

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.008

· 综述 ·

亲环蛋白A与CD147的相互作用及其在牙周炎中的意义

杨婷, 黄世光

暨南大学口腔医学院, 广东 广州(510632)

【摘要】 亲环蛋白A(cyclophilin A, CypA)是人类细胞中首个发现具有肽基脯氨酸反异构酶活性的折叠酶,具有强大的促炎作用;CD147可以作为CypA的信号受体;二者通过细胞表面肝素结合,相互作用后可启动巨噬细胞中细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号途径,增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)及其他炎症因子的表达。CypA/CD147的相互作用对炎症有调节作用,包括促进炎症反应和骨质吸收,并可参与多种全身疾病的病理过程。CypA和CD147可参与炎症细胞的趋化作用,增加炎症组织中白细胞的浸润,在牙周炎牙龈组织及龈沟液中的CypA及CD147表达随着炎症加重而增多,提示二者的相互作用促进牙周炎的进展,但该信号通路在牙周炎中的具体作用机制还有待进一步研究。

【关键词】 亲环蛋白A; CD147; 基质金属蛋白酶; 细胞因子; 趋化作用; 免疫效应; 牙周炎

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)03-0189-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 杨婷,黄世光.亲环蛋白A与CD147的相互作用及其在牙周炎中的意义[J].口腔疾病防治,2021,29(3):189-193. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.008.

The interaction between Cyclophilin A and CD147 and its clinical significance in periodontal diseases

YANG Ting, HUANG Shiguang. School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Correspondencing author: HUANG Shiguang, Email: thshg@126.com, Tel: 86-13002019868

【Abstract】 Cyclophilin A (CypA) is the first foldable enzyme in human cells that has peptidyl proliferase-trans isomerase activity and has a strong proinflammatory effect. CD147 can act as the signal receptor of CypA. The interaction of the two through cell-surface heparin binding activates extracellular regulated protein kinases (ERK1/2) and nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathways in macrophages and increases the expression of MMPs and other inflammatory factors. The CypA/CD147 interaction regulates inflammation, promotes the inflammatory response and bone resorption and is involved in the pathological processes of a variety of systemic diseases. CypA and CD147 may take part in the chemotaxis of inflammatory cells, increase white blood cell infiltration in tissues, and increase CypA and CD147 expression in periodontitis gum tissue and gingival groove liquid with inflammation, prompting their interaction to promote the progression of periodontitis. However, the specific function of the signaling pathways in the periodontitis mechanism still requires further elucidation.

【Key words】 cyclophilin A; CD147; matrix metalloproteinase; cytokines; chemotaxis; immunological effect; periodontitis

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(3): 189-193.

【收稿日期】 2020-05-01; **【修回日期】** 2020-07-14

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81971955);中山大学热带病防治研究教育部重点实验室2020年度开放课题(2020ZX02)

【作者简介】 杨婷,住院医师,硕士,Email: yangt0617@163.com

【通信作者】 黄世光,教授,硕士,Email: thshg@126.com, Tel: 86-13002019868



【Competing interests】 The authors declare no competing interest.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81971955), Key Laboratory of Tropical Disease Prevention and Control, Sun Yat-sen University, Ministry of Education, 2020 (No. 2020ZX02).

牙周炎(periodontitis)是一种由多因素导致的牙周支持组织破坏性疾病,细菌特定的致病成分激发免疫反应引起机体免疫损伤是造成牙周组织破坏的主要原因。宿主的易感性决定了牙周炎的发生发展;免疫炎症反应对牙周炎的发生发展有着重要影响。

研究表明,亲环蛋白A(cyclophilin A, CypA)与细胞外基质金属蛋白酶诱导因子CD147的相互作用可以调节炎症反应并参与多种全身性疾病的发展过程。目前,有关CypA/CD147信号通路在牙周炎发病中的作用机制尚未阐明,本文对CypA和CD147的结构功能及其相互作用在牙周炎中的临床意义进行综述。

