

# SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号轴 在缺血性脑卒中中的作用

吴 滢

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院神经内科, 上海 200082)

**摘要:** 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是由骨髓基质细胞产生的 CXC 类趋化蛋白。CXCR4 和 CXCR7 是已知的两个由 SDF-1 激活的两个 G 蛋白偶联受体,在发育和成熟的中枢神经系统中均表达,并参与中枢神经系统中多种病理生理过程,包括脑发育、血管生成、神经变性和神经发生。脑缺血性损伤后,缺血半暗带内 SDF-1 水平显著增加并诱导神经功能修复,SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号传导通路可能为卒中的治疗提供新的靶点。本文主要就 SDF-1/CXCR4/CXCR7 的结构、在中枢神经系统中的表达、相互作用以及其在脑缺血中的作用进行综述,旨在为缺血性脑卒中的治疗提供理论参考。

**关键词:** 基质细胞衍生因子-1;缺血性卒中;CXCR4;CXCR7

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.11.012

**文章编号:** 1006-1959(2020)11-0034-04

## The Role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 Signal Axis in Ischemic Stroke

WU Ying

(Department of Neurology, Shanghai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,  
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

**Abstract:** Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) is a CXC-like chemotactic protein produced by bone marrow stromal cells. CXCR4 and CXCR7 are two known G protein-coupled receptors activated by SDF-1, which are both expressed in the developing and mature central nervous system and participate in various pathophysiological processes in the central nervous system, including the brain Development, angiogenesis, neurodegeneration and neurogenesis. After cerebral ischemic injury, the level of SDF-1 in the ischemic penumbra significantly increased and induced neurological function repair. The SDF-1 / CXCR4 / CXCR7 signaling pathway may provide a new target for the treatment of stroke. This article mainly reviews the structure of SDF-1 / CXCR4 / CXCR7, its expression and interaction in the central nervous system, and its role in cerebral ischemia, aiming to provide a theoretical reference for the treatment of ischemic stroke.

**Key words:** Stromal cell-derived factor-1; Ischemic stroke; CXCR4; CXCR7

趋化因子是一类能够吸引免疫细胞并具有趋化性的小细胞因子或信号蛋白,根据氨基端半胱氨酸的排列方式,将它们分为 CXC、CC、C 和 CX3C 四个亚家族。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)来源骨髓基质细胞属于 CXC 超家族,系统命名为 CXCL12。SDF-1 $\alpha$  在所有器官中都有丰富且广泛的表达,过去认为趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 是 SDF-1 唯一的受体。然而近年来的研究发现趋化因子受体 7 (chemokine receptor 7, CXCR7) 也属于 SDF-1 的受体。目前研究认为<sup>[1]</sup>, SDF-1 及其受体形成的 SDF-1/CXCR4/CXCR7 通路参与中枢神经系统的各种生理和病理过程,包括神经系统的发育、炎症反应、神经发生和血管发生。本文主要就 SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号轴在缺血性脑损伤中的作用进行综述,旨在为临床治疗缺血性脑损伤提供理论依据。

### 1 SDF-1/CXCR4/CXCR7 结构及其在中枢神经系统中的表达

SDF-1 的核苷酸和氨基酸为高度保守序列,编码基因位于 10 号染色体长臂,其 cDNA 全长 1776 bp,

编码区含有 1 个 267 bp 核苷酸序列的开放读码框,编码 89 个氨基酸碱基多肽<sup>[2]</sup>。SDF-1 能够在多种细胞和组织中表达,人体内含有六种 SDF-1 异构体( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\phi$ ),其中以  $\alpha$  亚型为主。大鼠/小鼠含有 3 种异构体( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ),所有异构体具有一个共同的 mRNA 前体分子的选择性剪接产物。胚胎时期, SDF-1 在发育中的皮层、心室周围区域表达,脑膜中的表达水平很高。出生后, SDF-1 在脑干、嗅球、海马、下丘脑、小脑和脑血管中组成性表达,且 SDF-1 在海马中的高水平表达贯穿整个生物体的一生。在成熟的中枢神经系统中,已知 SDF-1 在神经元、神经胶质细胞、内皮细胞和脑膜细胞中组成性表达<sup>[3]</sup>。

