

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1474-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240535

CXC趋化因子受体3对神经系统疾病发生发展影响的研究进展

刘文慧¹, 于淼², 郭莹¹, 刘宇朋¹, 幸洋³, 洪新雨³, 崔佳乐¹

(1. 吉林大学基础医学院组织学与胚胎学系, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学第一医院公共实验平台, 吉林 长春 130021; 3. 吉林大学第一医院神经外科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 趋化因子及其受体在神经系统疾病中起重要作用, 其中CXC趋化因子受体3 (CXCR3) 是细胞之间传递信息的重要介质, 不仅在诱导炎性趋化和肿瘤细胞恶性生物学行为中起作用, 在神经系统疾病中也发挥重要调控作用。CXCR3及其配体可直接或间接参与神经炎症和神经免疫等反应, 有望成为多发性硬化、阿尔茨海默病及胶质瘤等疾病治疗的靶点。现对CXCR3及其相应配体在神经系统疾病如多发性硬化、神经系统肿瘤、神经退行性疾病和神经性疼痛等方面的表达及影响, 及其与CXCR3配体间的关联进行综述, 揭示CXCR3与疾病关系的机制, 探讨CXCR3作为早期诊断生物标志物和药物干预靶点的潜力, 为CXCR3对神经系统疾病发生发展影响的研究提供参考。

[关键词] 趋化因子受体3; CXC趋化因子受体3配体; 神经系统炎症; 神经系统肿瘤; 神经退行性疾病

[中图分类号] R741.02 **[文献标志码]** A

Research progress in effect of CXC chemokine receptor 3 on occurrence and development of nervous system diseases

LIU Wenhui¹, YU Miao², GUO Ying¹, LIU Yupeng¹, XING Yang³, HONG Xinyu³, CUI Jiale¹

(1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Core Facility, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Department of Neurosurgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Chemokines and their receptors play crucial roles in nervous system diseases, among which the CXC chemokine receptor 3 (CXCR3) is an important mediator of intercellular communication. CXCR3 not only participates in inflammatory chemotaxis and malignant behaviors of tumor cells but also regulates the neurologic diseases. CXCR3 and its ligands directly or indirectly contribute to neuroinflammation and neuroimmunity, and potentially serve as therapeutic targets for diseases like multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and glioma and so on. This review discusses the expression and impact of CXCR3 and its ligands in neurological diseases such as multiple sclerosis, neurologic tumors, neurodegenerative diseases, and neuropathic pain, as well as their associations with CXCR3 ligands. Understanding the mechanisms linking CXCR3 to these diseases could facilitate its potential as an early diagnostic biomarker and a target for drug intervention, and provide the basis of studying the occurrence and development of nervous system disease.

[收稿日期] 2023-05-08

[基金项目] 吉林省科技厅自然科学基金项目(20200201491JC, YDZJ202201ZYTS016); 吉林省财政厅医疗卫生人才专项(JLSWSRCZX2023-24)

[作者简介] 刘文慧(2000—), 女, 山东省德州市人, 在读硕士研究生, 主要从事神经系统肿瘤基础和临床方面的研究。

[通信作者] 崔佳乐, 副教授, 硕士研究生导师(E-mail: cuijiayue@jlu.edu.cn)

KEYWORDS Chemokine receptor 3; CXC chemokine receptor 3 ligands; Neurological inflammation; Neurological tumor; Neurodegenerative diseases

趋化因子是一个由约50个相对低分子质量(8 000~15 000)可溶性细胞因子组成的超家族,最初被定义为将白细胞招募到炎症部位和次级淋巴器官的蛋白质^[1]。根据保守半胱氨酸(cysteine, C)残基在氨基末端附近的相对位置,将趋化因子分为4个结构亚家族:CXC、CC、C和CX3C^[2-3]。趋化因子受体在全身表达,但最常见于免疫细胞群^[4],趋化因子通过与对应受体结合发挥作用。趋化因子可以介导免疫细胞定向迁移,活化免疫细胞,参与淋巴器官形成和免疫细胞发育,参与炎症反应,启动和调控适应性免疫应答,调节血管生成和细胞凋亡,并在自身免疫病及移植排斥反应等病理过程中发挥作用。近年来,随着对趋化因子的不断研究和探索,已经明确趋化因子及其受体成员在多种神经系统疾病中发挥作用。现就CXC趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)在神经系统疾病中的作用进行综述,为其作为神经系统疾病治疗新靶点的研究提供依据。

