

SDF-1/CXCR4/CXCR7 Are Jointly Involved in the Regeneration and Repair of Nerve Function after Stroke

Yanping Fan, Hongliang Zhang, Mingjuan Qu, Shifang Li*

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 565457390@qq.com, *lsfpumc@163.com

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 14th, 2020; published: Jul. 21st, 2020

Abstract

Neurogenesis and angiogenesis are important manifestations of the body's self-repair mechanism after stroke, which is mediated by SDF-1. SDF-1 is a chemokine cell signaling factor, widely existing in the immune system and central nervous system. It can form two different signaling pathways with its receptors CXCR4 and CXCR7 to participate in the process of nerve regeneration and repair after cerebral ischemia. In this review, we summarized the progress of studies on SDF-1/CXCR4/CXCR7 in neurological function recovery after stroke.

Keywords

SDF-1, CXCR4, CXCR7, Stroke

SDF-1/CXCR4/CXCR7共同参与脑卒中后神经功能的再生修复

范延平, 张洪亮, 曲明娟, 栗世方*

青岛大学附属医院神经外科, 山东 青岛
Email: 565457390@qq.com, *lsfpumc@163.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月14日; 发布日期: 2020年7月21日

摘要

神经再生与血管新生是脑卒中后机体自我修复机制的重要表现形式, 此过程依赖SDF-1的介导。SDF-1
*通讯作者。

是一种具有趋化特性的细胞信号因子,广泛的存在于免疫和中枢神经系统中,可与其受体CXCR4、CXCR7构成两条不同的信号通路共同参与脑缺血后神经再生修复这一过程。在这篇综述中我们总结了关于SDF-1/CXCR4/CXCR7在脑卒中后神经功能恢复中的相关研究进展。

关键词

基质细胞衍生因子-1, CXCR4, CXCR7, 脑卒中

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国是缺血性脑中风的高发国家,人口结构的老龄化使其发病率呈逐渐增加的趋势,缺血性脑中风的人群致残率一直高居首位。神经再生(neurogenesis)与血管新生(angiogenesis)是脑中风发生后机体自我修复机制的重要表现形式,前者表现为神经前体细胞(Neural precursor cells, NPCs)增殖、迁移并修复受损的神经组织,后者可以改善局部的血流灌注,为神经组织的修复提供代谢保障[1][2]。然而在自然状态下,这种自我修复机制对脑组织重构(brain remodeling)的作用非常有限。利用基因调控或信号调节等手段,可以有效地改善脑缺血不利的局部微环境和营养支持的缺乏,从而最大限度地动员神经修复的因素,达到改善神经功能的目的。在这里,我们总结了目前关于SDF-1/CXCR4/CXCR7信号通路在脑卒中后促进神经再生修复的知识。

2. SDF-1/CXCR4/CXCR7 介绍

趋化因子是一类具有趋化特性、能够吸引免疫细胞的小蛋白,根据4个半胱氨酸中前2个半胱氨酸的相对情况,分为CXC、CC、C、CX3C 4个亚科[3][4]。基质细胞衍生因子-1(Stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是骨髓基质来源的CXC亚家族趋化因子,又称CXCL12,是一种化学引诱剂[3]。它最初被确定为B淋巴细胞生成和骨髓生成的重要刺激因子,是免疫和中枢神经系统(CNSs)的一个关键因素,并在癌症中发挥作用。SDF-1信使rna可以转化为六个蛋白亚型:SDF-1 α , SDF-1 β , SDF-1 γ , SDF-1 δ , SDF-1 ϵ , SDF-1 ϕ [4]。因SDF-1 α 丰富和广泛的表达式在所有器官,所以目前对其研究较多。趋化因子受体是一个由24个7跨膜(7TM)结构域G蛋白偶联受体(GPCR)组成的家族,对趋化因子作出反应,从而发挥作用,其中CXCR4/CXCR7(RDC1)被认为是SDF-1的受体,可与SDF-1结合组成信号轴参与体内许多重要过程,如炎症反应、神经发生、血管生成、造血、癌症转移和HIV感染。之前CXCR4一直被认为是SDF-1唯一的受体,直到有学者在T淋巴细胞中发现CXCR7,且其亲和力是CXCR4的10倍[5][6]。SDF-1及其受体参与多种生理和病理过程,以及神经系统的发育,包括中枢神经系统的炎症过程、神经发生和血管生成。

