

CXCL9介导的炎症与免疫调控在血管衰老中的研究进展

唐安, 杜娟*

暨南大学珠海临床医学院(珠海市人民医院, 北京理工大学附属医院), 干部保健老年病科, 广东 珠海

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

血管衰老是老年心血管疾病发生发展的关键病理基础, 其核心驱动机制涉及慢性低度炎症与免疫稳态失衡。CXCL9作为一种受干扰素- γ (IFN- γ)调控的CXC亚家族趋化因子, 近年来被证实为连接炎症启动与免疫定向浸润的关键分子节点。本文系统综述CXCL9的生物学特性及其在血管衰老进程中的调控作用与临床意义。CXCL9通过与其特异性受体CXCR3结合, 激活下游PI3K-Akt、MAPK及NF- κ B等多条信号通路, 介导炎症信号放大与细胞功能紊乱。在衰老过程中, 血管组织内CXCL9呈异常高表达: 一方面通过放大促炎信号、抑制抗炎反应及诱发内皮功能障碍, 加剧局部炎症微环境紊乱; 另一方面通过特异性招募并激活Th1细胞、巨噬细胞等促炎性免疫细胞, 形成正反馈级联环路, 破坏M1/M2及Th1/Th2免疫平衡, 从而驱动血管壁结构与功能的退行性重塑。临床研究表明, CXCL9在动脉粥样硬化、高血压及血管源性认知障碍等多种老年血管疾病中表达上调, 其表达水平与血管僵硬、内皮功能损伤程度及不良预后显著相关, 提示其作为潜在诊断标志物与干预靶点的临床应用价值。本文亦系统梳理当前研究的局限性, 并从分子机制深入解析、临床转化路径探索及靶向干预策略开发等方面进行展望, 以期为深入理解血管衰老的免疫调控机制及研发相关防治新策略提供理论依据。

关键词

CXCL9, 血管衰老, 炎症, 免疫调控, 动脉粥样硬化

Research Advances on CXCL9-Mediated Inflammatory and Immune Regulation in Vascular Aging

An Tang, Juan Du*

Department of Cadre Health Care & Geriatrics, Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University (Zhuhai People's Hospital, Affiliated Hospital of Beijing Institute of Technology), Zhuhai Guangdong

*通讯作者。

Abstract

Vascular aging is a critical pathological basis for the onset and progression of age-related cardiovascular diseases, with its core driving mechanisms involving chronic low-grade inflammation and immune homeostasis imbalance. CXCL9, a CXC subfamily chemokine regulated by interferon-gamma (IFN- γ), has recently been identified as a key molecular node linking inflammatory initiation and directed immune infiltration. This article systematically reviews the biological characteristics of CXCL9 and its regulatory role and clinical significance in vascular aging. By binding to its specific receptor CXCR3, CXCL9 activates downstream signaling pathways, such as PI3K-Akt, MAPK, and NF- κ B, mediating inflammatory signal amplification and cellular dysfunction. During aging, CXCL9 is abnormally upregulated in vascular tissues: on one hand, it exacerbates local inflammatory micro-environment disturbances by amplifying pro-inflammatory signals, suppressing anti-inflammatory responses, and inducing endothelial dysfunction; on the other hand, it specifically recruits and activates pro-inflammatory immune cells, such as Th1 cells and macrophages, forming a positive feedback cascade that disrupts M1/M2 and Th1/Th2 immune balance, thereby driving degenerative remodeling of vascular structure and function. Clinical studies have shown that CXCL9 expression is upregulated in various age-related vascular diseases, including atherosclerosis, hypertension, and vascular cognitive impairment, and its expression levels are significantly correlated with vascular stiffness, degree of endothelial dysfunction, and poor prognosis, suggesting its potential clinical value as a diagnostic biomarker and therapeutic target. This article also systematically summarizes the limitations of current research and provides perspectives on future directions, including in-depth exploration of molecular mechanisms, clinical translation pathways, and development of targeted intervention strategies, aiming to provide a theoretical basis for further understanding the immune regulatory mechanisms of vascular aging and for developing novel preventive and therapeutic approaches.

Keywords

CXCL9, Vascular Aging, Inflammation, Immune Regulation, Atherosclerosis

Copyright © 2026 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

血管衰老是机体衰老过程中血管结构与功能发生的进行性、不可逆性退行性重塑,其形态学特征包括内皮细胞损伤脱落、平滑肌细胞异常增殖与钙化、胶原纤维过度沉积、内膜及中膜弥漫性增厚与管腔狭窄;功能学特征则表现为血管弹性下降、僵硬增加、内皮功能紊乱、血流动力学异常及修复能力减退[1]-[3]。作为动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心血管疾病的重要危险因素,血管衰老显著升高老年群体心血管事件发生率与死亡率[4]。其调控机制极为复杂,涉及炎症反应、免疫紊乱、氧化应激、线粒体功能障碍等多通路协同,其中慢性炎症与氧化应激的交互作用尤为关键,但具体调控网络尚未完全阐明[5]。因此,探寻血管衰老的关键分子靶点及高效干预策略,已成为老年心血管疾病领域的研究热点。

慢性低度炎症是血管衰老的核心特征,表现为随增龄出现的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等炎症因子持续高表达、免疫细胞异常浸润及免疫功能稳态失衡,被多项研究证实为驱动血管退行

性改变的关键诱因[1]。血管内皮细胞、平滑肌细胞衰老后大量释放炎症介质与衰老相关分泌表型分子, 特异性招募免疫细胞向血管壁浸润, 形成“炎症激活-细胞衰老-炎症放大”的恶性循环, 加速血管退行性重塑[1][3]。M1型巨噬细胞释放 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子加剧血管损伤[6], M2型巨噬细胞分泌白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子参与组织修复, 二者表型转化失衡打破炎症稳态[7]; 同时, Th1/Th2 细胞因子比例失调、调节性 T 细胞(Treg 细胞)数量减少及功能下降, 进一步紊乱血管局部免疫微环境, 加重内皮损伤与血管壁重塑[8]。NF- κ B、TNF- α /TGF- β 等是调控血管衰老的炎症-免疫信号通路, 其持续激活放大炎症反应、加速细胞衰老[9]。趋化因子作为连接炎症启动与免疫定向浸润的关键介导分子, 其在血管衰老中的调控作用近年渐成研究热点, 为深入探索分子机制与挖掘调控靶点提供了重要切入点。

