

CypA/CD147 在 SARS-CoV-2 感染性心血管疾病诊疗中的作用研究进展

马明仁, 王菲, 蔡晓庆, 刘燕, 马凌*

解放军联勤保障部队第940医院心血管内科, 甘肃兰州 730050

[中图分类号] R373 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0493.2023.0915

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 马明仁, 王菲, 蔡晓庆, 等. CypA/CD147 在 SARS-CoV-2 感染性心血管疾病诊疗中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 115-120.

[收稿日期] 2023-04-07 [录用日期] 2023-05-16 [上线日期] 2023-09-15

[摘要] 新型冠状病毒感染(COVID-19)疫情当前已得到有效控制, 然而其相关并发症仍不容忽视, 尤其是心血管循环系统更是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)活跃的场所。血管紧张素转换酶2(ACE2)是一种高表达于心脏、肾脏和睾丸的 I 型跨膜糖蛋白, 新型冠状病毒刺突蛋白通过结合细胞表面受体 ACE2 入侵宿主细胞, 但以此为靶点研发的疫苗、药物在临床应用中仍存在诸多不足。亲环素 A(CypA)作为分子伴侣可促进蛋白质折叠及 T 细胞活化, CD147 是研究最为广泛的 CypA 受体之一, CypA/CD147 相互作用在新型冠状病毒进入宿主细胞时发挥重要作用, 但新型冠状病毒通过 CypA/CD147 信号通路入侵心血管系统的研究鲜有报道。基于此, 本文在总结前期研究证据并结合课题组研究的基础上, 通过对 CypA/CD147 结构功能、CypA/CD147 在心血管疾病中的作用及新型冠状病毒靶向 CypA/CD147 信号通路引发的心血管疾病进行综述, 以期对 COVID-19 感染并发心血管系统疾病的诊疗提供参考。

[关键词] 亲环素 A; 细胞外金属蛋白酶诱导剂; 新型冠状病毒; 心血管系统; 心血管疾病

Progress on effect of CypA/CD147 in diagnosis and treatment of cardiovascular system disease infected by SARS-CoV-2

Ma Ming-Ren, Wang Fei, Cai Xiao-Qing, Liu Yan, Ma Ling*

Department of Cardiology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

*Corresponding author, E-mail: LQBZBD940ML@126.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR1RA181, GSWSKY2020-01), and the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA Project (2021yxky080, 2021yxky072, 2021yxky031)

[Abstract] Corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic has been effectively controlled, but its related complications still cannot be ignored, especially the cardiovascular circulatory system is the active site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a type I transmembrane glycoprotein that is highly expressed in heart, kidney and testis. Spike protein of SARS-CoV-2 invades host cells by binding to the cell surface receptor ACE2. However, there are still many deficiencies in the clinical application of vaccines and drugs developed based on this target. As a molecular chaperone, cyclophilin A (CypA) promotes protein folding and T cell activation. CD147 is one of the most widely studied CypA receptors, and the interaction of CypA/CD147 plays an important role in the entry of SARS-CoV-2 into host cells. However, there are few reports on the invasion of SARS-CoV-2 into the cardiovascular system through the CypA/CD147 signaling pathway. Based on this, this article summarizes the previous research evidence and the research basis of the research group, and reviews the structure and function of CypA/CD147, the role of CypA/CD147 in cardiovascular disease, and the cardiovascular disease caused by SARS-CoV-2 targeting CypA/CD147 signal pathway, in order to provide reference for the diagnosis and treatment of the COVID-19 complicated with cardiovascular system diseases.

