基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003655

SDF-1/CXCR4轴通过NF-κb信号通路调控炎症反应减轻动脉粥样硬化的形成

周　明[1]，汪家文[2]，路艳林[2]，彭　进[2]，丁九阳[2]，乐翠云[2]，李芳琴[2]，王　杰[2]，刘玉波[2]，夏　冰[2]
（1.遵义医科大学法医学院，遵义　563000；2.贵州医科大学法医学院，贵阳　550000）

【摘　要】目的：确定基质细胞衍生因子-1/趋化因子受体4（stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor 4，SDF-1/CXCR4）信号轴如何在动脉粥样硬化中发挥作用，并探讨其相关的分子机制。**方法：**将40只载脂蛋白$E^{-/-}$小鼠分为5组：对照组（control group，CON）、高脂饲料组（high-fat diet，HFD）、空载病毒组（adeno-associated virus 9 enhanced green fluorescent protein，AAV9-eGFP）、病毒敲减组（adeno-associated virus 9-CXCR4-small interfering RNA，AAV9-CXCR4-siRNA）和吡咯烷二硫代氨基甲酸酯（pyrrolidine dithiocarbamate，PDTC）组。CON组普通饲料喂养，其余4组高脂饲料喂养16周。PDTC组从第五周开始腹腔注射60 mg/kg PDTC，2次/周。12周时，AAV9-CXCR4-siRNA组和AAV9-eGFP组分别接受尾静脉注射rAAV9-CXCR4-RNAi和阴性对照病毒，HFD组注射等量生理盐水。使用共聚焦荧光显微镜测定增强型绿色荧光蛋白（enhanced green fluorescent protein，eGFP）的表达，采用苏木精-伊红染色（hematoxylin-eosin，HE）染色法显示动脉粥样硬化斑块的面积，免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）染色和免疫印迹法（Western blot，WB）检测CXCR4、核因子-κB p65（nuclear factor kappaB p65，NF-κB p65）、磷酸化核因子-κB p65（nuclear factor kappaB p-p65，NF-κB p-p65）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）。**结果：**HE染色显示，与CON组相比，各组均出现动脉粥样硬化斑块，AAV9-CXCR4-siRNA组的斑块小于AAV9-eGFP组。与HFD组相比，PDTC组的斑块更小。此外，与HFD组相比，PDTC组的血清中SDF-1、IL-1β和TNF-α水平较低；与AAV9-eGFP组相比，PDTC组的SDF-1、IL-1β和TNF-α血清水平更低。IHC结果显示，与CON组相比，CXCR4和SDF-1在HFD组和AAV9-eGFP组中高表达。然而，AAV9-CXCR4-siRNA组与AAV9-eGFP组相比，斑块区域的CXCR4（F=9.621，P=0.000）和SDF-1（F=20.102，P=0.000）表达减少。此外，WB实验表明，与HFD组相比，PDTC组的SDF-1（F=54.093，P=0.000）和CXCR4（F=28.485，P=0.000）表达降低。与AAV9-eGFP组相比，AAV9-CXCR4-siRNA组的SDF-1和CXCR4表达量较低（F=9.621，P=0.000；F=20.102，P=0.000）。Pearson相关分析表明，CXCR4与NF-κb p65（r=0.762，P=0.000）、NF-κb p-p65（r=0.795，P=0.000）、白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）（r=0.786，P=0.000）、TNF-α（r=0.844，P=0.000）和SDF-1（r=0.815，P=0.000）蛋白水平呈正相关。**结论：**抑制SDF-1/CXCR4轴可通过NF-κb信号通路降低炎症反应，从而减轻动脉粥样硬化的发生发展。

【关键词】趋化因子配体12/趋化因子受体4信号轴；动脉粥样硬化；核因子-κB信号通路；炎症反应
【中图分类号】R543.5；R363.2　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-04-07

SDF-1/CXCR4 axis regulates inflammatory responses to attenuate atherosclerosis via the NF-κb signaling pathway

Zhou Ming[1]，*Wang Jiawen*[2]，*Lu Yanlin*[2]，*Peng Jin*[2]，*Ding Jiuyang*[2]，*Le Cuiyun*[2]，*Li Fangqin*[2]，*Wang Jie*[2]，*Liu Yubo*[2]，*Xia Bing*[2]
（*1. Department of Forensic Medicine，Zunyi Medical University；2. Department of Forensic Medicine，Guizhou Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To determine the role of stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor 4（SDF-1/CXCR4）signaling axis in atherosclerosis and to investigate its associated molecular mechanisms. ***Methods*：**Forty $ApoE^{-/-}$ mice were divided into five groups：control（CON）group，high-fat diet（HFD）group，empty virus（adeno-associated virus 9 enhanced green fluorescent protein，AAV9-eGFP）group，virus knockdown（adeno-associated virus 9-CXCR4-small interfering RNA，AAV9-CXCR4-siRNA）group，and pyrrolidine dithiocarbamate（PDTC）group. The CON group was fed normal chow and the remaining four groups were fed high-fat chow for 16 weeks. The PDTC group received intraperitoneal injections of 60 mg/kg PDTC twice/week starting from the fifth week. At 12 weeks，the AAV9-CXCR4-siRNA group and the AAV9-eGFP