1 CypA的结构与功能

亲环蛋白(cyclophilin, Cyp)是一类普遍存在于所有原核生物和真核生物中的蛋白,具有肽基脯氨酸顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, PPIase)活性,催化肽键在脯氨酸残基处被顺式异构化,形成高度保守的功能域^[1]。在人类细胞中已发现结构各异的亲环素分子共18种,其中CypA最为丰富和典型,是被发现的第一个具有PPIase活性的折叠酶。

CypA最初是从牛胸腺细胞中分离得到,研究表明CypA可以作为免疫抑制药物环孢素A的主要结合靶蛋白。CypA的PPIase活性在许多生物学调节中具有重要作用,包括蛋白质折叠、转运和T细胞激活。CypA作为促炎性细胞因子,可促进多种细胞类型的炎症反应,对白细胞具有趋化作用,并且可以诱导单核/巨噬细胞中的细胞因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和IL-8的产生^[2]。研究表明,CypA在病毒早期感染、肿瘤发生、神经系统性变、类风湿性关节炎的炎症与骨质破坏、哮喘等疾病中都发挥一定的作用。

2 CD147的结构与功能

CD147是高度糖基化的单次跨膜蛋白,相对分子质量为50 000~60 000,是广泛分布于细胞表面的免疫球蛋白家族成员^[2];由Biswas等^[3]首次发现并

将其命名为肿瘤细胞介导的胶原酶激活因子(tumor cell collagenase stimulatory factor, TCSF),主要在肿瘤细胞表面表达,可激活邻近的成纤维细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs);后又发现正常细胞上也有表达,现国际上统一命名为CD147。

CD147可与Cyp、单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)、整合素类(integrin)、小窝蛋白-1(caveolin-1)等相互作用参与生理和病理过程^[4]。CD147的主要功能为促进多种MMPs的释放和表达上调。CD147胞外区含有三个糖基化位点,而CD147的糖基化过程是宿主免疫炎症反应中重要调控环节,可以决定CD147是否能够激活MMPs。研究表明,CD147在肿瘤中的过表达通常被认为是不利的预后标志物;还可参与心血管疾病、阿尔茨海默症、病毒感染、多发性硬化症等疾病的炎症过程。

3 CypA/CD147的相互作用

研究表明CD147可以作为CypA的信号受体,由细胞表面肝素作为与CypA结合的主要位点,介导CypA对炎症因子的趋化性,在转导CypA介导的信号传导中起关键作用,CypA可以调节细胞膜上CD147的表达水平,二者以配体受体的形式结合并参与炎症细胞的趋化作用。

针对CypA/CD147相互作用的靶向治疗受到越来越多的关注,在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病变中成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte, FLS)表面存在丰富的CD147与CypA,二者结合可上调中性粒细胞的粘附性和侵袭性并增加MMP-9的表达,从而侵蚀软骨组织^[5]。CypA/CD147之间的相互作用可以促进核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)核移位,上调白细胞的粘附和迁移,促进动脉粥样硬化的病理发展。Pahk等^[6]研究发现采用SP-8356抑制CD147/CypA相互作用,可抑制斑块发展,改善斑块稳定性。CypA能显著增加血管内皮细胞和平滑肌细胞的数量,CD147则能刺激邻近的成纤维细胞产生MMPs,上调内皮细胞缺氧诱导因子-2 α 、血管内皮

生长因子受体2水平,参与血管的新生过程,对肿瘤的浸润、转移起促进作用^[7]。病毒体上的CypA能与感染细胞上的CD147免疫共沉淀,CD147抗体可使人类免疫缺陷病毒核心蛋白从细胞膜上延迟易位,通过抑制病毒反转录阻止HIV进入细胞^[8]。

4 CypA/CD147与牙周炎

牙周炎的病理过程主要表现为细胞外基质的降解和重塑。MMPs是一种锌依赖性肽酶,能够降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的大部分成分,是唯一能降解牙周支持组织中胶原纤维的酶类,与牙周膜的分解密切相关。研究证实CypA/CD147-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路可以通过调节NF- κ B通路、MMPs、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,促进炎症细胞因子的分泌,进而促使炎症的发生发展^[9]。CypA通过诱导炎症细胞分泌炎症因子如TNF- α 、IL-8等来参与牙周炎的发病过程。在生理和病理过程中,CD147通过刺激产生MMP-7、MMP-9、MMP-13、MMP-14、MMP-15等,从而参与胶原溶解过程。

