

CEMIP调控透明质酸代谢与疾病病理的研究进展

黄宇¹ 许成¹ 蒋海兵¹ 张茜烽¹ 黄璐² 张涛^{1*}

1.重庆科技大学, 中国·重庆 401331

2.重庆邮电大学, 中国·重庆 400065

摘要: 细胞迁移诱导蛋白 (CEMIP, 亦称 KIAA1199/HYBID) 是一类参与透明质酸 (HA) 降解的关键蛋白。HA 作为细胞外基质中含量最丰富的糖胺聚糖, 对维持组织正常结构与功能不可或缺。自 CEMIP 在非综合征性耳聋患者中被首次鉴定以来, 大量研究表明该蛋白在肿瘤、关节炎、动脉粥样硬化和特发性肺纤维化等多种疾病中发挥重要作用, 但其分子功能及病理条件下的调控机制尚未完全阐明。本文系统梳理了 CEMIP 的结构特征、HA 降解活性、组织特异性表达、多层次调控网络及其在肿瘤、炎症性疾病及衰老相关疾病中的病理作用, 并展望其作为潜在治疗靶点的前景, 以期后续研究提供参考。

关键词: CEMIP; 透明质酸; 细胞外基质; 上皮-间充质转化; 炎症; 肿瘤

Research Progress on CEMIP Regulation of Hyaluronic Acid Metabolism and Disease Pathology

Huang Yu¹, Xu Cheng¹, Jiang Haibing¹, Zhang Qianfeng¹, Huang Lu², Zhang Tao^{1*}

1. Chongqing University of Science and Technology, China Chongqing 401331

2. Chongqing University of Posts and Telecommunications, China Chongqing 400065

Abstract: Cell migration-inducing protein (CEMIP), also known as KIAA1199 or HYBID, is a key protein involved in the degradation of hyaluronic acid (HA). As the most abundant glycosaminoglycan in the extracellular matrix (ECM), HA is essential for maintaining normal tissue structure and function. Since CEMIP was first identified in patients with non-syndromic hearing loss, accumulating evidence has demonstrated its critical roles in various diseases including cancer, arthritis, atherosclerosis, and idiopathic pulmonary fibrosis; however, its molecular functions and regulatory mechanisms under pathological conditions remain incompletely understood. This review systematically summarizes the structural characteristics, HA-degrading activity, tissue-specific expression, multi-layered regulatory networks, and pathological roles of CEMIP in tumors, inflammatory diseases, and aging-related disorders. The potential of CEMIP as a therapeutic target is also discussed, aiming to provide insights for future research.

Keywords: CEMIP; Hyaluronic acid; Extracellular matrix; Epithelial-mesenchymal transition; Inflammation; Tumor

0 引言

透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是细胞外基质当中含量比较丰富的糖胺聚糖。它是由三种透明质酸合酶也就是 HAS1-3 催化合成的游离线性聚合物, 并且能够被透明质酸酶 HYAL、跨膜蛋白 2 TMEM2、细胞迁移诱导蛋白 CEMIP 降解成不同分子量的片段^[1]。HA 不但是维持组织结构和力学性能的核心基质成分, 而且通过其分子量的动态变化来参与调控细胞信号转导、组织修复与再生、炎症反应、肿瘤进展等多种生物学过程。HA 的合成与降解之间的精细平衡是维持组织稳态的关键所在, 要是这个平衡被打破的话, 就会引发一系列病理连锁反应。

CEMIP (又被称为 KIAA1199 或者 HYBID) 是一种分子量大概是 153 kDa 的大分子蛋白, 最开始是在非综合征性听力损失患者身上被发现的, 近些年来因为其在肿瘤、关节炎、动脉粥样硬化、特发性肺纤维化等多种疾病里有着广泛的参与而受到了关注^[2]。和 HYAL 家族、TMEM2 不一样, CEMIP 所介导的 HA 降解依靠网格蛋白介导的内吞途径, 形成了独特的“内吞 - 切割 - 外排”循环模式, 这表明它在 HA 代谢中承担着不同于经典降解酶的特殊功能。虽然 CEMIP 与多种疾病的相关性已经被大量文献证实了, 但是其确切的分子功能、病理条件下的调控机制还远远没有弄清楚。结构信息有所缺失, 调控网络具有复杂