CXCL9 又称 γ 干扰素诱导的单核细胞因子(MIG), 归属于 CXC 亚族趋化因子, 其表达主要受 IFN- γ 调控, 可由巨噬细胞、T 细胞、血管内皮细胞等分泌。该因子与特异性受体 CXCR3 结合后启动下游信号通路, 参与调控免疫细胞迁移、炎症应答及肿瘤发生发展等多种生理与病理过程[8]。CXCL9 的生物学功能具有趋化性, 通过浓度梯度特异性招募表达 CXCR3 的 Th1 细胞、细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞等向炎症或损伤微环境浸润, 参与免疫应答启动[10]-[12], 近年临床及基础研究表明, CXCL9 在衰老人群外周血及衰老血管组织(如颈动脉斑块)中呈异常高表达, 其水平与血管僵硬、内皮功能损伤等核心指标呈显著正相关[13], 且作为炎性衰老“时钟”iAge 的最强贡献者, 可抑制血管功能, 提示其可能通过介导炎症与免疫调控参与血管衰老及相关微血管功能紊乱, 成为调控血管衰老的关键候选分子[14]。

鉴于 CXCL9 在炎症-免疫调控中的重要作用及其与血管衰老的密切关联, 本文旨在系统梳理 CXCL9 的生物学特性、血管衰老的核心特征及炎症-免疫调控机制, 重点总结 CXCL9 介导炎症反应、调控免疫细胞浸润与活化参与血管衰老的具体分子机制, 概述其在血管衰老相关疾病中的研究现状, 分析当前研究不足并展望未来方向, 为血管衰老相关疾病的基础研究与临床干预提供科学参考。

2. CXCL9 的生物学特性

2.1. 分子结构与表达调控

CXCL9 基因定位于人类染色体 4q21, 其核心结构域为 CXC 结构域, 该结构域是与受体 CXCR3 结合的关键位点, 直接决定了 CXCL9 的趋化功能与信号传导能力[15]。CXCL9 的表达受多种因素调控, 炎症因子(如 IFN- γ 、TNF- α)、免疫刺激及氧化应激是主要诱导因素, 其中 IFN- γ /JAK-STAT 通路是调控其表达的核心信号通路[16]: IFN- γ 与受体结合后激活 JAK 激酶, 进而磷酸化 STAT1 蛋白, 磷酸化后的 STAT1 入核并特异性结合 CXCL9 基因的启动子区, 最终促进其转录表达[17][18]。此外, 部分抗炎因子(如 IL-10)可通过间接方式负向调控 CXCL9 的表达, 以维持炎症稳态, 避免过度炎症反应对血管组织造成损伤[19]。

2.2. 受体 CXCR3 及其信号传导机制

CXCR3 作为 CXCL9 的特异性受体, 隶属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族, 其主要亚型 CXCR3A 与 CXCR3B 在表达分布及生物学功能上存在显著差异[10]。其中, CXCR3A 主要介导细胞趋化与增殖; 而 CXCR3B 主要表达于血管平滑肌细胞和血管内皮细胞表面(表 1), 可诱导细胞凋亡、抑制迁移, 且能额外结合血小板来源因子 CXCL4, 发挥与 CXCR3A 相反的功能[20]。CXCL9 与 CXCR3 结合后, 可直接或间接激活下游 PI3K-Akt、MAPK 及 NF- κ B 等核心信号通路[21][22]。具体而言, PI3K-Akt 通路调控血管细胞的增殖、凋亡与迁移, 对维持血管细胞正常生理功能至关重要[22]; MAPK 通路中的 p38 与 ERK1/2 亚型激活后, 可促进 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放, 进而放大局部炎症反应[23]; NF- κ B 通路作为炎症反应

的核心调控通路, 其激活可显著促进炎症因子的转录表达, 加剧血管局部炎症微环境的紊乱[15][17]。上述三条信号通路相互协同, 共同介导了 CXCL9 对血管衰老的调控作用。

Table 1. Cellular sources of CXCL9 and cells expressing CXCR3 isoforms

表 1. CXCL9 的细胞来源与 CXCR3 亚型表达细胞

分类	具体细胞类型
CXCL9 来源细胞	血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、T 细胞
CXCR3A 阳性细胞	Th1 细胞、细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞
CXCR3B 阳性细胞	血管内皮细胞、血管平滑肌细胞

3. 血管衰老与炎症 - 免疫调控机制

3.1. 形态与功能特征

血管衰老以血管壁的退行性重塑为核心形态学特征。具体表现为: 内皮细胞发生损伤并丧失稳态维持能力, 其屏障功能因内皮糖萼变薄、细胞间连接紊乱而受损[1]; 血管平滑肌细胞出现异常增殖、收缩型向合成型的表型转化及钙化, 直接造成血管壁增厚与弹性减退[3]; 胶原纤维的过度沉积逐步取代了弹性纤维, 而弹性纤维自身的断裂与交联异常进一步加剧血管僵硬, 最终引发血管壁弥漫性增厚、管腔狭窄及结构完整性破坏[24]。这种形态学上的病理改变与功能学异常相互协同, 共同加速衰老进程。一方面, 内皮细胞一氧化氮(NO)生物利用度降低等平衡失调因素, 引致血管舒张功能障碍[1]; 另一方面, 血管顺应性下降导致血流阻力升高、动力学紊乱, 加重了心脏后负荷[3]。此外, 血管修复能力的显著减退使其无法有效修复损伤组织, 这一现象与衰老相关的血管新生能力受损及衰老细胞累积密切相关[1]。

3.2. 炎症微环境紊乱

炎症反应是驱动血管衰老进程的核心病理枢纽, 其本质为增龄相关的慢性低度炎症状态, 特征性表现为 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子的持续性异常上调[1][5]。在衰老进程中, 血管壁固有细胞(包括内皮细胞与血管平滑肌细胞)持续释放 TNF- α 、IL-6 及基质金属蛋白酶(MMPs)等炎性介质, 通过趋化作用特异性招募巨噬细胞与 T 淋巴细胞向血管壁浸润; 这些浸润的免疫细胞进一步分泌促炎因子, 从而形成并放大“炎症 - 衰老”的级联恶性循环[3]。作为另一关键调控因素, 氧化应激可通过诱导血管细胞早衰及促炎因子的过度释放, 显著加剧局部炎症微环境的稳态失衡[3][4]。这种紊乱的炎症微环境可直接损害内皮屏障功能、加速血管平滑肌细胞钙化进程并诱导血管细胞异常凋亡, 最终推动血管壁结构与生理功能发生不可逆的退行性重塑[1][3]。