作者介绍：周　明，Email：1226416298@qq.com，研究方向：心血管疾病。
通信作者：夏　冰，Email：372732293@qq.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82060340）；贵州省科技计划资助项目（编号：黔科合基础-ZK[2021]一般487）；贵州省基础研究计划项目（编号：黔科合基础-ZK[2023]一般330）；贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目（编号：黔教合KY字[2021]157）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241210.1421.024（2024-12-11）

group received tail-vein injection of rAAV9-CXCR4-RNAi and negative control viruses, respectively, while the HFD group was injected with an equal amount of physiologic saline. The expression of enhanced green fluorescent protein (eGFP) was determined using confocal fluorescence microscopy. The area of atherosclerotic plaques was visualized by hematoxylin and eosin staining. Immunohistochemical staining and Western blot were used to detect the expression of CXCR4, nuclear factor kappa B p65 (NF-κB p65), phosphorylated nuclear factor-κB p65 (NF-κB p-p65), interleukin-1β (IL-1β), and tumor necrosis factor-α (TNF-α). ***Results***: Hematoxylin and eosin staining showed that atherosclerotic plaques were clearly present in all groups except the CON group, and plaques in the AAV9-CXCR4-siRNA group were significantly smaller than those in the AAV9-eGFP group. Plaques were significantly smaller in the PDTC group compared with the HFD group. In addition, the serum levels of SDF-1, IL-1β, and TNF-α were lower in the PDTC group compared with the HFD group. The serum levels of SDF-1, IL-1β, and TNF-α were lower in the PDTC group compared with the AAV9-eGFP group. Immunohistochemical staining showed that the expression levels of CXCR4 and SDF-1 were higher in the HFD and AAV9-eGFP groups than in the CON group. However, the expression levels of CXCR4 (F=9.621, P=0.000) and SDF-1 (F=20.102, P=0.000) were significantly reduced in the plaque region in the AAV9-CXCR4-siRNA group compared with the AAV9-eGFP group. In addition, Western blot showed that the expression levels of SDF-1 (F=54.093, P=0.000) and CXCR4 (F=28.485, P=0.000) were significantly reduced in the PDTC group compared with the HFD group. SDF-1 and CXCR4 expression levels were significantly lower in the AAV9-CXCR4-siRNA group compared with the AAV9-eGFP group (F=9.621, P=0.000; F=20.102, P=0.000). Pearson correlation analysis showed that CXCR4 was positively correlated with the protein levels of NF-κb p65 (r=0.762, P=0.000), NF-κb p-p65 (r=0.795, P=0.000), IL-1 (r=0.786, P=0.000), TNF-α (r=0.844, P=0.000), and SDF-1 (r=0.815, P=0.000). ***Conclusion***: Inhibition of the SDF-1/CXCR4 axis reduces the inflammatory response through the NF-κb signaling pathway, thereby attenuating the development and progression of atherosclerosis.

【Key words】C-X-C motif chemokine ligand 12/C-X-C chemokine receptor 4 axis; atherosclerosis; NF-κb signaling pathway; inflammatory response

动脉粥样硬化是由动脉血管内皮损伤和低密度脂蛋白滞留引起的一种慢性炎症性疾病。近年来，动脉粥样硬化的诊断和治疗取得了重大进展。然而，动脉粥样硬化在普通人群中仍然非常普遍。例如，一项对未确诊为动脉粥样硬化的普通人群进行的大型随机抽样动脉粥样硬化研究显示，无症状冠状动脉粥样硬化非常普遍[1]。动脉粥样硬化与冠心病和其他心血管疾病有关。此外，2019 年与动脉粥样硬化相关的死亡人数约为 1 860 万[2]。动脉粥样硬化斑块突然破裂导致管腔闭塞和随后的心肌缺氧缺血性损伤并不总是发生在严重狭窄病变中[3-4]。因此，有必要探索无症状冠状动脉粥样硬化背后的分子机制。

基质细胞衍生因子-1（stromal cell-derived factor-1，SDF-1）又称 C-X-C 趋化因子配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12，CXCL12），是 C-X-C 趋化因子受体 4（C-X-C chemokine receptor 4，CXCR4）的配体。SDF-1 由位于人类染色体 10q 上的基因编码，含有 68 个氨基酸残基。另一方面，CXCR4 是一种由 352 个氨基酸组成的类视黄醇 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR），含有 1 个细胞外 N 端结构域、7 个跨膜螺旋、3 个细胞外环、3 个细胞内环和 1 个细胞内 C 端结构域[5]。SDF-1/CXCR4 轴介导涉及动脉粥样硬化的多种反应，包括炎症、免疫和自噬。CXCR4 进展中的动脉粥样硬化斑块的内皮中高度表达，尤其是在血管通透性增加和单核细胞招募增加的增生内皮上[6]。募集的单核细胞吞噬内皮下残留的脂质，形成泡沫细胞，并通过释放 SDF-1 促进动脉粥样硬化的发生[7]。先前的 1 项研究表明，缺乏 SDF-1 的高脂血症小鼠动脉粥样硬化病变面积缩小[8]。此外，在小鼠心肌细胞中过表达 CXCR4 与梗死面积增大、心脏功能降低和炎症细胞招募增加有关[9]。相反，使用 AMD3100（Plerixafor 或 Mozobil）抑制 CXCR4 的活化可减少炎症介质[包括白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）]的表达，并与炎症反应的减少有关[10]。然而，SDF-1/CXCR4 轴调节动脉粥样硬化的确切机制尚不清楚。

本研究通过给载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠喂食高脂饲料建立了动脉粥样硬化模型。然后，使用腺相关病毒 9 型（adeno-associated virus 9，AAV9）敲除目标基因 CXCR4，PDTC 用于抑制核因子 κb（nuclear factor kappa-B，NF-κb）信号通路。此外，还对小鼠的斑块面积大小、NF-κb 信号蛋白[包括白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和 SDF-1]的表达进行了评估。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

