

-DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01363

• 综述 •

趋化因子受体 CXCR3 在免疫性疾病中的作用

徐晓光, 顾 军*

第二军医大学长海医院皮肤科, 上海 200433

[摘要] 近年来,趋化因子及其受体家族在免疫性疾病中的作用越来越受到人们的关注。它们在维持细胞存活、诱导基因表达、直接引导细胞迁移以及免疫调节等过程中起着重要作用。本文综述了趋化因子受体 CXCR3 及其配体在免疫性疾病中的表达及作用,以及以此为靶位的治疗措施的研究进展。

[关键词] 趋化因子受体;CXCR3;免疫性疾病;银屑病

[中图分类号] R 593 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)12-1363-03

Role of chemokine receptor CXCR3 in immune diseases

XU Xiao-guang, GU Jun*

Department of Dermatology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The roles of chemokine and chemokine receptor family in immune diseases are drawing increasing attention, as they are very important in maintaining cell survival, inducing gene expression, directly guiding cell migration and regulating immunity. The paper reviews the expression and possible roles of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in immune diseases, as well as the latest therapies targeting them.

[Key words] chemokine receptor; CXCR3; immune diseases; psoriasis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(12):1363-1365]

近年来,趋化因子及其受体家族在免疫性疾病中的作用越来越受到人们的关注^[1]。趋化因子蛋白必须作为配体与相应的受体结合,经 GTP 偶联蛋白才能发挥相应的生物学功能,如维持细胞存活、诱导基因表达、直接引导细胞迁移以及免疫调节等^[2]。本文综述了趋化因子受体 CXCR3 及其配体在免疫性疾病中的表达及作用,以及以此为靶位的治疗措施的研究进展。

1 CXCR3 及其配体

趋化因子受体 CXCR3 含 7 个疏水性跨膜区,3 个 N-糖基化位点和 C-端激酶磷酸化位点。研究发现,CXCR3 仅表达于 Th1 细胞^[3]。干扰素 γ (IFN- γ) 诱导单核因子(Mig)、IFN- γ 诱导性趋化因子 10(IP-10)、IFN 诱导的 T 细胞趋化因子(I-TAC)是 CXCR3 的 3 个高选择性、高亲和力配体,也依次被称为 CXCL9~11。它们与 CXCR3 结合后主要参与效应 T 细胞的产生、迁移以及活化,可诱导淋巴细胞定向迁移至特定感染部位,引起淋巴浸润,并产生局部免疫应答,这可能是造成炎症反应的一个重要因素;同时,还通过对 CXCR3 表达细胞的趋化及活化作用,诱导 Th1 细胞免疫;还参与抗肿瘤免疫等。

2 CXCR3 在免疫性疾病中的表达及作用

趋化因子受体 CXCR3 及其配体在许多免疫性疾病中的

表达发生变化,并在疾病的发生发展中起着重要作用。

2.1 皮炎和皮炎炎 Nakatani 等^[4]以特应性皮炎患者为研究对象,发现患者外周血 CCR4⁺CD4⁺ T 淋巴细胞比例增高,发生 Th2 细胞漂移,而在慢性皮损中,CCR4⁺CD4⁺ T 细胞数量和 CXCR3⁺CD4⁺ T 细胞数量基本一致,且慢性皮损中的炎症程度随着 IFN- γ 的表达增加而加重。因而认为,CCR4 可能促使 Th2 细胞从血液向皮肤组织迁移,而 CXCR3 可能促使 Th1 细胞从血液向皮肤组织迁移。Wenzel 等^[5]发现在皮炎患者的皮损处, I 型干扰素是升高的,同时还伴随了 IP-10 的升高和 CXCR3⁺淋巴细胞的聚集,因而认为, I 型干扰素的刺激信号诱导了 IP-10 的表达,而后又通过 IP-10/CXCR3 的配体受体结合作用募集了大量潜在的自身反应性 T 细胞进入皮损,导致了皮炎皮损的发生。在 Magro 等^[6]的研究中,皮炎患者皮损中主要为高表达 CXCR3⁺CD4⁺ 的单一核细胞,而在系统性红斑狼疮(SLE)典型皮损中很少能找到 CXCR3⁺ T 细胞。

2.2 关节炎 Henneken 等^[7]在类风湿性关节炎患者外周血 B 细胞中检测到了 CXCR5、CCR6 的降低和 CXCR3 的升高。而类风湿性关节炎患者关节滑液 IP-10、Mig 蛋白水平比正常对照分别高 100 倍和 50 倍。滑膜的高内皮小静脉周围浸润的 T 细胞和 90% 以上的滑膜液 CD3⁺CD4⁺ T 细胞表达 CXCR3^[8]。

