

内分泌腺疾病及代谢病文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001834

SDF-1 促进糖尿病溃疡创面血管新生

袁娜¹, 张娴¹, 杨丹¹, 李彦林², 韩睿¹

(昆明医科大学第一附属医院 1. 内分泌二科; 2. 运动医学科, 昆明 650032)

【摘要】随着糖尿病发病率的逐年增长,糖尿病溃疡的关注度也在不断攀升。近年研究发现,基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)可以通过动员多种细胞因子促进血管新生,在糖尿病溃疡的愈合中发挥重要作用,其靶向治疗为糖尿病足等慢性溃疡治疗提供了新方向。本文主要就 SDF-1 与糖尿病溃疡创面血管新生的研究作一综述。

【关键词】糖尿病溃疡;基质细胞衍生因子-1;骨髓间充质干细胞;血管内皮生长因子;内皮祖细胞;二肽基肽酶 4 抑制剂;血管生成

【中图分类号】R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-07-29

SDF-1 promotes diabetic ulcer wound angiogenesis

Yuan Na¹, Zhang Xian¹, Yang Dan¹, Li Yanlin², Han Rui¹(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Sports Medicine,
The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】As the number of people with diabetes climbs, the attention on diabetic ulcers is also rising. In recent years, the studies have shown that the stromal cell derived factor-1 (SDF-1) axis in the migration of transplanted angiogenesis mobilized by varied cytokine plays an important role in the healing of diabetic ulcers, and its target treatment provides a new way to chronic ulcers such as diabetic foot. Researches on SDF-1 and angiogenesis in diabetic ulcer wound are mainly reviewed in this article.

【Key words】diabetic ulcers; stromal cell derived factor-1; bone marrow stromal cells; vascular endothelial growth factor; endothelial progenitor cells; dipeptidyl peptidase-4; angiogenesis

慢性非愈合性溃疡是糖尿病患者面临的重要临床问题,也是造成糖尿病非外伤性截肢的最主要原因。糖尿病溃疡年发病率为 0.5%~3.0%,截肢率达 7%~20%。其中,足部溃疡是一个可预防的并发症。基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)与其受体趋化因子受体-4(chemokine receptor-4, CXCR4)构成的信号轴,能介导血液中的炎症细胞与血管内皮细胞黏附并向血管内膜下迁移,从而发挥生物学效应。其对溃疡愈合的作用已有研究证实,故利用 SDF-1 治疗糖尿病溃疡成为目前一个新的研究热点。本文从以下几

个方面进行介绍。

1 SDF-1 的结构及主要生理功能

1.1 SDF-1 的结构

SDF-1 由染色体 10q11.1 上的 267 bp 编码序列组成,隶属于趋化家族 CXC 的新成员,目前发现有 SDF-1 α 、SDF-1 β 及 SDF-1 γ 3 种亚型。SDF-1 的多种生物活性主要通过 CXCR4 来介导。CXCR4 是 SDF-1 在哺乳动物中结合最密切的受体,集中表达在造血干细胞、内皮祖细胞及间充质干细胞的表面,被认为与血管新生、免疫反应及器官生成等有关。CXCR4 具有 7 次穿膜结构,是由 352 个氨基酸组成的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)。胞内 C 端、胞外 N 端、胞内及胞外环各 3 个构成其独特的结构, SDF-1 首先与 CXCR4 的 N 端结合,形成二聚体后,发生空间结构的改变与内化,再和体内的第二胞外环 ECL2 相互作用,激活下游的众多信号通路,从而使细胞发生趋化、运动、黏附、分泌及血管生成等多种生物学效应。

作者简介:袁娜, Email: 750419168@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症的临床与分子遗传学研究。

通信作者:韩睿, Email: hanrui_201207@163.com。

基金项目:云南省高层次卫生与人才培养资助项目(编号: D-201625); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才资助项目(编号: 2017HB045); 云南省卫计委资助项目(编号: 2016NS041, 2017NS041, 2018NS0123)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180905.1755.008.html>
(2018-09-07)

