

亲环素 A 与动脉粥样硬化

李 敏(综述) 黎红华(审校)

【中图分类号】 R543 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)05-0314-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.05.018

目前随着中国社会的高速发展,人民生活水平随之提高,生活规律改变诱发高血压、高血糖、高血脂等慢性疾病在人群中的患病率越来越高。在病理状态下机体受各种内外环境有害刺激时氧自由基的产生与清除失衡,细胞内活性氧大量蓄积导致机体处于氧化应激状态。近几年氧化应激与血管损伤的机制成为学术界研究热点,越来越多的证据表明,氧化应激为动脉粥样硬化形成的重要危险因素之一,而亲环素 A 作为一种氧化应激诱导的生长因子参与单核/巨噬细胞、内皮细胞的炎症反应,炎症细胞的趋化,诱导血管平滑肌细胞增殖,导致血管壁不可逆性损伤^[1]。

1 CypA 的结构及生物功能

亲环素 A(Cyclophilin A, CypA)属于亲环素家族中一员,由一组具有肽基脯氨酰顺反异构酶活性的蛋白质所组成,在原核生物和真核生物中广泛表达,是环孢素 A(cyclosporine, CsA)的胞内结合蛋白^[2]。CypA 主要存在于胞浆,部分存在高尔基体和胞核内。

CypA 在人体中发挥多种重要的生物学功能。最早发现 CypA 的肽基脯氨酰顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, PPIase)活性,具有催化含有脯氨酸蛋白的空间结构的形成,促进蛋白质合成,是其关键限速酶之一^[3],为细胞的生成增殖提供必要的内环境稳态。同时 CypA 具有分子伴侣作用^[4],细胞受到外界诸如热损伤等不良刺激时出现细胞水肿,细胞内蛋白质等物质损伤失去原有功能,CypA 的分子伴侣作用参与损伤蛋白质的修复;具有免疫亲和素功能,可与钙调磷酸酶相互作用^[5];作为小窝蛋白-胆固醇-亲环素复合物的组成部分,充当胆固醇运输载体,参与胆固醇代谢维持其在细胞内外的平衡^[6]。

2 CypA 与动脉粥样硬化

病理状态下 CypA 与多种疾病关系密切^[7]。在高糖、高血脂等诱导的氧化应激下 CypA 由活性氧自由基(Reactive Oxygen Species, ROS)诱导产生通过囊泡运输^[8]方式分泌到细胞外,参与 ROS 对炎症信号转导通路的激活及对炎症

基因的启动,炎症反应又促进更多的 ROS 产生,放大 ROS-CypA-ROS 炎症反应效应,加速炎症反应的进程,在动脉粥样硬化斑块形成中起重要作用^[9]。CypA 通过多种方式诱导动脉粥样硬化形成^[10]:内皮细胞凋亡及白细胞粘附因子的表达,炎性细胞的迁移;增加活性氧自由基的产生;促进巨噬细胞和血管平滑肌细胞增殖;增加血管平滑肌细胞内促炎性信号转导。CypA 作为促炎性分子,在不稳定性动脉粥样硬化斑块尤其是巨噬细胞、泡沫细胞中高表达。

2.1 亲环素 A 是一种氧化应激诱导分泌的生长因子

氧化应激产生的活性氧促进平滑肌细胞的增殖导致动脉粥样硬化、高血压及血管再狭窄等疾病的形成^[11]。在此过程中氧化应激促进血管平滑肌以自分泌/旁分泌方式产生大量促平滑肌生长因子,ZhengGen 等已证明在氧化应激状态下产生的活性氧自由基 ROS 促平滑肌细胞分泌 CypA,并通过调节细胞外信号转导酶(Extracellular Regulated Kinase, ERK1/2)的激活导致平滑肌细胞的增殖^[12-13]。实验中将平滑肌细胞充分暴露在产生活性氧的培养基中发现 ERK1/2 具有双向增长趋势,而且证明后者的增长高峰是源于平滑肌细胞分泌的氧化应激促因子^[14](secreted oxidative stress-induced factors, SOXF),通过提纯该氧化应激诱导因子发现大量的分泌性 CypA,证明氧化应激下细胞外的 CypA 是一种分泌型促进 ERK1/2 通路激活的因子,促进平滑肌细胞增殖抑制其凋亡,进一步导致动脉粥样硬化、高血压等疾病的发生发展。