[收稿日期] 2010-04-02

[接受日期] 2010-05-05

[作者简介] 徐晓光, 博士生. E-mail: gardenspader@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873318, E-mail: gujun79@163.com

2.3 肾炎 Enghard 等^[9]研究发现,狼疮肾患者的肾脏组织中平均 63% 的浸润细胞表达 CXCR3,其中 60% 是 T 细胞,而且通过免疫组化技术发现 CXCR3⁺ 细胞与表达 CXCL10 的细胞定位重合;而在 SLE 发生急性肾炎的肾脏组织中大约 50% 的 CD4⁺ T 是 CXCR3⁺ 的,而外周血则仅有 22% 的比例;同时他们发现,肾组织中 CXCR3⁺ CD4⁺ T 细胞的多少与疾病的活动度密切相关。

2.4 甲状腺疾病 García-López 等^[10]研究发现,在 Graves 病 (GD) 和桥本甲状腺炎 (HT) 组织样本中存在 IP-10 和 Mig 的 mRNA 表达,且其表达与炎症的浸润程度密切相关,而在正常对照组和结节性甲状腺肿甲状腺组织样本中均未见其表达。研究还发现,浸润淋巴细胞的 CXCR3 表达上调,其中 CXCR3⁺ 淋巴细胞的比例显著高于同体外周血淋巴细胞中 CXCR3⁺ 淋巴细胞的比例。在 GD 和 HT 中,由于自身免疫而活化的淋巴细胞能够大量分泌 IFN- γ 等促炎性细胞因子,为 IP-10 和 Mig 的诱导合成提供了条件。Romagnani 等^[11]应用 RT-PCR 和原位杂交法发现,与正常对照组相比,GD 患者甲状腺组织中 IP-10 和 Mig 的 mRNA 表达均显著增高,并且与 IFN- γ 的 mRNA 表达增高呈正相关。增高的 IP-10 和 Mig 继而趋化表达 CXCR3 的 T 淋巴细胞等炎性细胞在病变部位的浸润、增殖,介导抗体特异性的自身免疫反应,影响甲状腺功能或破坏腺体。

2.5 银屑病 Teraki 等^[12]运用流式细胞仪检测银屑病皮损中的 T 细胞标记物,发现将近 1/3 的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表达 CXCR3。IP-10 和 Mig 在银屑病患者的皮损中表达持续上调^[13-14]。在活动期斑块型银屑病角质形成细胞和真皮浸润细胞可检测到 IP-10,有效治疗后 IP-10 表达减少。原位杂交显示,Mig 信号在损害处真皮上部选择性强表达,在真皮乳头顶明显聚集,而在非损害区或正常皮肤的表达是阴性的^[14]。Flier 等^[15]用 RNA 原位杂交方法检测到银屑病皮损中 CXCL10、CXCL11 在基底角质形成细胞高表达,而 CXCL9 主要在真皮浸润细胞中表达。继而用免疫组化技术发现,表达这些趋化因子配体的细胞主要是巨噬细胞和角质形成细胞。而 CXCR3 主要表达在 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞,因而推测,银屑病真皮及表皮等部位高浓度的 CXCL9、CXCL10、CXCL11 诱导了高表达 CXCR3 的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞向皮损部位的迁移,从而导致了炎症的不断发生。

Mee 等^[16]在体外用 IFN- γ 刺激角质形成细胞后检测发现,CXCR3 的配体 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 表达均明显升高。Rottman 等^[17]发现,在银屑病皮损中 CXCR3 和配体 IP-10、Mig 是高表达的,在受到 TNF- α 、IFN- γ 的刺激后,角质形成细胞上调 IP-10 和 Mig 的表达,而真皮内皮细胞则上调 IP-10 表达。真皮的 CD3⁺ 淋巴细胞有 CXCR3 及其配体的表达,提示 CXCR3 及其配体可能参与了 T 细胞穿越血管内皮移向银屑病皮损并聚集,且参与其后的 T 细胞定居在表皮的过程^[14-17]。而在银屑病患者的皮损部位,TNF- α 和 IFN- γ 的水平都是升高的,因而,CXCR3 及其配体的水平也高表达,从而诱导更多的淋巴细胞集聚,而这些集聚的淋巴细胞又会分泌更多的 TNF- α 和 IFN- γ ,从而导致了炎症的维持、进展和蔓延。