性，并且 CEMIP 在不同疾病背景之下呈现出功能异质性，这些共同构成了当下理解该蛋白生物学意义的主要阻碍。

本文针对 CEMIP 的结构特征、HA 降解活性、组织特异性表达、多层次调控网络、在肿瘤、炎症性疾病及衰老相关疾病里的病理作用展开系统性综述，还会对当前研究存在的不足、未来的发展方向予以展望，期望能为深入理解 CEMIP 的病理生理意义、开发靶向干预策略给予一定参考。

1 HA 是细胞外基质的结构支架与信号枢纽

1.1 HA 的化学结构与组织分布

透明质酸是由 D- 葡萄糖醛酸和 N- 乙酰 -D- 氨基葡萄糖通过 β -1,3 与 β -1,4 糖苷键交替连接形成的直链非硫酸化多糖。和其他糖胺聚糖比如硫酸软骨素不同，HA 的合成是由质膜内侧的透明质酸合酶直接催化延伸的，并不依赖高尔基体内的蛋白核心连接，它的分子量能够达到 10^6 到 10^7 Da，远远超过其他糖胺聚糖^[3]。HA 的分子量呈现出高度动态的分布情况：在生理条件下主要是高分子量形式也就是 HMW-HA，形成缠结网络结构，给细胞外基质带来保水性和抗压性，而分子量降低的时候黏度也会下降。所以，HA 不只是结构填充物，其分子量的精细调控本身就是一种信息编码方式，不同大小的 HA 片段通过差异性的受体激活会触发不同的细胞应答。

HA 在人体各类组织中分布广泛，其中皮肤真皮层是主要的储存部位，在玻璃体、滑液、脐带中的含量也比较丰富。在疏松结缔组织里，HA 以弥漫性的网络填充于胶原纤维之间，在软骨中作为蛋白聚糖聚集体的中心骨架，在脑部则既构成神经元周围网络等致密结构，又填充于突触间隙等弥散空间^[4]。脑部 HA 的周转速度非常快（半衰期只有数小时到数天），而主要 HA 降解酶 HYAL1 和 HYAL2 在此处的表达极低，这表明存在非经典的降解机制。CEMIP 在脑部高表达且分布范围广，正好填补了这一功能空缺，说明其在神经组织 HA 稳态维持方面有着独特的作用。

1.2 HA 的合成：三种 HAS 合酶的差异与调控

HA 的合成是由位于质膜上的三种透明质酸合酶即 HAS1、HAS2、HAS3 催化来完成的。聚合反应发生在质膜内侧，新生链随着合成进程被挤压穿过质膜进入细胞外空间，并且不依赖蛋白核心引物。这三种 HAS 都属于糖基转移酶家族，具有多次跨膜结构域，在质膜中形成类似孔道的构型，能够兼顾催化和转运功能。它们在酶动力学、产物分子量、组织分布方面存在明显差异（如表 1 所示），

为 HA 代谢的时空精准调控提供了分子基础。

表1 三种HA合酶的比较

特征	HAS1	HAS2	HAS3
基因定位	19q13.41	8q24.13	16q22.1
酶活性	最低	中等	最高
产物分子量	$2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ Da	$> 2 \times 10^6$ Da	$\leq 3 \times 10^5$ Da
表达特征	正常组织低表达；病理状态下被诱导	成体组织中表达最广泛，为主要合酶	多种肿瘤中显著上调
主要功能	辅助性补充	HMW-HA的主要来源，器官形态发生必需	生成 LMW-HA，促炎、促迁移、促血管生成
调控特点	病理诱导型	受 TGF- β / BMP 正调，TNF- α / IL-1 β 负调；受 AMPK 磷酸化快速抑制	肿瘤微环境中上调