2.2 CypA 在炎症反应中的作用

亲环素 A 作为氧化应激炎症反应的主要活性氧诱导刺激因子,诱导单核细胞迁移趋化,粘附于内皮细胞表面渗入血管壁进一步分化为成熟的巨噬细胞吞噬大量的氧化脂质蛋白后演变成泡沫细胞,形成最初的脂质条纹^[15]。实验表明 CypA 可与单核细胞膜上的细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer EMM-PRIN)受体结合,激活单核细胞中参与炎症反应的关键性炎症信号通路-核转录因子(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK)信号通路^[16]。MAPK 信号通路包括 ERK1/2、氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 蛋白三条主要通路,CypA 通过 ERK1/2 通路激活 NF- κ B 通路,即 CypA 诱导 IkB(NF- κ B 抑制剂)磷酸化后迅速降解进而激活 NF-

基金项目:湖北省自然科学基金(编号为 2013CFB428)

作者单位:430070 武汉,广州军区武汉总医院神经内科[李敏(硕士研究生) 黎红华(通信作者)]

kB 通路,同时伴随 p65 的转核^[17]。NK-kB 是重要的转录诱导因子^[18],在 AS 中可促进基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)基因的表达,诱导单核细胞分泌基质金属蛋白酶-9 生成,促进炎性细胞向血管内皮的趋化及侵袭作用。此外,CypA 可诱导单核细胞分泌白细胞介素-6(Interleukin, IL-6)明显增加,使单核细胞 MMP-9 活性明显增强。

2.3 CypA 激活内皮细胞炎症反应

动脉粥样硬化是一种炎症疾病,CypA 促进单核细胞分泌炎症反应因子,具有启动单核细胞炎症性募集作用^[19]。动物实验发现 CypA 在动脉粥样硬化斑块中大量表达。在进一步实验中发现 CypA 通过激活 ERK1/2、JNK 和 p38 信号转导通路诱导内皮细胞核内 DNA 合成,促进内皮细胞增殖、迁移、炎性细胞趋化迁移,进而导致内膜重构^[20]。同时 CypA 也可激活 NF-kB 活化、I κ B- α 磷酸化通路诱导粘附分子 e-选择素及血管细胞粘附分子-1 的表达促进内皮重构。

2.4 CypA 与血管平滑肌细胞的增殖血管平滑肌细胞内的活性氧自由基促进 CypA 以囊泡形式分泌至胞外,目前研究已证实 CypA 在胞内外具有多种生理病理学功能,但是有关其在胞内外作用的受体研究较少,部分分子如 EMMPRIN、CD14 和 CD91 都曾被假设作为 CypA 受体进行研究,目前为止尚无任一分子被明确证实在介导细胞功能作用过程中与 CypA 相关。胞外 CypA 激活 ERK1/2、Akt 和 JAK 通路,促进细胞核内 DNA 合成、增殖和迁移。在血管内皮内 CypA 激活促炎性反应信号通路,诱导血管细胞粘附分子-1、E-选择素的表达^[21];此外,CypA 诱导炎性因子趋化作用,激活基质金属蛋白酶进而增加对血管内皮的侵袭、重构作用。

为进一步强调 CypA 的表达与细胞增殖之间的关系,Kimio Satoh 等观察颈动脉结扎的大鼠实验中 CypA 表达及分布的变化,发现 CypA 的增殖与血管内膜增生在时间进程上一致^[22]。在结扎的颈动脉内皮内 CypA 增加促进 ERK1/2 的磷酸化,促进细胞核内 DNA 合成、增殖。此外,研究还发现血管平滑肌细胞源性 CypA 的过表达不仅导致血管中膜面积,同时也增加了血管内膜面积,这发现表明胞外的 CypA 以旁分泌方式促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[23]。

