

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180407

SDF-1 α /CXCR4 信号通路在颅内动脉瘤中的研究进展

闫亚洲, 唐海双, 黄清海*

海军军医大学附属长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] 颅内动脉瘤发生的机制未明,可能与血管内皮损伤、内皮炎症反应、血管平滑肌异常、细胞外基质重构、细胞凋亡及血管壁缺失等有关。基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)及其受体 CXCR4 在机体炎症、血管形成、免疫、造血、神经发生等多种生物学过程中发挥重要的作用。SDF-1 α /CXCR4 轴对炎性细胞具有趋化作用,能促进动脉瘤壁滋养血管生成,促进原始细胞或祖细胞归巢,而这些过程与颅内动脉瘤的形成、发展、破裂及修复等密切相关。

[关键词] SDF-1 α /CXCR4; 颅内动脉瘤; 炎性细胞; 内皮祖细胞; 血管平滑肌细胞

[中图分类号] R 739.41 **[文献标志码]** A

Research progress of SDF-1 α /CXCR4 signaling pathway in intracranial aneurysm

YAN Ya-zhou, TANG Hai-shuang, HUANG Qing-hai*

Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The mechanism of the development of intracranial aneurysm is not clear, which is possibly related to endothelial injury, endothelial inflammation, vascular smooth muscle abnormality, extracellular matrix remodeling, cell apoptosis and vascular wall loss. Stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) and its receptor CXCR4 play important roles in many biological processes such as inflammation, angiogenesis, immunity, hematopoiesis, and neurogenesis. SDF-1 α /CXCR4 signaling axis exerts chemotactic effect on inflammatory cells, which could promote the angiogenesis of nourishing blood vessel in the aneurysm walls, and accelerates the homing of primordial or progenitor cells, and these are closely related to the formation, development, rupture, and repair of intracranial aneurysm.

[Key Words] SDF-1 α /CXCR4; intracranial aneurysm; inflammatory cell; endothelial progenitor cell; vascular smooth muscle cell

颅内动脉瘤是常见的脑血管疾病,而蛛网膜下腔出血的主要病因为颅内动脉瘤破裂。动脉瘤是动脉壁的局部异常突起,一旦破裂,易导致患者死亡或致残。目前认为,颅内动脉瘤发病率约为3%,动脉瘤破裂后30 d死亡率达45%,中重度残疾率达30%^[1]。颅内动脉瘤发生机制包括内皮损伤、内皮炎症反应、血管平滑肌异常、细胞外基质重构、细胞凋亡及血管壁缺失等。有功能研究^[2]表明,基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)与其受体 CXCR4 在机体炎性细胞的趋化、血管形成、造血、神经发生等多种生物学过程中发挥着重要作用。这些生理病理过程与动脉瘤的生长、破裂有密切关系。本文就 SDF-1 α 及其受体 CXCR4 与颅内动脉瘤的关系作一综述。

1 SDF-1 α /CXCR4 信号通路概述

趋化因子是一类结构相似的对某些细胞有定向趋化作用的小分子蛋白质,通过与7次跨膜的G蛋白偶联受体相结合而发挥作用。根据趋化因子N端2个半胱氨酸(Cys)的位置状态,将其分为4个亚类:C3XC类(插入3个氨基酸残基)、CXC类(插入1个氨基酸残基)、CC类(不插入氨基酸残基)和C(N端只有1个Cys)类。趋化因子受体按照其相应的配体分为C3XCR、CXCR、CCR、CR^[3]。趋化因子受体由包含大约350个氨基酸的单个多肽链组成。趋化因子受体信号转导通路包括:(1)G蛋白依赖通路,信号蛋白如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、磷脂酶A2和D、多种酪氨酸激酶及丝裂原活化蛋白

[收稿日期] 2018-04-19 **[接受日期]** 2018-12-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81771264),国家重点研发项目(2016YFC1300700)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81771264) and National Key R&D Program of China (2016YFC1300700)。

[作者简介] 闫亚洲,硕士生,住院医师。E-mail: 1164767669@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161784; E-mail: ocinhqh@163.com