CXCR4 曾被认为是 SDF-1 唯一的受体,编码基因位于 4 号染色体,有 7 个跨膜  $\alpha$  螺旋,由 352 个氨基酸组成<sup>[4]</sup>。SDF-1 能够与其相应的 G 蛋白偶联受体 CXCR4 特异性结合,组成 SDF-1/CXCR4 生物学轴,在白细胞、CD34<sup>+</sup>造血干细胞及 CD34<sup>+</sup>祖细胞表面都有广泛表达<sup>[5]</sup>,其信号通路对细胞增殖、促进趋化、粘附和迁移、骨髓动员造血等多种生物学过程中有着重要的作用。与 SDF-1 的表达相似, CXCR4 的表达可以在胚胎早期 8.5 d 时检测到,主要在心室区和边缘区表达。出生后, CXCR4 在上述区域的表达逐渐降低,但在齿状回亚颗粒区(SGZ)和嗅球中终生持续存在。CXCR4 在成熟的神经元、星形胶质细胞、小胶

基金项目:上海市虹口区卫生和计划生育委员会研究项目(编号:虹卫 1704-10)

作者简介:吴滢(1984.2-),女,上海人,硕士,主治医师,主要从事脑血管病的诊治研究

质细胞和室管膜细胞中组成性表达<sup>[3]</sup>。

CXCR7 是 SDF-1 的第二种受体,属于七次跨膜 GPCR 的超家族,能与 CXCR4 在细胞膜形成异二聚体,协同介导 SDF-1 的生物学效应,其在肿瘤的发病机制中起着重要的作用<sup>[6]</sup>。不同于 CXCR4, SDF-1 结合 CXCR7 不激活 Gai 信号传导途径, CXCR7 可介导非经典  $\beta$ -arrestin 的信号通路,在 SDF-1 诱导的干细胞增殖、存活和抗凋亡方面有重要作用<sup>[2]</sup>。通常认为, CXCR7 的表达与细胞的生长、存活和黏附有关,而 CXCR4 的活化则有利于细胞增殖和迁移。CXCR7 mRNA 最早可在胚胎期 11.5 d 上检测到。在胚胎期, CXCR7 主要分布在发育中的皮层、心室区、脑室下区、小脑的颗粒细胞层、齿状回、尾状核和神经节突触。出生后, CXCR7 的表达迅速下降,在成年大脑中, CXCR7 的表达通常维持在相对较低的水平,可在皮层、海马、嗅球、边缘区、脑室下区、小脑、下丘脑、丘脑中检测到。利用细胞类型标记, CXCR7 mRNA 可在神经元、内皮细胞、脑膜细胞、星形胶质细胞和少突胶质祖细胞中表达<sup>[7]</sup>。

## 2 SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号传输通路

SDF-1 与 CXCR4 结合可激活多个 G 蛋白偶联途径。如  $G\alpha i$  和  $G\beta\gamma$  亚基均可触发 PI3K、MAPK 以及 NF- $\kappa B$  途径,从而引起一系列细胞效应。 $G\beta\gamma$  亚基可以通过磷脂酶 C (PLC) 和  $Ca^{2+}$  触发磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸酯 (PIP2)、二酰基甘油 (DAG) 和肌醇三磷酸酯 (IP3) 的活化<sup>[8]</sup>。MAPK 通路是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要中枢,调节细胞的增值、存活和分化,与内源性神经发生密切相关。钙激活富含脯氨酸的酪氨酸激酶 (PYK2) 的水平升高,可以进一步诱导 ERK1/2 的激活。此外, SDF-1 与 CXCR4 结合后,还能通过  $G\alpha i$  蛋白诱导 Janus 激酶 JAK2 和 JAK3 的激活以及 STAT 信号通路的启动<sup>[9]</sup>。已知所有这些信号通路均与细胞增殖、分化、迁移、存活和凋亡相关。SDF-1 和 CXCR4 之间的相互作用可以被 AMD3100 抑制<sup>[10]</sup>。其他一些新型拮抗剂,如人  $\beta$ -防御素 3、CX549、T140 等,也能起到竞争性抑制 SDF-1 与 CXCR4 结合的作用<sup>[11]</sup>。

