

CD146 在血脑屏障中的作用及其机制研究进展

王大吉 段红霞 聂国辉 阎锡蕴 郝洪军

【摘要】 细胞黏附分子 CD146 是免疫球蛋白超家族成员,最初被认为是黑色素瘤标志物,后续研究发现 CD146 是新生血管标志物,随着血管的成熟,其表达水平显著下降或不表达,提示其在血管发育和成熟中的重要作用。近年大量文献报道 CD146 及其可溶形式参与血脑屏障发育和病理性损害过程,本文拟对 CD146 在血脑屏障中的作用及其机制进行概述,有助于深入探寻 CD146 在多种血脑屏障损害相关颅内疾病中的潜在价值。

【关键词】 神经细胞黏附分子类; 血脑屏障; 炎症; 中枢神经系统; 综述

Research progress of the role and mechanism of CD146 in blood brain barrier

WANG Da-ji¹, DUAN Hong-xia², NIE Guo-hui¹, YAN Xi-yun², HAO Hong-jun³

¹Institute of Translational Medicine, Shenzhen Second People's Hospital; the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong, China

²Key Laboratory of Protein and Peptide Pharmaceutical, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100012, China

³Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

WANG Da-ji and DUAN Hong-xia contributed equally to the article

Corresponding authors: NIE Guo-hui (Email: nieguohui@email.szu.edu.cn); YAN Xi-yun

(Email: yanxy@ibp.ac.cn); HAO Hong-jun (Email: haohj1963@126.com)

【Abstract】 Cell adhesion molecule CD146 belonging to the immune-globulin superfamily member, was initially identified as a melanoma marker. With the development of CD146 research, it was found that CD146 is a neovascularization marker. The CD146 expression is decreased significantly or absent following with the maturation of blood vessels, indicating the critical role of CD146 in the development and maturation of blood vessels. In recent years, numerous studies have reported that CD146 and its soluble form (sCD146) are involved in development and pathological damage of blood brain barrier (BBB). This paper aims to review the role and mechanism of CD146 in BBB. It will be helpful to further explore the potential value of CD146 in various BBB damage-related brain diseases.

【Key words】 Neural cell adhesion molecules; Blood - brain barrier; Inflammation; Central nervous system; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China Major Research Programs (No. 91529306) and the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81502547).

Conflicts of interest: none declared

细胞黏附分子 CD146 亦称为 MUC18、MCAM、

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.002

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号: 91529306); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号: 81502547)

作者单位: 518035 广东省深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院转化医学研究院(王大吉, 聂国辉); 100012 北京, 中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室(段红霞, 阎锡蕴); 100034 北京大学第一医院神经内科(郝洪军)

王大吉与段红霞对本文有同等贡献

通讯作者: 聂国辉, Email: nieguohui@email.szu.edu.cn; 阎锡蕴, Email: yanxy@ibp.ac.cn; 郝洪军, Email: haohj1963@126.com

Mel-CAM、S-Endo-1 等,最早于 1989 年由德国科学家 Johnson 在黑色素瘤细胞中发现,被认为是黑色素瘤标志物^[1]。后续研究发现 CD146 可能是一种广谱肿瘤抗原,既表达于血管肉瘤、平滑肌肉瘤、胎盘滋养层细胞瘤和绒毛膜癌等肿瘤细胞^[2-3],亦表达于正常组织,主要为血管内皮细胞和平滑肌细胞^[4-6]。2003 年,中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室率先发现 CD146 在肿瘤血管内皮细胞呈高表达,并证实其为肿瘤血管内皮细胞标志物,CD146 抗体 AA98 靶向 CD146 可阻止肿瘤血管生成,进而抑制肿瘤生长^[7]。这一发现打开了

