

心血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000576

趋化因子 CXCL12/ 趋化因子受体 CXCR7 轴
与心血管疾病的相关性

涂小丽, 吴延庆

(南昌大学第二附属医院心血管内科, 南昌 330006)

【摘要】趋化因子 CXCL12 (chemokine CXCL12, CXCL12) 是一种能诱导细胞向高浓度方向定向运动的小分子多肽类物质, 研究表明其能够通过调节造血干细胞、祖细胞的归巢、迁移及动员至外周环境, 来保护组织在损伤刺激下的自我稳态。既往研究认为 CXCL12 的唯一受体是趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4), 但研究表明其还存在另一个受体: 趋化因子受体 7 (C-X-C chemokine receptor 7, CXCR7), 它是一个非典型趋化因子受体家族, 且不是通过激活 G 蛋白偶联受体而是通过与 β 抑制蛋白类相互作用, 调节 CXCL12 的生物利用率以及上调或者下调 CXCR4 介导的活性及信号通路。本文主要讨论 CXCR7 在细胞增殖、血管生成、及细胞迁移方面的作用, 以及其与心血管疾病之间的相关性。

【关键词】趋化因子 CXCL12; 趋化因子受体 7; 心血管疾病

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-01-15

Relevance of the chemokine CXCL12/CXCR7 axis in cardiovascular disease

Tu Xiaoli, Wu Yanqing

(Department of Cardiovasology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

【Abstract】Chemokine receptor CXCL12 is a small protein that mediates cell chemotaxis. Previous studies confirmed that chemokine receptor CXCL12 was a principal regulator of homing, migration and mobilization of haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells (EPCs) during steady-state homeostasis and injury. Once previously thought to interact exclusively with CXCR4, CXCL12 also binds to CXCR7 (recently renamed ACK3R), which belongs to an atypical chemokine receptor family whose members fail to activate G proteins but interact with β -arrestins, control the CXCL12 bioavailability, enhance or dampen CXCR4-mediated signaling and activity. Here we discuss the role of CXCR7 in cell proliferation, angiogenesis, and metastasis, with a focus on cardiovascular disease.

【Key words】chemokine CXCL12; C-X-C chemokine receptor 7; cardiovascular disease

趋化因子是一类能诱导细胞向高浓度趋化因子方向定向运动的小分子多肽类物质, 它们的结构及功能相似, 绝大多数在氨基酸序列上有 4 个保守的半胱氨酸, 且根据其 N 端半胱氨酸的数量及间距的不同分为 C-、CXC-、CC- 及 CX3C-4 类趋化因子^[1]。其中基质细胞衍生因子-1 (chemokine stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 也称趋化因子 CXCL12 (chemokine CXCL12, CXCL12) 是一个多效性的趋化因子, 其广泛表达于多种组织中, 如骨髓干细胞、内皮细胞、心脏、骨

骼肌、肝脏、脑组织以及肾实质细胞及成骨细胞^[2]; 是 1 种强有力的化学诱导物, 可诱导成熟与未成熟造血细胞的增殖与分化, 促进干细胞的增殖、生存及归巢, 参与多种病理生理过程如: 心脏及神经系统的发育、细胞凋亡及肿瘤发生、新生血管的生成、干细胞运动等^[3]。有研究表明 CXCL12 在心肌细胞的修复、血管再生以及心梗后左室功能的恢复中也发挥着重要作用。如在动脉粥样硬化模型小鼠中给予 CXCL12 药物治疗能够在不增加斑块的情况下增加平滑肌祖细胞的聚集从而提高粥样斑块的稳定性^[4], 此外 Trubelja 等^[5]在大鼠心梗后心肌病模型中发现生物工程合成的 SDF-1 α 类似物干预后能改善模型小鼠梗死区域的增加、胶原的沉积以及通过促进梗死区域的血管生成恢复梗死部位心肌细胞的性能来提高心脏功能。

既往研究认为 SDF-1 的唯一受体是趋化因子受体 4 (C-

作者介绍: 涂小丽, Email: 2295570892@qq.com,

研究方向: 心血管内科基础与临床。

通信作者: 吴延庆, Email: wuyanqing01@sina.com.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81260025、30800467)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150320.2157.007.html>

(2015-03-20)