采购 40 只 6 周龄雄性载脂蛋白 E 基因敲除（apolipopro-

tein E-/-，ApoE-/-）小鼠（由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，生产合格证号：SCXK（京）2016-0006），适应性饲养 1 周后分为 CON 组，HFD 组，AAV9-eGFP 组，AAV9-CXCR4-siRNA 组，PDTC 组，每组 8 只。CON 组给予普通饲料喂养，其余 4 组高脂饲料（饲料配方：3% 胆固醇，0.5% 胆酸钠，0.2% 丙基硫氧嘧啶，5% 白糖，10% 猪油，81.3% 基础饲料）喂养；其中，PDTC 组在高脂饲料喂养至第 5 周时，进行腹腔注射 PDTC 60 mg/kg，每周 2 次[11]，HFD 组注射等量生理盐水。AAV9-eGFP 组及 AAV9-CXCR4-siRNA 组在 12 周时分别注射 AAV9-eGFP 病毒与 AAV9-CXCR4-RNAi 病毒。所有小鼠喂养至 16 周后麻醉处死[12]，非抗凝采血管取血，高速离心机 3 500 r/min 离心 10 min，取上清液 -80 ℃留存；取小鼠主动脉，部分 4% 多聚甲醛固定，部分液氮保存。

1.2 荧光显微镜检测

小鼠主动脉冷冻切片在磷酸盐缓冲盐水（phosphate buffered saline，PBS）中洗涤 3 次，每次 5 min。HFD 组和 AAV9-eGFP 组用 0.5% 滂胺天蓝处理，以掩盖组织自发荧光。4′,6-二脒基-2-苯基吲哚（4′,6-diamidino-2-phenylindole，DAPI）染色后，用抗荧光猝灭密封剂密封切片，并在荧光显微镜下观察。

1.3 ELISA 实验

冰箱取出 SDF-1、IL-1β 及 TNF-α 试剂盒；酶标包被板上设置标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μL、空白孔（空白对照孔不加样品及酶标试剂，其余各步操作相同）、待测样品孔。在待测样品孔中先加样品稀释液 40 μL，然后再加待测样品 10 μL（样品最终稀释度为 5 倍）。每孔加入酶标试剂 100 μL，空白孔除外。用封板膜封板后置 37 ℃温育 60 min。将 20 倍浓缩洗涤液用蒸馏水 20 倍稀释后备用。揭掉封板膜，弃去液体，甩干，每孔加满洗涤液，静置 30 s 后弃去，如此重复 5 次。每孔先加入显色剂 A 50 μL，再加入显色剂 B 50 μL，震荡混匀后 37 ℃避光显色 15 min。每孔加终止液 50 μL，终止反应（此时蓝色立转黄色）。以空白孔调零，450 nm 波长依序测量各孔的吸光度（absorbance，A 值）。测定应在加终止液后 15 min 以内进行。

1.4 免疫组织化学染色

取常温保存的石蜡切片，60 ℃烤片，依次入缸脱蜡、水合，PBS 缓冲液漂洗后甩干，滴加内源性过氧化物酶阻断剂后放入湿盒避光孵育；再次漂洗后 EDTA 进行抗原修复，山羊血清封闭，甩干封闭液后直接滴加第一抗（SDF-1 抗体浓度：1∶600、CXCR4 抗体浓度：1∶400），滴加 PBS 缓冲液为阴性对照，4 ℃冰箱孵育过夜；次日滴加酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物，37 ℃恒温孵育 40 min，漂洗后滴加 DAB 显色，自来水冲洗终止反应，苏木素复染后置于流水返蓝，逆梯度酒精脱水后二甲苯透明，中性树胶封片。

1.5 蛋白印迹分析

将小鼠主动脉在研钵中碾碎，在蛋白溶液中裂解，然后离心取上清液。用分光光度法测量每个样品中的蛋白质浓度。加入 5× 蛋白质样品上样缓冲液。然后用以下一抗在 4 ℃孵育过夜：微管蛋白兔多克隆抗体 1∶2 000、CXCR4 兔单克隆抗体 1∶2 000、SDF-1 兔多克隆抗体 1∶2 000、NF-κb p65 兔多克隆抗体 1∶2 000、NF-kb p-p65 兔多克隆抗体 1∶2 000、IL-1β 兔多克隆抗体 1∶2 000）。次日，洗膜后用辣根过氧化物酶（HRP）山羊抗兔二抗（1∶5 000）在室温下孵育 1 h，使用增强化学发光液显现蛋白条带。

1.6 统计学方法

所有数据均使用统计学软件 SPSS 22.0 进行统计分析，并使用 GraphPad Prism 7.0 绘制图表，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析，相关性检验采用 Pearson 相关分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 AAV 病毒导入小鼠体内情况

通过共聚焦荧光显微镜观察 eGFP 在 AAV9-eGFP 组中的表达。eGFP 用于确定病毒是否成功导入并在小鼠中表达（图 1），结果显示，病毒已成功导入小鼠体内并获得表达。