3. SDF-1/CXCR4/CXCR7 在组织中的分布

3.1. SDF-1

在哺乳动物的中枢神经系统中,齿状回的SVZ和SGZ不断产生新的神经元。SVZ是侧脑室侧壁的一层薄细胞,由三种主要细胞类型组成:成神经细胞(a型细胞)、星形胶质细胞(b型细胞)、神经干细胞(c

型细胞)和瞬时扩增细胞(c型细胞)。在促炎细胞因子的作用下,这些细胞沿吻侧迁移流(RMS)向嗅球(OB)迁移,并在嗅球向最终目的地进行径向迁移。SDF-1的表达可首先在12.5 d的胚胎(E12.5 d)中检测到[7][8]。出生后,SDF-1在脑干、嗅球、海马、下丘脑、小脑和大脑血管中均有组成性表达[7]。在成熟的中枢神经系统中,SDF-1主要表达于神经元、胶质细胞、内皮细胞和脑膜细胞中[7]。

3.2. CXCR4

与SDF-1的表达类似,在早期即发育过程中CXCR4的表达也可被检测到。E8.5 d时,CXCR4主要表达在脑室区(Ventricular Zone, VZ)和边缘区[9]。从E12.5开始,CXCR4转录物的强信号可在神经元分化的区域,如腹外侧膝状体核和端脑边缘区被检测到[9]。在胚胎晚期和出生后早期,CXCR4 mRNA可在神经元和祖细胞迁移的区域被检测到,如大脑皮层和海马的中间区域[9]。出生后,CXCR4的表达在上述区域逐渐减少,但在齿状回颗粒下区(Subgranular Zone, SGZ)和嗅球中终生存在。此外,CXCR4在成熟神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和室管膜细胞中均有组成性表达。

3.3. CXCR7

CXCR7是SDF-1的新型受体,它位于不同器官的细胞中,包括中枢神经和造血系统,心脏,胎盘,骨骼,血管内皮和肾脏[6]。在胚胎期,CXCR7在E11.5 d首次表达,主要分布于发育皮层、VZ、SVZ、小脑颗粒细胞层、齿状回、尾状核、神经节隆起[10]。出生后,CXCR7的表达迅速下降,在P7时只能检测到少量信号[10]。在成人大脑中,可以在皮层、海马、嗅球、MZ、SVZ/IZ、小脑、下丘脑、丘脑中检测到CXCR7的表达,且通常维持在一个相对较低的水平。有人用细胞类型标记发现,CXCR7 mRNA似乎在神经元、内皮细胞、脑膜细胞、星形胶质细胞和少突胶质祖细胞均有表达[11]。

4. SDF-1/CXCR4/CXCR7 作用机制

4.1. SDF-1 作用机制

脑缺血卒中发生后,NPCs从SVZ迁移到缺血边界区,并在那里增殖、分化形成新的突触连接[12]。SDF-1在这一过程中起到了至关重要的作用。在缺氧条件或组织受损条件下,SDF-1的表达收到缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的影响,以及癌症相关的成纤维细胞(CAFs)使其表达增加[13]。局灶性脑缺血后,受损区域的星形胶质细胞、小胶质细胞和血管内皮细胞在脑缺血后24小时内上调并释放SDF-1,SDF-1高峰在7 d的水平升高,有效期直到16 w [14]。研究表明SDF-1参与了NPCs迁移、增殖和分化等过程,并且可以降低迁移间神经元的分支频率,提高迁移速度,以避免这些迁移间神经元被吸引离开SDF-1富集的迁移路径[15]。值得注意的是,CXCR4在NPCs中表达,而SDF-1/CXCR4复合物具有诱导NPCs向SDF-1丰富的部位迁移的作用,这对于脑缺血后NPCs向损伤部位迁移至关重要。SDF-1诱导的细胞增殖机制与细胞外信号调节激酶(ERK)激活有关。ERK1和ERK2 (ERK1/2)是MAP激酶信号级联反应的组成部分,可被PI3K激活,SDF-1可刺激ERK1/2和AKT磷酸化并由此增强增殖、趋化性和侵袭性,还可激活PI3K/AKT信号通路参与肿瘤的调控以及诱导细胞迁移[13]。

