

# CX3CL1/CX3CR1 在急性肾损伤中的机制研究进展

谷霞<sup>1</sup>(综述),刘新艳<sup>2\*</sup>(审校)

(1.山西医科大学第二临床医学院肾内科教研室,山西太原 030000;2.山西医科大学第二医院肾内科,山西太原 030000)

**[摘要]** 趋化因子作为一类重要的细胞因子,是机体发育、免疫监视、炎症和癌症进展过程中介导细胞迁移的关键家族。趋化因子(C-X<sub>3</sub>-C 基序)配体 1(CX<sub>3</sub>C ligand-1, CX<sub>3</sub>CL1)及其受体 1(CX<sub>3</sub>C receptor-1, CX<sub>3</sub>CR1)已被证实在多种肾脏疾病中高表达并参与了疾病的发生发展。本文将系统综述 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中的研究进展,介绍 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 及其在正常肾脏组织中的表达情况,阐述其在缺血再灌注损伤、脓毒症性肾损伤、梗阻性肾病等不同类型 AKI 中的表达变化,深入探讨其调节细胞代谢、改善细胞凋亡、抑制炎症反应及相关信号通路参与 AKI 的病理过程,并进一步分析 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 靶向药物的研究现状与前景,旨在为临床探索 AKI 的治疗策略提供坚实理论依据。

**[关键词]** 急性肾损伤;趋化因子;炎症 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.06.018

**[中图分类号]** R692.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)06-0735-05

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指肾功能在短时间内突然或持续下降,导致体内有害和有毒代谢物无法经肾脏排泄而出现的临床综合征。其患病率及病死率高,短期预后差,已造成全球范围内巨大的经济负担。一项荟萃分析<sup>[1]</sup>表明,AKI 患者发生慢性肾脏病、终末期肾病和死亡的风险相比其他患者显著升高(分别约为 9、3、2 倍)。近年来,趋化因子(C-X<sub>3</sub>-C 基序)配体 1(CX<sub>3</sub>C ligand-1, CX<sub>3</sub>CL1)及其受体 1(CX<sub>3</sub>C receptor-1, CX<sub>3</sub>CR1)通过调节细胞代谢、氧化应激、免疫炎症反应等在延缓各类肾脏疾病进展方面得到了广泛关注。本文将对 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 在 AKI 中的表达及作用机制进行综述。

## 1 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 轴

趋化因子是一类小分子细胞因子家族蛋白,因其具有定向吸引免疫细胞的功能而得名,通过与 G 蛋白偶联的跨膜受体相互作用,发挥其生物学效应。根据半胱氨酸残基的不同,可将趋化因子分为 4 个亚家族:C-X<sub>3</sub>-C、C-C、C-X<sub>3</sub>-C 和 X-C<sup>[2]</sup>。CX<sub>3</sub>CL1, 又称不规则趋化因子(fractalkine, FKN),是 CX<sub>3</sub>C

趋化因子家族中唯一已知的成员,其主要由特定细胞产生,包括内皮细胞、神经元、巨噬细胞和某些上皮细胞。CX<sub>3</sub>CL1 可以膜结合的形式存在于细胞表面,也可以作为可溶性形式释放到细胞外,因此在调节免疫细胞的迁移和黏附中发挥双重作用。CX<sub>3</sub>CR1, 又称 G 蛋白偶联受体 13,是 CX<sub>3</sub>CL1 的特异性受体,主要表达在免疫细胞上,如单核细胞、巨噬细胞、某些 T 细胞和树突细胞,以及非免疫细胞如内皮细胞和平滑肌细胞。CX<sub>3</sub>CL1 与 CX<sub>3</sub>CR1 的结合构成了一对独特的配体-受体组合,这种特异性的相互作用意味着其不会与其他信号通路发生交叉反应,从而有效降低了非特异性反应的风险。CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 作为一个关键的调节通路,在多种疾病的发生和发展中扮演着重要角色,包括自身免疫疾病、心血管疾病和肿瘤等,在动脉粥样硬化性心脏病中<sup>[3]</sup>,CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 通过改变斑块的成分和稳定性参与动脉粥样硬化的形成和发展;在神经病理性疼痛中<sup>[4]</sup>,CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 信号通路通过介导小胶质细胞和神经元的相互作用发挥调节作用,影响疼痛的传递和感知;在非酒精性脂肪性肝炎中<sup>[5]</sup>,CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 通过调节巨噬细胞迁移和 M1/M2 型状态来预防疾病进展。

