·老年周围血管疾病治疗专栏·

CXC趋化因子受体2及其配体在心血管疾病中的研究进展

孙波,郑月宏*
(中国医学科学院北京协和医院血管外科,北京 100730)

【摘 要】 CXC趋化因子受体2($CXCR_2$)隶属趋化因子家族,其与配体的结合在心血管系统病理、生理各个阶段起重要作用,与高血压、心肌重塑、动脉硬化、腹主动脉瘤等重要疾病密切相关,已成为临床及基础研究的热点。本文就$CXCR_2$在心血管系统疾病中的研究进展作一综述。

【关键词】 趋化因子;冠状动脉硬化性心脏病;高血压病;腹主动脉瘤
【中图分类号】 R543;R331.3+2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.141

Research progress on roles of CXC chemokine receptor 2 and its ligands in cardiovascular diseases

SUN Bo, ZHENG Yue-Hong*
(Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 C-X-C chemokine receptor 2 ($CXCR_2$) is a member of chemokine family, and has been much sought after both in preclinical and clinical research because its activation by its ligands plays an important role in the pathophysiology of a range of cardiovascular diseases, including hypertension, cardiac remodeling, atherosclerosis, and abdominal aortic aneurysm. This review focuses on the progress made in the studies about roles of $CXCR_2$ in cardiovascular diseases.

【Key words】 chemokines; coronary atherosclerotic heart disease; hypertension; abdominal aortic aneurysm

Corresponding author: *ZHENG Yue-Hong*, *E-mail*: *yuehongzheng@yahoo.com*

趋化因子(chemokines,CK)是一类能够在生命体微环境变化时参与诱导某些特定功能细胞发生定向趋化运动,进而发挥机体发育、组织修复、抗炎、肿瘤转移、机体免疫应答等生理或病理过程的结构相似的细胞因子,分子量8~10 ku[1]。目前共发现50多种趋化因子。大多数的趋化因子结构中均含有4个半胱氨酸(cysteine,Cys),根据前两个半胱氨酸的位置关系不同,分为四大家族:CC家族、C家族、CXC家族、CX3C4家族。不同的趋化因子家族倾向作用于不同的细胞及器官,如C家族主要在胸腺中表达,CXC家族主要作用于中性粒细胞等[2]。与之对应的是多种趋化因子受体,即C-X-C chemokine receptor(CXCR)、C-C chemokine receptor(CCR)、C chemokine receptor(CR)和C-X3-C chemokine receptor(CX3CR)亚家族;其中$CXCR_2$在肠道免疫、肿瘤转移、肿瘤血管新生、血管动脉粥样硬化等疾病中的作用日益受到关注,本文就$CXCR_2$及其配体在心血管系统疾病作用中的研究作一综述。

1 $CXCR_2$结构及其功能

$CXCR_2$属于CXC家族趋化因子对应的往返7次跨膜的G蛋白偶联受体,细胞内外各有3个结构域,其胞外的N-末端可与其配体相结合,引发位于胞内的C-末端连锁激活信号;其内源性配体有CXC型趋化因子配体1(CXC ligand 1, $CXCL_1$)、$CXCL_2$、$CXCL_3$、$CXCL_5$、$CXCL_6$、$CXCL_7$及$CXCL_8$等CXC家族趋化因子[3]。CXC家族属于多效性、多方向功能的趋化因子家族。$CXCR_2$在中性粒细胞中分布较多,但在巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞、脂肪细胞及平滑肌细胞等多种细胞中均有表达[4],甚至在肿瘤细胞中亦可见较多表达,其与肿瘤细胞微血管的形成有着密切的关系,进而影响肿瘤的发生发

收稿日期:2018-05-03;修回日期:2018-06-10
孙波,现工作单位为潍坊市人民医院血管外科
通信作者:郑月宏,E-mail:yuehongzheng@yahoo.com

展以及终末期转移。在血管损伤方面,Hristov 等[5]在体内动物实验研究中发现 $CXCR_2$ 可促使内皮祖细胞汇聚到血管受伤部位,促进血管内皮的修复。近些年,已开展多项关于 $CXCR_2$ 与心血管系统疾病的研究,尤其是在动脉血管硬化、高血压、腹主动脉瘤等血管疾病中已成为新的研究靶点。

2 $CXCR_2$ 配体及其相关功能

ELR 序列,即指 Glu-Leu-Arg 序列,属于 CXC 类趋化因子特有序列。根据是否含有 ELR 序列,将 $CXCR_2$ 配体分为 ELR^+ 趋化因子和 ELR^- 趋化因子;$CXCR_2$ 配体 $CXCL_{1/2/3/5/6/7/8}$ 均为 ELR^+ 趋化因子[6]。它们具有 40% ~48% 的序列相似性[7]。