在 Skrzeczyńska-Moncznik 等^[18]的研究中,外周血中的浆细胞样树突状细胞表达 CXCR3 和 CXCL10 的量在银屑病、特应性皮炎以及正常人中并没有明显差异。而 Chen 等^[19]研究发现,在银屑病皮损中,CXCR3 mRNA 表达增高,其配体 CXCL9~11 的 mRNA 水平也明显升高。随后的免疫组化检测中,非皮损中 CXCR3⁺ 细胞数量很少,而在银屑病皮损的表皮和真皮均能检测到高表达的 CXCR3,以真皮为主,而且 74% 为 CD3⁺ T 细胞,少数为 CD68⁺ 粒细胞。而几乎所有的 BDCA-2⁺ 浆细胞样树突状细胞均表达 CXCR3。提示 CXCR3 除了诱导 T 细胞,还诱导浆细胞样树突状细胞在局部皮肤的聚集,从而导致了银屑病炎症皮损的发生。

3 以 CXCR3 为靶点的治疗措施

鉴于趋化因子受体 CXCR3 及其配体在免疫性疾病中的重要作用,人们开始寻找以此为靶点的措施来治疗这些棘手的疾病^[20]。McColl 等^[21]在 Lewis 大鼠主动和被动诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型中发现,脊髓中 CXCR3 及 IP-10 mRNA 在免疫后都出现不同程度的升高,在发病期间达到高峰,IP-10 mRNA 在恢复期有明显的下降,而 CXCR3 mRNA 在恢复期仍有较明显的表达。EAE 主要由 CD4⁺ Th1 细胞介导,而 CXCR3 往往选择性地表达在活化 T 细胞表面,其配体的趋化作用也主要是针对该活化 T 细胞。所以从理论上讲,抗 CXCR3 抗体中和作用或 CXCR3 基因敲除处理能抑制或缓解 EAE。Matsumo 等^[22]用 MBP 免疫 DA 大鼠诱发复发-缓解型 EAE,免疫后第 1 天至第 19 天肌肉注射编码 CXCR3 的质粒(能诱导机体产生抗 CXCR3 抗体),每周 3 次,可以明显减轻 EAE 病情并降低其复发率。Wildbaum 等^[23]用编码 IP-10 的质粒预处理大鼠,再利用 MBP 免疫诱导急性 EAE 模型,发现 EAE 病情明显缓解,同时大鼠机体产生抗 IP-10 抗体,并伴随 Th2 细胞因子 IL-4 的明显升高和 Th1 细胞因子 IFN- γ 的显著下降。体外实验进一步发现 IP-10 能改变 T 细胞极性,诱使原始 T 细胞 (Th0) 向 Th1 细胞分化,说明抗 IP-10 抗体处理能改变 Th1/Th2 平衡,使平衡向 Th2 方向偏移,从而对 EAE 起到保护性免疫作用。

现今,多种非肽能 (nonpeptidergic) CXCR3 非竞争性拮抗剂已经被研发出来,并在初步研究中显示出了一定的前景^[24]。如 CXCR3 的小分子拮抗剂 TAK-779 可高亲和地与小鼠的 CXCR3 结合,从而有效减低 DBA/1 小鼠模型发生胶原诱导性关节炎的风险和程度^[25]。而 T487 则通过与 CXCR3 的结合,来抑制淋巴细胞向炎症部位的迁移,显示出高选择性和良好的口服生物利用度,有望在类风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化以及银屑病等免疫炎症性疾病中起到缓解症状和阻断病情进展的作用,目前对银屑病的治疗已经进入临床 II 期试验^[26]。

也有人指出,这些新的趋化因子及其受体拮抗剂对皮肤炎症的作用更明显的应该是预防,而不是治疗。诚然,拮抗剂可很好地阻断致病性炎症细胞向皮肤和其他外周部位的聚集,可一旦这些炎症细胞已经到达目标位置且进入活化过程,拮抗剂的作用就难以体现了。因此,在与甲氨蝶呤、环孢

素、糖皮质激素以及局部免疫调节剂如他克莫司、吡美莫司等联合使用时, 这些趋化因子及其受体拮抗剂或许可以在降低银屑病急性发作频率、延长无皮损间歇期以及提供最佳的长期治疗方面发挥喜人的作用^[27]。

[参考文献]

