• 综 述 •

CD147 与疾病的研究进展*

陈 杰^{1,2}, 潘玉琴²综述, 王书奎^{2△} 审校(1. 南京师范大学生命科学学院, 江苏南京 210023; 2. 南京医科大学
附属南京医院中心实验室, 江苏南京 210006)

关键词: CD147; 肿瘤; 代谢调控; 疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.057

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)14-2081-03

CD147 作为一种跨膜糖蛋白, 在体内多种细胞表面均有表达。CD147 在不同的种属中有不同的命名: 大鼠中被称作 OX47、CE9, 小鼠中被称作 gp42、basigin, 人体内为 Basigin、M6、HAb18G。Biswas 最早在人体中发现其可以促进肿瘤细胞周围的成纤维细胞产生胶原酶, 被命名为肿瘤细胞来源的胶原酶促进因子; 因其能促进基质金属蛋白酶的产生, 后来又被称作细胞外基质金属蛋白酶诱导因子; 第 6 届人类白细胞分化抗原协作组会议统一将其命名为 CD147。研究发现 CD147 的表达与肿瘤分化程度、浸润深度及淋巴结转移密切相关, 在食管癌、结直肠癌、宫颈癌、肺癌、卵巢癌及肺癌等恶性肿瘤细胞中表达均增加^[1], 其与肿瘤发展的关系是目前肿瘤细胞生物学研究领域的热点之一。另外, CD147 在调节细胞代谢、多药抗性、阿尔茨海默病、人外周血白血病 T 细胞的趋化作用、动脉粥样硬化、牙齿发育等过程中同样发挥重要作用。本文就近年来国内外关于 CD147 的结构及其与疾病的关系作一综述。

1 CD147 分子结构

人类 CD147 分子由 269 个氨基酸构成, 包括一段信号肽、一个胞外区、一个跨膜区与一个胞内区。跨膜区含有 3 个亮氨酸(206、213、220)和 1 个苯丙氨酸(227), 每隔 7 个氨基酸出现一次, 为典型的亮氨酸拉链结构, 胞外 4 个半胱氨酸(41、87、126、185)形成 2 个二硫键, 构成典型的免疫球蛋白超家族结构域。C 端含有小窝蛋白-1、整联蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 与 $\alpha 6\beta 1$ 、膜联蛋白-II 等的结合位点; N 端 2 个 C2 型免疫球蛋白区高度糖基化^[2], 第一个免疫球蛋白区是基质金属蛋白酶(MMPs)产生及寡聚化等反受体活动所必须的。CD147 大都是 N 连接的糖基化蛋白质, 非糖基化 CD147 相对分子质量为 27×10^3 ; 糖基化形式的 CD147 相对分子质量为 $(43 \sim 66) \times 10^3$, 又分为高糖基化 CD147 与低糖基化 CD147 两种形式。CD147 新生肽链先在内质网初步糖基化成为富含甘露糖的非成熟形式(即低糖基化 CD147), 进而在高尔基体中被一系列糖基转移酶进一步修饰, 完全糖基化的成熟 CD147 分子(即高糖基化 CD147)被转运到细胞质膜。作为跨膜蛋白, 高糖基化 CD147 是具有生物学功能的形式, 研究发现只有高糖基化 CD147 出现在肝癌细胞质膜中^[3]。Redzic 等^[4] 研究结果表明, 可变剪接与可变启动子能够导致 CD147 产生 4 个亚型, 其中视网膜特有的 basigin-1 包含一个非糖基化区域; 在人体正常组织及肿瘤组织中低表达的 basigin-3 与 basigin-4, 含有一个独立的细胞外结构域-IgI。Liao 等^[5] 发现 basigin-2、basigin-3 与 basigin-4 均具有高糖基化与低糖基化两种形式。