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(21JR1RA181, GSWSKY2020-01); 解放军联勤保障部队第940医院院内项目(2021yxky080, 2021yxky072, 2021yxky031)

[作者简介] 马明仁, 硕士研究生, 主要从事 COVID-19 相关心血管疾病发病机制及高原高寒心血管系统疾病发病机制研究

[通信作者] 马凌, E-mail: LQBZBD940ML@126.com

[Key words] cyclophilin A; extracellular matrix metalloproteinase inducer; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; cardiovascular system; cardiovascular diseases

随着全球新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)疫苗接种的普及和新药、特药的更新迭代, COVID-19疫情的传播得到了有效遏制, 然而其相关并发症仍是当前关注的焦点^[1-3]。新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染会累及心血管系统, 引发心肌损伤、心律失常、心肌炎等心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)等^[4-6]。据统计, 15.0%~27.8%的重症COVID-19患者存在心肌损伤^[7], COVID-19住院患者中急性心肌炎(acute myocarditis, AM)发生率为(2.4~4.1)/%^[8]。SARS-CoV-2表面的囊膜突起是由无跨膜区的刺突蛋白(S)三聚体组成, 属于I型病毒融合糖蛋白, 负责识别并结合受体, 完成病毒感染细胞的起始步骤, 是病毒侵入细胞的关键蛋白^[9-11]。既往研究已证实, SARS-CoV-2 S蛋白通过结合细胞表面受体血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)入侵宿主细胞^[12], 但肾素-血管紧张素转换酶-血管紧张素II-血管紧张素II 1型受体(ACE-Ang II-AT1R)轴的过度激活, 以及肾素-血管紧张素转换酶2-血管紧张素(1-7)-血管紧张素(1-7)MasR受体[ACE2/Ang-(1-7)/MasR]轴的抑制均可导致肺血管通透性增加、炎症反应等病理改变, 以ACE2为靶点研发的疫苗、药物在目前的临床应用中仍存在诸多不足^[13-14]。亲环素A(cyclophilin A, CypA)是一种细胞溶质蛋白, 主要存在于内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌成纤维细胞等多种细胞内^[15], CD147是最主要的CypA细胞表面受体, 在CypA介导的信号转导中发挥重要作用^[16-17], CypA/CD147信号通路参与了CVD的发生、发展过程^[18]。最新研究发现, CypA/CD147可作为SARS-CoV-2 S蛋白入侵宿主的细胞表面受体^[19-23]。本课题组研究证实, SARS-CoV-2靶向CypA/CD147信号通路可诱导心肌细胞凋亡增加, 且以心肌细胞晚期凋亡为主(结果未发表)。基于上述研究证据, 并结合本课题组研究的基础, 本文综述了SARS-CoV-2通过CypA/CD147入侵心血管系统引发CVD的相关机制, 以期对COVID-19并发CVD的诊疗及研究提供新策略。

1 CypA/CD147的结构与功能

CypA属于亲环素家族成员, 是Fischer等^[24]从牛胸腺中分离的分子质量为18 kD的细胞溶质蛋白。在所有原核和真核生物中, CypA是进化高度保守且普遍存在的蛋白质家族^[25]。CypA具有肽基脯氨酰基顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, PPIase)活

性, 在脯氨酰残基处催化肽键从反式异构成为顺式异构, 作为分子伴侣可促进蛋白质折叠及T细胞活化^[26]。CD147也称为细胞外金属蛋白酶诱导剂(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 属于免疫球蛋白超家族成员, 是一种分子量为50~60 kD的I型跨膜糖蛋白受体, 具有2个免疫球蛋白样结构域, 在诸多类型的细胞(如癌细胞、造血细胞、内皮细胞等)和血小板上表达^[27], 主要参与炎症、病毒感和肿瘤侵袭等病理过程^[28]。CD147是迄今为止研究最为广泛的CypA受体之一, CypA/CD147可通过激活CD147介导的细胞内下游信号通路在多种疾病的进展中发挥关键的调控作用^[29]。CypA是冠状病毒复制所需的重要蛋白质, 已证实CypA/CD147在SARS-CoV-2进入宿主细胞时起着重要作用^[30]。因此, 以CypA/CD147作为靶点来诊疗SARS-CoV-2感染引发了广泛关注。

