

· 综述 ·

CC趋化因子7研究进展

吕中华, 陈逸伦, 耿晓雯, 程庆强, 王高坤, 任艺虹*

(解放军总医院心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 CC趋化因子7(CCL7)广泛表达于单核细胞、T淋巴细胞、树突状细胞等免疫细胞中。起初多作为炎性因子研究,但随着研究的深入,人们发现CCL7在免疫调节、组织损伤修复、与肝素结合、促纤维化等方面均发挥重要作用。因此,了解CCL7对于研究疾病的分子机制及治疗均有重要意义。随着多功能干细胞临床应用的进展,CCL7作为可诱导其迁徙的重要因子可能会提高细胞治疗的效率和疗效。本文将对CCL7的结构和作用进行综述。

【关键词】 CC趋化因子7;单核细胞趋化蛋白3;免疫调节;组织损伤修复

【中国分类号】 R392

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.089

Research progress of chemokine C-C motif ligand 7

LYU Zhong-Hua, CHEN Yi-Lun, GENG Xiao-Wen, CHENG Qing-Qiang, WANG Gao-Kun, REN Yi-Hong*

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Chemokine C-C motif ligand 7 (CCL7) is widely expressed in mononuclear cells, T lymphocytes, dendritic cells and other immune cells. CCL7 was regarded as inflammatory factor at first, but with further studies, evidence shows that it may play significant roles in immune regulation, tissue regeneration, interaction with heparin sulfate, and promoting fibrosis. Therefore, it is of great significance to investigate the functions of CCL7 in the molecular mechanisms and treatment of disease. With the progresses of the multipotent stem cells and progenitor cells in clinical practice, CCL7, as an important factor to induce their differentiation, may has the potential to enhance the efficiency and therapeutic benefits of cell therapy. This article reviewed the structure and functions of this chemokine.

【Key words】 chemokine C-C motif ligand 7; monocyte chemotactic protein-3; immunoregulation; tissue regeneration

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China(81270309).

Corresponding author: REN Yi-Hong, E-mail: rainbowren301@163.com

CC趋化因子7(Chemokine C-C motif ligand 7, CCL7)又称单核细胞趋化蛋白3(monocyte chemotactic protein-3, MCP-3),广泛存在于单核细胞、肿瘤细胞及成纤维细胞中。在人骨肉瘤细胞的培养上清液中发现,其与CCL2(MCP-1)、CCL8(MCP-2)有60%~71%的同源性。因其单核细胞趋化作用,被命名为MCP-3,后被重命名为CCL7。本文将对CCL7的结构、免疫调节作用、损伤修复作用、与肝素的作用、促纤维化作用等方面进行综述。

1 CCL7的结构

1.1 基因结构

CCL7基因位于人第17号染色体(17q11.2-12)

32,全长2017 bp,包含3个外显子和2个内含子。第1个外显子编码5'端的非编码区、N端信号肽和其前2个氨基酸;第2个外显子编码第3至42个氨基酸残基;第3个外显子编码C末端和3'端非编码区,此区域是多聚腺氨酸信号序列且富含AT序列。CCL7启动子上含有快速转录基因特征性的TATA盒结构,控制转录活性,也含有如CAAT盒、AP-1、Ets等序列。

1.2 蛋白结构

人CCL7基因转录形成长约815 bp的mRNA,进一步翻译为含有99个氨基酸的多肽。进入内质网后其N端的23个氨基酸被裂解,形成含有76个氨基酸的成熟蛋白。因糖基化水平的不同分子量区间为

收稿日期: 2016-12-06; 修回日期: 2016-12-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81270309)

通信作者: 任艺虹, E-mail: rainbowren301@163.com

11~18 ku。糖基化是 CCL7 的重要加工步骤,开始于内质网,终止于高尔基体。因糖基化后存在 4 种分型,考虑 CCL7 除 N 端糖基化位点(Asn6Thr7Ser8)外还可能存在多个潜在的 O 端糖基化位点^[1]。CCL7 的 N 端为 1 个焦谷氨酸残基,可使蛋白在埃德曼降解过程中保持稳定^[2]。磁共振检测显示 CCL7 的分子结构包括 3 个 β 片层和 1 个 α 螺旋结构^[3]。CCL7 与其他趋化因子不同主要表现在:(1)多数趋化因子在浓度高时以非单体形式出现,CCL7 在高浓度(2~20 mg/ml)状态也以单体形式存在;(2)多数趋化因子可被丝氨酸蛋白酶降解,而 CCL7 因有焦谷氨酸残基保护而不被降解,但其会被明胶酶 A(MMP-2)灭活。

