

[19] Pasqualini R, Millikan RE, Christianson DR, et al. Targeting the interleukin-11 receptor alpha in metastatic prostate cancer: a first-in-man study [J]. *Cancer*, 2015, 121 (14): 2411-2421.

6-like cytokine, is a promising predictor for bladder cancer prognosis [J]. *Mol Med Reports*, 2013, 7(2): 684-688.

(收稿日期: 2015-10-10 修回日期: 2015-12-15)

[20] Wu D, Tao J, Ding J, et al. Interleukin-11, an interleukin-

• 综述 •

亲环素 A 的相关研究进展*

汤 镇 综述, 曾 丹[△] 审校 (重庆市第三人民医院 400014)

【关键词】 亲环素 A; 生物学功能; 研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0556-04

亲环素(Cyps)是一类结构高度保守且分布广泛的多蛋白家族,最初作为免疫抑制剂 CsA 的细胞结合蛋白而被发现和命名。自 1984 年亲环素 A(CypA)被发现和提纯, CypB、CypC、CypD、CypE、Cyp40、CypNK 等其他亲环素陆续被发现和认识。迄今为止,至少有 16 种人亲环素类似物被归入亲环素蛋白库,但 CypA 仍是研究最广泛的亲环素。随着 CypA 相关研究的深入,其生物学作用日益被认识,其不仅参与许多生物学过程,如蛋白质折叠、胆固醇的代谢、免疫功能的调节和机体炎症反应等,还在炎症疾病、病毒感染、恶性肿瘤等疾病的发生、发展中起着至关重要的临床意义。现综述如下。

1 CypA 的结构特点

人 CypA 由 165 个氨基酸组成,其相对分子质量为 18×10^3 ,故又称 Cyp18,是“小”亲环素的代表。CypA 结构高度保守,由 8 股反向平行的 β 片层构成的桶状结构,桶的顶部和底部分别由一段 α 螺旋封闭。桶的侧面存在催化肽脯氨酰基酰胺键顺反异构的活性部位,是其配体结合口袋,该口袋包括 Arg55、Phe60、Met61、Gln63、Phe113、Trp121、Leu122、His126 残基,其中亲水性 Arg55、Gln63、His126 残基参与了大部分配体的氢键相互作用;桶的中心则是由 Val6、Phe8、Ile10、Val20、Phe22、Leu24、Phe36、Leu39、Tyr48、Phe53、Ile56、Cys62、Leu98、Met100、Phe112、Ile114、Phe129、Val132、Val139、Met142、Ile158 残基构成的疏水核芯。CypA 的 Arg148、Arg69、Gly80、Glu81、Lys82、Ala103、Asn71 残基在 CypA 与钙调蛋白(CN)相互作用的过程中参与氢键的形成,而 Pro58、Arg69、Asn71、Thr73、Glu81、Lys82、Ala103、Pro105、Trp121、Ser147、Arg148、Asn149 则与 CNB 发生范德瓦耳作用。CypA 包含 4 个半胱氨酸残基(Cys52、Cys62、Cys115、Cys161),其中 Cys52 和 Cys62 已被证实参与 CypA 2 级结构的谷胱甘肽化,但 Cys115 和 Cys161 的作用仍不清楚^[1]。除此之外,Arg69、His70、Thr107 残基在 CypA 化学诱导淋巴细胞中起着重要作用^[2]。CypA 的 Arg55 残基可能通过结合脯氨酸的氧原子和稳定过渡态中脯氨酸氮原子的 sp^3 杂化,促进 CypA 的 PPIase 催化活性。

