

· 综述 ·

冷诱导 RNA 结合蛋白在临床慢性疾病中的研究进展

赵嘉琪^{1,2}, 孙雄山^{1*}, 杨永健^{1,2*}

(¹ 西部战区总医院心血管内科, 成都 610083; ² 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000)

【摘要】 近年来, 研究发现冷诱导 RNA 结合蛋白 (CIRBP) 是一种重要的细胞保护分子, 可以在低温、缺血缺氧、紫外线辐射等条件下, 与不同特异靶分子相互结合, 参与 DNA 损伤的修复、转录后的调节、蛋白质的翻译过程, 从而在细胞应激应答过程中发挥重要的调控作用。由于 CIRBP 与细胞增殖、凋亡、分化、生物节律以及炎症等过程的发生密切相关, 因而对肿瘤、神经系统疾病、心脑血管疾病及炎症相关疾病有不同程度的影响。本文主要对 CIRBP 与临床部分慢性疾病的关系及其影响机制的研究进展进行综述。

【关键词】 冷诱导 RNA 结合蛋白; 临床慢性疾病; 凋亡; 增殖; 炎症免疫反应

【中图分类号】 R364.5; R541.4 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.11.181

Research progress of cold-inducible RNA-binding protein in common clinical chronic diseases

ZHAO Jia-Qi^{1,2}, SUN Xiong-Shan^{1*}, YANG Yong-Jian^{1,2*}

(¹Department of Cardiology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China; ²School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) is recently reported to be an important protective cellular molecule, and under the conditions such as hypothermia, ischemia and hypoxia, and ultraviolet radiation, the protein binds to various specific target molecules and participates in DNA damage repairing, post-transcriptional regulation, and protein translation, and thus plays a crucial regulatory role in cellular stress response. Since CIRBP is closely related to the regulation of cell proliferation, apoptosis, differentiation, rhythms and inflammation, it exerts significant effects on tumor, nervous system diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases and inflammation-related diseases. We mainly summarize and review the roles of CIRBP in common chronic diseases and associated mechanisms.

【Key words】 cold inducible RNA-binding protein; clinical chronic disease; apoptosis; proliferation; inflammatory immune response

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82070289).

Corresponding author: YANG Yong-Jian, E-mail: yyj10001@126.com; SUN Xiong-Shan, E-mail: shan19910927@sina.com

近年来对冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRBP) 的研究发现, 其通过抑制线粒体凋亡途径、激活内质网应激、诱导促炎因子释放等发挥抗细胞凋亡作用或造成组织损伤, 与治疗性低温对于心脏骤停患者脑缺血的作用、心力衰竭的发病机制、出血性休克和败血症引起的炎症疾病、癌症的发生发展等密切相关。CIRBP 还可以减轻脑缺血再灌注损伤、刺激炎性介质释放诱导炎症反应、发挥保护脑神经及心肌的作用。因此, 对 CIRBP 在常见临床疾病中的作用及机制的进一步深入研究, 有助于新的分子靶点药物研制、对相应患者的干预及

个体化预防。本文对 CIRBP 与临床部分慢性疾病的关系及其影响机制的研究进展进行综述。

1 CIRBP 概况

CIRBP 属于冷休克相关蛋白的一种, 分子量约 18 ku, 由 172 个氨基酸残基组成, 有氨基末端 RNA 识别端的共有序列识别区 (RNA recognition motify, RRM) 和羧基末端的甘氨酸富含区重复序列 (glycine-rich domain, GRD)^[1]。CIRBP 可调控器官与组织细胞的生长、增殖与分化^[2]、维持端粒酶的活性^[3]、抑制细胞凋亡^[4]、促进炎症细胞因子的激

收稿日期: 2021-12-07; 接受日期: 2022-01-14

基金项目: 国家自然科学基金 (82070289)

通信作者: 杨永健, E-mail: yyj10001@126.com; 孙雄山, E-mail: shan19910927@sina.com

活和释放^[5]。近年来研究发现 CIRBP 可能是一种新的原癌基因,与肿瘤扩散及不良预后有关^[6]。CIRBP 的上述功能导致其与部分慢性疾病有着不可分割的关系。

