

SDF-1/CXCR4 轴促进慢性创伤愈合作用机制的研究进展

张 劫, 项 杰(综述), 秦映芬(审校)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:2013GXNSFAA278002)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院内分泌科(张 劫, 秦映芬); 530021 南宁, 广西医科大学第一临床医学院(项 杰)

作者简介: 张 劫(1973 -), 女, 医学硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的基础与临床。E-mail: rosejiemm@qq.com

通讯作者: 项 杰(1985 -), 男, 在读研究生, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的基础与临床。E-mail: 63328726@qq.com

[摘要] 基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)属于趋化因子家族, 与其受体 CXCR4 组成 SDF-1/CXCR4 轴, 可以调节间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)促进慢性创伤的愈合。慢性创伤包括糖尿病足溃疡、动静脉溃疡、压力性溃疡等。利用 SDF-1/CXCR4 轴调节 MSC 向慢性创伤部位归巢促进愈合的特点, 可以作为一种有潜力的治疗糖尿病足等慢性创伤的手段, 该文主要对 SDF-1/CXCR4 轴调节 MSC 的作用机制和信号通路进行综述。

[关键词] SDF-1/CXCR4 轴; 间充质干细胞; 慢性创伤愈合; 糖尿病足溃疡

[中图分类号] R 587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)06-0596-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.32

Research progress in the mechanism of SDF-1/CXCR4 axis in promotion of chronic wound healing ZHANG Jie, XIANG Jie, QIN Ying-fen. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Stromal cell derived factor-1 (SDF-1) belongs to the family of chemokines. SDF-1/CXCR4 axis plays an important role in mesenchymal stem cell homing to chronic wound healing and it can be a potential treatment for the diabetic patients with chronic wounds including diabetic foot ulcer, venous ulcer, arterial ulcer and stress ulcer. This review summarizes the research progress in the mechanism and signaling pathways of SDF-1/CXCR4 axis in regulation of mesenchymal stem cell.

[Key words] SDF-1/CXCR4 axis; Mesenchymal stem cell; Chronic wound healing; Diabetic foot ulcer

趋化因子及其受体被认为在调节间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)向慢性创伤部位归巢中起重要作用。归巢最初是指淋巴细胞定向的一种迁移活动, 现逐渐引申至干细胞。目前 MSC 归巢定义为跨越内皮细胞迁移至靶组织的过程。到目前为止, 研究最多的趋化因子及其受体轴是 SDF-1/CXCR4 轴。MSC 能归巢到皮肤慢性创伤部位, 加速创面愈合, 增加血管再生, 促进肉芽组织形成, 减少瘢痕形成, 从而治愈慢性创伤^[1]。SDF-1/CXCR4 轴调节 MSC 向创伤部位归巢, 促进伤口愈合, 对治疗糖尿病足等慢性创伤是一种具有潜力的办法。本文结合文献就 SDF-1/CXCR4 轴调节 MSC 向慢性创伤部位归巢、促进愈合的作用机制及信号通路的研究进

展作一综述。

1 SDF-1/CXCR4 轴简介

基质细胞衍生因子-1 (Stromal cell derived factor-1, SDF-1), 又名 CXCL12, 曾名前 B 细胞生长刺激因子(preB cell growth stimulating factor, PBSF), 是趋化因子家族的成员。SDF-1 是骨髓源干细胞(例如造血干细胞、内皮祖细胞、MSC)的趋化因子。SDF-1 有 3 种不同的转录形式: SDF-1 α 、SDF-1 β 和 SDF-1 γ 。其中, SDF-1 α 在所有组织中表达量最多, 是研究最多的趋化因子之一^[2]。SDF-1 有两种受体, CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) 和 CXCR7 (C-X-C chemokine receptor type 7), 在哺乳动物中, CXCR4 是 SDF-1 的最主要受体。SDF-1/CXCR4 轴在胚胎

发育、人免疫缺陷病毒感染、肿瘤生长和转移中都起到了重要作用^[3]。近年研究发现 SDF-1/CXCR4 轴在调节 MSC 向慢性创伤组织归巢中起到关键性的作用^[1,4]。