尽管 CXCR7 也是 G 蛋白偶联受体,但它不会触发经典的 G 蛋白介导的信号传导和典型的趋化因子诱导的  $Ca^{2+}$  释放<sup>[12]</sup>。CXCR7 作为其同源配体的清除剂受体,调节 SDF-1 的细胞外利用率。CXCR7 可以与 CXCR4 形成异源二聚体,从而形成下游信号通路的结构触发点<sup>[13]</sup>。CXCR7 和 CXCR4 异二聚体激活细胞外信号调节激酶 MAPK,包括 ERK1/2、p38 和 SAPK 途径<sup>[14]</sup>。这些途径的激活可能参与细胞的存活和迁移。

## 3 SDF-1/CXCR4/CXCR7 之间的相互作用

### 3.1 CXCR7 通过介导 SDF-1 内在化控制 SDF-1 的

浓度 研究显示<sup>[15]</sup>, SDF-1 对 CXCR7 的亲合力几乎比对 CXCR4 的亲合力高 10 倍。CXCR7 可以负调节 SDF-1 的功能,并降低细胞对 SDF-1 的敏感性,是 SDF-1 的清除剂。CXCR7 可以介导 SDF-1 的内在化,然后通过溶酶体降解从而降低 SDF-1 的细胞外浓度<sup>[16]</sup>。这种现象清除了细胞外过量的 SDF-1 分子,使 SDF-1 浓度维持在最佳水平,从而形成细胞迁移所需的趋化因子梯度。

3.2 CXCR7 调节 CXCR4 的表达及其下游途径 CXCR7 可以通过与 CXCR4 形成异二聚体来促进 CXCR4 的内在化,大多数 CXCR4 在细胞内降解,而 CXCR7 被循环回到细胞膜。CXCR7 激动剂能够降低 CXCR4 的水平,从而导致细胞对 SDF-1 的敏感性降低<sup>[17]</sup>。然而,中和 CXCR7 可导致细胞外 SDF-1 的水平显著增加,进而触发了近 70% 的 CXCR4 内吞和降解<sup>[16]</sup>。这表明 CXCR7 的存在可以维持 CXCR4 的稳定表达并确保其对 SDF-1 的敏感性。CXCR7 通过与 CXCR4 形成异二聚体调节 SDF-1/CXCR4 下游信号传导过程。如 CXCR7 和 CXCR4 异二聚体可以增强  $\beta$ -arrestin 依赖的信号传导途径(即 ERK1/2、P38MAPK、SAPK)并抑制 Gi 信号传导途径,从而降低了 SDF-1 对 cAMP 的抑制作用<sup>[18]</sup>。Levoye A 等<sup>[19]</sup>报道 CXCR7 减弱了由 CXCR4 介导的 Gai 激活和钙信号传导。因此, CXCR7 既可以调节 CXCR4 的水平,也可以调节通常由 SDF-1/CXCR4 激活的下游途径。

3.3 CXCR4 的共表达降低 CXCR7 的表达及其与 SDF-1 的亲合力 有研究发现,当在细胞表面表达 CXCR4 时, SDF-1 对 CXCR7 的亲合力降低。CXCR4 和 CXCR7 的共表达增强了 CXCR7 的  $\beta$ -arrestin 募集 Décaillot FM<sup>[20]</sup>。SDF-1/CXCR4/CXCR7 相互作用的详细机制很复杂,可能涉及以下两个过程:① CXCR7 去除了 SDF-1 的过量细胞外分子并促进 CXCR4 的内在化,这降低了细胞对 SDF-1 的反应性。CXCR7 和 CXCR4 的共表达减弱了 CXCR4 与 G 蛋白相互作用的能力。② CXCR4 的共表达增强了  $\beta$ -arrestin 对 CXCR7 的募集,并降低了 SDF-1 对 CXCR7 的亲合力。因此, CXCR4 和 CXCR7 似乎通过相互调节它们的表达和信号通路来保持平衡。

## 4 SDF-1/CXCR4/CXCR7 在脑缺血中的作用

4.1 诱导干细胞的迁移和归巢 SDF-1/CXCR4 轴在调节干细胞迁移过程中具有重要的作用。干细胞的迁移能力可以通过增加的梗死周围的趋化因子 SDF-1 和表达 CXCR4 来介导,这种 SDF-1 的上调和细胞迁移导致各种被动员的干细胞和内源性细胞上调营养因子<sup>[21]</sup>。局灶性脑缺血后,受损区域中的星形胶质细胞、小胶质细胞和血管内皮细胞会在局灶性脑缺血后 24 h 内上调 SDF-1 的表达。在脑缺血

