

趋化因子 CXCL16/CXCR6 轴与乳腺癌相关关系的研究进展

周子婷, 葛菲(综述), 蒋爱梅(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81660438)

作者单位: 650032 云南,昆明医科大学第一附属医院乳腺外科
作者简介: 周子婷(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:趋化因子与乳腺癌的关系研究。E-mail:1015471646@qq.com
通讯作者: 蒋爱梅(1966-),女,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:乳腺疾病的临床及研究。E-mail:aimeijiang2007@126.com

[摘要] 乳腺癌是中老年女性发病率及病死率高居首位的恶性肿瘤,且呈年轻化趋势。乳腺癌发生、发展过程受诸多因素调控,其病因及发病机制尚未完全清楚。该文旨在对趋化因子 CXCL16/CXCR6 轴的结构、功能及其在乳腺癌发生、发展、侵袭过程中调控作用进行综述,为乳腺癌的分子生物学研究及靶向抗肿瘤治疗提供新思路。

[关键词] 趋化因子; CXC 型趋化因子配体 16; 细胞表面趋化因子受体 6; 乳腺癌

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)06-0631-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.06.24

Research progress of CXCL16/CXCR6 axis in breast cancer ZHOU Zi-ting, GE Fei, JIANG Ai-mei. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650032, China

[Abstract] Breast cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality among middle-aged and elderly women, and the patients who get this cancer become younger and younger. The occurrence and development of breast cancer are regulated by many factors, and its etiology and pathogenesis are not completely clear. This paper aims to investigate the structure and function of the Chemokine(C-X-C motif) ligand 16(CXCL16)/C-X-C chemokine receptor type 6(CXCR6) axis and its regulatory role in the occurrence, development and invasion of breast cancer, and to provide a review of new ideas for molecular biological research and targeted anti-tumor therapy of breast cancer.

[Key words] Chemokines(CK); Chemokine(C-X-C motif) ligand 16(CXCL16); C-X-C chemokine receptor type 6(CXCR6); Breast cancer

趋化因子是一类分泌性小分子细胞因子的蛋白超家族,可驱使细胞发生定向移动,分子量一般在 7~15 kDa 之间,由 70~125 个氨基酸组成,按照 N 端半胱氨酸残基的位置和数目可将趋化因子分为 4 个亚族:CC、CXC、C 和 CX3C,大多数趋化因子属于 CXC 亚族,共有 17 个成员。趋化因子主要参与调节各种免疫细胞迁移、聚集等,中性粒细胞受其调控作用明显^[1,2]。趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体,具有 7 个富含疏水氨基酸的 α 螺旋跨膜区结构,主要表达于骨髓来源的各白细胞亚群,同时也表达于上皮细胞、血管内皮细胞、神经细胞等。趋化因子受体根据其结合的配体不同也分为 4 个亚族:CCR、CXCR、XCR 和 CX3CR。趋化因子与其受体相互作用,两者结合后广泛参与多种生理功能及病理过程^[3]。

1 趋化因子 CXCL16 及其受体 CXCR6 的来源、结构及功能

CXC 型趋化因子配体 16[chemokine(C-X-C motif) ligand 16, CXCL16] 是 Matloubian 等^[4]在 2000 年发现并命名的新型趋化因子。它属于 CXC 型趋化因子家族成员,也被称为磷脂酰丝氨酸及氧化低密度脂蛋白的清道夫受体^[5]。人类 CXCL16 基因定位于染色体 17p13 上,编码 254 个氨基酸,有 2 种存在形式,即跨膜型(transmembrane CXCL16, TM-CXCL16)和可溶性(soluble CXCL16, sCXCL16)。前者介导细胞黏附,通过促进免疫细胞趋化,促使肿瘤细胞凋亡,抑制血管生成;后者诱导免疫细胞趋化,抑制免疫应答、凋亡及促进肿瘤血管生成^[5~7]。TM-CXCL16 由 4 个结构域组成,即趋化结构域、糖基化黏蛋白样

