

本文引用: 王寅宇, 王翠平. CD147: 动脉粥样硬化治疗的新靶点? [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 821-828.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0821-08

· 文献综述 ·

CD147: 动脉粥样硬化治疗的新靶点?

王寅宇, 王翠平

(江苏大学附属医院心血管内科, 江苏省镇江市 212008)

[摘要] CD147 是免疫球蛋白超家族成员, 可在炎症组织中大量表达, 具有促炎作用, 而动脉粥样硬化作为一种慢性炎症性疾病, CD147 的高表达促进动脉粥样硬化的机制已被大量研究证实, 了解 CD147 如何促进动脉粥样硬化的发生发展可为该疾病的预防和治疗提供新的思路。同时, 大量化合物被证实可通过下调 CD147 发挥抗动脉粥样硬化作用, 为今后以 CD147 为靶标的药物设计提供了方向。本文综述了 CD147 致动脉粥样硬化的机制以及下调 CD147 的化合物的研究进展。

[关键词] CD147; 动脉粥样硬化; 分子机制; 抑制剂

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

CD147: a new target for atherosclerosis therapy?

WANG Yinyu, WANG Cuiping

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212008, China)

[ABSTRACT] CD147 is a member of the immunoglobulin super family, which can be highly expressed in inflammatory tissues and has a pro-inflammatory effect. Atherosclerosis is well known as a chronic inflammatory disease, and the mechanism of high expression of CD147 promoting atherosclerosis has been confirmed by a large number of studies. Understanding how CD147 promotes the occurrence and development of atherosclerosis can provide new ideas for the prevention and treatment of this disease. At the same time, a large number of compounds have been proved to be able to downregulate CD147 to have anti-atherosclerosis effect, which also provides a direction for drug design targeting CD147 in the future. This article reviews the mechanism of atherosclerosis induced by CD147 and the research progress of compounds that downregulate CD147.

[KEY WORDS] CD147; atherosclerosis; molecular mechanism; inhibitor

CD147 属于免疫球蛋白超家族成员, 也被称为细胞外基质金属蛋白酶诱导剂 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 是一种可以表达于多种细胞类型的 I 型跨膜糖蛋白受体^[1]。其最早于 1982 年在成纤维细胞-肿瘤细胞共培养实验中被证实可以促进成纤维细胞中基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 的产生, 该蛋白也被认为是肿瘤细胞的衍生因子^[2]。在随后的研究中, CD147 被发现不仅能够在肿瘤组织中表达, 也可以在正常组织细胞中表达, 如血小板、白细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell,

VSMC) 和内皮细胞 (endothelial cell, EC) 等^[3-4]。近年来的实验表明 CD147 在炎症组织中的表达量会明显升高, 这些疾病包括新型冠状病毒感染^[5]、银屑病^[6]、类风湿关节炎^[7]、炎症性肠病^[8]、肺纤维化^[9]以及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)^[3]等。

人体内 CD147 由 269 个氨基酸残基组成, 无糖基化的 CD147 预测相对分子质量约为 27 kDa, 编码基因位于 19p13.3 染色体上。该蛋白由信号肽 (21 个氨基酸残基)、2 个 C2 样免疫球蛋白细胞外结构域 (185 个氨基酸残基)、跨膜结构域 (24 个氨基酸残基) 以及胞质尾部 (39 个氨基酸残基) 组成。高

[收稿日期] 2022-10-05

[修回日期] 2022-11-20

[基金项目] 江苏省卫生健康委基金项目 (H2018004); 江苏省青年医学重点人才培养基金项目 (QNRC2016837)

[作者简介] 王寅宇, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: Wangyy981002@163.com。通信作者王翠平, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: wangcuipingpeople@hotmail.com。

度糖基化形式是 CD147 最常见的形式,近内切糖苷酶 F 处理后 CD147 相对分子质量可由 58 kDa 降至 27 kDa,这提示 CD147 大部分的糖基化部位在 N 端^[3,10]。

作为一种膜受体,CD147 可与许多配体进行结合,已知的配体包括:亲环素 A (cyclophilin A, CyPA)、亲环素 B (cyclophilin B, CyPB)、血小板胶原糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI) 受体、CD98、MT1-MMP、载脂蛋白 D (apolipoprotein D, ApoD)、Caveolin-1^[3,11]等。

动脉粥样硬化是一种慢性心血管疾病,其主要病变特征为动脉管壁脂质沉积,伴有平滑肌细胞、纤维基质增殖以及斑块形成。目前动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性病变,炎症贯穿于动脉粥样硬化的所有阶段。本文综述了 CD147 在动脉粥样硬化发生发展过程中的多种功能以及通过下调 CD147 发挥抗动脉粥样硬化化合物的研究进展。