1 CXCR3及其配体

趋化因子是一类结构相似具有趋化功能的细胞因子。趋化因子受体家族(chemokine receptor family, CRF)为7次跨膜G-蛋白偶联受体。根据其结合的趋化因子亚家族不同,CRF可分为CXCR、CCR、CR和CX3CR等亚家族受体^[5-6]。少数趋化因子受体仅与一种配体结合,为特异性趋化因子受体,如CXCR4仅能结合CXC化学趋化因子配体12(CXC chemokine ligand 12, CXCL12);多数情况下,一种趋化因子受体可结合多个配体,一种配体也可与多个受体结合,为共享性趋化因子受体。

CXC亚家族是目前研究较多的一类趋化因子。CXC趋化因子也称为CXCL,其与CXCR相互作用^[7]。CXC化学趋化因子配体(CXC chemokine ligand, CXCL)有16个亚家族成员(CXCL1~16),其特征是4个高度保守的C残基中,氨基端的2个C被1个氨基酸残基隔开,其趋化作用主要针对中性粒细胞和淋巴细胞。CXCR由1~7个小分子蛋白组成^[8]。CXCR3是一种属于A类(视紫红质样)家族的7次跨膜G蛋白偶联受体^[9],仅含1条肽链,主要由多种外周T淋巴细胞表达,包括

CD4+Th1细胞、CD8+细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞^[10-11],通过与特异性受体结合引起靶细胞定向迁移和免疫反应。目前,CXCR3有3种不同的变异体:CXCR3-A、CXCR3-B和CXCR3-alt^[12],其中CXCR3-A和CXCR3-B是CXCR3的主要表达方式^[13]。CXCR3与CXCL结合。与CXCR3结合的CXCL均不含有谷氨酸-亮氨酸-精氨酸基序,基于其生物结构和功能可分为2组:一组为干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导型趋化因子,包括CXCL9、CXCL10和CXCL11,属于传统的CXCR3配体;另一组为血小板衍生趋化因子,包括CXCL4和CXCL4L1^[14]。研究^[15-17]显示:趋化因子及其受体也在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中发挥作用,其存在于大脑的神经胶质细胞和神经元中,参与细胞中信号传递,并在各种CNS疾病的发病中发挥关键作用。因此,本文作者总结了目前支持CXCR3在神经系统疾病发病机制中作用的证据,包括神经系统炎症、肿瘤、退行性疾病和神经性疼痛(neuropathic pain, NPP),为神经系统疾病的研究提供参考。

2 CXCR3与神经系统疾病

CXCR3在CNS中表达^[18],与多种疾病有关,包括多发性硬化、胶质母细胞瘤和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等疾病。在CNS中,小胶质细胞、星形胶质细胞、神经元和少突胶质细胞等细胞传递趋化因子信号,并通过趋化因子与受体结合作出反应^[18]。CXCL9、CXCL10和CXCL11/CXCR3轴在神经系统损伤和其他疾病中也发挥重要作用^[19]。

2.1 CXCR3与多发性硬化 正常情况下,白细胞在CNS中的运输受到限制,但在感染或炎症性疾病期间,大量单核细胞和淋巴细胞会通过血脑屏障并积聚在脑组织中^[20]。CXCL10和CXCL9与IFN- γ 诱导的单核因子(monokine induced by interferon- γ , MIG)及CXCL11与IFN诱导型T淋巴细胞 α -趋化因子(IFN-inducible T-cell α -chemoattractant, I-TAC)具有共同的受体CXCR3, CXCR3在白细胞向CNS的募集中发挥重要作用^[21-23]。