柄、单螺旋的跨膜结构域及胞浆结构域,前2个结构域连接形成胞外区域;被膜整合素蛋白酶(如ADAM10和ADAM17)裂解,能够导致其趋化结构域从细胞表面脱落后形成sCXCL16,表达于巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞表面,并行使趋化因子功能^[7-10]。在CXCL16被发现之前,细胞表面趋化因子受体6(C-X-C chemokine receptor type 6, CXCR6)被称为孤儿受体或BONZO,主要表达在活化的T细胞表面,是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)感染宿主细胞的一种协同受体。它促进细胞向炎症区域迁移,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解^[11,12]。研究^[13,14]显示,趋化因子CXCL16/CXCR6轴能诱导靶细胞趋化性迁移及细胞骨架重排,增强靶细胞与内皮细胞的黏附能力,发挥多种生物学功能,如可选择性趋化以白细胞为主的各种炎症细胞,参与细胞黏附、分化增殖、生长发育、免疫应答、炎症反应,同时促进血管形成、抑制细胞凋亡导致肿瘤发生和转移,另外在抗感染、创伤修复方面也发挥一定作用。

2 趋化因子CXCL16/CXCR6轴与乳腺癌微环境的关系

1979年, Lord等^[15]提出了“肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)”概念,恶性肿瘤微环境是指在恶性肿瘤发生发展过程中由血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、肿瘤相关间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等形成的局部微环境。研究^[16,17]提出了“种子和土壤”的理论,认为不同器官提供的恶性肿瘤细胞生长条件不同,适合不同特异性恶性肿瘤生长。2011年, Langley和Fidler^[18]研究验证了“种子和土壤”假说,乳腺癌微环境相当于乳腺癌细胞增殖、转移的“土壤”,乳腺癌细胞则相当于“种子”,乳腺癌微环境为乳腺癌细胞生长、增殖、转移提供了有利的条件^[19]。CXCL16/CXCR6轴主要由免疫细胞表达,在免疫应答中发挥重要作用,它表达于前列腺癌^[20]、卵巢癌^[21]、肺癌^[22]、结直肠癌^[23]、肾癌^[24]、胰腺导管癌^[25]、鼻咽癌^[26]和恶性黑色素瘤^[27]等。汤红平等^[28]研究发现,浸润性乳腺癌中CXCL16蛋白的表达高于原位癌及良性病变组织,提示了CXCL16在乳腺癌微环境中高表达,并

且其表达程度与TNM分期有关。

3 趋化因子CXCL16/CXCR6轴与乳腺癌新生血管的关系

肿瘤血管新生速度失控是恶性肿瘤生长、浸润、转移的重要病理基础。1971年, Folkman^[29]提出了“肿瘤生长和转移依赖于新生血管生成”的理论,肿瘤在发生、发展的过程中会形成大量新生血管,这些新生血管为肿瘤的生长提供所需营养。乳腺癌作为一种血管高度依赖的实体肿瘤,癌细胞增殖、向远处扩散及体内不同部位形成新的转移灶均需要大量新生血管提供更多血供以满足逐渐增加的代谢需求^[30]。CXCL16和CXCR6之间的相互作用影响血管生成, CXCL16可以调节肿瘤血管新生,含有ELR的CXC族趋化因子(ELR+)与其受体结合后可以促进中性粒细胞聚集,定向趋化血管内皮细胞,刺激巨噬细胞产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),促进肿瘤血管新生;而不含有ELR的CXC族趋化因子(ELR-)可抑制血管内皮细胞增殖^[31,32]。程浩和陈念永^[33]研究发现降低CXCR6表达后,各组乳腺癌细胞VEGF的表达水平明显降低,提示CXCR6在乳腺癌血管新生中起促进作用。诸葛欣等^[34]在小鼠体内Matrigel新生血管模型中验证了CXCL16可以促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和管腔形成,并由此推论CXCL16是一种促血管新生的趋化因子。Wang等^[35]诱导前列腺癌细胞PC3和C4-2B过表达CXCR6,有明显肿瘤新生血管形成;当降低CXCR6表达时,肿瘤血管新生受到抑制,研究发现CXCL16虽然是一种ELR-趋化因子,但在体外可以促进血管生成。