1 CD147 与血小板

血小板活化可促进动脉粥样硬化的发生发展

以及血栓形成,当血小板受到各种刺激(如凝血酶、ADP、脂类、氧化应激等)被激活后,血小板可表达大量 CyPA 与 CD147,CD147 与胞外的 CyPA 结合后,通过影响 PI3K/Akt 信号通路诱导 α 颗粒脱颗粒,血小板表面表达大量 CD62P(即 P 选择素),导致血小板形状改变和释放包括基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)在内的多种促炎因子(图 1A)^[12-15]。CyPA 激活后的血小板通过其表面表达的 CD147 与内皮细胞表面表达的 E 选择素(E-selectin)结合,促进血小板在损伤的血管壁处聚集^[3],随后促进血小板表达 P 选择素(P-selectin),与单核细胞表面表达的 P-选择蛋白配体 1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)结合^[16],在其他多种受体(如 GPVI-CD147^[17]、CD147-CD147^[3]、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Mac-1^[18]、CD147-Mac-1^[19]等)的共同作用下与单核细胞结合形成血小板-单核细胞聚集体(platelet-monocyte aggregate, PMA)。PMA 可向炎症组织聚集,使单核细胞迁移到组织中去,从而促进炎症反应(图 1B 和 1C)。基于以上发现可以推测 CyPA 通过与 CD147 结合诱导血小板活化、黏附、吸附是动脉粥样硬化发生发展过程中的重要步骤。

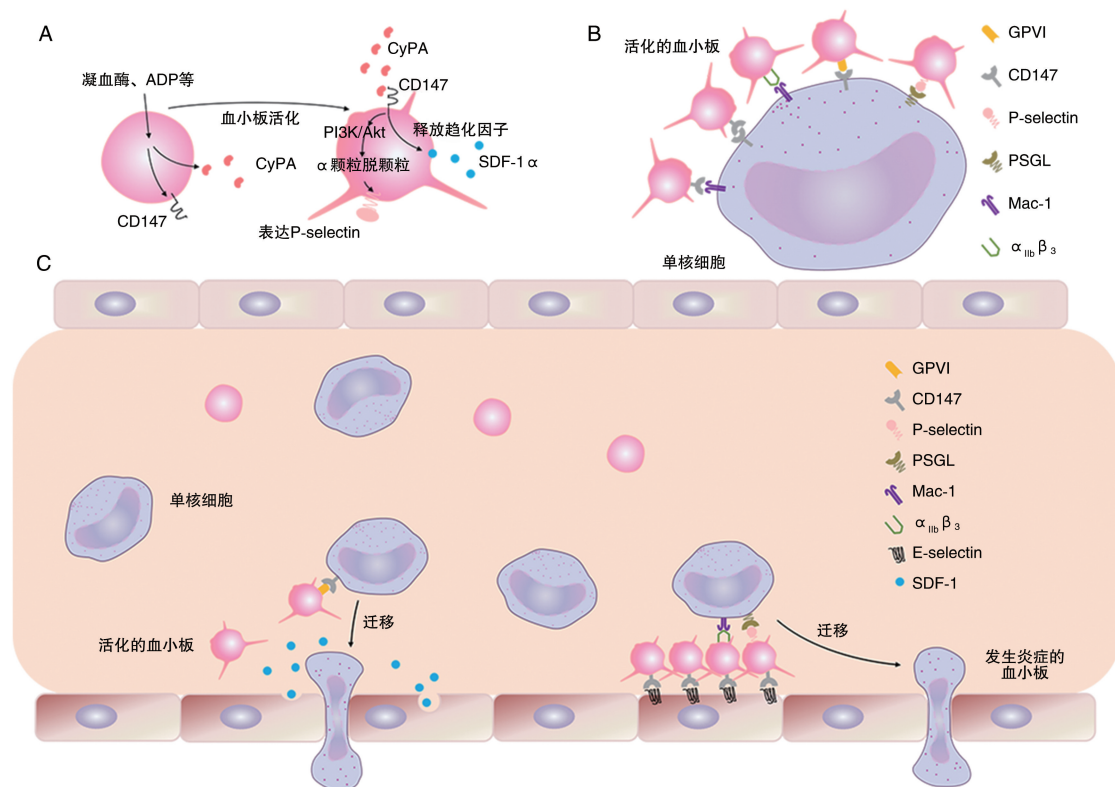


图 1. 血小板介导 CD147 信号于内皮损伤部位募集单核细胞促动脉粥样硬化

A 为血小板活化表达炎症因子 SDF-1 α 、CyPA 以及 P 选择素;B 为血小板-单核细胞聚集体的形成;

C 为单核细胞通过血小板介导迁移至炎症组织中。

Figure 1. Platelets mediate CD147 signal to recruit monocytes at endothelial dysfunction site to promote atherosclerosis

2 CD147 与单核/巨噬细胞

目前已有大量研究证实了 CD147 在单核/巨噬细胞中的作用。有实验证实,嘌呤能 2X7 受体(purinergic 2X7 receptor, P2X7R)被激活后可介导 AMPK/MAPK 信号通路促进巨噬细胞表达 CD147 与基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)^[20]。白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)与单核细胞表面的 CD147 结合也可能通过上调 MMP-9 促进斑块内炎症反应,降低斑块稳定性^[21]。CD147 可激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,激活的 NF- κ B 信号通路又可进一步增加 CD147 的表达量,这两条信号通路的激活可抑制巨噬细胞发生自噬,促进炎症因子白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)以及 MMP-9 的释放^[22]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被发现与动脉粥样硬

