

DOI: 10.13376/j.cblls/2015175

文章编号: 1004-0374(2015)10-1261-07

CXCL12/CXCR4轴对NPC调节的研究进展

王 朋^{1,2}, 宋淑亮^{2,3}, 梁 浩^{2,3}, 崔宁珊^{2,3}, 崔 超^{2,3}, 吉爱国^{1,2,3*}

(1 山东大学药学院, 济南 250012; 2 山东大学威海国际生物技术
研发中心, 威海 264209; 3 山东大学海洋学院, 威海 264209)

摘 要: 基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α /CXCL12) 属于趋化因子 CXC 家族, 与其受体 CXCR4 组成的 CXCL12/CXCR4 轴, 在大脑生理和病理状态下都发挥着重要作用。CXCL12 能与神经祖细胞 (NPC) 表面上的受体 CXCR4 结合, 从而激活 CXCR4 下游不同的信号通路, 参与调节 NPC 静息、激活、增殖、迁移和分化等活动。在中枢神经系统 (CNS) 疾病发生后, 大脑中 CXCL12 会激活内源的 NPC, 促进 NPC 增殖并迁移至病灶区域, 最终分化为神经元并整合入神经系统, 促进神经功能恢复。深入理解 CNS 疾病时期 CXCL12/CXCR4 轴对 NPC 调控作用, 对内源性和外源性的 NPC 应用于 CNS 疾病具有重要意义。现主要对 CXCL12/CXCR4 轴调控 NPC 活动的作用机制及相关信号通路进行综述。

关键词: CXCL12/CXCR4 轴; 神经祖细胞; 信号通路; CNS 疾病

中图分类号: R741 **文献标志码:** A

Research advances on CXCL12/CXCR4 axis to regulate NPC

WANG Peng^{1,2}, SONG Shu-Liang^{2,3}, LIANG Hao^{2,3}, CUI Ning-Shan^{2,3}, CUI Chao^{2,3}, JI Ai-Guo^{1,2,3*}

(1 School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; 2 Marine College, Shandong University, Weihai 264209, China; 3 Weihai International Biotechnology Research & Development Centre, Weihai 264209, China)

Abstract: The stromal cell-derived factor 1 alpha (SDF-1 α or CXCL12) belongs to the CXC chemokine family, and CXCL12/CXCR4 biological axis plays an important role in brain physiology and pathology. CXCL12 binds to CXCR4, the receptor of CXCL12 on neural progenitor cells (NPC). Then the downstream signaling pathways of CXCR4 will be activated, which can regulate the quiescence, activation, proliferation, migration and differentiation of NPC. After the central nervous system (CNS) disease appears, CXCL12 generated in the brain will activate the endogenous NPC, promote the proliferation and migration of NPC to the lesion area. NPC will eventually differentiate into neurons that could integrate into the nervous system to promote nerve function recovery. Deeply understanding the effects of CXCL12/CXCR4 biological axis in regulation of NPC during CNS disease has an important significance for the NPC application in CNS disease. This review summarizes research advances on the mechanism and related signaling pathways of CXCL12/CXCR4 axis in regulation of NPC.

Key words: CXCL12/CXCR4 axis; neural progenitor cells; signaling pathways; CNS disease

除了在免疫系统, CXCL12/CXCR4 轴在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 也发挥着重要作用, 如在神经发生、神经保护、神经功能调节和神经炎症反应中都起着关键作用^[1]。在成年哺乳动物大脑内, 神经发生位于侧脑室外壁的脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下层 (subgranular layer, SGL), 最主要发生在 SVZ^[2]。在 CNS 疾病发生后, CXCL12/CXCR4 会激活 SVZ 的

静息的神经祖细胞 (neural progenitor cell NPC, type B), 产生具有快速增值能力的中间前体细胞 (type C), 紧接着生成的神经细胞 (neuroblast, type A) 会呈吻侧迁移流 (rostral migratory stream, RMS) 切向迁移至嗅球 (olfactory bulb, OB) 分化为神经元^[3]。

收稿日期: 2015-08-12; 修回日期: 2015-09-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81371455)