## 2 CX<sub>3</sub>CL1/CX<sub>3</sub>CR1 在肾脏中的表达

在肾脏中,CX<sub>3</sub>CL1 主要由肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞产生,也可以在足细胞、系膜细胞和基质细胞中显示少量表达。在正常情况下,

[收稿日期]2024-07-29

[基金项目]山西省自然科学基金(201901D111379);山西省留学择优项目重点项目(20220040)

[作者简介]谷霞(1999-),女,山西怀仁人,山西医科大学医学硕士研究生,从事肾脏疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: xinyanliu7011@163.com

CX3CL1有助于维持肾脏内免疫细胞的平衡。当微生物、损伤和非自身抗原刺激肾脏时,表达CX3CR1的单核细胞和T细胞等在患者的炎症肾组织中普遍浸润,促使CX3CL1与其受体CX3CR1结合。同时,这些免疫细胞激活炎症级联反应并产生炎症细胞因子,如干扰素 $\gamma$ 、白细胞介素1、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等,这些因子进一步激活CX3CL1/CX3CR1轴,经由肾脏中的多个信号通路应对炎症反应。在慢性炎症的环境中,CX3CL1介导的黏附和迁移可进一步形成正反馈回路,加剧白细胞浸润和炎症反应,从而加速对肾脏的损伤。目前已有越来越多的证据表明,CX3CL1/CX3CR1在AKI、原发性和继发性肾小球疾病、肾同种异体移植排斥反应和肾纤维化中调节炎症细胞的募集、细胞存活和细胞介导的细胞毒性以及促纤维化途径的激活。

### 3 CX3CL1/CX3CR1在不同类型AKI中的表达

**3.1 缺血再灌注损伤(Ischemia reperfusion injury, IRI)** IRI常伴有严重的临床表现,包括急性心力衰竭、脑功能不全、胃肠道功能障碍、全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,也是导致AKI的最常见原因<sup>[6]</sup>。CX3CL1/CX3CR1轴在多种器官的缺血再灌注损伤中扮演着关键角色,包括肝脏、大脑和心脏。在肾脏方面,Furuichi等<sup>[7]</sup>研究表明,阻断CX3CR1能够显著减轻小鼠IRI模型中的早期巨噬细胞浸润,降低内源性纤维化介质的表达,并改善肾功能和疾病预后。此外,Zou等<sup>[8]</sup>研究聚焦于人脐带来源间充质干细胞分泌的微囊泡对AKI的疗效,结果显示在单侧肾IRI大鼠模型中,CX3CL1的表达显著增加,而微囊泡的治疗能够抑制这种表达,减少肾脏巨噬细胞的数量,抑制炎症反应,并减轻肾细胞凋亡。

**3.2 脓毒性肾损伤** 脓毒血症是重症监护病房中发生AKI的主要原因,也是AKI死亡的独立危险因素。脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury,SAKI)是由严重感染引起的肾功能急性损伤,在短时间内肾小球滤过率迅速降低,导致氮代谢物蓄积,电解质和酸碱平衡紊乱。趋化因子CCL2<sup>[9]</sup>、CXCL10<sup>[10]</sup>、CCL3<sup>[11]</sup>等均被证实SAKI中发挥关键作用。Hassan等<sup>[12]</sup>显示,在脓毒症期间,CX3CL1/CX3CR1通过促炎介质的积累加剧炎症反应,使用阿利库单抗治疗可以抑制CX3CL1/CX3CR1信号传导,降低炎症水平,改善与SAKI相关的一系列肾脏病理特征,有效预防AKI的发生和发展。Chousterman等<sup>[13]</sup>通过活体

显微镜技术在败血症小鼠模型中观察到,特定的单核细胞以CX3CR1依赖性方式强烈黏附于肾脏血管壁,进一步通过将富含CX3CR1的骨髓来源单核细胞过继转移到CX3CR1基因敲除的AKI小鼠模型中,成功调节了促炎与抗炎细胞因子的表达,为SAKI的治疗提供了新视角。