1.2 SDF-1 的主要生理功能

SDF-1 是参与调节组织与器官损伤修复的关键趋化因子。它对多种炎性细胞及间充质干细胞均具有强烈的趋化作用,可以动员循环血液里的造血祖细胞迁移或归巢。SDF-1 对血管生成的调节作用通常分 2 步完成:首先趋化、动员血管前期细胞到达血管新生部位;其次促进邻近血管内皮细胞向刺激方向迁移、增殖并形成管样结构。Segem 等^[1]研究发现,将 SDF-1 注入鼠缺血损伤部位后能够增加该部位的血液流动,表明 SDF-1 可以促进缺血组织血管生成。此外,SDF-1 能够刺激损伤区域神经干细胞的增殖,进一步迁移、分化为神经元,促进损伤组织神经的修复,而过表达或基因沉默的 CXCR4 能影响神经干细胞的迁移^[2]。李伟等^[3]利用骨髓移植联合 SDF-1 局部多点注射明显改善了糖尿病大鼠周围神经病变。作为一种较其他趋化因子或炎症蛋白高出近 10 倍活性的趋化因子,SDF-1 能诱导活化的免疫细胞紧密黏附并到达炎症部位,介导局部免疫及炎症修复作用^[4]。毋庸置疑,糖尿病血管性病变与骨关节病有必然的联系,其机制可能是血管性病变会使关节处局部组织血液灌注不足,从而引起骨关节的缺血性坏死。此外,绝大多数糖尿病患者合并有周围神经病变。故也有报告称,SDF-1/CXCR4 轴在加强炎症反应的基础上,通过破坏血管重建、损伤周围神经修复等增加糖尿病骨性关节炎发病率^[5]。

由于 SDF-1 在血管重生、神经修复等方面具有丰富的生理学作用,其对糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病心血管病变及糖尿病溃疡等慢性糖尿病并发症的影响也被日渐发掘^[6]。

2 糖尿病溃疡是糖尿病常见慢性并发症

糖尿病溃疡是指肢体神经异常和不同程度周围血管病变相关的感染和(或)深层组织破坏,其中以糖尿病足溃疡最为多见。作为糖尿病最严重和治疗费用最多的慢性并发症之一,糖尿病溃疡具有极高的发病率和死亡率。长期持续高血糖及血脂代谢紊乱状态下所导致的血管神经病变及晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)堆积,以及各类细胞、因子的减少直接影响伤口的愈合。此外,糖尿病溃疡创面 miRNA 表达的异常及深层靶点基因的改变会造成局部炎症细胞持续高反应、成纤维细胞增殖受限及新生血管障碍等。创面基质中血管新生的速度与质量在糖尿病溃疡愈合的过程中处于核心地位。

3 SDF-1 促进糖尿病溃疡创面血管新生

溃疡创面的愈合离不开新鲜肉芽组织的形成和上皮化过程,成纤维细胞增殖和新生血管的生成是肉芽组织形成的基本要素。周围血管的破坏和新生血管的再生困难是造成糖

尿病溃疡创面难以愈合的前提。充足的血液循环可以为溃疡的愈合提供更多的营养物质和免疫细胞。血管新生即基底膜降解,血管内皮细胞的激活、增殖、迁移、再重建形成新的血管和血管网,这一极其复杂的过程需要大量的转录因子、细胞因子等协同工作。糖尿病溃疡属于缺血缺氧性疾病,在创面愈合时,由于弥散供氧受到限制,众多因子稳定性和活性降低,血管生成受碍^[7]。既往研究显示,SDF-1 是参与新生血管形成的必要条件^[8-9]。