4.1 CypA/CD147在牙周组织的表达

Liu等^[10]通过建立牙周炎小鼠模型,观察到牙周炎小鼠牙龈组织中的CypA和CD147的表达显著增加,且其表达增强与细胞定位高度一致;同时证实CypA/CD147主要在浸润的巨噬细胞和淋巴细胞中表达,极少部分在分叶核中性粒细胞中表达;另外,在牙槽骨吸收缺损表面的一些成骨细胞、破骨细胞中也发现其共表达;提示了CypA/CD147的相互作用可能与牙周炎的发病相关。另外,有研究者通过对人类牙龈组织不同炎症状态的研究,发现MMP-7、CD147、CypA三者之间表达呈正相关,且与牙周临床指标如探诊深度、松动度呈正相关;在该研究中还观察到,慢性牙周炎标本中CypA免疫阳性细胞的百分比最高,其次是牙龈炎组和健康牙龈组^[11];此提示牙周疾病的进展始于牙齿表面生物膜积聚而引发宿主反应,刺激局部细胞释放炎症因子和CypA,在细胞外环境中,CypA与CD147相互作用,诱导大量MMP-7的合成和分泌,MMP-7通过降解ECM成分或骨组织来破坏牙周组织。Xue等^[12]发现CD68⁺细胞与CypA、CD147的表达共定位、CypA/CD147和CD68⁺浸润细胞之间存在正相关,结果提示CypA与CD147的相互作用,可能通过提高牙周组织的趋化因子生物活性,从而促

使免疫细胞募集到炎症部位,加重炎症进展。

4.2 CypA/CD147在龈沟液中的表达

何艳萍等^[13]对比慢性牙周炎患者及健康对照组龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)内CypA与CD147的表达,发现CypA与CD147在慢性牙周炎患者与健康人群的GCF中均有表达,随着炎症程度增加表达量也显著增多。Yang等^[14]通过建立种植体周围炎动物模型(犬),发现种植体周围龈沟液和牙龈组织CypA和IL-1 β 表现出相似的趋势,第4~6周达到峰值,第10周开始保持相对稳定;CD147、MMP-9和金属肽酶抑制因子1随着时间的推移也表现出类似的变化,CypA水平呈先上升后稍有下降趋势,CD147水平呈稍有下降后持续上升趋势;由此说明CypA可能是种植体周围炎出现的早期信号,CD147也与炎症程度相关。Eren等^[15]通过评估慢性牙周炎患者、广泛型侵袭性牙周炎患者和牙周健康者的GCF中CypA和CD147的表达水平,结果显示侵袭性牙周炎患者GCF中CypA水平较高,在慢性牙周炎和牙周健康组中GCF中的CypA水平相似;该结果与其他学者结果不一致,可能与研究方法及所取样本不同有关;此外,慢性牙周炎的状态可能会影响取样,如某些慢性牙周炎的取样部位可能已经处于炎症静止期,所得样本疾病特征不明显。

5 CypA/CD147参与牙周炎的免疫机制

5.1 CypA在牙周炎中的免疫效应

CypA作为一种有效的趋化剂,可诱导单核/巨噬细胞、淋巴细胞和嗜中性粒细胞进入组织,并通过趋化活性参与炎症反应,调节TNF- α 、IL-8等的分泌,加重炎症反应。相对于健康牙龈组织,牙周炎组织中CypA浓度升高可诱导炎症细胞浸润病变部位进一步分泌CypA,加重牙周组织破坏,促进NF- κ B信号途径激活。Sun等^[16]通过共转染和免疫荧光技术评估了CypA对NF- κ B p65/RelA核易位的增强作用,结果表明CypA为NF- κ B p65提供了稳定性,并促进核易位,导致核积累增加和NF- κ B活性增强。Dongsheng等^[17]通过流式细胞术和蛋白印迹法研究CypA对小鼠滑膜组织中巨噬细胞极化的作用;结果表明CypA可以根据其PPIase活性调节NF- κ B的转录活性,NF- κ B是调节M1极化的关键转录因子;同时,PPIase活性通过转录激活NF- κ B途径促进巨噬细胞向促炎性M1表型极化,从

