

CD147在胶质瘤中的作用机制与研究进展

伍健 闫福利 刘斌 杨明飞

810016 西宁,青海大学研究生院(伍健、闫福利); 810007 西宁,青海省人民医院神经外科(刘斌、杨明飞)

通信作者:杨明飞, Email: iloveyoucmu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.03.010

【摘要】 CD147属于免疫球蛋白超家族,是一种跨膜糖蛋白,通过与多种因子结合,参与机体正常代谢和疾病病理生理过程。最新研究表明,CD147在胶质瘤细胞中表达显著增加,对胶质瘤的增殖、侵袭和转移有重要促进作用。此外,CD147还通过Warburg效应增强胶质瘤细胞的糖酵解活性,这一机制不仅加速肿瘤的生长,也与肿瘤治疗抵抗性的形成密切相关。因此,CD147有望成为胶质瘤治疗的潜在靶点。基于此,本文对CD147的结构、功能及其在肿瘤中的作用机制、在胶质瘤中的表现和影响等进行综述,以为临床提供借鉴。

【关键词】 胶质瘤; CD147; 作用机制; 综述

基金项目: 青海省科技厅项目(2025-ZJ-955M)

Mechanism and research progress of CD147 in glioma Wu Jian, Yan Fuli, Liu Bin, Yang Mingfei
School of Graduate, Qinghai University, Xining 810016, China (Wu J, Yan FL); Department of Neurosurgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China (Liu B, Yang MF)
Corresponding author: Yang Mingfei, Email: iloveyoucmu@163.com

【Abstract】 CD147 belongs to the immunoglobulin superfamily and is a transmembrane glycoprotein that participates in normal metabolism and pathological processes of diseases by binding to multiple factors. Recent studies show that the expression of CD147 is significantly increased in glioma cells, which plays a crucial role in the proliferation, invasion, and metastasis of gliomas. In addition, CD147 enhances the glycolytic activity of glioma cells through the Warburg effect, which not only accelerates tumor growth but is also closely related to the formation of tumor treatment resistance. Therefore, CD147 holds promise as a potential target for glioma

- [54] Rossi G, Videler AC, Van Alphen SPJ. A meta-structure for DSM-5 and ICD-11 pathological traits and the differentiation of personality functioning at different trait levels in older adults[J]. Aging Ment Health, 2023, 27(6): 1173-1180. DOI: 10.1080/13607863.2022.2068134.
- [55] Brown TA, Sellbom M. Examining the reliability and validity of the ICD-11 personality disorder severity diagnosis[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2023, 57(7): 1043-1051. DOI: 10.1177/00048674221136457.
- [56] Hansen SJ, Christensen S, Kongerslev MT, et al. Mental health professionals' perceived clinical utility of the ICD-10 vs. ICD-11 classification of personality disorders[J]. Personal Ment Health, 2019, 13(2): 84-95. DOI: 10.1002/pmh.1442.
- [57] Chanen AM, Nicol K, Betts JK, et al. Diagnosis and treatment of borderline personality disorder in young people[J]. Curr Psychiatry Rep, 2020, 22(5): 25. DOI: 10.1007/s11920-020-01144-5.
- [58] Schmeck K. Debate: Should CAMHs professionals be diagnosing personality disorder in adolescents - 'No rationale to deprive adolescents of effective treatment'[J]. Child Adolesc Ment Health, 2022, 27(2): 192-193. DOI: 10.1111/camh.12553.
- [59] Rossi G, van Alphen SPJ, Videler AC, et al. Can personality disorder be accurately assessed in older age? A differential item functioning analysis of ICD-11 inventories[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2024, 39(3): e6075. DOI: 10.1002/gps.6075.
- [60] Bach B, Simonsen S. How does level of personality functioning inform clinical management and treatment? Implications for ICD-11 classification of personality disorder severity[J]. Curr Opin Psychiatry, 2021, 34(1): 54-63. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000658.
- [61] Pan B, Wang W. Practical implications of ICD-11 personality disorder classifications[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 191. DOI: 10.1186/s12888-024-05640-3.
- [62] Widiger TA, McCabe GA. The Alternative Model of Personality Disorders (AMPD) from the perspective of the five-factor model[J]. Psychopathology, 2020, 53(3/4): 149-156. DOI: 10.1159/000507378.

(收稿日期: 2024-07-01)

(本文编辑: 王影)

treatment. Based on this, this paper reviews the structure, function, and mechanism of CD147 in tumors, as well as its expression and impact in gliomas, in order to provide clinical reference.

【Key words】 Glioma; CD147; Mechanism; Review

Fund program: Qinghai Provincial Department of Science and Technology Project (2025-ZJ-955M)

CD147广泛表达于人体多种组织细胞中,因其能够诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的合成,故又称为细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)^[1]。研究发现,在多种肿瘤细胞中,CD147的表达水平显著升高,通过核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)依赖的途径,促进了某些癌症中促炎细胞因子的产生和细胞侵袭。同时,CD147可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,诱导MMPs的生成,从而促使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解或重塑,进而促进肿瘤的周围浸润和转移^[2-3]。

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的原发性肿瘤,具有高度的异质性和侵袭性。近年来,随着分子生物学技术的发展,胶质瘤的分子分型得到了进一步的细化。例如,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变和1p19q染色体臂缺失是胶质瘤分子分型中的重要标志物,它们与患者的预后密切相关^[4]。最新研究指出,CD147在胶质瘤组织中的表达显著升高,而在正常脑组织中的表达较低,这种差异可能与胶质瘤患者的病情发展和预后密切相关^[5-6]。鉴于CD147在胶质瘤中的重要作用,针对CD147的治疗策略正在被积极探索。例如,通过RNA干扰技术介导CD147的表达下调,可以抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭,为胶质瘤的治疗提供了新的策略^[7]。基于此,本文综述了CD147的结构、功能及其在肿瘤中的作用机制,特别关注其在胶质瘤中的表现和影响,以期为临床提供指导。

一、CD147的结构及功能

CD147最初被称为肿瘤细胞衍生的胶原酶刺激因子,是位于染色体19p13.3上的*BSG*基因编码的一个含有269个氨基酸残基的多肽。它是一个相对分子质量约为58 000的糖蛋白,常以高度糖基化的形式存在,其实际相对分子质量可能因糖基化程度的不同而有所变化^[8]。CD147由几个不同的结构域组成:一个由21个氨基酸组成的信号肽、一个由185个氨基酸组成的胞外结构域、一个由24个氨基酸组成的跨膜区以及一个由39个氨基酸组成的羧基端细胞质结构域^[9]。CD147存在几种不同的变体,

包括:(1)CD147 Ig0-Ig1-Ig2,其特点是在细胞外部分多了一个免疫球蛋白样的结构域。这种异构体能够刺激MMPs和促炎细胞因子的分泌,且能在眼睛组织中被检测到,与正常视网膜发育和视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)有关;(2)CD147 Ig1-Ig2,是从原始CD147亚型衍生的特定细胞外形式。这种形式的CD147能够刺激它们自身的表达,导致MMPs和促炎细胞因子的高水平持续分泌;(3)CD147 Ig0,这种异构体单独存在时,能够以剂量依赖的方式刺激HEK293细胞分泌IL-6,表明它可能是IL-6的有效刺激物^[10]。

CD147的转运机制涉及多个步骤:首先,在内质网中,新合成的CD147蛋白质经过糖基化修饰,这一过程对其正确折叠和功能至关重要^[6];接着,糖基化后的CD147通过高尔基体的囊泡运输途径被转运到细胞表面,这一过程中可能涉及与其他蛋白质的相互作用;在细胞表面,CD147可能形成寡聚体,增强其生物学功能^[11];最后,CD147可以通过内吞作用从细胞表面被摄取,进入细胞内部,随后它可以被送入溶酶体进行降解,或者通过再循环途径返回细胞表面,继续参与细胞外的生物学过程^[12]。

研究表明,CD147正常表达于多种器官和细胞中,其正常生物学功能包括促进ECM的重塑、调节细胞信号传导、参与免疫细胞的激活和增殖、影响能量代谢、监视肿瘤发展、促进血管生成、维持细胞黏附、参与神经系统功能、影响视觉发育以及在生殖系统中发挥作用^[13]。此外,CD147还是一种在多种侵袭性人类癌症中过表达的单链I型跨膜蛋白,是一个关键的肿瘤相关分子^[14]。它不仅可以通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)信号通路,增强肿瘤干细胞特性^[15];还能促进肿瘤细胞的侵袭和转移、调节肿瘤细胞的增殖、凋亡以及能量代谢^[16]。总之,CD147在肿瘤的发展中扮演着关键角色。

二、CD147在肿瘤中的表达与作用

CD147在正常组织和细胞中的表达呈现多样性。在人类胚泡、胎盘组织、细胞滋养层细胞、上皮

细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞中均有其表达。此外,即使在相同的器官内,CD147的表达也存在差异,例如在肾脏皮质中的表达水平高于髓质^[17]。

CD147被发现广泛表达于多种癌细胞中。在胶质瘤中,CD147可促进前明胶酶A(proMMP-2)的激活,后者在恶性胶质瘤中富集,从而促进肿瘤的进展^[18]。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,CD147高表达与较短的总体生存期、淋巴结转移以及晚期肿瘤结节转移分期相关^[19]。在肝细胞癌中,CD147通过信号转导与转录激活因子3和PKB信号通路调节与ECM重塑和细胞迁移相关的基因表达,进而影响肝细胞癌的进展。研究显示,CD147在肝细胞癌组织中的磷酸化水平降低与远处转移、高血清甲胎蛋白水平、疾病复发和整体存活率密切相关^[20]。

CD147在口腔鳞癌、唾液管癌、前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌和肺腺癌等多种恶性肿瘤中均扮演重要角色^[21-23]。此外,CD147还能调控细胞周期。具体来说,CD147通过调控 β -catenin的稳定性,间接影响了细胞周期蛋白D(Cyclin D)的表达,从而调控细胞从G1期到S期的进程^[24]。一项研究表明,在胆管癌中,CD147与其配体亲环蛋白A(cyclophilin A, CyPA)结合后可激活细胞外受体激酶1/2(ERK1/2),进而导致细胞周期蛋白D1和RB蛋白的上调和磷酸化,延长细胞周期^[25]。Kendrick等^[26]利用shCD147病毒敲低了胰腺癌PANC1细胞系中CD147的表达后,发现出现S/G2细胞周期阻滞的现象。在血管生成中,CD147通过调节缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)的表达,来支持肿瘤的营养和氧气供应。此外,CD147还通过Warburg效应调节乳酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)1和MCT4,促进肿瘤细胞的糖酵解代谢^[27]。作为MMPs的诱导因子,CD147还促进基质降解和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而为肿瘤的侵袭和转移提供条件^[28]。

更重要的是,CD147参与DNA损伤响应,并通过影响肿瘤微环境中的代谢和免疫细胞功能,来增强肿瘤细胞对放化疗的抗性和免疫逃逸能力^[29]。Chen等^[30]的研究表明,在小鼠的黑色素瘤和肺癌模型中,CD147的缺失显著限制了体内肿瘤的生长;而在NSCLC患者的肿瘤组织样本分析中,CD147的表达与CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞的丰度、肿瘤组织学分级及晚期患者的生存率呈负相关。以上结果表明,

CD147可能是癌症免疫治疗的潜在靶点。

三、CD147在胶质瘤细胞增殖、侵袭和转移中的机制

1. 诱导MMPs、EMT和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生:胶质瘤是成人中常见的恶性原发性肿瘤,具有高发病率、病情进展迅速、侵袭性强和治疗效果差等特点。为了提高胶质瘤的治疗效果,越来越多的研究者将目光聚焦在分子标志物的干预上,希望从基因层面干预肿瘤进展。最近研究发现,CD147在正常脑组织与胶质瘤组织中的表达存在显著差异,并且在高级别和低级别胶质瘤中的表达水平各异,其表达与患者预后呈负相关^[31]。胶质瘤与其他肿瘤的一个显著区别在于其内部富含丰富的血管网,而肿瘤血管生成被认为是其生长和转移的关键过程。CD147在胶质瘤中通过3种途径促进血管生成:(1)刺激成纤维细胞或肿瘤细胞产生MMPs^[32];(2)激活PI3K/PKB通路以诱导VEGF在肿瘤细胞中的表达和活性^[29];(3)参与调节缺氧诱导因子和糖酵解过程^[33]。

CD147不仅可以诱导尿激酶型纤溶酶原激活剂的表达参与ECM的溶解,还能通过自分泌或旁分泌途径诱导肿瘤细胞产生MMPs,尤其是MMP-2、MMP-9和MT1-MMP。MMPs能够降解或重塑ECM,从而影响血管生成,使胶质瘤更易向周围组织侵袭^[34]。

EMT是肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的重要机制。研究发现,CD147能与整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 1$ 形成复合物,通过降解ECM促进肿瘤细胞的侵袭。具体过程包括整合素 α 亚基的胞外区与ECM结合后在膜上聚集,进而激活黏附斑激酶信号传导通路,调控细胞的增殖、存活以及细胞骨架的变化^[35-36]。CD147通过激活多条信号通路(如MAPK和PI3K/PKB)促进EMT的发生。这些信号通路的激活导致细胞间黏附分子的减少和细胞运动性的增加,使肿瘤细胞获得间质细胞的特性,从而增强其侵袭能力^[29]。此外,研究表明,使用microRNA-4319下调CD147的表达后,细胞的增殖、迁移和EMT进程均减缓,而CD147过表达则会恢复这些特性^[37]。

血管增生是一个复杂的过程,涉及多种机制。VEGF是肿瘤生长中的重要因子,PI3K/PKB通路作为主要的促进血管生成的途径之一,尤其在恶性胶质瘤中,CD147通过PI3K/PKB通路调控VEGF的表达,进而增加血管增生,进一步提高了胶质瘤的侵袭性。Kim等^[38]通过胶质母细胞瘤裸鼠模型实验证明,注射VEGF特异性单克隆抗体后,可以有效抑

制胶质母细胞瘤的生长,这进一步证实了VEGF在胶质瘤生长和侵袭中的关键作用。此外,通过降低或抑制CD147的表达在一定程度上可以控制胶质瘤的生长。近期一项实验结果显示,通过siRNA沉默U251细胞系中的CD147表达,导致细胞进入有丝分裂受阻,细胞周期在G0/G1期和S期停滞,从而显著减少了肿瘤细胞数量。CD147下调后,U251细胞中维持肿瘤生存和扩散的关键蛋白Bcl-2的表达也随之降低,而抑制肿瘤生长的因子P53、Bax、Mdm2的表达则显著增加^[39],这种对比表明CD147下调后胶质瘤细胞凋亡的进一步增强。

由于胶质瘤生长迅速且代谢旺盛,其氧需求量高于正常组织,因此容易形成低氧环境。在缺氧条件下,CD147通过调节HIF和糖酵解途径促进血管生成。HIF-1 α 和HIF-2 α 是典型的HIF亚型,它们展示出不重叠的功能特征,通常表现为相互竞争的作用。在缺氧条件下,HIF-1 α 被迅速激活,从而诱导血管生成;然而,在胶质母细胞瘤中,高表达的HIF-2 α 与患者的生存率呈负相关^[40]。CD147如何调节HIF-1 α 和HIF-2 α 之间的相互作用以促进胶质瘤中的血管生成机制,需要进一步的研究。

2. CD147作为Warburg效应的调控因子:肿瘤细胞通常表现出增强的糖酵解活性,即使在氧气充足的情况下也倾向于利用糖酵解产生能量。1923年,Otto Warburg首次发现并描述了这一现象,并被称为“Warburg效应”^[41]。恶性胶质瘤表现出葡萄糖摄取增强,而胶质母细胞瘤的糖酵解水平更是正常脑组织的数倍^[42]。CD147通过调节糖酵解相关酶的表达,增强肿瘤细胞的糖酵解活性,为其快速增殖提供能量和生物合成前体物质。Warburg效应通过促进大量乳酸的生成来增强ATP的合成,为癌细胞的生长和存活提供必需的能量。此外,乳酸积累导致细胞外环境酸化,有助于癌细胞的侵袭和转移。Warburg效应还导致细胞内活性氧水平增加,可能通过调节细胞信号传导和基因表达机制,进一步促进癌细胞的增殖和存活^[43]。

Kendrick等^[26]首次展示了CD147与MCT之外的膜转运蛋白的相互作用。MCT1和MCT4属于质子耦联的单羧酸盐转运蛋白家族,在代谢过程中负责乳酸的快速跨膜运输。CD147作为这些转运蛋白的分子伴侣蛋白,帮助调节它们在细胞膜上的定位和活性,从而调控细胞内乳酸的运输过程^[44-46]。这种过程促使胶质瘤通过代谢排出乳酸,改变肿瘤微环境,降低环境的pH值,进一步增强肿瘤的生存和

侵袭能力。Voss等^[47]使用体外培养的HSR-GBM1、HSR040622和HSR040821等胶质瘤干细胞系和NOD/scid IL2rnull小鼠探索和验证小分子化合物Acriflavine(ACF)是否能够通过破坏MCT4与CD147之间的相互作用来抑制缺氧反应、增殖,并最终抑制肿瘤进展,结果符合预期。总之,CD147在有氧糖酵解中发挥至关重要的作用,是癌细胞生长和存活中不可或缺的因素。

四、CD147是潜在的胶质瘤治疗靶点

胶质瘤具有快速进展性、强侵袭力、低预后和高复发等特点。目前胶质瘤的治疗金标准仍为Stupp方案,即结合手术、放疗和替莫唑胺化疗^[48]。尽管如此,接受替莫唑胺化疗的胶质瘤患者5年生存率仍不超过5%。

近年的研究发现,CD147是胶质瘤在化疗过程中产生抵抗性的重要原因之一。CD147通过激活PKB信号通路,抑制GSK3 β / β -TrCP(β -transducin repeats-containing proteins)依赖的核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)的降解,从而增加Nrf2的表达水平,减少细胞内氧化应激,并保护细胞免受氧化性损伤。CD147的高表达可能导致Nrf2介导的抗氧化基因上调,增强肿瘤细胞对活性氧的清除能力,从而降低替莫唑胺的细胞毒性效果,导致药物耐药性。CD147通过调节Nrf2信号通路,在胶质瘤对替莫唑胺的耐药性中发挥着关键作用^[49-50]。在NSCLC领域,CD147的二甲基化修饰与胶质瘤晚期患者预后不良紧密相关。这种修饰通过促进CyPA与CD147之间的相互作用,激活p38-ZBTB32信号通路,增加CCL5基因转录,导致NSCLC细胞源性CCL5分泌增加,进而促进免疫抑制,通过靶向抗体12C8阻断CD147-K148me2可以抑制这一过程^[51]。另外,在口腔癌的研究领域也取得了新进展。研究者利用CRISPR/Cas9基因编辑技术敲除CAL27细胞中的CD147基因,实验结果显示,敲除CD147后的细胞系增殖和侵袭能力显著下降,且对阿霉素的耐药性也明显降低。这表明CD147可能是口腔癌的潜在治疗靶点^[52]。

另一方面,紫草素通过降低胶质瘤细胞中CD147的表达,促进了细胞凋亡的发生^[53]。这一过程与CD147蛋白表达的降低和氧化应激水平的增加密切相关。氧化应激会对细胞结构造成损伤,影响蛋白质、脂质和DNA的功能,进而导致细胞功能的丧失或细胞死亡。多项研究显示,胶质瘤中CD147的高表达与其侵袭和转移密切相关^[7, 54-55]。因此,敲低

或抑制CD147的表达可以一定程度上抑制胶质瘤的侵袭转移,这提示CD147可能成为胶质瘤诊断、治疗和预后评估的潜在靶点。

五、结论及展望

CD147通过促进MMPs的分泌、VEGF的表达、EMT和糖酵解等多种复杂机制,影响胶质瘤的发展。研究表明,通过基因工程制备的单克隆抗体靶向CD147可以抑制胶质瘤细胞的侵袭性,而CD147的沉默有助于抑制胶质瘤的增殖、侵袭和血管生成^[56]。然而,尽管这些研究提供了CD147在胶质瘤治疗中的潜力,但临床应用仍面临挑战。首先,CD147的功能不局限于肿瘤细胞,它在正常生理过程中也有作用,这可能导致靶向治疗的特异性不强,增加脱靶风险。例如,CD147在T细胞活化过程中也有表达,阻断可能会影响其正常的免疫反应^[57]。其次,安全性是应用CD147靶向治疗的前提条件。虽然已有研究显示CD147抗体在体外对淋巴细胞增殖有抑制作用,并且可以在同种异体皮肤移植小鼠模型中延长皮肤移植的存活期,但这些研究多数在体外进行,其在人体内的安全性和有效性仍需大规模临床试验验证^[57]。CD147在肿瘤微环境中的作用复杂,它可能通过与其他分子的相互作用影响肿瘤的免疫逃逸。例如,CD147能够调节抗肿瘤CD8+ T细胞的免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸^[30]。最后,耐药性是靶向治疗的常见问题。虽然CD147的抑制可能在初期有效,但长期应用可能导致肿瘤细胞通过其他机制产生耐药性。综上所述,CD147是一个有潜力的胶质瘤治疗靶点,但需要更多的研究来解决其在特异性、安全性、免疫逃逸和耐药性方面的挑战。