3.3. 免疫细胞在血管衰老中的调控作用

巨噬细胞是血管衰老免疫调控过程中的核心效应细胞[25]。其中 M1 型巨噬细胞可通过释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子直接介导血管细胞损伤, 同时分泌 MMPs 降解细胞外基质, 加速血管结构破坏[26]; M2 型巨噬细胞则可通过分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子, 发挥组织修复及炎症抑制作用, 维持血管微环境稳定[27]。在衰老进程中, 巨噬细胞 M1/M2 表型平衡发生紊乱, 促炎表型(M1 型)占主导地位, 进而加速血管损伤及病理性重塑进程[28]。T 淋巴细胞亚群在血管衰老的免疫调控中同样发挥关键调控作用: Th1 细胞可分泌 IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子, 不仅可激活巨噬细胞, 还能增强其杀伤活性, 放大炎症反应[29]; Th2 细胞则通过分泌白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)参与抗炎调控, 拮抗促炎反应[26]; Treg 细胞可通过分泌 IL-10、TGF- β 及细胞接触依赖机制, 抑制效应 T 细胞的活化与功能, 维持机

体免疫耐受及血管免疫稳态[30]。衰老状态下, Th1/Th2 亚群平衡向促炎方向偏移, 同时 Treg 细胞数量减少、功能减退, 打破机体免疫稳态, 进一步加剧血管衰老[31]。此外, 树突状细胞、中性粒细胞等免疫细胞也可通过抗原提呈、释放炎症介质等方式, 参与血管衰老的免疫调控过程[32]。

3.4. 炎症 - 免疫调控与血管衰老相关疾病的关联

炎症 - 免疫紊乱介导的血管衰老是多种老年心血管疾病及其并发症的共同病理生理基础[5]。在动脉粥样硬化中, 该紊乱促进血管壁脂质沉积、泡沫细胞形成, 加速斑块发生发展、增加易损性并诱导破裂, 升高急性心血管事件风险[1]。在高血压中, 炎症 - 免疫紊乱直接损伤内皮依赖性舒张功能, 促进平滑肌细胞异常增殖与胶原沉积, 引发血管壁增厚及重构, 致血管僵硬增加、血压持续升高, 并加剧心、脑、肾等靶器官损伤[3][4]。在血管源性认知障碍中, 脑血管衰老与重构致脑血流灌注不足、血脑屏障完整性破坏, 加剧神经细胞凋亡及突触损伤, 损害认知功能[33]。此外, 炎症 - 免疫紊乱还通过调控血管衰老参与糖尿病血管并发症(如肾病、视网膜病变)、老年心力衰竭等疾病的发生与进展[34][35]。明确上述内在关联, 可进一步凸显 CXCL9 介导炎症 - 免疫调控研究的临床价值, 为此类疾病的早期预防与精准干预提供新思路与潜在靶点。

4. CXCL9 介导的炎症与免疫调控在血管衰老中的作用机制

4.1. CXCL9 在衰老血管组织中的表达变化

多项研究表明, CXCL9 在衰老血管组织中呈异常高表达, 其水平与血管衰老程度显著正相关, 提示其参与血管衰老调控进程[14]。临床研究中, 衰老人群外周血及主动脉、冠状动脉、颈动脉等衰老血管组织 CXCL9 表达均显著升高, 且表达量与血管僵硬增加、内皮功能损伤等核心指标明显正相关, 提示其可作为评估血管衰老程度的潜在分子标志物[13][14][36]。动物实验中, 老年小鼠、ApoE^{-/-}动脉粥样硬化模型小鼠、D-半乳糖诱导衰老模型小鼠等血管衰老相关模型的血管组织及微血管中 CXCL9 表达显著上调[37]; 敲除 CXCL9 基因后, 小鼠血管衰老相关表型(血管僵硬增加、内皮功能紊乱、微血管代谢异常)明显缓解[14][38]。细胞实验中, 血管内皮细胞、平滑肌细胞经体外衰老诱导后, CXCL9 转录及蛋白表达水平显著升高; 氧化应激刺激、炎症因子(IFN- γ 、TNF- α)处理可进一步显著诱导其表达, 提示 CXCL9 表达上调是血管衰老进程中的重要分子事件, 介导衰老相关的血管细胞功能异常[14][36][39](表 2)。

Table 2. Pathological effects mediated by CXCL9 in vascular aging

表 2. 血管衰老中 CXCL9 介导的病理效应

病理过程	调控机制
内皮功能障碍	激活促炎信号通路, 抑制内皮型一氧化氮合酶活性
平滑肌表型转换	诱导血管平滑肌细胞异常转化, 促进其增殖、迁移与钙化, 介导血管壁炎症及重塑
动脉粥样斑块进展	募集免疫细胞并促其促炎极化, 放大炎症环路, 加速斑块易损化进程

4.2. 通过调控炎症反应参与血管衰老的机制

CXCL9 主要经由放大促炎信号、抑制抗炎反应及调控血管功能相关介质分泌三条核心途径介导炎症微环境失衡, 并最终参与调控血管衰老进程。放大促炎信号: CXCL9 与 CXCR3 结合后, 可激活 NF- κ B、MAPK (p38、ERK1/2)等经典促炎信号通路, 进而诱导血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞)与免疫细胞(巨噬细胞、T 细胞)释放 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子, 恶化局部炎症微环境稳态, 加速血管细胞衰老进程及血管结构损伤[39]-[41](表 2)。抑制抗炎反应: 表现为 IL-10/TGF- β 的高水平与 CXCL9 的低水平

相关, 而 CXCL9 的高水平则能够破坏血管局部炎症平衡, 导致微环境向促炎表型偏移, 最终驱动血管衰老进程[42] [43]。调控血管功能相关介质分泌: CXCL9 可通过直接或间接方式调控 MMPs、乙酰胆碱等血管功能关键介质的表达: 一方面 CXCL9 直接参与 MMPs 等促血管硬化基因的转录调控, 引发双重血管功能障碍, CXCL9 处理可显著损伤小鼠胸主动脉环对乙酰胆碱的内皮依赖性舒张反应, 表明其能够诱发血管内皮依赖性舒张功能障碍[14], 另一方面 CXCL9 处理可导致微血管内皮细胞线粒体氧化磷酸化受损、能量代谢障碍, 进而促进血管壁肥厚及僵硬度升高[38]。CXCL9 通过上述机制破坏炎症平衡、调控 MMPs 等促僵硬介质表达、损伤内皮舒张功能、诱导代谢紊乱, 最终驱动了血管衰老的发生与发展的进程。