2 CCL7 的受体

目前研究证实 CCL7 可与细胞膜上的 CCR1、CCR2、CCR3 及 CCR5 受体特异性结合并进一步传递信号来发挥趋化作用^[4,5]。CCR1 是首个被分离出的 CC 趋化因子受体,主要在单核细胞、T 细胞和树突状细胞等表达^[5,6]。CCR2 因羧基末端胞质区域不同,可分为 CCR2A 和 CCR2B 两种类型,其中 CCR2B 作用更为主要,具有体外 HIV-1 辅助受体的活性^[7]。CCR2 主要表达于单核细胞、T 细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞。CCR3 是 RANTES、CCL7、CCL8、CCL13 和 HCC-2 的受体,主要在嗜酸、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞和小胶质细胞表达。CCR5 是 HIV-1 毒株的主要共同受体^[7]。CCL7 可与 CCR5 结合,但不能引出下游信号传导,推测 CCL7 可能是 CCR5 的拮抗剂。CCR5、CCR2B 和 CCR3 为潜在的 HIV-1 辅助受体,因此 CCL7 可与 HIV-1 竞争受体而抑制其感染。

3 CCL7 的调节

CCL7 受调节炎症反应的细胞因子调节,上调还是下调依赖于细胞因子的功能和靶细胞的种类。IL-1 和 TNF- α 可上调 CCL7,而 IL-4、IL-10 及 MMP-2 可下调 CCL7。CCL7 表达的水平变化会影响其对白细胞的作用,进一步影响炎症反应,减少降低炎症反应,增加则加强炎症反应。MMP-2 抑制炎症反应可能部分归因于其可抑制 CCL7 的表达。

4 CCL7 的作用

4.1 免疫调节作用

CCL7 在内源性细胞因子和外源性细菌产物的作用下表达升高,后其趋化单核细胞至损伤部位并

调节局部的炎症反应,与发病机制及临床症状的产生有关^[8]。现已证实高表达 CCL7 与过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎、心肌炎及多发硬化症等多种疾病有关。CCL7 还可趋化 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞等多种免疫细胞。进一步研究发现 CCL7 趋化免疫细胞的作用使其具有潜在的抗肿瘤活性。CCL7 通过趋化免疫细胞的作用增强了生理性抗肿瘤的能力,如其可增强胰腺癌患者的抗肿瘤能力^[9]。但 CCL7 对于肿瘤存在双重作用,其促进细胞迁移的作用可能与肿瘤转移相关:其在非肿瘤组织中的表达可能与肿瘤细胞的区域淋巴结转移和远处转移有关^[10]。研究显示高表达 CCL7 与胃癌转移有关^[10],与结肠癌、直肠癌向肝转移相关^[11];Wu 等^[12]发现 CCL7 可以促进乳腺癌向脑转移。

4.2 损伤修复作用

多功能干细胞、祖细胞具有分化潜能,因而具有促进各种组织损伤修复的潜能。CCL7 具有趋化多功能干细胞、祖细胞至损伤部位的功能,因而在组织损伤修复过程中发挥重要作用。

多项研究显示 CCL7 与冠状动脉粥样硬化相关。其可能机制如下:(1)动脉粥样斑块中的氧化低密度脂蛋白为 CCL7 的表达传递信号,进而导致冠状动脉粥样硬化的发展;(2)冠状动脉平滑肌细胞分泌产生 CCL7,其进一步诱导平滑肌细胞增殖,进而导致冠状动脉粥样硬化和再狭窄。其诱导冠状动脉平滑肌细胞增殖的作用可被趋化因子受体(CCR2)的阻断剂阻滞,也被 ERK1/2、PI3K 阻滞剂减弱^[13]。CCL7 可促进急性心肌梗死的修复,帮助更好地恢复心功能,考虑与以下两方面因素相关。(1)急性心肌梗死早期 CCL7 在梗死区域和梗死边缘区域的表达均升高,进而诱导多功能干细胞至损伤心肌组织进行心肌和血管的修复,进一步改善心功能。Schenk 等^[14]把间充质干细胞注入高表达 CCL7 的纤维母细胞移植动物体内,观察表明实验组心肌组织中的间充质干细胞水平较对照组高。也有研究显示,与对照组相比,在心肌梗死早期高表达 CCL7 的动物展现出了更高的动作电位振幅和更强的心肌收缩力^[15]。同时超声心动图也证实 CCL7 可更好地促进恢复心功能。(2)CCL7 可诱导循环中的血管生成细胞迁徙^[16],有助于尽早地建立侧支循环,进而促进心肌损伤的修复。