而导致炎症加重。CypA在牙周炎的发病中起着关键作用,它可能通过诱导炎症细胞趋化和分泌TNF- α 、IL-8参与牙周组织的炎症反应。

5.2 CD147在牙周炎中的免疫效应

CD147具有激活血小板、淋巴细胞等作用,同时可刺激单核细胞和平滑肌细胞分泌MMP-2、MMP-9,参与多种炎症疾病的发病过程。Zhang等^[18]以人牙龈组织为样本敲除N-乙酰氨基葡萄糖氨基转移酶-V(GnT-V)抑制CD147糖基化后,观察到不同糖基化程度的CD147参与免疫反应的机制不同,如45 kD和58 kD的CD147能够分别刺激MMP-2、MMP-9合成。在炎症性疾病中,CD147与CypA产生协同作用,参与白细胞的募集,同时也可作为E选择素的天然配体,参与白细胞黏附。研究者通过甲氨蝶呤的同源性建模和CD147与甲氨蝶呤的对接来模拟分析,表明CD147自身互为反受体,通过N端Ig样区域在细胞膜原位形成同型寡聚物后可激活MMPs,而MMPs可通过调控炎症因子和趋化因子等在炎症调控中发挥积极作用。CD147可以协同MCT,使得细胞外微环境中乳酸含量明显增高,进而增加透明质酸的合成,激活MAPK信号传递途径并催化炎症反应中前列腺素合成环氧酶2在肿瘤及炎症疾病中发挥重要作用^[19]。Yang等^[20]实验证实,通过抗CD147治疗可显著抑制破骨细胞生成,减少牙槽骨丢失,并改善骨量组织体积和牙槽骨小梁厚度,表明CD147与破骨细胞生成、牙槽骨矿化有关。

5.3 CypA/CD147的相互作用在牙周炎中的免疫效应

CypA和CD147之间的相互作用过程是CD147分子被运输到高尔基体内,位于跨膜区域和胞外区域交接界面的Pro211残基与Cyp60在高尔基体囊泡腔内相互作用,CypA从高尔基体被排出细胞外,CypA再与细胞表面的硫酸肝素多糖和CD147分子胞外区与Pro180相互作用^[9]。CypA与CD147位点Pro211发生连接和催化,增加复合物底物结合时的顺反异构酶内在平衡的比例,调节细胞内外构象。这些结果表明CypA/CD147是配体受体借助肝素相互作用的过程,从而启动细胞内信号传导。CypA与CD147可持续集中在巨噬细胞和淋巴细胞上表达,同时也可定位于牙槽间隔的成骨细胞和破骨细胞上,但很少表达于中性粒细胞,二者相互作用后可启动巨噬细胞中细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和

NF- κ B信号途径,炎性的牙龈组织也显著增加MMPs及其他炎症因子的表达(如MMP-1、MMP-2、MMP-9、TNF- α 、IL-8、IL-1 β 等),从而降解ECM。

6 总结

CypA/CD147相互作用可调节炎症反应,参与多种全身疾病的发病过程,如炎症性疾病、肿瘤疾病和病毒感染等,现已有实验证明阻断二者的相互作用,可以针对疾病起到靶向治疗的作用。CypA/CD147的相互作用可以促进MMPs的产生,MMPs在人慢性牙周炎中已经被证实可以降解细胞外基质和基底膜,破坏牙周组织。目前研究表明CypA、CD147及二者相关产物MMPs在不同程度牙周炎中均有表达,且与疾病程度呈正相关,但CypA/CD147在牙周炎中相互作用涉及的信号转导通路、具体作用机制还未完全阐明,在牙周炎不同阶段的作用也值得更深一步的研究;二者的表达水平也受到多种因素影响,如疾病进程、药物等,使其在临床中的应用受到一定限制,针对牙周炎治疗的研究尚不多。随着分子生物技术发展,深入研究并揭示二者的结构与功能、相互作用的具体机制及信号传导的方式,可为了解疾病的发病机制提供重要的理论依据,同时也能为研发治疗临床疾病的新型药物及新的基因治疗手段提供新的思路与线索。