化斑块中血管生成、巨噬细胞聚集斑块不稳定性有关。在氧化型低密度脂蛋白处理的 U937 单核细胞系中,CD147 与 VEGF 的表达量上调,两者呈正相关,这可能与 PI3K/Akt 信号通路有关。CD147 通过诱导 VEGF 上调,进一步促进斑块内血管的生成,加重动脉粥样硬化^[23](图 2A)。

3 CD147 与 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞如何通过 CD147 介导促进动脉粥样硬化发生发展的机制目前仍未阐明。2021 年 Gengunde 等^[24]通过对动脉粥样硬化患者血液中 T 淋巴细胞的分析,首次证实了 CD147 在动脉粥样硬化患者的 T 淋巴细胞膜上高表达,同时发现 T 淋巴细胞外 CyPA、CyPB、CyPC 含量增高,胞内 CyPA、CyPB 含量增高。胞外的 CyPA 和 CyPB 可与 CD147 结合,发挥细胞间信号传递的作用,诱导 EC 功能障碍、VSMC 增殖以及细胞黏附的作用^[25],还可使 T 淋巴细胞释放 γ 干扰素,以 JAK/STAT 信号通路激活巨噬细胞,促进炎症反应^[26](图 2B 和 2C)。

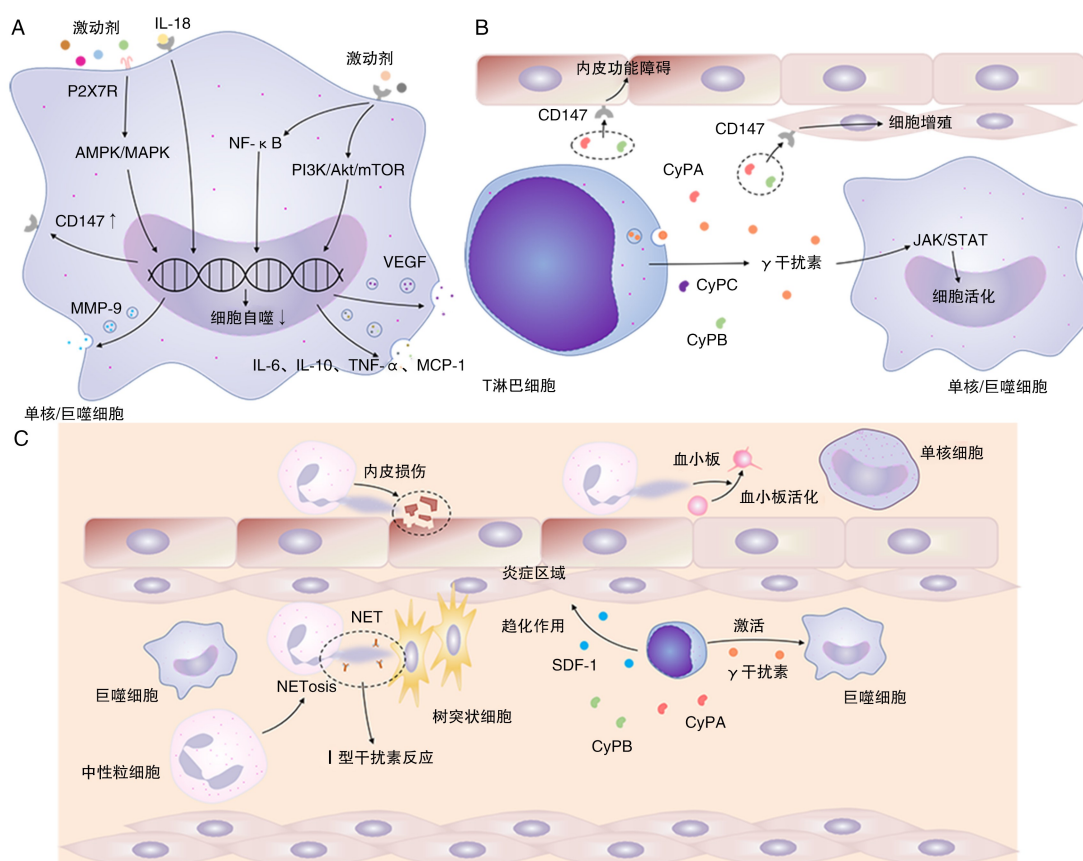


图 2. 免疫细胞介导 CD147 信号发挥促炎、促动脉粥样硬化作用

A 为单核/巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块中发挥的作用;B 为 T 淋巴细胞激活单核/巨噬细胞、损伤 EC、使 VSMC 增殖的途径;