多发性硬化是一种CNS的慢性炎症性疾病,全世界患者超过250万例,其中多数患者在发病过

程中会出现严重残疾^[24],其特征是脑和脊髓中的髓鞘和少突胶质细胞破坏^[25-26]。在多发性硬化中,脑脊液和脑组织病灶中的髓磷脂反应性T淋巴细胞表达CXCR3,且CXCR3配体也在CNS和脑脊液中表达^[21, 23, 27],而髓鞘特异性CD4+辅助性T淋巴细胞介导的炎症级联反应在多发性硬化发病中的作用不容忽视^[28]。OMARI等^[29]首次报道了CXCR3在正常成人CNS少突胶质细胞中的表达,研究了CXCR3及其配体CXCL10在正常人、多发性硬化患者和其他神经系统疾病患者CNS样本和体外培养的胎儿少突胶质细胞中的表达,结果显示: CXCL10在正常人和其他神经系统疾病患者样本中未检出,但在活动期多发性硬化病变周围肥大的星形胶质细胞中呈高水平表达,且体外培养的胎儿星形胶质细胞在促炎细胞因子刺激后可诱导产生高水平的CXC趋化因子。因此CXCL10在肥大的星形胶质细胞中表达(主要见于活动性多发性硬化病灶),表明其可能与少突胶质细胞中的CXCR3相互作用,通过阻止少突胶质细胞迁移过病灶边缘,从而破坏修复过程。KOHLE等^[30]利用实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型研究CXCR3和CXCR4在T淋巴细胞活化及其向CNS迁移中的作用时发现:使用新的突变趋化因子特异性拮抗CXCR3及CXCR4,可抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎发展,表明在活动期实验性自身免疫性脑脊髓炎的发展过程中,CXCR3 mRNA和CXCR4 mRNA表达水平升高,并有激活的CXCR3+和CXCR4+CD4+T淋巴细胞在脊髓中积累。通过观察患者临床疾病评分和包括CD4+T淋巴细胞在内的白细胞积累,采用任一受体拮抗剂均可抑制活动性实验性自身免疫性脑脊髓炎的病变,说明CXCR3和CXCR4分别通过适应性免疫反应的启动期及效应期作用,对实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型活化T淋巴细胞的积累和发病起重要作用。LIU等^[31]和MULLER等^[32]研究结果显示:采用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)多肽免疫CXCR3缺陷的C57BL/6小鼠较野生型小鼠发生更严重的实验性自身免疫性脑脊髓炎,可见CXCR3是抑制而非促进实验性自身免疫性脑脊髓炎,与KOHLE等^[30]的研究结论相反。上述研究结论的争议说明:在多发性硬化的发病中,CXCR3及其配体的作用

复杂,在不同情况下作用可能不同,分析和总结CXCR3的信号传导方式可能会为多发性硬化提供新的治疗途径。

2.2 CXCR3与神经系统肿瘤 CXCR3及其配体与多种肿瘤的发生发展有密切关联。CXCR3通过调节肿瘤生长、迁移、侵袭、血管生成和免疫直接或间接地参与肿瘤发展^[33]。对黑色素瘤和乳腺癌等肿瘤的研究^[34-35]显示: CXCR3及其配体在肿瘤生物学行为中具有双向调节作用,一方面CXCR3及其配体通过激活免疫效应细胞抑制肿瘤生长;另一方面,CXCR3可促进某些肿瘤生长和转移^[36],目前,对CXCR3的研究主要集中在脑胶质瘤的发生发展中,而在其他神经系统肿瘤中的相关研究较少。

脑胶质瘤是起源于外胚层神经胶质细胞的肿瘤^[37],是最常见的CNS原发性肿瘤之一,发病率约为5/10万^[38]。研究^[39]显示: CXCR3高表达导致原发性胶质母细胞瘤患者生存率较差。SHONO等^[40]对C57BL/6小鼠原位注射胶质瘤干细胞,制备恶性胶质瘤模型小鼠,观察趋化因子的抗肿瘤作用,结果显示:塞来昔布具有剂量依赖性抗肿瘤作用,降低CXCL10和CXCR3蛋白和mRNA表达水平,并以核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)依赖的方式抑制CXCR3表达,但不抑制CXCL10表达,表明塞来昔布介导的CXCL10/CXCR3轴调节可能部分参与了胶质瘤特异性抗肿瘤作用。LIU等^[41]采用GL261鼠恶性胶质瘤模型检测CXCR3在胶质瘤进展中的作用,结果显示:颅内GL261肿瘤组织中表达CXCL9和CXCL10;与荷瘤野生型小鼠比较,携带神经胶质瘤的CXCR3缺陷小鼠的中位存活时间明显缩短,肿瘤浸润的自然杀伤细胞和自然杀伤细胞数量减少;CXCR3与其拮抗剂NBI-74330的药理拮抗作用延长了荷瘤野生型小鼠和CXCR3缺陷小鼠中位生存期,表明CXCR3受体在促胶质瘤生长方面发挥了重要作用。上述研究说明CXCR3与胶质瘤生长和预后有较大相关性。

目前CXCR3的抗胶质瘤功能研究较少,但有研究^[42]显示:通过CXCR3配体触发的CXCR3可在体外和体内抑制内皮细胞的增殖和功能,具有很强的抗血管生成作用。CXCR3介导的免疫细胞归巢及其血管抑制反应通常是肿瘤治疗的潜在靶点。因此,CXCR3在胶质瘤中的抗肿瘤作用可能有意