4.2. CXCR4 作用机制

LESTR(白细胞表达的七个跨膜结构域受体)是第一个被发现的SDF-1受体,最初被认为是HIV进入CD4+T细胞的辅助因子,后来根据趋化因子受体的命名法被重新命名为CXCR4,代表了经典的G蛋白偶联受体(GPCR) [16]。CXCR4在广泛的组织中表达,包括免疫和中枢神经系统,并在许多生理过程中与SDF-1结合发挥作用。CXCR4可以调控细胞趋化性、增殖、存活、粘附等多种细胞功能,主要是通过激

活细胞外信号调节激酶(Erk)和 Akt (蛋白激酶 B)这两种途径实现[17]。AMD3100 被认为是 CXCR4 的拮抗剂,起初用于治疗 HIV,现被广泛用作药理学工具,揭示 CXCR4 和 SDF-1 在各种环境中的作用[18]。在胚胎发育过程中, SDF-1/CXCR4 信号通路不仅与 NPCs 的迁移有关,而且同样参与轴突生长和导向性调节过程。CXCR4 可以在未成熟的神经元神经突起的前缘密集表达;而当神经元发育成熟后,神经突起前缘的 CXCR4 表达下降[19]。轴突和树突的 CXCR4 受体与 SDF-1 结合引发细胞内的信号级联反应,实现神经突起的导向性生长[19]。在脑发育期, SDF-1 引导内嗅皮质(entorhinal cortex, EC)发出的神经纤维投射到海马齿状回(dentate gyrus, DG)建立神经回路, SDF-1 这种轴突导向作用是在细胞内的 mDia1 (一种细胞骨架调节蛋白)介导下完成的,而当 SDF-1 通路被其受体拮抗剂 AMD3100 封闭时,神经回路中来自 EC 的轴突数量显著减少($P < 0.05$),说明 SDF-1 在 EC-DG 回路形成过程中起到关键的导向调控作用[20]。研究表明 CXCR4 与 SDF-1 结合可激活多个 G protein-coupled 途径,例如, Gai 和 G $\beta\gamma$ 子单元可以触发 phosphatidylinositol-3-kinase Akt (PI3K)及其主要下游目标;有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)以及核转录因子 NF- κ B 通路等,所有这些信号通路都与细胞增殖、分化、迁移、存活和凋亡有关[13]。在出生后的 小鼠体内研究发现,表达 CXCR4 的细胞在大脑中的分布与 NPCs 的位置一致,这表明 CXCR4 与 SDF-1 诱导的 NPCs 迁移有关。有研究称, SDF-1/CXCR4 可通过剂量依赖的方式诱导 NPCs 从 SVZ/RMS 向梗死区域径向迁移[21]。目前 SDF-1/CXCR4 信号通路的细节仍不确定,有研究认为 SDF-1 与 CXCR4 结合可促进 NPCs 的增殖[22]。也有研究持相反观点,认为 SDF-1 激活 CXCR4 使 NPCs 维持在静止状态,促进了 NPCs 的存活而不是增殖[23]。这些差异可能与 NPCs 的异质性、胚胎的年龄和成年期有关。SDF-1/CXCR4 系统在 NPCs 的分化中也起着至关重要的作用。在 NPCs 的发展过程中, SDF-1 可直接刺激 NPCs 向神经元分化,有趣的是内源性 SDF-1 和 CXCR4 的表达位置不同,当 NPCs 分化为神经元时, CXCR4 表达明显升高,而当 NPCs 分化为星形胶质细胞时, SDF-1 表达明显升高,这与 CXCR4 在 NPCs 和神经元中高表达,而 SDF-1 主要来源于星形胶质细胞的观点一致[24]。

4.3. CXCR7 作用机制

CXCR7 也称 CXC 趋化因子受体 7 型,它不是经典的 GPCR,主要通过 b-arrestin 募集而发出信号,因此属于非典型趋化因子受体(ACKRs)类,也被称为 ACKR3 [18] [25] [26]。相关研究表明, SDF-1 与 CXCR7 的亲和力是 CXCR4 的 10 倍以上[5] [27]。缺氧 24 小时 CXCR7 在缺氧边界区表达明显增加,而在缺氧中心区表达较少[10] [28]。CXCR7 可以与 SDF-1 结合,将 SDF-1 内吞到细胞内,然后被溶酶体降解,从而使细胞外的 SDF-1 浓度减少,形成 SDF-1 浓度梯度,介导细胞迁移到受损部位[16] [26] [29]。与 CXCR4 不同的是, CXCR7 似乎不激发 Gai 蛋白信号通路,而是仅通过 b-arrestin 蛋白发出信号[25] [26] [30]。CXCR7 可以与 CXCR4 形成可以触发下游信号通路的异二聚体,招募 β -arrestin 激活细胞外信号调节 kinases-MAPK,包括 ERK1/2, p38 和 SAPK 通路,从而促进 CXCR4 内化,然后在细胞内被降解,而 CXCR7 则被循环回细胞膜,这一过程导致细胞膜表面 CXCR4 水平降低,从而降低了细胞对 SDF-1 的敏感性[31]。这些现象都表明 CXCR7 具有维持 SDF-1 和 CXCR4 浓度的功能,从而影响细胞存活和迁移。最新研究发现,敲除 CXCR4 的 NPCs 仍然可以迁移到受损区域,并且这种现象可以被 CCX771 (CXCR7 受体的拮抗剂)阻断,这说明 CXCR7 可以独立于 CXCR4 介导 NPCs 的迁移。最近有研究表明, SDF-1 可通过激活 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (Rac1)和 ERK1/2 磷酸化诱导 NPCs 定向迁移,在这一过程中 CXCR7 可作为一个功能性受体独立发挥作用[9] [32]。值得注意的是, CXCR7 还可以与 CXCR4 结合形成异二聚体,与单独的 CXCR4 相比,这些 CXCR4/CXCR7 异二聚体可增加 SDF-1 驱动的信号传导和细胞迁移,这表明 CXCR7 具有信号增强剂的功能。最新的一项研究显示, VEGF 是血管生成过程中 CXCR7 表达的重要诱导剂,可激活干细胞中 CXCR7 的表达[33]。SDF-1/CXCR7 轴可通过上调 Notch1