2 CD147 与肿瘤

2.1 CD147 与肿瘤发展 CD147 作为肿瘤发展过程中的重要分子能够影响肿瘤细胞的生物学行为, 包括浸润与转移。CD147 可以促进 MMPs 表达, 进而降解 I 型及 IV 胶原, 最终导致基底膜与组织间隙基质降解。MMPs 的产生依赖于 CD147 诱导成纤维细胞或肿瘤细胞, 正常情况下成纤维细胞产生 MMPs 的浓度极低, 但肿瘤细胞的存在能刺激成纤维细胞产生大量的 MMPs。MMPs 与 CD147 在肿瘤细胞表面形成复合物, 几乎导致基底膜和细胞间质所有成分降解, 从而实现肿瘤细胞向癌周组织的浸润和扩散。Li 等^[6] 研究发现, IV 型胶原酶——MMP-2 与 MMP-9 的高表达同结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的转移密切相关。由此可见, 作为一种上游分子 CD147 能够促进肿瘤细胞产生 MMP-2 与 MMP-9, 进而加快细胞外基质的降解、促进肿瘤细胞的侵袭与转移。

2.2 CD147 与糖代谢 代谢的改变影响细胞功能的各个方面; 养分与氧气的变化足以对细胞的增殖和生存产生影响。营养需求增加是肿瘤细胞的特征之一, 然而这些能量并不是由线粒体氧化获得, 大部分是通过糖酵解途径产生的。有氧糖酵解能为迅速增殖的肿瘤细胞提供合成核苷酸、氨基酸与脂质所必需的原料。为了满足恶性肿瘤细胞高营养与高能量的需求, 发生恶性转化的细胞对葡萄糖摄取及糖酵解速率比正常细胞要高 20~30 倍, 并且葡萄糖转运蛋白在肿瘤细胞质膜上的表达上调^[7]。Weidle 等^[8] 发现 CD147 能够与一元羧酸转运蛋白(MCTs)及氨基酸转运蛋白形成复合物; Ke 等^[9] 与 Le Floch 等^[10] 发现 CD147 基因沉默后, 肿瘤细胞中糖酵解速率与乳酸生成明显下降。p53 作为公认的肿瘤抑制因子, 在调节新陈代谢中也具有重要作用。p53 可以抑制葡萄糖转运蛋白-1 和葡萄糖转运蛋白-4, 降低磷酸甘油酸变位酶表达水平, 进而抑制糖酵解过程。Huang 等^[11] 利用人类肝癌细胞系 SMMC-7721、HepG2 和 Hep3B, 采用 RNA 干扰、实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)等方法, 结果表明 CD147 能够通过提高细胞表面 MCT-1 的表达量来促进乳酸排泄, 激活 PI3K/Akt/MDM2 信号通路后加速 p53 的降解; CD147 或者 MCT-1 下调后葡萄糖代谢缓慢, 导致人类肝癌细胞增殖受到抑制。

2.3 CD147 与细胞凋亡 转移是一个多步骤的生物学过程, 已成为大多数实体瘤患者死亡的主要原因, 因此减缓肿瘤细胞的转移速度成为恶性肿瘤临床治疗的首要任务。在迁移过程中肿瘤细胞需要脱离原来位置, 迁移到淋巴系统或者循环系

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172141)。 作者简介: 陈杰, 女, 硕士研究生, 主要从事细胞生物学及肿瘤分子生物学研究。

△ 通讯作者, E-mail: shukwang@163.com。

统,大多数锚定于细胞外基质周围的细胞将经历失巢凋亡,抵抗失巢凋亡是肿瘤细胞进行迁移的先决条件。Wu 等^[12]研究发现,CD147 通过转移生长因子- β (TGF- β)的作用能促进上皮-间质转化;有学者发现,CD147 能激活 PI3K/Akt 信号传导通路进而拮抗失巢凋亡,更易于细胞在应激反应中存活^[13]。Ke 等^[14]对具有抗失巢凋亡能力的肝癌细胞系 SMMC-7721 研究发现,通过 RNA 干扰和蛋白质印迹法(Western blotting),结果显示 Akt 磷酸化水平明显下降,PI3K/Akt 信号通路不被激活;上调 CD147 的表达水平导致 SMMC-7721 细胞生存活力与侵袭能力明显提高。

