脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003735

趋化因子及其受体在认知障碍性疾病中的研究进展

赵后雨，梁 坤，于泽源，丁 伟，文宇坤，黄建铭，方以群
（海军军医大学海军特色医学中心/全军航海医学重点实验室，上海 200433）

【摘 要】认知障碍是很多神经系统疾病如脑卒中、多发性硬化、神经退行性疾病等的主要临床表现，神经炎症是认知障碍性疾病发生最重要的机制之一。趋化因子是一类高度保守的小分子分泌蛋白，它们与位于细胞膜上的相应的趋化因子受体结合，激活下游的信号通路，在细胞的移动、增殖、分化和存活中发挥重要作用。在中枢神经系统中，趋化因子及其受体参与免疫反应，对神经炎症具有一定的调控作用。本文将对趋化因子及其受体在认知障碍性疾病中的研究进展进行详细综述，以期为相关疾病的早期诊断及治疗提供新思路和新靶点。

【关键词】趋化因子；趋化因子受体；神经炎症；认知障碍；认知障碍性疾病
【中图分类号】R741 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-07-25

Research advances in chemokines and their receptors in cognitive disorders

Zhao Houyu, Liang Kun, Yu Zeyuan, Ding Wei, Wen Yukun, Huang Jianming, Fang Yiqun
(*Key Laboratory of Nautical Medicine, Naval Medical Center, Navy Medical University*)

【**Abstract**】Cognitive impairment is the main clinical manifestation of many nervous system diseases such as stroke, multiple sclerosis, and neurodegeneration, and neuroinflammation is one of the key mechanisms for the onset of cognitive disorders. Chemokines are a class of highly conserved small-molecule secretory proteins that bind to the corresponding chemokine receptors located on cell membrane, activating downstream signaling pathways and playing an important role in cell migration, proliferation, differentiation, and survival. In the central nervous system, chemokines and their receptors are involved in immune response and can exert a certain regulatory effect on neuroinflammation. This article reviews the research advances in chemokines and their receptors in cognitive disorders, in order to provide new insights and targets for the early diagnosis and treatment of related diseases.

【**Key words**】chemokines; chemokine receptors; neuroinflammation; cognitive impairment; cognitive disorders

趋化因子（chemokines）是一类小蛋白，通常由 70~80 个氨基酸残基组成。根据氨基酸序列中半胱氨酸的位置，趋化因子可分为 CCL、CXCL、CX3CL 和 XCL 4 个亚家族[1-2]。除 CXCL16 和 CX3CL1 外，其他趋化因子均为分泌蛋白。趋化因子通过与糖胺聚糖相互作用被固定在细胞外基质或细胞膜上，调节单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞的聚集和迁移[3]。趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体（G-protein coupled receptors，GPCRs），共 20 个受体，包括 7 个 CXC 受体、10 个 CC 受体、CX3CR1 和 2 个 XCR1。趋化因子与受体结合后，通过 G 蛋白变构将细胞外信号传导至细胞内，触发细胞内信号通路，参与细胞活化和运动[4]。趋化因子及其受体在肿瘤、获得性免疫缺陷综合症（acquired immune deficiency syndrome，AIDS）、过敏性疾病及 COVID-19 等多种疾病中发挥作用，且与神经炎症及中枢神经系统的发育和功能密切相关。认知障碍性疾病主要特征是认知功能的显著下降，影响记忆、语言、注意力、执行功能和视觉空间能力等多个方面，严重影响人类健康和生活质量。多种疾病如神经退行性疾病、缺血性疾病、神经炎症性疾病等均可出现认知障碍的表现。越来越多的研究表明，趋化因子及其受体在上述疾病的发生发展过程中也起重要作用。本文综述了趋化因子及其受体在认知障碍性疾病中的研究进展，旨在为该类疾病的发病机制及防治研究提供理论依据。

认知障碍性疾病中研究较多的趋化因子及其受体主要有趋化因子 CCL11（c-c motif ligand 11，CCL11）/C-C 趋化因子受体 3 型（c-c chemokine receptor type 3，CCR3），C-C 趋化因子配体 2（c-c chemokine ligand 2，CCL2）/C-C 趋化因子受体 2 型（c-c chemokine receptor type 2，CCR2），C-C 趋化因子配体 5（c-c chemokine ligand 5，CCL5）/C-C 趋化因子受体 5

作者介绍：赵后雨，Email：Zhaohouyuecho@163.com，
研究方向：特种医学，神经生物学。
通信作者：方以群，Email：1287225836@qq.com。
基金项目：国家自然科学基金重点资助项目（编号：21AH0103）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250117.1143.006（2025-01-17）