- [1] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12: 121-127.
- [2] Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 217-242.
- [3] Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon P P, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s[J]. *J Exp Med*, 1998, 87: 129-134.
- [4] Nakatani T, Kaburagi Y, Shimada Y, Inaoki M, Takehara K, Mukaida N, et al. CCR4 memory CD4⁺ T lymphocytes are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107: 353-358.
- [5] Wenzel J, Schmidt R, Proelss J, Zahn S, Bieber T, Tütting T. Type I interferon-associated skin recruitment of CXCR3⁺ lymphocytes in dermatomyositis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2006, 31: 576-582.
- [6] Magro C M, Segal J P, Crowson A N, Chadwick P. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis[J]. *J Cutan Pathol*, 2010, 37: 659-671.
- [7] Henneken M, Dörner T, Burmester G R, Berek C. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: R1001-R1013.
- [8] Patel D D, Zachariah J P, Whichard L P. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium[J]. *Clin Immunol*, 2001, 98: 39-45.
- [9] Enghard P, Humrich J Y, Rudolph B, Rosenberger S, Biesen R, Kuhn A, et al. CXCR3⁺ CD4⁺ T cells are enriched in inflamed kidneys and urine and provide a new biomarker for acute nephritis flares in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 199-206.
- [10] García-López M A, Sancho D, Sánchez-Madrid F, Marazuela M. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3⁺ lymphocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 5008-5016.
- [11] Romagnani P, Rotondi M, Lazzeri E, Lasagni L, Francalanci M, Buonamano A, et al. Expression of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 in the thyroid and increased levels of IP-10/CXCL10 in the serum of patients with recent-onset Graves' disease[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161: 195-206.
- [12] Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T. Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2004, 29: 658-663.
- [13] Giustizieri M L, Mascia F, Frezzolini A, De Pità O, Chinni L M, Giannetti A, et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107: 871-877.
- [14] Goebeler M, Toksoy A, Spandau U, Engelhardt E, Bröcker E B, Gillitzer R. The C-X-C chemokine Mig is highly expressed in the papillae of psoriatic lesions[J]. *J Pathol*, 1998, 184: 89-95.
- [15] Flier J, Boersma D M, van Beek P J, Nieboer C, Stoof T J, Willemze R, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation[J]. *J Pathol*, 2001, 194: 398-405.
- [16] Mee J B, Johnson C M, Morar N, Burslem F, Groves R W. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes; dominance of innate immune responses in psoriasis[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171: 32-42.
- [17] Rottman J B, Smith T L, Ganley K G, Kikuchi T, Krueger J G. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin alphaEbeta7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris[J]. *Lab Invest*, 2001, 81: 335-347.
- [18] Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, Oleszycka E, Kulig P, Zabel B A, et al. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380: 323-327.
- [19] Chen S C, de Groot M, Kinsley D, Laverty M, McClanahan T, Arreaza M, et al. Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions[J]. *Arch Dermatol Res*, 2010, 302: 113-123.
- [20] Gangur V, Birmingham N P, Thanavorakul S, Joseph S. CCR3 and CXCR3 as drug targets for allergy: principles and potential[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2003, 2: 53-62.
- [21] McColl S R, Mahalingam S, Staykova M, Tylaska L A, Fisher K E, Strick C A, et al. Expression of rat I-TAC/ CXCL11/SCYA11 during central nervous system inflammation: comparison with other CXCR3 ligands[J]. *Lab Invest*, 2004, 84: 1418-1429.
- [22] Matsumo Y, Sakuma H, Miyakoshi A, Tsukada Y, Kohyama K, Park I K, et al. Characterization of relapsing autoimmune encephalomyelitis and its treatment with decoy chemokine receptor genes[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 170: 49-61.
- [23] Wildbaum G, Netzer N, Karin N. Plasmid DNA encoding IFN-gamma inducible protein 10 redirects antigen-specific T cell polarization and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2002, 168: 5885-5892.
- [24] Verzijl D, Storelli S, Scholten D J, Bosch L, Reinhart T A, Strebblow D N, et al. Noncompetitive antagonism and inverse agonism as mechanism of action of nonpeptidergic antagonists at primate and rodent CXCR3 chemokine receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325: 544-555.
- [25] Yang Y F, Mukai T, Gao P, Yamaguchi N, Ono S, Iwaki H, et al. A non-peptide CCR5 antagonist inhibits collagen-induced arthritis by modulating T cell migration without affecting anti-collagen T cell responses[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32: 2124-2132.
- [26] Wells T N, Power C A, Shaw J P, Proudfoot A E. Chemokine blockers-therapeutics in the making[J]? *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27: 41-47.
- [27] Homey B, Meller S. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris[J]. *Clin Dermatol*, 2008, 26: 539-545.