4 趋化因子CXCL16/CXCR6轴与乳腺癌细胞增殖与凋亡、侵袭转移的关系

乳腺癌发生、发展、转移是一个有序且多步骤的过程。乳腺癌微环境促使癌细胞获得高侵袭性,加速癌组织生长和转移, CXCL16和CXCR6在乳腺癌特异性器官转移中发挥关键作用。乳腺癌细胞分泌并表达在细胞表面的趋化因子与受体相互作用可促进肿瘤生长浸润,诱导癌细胞从原发部位向肺脏、肝脏、颅脑、骨骼等器官转移。Xiao等^[36]研究证实,乳腺癌组织和转移性淋巴结组织中CXCR6的表达显著高于正常乳腺组织和正常淋巴结组织,此外,还发现CXCR6能够促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。Chung等^[37]研究发现,乳腺癌脑转移癌组织趋化因子CXCL16的表达水平明显高于原发部位肿瘤或正常乳腺组织。程浩和陈念永^[33]研究发现, CXCR6在乳腺癌细胞系

中的表达与细胞系的侵袭能力相关,侵袭力高的乳腺癌细胞系 CXCR6 表达高,而在正常乳腺上皮细胞株中 CXCR6 表达最低。降低乳腺癌细胞中的 CXCR6 表达后,乳腺癌细胞的增殖、侵袭和肿瘤血管生成能力明显减弱,提示 CXCR6 的高表达与乳腺癌细胞的恶性程度相关。Lin 等^[38]以免疫组化分析检测显示,在乳腺癌转移的淋巴结中 CXCR6 的表达显著升高,正常淋巴结中 CXCR6 低表达。此外,Wang 等^[35]研究发现高侵袭性乳腺癌细胞(MDA-MB-231) CXCR6 和 CXCL16 mRNA 表达水平均高于低侵袭性乳腺癌细胞(MCF-7),并且 MDA-MB-231 比 MCF-7 产生更多的 CXCL16 蛋白。这两个结果都表明,乳腺癌组织和细胞系中 CXCL16 和 CXCR6 的高表达与癌细胞侵袭性相关。同时,也有研究提示 CXCL16 在肿瘤形成过程中具有保护作用。Meijer 等^[39]在小鼠乳腺癌细胞中转染过表达 CXCR6 而不表达 CXCL16 中发现,表达 TM-CXCL16 的细胞增殖减弱,表达 sCXCL16 的细胞增殖旺盛,这说明乳腺癌细胞增殖减少应该是由 TM-CXCL16 所介导。Deng 等^[40]研究提出 TM-CXCL16 是淋巴细胞在肿瘤周围聚集的诱导因子,高表达 TM-CXCL16 与肿瘤疾病预后相关。方业颖等^[41]研究发现,非分泌型 CXCL16 表达可以抑制乳腺癌细胞的体外迁移、侵袭。Fang 等^[42]研究发现,高表达 CXCL16 不仅能够促进乳腺癌细胞的凋亡,同时能够降低其侵袭性。还有报道提示 CXCL16 与其他恶性肿瘤发展转移有关,Kun 等^[43]研究发现,过表达 CXCL16 促进肺癌细胞增殖和转移。周雯慧等^[44]研究发现,人前列腺癌组织表达 CXCR6 不表达 CXCL16,而正常骨组织表达 CXCL16,提示 CXCL16/CXCR6 轴是趋化因子参与前列腺癌向骨组织转移的可能机制之一。

5 趋化因子 CXCL16/CXCR6 轴与乳腺癌各信号通路之间的关系

在乳腺癌中 CXCL16 与其受体结合,可激活细胞质内一系列下游信号通路,目前已知有 PI3K/AKT、ERK1/2、NF- κ B 等信号通路与其相关,发挥生物学效应。Xiao 等^[36]研究首次发现,CXCL16/CXCR6 轴通过激活 ERK1/2/RhoA/Cofilin/F-actin 通路促进乳腺癌细胞的侵袭和转移。另有研究发现 CXCL16/CXCR6 轴在其他疾病中与各信号通路也有关联。Wang 等^[35]研究表明,sCXCL16 还可通过 CXCR6/AKT/mTOR 信号通路调节增殖基因的活化和转录,介导细胞生长和迁移,从而促进前列腺癌进展。孙琳等^[45]研究提示,CXCL16 通过激活 Raf/MEK/ERK 信号通路活化淋巴