4.3. 通过调控免疫细胞浸润与活化参与血管衰老的机制

CXCL9 作为趋化因子 CXC 亚家族的成员, 其核心生物学功能在于通过与特异性受体 CXCR3 结合, 定向招募表达 CXCR3 的免疫细胞向炎症或损伤部位浸润[10]-[12]。在血管衰老进程中, 衰老血管组织及微环境中异常高表达的 CXCL9 形成浓度梯度, 特异性募集 Th1 细胞、细胞毒性 T 细胞及巨噬细胞向血管壁迁移浸润[10]-[12]。浸润的免疫细胞被局部微环境激活后, 进一步释放 IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子, 不仅放大局部炎症反应, 还可正反馈诱导血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞)及免疫细胞自身持续分泌 CXCL9, 形成“CXCL9 高表达 - 免疫细胞浸润 - 促炎因子释放 - CXCL9 进一步上调”的级联放大环路, 持续恶化血管局部免疫微环境[14] [39]-[41]。此外, CXCL9 介导的免疫细胞浸润可导致巨噬细胞 M1/M2 极化失衡, 促炎型 M1 巨噬细胞占比增加, 释放更多 IL-1 β 、MMPs 等介质加剧血管结构破坏[26]-[28]; 同时, Th1/Th2 亚群平衡向促炎方向偏移, Treg 数量减少及功能抑制, 进一步打破血管局部免疫耐受稳态[31]。通过上述调控免疫细胞定向浸润、活化及表型转化的机制, CXCL9 持续驱动血管壁炎症放大与免疫稳态失衡, 最终加速血管衰老进程。

4.4. 下游靶点与信号网络

CXCL9 通过与特异性受体 CXCR3 (主要为 CXCR3A 及表达于血管细胞的 CXCR3B 亚型)结合, 启动下游多条信号通路的级联激活, 进而调控血管衰老相关靶基因的表达[10] [20]。具体而言, CXCL9/CXCR3 轴可激活 PI3K-Akt 通路, 参与调控血管内皮细胞与平滑肌细胞的增殖、凋亡及迁移, 影响血管结构稳态[22]; 激活 MAPK 通路(包括 p38 和 ERK1/2), 促进 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的转录与释放, 放大局部炎症反应[23]; 激活 NF- κ B 通路, 作为炎症反应的核心调控枢纽, 进一步上调多种促炎介质及黏附分子的表达, 加剧血管微环境紊乱[44] [45]。上述信号通路相互交叉对话, 共同调控下游效应靶点: 一方面直接上调 MMPs 的表达与活性, 促进细胞外基质降解及血管壁重塑[14] [38]; 另一方面诱导线粒体氧化磷酸化功能障碍及能量代谢紊乱, 介导微血管内皮细胞损伤[38]; 同时通过影响内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性及乙酰胆碱诱导的内皮依赖性舒张反应, 参与调控血管舒张功能[14]。通过这一复杂的信号网络, CXCL9 将胞外刺激转化为胞内级联反应, 系统调控血管细胞功能、炎症状态及代谢稳态, 最终驱动血管衰老进程[14] [38]-[41]。

5. CXCL9 在血管衰老相关疾病中的研究现状

5.1. 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化被认为是血管衰老相关的核心退行性心血管疾病, 近年来研究表明, CXCL9 在其发生与演进过程中发挥着关键的调控作用[1]。在表达分布方面, CXCL9 在冠状动脉、颈动脉等主要动脉的粥样硬化斑块中呈现显著高表达, 阳性信号主要定位于斑块内浸润的巨噬细胞、T 细胞, 以及斑块周围的

血管内皮细胞和平滑肌细胞。其蛋白表达水平与斑块的严重程度(包括斑块面积及血管狭窄程度)呈显著正相关[13] [14] [36]。在作用机制上, CXCL9 通过介导炎症与免疫调控过程, 促进斑块的发生、进展及不稳定化: 一方面, 它通过趋化作用引导促炎性免疫细胞定向浸润至斑块局部, 放大局部炎症反应[46] [47]; 另一方面, CXCL9 通过趋化促炎免疫细胞在斑块局部浸润, 并上调基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 的表达, 加速纤维帽降解, 从而促进斑块的不稳定化及坏死核心的进展[14] [38] (表 2)。临床研究方面, 多项前瞻性研究提示, 外周血 CXCL9 水平可作为评估动脉粥样硬化严重程度的潜在无创生物标志物, 其水平升高与患者不良心血管预后(如心梗、脑梗复发)密切相关, 表明 CXCL9 可能成为动脉粥样硬化早期诊断与预后评估的新型分子靶点[47] [48]。

5.2. 高血压

高血压是老年人群常见原发性心血管疾病, 其发生发展与血管衰老、炎症-免疫紊乱密切相关, CXCL9 的核心调控作用渐受关注。临床研究中, 老年原发性高血压患者靶器官(如血管壁、肾脏)中 CXCL9 表达水平显著升高, 且其表达程度与内皮功能损伤程度呈正相关, 提示 CXCL9 参与高血压的发生启动及病情进展[49]。作用机制方面, CXCL9 主要通过特异性损伤血管内皮功能、促进平滑肌细胞异常增殖与胶原沉积、诱导血管壁增厚, 导致血管僵硬增加、外周阻力异常升高, 进而参与高血压发生发展[14] [38]; 此外, CXCL9 介导的持续性炎症-免疫紊乱可进一步加剧高血压相关靶器官(心、脑、肾)损伤, 表现为心肌纤维化、脑灌注不足及肾功能损伤[49]。提示 CXCL9 可能成为高血压靶向治疗的新候选分子, 但目前临床干预研究仍较缺乏, 其临床转化价值有待进一步探索。

5.3. 其他血管衰老相关疾病

除动脉粥样硬化、高血压外, CXCL9 还与多种血管衰老相关疾病密切相关。血管源性认知障碍: CXCL9 在衰老脑血管组织及血脑屏障周围呈显著高表达, 通过介导局部炎症-免疫紊乱, 破坏血脑屏障完整性、减少脑血流灌注, 加剧神经细胞凋亡及突触损伤, 进而损害学习、记忆等认知功能, 其表达水平与认知功能障碍严重程度呈正相关[50]-[52]。糖尿病血管并发症(如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变): CXCL9 通过介导慢性炎症反应、损伤血管内皮完整性, 加速血管衰老进程, 促进并发症发生与进展; 临床研究显示, 外周血 CXCL9 水平与 2 型糖尿病患者的主要不良心血管事件(MACE)风险显著相关, MACE 包含心力衰竭, 提示 CXCL9 可能与心力衰竭的不良预后存在关联[53] [54]。然而, CXCL9 是否通过加剧血管炎症与血管衰老、影响血管顺应性及心脏收缩功能等机制参与心力衰竭的发生发展, 以及其与心力衰竭患者 NYHA 分级的关系, 目前尚缺乏直接研究证据, 需进一步探索。

5.4. 作为诊断与预后标志物的潜在价值

CXCL9 在多种血管衰老相关疾病中展现出作为诊断与预后生物标志物的潜在价值。在动脉粥样硬化方面, 多项临床研究提示, 外周血 CXCL9 水平可作为评估动脉粥样硬化严重程度的潜在无创生物标志物, 其水平升高与患者不良心血管预后(如心梗、脑梗复发)密切相关, 表明 CXCL9 可能成为动脉粥样硬化早期诊断与预后评估的新型分子靶点[47] [48]。在高血压领域, 临床研究发现老年原发性高血压患者靶器官(如血管壁、肾脏)中 CXCL9 表达水平显著升高, 且其表达程度与内皮功能损伤程度呈正相关[49]。此外, CXCL9 在老年人群外周血及衰老血管组织(如主动脉、冠状动脉、颈动脉)中呈异常高表达, 其表达量与血管僵硬增加、内皮功能损伤等核心指标呈显著正相关, 提示其可作为评估血管衰老程度的潜在分子标志物[13] [14] [36]。在血管源性认知障碍中, CXCL9 表达水平与认知功能障碍严重程度呈正相关[50]-[52]。对于糖尿病血管并发症, 临床研究显示外周血 CXCL9 水平与 2 型糖尿病患者的主要不良心血管事件(MACE)风险显著相关, 提示 CXCL9 可能与心力衰竭的不良预后存在关联[53] [54]。综上所述,

CXCL9 在多种血管衰老相关疾病中与疾病严重程度及不良预后密切相关, 具有作为诊断与预后生物标志物的潜在临床应用价值。

6. CXCL9 与 CXCL10/CXCL11 在 CXCR3 轴中的冗余与差异及可检验假设

6.1. 冗余和差异性特征

CXCL9、CXCL10、CXCL11 同属 CXC 亚族趋化因子, 均以 CXCR3 为特异性受体, 构成 CXCR3 轴的核心配体网络[55] [56]。三者血管衰老的炎症 - 免疫调控中存在一定功能冗余, 但基于各自表达调控特征与生物学功能侧重, 又存在显著差异, 这种冗余与差异为解析血管衰老的精准调控机制提供了重要切入点。三者的功能冗余主要体现在核心信号通路与整体调控方向上: 均能与 CXCR3 (CXCR3A/CXCR3B) 结合, 激活下游 PI3K-Akt、MAPK、NF- κ B 等核心信号通路[22] [23] [57], 介导免疫细胞的定向趋化与活化, 促进促炎因子(TNF- α , IL-6, IL-1 β)释放[10] [58] [59], 参与炎症微环境紊乱的调控, 在血管衰老及相关疾病(如动脉粥样硬化)中均呈现异常高表达, 共同推动血管退行性重塑进程。这种冗余性可能是机体应对炎症刺激的代偿机制, 即单一配体缺失时, 其他配体可通过相似的信号传导部分弥补其功能, 维持炎症 - 免疫调控的连续性。三者的差异主要集中在表达调控、细胞来源侧重及功能特异性上: 其一, 表达调控存在差异, CXCL9 的表达主要受 IFN- γ 调控, 核心依赖 IFN- γ /JAK-STAT 通路, 而 CXCL10、CXCL11 除受 IFN- γ 调控外, 还可被 TNF- α 等其他炎症因子诱导, 调控通路更具多样性[60] [61]; 其二, 细胞来源存在细微差异, CXCL9 可由血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、T 细胞共同分泌, 而 CXCL10、CXCL11 在免疫细胞中的分泌占比更高[11] [62], 血管壁固有细胞(内皮、平滑肌细胞)的分泌能力相对较弱[63]; 其三, 功能特异性不同, 现有研究提示 CXCL9 是炎症衰老“时钟”iAge 的最强贡献者, 与血管硬度、内皮功能损伤的相关性最显著, 且在斑块易损化调控中(上调 MMP9、降解纤维帽)发挥关键作用[14], 而 CXCL10、CXCL11 更侧重免疫细胞的精准招募与活化, 对血管细胞代谢紊乱的调控作用较弱[63] [64]。

6.2. 可检验假设

基于上述冗余与差异特征, 结合现有研究空白, 提出以下 2 个可检验假设, 为后续研究提供明确方向。假设 1: 在血管内皮细胞衰老进程中, CXCL9 对内皮功能障碍的调控具有不可替代性, 敲除 CXCL9 基因后, CXCL10/CXCL11 无法代偿其对 eNOS 活性、内皮依赖性舒张功能及线粒体氧化磷酸化的损伤效应。该假设可通过 D-半乳糖诱导衰老小鼠模型, 分别构建 CXCL9 敲除、CXCL10 敲除、CXCL11 敲除及三者双敲除模型, 检测各组小鼠血管内皮舒张功能、eNOS 活性及线粒体代谢相关指标, 对比分析单一配体缺失后的功能代偿情况, 验证 CXCL9 在血管内皮衰老中的特异性作用。假设 2: 在动脉粥样硬化斑块易损化过程中, CXCL9 可特异性上调 MMP9 的表达与活性, 而 CXCL10/CXCL11 无此调控效应, 即 CXCL9 是斑块纤维帽降解、坏死核心进展的关键调控因子, 其功能无法被 CXCL10/CXCL11 替代。该假设可通过 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化模型小鼠, 分别给予 CXCL9、CXCL10、CXCL11 重组蛋白干预, 检测斑块内 MMP9 表达水平、纤维帽厚度及坏死核心面积, 同时通过体外巨噬细胞培养, 验证不同配体对 MMP9 转录及活性的调控差异, 明确 CXCL9 在斑块易损化中的特异性功能。上述假设均具有明确的可操作性与针对性, 可填补当前研究中 CXCL9 与同家族配体功能对比的空白, 为血管衰老相关疾病的精准靶向干预提供更精准的理论依据。

7. 研究不足与未来展望

7.1. 当前研究存在的不足

尽管现有研究揭示了 CXCL9 在血管衰老进程中的异常表达及其与临床指标的显著相关性, 但当前

领域仍存在若干关键问题亟待澄清。首先, 在机制层面, CXCL9/CXCR3 轴如何整合炎症信号、免疫细胞招募与血管细胞功能紊乱的时空交互网络尚未被系统阐明, 多数研究集中于单一细胞类型或通路的描述, 缺乏对多细胞间对话及信号通路交叉调控的整体认知。其次, 在细胞来源与效应靶点的异质性方面, 血管微环境中不同细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、T 细胞)分泌 CXCL9 的贡献比例及其自分泌与旁分泌效应的相对重要性仍不明确, 且 CXCR3 不同亚型(CXCR3A 与 CXCR3B)在血管衰老进程中的差异化功能尚缺乏系统解析。此外, 现有证据多来自临床关联分析与体外细胞实验, 基因敲除或过表达动物模型的应用仍显不足, 尤其缺乏血管组织特异性干预 CXCL9 功能的研究, 难以明确其在血管衰老进程中的直接因果作用。最后, 临床转化研究尚处于初步探索阶段, CXCL9 作为干预靶点的可行性、安全性及有效性与现有心血管药物的协同效应均缺乏循证医学证据支持。

