

CXCL12/CXCR4 通路在气道炎症性疾病发病机制中的研究进展

王锦聪¹, 俞万钧², 王华英²

1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市鄞州人民医院呼吸内科, 浙江 宁波 315040

摘要: CXC 趋化因子配体 12 (CXCL12) 是趋化因子家族中的一员, 属于稳态趋化因子。CXCL12 可表达于炎症细胞、支气管上皮细胞、造血细胞以及骨髓、肺等组织中, 诱导白细胞的迁移和黏附, 参与细胞增殖、成熟以及血管再生等生物学过程。CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 为 CXCL12 的特异性受体, 与配体 CXCL12 构成 CXCL12/CXCR4 通路, 在炎症、肿瘤的发展和免疫系统平衡等方面发挥重要作用。近年来研究发现, CXCL12/CXCR4 通路参与了气道炎症性疾病的慢性炎症、气道重塑过程, 并且可能为治疗提供一条新的途径。本文就 CXCL12/CXCR4 通路在气道炎症性疾病发病机制中的作用研究进展进行综述。

关键词: 气道炎症性疾病; CXC 趋化因子配体 12; CXC 趋化因子受体 4; 趋化因子; CXCL12/CXCR4 通路

中图分类号: R 714.253 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1591-04

气道炎症性疾病以气道炎症、气道阻塞和气道重塑为特征^[1], 包括慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘、支气管扩张以及急性呼吸窘迫综合征等, 已经成为影响健康的常见病和多发病。据统计, 我国目前 20 岁以上的支气管哮喘患病人数已经超过 4 000 万^[2], 而 COPD 的患病人数已达 1 亿^[3], 成为重要的社会经济负担。CXC 趋化因子配体 12 (chemokine C-X-C motif ligand 12, CXCL12) 与其受体 CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 在气道炎症性疾病中异常表达, 参与慢性炎症、气道重塑等过程的发生发展^[4-5]。因此, 本文就 CXCL12/CXCR4 通路在气道炎症性疾病的作用机制进行阐述, 以期对气道炎症性疾病的临床治疗提供新的思路。

1 CXCL12 与 CXCR4 概述

趋化因子是一类分子质量为 8 ~ 12 KDa 的分泌蛋白, 属于细胞因子家族中的一员, 目前已发现 50 多种趋化因子以及 20 多种趋化因子受体。趋化因子 CXCL12, 又被称为基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1), 最初在 P6A 基质细胞分泌的细胞因子中被发现。CXCL12 是 CXC 亚族的一种, 可由单核细胞、间充质细胞、成熟嗜酸性粒细胞等分泌, 介导血管生成、神经修复^[6] 和细胞归巢^[7]。CXCR4 是 CXCL12 的特异性受体, 参与淋巴细胞、中性粒细胞以及 CXCR4 + 肿瘤细胞的迁移^[8]。CXCL12 的多功能性和 CXCR4 在多种细胞中的作用为其参与多种疾病如类风湿性关节炎^[9]、白血病^[10]、获得性免疫缺陷综合征、癌症、肺动脉高压、肺损伤^[11] 的发生发展提供了基础, 也为 CXCL12/CXCR4 通路作为临床治疗靶点提供了依据。

2 CXCL12/CXCR4 与气道炎症

气道受损后会启动防御系统, 炎症是一种动态的组织防御机制, 保护宿主免受病原体的侵袭。中性粒细胞在气道炎症中起着重要作用。对小鼠的一项研究显示, CXCR4 高表达的中性粒细胞在急性炎症反应过程中通过快速募集到炎症部位参与构成急性炎症的第一道防线^[12], 但募集的中性粒细胞不能有效清除是慢性炎症疾病 (包括慢性气道炎症性疾病) 的主要驱动因素^[13]。Wu 等^[14] 发现在人体中存在中性粒细胞反向迁移, 可促进炎症消散; 在斑马鱼中发现通过抑制 CXCL12/CXCR4 通路可增加中性粒细胞反向迁移而促进炎症的消散^[15], 表明 CXCL12/CXCR4 通路可能参与炎症部位中性粒细胞的滞留, CXCR4 抑制剂或许同样可在人体气道炎症性疾病中发挥作用, 阻断疾病的进展。因此, 进一步研究 CXCL12/CXCR4 通路与气道炎症之间的关系有助于临床治疗慢性气道炎症性疾病。