X-C chemokine receptor 4, CXCR4); Balabanian 等^[6]于 2005 年发现 SDF-1 的另一个受体趋化因子受体 7 (C-X-C chemokine receptor 7, CXCR7) 也称非典型趋化因子受体 3, 本文将对 CXCL12/CXCR7 轴与心血管疾病的相关性作一综述。

1 CXCR7 的分子结构与生物学特性

1.1 CXCR7 的结构

趋化因子受体为 7 次跨膜受体, 由胞外 N 末端、胞内 C 末端以及 3 个胞内链和 3 个胞外链组成, 大多数受体都含 1 个胞内链偶联 G 蛋白, 介导配体激起的信号级联反应^[7]。CXCR7 与其他趋化因子受体一样, 属于 G 蛋白偶联受体家族, 其由 362 个氨基酸序列组成, 基因定位于人类染色体 2q37, 广泛分布于造血系统、心脏、血管内皮细胞、骨骼肌、肾脏、脑等组织^[8]。

1.2 非典型的 G 蛋白偶联受体

在哺乳动物中 CXCR7 的基因序列高度保守, 与 CXCR4 一样, CXCR7 可与配体 CXCL12 结合, 且亲和力比 CXCR4 约高十倍, 但 CXCR7 活化后却不会引起细胞内钙流的变化, 这是因为 CXCR7 缺乏位于第 2 环状结构区域 G 蛋白偶联受体的 DRYLAIV 保守序列, 使得 CXCR7 不能活化细胞内的 G 蛋白偶联信号通路^[9], 而是通过与 β 抑制蛋白结合, 激活细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERKs) 与蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 来调节细胞的生存与增值, 为非典型的趋化因子受体^[10-11]。此外, CXCR7 与 β 抑制蛋白结合后, 并不会送至溶酶体内降解, 而是通过脱泛素化机制使其重新至细胞表面再利用^[12]。

1.3 CXCR7 对趋化因子 CXCL12 的影响

CXCR7 主要通过两种途径来影响细胞 CXCL12 的生物学效应, 其一是调节细胞外 CXCL12 的浓度, 多数证据表明 CXCR7 具有清道夫受体的特性^[10]。其通过局部清除细胞外 CXCL12 建立起细胞外 CXCL12 的浓度梯度, 进而调节 CXCR4 介导的细胞迁移^[13], 特别是在白细胞及造血系统中, 可诱导白细胞及干细胞迁移至炎症或损伤部位, 如在 CXCR7 基因缺陷的小鼠中, 白细胞不能随浓度梯度迁移至局部受损区域^[14]。二是调节 CXCL12 单体与二聚体的平衡, 有证据表明 CXCL12 可以以单体及二聚体的形式分泌, 而 CXCR7 能通过优先整合 CXCL12 单体形式进而增加微环境中二聚体的比例, 但不管是单体还是二聚体的 CXCL12 都能够参与调节组织 CXCR4 信号通路及趋化性, 其效应也根据组织的不同发生变化。在正常乳腺癌细胞中, 二聚体可以促进 β 抑制蛋白 2 的聚集, 导致细胞的趋化作用^[15]。而在人类结肠癌细胞中, 单体 CXCL12 反而更能促进细胞的迁移、 β 抑制蛋白 2 的聚集以及细胞内钙反应, 但其中的具体机制却需要进一步的研究对其进行阐释^[16]。

1.4 CXCR7 与 CXCR4 的相互作用

既往研究表明 G 蛋白偶联受体为单聚体因子, 但近期发现 G 蛋白偶联受体也可形成同源或异质二聚体。如经生物荧光共振能量转移分析证实存在 CXCR4/CXCR7 受体形成的异质二聚体^[17], 且二聚体与 β 抑制蛋白的结合能够调控趋化因子依赖的细胞信号通路^[18]。一方面, CXCR4 与 CXCR7 的相互作用能活化 CXCR4 诱导的 G 蛋白偶联信号通路, 如 Hartmann 等^[19]发现 CXCR7 能激活 CXCR4 依赖的整合素蛋白的激活并促使 T 细胞黏附于内皮; 同时另一方面在人类神经母细胞瘤细胞中, CXCR7 可以阻碍 CXCR4/CXCL12 介导的趋化性以及肿瘤细胞的增殖及转移^[20]。因此有观点提出在细胞群体中不同细胞表达 2 种受体时可能会相互抑制它们的旁分泌效应, 而当它们在同一细胞表达时可以相互协调且更好的调节细胞信号通路^[21]。