*通信作者: E-mail: jiaiguo@sdu.edu.cn

NPC产生的神经前体细胞,能够广泛且远距离地精确迁移至特定的区域,然后分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞,而且这些细胞能促进CNS损伤后的细胞存活和整合进入神经通路^[4]。经过20多年的实验和临床研究表明,外源性和内源性的NPC对CNS疾病具有治疗、恢复和保护等功效,已经成为治疗CNS疾病极具潜力的方法。本文的主要目的是归纳和总结关于CXCL12/CXCR4通过调节NPC对CNS疾病的修复作用,以及作用机制和相关的信号通路的研究进展。

1 CXCL12/CXCR4简介和功能

1.1 CXCL12/CXCR4简介

基质细胞衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α),系统命名为CXCL12,属于趋化因子CXC家族。SDF-1有3个剪切体:SDF-1 α 、SDF-1 β 和SDF-1 γ 。SDF-1的不同剪切体源于相同的编码基因,但具有不同的转录剪切形式,也具有不同的转录水平。其中,SDF-1 α 是最主要也是最小的剪切体,在所有组织中表达量最多,是研究最多的趋化因子之一^[5]。CXCL12在大脑皮质、丘脑、海马、小脑和OB等组织都有表达,在CNS包括星形胶质细胞、小神经胶质细胞、脑膜细胞、神经元和NPC在内的所有细胞系中都有表达。在正常情况下,CNS中CXCL12都维持在较低的表达水平。而局灶性脑缺血后,缺血半影区周围激活的星形胶质细胞、小神经胶质细胞和内皮细胞会大量表达CXCL12,但正常部位CXCL12表达水平降低^[6]。CXCL12对淋巴细胞、巨噬细胞、造血干细胞和NPC等都具有趋化作用,参与造血干细胞归巢,大血管的形成,大脑可塑性过程,在大脑生理和病理状态下都发挥重要作用^[1,5]。

CXCR4是CXCL12的最主要受体,属于G-蛋白偶联受体,在NPC、神经元、小胶质细胞和骨髓细胞都有表达,在胚胎发育、免疫、炎症反应、组织稳态、肿瘤生长和转移中起重要作用^[7-8]。CXCL12主要通过和NPC表面的CXCR4受体结合,激活下游信号通路,调节NPC增殖、迁移和分化等,来代替CNS损伤区域的神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[8]。近些年,研究发现CXCL12还有第二个受体CXCR7,虽然CXCR7和CXCR4同属于G-蛋白偶联受体,但是CXCR7并不与CXCL12启动的信号通路中的G-蛋白结合,也不能激活下游的信号通路。但是CXCR7能通过 β -抑制蛋白

(β -arrestin)活化MAP激酶。另外,CXCR7作为清道夫受体,能减少NPC中可作用于CXCR4的CXCL12,也能通过与CXCR4形成异源二聚体来调节CXCL12对NPC的作用^[5]。

1.2 CXCL12/CXCR4在大脑生理和病理状态下的功能

1.2.1 CXCL12/CXCR4在大脑生理状态下的功能

在CNS中,CXCL12在神经发生中发挥关键作用,能通过引导轴突方向和控制轴突生长,调控神经细胞迁移^[1]。在发育过程中,CXCL12/CXCR4参与包括中间神经元和多巴胺神经元在内的多种神经元的迁移。CXCL12能诱导神经元迁移,而受体CXCR4能调控神经元轴突探索迁移途径^[1,9]。当动物中CXCL12和CXCR4基因被敲除,小脑和海马齿状回呈现形态学异常,主要是由于NPC和前体细胞迁移能力不足^[10]。

CXCL12在多种神经元中具有神经调节功能。在成熟大脑内,CXCL12/CXCR4能够通过调节神经递质的释放,进而调节细胞存活和突触传导,有助于内稳态。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是成年神经系统中主要的抑制性神经递质,CXCL12/CXCR4能调节突触前GABA的释放,GABA通过其受体在突触后发挥生物活性。谷氨酸是成年大脑中主要的兴奋性神经递质,CXCL12/CXCR4能增加谷氨酸的释放。也有研究表明CXCL12能保护皮质神经元,避免神经性毒害^[1,10]。