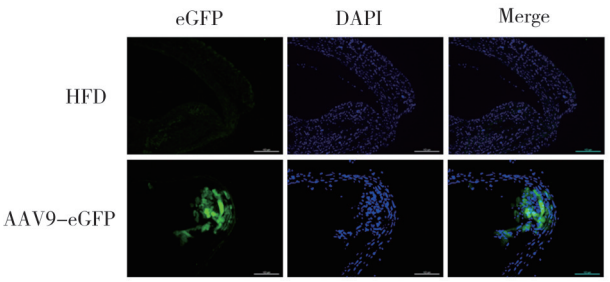


图 1 eGFP 荧光蛋白在动脉粥样硬化斑块中的表达（IF：100×）

2.2 敲减 CXCR4 与运用 PDTC 对小鼠斑块面积及对血清中炎性因子的影响

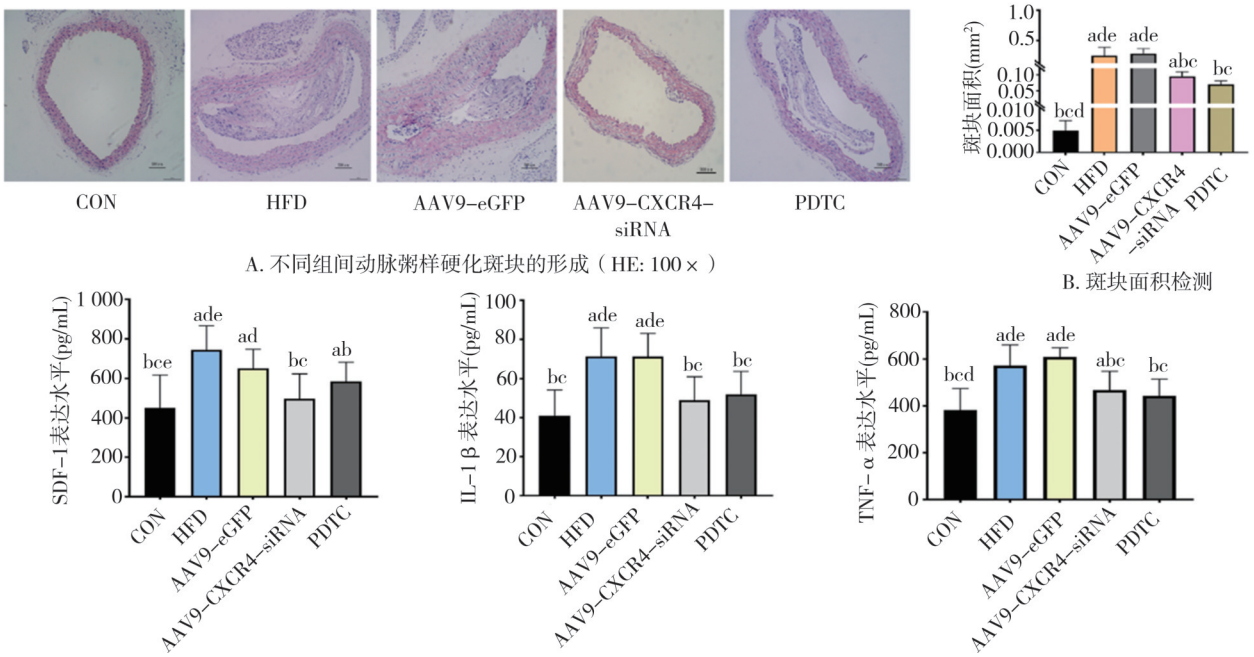
HE 染色结果显示，与 CON 组相比，其余 4 组的动脉粥样硬化斑块增大（F=20.987，P=0.000）（图 2A、B）。然而，与 AAV9-eGFP 组相比，AAV9-CXCR4-siRNA 组斑块减少（P=0.000）。此外，与 HFD 组相比，PDTC 组斑块面积减少（P=0.000）。对血清中炎性因子的影响方面，与 HFD 组相比，PDTC 组的血清 SDF-1（F=7.129，P=0.000）、IL-1β（F=9.292，P=0.000）和 TNF-α（F=11.872，P=0.000）水平均较低（图 2C、E）。此外，与 AAV9-eGFP 组相比，AAV9-CXCR4-siRNA 组血清中 SDF-1、IL-1β 和 TNF-α 水平均降低（P=0.000）。

2.3 动脉粥样硬化斑块内 CXCR4 及 SDF-1 蛋白表达的变化

免疫组织化学染色分析显示，与 CON 组相比，HFD 和 AAV9-eGFP 组的动脉粥样硬化斑块中 SDF-1 和 CXCR4 蛋白高表达（图 3A）。然而，与 AAV9-eGFP 组相比，AAV9-CXCR4-siRNA 组斑块中 CXCR4（F=9.621，P=0.000）和 SDF-1（F=20.102，P=0.000）蛋白低表达（图 3B、C）。

2.4 小鼠主动脉内 SDF-1/CXCR4 轴蛋白及下游炎性蛋白的表达变化

用吡咯烷二硫代氨基甲酸酯（PDTC）抑制 NF-κb 信号。PDTC 组的 SDF-1 水平显著低于 HFD 组（P<0.05）。此外，与 AAV9-eGFP 组相比，AAV9-CXCR4-siRNA 组的 SDF-1 水平降低（P<0.05）。与 HFD 组相比，PDTC 组 NF-κb 信号通路下游分子 IL-1、TNF-α 降低（P<0.05）。此外，与 AAV9-eGFP 组相比，AAV9-CXCR4-siRNA 组 IL-1、TNF-α 和其他炎症

