

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.039

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.039>

eCyPA 与受体 CD147 信号通路在多系统疾病中的研究进展

季胜强 综述 戚基萍 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院病理科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 亲环素A(cyclophilin A, CyPA)是一种具有肽基-脯氨酰顺反异构酶活性的广泛表达于真核、原核生物体内结构和功能保守的蛋白质分子。最初研究认为CyPA作为细胞内蛋白分子发挥功能作用,最近越来越多的研究发现机体在缺氧、感染、氧化应激等病理状态下,细胞内的亲环素(intracellular cyclophilin A, iCyPA)能分泌到细胞外以自分泌或旁分泌途径参与由CD147受体介导的信号通路发挥独特的生物学作用。本文主要介绍细胞外亲环素(extracellular cyclophilin A, eCyPA)与主要受体CD147介导的生物学活性通路的研究进展,旨在为以eCyPA为靶点对相关的疾病提供治疗的新思路。

[关键词] 亲环素A; CD147; 信号通路

Advances of eCyPA and receptor CD147 signaling pathway in multisystem diseases

JI Shengqiang, QI Jiping

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Cyclophilin A (CyPA) is a ubiquitous and highly conserved protein with peptidyl prolyl isomerase activity that widely expressed in eukaryotic and prokaryotic organisms. Initially, research suggested that CyPA functions as an intracellular protein molecule. Recently, more and more studies have found that intracellular cyclophilin A (iCyPA) can be secreted extracellularly in an autocrine or paracrine pathway to participate the signaling pathways mediated by the CD147 receptor to play a unique biological role when the body is under pathological conditions such as hypoxia, infection, and oxidative stress. This review mainly introduces the recent study of extracellular cyclophilin A (eCyPA) and the main receptor CD147-mediated biological activity pathway, and hopes to better provide eCyPA as a new point of diagnosis and treatment for related diseases.

Keywords cyclophilin A; CD147; signaling pathway

亲环素A(cyclophilin, CyPA)是亲环素家族成员之一,是一种在生物界广泛存在的蛋白质,凭借肽基脯氨酰顺反异构酶的活性^[1],在细胞内发挥协助蛋白质折叠、运输、T细胞活化等重要的生理

作用^[2-4]。CD147是免疫球蛋白超家族成员,是一种高度糖基化的跨膜糖蛋白,具有多种细胞内外配体^[5]。近年来的研究发现分泌到细胞外的CyPA作为一个关键因子,在多系统疾病中表达增高,

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-06

通信作者 (Corresponding author): 戚基萍, Email: qijiping2003@163.com

通过与多种细胞表面的白细胞分化抗原CD147结合参与多系统疾病的发生发展, 然而其具体的病理生理机制不详。

1 亲环素的一般生物学特性

亲环素类蛋白是一类由多种成员组成的家族蛋白质分子, 它们共有1个约109个氨基酸组成的中心结构域, 周围是由每个成员之间不同的亚结构以及具有特异性功能的结构域围绕。人体内已发现17种亲环素类蛋白, 其中7种对人体比较重要: CypA(18 kD), CypB(22 kD), CypC, CypD, CypE, Cyp40(40 kD), hCypNK^[6]。亲环素类蛋白中氨基酸的肽键有部分双键特性, 存在顺式和反式2种不同的同分异构体, 其中较低能量状态的反式肽键(其侧链彼此相对180°)在空间上是有利的, 并且认为核糖体以这种形式合成肽键。然而, 在许多含有脯氨酸的蛋白质中, 每个脯氨酸之前的键(肽基-脯氨酰键)以顺式形式存在, 侧链彼此相邻, 蛋白质的从头折叠和细胞膜交通后的重折叠过程都需要这种异构化为顺式结构, 这是因为肽基-脯氨酰键的自发异构化是需要自由能的缓慢的过程(尤其是在较低温度条件下), 它构成折叠中的限速步骤, 但亲环素类蛋白稳定顺式-反式过渡态并加速异构化, 这一过程在蛋白质折叠以及多结构域蛋白质组装过程中都被认为是重要的。因此, 亲环素类蛋白的结构保守性和所有成员的肽基脯氨酰顺-反异构酶(peptidyl prolyl cis-trans isomerase, PPIA)活性都强调了这种酶促反应的重要性^[1]。

1984年, 人们首次从牛胸腺细胞中发现了CyPA, 主要作为淋巴细胞内环孢菌素A(cyclosporin A, CsA)结合的受体发挥免疫抑制作用^[7]。CyPA广泛存在于真核和原核生物的细胞质内, 具有PPIA活性^[1]。由于CyPA缺少特异的输出通路, 所以最初认为在细胞内发挥作用^[2], 如蛋白质的折叠、运输^[3]、T细胞分化^[4]、血小板激活^[8]、细胞质分裂^[9]等。在1992年, 有研究^[10-11]发现巨噬细胞在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后会分泌大量的CyPA; CyPA的分泌是依赖Rho激活的水泡机制调节。近几年, 越来越多的研究^[11-13]发现细胞内的CyPA能在缺氧、感染、应激等病理条件下分泌到细胞外, 主要与受体CD147相互作用, 发挥多种生物学功能, 如炎症、趋化、细胞凋亡、细胞增殖和迁移、基质降解和氧化应激等^[8,14-15], 从而对中枢神经系统疾病、心血管疾

病、呼吸系统疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤等相关疾病的发生发展具有重要作用。

2 CD147 的一般生物学特性

CD147基因位于染色体19p13.3上, 编码29 kD蛋白, 但在十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium lauryl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)上的迁移通常发生在35~65 kD之间, 具体取决于糖基化程度。该蛋白质由187个残基的细胞外结构域, 24个残基的跨膜结构域和40个氨基酸的细胞质区域组成^[16]。

CD147属于免疫球蛋白超家族的成员, 能够诱导多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)产生, 因此又称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducing factor, EMMPRIN)^[5]。CD147是一种多效分子, 对胎儿发育和视网膜功能至关重要^[17-18], 并已被证明在胸腺T细胞发育中起作用^[19], 并参与了从神经系统的发育到阿尔茨海默氏症大脑中的空间学习和斑块形成的神经过程^[20-21]。最近, 在观察到结合亲环素类蛋白的CsA对细胞表面CD147表达产生不利影响之后, 一些报道^[22-24]揭示了亲环素蛋白是细胞表面CD147表达的调节剂, 并且在CD147分子的细胞外结构域内鉴定出2种氨基酸: 脯氨酸180和甘氨酸181^[25]。这对于CD147介导的信号通路是至关重要的。如今CD147已被确定为亲环素蛋白介导信号转导必不可少的生物分子, 在多种疾病中发挥重要作用。

3 CyPA 和 CD147 信号通路介导的多系统疾病

3.1 中枢神经系统

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)具有较高的致死率, 50%的SAH患者死于早期脑损伤(early brain injury, EBI), 炎症和凋亡促进了SAH后早期损伤的发展^[26-27]。Dang等^[28]研究发现: CyPA和CD147在蛛网膜下腔出血后的24 h到达高峰, CyPA/CD147相互作用促进了细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase 1/2, ERK1/2)的磷酸化, 进一步激活核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 从而诱导凋亡蛋白(p53, caspase3)表达增加, 最终导致血脑屏障破坏、脑水肿及脑神经功能损伤。Bell等^[29]发现: APOE4转基因小鼠激活脑组织中周细胞的

促炎因子CyPA/NF- κ B/MMP9信号通路, 从而造成血脑屏障的破坏, 依次导致神经元摄取多种血源性的神经毒性蛋白, 以及微血管和脑血流量的减少。神经炎症是肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的主要特征。Pasetto等^[30]研究发现: 细胞外CyPA(eCyPA)能调节ALS的神经炎症, 在SOD1转基因鼠和散发性ALS的患者的脑脊液中PPIA水平增高, 应用MM218(特异性细胞外PPIA抑制剂)解救了ALS的SOD1鼠模型的运动神经元, 延长小鼠生存时间, 诱导胶质细胞向减少了NF- κ B的活化、促炎标志物、内质网应激以及不溶性磷酸化TDP-43有关的促愈合方向极化。此外, Jin等^[31]发现: 在短暂的大脑中动脉闭塞后, 缺血性脑血管内皮细胞中的CD147表达迅速增加, 通过抑制CD147从而减少了脑血管内皮细胞中的NF- κ B炎性信号通路的活化, MMP-9的活性以及纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达, 进而减少了脑血栓形成, 增加脑血管灌流量, 减少缺血脑组织的神经炎症细胞浸润, 最终改善脑神经功能恢复。eCyPA与CD147蛋白相互作用可以影响淀粉样 β 肽(A β)水平, 该蛋白是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病的关键^[32], 以及血浆中eCyPA水平升高参与急性缺血性卒中的病理生理过程, eCyPA可作为急性脑卒中患者风险评估的生物标志物^[33]。

3.2 循环系统

内皮功能损伤被认为是引起动脉粥样硬化性疾病的始发因素, eCyPA/CD147激活途径通过作用于内皮细胞, 诱导血管内皮细胞炎症介质的表达, 内皮细胞凋亡, 血管内皮平滑肌的增殖和移位以及介导MMP-2/MMP-9增多引起的细胞外基质的降解等多种方式参与动脉粥样硬化斑块的进展^[34-37]。Yuan等^[38]研究发现: eCyPA诱导产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可增强动脉粥样硬化斑块中单核细胞/巨噬细胞的炎症活性, eCyPA通过ERK1/2途径活化了NF- κ B信号通路, 当阻断单核细胞表面受体CD147时, 大多数eCyPA效应(包括趋化因子迁移, MAPK/NF- κ B活化和细胞因子释放)均被显著抑制, 这可能是动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。病理性心肌肥厚是心脏对各种慢性压力刺激产生的适应性增生(如高血压、冠心病、代谢性及糖尿病性心肌病、瓣膜性心脏病等), 最终导致心力衰竭和心室重构^[39]。研究^[40-41]发现: 由血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)介导的CyPA/CD147信号通路导致心肌细胞肥大, 通

过浓度依赖性方式的褪黑激素处理能抑制CyPA/CD147信号通路诱导的心肌细胞肥大。炎症性心肌病通常会导致危及生命的充血性心力衰竭, 可能需要心脏移植^[42], 在心脏重构过程中, MMPs起至关重要的作用, Seizer等^[43]分析了102例炎症性心肌病患者的心内膜活检组织中eCyPA和CD147的表达情况, 发现eCyPA和CD147与MHC-II分子的表达之间有明显的正相关, eCyPA和CD147与CD68和CD3的表达也呈正相关, 提示eCyPA和CD147可能作为心肌重塑和心脏炎症特异性标志物。此外, 有学者^[44]在研究eCyPA和CD147对鼠柯萨奇病毒B3(CVB3)诱导的病毒性心肌炎中的作用时发现: 受CVB3感染的CyPA^{-/-}小鼠在第8天时, T细胞和巨噬细胞的聚集显著降低; 用亲环素蛋白抑制剂NIM811减轻了心肌炎性病变和降低了MMP-9表达水平, 从而改善心肌纤维化。这些研究表明eCyPA/CD147信号通路可能作为调节心肌炎中心肌重塑的药理学靶点。Sato等^[45]发现: eCyPA能与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)表面CD147受体相互作用从而诱导ERK1/2, JAK, PKB信号通路, 这为今后血管疾病研究方面提供了进一步认识。

3.3 呼吸系统

eCyPA/CD147介导的信号通路在呼吸系统中发挥重要作用, 如在肺组织内引起相应的炎症反应, 组织纤维化等病理生理改变参与肺部疾病。研究^[46]发现: 抑制eCyPA能减少LPS诱导小鼠急性肺炎中肺组织表面出血点, 使肺组织内IL-1 β 等炎症因子表达显著减少, 从而减轻肺部炎症。任英等^[47]在研究CsA对博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的肺纤维化的治疗作用中发现: CsA通过阻断eCyPA/CD147相互作用, 降低免疫细胞的趋化性, 并减少免疫细胞向肺的迁移和胶原蛋白在肺中的沉积, 从而治疗BLM诱导的间质性肺疾病。急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)发生后, 肺血管阻力的急剧升高引起肺动脉高压, 从而导致右心室心肌细胞损伤和心功能不全, 这是患者主要的死因^[48]。eCyPA/CD147信号通路参与APE所导致的炎症反应, Lu等^[49]通过诱导SD大鼠APE后的炎症反应, 促进了eCyPA和CD147表达同步增加, 激活ERK1/2-NF- κ B信号通路, 从而参与APE诱导的病理过程, 应用CsA或抗CD147单克隆抗体抑制eCyPA/CD147信号通路后, 改善了APE诱导的右心室收缩压、血清肌钙蛋白-1、右/左心室直径比、Tei指数等指标与炎症细胞减

少以及抑制MMP-2/MMP-9的表达有关, 所以通过抑制eCyPA/CD147通路介导的炎症反应将有利于改善APE诱导的心肌损伤和功能障碍。肺动脉高压(pulmonary hypertension, PAH)中肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)的特殊特征是过度增殖和抗凋亡。但临床上用于靶向扩张血管的药物在晚期的PAH患者中不能发挥有效作用。Siddique等^[50]发现: 依米丁可抑制PAH-PASMC增殖, 显著降低缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)和下游丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase1, PDK1)的蛋白质水平。此外, 依米丁可显著降低Ras同源基因家族成员A(ras homolog gene family member A, RhoA), Rho相关激酶1和2(Rho-associated kinase, ROCK1和ROCK2)及其下游CyPA和CD147的蛋白表达水平, 进而显著抑制PAH-PASMC中细胞因子/趋化因子和生长因子的分泌, 减轻肺部炎症反应, 有利于恢复右心室功能, 改善肺动脉高压。此外, Xue等^[36]在研究eCyPA在PAH中的作用时发现: eCyPA过表达的小鼠表现出右心室收缩压升高、肺小动脉纤维化、肺部炎症以及循环血中CyPA水平升高; 在体外实验还发现: eCyPA刺激内皮细胞炎症信号通路, 细胞凋亡和ROS的产生, 应用MM284(eCyPA的特异性抑制剂)可减轻由eCyPA诱导的内皮细胞炎症反应、凋亡等病理变化。这些研究结果提示通过抑制eCyPA介导的信号通路, 可能为PAH提供一种新型的治疗方法。有学者^[51]在急性哮喘的小鼠模型中发现: 小鼠气道中eCyPA水平升高, eCyPA/CD147信号通路促进CD4⁺ T细胞的趋化性, 应用抗CD147单克隆抗体明显减少肺组织中嗜酸性粒细胞和CD4⁺ T淋巴细胞的聚集, 以及Th2细胞因子的分泌, 并且还能显著降低气道上皮黏蛋白的产生和支气管对乙酰甲胆碱药物的敏感性。Stemmy等^[52]在一种新的慢性过敏性哮喘小鼠模型中发现eCyPA的表达也升高。同样, 抑制eCyPA的活性降低了白细胞的聚集和趋化性。因此, 通过靶向eCyPA/CD147相互作用可以减少哮喘的肺部炎症等病理改变, 为哮喘的治疗提供了一种新思路。

3.4 风湿免疫性疾病

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性、慢性、侵袭性的自身免疫性疾病, 随病情发展最终导致软骨和骨质破坏、关节畸形、功能丧失^[53]。在RA患者中, Lv等^[23]分析CD147和CD98对亲环素A诱导的CD4⁺ CD161⁺ T细胞趋化性

的潜在作用, 发现CD4⁺ CD161⁺ T细胞在关节囊滑液(synovial fluid, SF)中聚集及其CD147的高表达可能与CyPA介导的趋化性有关, 并导致RA中的局部炎症。Yang等^[54]从RA患者中分离出外周血单核细胞, 并诱导分化为巨噬细胞, 发现eCyPA明显刺激单核细胞/巨噬细胞MMP-9的产生和激活, 应用CsA和针对CD147的拮抗肽AP-9显著降低了MMP-2和MMP-9的表达, 并且eCyPA诱导MMP-9转录的核因子活性被细胞外信号调节激酶, c-Jun氨基末端激酶抑制剂强烈阻断。此外, eCyPA还促进钙动员, 增加单核细胞/巨噬细胞与细胞外基质的黏附。在RA患者的SF中, 大量eCyPA通过直接结合CD147上调钙诱导的中性粒细胞的趋化性、黏附性和侵袭性, 从而造成软骨和骨骼的破坏^[54-55]。在肌钙蛋白I诱导的自身免疫性心肌炎小鼠模型^[56]中, 心肌细胞外CyPA表达增加, 应用MM284可抑制单核细胞的迁徙和黏附, 从而减轻肌钙蛋白I诱导免疫性心肌炎, 明显降低MMP-9的表达水平以及相应的炎症因子IL-6, TNF- α 的表达。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)通常导致较高的病死率和较差的生活质量, eCyPA可通过受体CD147诱导T细胞极化参与LN的发病过程。研究^[57]发现: CD147在LN患者受损的肾小球和浸润性炎性细胞中显著表达, LN患者的血浆和尿液中CD147含量是对照组的2倍, 且LN患者的严重程度与血浆CD147表达水平呈明显正相关。Piechota-Polanczyk等^[58]发现溃疡性结肠炎患者的血清中eCyPA也明显升高, 同时与组织中MMP-9和TNF- α 的高表达密切相关, 提示eCyPA/CD147信号通路可能参与其病理生理过程。

3.5 肿瘤

T细胞在肿瘤免疫监视中起重要作用, 分泌的CyPA与受体CD147相互作用介导肿瘤细胞的恶性行为, Ren等^[24]将CD147特异性短发夹RNA(shRNA)转染到小鼠肝细胞癌Hepa1-6细胞中, 以评估CD147对肝癌细胞如何逃避T细胞免疫监视的影响, 结果显示: 由eCyPA/CD147介导的信号通路激活ERK1/2, 从而刺激肿瘤细胞增殖, 用shRNA下调Hepa1-6细胞表面CD147的表达后, 明显抑制了体内肿瘤的恶化, 并在体外与T细胞共培养时降低了肿瘤细胞的活力, 这为肝细胞癌提供了一种潜在的治疗方法。在肿瘤组织中, CyPA可以与CD147相互作用并激活MMPs。Takahashi等^[59]用CyPA刺激了表达CD147的头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)细胞, 发现eCyPA/CD147信号通路上调HNSCC

细胞中MMP-9表达, 以及增加HNSCC细胞通过Matrigel™涂层膜的侵袭力, 结果使HNSCC细胞增殖增加, 顺铂诱导的肿瘤细胞死亡数减少。eCyPA通过与受体CD147的相互作用, 促进HNSCC的恶性程度增加。蜂毒的主要成分蜂毒素可以诱导几种癌细胞的凋亡, Wang等^[60]通过实验发现蜂毒肽可能以剂量依赖性方式下调人乳腺癌细胞(MCF-7)的侵袭性, 降低了CyPA, CD147和MMP-9的表达水平。本研究表明蜂毒肽通过抑制CyPA表达而下调CD147和MMP-9, 从而降低了MCF-7细胞的侵袭性, 为蜂毒肽的抗癌治疗和机制研究提供了新依据。此外, 在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中^[61], 骨髓内皮细胞分泌的CyPA与骨髓瘤细胞表面受体CD147相互作用, 促进了恶性骨髓瘤细胞增殖、侵袭和在骨髓中的定植。通过阻断eCyPA/CD147信号通路, 可减少恶性肿瘤细胞对骨髓的破坏, 此外还发现慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和浆细胞性淋巴瘤(lympho plasmacytic lymphoma, LPL)也表达CD147, eCyPA/CD147相互作用则促进了其肿瘤细胞的转移。

4 结语

机体在氧化应激、出血、感染等多种病理状态下, 细胞内的CyPA分泌到细胞外与膜表面受体CD147相互作用, 从而与中枢神经系统、循环系统、呼吸系统、风湿免疫系统多系统疾病以及肿瘤等密切相关。然而, 具体的病理生理学机制尚不清楚。越来越多研究显示通过抑制eCyPA-CD147信号通路, 能改善多种疾病的发生、发展, 可能为人体多种疾病的治疗提供新靶点。

参考文献

- Wang P, Heitman J. The cyclophilins[J]. *Genome Biol*, 2005, 6(7): 226.
- Koletsy AJ, Harding MW, Handschumacher RE. Cyclophilin: distribution and variant properties in normal and neoplastic tissues[J]. *J Immunol*, 1986, 137(3): 1054-1059.
- Ansari H, Greco G, Luban J. Cyclophilin A peptidyl-prolyl isomerase activity promotes ZPR1 nuclear export[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(20): 6993-7003.
- A Abdullah A, Abdullah R, A Nazariah Z, et al. Cyclophilin A as a target in the treatment of cytomegalovirus infections[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2018, 26: 2040206618811413.
- 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.
- Davis TL, Walker JR, Campagna-Slater V, et al. Structural and biochemical characterization of the human cyclophilin family of peptidyl-prolyl isomerases[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(7): e1000439.
- Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, et al. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A[J]. *Science*, 1984, 226(4674): 544-547.
- von Ungern-Sternberg SNI, Vogel S, Walker-Allgaier B, et al. Extracellular cyclophilin A augments platelet-dependent thrombosis and thromboinflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(11): 2063-2078.
- Bannon JH, O'Donovan DS, Kennelly SM, et al. The peptidyl prolyl isomerase cyclophilin A localizes at the centrosome and the midbody and is required for cytokinesis[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(7): 1340-1353.
- Sherry B, Yarlett N, Strupp A, et al. Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(8): 3511-3515.
- Suzuki J, Jin ZG, Meoli DF, et al. Cyclophilin A is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2006, 98(6): 811-817.
- Chang CS, Kuo CL, Huang CS, et al. Association of cyclophilin A level and pulse pressure in predicting recurrence of cerebral infarction[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(2): 122-128.
- Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, et al. Cyclophilin A aggravates collagen-induced arthritis via promoting classically activated macrophages[J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1761-1772.
- Xie Y, Li X, Ge J. Cyclophilin A-FoxO1 signaling pathway in endothelial cell apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2019, 61: 57-65.
- Seko Y, Fujimura T, Taka H, et al. Hypoxia followed by reoxygenation induces secretion of cyclophilin A from cultured rat cardiac myocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 317(1): 162-168.
- Kumar D, Vetrivel U, Parameswaran S, et al. Structural insights on druggable hotspots in CD147: a bull's eye view[J]. *Life Sci*, 2019, 224: 76-87.
- Feng C, He Z, Cai B, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies and microdeletion syndrome using fetal nucleated red blood cells isolated by nanostructure microchips[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1301-1311.
- Redzic JS, Armstrong GS, Isern NG, et al. The retinal specific CD147 Ig0 domain: from molecular structure to biological activity[J]. *J Mol Biol*, 2011, 411(1): 68-82.
- Renno T, Wilson A, Dunkel C, et al. A role for CD147 in thymic development[J]. *J Immunol*, 2002, 168(10): 4946-4950.
- Du J, Li S, Su Y, et al. The role of extracellular matrix metalloproteinase

- inducer on the action of dihydrotestosterone against the cellular damage induced by A β 42[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 498: 110536.
21. Yao H, Teng Y, Sun Q, et al. Important functional roles of basigin in thymocyte development and T cell activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 10(1): 43-52.
 22. Xue C, Sowden MP, Berk BC. Extracellular and intracellular cyclophilin A, native and post-translationally modified, show diverse and specific pathological roles in diseases. *arterioscler*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 986-993.
 23. Lv M, Miao J, Zhao P, et al. CD147-mediated chemotaxis of CD4(+) CD161(+) T cells may contribute to local inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 59-66.
 24. Ren YX, Wang SJ, Fan JH, et al. CD147 stimulates hepatoma cells escaping from immune surveillance of T cells by interaction with Cyclophilin A[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 289-297.
 25. Yurchenko V, Constant S, Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins[J]. *Immunology*, 2006, 117(3): 301-309.
 26. Chen S, Ma Q, Krafft PR, et al. P2X7R/cryopyrin inflammasome axis inhibition reduces neuroinflammation after SAH[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 58: 296-307.
 27. Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, et al. Apoptotic mechanisms for neuronal cells in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110: 43-48.
 28. Dang B, Li H, Xu X, et al. Cyclophilin A/cluster of differentiation 147 interactions participate in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): e369-e381.
 29. Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A[J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 512-516.
 30. Pasetto L, Pozzi S, Castelnovo M, et al. Targeting extracellular cyclophilin A reduces neuroinflammation and extends survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(6): 1413-1427.
 31. Jin R, Xiao AY, Chen R, et al. Inhibition of CD147 (cluster of differentiation 147) ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thromboinflammation[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3356-3365.
 32. Kanyenda LJ, Verdile G, Boulos S, et al. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(4): 593-605.
 33. Chang CS, Su SL, Kuo CL, et al. Cyclophilin A: a predictive biomarker of carotid stenosis in cerebral ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(2): 111-119.
 34. Yoon YW, Kwon HM, Hwang KC, et al. Upstream regulation of matrix metalloproteinase by EMMPRIN, extracellular matrix metalloproteinase inducer in advanced atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 180(1): 37-44.
 35. Kim H, Kim WJ, Jeon ST, et al. Cyclophilin A may contribute to the inflammatory processes in rheumatoid arthritis through induction of matrix degrading enzymes and inflammatory cytokines from macrophages[J]. *Clin Immunol*, 2005, 116(3): 217-224.
 36. Xue C, Sowden M, Berk BC. Extracellular cyclophilin A, especially acetylated, causes pulmonary hypertension by stimulating endothelial apoptosis, redox stress, and inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1138-1146.
 37. Hattori F. Extracellular cyclophilin A as a humoral factor modulating cardiovascular inflammatory responses[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 1-2.
 38. Yuan W, Ge H, He B. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2): 415-421.
 39. Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(1): 38-48.
 40. Su H, Li J, Chen T, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1/2): 85-95.
 41. Su H, Yang Y. The roles of CyPA and CD147 in cardiac remodelling[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(3): 222-226.
 42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1807-1816.
 43. Seizer P, Geisler T, Bigalke B, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3): 299-304.
 44. Seizer P, Klingel K, Sauter M, et al. Cyclophilin A affects inflammation, virus elimination and myocardial fibrosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 6-14.
 45. Satoh K, Shimokawa H. Recent advances in the development of cardiovascular biomarkers. *arterioscler*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): e61-e70.
 46. 李文博, 刘薇, 陈璐, 等. 胞外亲环素A对炎症发生的影响及其抗体在抑制炎症反应中的作用[J]. *生物工程学报*, 2018, 34(1): 90-101.
LI Wenbo, LIU Wei, CHEN Can, et al. Effect of extracellular cyclophilin A on inflammatory response and anti-inflammatory activity of antibody against cyclophilin A[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2018, 34(1): 90-101.
 47. 任英, 杨慧, 朱平, 等. 环孢素A抑制博来霉素诱导的小鼠肺间质