1.2.2 CXCL12/CXCR4在大脑病理状态下的功能

CXCL12也在神经炎症中发挥着重要作用,能招募白细胞,调节局部的免疫反应。CXCL12可能破坏血脑屏障的完整性,使白细胞在CXCL12招募下沿着浓度梯度透过血脑屏障迁移至炎症部位^[1]。CXCL12参与脑缺血后的多个病理过程,在急性发作时,CXCL12能招募白细胞浸入脑实质区,导致神经炎症^[9,11]。在炎症反应中,CXCL12作为趋化因子能招募激活的T细胞和单核细胞迁移至炎症区域。尽管CXCL12与炎症疾病的发病过程有密切的关系,但是其在多发性硬化和自身性脑髓炎中却具有抗炎作用^[12]。

在CNS疾病发生后,CXCL12在神经发生中起关键作用,不仅能促进NPC增殖、迁移和分化,也能促进新生神经元整合入神经网络。在正常情况下,CNS中CXCL12维持在较低的表达水平,而当局灶性脑缺血后,缺血半影区周围激活的星形胶质细胞、小神经胶质细胞和内皮细胞会大量表达CXCL12,激活和招募NPC、EPC和BMSC,促进

神经功能修复^[6,9,11]。目前越来越多的研究表明, CXCL12/CXCR4能维持NPC的稳定, 并作为内源性NPC为基础的组织修复的紧急信号^[9]。

CXCL12能促进血管再生, 而血管再生在脑卒中后的神经功能恢复方面起关键作用。在脑缺血损伤后, CXCL12能招募内皮祖细胞和内皮细胞迁移至缺血半暗带, 促进血管生成, 而神经微血管的密度增加能提高脑卒中患者的存活率^[13]。

CXCL12具有神经保护作用, 脑缺血损伤后, CXCL12能招募细胞至损伤区域。CXCL12/CXCR4信号能上调有丝分裂后的皮层神经元转录Rb抑制因子及其转录活性。外源CXCL12能增加多种神经营养因子的合成和释放, 保护神经元免受神经毒害^[9]。

总之, CXCL12/CXCR4轴不但在免疫系统, 在中枢神经系统也发挥着重要作用, 在神经发生、神经保护、血管再生、神经功能调节和神经炎症反应中都起着关键作用。

2 NPC促进CNS疾病后的神经功能恢复

在成年哺乳动物大脑中, 神经发生主要在SVZ和SGL, 其中最主要是在SVZ。SVZ主要包括4种细胞: type A细胞(即成神经细胞, DCX阳性)、type B细胞(包括特殊的星形胶质细胞和NPC, nestin和GFAP阳性)、type C细胞(即中间前体细胞, nestin和GFAP阳性)和室管膜细胞。成年SVZ包含两种type B细胞, 即B1型(即NPC)和B2型(即特殊星形胶质细胞), 都处于静息状态, 但分布不同, B1位于脑膜下层, B2位于纹状体和SVZ交界处^[2,4]。type B细胞能通过不对称分裂产生type B和type C细胞, 而type C细胞具有快速增殖能力, type C能分化为type A细胞^[4,14]。type A细胞可以呈RMS迁移至OB, 并发育成中间神经元。SVZ和SGL的type A细胞, 在整个成年期都会迁移到海马颗粒细胞层或OB, 形成新的神经元^[15]。SVZ新生神经元能迁移至最终位置分化为成熟的神经元, 并整合入神经元通路^[2]。

NPC分化成神经元前体细胞和未成熟的神经元, 并且远距离迁移至相应的位置, 进而分化为成熟的神经元并精确地联接起来^[16]。CNS疾病会刺激SVZ源NPC, 使其由静息状态转变为自我更新和神经发生状态。SVZ源NPC形成的type A分化形成的神经元, 会代替海马体、纹状体 and 大脑新皮质的损伤神经元。大多数的NPC能分化形成成神经细胞, 并且整合入海马神经通路作为全功能神经

