

SDF-1 对神经干细胞迁移作用的研究现状

马建华 赵 浩 戴宜武

在中枢神经系统的发育过程中,许多神经系统疾病的发生与神经干细胞的迁移紊乱有关。神经干细胞在中枢系统的迁移特性成为近来干细胞研究的热点,其迁移到病变部位来修复损伤组织受体内多种因素的影响。而研究表明基质细胞衍生因子-1(SDF-1)也参与神经干细胞的迁移。SDF-1 参与神经干细胞迁移的机制越来越受关注。

一、神经干细胞的概念及迁移性

1992 年,Reynolds 等^[1]从成年小鼠纹状体分离出具有多种分化潜能的细胞群,首次提出了神经干细胞的概念。神经干细胞(NSCs)是指中枢神经系统中一类具有分裂潜能和自我更新能力的母细胞,可分化成神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞等。神经干细胞在哺乳动物不同发育时期在脑内的主要分布区域有所不同,但总的来说,神经干细胞在中枢神经系统中广泛分布。

神经干细胞(NSCs)要从大脑的某一区域运动到特定区域,发挥其生物学功能,须具有迁移性。目前已经揭示迁移的两个步骤:①细胞在迁移的方向发出引导突起;②胞体间断性运动^[2]。NSCs 主要有两种迁移模式,辐射状迁移和链状迁移。当脑受外伤或者缺血等其他因素损伤时,神经干细胞会向脑损伤区域迁移,发挥其神经损伤修复的功能,研究还发现不管是内源性还是外源性神经干细胞都有这一迁移特性。

二、SDF-1 与 CXCR4 的作用机制

基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是骨髓基质细胞产生的 Cys-X-Cys(CXC)类趋化蛋白,系统命名 CXCL12, SDF-1 属于 CXC 类趋化因子, SDF-1 在炎症反应、组织损伤、肿瘤中表达都会增高。CXCR4 趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体超家族,能够与 SDF-1 特异性结合,两者有高度亲和力。SDF-1 和 CXCR4 广泛地表达于多种细胞和组织中,在人体许

多系统的发育中起至关重要的作用,同时与炎症反应、血管生成、神经干细胞的迁移等密切相关^[3-7]。研究表明 SDF-1 需要与 CXCR 的 N 端结合,通过促进 CXCR4 二聚体形成,改变其空间构象,通过 G 蛋白偶联机制启动下游信号,通过一系列信号转导通路,从而使细胞迁移等一系列生物学行为的发生^[8]。SDF-1/CXCR4 轴介导的信号转导通路包括 G 蛋白依赖的信号和非 G 蛋白依赖的信号两个方面^[9]。SDF-1 只有与其特异性受体 CXCR4 结合,构成 SDF-1/CXCR4 反应轴才能在生理和病理过程中发挥作用。

三、SDF-1 对神经干细胞迁移作用

1. SDF-1 趋化神经干细胞迁移的体内外效应:目前国内外很多学者对趋化神经干细胞迁移的因子研究很多,也取得了一些成果,而在这其中研究最多、取得成果最多的便是 SDF-1^[10,11]。SDF-1/CXCR4 在神经系统发育和神经系统疾病治疗中有十分重要的作用。CXCR4 主要表达在神经干细胞的细胞膜和细胞质中,当颅脑损伤时病灶区的 SDF-1 会表达升高, SDF-1 会与 NSCs 表达的 CXCR4 结合,趋化诱导 NSCs 迁移到病灶区,对损伤脑组织进行修复。这表明大脑内皮组织表达的 SDF-1 可能对外周神经干细胞的趋化起到一定作用。到目前为止, SDF-1 所迁移的神经干细胞类型还没有一致的结论,有研究表明 SDF-1 主要趋化的是 DCX+ 和 Tuj1+ 的成神经细胞,也有研究者发现主要迁移的却是 Nestin+ 未分化细胞^[12,13]。虽然对所迁移的神经干细胞的类型还不能确定,但却不能阻碍人们对它的继续探究。