在分娩损伤和尿失禁的动物模型中,CCL7 的表达在阴道扩张后马上在尿道、阴道及直肠组织中增加,且其增加与阴道扩张时间直接相关^[17],进而诱

导多功能干细胞和祖细胞至损伤部位进行组织修复。因此,CCL7可以改善因盆底肌肉功能障碍导致的尿失禁。但CCL7的表达及临床作用最终取决于损伤组织的类型及损伤时间。在新生动物模型中,肛门括约肌和阴部神经损伤后CCL7表达均升高,但其升高的时间不尽相同,肛门括约肌损伤后CCL7表达立即上升,而阴部神经损伤10 d后其表达才会上升^[18]。

成骨细胞对于骨骼的损伤修复具有重要作用,Shinohara等^[19]研究显示CCL7可以从外周循环中诱导成骨细胞至骨损伤部位进行修复,将体外培养表达CCL7的骨髓基质细胞移植至骨损伤部位,后分析骨折骨痂发现,表达CCL7组较单纯骨髓基质细胞移植组损伤部位的成骨细胞数量多。

4.3 与肝素的作用

硫酸乙酰肝素(heparin sulfate, HS)是一种内皮细胞相关的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, CAG),CCL7能够与之稳定地结合。Ali等^[3]对缺乏CAG结合序列的CCL7进行研究发现,该分子失去与HS的结合能力,虽仍可与特异性受体结合,但失去了趋化活性,由此推测CCL7与HS结合可能是其产生趋化作用的必要条件之一。

4.4 促纤维化作用

研究显示CCL7可以使表皮成纤维细胞和人胎儿成纤维细胞胶原蛋白表达上升^[20]。且与TGF- β 存在交互作用,可能与放大TGF- β /smads信号转导有关,同时TGF- β 能够促进CCL7基因的表达,进一步加强了两者的交互作用。研究显示CCL7促进组织纤维化的核心是MAPK通路活化^[21]。

5 总结

起初CCL7多作为炎症因子进行研究,但随着对它认识的逐步深入,发现CCL7在免疫调节、损伤修复、促进组织纤维化等方面均有重要作用。免疫调节方面:CCL7作为重要的趋化因子,可能为各种免疫疾病的治疗提供新的靶点。损伤修复方面:随着多功能干细胞临床应用的进展,CCL7作为可诱导其迁徙的重要因子可能会进一步提高干细胞治疗的效率和疗效。因此,继续深入研究CCL7的功能对于临床工作具有深远的意义。

【参考文献】

[1] Salanga C, Dyer D, Kiselar J, et al. Multiple glycosaminoglycan-binding epitopes of monocyte chemoattractant protein-3/CCL7 enable it to function as a non-oligomerizing chemokine[J]. J Biol

Chem, 2014, 289(21): 14896 - 14912. DOI: 10.1074/jbc.M114.547737.