细胞增殖,从而促进关节炎及类风湿性关节炎发展。

6 趋化因子 CXCL16/CXCR6 轴在乳腺癌预后中的临床意义及诊治前景

CXCL16/CXCR6 轴在各种恶性肿瘤生存和进展的研究数量逐年增加,CXCL16/CXCR6 轴不仅可以作为临床诊断指标,还可成为肿瘤生物治疗方面的新热点。一方面可以通过利用 CXCL16/CXCR6 轴拮抗剂、抑制剂及类似拮抗物阻断异常的信号转导通路,另一方面 CXCL16/CXCR6 轴可作为一种药物或基因治疗的特异性靶点。针对该轴在乳腺癌中的不断深入研究,作为肿瘤转移和预后的标志物,可为乳腺癌治疗提供新选择。

7 结语

综上所述,CXCL16 主要通过与其受体 CXCR6 结合发挥相应的生物学效应。CXCL16 在乳腺癌中有两种不同表现形式且发挥着截然不同的作用,sCXCL16 促进肿瘤的进展,而 TM-CXCL16 拮抗肿瘤。乳腺癌耐药、复发、远处转移已成为患者死亡主要原因,传统治疗手段对肿瘤远处转移的控制并不理想。因此,寻找新的特异性治疗靶点成为近年乳腺癌治疗研究中的一个热点。CXCL16/CXCR6 轴在肿瘤发生、发展中的这种双重作用机制有待进一步研究,其诸多特性为乳腺癌分子生物学研究提供了新思路,有望成为乳腺癌临床预后评价的又一指标,对乳腺癌靶向治疗有重要意义。

参考文献

- 1 Stone MJ, Hayward JA, Huang C, et al. Mechanisms of regulation of the chemokine-receptor network[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E342.
- 2 Mélik-Parsadaniantz S, Rostène W. Chemokines and neuromodulation[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 198(1-2): 62-68.
- 3 王永胜,王迎宾. CXCR3 和 PI20ctn 与乳腺癌关系的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(8): 820-824.
- 4 Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(4): 298-304.
- 5 Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52): 40663-40666.
- 6 Wilbank A, Zondlo SC, Murphy K, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTR ligand reveals elements of CC, CXC, and CX3C chemokines[J]. *J Biol Chem*, 2001, 166(8): 5145-5154.
- 7 Gough PJ, Garton KJ, Wille PT, et al. A disintegrin and metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXC chemokine ligand 16[J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3678-3685.
- 8 Ludwig A, Hundhausen C, Lambert MH, et al. Metalloproteinase inhibitors for the disintegrin-like metalloproteinases ADAM10 and AD-