$CXCL_8$ 是第一个被发现并加以深入研究的 $CXCR_2$ 配体。Peveri 等[8]于上世纪 80 年代在用脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)刺激血液中单核细胞后发现一种因子可激活中性粒细胞,并将其命名为中性粒细胞激活因子(neutrophil activating factor,NAF)。1987 年,人们对 NAF 进行纯化及结构分析,并以"IL-8"命名,即 $CXCL_8$。其蛋白基位于 4 号染色体,最初以含有 99 个氨基酸的前体形态存在,具有较强的趋化炎症细胞的作用。$CXCR_{1/2}$/$CXCL_8$ 生物轴作用多以中性粒细胞、HEK293 细胞以及 RBL-2H3细胞为靶细胞研究。$CXCR_2$ 与 $CXCL_{1/2}$ 结合,Gα 亚基与 Gβγ 亚基分离,Gβγ 亚基进而激活磷脂酶 C 信号蛋白,进而促进 Ca^{2+} 胞内重新分布,并激活蛋白激酶 C,对中性粒细胞的趋化作用尤为关键。其参与细胞固有免疫、炎症、肥胖及各种恶性肿瘤的生理病理过程[9-11]。$CXCL_{1/2/3}$,亦称生长调节癌基因 α/β/γ(growth-regulated oncogene,$GRO_{\alpha/\beta/\gamma}$),其基因编码均位于 4 号染色体上。Richmond 等[12,13]在人黑色素瘤细胞系培养液中分离出 $CXCL_1$,其在黑色素瘤组织及各种急、慢性炎症中表达较多。而 $CXCL_2$ 多参与造血系统的发生发展,如对造血干细胞的趋化作用。对 $CXCL_3$ 与神经系统和乳腺癌疾患的研究较多。$CXCL_5$ 在前列腺癌、非小细胞肺癌等恶性疾病中表达升高,在自身免疫性皮肤病组织亦有显著表达,有研究提示其在心血管疾病中发挥着保护者的角色。$CXCL_6$ 研究较少,有研究提示其与青光眼及血管纤维化等疾病过程有关,亦参与炎症因子的趋化。$CXCL_7$ 又称血小板来源的趋化因子[13],是一个异源二聚体;血小板激活后可大量产生,参与机体糖代谢、有丝分裂等过程。近年来,有研究提示周围血细胞中 $CXCL_7$ 的水平可用于肾细胞癌的诊断;在胆管癌的研究中也发现其表达量升高;$CXCL_7$ 亦参与各种炎症过程。

3 $CXCR_2$ 在高血压疾病中的作用

血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)高血压动物模型体内实验发现,应用 $CXCR_2$ 抑制剂或 *CXCR*$_2$ 基因敲除的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)小鼠,高血压和血管重塑的发生概率显著降低;同时另有研究对高血压患者进行外周血检测,发现 $CXCR_2^+$ 表达较正常人群显著升高,提示 $CXCR_2$ 与人类高血压具有一定关系[3]。Kim 等[15]研究发现,$CXCR_2$ 抑制剂(SHRs Reparixin)可明显降低大鼠血压,同时降低 $CXCL_8$、CC 型趋化因子配体 2(CC ligand 2, CCL_2)、Ang Ⅱ 1 型(Ang Ⅱ type 1, AT_1)受体表达。最新的研究发现[16],$CXCR_2^+$ 巨噬细胞在高血压及其引起的血管壁内炎症反应中起关键作用。Ang Ⅱ可刺激 $CXCR_2^+$ 巨噬细胞浸润至小鼠主动脉壁内,并引起主动脉壁内炎症和血管重塑,引起高血压。敲除 *CXCR*$_2$ 可抑制巨噬细胞对主动脉壁内的浸润,减少巨噬细胞释放炎症因子和成纤维细胞因子,从而减弱主动脉壁内炎症和血管重塑,抑制高血压的发生;另外,抑制$CXCR_2$还可显著抑制 Ang Ⅱ介导的主动脉壁内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性,同时减少 NADPH 氧化酶亚基的表达,从而抑制氧化应激反应[14]。Kim 等[15]在原发性高血压小鼠研究中使用 Reparixin(可抑制 $CXCR_1$、$CXCR_2$ 活性)可显著降低小鼠的血压。最新研究发现 $CXCL_1$-$CXCR_2$生物轴可启动并加重 Ang Ⅱ诱导单核细胞浸润心肌所带来的心肌重塑,因此有望成为研究和治疗高血压性心脏病的靶点[16]。总之,$CXCR_2$ 与高血压的关系,尤其与外周动脉舒缩功能、内皮功能维护等方面的关联,还需要进一步深入研究,并有望成为高血压治疗的新靶点。