2.1 CXCL12/CXCR4 与 COPD COPD 以持续性气流受限和呼吸系统症状为特征, 是一种可防可治的常见病^[16]。COPD 患者血清中 CXCL12 mRNA 水平与疾病严重程度呈正相关^[17], 提示 CXCL12 可作为监测疾病严重程度的一个重要指标, 为明确疾病控制情况提供更简便的检测方法。骨髓间充质干细胞可通过 CXCL12/CXCR4 通路向肺组织损伤部位迁移, 进而参与损伤修复过程, 然而在 COPD 患者稳定期中 CXCL12 和 CXCR4 mRNA 表达水平却是降低的, 修复作用减弱^[17], 这可能与 COPD 慢性炎症的产生有关, 而 CXCL12/CXCR4 通路参与了 COPD 的慢性炎症过程。COPD 患者小气道内会发生气道重塑, 影响患者肺功能和生活质量。至今, COPD 的气道重塑仍然没有被完全阐述。Dupin 等^[18] 发现支

气管成纤维细胞水平与 COPD 患者肺功能呈负相关,成纤维细胞可能通过形成细支气管周围纤维化而参与气道重塑过程,进而影响患者肺功能,而细支气管周围纤维化在 COPD 气道重塑中起着重要作用。在 COPD 急性加重期,外周血中 CXCR4 + 循环纤维细胞增多,通过 CXCL12/CXCR4 通路向着肺组织迁移,参与气道慢性炎症过程,加剧肺功能恶化以及增加死亡率^[19]。在对 CXCL12/CXCR4 通路的下游信号通路中发现,外源性 CXCL12 可通过 Rac-1、JNK 和 AP-1 通路高表达结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)诱导成纤维细胞活化^[20]。由此推断,CXCL12/CXCR4 通路参与气道慢性炎症过程,通过多条下游信号通路参与成纤维细胞的活化过程,而活化的成纤维细胞与肺功能下降密切相关,可能参与 COPD 气道重塑。普乐沙福(Plerixafor,又称 AMD3100)是 FDA 批准的唯一 CXCR4 拮抗剂。AMD3100 可动员骨髓造血祖细胞向肺部损伤部位迁移,减轻香烟烟雾引起的小鼠肺气肿样形态以及肺功能下降^[21],这进一步说明 CXCL12/CXCR4 通路可能参与了 COPD 气道重塑过程,而 CXCR4 抑制剂或许可阻断气道重塑过程,有望成为新的治疗策略。

2.2 CXCL12/CXCR4 与支气管哮喘 支气管哮喘的特征包括肺内嗜酸性粒细胞浸润、气道高反应性和慢性炎症^[22]。哮喘患者支气管肺泡灌洗液中 CXCL12 水平明显高于健康人,且 CXCL12 浓度与支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数有关^[23],说明 CXCL12 参与哮喘炎症反应。Chen 等^[24]在小鼠哮喘模型中发现 CXCL12/CXCR4 信号通路通过协同 IL-13 刺激下游的 ERK1/2 通路,继而上调基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)的表达而介导小鼠哮喘气道变应性炎症。在小鼠哮喘模型中发现,阻断 CXCL12/CXCR4 通路不仅可以抑制树突状细胞向气道的迁移,减轻嗜酸性粒细胞炎症^[25],也可通过抑制 Th17 细胞和 Tc17 细胞型免疫反应而减轻肺部过敏性炎症和气道高反应性^[26]。由此可见,CXCL12/CXCR4 通路在哮喘中有重要意义,参与哮喘慢性炎症,气道高反应性,嗜酸性粒细胞浸润的发生发展,并且与免疫反应存在一定相关性。目前对于支气管哮喘中发生的慢性炎症已得到较好的控制,但气道重塑仍然没有有效的治疗手段。近来研究发现 CXCL12 参与哮喘的气道重塑过程^[27],CXCL12 可以激活人肺成纤维细胞的丝裂原活化蛋白激酶 1(Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 1,MEKK1)和 JNK 信号通路,激活 SMAD3,诱导人体肺成纤维细胞表达结缔组织生长因子^[28],提示阻断 CXCL12/CXCR4 通路可能逆转支气管哮喘的气道重塑过程。综上,CXCL12/CXCR4 通路在支气管哮喘的多种病理生理过程中发挥着重要作用,进一步研究两者之间的关系十分必要,而 CXCL12/CXCR4 通路可作为哮喘临床治疗的新靶点。

2.3 CXCL12/CXCR4 与支气管扩张症 支气管扩张症的重要特征是反复发生细菌感染,导致气道炎症以及气道结构破坏,促进疾病的进展^[29]。目前关于 CXCL12/CXCR4 通路与支气管扩张症的研究并不多,主要关于其与支气管扩张症的免疫反应存在一定相关性。在支气管扩张症患者中存在三级淋巴器官的发育,可通过启动和维持免疫反应保护宿主免受病