2 CXCR7 与心血管疾病的相关性

在早期研究中发现终止 CXCR7 基因的表达可以导致围生期小鼠死亡率增加, Siervo 等^[22]终止小鼠 CXCR7 的表达可引发围生期小鼠严重的心血管造血系统疾病如: 房间隔缺损、部分膜性室间隔缺损、半月瓣重建障碍、主动脉瓣膜及肺动脉瓣膜增厚及狭窄等, 导致小鼠死亡率明显增加。深入探讨机制发现在 CXCR7 基因缺陷的小鼠中心内膜及间充质细胞的 Smad1/5/8 蛋白增加, 并进一步激活骨形态发生蛋白信号通路, 进而导致瓣膜间充质细胞增多, 瓣膜的狭窄^[23]。

而在成年的 APOE-/- 小鼠中, 条件性的 CXCR7 基因缺陷, 并给予损伤颈动脉及高脂饮食等干预措施后, 发现在受损的部位有明显的内膜增生及巨噬细胞的堆积, 考虑是因为下调 CXCR7 蛋白的表达能够导致更加严重的高脂血症, 诱导更多的单核细胞聚集, 加重病变; 而相反, 在动脉粥样硬化模型中, 给予 CXCR7 人工配体 CCX771 能够改善高脂血症诱导的血管损伤及斑块的形成, 这主要是因为 CXCR7 能提高脂蛋白脂肪酶活性及减少脂肪组织血管生成素相关蛋白的表达, 增加脂肪组织对极低密度脂蛋白的吸收, 改善高脂血症有关^[24]。

此外, Rath 等^[25]发现 CXCR7 在急性冠脉综合征患者血小板表面的表达升高, 并且与急性冠脉综合征病情的预后呈正相关, 其机制可能是因为血小板 CXCR7 的表达能够诱导祖细胞对心肌细胞的恢复及再生, 改善患者的左室射血分数。

据此考虑 CXCR7 不仅在心血管系统发育中起到作用, 同时也在心血管系统疾病的病理生理中也发挥着有效效应。

3 CXCR7 在心血管系统中保护作用机制

SDF-1 与 CXCR7 的相互作用是细胞信号通路激活的重要环节, 其保护心血管系统的主要机制如下。

3.1 CXCR7 的抗凋亡效应

细胞凋亡是许多心血管疾病如心肌梗死、动脉粥样硬化等疾病进展的重要因素,研究发现 CXCR7 参与了不同细胞的增殖与凋亡,如在缺氧环境刺激下,微血管的内皮细胞及肿瘤细胞 CXCR7 的转录与表达增加,并能通过磷酸化 ERK1/2 或 Akt 信号通路促进细胞的存活与生长^[26-27]。在棕榈酸酯诱导的心肌细胞凋亡实验中,SDF-1 与 CXCR7 的结合,能够磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase/p38 mitogen-activated protein kinase, AMPK/p38MAPK),调节下游白细胞介素-6 信号通路,进而保护心肌细胞抗凋亡;同时在糖尿病小鼠模型中,CXCR7 同样通过激活 AMPK/p38MAPK 信号通路对的心脏起到保护效应,抵抗高糖引起的氧化应激、心肌细胞凋亡以及心室重塑等^[28]。

血小板是一种参与组织及血管损伤修复、创伤修复及免疫防御等多种生物学效应的多功能细胞,其活化可以释放多种生物活性物质,促使其黏附、聚集,调节血管损伤及炎症,加重动脉粥样硬化的形成。前面有提及在急性冠脉综合征患者血小板表面的 CXCR7 表达是与预后呈正相关的,进一步观察发现这与 CXCR7 调节其配体 CXCL12 的水平促进心肌细胞功能恢复相关,而 CXCL12 诱导其下游 ERK1/2 及亲环素蛋白 A 的活化,能够调节 CXCR4 与 CXCR7 易位至血小板表面,从而调节血小板的抗凋亡活性^[29]。此外,血小板来源的巨噬细胞移动抑制因子也可以上调血小板表面 CXCR7 蛋白的表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,延迟血小板的存活以及减少磷脂酰丝氨酸的暴露而调节血栓形成过程^[30],这些对于改善斑块的形成及稳定以及动脉粥样硬化疾病的发展都有重要作用。