义并有待验证。CXCL10/CXCR3轴可能成为胶质母细胞瘤生长和发展的潜在治疗靶点。目前经主动免疫治疗、过继性免疫治疗和被动免疫治疗等途径激活胶质瘤内免疫反应是未来攻克脑胶质瘤最具前景及潜力的手段之一^[43]。

2.3 CXCR3与AD 神经退行性疾病严重威胁人类健康。随着人类预期寿命逐渐延长, 年龄依赖性疾病越来越普遍, 目前是老年人AD的最常见原因^[44-45]。AD是一种常见的CNS退行性疾病, 趋化因子通过激活或调节炎症细胞和神经胶质细胞参与记忆力衰退的过程^[46]。XIA等^[5]在细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)体外激活的条件下对神经元中CXCR3表达及其配体CXCL10在反应性星形胶质细胞中表达进行研究, 首次证明了CXCR3在神经元中存在, 其配体CXCL10在星形胶质细胞亚群中表达, 且在AD患者脑星形胶质细胞中表达升高; CXCR3配体激活神经元ERK1/2通路表明: 该趋化因子在介导神经元-星形胶质细胞相互作用中具有直接的神经调节作用。KRAUTHAUSEN等^[47]对CXCR3在淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老素1(presenilin 1, PS1)转基因AD小鼠模型中作用的研究结果显示: CXCR3缺陷型APP/PS1小鼠的斑块负荷和 β 淀粉样蛋白水平明显降低, CXCR3缺陷增加小胶质细胞对 β 淀粉样蛋白的摄取, 说明CXCR3信号通路介导了APP/PS1小鼠AD样病变的发展, 表明CXCR3有可能成为AD的治疗靶点。

2.4 CXCR3与NPP NPP是由躯体感觉神经系统功能障碍或原发性损伤引起的直接或间接疼痛, 累及多达8%的人群^[48]。研究^[49]显示: CXCR3在背根神经节神经元中表达, 并在坐骨神经损伤后表达持续增强。此外, 脊神经结扎后, CXCR3在神经元中表达上调^[50], 说明CXCR3很可能在此类神经性疼痛中表达水平升高。WU等^[51]对肥胖相关基因在神经性疼痛中的作用进行研究, 采用甲基化RNA免疫沉淀法测定神经性疼痛患者CXCR3 RNA水平, 结果显示: 敲除肥胖相关基因通过触发CXCR3去甲基化, 下调CXCR3表达, 可以缓解神经性疼痛进展, 同时CXCR3与CXCL10结合可直接上调感觉神经元兴奋性。CHEN等^[49]采用完善的慢性缩窄性损伤大鼠模型确定了CXCL10/CXCR3轴在神经性疼痛中的作用: 慢性缩窄性损

伤会增强磷酸化细胞外调节蛋白激酶(phospho-extracellular regulated protein kinases, p-ERK)通路激活, 大鼠背根神经节和脊髓神经元中CXCR3和CXCL10表达均明显上调。而鞘内注射CXCR3抑制剂后疼痛症状明显减轻, 表明CXCL10/CXCR3轴可能通过p-ERK途径参与神经性疼痛。KONG等^[52]发现: 脊神经结扎后背根神经节神经元中CXCR3表达持续升高, 在背根神经节中特异性抑制CXCR3可以减轻脊神经结扎诱导的机械痛觉过敏和热痛觉过敏; 此外, 尽管脊神经结扎后背根神经节中CXCR3的3个配体表达上调, 但只有CXCL10增加了整个背根神经节的神经元兴奋性, 且该表达上调依赖CXCR3。脊神经结扎诱导的神经元超兴奋性在CXCR3缺陷小鼠中也有所降低。研究^[51, 53]显示: CXCR3可被CXCL10激活并诱导下游p38和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)激活, 进而增加神经元兴奋性并进一步促进神经性疼痛持续。上述研究结果表明: CXCL10/CXCR3轴在调节神经元兴奋性和神经病理性疼痛中起重要作用。

3 展望

趋化因子及其受体在全身各系统中广泛表达, 参与组织炎症、神经损伤修复和肿瘤转移等多种疾病的发生发展。CXCR3在神经系统中的作用机制也较复杂, 近年来的研究取得了一些进展, 证实其在神经元中表达并参与神经系统炎症、退行性疾病和NPP等复杂疾病。CXCL9、CXCL10和CXCL11/CXCR3轴参与多种神经系统疾病的发生发展, 对其作用机制的研究有助于探索CNS疾病的新疗法。CXCR3的作用还需要不断探索, 将来有可能成为相关CNS疾病的生物标志物和治疗靶点。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

刘文慧参与文献查阅、论文撰写和论文修改, 于淼、郭莹、刘宇朋和幸洋参与论文修改和论文审阅, 洪新雨和崔佳乐参与选题设计、论文审阅和论文修改。

[参考文献]

- [1] MOSER B, LOETSCHER P. Lymphocyte traffic control by chemokines[J]. Nat Immunol, 2001, 2(2): 123-128.