原体的侵袭^[30],三级淋巴器官高表达 CXCL12^[31]。同时,B 细胞参与构成三级淋巴器官,CXCL12 可诱导 B 细胞募集到三级淋巴器官^[32],促进三级淋巴器官的形成。这些研究表明 CXCL12 与三级淋巴器官之间相互作用,形成级联放大的效应。值得注意的是,CXCL12/CXCR4 通路于支气管扩张症的发病率也存在一定相关性:WHIM 综合征是由于编码 CXCR4 基因突变引起的一种免疫缺陷疾病,在这类患者中,发生支气管扩张症的风险明显增高^[33],但具体机制仍需要进一步的研究。虽然关于 CXCL12/CXCR4 通路于支气管扩张症的相关研究仍不多,但这些初步证明了 CXCL12/CXCR4 通路在支气管扩张症中的重要作用,可作为支气管扩张症下一步研究的目标,而 CXCL12 的异常表达可以作为疾病诊断的指标。

2.4 CXCL12/CXCR4 与急性呼吸窘迫综合征/急性肺损伤 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是由多种因素导致的急性肺损伤,一个突出特征是内皮和上皮屏障的损伤,肺泡 II 型细胞在损伤修复中起主要作用^[34]。急性肺损伤(acute lung injury,ALI)中,缺氧诱导因子 1 α 通过上调 CXCL12 及其受体 CXCR4 的表达促进肺泡 II 型细胞迁移、增殖参与修复过程^[35]。上调的 CXCR4 进一步激活下游的 RAC1 和 MMP-2 和 MMP-14 介导肺泡 II 型细胞迁移而促进修复过程^[36]。另外有研究发现血小板源性 CXCL12 刺激肺毛细血管内皮细胞上的 CXCR4 表达 MMP-14 促进肺泡上皮细胞增殖和再生^[37]。说明 CXCL12/CXCR4 通路上调可促进 ARDS 的修复过程,然而,并非所有研究都支持这一结论。在小鼠 ARDS/ALI 模型中,循环纤维细胞可能通过上调 CXCL12/CXCR4 通路抑制损伤修复,说明 CXCL12/CXCR4 通路在 ARDS/ALI 中的作用是十分复杂的,而且研究发现 CXCL12/CXCR4 通路在不同疾病引起的 ARDS/ALI 起着不同的作用^[38]。Nassoiy 等^[38]发现在肺缺血再灌注损伤的大鼠模型中,CXCR4 的激活延缓了 ARDS 的进展,且减轻了 ARDS 的严重程度。而在小鼠疟疾相关 ARDS/ALI 模型中,小鼠肺泡间隙中存在大量中性粒细胞,可释放多种介质导致肺损伤,使用 AMD3100 后有效减少了小鼠肺部中性粒细胞的募集^[39]。表明 CXCL12/CXCR4 通路在不同病因所引起的 ARDS/ALI 中的作用机制是不同的,可能和不同病因与 CXCL12/CXCR4 通路之间的相互作用有关,其具体机制仍需进一步的研究。目前 ARDS 的临床治疗依赖于呼吸机,缺乏更加简易的治疗方案,在 CXCL12/CXCR4 通路上调是抑制损伤修复的情况下,CXCR4 抑制剂或许可作为 ARDS 治疗的新方向。

3 小结与展望

CXCL12/CXCR4 通路于气道炎症性疾病的病理生理密切相关,为疾病监测、治疗等提供临床思路,但在疾病中复杂的具体作用机制还没有被完全阐述,并且可能与疾病中其他信号通路之间相互作用参与疾病发展过程。CXCR4 抑制剂对阻断一些气道炎症性疾病的发生发展提供了帮助,但相关研究较少,加强对 CXCR4 抑制剂的研究以及进一步明确 CXCL12/CXCR4 通路与其他信号通路之间的联系,可为疾病治疗带来新的曙光。