CD146 作为靶标分子用于肿瘤治疗的新窗口,随后该实验室又在 CD146 介导的血管生成机制研究中取得重大进展,首次发现 CD146 作为血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的共受体,可以介导血管内皮细胞的促血管生成信号,从而填补了 CD146 在血管生成机制上的空白^[8]。CD146 作为血管内皮细胞标志物,不仅介导肿瘤血管新生,且越来越多的证据表明其在急性和慢性炎症反应过程中亦直接参与炎症的发生^[9-10]。早期研究显示,在类风湿关节炎患者的增生滑膜新生血管中,CD146 呈高表达^[11];在克罗恩病、慢性肾病、血管炎等慢性炎症中,CD146 在病变组织血管内皮细胞中同样呈现高表达^[12-16]。上述研究提示,CD146 对外周血管稳态具有重要调控作用。此外,CD146 还可介导血脑屏障的发育和病理性损伤,广泛参与脑组织炎症反应,因此,CD146 也可能具有调控中枢神经血管系统稳态的作用,了解 CD146 在血脑屏障发育和相关中枢神经系统疾病中的作用,将有助于探寻 CD146 在多种与血脑屏障损害相关性颅内疾病中的潜在价值。

一、CD146 可促进血脑屏障发育

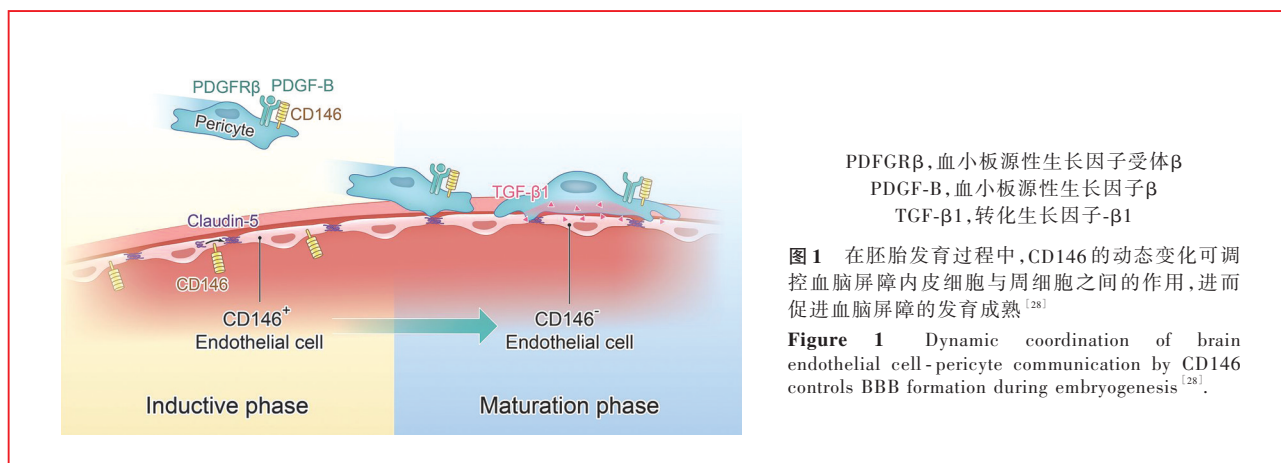
血脑屏障是一种多细胞构成的血管结构,其主要组成成分为血脑屏障内皮细胞、毛细血管基底膜、星形胶质细胞和周细胞^[17-18]。血脑屏障将中枢神经系统与外周循环系统分隔开,通过严格控制分子和离子的转入与转出,及时输送营养和氧气,保护脑组织免受毒素和病原体的侵害,为神经元的正常工作提供绝对稳定的内环境^[19]。血脑屏障内皮细胞是构成血脑屏障的主要成分,不同于外周血管内皮细胞,该细胞无开孔、表达更高水平的紧密连接蛋白和稀疏的胞饮性囊泡运输^[20-21],可限制亲水分子的通过,但小的亲脂性分子如氧气和二氧化碳可顺浓度梯度自由扩散^[22],包括葡萄糖和氨基酸在内的营养物质也可通过转运体进入脑组织,而胰岛素、瘦素和转铁蛋白等大分子物质则通过受体介导的内吞作用进入脑组织^[23-24]。此外,血脑屏障内皮细胞还具有一定的免疫监视功能,生理条件下其细胞表面的白细胞黏附分子(LAM)水平较低,可阻断免疫细胞向中枢神经系统浸润^[25-26]。因此,血脑屏障在中枢神经系统与外周循环系统之间建立起一道天然屏障,对维持中枢神经系统稳态至关重要。在血脑屏障发育早期,其内皮细胞首先形成脑血管,随后招募周细胞等形成完整的血脑屏障^[27],因此,在血脑屏障的发育过程中脑内皮细胞与周细胞