型（c-c chemokine receptor type 5，CCR5），C-X-C 趋化因子配体 10（c-x-c motif chemokine ligand 10，CXCL10）/C-X-C 趋化因子受体 3 型（c-x-c chemokine receptor type 3，CXCR3），C-X3-C 趋化因子配体 1（c-x3-c motif chemokine ligand 1，CX3CL1）/C-X3-C 趋化因子受体 1 型（c-x3-c chemokine receptor 1，CX3CR1），C-X-C 趋化因子配体 1（c-x-c motif chemokine ligand 1，CXCL1）/C-X-C 趋化因子受体 2 型（c-x-c chemokine receptor type 2，CXCR2），下面将进行一一介绍。

1 趋化因子及其受体与在认知障碍性疾病中的作用

1.1 CCL11/CCR3

CCL11 被称为“嗜酸性粒细胞趋化因子 1 型（eotaxin-1）”，既可从血液中透过血脑屏障直接运输到大脑，也可由中枢神经系统中的小胶质细胞直接合成。有证据表明 CCL11 与衰老和神经发生减少有关，因此被称为“内源性认知退化趋化因子”或“大脑衰老加速趋化因子”。给年轻小鼠注射重组 CCL11 蛋白会引起认知障碍，而在衰老大鼠中使用 CCL11 中和抗体会明显改善其认知障碍[5]。在引起认知障碍的多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）[6]、阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）和重度抑郁症、躁狂症和精神分裂症等神经精神疾病[7-8]中都检测到了 CCL11 水平的升高。此外，最近的实验还发现 COVID-19 感染患者脑脊液中的 CCL11 水平明显增加，且升高水平与患者的认知障碍程度相关[9-10]。CCR3 是 CCL11 的主要受体，在中枢神经系统中，CCR3 在小胶质细胞、神经元和星形胶质细胞上表达[11]。CCL11 激活 CCR3 后既可以通过介导神经炎症反应导致认知损伤，也可直接诱导 Aβ 产生、tau 蛋白过度磷酸化和树突棘丧失引起认知障碍。1 项研究发现，在 APP/PS1 双转基因小鼠体内敲除 CCR3，会显著减轻细胞周期蛋白依赖性激酶 5（cyclin-dependent kinase 5，CDK5）和糖原合酶激酶-3β（glycogen synthase kinase 3 beta，GSK3β）磷酸化、tau 蛋白过度磷酸化、Aβ 沉积、小胶质细胞增生、星形胶质细胞增生、突触丧失等病理变化，导致小鼠空间学习和记忆能力的下降[12]。另外，该项研究还发现 CCL11 处理的原代神经元会导致 CDK5 和 GSK3β 的磷酸化，而 CCR3 特异性拮抗剂可阻断这些效应[12]。CCR3 抑制剂对 CCL11 诱导的学习记忆障碍的改善作用在其它研究中也得到了证实[13]。

综上所述，CCL11/CCR3 在认知障碍性疾病的发病机制中扮演着重要角色。CCL11/CCR3 与神经炎症反应相关，并可能通过多种途径对认知功能产生不利影响。诸多研究表明，利用 CCL11 中和抗体和 CCR3 抑制剂抑制 CCL11/CCR3 信号转导可能成为治疗认知障碍性疾病的潜在策略。然而，尽管 CCL11/CCR3 在认知障碍性疾病中的作用已经得到初步证实，但还有很多挑战和未解之谜需要进一步研究。例如，需要更好地理解 CCL11/CCR3 的调控机制、与其他炎症因子的相互作用以及在不同认知障碍性疾病中的特异性表达模式。此外，还需要深入研究 CCL11/CCR3 作为潜在生物标志物的可行性，以便将其应用于认知障碍性疾病的早期诊断和治疗监测。