激酶(MAPK)等;(2)非G蛋白依赖通路,信号蛋白如非典型趋化因子受体(atypical chemokine receptor, ACKR)^[4]。

SDF-1属于CXC类趋化因子,在体内的形式主要为SDF-1 α 和SDF-1 β ,以SDF-1 α 为主。SDF-1 α 主要表达于骨髓、肺、淋巴结、心脏、胸腺和肝脏,在皮肤和小肠中也有表达。CXCR4属于CXCR类趋化因子受体,是趋化因子SDF-1 α 的特异性受体。SDF-1 α /CXCR4轴可促进多条信号通路的激活,包括Ras-MAPK、PI3K-AKT-mTOR、Jak2/Jak3-STAT2/STAT4、PLC β /PLC γ 2、NF- κ B、JNK/p38 MAP,同时抑制腺苷酸环化酶和随后环磷酸腺苷(cAMP)的形成^[5],进而影响细胞的趋化、运动、黏附、分泌,血管生成、生长等生物学行为。组织损伤出现时,细胞因子产生增多,进而引起SDF-1 α 表达增加,不断召集原始细胞或祖细胞,促进受损组织再生、修复,同时可促进炎症因子在损伤部位的浸润。

2 SDF-1 α /CXCR4轴对于炎症细胞的趋化作用

炎症反应在颅内动脉瘤的发生、发展和破裂中发挥着重要作用。在颅内动脉瘤发生过程中,血流动力学的改变能激活血管壁炎症因子,引发血管壁炎症级联反应,导致血管内皮细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)功能障碍。同时,炎症细胞,尤其是巨噬细胞浸润并分泌酶类,逐渐使血管壁变得薄弱而形成动脉瘤^[6]。一项关于未破裂动脉瘤瘤壁的异常高分辨率磁共振强化影像的研究^[7]显示,未破裂动脉瘤的大小和不规则形态与瘤壁异常强化具有显著的相关性,说明未破裂动脉瘤的形态学特征与瘤壁内的炎症反应密切相关。组织病理学分析显示,与未破裂的颅内动脉瘤相比,破裂动脉瘤中白细胞浸润更加显著,且动脉瘤壁的脆性与炎症细胞浸润的程度显著相关^[8]。由此得出,炎症细胞浸润动脉瘤壁、细胞外基质降解及瘤壁结构完整性的缺失都与动脉瘤破裂有关。在人颅内动脉瘤标本中也发现了补体的活化,与未破裂的动脉瘤相比,破裂动脉瘤的瘤壁中有更大程度的补体激活^[9],支持炎症参与动脉瘤退变和破裂的理论。瘤壁内新生的滋养血管被认为是炎症细胞(如巨噬细胞)进入病变部位的通道。目前,有学者^[6]提出了动脉瘤生长和破裂的机制:(1)动脉瘤瘤壁滋养血管生成;(2)炎症细胞通过动

脉瘤瘤壁的滋养血管进行浸润;(3)动脉瘤瘤壁的细胞外基质在炎症细胞分泌的蛋白酶作用下变性,导致动脉瘤壁脆性增加和结构完整性丧失。

SDF-1 α 作为趋化因子,在血管生成和炎症级联反应激活中起重要作用^[10]。在动脉瘤瘤壁内,SDF-1 α 能促进滋养血管的生成、炎症细胞的迁移和增殖,进而促进颅内动脉瘤的发展和破裂^[11]。Hoh等^[11]通过对人动脉瘤以及小鼠颈动脉瘤和颅内动脉瘤模型的研究发现,SDF-1在人脑动脉瘤、小鼠颈动脉瘤和小鼠颅内Willis环动脉瘤中均有表达;动脉瘤的形成促使血液循环中的祖细胞表达CXCR4;体外实验证实,SDF-1 α 能促进内皮细胞和巨噬细胞的迁移,并促进内皮细胞管型的形成(血管生成),而阻断SDF-1 α 后抑制了小鼠动脉瘤壁的血管生成和细胞增殖。该研究进一步说明,SDF-1 α 可能通过对内皮细胞与炎症细胞的趋化作用在动脉瘤的发生、发展与破裂中起重要作用。

3 SDF-1 α /CXCR4轴对于内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的归巢作用

内皮细胞的损伤与修复和动脉瘤的发生与转归密切相关。血管壁局部的血流动力学改变,触发内皮细胞功能的改变和血管重塑,被认为是动脉瘤发生的早期机制之一^[12]。血流动力学改变诱导血管内皮细胞、VSMCs等功能的变化,进一步引发炎症反应,促进血管壁结构的重建。当血流动力学的改变超过血管壁重构的限度时,就会导致局部动脉壁的降解和异常膨出,生成动脉瘤^[12]。此外,内皮细胞受损或凋亡,胶原纤维暴露,易诱导血小板聚集。颅内动脉瘤血管内栓塞治疗或外科手术夹闭后,动脉瘤瘤颈部内皮细胞完全修复,进而将动脉瘤从血液循环中隔绝,是影响预后的关键。

SDF-1 α /CXCR4轴在表达CXCR4细胞的归巢过程中起重要作用。既往研究^[13]表明,SDF-1 α 主要在骨髓中表达,同时高水平的CXCR4在EPCs中表达。EPCs主要存在于出生后骨髓中,在体外可分化为成熟的内皮细胞。SDF-1 α 可诱导EPCs迁移,保护EPCs免于凋亡。EPCs可以迁移到外周血中,并在内皮损伤的部位增殖,从而融入新生的内皮细胞^[14]。一项研究^[15]证明,在冠状动脉严重狭窄稳定型心绞痛患者中,SDF-1 α 能明显提高EPCs的数量,增强其体外生成血管的能力,且该过程与冠状动脉侧支循环的形成密切相关。在另一项关

于大鼠腹主动脉原位移植模型^[16]中也发现, SDF-1 α 通过对 EPCs 的归巢作用促进损伤部位的修复。

SDF-1 α /CXCR4 轴对 EPCs 的归巢作用在颅内动脉瘤的转归过程中也发挥着重要作用。Li 等^[17]通过对弹性蛋白酶诱导的兔囊性动脉瘤模型中发现, 动脉瘤壁及血清中均可发现 SDF-1 α 表达的增加, 这是机体对损伤组织中炎症及缺血状态的反应。Li 等的体外实验证明, SDF-1 α 可促进血管内皮细胞的迁移; 体内实验表明, 在 SDF-1 α 的刺激下, 外周血中内皮系细胞的数量增加, 伴有动脉瘤瘤壁的再内皮化。Gao 等^[13]通过对大鼠动脉瘤模型使用经 SDF-1 α 包被的弹簧圈和 EPCs 体内移植, 同样发现, SDF-1 α 能促进 EPCs 的归巢及动脉瘤瘤壁内皮化。由此得出, SDF-1 α 可能通过对 EPCs 的归巢作用, 参与动脉瘤的发生发展, 影响动脉瘤的转归。

4 SDF-1 α /CXCR4 轴对 VSMCs 的作用

异常的血流动力学改变是颅内动脉瘤发生重要的始动因素。血管闭塞后的血流动力学改变易导致动脉瘤发生, 而高流量血管畸形也易伴发血流相关性动脉瘤^[18]。通过结扎颈动脉、肾动脉等改变血流动力学, 均能成功构建颅内动脉瘤动物模型等, 证明血流动力学在诱导动脉瘤的发生中具有重要作用^[19]。在血管各层结构中, 血管中层的 VSMCs 对于血管抵抗血流动力学的影响尤为重要。动脉瘤的病理学研究^[20]发现, 从瘤颈到瘤顶, 血管中层 VSMCs 减少甚至缺失。

SDF-1 α /CXCR4 轴对于 VSMCs 同样具有重要作用。局部血管损伤发生后, 受损的 VSMCs 凋亡, 并通过凋亡小体触发 SDF-1 α 的表达, 进而介导 CXCR4 高表达的骨髓来源的平滑肌祖细胞在损伤部位聚集、增殖及分化^[21], 进而起修复及重塑损伤血管的作用。Jackson 等^[22]报道, 在自发性高血压等肾损伤发生时, 肾微 VSMCs 表达 CXCR4, 内源性 SDF-1 α 通过 CXCR4 引起微血管重塑, 导致肾纤维化。上述研究表明, 对于血流动力学异常诱导的局部动脉损伤, SDF-1 α /CXCR4 轴可以通过 VSMCs 在颅内动脉瘤的发生发展与转归中发挥作用。然而, 目前关于 SDF-1 α /CXCR4 轴在 VSMCs 中的作用及其对于颅内动脉瘤发生发展与转归的影响尚无明确报道, 这可能成为今后研究的重点。

5 总结与展望

目前的研究表明, SDF-1 α /CXCR4 轴与颅内动脉瘤的发生、破裂与修复有着紧密的关系。该过程可能与 SDF-1 α /CXCR4 轴对炎症细胞的趋化作用及促进动脉瘤壁滋养血管形成的作用有关。同时, SDF-1 拮抗剂 (AMD3100) 对动脉瘤有治疗作用^[23]。SDF-1 α /CXCR4 轴对于 EPCs 的归巢作用可以促进瘤颈处内皮细胞的修复, 防止动脉瘤的复发与再破裂。然而, VSMCs 中 SDF-1 α /CXCR4 的表达以及血流动力学对 SDF-1/CXCR4 轴的影响尚不明确, 需要进一步的研究, 将成为今后研究的重点。