4 $CXCR_2$ 在冠状动脉粥样硬化中的作用

目前倾向认为,动脉粥样硬化是炎症、氧化应激、缺氧及脂代谢紊乱等多种病理生理过程综合作用的结果:血管壁表现为大量白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞系统)的聚集;内膜损伤,造成氧化低密度脂蛋白的累积,导致泡沫细胞的形成和周围血管基质的改变,进而形成稳定或不稳定性斑块。目前对中性粒细胞等炎症细胞的血管壁内集聚目前尚无明确机制支持。Boisvert 等[17]发现 $CXCR_2$/白细胞介素 -8(interleukin-8,IL-8)轴与整合素激活和白细胞黏附显著相关。另有研究提示,

$CXCR_2$ 在冠状动脉斑块发生、发展过程中表达增多，尤其中性粒细胞表达 $CXCR_2$ 增加，在介导中性粒细胞的迁徙中发挥主要作用；应用 $CXCR_2$ 抑制剂（AZD5069）提示血管壁表达 $CXCR_2$ 显著下降，并降低了血管壁的炎症反应。Joseph 等[18]研究发现，使用抑制剂 AZD5069 可改善冠状动脉血管壁的功能，进而改善总冠状动脉的血流储备，有望用于预后评估。Wang 等[19]研究发现 CXCL5-$CXCR_2$ 轴在人冠状动脉硬化斑块中表达明显增加；与正常动脉组织比较，$CXCL_5$、$CXCR_2$ 在动脉硬化组织炎性细胞（如 T 细胞、巨噬细胞等）中异常表达。Li 等[20]研究发现在急性心肌梗死患者血液中 CCR_2、CCL_2/单核细胞趋化因子 -1、$CXCR_2$、IL-8 显著升高，而 CCL_3、CCL_4 下降。$CXCR_2$ 与冠状动脉硬化性疾病间的关系已成为目前研究的热点，随着研究的深入，$CXCR_2$ 有望成为高血压、动脉硬化等心脏血管疾病的药物靶点。

5 $CXCR_2$ 在主动脉疾病中的作用

Anzai 等[21]在小鼠主动脉夹层模型中应用 $CXCR_2$ 和抗体的研究发现，$CXCR_2$ 可降低中性粒细胞的浸润，并降低主动脉的破裂风险，同时减轻主动脉壁的炎症反应。$CXCR_2$ 在人腹主动脉瘤组织中表达升高，在 Ang Ⅱ诱导的小鼠腹主动脉瘤（abdominal aortic anurysm，AAA）中也明显升高，应用 $CXCR_2$ 拮抗剂 SB265610 可明显抑制 Ang Ⅱ诱导的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠 AAA 的发生率和炎症反应，并显著抑制巨噬细胞的浸润，提示 $CXCR_2$ 通过调节巨噬细胞介导的炎症反应在 AAA 形成中发挥关键作用[22,23]。另外，大血管系统疾病的预防有待进一步提高认识，为临床治疗争得宝贵时间。

6 展望

本文综述了 $CXCR_2$ 在心血管疾病中的表达及功能作用。生理状态下 $CXCR_2$ 可维持人体正常的发育代谢功能，但一旦出现异常表达，则会导致各种心血管系统疾病的发生。因此尚需进一步开展基础实验研究探讨其作用机制，为临床疾病的治疗及预防打下坚实基础，以降低临床猝死率，提高患者生活质量。

【参考文献】

[1] Murdoch C, Monk PN, Finn A. CXC chemokine receptor expression on human endothelial cells[J]. Cytokine, 1999, 11(9): 704-712. DOI: 10.1006/cyto.1998.0465.

[2] Breland UM, Halvorsen B, Hol J, *et al*. A potential role of the CXC chemokine GRO alpha in atherosclerosis and plaque destabilization: downregulatory effects of statins[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5): 1005-1011. DOI: 10.1161/atvbaha.108.162305.

[3] Guo Q, Jian Z, Jia B, *et al*. CXCL7 promotes proliferation and invasion of cholangiocarcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 1114-1122. DOI: 10.3892/or.2016.5312.

[4] Kim HY, Choi JH, Kang YJ, *et al*. Reparixin, an inhibitor of $CXCR_1$ and $CXCR_2$ receptor activation, attenuates blood pressure and hypertension-related mediators expression in spontaneously hypertensive rats[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(1): 120-127. DOI: 10.1248/bpb.34.120.

[5] Hristov M, Zernecke A, Bidzhekov K, *et al*. Importance of CXC-chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury[J]. Circ Res, 2007, 100: 590-597. DOI: 10.1161/01.RES.0000259043.42571.68.

[6] Houard X, Touat Z, Ollivier V, *et al*. Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(3): 532-41. DOI: 10.1093/cvr/cvp048.

[7] Torraca V, Otto NA, Tavakoli-Tameh A, *et al*. The inflammatory chemokine CXCL18b exerts neutrophil-specific chemotaxis *via* the promiscuous chemokine receptor $CXCR_2$ in zebrafish[J]. Dev Comp Immunol, 2017, 67: 57-65. DOI: 10.1016/j.dci.2016.10.014.

[8] Peveri P, Walz A, Dewald B, *et al*. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes[J]. J Exp Med, 1988, 167: 1547-1559.

[9] Walz A, Peveri P, Aschauer H, *et al*. Purification and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1987, 149: 755-761. DOI: 10.1016/0006-291x(87)90432-3.

[10] Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, *et al*. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines[J]. Proc Natl Acad Sci, 1987, 84: 9233-9237. DOI: 10.1073/pnas.84.24.9233.

[11] Schroder JM, Mrowietz U, Morita E, *et al*. Purification and partial biochemical characterization of a human monocyte-derived, neutrophil-activating peptide that lacks interleukin 1 activity[J]. J Immunol, 1987, 139: 3474-3483.

[12] Richmond A, Balentien E, Thomas HG, *et al*. Molecular characterization and chromosomal mapping of melanoma growth stimulatory activity, a growth factor structurally related to beta-thromboglobulin[J]. EMBO J, 1988, 7(7): 2025-2033. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90501-2.

[13] Richmond A, Lawson DH, Nixon DW, *et al*. Characterization of autostimulatory and transforming growth factors from human melanoma cells[J]. Cancer Res, 1985, 45(12 Pt 1): 6390-6394.

[14] Wang L, Zhao XC, Cui W, *et al*. Genetic and pharmacologic inhibition of the chemokine receptor $CXCR_2$ prevents experimental hypertensionand vascular dysfunction[J]. Circulation, 2016, 134(18): 1353-1368. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020754.

[15] Kim HY, Hee CJ, Jin KY, *et al*. Reparixin, an inhibitor of cxcr1 and $CXCR_2$ receptor activation, attenuates blood pressure and hypertension-related mediators expression in spontaneously hypertensive rats[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(1): 120 - 127. DOI: 10.1248/bpb.34.120.

[16] Wang L, Zhang YL, Lin QY, *et al*. $CXCL_1$-$CXCR_2$ axis mediates angiotensin Ⅱ-induced cardiac hypertrophy and remodeling through regulation of monocyte infiltration[J]. Eur Heart J, 2018, 39(20): 1818 - 1831. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy085.

[17] Boisvert WA, Curnss LK, Terkeltaub RA, *et al*. Interleukin-8 and its receptor $CXCR_2$ in atherosclerosis[J]. Immunol Res, 2000, 21(2 - 3): 129 - 137. DOI: 10.1385/IR:21:2-3:129.

[18] Joseph JP, Reyes E, Guzman J, *et al*. $CXCR_2$ Inhibition — a novel approach to treating coronAry heart diseAse (CICADA): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1): 473 - 484. DOI: 10.1186/s13063-017-2210-2.

[19] Wang XZ, Liu LW, Du XM, *et al*. CXCL5 is associated with the increased risk of coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(7): 612 - 619. DOI: 10.1097/MCA.0000000000-000292.

[20] Li CR, Wang LM, Gong Z, *et al*. Expression characteristics of neutrophil and mononuclear-phagocyte related genes mRNA in the stable angina pectoris and acute myocardial infarction stages of coronary artery disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(3): 279 - 286. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.021.

[21] Anzai A, Shimoda M, Endo J, *et al*. Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture[J]. Circ Res, 2015, 116(4): 612 - 623. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304918.

[22] Boisvert WA, Rose DM, Johnson KA, *et al*. Up-regulated expression of the $CXCR_2$ ligand KC/GRO-alpha in atherosclerotic lesions plays a central role in macrophage accumulation and lesion progression[J]. Am J Pathol, 2008, 68(4): 1385 - 1395.

[23] Bernhagen J, Krohn R, Lue H, *et al*. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment[J]. Nat Med, 2007, 13(5): 587 - 596. DOI: 10.1038/nm1567.

(编辑：兆瑞臻)

·消 息·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

本刊为中国医药卫生核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)及RCCSE中国核心学术期刊,并列入世界卫生组织医学索引收录期刊和美国《化学文摘》收录期刊。曾被评为全军优秀医学期刊并获优秀学术质量奖。本刊主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容,包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目:指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等。本刊是一本具有可读性和指导性的杂志。

本刊为月刊,大16开本,112页,铜版纸印刷,每期订价为18.00元,全年为216.00元。邮发代号:2 - 379,中国标准连续出版物号:CN 114468/R,ISSN 1009 - 0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局订购或直接汇款至本刊编辑部。

地址：100853 北京市复兴路28号,《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话：010-66936463

传真：010-68212494

E-mail：zhlnxnxg@sina.com

网址：http://www.lnxnxg.cbpt.cnki.net