C 为单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞在动脉粥样硬化斑块中发挥作用。

Figure 2. Immune cells mediate CD147 signal to promote inflammation and atherosclerosis

4 CD147 与中性粒细胞

人体内数量最多的白细胞是中性粒细胞,该细胞具有很强的趋化作用。Seizer 等^[27]在急性心肌梗死患者的心肌组织中发现高表达的 CD147 和 CyPA,在小鼠缺血再灌注损伤模型中,CD147 与 CyPA 共同作用,可在缺血再灌注损伤部位募集大量中性粒细胞和单核细胞。炎症部位产生的白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 可促进中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET), NET 通过中性粒细胞坏死或凋亡形成,这一过程被称为 NETosis, NET 不仅可以直接损伤 EC、活化血小板,还可与中性粒细胞分泌的蛋白颗粒(如组织蛋白酶抑制素、Cathelicidin) 结合,刺激血管壁的浆细胞样树突状细胞,引起 I 型干扰素反应,起到促炎作用,加剧动脉粥样硬化^[28-29] (图 2C)。

5 CD147 与内皮细胞

EC 凋亡、迁移在动脉粥样硬化发生过程中起着重要作用。EC 表面可表达 CD147,与 CyPA 结合。在受损的 EC 中,CyPA 与受体结合主要有以下 3 种影响:①通过 ERK1/2、Akt、JAK 途径降低内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性,减少一氧化氮的生成,导致 EC 功能紊乱,进一步损伤 EC;②通过 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,促进内皮细胞表达各种黏附分子,主要包括血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和 E 选择素;③通过激活 JNK、p38 以及 STAT3/CyPA 信号通路,促进 EC 凋亡^[30-32]。近年来有研究表明,新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) 感染可增加动脉粥样硬化的发病风险,CD147 也可与 SARS-CoV-2 表面刺突蛋白结合,诱导炎症反应,促进动脉粥样硬化^[33]。EC 凋亡后再生的 EC 将附着在动脉粥样硬化的部位以修复血管壁的结构,但是由于缺乏 Gi 依赖性信号通路,这些再生的 EC 无法发挥正常 EC 的功能,Gi/PI3K/Akt 信号通路的激活可增强 EC 的屏障功能^[30,34]。

6 CD147 与血管平滑肌细胞

VSMC 增殖是动脉粥样硬化早期发生发展的重要环节。VSMC 为响应氧化应激可分泌 CyPA,但是

只有 Lys-82 及 Lys-125 处发生乙酰化的 CyPA 才能被 VSMC 分泌至胞外^[15]。胞外的 CyPA 可与 VSMC 表面的 CD147 结合,通过以下途径促进动脉粥样硬化:①激活 Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK)、ERK1/2 以及 Runx2 信号通路,促进 VSMC 成骨细胞样分化和血管钙化^[35];②激活 ERK1/2、Akt、JAK 信号通路促进 VSMC 增殖和迁移^[4]。

7 CD147 与活性氧

大量研究均表明活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可促进 VSMC 增殖、迁移推动动脉粥样硬化进展,但 CD147 在这之间发挥的作用仍未完全阐明。在心血管组织中,多种生理过程(如细胞分化、细胞增殖和细胞凋亡)都涉及 ROS 的产生,众所周知,心血管组织中的 ROS 主要来源于线粒体和 NADPH 氧化酶家族 (NADPH oxidase family, NOX)^[36]。ROS 可能通过介导 RhoA、Rho 激酶以及肌球蛋白 II (myosin II) 将富含 CyPA 的囊泡运送至细胞膜处,在囊泡关联膜蛋白 2 (vesicle-associated membrane protein 2, VAMP2) 的作用下以胞吐的形式将 CyPA 释放到胞外^[37-38],同时 RhoA/ROCK 信号通路的激活可促进 VSMC 增殖和迁移^[39]。胞外的 CyPA 与 VSMC 上的 CD147 结合,激活 ERK1/2、Akt、JAK 途径促进 VSMC 增殖和迁移^[4]。胞外的 CyPA 还可与 EC 上的受体结合,促进 EC 表面表达黏附分子、降低 eNOS 活性以及促进 EC 凋亡^[30] (图 3A)。同时,胞外的 CyPA、血管紧张素 II、血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、TNF- α 、机械应力及环境因素均可促进 VSMC 中 ROS 的产生^[37,40-41] (图 3B)。

8 CD147 遗传多态性与颈动脉粥样硬化的关系

19p13.3 染色体上存在 CD147 的编码基因,该段基因具有 8 个外显子与 6 个内含子,有研究证明,CD147 的核苷酸区域在调节和编码区域有很多单核苷酸多态性位点,具体位点如下:rs2283574、rs8637、rs6757、rs6758、rs4919862、rs8259、rs28915400 和 rs4919859,各个位点均有野生型、纯合子及杂合子变体三种基因型(表 1)。Ni 等^[42]收录 732 个中国汉族颈动脉粥样硬化患者样本进行 Logistic 回归