- AM17 that differentially block constitutive and phorbol ester-inducible shedding of cell surface molecules[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, 8(2): 161–171.
- 9 van der Voort R, van Lieshout AW, Toonen LW, et al. Elevated CXCL16 expression by synovial macrophages recruits memory T cells into rheumatoid joints[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 52(5): 1381–1391.
 - 10 Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, et al. The transmembrane CXC-chemokine ligand 16 is induced by IFN-gamma and TNF-alpha and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10[J]. *J Immunol*, 2004, 172(10): 6362–6372.
 - 11 Sheikine Y, Sirsjo A. CXCL16/SR-PSO—a friend or a foe in atherosclerosis? [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2): 487–495.
 - 12 Ludwig A, Weber C. Transmembrane chemokines; versatile 'special agents' in vascular inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(5): 694–703.
 - 13 张 劼, 项 杰, 秦映芬. SDF-1/CXCR4 轴促进慢性创伤愈合合作用机制的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(6): 596–599.
 - 14 郑 红. 趋化因子及其受体的功能[J]. *免疫学杂志*, 2004, 20(1): 1–5.
 - 15 Lord EM, Penney DP, Sutherland RM, et al. Morphological and functional characteristics of cells infiltrating and destroying tumor multicellular spheroids in vivo[J]. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1979, 31(2): 103–116.
 - 16 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J]. *Lancet*, 1989, 8(2): 98–101.
 - 17 Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1–2): 303–315.
 - 18 Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(11): 2527–2535.
 - 19 Cook J, Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(4): 595–601.
 - 20 Singh R, Kapur N, Mir H, et al. CXCR6-CXCL16 axis promotes prostate cancer by mediating cytoskeleton rearrangement via Ezrin activation and $\alpha\text{v}\beta_3$ integrin clustering[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 7343–7353.
 - 21 Mir H, Kaur G, Kapur N, et al. Higher CXCL16 exodomain is associated with aggressive ovarian cancer and promotes the disease by CXCR6 activation and MMP modulation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2527.
 - 22 Mir H, Singh R, Kloecker H, et al. CXCR6 expression in non-small cell lung carcinoma supports metastatic process via modulating metalloproteinases[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 9985–9998.
 - 23 Hojo S, Koizumi K, Tsuneyama K, et al. High-level expression of chemokine CXCL16 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4725–4731.
 - 24 Chang Y, Zhou L, Xu L, et al. High expression of CXC chemokine receptor 6 associates with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(12): 675.
 - 25 Wenthe MN, Gaida MM, Mayer C, et al. Expression and potential function of the CXC chemokine CXCL16 in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(2): 297–308.
 - 26 Ou DL, Chen CL, Lin SB, et al. Chemokine receptor expression profiles in nasopharyngeal carcinoma and their association with metastasis and radiotherapy[J]. *J Pathol*, 2006, 210(3): 363–373.
 - 27 Taghizadeh R, Noh M, Huh YH, et al. CXCR6, A Newly Defined Biomarker of Tissue-specific Stem Cell Asymmetric Self-renewal, Identifies More Aggressive Human Melanoma Cancer Stem Cells[J]. *PloS One*, 2010, 5(12): e15183.
 - 28 汤红平, 刘 芳, 陈国艳, 等. 趋化因子 CXCL16 在乳腺癌中的表达及其意义[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(6): 391–395.
 - 29 Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182–1186.
 - 30 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
 - 31 Lohmann N, Schirmer L, Atallah P, et al. Glycosaminoglycan-based hydrogels capture inflammatory chemokines and rescue defective wound healing in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(386): pii: eaai9044.
 - 32 Lim K, Hyun YM, Lambert-Emo K, et al. Neutrophil trails guide influenza-specific CD8(+) T cells in the airways [J]. *Science*, 2015, 349(6252): aaa4352.
 - 33 程 浩, 陈念永. 趋化因子受体 CXCR6 在乳腺癌细胞系中的表达及其意义[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(3): 405–409.
 - 34 诸葛欣, 孟艳玲, 孙 宁, 等. CXCL16 对小鼠 Matrigel 种植体内促血管新生的作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(1): 1095–1096.
 - 35 Wang J, Lu Y, Wang J, et al. CXCR6 induces prostate cancer progression by the AKT/Mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10367–10376.
 - 36 Xiao G, Wang X, Wang J, et al. CXCL16/CXCR6 chemokine signaling mediates breast cancer progression by pERK1/2-dependent mechanisms[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16): 14165–14178.
 - 37 Chung B, Esmaili A, Gopalakrishna-Pillai S, et al. Human brain metastatic stroma attracts breast cancer cells via chemokines CXCL16 and CXCL12[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2017, 3: 6.
 - 38 Lin S, Sun L, Hu J, et al. Chemokine C-X-C motif receptor 6 contributes to cell migration during hypoxia[J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 108–117.
 - 39 Meijer J, Ogink J, Kreike B, et al. The Chemokine Receptor CXCR6 and Its Ligand CXCL16 Are Expressed in Carcinomas and Inhibit Proliferation[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4701–4708.
 - 40 Deng L, Chen N, Li Y, et al. CXCR6/CXCL16 functions as a regulator in metastasis and progression of cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(1): 42–49.
 - 41 方业颖, 雷倩倩, 李 燕, 等. 非分泌型 CXCL16 在乳腺癌细胞系中的表达及其对生物学特性的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(4): 522–525, 530.
 - 42 Fang Y, Henderson FC Jr, Yi Q, et al. Chemokine CXCL16 expression suppresses migration and invasiveness and induces apoptosis in breast cancer cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 1–9.