7.2. 未来研究方向

基于上述研究空白, 未来研究应着力于多维度拓展与深化 CXCL9 在血管衰老中的调控机制及临床转化价值。在机制解析层面, 应结合单细胞测序、空间转录组学等前沿技术, 系统描绘衰老血管组织中 CXCL9 及其受体 CXCR3 的细胞来源图谱, 精准解析不同细胞亚群间的配受体互作网络, 阐明 CXCL9 介导的炎症-免疫级联放大的时空动态规律。同时, 需构建血管内皮细胞或平滑肌细胞特异性 CXCL9 或 CXCR3 条件性敲除小鼠模型, 结合多组学分析与功能验证, 明确 CXCL9 驱动血管衰老的直接因果效应及其关键下游信号节点。在干预策略探索方面, 可研发靶向 CXCL9/CXCR3 轴的中和抗体、小分子抑制剂或基因编辑工具, 在多种血管衰老相关疾病动物模型中系统评估其改善血管功能、延缓衰老表型的疗效与安全性。此外, 开展大规模、多中心、前瞻性临床队列研究, 动态监测外周血及血管组织 CXCL9 水平与血管功能指标、衰老相关终点事件的纵向关联, 有助于确立其作为血管衰老新型生物标志物的临床应用价值, 并为后续靶向干预的临床转化奠定理论基础。

8. 总结

CXCL9 作为趋化因子 CXC 亚家族的关键成员, 通过与特异性受体 CXCR3 结合, 在血管衰老进程中发挥着连接炎症启动与免疫定向浸润的核心桥梁作用。衰老血管组织中 CXCL9 的异常高表达可通过放大促炎信号、破坏免疫稳态、招募并激活促炎性免疫细胞、诱导血管内皮功能障碍及代谢紊乱等多重机制, 系统性驱动血管壁结构与功能的退行性重塑, 最终参与动脉粥样硬化、高血压、血管源性认知障碍等多种老年心血管疾病的发生与发展。尽管当前研究在机制深度、细胞异质性与临床转化层面仍存在诸多局限, 但随着单细胞技术、基因编辑工具及临床队列研究的深入应用, CXCL9/CXCR3 轴有望成为解析血管衰老调控网络的关键突破口, 并为衰老相关心血管疾病的早期预警、精准分型与靶向干预提供新的理论依据与候选策略。

参考文献

- [1] Donato, A.J., Machin, D.R. and Lesniewski, L.A. (2018) Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circulation Research*, **123**, 825-848. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312563>
- [2] 中华医学会老年医学分会心血管学组. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018) [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2019, 6(1): 1-8.
- [3] Ungvari, Z., Tarantini, S., Sorond, F., Merkely, B. and Csiszar, A. (2020) Mechanisms of Vascular Aging, a Geroscience Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 931-941. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.061>
- [4] Lakatta, E.G. (2013) The Reality of Aging Viewed from the Arterial Wall. *Artery Research*, **7**, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2013.01.003>
- [5] He, Y., Chen, Y., Yao, L., Wang, J., Sha, X. and Wang, Y. (2022) The Inflamm-Aging Model Identifies Key Risk Factors

- in Atherosclerosis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 865827. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865827>
- [6] Theofilis, P., Oikonomou, E., Tsioufis, K. and Tousoulis, D. (2023) The Role of Macrophages in Atherosclerosis: Pathophysiologic Mechanisms and Treatment Considerations. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9568. <https://doi.org/10.3390/ijms24119568>
- [7] S. Antonopoulos, A., Margaritis, M., Lee, R., Channon, K. and Antoniades, C. (2012) Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 1519-1530. <https://doi.org/10.2174/138161212799504803>
- [8] 韩淑芳, 李晓燕, 刘科卫, 等. 急性冠状动脉综合征患者外周血中辅助性 T 细胞亚群失衡促进血管内皮细胞的损伤作用[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(12): 1070-1073.
- [9] El Assar, M., Angulo, J. and Rodríguez-Mañías, L. (2013) Oxidative Stress and Vascular Inflammation in Aging. *Free Radical Biology and Medicine*, **65**, 380-401. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003>
- [10] Tokunaga, R., Zhang, W., Naseem, M., Puccini, A., Berger, M.D., Soni, S., et al. (2018) CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 Axis for Immune Activation—A Target for Novel Cancer Therapy. *Cancer Treatment Reviews*, **63**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.007>
- [11] Groom, J.R. and Luster, A.D. (2011) CXCR3 Ligands: Redundant, Collaborative and Antagonistic Functions. *Immunology & Cell Biology*, **89**, 207-215. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.158>
- [12] Faé, K.C., Palacios, S.A., Nogueira, L.G., Oshiro, S.E., Demarchi, L.M.F., Bilate, A.M.B., et al. (2013) CXCL9/Mig Mediates T Cells Recruitment to Valvular Tissue Lesions of Chronic Rheumatic Heart Disease Patients. *Inflammation*, **36**, 800-811. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9606-2>
- [13] Capri, M., Fronterre, S., Collura, S., Giampieri, E., Carrino, S., Feroldi, F.M., et al. (2024) Circulating CXCL9, Monocyte Percentage, Albumin, and C-Reactive Protein as a Potential, Non-Invasive, Molecular Signature of Carotid Artery Disease in 65+ Patients with Multimorbidity: A Pilot Study in Age.it. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1407396. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1407396>
- [14] Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K., Krejciova-Rajaniemi, Z., Grawe, A.P., Gao, T., et al. (2021) An Inflammatory Aging Clock (iAge) Based on Deep Learning Tracks Multimorbidity, Immunosenescence, Frailty and Cardiovascular Aging. *Nature Aging*, **1**, 598-615. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>
- [15] 路慧丽, 俞眉, 韩伟. 趋化因子 CXCL9/Mig 的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2006, 26(10): 59-63.
- [16] Liu, X., Yang, M., Xu, P., Du, M., Li, S., Shi, J., et al. (2024) Kynurenine-AhR Reduces T-Cell Infiltration and Induces a Delayed T-Cell Immune Response by Suppressing the STAT1-CXCL9/CXCL10 Axis in Tuberculosis. *Cellular & Molecular Immunology*, **21**, 1426-1440. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01230-1>
- [17] Hiroi, M. and Ohmori, Y. (2003) The Transcriptional Coactivator CREB-Binding Protein Cooperates with STAT1 and NF- κ B for Synergistic Transcriptional Activation of the CXC Ligand 9/Monokine Induced by Interferon- γ Gene. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 651-660. <https://doi.org/10.1074/jbc.m204544200>
- [18] Corbera-Bellalta, M., Planas-Rigol, E., Lozano, E., Terrades-García, N., Alba, M.A., Prieto-González, S., et al. (2016) Blocking Interferon Γ Reduces Expression of Chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and Decreases Macrophage Infiltration in *Ex Vivo* Cultured Arteries from Patients with Giant Cell Arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1177-1186. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208371>
- [19] Branchett, W.J., Stölting, H., Oliver, R.A., Walker, S.A., Puttur, F., Gregory, L.G., et al. (2020) A T Cell-Myeloid IL-10 Axis Regulates Pathogenic IFN- γ -Dependent Immunity in a Mouse Model of Type 2-Low Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 666-678.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.006>
- [20] Lasagni, L., Francalanci, M., Annunziato, F., Lazzeri, E., Giannini, S., Cosmi, L., et al. (2003) An Alternatively Spliced Variant of CXCR3 Mediates the Inhibition of Endothelial Cell Growth Induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and Acts as Functional Receptor for Platelet Factor 4. *The Journal of Experimental Medicine*, **197**, 1537-1549. <https://doi.org/10.1084/jem.20021897>
- [21] Billottet, C., Quemener, C. and Bikfalvi, A. (2013) CXCR3, a Double-Edged Sword in Tumor Progression and Angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1836**, 287-295. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.08.002>
- [22] Metzemaekers, M., Vanheule, V., Janssens, R., Struyf, S. and Proost, P. (2018) Overview of the Mechanisms That May Contribute to the Non-Redundant Activities of Interferon-Inducible CXC Chemokine Receptor 3 Ligands. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1970. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01970>
- [23] Vanden Berghe, W., Plaisance, S., Boone, E., De Bosscher, K., Schmitz, M.L., Fiers, W., et al. (1998) P38 and Extracellular Signal-Regulated Kinase Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways Are Required for Nuclear Factor- κ B P65 Transactivation Mediated by Tumor Necrosis Factor. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 3285-3290. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.6.3285>