2 CypA 的表达与生物学功能

2.1 CypA 的表达与分布特点

人 CypA 广泛存在于细胞质、核膜和高尔基体、内质网等亚细胞结构中,约占细胞蛋白

总量的 0.1%~0.4%。人 CypA 的编码基因位于染色体 7p13 位点,内含 5 个外显子区域,长 2 276 bp,另外还有 4 个假基因分别位于第 3、10、14、18 号染色体上。CypA 在人体各种正常组织中均有表达,由于其结构具有高度进化保守性,所以在各种组织中的表达差异很小。每毫克人体组织内蛋白约含 1~3 mg CypA,大脑皮质中 CypA 的含量最高,可达 2.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,皮肤组织中最低,浓度仅为 0.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白。在细胞水平上,CypA 主要分布于胞浆,肾小管和内皮细胞中 CypA 浓度可达 10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,T 细胞中为 3.1~7.0 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,在所有血细胞中红细胞的 CypA 浓度最高,达 6.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,全血中浓度为 3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。部分细胞(如平滑肌内皮细胞和淋巴细胞等)在氧化应激条件下或脂多糖刺激后,可以通过囊泡运输的方式分泌 CypA 至胞外,参与多种生物学过程^[3]。

2.2 CypA 的生物学功能

2.2.1 CypA 的肽脯氨酰顺反异构酶功能

CypA 具有肽脯氨酰顺反异构酶(PPIase)活性,参与体内蛋白质的折叠、转运和组装。PPIase 可催化含脯氨酸的蛋白质的活性空间结构的形成,在蛋白质的折叠和组转过程中起着关键限速酶的作用。在蛋白质的折叠过程中,脯氨酸蛋白质顺反结构的转化和多聚体构象的维持均依赖于 CypA 的 PPIase 活性。CypA 在催化过程中,其顺式和反式构象的酶底物主要是以最小限度地扭曲主链的方式重排氨基端残基,以便更好地结合在 CypA 的酶活性区域。关于 CypA 催化脯氨酸蛋白质顺反异构的作用机制,有研究报道,CypA 主要通过 $\text{trans}_{180}\text{-TS2-cis}_{180}$ 催化途径,然后将 cis_{180} 转化成 cis_0 ,释放 cis_0 ,从而完成肽脯氨酰键的顺反异构^[4]。除此之外,CypA 的 PPIase 活性还可参与其他生物学过程。Galignima 等^[5] 研究显示 CypA 的 PPIase 结构域可与胞质中的动力蛋白复合体结合,发挥沿微管逆向运动的功能,CypA 的 PPIase 活性在 CypA 激活 ERK1/2 的过程中起重要作用。进一步研究明确 CypA 的 PPIase 活性在各种生物学过程中的作用及机制,对其相关疾病的诊断和治疗有重要意义。

2.2.2 CypA 的免疫调节功能

CypA 是 CsA 最重要的胞内受体,其疏水中心可以与 CsA 结合形成 CypA-CsA 二元复合物,通过抑制 T 细胞活化、阻断信号转导、促进 T 细胞凋亡,达

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]54号);重庆市卫生局中医药科研计划资助项目(2012-2-175)。

[△] 通讯作者, E-mail: zengdan0510@163.com。

到免疫抑制作用。目前认为, CypA-CsA 复合物发挥免疫抑制作用的机制为: (1) CsA 在 T 细胞中与 CypA 相互作用, 激活 CypA 的核酸酶活性, 促进 T 细胞 DNA 的降解和凋亡。(2) CypA-CsA 复合物通过抑制 CN 的活性, 阻断活化 T 细胞核因子(NF-ATc)去磷酸化, 下调淋巴因子的表达, 从而抑制 T 细胞的活化。(3) CypA-CsA 复合物还可以阻断 MAPK 信号通路中的 p38、MAPK、JNK 的活化, 抑制转录因子激活蛋白(AP)-1 进入细胞核结合 DNA box, 导致白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-2R(IL-2R)、白细胞介素-4(IL-4)等基因的转录过程受抑制, 致使 T 细胞不能从 G₀ 期向 G₁ 期转变而抑制 T 细胞增殖。CypA 还可通过与 Itk 相互作用, 在 CD4⁺ T 细胞反应中发挥抑制作用。Itk 是非受体蛋白的酪氨酸激酶, 在胸腺细胞成熟过程中发挥作用且参与活化 T 细胞间的信号转导。有研究显示 CypA 的乙酰化可通过阻断 CsA 结合 CypA 和抑制钙调磷酸酶活性, 从而抵抗 CsA 的免疫抑制作用。CypA 与 Itk 的 SH2 区域结合, 抑制 Itk 活性, 从而阻断 CD4⁺ T 细胞的活化, 发挥免疫抑制作用。Michael 等^[6]利用圆二色谱学研究表明, CypA 还通过谷胱甘肽化在机体免疫中发挥氧化还原调节功能, 参与包括转录因子蛋白(NF-κB)途径活化、精氨酸聚合、细胞增殖反应等淋巴细胞的活化过程。说明 CypA 可通过多种途径参与免疫功能调节, 可能与免疫相关性疾病的发生、发展有密切关系, 并可作为免疫相关性疾病的潜在治疗靶点。