的相互作用对其发育成熟至关重要,但二者之间相互作用的分子机制目前尚未阐明。

2017 年,中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室在小鼠脑组织中观察到在血脑屏障发育初始和成熟阶段 CD146 在其内皮细胞上的动态变化:CD146 在无周细胞附着的未成熟血管内皮细胞中呈高表达,随着周细胞在血管内皮细胞上覆盖率的增加,CD146 仅表达于周细胞,而在血管内皮细胞上的表达缺失,由此可见,CD146 可以协调血脑屏障内皮细胞与周细胞的相互作用,并在时间和空间上调控血脑屏障的发育^[28]。在该实验室构建的血管内皮细胞 CD146 特异性敲除小鼠模型上可见因 CD146 缺失导致的脑内皮细胞血脑屏障内皮细胞紧密连接蛋白 Claudin-5 表达下调,血脑屏障结构损伤;而该实验室构建的周细胞 CD146 特异性敲除小鼠模型则显示周细胞覆盖率显著减少,血脑屏障通透性增加^[28]。此外,该项研究还发现,覆盖于血脑屏障内皮细胞的周细胞可分泌大量转化生长因子- β 1(TGF- β 1)以下调内皮细胞 CD146 的表达,进一步促进血脑屏障的发育成熟^[28]。该实验室的另一项研究显示,周细胞 CD146 可发生二聚化,与血小板源性生长因子受体 β (PDGFR β)结合而使 PDGFR β 诱导的 PDGFR β 磷酸化;随后,CD146-ERM(Ezrin-Radixin-Moesin)-细胞骨架复合物发挥支架作用,分散 PDGFR β 下游信号级联反应,促进周细胞募集和血脑屏障完整性,从而揭示了血脑屏障中周细胞胞内信号传导机制^[29]。总之,CD146 在血脑屏障发育初始和成熟阶段的动态变化具有协调血脑屏障内皮细胞与周细胞之间分子通讯的作用,从而促进血脑屏障的发育成熟(图 1)^[28]。

二、CD146 可促进血脑屏障破坏

在生理条件下,中枢神经系统微血管可对水溶性分子和细胞运动迁移形成有效的屏障,但这种屏障在病理条件下通常受到损害。血脑屏障完整性损害可见于多种中枢神经系统炎症性病变,如中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘病变、中枢神经系统感染、神经变性病、脑血管病和胶质瘤等^[30-32]。脑血管各组分的炎症应答机制有所不同,炎症反应发生部位和持续时间可以引起血脑屏障通透性发生不同程度的改变,但确实存在引起血脑屏障通透性改变的一致性机制,脑组织系统性或局限性产生和释放可影响神经血管单元(NVU)、增加血脑屏障被动通透性和淋巴细胞迁移的细胞因子^[33-34]。