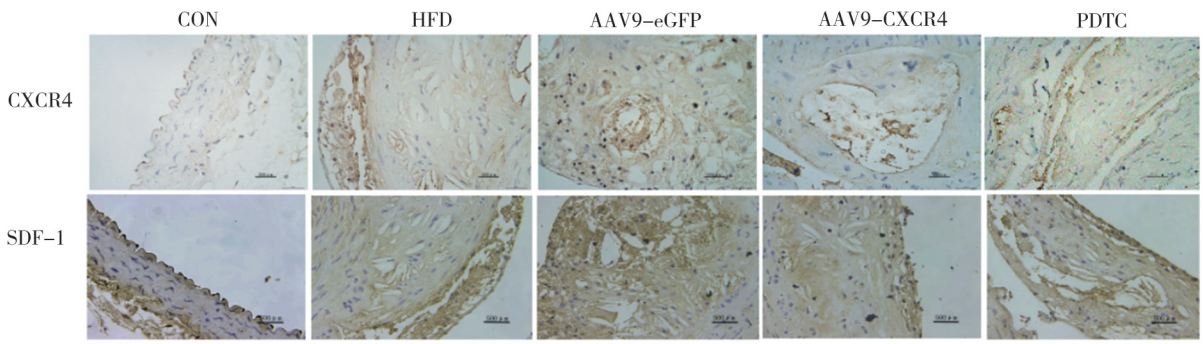


A. 不同组间动脉粥样硬化斑块的形成（HE: 100×）　B. 斑块面积检测

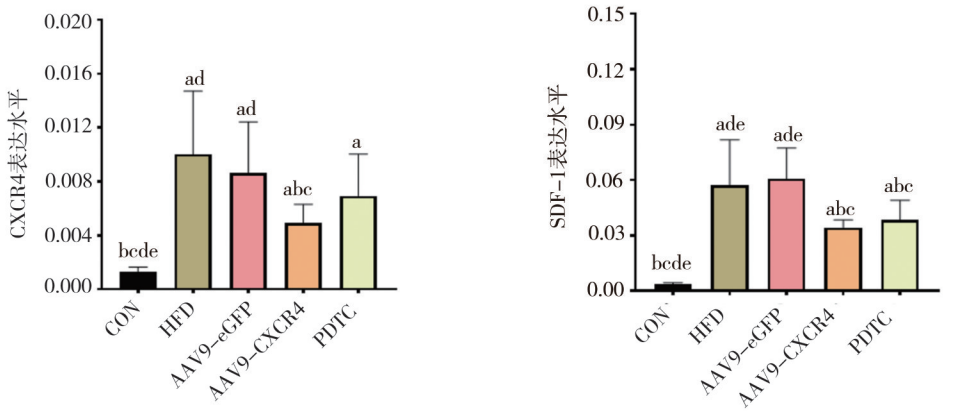
C. 各组小鼠血清中SDF-1的表达水平　D. 各组小鼠血清中IL-1β的表达水平　E. 各组小鼠血清中TNF-α的表达水平