元^[17-18]。而在SVZ背侧, type A会迁移沿着平行于RMS的血管迁移至OB, 接着type A细胞会转变为辐射状迁移至最终部位^[19]。

脑损伤后, SVZ源的新生type A呈链状通过由星形胶质细胞形成的胶质通道迁移至OB。到达OB后, 会进一步分化为神经前体细胞和未成熟的神经元, 呈细胞链辐射迁移至颗粒细胞层和肾小球层, 这些新的神经元主要分化为颗粒细胞层神经元, 少数分化为球周围细胞层神经元^[18]。NPC移植到成年大鼠帕金森模型的双侧纹状体中, 结果表明在NPC损伤部位能分化形成多巴胺神经元。在大鼠暂时性脑缺血模型中, 内源性NPC会增殖、分化和迁移至坏死和边缘区域, 从而形成新的神经元^[20]。大鼠阿尔茨海默病模型移植NPC后, 能明显减少神经元损伤并下调TNF- α 表达水平。CXCL12能通过招募造血干细胞至缺血区域, 参与血管重塑、血管再生和神经发生, 进而减轻脑卒中症状^[8]。由此可见, 无论是内源的NPC, 还是移植NPC, 都能在一定程度上促进CNS疾病后的功能恢复。NPC可以作为治疗CNS疾病的一个靶点。

3 CXCL12/CXCR4对NPC的调节作用

3.1 CXCL12/CXCR4调节NPC的迁移

CXCL12能与NPC表面的受体CXCR4结合, 从而激活CXCR4下游多个信号通路, 参与调节NPC静息、激活、增殖、迁移和分化等活动。NPC在不同浓度的CXCL12刺激下会产生不同的反应, 高浓度的CXCL12会促进NPC的静息状态, 低浓度的CXCL12能促进SVZ的NPC的增殖和分化, 如在正常情况下, 室管膜层和血管中高浓度的CXCL12维持细胞的静息状态, 而CNS损伤后, SVZ的CXCL12浓度则降低, NPC的CXCR4表达量上调, 进而促进NPC的增殖、迁移和分化^[8]。

脑膜和星形胶质细胞能分泌CXCL12, 对NPC、造血干细胞和淋巴细胞具有趋化作用。CXCL12在一定的浓度范围内, 能提高NPC的运动性, 促进NPC迁移, 且呈浓度依赖性^[3]。在正常情况下, NPC通过CXCL12/CXCR4进入血管系统, 增强NPC的修复功能, CXCR4抑制剂AMD3100能有效抑制激活的type B细胞和type C细胞归巢血管。当NPC移植入成年SVZ或SGL后, 会在CXCL12作用下, 优先与内皮细胞结合并产生神经元^[7]。

局灶性脑缺血会促进CXCL12的分泌, 促进SVZ源的NPC迁移至损伤区域。而CXCL12和

CXCR4 敲除的小鼠, 会在临产期死亡, 主要由于敲除基因影响 B 淋巴细胞、骨髓形成和神经元迁移等^[16]。脑损伤后, 星形胶质细胞能通过 CXCL12/CXCR4 轴, 促进新生 NPC 异位迁移至损伤区域, 多数分化为胶质细胞, 少数分化为神经元^[3]。当 CXCL12 不足时会导致小脑异位, 这表明 CXCL12 能招募小脑外颗粒层的神经元, 而不是小脑内颗粒层的神经元。通过免疫沉淀法去除培养基中的 CXCL12 能消除趋化作用, 而加入 CXCL12 后, 趋化作用恢复^[21]。由此可见, CXCL12/CXCR4 轴在 NPC 发挥生理作用中起重要作用, 对 NPC 应用于 CNS 疾病治疗具有积极意义。

3.2 不同微环境中 CXCL12 调节 NPC 迁移机制

在成年的 SVZ, 室管膜和血管的微环境调节 NPC 的自我更新和分化^[18]。静息的 type B (包括 NPC) 对 CXCL12 或内皮细胞条件培养基不表现趋化性。但是激活的 type B 细胞和 type C 细胞, 则会保持接近 SVZ 的血管, type A 细胞向 OB 迁移。CXCL12 会诱导 NPC 透过内皮细胞, 而且 CXCR4 抑制剂 AMD3100 能有效抑制激活的 type B 和 type C 归巢进入血管^[22]。