2.2.3 CypA 的类细胞因子功能 CypA 在特殊情况下可被分泌至胞外, 发挥非 PPIase 依赖性类细胞因子作用, 参与炎症反应、血管重构、细胞凋亡等生物学过程。研究发现, 血管平滑肌细胞在氧化应激条件下, CypA 表达明显增多, CypA 可通过 ROS 介质激活 ERK1/2, 促进血管平滑肌细胞增殖, 在炎症细胞和血管内皮细胞迁移至损伤部位的过程中发挥趋化作用, 参与血管的重构^[7]。CypA 还可作为一种旁分泌和自分泌因子, 参与免疫相关内皮细胞功能的调控。有研究证实胞外 CypA 对嗜中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞具有化学诱导作用, 可促进炎症细胞向炎症部位聚集^[8]。CypA 与其受体 CD147 相互作用在单核细胞中可以诱导前炎症反应, 促进 Jurkat 细胞增殖、活化及趋化作用而不影响其细胞黏附能力。Claude 等^[9]实验提示 CypA 可通过隔离细胞色素 C(CytC), 抑制线粒体凋亡途径的凋亡复合物形成, 从而负向调节细胞凋亡。CypA 与凋亡诱导因子(AIF)在染色质溶解过程中具有协同作用。各种研究结果显示胞外 CypA 可以发挥类细胞因子作用, 在某种程度上为新的抗炎药物研究提供理论依据。

2.2.4 CypA 参与胆固醇代谢 Caveolin-1 是介导细胞膜 Caveolin 区域胆固醇的关键蛋白。CypA 的内部包含 Caveolin-1 结合区域, 可与细胞膜上的 Caveolin-1 结合, 从而参与细胞质微囊(Caveolae)合成, 通过介导细胞内外胆固醇的转运, 在维持细胞内外胆固醇的平衡中发挥重要作用。CypA 内部还具有特异性热休克蛋白的结合位点, 有助于胞内 CypA 与 Caveolin-1、Cyp40、HSP56 结合形成复合体, 在细胞质内充当胆固醇运输载体。除此之外, CypA 还可通过疏水区两端的脯氨酸残基的顺反异构化作用, 促使 Caveolin-1 空间构象发生改变, 从而使胆固醇结合而影响胆固醇代谢。

2.2.5 CypA 的其他功能 CypA 具有分子伴侣作用, 参与损伤蛋白的修复, 还可以抑制复性过程中肌酸激酶和精氨酸激酶的聚合。除此之外, 研究发现 CypA 不仅与 Na⁺-Ca²⁺ 交换体中 NCX-1 蛋白的功能性表达有关, 还可以通过与内质网中钙离子结合蛋白结合, 调节细胞内 Ca²⁺ 浓度, 从而参与 Ca²⁺ 信