注：a、b、c、d、e表示与其他4组比较，均$P<0.05$

图2　敲除CXCR4和应用PDTC可减轻小鼠的病变面积和炎症反应。



A. IHC染色（IHC，400×）

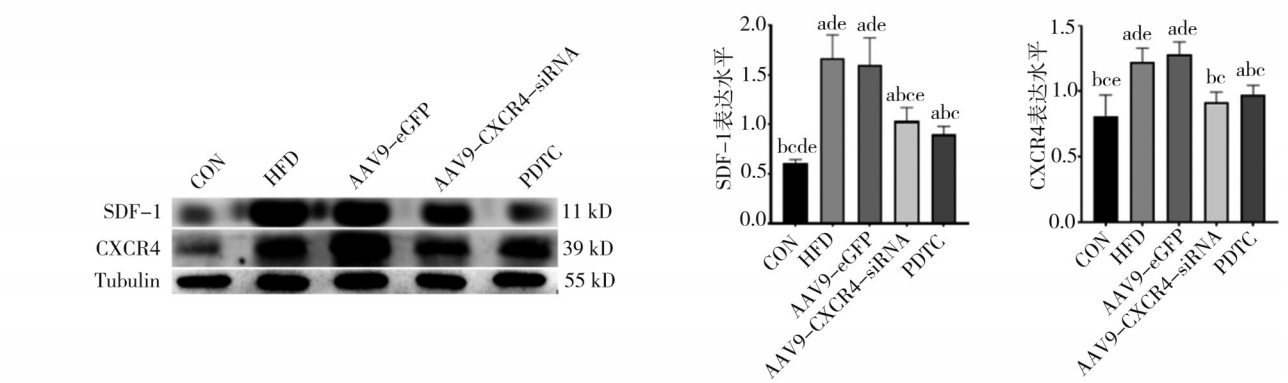


B. 小鼠主动脉组织中CXCR4表达水平　C. 小鼠主动脉组织中SDF-1表达水平

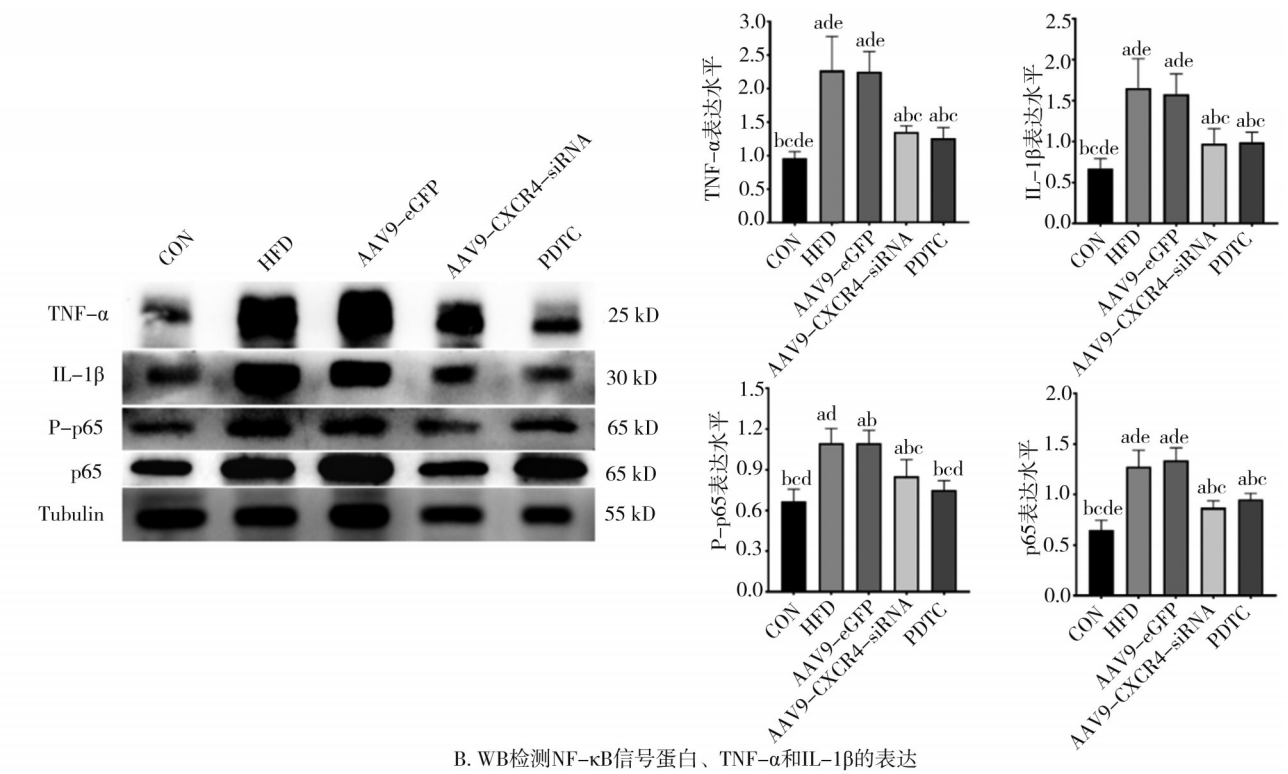
注：a、b、c、d、e表示与其他4组比较，均$P<0.05$

图3　组间SDF-1和CXCR4的表达水平

介质水平显著降低（$P<0.05$）（图4A，B）。这些发现表明，PDTC敲低CXCR4和抑制NF-κb信号通路可以有效降低炎症介质的表达。Pearson相关分析显示，CXCR4与TNF-α（$r=0.786$，$P=0.000$）、IL-1（$r=0.762$，$P=0.000$）、NF-κb P-p65（$r=0.795$，$P=0.000$）、NF-κb p65（$r=0.844$，$P=0.000$）、SDF-1（$r=0.815$，$P=0.000$）蛋白水平呈正相关（图5）。



A. WB检测SDF-1和CXCR4蛋白表达



B. WB检测NF-κB信号蛋白、TNF-α和IL-1β的表达

注：a、b、c、d、e表示与其他4组比较，均$P<0.05$

图4 小鼠主动脉组织中的蛋白质表达水平

3 讨 论

本研究探讨了在敲除CXCR4和抑制NF-κb信号传导后，SDF-1/CXCR4轴对动脉粥样硬化的影响。结果发现，在载脂蛋白E-/-小鼠体内敲除CXCR4并阻断NF-κb信号传导后，动脉粥样硬化斑块显著减少，小鼠血清中的SDF-1、IL-1β和TNF-α水平也有所降低。此外，免疫组化分析发现动脉粥样硬化斑块的SDF-1和CXCR4表达减少，免疫印迹技术显示，SDF-1、CXCR4和NF-κb信号蛋白（包括p65、IL-1β和TNF-α）的表达均减少，且与CXCR4呈正相关。因此，这些研究结果表明，SDF-1/CXCR4轴可能通过NF-κb信号通路减轻动脉粥样硬化。

趋化因子及其受体作为一类细胞分泌的“小细胞因子”或信号蛋白，诱导附近反应细胞定向趋化以及控制细胞定向迁移，参与动脉粥样硬化炎症的静止、增殖、归巢和滞留过程[13]。SDF-1具有强大的细胞趋化作用，通过与CXCR4或CXCR7结合来调节细胞活性，这两种受体蛋白位于细胞膜上，导致多种细胞内信号通路的激活调控炎性反应[14-15]。近年来，研究人员对减少炎症反应以解决动脉粥样硬化问题越来越感兴趣。卡拉单抗抗炎血栓形成结果研究（Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study，CANTOS）显示，白细胞介素-1β抗