Cao 等^[14]运用微孔隔离室穿越法研究 SDF-1 趋化干细胞迁移的体外效应中发现,当下室加入 SDF-1 趋化因子时,干细胞迁移细胞数比无 SDF-1 明显增加,这些现象表明 SDF-1 诱导神经干细胞迁移的效果很明显。Chen 等^[15]研究 SDF-1 趋化干细胞体内迁移效应中。建立大鼠脑梗死模型,移植用免疫荧光标记的干细胞,脑片于荧光显微镜下观察 CTO 标记的干细胞个数。移植组脑梗死灶周围区聚集较

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100917)

作者单位:100700 北京军区总医院附属八一脑科医院

通讯作者:戴宜武,电子邮箱:daivy2000cn@yahoo.com.cn

多的免疫荧光标记的干细胞,而对照组梗死灶周边未见有标记的细胞,SDF-1在动物体内的迁移作用也很显著。

2. 不同浓度 SDF-1 对神经干细胞迁移的影响: SDF-1 对神经干细胞迁移还受其浓度的影响,不同浓度的 SDF-1 会产生不同的结果,要提高 SDF-1 迁移效率需要有最适宜的浓度。Cao 等^[14]研究发现 SDF-1 诱导神经干细胞的迁移呈浓度依赖关系,达到最佳迁移效果的 SDF-1 浓度后,再增大 SDF-1 浓度,神经干细胞迁移的数目增加不明显。在以后的临床研究中可根据这一特性,选择最适浓度来提高 SDF-1 迁移效率。

3. SDF-1 对不同分化状态下的神经干细胞迁移的影响:神经干细胞是多潜能细胞,有多种不同的分化状态,SDF-1 对不同分化状态下 NSCs 的迁移有不同的影响。Su 等^[16]通过对处于不同分化状态的神经干细胞的迁移能力进行分析,发现,SDF-1 可显著提高神经干细胞分化早期的迁移距离。利用 SDF-1 对不同分化状态下的神经干细胞有不同的迁移距离,可为不同分化状态下的神经干细胞的分离、筛选提供理论可能。

4. 干扰 SDF-1/CXCR4 轴后对神经干细胞迁移作用影响:SDF-1 与 CXCR4 具有高度的亲和力,两者特异性结合后形成的 SDF-1/CXCR 轴是其生物学功能实现的基础。阻断 SDF-1/CXCR4 轴后,SDF-1 对神经干细胞的迁移作用明显减弱,目前文献报道比较多的是对 CXCR4 受体的阻断,而对拮抗 SDF-1 的报道比较少。在研究 SDF-1 对神经干细胞体外迁移实验中:Mu 加入 CXCR4 多克隆抗体后,SDF-1 对神经干细胞迁移数目明显减少;戚通过脑内注射 SDF-1 siRNA 使 SDF-1 基因沉默,使 SDF-1 失去作用,从而发现大鼠新生神经细胞的数量明显减少,其记忆运动功能减弱^[17,18]。不论是干扰 SDF-1 还是阻断 CXCR4 受体,都可以使 SDF-1/CXCR4 轴失去作用,减弱其迁移作用。

四、SDF-1 对神经干细胞迁移的临床意义

SDF-1 对神经干细胞迁移的研究取得了很多有价值的成果,其与临床疾病的关系也日益受到重视。刘在研究大鼠癫痫发作后海马 SDF-1 表达的实验中发现,SDF-1 的变化与神经干细胞的活化及迁移的动态变化情况基本同步^[19]。这些现象可说明 SDF-1 趋化神经干细胞到癫痫病灶,参与神经结构的修复。SDF-1 对神经干细胞移植治疗脑卒中也有一定