1.2 CCL2/CCR2

CCL2 又称单核细胞趋化蛋白 1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1），是一种强效趋化因子，可促进巨噬细胞、单核细胞、活化 T 细胞和 NK 细胞向中枢神经系统的趋化[14]。在中枢神经系统中，CCL2 主要由小胶质细胞产生，是小胶质细胞激活和神经炎症发生的关键趋化因子[15]。研究表明，CCL2 是 Aβ 刺激小胶质细胞和星形胶质细胞产生神经炎症反应的重要组成部分[16]。CCL2 的受体是 CCR2，CCR2 由单核细胞和 T 淋巴细胞表达，是调节单核细胞和巨噬细胞迁移和浸润的最有效的趋化因子，CCL2/CCR2 结合后可促进单核细胞和巨噬细胞分泌 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎因子，促进炎症反应。在多发性硬化[17-18]、脑卒中和 AD[19-20]等疾病的发生发展过程中均检测到 CCL2/CCR2 的上调。CCL2/CCR2 也参与很多其他原因导致的认知障碍，例如乙醇诱导的认知障碍[21]、糖尿病相关认知障碍[22]、抑郁症相关认知障碍等[22]。另外 1 项研究发现持续的军事行动可能会通过疲劳、焦虑、应激反应等导致认知功能障碍，军事人员认知障碍的程度与血清中 CCL2 的浓度相关[23]。CCL2/CCR2 为认知障碍性疾病的干预与治疗提供了新的靶点，抑制或阻断 CCL2/CCR2 可以缓解患者的认知功能减退在多项研究中已得到证实。CCL2 抑制剂 Bindarit 和 CCR2 拮抗剂 RS04393 可抑制乙醇诱导的神经炎症与神经功能损伤[21]。CCL2 抑制剂 DAPTA 可通过下调炎症介质和阻断 NF-κB/Notch 信号传导，减轻 MS 导致的认知障碍症状[24]。拮抗 CCR2 可以改善癫痫引起的多种病理变化，包括血脑屏障的破坏、小胶质细胞的增生及神经元的损伤，改善癫痫引起的认知功能障碍[25]。在脓毒症时针对 $CCR2^{+}$ 炎症单核细胞进行治疗可以提供一种新型的神经保护性干预措施，以预防认知障碍的发生发展[26]。此外，研究发现，AD 患者脑脊液中 CCL2 的水平与认知障碍的严重程度明显相关，可作为 AD 进展的生物学指标[27]。脑小血管病继发血管性痴呆患者血清中的 CCL2 水平升高，且升高水平对血管性痴呆具有一定的诊断价值，可作为预测该病的重要指示剂[28]。

总的来说，CCL2/CCR2 信号通路在多种认知障碍性疾病的发生发展中发挥重要作用，CCL2/CCR2 的异常增加与炎症反应、神经元损伤和认知功能下降密切相关。CCL2/CCR2 信号通路也为很多认知障碍性疾病的治疗提供了新的靶点，研究结果表明通过干预 CCL2/CCR2 可以减轻神经炎症反应、改善神经元功能并最终缓解认知障碍性疾病。此外，CCL2 可能有望成为反映认知障碍严重程度的潜在生物标志物，值得深入研究。

1.3 CCL5/CCR5

CCL5 也称 RANTES，是 M1 巨噬细胞的标记，主要由活化的 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞等分泌。在中枢神经系统中，CCL5 主要由星形胶质细胞分泌，但小胶质细胞和神经元也会分泌这种趋化因子。CCL5 与其受体 CCR5 结合后，具有很强的单核细胞趋化作用[29]。CCL5/CCR5 参与神经炎症反应的发生，1 项研究发现，应激介导的 CCL5/CCR5 轴失调会引发小胶质细胞对突触和神经血管成分的过度吞噬，从而导致神经炎症反应、神经传递障碍、血脑屏障受损及应激敏感性增加[30]。此外，CCR5 是人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）进入免疫细胞的主要共受体，它在中枢神经系统中的表达会促进神经炎症的发生，引起认知障碍，CCR5 拮抗剂 Maraviroc 可以改善 HIV 相关认知障碍[31]。CCL5/CCR5 与 AD 密切相关，Aβ 和 tau 蛋白表达增加是 AD 的典型病理变化，在 AD 患者与小鼠模型中均发现了 CCL5 的显著上调，且 CCL5 的上调水平与 Aβ 和 tau 水平呈正相关[32]。CCL5/CCR5 还可通过激活 PI3K-AKT-mTORC1 轴，引起 mTORC1 上调及自噬紊乱，导致毒性蛋白质的累积，引发神经认知障碍，而 CCR5 的药理学或遗传抑制可以逆转这些变化[33]。

综上所述，CCL5/CCR5 在认知障碍性疾病中的研究进展表明，它与神经炎症反应、神经退行性变、神经元的迁移和突触可塑性等有关。此外，还有研究发现 CCL5/CCR5 可以调控神经干细胞的增殖与分化，其异常表达与认知障碍症状的发生和发展密切相关。CCL5/CCR5 的进一步研究可为认知障碍性疾病的预防和治疗提供新的靶点。

1.4 CXCL10/CXCR3

CXCL10 被称为 γ 干扰素诱导蛋白 10，可由单核细胞、内皮细胞、自然杀伤细胞等分泌，在中枢神经系统中，CXCL10 主要由星形胶质细胞分泌。CXCL10 的异常表达与认知障碍性疾病密切相关，颗粒体蛋白前体相关的前额颞叶退化症[34]、AD 和轻度认知障碍患者[35]、帕金森认知障碍[36]患者均检测到了 CXCL10 水平明显升高。CXCL10 的受体是 CXCR3，在中枢神经系统中，CXCR3 可由星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元表达。研究发现在 AD 患者的脑内，神经元高表达 CXCR3，星形胶质细胞分泌的 CXCL10 增多[37]。1 项 AD 病理学的研究开发了包括干细胞源性神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞以及外周免疫细胞的三维人类神经免疫轴模型，发现 CXCL10/CXCR3 在调节 AD 培养体系中 T 细胞的浸润及神经元损伤中发挥重要作用[38]。在 TAR DNA 结合蛋白 43（tar dna-binding protein 43，TDP-43）诱导的痴呆小鼠模型中，发现海马体中干扰素诱导的星形胶质细胞表达 CXCL10 的显著升高，另外在海马神经细胞突触前末梢中也检测到 CXCR3 的增加[39]。在 AD 小鼠模型中，CXCL10 激活 CXCR3 后抑制小胶质细胞的吞噬作用促进 Aβ 斑块的形成，从而导致认知障碍，而抑制或敲除 CXCR3 可改善 APP/PS1 模型小鼠的认知功能减退[40]。此外，研究发现，CXCR3 抑制剂可增加小胶质细胞对 Aβ 的吞噬作用，减少小胶质细胞的激活，并抑制促炎细胞因子的释放[41-42]，表明 CXCR3 可能成为认知障碍性疾病的潜在干预靶点。

综上所述，CXCL10/CXCR3 在认知障碍性疾病研究中的进展表明，它在神经胶质细胞激活、神经炎症反应和神经元损伤等方面发挥重要作用，CXCL10/CXCR3 的异常激活会促进认知障碍性疾病的发生。

1.5 CX3CL1/CX3CR1

CX3CL1 是少数能在脑中持续表达的趋化因子之一，在中枢神经系统中主要表达于神经元和小胶质细胞[43]。CX3CL1 的受体 CX3CR1 仅在中枢神经系统的小胶质细胞上表达，是一种“吃我”信号相关蛋白，负责突触消除[44]。CX3CL1 与 CX3CR1 结合后导致神经损伤或神经保护作用仍存在很大争议。CX3CR1 调节肌动蛋白重排和小胶质细胞的迁移，有助于突触重塑[45]。CX3CL1/CX3CR1 信号传导与正常大脑发育过程中树突棘和小胶质细胞修剪有关，CX3CR1 的下调会改变小胶质细胞的突触修剪并增加齿状回中的棘，在缺乏 CX3CR1 的小鼠脑中发现了更多的棘和不成熟的突触[46]。最近的 1 项研究发现，睡眠剥夺会下调 CX3CR1，损害 CX3CR1 介导的突触修剪，对学习和记忆能力产生损害[47]。近期的 1 项研究发现大脑中动脉闭塞小鼠模型 CX3CL1 表达下调，外源性补充重组 CX3CL1 蛋白可抑制小胶质细胞中的细胞焦亡，减少 NLRP3 炎性小体和 NF-κB 信号传导的激活，抑制炎症因子的释放，明显改善小鼠的神经认知功能缺损[48]。以上研究结果指向的是 CX3CL1/CX3CR1 的神经保护作用，但是也有研究发现 CX3CL1/CX3CR1 的异常表达会造成神经损伤。血清中 CX3CL1/CX3CR1 的浓度与脑梗死患者梗死体积成正比，表明 CX3CL1/CX3CR1 信号轴与脑梗死病情密切相关，机制可能与 CX3CL1 大量分泌入血，促进炎性细胞因子的释放和内皮细胞的粘附有关[49]。抑制 CX3CL1/CX3CR1 可降低促炎细胞因子的表达，减少炎性损伤并提供神经保护[50-51]。此外，CX3CR1 还可调节钙离子内流介导的神经元损伤，敲除小鼠神经元中的 CX3CR1 能够降低谷氨酸介导的神经元钙离子的内流速度和总量，明显减轻谷氨酸的兴奋性毒性，增加细胞存活率，对神经元起到保护作用[52]。

综上所述，CX3CL1/CX3CR1 在中枢神经系统内的作用较为复杂，CX3CL1 与 CX3CR1 结合后一方面会促进促炎因子的释放造成更大的损伤，另一方面又可以趋化免疫细胞释放抗炎因子，起到神经保护作用。而且 CX3CL1/CX3CR1 在神经元的存活及突触可塑性中的作用也有两面性，其在认知障碍性疾病的具体作用机制仍需要进一步研究。

1.6 CXCL1/CXCR2

CXCL1 主要表达于星形胶质细胞及皮层受损区域[53]。CXCL1 通过与其受体 CXCR2 结合发挥生物学效应。正常状态下，在中枢神经系统中，CXCR2 主要表达于神经元，脑损伤情况下，CXCR2 高度表达于激活的小胶质细胞[54]。

CXCL1/CXCR2可通过激活NLRP3，促进新生大鼠小胶质细胞的活化[55]和促炎细胞因子的释放[56]，导致神经炎症反应的发生。脑创伤的患者和动物模型的大脑皮质中均发现了CXCR2表达水平的升高，过度表达的CXCR2可通过驱动外周单核细胞向脑脊液趋化，促进单核细胞介导的神经细胞免疫原性细胞死亡过程，破坏神经功能[57-58]。研究表明，CXCR2的特异性抑制剂SB332235可有效阻断CXCL1/CXCR2介导的激活的星形胶质细胞与小胶质细胞之间的相互作用，减少小胶质细胞的激活，减轻炎症反应，发挥神经保护效应[59-60]。此外，SB332235还可减轻神经元的退化和凋亡，缓解创伤性脑损伤诱导的运动和认知功能障碍[58]。

综上所述，CXCL1/CXCR2在认知障碍性疾病研究中的进展表明，其异常表达会促进小胶质细胞的激活，引起神经炎症反应及神经元损伤。对CXCL1/CXCR2的深入研究将为认知障碍性疾病的干预提供了新靶点。

除了上述趋化因子/趋化因子受体外，研究发现其他趋化因子也参与认知障碍性疾病的发生与发展。例如，C-X-C趋化因子配体12（c-x-c motif chemokine ligand 12，CXCL12）介导单核细胞募集到血管周围，导致神经炎症并由此产生认知障碍[61]。C-C趋化因子配体3（c-c motif chemokine ligand 3，CCL3）和C-C趋化因子配体4（c-c motif chemokine ligand 4，CCL4）的水平在脑卒中患者中显著增加[62]。CXCL16/CXCR6也通过促进炎症反应、影响神经元发育与突触可塑性等导致认知障碍[63]。这些结果进一步支持了趋化因子在认知障碍性疾病中的重要作用。

2 总结与展望

本文综述了一些与神经认知症状密切相关的趋化因子及其受体，主要包括CCL11/CCR3，CCL2/CCR2，CCL5/CCR5，CXCL10/CXCR3，CX3CL1/CX3CR1，CXCL1/CXCR2等。越来越多的证据表明，趋化因子及其受体的结合在认知障碍性疾病的发生和发展中发挥重要作用。趋化因子及其受体通过介导神经炎症反应、影响自噬、神经细胞发育、神经递质传递、神经内分泌活动等过程影响神经认知功能。然而，在认知障碍性疾病的发生发展过程中，并非只有某一种趋化因子及其受体发生变化，而是多种趋化因子及其受体网络的变化。例如，在1项临床研究中，脓毒症患者脑部的星形胶质细胞和巨噬细胞（CD68/CD45）被激活，CXCL8/10/12、CCL13/22水平均升高[64]。

趋化因子及其受体在多种认知障碍性疾病中发挥重要作用，为干预和治疗提供了潜在的靶点。基础研究发现，部分趋化因子及受体的抑制剂或阻滞剂可减轻神经炎症、改善认知功能。认知障碍性疾病中趋化因子水平的显著变化提示这些因子有望成为关键分子标志物。未来的研究可通过单细胞转录组测序技术检测趋化因子及其受体在中枢神经系统中的表达，进一步揭示其与神经炎症、神经发育及功能的联系，阐明其在认知障碍中的机制。尽管趋化因子受体拮抗剂在基础研究中对认知障碍有显著改善，但尚未应用于临床。趋化因子及其受体已在过敏性疾病、癌症免疫治疗、HIV和COVID-19治疗中展示了积极效果[65-66]。应加强基础与临床的结合，为认知障碍性疾病的治疗提供更多靶点和新策略。最后，由于目前对于特定趋化因子和具体认知障碍性疾病的深入研究较少，因此本综述主要总结了趋化因子及其受体在认知障碍性疾病中的研究进展。未来的研究应更多地聚焦于特定的趋化因子及其受体，特别是探讨其在具体认知障碍性疾病中的作用机制。这不仅有助于深化对疾病机制的理解，为认知障碍性疾病的诊断提供新的思路，还可为相关疾病的治疗带来新的希望。

参 考 文 献

[1] Wang X, Lu D, Peng D, et al. Studying allosteric regulation of chemokines and antagonists using a nanoscale hCCR3 receptor sensor. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 4): 126892.

[2] Bachelerie F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, et al. International union of basic and clinical pharmacology. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors[J]. Pharmacol Rev, 2014, 66(1): 1-79.

[3] Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 787-820.

[4] DeVries ME, Kelvin AA, Xu LL, et al. Defining the origins and evolution of the chemokine/chemokine receptor system[J]. J Immunol, 2006, 176(1): 401-415.

[5] Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function[J]. Nature, 2011, 477(7362): 90-94.

[6] Huang J, Khademi M, Fugger L, et al. Inflammation-related plasma and CSF biomarkers for multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(23): 12952-12960.

[7] Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Thika S, et al. Eotaxin, an endogenous cognitive deteriorating chemokine (ECDC), is a major contributor to cognitive decline in normal people and to executive, memory, and sustained attention deficits, formal thought disorders, and psychopathology in schizophrenia patients[J]. Neurotox Res, 2019, 35(1): 122-138.

[8] Teixeira AL, Gama CS, Rocha NP, et al. Revisiting the role of eotaxin-1/CCL11 in psychiatric disorders[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 241.

[9] Díez-Cirarda M, Yus-Fuertes M, Sanchez-Sanchez R, et al. Hippocampal subfield abnormalities and biomarkers of pathologic brain changes: from SARS-CoV-2 acute infection to post-COVID syndrome [J]. EBioMedicine, 2023, 94: 104711.

[10] Fernández-Castañeda A, Lu PW, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation[J]. Cell, 2022, 185(14): 2452-2468.

[11] Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, et al. Immunohistochemical study of the

beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains[J]. Am J Pathol, 1998, 153(1): 31-37.

[12] Zhu CY, Xu B, Sun XH, et al. Targeting CCR3 to reduce amyloid-β production, tau hyperphosphorylation, and synaptic loss in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10): 7964-7978.

[13] Rege SV, Teichert A, Masumi J, et al. CCR3 plays a role in murine age-related cognitive changes and T-cell infiltration into the brain [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 292.

[14] Janssen K, Rickert M, Clarner T, et al. Absence of CCL2 and CCL3 ameliorates central nervous system grey matter but not white matter demyelination in the presence of an intact blood-brain barrier[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1551-1564.

[15] Conductier G, Blondeau N, Guyon A, et al. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases[J]. J Neuroimmunol, 2010, 224(1/2): 93-100.

[16] Kooij G, Mizee MR, van Horssen J, et al. Adenosine triphosphate-binding cassette transporters mediate chemokine (C-C motif) ligand 2 secretion from reactive astrocytes: relevance to multiple sclerosis pathogenesis[J]. Brain, 2011, 134(2): 555-570.

[17] Wesselingh R, Griffith S, Broadley J, et al. Peripheral monocytes and soluble biomarkers in autoimmune encephalitis[J]. J Autoimmun, 2023, 135: 103000.

[18] Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, et al. Multiplex analysis of serum cytokine profiles in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13829.

[19] Sola-Sevilla N, Mesa-Lombardo A, Aleixo M, et al. SIRT2 inhibition rescues neurodegenerative pathology but increases systemic inflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2023, 18(3): 529-550.

[20] Zhou FT, Sun YY, Xie XH, et al. Blood and CSF chemokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 107.

[21] Zhang K, Wang HP, Xu M, et al. Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 197.

[22] Cao F, Yang M, Cheng YQ, et al. Correlation analysis of monocyte chemoattractant protein-1 and clinical characteristics and cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus comorbid major depressive disorder [J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1081393.

[23] Wells AJ, Varanoske AN, Coker NA, et al. Effect of β-alanine supplementation on monocyte recruitment and cognition during a 24-hour simulated military operation[J]. J Strength Cond Res, 2020, 34 (11): 3042-3054.

[24] Alghibiwi H, Ansari MA, Nadeem A, et al. DAPTA, a C-C chemokine receptor 5 (CCR5), leads to the downregulation of Notch/NF-κB signaling and proinflammatory mediators in $CD40^+$ cells in experimental autoimmune encephalomyelitis model in SJL/J mice[J]. Biomedicines, 2023, 11(6): 1511.

[25] Alemán-Ruiz C, Wang WY, Dingledine R, et al. Pharmacological inhibition of the inflammatory receptor CCR2 relieves the early deleterious consequences of status epilepticus[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5651.

[26] Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment[J]. JCI Insight, 2018, 3(9): e99364.