受体及其同源配体 JAG1 来诱导 Notch 信号的激活,从而增加 HEY1 表达,促进脑卒中后血管的生成[33]。

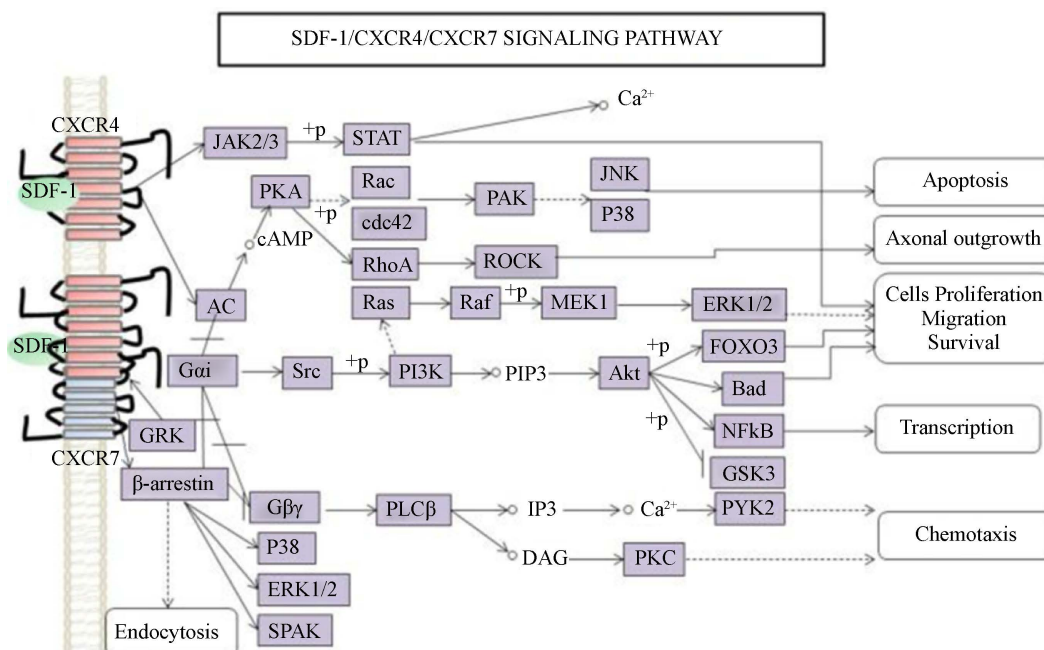


Figure 1. SDF-1/CXCR4/CXCR7 induces cell migration, proliferation and differentiation [3]

图 1. SDF-1/CXCR4/CXCR7 诱导细胞迁移、增殖、分化等过程(图片摘自[3])

综上所述, SDF-1/CXCR4/CXCR7 系统通过影响 NPCs 的迁移、增殖和分化,在神经发生过程中发挥重要作用(见图 1)。SDF-1/CXCR4/CXCR7 之间相互作用的详细机制是复杂的,目前比较一致的观点认为主要涉及以下五个过程: 1) CXCR7 可以通过内吞作用降解 SDF-1,清除细胞外多余的 SDF-1 分子,形成 SDF-1 浓度梯度,而 CXCR4 可与 SDF-1 结合诱导 NPCs 顺浓度梯度向受损区域定向迁移。2) CXCR7 还可介导 CXCR4 的内化,维持 CXCR4 的稳定表达水平并调整细胞对 SDF-1 的敏感性。3) CXCR7 和 CXCR4 的共同表达可削弱 CXCR4 与 G 蛋白相互作用的能力,还可招募 β-arrestin 并减少 CXCR7 与 SDF-1 的亲和力,起到负协同作用。4) CXCR4 和 CXCR7 均可单独与 SDF-1 结合发挥作用, SDF-1/CXCR4 通常介导细胞迁移和增殖,而 SDF-1/CXCR7 通常介导细胞的粘附和存活。5) CXCR4 和 CXCR7 可形成异二聚体,发挥正协同作用,增强 SDF-1 介导的细胞功能。因此, CXCR4 和 CXCR7 似乎通过相互调控它们的表达和信号通路来保持平衡。SDF-1/CXCR4/CXCR7 因其在成人神经发生中的重要作用而备受关注,不仅可以促进 NPCs 的迁移、增殖和分化,还可以调节轴突的伸长和分支,这是脑缺血卒中后神经修复的重要过程。CXCR4 和 CXCR7 这两种受体之间的作用机制错综复杂,既可相互独立发挥作用,又可相互结合发挥正协同或负协同作用。尽管目前对于 SDF-1 的研究较多,但仍有许多细节问题没有解开,例如 SDF-1/CXCR4 信号通路与 SDF-1/CXCR7 信号通路在诱导 NPCs 的定向迁移、增殖和分化过程中具体激活哪些下游通路?这一细节问题尚待进一步研究。可以确定的是 SDF-1/CXCR4/CXCR7 信号通路确实参与了脑缺血后诱导 NPCs 定向迁移、增殖、分化这一系列过程,为脑缺血卒中后的功能恢复提供了可能性,势必成为脑缺血卒中后的新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Liang, A.C., Mandeville, E.T., Maki, T., *et al.* (2016) Effects of Aging on Neural Stem/Progenitor Cells and Oligoden-