三种 HAS 的表达受到多层次的调控。其转录水平的调控主要借助生长因子像 EGF、FGF、TGF- β ，细胞因子比如 IL-1 β 、TNF- α ，还有力学信号，通过 MAPK、PI3K-Akt 和 NF- κ B 等通路得以实现。HAS2 还受到磷酸化的快速调控，当出现能量危机的时候，AMPK 能够对 HAS2 进行磷酸化并抑制它的活性，以此节约 UDP- 糖前体合成所需要的能源，把 HA 合成和细胞能量状态直接联系起来。三种 HAS 在同一细胞里可以同时表达，它们的相对贡献会随着细胞类型、发育阶段、刺激的不同而发生变化，让 HA 的“质”也就是分子量分布、“量”即总含量都处于精细的调控之中。合成端的动态调节和降解端相互协作，一起维持 HA 分子量谱系的稳态。要是这个稳态遭到破坏，就会引发炎症、纤维化甚至肿瘤转化等一系列病理连锁反应。

1.3 HA 的降解：三种 HA 降解酶的分工

人体每日约有三分之一的 HA 被合成并降解，皮肤和关节滑液中 HA 的半衰期仅数小时至数天。HA 的降解由三条途径协同完成：HYAL 家族的溶酶体酶解、TMEM2 介导的细胞表面切割，以及 CEMIP 参与的细胞内吞、降解、分泌途径。

人类基因组编码六个 HYAL 基因，其中 HYAL1、HYAL2 和 PH20/SPAM1 发挥主要功能。HYAL1 和 HYAL2 均为酸性酶（最适 pH 分别低于 3.5 和 4.0），主要作用于溶酶体和内体。HYAL1 可将 HA 彻底水解为四糖和六糖，是终末降解的关键环节；HYAL2 则与 CD44 协同，

将 HMW-HA 切割为约 20 kDa 的片段; PH20/SPAM1 在酸性和中性 pH 下均具活性, 主要表达于精子表面。

TMEM2 是近年鉴定的跨膜 HA 降解酶, 最适 pH 为 6~7, 可在细胞表面直接切割 HA, 产物约为 5 kDa, 活性依赖钙离子。与 CEMIP 不同, TMEM2 介导的降解不依赖活细胞参与, 在发育和成体组织中其转录水平普遍高于 CEMIP, 提示其在基础 HA 代谢中承担更广泛的“管家”功能, 但两者是否存在功能代偿尚不清楚。

CEMIP 介导的降解途径主要依赖网格蛋白介导的内吞, HA 被捕获后内化进入早期内体, 降解完成后再次分泌回细胞外空间。该过程依赖 N 端信号肽的正确转运, 且 G8 结构域需与膜联蛋白 A1 (ANXA1) 相互作用并共定位于细胞膜才能启动降解。CEMIP 降解 HMW-HA 后产生 35~50 kDa 的中等片段, 产物大小介于 HYAL2 (20 kDa) 与 TMEM2 (5 kDa) 之间 (见表 2)。

表2 HA降解酶的比较

特征	HYAL家族 (HYAL1/2)	TMEM2	CEMIP
最适pH	酸性 (< 4.0)	中性 (pH 6 ~ 7)	弱酸性 (早期 内体环境)
作用场所	溶酶体/内体	细胞表面	内吞-早期内 体-分泌循环
主要产物	HYAL1: 四/六 糖; HYAL2: ~20 kDa	~5 kDa	35 ~ 50 kDa
机制特征	经典酶解切割	细胞表面直接 切割	内吞依赖, 需 ANXA1辅助
活性依赖	酸性pH	钙离子	活细胞、N端信 号肽、ANXA1
组织表达	体细胞广泛, 脑组织缺如	普遍高于 CEMIP	脑、皮肤、滑 膜、软骨等

2 CEMIP 的分子特征与 HA 降解功能

2.1 CEMIP 的基因与蛋白结构

CEMIP 基因位于人类染色体 15q25.1 位置, 其长度大概是 24 kb, 有 24 个外显子, 编码由 1361 个氨基酸构成的多肽链, 理论分子量约为 153 kDa。该基因最开始被命名为 KIAA1199, 后来随着功能研究不断深入, 先后有了 HYBID 和 CEMIP 等别名。目前 CEMIP 的全长原子结构还没有通过实验手段进行解析, 主要原因是异源表达系统中存在难溶性、纯化过程里出现不稳定性。利用序列分析、同源建模、AlphaFold 等工具, 其结构域架构已经初步描绘出来: 从 N 端到 C 端, 依次是信号肽、G8 结构域、两个 GG 结构域、四个 PbH1 重复序列、一个尚未注释的 C 端区域 (见图 1)。

