

- MAP kinase ERK3 controls T cell activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86681.
- [18] Kamakura S, Moriguchi T, Nishida E. Activation of the protein kinase ERK5/BMK1 by receptor tyrosine kinases. Identification and characterization of a signaling pathway to the nucleus [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37): 26563-26571.
- [19] Williams CA, Fernandez-Alonso R, Wang J, et al. Erk5 Is a Key Regulator of Naive-Primed Transition and Embryonic Stem Cell Identity [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1820-1828.
- [20] Wrobel K, Zhao YC, Kulkoyluoglu E, et al. ERalpha-XPO1 crosstalk controls tamoxifen sensitivity in tumors by altering ERK5 cellular localization [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(10): 1029-1045.
- [21] Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2): 307-320.
- [22] Zhou X, An G, Lu X. Hydrogen sulfide attenuates the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(5): 325-335.
- [23] Pan Y, Ye S, Yuan D, et al. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)/cystathionine gamma-lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells [J]. *Mutat Res*, 2014, 763-764: 10-18.
- [24] Wang XH, Wang F, You SJ, et al. Dysregulation of cystathionine gamma-lyase (CSE)/hydrogen sulfide pathway contributes to ox-LDL-induced inflammation in macrophage [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11): 2255-2262.
- [25] Issa K, Kimmoun A, Collin S, et al. Compared effects of inhibition and exogenous administration of hydrogen sulphide in ischaemia-reperfusion injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): R129.
- [26] Huang P, Shen Z, Liu J, et al. Hydrogen Sulfide Inhibits High-Salt Diet-Induced Renal Oxidative Stress and Kidney Injury in Dahl Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2807490.
- [27] Ho CY, Lu CC, Weng CJ, et al. Protective Effects of Diallyl Sulfide on Ovalbumin-Induced Pulmonary Inflammation of Allergic Asthma Mice by MicroRNA-144, -34a, and -34b/c-Modulated Nrf2 Activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(1): 151-160.
- [28] Zhou X, An G, Chen J. Inhibitory effects of hydrogen sulphide on pulmonary fibrosis in smoking rats via attenuation of oxidative stress and inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1098-1103.
- [29] Marquis M, Boulet S, Mathien S, et al. The non-classical MAP kinase ERK3 controls T cell activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86681.

## CD147 基因及其多态性在缺血性脑卒中的研究进展

赵卓琳 综述 马英 审校

川北医学院附属医院神经内科,四川省南充市 637000

**摘要:** CD147 基因及其多态性参与动脉粥样硬化、血栓形成和炎症反应等缺血性脑卒中的病理生理过程,可能是其遗传易感性的候选基因之一。本文从 CD147 结构与功能,CD147 基因及其伴侣蛋白在缺血性脑卒中的病理生理作用,以及 CD147 基因多态性与缺血性脑卒中的研究进展做一综述。

**关键词:** CD147; 基因; 多态性; 缺血性脑卒中

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.023

缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,约占脑卒中 80%<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中是由遗传因素和环

境因素失调所致的复杂多基因疾病,具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率及低康复率等

基金项目:国家自然科学基金(81400966);四川省教育厅科研基金重点项目(14ZA0191; 15ZA0209)

收稿日期:2017-06-19;修回日期:2017-12-04

作者简介:赵卓琳(1989-),女,硕士研究生。

通信作者:马英(1979-),女,教授,博士,硕士研究生导师。E-mail:yingma1314@126.com。

特点。缺血性脑卒中的病理生理过程包括炎症反应、血栓形成和动脉粥样硬化等,其缺血、缺氧和炎症反应等微环境与肿瘤相似<sup>[2]</sup>。研究发现 CD147 主要在肿瘤的发生、侵袭和转移等过程中起重要作用,同时,CD147 也参与了动脉粥样硬化、炎症反应、血管新生和蛋白水解等病理生理过程,说明 CD147 可能是缺血性脑卒中预防和治疗的靶基因及遗传易感性的候选基因。