2 CIRBP 在部分疾病中的研究现状

2.1 神经系统相关疾病

Liu 等^[7]发现外源性 CIRBP 可能作为转录因子发挥神经保护作用,并影响缺血损伤后的疾病进程。大量饮酒可能与阿尔兹海默病的加重有关^[8,9]。酒精可诱导内质网应激^[10]和神经元死亡,而细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白 (extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRBP) 是大量饮酒导致记忆障碍的关键介质,因此 Sharma 等^[11]推断 eCIRBP 可能是酒精和阿尔兹海默病之间关联的关键因素,并强调了针对 CIRBP 的靶向治疗作为减轻酒精诱导的阿尔兹海默病的新策略的潜力。Zhang 等^[4]发现 CIRBP 可能通过抑制亚低温过程中线粒体凋亡途径减少神经元凋亡而保护神经元。Liu 等^[12]发现 CIRBP 可减轻缺氧导致的线粒体功能障碍,改善脑记忆障碍。这些研究提示 CIRBP 在神经系统相关疾病中发挥重要的调控作用。

2.2 肿瘤

CIRBP 在肿瘤发生发展中具有双相调控作用。Hamid 等^[13]发现 CIRBP 在正常子宫内膜腺细胞中随月经周期呈周期性变化,在增殖期表达相对较低,而在分泌期表达较高。子宫内膜癌和子宫内膜增生中 CIRBP 表达显著降低,说明 CIRBP 缺失可能在子宫内膜癌中发挥作用,与良性卵巢肿瘤发展为恶性有关^[14]。Lujan 等^[15]小鼠实验发现乳腺中过表达 CIRBP 阻碍乳腺增殖,因此 CIRBP 可能通过抑制增殖,潜在地利用其在 DNA 损伤反应中的功能,抑制肿瘤增殖^[14]。Guo 等^[16]发现在乳腺癌细胞中,CIRBP 过表达后细胞周期蛋白 E1 表达上调,有利于肿瘤生长。CIRBP 还可通过上调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) 来促进人乳腺癌和小鼠黑色素瘤的肿瘤生长^[17]。CIRBP 通过降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达及诱导细胞周期蛋白 D1 表达促进垂体促肾上腺皮质激素产生,并与垂体腺瘤的增殖、生长等密切相关^[18]。因此,调节 CIRBP 的表达可能对肿瘤的诊断与治疗有重要价值。

2.3 炎症损伤

Qiang 等^[19]研究发现 CIRBP 是一种新的休克促炎介质:在败血症的动物模型中,CIRBP 被释放

到外周循环中,刺激巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein1, HMGB1),诱导炎症反应,导致动物组织损伤。Yang 等^[5]研究发现在小鼠中静脉注射重组鼠 CIRBP 病毒,会直接激活肺血管内皮细胞,引起血管渗漏、肺实质中的水肿及中性粒细胞浸润等,同时研究者还发现 CIRBP 刺激细胞中寡聚结构域样受体家族 3 (NOD-like receptor protein 3, Nlrp3) 炎症小体组装和激活、激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (cysteine laspartate specific proteinase-1, caspase-1)、诱导白细胞介素-1B (interleukin-1B, IL-1 β) 的释放和促炎性细胞死亡,最终导致肺损伤。以上研究提示 CIRBP 被分泌到细胞外后,主要作为损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 发挥作用,通过升高炎性细胞因子和趋化因子等诱导组织、血管损伤,有望成为与炎症损伤相关的靶向治疗分子。

2.4 心脑血管疾病

Zhou 等^[20]通过诱发脑卒中构建缺氧环境,发现缺氧可诱导 CIRBP 的表达与释放,分泌到细胞外的 CIRBP 是脑缺血时神经元炎症损伤的有害因素。现有的研究已明确 CIRBP 与脑血管疾病相关,它在脑缺血缺氧损伤中具有双重功能,当 CIRBP 在细胞内时,可抑制细胞凋亡、保护神经元;当 CIRBP 释放入血时,可作为一种损伤相关模式分子诱发神经炎症反应损伤神经元^[20,21]。有研究发现 CIRBP 过表达降低缺血心肌活性氧水平,上调 B 细胞淋巴瘤因子-3 的表达,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,CIRBP 也可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路减轻心肌细胞缺血缺氧损伤^[22]。在慢性心力衰竭中,慢性缺氧导致 CIRBP 高甲基化而使泛酰合成减少,减弱了低温对心脏的保护作用^[23]。Chen 等^[24]发现心力衰竭患者和心肌梗死小鼠心脏中 CIRBP 表达下降,CIRBP 表达改变可能与心力衰竭发病机制有关,其下调可能导致心力衰竭时心肌细胞更易凋亡。目前针对 CIRBP 与心血管疾病的研究较少,尚需进一步的深入研究以明确 CIRBP 与心血管系统相关疾病的关系。