2.4 CD147 与多药抗性 CD147 广泛分布于人体内,众多研究者关心的还是其作为治疗肿瘤新靶点的重要意义。耐药与肿瘤细胞的生长和转移密切相关,成为恶性肿瘤治疗失败的重要原因,其分子机制涉及以下几点:药物吸收减少或者是药物排泄增加;药物失活;药物作用位置改变;肿瘤细胞从药物导致的损伤中修复;抑制凋亡。CD147 与多药转运蛋白三磷酸腺苷结合转运蛋白(ABCG)家族成员 ABCG2 能够形成复合体,调节原发性渗出性淋巴瘤细胞表面的多药抗性^[15]。Zhou 等^[16]利用人乳腺癌细胞系 MCF-7 研究发现,CD147 可以增加 ABCG2 蛋白的表达,促进 ABCG2 同源二聚体的形成。多药抗性还可以通过表达 P-糖蛋白(一种由多药抗性蛋白基因编码并依赖 ATP 的跨膜转运蛋白,包含 12 个跨膜区及 2 个 ATP 结合位点),可将药物泵出细胞而降低药物浓度。CD147 在促进 MMPs 分泌时能够通过共表达调节机制影响多药抗性基因的转录,诱导肿瘤的多药抗性,所以下调 CD147 表达可能是一个有效抵制多药抗性的靶点。研究表明,siRNA 阻碍 CD147 的表达可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[17],可作为治疗的分子靶点。

3 CD147 与阿尔茨海默病

淀粉样前体蛋白作为 β -淀粉样蛋白的直接前体,在阿尔茨海默病的形成过程中至关重要。淀粉样前体蛋白的跨膜区域存在 GXXXG 基序,这一基序具有形成同源二聚体的倾向。CD147 能够减少 β -淀粉样蛋白的表达,可以有效地抵制阿尔茨海默病, RNA 干扰抑制 CD147 表达结果显示, β -淀粉样蛋白水平呈剂量依赖性增加^[18]。Zhuang 等^[19]利用顺磁弛豫增强核磁共振研究发现,淀粉样前体蛋白能够与 CD147 的 C 末端结构域构成同源二聚体复合物。在 CD147 的 C 末端结构域中,当 F212C 或者 Y229C 单个半胱氨酸突变时,淀粉样前体蛋白出现非均一性谱线增宽;自旋标记的 F212C, CD147 的 C 末端结构域与淀粉样前体蛋白共振谱线增宽最为显著;而自旋标记的 Y229C, CD147 的 C 末端结构域中只有位于细胞质 C 端的残基才显示出谱线增宽。

4 CD147 对 T 细胞的趋化作用

在免疫学中,细胞与细胞之间的相互作用是调节各种免疫功能的关键步骤之一。同型细胞聚集发生于相同的细胞对一系列胞内信号的应答,在多种生理及病理过程中发挥重要作用,包括胚胎形成、免疫反应、血管再生等。在 T 细胞中,当 T 细胞表面结合有活化剂时可观察到同型细胞聚集。CD147 含量在激活的 T 细胞中明显上调,因而被视为是一种与 T 细胞激活相关联的抗原。白细胞增加是炎症反应的重要特征之一,而细胞外的亲环素对人类白细胞具有趋化作用。CD147 作为亲环素 A 细胞表面的受体,能够针对不同的免疫细胞调节亲环素的趋化活性。Trachtenberg 等^[20]研究结果表明,在激活的 T 细胞中随着 CD147 表达上调,亲环素 A 介导的趋化活性