的应用价值,Hill 等^[11]发现,在小鼠脑卒中模型后,SDF-1 主要集中表达于缺血半暗带,而转绿荧光蛋白阳性细胞与表达 SDF-1 的内皮细胞密切相关。阻断 SDF-1/CXCR4 轴,脑卒中后再生神经细胞数量明显减少,神经功能恢复减弱,Shyu 等的研究恰恰证明了这一点。SDF-1 的临床其他方面的应用价值必将越来越多的会被发现。

神经干细胞移植疗法对脑部疾病的治疗开启了新的篇章,其中神经干细胞向病灶的迁移特性具有关键性的意义,如何让神经干细胞向靶部位定向迁移而达到治疗目的有待进一步研究。而 SDF-1 对干细胞的迁移为其提供了新的研究思路,SDF-1/CXCR4 轴将成为治疗脑部疾病的一个新干预靶点。

参考文献

- 1 Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system [J]. *Science*, 1992, 255(5052): 1707-1710
- 2 Beadle C, Assanah MC, Monzo P, et al. The role of myosin II in glioma invasion of the brain [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(8): 3357-3368
- 3 Horuk R. Chemokines beyond inflammation [J]. *Nature*, 1998, 393(6685): 524-525
- 4 Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56
- 5 Scotton CJ, Wilson JL, Scott K, et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(20): 5930-5938
- 6 Hideshima T, Chauhan D, Hayashi T, et al. The Biological sequelae of stromal cell-derived factor-1 alpha in multiple myeloma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(7): 539-544
- 7 Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1832-1839
- 8 吴东, 梁标. 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其受体 CXCR4 的研究新进展 [J]. *海南医学*, 2005, 16(12): 154-155
- 9 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
- 10 Kolodziej A, Schulz S, Guyon A, et al. Tonic activation of CXC chemokine receptor 4 in immature granule cells supports neurogenesis in the adult dentate gyrus [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(17): 4488-4500
- 11 Hill WD, Hess DC, Martin-Studdard A, et al. SDF-1(CXCL12) is upregulated in the ischemic penumbra following stroke: association with bone marrow cell homing to injure [J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(1): 84-96
- 12 Barkho BZ, Munoz AE, Li X, et al. Endogenous matrix Metalloproteinase(MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(12): 3139-3149

(下转第 37 页)

JNK1、JNK2、JNK3, 其中 JNK1 和 JNK2 在人体内广泛存在, 而 JNK3 呈限制性表达^[10]。研究发现 JNK1、JNK2 在哮喘的发生机制中起不同作用。Dong 等应用 JNK1 -/- 基因缺陷小鼠发现 JNK1 在 TH 早起活化中起重要作用, JNK1 -/- 缺陷的 TH 细胞优先分化为 TH2 细胞, 且可中度减少 TH 的凋亡, 从而促进其增殖。Sabapathy 等研究发现 JNK1 和 JNK2 对肺成纤维细胞的增殖活化作用不同。在细胞受到外界刺激激活时, JNK1 被活化, 与 C - JUN 基因优势结合, 提高 C - JUN 基因活化水平, 使细胞提早从 G₁ 期进入 S 期, 从而加速增殖。JNK2 在细胞处于静息状态时与 C - JUN 基因优势结合。Alcorn 等^[5] 在 C57BL/6 哮喘小鼠模型中发现 JNK1 是活化 C - JUN 基因的主要激酶, 是参与气道胶原蛋白沉积的重要因素之一。由于 JNK1 的表达与 JNK 磷酸化水平及肺成纤维细胞增殖关系密切, 因此抑制 JNK1 表达, 降低 JNK 活化水平, 将成为抗哮喘气道重塑的一个新策略。