信号肽（1 至 30 位氨基酸）属于经典疏水序列，它的作用是引导新生肽链进入内质网 - 高尔基体分泌途径，要是缺失了信号肽，那么 HA 降解活性差不多会完全丧失^[5]。G8 结构域（大约 33 至 159 位氨基酸）里面有 8 个高度保守的甘氨酸残基，在三维结构里会形成由 5 对反向平行 β 链构成的紧凑折叠。GG 结构域在 CEMIP 中有两个拷贝（约 175 至 321 位、1209 至 1361 位），和只含有单个 GG 结构域的 TMEM2 不同，第一个 GG 结构域里的 R187H/R187C 突变（这是非综合征性听力损失的致病位点）能够阻断 HA 降解活性，这说明它参与 HA 结合或者催化。PbH1 重复序列（大概在 499 到 916 位之间）是由四个串联在一起的平行 β - 螺旋重复构成的，能够形成一个狭长的隧道，这个隧道可以让 HA 糖链通过，其几何尺寸或许会决定降解产物片段的大小。C 端区域（大约在 917 到 1208 位之间）的功能目前还不清楚，需要进一步研究，序

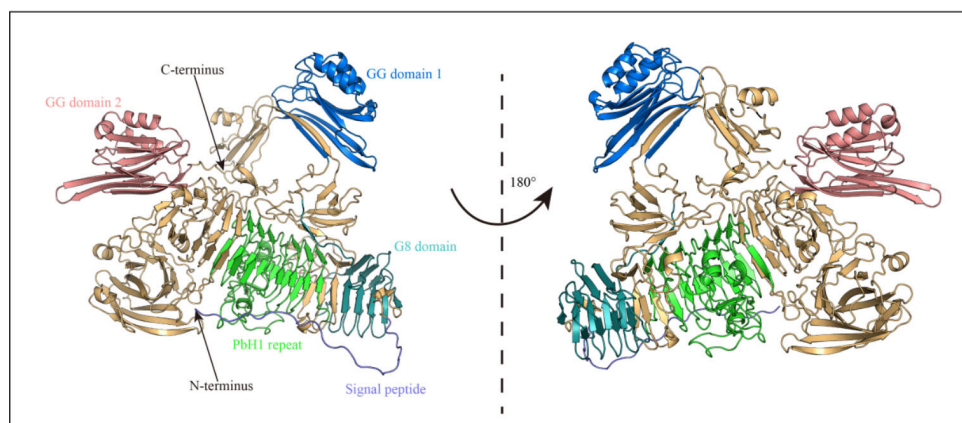


图1 CEMIP蛋白的结构域组成及三维结构

注：基于 AlphaFold 预测的全长 CEMIP 蛋白原子级模型，经 PyMOL 软件可视化渲染。左、右两图分别为沿纵轴旋转 0° 和 180° 的视图。

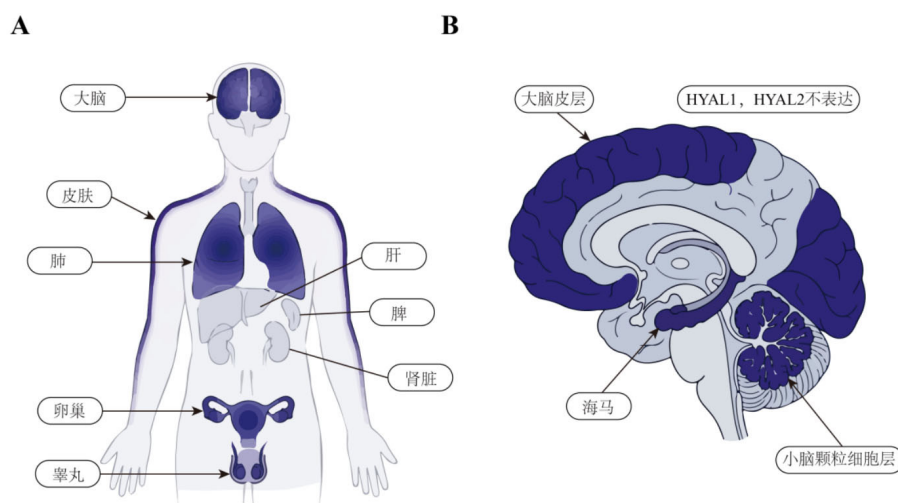


图2 CEMIP在人体组织与脑区的表达谱

注：CEMIP 的 mRNA 及蛋白在人体组织中呈选择性高表达，主要见于皮肤、肺、卵巢、睾丸及脑部（A）；在脑内，CEMIP 分布于海马、小脑颗粒细胞层和大脑皮层，而 HYAL1 和 HYAL2 在该区域无表达（B），提示 CEMIP 在脑 HA 代谢中具有独特作用。

列里散布着多个 N- 连接糖基化位点，这些位点是否会对蛋白折叠、定位或者酶活性产生影响也还没有明确的答案。CEMIP 整体呈现出模块化的设计，不过各个结构域之间的空间排布、催化循环中的协同机制目前还是未知的。

2.2 CEMIP 的组织表达与调控网络