实际上, CXCL12 能大幅度上调激活的 type B 和 type C 细胞中的表皮生长因子受体 (EGFR) 和整合素 α_6 , 增强它们的激活状态以及与血管微环境中层黏连蛋白结合能力, 使它们吸附在血管的表面。并且, CXCL12 会增强 type A 的运动性, 诱导 NPC 由 SVZ 迁移至 OB^[8]。因此, 血管微环境中的 CXCL12 能发挥活性, 调节 NPC 离开 SVZ 并富集在血管微环境中, 但是只有激活的 type B 细胞和启动的 type C 细胞被富集周围血管表面, 而且 type C 和 type A 细胞与静息的 type B 细胞相比, 更强烈趋向于内源的因子^[23]。另一方面, CXCL12 能促进 SVZ 的 type A 向血管迁移, 但是 type A 细胞不像激活的 type B 和 type C 细胞那样接近血管表面。CXCL12 会上调激活的 type B 和 type C 细胞中的整合素 α_6 表达量, 但不影响 type A 细胞中整合素 α_6 表达量。总之, CXCL12 对于 type A、B 和 C 这 3 种细胞的不同作用, 可以用来解释 CXCL12 在不同浓度梯度下, NPC 由 SVZ 转运至血管, 而血管微环境中 type A 细胞迁出转移至 OB^[22,24]。

4 CXCL12/CXCR4 调节 NPC 迁移和增殖所涉及的信号通路

趋化因子 CXCL12 通过与 NPC 上特异性受体

CXCR4 结合, 并激活 CXCR4 下游的多个信号通路, 调节 NPC 的迁移、增殖、存活、分化和基因表达等^[25]。深入理解 CXCL12 调节 NPC 迁移和增殖的相关信号通路, 有助于利用内源性和外源性 NPC 应用于 CNS 疾病修复 (图 1)。

4.1 CXCL12/CXCR4 通过 PI3K/Akt 促进 NPC 迁移和增殖

PI3K/Akt 是 CXCL12 调节 NPC 迁移和增殖的主要信号通路之一。CXCL12 通过 PI3K/Akt 能诱导纤维状肌动蛋白 (F-actin) 聚合, 调控 NPC 的迁移和分化成神经元^[25-26]。CXCL12 与 NPC 表面 CXCR4 结合后内化, 从而激活 PI3K 信号通路, 促进 NPC 启动和迁移。NPC 中加入 CXCR4 抑制剂 (AMD3100)、G 蛋白抑制剂 (PTX) 和 PI3K 抑制剂 (LY294002) 都会减弱 CXCL12 对 NPC 的促迁移作用。PI3K 存在 p110 α 和 p110 β 两种催化亚型, 都能被 EGF 和 CXCL12 激活, 但是只有 p110 β 亚型的激活能促进 NPC 的趋化作用。NPC 中 PI3K(p110 β) 的激活, 能促进中间神经元迁移至大脑皮层, 然而 p110 β 激活并不能促进锥型神经元的迁移, 这表明 p110 β 促进迁移不仅与细胞种类相关还与趋化物的种类相关^[16]。

研究证明 CXCL12 能调控 CXCR4/G 蛋白 / PI3K-Akt 信号通路, 促进 Akt-1 和 FOXO3a 的磷酸化, 参与调节 NPC 的迁移和增殖。CXCR4 激活 G 蛋白介导的 PI3K/Akt 信号通路, 能促进胚胎干细胞的增殖和自我更新。一些研究表明, CXCL12 通过 CXCR4 促进 Akt 的磷酸化诱导神经元的存活, 这一过程也能调节神经元有丝分裂的细胞周期蛋白。Akt 是 PI3K 下游的一个激酶, 能调节包括 NPC 在内的各种细胞的存活和增殖^[5]。转录因子 FOXO3a 是 Akt 的一个重要底物, 在调节细胞存活和增殖方面起着关键作用, 这一转录因子与 CXCL12 调节 NPC 有直接关系。Akt 能通过 Bcl-2 相关蛋白、FOXO、P53 家族和 NF- κ B 参与细胞的存活和凋亡, 特别是在调节 NPC 和神经元的存活信号中起关键作用。CXCL12 调节 NPC 增殖和促进 Akt 和 FOXO3a 的磷酸化, 而这些作用能被 CXCR4 抑制剂 (T140)、PTX 和 LY294002 消除^[27]。

4.2 CXCL12/CXCR4 通过 JAK/STAT 促进 NPC 分化和增殖

大脑神经发生过程中, JAK/STAT 通路使 CNS 在适当的时间形成合适的细胞类型。当 SVZ 源 NPC 接收信号, 会产生神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[28], 而且 CXCL12 能激活 NPC 的 JAK/