2 CypA/CD147信号通路在CVD中的作用

心肌细胞外基质微环境的变化在CVD发生发展中扮演重要角色, CD147作为跨膜分子与CypA相互作用后可介导各类CVD的发生^[31]。值得关注的是, 这种相互作用会诱发炎症趋化因子的表达和血小板活化^[32], 而活化的血小板可大量表达CypA及CD147, 并通过影响PI3K/Akt信号通路而导致血小板形态改变及多种促炎因子释放^[33]。Wang等^[34]在探讨脑梗死患者的颈动脉粥样硬化斑块稳定性、狭窄程度, 炎症因子、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达情况, 以及血管内皮功能与CD147的相关性时发现, CD147水平明显升高, 且与炎症反应密切相关, CypA/CD147的表达上调可能参与了颈动脉粥样硬化斑块的发病机制^[35]。纤维化在糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)中起重要作用, Liu等^[36]证实, CD147是促进糖尿病心脏纤维化的关键因素, N-糖基化介导的CD147积聚活化I型转录生长因子 β (type I transcription growth factor β , TGF- β)受体ALK5, 可诱导糖尿病心肌纤维化。

心脏重塑是心力衰竭(heart failure, HF)发生的决定性机制及病理基础, Su等^[37]系统综述了CypA/CD147在心脏重塑中的潜在作用, 为预防和介入治疗HF提供了新思路; 张雁斌等^[38]也证实在动脉粥样硬化兔血管重构中CypA/CD147的表达水平明显升高。在急性肺栓塞治疗方面, CypA/CD147被认为是最具潜力的靶点之一, 细胞外信号调节激酶1/2

(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)在心脏损伤的发病机制中起关键作用。SP-8356是一种新型 CypA/CD147 抑制剂,有研究发现,其可明显抑制 CypA 诱导的大鼠原代心肌细胞凋亡,且可通过剂量依赖的方式下调心脏损伤中高表达的 MMP-9、p-ERK1/2 和 p-P56,从而抑制细胞凋亡和炎症反应^[39]。心肌炎的发展与自身免疫性、药物诱导性及病毒感染等多种因素相关,炎症反应的发生可导致心肌损伤,随后发展为心脏重构和纤维化^[40]。CD147 作为促炎因子参与了心肌炎的发生发展过程,Seizer 等^[41]发现, CypA/CD147 在炎症性心肌病患者中的表达水平明显升高;在柯萨奇病毒 B3(coxsackievirus B3, CVB3)诱导的小鼠心肌炎模型中, CypA 对巨噬细胞和 T 细胞的募集可有效防御病毒的攻击,应用 CypA 抑制剂 NIM811 可有效防止心肌纤维化。在肌钙蛋白 I 诱导的自身免疫性心肌炎小鼠模型中,细胞外 CypA 抑制剂 MM284 可有效抑制 CypA 诱导的单核细胞迁移和黏附,提示细胞外 CypA 在自身免疫性心肌炎中对心肌损伤和纤维化起重要作用^[42]。陈慧玲等^[43]检测了 86 例呼吸道感染并发心肌炎患者的血清降钙素原(PCT)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、核因子 κ B(NF- κ B)水平,并探讨 CypA/CD147 信号通路的作用时发现,随着病情加重, CypA、CD147 水平逐渐升高,且 CypA/CD147 联合 PCT、MCP-1、NF- κ B 对呼吸道感染并发心肌炎的诊断效能更高。已有研究证实, CypA/CD147 信号通路在 CVD 中起关键调控作用^[44],但其具体机制仍不清楚。随着 COVID-19 疫情并发心血管系统损伤及当前疫苗接种带来的隐患, CypA/CD147 作为 SARS-CoV-2 入侵心血管系统受体途径已引起了研究者浓厚的兴趣。

3 SARS-CoV-2 靶向 CypA/CD147 信号通路引发 CVD

SARS-CoV-2 S 蛋白 S1 亚基含有一个受体结合结构域(receptor-binding domain, RBD),是 SARS-CoV-2 识别宿主细胞表面受体的主要蛋白^[45]。ACE2 是 SARS-CoV-2 S 蛋白入侵宿主细胞的主要表面受体,也是当前药物及疫苗研发的关键靶点^[46]。其他受体还包括酪氨酸蛋白激酶受体 UFO(tyrosine-protein kinase receptor UFO, AXL)、CD147、葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、去唾液酸糖蛋白受体 1(asialoglycoprotein receptor 1, ASGR1)及 KREMEN1 等^[47]。