[27] Kimura A, Yoshikura N, Hayashi Y, et al. Cerebrospinal fluid C-C motif chemokine ligand 2 correlates with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(2): 581-588.

[28] 王志红，李雪莲，王剑梅. 白细胞介素-18、趋化因子配体2在血管性认知损害患者中的表达意义及诊断效能分析[J]. 中国现代医学杂志，2022，32(1)：75-80.
Wang ZH, Li XL, Wang JM. Analysis of significance and diagnostic efficacy of IL-18 and C-C motif ligand 2 expressions in patients with vascular cognitive impairment[J]. China J Mod Med, 2022, 32(1): 75-80.

[29] Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 914-922.

[30] Lin HY, Cathomas F, Li L, et al. Chemokine receptor 5 signaling in PFC mediates stress susceptibility in female mice[J]. bioRxiv, 2023: 2023.08.18.553789.

[31] Shikuma CM, Wojna V, De Gruttola V, et al. Impact of antiretroviral therapy intensification with C-C motif chemokine receptor 5 antagonist maraviroc on HIV-associated neurocognitive impairment[J]. AIDS, 2023, 37(13): 1987-1995.

[32] Li X, Zhang DF, Bi R, et al. Convergent transcriptomic and genomic evidence supporting a dysregulation of CXCL16 and CCL5 in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 17.

[33] Festa BP, Siddiqi FH, Jimenez-Sanchez M, et al. Microglial cytokines poison neuronal autophagy via CCR5, a druggable target[J]. Autophagy, 2024, 20(4): 949-951.

[34] Galimberti D, Bonsi R, Fenoglio C, et al. Inflammatory molecules in Frontotemporal Dementia: cerebrospinal fluid signature of progranulin mutation carriers[J]. Brain Behav Immun, 2015, 49: 182-187.

[35] Guedes JR, Lao TT, Cardoso AL, et al. Roles of microglial and monocyte chemokines and their receptors in regulating Alzheimer's disease-associated amyloid-β and tau pathologies[J]. Front Neurol, 2018, 9: 549.

[36] Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, et al. Cognitive status correlates with CXCL10/IP-10 levels in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2014, 2014: 903796.

[37] Xia MQ, Bacskai BJ, Knowles RB, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR3 on neurons and the elevated expression of its ligand IP-10 in reactive astrocytes: *in vitro* ERK1/2 activation and role in Alzheimer's disease[J]. J Neuroimmunol, 2000, 108(1/2): 227-235.

[38] Jorfi M, Park J, Hall CK, et al. Infiltrating $CD8^+$ T cells exacerbate Alzheimer's disease pathology in a 3D human neuroimmune axis model[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(9): 1489-1504.

[39] Licht-Murava A, Meadows SM, Palaguachi F, et al. Astrocytic TDP-43 dysregulation impairs memory by modulating antiviral pathways and interferon-inducible chemokines[J]. Sci Adv, 2023, 9(16): eade1282.

[40] Krauthausen M, Kummer MP, Zimmermann J, et al. CXCR3 promotes plaque formation and behavioral deficits in an Alzheimer's disease model[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1): 365-378.

[41] de Jong EK, de Haas AH, Brouwer N, et al. Expression of CXCL4 in microglia *in vitro* and *in vivo* and its possible signaling through CXCR3[J]. J Neurochem, 2008, 105(5): 1726-1736.

[42] van Weering HRJ, Boddeke HWGM, Vinet J, et al. CXCL10/CXCR3 signaling in glia cells differentially affects NMDA-induced cell death in CA and DG neurons of the mouse hippocampus[J]. Hippocampus, 2011, 21(2): 220-232.

[43] Jang E, Kim JH, Lee S, et al. Phenotypic polarization of activated astrocytes: the critical role of lipocalin-2 in the classical inflammatory activation of astrocytes[J]. J Immunol, 2013, 191(10): 5204-5219.

[44] Lee E, Chung WS. Glial control of synapse number in healthy and diseased brain[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 42.

[45] Ball JB, Green-Fulgham SM, Watkins LR. Mechanisms of microglia-mediated synapse turnover and synaptogenesis[J]. Prog Neurobiol, 2022, 218: 102336.

[46] Fernández de Cossío L, Guzmán A, van der Veldt S, et al. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring[J]. Brain Behav Immun, 2017, 63: 88-98.

[47] Wang L, Ling HY, He H, et al. Dysfunctional synaptic pruning by microglia correlates with cognitive impairment in sleep-deprived mice: Involvement of CX3CR1 signaling[J]. Neurobiol Stress, 2023, 25: 100553.