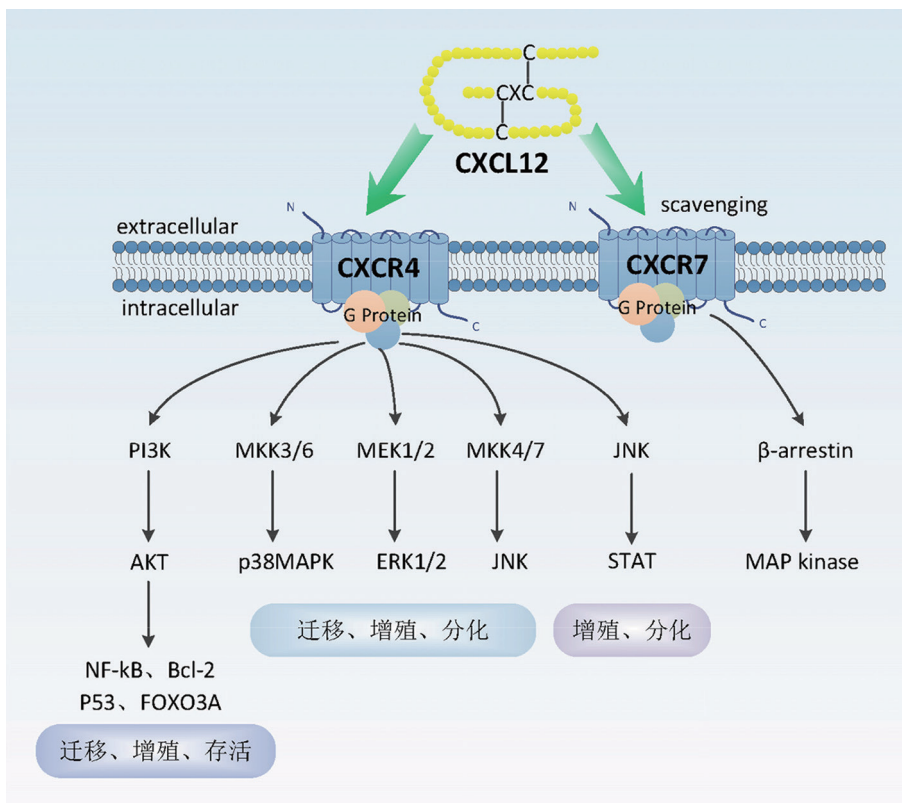


图1 CXCL12/CXCR4调节NPC所涉及的信号通路图

STAT 信号通路, 调控 NPC 的增殖和分化。当 CXCL12 作用于 NPC 或免疫细胞的受体 CXCR4 后, 会激活其下游的 JAK 和 ERK1/2 信号通路。CXCL12 通过 CXCR4 激活 JAK2 和 STAT5b, JAK2 激活能促进 NPC 的增殖和稳定, 而抑制 JAK3 却能促进 NPC 分化为神经元和少突胶质细胞^[29]。JAK/STAT3 在 NPC 分化中起到关键作用, STAT3 的激活有助于 NPC 分化成星形胶质细胞, 而抑制其分化为神经元。JAK/STAT3 除了能被 CXCL12 激活之外, 也能被 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 CNTF 激活^[30]。

尽管 CXCL12 作用于 NPC 会启动 JAK/STAT 信号通路, 但是 JAK 激活却不能促进 NPC 迁移, 这区别于其他细胞。CXCL12 能够促进 NPC 的迁移, 当加入 JAK2 抑制剂 II 或 AG490(pan-JAK 抑制剂) 时, 能减弱 CXCL12 对 NPC 的促迁移作用, 这与对 T 细胞的作用一样。然而, 对 NPC 进行 JAK2 敲除或 JAK1 siRNA 处理后, 并不影响 CXCL12 对 NPC 的促进迁移作用, 这可能是由于 JAK2 抑制剂作用于其他的酶类, 从而减弱 CXCL12 诱导 NPC 迁移的效果。与此同时, JAK2 和 JAK3 的缺失不会改变 CXCL12 对免疫细胞的作用^[16]。