模型大鼠中,缺血半球趋化因子 SDF-1 含量显著高于对侧未受损半球<sup>[22]</sup>。SDF-1 的上调主要是位于缺血半暗带,在损伤后 7 d 达到高峰,且能维持至损伤后 30 d<sup>[23]</sup>。此外,移植的干细胞中也可以检测出 CXCR4,因此,SDF-1 和 CXCR4 之间的相互作用导致干细胞向受损部位迁移。在啮齿类动物中,受伤后 2 周,新产生的神经祖细胞(neuroprogenitor cells,NPC)从脑室下区迁移到缺血边界区域<sup>[24]</sup>。发生卒中后这种迁移可持续数月。这些 SVZ 衍生的成神经细胞可以分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞,并替换受损的神经元。值得注意的是,CXCR4 在 NPC 中表达,SDF-1/CXCR4 复合物的作用对于脑缺血后 NPC 向富含 SDF-1 的损伤部位的迁移至关重要。阻断 CXCR4 并不会减少 NPC 的数量,但破坏了 NPC 的迁移,导致新生神经元无法定位到缺血组织<sup>[20]</sup>。在一般情况下,脑损伤后一个显著信号是 SDF-1 的表达,吸引骨髓来源的干细胞迁移到受损区域,是卒中后功能恢复的关键。

目前已有多项证据显示<sup>[25,26]</sup>,CXCR7 参与了 NPC 的迁移。体外研究表明,缺氧后 24 h CXCR7 的表达增加。在缺血半暗带,CXCR7 的表达迅速增加,而缺血中心区域则很少。CXCR7 的分布表明它可能介导 SDF-1 的内化。通过这种方式,它可以建立从脑缺血边界到损伤核心的从低到高的 SDF-1 浓度梯度,以引导 NPC 迁移到受损区域。有研究报道<sup>[27]</sup>,CXCR7 的过表达增加了骨髓间充质干细胞分泌的 CXCL12、VCAM-1、CD44 和基质金属蛋白酶 2 的水平,这有助于促进骨髓间充质干细胞的增殖和迁移。

#### 4.2 促进血管新生

脑梗死后血管再生有利于侧支循环的建立以及缺血脑组织血液供应的改善。新生血管能够为脑梗死后新生的神经干细胞提供必要的营养和微环境支持。脑缺血可激活并动员骨髓内的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPC)进入外周循环系统。血浆中 SDF-1 表达的增加与中风后 EPC 数量的增加明显相关 Bogoslovsky<sup>[28]</sup>。SDF-1 通过与 EPC 的细胞表面 CXCR4 受体结合而参与了 EPC 的募集<sup>[29]</sup>。SDF-1 能够增加局灶性脑梗死大鼠梗死灶周围血管密度和新生血管内皮数量,说明外源性 SDF-1 具有促进脑梗死后血管发生的作用。同时,在给予 CXCR4 特异性拮抗剂 AMD3100 后会显著降低血管密度和新生血管内皮细胞数量,进一步证实 SDF-1 的促血管发生作用可能通过 SDF-1/CXCR4 信号通路来实现的。外源性 SDF-1 能够进一步激活 SDF-1/CXCR4 信号通路,募集更多骨髓来源的表达 CXCR4 的内皮祖细胞向梗死灶周围归巢并分化为成熟的血管内皮细胞,促进局部缺血脑组织的血管发生而发挥神经保护作用。这些结果表明,SDF-1 在缺血性中风后具有促进血管生成和改

善预后的潜力,因此可以看作是治疗脑缺血的新治疗靶标。

#### 4.3 参与神经元新生

对患有局部缺血、癫痫的大鼠的研究表明,SDF-1/CXCR4 既参与了神经祖细胞增殖,也参与了其在海马齿状回中的树突发育<sup>[30,31]</sup>。有数据表明,持续给予 CXCR7 中和有利于齿状回的神经发生和脑缺血晚期的认知恢复。有学者的研究发现,缺血诱导后 1 周施用其他药物不仅调节神经发生,而且调节由 ET-1 诱导的局部缺血后慢性期的轴突再生<sup>[32-34]</sup>。最近的一项研究表明,慢性脑缺血的大鼠在给予脑室注射 CXCR7 中和抗体治疗后,可以促进树突状细胞中未成熟神经元的增殖,树突状生长显著增加,缺血大鼠认知功能显著改善<sup>[35]</sup>。然而,也有研究表明,SDF-1/CXCR7 为体外神经祖细胞提供了增殖、迁移和存活的优势<sup>[36]</sup>。这种矛盾的结果可以用细胞培养基和脑组织中的微环境的差异来解释,其中 SDF-1/CXCR4 的水平和它们的功能也可能不同。