43

Kun L, Yanru L, Dun E, et al. High CXC chemokine ligand 16 (CXCL16) expression promotes proliferation and metastasis of lung cancer via regulating the NF-κB pathway[J]. Med Sci Monit, 2018, 24 : 405 – 411.

44

周雯慧, 胡卫东, 吴洲清, 等. 趋化因子轴 CXCL16/CXCR6 在人前列腺癌转移中的作用[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(14) : 947 – 951.

45

孙琳, 刘湘源, 赵金霞, 等. Raf/MEK/ERK 信号通路对 CXCL16 诱导的 CIA 淋巴细胞增殖的影响[J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(11) : 1113 – 1115, 1128.

[收稿日期 2019 – 10 – 12][本文编辑 韦颖 潘洪平]

本文引用格式

周子婷, 葛菲, 蒋爱梅. 趋化因子 CXCL16/CXCR6 轴与乳腺癌相关关系的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(6) : 631 – 635.

新进展综述

缝隙连接蛋白 43 与心肌缺血再灌注心律失常的研究进展

陈虹燚, 梁仪琳(综述), 黄照河(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81860797)

作者单位: 533000 广西, 右江民族医学院研究生学院(陈虹燚, 梁仪琳); 533000 广西, 右江民族医学院附属医院心血管内科(黄照河)
作者简介: 陈虹燚(1994 –), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究. E-mail: 452257435@qq.com
通讯作者: 黄照河(1974 –), 男, 在读医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究. E-mail: bshuangzhaohe@163.com

[摘要] 近年来, 心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemic-reperfusion injury, MIRI)的治疗和预防是心血管领域新兴的研究课题之一。缝隙连接(gap junction, GJ)是心脏电生理的基本结构。缝隙连接蛋白(connexin, Cx)是缝隙连接的基本单位。缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)是心脏 Cx 家族中最丰富的成员, Cx43 的正常表达对于心脏发育、电耦联的心肌细胞活性和心肌功能的协调至关重要。Cx43 与 MIRI 之间的关系已成为当前研究的重点。该文就 Cx43 与心肌缺血再灌注心律失常的关系作一综述。

[关键词] 缝隙连接蛋白 43; 心肌缺血再灌注损伤; 再灌注心律失常

[中图分类号] R 541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 – 3806(2020)06 – 0635 – 04
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2020.06.25

Progress in research on connexin 43 and myocardial ischemic-reperfusion arrhythmia CHEN Hong-yi, LIANG Yi-lin, HUANG Zhao-he. Graduate School of Youjiang Medical University For Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] In recent years, the treatment and prevention of myocardial ischemic-reperfusion injury(MIRI) is one of the emerging research topics in the cardiovascular field. Gap junction(GJ) is the basic structure of cardiac electrophysiology. Connexin(Cx) is the basic unit of GJ. Connexin 43(Cx43) is the most abundant member of the Cx family in the heart. The normal expression of Cx43 is essential for cardiac development, the coordination of electrically coupled cardiomyocyte activity and myocardial function. The relationship between Cx43 and MIRI has become the focus of current research. This paper reviews the relationship between Cx43 and myocardial ischemic-reperfusion arrhythmia.

[Key words] Connexin 43(Cx43); Myocardial ischemic-reperfusion injury(MIRI); Reperfusion arrhythmia(RA)

冠心病(coronary heart disease, CHD)是导致心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)患者死亡的主要病因,其病理基础是冠状动脉粥样硬化,并可因缺血、缺氧、氧化应激、炎症和凋亡而加重^[1]。《中国心血管病报告 2018》概要^[2]显示, CVD 是导致我国居民疾病死亡的首要原因(占 40% 以上)且处于持续上升趋势,尤其是 CHD 的发病率逐年上升,严重危害了公民健康。同时, CHD 的发展过程中可出