生理条件下 CD146 在血脑屏障内皮细胞中呈低表达, 以维持血脑屏障稳态; 但在多种中枢神经系统炎症性病变的情况下, 血脑屏障内皮细胞高表达 CD146, 促使炎症性淋巴细胞向中枢神经系统浸润, 破坏血脑屏障的完整性, 导致炎症进展^[35]。多发性硬化 (MS) 是神经科较为常见的中枢神经系统炎症性脱髓鞘病变, 选择性阻断淋巴细胞进入中枢神经系统而不损害免疫系统功能, 是目前临床常用的一种有效治疗策略^[36]。2013 年中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室构建了血管内皮细胞 CD146 条件敲除 (CD146EC-KO) 小鼠模型, 同时结合体外血脑屏障模型, 首次报告血脑屏障内皮细胞 CD146 在淋巴细胞外渗和实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 发病机制中的作用, 无论是动物实验还是体外研究, 敲除血管内皮细胞 CD146 均可以显著减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重程度, 以及阻止致病性 T 淋巴细胞 [如 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、辅助性 T 细胞 1 和 17 (Th1 和 Th17)] 向中枢神经系统的浸润, 表明血脑屏障内皮细胞 CD146 在多发性硬化等自身免疫性疾病的发生与发展中发挥关键作用^[37]。该研究还发现 CD146 功能型抗体 AA98 可靶向血管内皮细胞 CD146, 选择性阻断淋巴细胞向中枢神经系统浸润, 以阻止实验性自身免疫性脑脊髓炎的进展, 具有显著的治疗效果, 因此 AA98 有可能成为治疗多发性硬化颇具临床应用前景的药物^[37]。