号转导过程^[10]。

3 CypA 与相关疾病之间的关系

3.1 CypA 与炎症性疾病的关系 胞外 CypA 具有类细胞因子作用, 在动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、银屑病、支气管哮喘、溃疡性结肠炎、败血症等炎症性疾病的发生、发展中发挥重要作用。许多研究已经证实 CypA 在进展期的动脉粥样硬化病变中高表达, 与其受体 CD147 相互作用可以通过 ERK1/2、Akt 及 JAK、NF-κB 途径促进内皮细胞损伤、炎症活化及凋亡^[11-12]。趋化白细胞至炎症部位并促使其活化产生各种炎症因子, 介导巨噬细胞分泌 MMPs 和表达 CSF, 从而造成炎症细胞浸润和泡沫细胞形成^[13-14]。另外, 高表达 CypA 在动脉粥样硬化病变早期可调控 VCAM-1 和 IL-6 表达, 诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移, 引起动脉粥样硬化病变的发生和发展, 但褪黑素可通过抑制 CypA 表达, 从而发挥动脉保护作用^[15]。廖端芳等^[16]研究发现高表达的 CypA 可通过 CypA-ERK-p70 核糖体 S6 激酶信号通路介导缺氧-复氧诱导的人脐静脉内皮细胞(ECV304 细胞)与中性粒细胞黏附, 这一过程可被 CsA 抑制。CypA 还可通过促进小鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞 T-bet 的表达和抑制 ITK 磷酸化, 调控下游细胞因子释放, 加剧炎症反应, 导致动脉粥样硬化性病变。有学者建议将 CD147 及其配体 CypA 作为炎性心脏病新的诊断指标^[17]。还有研究显示 CypA 可作为预测充血性心力衰竭患者临床结果的心内膜活检独立指标^[18]。许多研究均表明, 系统性红斑狼疮(SLE)患者淋巴细胞 CypA mRNA 和 CypA 表达水平增高, 且与疾病活动性密切相关, 而高表达的 CypA 可能与抗 CypA 抗体的产生有关, 因此抗 CypA 抗体可作为 SLE 病情活动性的参考指标之一^[19]。研究报道 IgG 型抗 CypA 抗体与 SLE 关节症状、白细胞减少有关, IgM 型抗 CypA 抗体与 SLE 的临床表现均无关系, 两型抗 CypA 抗体与血中补体下降和 γ 球蛋白升高有关。抗 CypA 抗体还表达于溃疡性结肠炎患者血清中, 可作为诊断溃疡性结肠炎的参考指标。大量研究说明 CypA 在类风湿患者滑液内表达升高, 通过 CD147 增加类风湿关节炎患者关节腔滑液内单核-巨噬细胞 MMP-9 mRNA 的表达、分泌及活性, 参与类风湿关节炎的发病^[20]。CypA 高表达还可在银屑病患者活化的外周血 T 细胞中检测, 其高表达与人角质形成细胞的分化相关, 并可能通过与 CD147 相互作用, 造成淋巴细胞和中性粒细胞趋化, 导致银屑病表皮和真皮内炎症发生。支气管哮喘患者在急性发作期血清 CypA 明显升高, 与 C 反应蛋白水平呈正相关^[21]。以上研究均提示 CypA 与炎症性疾病的发生密切相关, CypA 可作为炎症性疾病新的诊断指标和潜在治疗靶点。

3.2 CypA 与病毒感染性疾病的关系 人 CypA 可以与 HIV-1 病毒结合并掺入病毒颗粒, 参与病毒感染性疾病的病毒复制、脱壳等过程。CypA 特异性地掺入 HIV-1 病毒颗粒, 阻断 CypA 掺入以抑制 HIV-1 的复制, 这一过程与 Gag 蛋白结合相关。Pan 等^[22]认为 CypA 有效掺入 HIV-1 病毒颗粒是由 Gag 蛋白结构中肽脯酰胺键直接结合 CypA 活性部位介导, 其中 Gag 蛋白中的第 90 号位点的脯氨酸(P90)和第 89 号位点的甘氨酸(G89)在此过程中起重要作用。CypA 在病毒复制过程中以 1:10 CypA/CA 的比例掺入病毒颗粒, 通过 Gag 蛋白突变或 CsA 处理干扰 CypA 掺入以减弱成熟病毒的感染性^[23]。说明 CypA 和 HIV-1Gag 蛋白与 HIV-1 的复制密切相关。除可与 HIV-1Gag 蛋白相互作用外, CypA 还可以影响 HIV-1 的病毒蛋白 R(Vpr)的功能性表达, 从而影响病毒蛋白的正确折叠