3 CIRBP 调控部分慢性疾病可能的分子机制

3.1 抑制细胞凋亡

细胞凋亡在慢性疾病发展中扮演重要角色。CIRBP 在慢性缺氧环境中通过下调 HIF-1 α 的表达,抑制神经元凋亡过程,保护脑神经;但随着缺

氧时间的延长, CIRBP 表达逐渐降低^[25]。此外, CIRBP 可以减少癌症患者因化疗引起的心肌细胞凋亡并且减轻心脏毒性^[26]。

3.2 诱导炎症免疫反应

在冷应激诱导下, 呼吸道内黏液过量分泌致气道慢性炎症。Chen 等^[27]研究发现 CIRBP 表达在慢性阻塞性肺疾病患者和接受冷空气处理的小鼠中增加, 冷空气刺激使黏蛋白表达增加, 机制与 CIRBP 激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路有关, 加重原有的肺部慢性疾病。在肠和肾脏缺血/再灌注中^[28,29], 肠和肾脏细胞凋亡后释放 CIRBP, CIRBP 识别并结合细胞表面的 TLR4 受体等, 诱导促炎因子 TNF- α 、白细胞介素-6 等表达, 引起急性呼吸窘迫综合征或肾损伤。CIRBP 激活内质网应激后诱导一氧化氮合酶合成, 活性氧产生增多, 也可造成急性肺损伤^[2,30]。另有研究发现脑缺血时 CIRBP 释放到循环中, 诱导小胶质细胞释放 TNF- α , 激活 NF- κ B 通路致神经元损伤^[20]。Yang 等^[5]通过用小鼠肺血管内皮细胞证明了 CIRBP 刺激细胞中 Nlrp3 炎症体的组装激活、caspase-1 激活、IL-1 β 释放, 导致内皮功能障碍。细胞外 CIRBP 作为内源性配体, 可结合髓细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1), TREM-1 直接放大炎症反应或与 TLR4 信号协同作用间接放大炎症反应, 从而在脓毒症中引发炎症^[31]。受损组织释放出的 CIRBP 还可以通过 Toll 样受体 4-髓样分化因子 88 (Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 88, TLR4-MyD88) 信号传导使巨噬细胞坏死, 减弱局部炎症^[32]。

3.3 促进细胞增殖

Jian 等^[18]发现 CIRBP 与垂体促肾上腺皮质激素腺瘤间可能存在调控关系; CIRBP 在人促肾上腺皮质激素腺瘤中过表达, 与肿瘤复发密切相关; 过表达的 CIRBP 促进小鼠垂体瘤细胞增殖发生时间依赖性增强, 导致促肾上腺皮质激素肿瘤生长。同时过表达的 CIRBP 通过细胞外调节蛋白激酶 (extra-cellular regulated protein kinases, Erk1/2) 信号通路诱导细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 升高等促进垂体瘤细胞增殖。Wang 等^[33]还发现 CIRBP 表达与垂体腺瘤的侵袭及增殖相关, 其显著升高表明垂体腺瘤术后复发。32 °C 时激活 CIRBP 可能会刺激小鼠原代细胞增殖, 这一过程伴随着生理条件下蛋白质合成的增加^[34]。