2 SDF-1/CXCR4 轴调节间充质干细胞的作用机制

2.1 MSC 促进慢性创伤愈合 慢性创伤可以被分类为糖尿病足溃疡、血管性溃疡(例如动脉、静脉溃疡)和压力性溃疡^[5,6],它们有一些共同的特征,包括持续和过度的炎症,持续的感染,耐药微生物膜的形成和真皮、表皮细胞对修复刺激的应答失活,这些因素导致了创伤愈合的失败。创伤愈合是一个复杂的过程,包括五个相互重叠的时期:凝血、炎症、迁移、增殖和重塑。而慢性创伤常是这些时期的紊乱,通常会停滞于炎症期,分泌过多的促炎性细胞因子、蛋白酶、活性氧和衰老细胞。伴随着持续的感染,干细胞的缺乏导致了功能失调。目前的治疗在加速伤口闭合和促进无瘢痕愈合方面存在局限性。近年的研究表明,MSC 能归巢到伤口部位,加速伤口闭合,增加血管再生,促进肉芽组织形成,增加伤口张力,减少瘢痕形成,再生汗腺、皮脂腺和毛囊,从而治愈皮肤伤口^[7]。MSC 最初从骨髓中分离而出,被认为是一种多能成人干细胞,现今在成人全部组织中均已发现。MSC 可以源自多种组织,包括脂肪组织、脐带和骨髓,近期研究多集中在 SDF1/CXCR4 轴调节 MSC 归巢促进伤口愈合的作用。MSC 能产生细胞基质蛋白,从而有潜力能复原皮肤的完整结构,已有研究证实 MSC 能提供胶原蛋白 VII,来复原营养不良型大疱性表皮松解症患者受损的表皮与真皮连接处^[8]。在受损的皮肤、眼睛、血管、心脏、脑、肺、肾脏、肝脏均检测到 MSC 的归巢。这种归巢是多步骤的过程,包括直接向受伤部位的迁移,MSC 先粘附在血管,然后迁移至受伤部位,一系列因子参与了 MSC 的归巢,包括细胞因子、趋化因子、生长因子、具有生物活性的脂质和粘附分子^[9]。

2.2 MSC 促进糖尿病足溃疡的愈合 糖尿病足溃疡是与下肢远端神经异常和不同程度的周围血管病变相关的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏。随着糖尿病的全球流行,糖尿病足溃疡越来越多见,一旦发生,截肢的风险明显增加^[10]。糖尿病足溃疡患者几乎都有不同程度的下肢血管、神经病变,截肢术后其血管、神经病变并没有改善,手术切口一定程度上相当于人工造成新的“溃疡”^[11]。在糖尿病足溃疡的愈合中周围血管病变、创伤、感染、神经病变常相互重叠。要治疗这种溃疡需要多学科合作,包括

清创、分流、抗感染、血液循环重建、高压氧治疗等等^[12]。然而这些方法并没有达到令人满意的效果,仍需要开发出更有实际效果的治疗方法。近年来有多项研究发现 MSC 能增加糖尿病足溃疡的愈合^[13]。研究发现 MSC 修复创伤的机制是通过归巢到受损组织进行直接的分化。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC)显示出高度的自我更新和向多种细胞系分化的能力,进而调节炎症介质和分泌生长因子来治疗糖尿病足溃疡。除此之外,还能分泌血管内皮生长因子刺激肉芽组织的形成,迁移上皮角质形成细胞、纤维母细胞和分化成表皮细胞、皮肤上皮细胞参与皮肤附属物的形成。同时研究也显示 MSC 还能修复胰岛功能失调病人的胰岛功能,促进血糖的控制和糖尿病足溃疡的愈合^[14]。MSC 能明确地调节创伤愈合中的免疫应答,能分泌 IgM、IgG 来对抗糖尿病足的炎症,同时抑制巨噬细胞分泌一系列炎症因子,例如 TNF- α 、IL-6、IFN- α 等,炎症被局限化,从而利于创伤愈合^[15]。糖尿病周围神经病变增加了氧化应激、内皮功能紊乱,导致神经系统的微循环缺血和营养失调。使用醛糖还原酶抑制剂和 α -硫辛酸也许有一定效果,但是强化血糖控制也不能完全逆转这一紊乱的进展。现有的治疗并不令人满意,然而近年研究提示干细胞治疗也许是一种可行的办法。BMMSC 能改善糖尿病大鼠周围神经病变,其机制是 MSC 的多项分化潜能和分泌血管生成因子,特别是向神经细胞的分化潜能,包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和施万细胞,也能向血管结构分化,对糖尿病周围神经病变有益^[16,17]。而众多研究提示 SDF-1 参与了上述修复的过程。

2.3 SDF-1/CXCR4 轴对 MSC 的调节 MSC 想要归巢到损伤组织,必须表达趋化因子受体来识别损伤组织产生的趋化因子。有数个趋化因子及其受体参与了 MSC 向皮肤伤口的归巢,包括 CXCL12-CXCR4, CCL27-CCR10, CCL21-CCR7。其中 SDF-1/CXCR4(即 CXCL12-CXCR4)调节 MSC 归巢到伤口组织、促进伤口愈合的研究目前最多。实际上 SDF-1/CXCR4 轴可能是这种归巢的普遍机制,因为 SDF-1 是许多类型的成人干细胞的趋化因子,包括 MSC、造血干细胞、神经祖细胞和内皮祖细胞^[18]。另外, SDF-1/CXCR4 轴的归巢机制并不是只针对一种类型的未受损组织,相反它对多种组织从心脏、脑、骨骼肌、肾脏、肝脏、皮肤均有调节干细胞归巢作用。作为损伤应答,急性创伤、烧伤组织中的 SDF-1 表达