**3.3 梗阻性肾病** 任何水平的尿路梗阻都可能产生AKI。尿路梗阻会增加肾小管内压,从而降低肾小球滤过率。此外,急性尿路梗阻还会导致肾血流受损和炎症的发生,进一步降低肾小球滤过率。研究<sup>[14]</sup>表明,CX3CL1在单侧输尿管梗阻诱导的肾损伤模型中表达上调,促进肾脏纤维化改变<sup>[15]</sup>。抑制CX3CR1可通过调节巨噬细胞极化及精氨酸酶1的表达,减少炎症细胞的浸润和肾间质中的胶原纤维沉积,有效缓解小鼠肾间质纤维化。此外,通过抑制15-脂氧合酶活性,也可有效降低CX3CL1的表达,将肾脏代谢转向更具抗炎、抗纤维化的表型,阻止单侧输尿管梗阻所致肾脏炎症和纤维化的进展<sup>[16]</sup>。

### 4 CX3CL1/CX3CR1在AKI中的机制研究

CX3CL1/CX3CR1可通过调节细胞代谢、改善细胞凋亡、抑制炎症反应相关信号通路等多种途径在AKI的发生发展中发挥关键作用。

**4.1 铁死亡** 铁死亡是一种非典型的铁依赖性细胞死亡形式,其特征是铁过载、活性氧积累和脂质过氧化。此过程受到细胞内多种代谢途径,如氧化还原稳态、线粒体功能、氨基酸、脂质和糖类代谢,以及与疾病相关的信号传导途径的调控<sup>[17]</sup>。研究显示,细胞内游离铁含量、转铁蛋白受体、谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4、丙二醛、活性氧等均被视为调节铁死亡的关键因子<sup>[18]</sup>。Gong等<sup>[19]</sup>显示,CX3CL1过表达能够通过降低谷胱甘肽过氧化物酶4的水平,提高肾透明细胞癌细胞对铁死亡的敏感性,从而改善疾病的预后。同时,通过体内外实验证明<sup>[20]</sup>,抑制CX3CL1可抑制缺氧诱导因子1 $\alpha$ /血红素加氧酶1(hypoxia-inducible factor 1 subunit alpha/heme oxygenase-1, HIF1A/HO-1)通路,减轻细胞内铁过载、丙二醛含量和活性氧的产生,增加谷胱甘肽/谷胱甘肽二硫键比例、超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶4的活性,改善铁死亡,延缓AKI进展。

**4.2 细胞凋亡** 细胞凋亡是一种由多种基因调控的细胞死亡机制,其中线粒体途径是最为人们所熟知的凋亡信号通路之一。在分子层面,线粒体的完整性受到B细胞淋巴瘤2蛋白(B-cell lymphoma 2,

Bcl-2)家族蛋白的精细调控。Bcl-2 家族成员根据其 在凋亡过程中的作用,分为促进细胞存活的蛋白,如 B 细胞淋巴瘤—额外大蛋白(B-cell lymphoma-extra large,BCL-XL)、Bcl-2 和髓细胞白血病 1 蛋白(myeloid cell leukemia 1,MCL-1)促进细胞凋亡的蛋白,如 Bcl-2 相互作用细胞死亡介体蛋白(Bcl-2-interacting mediator of cell death,BIM)、Bcl-2 同源拮抗/杀伤蛋白(Bcl-2 homologous antagonist/killer,BAK)和 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 相关 X 蛋白(BCL2-associated X protein,BAX)<sup>[21]</sup>,这些蛋白之间的平衡对细胞的生存状态至关重要。CX3CL1/CX3CR1 信号轴在多项研究中显示出在不同器官的细胞凋亡过程中扮演着关键角色。如,CX3CR1 抑制剂可通过逆转 BAX 和 Bcl-2 的表达,促进脊髓损伤急性期神经功能的恢复<sup>[22]</sup>;雷公藤内酯可通过调节 CX3CL1/CX3CR1 信号通路抑制细胞凋亡进而缓解脑 IRI<sup>[23]</sup>;在 AKI 中,CX3CL1 及 CX3CR1 的表达增加,抗凋亡蛋白表达减少,敲低 CX3CL1 后,逆转了细胞凋亡,减轻了肾脏损伤<sup>[24]</sup>。