CEMIP 的 mRNA 与蛋白在人体组织里的分布并非均匀，其在脑、皮肤、胎盘、肺、睾丸、卵巢这些部位呈现出高表达状态，在肝、肾和脾中却几乎检测不到。在脑部区域，CEMIP 广泛存在于海马、小脑颗粒细胞层、大脑皮层等地方，而经典 HA 降解酶 HYAL1 和 HYAL2 在此处几乎不表达，这表明 CEMIP 具有独特的脑 HA 代谢功能（见图 2）。

在发育早期阶段，CEMIP 于耳蜗 Corti 器的 Deiters 细胞、螺旋韧带纤维细胞中呈现高表达，之后便逐渐消退，这意味着它参与了听觉系统的发育性重塑过程。在皮肤当中，CEMIP 主要是在真皮成纤维细胞里进行表达的，在受到光照射的部位其表达量会有所上升，并且和皮肤粗糙度呈现出正相关的关系。滑膜成纤维细胞、结肠成纤维细胞同样存在 CEMIP 的表达情况，在类风湿关节炎、克罗恩病这两种疾病中，它的表达量明显上调。在软骨组织之中，CEMIP 位于肥大软骨细胞层，在骨关节炎软骨中 HA 耗竭的区域有着较高的表达量，并且和 Mankin 评分呈正相关。间充质基质细胞里的 CEMIP 表达能够对它向成骨和成脂谱系分化的过程产生调控作用。在亚细胞定位这一领域，CEMIP 于内质网、高尔基体的定位契合分泌蛋白特性，在

早期内体的定位与它的内容 - 降解功能相契合。在类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞里，CEMIP 借助 ANXA1 结合而定位于细胞膜。在肿瘤细胞当中其定位更为多元，结直肠癌呈现出胞质、细胞核、细胞膜这三种模式，其中核定位和 Wnt/ β - catenin 信号调控有关联，在肝细胞癌中将胞质 CEMIP 敲低能够诱发内质网应激并激活 CHOP - ATF4 通路进而引发凋亡^[6]（见图 3）。

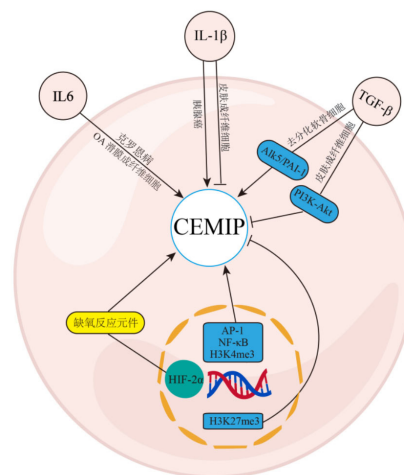


图3 CEMIP基因表达的多层次调控机制

注：CEMIP 的转录受细胞因子（具细胞类型依赖性）、转录因子（NF- κ B、AP-1、HIF-2 α ）及表观遗传修饰（H3K27me3 抑制、H3K4me3 促进）的共同调控。