3 CypA 与心血管疾病

高血压病、高脂血症、糖尿病及对血管的机械牵拉、缺氧等环境改变等都会产生过量 ROS 导致血管氧化还原状态改变^[24],靶向作用脂质过氧化、蛋白质氧化/失活和 DNA 的损伤/突变并参与心血管疾病动脉粥样硬化、主动脉瘤及血管成形术后再狭窄的发病机理。

血管紧张素 II 在心肌细胞的多种病理生理机制发挥重要作用,目前认为其作用下诱导的心肌细胞肥大重要的机制是由于 ROS 的产生。新的研究证实^[25],CypA 与 Ang II 的协同作用增加 ROS 的产生,过量的 ROS 可促进心肌肥大、心肌基质重构和心肌细胞功能损伤。这一研究表明 CypA

潜在性促进 Ang II 诱导的心肌细胞的肥大。此外,病理条件下升高的血管紧张素 II (Ang II) 诱导 ROS 产生通过 CypA 信号通路导致 MMP 活化^[26],活化的 MMPs 是一种可溶解细胞外基质的金属蛋白酶,促进炎性细胞对管壁的侵袭、破坏、管壁重构、管壁弹性减弱异常扩张最终导致腹主动脉瘤形成。

4 CypA 与肺动脉高压

肺动脉高压的形成与肺部缺氧、ROS 的产生及血管平滑肌细胞的增殖有关。促红细胞生成素是一种慢性缺氧下产生可促进红细胞增殖分化的激素。最近研究发现在心血管系统中存在促红细胞生成素受体的表达,且发现促红细胞生成素对脑梗死、心肌缺血/再灌注及充血性心衰均有显著的治疗作用^[27]。由于 CypA 可增加 ROS 生成、血管平滑肌细胞增殖及迁移,CypA 可能潜在性促进缺氧性肺动脉高压发生。研究证实在肺动脉高压患者体内发现活化的 Rho 激酶且 Rho/Rho 激酶系统作用下分泌的 CypA 被上调^[28]。由此推测 CypA 激活 Rho 酶、肺动脉血管重构促进肺动脉高压形成。此外,研究报道他汀类和 Rho 酶抑制剂明显降低血管平滑肌细胞源性 CypA 的分泌,改善肺动脉高压大鼠的症状^[29]。

5 结 语

近年来,围绕 CyPA 生物学功能的研究已经揭示出许多新的现象。CyPA 在炎症反应、动脉粥样硬化、免疫抑制^[30]以及肿瘤机制中发挥着重要作用,同时对于细胞凋亡、增殖等可能有重要的调控作用。对 CyPA 进一步研究有望提供更深层的理论基础及临床治疗新思路。

参 考 文 献

- 1 Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 24(2):1-16.
- 2 刘紫艳,田航宇,邢文溪. 亲环素 A 生物学活性研究进展. *生物技术进展*, 2014, 4(6):405-410.
- 3 Fischer G, Schmid FX. The mechanism of protein folding. Implications of in vitro refolding models for de novo protein folding and translocation in the cell. *Biochemistry*, 1990, 29(9):2205-2212.
- 4 Parsell DA, Lindquist S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. *Annu Rev Genet*, 1993, 5(27):437-496.
- 5 程勇前,成 军. 钙离子信号调节亲环素配体研究进展. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(1):56-60.
- 6 郭紫芬,廖端芳. Cyclophilin A 触发荷脂细胞免疫反应与胆固醇跨膜转运的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7):615-619.
- 7 Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e888.
- 8 Suzuki J, Jin ZG, Meoli DF, et al. Cyclophilin A is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*,