参考文献

- [1] VLAK M H, ALGRA A, BRANDENBURG R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626-636.
- [2] 杨志峰, 杨清玲, 陈昌杰. 趋化因子 SDF-1 与受体 CXCR4 的研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1): 58-61.
- [3] ZLOTNIK A, YOSHIE O. The chemokine superfamily revisited [J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 705-716.
- [4] BACHELERIE F, GRAHAM G J, LOCATI M, et al. New nomenclature for atypical chemokine receptors [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(3): 207-208.
- [5] TEIXIDÓ J, MARTÍNEZ-MORENO M, DÍAZ-MARTÍNEZ M, et al. The good and bad faces of the CXCR4 chemokine receptor [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 95: 121-131.
- [6] 姚鹏飞, 程刚, 高晨. 炎症在颅内动脉瘤形成和破裂中的作用和机制 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(3): 275-278.
- [7] 吕楠, 陈士跃, 王馨蕊, 等. 颅内未破裂动脉瘤形态学对高分辨率 MR 管壁成像瘤壁强化的影响因素分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(1): 10-15.
- [8] FROSEN J, PIIPPO A, PAETAU A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases [J]. *Stroke*, 2004, 35(10): 2287-2293.
- [9] TULAMO R, FRÖSEN J, JUNNIKKALA S, et al. Complement activation associates with saccular cerebral artery aneurysm wall degeneration and rupture [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(5): 1069-1076; discussion 1076-1067.
- [10] SALVATORE P, PAGLIARULO C, COLICCHIO R, et al. CXCR4-CXCL12-dependent inflammatory network and endothelial progenitors [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(27): 3019-3029.

- [11] HOH B L, HOSAKA K, DOWNES D P, et al. Stromal cell-derived factor-1 promoted angiogenesis and inflammatory cell infiltration in aneurysm walls[J]. J Neurosurg, 2014, 120 (1): 73-86.
- [12] 吴永发, 黄清海, 刘建民. 血流动力学的分子作用机制在颅内动脉瘤转归中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(4): 214-216.
- [13] GAO Y, WANG Q, CUI X, et al. Controlled release of stromal cell-derived factor-1 α from silk fibroin-coated coils accelerates intra-aneurysmal organization and occlusion of neck remnant by recruiting endothelial progenitor cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8366-8380.
- [14] WANG L, WANG Y C, HU X B, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the mobilization and function of endothelial progenitor cells by dynamic modulation of CXCR4 expression in mice[J]. PLoS One, 2009, 4(10): e7572.
- [15] 朱 凯, 缪 绯, 游 伟, 等. SPA患者循环EPCs及SDF-1 α 与冠状动脉侧支循环的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(6): 1051-1053, 1060.
- [16] 高成金, 李幼平, 熊 玮, 等. 大鼠腹主动脉移植术后血管内皮细胞SDF-1的表达与内膜增厚程度相关性的研究[J]. 华西医学, 2005, 20(1): 88-90.
- [17] LI Z F, FANG X G, ZHAO R, et al. Stromal cell-derived factor 1 α facilitates aneurysm remodeling in elastase-induced rabbit saccular aneurysm[J]. Cytokine, 2018, 102: 123-130.
- [18] IBRAHIM T F, HAFEZ A, ANDRADE-BARAZARTE H, et al. *De novo* giant A2 aneurysm following anterior communicating artery occlusion[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6 (Suppl 21): S560-S565.
- [19] MIYAMOTO T, KUNG D K, KITAZATO K T, et al. Site-specific elevation of interleukin-1 β and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37 (8): 2795-2805.
- [20] AOKI T, KATAOKA H, MORIMOTO M, et al. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats[J]. Stroke, 2007, 38(1): 162-169.
- [21] ZERNECKE A, SCHOBBER A, BOT I, et al. SDF-1 α /CXCR4 axis is instrumental in neointimal hyperplasia and recruitment of smooth muscle progenitor cells[J]. Circ Res, 2005, 96(7): 784-791.
- [22] JACKSON E K, ZHANG Y, GILLESPIE D D, et al. SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1 α) induces cardiac fibroblasts, renal microvascular smooth muscle cells, and glomerular mesangial cells to proliferate, cause hypertrophy, and produce collagen[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11). pii: e007253.
- [23] LI Z, ZHAO R, FANG X, et al. AMD3100 accelerates reendothelialization of neointima in rabbit saccular aneurysm after flow diverter treatment[J]. World Neurosurg, 2017, 107: 416-423.

[本文编辑] 姬静芳