CEMIP 的表达受到细胞因子、转录因子、表观遗传修饰、非编码 RNA 等多个方面的调控^[7]。细胞因子对 CEMIP 的调控有着很强的细胞类型依赖性：IL-1 β

在胰腺癌里会提高 CEMIP，然而在皮肤成纤维细胞中却抑制其表达，在去分化软骨细胞中 TGF- β 通过 Alk5/PAI-1 通路使 CEMIP 上调，在皮肤成纤维细胞中则是通过 PI3K-Akt 通路使其下调，IL-6 在克罗恩病和 OA 滑膜成纤维细胞中促使 CEMIP 过量表达，不过在皮肤成纤维细胞中单独作用没有效果，组胺与 TGF- β 1 在皮肤成纤维细胞中表现出拮抗效应。在转录因子方面，NF- κ B 和 AP-1 能够激活 CEMIP 转录，HIF-2 α 通过结合缺氧反应元件来介导缺氧引起的 CEMIP 上调。在表观遗传调控里，H3K27me3 会让 CEMIP 转录处于沉默状态（它的缺失和乳腺癌不良预后有关系），而 H3K4me3 会促进转录。microRNA 形成了负调控层，像 miR-486-5p、miR-29c-3p、miR-216a 还有 miR-4306 会在不同肿瘤中靶向 CEMIP，LINC00958 通过吸附 miR-4306 来抑制其表达。同一信号分子在不同细胞类型里会产生相反效应，这说明 CEMIP 调控有着高度的背景依赖性，理解这个网络的节点和逻辑能为靶向干预策略提供理论依据。

3 CEMIP 在疾病中的病理作用

3.1 促进肿瘤进展与转移

CEMIP 与肿瘤的关联最初在结直肠癌里得到证实。从正常的结肠隐窝（CEMIP 严格局限在基底部分）到发育不良腺体（弥漫性高表达），CEMIP 的上调是 Wnt 通路异常激活中最为显著的事件。这种过表达贯穿于腺瘤至癌的演进整个过程，在 UICC I-IV 期结直肠癌中呈现出核定位，血浆 CEMIP mRNA 水平升高和不良预后相关联。在 HPV 相关宫颈病变、胰腺导管腺癌等实体瘤当中，CEMIP 同样呈现出从癌前到浸润癌的逐级上调，并且表达严格局限于恶性上皮细胞^[8]。

除了细胞自主性功能之外，CEMIP 还会借助重塑肿瘤微环境来为肿瘤进展给予支持。那些 CEMIP 呈阳性的肿瘤外泌体能够被运输到远处的器官，进而对微环境进行重塑以便于转移灶得以定植，就像促进乳腺癌发生脑转移那样。在胶质母细胞瘤小鼠模型当中，将 CEMIP 敲除之后，肿瘤生长受到了明显的抑制，巨噬细胞浸润也减少了，这证实了 CEMIP 在建立促肿瘤微环境里有着关键作用。

3.2 触发上皮-间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)

CEMIP 在多种肿瘤细胞系里能够充当 EMT 的有效驱动因子。于非小细胞肺癌、胃癌、甲状腺乳头状癌细胞当中，当 CEMIP 被沉默时会使得 E-钙黏蛋白上调，同时让波形蛋白、Snail、Twist 等间充质标志物下调，而过表达则

会产生相反的效果。在临床组织样本中，肝细胞癌、结直肠癌、胆管癌的 CEMIP 表达与 E-钙黏蛋白呈现负相关关系，和 N-钙黏蛋白、波形蛋白呈正相关^[9]。

CEMIP 诱导 EMT 涉及到三条信号通路，首先是 PI3K-Akt 通路，CEMIP 处于 TGF- β /PI3K-Akt 轴的上游位置，当其被沉默时，会使得 TGF- β 、PI3K、Akt、mTOR 的水平降低。其次是 EGFR 通路，CEMIP 能够激活 EGFR 信号，在索拉非尼耐药的肝癌细胞当中，通过增强 EGF-EGFR 来驱动 EMT。最后是 Wnt/ β -catenin 通路，CEMIP 被敲低后，会改变 Wnt 信号中 67 个基因的表达情况，还会降低 β -catenin 及其靶分子 c-myc 和 cyclin D1 的水平。