参考文献

- [1] 王彩燕,武怡,张静. 婴幼儿喘息患者外周血 Th17 细胞比例、血清 IL-17 水平变化及其意义[J]. 山东医药,2017,57(23):89-91.
- [2] Huang KW, Yang T, Xu JY, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):407-418.
- [3] Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [4] 莫碧文,李洁,韦江红,等. 基质细胞衍生因子-1/CXC 趋化因子受体 4 在支气管哮喘大鼠气道炎症及气道重塑中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(1):39-44.
- [5] Choi IW, Ahn DW, Choi JK, et al. Regulation of airway inflammation by G-protein regulatory motif peptides of AGS3 protein [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27054.
- [6] Li YN, Chang S, Li WL, et al. Cxcl12-engineered endothelial progenitor cells enhance neurogenesis and angiogenesis after ischemic brain injury in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):1-15.
- [7] Cheng QY, Khodadadi L, Taddeo A, et al. CXCR4-CXCL12 interaction is important for plasma cell homing and survival in NZB/W mice [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(6):1020-1029.
- [8] Pawig L, Klasen C, Weber C, et al. Diversity and inter-connections in the CXCR4 chemokine receptor/ligand family: molecular perspectives [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:429.
- [9] Yang R, Yao YH, Wang PJ. Hypoxia-induced the upregulation of stromal cell-derived factor 1 in fibroblast-like synoviocytes contributes to migration of monocytes into synovium tissue in rheumatoid arthritis [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8(1):1-11.
- [10] 于转转,郝彦凤,李静,等. CXCL12/CXCR4 与 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤/白血病预后的相关性[J]. 中华病理学杂志,2016,45(12):838-843.
- [11] Kawaguchi N, Zhang TT, Nakanishi T. Involvement of CXCR4 in normal and abnormal development [J]. *Cells*, 2019, 8(2):185.
- [12] Uhl B, Vadlau Y, Zuchtriegel G, et al. Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response [J]. *Blood*, 2016, 128(19):2327-2337.
- [13] Nathan C, Ding AH. Nonresolving inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6):871-882.
- [14] Wu D, Zeng Y, Fan Y, et al. Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Sci Rep*, 6(1):20545.
- [15] Isles HM, Herman KD, Robertson AL, et al. The CXCL12/CXCR4 signaling axis retains neutrophils at inflammatory sites in zebrafish [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1784.
- [16] 罗瑜,张剑青,赵芝焕. 长链非编码 RNA 在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展 [J]. 实用医学杂志,2018,34(21):3496-3498.
- [17] Karagiannis K, Proklou A, Tsitoura E, et al. Impaired mRNA expression of the migration related chemokine receptor CXCR4 in mesenchymal stem cells of COPD patients [J]. *Int J Inflamm*, 2017, 2017:6089425.
- [18] Dupin I, Thumerel M, Maurat E, et al. Fibrocyte accumulation in the airway walls of COPD patients [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3):1802173.
- [19] Dupin I, Allard B, Ozier A, et al. Blood fibrocytes are recruited during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease through a CXCR4-dependent pathway [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4):1036-1042.
- [20] Lin CH, Shih CH, Tseng CC, et al. CXCL12 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts through the Rac1/ERK, JNK, and AP-1 pathways [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104746.
- [21] Barwinska D, Oueini H, Poirier C, et al. AMD3100 ameliorates cigarette smoke-induced emphysema-like manifestations in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(3):L382-L386.
- [22] Trejo Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SE. Pathobiology of severe asthma [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10:511-545.
- [23] Negrete-García MC, Velazquez JR, Popoca-Coyotl A, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 12/stromal cell-derived factor-1 is associated with leukocyte recruitment in asthma [J]. *Chest*, 2010, 138(1):100-106.
- [24] Chen HL, Xu XQ, Teng JM, et al. CXCR4 inhibitor attenuates allergen-induced lung inflammation by down-regulating MMP-9 and ERK1/2 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6700-6707.
- [25] Heck S, Daubeuf F, Le DD, et al. Decreased migration of dendritic cells into the jugular-nodose Ganglia by the CXCL12 neutral ligand Chalcone 4 in ovalbumin-sensitized asthmatic mice [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2017, 24(6):331-340.
- [26] Chen HL, Xu XQ, Teng JM, et al. CXCR4 inhibitor attenuates ovalbumin-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting Th17 and Tc17 cell immune response [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5):1865-1870.
- [27] Jin A, Bao RJ, Roth M, et al. microRNA-23a contributes to asthma by targeting BCL2 in airway epithelial cells and CXCL12 in fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11):21153-21165.
- [28] Lin CH, Shih CH, Lin YC, et al. MEKK1, JNK, and SMAD3 mediate CXCL12-stimulated connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):1-11.
- [29] Polverino E, Goeminne P, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3):1700629.
- [30] Fleige H, Ravens S, Moschovakis GL, et al. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4):643-651.
- [31] Frijamasson J, Martin C, Regard L, et al. Bacteria-driven peribronchial lymphoid Neogenesis in bronchiectasis and cystic fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(4):1601873.
- [32] Fleige H, Förster R. Induction and analysis of bronchus-associated lymphoid tissue [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1559:185-198.