- [24] Lakatta, E.G. (2003) Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. *Circulation*, **107**, 490-497. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048894.99865.02>
- [25] Frodermann, V. and Nahrendorf, M. (2018) Macrophages and Cardiovascular Health. *Physiological Reviews*, **98**, 2523-2569. <https://doi.org/10.1152/physrev.00068.2017>
- [26] Murray, P.J. and Wynn, T.A. (2011) Protective and Pathogenic Functions of Macrophage Subsets. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 723-737. <https://doi.org/10.1038/nri3073>
- [27] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>
- [28] Yang, S., Li, J., Chen, Y., Zhang, S., Feng, C., Hou, Z., *et al.* (2019) MicroRNA-216a Promotes M1 Macrophages Polarization and Atherosclerosis Progression by Activating Telomerase via the Smad3/NF- κ B Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1865**, 1772-1781. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.06.016>
- [29] Mosser, D.M. and Edwards, J.P. (2008) Exploring the Full Spectrum of Macrophage Activation. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 958-969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- [30] Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C.M. and Hafler, D.A. (2010) FOXP3+ Regulatory T Cells in the Human Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **10**, 490-500. <https://doi.org/10.1038/nri2785>
- [31] Gardner, E.M. and Murasko, D.M. (2002) Age-Related Changes in Type 1 and Type 2 Cytokine Production in Humans. *Biogerontology*, **3**, 271-290. <https://doi.org/10.1023/a:1020151401826>
- [32] Ranjit, S. and Dazhu, L. (2006) Potential Role of Dendritic Cells for Progression of Atherosclerotic Lesions. *Postgraduate Medical Journal*, **82**, 573-575. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036970>
- [33] van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C.L.H., *et al.* (2018) Vascular Cognitive Impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- [34] Ya, J. and Bayraktutan, U. (2023) Vascular Ageing: Mechanisms, Risk Factors, and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11538. <https://doi.org/10.3390/ijms241411538>
- [35] Shakeri, H., Lemmens, K., Gevaert, A.B., De Meyer, G.R.Y. and Segers, V.F.M. (2018) Cellular Senescence Links Aging and Diabetes in Cardiovascular Disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **315**, H448-H462. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00287.2018>
- [36] Hayderi, A., Kumawat, A.K., Shavva, V.S., Dreifaldt, M., Sigvant, B., Petri, M.H., *et al.* (2024) RSAD2 Is Abundant in Atherosclerotic Plaques and Promotes Interferon-Induced CXCR3-Chemokines in Human Smooth Muscle Cells. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 8196. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58592-9>
- [37] Trott, D.W., Lesniewski, L.A. and Donato, A.J. (2017) Selected Life-Extending Interventions Reduce Arterial CXCL10 and Macrophage Colony-Stimulating Factor in Aged Mouse Arteries. *Cytokine*, **96**, 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.03.008>
- [38] Fu, X., Zhao, Y., Cui, X., Huang, S., Lv, Y., Li, C., *et al.* (2025) Cxcl9 Modulates Aging Associated Microvascular Metabolic and Angiogenic Dysfunctions in Subcutaneous Adipose Tissue. *Angiogenesis*, **28**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s10456-025-09970-y>
- [39] Zernecke, A., Shagdarsuren, E. and Weber, C. (2008) Chemokines in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 1897-1908. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.161174>
- [40] Satarkar, D. and Patra, C. (2022) Evolution, Expression and Functional Analysis of CXCR3 in Neuronal and Cardiovascular Diseases: A Narrative Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 882017. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.882017>
- [41] Okamoto, Y., Folco, E.J., Minami, M., Wara, A.K., Feinberg, M.W., Sukhova, G.K., *et al.* (2008) Adiponectin Inhibits the Production of CXC Receptor 3 Chemokine Ligands in Macrophages and Reduces T-Lymphocyte Recruitment in Atherogenesis. *Circulation Research*, **102**, 218-225. <https://doi.org/10.1161/circresaha.107.164988>
- [42] Li, M., He, L., Zhu, J., Zhang, P. and Liang, S. (2022) Targeting Tumor-Associated Macrophages for Cancer Treatment. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00823-5>
- [43] Zamiri, K., Kesari, S., Paul, K., Hwang, S.H., Hammock, B., Kaczor-Urbanowicz, K.E., *et al.* (2023) Therapy of Auto-immune Inflammation in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis: Dimethyl Fumarate and H-151 Downregulate Inflammatory Cytokines in the cGAS-STING Pathway. *The FASEB Journal*, **37**, e23068. <https://doi.org/10.1096/fj.202300573r>
- [44] Harry, B.L., Sanders, J.M., Feaver, R.E., Lansey, M., Deem, T.L., Zarbock, A., *et al.* (2008) Endothelial Cell PECAM-1 Promotes Atherosclerotic Lesions in Areas of Disturbed Flow in ApoE-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 2003-2008. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.164707>
- [45] Libby, P. (2012) Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179705>