3.1 SDF-1 募集骨髓间充质干细胞参与血管新生

骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells,BMSCs)是中胚层发育的非造血干细胞,具有自我复制和多向分化潜能,可分化为脂肪、软骨、骨、肌肉、肌腱、神经、肝、心肌和胰岛 β 细胞等多种组织细胞结构。当组织缺血受损时,BMSCs 主要通过归巢到受损部位进行分化而增加糖尿病伤口的愈合^[10]。BMSCs 促进血管新生有 2 条途径:一方面通过整合于受损血管内皮上,直接分化成熟为新血管;另一方面 BMSCs 表面大量微绒毛突起提示其具有较强的蛋白质合成能力,是能够分泌多种生长因子、趋化因子及炎症介质的结构基础,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)、SDF-1 等,这对于多种干细胞类型的归巢和迁移及促进新生血管形成和细胞增殖至关重要^[11]。一定水平的 SDF-1 能使 BMSCs 维持稳定的数量和功能。糖尿病溃疡患者由于 SDF-1 不同程度的下降使 BMSCs 发生入血障碍,阻碍新生血管的生成及血管内膜的修复^[12]。王玉兰等^[13]的试验证明,SDF-1 对 BMSCs 的迁移作用具有明显的浓度依赖性。用 SDF-1 和 CXCR4 相互作用以及基因克隆技术来构建 CXCR4 过度表达 BMSCs,发现 SDF-1 的高度表达增强了 BMSCs 对伤口表面的迁移,从而加速修复受损组织^[14]。此外,在糖尿病动物皮肤创面模型中,将 BMSCs 移植到伤口区域,促进了伤口的上皮化,使用 AMD3100 的预先调节则显著抑制 BMSCs 转移到创伤区,从而抑制伤口的愈合^[15-16]。这些研究足以说明,利用 SDF-1 诱导 BMSCs 向损伤部位迁移、促进糖尿病溃疡愈合,是一个很有前景的方向。

3.2 SDF-1 协同 VEGF 参与血管新生

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,能直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,诱导体内血管新生。糖尿病足溃疡的临床研究证实,VEGF 能够有效促进肉芽组织中血管生成,缩短溃疡愈合时间^[17]。SDF-1 和 VEGF 均属于促进血管生成的关键因子,有效地促进 VEGF 的表达可以刺激 SDF-1 诱导的血管生成。VEGF 能作用于内皮细胞表面,当 SDF-1 在刺激内皮细胞中 VEGF 表达的同时,VEGF 也可使 CXCR4 浓度上调进而加强内皮细胞对 SDF-1 的应答^[18]。SDF-1 亦可通过 PI3K/Akt/eNOS 传导路径协同 VEGF 合成,增加损伤组织局部血流、修复损伤内皮、诱导血管新生^[19]。SDF-1 与 VEGF 构成的

协同通路在糖尿病溃疡愈合中为血管新生发挥了独特的功能,也为研究溃疡愈合提供了新方向。

3.3 SDF-1 动员内皮祖细胞参与血管新生

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)作为血管内皮细胞的前体细胞,在组织缺血或受损时从骨髓动员到外周血,增殖分化为成熟内皮细胞,显著改善缺血部位的血流灌注和毛细血管密度^[20]。在糖尿病溃疡状态下,EPCs 的数量较正常溃疡减少,已在糖尿病猪创伤模型中验证这一结论。Transwell 实验检测 SDF-1 可显著诱导 EPCs 的迁移。首先 SDF-1 与 EPCs 表面的 CXCR4 受体结合,通过活化一系列信号传导通路,动员 EPCs 归巢到缺血部位,从而促进缺血组织的血管新生。归巢到缺血部位的 EPCs 一方面通过自身增殖分化形成新的血管;另一方面通过旁分泌效应分泌 VEGF、bFGF 等细胞生长因子作用于溃疡组织。在急性高血压脑缺血实验中,已验证在 VEGF 和 SDF-1 的协同刺激下,通过调节 EPCs 的迁移和分化,促进脑出血患者的血管新生和修复^[21]。此外,SDF-1 通过调节 PI3/AKT-eNOS 和 ROS 途径,增强一氧化氮生物利用度,促进 EPCs 增殖和集落形成,从而改善糖尿病患者内皮细胞功能障碍,加速血管新生^[19]。李晓庆^[22]研究发现,解毒通脉方提高了外周血中 SDF-1 的含量,促进 EPCs 动员,加速了糖尿病足溃疡患者的愈合。利用 SDF-1 促进 EPCs 的定向增殖能力,为临床利用 SDF-1 和 EPCs 联合治疗溃疡愈合提供了可行性证据。