- [2] Fennes AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV, et al. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(3): 441 - 447. DOI: 10.2215/CJN.01411005.
- [3] Ali S, Robertson H, Wain JH, et al. A non-glycosaminoglycan-binding variant of CC chemokine ligand 7 (monocyte chemoattractant protein-3) antagonizes chemokine-mediated inflammation[J]. J Immunol, 2005, 175(2): 1257 - 1266. DOI: 10.4049/jimmunol.175.2.1257.
- [4] Bachelier F, Graham G, Locati M, et al. New nomenclature for atypical chemokine receptors[J]. Nat Immunol, 2014, 15(3): 207 - 208. DOI: 10.1038/ni.2812.
- [5] Nomiyama H, Osada N, Yoshie O. A family tree of vertebrate chemokine receptors for a unified nomenclature[J]. Dev Comp Immunol, 2011, 35(7): 705 - 715. DOI: 10.1016/j.dci.2011.01.019.
- [6] Price PJ, Luckow B, Torres-Dominguez LE, et al. Chemokine (C-C Motif) receptor 1 is required for efficient recruitment of neutrophils during respiratory infection with modified vaccinia virus Ankara[J]. J Virol, 2014, 88(18): 10840 - 10850. DOI: 10.1128/JVI.01524-14.
- [7] Parczewski M, Urbanska A, Maciejewska K, et al. Association of chemokine receptor gene variants with HIV-1 genotype predicted tropism[J]. HIV Med, 2014, 15(10): 577 - 586. DOI: 10.1111/hiv.12155.
- [8] Dezerega A, Osorio C, Mardones J, et al. Monocyte chemotactic protein-3: possible involvement in apical periodontitis chemotaxis[J]. Int Endod J, 2010, 43(10): 902 - 908. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2010.01764.x.
- [9] Dempe S, Lavie M, Struyf S, et al. Antitumoral activity of parvovirus mediated IL-2 and MCP-3/CCL7 delivery into human pancreatic cancer: implication of leucocyte recruitment [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(11): 2113 - 2123. DOI: 10.1007/s00262-012-1279-4.
- [10] Hwang TL, Lee LY, Wang CC, et al. CCL7 and CCL21 overexpression in gastric cancer is associated with lymph node metastasis and poor prognosis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(11): 1249 - 1256. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1249.
- [11] Cho YB, Lee WY, Choi SJ, et al. CC chemokine ligand 7 expression in liver metastasis of colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2012, 28(2): 689 - 694. DOI: 10.3892/or.2012.1815.
- [12] Wu K, Fukuda K, Xing F, et al. Roles of the cyclooxygenase 2 matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breast cancer[J]. J Biol Chem, 2015, 290(15): 9842 - 9854. DOI: 10.1074/jbc.M114.602185.
- [13] Maddaluno M, Di Lauro M, Di Pascale A, et al. Monocyte chemotactic protein-3 induces human coronary smooth muscle cell proliferation[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(1): 113 - 119. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.002.
- [14] Schenk S, Mal N, Finan A, et al. Monocyte chemotactic protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor[J]. Stem Cells, 2007, 25(1): 245 - 251. DOI: 10.1634/stemcells.2006-

- 0293.
- [15] Zhang M, Mal N, Kiedrowski M, *et al.* SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2007, 21(12): 3197–3207. DOI:10.1096/fj.06-6558com.
- [16] Bousquenaud M, Schwartz C, Léonard F, *et al.* Monocyte chemotactic protein 3 is a homing factor for circulating angiogenic cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(3): 519–525. DOI:10.1093/cvr/cvs140.
- [17] Wood HM, Kuang M, Woo L, *et al.* Cytokine expression after vaginal distention of different durations in virgin Sprague-Dawley rats[J]. *J Urol*, 2008, 180(2): 753–759. DOI:10.1016/j.juro.2008.03.182.
- [18] Salcedo L, Sopko N, Jiang HH, *et al.* Chemokine upregulation in response to anal sphincter and pudendal nerve injury: potential signals for stem cell homing[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(12): 1577–1581. DOI:10.1007/s00384-011-1269-6.
- [19] Shinohara K, Greenfield S, Pan H, *et al.* Stromal cell-derived factor-1 and monocyte chemotactic protein-3 improve recruitment of osteogenic cells into sites of musculoskeletal repair[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(7): 1064–1069. DOI:10.1002/jor.21374.
- [20] 谢永进, 王升启, 陈劲松, 等. 醛固酮对胎儿心脏成纤维细胞增殖以及胶原表达的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*. 2011, 27(4): 386–388.
- Xie YJ, Wang SQ, Chen JS, *et al.* The effect of aldosterone on the proliferation and collagen production of cardiac fibroblasts [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2011, 27(4): 386–388.
- [21] Wang D, Warner GM, Yin P, *et al.* Inhibition of p38 MAPK attenuates renal atrophy and fibrosis in a murine renal artery stenosis model[J]. *Am J Physiol*, 2013, 304(7): F938–F947. DOI:10.1152/ajprenal.00706.2012.
- (编辑: 赵瑞臻)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),作者拥有本文的著作权。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn