

CD147在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制

于甜乐 刘宏

【摘要】 急性心肌梗死再灌注在治疗时会发生再灌注损伤, 导致不良的心血管后果, 严重影响急性心肌梗死患者的治疗效果。CD147 与多因子结合参与心肌梗死的发病机制, 且在心肌缺血再灌注中表达明显异常。抑制 CD147 或其相关配体可改善再灌注损伤, CD147 有望成为新的治疗靶点。该文介绍 CD147 在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制。

【关键词】 CD147 ; 心肌缺血再灌注损伤; 作用机制

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.004

急性心肌梗死是心血管疾病主要的死亡原因之一, 其发病机制是冠状动脉血管内斑块的破裂, 导致急性闭塞和心肌组织缺血坏死^[1]。治疗急性心肌梗死的主要手段是快速开通闭塞的冠状动脉, 恢复心肌血供, 减少心肌梗死范围和心肌细胞死亡, 然而血流灌注的恢复同时又可加重并引起新的损伤, 即心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)。了解 MIRI 的机制并探索有效的措施对抗 MIRI 是当前心血管领域研究的热点。近年发现, CD147 在多种心血管疾病中发挥着重要作用, 参与心室重构、心肌纤维化、动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭等过程^[2-6]。

1 MIRI

MIRI 是指心脏血液供应中断, 恢复血流后发生的心肌损伤或功能障碍, 可导致心肌细胞凋亡、坏死, 甚至心脏骤停^[7]。心肌缺血诱导多种细胞代谢和超微结构的改变, 促进促炎性因子的表达, 加重再灌注对组织的损伤。在心肌缺血再灌注过程中, 心肌细胞内会发生钙离子和氢离子积累以及线粒体膜电位破坏, 产生活性氧^[8]。活性氧中间体不仅激活应激反应途径, 还可对细胞 DNA、蛋白质和脂质造成直接损伤。这种非特异性损伤会启动细胞因子介导的级联反应, 导致心肌收缩功能障碍和心肌细胞死亡。随着焦磷酸钙复合物的产生和尿酸的形成, 细胞内钙离子浓度增加, 成为一个强

有力的炎性刺激因素。心肌再灌注时, 肌浆网和线粒体之间的胞浆钙振荡可以诱导心肌细胞过度收缩和线粒体通透性转换孔开放, 进而导致心肌细胞凋亡^[9]。此外, 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者在血流重建期会出现无复流现象、心肌顿抑、再灌注性心律失常等再灌注损伤, 是临床预后不良的独立因素^[10]。因此, 迫切需要研究新的靶点来抑制 MIRI 的发展。

2 CD147的生物学特性

CD147 是一种跨膜糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族, 最先从肿瘤细胞中发现, 可促进肿瘤细胞迁移和侵袭, 是肿瘤预后不良的新标志物^[11]。CD147 由胞内区、胞外区、免疫球蛋白的结构域以及跨膜区构成, 其中胞外区包含 3 个 N 端糖基化位点, CD147 的糖基化程度与 CD147 的生物学功能有关, 糖基化程度越高, CD147 产生基质金属蛋白酶 (MMP) 的能力就越强, 高糖基化 CD147 可以诱导邻近成纤维细胞产生 MMP, 故又称为细胞外 MMP 诱导蛋白^[12]。CD147 还通过与多种配体相互作用参与疾病的病理生理过程。CD147 表达于白细胞、血小板和内皮细胞上, 其表达水平升高与许多疾病的发病机制有关, 包括急性肺炎、类风湿关节炎、动脉粥样硬化、心肌梗死和缺血性卒中^[13]。CD147 的表达及生物学效应均需与配体结合并受其调控。近期研究表明, CD147 在心血管疾病的发生发展中发挥了关键作用, 包括促进动脉粥样硬化斑块破裂、参与心肌梗死的发生、促进 MIRI 等。

3 CD147在MIRI中的变化和作用机制

缺血再灌注伴随着广泛的炎性反应, 诱导复杂的炎性趋化因子网络形成, 进而产生 MMP^[14-15]。炎

基金项目: 国家自然科学基金 (81760085); 云南省教育厅科研基金 (2020Y0564)

作者单位: 671000 大理大学临床医学院 (于甜乐); 671000 大理大学第一附属医院心血管内科, 云南省跨高原心血管疾病防治工程研究中心, 大理大学跨高原心血管疾病防治研究所 (刘宏)

通信作者: 刘宏, E-mail: dalilihong@163.com

性反应和细胞外基质降解是 MIRI 的两个重要过程。近期研究表明, CD147 作为炎症反应和免疫反应的关键介质发挥作用, 有望成为治疗炎症反应相关疾病的靶点^[16]。CD147 通过与配体相互作用, 介导细胞因子的释放和单核细胞的激活, 导致心血管疾病的进展。CD147 在急性心肌梗死 (AMI) 后的单核/巨噬细胞、人心肌细胞和缺血再灌注动物模型中高表达^[17]。Cuadrado 等^[18]发现抑制 CD147 可以改善心功能和再灌注损伤。CD147 在 MIRI 过程中涉及多个信号通路。

3.1 CD147-亲环素A介导炎症反应

MIRI 会引发广泛的炎症反应, 导致心室损伤, 破坏心脏完整性。白细胞募集是组织损伤时重要的细胞反应。亲环素 A (CyPA) 属于亲免疫蛋白家族, 是 CD147 的关键配体, 在细胞内参与免疫调节、细胞信号转导、转录调节以及蛋白质折叠和运输, 在细胞外介导各种细胞分泌细胞因子, 对白细胞产生趋化作用, 在炎症反应中直接促进白细胞募集, 引发组织和器官损伤。心肌缺血再灌注会诱发氧化应激反应和活性氧增多, 进而刺激多种细胞分泌大量 CyPA, CyPA 通过其肽脯氨酰顺反异构酶位点上的残基与 CD147 跨膜区的 Pro211 残基相互作用, 启动信号级联反应, 诱导 CD147 在细胞表面高表达, CD147-CyPA 通过核因子 κ B (NF- κ B) 和细胞外调节激酶 1/2 (ERK1/2) 途径显著增加人髓系白血病单核细胞 (THP-1) 白细胞介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 和 MMP-9 等炎症细胞因子的产生^[19], 促使白细胞募集, 导致组织器官损伤, 造成 MIRI^[20]。另外, CD147-CyPA 复合体相互作用需要依赖细胞表面的硫酸乙酰肝素来优化结合和传递信号, 从中性粒细胞表面移除硫酸乙酰肝素可以消除 CD147-CyPA 信号转导, 并抑制 CyPA 对中性粒细胞和 T 细胞的趋化和黏附作用。研究发现, CD147 与 CyPA 的相互作用在许多疾病的炎症反应中发挥作用, 包括肺炎、类风湿性关节炎和心血管疾病等^[21-23], 这表明 CD147 与 CyPA 的相互作用可能是未来抗炎治疗的靶点。Seizer 等^[5]发现抑制 CD147 与 CyPA 相互作用可减少 MIRI 后的梗死面积, 并保持心脏收缩功能, 缺血再灌注 24 h 和 7 d 后的 CD147^{+/+} 小鼠较 CD147^{-/-} 小鼠的心肌梗死面积缩小; CyPA^{-/-} 小鼠与 CyPA^{+/+} 小鼠相比, 缺血再灌注 24 h 单核细胞和中性粒细胞募集减少, 7 d 时心脏收缩功能保持不变, 这提示缺乏或抑制

CD147、CyPA 可减轻 MIRI。因此, CD147-CyPA 是心肌缺血再灌注后的炎症介质, 是预防 MIRI 的潜在靶点。

3.2 CD147介导中性粒细胞浸润及细胞外基质降解

在 MIRI 早期, 受损伤的血管内皮细胞和心肌细胞会主动释放趋化因子, 趋化中性粒细胞聚集到心肌梗死区周围, 造成中性粒细胞浸润^[10], 导致血管堵塞, 释放更多的活性氧和蛋白水解酶, 进而导致心肌细胞凋亡和细胞外基质降解等不良后果, 而造成再灌注后损伤。在再灌注和愈合过程中, 早期靶向中性粒细胞募集可能是选择性抑制损伤和促进修复的有效方法。接受抗 CD147 抗体的小鼠在缺血再灌注 24 h 后单核细胞和中性粒细胞募集明显减少, 心功能得到改善, 表明抑制 CD147 可减轻中性粒细胞浸润带来的 MIRI^[5]。

