

## 综 述

## 冷诱导 RNA 结合蛋白的临床研究进展\*

南京大学医学院附属鼓楼医院 刘恒均 刘瑶 徐鹏 何飞 王军\*, 南京 210008

关键词 冷诱导 RNA 结合蛋白; 肿瘤; 炎症; 神经保护

中图分类号 R513+.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200119

1997 年, Hiroyuki Nishiyama 等<sup>[1]</sup>发现了细胞核质中的一种新型蛋白, 命名为冷诱导 RNA 结合蛋白 (cold-inducible RNA-binding protein, CIRP), 也称为 A18 hnRNP, 属于富含甘氨酸的 RNA 结合蛋白 (GRP) 家族的 18kDa。结构上, CIRP 由 172 个氨基酸残基组成。N 端含有在不同物种中高度保守的 RNA 识别基序 (RRM)。C 端含有精氨酸和甘氨酸 (RGG) 基序<sup>[2]</sup>。功能上, CIRP 涉及生殖发育、神经发育和调节、胚胎发育、肿瘤发生和动物冬眠等许多生理过程。近年来, 其在肿瘤、神经系统保护、脓毒症等方面的研究也逐渐展开, 本文就 CIRP 的临床应用研究的最新进展进行综述。

## CIRP 的定位和表达

CIRP 最初在睾丸中被鉴定为第一个哺乳动物冷休克蛋白<sup>[1]</sup>, 人类的 CIRP 基因定位在第 19 号染色体 p13.3 位点上, 它在人体各种组织中以低水平组成性表达, 在亚细胞水平, CIRP 主要存在于细胞核, 在细胞核中调节基因转录或与 mRNA 结合进行转录后的调节<sup>[3,4]</sup>。在生理或应激条件下, CIRP 可以穿梭于细胞核和细胞质之间<sup>[5]</sup>。CIRP 属于应激反应的蛋白, 其表达受多种压力条件诱导, 冷应激、缺氧、辐射、毒素等都可促进其表达, 后来的研究揭示了它作为 RNA 分子伴侣参与了昼夜节律调节、神经发育、肿瘤发生和炎症的发生等<sup>[6]</sup>。

## CIRP 与肿瘤

在各种癌症组织中可观察到 CIRP 表达的变化, CIRP 在肿瘤组织中的表达呈多样性, 在结肠癌、乳腺癌、肝癌、垂体腺瘤等<sup>[7~9]</sup>高表达, 而在多数子

宫内膜癌中显著降低<sup>[10]</sup>, 表明 CIRP 的表达和易位可能在人类肿瘤中具有生物学意义, 但其详细作用机制尚不明确。Lee 等<sup>[11]</sup>发现, CIRP 过表达增强转化生长因子  $\beta 1$  (Transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 诱导的 p38 蛋白和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化, CIRP 通过激活 ERK 和 p38 途径促进上皮-间质转化, 从而调节细胞的增殖、分化和存活。一项小鼠肝细胞癌模型研究显示, CIRP 表达在携带肿瘤的小鼠肝脏中显著增加<sup>[12]</sup>, 提示了 CIRP 表达可能与人类肝细胞癌发展或复发的风险增加有关。一项 60 例垂体腺瘤研究显示 CIRP 可作为评估垂体腺瘤侵袭和增殖的指标, 同样提示 CIRP 高表达与肿瘤术后复发的风险相关<sup>[8]</sup>。对乳腺癌患者血清中自身抗体表达谱的综合分析发现, 在乳腺癌患者中, 血清靶向 CIRP 的自身抗体明显增加, 并且其变化可以用作癌症进展的预后生物标志物<sup>[13]</sup>。同时有研究表明, CIRP 过度表达降低 p53 水平, 从而下调促凋亡基因和上调抗凋亡基因的表达, 抑制上调 CIRP 的功能可能对癌症具有治疗价值。

近年研究中, CIRP 水平对于肿瘤早期诊断及预后的意义被重视。

## CIRP 与脑损伤

治疗性低温可促进急性重症脑血管病患者的神经功能恢复, 降低病死率<sup>[14]</sup>, 最近有越来越多的证据表明, CIRP 在亚低温抗凋亡作用中起着重要的作用<sup>[15]</sup>。在低温下, CIRP 在冷应激细胞中过表达, 可以减少细胞对营养物质的需求, 抑制细胞凋亡, 参与各种基因的转录和翻译, 在低温期间对创伤性脑损伤发挥神经保护作用。一项心脏停搏大鼠模型研究显示, CIRP 在低温治疗中, 通过诱导 PI3K/Akt 和 ERK1/2 的产生, 直接和间接地下调促凋亡家族成员来降低 p53 的产生, 从而维持 Bcl-2 家族的平衡调节, 最终保护神经元抵抗线粒体细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。

\*基金项目: 江苏省中医药科技立项项目 (No: YB2015073); 江苏省南京市医学科技发展专项资金资助项目 (No: YKK12073)

\*通信作者: 王军, E-mail: 1969463449@qq.com