及病毒蛋白本身掺入病毒颗粒,并可使 HIV-1 感染的 T 细胞中 Vpr 介导的 G₂ 期宿主细胞周期停止完全消失。CypA 以 HIV-1 病毒的另一辅助蛋白 Nef 形成融合蛋白,增强 Nef 缺陷的 HIV-1 病毒颗粒的感染性,并可在病毒颗粒组装的过程中通过与 Gag 蛋白结合特异性地掺入病毒颗粒。CypA 可通过类肝素介导 HIV-1 黏附到靶细胞,还可与 CD147 相互作用促进 HIV-1 复制。Vaibhav 等^[24] 研究显示宿主 TNPO3 与 CypA 在靶细胞中 HIV-1 正确脱衣壳的过程中发挥协同作用,引起 HIV-1 感染。CypA 还在 HCV、流感病毒、轮状病毒等其他病毒感染过程中发挥重要作用。有研究运用稳定敲除的方法证实 CypA 在 HCV 的复制过程中起作用,能与 HCV 病毒的 NS5A 蛋白直接结合并相互作用,参与病毒复制和组装^[25]。CypA 抑制剂可通过结合 CypA 的异构酶活性部位阻断 CypA-NS5A 相互作用,从而抑制 HCV 复制。另外,CypA 还可调节 NS5A 多方面功能,包括 RNA 结合和 LD 相关性等^[26]。Michael 等^[27] 研究发现 CypA 特异性结合 JAK/STAT 通路中的 IRF9,NS5A 通过与 CypA 竞争性结合,阻止 CypA-IRF9 复合物形成,参与调节 HCV 的 IFN 反应。相关研究证实 CypA 在流感病毒颗粒核心中有表达,可加速流感病毒 M1 蛋白的降解,在病毒复制早期发挥重要作用,过表达 CypA 可限制流感病毒复制^[28-29]。He 等^[30] 研究发现 CypA 可通过与轮状病毒结构蛋白 VP2 相互作用和促宿主产生 IFN-1,从而抑制轮状病毒的复制和降低宿主对轮状病毒的易感性,此过程不依赖 CypA 的 PPIase 活性,但依赖于 JNK 通路的激活。小鼠小肠上皮细胞中 CypA 表达升高参与对轮状病毒腹泻的耐受。

3.3 CypA 与肿瘤的关系 许多肿瘤提示高表达的 CypA,其过量表达不仅可促进肿瘤细胞增殖和阻止低氧诱导的细胞凋亡,还可调节肿瘤细胞的恶变和新陈代谢,但其具体的作用机制仍不明确。多项研究表明 CypA 在非小细胞型肺癌中表达增高,并可刺激肿瘤细胞生长。有研究报道 CypA 在人类胰腺癌细胞中可与其配体 CD147 相互作用,促进胰腺癌细胞增殖^[31]。CypA 在人类乳腺癌细胞中也有表达,其介导 PRLr/Jak2 复合物的构象改变是 PRL 诱导的信号转导和功能所必需的,这一过程依赖 CypA 的 PPIase 活性。韩学哲等^[32] 研究发现 CypA 的表达水平与人脑胶质瘤的病理分级相关,可作为判断胶质瘤恶性程度的指标之一。CypA 在人类前列腺癌细胞中过量表达以抑制低氧和顺铂诱导的细胞凋亡,利用小 RNA 干扰技术可以逆转这种作用。另外,还有研究显示 CypA 可在肝细胞癌、食管癌、多发性骨髓瘤和子宫内膜癌等肿瘤细胞中过量表达^[33]。以上证据提示 CypA 参与大多数肿瘤的发生发展,可作为肿瘤性疾病的诊断指标和潜在治疗靶点。

4 结语与展望

随着 CypA 的生物学功能的不断研究,表明 CypA 与较多疾病密切相关并可作为相关疾病的诊断指标,为 CypA 相关疾病的临床诊断提供一定的指导作用。CypA 基因敲除技术和小 RNA 干扰技术的相关研究显示,选择性抑制 CypA 的表达可阻断相关疾病的发生与发展,提示 CypA 可能是某些相关疾病的潜在治疗靶点。进一步深入研究 CypA 的生物学功能及其作用机制,能为 CypA 相关性疾病的发病机制和治疗提供新的理论依据,更好地指导相关疾病的临床诊断和治疗。

参考文献

[1] Pietro G, Simona B, Casagrande J, et al. Redox regulation of Cyclophilin A by glutathionylation [J]. *Proteomics*, 2006, 6(8): 817-825.