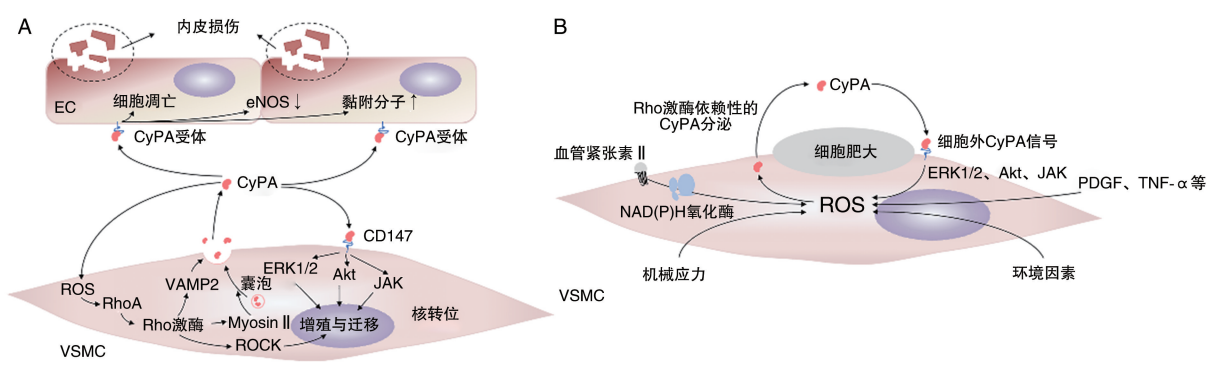


图 3. 内皮细胞与平滑肌细胞中 CD147/CyPA 信号通路的促动脉粥样硬化作用

A 为 ROS 可促进 VSMC 产生 CyPA 并促进 VSMC 增殖、迁移,产生的 CyPA 可在 VSMC 内介导 ERK1/2、Akt、JAK 信号通路进一步促进 VSMC 的增殖和迁移,在 EC 内可促进 EC 表达黏附分子、降低 eNOS 的活性,促进细胞凋亡;
B 为 CyPA、TNF-α、血管紧张素 II、机械应力和环境因素可促进 VSMC 内 ROS 的产生。

Figure 3. The atherosclerotic effect of CD147/CyPA signaling pathway in endothelial cells and vascular smooth muscle cells

分析、连续不平衡分析(linkage disequilibrium analysis),发现 rs4919862 突变位点与动脉粥样硬化斑块发生发展呈高度相关性,rs4919862 突变位点与 rs8637 和 rs8259 之间存在强连锁不平衡,同时还发现 GATGCAGC 单倍型可能增加颈动脉斑块风险,而 GATGTAGC 单倍型可以降低颈动脉斑块风险,这表明该核苷酸多态性位点可用作评估中国民族颈动脉粥样硬化斑块风险的遗传标志。

表 1. 各核苷酸多态性位点野生型、纯合子、杂合子变体的基因型

Table 1. Genotypes of wild-type, homozygous and heterozygous variants at each nucleotide polymorphism locus			
核苷酸位点	野生型	纯合子	杂合子变体
rs2283574	AA	GG	AG
rs8637	AA	GG	AG
rs6757	CC	TT	CT
rs6758	AA	GG	AG
rs4919862	CC	TT	CT
rs8259	AA	TT	AT
rs28915400	GG	TT	GT
rs4919859	CC	GG	CG

9 多种化合物可降低人体内 CD147 含量

CD147 上调可促进动脉粥样硬化发生发展的机制已被大量研究证实,近年来许多化合物被发现可以降低人体内 CD147 水平,如阿托伐他汀、姜黄素、小檗碱、白藜芦醇等,其中一部分化合物所介导

的信号通路也被发现(表 2)。

表 2. 各降低 CD147 表达量的化合物作用信号通路
Table 2. Signaling pathways of each compound downregulating the expression of CD147

化合物	信号通路
阿托伐他汀	COX-2/PGE2 信号通路
姜黄素	NF-κB 信号通路 AMPK/MAPK/PKC 信号通路
小檗碱及其衍生物	NF-κB 信号通路 MAPK 信号通路
白藜芦醇	PI3K/Akt/ERK 信号通路
绿茶多酚 EGCG	—
云南绿升麻提取物	—
SP-8356	—

注:“—”表示无法获取。

阿托伐他汀是一种 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)抑制剂,可有效减少胆固醇的合成,同时还可改善内皮功能^[43],目前临床上广泛用于治疗动脉粥样硬化。最近的研究显示,阿托伐他汀还可显著降低动脉粥样硬化斑块中 CD147 的表达,且高剂量阿托伐他汀可使 CD147 下调更加明显。此外,Liang 等^[44]研究还发现,阿托伐他汀处理后的细胞模型中,环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)的含量也显著降低,提示阿托伐他汀可能通过 COX-2/PGE2 信号通路下调 CD147 的表达。