- [22] Liu M, Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2082 – 2087.
- [23] Gupta A, Chazen JL, Hartman M, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid Stenosis or occlusion [J]. *Stroke*, 2012, 43(11):2884 – 2891.
- [24] Kimiagar I, Bass A, Rabey JM, et al. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10):1285 – 1290.
- [25] Hause S, Oldag A, Breja A, et al. Acute symptomatic extracranial internal carotid occlusion-natural course and clinical impact [J]. *VA-SA*, 2020, 49(1):31 – 38.
- [26] Sam K, Small E, Poulblanc J, et al. Reduced contralateral cerebrovascular reserve in patients with unilateral Steno-occlusive disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(2):94 – 100.
- [27] Lee JY, Lee YS. Vasomotor reactivity in middle cerebral artery Stenosis [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1/2):35 – 37.
- [28] 刘镜升, 祁风, 余科, 等. 大脑中动脉狭窄患者脑血管储备能力与缺血性卒中事件的随访研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(3):234 – 237.
- [29] 张卫清, 尹延伟, 张英谦, 等. 脑血管储备力对症状性大脑中动脉重度狭窄患者卒中风险的预测 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12(6):490 – 492, 496.
- [30] Pierzchała K, Kwiecieński J, Kapustecki J. Evaluation of blood flow velocity and cerebrovascular reactivity in patient with posterior circulation stroke [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2002, 36(5):883 – 890.
- [31] Xiao ZP, Jin K, Wan JQ, et al. Measurement of cerebrovascular reserve by multimodal imaging for cerebral arterial occlusion or Stenosis patients: protocol of a prospective, randomized, controlled clinical study [J]. *Trials*, 2020, 21(1):49.
- [32] Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, et al. Moyamoya disease in Washington state and California [J]. *Neurology*, 2005, 65(6):956 – 958.
- [33] Antonucci MU, Burns TC, Pulling TM, et al. Acute preoperative infarcts and poor cerebrovascular reserve are independent risk factors for severe ischemic complications following direct extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2):228 – 235.
- [34] Dlamini N, Slim M, Kirkham F, et al. Predicting ischemic risk using blood oxygen level-dependent MRI in children with moyamoya [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(1):160 – 166.
- [35] Blair GW, Doubal FN, Thrippleton MJ, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(5):833 – 841.
- [36] Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in patients with different clinical manifestations of cerebral small-vessel disease: data from the significance of hemodynamic and hemostatic factors in the course of different manifestations of cerebral small-vessel disease study [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(4):975 – 987.
- [37] Pánczél G, Bönöczk P, Nagy Z. Impairment of vasoreactivity in brainstem and hemispherical small vessel disease: comparative study [J]. *Ideggyogy Sz*, 2002, 55(3/4):95 – 101.
- [38] Moreton FC, Cullen B, Delles C, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(6):1085 – 1095.
- [39] Bøthun ML, Haaland ØA, Moen G, et al. Impaired cerebrovascular reactivity may predict delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 407:116539.
- [40] da Costa L, Houlden D, Rubinfeld G, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in the early phase of subarachnoid hemorrhage in good clinical grade patients does not predict vasospasm [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120:249 – 253.
- [41] Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, et al. Transcranial Doppler as a Predictor of Ischemic Events in Carotid Artery Dissection [J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(2):232 – 236.

收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-04-20 编辑:王宇

(上接第 1593 页)

- [33] Dotta L, Notarangelo LD, Moratto D, et al. Long-term outcome of WHIM syndrome in 18 patients: high risk of lung disease and HPV-related malignancies [J]. *J Allergy Clin Immunol; Pract*, 2019, 7(5):1568 – 1577.
- [34] Guillamat-Prats R, Puig F, Camprubí-Rimblas M, et al. Intratracheal instillation of alveolar type II cells enhances recovery from acute lung injury in rats [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(6):782 – 791.
- [35] McClendon J, Jansing NL, Redente EF, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α signaling promotes repair of the alveolar epithelium after acute lung injury [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(8):1772 – 1786.
- [36] Ghosh MC, Makena PS, Gorantla V, et al. CXCR4 regulates migration of lung alveolar epithelial cells through activation of Rac1 and matrix metalloproteinase-2 [J]. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(9):L846 – L856.
- [37] Rafii S, Cao Z, Lis R, et al. Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2):123.
- [38] Nassoio SP, Babu FS, LaPorte HM, et al. Pharmacological modulation of C-X-C motif chemokine receptor 4 influences development of acute respiratory distress syndrome after lung ischaemia-reperfusion injury [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(1):16 – 26.
- [39] Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1446 – 1462.

收稿日期:2020-03-31 修回日期:2020-04-30 编辑:王宇