[2] Song F, Xin R, Zhang Q, et al. Cyclophilin A induces chemotaxis independent of its peptidyl-prolyl cis-trans isomerase activity [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(32): 8197-8203.

[3] Suzuki J, Jin ZG, Meoli DF, et al. Cyclophilin A is secreted by a vascular pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2006, 98(19): 811-817.

[4] Vanessa L, Gianluca A, Lattanzi C, et al. Mechanism of action cyclophilin A explored by metadynamics simulations [J]. *PLoS Computational Biology*, 2009, 5(1): 1-5.

[5] Galignima MD, Morishima Y, Gally PA, et al. Cyclophilin A is bound through its peptidyl-prolyl isomerase domain to its cytoplasmic dynein motor protein complex [J]. *Biol Chem*, 2004, 279(66): 55754-55759.

[6] Michael L, Heinz P, Neumann E, et al. Acetylation regulates Cyclophilin A catalysis, immunosuppression and HIV isomerization [J]. *Nature Chemical Biology*, 2010, 342(11): 331-337.

[7] Satoh K, Matoba T, Suruki J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2008, 117(30): 3088-3098.

[8] Yuan W, Ge H, He B. Pro-inflammatory activities induced by CypA-EMMPRIN interaction in monocytes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(15): 415-421.

[9] Claude B, Nicole P, Bec Z, et al. Cyclophilin A as a negative regulator of apoptosis by sequestering cytochrome C [J]. *Biochemical and Biophysical Res Communication*, 2010, 393(77): 325-330.

[10] Zhang XC, Wei X, Wang WD, et al. PPIase independent chaperone-like function of recombinant human Cyclophilin A during arginine kinase refolding [J]. *ELSEVIER*, 2013, 587(41): 662-672.

[11] Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: a promising new target in cardiovascular therapy [J]. *Cir J*, 2010, 74(55): 2249-2256.

[12] Wei Y, Yan JC, Li L, et al. Antiapoptotic and proapoptotic signaling of Cyclophilin A in endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2013, 36(12): 567-572.

[13] Kim JY, Kim WJ, Kim H, et al. The stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK AND NF-kappaB in macrophage; implication for atherosclerosis [J]. *Immune Netw*, 2009, 9(2): 90-97.

[14] Seizer P, Schonberger T, Schott M, et al. Emmpriin and its ligand Cyclophilin A regulates MTI-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(5): 51-57.

[15] Rita R, Gaia T, Favero D, et al. Endothelial and vascular smooth muscle cell dysfunction mediated by Cyclophilin A and the atheroprotective effects of melatonin [J]. *Cell*, 2012, 11(2): 1-8.

[16] 廖端芳, 郭焱, Berk BC, 等. Cyclophilin A 通过调控炎症/免疫反应介导动脉粥样硬化 [J]. *Chin J Arterioscler*, 2009, 117(7): 2311-2315.

[17] Peter S, Tobias G, Boris B, et al. Emmpin and its ligand Cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Inte J Cardiol*, 2011, 49(8):1-6.

[18] Christine S, Zuern-Karin AL, Muller B, et al. Cyclophilin A predicts clinical outcome in patients with congestive heart failure undergoing endomyocardial biopsy[J]. *Eur J Heart Failure*, 2013, 15(11):176-184.

[19] Esther J, Pavón C, García-Rodríguez, E, et al. Increased expression and phosphorylation of the two S100A9 isoforms in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus: a proteomic signature for circulating low-density granulocytes[J]. *J Proteom*, 2012, 75(56):1778-1791.

[20] Tsuyoshi N, Shiya D, Mitsuhias K, et al. Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis[J]. *J Inflamm*, 2012, 44(9):1-7.

[21] Erik J, Angela S, Benton A, et al. Extracellular cyclophilin Levels associate with parameters of asthma in phenotypic clusters[J]. *J Asthma*, 2011, 48(21):986-993.

[22] Pan LH, Wang H, Hutcheson-Dilks G, et al. Regulatory polymorphisms in the Cyclophilin A gene, PPIA, accelerate progression to AIDS[J]. *PLoS Pathog*, 2007, 3(3):e88-91.

