

- [25] 任文彬,杨榕琳,郑文雄,等. 柚皮功能性成分的应用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(10): 3994-4000.
- [26] Cheng H, Jiang X, Zhang Q, et al. Naringin inhibits colorectal cancer cell growth by repressing the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3798-3804.
- [27] 裴向春,王志莲. mi-RNA调控自噬在癌症中的作用[J]. 中华临床医师杂志, 2020, 14(10): 843-847.
- [28] Rong X, Xu J, Jiang Y, et al. Citrus peel flavonoid nobiletin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by activating IL-6/STAT3/FOXO3a-mediated autophagy[J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 1305-1317.
- [29] 王树斌. 新橙皮苷通过ROS/JNK信号通路诱导人骨肉瘤细胞周期停滞、凋亡和自噬[D]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [30] 张雨, 王志宇, 王能. 肿瘤炎症微环境的中医属性及治则研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(6): 874-878.
- [31] 李梦琦, 石玉, 杨诗宇, 等. 夏枯草抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(5): 716-726.
- [32] Chen YY, Liang JJ, wang DL, et al. Nobiletin as a chemopreventive natural product against cancer, a comprehensive review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(23): 6309-6329.
- [33] 王文浩, 李宗宏, 韩晨, 等. 木犀草素抗肺癌机制的研究进展[J]. 现代中医药, 2024, (6): 7-12.
- [34] 冯爽, 姜亚玲, 刘金海, 等. 木犀草素衍生物研究进展[J]. 化学通报, 2024, 87(3): 300-309.
- [35] Masad RJ, Haneefa SM, Mohamed YA, et al. The Immunomodulatory Effects of Honey and Associated Flavonoids in Cancer[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1269.
- [36] Qing T, Yun C, Xiaojuan L, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442.
- [37] Tang Q, Chen Y, Li X, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 36-48.
- [38] Song W, Zhang L, Cui X, et al. Nobiletin alleviates cisplatin-induced ototoxicity via activating autophagy and inhibiting NRF2/GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7889.
- [39] Xie B, Zhou X, Luo C, et al. Reversal of Platinum-based Chemotherapy Resistance in Ovarian Cancer by Naringin Through Modulation of The Gut Microbiota in a Humanized Nude Mouse Model[J]. *J Cancer*, 2024, 15(13): 4430-4447.

(收稿日期: 2024-12-11)

CXCL-14与冠心病合并糖尿病的研究进展

翟胜男¹, 李 博¹, 张 强¹, 高 宇², 金凤表², 侯瑞田^{1*}

(1.承德医学院附属医院心脏电生理科, 河北 承德 067000; 2.承德医学院附属医院内分泌科, 河北 承德 067000)

关键词: CXCL-14; 炎症因子; 冠心病; 2型糖尿病

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)06-0510-05

冠心病(coronary artery disease, CAD)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是常见的慢性病, 糖尿病与CAD密切相关^[1]。糖尿病使CAD的风险增加约两倍, 而CAD反过来又成为T2DM患者死亡和残疾的主要原因^[2-3]。近年发现, 趋化因子配体14(CXC Chemokine Ligand 14, CXCL-14)与CAD和糖尿病存在相关性, 现对CXCL-14与CAD和糖尿病的关系及其未来发展方向进行综述。

1 CXCL-14概述

有证据表明, 血小板在介导血栓炎症中起着重要作用。血栓性炎症是指血栓形成和炎症之间的相互作用, 是多种疾病的发病机制, 包括动脉粥样硬化、深静脉血栓形成、脑卒中、缺血再灌注损伤和败血症^[4]。而心血管疾病与炎症、免疫、损伤和修复等密切相关。血小板储存多种趋化因子, 这些趋化因子在激活时释放, 它们作为自分泌和旁分泌介质, 可能在其直接微环境中促进炎症反应。

资助项目: 河北省自然科学基金项目(C2022406011); 2020年度河北省卫健委计划项目(20200380)