增强。在细胞表面,CD147 与亲环素 A 结合之后能够维持细胞的趋化活力,表明二者同 T 细胞的趋药性具有密切联系。

5 CD147 与其他疾病

作为一个高度糖基化的跨膜粘附分子,CD147 在许多生理及病理过程中发挥重要作用。最新研究表明,氧化型低密度脂蛋白能够促进血小板中 CD147 表达^[21],而 CD147 能够通过 MMPs 降解细胞外基质,导致动脉粥样硬化斑块破裂或不稳定。在 M1 型巨噬细胞中,CD147 可通过调节细胞因子促进辅助型 T 细胞-17 分化,与肺间质纤维化的形成密切相关^[22]。Jin 等^[23]对人类子宫内膜上皮细胞的研究发现,子宫内膜异位患者体内 CD147 水平高于正常水平,Western blotting 结果显示在含抗 CD147 抗体实验组中,参与细胞凋亡的 Bax 及 Caspase3 明显上调,导致子宫内膜上皮细胞凋亡增加、细胞活力下降。牙齿发育是由口腔上皮细胞与间质细胞对一系列胞外信号应答调控的,直到牙本质与牙釉质的形成。Khadama 等^[24]发现,CD147 基因敲除后小鼠牙釉质形成受阻, MMP-3 与 MMP-20 表达降低;层粘连蛋白染色结果显示基底膜降解不足,导致成牙本质细胞及成牙釉质细胞分化延迟。Wei 等^[25]对兔的液压损伤模型研究结果发现,脑组织受伤区域 CD147 含量明显升高、MMP-9 表达增加,表明 CD147 在创伤性脑损伤后的炎症反应中具有重要作用。

6 小 结

CD147 广泛分布于多种细胞表面,参与体内一系列生理及病理过程。其表达及在肿瘤中的作用是目前肿瘤研究的一个重点;通过干扰 CD147 的表达,可影响细胞代谢及多药抗性等多方面生物学特性。CD147 在阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、子宫内膜异位、牙齿发育及脑损伤等过程中同样发挥重要作用。因此,深入研究 CD147 的作用机制,探索与其相关的信号传导通路,寻找调节信号传导的方法,可为今后研究开辟新的道路。

参考文献

- [1] 封兰兰,朱少君,张阳,等. HAb18G/CD147 在多种恶性肿瘤中的表达及其临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 958-961.
- [2] Biegler B, Kasinrerker W. Reduction of CD147 surface expression on primary T cells leads to enhanced cell proliferation [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012, 30(2): 259-267.
- [3] Huang W, Luo WJ, Zhu P, et al. Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: role of CD147 N-glycosylation [J]. Biochem J, 2013, 449(4): 437-448.
- [4] 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.
- [5] Liao CG, Kong LM, Song F, et al. Characterization of basigin isoforms and the inhibitory function of basigin-3 in human hepatocellular carcinoma proliferation and invasion [J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(24): 2591-2604.
- [6] Li Y, Xu J, Chen L, et al. HAb18G (CD147), a cancer-associated biomarker and its role in cancer detection [J]. Histopathology, 2009, 54(6): 677-687.
- [7] Krzeslak A, Wojcik-Krowiranda K, Forma E, et al. Expression of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in endometrial and breast cancers [J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(7): 721-728.
- [8] Weidle UH, Scheuer W, Eggle D, et al. Cancer-related issues of CD147 [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2010, 7(2): 157-169.