[23] Takeuchi H. Contribution of Cyclophilin A to determination of simian immunodeficiency virus tropism: a progress update[J]. *Vaccine Suppl*, 2012, 28(9):B51-B54.

[24] Vaibhav B, Jiong S, David R, et al. The host protein transportin SR2/TNPO3 and Cyclophilin A exert opposing effects on HIV-1 uncoating[J]. *J Virology*, 2013, 87(44):421-432.

[25] Coelmont L, Haoullé X, Chatterji U, et al. DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a Cyclophilin A induced cis/trans isomerization in domain-III of NS5A[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3):e13687.

[26] Anita Nag, Jason M, Robotham H, et al. Suppression of viral RNA binding and the assembly of infectious hepatitis C virus particles in vitro by cyclophilin inhibitors[J]. *J Virol*, 2012, 86(25):12616-12624.

[27] Michael B, Sam H, James B, et al. HCV NS5A and IRF9 compete for CypA Binding[J]. *J Virus Hepatitis*, 2013, 58(3):16-23.

[28] Zhou DJ, Mei Q, Li J, et al. Cyclophilin A and viral infectious[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 424(86):647-650.

[29] Liu X, Zhao Z, Xu C, et al. Cyclophilin A restricts influenza A virus replication through degradation of the M1 protein[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e31063.

[30] He HY, Mou ZR, Li WL, et al. Proteomic methods reveal cyclophilin A function as a host restriction factor against rotavirus infection[J]. *Proteomics*, 2013, 22(7):1-32.

[31] Zheng JM, Jennifer E, Laura V, et al. Prolyl isomerase cyclophilin A regulation of Janus-activated kinase 2 and the progression of human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):7769-7778.

[32] 韩学哲, 丁艳, 王勇, 等. 亲环素 A 蛋白表达水平与人胶质瘤分级相关性研究[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(7):613-615.

[33] Li Z, Zhao X, Bai S, et al. Proteomics identification of Cyclophilin A a potential prognostic factor and therapeutic target in endometrial carcinoma[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(20):1810-1823.

(收稿日期:2015-05-29 修回日期:2015-09-15)

• 综 述 •

乙型肝炎疫苗突破性感染患者病毒 S 基因变异的研究进展

覃 英¹, 黄婉芸²综述, 廖 璞^{3△}, 陶华林^{1▲}审校(1. 泸州医学院附属医院检验科, 四川 泸州 646000; 2. 浙江大学医学院, 杭州 310000; 3. 重庆市临床检验中心 400014)

【关键词】 乙型肝炎疫苗突破性感染; 乙型肝炎病毒; S 基因变异; 变异基因监测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0559-04

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈全球分布,与肝硬化、肝癌关系密切,是世界性公共卫生疾病之一。我国在 2006 年开展的大型全国 HBV 血清学流行病学调查研究表明,乙型肝炎携带者约有 9 300 万例,占总人数的 7.18%,被世界卫生组织划入了乙型肝炎病毒感染高流行区。自实行乙型肝炎疫苗免疫计划,急性慢性肝炎、肝炎性肝硬化、肝癌发病率明显下降。然而,乙型肝炎疫苗突破性感染却持续被发现。变异的 HBV 抗原性及免疫原性发生改变,可能导致乙型肝炎表面抗原(HB-

sAg)检测为假阴性(诊断逃避),感染乙型肝炎表面抗体(HB-sAb)阳性患者(疫苗逃避)及逃避免疫球蛋白的治疗。通过监测乙型肝炎疫苗突破性感染患者的变异基因,可更好地了解乙型肝炎疫苗突破性感染的机制,为研发新的、更有效的乙型肝炎疫苗及检测方法提供新思路,为乙型肝炎治疗新策略提供科学依据。现综述如下。

1 乙型肝炎疫苗突破性感染

乙型肝炎疫苗突破性感染是指按免疫计划接种过乙型肝炎

△ 通讯作者, E-mail: liaopu@sina.com. ▲ 通讯作者, E-mail: lzyxyjyx@163.com.