* 通信作者

诱导反应性细胞定向趋化性的趋化因子可分为四个亚家族:CXC、CC、CX3C和XC。作为细胞因子,CXC趋化因子参与炎症、免疫、损伤和修复,并在许多心血管疾病中发挥作用^[5-6]。CXCL-14基因,也称为BRAK、BMAC或Mip-2 γ ,位于人类染色体5q31上,表达为99个氨基酸残基前体蛋白,其被加工成77个氨基酸的成熟蛋白,分子量为9.4 kDa,高碱性等电点为9.9^[7]。CXCL-14最初于1999年从乳腺和肾脏细胞中被发现,并被证明在正常组织中,特别是在上皮细胞中广泛表达^[8]。CXC趋化因子CXCL-14具有一个短的NH₂末端,在第一个典型的半胱氨酸残基之前仅有两个氨基酸(SerLys),而其他CXC趋化因子(如CXCL-11和CXCL-12)在其NH₂末端区域具有5个或更多个残基,这对于与其同源受体的相互作用至关重要^[9-11]。值得一提的是,CXCL-14的另一个独特特征是它具有在其他CXC趋化因子中未见的5个连续氨基酸插入(41VSRYR45)^[12]。这些特征将CXCL-14与其他CXC趋化因子分开,并可能是控制其功能的关键决定因素。迄今为止,调控CXCL-14表达的分子机制和CXCL-14介导的功能尚不清楚。在近年来不断扩大的趋化因子研究领域中,CXCL-14已成为炎症过程和免疫反应的潜在介质^[13]。

CXCL-14被称为孤儿趋化因子,在功能上,它调节免疫细胞趋化性和分化,发挥抗血管生成特性,可能具有抗微生物活性。与其他先天免疫细胞一样,血小板也可以向趋化梯度迁移,最近已证明血小板在肌动蛋白依赖性过程中向CXCL-12(SDF-1)迁移。Witte等^[14]提供的数据表明,CXCL-14也可以以浓度依赖性方式介导血小板迁移。虽然介导CXCL-12对血小板功能作用的受体是血小板CXCR4依赖性的,但CXCL-14的受体仍然存在争议。CXCR4是促进血小板响应CXCL-14迁移的主要血小板受体,CXCL-14与CXCR4免疫沉淀并与免疫荧光成像共定位,进一步支持CXCL-14直接结合CXCR4的概念。然而,一个关键的悬而未决的问题是CXCL-14如何与体内其他趋化因子相互作用。例如,假定CXCL-12与CXCR4结合,CXCL-14如何协同或拮抗这种相互作用仍有待探索。此外,精确描绘CXCL-14缺陷如何在血管损伤和炎症的背景下调节体内血栓形成和血小板迁移,以及CXCL-14与血栓炎性环境中大范围的其他趋化因子的相互作用,无疑将成为未来研究的基础。这些都是需要解决的关键问

题,以了解CXCL-14在心血管疾病中的潜在作用。因此,将这些发现转化到临床仍然是一个挑战^[15]。

2 CXCL-14与CAD

2.1 CXCL-14参与动脉粥样硬化的进程

心血管疾病是一组心脏和血管疾病,它们是一组异质性疾病,其发展的根本原因通常是动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是全世界心血管相关死亡的主要原因^[16],其发生发展机制包括内皮功能障碍、脂肪条纹形成、纤维斑块形成和斑块破裂。当内皮细胞失去维持体内平衡的能力时,血管壁易发生血管收缩、脂质浸润、白细胞黏附、血小板活化和氧化应激等。这些因素共同诱导炎症反应,被认为是动脉粥样硬化斑块形成的第一步。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)与其他致动脉粥样硬化因子一起促进内皮细胞的活化,导致内膜内单核细胞的募集。修饰的LDL被分化的单核细胞和血管平滑肌细胞捕获,这促进了泡沫细胞的形成。此外,几种炎症信号传导途径被激活,使脂肪条纹形成。在纤维斑块形成过程中,动脉粥样硬化斑块经历了从脂肪条纹到内膜生长的转变,这一步骤的特征是存在无细胞和富含脂质的区域,称为坏死核心。为了稳定斑块,坏死核心被纤维覆盖,从而形成纤维帽。坏死核心和纤维帽构成了晚期动脉粥样硬化的标志^[17]。最近,有研究证明^[18],CXCL-14储存在血小板中,激活后释放并刺激单核细胞迁移,而动脉粥样硬化的主要特征是单核细胞聚集到动脉壁的内皮下空间和形成泡沫细胞,泡沫细胞在动脉粥样硬化的发生和发展中起着关键作用。有研究通过免疫组化检测到在动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞中CXCL-14强表达^[19],表明其可能是动脉粥样硬化治疗的一个靶点。但迄今为止,CXCL-14在动脉粥样硬化中的表达、定位和功能尚不清楚。