## 1 CD147 结构与功能

CD147 最先命名为肿瘤细胞衍生胶原酶刺激因子 (TCSF),后发现能促进基质金属蛋白酶 (MMPs) 的产生,又被称为细胞外基质蛋白酶诱导物 (EMMPRIN)<sup>[3]</sup>。CD147 是具有高度糖基化的单次跨膜糖蛋白黏附分子,属免疫球蛋白超家族成员。人 CD147 基因定位于染色体 19p13.3, mRNA 长度约为 1.6 Kb, 编码 269 个氨基酸<sup>[4]</sup>。CD147 基本功能诱导细胞 MMPs 分泌与活化,加速肿瘤细胞的浸润、扩散和转移。CD147 伴侣蛋白包括单羧酸转运蛋白 (MCTs)、小窝蛋白 (Cav)、调节整合素 (integrin) 和亲环素类 (Cyp)。MCTs 有 14 个亚型,是乳酸转运出胞的主要调控因子(完成 70% ~ 90% 乳酸转运),CD147 调控 MCT1 和 MCT4 在细胞膜上表达,负责 MCTs 在细胞膜上的搬运和锚定<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞产生的乳酸堆积主要通过 MCTs 转运,维持肿瘤细胞微环境平衡。Cav 包括 Cav-1、Cav-2 和 Cav-3 亚型,Cav-1 与 CD147 结合负性调节 MMPs 活性。整合素与 CD147 最相关是  $\alpha 3 \beta 1$  和  $\alpha 6 \beta 1$  亚型,主要参与粘连蛋白缔合、基底膜形成,促进细胞黏附、胎儿发育、血管生成,诱导 MMP 分泌、趋化和增殖等<sup>[6]</sup>。Cyp 与 CD147 研究主要集中于 CypA 和 CypB 亚型,其功能主要参与调节炎症反应和氧化应激<sup>[7]</sup>。

## 2 CD147 基因及多态性在缺血性脑卒中的作用

### 2.1 CD147 基因与缺血性脑卒中

动脉粥样硬化 (AS) 是缺血性脑卒中重要的病理生理基础,结缔组织纤维帽是动脉粥样硬化斑块主要成分,主要由胶原纤维、平滑肌细胞、少量巨噬细胞和蛋白多糖等细胞外基质 (ECM) 构成,斑块破裂与 ECM 含量减少密切联系。MMPs 是降解 ECM 最重要的酶,可降解 ECM 所有成分包括胶原纤维和弹力纤维,使斑块从稳定变成易损或破裂,导致缺血性脑卒中发生<sup>[8]</sup>。

CD147 通过促进 MMPs (尤其是 MMP-2 及

MMP-9) 产生,破坏粥样斑块的稳定性<sup>[9]</sup>;另一方面诱导内皮细胞黏附分子表达、平滑肌细胞增殖、免疫细胞活化和刺激急性阶段的反应加速 AS 发生<sup>[10]</sup>。CD147 在平滑肌细胞、内皮细胞、单核细胞等多种细胞诱导产生 MMPs 和前炎症因子(如 IL-6 和 TNF- $\alpha$ )。Haug 等<sup>[11]</sup>发现 CD147 在冠状动脉平滑肌细胞表达,经低密度脂蛋白刺激后 MMP-2 表达显著升高并促进可溶性 CD147 从细胞上分离,可溶性 CD147 与人冠状动脉平滑肌细胞 MMP-2 的表达形成正反馈,加速 ECM 降解。MMP-9 在急性冠脉综合征 (ACS) 粥样斑块表达明显升高,尤其是不稳定斑块肩部。动脉粥样硬化病变的巨噬细胞诱导 CD147 和 MMPs 表达活性增高,并与脉管细胞渗透和迁徙有关<sup>[12]</sup>。CD147 与 CypA 在动脉粥样硬化斑块中单核细胞表面表达升高诱发单核细胞迁移,增加 MMP-9、IL-6 以及 TNF- $\alpha$  的表达,导致斑块稳定性下降;RNA 沉默或抗体阻断 CD147,CD147 与 CypA 显著降低<sup>[13]</sup>。炎症因子发挥各种致动脉粥样硬化效应,如内皮细胞黏附分子表达、平滑肌细胞增殖 (SMCs)、免疫细胞活化和刺激急性阶段的反应。MMPs 在 AS 发生发展过程中可能机制:①MMPs 降解中层平滑肌 ECM,促进血管中层平滑肌细胞向内膜迁移,分泌更多的细胞外基质参与内膜增生,为 AS 斑块形成提供条件。②MMPs 削弱斑块表面纤维帽成分,使其抵抗力减弱。破坏细胞与基质间的相互作用,促进血管平滑肌细胞释放 Fas 配体与膜结合型 TNF-2,诱导血管平滑肌细胞凋亡,加速 AS 的发展。③AS 因局部缺氧、细胞因子和瘦素等诱导内皮细胞分泌 MMP-2 降解基底膜,有利于单核细胞入侵,加速氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 渗透。ox-LDL 通过影响血管平滑肌增殖、纤溶和凝血功能及细胞毒性和化学趋化作用促进 AS 的发生发展<sup>[14]</sup>。