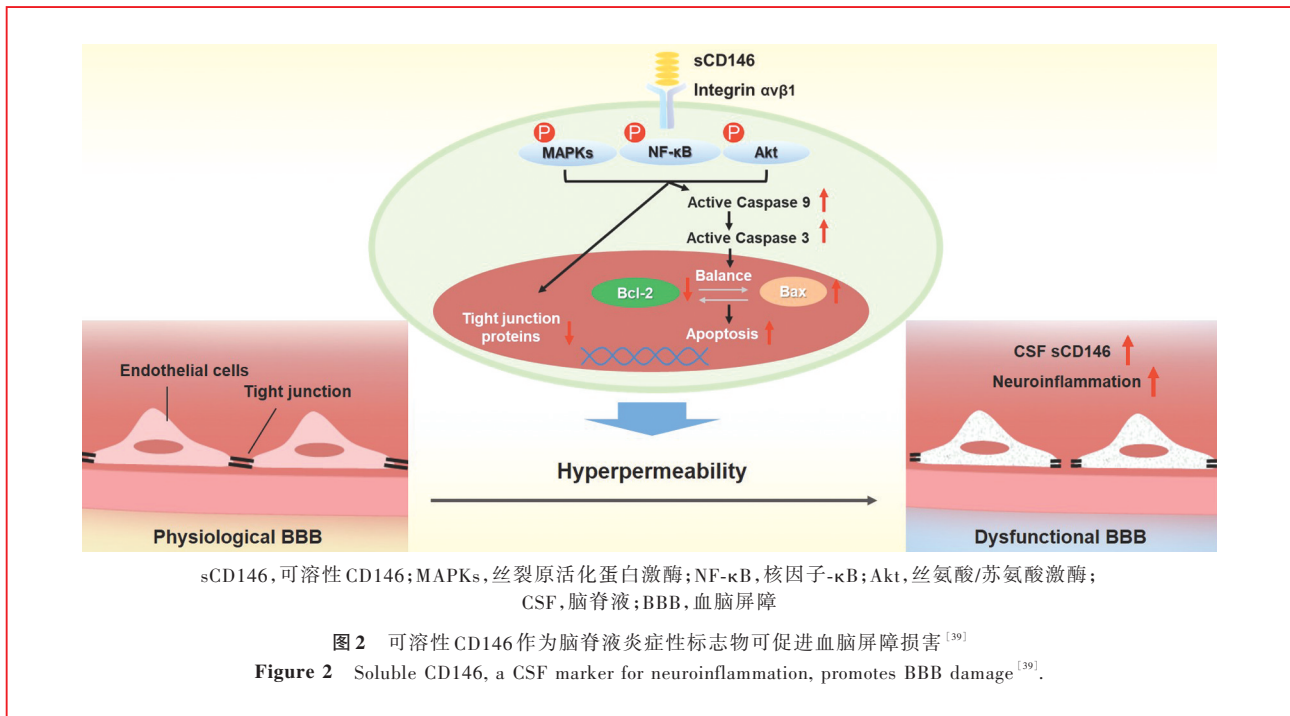
三、可溶性 CD146 可促进血脑屏障损害

血脑屏障功能紊乱是多种中枢神经系统炎症性病变神经炎症性疾病的标志性事件, 但是由于缺少可靠的检测标志物以及尚未阐明血脑屏障损害的分子机制, 严重制约了中枢神经系统炎症性病

变神经炎症性疾病的诊断与治疗。2013 年, 中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室首次发现 CD146 的可溶形式, 即可溶性 CD146 主要源自血管内皮细胞的膜型 CD146, 后者在炎症条件下表达上调^[38]。该研究共收集 135 份成对的脑脊液和血清临床标本, 结果显示, 多发性硬化患者脑脊液可溶性 CD146 水平显著升高, 提示可溶性 CD146 的表达变化可反映疾病的活动性。2020 年, 中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室首次发现多种中枢神经系统炎症性病神经炎症性疾病患者脑脊液中可溶性 CD146 水平显著升高, 并与血脑屏障损害的临床相关指标呈正相关, 包括白蛋白商、IgG 合成率和脑脊液髓鞘碱性蛋白 (MBP); 此外, 通过对比分析可溶性 CD146 与文献报道的血脑屏障损害相关分子, 发现脑脊液可溶性 CD146 评价血脑屏障损害具有较高的灵敏度 (100%) 和特异度 (93.1%), 提示该项指标可以作为血脑屏障损害的潜在标志物^[39]。该项研究通过构建体外血脑屏障模型, 还发现可溶性 CD146 通过结合血脑屏障内皮细胞整合素 α v β 1, 上调丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、丝氨酸/苏氨酸激酶 (AKT) 和核因子- κ B (NF- κ B) 磷酸化水平, 以维持血脑屏障通透性 (图 2)^[39]。

四、展望

细胞黏附分子 CD146 最初被认为是黑色素瘤黏附分子, 后来发现在胃癌、肝癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞和所有实体瘤血管内皮细胞上均呈高表达, 提示 CD146 对肿瘤血管的重要调控作用。中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室于 2003 年首次发现 CD146 是一种新生血管标志物, 为研究 CD146 与血管的关系奠定了基础。除



了外周血管, CD146 还与血脑屏障功能存在内在联系。探究血脑屏障损害机制, 以及准确评估血脑屏障完整性对中枢神经系统炎症性病变的诊断与治疗具有重要的临床参考价值。自 2013 年以来, 中国科学院生物物理研究所蛋白质与多肽药物重点实验室陆续发现 CD146 不仅在血脑屏障发育过程中发挥重要调控作用, 而且介导中枢神经系统炎症反应过程中的血脑屏障损害, 因此, CD146 有望成为中枢神经系统炎症性病变的治疗新靶点。

自 1998 年发现可溶性 CD146 以来, 可溶性 CD146 的研究历史已有 20 余年。目前, 回顾性研究已证实脑脊液可溶性 CD146 对血脑屏障损害具有重要调控作用, 但并未阐明其表达变化与中枢神经系统炎症性病变之间的因果关系, 因此, 进行前瞻性研究探讨二者之间的关系, 无论对理解可溶性 CD146 在中枢神经系统炎症性病变中的作用机制, 还是对相关疾病的诊断与治疗均具有重要意义, 深入研究 CD146 及其可溶形式在血脑屏障损害过程中的病理生理学机制有望为相关疾病的治疗提供新的策略。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Lehmann JM, Holzmann B, Breitbart EW, Schmiegelow P, Riethmüller G, Johnson JP. Discrimination between benign and malignant cells of melanocytic lineage by two novel antigens, a

glycoprotein with a molecular weight of 113, 000 and a protein with a molecular weight of 76, 000 [J]. *Cancer Res*, 1987, 47: 841-845.