2.2 CXCL-14与CAD的严重程度及预后

有证据表明^[20-21],血小板参与了人类动脉粥样硬化的进展,发现循环血小板的激活与人类颈动脉壁厚的增加有关。此外,在人类动脉粥样硬化斑块中发现了血小板因子4和其他血小板来源的趋化因子和生长因子^[22]。CXCL-14也可能调节血小板功能。在缺乏CXCL-14的小鼠中,血栓稳定性受到影响,在体外补充重组CXCL-14后,血栓稳定性可以恢复到正常水平^[22]。血小板表达CXCR4^[23-24]。有研究表明^[25],与健康人相比,CAD患者的CXCR4血小板表面暴露更高。此外,血小板CXCR4较低

与CAD患者预后较差相关。由此可以推断,CXCL-14可能与CAD患者预后有关,但上述试验模型均为小鼠细胞,并不能作为CXCL-14影响CAD预后的直接证据,未来还需要进一步研究。

3 CXCL-14与T2DM

3.1 CXCL-14与肥胖诱导的胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指靶组织对胰岛素反应的降低,与T2DM密切相关^[26]。肥胖时,脂肪组织巨噬细胞极化为促炎性M1巨噬细胞,并分泌许多能够损害胰岛素信号传导的促炎细胞因子,从而促进胰岛素抵抗的进展。除了巨噬细胞,许多其他免疫细胞(如树突状细胞、肥大细胞、中性粒细胞、B细胞和T细胞)在肥胖过程中存在于脂肪组织中,在脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的发展中起关键作用^[27]。实验研究最近将趋化因子CXCL-14确定为一种棕色脂肪因子,对啮齿动物模型中肥胖饮食引起的代谢紊乱发挥保护作用^[27],肥胖和T2DM成人的血清CXCL-14水平异常低^[28]。以前的报道表明^[29],趋化因子可以通过其受体促进病态肥胖的发展,以促进炎症白细胞流入肥大的脂肪组织。在肥胖中,趋化因子(如CXCL-1、CXCL-5、CXCL-8、CXCL-12、CCL2、CCL5、CCL7和CCL19)的循环水平和组织内容显著增加。消除CXCL-14、CXCL-5、CCL2或其同源趋化因子受体的信号通路,减轻了高脂饮食诱导的肥胖小鼠与肥胖相关的代谢异常^[30]。有趣的是,一个研究小组发现了CXCL-14蛋白与能量代谢调节之间的因果关系^[30]。在他们的研究中,产热刺激导致CXCL-14水平增加以及棕色脂肪组织释放CXCL-14,这对肥胖相关代谢疾病(如代谢综合征和T2DM)表现出潜在的有益影响。此外,作者进一步证明,CXCL-14可能通过促进选择性激活的M2巨噬细胞募集到脂肪组织,从而促进皮下脂肪组织中的棕色脂肪活性和白色脂肪褐变,从而对胰岛素抵抗产生保护作用^[30]。

虽然CXCL-14的细胞受体和信号通路尚未被明确,但这种趋化因子对多种炎性单核细胞(包括单核细胞、中性粒细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞)具有趋化活性。免疫生物学和肿瘤学领域的一些研究显示^[31],这种趋化因子在炎症反应和肿瘤生长中都起着调节作用。缺乏CXCL-14的小鼠虽然存在不明显的免疫缺陷,但仍能存活和繁殖,它们似乎免受肥胖引起的胰岛素抵抗的影响。这些动物研究表明CXCL-14促进内脏肥胖和脂肪组织炎