此外,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路也是控制细胞凋亡最重要途径之一。目前已显示多种药物,如熊果苷<sup>[25]</sup>、尼可地尔<sup>[26]</sup>、右美托咪<sup>[27]</sup>等可通过靶向调节 PI3K/Akt 信号通路抑制炎症和细胞凋亡从而减轻 AKI。CX3CL1/CX3CR1 轴也可激活 PI3K/Akt 信号通路,在刺激血管生成、介导癌细胞迁移、调节肿瘤微环境、保护神经元受损等病理生理过程中发挥重要作用。在脂多糖诱导的 AKI 小鼠模型中<sup>[28]</sup>,检测到 CX3CL1 及 Bcl-2 家族细胞凋亡蛋白的表达增加,足细胞标志蛋白表达降低,肾组织表现出肾小球增大、毛细血管扩张和炎症细胞浸润等一系列病理学改变。与对照组小鼠相比,CX3CL1 基因敲除的 AKI 小鼠表现出较低的致死性、炎症细胞浸润、足细胞凋亡和 PI3K/Akt 信号通路抑制。在培养的足细胞中,CX3CL1 与 PI3K/Akt 信号通路之间的相互作用体外实验也得到了很好的证实。此外,CX3CL1 敲低通过调节 Bcl-2 家族减少足细胞凋亡,而这种保护作用会被 PI3K/Akt 抑制剂逆转。

**4.3 巨噬细胞极化** 巨噬细胞是一类在免疫系统具有复杂功能的细胞,在生理状态和炎症期间都起着重要作用。巨噬细胞有两种不同的表型:其中一种称为经典活化(或炎症)巨噬细胞(M1),另一种称为选择性活化(或切口愈合)巨噬细胞(M2)。根据其所在微环境条件的变化,可极化为不同表型,

M1 和 M2 极化的不平衡在炎症和组织修复中起着至关重要的作用。CX3CL1/CX3CR1 可刺激巨噬细胞向 M2 型极化,促进 AKI 和肾间质纤维化进展<sup>[29]</sup>。缺氧/复氧诱导的 AKI<sup>[24]</sup> 可以通过激活 CX3CL1/CX3CR1 信号通路促进巨噬细胞的 M1 型转化,增强了肾小管上皮细胞的凋亡水平。

经典的无翼型 MMTV 整合部位家族(wingless-related integration site,Wnt)通路通常通过自分泌或旁分泌方法将细胞外 Wnt 配体与膜受体结合而被激活,诱导  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -Catenin, $\beta$ -catenin)转移到细胞核,也被证实在巨噬细胞的活化中起到关键作用<sup>[30]</sup>。CX3CL1 在 AKI 中过表达,增加了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的下游靶细胞髓细胞瘤原癌基因蛋白(cellular myelocytomatosis oncogene protein,c-Myc)和细胞周期蛋白 D1 的蛋白丰度,高表达极化细胞因子,进而促进巨噬细胞活化。而 CX3CL1 基因缺陷通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导来抑制巨噬细胞活化进程,进一步减少了 AKI 病理损伤。进一步研究显示,CX3CL1 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导在巨噬细胞中具有正相互作用,CX3CL1 过表达抑制 LPS 诱导的巨噬细胞凋亡,并通过增强巨噬细胞的细胞活力将它们转化为 M2 型,而 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的激活加速了 CX3CL1 过表达的影响。在体内实验中,CX3CL1 敲除抑制了 LPS 诱导的巨噬细胞活化并减轻了 AKI。抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导和 CX3CL1 均可缓解 AKI 的病理过程,提示 CX3CL1 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路之间的正相互作用可能是治疗肾损伤的治疗靶点<sup>[31]</sup>。此外,CX3CL1 还被证实与狼疮性肾炎的疾病进展有关,用抗 CX3CL1 抗体治疗改善了狼疮肾炎小鼠模型的上皮—间充质转分化、肾小管间质病变和肾功能,同时抑制了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活。