- 病变[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(3): 232-236.
- REN Ying, YANG Hui, ZHU Ping, et al. Effect of CsA bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in mice[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2012, 28(3): 232-236.
48. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction[J]. Heart, 2011, 97(6): 473-478.
49. Lu G, Jia Z, Zu Q, et al. Inhibition of the cyclophilin A-CD147 interaction attenuates right ventricular injury and dysfunction after acute pulmonary embolism in rats[J]. J Biol Chem, 2018, 293(31): 12199-12208.
50. Siddique MA, Satoh K, Kurosawa R, et al. Identification of emetine as a therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension: novel effects of an old drug[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(11): 2367-2385.
51. Gwinn WM, Damsker JM, Falahati R, et al. Novel approach to inhibit asthma-mediated lung inflammation using anti-CD147 intervention[J]. J Immunol, 2006, 177(7): 4870-4879.
52. Stemmy EJ, Balsley MA, Jurjus RA, et al. Blocking cyclophilins in the chronic phase of asthma reduces the persistence of leukocytes and disease reactivation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(5): 991-998.
53. Evangelatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, et al. MicRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11): 102391.
54. Yang Y, Lu N, Zhou J, et al. Cyclophilin A up-regulates MMP-9 expression and adhesion of monocytes/macrophages via CD147 signalling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(9): 1299-1310.
55. Wang CH, Rong MY, Wang L, et al. CD147 up-regulates calcium-induced chemotaxis, adhesion ability and invasiveness of human neutrophils via a TRPM-7-mediated mechanism[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(12): 2288-2296.
56. Heinzmann D, Bangert A, Müller AM, et al. The novel extracellular cyclophilin A (CyPA)-inhibitor MM284 reduces myocardial inflammation and remodeling in a mouse model of troponin I-induced myocarditis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124606.
57. Qu X, Wang C, Zhang J, et al. The roles of CD147 and/or cyclophilin A in kidney diseases[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 728673.
58. Piechota-Polanczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, et al. Serum cyclophilin A correlates with increased tissue MMP-9 in patients with ulcerative colitis, but not with Crohn's disease[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(6): 1511-1517.
59. Takahashi M, Suzuki S, Ishikawa K. Cyclophilin A-EMMPRIN interaction induces invasion of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2012, 27(1): 198-203.
60. Wang J, Li F, Tan J, et al. Melittin inhibits the invasion of MCF-7 cells by downregulating CD147 and MMP-9 expression[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 599-604.
61. Zhu D, Wang Z, Zhao JJ, et al. The Cyclophilin A-CD147 complex promotes the proliferation and homing of multiple myeloma cells[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 572-580.

本文引用: 季胜强, 戚基萍. eCyPA与受体CD147信号通路在 multisystem疾病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2734-2740. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.039

Cite this article as: Ji Shengqiang, Qi Jiping. Advances of eCyPA and receptor CD147 signaling pathway in multisystem diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2734-2740. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.039