4.3 CXCL12/CXCR4通过MAPK促进NPC迁移和增殖

在哺乳动物中, 已知有 5 条不同的 MAPK 信号通路, 其中 ERK1/2 主要调控细胞分化和生长; JNK 和 p38 MAPK 主要在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用, 而且它们在 NPC 的迁移和分化中也起到关键作用^[2-25]。

ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 信号通路调节包括 NPC 在内的多种细胞的迁移和分化。在 NPC 不同的分化阶段, CXCL12 会启动 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 信号通路, 通过调节 NPC 的迁移速度和方向来控制其迁移^[25,31-32]。缺血和缺氧能促进 NPC 的 MAPK 和 JNK 的磷酸化, 促进 NPC 的增殖。CXCL12 能激活 ERK1/2 信号通路, 促进 NPC 中的 ERK1/2 的磷酸化, 减少 cAMP, 促进 NPC 的迁移。ERK1/2 信号通路涉及细胞的迁移, 且与 PI3K 和 MAPK 信号通路相关。当用 p110 β 抑制剂处理 NPC 时, 会启动 NPC 中的 ERK1/2 信号通路, 表明这两个信号通路存在某种关系。实际上, 加入 ERK1/2 通路特异性抑制剂能减弱 CXCL12 对 NPC 的促迁移作用, 而且 p110 β 敲除会阻断 CXCL12 诱导迁移^[16]。

CXCL12/CXCR4 轴能够激活啮齿动物的星形胶质细胞、神经祖细胞和皮层神经元中的 PI3K 和 ERK1/2 通路^[27]。总之,这几条信号级联都涉及 CXCL12 调控 NPC 迁移。

5 结论与展望

在人的整个生命过程中, CNS 都存有 NPC, 尤其 CNS 疾病发生后, 内源性 NPC 会自发地激活、迁移和分化代替损伤的神经元, 最后整合入神经系统, 发挥修复功能, 但内源性细胞修复能力有限。

由于 NPC 特殊的生物学特征和在细胞移植中具有很多优点, 非常适合应用于细胞移植治疗。目前, NPC 移植被公认为是治疗神经退行性疾病、脑损伤和脑卒中等 CNS 疾病最具有潜力的治疗手段之一。尽管多年来, 在临床和实验上取得很多优秀成果, 但是移植 NPC 仍然只有极少数迁移至病灶区域。因此, 解决细胞移植主要障碍的关键是如何使大量的活体 NPC 迁移至病灶区域。

在成年和发育的 CNS 中, 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 都发挥重要作用, 特别是在 CNS 病理状态下, 参与调节 NPC 的激活、增殖、迁移、分化和整合等, 因此, 内源性和外源性 NPC 用于 CNS 神经功能恢复时, CXCL12/CXCR4 轴是重要靶点。通过研究 CXCL12/CXCR4 对 NPC 的调控机制, 有利于寻找调控 NPC 的方法、途径和药物, 对扩大 NPC 在 CNS 疾病中的应用具有重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Guyon A. CXCL12 chemokine and its receptors as major players in the interactions between immune and nervous systems. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 65
- [2] Lacar B, Herman P, Platel JC, et al. Neural progenitor cells regulate capillary blood flow in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci*, 2012, 32(46): 16435-48
- [3] Saha B, Peron S, Murray K, et al. Cortical lesion stimulates adult subventricular zone neural progenitor cell proliferation and migration to the site of injury. *Stem Cell Res*, 2013, 11(3): 965-77
- [4] Wang C, Liu F, Liu YY, et al. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, 2011, 21(11): 1534-50
- [5] Wang Y, Huang J, Li Y, et al. Roles of chemokine CXCL12 and its receptors in ischemic stroke. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(2): 166-72
- [6] Cui L, Qu H, Xiao T, et al. Stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 in adult neurogenesis after cerebral ischemia. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(3): 239-51
- [7] Hamatake M, Aoki T, Futahashi Y, et al. Ligand-independent higher-order multimerization of CXCR4, a G-protein-coupled chemokine receptor involved in targeted metastasis. *Cancer Sci*, 2009, 100(1): 95-102
- [8] Filippo TR, Galindo LT, Barnabe GF, et al. CXCL12 N-terminal end is sufficient to induce chemotaxis and proliferation of neural stem/progenitor cells. *Stem Cell Res*, 2013, 11(2): 913-25
- [9] Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, et al. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog Neurobiol*, 2013, 104: 67-92
- [10] Puchert M, Engele J. The peculiarities of the SDF-1/CXCL12 system: in some cells, CXCR4 and CXCR7 sing solos, in others, they sing duets. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(2): 239-53
- [11] Yin W, Ma L, Zhang J, et al. The migration of neural progenitor cell mediated by SDF-1 is NF- κ B/HIF-1 α dependent upon hypoxia. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(3): 145-53
- [12] Timotijević G, Mostarica Stojković M, Miljković D. CXCL12: role in neuroinflammation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(6): 838-41
- [13] Ruan L, Wang B, Zhu GQ, et al. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res*, 2015, 1623: 166-73
- [14] Won YW, Patel AN, Bull DA. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient. *Biomaterials*, 2014, 35(21): 5627-35
- [15] Li E, Kim Y, Kim S, et al. Ghrelin stimulates proliferation, migration and differentiation of neural progenitors from the subventricular zone in the adult mice. *Exp Neurol*, 2014, 252: 75-84
- [16] Holgado BL, Martínez-Muñoz L, Sánchez-Alcañiz JA, et al. CXCL12-mediated murine neural progenitor cell movement requires PI3K β activation. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(1): 217-31
- [17] Christie KJ, Emery B, Denham M, et al. Transcriptional regulation and specification of neural stem cells [M]// Hime G, Abud H. Transcriptional and translational regulation of stem cells. Dordrecht: Springer Netherlands, 2013: 139
- [18] Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res*, 2009, 63(3): 155-64
- [19] Cayre M, Canoll P, Goldman JE. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Prog Neurobiol*, 2009, 88(1): 41-63
- [20] Robin AM, Zhang ZG, Wang L, et al. Stromal cell-derived factor 1 α mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(1): 125-34
- [21] Cohen ME, Fainstein N, Lavon I, et al. Signaling through three chemokine receptors triggers the migration of transplanted neural precursor cells in a model of multiple sclerosis. *Stem Cell Res*, 2014, 13(2): 227-39
- [22] Miller FD, Gauthier-Fisher A. Home at last: neural stem

- cell niches defined. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 507-10
- [23] Hamilton LK, Truong MK, Bednarczyk MR, et al. Cellular organization of the central canal ependymal zone, a niche of latent neural stem cells in the adult mammalian spinal cord. *Neuroscience*, 2009, 164(3): 1044-56
- [24] Snappyan M, Lemasson M, Brill MS, et al. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 4172-88
- [25] Chen Y, Wei Y, Liu J, et al. Chemotactic responses of neural stem cells to SDF-1 α correlate closely with their differentiation status. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(2): 219-33
- [26] Chi X, Meng J, Wu X, et al. Overexpression of CXCL12 chemokine up-regulates connexin and integrin expression in mesenchymal stem cells through PI3K/Akt pathway. *Cell Commun Adhes*, 2013, 20(3-4): 67-72
- [27] Peng H, Huang Y, Rose J, et al. Stromal cell-derived factor 1-mediated CXCR4 signaling in rat and human cortical neural progenitor cells. *J Neurosci Res*, 2004, 76(1): 35-50
- [28] Stine RR, Matunis EL. JAK-STAT signaling in stem cells [M]// Hime G, Abud H. *Transcriptional and translational regulation of stem cells*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2013: 260
- [29] Kim YH, Chung JI, Woo HG, et al. Differential regulation of proliferation and differentiation in neural precursor cells by the Jak pathway. *Stem Cells*, 2010, 28(10): 1816-28
- [30] Peng H, Sun L, Jia B, et al. HIV-1-infected and immune-activated macrophages induce astrocytic differentiation of human cortical neural progenitor cells via the STAT3 pathway. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19439
- [31] Chen Y, Wei Y, Liu J, et al. Chemotactic responses of neural stem cells to SDF-1 α correlate closely with their differentiation status. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(2): 219-33
- [32] Imitola J, Raddassi K, Park KI, et al. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1 α /CXC chemokine receptor 4 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(52): 18117-22