3.4 SDF-1 介导二肽基肽酶 4 抑制剂参与血管新生

二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP-4 抑制剂)又被称为 T 细胞表面抗原 CD26,是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶。一直以来,DPP-4 因其能够抑制胰高血糖素样-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)的灭活,提高内源性 GLP-1 和 GIP 的水平,促进胰岛 β 细胞释放胰岛素,同时抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,进而提高胰岛素水平,达到降低血糖的作用。DPP-4 抑制剂在肾脏及心血管系统中的影响早已被证实^[23-25]。在缺血性心脏组织中,DPP-4 抑制剂作为介导趋化因子 SDF-1 酶促加工的重要蛋白酶,对心血管生理学和疾病产生了极其重要的影响^[26]。在急性心肌梗死模型中,验证了 DPP-4 抑制剂在缺血区周围的上调可能增强 SDF-1 的生物活性而减少梗死面积^[27]。随着 DPP-4 抑制剂被广泛认知,发现 DPP-4 抑制剂不止对 GLP-1 有特定作用,还能通过多种趋化因子和细胞因子参与免疫反应,包括趋化因子 SDF-1^[28]。有研究发现,DPP-4 抑制剂在糖尿病溃疡中也发挥了一定的作用。Baticic 等^[29]在野生型小鼠和 DPP-4 缺乏小鼠的背面制备创面,发现 DPP-4 缺乏小鼠创面愈合情况明显优于野生型小鼠,可能是 DPP-4 通过影响细胞黏附、迁移、凋亡和细胞外基质降解等,从而影响创面愈合。缺氧环境下,代偿性 DPP-4 抑制剂的增加可导致局部 SDF-1 表达增加,SDF-1 可增加胰岛 β 细胞的存活率,通过旁分泌作用促进

胰岛 α 细胞分泌 GLP-1,进而通过增强免疫反应活性参与溃疡愈合的过程。Haverslag 等^[30]指出,DPP-4 抑制剂可保护 SDF-1 增加单核细胞外渗,加速受损组织的血流灌注恢复。Long 等^[31]通过细胞实验及糖尿病小鼠模型证实,DPP-4 抑制剂可直接诱导糖尿病溃疡创面角化细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT),同时可通过增强纤维母细胞的 SDF-1 表达,间接驱动 EMT,从而促进角质细胞迁移,改善糖尿病小鼠溃疡的愈合。

4 展 望

糖尿病溃疡是一种缺血缺氧性疾病,因受损部位多因子的缺乏造成组织再生障碍,目前已成为危及生命健康的杀手之一。受损部位新生血管重生是促进糖尿病溃疡愈合的关键环节。SDF-1 通过募集、协同各类因子参与血管新生,成为糖尿病溃疡治疗的新靶点。如何在糖尿病溃疡创面有效提升 BMSCs、VEGF、EPCs 的数量及纯度,以及如何最大效益使用降糖药物如 DPP-4 抑制剂等来优化糖尿病溃疡的治疗是未来研究的热点。然而,SDF-1 在糖尿病溃疡发展各阶段的生物安全性及药效分析,是否有导致创面角化上皮细胞恶变的风险,以及基因调控机制等方面的疑问还需进一步深入探讨,从而更好地为糖尿病溃疡等组织损伤的再生修复提供新的治疗策略和手段。

参 考 文 献

- [1] Segem VF, Revin V, Wu W, et al. Protease-resistant stromal cell-derived factor-1 for the treatment of experimental peripheral artery disease[J]. Circulation, 2011, 123(12): 1306-1315.
- [2] 范文涛. 地黄饮子介导 SDF-1/CXCR4 信号通路促脑缺血后内源性神经干细胞移行的研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2014.
- [3] 李 伟. 自体骨髓移植联合 SDF-1a 局部注射对糖尿病周围神经病变的影响[D]. 武汉:华中科技大学, 2013.
- [4] 朱晓津, 方朝晖. SDF-1 及受体 CXCR4 与糖尿病血管病变的研究概述[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(8): 743-745.
- [5] 余锦雯, 韩 睿. SDF-1/CXCR4 轴与糖尿病伴骨性关节炎的研究现状[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(19): 2929-2932.
- [6] Hernandez SL, Gong JH, Chen L, et al. Characterization of circulating and endothelial progenitor cells in patients with extreme-duration type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2193-2201.
- [7] 李启芳, 王祥瑞. HIF-1 α 和 HIF-2 α 对基因表达的调控[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(5): 447-449.
- [8] Yu N, Zhang Z, Chen P, et al. Tetramethylpyrazine (TMP), an active ingredient of Chinese herb medicine Chuanxiong, attenuates the degeneration of trabecular meshwork through SDF-1/CXCR4 axis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): 1-19.
- [9] Ascione R, Rowlingson J, Avolio E, et al. Migration towards SDF-