3.3 参与神经系统病变

CEMIP 属于非综合征性听力损失的致病基因，其中 R187C、R187H、H783Y 突变与常染色体隐性遗传听力缺陷存在关联。在小鼠内耳发育进程中，CEMIP 于出生后第 0 天在 Corti 器 Deiters 细胞呈现出特异性表达，在 P7 时便消失，在螺旋韧带和螺旋缘纤维细胞中持续至 P21（耳蜗成熟），这说明它参与听觉器官的结构成熟，并非功能维持。

在实验性自身免疫性脑脊髓炎也就是 EAE 动物模型里，CEMIP 位于脊髓白质受损区域的活化星形胶质细胞当中。在多发性硬化患者的脑组织中同样能够观察到类似情况，这表明来源于星形胶质细胞的 CEMIP 有可能借助局部 HA 代谢紊乱来参与脱髓鞘病变。

3.4 参与炎症性疾病

类风湿关节炎与骨关节炎。CEMIP 在骨关节炎即 OA、类风湿关节炎也就是 RA 的病理方面所具有的功能，乃是其非肿瘤领域当中最为受到关注的研究方向。在 OA/RA 滑膜之中，CEMIP 的转录水平相较于非炎症滑膜而言要高很多，处于活动期的 RA 患者滑膜中 CEMIP 的表达有所上升，并且和 FLS 增殖存在关联，血清、滑液里的 CEMIP 水平与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 呈现出正相关的关系^[10]。在胶原诱导的关节炎也就是 CIA 小鼠模型当中，CEMIP 敲除对于关节炎有着抵抗性，通过抗 CEMIP 抗体治疗能够在一定程度上缓解关节炎的严重程度，从而为靶向治疗提供了概念验证。

在 OA 里，CEMIP 缺陷小鼠呈现出 HMW-HA 异常积累、血管生成减少的情况。OA 软骨 HA 耗竭区域 CEMIP 有高表达，并且和 Mankin 评分呈正相关，OA 软骨细胞的 HA 降解活性完全依靠 CEMIP，沉默 HYAL1/2

或者 CD44 是没有效果的。CEMIP 还能够诱导 α -SMA 表达, 促使软骨细胞向“软骨-肌成纤维细胞”转分化, 参与 OA 中软骨细胞命运的异常改变。

克罗恩病患者的结肠成纤维细胞, 借助 IL-6 自分泌环路使得 CEMIP 出现过表达现象, 这致使 ECM 中的 HA 发生过度降解情况, 而生成的 HA 片段会加剧肠道炎症、纤维化。当 CEMIP 被沉默时, 结肠成纤维细胞的 HA 降解能力能够被完全消除。

3.5 与衰老及退行性病变的关系

CEMIP 在真皮成纤维细胞里有表达, 在光暴露的皮肤中其表达会升高, 而且和皮肤粗糙度呈现正相关关系。在光老化皮肤当中, 肥大细胞明显富集, 并且常常与 CEMIP 阳性成纤维细胞处于共定位状态。对皮肤成纤维细胞施加促炎因子 (像 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 处理, 能够下调 CEMIP 并抑制 HA 解聚, 同时 HAS2 上调致使 HMW-HA 积累, 这或许代表着抵御炎症的保护性反应, 然而长期 CEMIP 下调所引发的 HA 异常积累有可能参与皮肤老化过程。

在正常的主动脉瓣组织里, CEMIP 随着年龄的增长, 其表达呈现出递增的趋势。在年轻阶段的时候, 它主要分布在细胞内, 可到了老年阶段, 它的定位就转变为了 ECM。在钙化瓣膜当中, CEMIP 的表达有了增强, 特别是在纤维层钙化结节的周围区域。主动脉瓣间质细胞中 CEMIP 的表达受到基质硬度的调控, 当底物比较柔软时, 会下调其表达, 这表明力学信号参与到瓣膜退行性病变过程中的表达调控之中。