- [9] Ke X, Fei F, Chen Y, et al. Hypoxia upregulates CD147 through a combined effect of HIF-1 α and Sp1 to promote glycolysis and tumor progression in epithelial solid tumors[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(8):1598-1607.
- [10] Le Floch R, Chiche J, Marchiq I, et al. CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(40):16663-16668.
- [11] Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(8):859-866.
- [12] Wu J, Ru NY, Zhang Y, et al. HAb18G/CD147 promotes epithelial-mesenchymal transition through TGF- β signaling and is transcriptionally regulated by Slug[J]. *Oncogene*, 2011, 30(40):4410-4427.
- [13] Li QQ, Wang WJ, Xu JD, et al. Up-regulation of CD147 and matrix metalloproteinase-2,-9 induced by P-glycoprotein substrates in multidrug resistant breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(17):1767-1774.
- [14] Ke X, Li L, Dong HL, et al. Acquisition of anoikis resistance through CD147 upregulation: A new mechanism underlying metastasis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(12):1249-1254.
- [15] Qin Z, Dai L, Bratoeva M, et al. Cooperative roles for emmprin and LYVE-1 in the regulation of chemoresistance for primary effusion lymphoma[J]. *Leukemia*, 2011, 25(15):1598-1609.
- [16] Zhou S, Liao L, Chen C, et al. CD147 mediates chemoresistance in breast cancer via ABCG2 by affecting its cellular localization and dimerization [J]. *Cancer Lett*, 2013, 337(2):285-292.
- [17] Wang B, Xu YF, He BS, et al. RNAi-mediated silencing of CD147 inhibits tumor cell proliferation, invasion and increases chemosensitivity to cisplatin in SGC7901 cells in vitro[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1):61.
- [18] Vetrivel KS, Zhang X, Meckler X, et al. Evidence that CD147 modulation of beta-amyloid (A β) levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(28):19489-19498.
- [19] Zhuang T, Jap BK, Sanders CR. Solution NMR approaches for establishing specificity of weak heterodimerization of membrane proteins[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(50):20571-20580.
- [20] Trachtenberg A, Pushkarsky T, Heine S, et al. The level of CD147 expression correlates with cyclophilin-induced signalling and chemotaxis[J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4:396.
- [21] Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro[J]. *Thromb Res*, 2013, 132(7):702-711.
- [22] Geng JJ, Zhang K, Chen LN, et al. Enhancement of CD147 on M1 macrophages induces differentiation of Th17 cells in the lung interstitial fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(17):1770-1782.
- [23] Jin A, Chen H, Wang C, et al. Elevated expression of CD147 in patients with endometriosis and its role in regulating apoptosis and migration of human endometrial cells[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(15):1681-1687.
- [24] Khaddam M, Huet E, Vallee B, et al. EMMPRIN/CD147 deficiency disturbs ameloblast-odontoblast cross-talk and delays enamel mineralization[J]. *Bone*, 2014, 66(2):256-266.
- [25] Wei M, Li H, Shang Y, et al. Increased CD147 (EMMPRIN) expression in the rat brain following traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2014, 1585(1):150-158.

(收稿日期:2015-02-15)

• 综 述 •

生物标记物 NGAL 实验室检测诊断急性肾损伤研究进展*

郜乐乐¹, 王红专², 申绯翡¹, 刘洪利¹, 姚佳¹, 刘笑梦¹ 综述, 孙建勋^{1#△} 审校

(1. 洛阳职业技术学院检验系, 河南洛阳 471000 2. 河南省焦作武陟县检察院, 河南焦作 454950)

关键词: 急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 生物标记物; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.058

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2083-04

急性肾损伤(AKI)是以肾功能在短时间内突然迅速下降为主要特点并同时伴有一系列严重并发症的肾脏疾病,是住院患者死亡的独立危险因素之一。AKI在住院患者中的发生率可达到5%,在重症监护室(ICU)患者中的发生率甚至高达30%,据估计在亚洲每年大约有200万人死于AKI,而且对于那些即使能够从AKI恢复的患者,在日后也有较高的风险发展为慢性肾脏病(CKD)^[1]。因此早期诊断和及时治疗能够明显降低AKI患者的病死率,并极大提高患者的预后。但目前依靠传统的血肌酐检测来诊断AKI有很大的局限性及滞后性^[2],这就要求必须寻找新的能够快速、准确诊断AKI的实验室指标来代替传统检测手段。新近研究发现中性粒细胞明

胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)可能有希望成为AKI的早期检测指标,也更适合在临床上广泛使用^[3-4]。本文就近年来NGAL检测对于诊断AKI的相关研究作一综述。

1 NGAL的生化特性

NGAL是一个由178个氨基酸构成,相对分子质量为25×10³的小分子蛋白,为脂质运载蛋白超家族的一员,主要负责结合并转运一些小的疏水性的分子基团^[5]。它由N端的310-螺旋,C端的 α 螺旋和中间的8段反平行 β 折叠构成了一个 β 折叠桶结构,这也是NGAL的结合域。NGAL能与受体结合例如铁载体。当NGAL与受体结合后,在细胞内被内部化为独立蛋白(Apo-NGAL)或者为与铁结合的复合物(Ho-

* 基金项目:河南省医学教育教学改革和研究项目资助课题,项目编号:WJLX2014098。 作者简介:郜乐乐,女,讲师,主要从事检验医学教学与研究。 # 共同第一作者。 △ 通讯作者, E-mail:。