- [2] BENDALL L. Chemokines and their receptors in disease[J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 907-926.
- [3] SORCE S, MYBURGH R, KRAUSE K H. The chemokine receptor CCR5 in the central nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(2): 297-311.
- [4] TAKACS G P, FLORES-TORO J A, HARRISON J K. Modulation of the chemokine/chemokine receptor axis as a novel approach for glioma therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107790.
- [5] XIA M Q, BACSKAI B J, KNOWLES R B, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR3 on neurons and the elevated expression of its ligand IP-10 in reactive astrocytes: *in vitro* ERK1/2 activation and role in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 108(1/2): 227-235.
- [6] ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity [J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127.
- [7] MANTOVANI A. The chemokine system: redundancy for robust outputs[J]. *Immunol Today*, 1999, 20(6): 254-257.
- [8] LU C, ZHU J, CHEN X J, et al. Risk stratification in acute myeloid leukemia using CXCR gene signatures: a bioinformatics analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 584766.
- [9] STONE M J, HAYWARD J A, HUANG C, et al. Mechanisms of regulation of the chemokine-receptor network[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 342.
- [10] ALTARA R, MANCA M, BRANDÃO R D, et al. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(7): 463-478.
- [11] CAO F, CHEN S S, YAN X F, et al. Evaluation of side effects through selective ablation of the mu opioid receptor expressing descending nociceptive facilitatory neurons in the rostral ventromedial medulla with dermorphin-saporin[J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30(6): 1096-1106.
- [12] 赵家华, 岑雨樱, 许晓娇, 等. 1247例中枢神经系统感染性疾病的流行病学及临床特征: 一项单中心回顾性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(1): 43-49.
- [13] CANNON A, THOMPSON C M, BHATIA R, et al. Contribution of CXCR3-mediated signaling in the metastatic cascade of solid malignancies [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188628.
- [14] 李 佳, 吴 珺, 杨东亮. CXCR3-CXCL9/10/11参与疾病发病机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(10): 1266-1270.
- [15] BANISADR G, ROSTÈNE W, KITABGI P, et al. Chemokines and brain functions[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 387-399.
- [16] MÜLLER M, CARTER S, HOFER M J, et al. Review: the chemokine receptor CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in neuroimmunity: a tale of conflict and conundrum [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, 36(5): 368-387.
- [17] RAMESH G, MACLEAN A G, PHILIPP M T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 480739.
- [18] SATARKAR D, PATRA C. Evolution expression and functional analysis of CXCR3 in neuronal and cardiovascular diseases: a narrative review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 882017.
- [19] PIOTROWSKA A, ROJEWSKA E, PAWLIK K, et al. Pharmacological blockade of CXCR3 by (±)-NBI-74330 reduces neuropathic pain and enhances opioid effectiveness-Evidence from *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(10): 3418-3437.
- [20] OWENS T, BABCOCK A A, MILLWARD J M, et al. Cytokine and chemokine inter-regulation in the inflamed or injured CNS[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48(2): 178-184.
- [21] BALASHOV K E, ROTTMAN J B, WEINER H L, et al. CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1alpha and IP-10 are expressed in demyelinating brain lesions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6873-6878.
- [22] FIFE B T, KENNEDY K J, PANIAGUA M C, et al. CXCL10 (IFN-gamma-inducible protein-10) control of encephalitogenic CD4+ T cell accumulation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2001, 166(12): 7617-7624.
- [23] SØRENSEN T L, TREBST C, KIVISÄKK P, et al. Multiple sclerosis: a study of CXCL10 and CXCR3 co-localization in the inflamed central nervous system[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 127(1/2): 59-68.
- [24] KOCH-HENRIKSEN N, SØRENSEN P S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 520-532.
- [25] KAUR G, TROWSDALE J, FUGGER L. Natural killer cells and their receptors in multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 9): 2657-2676.
- [26] CICCARELLI O, BARKHOF F, BODINI B, et al.

- Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 807-822.
- [27] SØRENSEN T L, TANI M, JENSEN J, et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6): 807-815.
- [28] LI J, SHI J Y, SUN Y, et al. Glycyrrhizin, a potential drug for autoimmune encephalomyelitis by inhibiting high-mobility group box 1[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(12): 941-946.
- [29] OMARI K M, JOHN G R, SEALFON S C, et al. CXC chemokine receptors on human oligodendrocytes: implications for multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1003-1015.
- [30] KOHLER R E, COMERFORD I, TOWNLEY S, et al. Antagonism of the chemokine receptors CXCR3 and CXCR4 reduces the pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(4): 504-516.
- [31] LIU L P, HUANG D R, MATSUI M, et al. Severe disease, unaltered leukocyte migration, and reduced IFN-gamma production in CXCR3^{-/-} mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 4399-4409.
- [32] MÜLLER M, CARTER S L, HOFER M J, et al. CXCR3 signaling reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling the parenchymal distribution of effector and regulatory T cells in the central nervous system [J]. *J Immunol*, 2007, 179(5): 2774-2786.
- [33] MA B, KHAZALI A, WELLS A. CXCR3 in carcinoma progression[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(7): 781-792.
- [34] WENNERBERG E, KREMER V, CHILDS R, et al. CXCL10-induced migration of adoptively transferred human natural killer cells toward solid tumors causes regression of tumor growth *in vivo* [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(2): 225-235.
- [35] LI J, YBARRA R, MAK J, et al. IFN γ -induced chemokines are required for CXCR3-mediated T-cell recruitment and antitumor efficacy of anti-HER2/CD3 bispecific antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6447-6458.
- [36] 冯 珺, 吴昌平, 蒋敬庭. CXCR3及其配体在肿瘤中的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(2): 129-132.
- [37] 冯海忠. 组蛋白修饰与胶质瘤发生发展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(1): 1-3.
- [38] DOLECEK T A, PROPP J M, STROUP N E, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(Suppl 5): v1-v49.
- [39] PU Y, LI S W, ZHANG C B, et al. High expression of CXCR3 is an independent prognostic factor in glioblastoma patients that promotes an invasive phenotype[J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(1): 43-51.
- [40] SHONO K, YAMAGUCHI I, MIZOBUCHI Y, et al. Downregulation of the CCL2/CCR2 and CXCL10/CXCR3 axes contributes to antitumor effects in a mouse model of malignant glioma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15286.
- [41] LIU C, LUO D F, REYNOLDS B A, et al. Chemokine receptor CXCR3 promotes growth of glioma[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(2): 129-137.
- [42] ROMAGNANI P, LASAGNI L, ANNUNZIATO F, et al. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(4): 201-209.
- [43] 舒 凯, 雷霆, 朱洪涛, 等. 脑胶质瘤免疫治疗进展与展望[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(10): 917-919.
- [44] LIU C, CUI G H, ZHU M P, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8342-8355.
- [45] HEEMELS M T. Neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 179.
- [46] 李立琳, 胡敬龙, 徐 运, 等. 小胶质细胞中的脂滴在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 655-660.
- [47] KRAUTHAUSEN M, KUMMER M P, ZIMMERMANN J, et al. CXCR3 promotes plaque formation and behavioral deficits in an Alzheimer's disease model[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 365-378.
- [48] GILRON I, BARON R, JENSEN T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(4): 532-545.
- [49] CHEN Y L, YIN D K, FAN B B, et al. Chemokine CXCL10/CXCR3 signaling contributes to neuropathic pain in spinal cord and dorsal root Ganglia after chronic constriction injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 694: 20-28.
- [50] JIANG B C, HE L N, WU X B, et al. Promoted interaction of C/EBP α with demethylated CXCR3 gene

- promoter contributes to neuropathic pain in mice [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(3): 685-700.
- [51] WU S F, WANG Y, ZHAO Q C. Demethylase FTO promotes neuropathic pain development via regulating the m6A methylation levels of CXCR3[J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(4): 819-824.
- [52] KONG Y F, SHA W L, WU X B, et al. CXCL10/CXCR3 signaling in the DRG exacerbates neuropathic pain in mice[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(3): 339-352.
- [53] 伍湘平, 张露, 黄行行, 等. 基于FAERS数据库的羟考酮中枢神经系统不良事件信号挖掘及分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(3): 422-434.