- drocyte Precursor Cells after Focal Cerebral Ischemia in Spontaneously Hypertensive Rats. *Cell Transplantation*, **25**, 705-714. <https://doi.org/10.3727/096368916X690557>
- [2] Wang, L., Guo, S., Zhang, N., *et al.* (2015) The Role of SDF-1/CXCR4 in the Vasculogenesis and Remodeling of Cerebral Arteriovenous Malformation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, 1337-1344. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S87590>
- [3] Cheng, X., Wang, H., Zhang, X., *et al.* (2017) The Role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in Neuronal Regeneration after Cerebral Ischemia. *Frontiers in Neuroscience*, **11**, 590. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00590>
- [4] Murphy, P.M., Baggiolini, M., Charo, I.F., *et al.* (2000) International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors. *Pharmacological Reviews*, **52**, 145-176.
- [5] Balabanian, K., Lagane, B., Infantino, S., *et al.* (2005) The Chemokine SDF-1/CXCL12 Binds to and Signals through the Orphan Receptor RDC1 in T Lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 35760-35766. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508234200>
- [6] Rath, D., Chatterjee, M., Meyer, L., *et al.* (2018) Relative Survival Potential of Platelets Is Associated with Platelet CXCR4/CXCR7 Surface Exposure and Functional Recovery Following STEMI. *Atherosclerosis*, **278**, 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.008>
- [7] Berger, O., Li, G., Han, S.M., *et al.* (2007) Expression of SDF-1 and CXCR4 during Reorganization of the Postnatal Dentate Gyrus. *Developmental Neuroscience*, **29**, 48-58. <https://doi.org/10.1159/000096210>
- [8] Cui, L., Qu, H., Xiao, T., *et al.* (2013) Stromal Cell-Derived Factor-1 and Its Receptor CXCR4 in Adult Neurogenesis after Cerebral Ischemia. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **31**, 239-251. <https://doi.org/10.3233/RNN-120271>
- [9] Chu, T., Shields, L., Zhang, Y.P., *et al.* (2017) CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis in the Central Nervous System: Therapeutic Targets for Remyelination in Demyelinating Diseases. *Neuroscientist*, **23**, 627-648. <https://doi.org/10.1177/1073858416685690>
- [10] Schonemeier, B., Kolodziej, A., Schulz, S., *et al.* (2008) Regional and Cellular Localization of the CXCL12/SDF-1 Chemokine Receptor CXCR7 in the Developing and Adult Rat Brain. *The Journal of Comparative Neurology*, **510**, 207-220. <https://doi.org/10.1002/cne.21780>
- [11] Thelen, M. and Thelen, S. (2008) CXCR7, CXCR4 and CXCL12: An Eccentric Trio? *Journal of Neuroimmunology*, **198**, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.04.020>
- [12] Williams, J.L., Holman, D.W. and Klein, R.S. (2014) Chemokines in the Balance: Maintenance of Homeostasis and Protection at CNS Barriers. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, 154. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00154>
- [13] Mousavi, A. (2020) CXCL12/CXCR4 Signal Transduction in Diseases and Its Molecular Approaches in Targeted-Therapy. *Immunology Letters*, **217**, 91-115. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.007>
- [14] Ceradini, D.J., Kulkarni, A.R., Callaghan, M.J., *et al.* (2004) Progenitor Cell Trafficking Is Regulated by Hypoxic Gradients through HIF-1 Induction of SDF-1. *Nature Medicine*, **10**, 858-864. <https://doi.org/10.1038/nm1075>
- [15] Wang, Y., Li, G., Stanco, A., *et al.* (2011) CXCR4 and CXCR7 Have Distinct Functions in Regulating Interneuron Migration. *Neuron*, **69**, 61-76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.005>
- [16] Daniel, S.K., Seo, Y.D. and Pillarisetty, V.G. (2019) The CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis as a Mechanism of Immune Resistance in Gastrointestinal Malignancies. *Seminars in Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.007>
- [17] Puchert, M. and Engele, J. (2014) The Peculiarities of the SDF-1/CXCL12 System: In Some Cells, CXCR4 and CXCR7 Sing Solos, in Others, They Sing Duets. *Cell and Tissue Research*, **355**, 239-253. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1747-y>
- [18] Adlere, I., Caspar, B., Arimont, M., *et al.* (2019) Modulators of CXCR4 and CXCR7/ACKR3 Function. *Molecular Pharmacology*, **96**, 737-752. <https://doi.org/10.1124/mol.119.117663>
- [19] Pujol, F., Kitabgi, P. and Boudin, H. (2005) The Chemokine SDF-1 Differentially Regulates Axonal Elongation and Branching in Hippocampal Neurons. *Journal of Cell Science*, **118**, 1071-1080. <https://doi.org/10.1242/jcs.01694>
- [20] Ohshima, Y., Kubo, T., Koyama, R., *et al.* (2008) Regulation of Axonal Elongation and Pathfinding from the Entorhinal Cortex to the Dentate Gyrus in the Hippocampus by the Chemokine Stromal Cell-Derived Factor 1 Alpha. *Journal of Neuroscience*, **28**, 8344-8353. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1670-08.2008>
- [21] Dziembowska, M., Tham, T.N., Lau, P., *et al.* (2005) A Role for CXCR4 Signaling in Survival and Migration of Neural and Oligodendrocyte Precursors. *Glia*, **50**, 258-269. <https://doi.org/10.1002/glia.20170>
- [22] Zhu, C., Yao, W.L., Tan, W., *et al.* (2017) SDF-1 and CXCR4 Play an Important Role in Adult SVZ Lineage Cell Proliferation and Differentiation. *Brain Research*, **1657**, 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.06.011>
- [23] Krathwohl, M.D. and Kaiser, J.L. (2004) Chemokines Promote Quiescence and Survival of Human Neural Progenitor Cells. *Stem Cells*, **22**, 109-118. <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-1-109>