## 5 CX3CL1/CX3CR1 靶向药物研发

CX3CL1 由 4 个主要结构域组成:趋化因子结构域、长黏蛋白样柄、跨膜结构域和短胞内结构域。CX3CL1 可以膜结合蛋白或不同长度的可溶性片段形式与 CX3CR1 结合<sup>[32]</sup>。目前已有几种蛋白酶,例如整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease,ADAM)10,ADAM 17 和组织蛋白酶 S 可使 CX3CL1 裂解生成可溶性片段,即人全长可溶性 FKN 和人趋化因子结构域 FKN,而这 2 种配体对受体激活存在明显差异<sup>[33]</sup>。研究<sup>[34]</sup>显示,个体血液中  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶的蛋白聚合物水平

越高,免疫细胞中 CX3CR1 的表达越低。另一项结果显示, $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶和控制 CX3CL1 全长的脱落酶抑制剂可能干预 CX3CL1-CX3CR1 的调控,减少炎症发生<sup>[35]</sup>。此外,升高微小 RNA-590-3p 也可以通过靶向 CX3CL1 来减轻高糖诱导的肾小管损伤<sup>[36]</sup>。由此得出,靶向治疗 CX3CL1/CX3CR1 原则上可以通过使用 ADAM 10/17 或组织蛋白酶 S 拮抗剂控制配体 CX3CL1 脱落或通过使用特异性抗体或同源受体拮抗剂阻断 CX3CR1 来实现。这些研发方向有望为未来针对 CX3CL1/CX3CR1 的临床靶向药物的出现带来希望,以治疗与各类疾病相关的炎症。

## 6 结 语

综上所述,以调节 CX3CL1/CX3CR1 为重点寻找 AKI 治疗方案的研究策略在体内外实验中取得了重大进展。然而,大多数结果都是基于从动物模型中获得的数据,对于临床试验的开展以及临床应用仍需要进一步探索。因此,更全面地了解 CX3CL1/CX3CR1 与人类 AKI 发生发展之间的关系,找到有效的治疗靶点,是未来仍需要努力的重点。

### [参考文献]

- [1] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(5): 442-448.
- [2] 张良, 崔巍. CXC 趋化因子在乳腺癌中的作用研究进展[J]. *浙江医学*, 2024, 46(15): 1663-1666.
- [3] Roy-Chowdhury E, Brauns N, Helmke A, et al. Human CD16<sup>+</sup> monocytes promote a pro-atherosclerotic endothelial cell phenotype via CX3CR1-CX3CL1 interaction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1510-1522.
- [4] Zhang T, Zhang M, Cui S, et al. The core of maintaining neuropathic pain: Crosstalk between glial cells and neurons (neural cell crosstalk at spinal cord)[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(2): e2868.
- [5] Ni Y, Zhuge F, Ni L, et al. CX3CL1/CX3CR1 interaction protects against lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by regulating macrophage migration and M1/M2 status[J]. *Metabolism*, 2022, 136: 155272.
- [6] Raup-Konsavage WM, Wang Y, Wang WW, et al. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(2): 365-374.
- [7] Furuichi K, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX3CR1 regulates renal interstitial fibrosis after ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 372-387.
- [8] Zou X, Zhang G, Cheng Z, et al. Microvesicles derived from