[2] Shih IM, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ. A new Mel-CAM (CD146) - specific monoclonal antibody, MN - 4, on paraffin-embedded tissue [J]. *Mod Pathol*, 1998, 11:1098-1106.

[3] Zeng P, Li H, Lu PH, Zhou LN, Tang M, Liu CY, Chen MB. Prognostic value of CD146 in solid tumor: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:4223.

[4] Bardin N, George F, Mutin M, Brisson C, Horschowski N, Frances V, Lesaule G, Sampol J. S-Endo 1, a pan-endothelial monoclonal antibody recognizing a novel human endothelial antigen [J]. *Tissue Antigens*, 1996, 48:531-539.

[5] Shih IM, Elder DE, Speicher D, Johnson JP, Herlyn M. Isolation and functional characterization of the A32 melanoma-associated antigen [J]. *Cancer Res*, 1994, 54:2514-2520.

[6] Wang Z, Xu Q, Zhang N, Du X, Xu G, Yan X. CD146, from a melanoma cell adhesion molecule to a signaling receptor [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5:148.

[7] Yan X, Lin Y, Yang D, Shen Y, Yuan M, Zhang Z, Li P, Xia H, Li L, Luo D, Liu Q, Mann K, Bader BL. A novel anti-CD146 monoclonal antibody, AA98, inhibits angiogenesis and tumor growth [J]. *Blood*, 2003, 102:184-191.

[8] Jiang T, Zhuang J, Duan H, Luo Y, Zeng Q, Fan K, Yan H, Lu D, Ye Z, Hao J, Feng J, Yang D, Yan X. CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis [J]. *Blood*, 2012, 120:2330-2339.

[9] Pariyawathe S, Phattarataratip E, Thongprasom K. CD146 expression in oral lichen planus and oral cancer [J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24:325-332.

[10] Breuer J, Korpos E, Hannocks MJ, Schneider - Hohendorf T, Song J, Zondler L, Herich S, Flanagan K, Korn T, Zarbock A. Blockade of MCAM/CD146 impedes CNS infiltration of T cells over the choroid plexus [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15:236.

[11] Neidhart M, Wehrli R, Bruhlmann P, Michel BA, Gay RE, Gay S. Synovial fluid CD146 (MUC18), a marker for synovial membrane angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis*