## 5 总结

SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号通路不仅与胚胎发育中神经前体细胞的迁移有关,还与成体 SVZ、SGZ 的神经发生有关,特别是脑缺血损伤后 SVZ 神经前体细胞和未成熟神经元向缺血灶的迁移密切相关。目前已有明确的证据表明 SDF-1/CXCR4/CXCR7 可以促进神经发生和血管生成,这是中风后恢复所需的两个相互依赖的过程。尽管对 SDF-1 的了解很多,但仍然有许多尚未解决的问题,SDF-1/CXCR4/CXCR7 在调节脑缺血后的神经再生信号通路机制尚未完全清楚,需要更多的体外研究来阐明 SDF-1 的复杂作用。可以推测,SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号通路可能成为中风后促进功能恢复的新的治疗靶标。

## 参考文献:

- [1]Thomas MN,Kalnins A,Andrassy M,et al.SDF-1/CXCR4/CXCR7 is pivotal for vascular smooth muscle cell proliferation and chronic allograft vasculopathy [J].Transpl Int,2015,28 (12): 1426-1435.
- [2]Zhang Y,Zhang H,Lin S,et al.SDF-1/CXCR7 Chemokine Signaling is Induced in the Peri-Infarct Regions in Patients with Ischemic Stroke[J].Aging Dis,2018,9(2):287-295.
- [3]Cheng X,Wang H,Zhang X,et al.The Role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in Neuronal Regeneration after Cerebral Ischemia[J].Front Neurosci,2017(11):590.
- [4]Pozzobon T,Goldoni G,Viola A,et al.CXCR4 signaling in health and disease[J].Immunol Lett,2016(177):6-15.
- [5]Nagasawa T.CXCL12/SDF-1 and CXCR4 [J].Front Immunol,2015(6):301.
- [6]Nazari A,Khorramdelazad H,Hassanshahi G.Biological/pathological functions of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axes in the pathogenesis of bladder cancer [J].Int J Clin Oncol,2017,22(6): 991-1000.