SARS-CoV-2 仅依赖于 ACE2 受体似乎不足以解释其极强的传染性、对多器官的损害及感染后出现多样的并发症。陈志南院士团队致力于冠状病毒的研究,最早在细胞和动物模型水平证实了 SARS-CoV-2 可通过 CD147 入侵宿主细胞的新途径,但该

研究以 Vero E6 和 BEAS-2B 细胞为研究对象, CD147 敲除小鼠模型仅验证了肺组织的病理改变,而未涉及心血管系统^[48]。Avolio 等^[49]发现, SARS-CoV-2 S 蛋白从急性 COVID-19 患者中的病毒颗粒上裂解下来后,从呼吸系统释放到血液中,分离的 S 蛋白通过血液循环到达全身所有器官;S 蛋白与心脏周细胞上 CypA/CD147 受体的相互作用触发了 ERK1/2 信号通路,引起周细胞的功能障碍。此外, S 蛋白与 CypA/CD147 相互作用可促使心脏周细胞释放促凋亡因子及促炎细胞因子,这些细胞因子可损害邻近的心肌细胞并激活内皮细胞,潜在地触发了血液凝固,并增加了血管通透性,循环中的 SARS-CoV-2 S 蛋白可导致独立于病毒感染的心血管系统疾病^[50]。CypA/CD147 受体在心肌细胞表面也有表达^[51],因此,从 SARS-CoV-2 裂解的 S 蛋白也可靶向 CypA/CD147 受体而入侵心肌细胞。值得注意的是, CD147 在左室肥厚的心肌细胞中表达水平升高,从而增加了肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者发生心脏损伤的风险^[18]。上述研究证据充分证明,循环中的 S 蛋白可通过靶向心脏周细胞及心肌细胞表面 CypA/CD147 受体,从而引发炎症反应及细胞损伤。

SARS-CoV-2 感染已成为动脉粥样硬化的一个重要危险因素, Liu 等^[52]发现, SARS-CoV-2 可通过 CD147 介导的病毒入侵途径,感染低表达 ACE2 的巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞,因此, CD147 可能参与了 SARS-CoV-2 诱导的过度炎症反应,具有潜在的促动脉粥样硬化作用。一项关于 SARS-CoV-2 导致心脏小血管内皮炎症的研究指出,与对照组相比, COVID-19 患者的毛细血管中有较多的 CD147 炎性细胞, CD147 与心脏炎症密切相关,因而阻断 CD147 可抑制 SARS-CoV-2 的复制及入侵宿主细胞^[53]。SARS-CoV-2 通过 CD147 受体途径入侵宿主细胞启动 JAK-STAT 信号通路,诱导 CypA 的表达, CypA 结合 CD147 后可触发 MARK 信号通路,从而调节细胞因子和趋化因子的表达,最终促进了细胞因子风暴的发展。当前用于阻断或降低 CD147 受体表达的药物包括人源化 CD147 抗体、他汀类药物和阿奇霉素等^[23,54],这些药物在临床治疗 SARS-CoV-2 感染中取得了良好的效果,也佐证了 CypA/CD147 是 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞的受体之一。本课题组的研究也证实, SARS-CoV-2 可通过靶向 CypA/CD147 信号通路诱导心肌细胞凋亡(结果未发表),并在此基础上深入探讨了 SARS-CoV-2 感染引发心肌炎的相关机制。