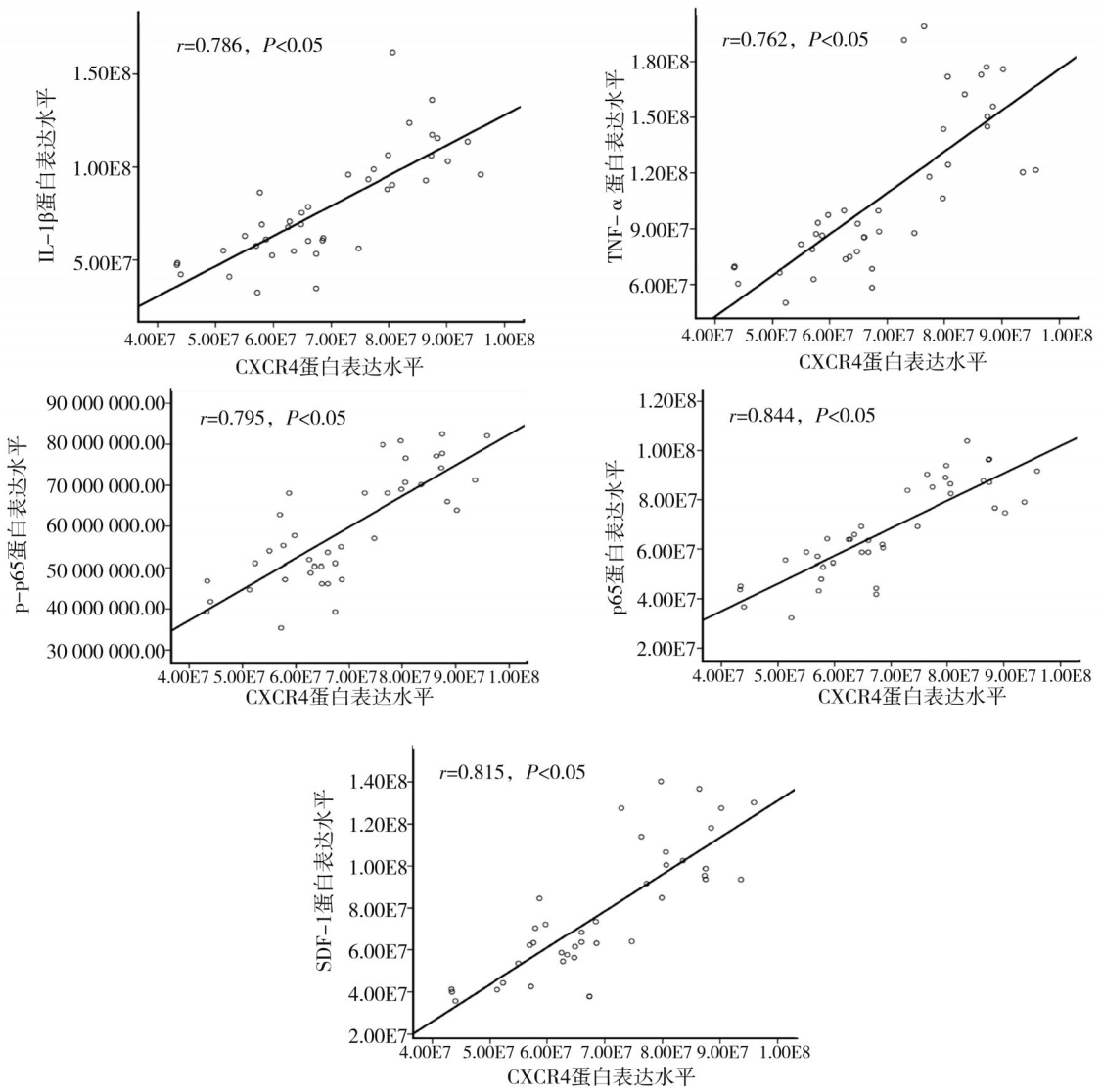


图5 小鼠主动脉组织中NF-κb信号蛋白与IL-1、TNF-α、SDF-1蛋白水平和CXCR4蛋白水平之间的相关性散点图

体可减轻动脉粥样硬化引起的心脏事件和死亡[16]。

此外，多项研究表明，SDF-1可促进动脉粥样硬化的进展[17-18]，并可作为动脉粥样硬化相关心血管疾病的诊断和预后标志物[19]。先前的1项研究显示，与进展斑块的内皮区域相比，非斑块区域的CXCR4表达较低，尤其是在增生的内皮区域，血管通透性增加，单核细胞招募增多，与本研究结果一致。这些结果表明，SDF-1/CXCR4轴在动脉粥样硬化中发挥着重要的调节功能。

NF-κb是炎症基因的关键转录调节因子。它能诱导多种参与炎症、组织损伤和免疫反应的基因表达[20]。动脉粥样硬化的特点是动脉内膜增厚导致管腔狭窄，从而引发心肌缺血和缺氧后的心血管事件。抑制NF-κb信号通路可抑制内皮细胞的增殖[21-23]。NF-κb由RelA（p65）、RelB、p50、p52和C-rel等五个不同的亚基二聚形成。在静息状态下，NF-κb与细胞质中的IκB结合，形成转录不活跃的复合物[24]。然而，在炎症因子的刺激下，IκB激酶会将IκB磷酸化，使其降解并泛素化。IκB降解后，p50/p65异源二聚体转运至细胞核。磷酸化的p65亚基会识别并结合到参与靶基因转录的特定DNA序列上[25-26]。吡咯烷二硫代氨基甲酸酯是一种NF-κb通路抑制剂，可减轻不同组织和器官的炎症反应[27]。以往的研究表明，通过抑制SDF-1/CXCR4/NF-κB信号通路，可以缓解关节炎、前列腺炎和小胶质细胞炎症等炎症性疾病[28-30]。此外，研究还表明，敲除CXCR4可通过抑制MAPK和NF-κB信号通路的激活来抑制巨噬细胞中炎性细胞因子的表达[31]。本研究表明，敲除CXCR4后，SDF-1、p65、p-p65、IL-1β和TNF-α的表达均有所下降，这表明

SDF-1/CXCR轴在NF-κb信号通路中起着关键的调节作用。

总之，抑制SDF-1/CXCR4轴可减轻动脉粥样硬化。本研究的发现为动脉粥样硬化的潜在治疗靶点提供了宝贵的见解。

参 考 文 献

[1] Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population[J]. Circulation. 2021, 144(12): 916-929.

[2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.