上调, CXCR4 作为其受体与其紧密结合。CXCR7 受体也能结合 SDF-1, 但是 SDF-1 与 CXCR7 结合后并未调节细胞迁移。在糖尿病创面中 SDF-1 过表达可以促进愈合并增加内皮祖细胞向受伤组织的归巢, 而在非糖尿病创面低水平的 SDF-1 会减少内皮祖细胞向受伤组织的归巢。目前来说, 要想增加趋化因子调节 MSC 向受伤组织归巢, 研究都集中在靶向 SDF-1/CXCR4 轴。通过局部皮内注射 SDF-1 重组蛋白或者 SDF-1 mRNA 病毒表达载体, 能够增加伤口处的 SDF-1 水平。另外, 水凝胶和藻酸盐支架都已经成功地用来释放 SDF-1 到创面处^[19]。直接靶向 MSC 表面的 CXCR4 水平也被用来最大化这种向创面处的归巢能力, 通过病毒载体或者阳离子脂质体对 MSC 进行基因改造, 从而过表达 CXCR4, 最终这些 MSC 都迁移到创面。有一种预处理能够诱导 MSC 上调 CXCR4 的表达, 这些预处理因子包括缺氧, 胰岛素样生长因子 1, 糖原合成酶激酶-3 β 抑制剂和丙戊酸^[20]。预处理 SDF-1 同样能够诱导 MSC 上调 CXCR4 的表达, 增加内皮祖细胞的归巢。有一系列研究证实 SDF-1 增加 MSC 向受伤组织的迁移和存活^[21], 这些研究都证实利用 SDF-1/CXCR4 轴增加 MSC 向慢性创伤部位的迁移, 是一种可行的和有前景的治疗方法。

3 SDF-1/CXCR4 轴调节 MSC 迁移的信号通路

新近研究发现 SDF-1/CXCR4 能够活化磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, 进而增加 MSC 的迁移^[22,23]。PI3K/Akt 信号通路广泛参与了很多重要的生物学过程, 目前的研究发现其在调节 MSC 的迁移中十分重要。缺氧的情况下能通过 PI3K/Akt 信号通路增加 MSC 的迁移, 而且这种效应可被 PI3K 抑制剂 AMD3100、LY294002 消除^[24]。很可能 PI3K/Akt 信号通路通过 CXCR4 的过表达参与了 MSC 迁移的增强。使用 Rho 激酶抑制剂 Y27632 能明显促进 MSC 的跨内皮迁移, 相反 PI3K 抑制剂 LY294002 能使其受阻^[25]。在心肌梗死部位 MSC 的积累会被 LY294002 阻断, 用 SDF-1 处理后的 MSC 中发现 AKT 明显升高。灭活 AKT2 后又显著减少细胞的迁移^[26]。综合这些研究结果都证实 PI3K/Akt 信号通路在 SDF-1/CXCR4 调节 MSC 迁移中的作用。也有研究^[27]表明, Notch 信号通路能调节 MSC 的迁移和功能, 至少有部分是通过调节 CXCR4 的表达来实现的。当 Notch 信号通路被 γ -分泌酶抑制剂 (GSI) 阻断或者基因敲出能中介 Notch 信号的转录因子 RBP-J 时, 基因、蛋白质和细

胞表面的 CXCR4 表达在 MSC 中明显增加。GSI 处理后或 RBP-J 缺乏的 MSC 与对照组 MSC 相比, 显示出更强的向 SDF-1 迁移的能力^[27]。

4 展望

MSC 具有向慢性创伤部位归巢促进愈合的特点, 目前的研究表明 SDF-1/CXCR4 轴在调节 MSC 向创伤部位归巢促进愈合中起到了重要作用。国内外的多项研究结果都已证实了 SDF-1/CXCR4 调节的这种迁移。然而专门针对 SDF-1/CXCR4 调节 MSC 修复糖尿病足溃疡的研究目前还较少。如何获取更多的 MSC, 怎样进一步提高 MSC 的纯度, 怎样放大 MSC 表面的 SDF-1、CXCR4 信号进而最大化这种归巢能力, 同时评估 SDF-1/CXCR4 轴靶向治疗的安全性和有效性成为了现未解决的疑问, 这是我们今后研究的重点。利用 SDF-1/CXCR4 轴增加 MSC 向创伤部位的归巢促进愈合, 是一种有前景的办法, 对于糖尿病足溃疡的治疗 also 具有重要意义。