【Author contributions】 Yang T wrote the article. Huang SG reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Xue C, Sowden MP, Berk BC. Extracellular and intracellular cyclophilin A, native and post-translationally modified, show diverse and specific pathological roles in diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 986-993. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310661.
- [2] Dawar FU, Xiong Y, Khattak MNK, et al. Potential role of cyclophilin A in regulating cytokine secretion [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(4): 989-992. doi: 10.1189/jlb.3RU0317-090RR.
- [3] Biswas C. Tumor cell stimulation of collagenase production by fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982, 109(3): 1026-1034. doi: 10.1016/0006-291x(82)92042-3.
- [4] 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. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.044.
- [5] Wang YQ, Zhang J, Zhu LX, et al. Positive correlation between activated CypA/CD147 signaling and MMP-9 expression in mice inflammatory periapical lesion[J]. *Biomed Res Int*, 2019: 8528719.

- doi: 10.1155/2019/8528719.
- [6] Pahk K, Joung C, Song HY, et al. Sp-8356, a novel inhibitor of CD147 - cyclophilin A interactions, reduces plaque progression and stabilizes vulnerable plaques in apoe-deficient mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 95. doi: 10.3390/ijms21010095.
- [7] 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. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309212.
- [8] Dawar FU, Tu J, Khattak MN, et al. Cyclophilin A: a key factor in virus replication and potential target for anti-viral therapy [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2017, 21: 1-20. doi: 10.21775/cimb.021.001.
- [9] 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. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04115.x.
- [10] Liu L, Li C, Cai C, et al. Cyclophilin A (CypA) is associated with the inflammatory infiltration and alveolar bone destruction in an experimental periodontitis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 1000-1006. doi:10.1016/j.bbrc.2009.12.005.
- [11] de Oliveira Nobrega FJ, de Oliveira D, Vasconcelos RG, et al. Study of the participation of MMP-7, emmprin and cyclophilin A in the pathogenesis of periodontal disease[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 72: 172-178. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.032.
- [12] Xue L, Su L, Xie J, et al. Emmprin-CypA contributes to the inflammatory processes in human periodontitis through infiltrating CD68 (+) inflammatory cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(8): 3828-3834.
- [13] 何艳萍, 谢明, 焦婷. 慢性牙周炎患者龈沟液中 EMMPRIN 及其配体 CypA 的表达及意义[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(1): 27-31. He YP, Xie M, Jiao T. Expressions of emmprin and its ligand CypA in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients[J]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2016, 25(1): 27-31.
- [14] Yang L, Zhu Q, Gong J, et al. CypA and Emmprin play a role in peri-implantitis[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20(2): 102-109. doi: 10.1111/cid.12549.
- [15] Eren G, Turkoglu O, Atmaca H, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid cyclophilin A and extracellular matrix metalloproteinase inducer levels in different periodontal diseases[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 68: 162-166. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.004.
- [16] Sun S, Guo M, Zhang JB, et al. Cyclophilin A (CypA) interacts with nf-kappab subunit, p65/rela, and contributes to nf-kappab activation signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e96211. doi: 10.1371/journal.pone.0096211.
- [17] 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. doi: 10.1007/s10753-017-0619-0.
- [18] Zhang Z, Yang X, Zhang H, et al. The role of extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation in regulating matrix metalloproteinases in periodontitis[J]. *J Periodontal Res*, 2018, 53(3): 391-402. doi: 10.1111/jre.12524.
- [19] von Ungern - Sternberg SNI, Zerneck A, Seizer P. Extracellular matrix metalloproteinase inducer emmprin (CD147) in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 507. doi: 10.3390/ijms19020507.
- [20] Yang D, Liu R, Liu L, et al. Involvement of CD147 in alveolar bone remodeling and soft tissue degradation in experimental periodontitis[J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(4): 704-712. doi: 10.1111/jre.12435.

(编辑 周春华)



官网



公众号