- [24] Peng, H., Kolb, R., Kennedy, J.E., *et al.* (2007) Differential Expression of CXCL12 and CXCR4 during Human Fetal Neural Progenitor Cell Differentiation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **2**, 251-258. <https://doi.org/10.1007/s11481-007-9081-3>
- [25] Lounsbury, N. (2020) Advances in CXCR7 Modulators. *Pharmaceuticals (Basel)*, **13**, 33. <https://doi.org/10.3390/ph13020033>
- [26] Wang, C., Chen, W. and Shen, J. (2018) CXCR7 Targeting and Its Major Disease Relevance. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 641. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00641>
- [27] Zhu, Y. and Murakami, F. (2012) Chemokine CXCL12 and Its Receptors in the Developing Central Nervous System: Emerging Themes and Future Perspectives. *Developmental Neurobiology*, **72**, 1349-1362. <https://doi.org/10.1002/dneu.22041>
- [28] Liu, S., Jia, X., Li, C., *et al.* (2013) CXCR7 Silencing Attenuates Cell Adaptive Response to Stromal Cell Derived Factor 1 Alpha after Hypoxia. *PLoS ONE*, **8**, e55290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055290>
- [29] Sanchez-Alcaniz, J.A., Haeger, S., Mueller, W., *et al.* (2011) CXCR7 Controls Neuronal Migration by Regulating Chemokine Responsiveness. *Neuron*, **69**, 77-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.006>
- [30] Rajagopal, S., Kim, J., Ahn, S., *et al.* (2010) Beta-Arrestin But Not G Protein-Mediated Signaling by the “Decoy” Receptor CXCR7. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 628-632. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912852107>
- [31] Uto-Konomi, A., Mckibben, B., Wirtz, J., *et al.* (2013) CXCR7 Agonists Inhibit the Function of CXCL12 by Down-Regulation of CXCR4. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **431**, 772-776. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.032>
- [32] Chen, Q., Zhang, M., Li, Y., *et al.* (2015) CXCR7 Mediates Neural Progenitor Cells Migration to CXCL12 Independent of CXCR4. *Stem Cells*, **33**, 2574-2585. <https://doi.org/10.1002/stem.2022>
- [33] Wei, S.T., Huang, Y.C., Hsieh, M.L., *et al.* (2020) Atypical Chemokine Receptor ACKR3/CXCR7 Controls Postnatal Vasculogenesis and Arterial Specification by Mesenchymal Stem Cells via Notch Signaling. *Cell Death and Disease*, **11**, 307. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2512-2>