- human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(2): 40.
- [9] Jia P, Xu S, Wang X, et al. Chemokine CCL2 from proximal tubular epithelial cells contributes to sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 323(2): F107-f119.
- [10] Huang H, Zhou H, Wang W, et al. Prediction of acute kidney injury, sepsis and mortality in children with urinary CXCL10 [J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(2): 541-548.
- [11] Odum JD, Standage S, Alder M, et al. Candidate biomarkers for sepsis-associated acute kidney injury mechanistic studies [J]. *Shock*, 2022, 57(5): 687-693.
- [12] Hassan NF, El-Ansary MR, Selim H, et al. Alirocumab boosts antioxidant status and halts inflammation in rat model of sepsis-induced nephrotoxicity via modulation of Nrf2/HO-1, PCSK9/HMGBI/NF- $\kappa$ B/NLRP3 and Fractalkine/CX3CR1 hubs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116929.
- [13] Chousterman BG, Boissonnas A, Poupel L, et al. Ly6Chigh monocytes protect against kidney damage during sepsis via a CX3CR1-dependent adhesion mechanism [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 792-803.
- [14] Peng X, Zhang J, Xiao Z, et al. CX3CL1-CX3CR1 interaction increases the population of Ly6C (-) CX3CR1 (hi) macrophages contributing to unilateral ureteral obstruction-induced fibrosis[J]. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2797-2805.
- [15] Xu L, Zhu Y, Cai H, et al. CX3CR1 regulates the development of renal interstitial fibrosis through macrophage polarization [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, 48(7): 957-966.
- [16] Montford JR, Bauer C, Rahlkola J, et al. 15-lipoxygenase worsens renal fibrosis, inflammation, and metabolism in a murine model of ureteral obstruction[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 322(1): F105-F119.
- [17] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [18] Chen X, Comish PB, Tang D, et al. Characteristics and biomarkers of ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637162.
- [19] Gong Q, Guo Z, Sun W, et al. CX3CL1 promotes cell sensitivity to ferroptosis and is associated with the tumor microenvironment in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1184.
- [20] Gong Q, Lai T, Liang L, et al. Targeted inhibition of CX3CL1 limits podocytes ferroptosis to ameliorate cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 140.
- [21] Yuan Z, Dewson G, Czabotar PE, et al. VDAC2 and the BCL-2 family of proteins[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(6): 2787-2795.
- [22] Chen G, Zhou Z, Sha W, et al. A novel CX3CR1 inhibitor AZD8797 facilitates early recovery of rat acute spinal cord injury by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Int J Mol*

- Med,2020,45(5):1373-1384.
- [23] Zhou J, Ye W, Chen L, et al. Triptolide alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury via regulating the Fractalkine/CX3CR1 signaling pathway[J]. Brain Res Bull, 2024, 211: 110939.
- [24] Guo S, Dong L, Li J, et al. C-X3-C motif chemokine ligand 1/ receptor 1 regulates the M1 polarization and chemotaxis of macrophages after hypoxia/reoxygenation injury[J]. Chronic Dis Transl Med, 2021, 7(4):254-265.
- [25] Zhang B, Zeng M, Li B, et al. Arbutin attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J]. Phytomedicine, 2021, 82:153466.
- [26] Fahmy MI, Khalaf SS, Yassen NN, et al. Nicorandil attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in rats via activation of PI3K/AKT/mTOR signaling cascade and inhibition of autophagy [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 127:111457.
- [27] Zhao Y, Feng X, Li B, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:128.
- [28] Gong Q, Ma J, Kang H, et al. Fractalkine deficiency attenuates LPS-induced acute kidney injury and podocyte apoptosis by targeting the PI3K/Akt signal pathway[J]. Clin Exp Nephrol, 2022, 26(8):741-749.
- [29] Kim Y, Kim J, Han SJ. Diminazene aceturate exacerbates renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction in female mice[J]. Kidney Res Clin Pract, 2023, 42(2):188-201.
- [30] Zhang Y, Wu H, He R, et al. Dickkopf-2 knockdown protects against classic macrophage polarization and lipid loading by activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. J Cardiol, 2021, 78(4):328-333.
- [31] Gong Q, Jiang Y, Pan X, et al. Fractalkine aggravates LPS-induced macrophage activation and acute kidney injury via Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(14):6963-6975.
- [32] Lu X. Structure and function of ligand CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in cancer[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(41):6228-6246.
- [33] Finneran D, Li Q, Subbarayan MS, et al. Concentration and proteolysis of CX3CL1 may regulate the microglial response to CX3CL1[J]. Glia, 2023, 71(2):245-258.
- [34] Tumpara S, Ballmaier M, Wrenger S, et al. Polymerization of misfolded Z alpha-1 antitrypsin protein lowers CX3CR1 expression in human PBMCs[J]. Elife, 2021, 10:e64881.
- [35] Mikosz A, Ni K, Gally F, et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits fractalkine-mediated monocyte-lung endothelial cell interactions[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 325(6):L711-L725.
- [36] Yun J, Ren J, Liu Y, et al. MicroRNA (miR)-590-3p alleviates high-glucose induced renal tubular epithelial cell damage by targeting C-X3-C motif chemokine ligand 1 (CX3CL1) in diabetic nephropathy[J]. Bioengineered, 2022, 13(1):634-644.

(本文编辑:何祯)