4 总结与展望

CEMIP 属于一类非经典的 HA 降解酶, 它能够把 HMW-HA 切割成中等大小的片段, 在 ECM 重塑里有着结构修饰、信号生产这两种功能。这些 HA 片段经过 CD44、TLR2/4 等受体以不同的方式激活下游信号通路, 在肿瘤、炎症、纤维化等病理状况下会产生不一样的生物学效应。在肿瘤方面, CEMIP 借助 PI3K-Akt、EGFR 和 Wnt/ β -catenin 通路推动 EMT, 促使肿瘤侵袭转移, 它的表达从癌前病变到浸润癌是逐步上调的, 血浆 CEMIP 水平与不良预后有关联, 同时具备诊断标志物和治疗靶点的潜力。在炎症性疾病里, CEMIP 在 RA、OA 及 CD 中的致病作用已经通过动物模型得到验证, CEMIP 敲除或者抗体阻断能够减轻关节炎严重程度。在未来, 全长 CEMIP、其功能核心片段的高分辨率结构解析对于阐明催化机制、底物选择性而言是关键所在, 这也会为特异性抑制剂的设

计提供相应的结构模板。CEMIP 与 TMEM2 在 HA 降解过程中的功能分工、代偿关系急需进行系统比较。高度硫酸化 HA 被报道具有抑制活性, 然而其选择性、体内药代动力学性质有待进一步优化, 基于 G8 和 GG 结构域设计阻断肽或者小分子化合物或许是更具前景的方向。CEMIP 的核定位与 Wnt 信号调控之间的关联、外泌体 CEMIP 在远端微环境重塑中的作用等非经典功能同样值得展开探索。CEMIP 作为连接 HA 代谢与多种疾病病理的关键节点, 其深入研究将为炎症性疾病、纤维化及恶性肿瘤的干预策略提供新路径。

参考文献:

- [1] Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, et al. KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(14):5612-5617.
- [2] Spataro S, Guerra C, Cavalli A, et al. CEMIP (HYBID, KIAA1199): structure, function and expression in health and disease[J]. *The FEBS Journal*, 2023, 290(16):3946-3962.
- [3] Žádníková P, Šínová R, Pavlík V, et al. The Degradation of Hyaluronan in the Skin[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2):251.
- [4] Yoshida H, Inoue S, Okada Y. New molecules indispensable for hyaluronan degradation, HYBID (CEMIP/KIAA1199) and TMEM2 (CEMIP2): Differential roles in physiological and pathological non-neoplastic conditions[J]. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 2025, 101(6): 317-338.
- [5] Chen L, Shi K, Ditzel N, et al. KIAA1199 (CEMIP) regulates adipogenesis and whole-body energy metabolism[J]. *Bone Research*, 2025, 13(1): 43.
- [6] Liu Y, Hu G, Li Y, et al. Research on the biological mechanism and potential application of CEMIP[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1222425.
- [7] Guo S, Guo Y, Chen Y, et al. The role of CEMIP in cancers and its transcriptional and post-transcriptional regulation[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16930.
- [8] Domanegg K, Sleeman J P, Schmaus A. CEMIP, a Promising Biomarker That Promotes the Progression and Metastasis of Colorectal and Other Types of Cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(20):5093.

[9] Zohne R A E, Zaid A K M A, Moneim O A E, et al. Evaluation of CEMIP in diagnosis of pancreatic carcinoma in comparison with other traditional markers[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 23729.

[10] Su J, Sun X, Chen X, et al. CIP2A promotes inflammation and exacerbates osteoarthritis by targeting CEMIP[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2025, 30(1): 67.

基金项目：“重庆科技大学硕士研究生创新计划项目：

人类多发性骨软骨瘤疾病模型的建立及病理机制的研究（YKJCX2520310）；集成化计算生物学技术在精准医疗研发中的应用研究（YKJCX2520321）；大学生创新训练计划项目（S202611551068X）。

作者简介：第一作者：黄宇（2002.12-），男，重庆綦江人，硕士在读，研究方向：生物医学。

* 通讯作者：张涛（1987.08-），男，山西灵石人，博士，讲师，研究方向：生物医学。