动脉粥样斑块中因新生血管壁发育不完善,没有基底膜,缺乏结缔组织极易破裂出血,影响脑卒中的转归,斑块内新生血管密度与斑块内出血的风险正相关。CD147 是血管发生增强子,CD147 可上调内皮细胞缺氧诱导因子-2 $\alpha$ 、VEGF-1 和 VEGF-2 水平,直接调节血管新生过程。研究发现活化血小板和单核细胞可诱导 CD147 增强 NF- $\kappa$ B 信号通路途径相关的炎症细胞活性,使 MMP-9 和促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$  及抗炎因子 IL-10 分泌增加,加速血管炎性改变<sup>[15]</sup>。

CD147 在脑缺血周边区域、神经元、小血管及血管周围胶质细胞表达明显升高,并参与病理性组织器官重塑、转运缺血所累积的乳酸和 T 细胞活化及调节等病理生理过程。缺血性脑卒中中因脑细胞处于低氧条件,缺血缺氧组织能量代谢依赖于糖酵解,糖酵解副产物乳酸及时转运是维持细胞内环境平衡和细胞存活的关键条件,MCT1 和 MCT4 需要 CD147 共同参与才能完成乳酸转运。研究表明 MCT 和 CD147 在缺血缺氧条件下神经元中表达均升高;当 CD147 表达受抑制后,MCT1 和 MCT4 在肿瘤细胞浆中大量聚集,无法起到排酸的作用。大脑神经元高表达 CyPA 的作用是增加脑细胞生长速度,并与神经细胞分化和皮质可塑性有关。细胞外 CyPA 增加可能与严重脑损伤炎症有关,局部脑缺血基底节微血管 CD147 蛋白表达增加,用低剂量 CyPA 治疗可减少梗死面积,可能是 CyPA 抑制缺血后的炎症反应,梗死区通过 CD147 受体信号通路降解胞外 CyPA 活性<sup>[16]</sup>。CD147 和 CyPA 在缺血大鼠皮质神经元高表达,保护神经细胞免于氧化应激和缺血损害,主要通过 ERK1/2 信号通路激活抗凋亡蛋白(如 Bcl-2 和 Bag-1)和促凋亡蛋白(如 Bim 和 Bad)磷酸化<sup>[17]</sup>。在炎症疾病和肿瘤组织中,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)和肝癌细胞,亦有类似发现<sup>[18]</sup>。

## 2.2 CD147 基因多态性与缺血性脑卒中

单核苷酸多态性(SNPs)是最普遍的基因突变(90%以上),在疾病的病理生理过程起十分重要的作用<sup>[4]</sup>。一般外显子 SNPs 影响基因表达或改变氨基酸序列/种类而发挥作用,内含子 SNPs 通过影响转录或翻译水平发挥病理生理作用,3'-UTR 的 SNPs 可调控原 miRNA (pri-miRNA) 转录,影响前体 miRNA (pre-miRNA) 形成,改变微小 RNA (miRNAs) 合成<sup>[19]</sup>。miRNA 通过与靶基因结合或直接对靶基因降解,或通过蛋白翻译水平诱导基因沉默来实现调控各种生理与病理过程。目前,对 CD147 基因多态性与疾病的研究并不集中,但在 3'-UTR 多态性及其 miRNAs 调控方面有较多研究。错义突变 389A/G (Met 125 Val)、168A/G (Ile 51 Val) 和 3'-UTR 的 SNP 990C/T 多态性可导致马 CD147 蛋白表达下降而导致马的肌病。CD147 基因 3'-UTR 多态性 rs8259A/T 等位基因 T 和携带 T 的基因型与中国汉族银屑病易感性有关,miR-492 与 rs8259A/T 等位基因 T 结合负性调控 CD147 转录

后表达水平,降低银屑病的发病风险<sup>[20]</sup>。

中枢神经系统大量 miRNA 不仅与神经细胞的发育、分化和生理功能密切相关,对缺血性脑卒中的发生和发展也起到重要的调节作用。当 3'-UTR 存在 SNPs 时可能影响 miRNA 合成及与靶基因识别和结合能力,miRNAs 结合能力的差异可能是 SNPs 发挥功能病理和生理的重要机制之一。Yan 等<sup>[20]</sup> 研究发现 CD147 rs8259T/A 多态性与 ACS 易感性显著相关,rs4919862C/T 多态性 C 等位基因和 CC 基因型明显增加颈动脉斑块风险,并发现该基因与 rs8637 和 rs8259 多态性连锁遗传<sup>[21]</sup>。心脑血管发病事件存在一定相似的病理生理过程,且 CD147 参与多个基因及信号通路的表达调控,推测 CD147 基因多态性可能与缺血性脑卒中中相关。