心肌细胞、内皮细胞及血小板等的损伤在心血管疾病中都发挥着重要的作用,而综上所述发现上调 CXCR7 的表达能够保护这些细胞功能,阻止凋亡,说明了 CXCR7 在心血管疾病中起到保护效应。

3.2 CXCR7 促进内皮修复及新生血管的形成

内皮功能紊乱是动脉粥样硬化的起始环节及关键点,在动脉粥样硬化病变中,内皮祖细胞迁移至损伤部位促进内皮的修复及新生血管的形成,进而防止动脉粥样硬化的进展。内皮祖细胞的游出迁移促进的血管新生,CXCR7 高表达于内皮祖细胞,能够调节 CXCL12 介导的内皮祖细胞的黏附、迁移、增殖及管腔形成^[31];Zhang 等^[32]发现,在高血压患者循环中 CXCR7 的水平较正常人降低,而下调 CXCR7 的表达可以激活其下游机制 p38 MAPK 信号通路,诱导内皮祖细胞 caspase-3 的表达,进而抑制高血压患者内皮祖细胞的黏附及增殖,损伤内皮祖细胞对高血压患者损伤内皮的修复作用。

此外,在体外内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的血管生成模型的研究中,CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-

1 介导 EPCs 参与血管生成的过程中发挥着不完全一致却又缺一不可的作用。CXCR7 和 CXCR4 共同参与调节 EPCs 增殖、黏附、掺入基质、跨内膜转移和形成血管样结构形成的过程,其中 SDF-1 通过与受体 CXCR4 相互作用参与 EPCs 趋化迁移过程中,而 SDF-1 调节 EPCs 在应激条件下的存活能力仅是通过与受体 CXCR7 的相互作用而实现的。表明 CXCR7 在 EPCs 归巢和血管生成的过程中发挥着重要的作用,可能是血管生成相关疾病治疗又一新的作用靶点^[33]。

综上所述,在心血管疾病过程中,SDF-1/CXCR7 能促进新生血管形成、改善心肌梗死后的心脏功能,促进缺血心肌细胞的存活,对心脏具有保护作用;并促进损伤内皮的修复。因此对它的深入研究将为心血管疾病的治疗提供新的方向,是一个极具吸引力的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Doring Y, Pawig L, Weber C, et al. The CXCL12/CXCR4 chemokine ligand/receptor axis in cardiovascular disease[J]. *Front Physiol*, 2014(5): 212.
- [2] Duda DG, Kozin SV, Kirkpatrick ND, et al. CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anti-cancer therapies? [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2074-2080.
- [3] Rankin SM. Chemokines and adult bone marrow stem cells [J]. *Immunol Lett*, 2012, 145 (1-2): 47-54.
- [4] Akhtar S, Gremse F, Kiessling F, et al. CXCL12 promotes the stabilization of atherosclerotic lesions mediated by smooth muscle progenitor cells in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 679-686.
- [5] Trubelja A, MacArthur JW, Sarver JJ, et al. Bioengineered stromal cell-derived factor-1 α analogue delivered as an angiogenic therapy significantly restores viscoelastic material properties of infarcted cardiac muscle [J]. *J Biomech Eng*, 2014, 136(8): 4501-4505.
- [6] Balabanian K, Lagane B, Infantino S, et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35760-35766.
- [7] Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology [J]. *Immunity*, 2009, 31(5): 711-721.
- [8] Bachelier F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, et al. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 66(1): 71-79.
- [9] Graham GJ, Locati M, Mantovani A, et al. The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors [J]. *Immunol Lett*, 2012, 145 (1-2): 30-38.
- [10] Rajagopal S, Kim J, Ahn S, et al. Beta-arrestin- but not G protein-mediated signaling by the decoy receptor CXCR7 [J]. *Proc Natl Acad Sci*