MMP 可分解细胞外基质成分、趋化因子、血管活性因子、细胞因子、血管生成因子和黏附分子等^[24]。CD147 在单核细胞、心肌细胞和内皮细胞中表达, 调节多种 MMP 的表达和激活, 包括 MMP-2、MMP-9 和膜型 MMP。当心肌细胞损伤时, CD147 诱导 MMP 激活, 引起心肌细胞坏死和左心室功能障碍, 并导致不利的左心室重构^[25]。同时, MMP 激活后会降解细胞外基质, 使不稳定斑块更易破裂, 进一步加重损伤。另外, 细胞外基质的蛋白水解片段在白细胞募集、组织损伤和炎症反应中起重要作用。暴露或释放这些细胞外基质分子中的基质衍生结构域可以导致不同的炎症反应和组织损伤。细胞外基质成分具有与中性粒细胞表面 CD147 相互作用的结构域, 利用特异性封闭抗体, 可显著减轻细胞外基质配体引起的炎症反应和组织损伤^[26]。急性心肌梗死患者血清中的 MMP-9 水平升高, 在左室重构及缺血后心力衰竭过程中发挥作用^[27]。有研究表明, 急性心肌梗死时单核细胞 CD147 和膜型 MMP 表达上调, CD147 诱导单核细胞 (MMP-9) 和平滑肌细胞 (MMP-2) 中的 MMP, 提示 CD147 可能对 MMP 的活性起着关键的调节作用。

3.3 CD147与一氧化氮

一氧化氮 (NO) 是由内皮型一氧化氮合酶 (NOS) 在乙酰胆碱作用下产生的, 被称为“内皮源性舒张因子”。NO 具有抗炎属性, 给予 NOS 抑制剂会导致白细胞在内皮细胞中聚集^[28]。NO 通

过抑制中性粒细胞,减少活性氧生成,对抗中性粒细胞和内皮细胞黏附分子的表达,减轻细胞内钙超载等途径,发挥 MIRI 保护作用。此外,有研究发现,NO 还可通过 CD147 相关通路参与心肌再灌注过程。Tarin 等^[17]发现 NO 通过环磷酸鸟苷蛋白激酶 G (cGMP/PKG) 途径限制心肌细胞中 CD147 的转录,使 MMP 表达水平降低,进而阻止细胞外基质降解,保持心脏的收缩功能。Cuadrado 等^[18]在鼠心肌缺血再灌注模型中干预 NO 供体阻止 CD147 糖基化,低糖基化的 CD147 与小窝蛋白-3 在心肌中结合后,小鼠的 MMP 表达明显减少,心功能明显改善,说明 NO 通过抑制缺血再灌注后心脏中 CD147 的水平,调节 MMP 的表达,进而改善 MIRI。因此,CD147 是 NO 在心肌缺血再灌注过程中的靶点,加强心肌中 NO 介导的抑制 CD147 的策略可能有助于减轻 MIRI。

NO 还通过介导蛋白质的半胱氨酸残基修饰,产生 S-亚硝基硫醇,称为 S-亚硝基化。S-亚硝基化是与氧化还原相关的半胱氨酸硫醇被 NO 修饰的过程,可传递 NO 的生物活性^[29]。NO 在心血管系统中的主要功能都涉及 S-亚硝基化。NO 可以通过多种途径限制白细胞黏附所需整合素的表达,同时可以抑制细胞内黏附分子的表达,这些促炎效应分子均受到 NF- κ B 的直接转录调控,通过抑制 NF- κ B 及其上游激活酶复合物,抑制 S-亚硝基化。NO 可能通过 S-亚硝基化抗炎参与动脉粥样硬化和 MIRI 等一系列血管病变过程。

S-亚硝基化与 MIRI 密切相关,有助于解释他汀类药物、雌激素和线粒体呼吸链抑制剂的保护作用。阿托伐他汀类药物通过刺激诱导型 NOS 介导的环氧合酶 S-亚硝基化,产生细胞保护性前列腺素^[30]。此外,雌激素通过增强线粒体蛋白的 S-亚硝基化发挥心脏保护作用,然而失调的 S-亚硝基化可通过不可逆地抑制线粒体复合体 I,促进心肌损伤。靶向线粒体递送硝酸酯类药物在缺血再灌注中具有保护作用。S-亚硝基化缺陷可能在动脉粥样硬化的病理生理学中起重要作用。硝酸甘油可以通过利用 S-亚硝基化血红蛋白介导的氧传递来改善 MIRI。在动物模型中已证明,外源性给予 S-亚硝基化-白蛋白可改善 MIRI 后的心功能^[31]。NO 通过诱导 CD147 的 S-亚硝基化,改善 MIRI。