参考文献

- 1 Hocking AM. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to wounds[J]. *Adv Wound Care* (New Rochelle), 2015, 4(11): 623-630.
- 2 Wang Y, Huang J, Li Y, et al. Roles of chemokine CXCL12 and its receptors in ischemic stroke[J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(2): 166.
- 3 Filippo TR, Galindo LT, Barnabe GF, et al. CXCL12 N-terminal end is sufficient to induce chemotaxis and proliferation of neural stem/progenitor cells[J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11(2): 913-925.
- 4 Wu Y, Zhao RC. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to myocardium[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(1): 243-250.
- 5 Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds[J]. *Adv Wound Care* (New Rochelle), 2015, 4(9): 560-582.
- 6 Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(11): 1205-1213.
- 7 Hocking AM, Gibran NS. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(14): 2213-2219.
- 8 Conget P, Rodriguez F, Kramer S, et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa[J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(3): 429-431.
- 9 Marquez-Curtis L, Yuan Q, Gul-Uludag H, et al. Enhancing the Migration Ability of Cord Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Tissue Repair[J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3): 192.
- 10 Jiang Y, Ran X, Jia L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China[J]. *Int J*

- Low Extrem Wounds, 2015, 14(1):19-27.
- 11 郁少林, 李宏宇, 金先跃, 等. 高压氧对糖尿病足截肢术后伤口愈合影响的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(10):937-940.
- 12 Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, et al. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 32(Suppl 1):2-6.
- 13 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.
- 14 Mizukami H, Yagihashi S. Exploring a New Therapy for Diabetic Polyneuropathy - The Application of Stem Cell Transplantation[J]. Frontiers in Endocrinology, 2014, 5(5):45.
- 15 Zhang QZ, Su WR, Shi SH, et al. Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Elicit Polarization of M2 Macrophages and Enhance Cutaneous Wound Healing[J]. Stem Cells, 2010, 28(10):1856-1868.
- 16 Wu Q, Chen B, Liang Z. Mesenchymal Stem Cells as a Prospective Therapy for the Diabetic Foot[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016(2016):4612167.
- 17 Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy[J]. Circ Res, 2011, 108(11):1340-1347.
- 18 Lau TT, Wang DA. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2011, 11(2):189-197.
- 19 Henderson PW, Singh SP, Krijgh DD, et al. Stromal-derived factor-1 delivered via hydrogel drug-delivery vehicle accelerates wound healing in vivo[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(3):420-425.
- 20 Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(5):561098.
- 21 Nakamura Y, Ishikawa H, Kawai K, et al. Enhanced wound healing by topical administration of mesenchymal stem cells transfected with stromal cell-derived factor-1[J]. Biomaterials, 2013, 34(37):9393-9400.
- 22 Liu X, Duan B, Cheng Z, et al. SDF-1/CXCR4 axis modulates bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis, migration and cytokine secretion[J]. Protein & Cell, 2011, 2(10):845-854.
- 23 Chen J, Crawford R, Chen C, et al. The key regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in the functionalities of mesenchymal stem cells and applications in tissue regeneration[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2013, 19(6):516-528.
- 24 Liu N, Tian J, Cheng J, et al. Directional migration of CXCR4 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the kidney area after acute injured kidney[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(12):2677-2689.
- 25 Lin MN, Shang DS, Sun W, et al. Involvement of PI3K and ROCK signaling pathways in migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells through human brain microvascular endothelial cell monolayers[J]. Brain Res, 2013, 1513(23):1-8.
- 26 Bulj Z, Duchi S, Bevilacqua A, et al. Protein kinase B/AKT isoform 2 drives migration of human mesenchymal stem cells. [J]. Inter J Oncol, 2013, 42(1):118-126.
- 27 Xie J, Wang W, Si J, et al. Notch signaling regulates CXCR4 expression and the migration of mesenchymal stem cells[J]. Cell Immunology, 2013, 281(1):68.

[收稿日期 2017-05-05][本文编辑 谭毅韦颖]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版、由国家卫生和计划生育委员会主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45—1365/R, 国际标准刊号为 ISSN1674—3806, 邮发代号为 48—173, 月刊, 国内外公开发行)。办刊宗旨: 报道国内外医学科学的最新研究成果, 传播医学科学的最新理论和信息, 交流医学科学的最新经验, 介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告, 包括医疗机构介绍, 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食品(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务; 欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务; 欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况, 实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址: 广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内, 邮编: 530021, 联系电话: 0771-2186013, E-mail: zglexyzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料: 医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件; 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食品(药)品、保健酒(茶)类等, 需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。

· 本刊编辑部 ·