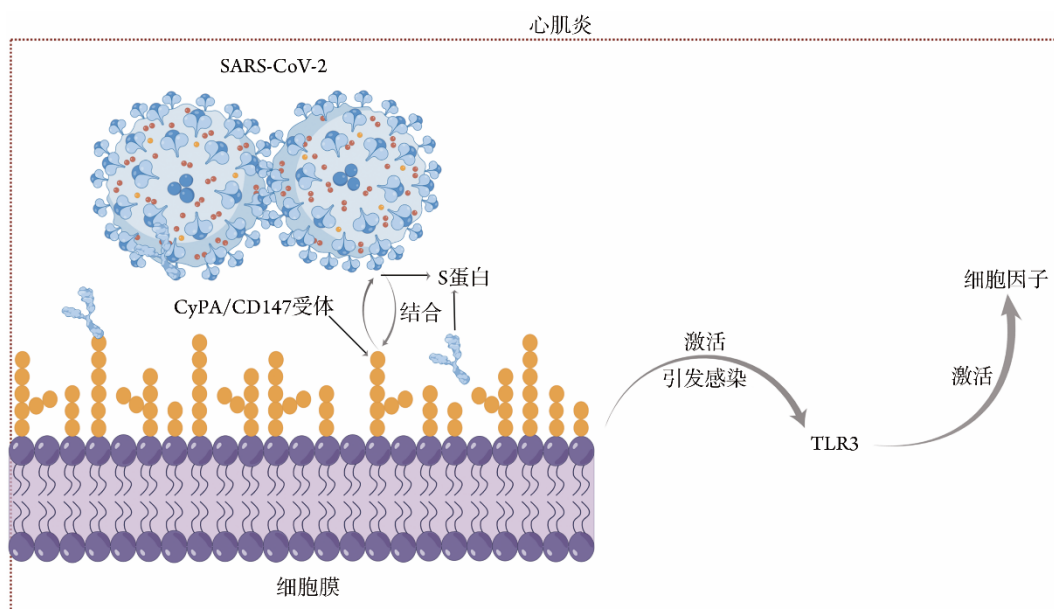
SARS-CoV-2 入侵宿主细胞对机体造成损伤是个复杂的病理过程,当前研究证据表明 SARS-CoV-2 对不同类型细胞的亲和力存在差异,对于心肌细胞而

言, CypA/CD147 信号通路是 SARS-CoV-2 入侵的可能途径, 该通路的启动会引发线粒体损伤、炎症因子释放等下游胞内事件的发生, 但具体机制尚待进一步探究。

4 总结与展望

SARS-CoV-2 及其关键蛋白入侵宿主细胞是感染发生的始动环节, 针对 SARS-CoV-2 多种突变株 (variants of concern, VOC), 全球科研人员对其入侵途径及致病机制进行了大量研究且取得了满意的结果。S 蛋白作为 SARS-CoV-2 表面关键蛋白被广泛研究^[55-56], ACE2 在多种细胞表达, 是 SARS-CoV-2 S 蛋白的主要受体之一, 当前使用的抗 COVID-19 药物及疫苗也主要以 S-ACE2 为靶点。然而, SARS-CoV-2 VOC 将增加开放 S 蛋白构象的动力学稳定性作为一种进化策略^[57], 当前 5 种 VOC S 基因区域的快速变异进化降低了其对中和抗体的敏感性, 增加了免疫逃逸的风险, 导致疫苗的有效性大幅降低^[58]。随着临床随访资料的积累及 COVID-19 并发症及疫苗增强性疾病 (vaccine-enhanced disease, VED) 的潜在风险增加, 研究者对 SARS-CoV-2 仅通过 ACE2 受体途径入侵宿主细胞提出了质疑, 并开始关注其他受体途径。CypA/CD147 作为跨膜糖蛋白受体在 CVD 进展中发挥重要作用, 前期研究也已证实, CypA/CD147 可作为 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞表面受体途径, 其人源化抗 CD147 抗体 meplazumab 能够阻断 SARS-CoV-2 及其 VOC Alpha、Beta、Gamma、Delta^[59], 但在 COVID-19 并发 CVD 中的相关性却鲜有报道。