4 小结

CD147 的作用机制复杂,通过与多种分子相

互作用发挥生物学功能,目前关于通过抑制 CD147 治疗疾病的研究越来越多,但是在抑制 CD147 的同时,是否会有其他不利影响目前尚不明确。因此需要深入研究 CD147 信号通路在多器官之间的相互影响及利弊关系。抑制 CD147 及相关配体过表达可充分保护心脏免受 MIRI。此外,NO 抑制 CD147 糖基化对心脏产生保护作用,硝酸酯类药物在释放 NO 扩张冠状动脉的同时,也可能会通过抑制 CD147 糖基化对抗 MIRI。因此,CD147 可能成为预防 MIRI 新的分子机制和治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Panagiotou A, Trendelenburg M, Osthoff M. The Lectin pathway of complement in myocardial ischemia/reperfusion injury-review of its significance and the potential impact of therapeutic interference by C1 esterase inhibitor[J]. Front Immunol, 2018, 9:1151.
- [2] Pennings GJ, Kritharides L. CD147 in cardiovascular disease and thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2014, 40(7):747-755.
- [3] Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases[J]. Cardiovasc Res, 2014, 102(1):17-23.
- [4] Akkus MN, Orman A, Seyis S, et al. Plasma EMMPRIN levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease[J]. Clin Invest Med, 2016, 39(3):79-87.
- [5] Seizer P, Ochmann C, Schönberger T, et al. Disrupting the EMMPRIN(CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6):1377-1386.
- [6] Shi Y, Yan W, Lin Q, et al. Icaritin influences cardiac remodeling following myocardial infarction by regulating the CD147/MMP-9 pathway[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6):2371-2385.
- [7] Lv X, Lu P, Hu Y, et al. MiR-346 inhibited apoptosis against myocardial ischemia-reperfusion injury via targeting bax in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:895-905.
- [8] Frank A, Bonney M, Bonney S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury:from basic science to clinical bedside[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2012, 16(3):123-132.
- [9] Nishikata R, Kato N, Hiraiwa K. Oxidative stress may be involved in distant organ failure in tourniquet shock model mice[J]. Leg Med (Tokyo), 2014, 16(2):70-75.
- [10] Fröhlich GM, Meier P, White SK, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. Eur Heart J, 2013, 34(23):1714-1722.
- [11] Davidson B, Goldberg I, Berner A, et al. EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) is a novel marker of poor outcome in serous ovarian carcinoma[J]. Clin Exp Metastasis, 2003, 20(2):161-169.

- [12] Lian C, Guo Y, Zhang J, et al. Targeting CD147 is a novel strategy for antitumor therapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(29):4410-4421.
- [13] Patrizz A, Doran SJ, Chauhan A, et al. EMMPRIN/CD147 plays a detrimental role in clinical and experimental ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(6):5121-5139.
- [14] Liehn EA, Piccinini AM, Koenen RR, et al. A new monocyte chemotactic protein-1/chemokine CC motif ligand-2 competitor limiting neointima formation and myocardial ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(22):1847-1857.
- [15] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5): 255-265.
- [16] 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.
- [17] Tarin C, Lavin B, Gomez M, et al. The extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN is a target of nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(2):387-395.
- [18] Cuadrado I, Castejon B, Martin AM, et al. Nitric oxide induces cardiac protection by preventing extracellular matrix degradation through the complex Caveolin-3/EMMPRIN in cardiac myocytes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162912.
- [19] Yuan W, Ge H, He B. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2):415-421.
- [20] 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.
- [21] Jin R, Liu S, Wang M, et al. Inhibition of CD147 attenuates stroke-associated pneumonia through modulating lung immune response in mice[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:853.
- [22] Wang CH, Dai JY, Wang L, et al. Expression of CD147 (EMMPRIN) on neutrophils in rheumatoid arthritis enhances chemotaxis, matrix metalloproteinase production and invasiveness of synoviocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(4): 850-860.
- [23] Su H, Yang Y. The roles of CyPA and CD147 in cardiac remodelling[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(3):222-226.
- [24] Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1):39-54.
- [25] Fernández-Velasco M, González-Ramos S, Boscá L. Involvement of monocytes/macrophages as key factors in the development and progression of cardiovascular diseases[J]. *Biochem J*, 2014, 458(2):187-193.
- [26] Adair-Kirk TL, Senior RM. Fragments of extracellular matrix as mediators of inflammation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(6/7):1101-1110.
- [27] Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9[J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(3):241-253.
- [28] Lima B, Forrester MT, Hess DT, et al. S-nitrosylation in cardiovascular signaling[J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 633-646.
- [29] Foster MW, McMahon TJ, Stamler JS. S-nitrosylation in health and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(4):160-168.
- [30] Atar S, Ye Y, Lin Y, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(5):H1960-H1968.
- [31] Hallström S, Franz M, Gasser H, et al. S-nitroso human serum albumin reduces ischaemia/reperfusion injury in the pig heart after unprotected warm ischaemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(3):506-514.

(收稿:2021-04-28 修回:2022-10-02)

(本文编辑:王雨婷)