- Rheum, 1999, 42:622-630.
- [12] Tsiolakidou G, Koutroubakis IE, Tzardi M, Kouroumalis EA. Increased expression of VEGF and CD146 in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40:673-679.
- [13] Bardin N, Reumaux D, Geboes K, Colombel JF, Blot-Chabaud M, Sampol J, Duthilleul P, Dignat - George F. Increased expression of CD146, a new marker of the endothelial junction in active inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12:16-21.
- [14] Boratyńska M, Karbowska A, Klinger M. The effect of hyperuricemia on endothelial biomarkers and renal function in kidney allograft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42:4074-4077.
- [15] Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Wolczynski S, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell activation/injury: CD146 and thrombomodulin are related to adiponectin in kidney allograft recipients[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25:203-210.
- [16] Li L, Zhang BR, Zeng XF, Wang X. A pilot study on the significance of leucocyte CD146 expression in vasculitis [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2006, 45:748-751. [李玲, 张佰茹, 曾小峰, 汪玄. CD146 在血管炎患者外周血白细胞表达的意义初探[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45:748-751.]
- [17] Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood - brain barrier in psychosis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5:79-92.
- [18] Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM. The blood-brain barrier [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133:39-59.
- [19] Goasdoué K, Miller SM, Colditz PB, Björkman ST. Review: the blood - brain barrier; protecting the developing fetal brain [J]. *Placenta*, 2017, 54:111-116.
- [20] Bauer H, Traweger A. Tight junctions of the blood - brain barrier: a molecular gatekeeper [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15:1016-1029.
- [21] Lochhead JJ, Yang J, Ronaldson PT, Davis TP. Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 914.
- [22] Grieb P, Forster RE, Strome D, Goodwin CW, Pape PC. O2 exchange between blood and brain tissues studied with 18O2 indicator-dilution technique[J]. *J Appl Physiol*, 1985, 58:1929-1941.
- [23] Pardridge WM, Eisenberg J, Yang J. Human blood brain barrier insulin receptor[J]. *J Neurochem*, 1985, 44:1771-1778.
- [24] Zhang Y, Pardridge WM. Rapid transferrin efflux from brain to blood across the blood brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2001, 76: 1597-1600.
- [25] Wrobel JK, Toborek M. Blood-brain barrier remodeling during brain metastasis formation[J]. *Mol Med*, 2016, 22:32-40.
- [26] Lagana P, Soraci L, Gambuzza ME, Mancuso G, Delia SA. Innate immune surveillance in the central nervous system following *Legionella pneumophila* infection [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16:1080-1089.
- [27] Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and cell biology of the blood-brain barrier[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 591-613.
- [28] Chen J, Luo Y, Hui H, Cai T, Huang H, Yang F, Feng J, Zhang J, Yan X. CD146 coordinates brain endothelial cell - pericyte communication for blood - brain barrier development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114:E7622-7631.
- [29] Chen J, Luo Y, Huang H, Wu S, Feng J, Zhang J, Yan X. CD146 is essential for PDGFRbeta-induced pericyte recruitment [J]. *Protein Cell*, 2018, 9:743-747.
- [30] Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario - Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316: C135-153.
- [31] Ueno M, Chiba Y, Matsumoto K, Murakami R, Fujihara R, Kawachi M, Miyanaka H, Nakagawa T. Blood - brain barrier damage in vascular dementia[J]. *Neuropathology*, 2016, 36:115-124.
- [32] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, Sepeshband F, Nelson AR, Buennagel DP, Harrington MG. Blood - brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. *Nat Med*, 2019, 25:270-276.
- [33] Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: role of developmental inflammation and blood - brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases [J]. *NeuroPath Appl Neurobiol*, 2009, 35:132-146.
- [34] Ek CJ, Dziegielewska KM, Stolp H, Saunders NR. Functional effectiveness of the blood-brain barrier to small water soluble molecules in developing and adult opossum (*Monodelphis domestica*) [J]. *J Comp Neurol*, 2006, 496:13-26.
- [35] Kolbinger F, Huppertz C, Mir A, Padova FD. IL - 17A and multiple sclerosis: signaling pathways, producing cells and target cells in the central nervous system [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17:1882-1893.
- [36] Wagner CA, Roqué PJ, Goverman JM. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217: e20190460.
- [37] Duan H, Xing S, Luo Y, Feng L, Gramaglia I, Zhang Y, Lu D, Zeng Q, Fan K, Feng J, Yang D, Qin Z, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Yan X. Targeting endothelial CD146 attenuates neuroinflammation by limiting lymphocyte extravasation to the CNS[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:1687.
- [38] Duan H, Luo Y, Hao H, Feng L, Zhang Y, Lu D, Xing S, Feng J, Yang D, Song L, Yan X. Soluble CD146 in cerebrospinal fluid of active multiple sclerosis[J]. *Neuroscience*, 2013, 235:16-26.
- [39] Wang D, Duan H, Feng J, Xiang J, Feng L, Liu D, Chen X, Jing L, Liu Z, Zhang D, Hao H, Yan X. Soluble CD146, a cerebrospinal fluid marker for neuroinflammation, promotes blood-brain barrier dysfunction[J]. *Theranostics*, 2020, 10:231-246.

(收稿日期:2020-09-22)

(本文编辑:彭一帆)