- 1 selects angiogenin-expressing bone marrow monocytes endowed with cardiac reparative activity in patients with previous myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):53.
- [10] Gu C, Huang S, Gao D, et al. Angiogenic effect of mesenchymal stem cells as a therapeutic target for enhancing diabetic wound healing[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(2):88-93.
- [11] Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, et al. Role of SDF-1/CXCR4 system in survival and migration of bone marrow stromal cells after transplantation into mice cerebral infarct[J]. *Brain Res*, 2007, 1183:138-147.
- [12] Albiero M, Poncina N, Ciciliot S, et al. Bone marrow macrophages contribute to diabetic stem cell mobilopathy by producing oncostatin M[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8):2957-2968.
- [13] 王玉兰, 何晓梅, 唐薇, 等. 基质细胞衍生因子-1 α /CXCR4/CXCR7 轴对骨髓间充质干细胞迁移的影响[J]. *解剖学报*, 2014, 45(5):639-645.
- [14] Yang DZ, Sun SJ, Wang ZG, et al. Stromal cell-driven factor-1 receptor CXCR4-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells accelerate wound healing by migrating into skin injury areas[J]. *Cell Reprogram*, 2013, 15(3):206-215.
- [15] Nishimura Y, Li M, Qin GJ, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 accelerates impaired wound healing in diabetic mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(301):710-720.
- [16] Hu C, Yong X, Li C, et al. CXCL12/CXCR4 axis promotes mesenchymal stem cell mobilization to burn wounds and contributes to wound repair[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(1):427-434.
- [17] 周丽华, 陈清华, 陈宗存, 等. 自体富血小板凝胶联合封闭负压引流术治疗糖尿病足溃疡的效果观察[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(6):131-134.
- [18] 黄礼彬, 韩晓丽, 徐国兴. SDF-1/CXCR4 与眼部新生血管性疾病的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2008, 8(4):791-793.
- [19] Cao W, Cui J, Li S, et al. Crocetin restores diabetic endothelial progenitor cell dysfunction by enhancing NO bioavailability via regulation of PI3K/AKT-eNOS and ROS pathways[J]. *Life Sci*, 2017, 181:9-16.
- [20] Wang X, Yu YL, Li MZ, et al. EPCs enhance angiogenesis in renal regeneration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):44941-44949.
- [21] 黎柏源, 王茜云, 赵永博, 等. VEGF 和 SDF-1 的协同作用对内皮细胞增殖和迁移的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 11(16):2049-2053.
- [22] 李晓庆. 解毒通脉方对糖尿病足溃疡内皮祖细胞的干预作用及其机制的探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [23] Tsuprykov O, Ando R, Reichetzedder C, et al. The dipeptidyl peptidase inhibitor linagliptin and the angiotensin II receptor blocker telmisartan show renal benefit by different pathways in rats with 5/6 nephrectomy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5):1049-1061.
- [24] Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6):2120-2131.
- [25] Shah Z, Kampfrath T, Deilüis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis[J]. *Circulation*, 2011, 124(21):2338-2349.
- [26] Kanki S, Segers VF, Wu W, et al. Stromal cell-derived factor-1 retention and cardioprotection for ischemic myocardium[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(4):509-518.
- [27] Zhong JX, Rajagopalan S. Dipeptidyl peptidase-4 regulation of SDF-1/CXCR4 axis: implications for cardiovascular disease[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:477.
- [28] Hoher B, Reichetzedder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP-4 inhibitors from preclinical development to clinical research[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1):65-84.
- [29] Baticic PL, Pernjak PE, Detel D, et al. Involvement of DPP IV/CD26 in cutaneous wound healing process in mice[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(1):25-40.
- [30] Haverslag RT, de Groot D, Grundmann S, et al. CD26 inhibition enhances perfusion recovery in ApoE^{-/-} Mice[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(1):21-28.
- [31] Long M, Cai L, Li W, et al. DPP-4 inhibitors improve diabetic wound healing via direct and indirect promotion of epithelial-mesenchymal transition and reduction of scarring[J]. *Diabetes*, 2018, 67(3):518-531.

(责任编辑:唐秋姗)