本文总结当前研究证据并结合前期研究基础对 SARS-CoV-2 通过 CypA/CD147 入侵心血管系统引发 CVD 的相关机制进行探讨发现, SARS-CoV-2 入侵心肌细胞的方式有两种, 一是 SARS-CoV-2 S 蛋白直接与受体 CypA/CD147 结合入侵, 二是 SARS-CoV-2 裂解的游离 S 蛋白与 CypA/CD147 结合。目前, 仅依赖于 ACE2 受体不足以解释 SARS-CoV-2 极强的感染力和传播力, SARS-CoV-2 的其他受体还包括 AXL、CD147、GRP78、ASGR1、KREMEN1, 这些受体之间是否存在相互作用, 以及其关键作用结构域如何定位^[46], 深入研究这种互作关系将为后期的抗 COVID-19 药物、疫苗研发以及临床合理用药提供新思路。此外, 心肌炎被认为是 SARS-CoV-2 感染和 COVID-19 mRNA 疫苗接种导致的一种罕见但严重的并发症^[60]。SARS-CoV-2 对心肌细胞造成的直接损害, 以及 mRNA 疫苗触发机体强烈的免疫反应是心肌炎发病的关键机制^[61], Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是先天免疫系统的关键调节因子^[62], SARS-CoV-2 复制或转录的中间产物 dsRNA 被 TLR3 识别并驱动 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 介导的 NF- κ B 等炎症信号, 可促进促炎基因的转录和翻译^[61]。TLR3 可能作为识别 SARS-CoV-2 的配体, 通过 TLR3、NF- κ B 信号通路在心肌细胞凋亡和炎症反应中发挥关键调控作用^[63]。因此, 推测 COVID-19 患者体内游离的 SARS-CoV-2 S 蛋白可通过血液循环进入心血管系统, 靶向心肌细胞表面 CD147 受体, 通过 CypA/CD147 途径入侵心肌细胞, 激活下游 TLR3 信号通路, 释放细胞因子诱发心肌炎 (图 1)。此科学



SARS-CoV-2. 新型冠状病毒; CypA. 亲环素 A; TLR3. Toll 样受体 3

图 1 SARS-CoV-2 通过 CypA/CD147 激活 TLR3 信号通路诱发心肌炎

Fig.1 SARS-CoV-2 induces myocarditis by activating the TLR3 signaling pathway through CypA/CD147

假说也是本课题组下一步聚焦研究的工作。

自2019年COVID-19疫情爆发至今，SARS-CoV-2易发生突变的特性及COVID-19并发症的多样性迫切需要研究者从不同维度去阐明致病机制，而SARS-CoV-2 VOC免疫逃逸能力的增强也对当前疫苗及药物研发提出了新的挑战。因此，深入探讨SARS-CoV-2复制周期中的入侵途径，完善SARS-CoV-2致病的分子机制，对于COVID-19的诊疗意义深远。