姜黄素是一种天然多酚化合物,具有抗氧化和抗炎等作用^[45]。2014 年 Cao 等^[46]发现姜黄素可以

抑制佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 诱导的 THP-1 巨噬细胞系中 AMPK、MAPK 和 PKC 信号通路,最终降低 CD147、MMP-9、MMP-13 水平,且抑制效果呈剂量依赖性。而后 Cao 等^[47]亦通过实验证实姜黄素可通过抑制 NF- κ B 信号通路来减少由 ox-LDL 处理的 THP-1 巨噬细胞表达 MMP-9 和 CD147 的含量。

小檗碱同样是一种天然化合物,可以从黄连等多种中草药中提取得到,具有降糖降脂、抗炎抗氧化、保护心血管等功能^[48]。Huang 等^[49]发现用小檗碱处理巨噬细胞模型后,不仅 CD147 的表达量下降,NF- κ B 信号通路中的 I κ B- α 以及磷酸化的 p65 明显降低。此外,小檗碱还可以通过调节 miR150-5p 抑制 P2X7 受体,从而使 CD147 和 MMP-9 的表达下降,P2X7 受体上调在动脉粥样硬化的发展中起着至关重要的作用,其在心肌细胞、单核细胞、巨噬细胞等细胞中广泛表达,可以调节 MMP-9 的分泌^[49]。Lu 等^[50]通过实验证实了上述结果,并且发现小檗碱通过巨噬细胞模型中的 MAPK 途径抑制 AMPK- α ,以剂量依赖性方式降低 P2X7 受体和 CD147、MMP-9 的表达。同时,小檗碱的衍生物二氢小檗碱和 8,8-二甲基二氢小檗碱同样可以达到抑制炎症、减小斑块大小和脆弱性,且效果优于小檗碱^[51]。

近年来还有实验证明,白藜芦醇可以通过抑制 IL-18 与 CD147 信号传导以达到阻止 VSMC 迁移的目的。IL-18 可通过 PI3K/Akt/ERK 信号通路以及 ROS 的生成促进 VSMC 表面 CD147 的表达,IL-18 与 CD147 的交叉调节可促进 VSMC 的迁移,从而引发动脉粥样硬化的形成,白藜芦醇可有效阻断这一过程^[52]。化合物 SP-8356 作为 CD147 与 CyPA 结合的新型抑制剂,作用效果与 CD147 抗体类似,可降低 MMP-9 水平并且抑制单核细胞吸附,从而防止斑块的形成^[53-54]。在我国云南,一种从云南绿升麻根部提取出的新型三萜类化合物也被证明可以降低 CD147、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase type-2, MMP-2)、MMP-9 的表达,为抗动脉粥样硬化药物的研究提供了新的方向^[55-56]。绿茶多酚 EGCG 也被证实可以使动脉粥样硬化斑块中相对巨噬细胞含量降低,而相对 VSMC 和胶原含量增加。EGCG 处理的细胞模型中 MMP-2、MMP-9 和 CD147 的表达水平显著下降。此外,EGCG 处理后 ApoE^{-/-}小鼠体内 TNF- α 、IL-6、MCP-1 和 γ 干扰素水平也出现下降^[57]。

虽然上述实验验证了大量化合物可降低巨噬

细胞、VSMC 表面 CD147 的表达,但只有小檗碱被提及有临床试验,在临床试验中发现动脉粥样硬化患者的血清胆固醇水平降低^[48],其他研究均为细胞研究,缺乏动物实验的数据支撑,这些化合物对动脉粥样硬化斑块的影响还有待考究。

10 总 结

综上所述,CD147 在动脉粥样硬化的发生发展中起了重要的作用,其具体机制主要与血小板、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、EC、VSMC、ROS 有关,在我国汉族人群中,动脉粥样硬化的易感性还与 CD147 的遗传多态性有关,大量化合物被证实抑制 CD147 的表达,但还有许多问题亟待解决。

首先,目前 CD147 促进动脉粥样硬化的机制研究中,绝大多数研究均围绕血小板展开,虽然有研究证实了 CD147 在单核细胞等细胞中发挥作用,但是缺少更深入的研究。其次,CD147 在诸多细胞上均有表达,但是很多下调 CD147 的化合物的研究都集中在 THP-1 巨噬细胞系上,也没有动物实验的支撑,这也是今后研究所需要关注的方向。

近年来,血管周围脂肪组织 (perivascular adipose tissue, PVAT) 被发现可促进动脉粥样硬化的发生,PVAT 可介导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体分泌 IL-1 β ^[58]。同时 NLRP3 炎性小体还可分泌 IL-18,与 VSMC 表面的 CD147 结合,促进 VSMC 的迁移^[52,59]。因此 PVAT 能否介导 CD147 促进动脉粥样硬化的发生也许可以作为今后的研究方向。

总之,CD147 在动脉粥样硬化中发挥着重要作用,但是其具体的机制还需要进一步研究,想要以 CD147 为靶点研制抗动脉粥样硬化药物也还需要更加深入的动物实验、临床试验的结果,但目前研究也为动脉粥样硬化的发病机制探究和临床治疗提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] BISWAS C. Collagenase stimulation in cocultures of human fibroblasts and human tumor cells[J]. Cancer Lett, 1984, 24(2): 201-207.
- [3] VON UNGERN-STERMBERG S N I, ZERNECKE A, SEIZER P.

- Extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN (CD147) in cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 507.
- [4] LÓPEZ-ACOSTA O, DE LOS ANGELES FORTIS-BARRERA M, BARRIOS-MAYA M A, et al. Reactive oxygen species from NADPH oxidase and mitochondria participate in the proliferation of aortic smooth muscle cells from a model of metabolic syndrome[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5835072.
 - [5] LIU C L, VON BRUNN A, ZHU D. Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19[J]. *Med Drug Discov*, 2020, 7: 100056.
 - [6] RAHAT M A, SAFIEH M, SIMANOVICH E, et al. The role of EMMPRIN/CD147 in regulating angiogenesis in patients with psoriatic arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 240.
 - [7] GUO N, YE S, ZHANG K, et al. A critical epitope in CD147 facilitates memory CD4⁺ T-cell hyper-activation in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(6): 568-579.
 - [8] XU Z H, LIU R T, HUANG L, et al. CD147 aggravated inflammatory bowel disease by triggering NF- κ B-mediated pyroptosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5341247.
 - [9] CHULLÁ-PERIS L, CARRERES-REY C, GABASA M, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary fibrosis: EMMPRIN/CD147 comes into play[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6894.
 - [10] PENG C, CHEN X. CD147 is a novel chemotherapy or prevention target in melanoma[J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018, 19(2): S91-S93.
 - [11] NAJYB O, BRISSETTE L, RASSART E. Apolipoprotein D internalization is a basigin-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(26): 16077-16087.
 - [12] KHODADI E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(1): 1-10.
 - [13] SEIZER P, UNGERN-STERNBERG S N I V, SCHÖNBERGER 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*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 655-663.
 - [14] KRAEMER B F, BORST O, GEHRING E M, et al. PI3 kinase-dependent stimulation of platelet migration by stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(12): 1277-1288.
 - [15] ROSA A, BUTT E, HOPPER CP, et al. Cyclophilin A is not acetylated at lysine-82 and lysine-125 in resting and stimulated platelets[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1469.
 - [16] LEHWALD N, DUHME C, PINCHUK I, et al. Platelets boost recruitment of CD133⁺ bone marrow stem cells to endothelium and the rodent liver: the role of P-selectin/PSGL-1 interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6431.
 - [17] SCHULZ C, VON BRÜHL M L, BAROCKE V, et al. EMMPRIN (CD147/basigin) mediates platelet-monocyte interactions *in vivo* and augments monocyte recruitment to the vascular wall[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(5): 1007-1019.
 - [18] VAN DER VORM L N, LI L, HUSKENS D, et al. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation[J]. *Respir Med*, 2020, 171: 106094.
 - [19] HEINZMANN D, NOETHEL M, UNGERN-STERNBERG S V, et al. CD147 is a novel interaction partner of integrin α M β 2 mediating leukocyte and platelet adhesion[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 541.
 - [20] LIN L, HUANG S J, ZHU Z Y, et al. P2X7 receptor regulates EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK/MAPK signaling in PMA-induced macrophages[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3027-3033.
 - [21] XIE S L, CHEN Y Y, ZHANG H F, et al. Interleukin 18 and extracellular matrix metalloproteinase inducer cross-regulation: implications in acute myocardial infarction[J]. *Transl Res*, 2015, 165(3): 387-395.
 - [22] LIANG X, HOU X, YANG Y, et al. The feedback loop of "EMMPRIN/NF- κ B" worsens atherosclerotic plaque via suppressing autophagy in macrophage[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114: 129-140.
 - [23] ZONG J X, LI Y T, DU D Y, et al. CD147 induces up-regulation of vascular endothelial growth factor in U937-derived foam cells through PI3K/AKT pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 609: 31-38.
 - [24] GEGUNDE S, ALFONSO A, ALVARIÑO R, et al. Crosstalk between cyclophilins and T lymphocytes in coronary artery disease[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 400(2): 112514.
 - [25] PERRUCCI G L, GOWRAN A, ZANOBINI M, et al. Peptidyl-prolyl isomerases: a full cast of critical actors in cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(3): 353-364.
 - [26] VOLOSHYNA I, LITTLEFIELD MJ, REISS AB. Atherosclerosis and interferon- γ : new insights and therapeutic targets[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(1): 45-51.
 - [27] 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.
 - [28] DÖRING Y, SOEHNLEIN O, WEBER C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 736-743.
 - [29] KLOPF J, BROSTJAN C, EILENBERG W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 559.
 - [30] TIAN-TIAN Z, JUN-FENG Z, HENG G. Functions of cyclophilin A in atherosclerosis[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(2): e118-e124.
 - [31] LI J X, FU X Y, YANG R Y, et al. Atherosclerosis vascular endothelial secretion dysfunction and smooth muscle cell proliferation[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 9271879.
 - [32] XIE Y F, LI X T, GE J B. STAT3-CyPA signaling pathway in endothelial cell apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 65: 109413.
 - [33] LIU Y, ZHANG H G. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 629413.