- [7]Banisadr G,Podojil JR,Miller SD,et al.Pattern of CXCR7 Gene Expression in Mouse Brain Under Normal and Inflammatory Conditions [J].J Neuroimmune Pharmacol,2016,11 (1): 26-35.
- [8]Qiao N,Wang L,Wang T,et al.Inflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis mediates G-protein signaling pathway to influence the invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells[J].Tumour Biol,2016,37(6):8169-8179.
- [9]Ding Q,Sun J,Xie W,et al.Stemona alkaloids suppress the positive feedback loop between M2 polarization and fibroblast differentiation by inhibiting JAK2/STAT3 pathway in fibroblasts and CXCR4/PI3K/AKT1 pathway in macrophages [J].Int Immunopharmacol,2019(72):385-394.
- [10]Hitchinson B,Eby JM,Gao X,et al.Biased antagonism of CXCR4 avoids antagonist tolerance [J].Sci Signal,2018,11(552): eaat2214.
- [11]Wu KJ,Yu SJ,Shia KS,et al.A Novel CXCR4 Antagonist CX549 Induces Neuroprotection in Stroke Brain[J].Cell Transplant,2017,26(4):571-583.
- [12]Xu D,Li R,Wu J,et al Drug Design Targeting the CXCR4/CXCR7/CXCL12 Pathway [J].Curr Top Med Chem,2016,16 (13):1441-1451.
- [13]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[J].Cell Tissue Res,2014,355(2):239-253.
- [14]Feng YF,Guo H,Yuan F,et al.Lipopolysaccharide Promotes Choroidal Neovascularization by Up-Regulation of CXCR4 and CXCR7 Expression in Choroid Endothelial Cell [J].PLoS One,2015,10(8):e0136175.
- [15]Zhu Y,Murakami F.Chemokine CXCL12 and its receptors in the developing central nervous system:emerging themes and future perspectives[J].Dev Neurobiol,2012,72(10):1349-1362.
- [16]Sánchez-Alcaniz JA,Haeghe S,Mueller W,et al.Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness [J].Neuron,2011,69(1):77-90.
- [17]Uto-Konomi A,McKibben B,Wirtz J,et al.CXCR7 agonists inhibit the function of CXCL12 by down-regulation of CXCR4[J].Biochem Biophys Res Commun,2013,431(4):772-776.
- [18]Ullah TR.The role of CXCR4 in multiple myeloma:Cells' journey from bone marrow to beyond [J].J Bone Oncol,2019 (17):100253.
- [19]Levoye A,Balabanian K,Baleux F,et al.CXCR7 heterodimerizes with CXCR4 and regulates CXCL12-mediated G protein signaling[J].Blood,2009,113(24):6085-6093.
- [20]Décaillot FM,Kazmi MA,Lin Y,et al.CXCR7/CXCR4 heterodimer constitutively recruits beta-arrestin to enhance cell migration[J].J Biol Chem,2011,286(37):32188-32197.
- [21]Borlongan CV,Glover LE,Tajiri N,et al.The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders[J].Prog Neurobiol,2011,95(2):213-228.
- [22]Harten SK,Ashcroft M,Maxwell PH.Prolyl hydroxylase domain inhibitors:a route to HIF activation and neuroprotection[J].Antioxid Redox Signal,2010,12(4):459-480.
- [23]Chang YC,Shyu WC,Lin SZ,et al.Regenerative therapy for stroke[J].Cell Transplant,2007,16(2):171-181.
- [24]Williams JL,Holman DW,Klein RS.Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers [J].Front Cell Neurosci,2014(8):154.
- [25]Chen Q,Zhang M,Li Y,et al.CXCR7 Mediates Neural Progenitor Cells Migration to CXCL12 Independent of CXCR4[J].Stem Cells,2015,33(8):2574-2585.
- [26]Merino JJ,Bellver-Landete V,Oset-Gasque MJ,et al.CXCR4/CXCR7 molecular involvement in neuronal and neural progenitor migration: focus in CNS repair [J].J Cell Physiol, 2015,230(1):27-42.
- [27]Liu L,Chen JX,Zhang XW,et al.Chemokine receptor 7 overexpression promotes mesenchymal stem cell migration and proliferation via secreting Chemokine ligand 12 [J].Sci Rep, 2018,8(1):204.
- [28]Bogoslovsky T,Spatz M,Chaudhry A,et al.Stromal-derived factor-1 [alpha]correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients[J].Stroke, 2011,42(3):618-625.
- [29]Keshavarz S,Nassiri SM,Siavashi V,et al.Regulation of plasticity and biological features of endothelial progenitor cells by MSC-derived SDF-1 [J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019,1866(2):296-304.
- [30]Song C,Xu W,Zhang X,et al.CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the long-term abnormal structural changes of newborn neurons in the intraventricular kainic acid model of epilepsy[J].Mol Neurol Biol,2015(53):1518-1532.
- [31]Zhang XQ,Mu JW,Wang HB,et al.Increased protein expression levels of pCREB, BDNF and SDF-1/CXCR4 in the hippocampus may be associated with enhanced neurogenesis induced by environmental enrichment[J].Mol Med Rep,2016(14): 2231-2237.
- [32]Sun X,Zhou Z,Liu T,et al.Floxetine enhances neurogenesis in aged rats with cortical infarcts,but this is not reflected in a behavioral recovery[J].J Mol Neurosci,2016(58):233-242.
- [33]Sun Y,Cheng X,Wang H,et al.dl-3-n-butylphthalide promotes neuroplasticity and motor recovery in stroke rats[J].Behav Brain Res,2017(329):67-74.
- [34]Xu W,Mu X,Wang H,et al.Chloride co-transporter NKCC1 inhibitor bumetanide enhances neurogenesis and behavioral recovery in rats after experimental stroke[J].Mol Neurobiol,2017(54):2406-2414.
- [35]Dong BC,Li MX,Wang XY,et al.Effects of CXCR7-neutralizing antibody on neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus and cognitive function in the chronic phase of cerebral ischemia[J].Neural Regen Res,2020,15(6):1079-1085.
- [36]Wang Y,Xu P,Qiu L,et al.CXCR7 participates in CXCL12-mediated cell cycle and proliferation regulation in mouse neural progenitor cells[J].Curr Mol Med,2016(16):738-746.

收稿日期:2020-03-31;修回日期:2020-04-10

编辑/成森