- U S A, 2010, 107(2): 628–632.
- [11] Kumar R, Tripathi V, Ahmad M, et al. CXCR7 mediated G α independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells[J]. Cell Immunol, 2012, 272(2): 230–241.
- [12] Marchese A, Trejo J. Ubiquitin-dependent regulation of G protein-coupled receptor trafficking and signaling[J]. Cell Signal, 2013, 25(3): 707–716.
- [13] Naumann U, Cameroni E, Pruenster M, et al. CXCR7 functions as a scavenger for CXCL12 and CXCL11[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9175.
- [14] Berahovich RD, Zabel BA, Lewen S, et al. Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels[J]. Immunology, 2014, 141(1): 111–122.
- [15] Ray P, Lewin SA, Mihalko LA, et al. Secreted CXCL12 (SDF-1) forms dimers under physiological conditions[J]. Biochem J, 2012, 442(2): 433–442.
- [16] Drury LJ, Ziarek JJ, Gravel S, et al. Monomeric and dimeric CXCL12 inhibit metastasis through distinct CXCR4 interactions and signaling pathways[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(43): 17655–17660.
- [17] Percherancier Y, Berchiche YA, Slight I, et al. Bioluminescence resonance energy transfer reveals ligand-induced conformational changes in CXCR4 homo- and heterodimers[J]. J Biol Chem, 2005, 280(11): 9895–9903.
- [18] Kramp BK, Sarabi A, Koenen RR, et al. Heterophilic chemokine receptor interactions in chemokine signaling and biology[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5): 655–663.
- [19] Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolsky R, et al. A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells[J]. J Leuk Biol, 2008, 84(4): 1130–1140.
- [20] Liberman J, Sartelet H, Flahaut M, et al. Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43665.
- [21] Freitas C, Desnoyer A, Meuris F, et al. The relevance of the chemokine receptor ACKR3/CXCR7 on CXCL12-mediated effects in cancers with a focus on virus-related cancers[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(3): 307–316.
- [22] Sierro F, Biben C, Martinez-Munoz L, et al. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(37): 14759–14764.
- [23] Yu S, Crawford D, Tsuchihashi T, et al. The chemokine receptor CXCR7 functions to regulate cardiac valve remodeling[J]. Dev Dyn, 2011, 240(2): 384–393.
- [24] Li X, Zhu M, Penfold ME, et al. Activation of CXCR7 limits atherosclerosis and improves hyperlipidemia by increasing cholesterol uptake in adipose tissue[J]. Circulation, 2014, 129(11): 1244–1253.
- [25] Rath D, Chatterjee M, Borst O, et al. Expression of stromal cell-derived factor-1 receptors CXCR4 and CXCR7 on circulating platelets of patients with acute coronary syndrome and association with left ventricular functional recovery[J]. Eur Heart J, 2014, 35(6): 386–394.
- [26] Esencay M, Sarfraz Y, Zagzag D. CXCR7 is induced by hypoxia and mediates glioma cell migration towards SDF-1 α [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 313–347.
- [27] Liu Y, Carson-Walter E, Walter KA. Chemokine receptor CXCR7 is a functional receptor for CXCL12 in brain endothelial cells[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103938.
- [28] Zhao Y, Tan Y, Xi S, et al. A novel mechanism by which SDF-1 β protects cardiac cells from palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis via CXCR7 and AMPK/p38 MAPK-mediated interleukin-6 generation[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2545–2558.
- [29] Chatterjee M, Seizer P, Borst O, et al. SDF-1 α induces differential trafficking of CXCR4–CXCR7 involving cyclophilin A, CXCR7 ubiquitination and promotes platelet survival[J]. FASEB J, 2014, 28(7): 2864–2878.
- [30] Chatterjee M, Borst O, Walker B, et al. Macrophage migration inhibitory factor limits activation-induced apoptosis of platelets via CXCR7-dependent akt signaling[J]. Circ Res, 2014, 115(11): 939–949.
- [31] Dai X, Tan Y, Cai S, et al. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(6): 1299–1309.
- [32] Zhang XY, Su C, Cao Z, et al. CXCR7 upregulation is required for early endothelial progenitor cell-mediated endothelial repair in patients with hypertension[J]. Hypertension, 2014, 63(2): 383–389.
- [33] Yan X, Cai S, Xiong X, et al. Chemokine receptor CXCR7 mediates human endothelial progenitor cells survival, angiogenesis, but not proliferation[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(4): 1437–1446.

(责任编辑: 关蕴良)