- [46] Chmielewski, S., Olejnik, A., Sikorski, K., Pelisek, J., Błaszczyk, K., Aoqui, C., *et al.* (2014) Stat1-Dependent Signal Integration between IFN γ and TLR4 in Vascular Cells Reflect Pro-Atherogenic Responses in Human Atherosclerosis. *PLOS ONE*, **9**, e113318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113318>
- [47] Wu, X., Yuan, C., Pan, J., Zhou, Y., Pan, X., Kang, J., *et al.* (2024) CXCL9, IL2RB, and SPPI, Potential Diagnostic Biomarkers in the Co-Morbidity Pattern of Atherosclerosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 16364. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66287-4>
- [48] Yang, D., Liu, M., Khasiyev, F., Rundek, T., Del Brutto, V.J., Cheung, K., *et al.* (2023) Immune Markers Are Associated with Asymptomatic Intracranial Large Artery Stenosis and Future Vascular Events in NOMAS. *Stroke*, **54**, 3030-3037. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.044237>
- [49] Mikolajczyk, T.P., Szczepaniak, P., Vidler, F., Maffia, P., Graham, G.J. and Guzik, T.J. (2021) Role of Inflammatory Chemokines in Hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*, **223**, Article ID: 107799. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107799>
- [50] Elkind, M.S.V., Moon, M., Rundek, T., Wright, C.B., Cheung, K., Sacco, R.L., *et al.* (2021) Immune Markers Are Associated with Cognitive Performance in a Multiethnic Cohort: The Northern Manhattan Study. *Brain, Behavior, and Immunity*, **97**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.011>
- [51] Sheikh, M.A., Moon, M.P., Wright, C.B., Gutierrez, J., Liu, M., Rundek, T., *et al.* (2025) Association of a Multiplex Immune Marker Panel with Incident Cognitive Impairment and Dementia: The Northern Manhattan Study. *Brain, Behavior, & Immunity—Health*, **43**, Article ID: 100937. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100937>
- [52] Zhou, F., Sun, Y., Xie, X. and Zhao, Y. (2023) Blood and CSF Chemokines in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, **15**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01254-1>
- [53] Sbriscia, M., Caccese, S., Marchegiani, F., Recchioni, R., Maccacchione, G., Giordani, C., *et al.* (2025) A Scoring Model Integrating CXCL9, GDF15, FGF21, and NFL, Predicts Long-Term Mortality in Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02830-5>
- [54] Yu, J., Wu, H., Liu, Z., Zhu, Q., Shan, C. and Zhang, K. (2017) Advanced Glycation End Products Induce the Apoptosis of and Inflammation in Mouse Podocytes through Cxcl9-Mediated JAK2/STAT3 Pathway Activation. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 1185-1193. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3098>
- [55] Loetscher, M., Gerber, B., Loetscher, P., Jones, S.A., Piali, L., Clark-Lewis, I., *et al.* (1996) Chemokine Receptor Specific for IP10 and Mig: Structure, Function, and Expression in Activated T-lymphocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, **184**, 963-969. <https://doi.org/10.1084/jem.184.3.963>
- [56] Cole, K.E., Strick, C.A., Paradis, T.J., Osborne, K.T., Loetscher, M., Gladue, R.P., *et al.* (1998) Interferon-Inducible T Cell Alpha Chemoattractant (I-TAC): A Novel Non-ELR CXC Chemokine with Potent Activity on Activated T Cells through Selective High Affinity Binding to CXCR3. *The Journal of Experimental Medicine*, **187**, 2009-2021. <https://doi.org/10.1084/jem.187.12.2009>
- [57] Smit, M.J., Verdijk, P., van der Raaij-Helmer, E.M.H., Navis, M., Hensbergen, P.J., Leurs, R., *et al.* (2003) CXCR3-Mediated Chemotaxis of Human T Cells Is Regulated by a Gi- and Phospholipase C-Dependent Pathway and Not via Activation of MEK/p44/p42 MAPK Nor Akt/PI-3 Kinase. *Blood*, **102**, 1959-1965. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-12-3945>
- [58] Hua, X., Ge, S., Zhang, M., Mo, F., Zhang, L., Zhang, J., *et al.* (2021) Pathogenic Roles of CXCL10 in Experimental Autoimmune Prostatitis by Modulating Macrophage Chemotaxis and Cytokine Secretion. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 706027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706027>
- [59] Xu, F., Cui, Y., Yang, X., Zheng, Y., Chen, X., Zhou, H., *et al.* (2025) CXCL10 Secreted by SPRY1-Deficient Epidermal Keratinocytes Fuels Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis via CD14 Signaling. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e186135. <https://doi.org/10.1172/jci186135>
- [60] Hardaker, E.L., Bacon, A.M., Carlson, K., Roshak, A.K., Foley, J.J., Schmidt, D.B., *et al.* (2003) Regulation of TNF- α and IFN- γ Induced CXCL10 Expression: Participation of the Airway Smooth Muscle in the Pulmonary Inflammatory Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The FASEB Journal*, **18**, 191-193. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0170fje>
- [61] Meyer, M., Hensbergen, P.J., Raaij-Helmer, E.M.H.v.d., Brandacher, G., Margreiter, R., Heufler, C., *et al.* (2001) Cross Reactivity of Three T Cell Attracting Murine Chemokines Stimulating the CXC Chemokine Receptor CXCR3 and Their Induction in Cultured Cells and during Allograft Rejection. *European Journal of Immunology*, **31**, 2521-2527. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200108\)31:8<2521::aid-immu2521>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200108)31:8<2521::aid-immu2521>3.0.co;2-q)
- [62] Kim, J., Ahn, M., Jung, J., Suh, C., Han, J.H. and Kim, H. (2024) Role of Chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL11, and CXCR3 in the Serum and Minor Salivary Gland Tissues of Patients with Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Medicine*, **24**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01401-4>
- [63] Mach, F., Sauty, A., Iarossi, A.S., Sukhova, G.K., Neote, K., Libby, P., *et al.* (1999) Differential Expression of Three T Lymphocyte-Activating CXC Chemokines by Human Atheroma-Associated Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **104**,

1041-1050. <https://doi.org/10.1172/jci6993>

- [64] Coppé, J., Patil, C.K., Rodier, F., Sun, Y., Muñoz, D.P., Goldstein, J., *et al.* (2008) Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the P53 Tumor Suppressor. *PLOS Biology*, **6**, e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>