RNAi 技术从基因水平激发与之互补的目标 mRNA 沉默, 抑制 JNK1 基因表达, 降低 JNK 的磷酸化水平, 具有高效性、高特异性, 可作为哮喘气道重塑基因治疗的理想方法。本研究应用分子生物学技术, 将针对 JNK1 基因的 siRNA 转染人肺成纤维细胞系 MRC - 5 细胞后, 结果显示, 设计的 siRNA 能有效降低 JNK1 mRNA 及 P - JNK 蛋白表达, 同时抑制肺成纤维细胞增殖。本实验结果表明, RNA 干扰技术为抗哮喘气道重塑的基因治疗提供了新思路。气道重塑由多个信号通路共同参与, 抑制 JNK1 的表达并不能完全抑制气道重塑, 还需采用多种方法进行综合治疗。

参考文献

- 1 Tang MLK, Wilson JW, Stewart AG, *et al.* Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2006, 112(2): 474 - 488
- 2 Dunkern TR, Feurstein D, Rossi GA, *et al.* Inhibition of TGF - beta induced lung fibroblast to myofibroblast conversion by phosphodiesterase inhibiting drugs and activators of soluble guanylyl cyclase [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2007, 572(1): 12 - 22
- 3 李昌崇, 林立, 王晓丽, 等. c - Jun 氨基末端激酶信号转导途径在哮喘大鼠气道重塑过程中的作用 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 46(7): 535 - 539
- 4 林立, 李昌崇, 管小俊, 等. 哮喘气道重塑大鼠肺组织磷酸化 JNK, 血清/BALF 白介素 1β 表达变化 [J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(10): 952 - 955
- 5 Alcorn JF, Van Der Velden J, Brown AL, *et al.* c - Jun N - terminal kinase 1 is required for the development of pulmonary fibrosis [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2009, 40(4): 422
- 6 De Fougerolles A, Vornlocher HP, Maraganore J, *et al.* Interfering with disease: a progress report on siRNA - based therapeutics [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(6): 443 - 453
- 7 Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, *et al.* Epithelial - mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 105(2): 193 - 204
- 8 Hommes DW, Peppelenbosch MP, Van Deventer SJ. Mitogen activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways and novel anti - inflammatory targets [J]. *Gut*, 2003, 52(1): 144 - 51
- 9 林立, 李昌崇, 苏苗赏, 等. 哮喘大鼠肺内 JNK 磷酸化水平的动态变化 [J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(2): 189 - 190
- 10 Johnson GL, Nakamura K. The c - jun kinase/stress - activated pathway: regulation, function and role in human disease [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2007, 1773(8): 1341 - 1348

(收稿日期: 2012 - 08 - 24)

(修回日期: 2012 - 09 - 12)

(上接第 10 页)

- 13 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/CXC chemokine receptor 4 pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(52): 18117 - 18122
- 14 Cao Y, Lv G, Yu Y, *et al.* The effects of SDF - 1/CXCR4 in promoting migration of bone mesenchymal stroma cells [J]. *Journal of Liaoning Medical University*, 2009, 30(6): 484 - 487
- 15 Chen D P, Su D H. Effect of stromal cell - derived factor - 1 on the migration of mesenchymal stem cells [J]. *Chinese Journal Clinical Neurosciences*, 2006, 14(6): 571 - 576
- 16 Su J, Wang M, Bao P H, *et al.* Effect of SDF - 1α on the Migration of

differentiating NPCs [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2009, 31(2): 223 - 228

- 17 Mu LJ, Ding P, Wang CQ. In vitro effect of stromal cell derived factor - 1 on the migration of neural stem cells [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, 15(21): 5058 - 5062
- 18 戚其学, 赵珊珊, 聂营雪, 等. SDF - 1 基因沉默对脑缺血后强制性运动疗法调控海马齿状回神经发生过程的影响 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2009, 19(1): 1 - 3
- 19 刘华坤, 刘昌勤. SD 大鼠癫痫大发作后海马结构 SDF - 1 表达的研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2009, 17(5): 386 - 389

(收稿日期: 2012 - 05 - 25)

(修回日期: 2012 - 07 - 11)