症,导致肝糖原异生升高和胰岛素抵抗的发展。另外,糖尿病患者血清CXCL-14与空腹C肽水平之间存在轻微相关性。通常,高血清CPR浓度表明高胰岛素血症,这是胰岛素抵抗的诊断标志之一^[31]。由此推测,CXCL-14可能作为一种潜在的血浆炎症标志物参与肥胖诱导的胰岛素抵抗和糖代谢紊乱。综上所述,CXCL-14在代谢环境中的可能功能尚未确定,未来需要更多的前瞻性及基础研究来探索。

3.2 CXCL-14与T2DM

CXCL-14的主要受体仍有待最终确定。CXCL-14具有多种功能,包括肿瘤抑制、抗菌、抗炎和细胞迁移调节。在肥胖患者中,尤其是T2DM患者,CXCL-14水平通常显示血液循环和皮下脂肪组织下降;此外,其水平与炎症相关基因的表达呈负相关,而与胰岛素敏感性标志物如4型葡萄糖转运蛋白和脂质运载蛋白呈正相关。这些发现意味着CXCL-14的下调可能作为肥胖相关代谢功能障碍的潜在生物标志物^[32]。

3.3 CXCL-14与冠心病合并糖尿病

T2DM是一种持续的高血糖和葡萄糖耐量不良状态,当身体无法对胰岛素完全反应时发生,胰岛素产生增加,随后出现胰岛素缺乏。T2DM在20世纪曾经主要局限于老年人,现在是21世纪最大的全球健康危机之一,尽管其患病率和发病率在成人中增长最快,但T2DM越来越多地发生在儿童和青少年中。2000—2016年,糖尿病导致的过早死亡率增加了5%。2000—2019年,糖尿病死亡趋势显示年龄标准化率增加了3%。值得注意的是,T2DM约占所有糖尿病病例的90%,而T2DM患者的心血管事件是导致早逝风险增加的主要原因,并已成为全球人类健康的日益严重的威胁。与T2DM相关的主要心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)包括缺血性心脏病、心力衰竭、中风、冠状动脉疾病和外周动脉疾病,这些并发症可导致至少50%的T2DM患者死亡。因此,CVD在T2DM的疾病进展和预后中备受关注。T2DM的特征是胰岛素抵抗和高血糖,常伴有异常的脂质代谢。胰岛素抵抗通常发生在T2DM和CVD进展的早期,重要的是,胰岛素抵抗与心血管疾病事件的相对风险较高相关。血糖升高与T2DM患者发生大血管和微血管并发症的风险密切相关。此外,脂质的过度积累可能导致心脏胰岛素抵抗、纤维化和舒张功能障碍。低血糖通常被认为是降糖的不良

反应,据报道,低血糖也是T2DM患者CVD的危险因素。总体而言,与糖尿病相关的CVD是T2DM患者死亡和残疾的主要原因^[33]。炎症过程参与T2DM和CAD的发病机制。内脏脂肪组织在许多T2DM患者中大量存在,可产生炎症细胞因子,已知这些细胞因子有助于脂肪细胞中胰岛素信号传导的损伤。这些细胞因子可激活全身免疫应答,并将炎症细胞(如淋巴细胞)募集至内脏脂肪组织。在CAD的情况下,病变不是内脏脂肪组织,而是血管系统中的脂肪沉积。这些沉积物中含有富含脂肪的巨噬细胞和免疫反应性T细胞。CXCL-14缺失雌性小鼠可免受肥胖诱导的高血糖症的影响,并且不出现胰岛素抵抗。有研究表明^[34],CXCL-14的表达在CAD和T2DM中相对于健康对照组升高,从而提高了CXCL-14升高也可能导致人类疾病中的胰岛素抵抗的可能性。血小板作为免疫细胞,在糖尿病引起的心血管并发症的发生和发展中起着至关重要的作用^[35]。有研究发现^[36],T2DM合并冠状动脉疾病患者血小板活化增加,导致血小板免疫细胞聚集,这些变化可能通过释放循环炎症细胞因子/趋化因子而引发炎症反应,并促进疾病的进展。而趋化因子CXCL-14储存于血小板中,并能调节血小板功能,这提示CXCL-14可能是糖尿病及其血管并发症的潜在炎症生物标志物。