[3] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?[J]. Circulation, 1988, 78(5 Pt 1): 1157-1166.

[4] Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 1988, 12(1): 56-62.

[5] Wu BL, Chien EY, Mol CD, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists[J]. Science, 2010, 330(6007): 1066-1071.

[6] Baba O, Huang LH, Elvington A, et al. CXCR4-binding positron emission tomography tracers link monocyte recruitment and endothelial injury in murine atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(2): 822-836.

[7] Li LX, Du ZL, Rong B, et al. Foam cells promote atherosclerosis progression by releasing CXCL12[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1): BSR20193267.

[8] Döring Y, van der Vorst EPC, Duchene J, et al. CXCL12 derived from endothelial cells promotes atherosclerosis to drive coronary artery disease[J]. Circulation, 2019, 139(10): 1338-1340.

[9] Chen JQ, Chemaly E, Liang LF, et al. Effects of CXCR4 gene transfer on cardiac function after ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 1705-1715.

[10] Hou JQ, Wang C, Ma D, et al. The cardioprotective and anxiolytic effects of Chaihujialonggumuli Granule on rats with anxiety after acute myocardial infarction is partly mediated by suppression of CXCR4/NF-κB/GSDMD pathway[J]. Biomedecine Pharmacother, 2021, 133: 111015.

[11] Zhai JX, Zhang ZX, Feng YJ, et al. PDTC attenuate LPS-induced kidney injury in systemic lupus erythematosus-prone MRL/lpr mice[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(6): 6763-6771.

[12] van Kuijk K, Demandt JAF, Perales-Patón J, et al. Deficiency of myeloid PHD proteins aggravates atherogenesis via macrophage apoptosis and paracrine fibrotic signalling[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(5): 1232-1246.

[13] Gavriel Y, Rabinovich-Nikitin I, Ezra A, et al. Subcutaneous administration of AMD3100 into mice models of Alzheimer's disease ameliorated cognitive impairment, reduced neuroinflammation, and improved pathophysiological markers[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 78(2): 653-671.

[14] Liang DS, Huang AR, Lin MM, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate and dexamethasone are novel treatments of Acute Exogenous Lipoid Pneumonia[J]. Cytokine, 2020, 133: 155122.

[15] Song ZY, Wang F, Cui SX, et al. Knockdown of CXCR4 inhibits CXCL12-induced angiogenesis in HUVECs through downregulation of the MAPK/ERK and PI3K/AKT and the Wnt/β-catenin pathways[J]. Cancer Invest, 2018, 36(1): 10-18.

[16] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.

[17] Gao JH, He LH, Yu XH, et al. CXCL12 promotes atherosclerosis by downregulating ABCA1 expression via the CXCR4/GSK3β/β-catenin^{T120}/TCF21 pathway[J]. J Lipid Res, 2019, 60(12): 2020-2033.

[18] Gencer S, Döring Y, Jansen Y, et al. Endothelial ACKR3 drives atherosclerosis by promoting immune cell adhesion to vascular endothelium[J]. Basic Res Cardiol, 2022, 117(1): 30.

[19] Gao JH, Yu XH, Tang CK. CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) in atherosclerosis: an underlying therapeutic target[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 538-544.

[20] Liu T, Zhang LY, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation [J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023.

[21] Li YQ, Wang JY, Qian ZQ, et al. Osthole inhibits intimal hyperplasia by regulating the NF-κB and TGF-β1/Smad2 signalling pathways in the rat carotid artery after balloon injury[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811:232-239.

[22] Yao JT, Zhao XZ, Tan FC, et al. Early modulation of macrophage ROS-PPARγ-NF-κB signalling by sonodynamic therapy attenuates neointimal hyperplasia in rabbits[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11638.

[23] Zhang J, Chen J, Yang J, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress induced by balloon injury in the rat carotid artery through actions on the ERK1/2 and NF-kappa B pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31(2-3): 230-241.

[24] Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545-558.

[25] Williams LM, Gilmore TD. Looking down on nf-κb[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(15): 104-120.

[26] van Essen D, Engist B, Natoli G, et al. Two modes of transcriptional activation at native promoters by NF-kappaB p65[J]. PLoS Biol, 2009, 7(3): e73.

[27] He CY, Jiang LP, Wang CY, et al. Inhibition of NF-κB by pyrrolidine dithiocarbamate prevents the inflammatory response in a ligature-induced peri-implantitis model: a canine study[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(2): 610-625.

[28] Si M, Ma Z, Zhang J, et al. Qingluoyin granules protect against adjuvant-induced arthritis in rats via downregulating the CXCL12/CXCR4-NF-κB signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1441-1451.

[29] Zhang M, Liu Y, Chen J, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with AMD3100 might selectively suppress CXCR4$^+$ T-cell chemotaxis leading to the alleviation of chronic prostatitis[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2551-2566.

[30] Lee HH, Jeong JW, Hong SH, et al. Diallyl trisulfide suppresses the production of lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in BV2 microglia by decreasing the NF-κB pathway activity associated with toll-like receptor 4 and CXCL12/CXCR4 pathway blockade[J]. J Cancer Prev, 2018, 23(3): 134-140.

[31] Tian X, Xie GG, Xiao H, et al. CXCR4 knockdown prevents inflammatory cytokine expression in macrophages by suppressing activation of MAPK and NF-κB signaling pathways[J]. Cell Biosci, 2019, 9: 55.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

周 明，汪家文，路艳林，等. SDF-1/CXCR4轴通过NF-κb信号通路调控炎症反应减轻动脉粥样硬化的形成[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(2)：237-243.