- [34] VERIN A D, BATORI R, KOVACS-KASA A, et al. Extracellular adenosine enhances pulmonary artery vasa vasorum endothelial cell barrier function via Gi/ELMO1/Rac1/PKA-dependent signaling mechanisms[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(1): C183-C193.
- [35] TSUDA T, IMANISHI M, OOGOSHI M, et al. Rho-associated protein kinase and cyclophilin A are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 142(3): 109-115.
- [36] PRIETO-BERMEJO R, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ A. The importance of NADPH oxidases and redox signaling in angiogenesis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(2): 32.
- [37] SATOH K, GODO S, SAITO H, et al. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species--with a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 73: 50-56.
- [38] SHIMOKAWA H, SUNAMURA S, SATOH K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2): 352-366.
- [39] 马逸杰, 廖意娟, 饶泽华, 等. RhoA/ROCK 信号通路与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1089-1093.
MA Y J, LIAO Y J, RAO Z H, et al. Research progress on the relationship between RhoA/ROCK signaling pathway and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(12): 1089-1093.
- [40] LAMB F S, CHOI H, MILLER M R, et al. TNF α and reactive oxygen signaling in vascular smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(10): 902-913.
- [41] JO J H, PARK H S, LEE D H, et al. Rosuvastatin inhibits the apoptosis of platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cells by inhibiting p38 via autophagy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 378(1): 10-19.
- [42] NI T T, CHEN M, YANG K, et al. Association of CD147 genetic polymorphisms with carotid atherosclerotic plaques in a Han Chinese population with cerebral infarction[J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 29-35.
- [43] RAY K K, CORRAL P, MORALES E, et al. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options[J]. *Lancet*, 2019, 394(10199): 697-708.
- [44] LIANG X, YANG L X, GUO R W, et al. Atorvastatin attenuates plaque vulnerability by downregulation of EMMPRIN expression via COX-2/PGE2 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3): 835-844.
- [45] UROŠEVIĆ M, NIKOLIĆ L, GAJIĆ I, et al. Curcumin: biological activities and modern pharmaceutical forms[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(2): 135.
- [46] CAO J T, HAN Z H, TIAN L, et al. Curcumin inhibits EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK-MAPK and PKC signaling in PMA induced macrophages[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 266.
- [47] CAO J T, YE B Z, LIN L, et al. Curcumin alleviates ox-LDL induced MMP-9 and EMMPRIN expression through the inhibition of NF- κ B and MAPK pathways in macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 62.
- [48] AN N, ZHANG G X, LI Y J, et al. Promising antioxidative effect of berberine in cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865353.
- [49] HUANG Z Q, MENG S, WANG L S, et al. Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberine via inhibition of NF- κ B activation in human THP-1 macrophages[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(1): 78-86.
- [50] LU L, HUANG J J, XUE X, et al. Berberine regulated miR150-5p to inhibit P2X7 receptor, EMMPRIN and MMP-9 expression in oxLDL induced macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639558.
- [51] CHEN J W, CAO J T, FANG L, et al. Berberine derivatives reduce atherosclerotic plaque size and vulnerability in apoE $^{-/-}$ mice[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 326.
- [52] VENKATESAN B, VALENTE A J, REDDY V S, et al. Resveratrol blocks interleukin-18-EMMPRIN cross-regulation and smooth muscle cell migration[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(2): H874-H886.
- [53] PAHK K, NOH H, JOUNG C, et al. A novel CD147 inhibitor, SP-8356, reduces neointimal hyperplasia and arterial stiffness in a rat model of partial carotid artery ligation[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 274.
- [54] PAHK K, JOUNG C, SONG H Y, 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.
- [55] LU N H, ZHANG Z W, GUO R W, et al. Yunnanterpene G, a spiro-triterpene from the roots of *Cimicifuga foetida*, downregulates the expression of CD147 and MMPs in PMA differentiated THP-1 cells[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(27): 15036-15043.
- [56] LU N H, LI J, YANG Y R, et al. New triterpenes from *Cimicifuga yunnanensis* down-regulating the mRNA expression of CD147, MMP-2, and MMP-9[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(58): 36978-36988.
- [57] WANG Q M, ZHANG J, LI Y F, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate increases atherosclerotic plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet[J]. *Kardiolog Pol*, 2018, 76(8): 1263-1270.
- [58] GU P, HUI X Y, ZHENG Q T, et al. Mitochondrial uncoupling protein 1 antagonizes atherosclerosis by blocking NLRP3 inflammasome-dependent interleukin-1 β production[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(50): eabl4024.
- [59] BAI B C, YANG Y Y, WANG Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 776.

(此文编辑 许雪梅)