4 结语

综上所述,CXCL-14对炎症反应有促进作用,其作用通路的研究对多种疾病都有重要意义。然而,由于趋化因子通常具有多方面的作用,以及它们根据细胞类型和疾病阶段不同的空间和时间表达,这些都需要今后更进一步的研究。

参考文献

- [1] Goodarzi MO, Rotter JJ. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1526-1548.
- [2] Zarkasi KA, Murad NAA, Ahmad N, et al. Coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus: genetic factors and their mechanisms, gene-gene, and gene-environment interactions in the asian populations[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2): 647.
- [3] Lu T, Forgetta V, Yu OHY, et al. Polygenic risk for coronary heart disease acts through atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 12.
- [4] Mcfadyen JD, Peter K. Platelet CXCL14: Introducing a new player and potential therapeutic target in thromboinflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 645-647.
- [5] Lu X, Wang Z, Ye D, et al. The role of CXC chemokines in cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 765768.
- [6] Schories C, Martus P, Guan T, et al. Platelet versus plasma CXCL14, coronary artery disease, and clinical outcomes[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(4): 100165.
- [7] Chatterjee M, Geisler T. Inflammatory contribution of platelets revisited: New players in the arena of inflammation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3): 205-214.
- [8] Chang TM, Chiang YC, Lee CW, et al. CXCL14 promotes metastasis of non-small cell lung cancer through ACKR2-dependent signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5): 1455-1470.
- [9] Kouzeli A, Collins PJ, Metzemaekers M, et al. CXCL14 preferentially synergizes with homeostatic chemokine receptor systems[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 561404.
- [10] Hamwi GA, Namasivayam V, Büschbell B, et al. Proinflammatory chemokine CXCL14 activates MAS-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 and its putative mouse ortholog MRGPRB2[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 52.
- [11] Rajagopalan L, Rajarathnam K. Structural Basis of Chemokine Receptor Function-A Model for Binding Affinity and Ligand Selectivity[J]. *Biosci Rep*, 2006, 26(5): 325-339.
- [12] Peterson FC, Thorpe JA, Harder AG, et al. Structural determinants involved in the regulation of CXCL14/BRAK expression by the 26 S proteasome[J]. *J Mol Biol*, 2006, 363(4): 813-822.
- [13] Lu J, Chatterjee M, Schmid H, et al. CXCL14 as an emerging immune and inflammatory modulator[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2016, 13(1): 1.
- [14] Witte A, Rohlfing AK, Dannenmann B, et al. The chemokine CXCL14 mediates platelet function and migration via direct interaction with CXCR4[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 903-917.
- [15] Mcfadyen JD, Peter K. Platelet CXCL14: Introducing a new player and potential therapeutic target in thromboinflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 645-647.
- [16] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [17] Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3346.
- [18] Kloc M, Kubiak JZ, Ghobrial RM. Macrophage-, dendritic-, smooth muscle-, endothelium-, and stem cells-derived foam cells in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14154.
- [19] Tong W, Duan Y, Yang R, et al. Foam cell-derived CXCL14 multi-

- (收稿日期:2024-09-27)

(综述栏目编辑:张玉亭)

短篇报道

重复肾输尿管畸形合并马蹄肾畸形1例

雷必秀¹, 尹杏林^{2*}

(1.湘南学院临床学院,湖南 郴州 423000;2.湘南学院附属医院泌尿外科,湖南 郴州 423000)

关键词: 重复肾;马蹄肾;输尿管畸形

中图分类号: R692

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)06-0514-04

* 通信作者