【参考文献】

- [1] Yuan Y, Jiao B, Qu L, *et al.* The development of COVID-19 treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125246.
- [2] Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, *et al.* Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(11): 1157-1172.
- [3] Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(4): 685-699.
- [4] 周丽平, 余锂镭, 江洪. 《2022年ACC成年COVID-19心血管后遗症(心肌炎和其他心肌受累、SARS-CoV-2感染的急性后遗症)及恢复运动的临床决策路径专家共识》解读[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(4): 421-425.
- [5] Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, *et al.* Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 372: 138-143.
- [6] 国家老年医学中心, 中国老年医学学会心电与心功能分会, 北京医学会心血管病学分会影像学组, 等. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤、心肌炎和感染后状态管理专家共识(第二版)[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(14): 1692-1702.
- [7] Chimenti C, Magnocavallo M, Ballatore F, *et al.* Prevalence and clinical implications of COVID-19 myocarditis[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2022, 14(1): 53-62.
- [8] Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, *et al.* Prevalence, characteristics, and outcomes of COVID-19-associated acute myocarditis[J]. *Circulation*, 2022, 145(15): 1123-1139.
- [9] Tang T, Bidon M, Jaimes JA, *et al.* Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development[J]. *Antiviral Res*, 2020, 178: 104792.
- [10] 乔嘉璐, 彭倩, 翟莹, 等. SARS-CoV-2入侵细胞的研究进展[J]. *病毒学报*, 2021, 37(2): 415-421.
- [11] 于乐成, 宋勇. 新型冠状病毒奥密克戎变异株的病原学、临床特点、感染控制及治疗[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(11): 1063-1072.
- [12] Zheng Y, Zhou LL, Su Y, *et al.* Cell fusion in the pathogenesis of COVID-19[J]. *Mill Med Res*, 2022, 9(3): 387-388.
- [13] Mannar D, Saville JW, Zhu X, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant: antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex[J]. *Science*, 2022, 375(6582): 760-764.
- [14] Gao X, Zhang S, Gou J, *et al.* Spike-mediated ACE2 down-regulation was involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection[J]. *J Infect*, 2022, 85(4): 418-427.
- [15] Perrucci GL, Rurali E, Corliano M, *et al.* Cyclophilin A/EMMPRIN axis is involved in pro-fibrotic processes associated with thoracic aortic aneurysm of Marfan syndrome patients[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 154.
- [16] Sturhan H, Ungern-Sternberg SN, Langer H, *et al.* Regulation of EMMPRIN (CD147) on monocyte subsets in patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1160-1164.
- [17] 严京哲, 梁衍涛, 袁勇, 等. 亲环素A在人卵巢癌组织中表达情况及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(5): 535-536, 540.
- [18] Tang FC, Wang HY, Ma MM, *et al.* CyPA-CD147-ERK1/2-cyclin D2 signaling pathway is upregulated during rat left ventricular hypertrophy[J]. *Acta physiol Sin*, 2015, 67(4): 393-400.
- [19] Bontempo A, Chirino A, Heidari A, *et al.* Assessment of SARS-CoV-2 entry in gingival epithelial cells expressing CD147[J]. *Eur J Oral Sci*, 2023, 131(1): e12906.
- [20] Maani Z, Farajnia S, Rahbarnia L, *et al.* Rational design of an anti-cancer peptide inhibiting CD147/Cyp A interaction[J]. *J Mol Struct*, 2023, 1272: 134160.
- [21] Bian H, Chen L, Zheng ZH, *et al.* Meplazumab in hospitalized adults with severe COVID-19 (DEFLECT): a multicenter, seamless phase 2/3, randomized, third-party double-blind clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 46.
- [22] Makarova YA, Ryabkova VA, Salukhov VV, *et al.* Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: comorbid pathogenesis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(3): 478.
- [23] Behl T, Kaur I, Aleya L, *et al.* CD147-spike protein interaction in COVID-19: get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 808: 152072.
- [24] Fischer G, Aumüller T. Regulation of peptide bond cis/trans isomerization by enzyme catalysis and its implication in physiological processes[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, 148: 105-150.
- [25] Wang P, Heitman J. The cyclophilins[J]. *Genome Biol*, 2005, 6(7): 226.
- [26] Sakamoto M, Miyagaki T, Kamijo H, *et al.* CD147-cyclophilin A interactions promote proliferation and survival of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7889.
- [27] 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.
- [28] Yao C, Liu X, Tang Y, *et al.* Lipopolysaccharide induces inflammatory microglial activation through CD147-mediated matrix metalloproteinase expression[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(12): 35352-35365.
- [29] Han JM, Jung HJ. Cyclophilin A/CD147 interaction: a promising target for anticancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9341.
- [30] Liu C, 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Wang GJ, Dong X, Li Y. Cluster of Differentiation 147 (CD147) serves as a promoter of atherosclerosis in patients with cerebral

- infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(16): 5710-5717.
- [35] Gao J, Gao X, Zhao Z, *et al.* Expression of cyclophilin A/CD147 in carotid atherosclerotic plaque and the intervention of atorvastatin [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2016, 41(5): 482-488.
- [36] Liu M, Peng T, Hu L, *et al.* N-glycosylation-mediated CD147 accumulation induces cardiac fibrosis in the diabetic heart through ALKS activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 137-155.
- [37] Su H, Yang Y. The roles of CyPA and CD147 in cardiac remodelling [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(3): 222-226.
- [38] 张雁斌, 杜大勇, 李运田, 等. CyPA及CD147在动脉粥样硬化兔血管重构中的表达[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(6): 770-774.
- [39] Zhou J, Liu K, Feng C, *et al.* Therapeutic effect of SP-8356 on pulmonary embolism-associated cardiac injury is mediated by its ability to suppress apoptosis and inflammation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11): 5260-5268.
- [40] Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2022, 19(5): 346-355.
- [41] Seizer P, Klingel K, Sauter M, *et al.* Cyclophilin A affects inflammation, virus elimination and myocardial fibrosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 6-14.
- [42] Heinzmann D, Bangert A, Müller AM, *et al.* The novel extracellular cyclophilin A (CyPA) - inhibitor MM284 reduces myocardial inflammation and remodeling in a mouse model of troponin I-induced myocarditis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124606.
- [43] 陈慧玲, 郭晓艳, 任月霞, 等. 呼吸道感染并发心肌炎患者血清MCP-1与NF- κ B及CypA/CD147的表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(14): 2154-2158.
- [44] Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, *et al.* Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure overload in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 636-646.
- [45] Wu A, Peng Y, Huang B, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 325-328.
- [46] Zhang H, Penninger JM, Li Y, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 586-590.
- [47] 林聪涓, 张浩, 卢鑫可, 等. 新型冠状病毒入侵的宿主因子及潜在抗病毒药物研究进展[J]. *病毒学报*, 2022, 38(3): 714-723.
- [48] Wang K, Chen W, Zhang Z, *et al.* CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 283.
- [49] Avolio E, Carrabba M, Milligan R, *et al.* The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(24): 2667-2689.
- [50] Imig JD. SARS-CoV-2 spike protein causes cardiovascular disease independent of viral infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(6): 431-434.
- [51] Abdi A, AlOtaiby S, Badarin FA, *et al.* Interaction of SARS-CoV-2 with cardiomyocytes: insight into the underlying molecular mechanisms of cardiac injury and pharmacotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112518.
- [52] Liu Y, Zhang HG. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 629413.
- [53] Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, *et al.* SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart[J]. *EBioMedicine*, 2021, 63: 103182.
- [54] Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 434-440.
- [55] 周心怡, 王虹, 黄晖蓉, 等. 甘肃省 SARS-CoV-2 Delta 变异株感染的 COVID-19 流行病学和临床特征分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(4): 359-366.
- [56] Yang DM, Geng TT, Harrison AG, *et al.* Differential roles of RIG-I like receptors in SARS-CoV-2 infection[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(2): 262-264.
- [57] Yang Z, Han Y, Ding S, *et al.* SARS-CoV-2 variants increase kinetic stability of open spike conformations as an evolutionary strategy[J]. *mBio*, 2021, 13(1): e0322721.
- [58] 李平, 董智慧, 于乐成. 新型冠状病毒肺炎疫苗研究与应用进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(11): 1085-1091.
- [59] Geng J, Chen L, Yuan Y, *et al.* CD147 antibody specifically and effectively inhibits infection and cytokine storm of SARS-CoV-2 and its variants delta, alpha, beta, and gamma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 347.
- [60] Committee W, Gluckman TJ, Bhawe NM, *et al.* 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): 1717-1756.
- [61] Manik M, Singh RK. Role of toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(3): 869-877.
- [62] Moreno-Eutimio MA, López-Macías C, Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes[J]. *Microbes Infect*, 2020, 22(4/5): 226-229.
- [63] Root-Bernstein R. From Co-infections to autoimmune disease *via* hyperactivated innate immunity: COVID-19 autoimmune coagulopathies, autoimmune myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in children[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 3001.

(责任编辑: 张小利)