- 2006,98(6):811-817.
- 9 Jin ZG, Melaragno MG, 廖端芳. CyclophilinA 是一种氧化应激诱导分泌的生长因子. 中国动脉硬化杂志, 2001,3(2):789-796.
 - 10 许文敏, 张新霞. 亲环素 A 在动脉粥样硬化发生过程中的作用. 岭南心血管病杂志, 2014,20(2):261-263.
 - 11 Han H, Cui W, Wang L, et al. Lutein Prevents High Fat Diet-Induced Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice by Inhibiting NADPH Oxidase and Increasing PPAR Expression. *Lipids*, 2015,50(3):261-273.
 - 12 Jin ZG, Lungu AO, Xie L, et al. Cyclophilin A is a proinflammatory cytokine that activates endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7):1186-1191.
 - 13 Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress¹. *Circ Res*, 2000, 87(9):789-796.
 - 14 Jin ZG, Berk BC. Role of secreted oxidative stress-induced factors (SOXFs) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, 97(12):1256-1259.
 - 15 陈芳媛, 梁 浩, 吉爱国. 单核/巨噬细胞-动脉粥样硬化的治疗靶点. 生命的化学, 2011,31(6):785-789.
 - 16 Seizer P, Ungern-Sternberg SN, Schonberger T, et al. Extracellular cyclophilin A activates platelets via EMMPRIN (CD147) and PI3K/Akt signaling, which promotes platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):655-663.
 - 17 Park CH, Kim DH, Park MH, et al. Chinese prescription Kangen-karyu and Salviae Miltiorrhizae Radix improve age-related oxidative stress and inflammatory response through the PI3K/Akt or MAPK pathways. *Am J Chin Med*, 2014, 42(4): 987-1005.
 - 18 Pang M, Wang H, Bai JZ, et al. Recombinant rat CC16 protein inhibits LPS-induced MMP-9 expression via NF-kappaB pathway in rat tracheal epithelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015.
 - 19 Rezzani R, Favero G, Stacchiotti A, et al. Endothelial and vascular smooth muscle cell dysfunction mediated by cyclophilin A and the atheroprotective effects of melatonin. *Life Sci*, 2013, 92(17-19):875-882.
 - 20 Payeli SK, Schiene-Fischer C, Steffel J, et al. Cyclophilin A differentially activates monocytes and endothelial cells: role of purity, activity, and endotoxin contamination in commercial preparations. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2):564-571.
 - 21 Satoh K, Matoba T, Suzuki J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*, 2008, 117(24): 3088-3098.
 - 22 Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, et al. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*, 2014,115(8):738-750.
 - 23 Satoh K, Nigro P, Berk BC. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: a mechanistic linkage by cyclophilin A. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(5):675-682.
 - 24 Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J*, 2010, 74(11): 2249-2256.
 - 25 白玉婷, 周白丽. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展. 医学综述, 2012,18(2):192-194.
 - 26 Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1):17-23.
 - 27 张树凤, 戴启明. 促红细胞生成素在心血管疾病中的作用研究进展. 心血管病学进展, 2012,33(3):407-410.
 - 28 蔡 茜, 吴尚洁. COPD 相关性肺动脉高压与 Rho/Rho 激酶信号通路. 中国医疗前沿杂志, 2010,5(23):13-15.
 - 29 代 丽, 吴尚洁. 阿托伐他汀抑制 RhoA/Rho 激酶活性逆转低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉高压和肺血管重构. 中南大学学报, 2011,36(1):58-63.
 - 30 Liu X, Zhao Z, Liu W. Insights into the roles of cyclophilin A during influenza virus infection. *Viruses*, 2013, 5(1):182-191.

(2015-03-18 收稿)

• 消 息 •

2016 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊, 是全国各地广大医务工作者, 特别是从事神经科临床和科学研究工作人员, 切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目, 欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号: 38-305, 订价: 12 元/册, 年订价: 72 元)。地址: 430060 武汉市, 武昌张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部, 业务联系人: 聂传云, 联系电话: (027)88328261, 帐号: 556057523377 中行解放路分理处(湖北省武汉市武昌区解放路)。