## 3 前景展望

CD147 在动脉粥样斑块稳定、促进炎症细胞活性、乳酸转运、血小板活化和血管新生等方面均发挥重要作用,说明 CD147 可能是缺血性卒中遗传易感性的候选基因之一。进一步研究 CD147 基因及其多态性在缺血性脑卒中的病理生理作用,以及 miRNAs 对 CD147 基因的表达调控机制,将有利于阐明缺血性脑卒中发病的遗传分子机制,对缺血性脑卒中的新药研发和基因治疗策略具有十分重要的作用。

## 参 考 文 献

- [1] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2010, 121(7): 948-954.
- [2] Ma Y, Deng XD, Feng Y, et al. Association of XPF Levels and Genetic Polymorphism with Susceptibility to Ischemic Stroke [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1): 168-176.
- [3] Grass GD, Toole BP. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity [J]. *Biosci Rep*, 2015, 36(1): e283.
- [4] Yu XL, Hu T, Du JM, et al. Crystal structure of HAB18G/CD147: implications for immunoglobulin superfamily homophilic adhesion [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(26): 18056-18065.
- [5] Kirk P, Wilson MC, Heddle C, et al. CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression [J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 3896-3904.

- [ 6 ] Xiong L, Edwards CR, Zhou L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17411-17441.
- [ 7 ] Hoffmann H, Schiene-Fischer C. Functional aspects of extracellular cyclophilins [ J ]. *Biol Chem*, 2014, 395(7-8): 721-735.
- [ 8 ] Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease [ J ]. *Vascular*, 2012, 20(4): 210-216.
- [ 9 ] Zhou J, Song B, Duan X, et al. Association of BSG genetic polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Han Chinese population [ J ]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(10): 734-740.
- [ 10 ] Zhu X, Song Z, Zhang S, et al. CD147: a novel modulator of inflammatory and immune disorders [ J ]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(19): 2138-2145.
- [ 11 ] Haug C, Lenz C, Diaz F, et al. Oxidized low-density lipoproteins stimulate extracellular matrix metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) release by coronary smooth muscle cells [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1823-1829.
- [ 12 ] Liang L, Major T, Bocan T. Characterization of the promoter of human extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) [ J ]. *Gene*, 2002, 282(1-2): 75-86.
- [ 13 ] Yurchenko V, Constant S, Eisenmesser E, et al. Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics [ J ]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(3): 305-317.
- [ 14 ] Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis [ J ]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(4): 442-453.
- [ 15 ] Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis [ J ]. *Front Immunol*, 2015, 6: 98.
- [ 16 ] Burggraf D, Liebetrau M, Martens HK, et al. Matrix metalloproteinase induction by EMMPRIN in experimental focal cerebral ischemia [ J ]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(1): 273-277.
- [ 17 ] Boulou S, Meloni BP, Arthur PG, et al. Evidence that intracellular cyclophilin A and cyclophilin A/CD147 receptor-mediated ERK1/2 signalling can protect neurons against in vitro oxidative and ischemic injury [ J ]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(1): 54-64.
- [ 18 ] Kim K, Kim H, Jeong K, et al. Release of overexpressed CypB activates ERK signaling through CD147 binding for hepatoma cell resistance to oxidative stress [ J ]. *Apoptosis*, 2012, 17(8): 784-796.
- [ 19 ] Wu LS, Li FF, Sun LD, et al. A miRNA-492 binding-site polymorphism in BSG ( basigin ) confers risk to psoriasis in central south Chinese population [ J ]. *Hum Genet*, 2011, 130(6): 749-757.
- [ 20 ] Yan J, Mao Y, Wang C, et al. Association Study between an SNP in CD147 and Its Expression With Acute Coronary Syndrome in a Jiangsu Chinese Population [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2015, 94(42): e1537.
- [ 21 ] Ni T, Chen M, Yang K, et al. Association of CD147 genetic polymorphisms with carotid atherosclerotic plaques in a Han Chinese population with cerebral infarction [ J ]. *Thromb Res*, 2017, 156: 29-35.