[48] Ge YY, Wang L, Wang CC, et al. CX3CL1 inhibits NLRP3 inflammasome-induced microglial pyroptosis and improves neuronal function in mice with experimentally-induced ischemic stroke[J]. Life Sci, 2022, 300: 120564.

[49] Subbarayan MS, Joly-Amado A, Bickford PC, et al. CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107989.

[50] 吴昊天，彭友谊，龚彩平，等. 趋化因子CCL3在感染性疾病中的诊断价值[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2025，46(3)：506-511.
Wu HT, Peng YY, Gong CP, et al. Diagnostic value of chemokine CCL3 in infectious diseases[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2025, 46(3): 506-511.

[51] Zhang QX, He L, Chen M, et al. PSD-93 mediates the crosstalk between neuron and microglia and facilitates acute ischemic stroke injury by binding to CX3CL1[J]. J Neurochem, 2021, 157(6): 2145-2157.

[52] 刘 畅，张 申，周菲惠，等. CX3CR1通过调节Ca^{2+}内流介导神经元凋亡影响缺血性卒中小鼠预后[J]. 基础医学与临床，2020，6(1)：1-8.
Liu C, Zhang S, Zhou FH, et al. CX3CR1 mediates neuronal apoptosis by regulating Ca^{2+} influx to affect the prognosis of ischemic stroke mice [J]. Basic Clin Med, 2020, 6(1): 1-8.

[53] Huang H, Xia AQ, Sun L, et al. Pathogenic functions of tumor necrosis factor receptor-**Associated** factor 6 signaling **Following** traumatic brain injury[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 629910.

[54] Zhao K, Zhou XK, Chen MY, et al. Neuroprotective effects of CXCR2 antagonist SB332235 on traumatic brain injury through suppressing NLRP3 inflammasome[J]. Neurochem Res, 2024, 49(1): 184-198.

[55] Serdar M, Kempe K, Herrmann R, et al. Involvement of CXCL1/CXCR2 during microglia activation following inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. Front Neurol, 2020, 11: 540878.

[56] Boro M, Balaji KN. CXCL1 and CXCL2 regulate NLRP3 inflammasome activation via G-protein-coupled receptor CXCR2[J]. J Immunol, 2017, 199(5): 1660-1671.

[57] Wang HY, Huang QB, Zhang ZJ, et al. Transient post-operative overexpression of CXCR2 on monocytes of traumatic brain injury patients drives monocyte chemotaxis toward cerebrospinal fluid and enhances monocyte-mediated immunogenic cell death of neurons *in vitro* [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 171.

[58] Xia AQ, Huang H, You WJ, et al. The neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury via NF-κB/MAPKs-CXCL1 signaling pathways[J]. Exp Brain Res, 2022, 240(1): 207-220.

[59] Abdelaziz RR, Abdelrahman RS, Abdelmageed ME. SB332235, a CXCR2 antagonist, ameliorates thioacetamide-induced hepatic encephalopathy through modulation of the PI3K/AKT pathways in rats[J]. Neurotoxicology, 2022, 92: 110-121.

[60] Albekairi NA, Nadeem A, Ansari MA, et al. CXCR2 antagonist SB332235 mitigates deficits in social behavior and dysregulation of Th1/Th22 and T regulatory cell-related transcription factor signaling in male BTBR T^{+} $Itpr3^{tf}$/J mouse model of autism[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2022, 217: 173408.

[61] Mai CL, Tan Z, Xu YN, et al. CXCL12-mediated monocyte transmigration into brain perivascular space leads to neuroinflammation and memory deficit in neuropathic pain[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1059-1078.

[62] Farooqui M, Ortega-Gutierrez S, Hernandez K, et al. Hyperacute immune responses associate with immediate neuropathology and motor dysfunction in large vessel occlusions[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(2): 276-291.

[63] Piehl N, van Olst L, Ramakrishnan A, et al. Cerebrospinal fluid immune dysregulation during healthy brain aging and cognitive impairment[J]. Cell, 2022, 185(26): 5028-5039.

[64] Sheu ML, Pan LY, Yang CN, et al. Neuronal death caused by HMGB1-evoked via inflammasomes from thrombin-activated microglia cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12664.

[65] Mollica Poeta V, Massara M, Capucetti A, et al. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2019, 10: 379.

[66] Do HTT, Lee CH, Cho J. Chemokines and their receptors: multifaceted roles in cancer progression and potential value as cancer prognostic markers[J]. Cancers, 2020, 12(2): 287.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：
赵后雨，梁 坤，于泽源，等. 趋化因子及其受体在认知障碍性疾病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(7)：920-925.