4 小 结

综上, CIRBP 除了参与细胞的各个生理过程, 在各种内源性和环境应激条件下也发挥着不同作用。除了与神经系统疾病、肿瘤等相关外, 还与心脑血管疾病密不可分, 可通过抑制线粒体凋亡途径减少神经元凋亡、抑制心脏氧化应激诱导的细胞凋亡, 降低脑缺血/再灌注损伤, 保护缺血心肌。同时, 细胞破坏后释放入血的 CIRBP 会刺激炎症因子和黏附分子产生, 诱导炎症反应, 引起组织损伤或加重原有疾病。在 CIRBP 功能和机制研究中, 多种实验在多方面表明 CIRBP 在部分慢性疾病中可能的作用, 发现细胞凋亡、增殖、炎症等是 CIRBP 参与心脑血管疾病发生的主要机制, CIRBP 在肿瘤及炎症反应方面具有双重作用。虽然目前对 CIRBP 研究取得了部分进展, 但仍有些问题需解决, 如需要更多研究证明 CIRBP 与其他慢性病有无相关性; CIRBP 在各种疾病中发挥调控作用的分子及作用机制等, 以上问题有待更进一步探索研究。

【参考文献】

- [1] 陈灵修, 王世波. 冷诱导 RNA 结合蛋白生物学功能的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 892-897. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 07. 025.
- Chen LX, Wang SB. Progress of cold-inducible RNA-binding protein in biological functions[J]. Chin J Immunol, 2019, 35(7): 892-897. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 07. 025.
- [2] 刘和宇, 夏伟. 冷诱导 RNA 结合蛋白的生物学功能与信号通路[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(7): 697-705. DOI: 10.13865/j. cnki. cjbmb. 2018. 07. 02.
- Liu HY, Xia W. Biological function and signal pathway of CIRBP[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2018, 34(7): 697-705. DOI: 10.13865/j. cnki. cjbmb. 2018. 07. 02.
- [3] Zhang YW, Wu YX, Mao PS, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein CIRP/hnRNP A18 regulates telomerase activity in a temperature-dependent manner [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(2): 761-775. DOI: 10.1093/nar/gkv1465.
- [4] Zhang HT, Xue JH, Zhang ZW, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein inhibits neuron apoptosis through the suppression of mitochondrial apoptosis[J]. Brain Res, 2015, 1622: 474-483. DOI: 10.1016/j. brainres. 2015. 07. 004.
- [5] Yang WL, Sharma A, Wang Z, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein causes endothelial dysfunction *via* activation of Nlrp3 inflammasome[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26571. DOI: 10.1038/srep26571.
- [6] Lee HN, Ahn SM, Jang HH. Cold-inducible RNA-binding protein promotes epithelial-mesenchymal transition by activating ERK and p38 pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(4): 1038-1044. DOI: 10.1016/j. bbr. 2016. 07. 028.
- [7] Liu JL, Xue JH, Zhang HT, *et al.* Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuro-protective mechanism of action[J]. Brain Res, 2015, 1597: 189-

195. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.061.
- [8] Heymann D, Stern Y, Cosentino S, *et al.* The association between alcohol use and the progression of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(12): 1356–1362. DOI: 10.2174/1567205013666160603005035.
- [9] Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, *et al.* Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13; a nationwide retrospective cohort study[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(3): e124–e132. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30022-7.
- [10] Wang YC, Wang X, Li H, *et al.* Binge ethanol exposure induces endoplasmic reticulum stress in the brain of adult mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 356: 172–181. DOI: 10.1016/j.taap.2018.08.006.
- [11] Sharma A, Brenner M, Wang P. Potential role of extracellular CIRP in alcohol-induced Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5000–5010. DOI: 10.1007/s12035-020-02075-1.
- [12] Liu Y, Xue C, Lu H, *et al.* Hypoxia causes mitochondrial dysfunction and brain memory disorder in a manner mediated by the reduction of Cirbp[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 806(Pt 3): 151228. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151228.
- [13] Hamid AA, Mandai M, Fujita J, *et al.* Expression of cold-inducible RNA-binding protein in the normal endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2003, 22(3): 240–247. DOI: 10.1097/01.PGP.0000070851.25718.EC.
- [14] Lujan DA, Ochoa JL, Hartley RS. Cold-inducible RNA binding protein in cancer and inflammation[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2018, 9(2): 1–18. DOI: 10.1002/wrna.1462.
- [15] Lujan DA, Garcia S, Vanderhoof J, *et al.* Cold-inducible RNA binding protein in mouse mammary gland development[J]. *Tissue Cell*, 2016, 48(6): 577–587. DOI: 10.1016/j.tice.2016.10.004.
- [16] Guo X, Wu Y, Hartley RS. Cold-inducible RNA-binding protein contributes to human antigen R and cyclin E1 deregulation in breast cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(2): 130–140. DOI: 10.1002/mc.20582.
- [17] Chang ET, Parekh PR, Yang Q, *et al.* Heterogenous ribonucleoprotein A18 (hnRNP A18) promotes tumor growth by increasing protein translation of selected transcripts in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10578–10593. DOI: 10.18632/oncotarget.7020.
- [18] Jian FF, Chen YF, Ning G, *et al.* Cold inducible RNA binding protein upregulation in pituitary corticotroph adenoma induces corticotroph cell proliferation *via* Erk signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9175–9187. DOI: 10.18632/oncotarget.7037.
- [19] Qiang XL, Yang WL, Wu RQ, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) triggers inflammatory responses in hemorrhagic shock and sepsis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1489–1495. DOI: 10.1038/nm.3368.
- [20] Zhou M, Yang WL, Ji YX, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein mediates neuroinflammation in cerebral ischemia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(7): 2253–2261. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.02.027.
- [21] Rajayer SR, Jacob A, Yang WL, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein is an important mediator of alcohol-induced brain inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79430. DOI: 10.1371/journal.pone.0079430.
- [22] Long TY, Jing R, Kuang F, *et al.* CIRBP protects H9C2 cells against myocardial ischemia through inhibition of NF- κ B pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(4): e5861. DOI: 10.1590/1414-431X20175861.
- [23] Liu Y, Xing J, Li Y, *et al.* Chronic hypoxia-induced *Cirbp* hypermethylation attenuates hypothermic cardioprotection *via* down-regulation of ubiquinone biosynthesis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(489): eaat8406. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat8406.
- [24] Chen MX, Fu H, Zhang JJ, *et al.* CIRP downregulation renders cardiac cells prone to apoptosis in heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(4): 545–550. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.012.
- [25] Chen XM, Liu XQ, Li B, *et al.* Cold inducible RNA binding protein is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1 α expression and regulated by microRNA-23a[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(4): 518–531. DOI: 10.7150/ijbs.17800.
- [26] Liu CH, Cheng XL, Xing JY, *et al.* CIRBP-OGFR axis safeguards against cardiomyocyte apoptosis and cardiotoxicity induced by chemotherapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2882–2897. DOI: 10.7150/ijbs.69655.
- [27] Chen LX, Ran DH, Xie WY, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein mediates cold air inducible airway mucin production through TLR4/NF-kappaB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 48–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.07.007.
- [28] Cen C, McGinn J, Aziz M, *et al.* Deficiency in cold-inducible RNA-binding protein attenuates acute respiratory distress syndrome induced by intestinal ischemia-reperfusion[J]. *Surgery*, 2017, 162(4): 917–927. DOI: 10.1016/j.surg.2017.06.004.
- [29] McGinn J, Zhang F, Aziz M, *et al.* The protective effect of a short peptide derived from cold-inducible RNA-binding protein in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Shock*, 2018, 49(3): 269–276. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000988.
- [30] Sakurai T, Yada N, Watanabe T, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein promotes the development of liver cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(4): 352–358. DOI: 10.1111/cas.12611.
- [31] Denning NL, Aziz M, Murao A, *et al.* Extracellular CIRP as an endogenous TREM-1 ligand to fuel inflammation in sepsis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(5): e134172. DOI: 10.1172/jci.insight.134172.
- [32] Li Z, Fan EK, Liu J, *et al.* Cold-inducible RNA-binding protein through TLR4 signaling induces mitochondrial DNA fragmentation and regulates macrophage cell death after trauma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2775. DOI: 10.1038/cddis.2017.187.
- [33] Wang MG, Zhang H, Heng XY, *et al.* Expression of cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in pituitary adenoma and its relationships with tumor recurrence[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1256–1260. DOI: 10.12659/MSM.893128.
- [34] Leonart ME. A new generation of proto-oncogenes: cold-inducible RNA binding proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.11.001.