目前,针对CD147的单克隆抗体和siRNA在其他肿瘤的治疗中已经显示出初步效果,例如在肝癌治疗中,美妥昔单抗作为一种人源化CD147抗体,已经在临床前研究和临床管理中显示出良好的安全性^[58]。在胰腺癌治疗中,CD147的表达与肿瘤干细胞的功能相关,如上皮间质转化、放化疗抵抗性、鸟巢凋亡抵抗、转移复发等特性。研究表明,采用抗体阻断CD147信号可实现对胰腺癌干细胞潜能的干预^[59]。此外,CD147在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)组织中的表达率高,与不良预后密切相关,提示其可作为独立的预后判断因子。CD147抗体的临床应用可能成为TNBC重要的靶向治疗方法^[60]。然而,尽管CD147单克隆抗体在肿瘤治疗中取得了一定的进展,但仍存在一些挑战和局限性。例如,肿瘤微环境中的异质性和肿瘤基质的

存在可能会影响单克隆抗体的递送和效果。此外,如何确保治疗的特异性,避免对正常组织和细胞的损害,也是需要解决的问题。

未来的研究方向可能包括开发新的抗体格式,如双特异性抗体或抗体药物耦联物,以及探索与其他治疗手段(如化疗、放疗、免疫疗法)的联合应用。此外,深入了解CD147在肿瘤发展中的具体作用机制,将有助于设计更有效的治疗策略,并可能发现新的生物标志物来预测治疗反应和监测疾病进展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题和构思、文献收集与整理、文章撰写为伍健, 论文修订为闫福利, 杨明飞、刘斌审校

参 考 文 献

- [1] Guindolet D, Gabison EE. Role of CD147 (EMMPRIN/Basigin) in tissue remodeling[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(6): 1584-1589. DOI: 10.1002/ar.24089.
- [2] Dana P, Kariya R, Lert-Itthiporn W, et al. Homophilic interaction of CD147 promotes IL-6-Mediated cholangiocarcinoma invasion via the NF- κ B-dependent pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13496. DOI: 10.3390/ijms222413496.
- [3] Asgari R, Vaisi-Raygani A, Aleagha MSE, et al. CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113983. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113983.
- [4] 樊小龙, 杨子辰. 成人型弥漫性胶质瘤的分子分型研究进展[J]. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 59(1): 38-42. DOI: 10.12202/j.0476-0301.2022153. Fan XL, Yang ZC. The molecular classification of adult diffuse glioma: a review[J]. *Journal of Beijing Normal University (Natural Science)*, 2023, 59(1): 38-42.
- [5] Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, et al. Expression of emmprin (CD147), a cell surface inducer of matrix metalloproteinases, in normal human brain and gliomas[J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(1): 21-27. DOI: 10.1002/1097-0215(20001001)88:1<21::aid-ijc4>3.0.co;2-s.
- [6] Flora GK, Anderton RS, Meloni BP, et al. Microglia are both a source and target of extracellular cyclophilin A[J]. *Heliyon*, 2019, 5(9): e02390. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02390.
- [7] Xu S, Hu C, Xiao Z, et al. Downregulation of CyclophilinA/CD147 axis induces cell apoptosis and inhibits glioma aggressiveness[J]. *Biomed Res Int*, 2020: 7035847. DOI: 10.1155/2020/7035847.
- [8] Biswas C, Zhang Y, DeCastro R, et al. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(2): 434-439.
- [9] Woods EL, Grigorieva IV, Midgley AC, et al. CD147 mediates the CD44s-dependent differentiation of myofibroblasts driven by transforming growth factor- β 1 [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 100987. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100987.
- [10] Xiong L, Edwards CK 3rd, Zhou L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the

- current scientific literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17411-17441. DOI: 10.3390/ijms151017411.
- [11] Kanekura T. CD147/Basigin is involved in the development of malignant tumors and t-cell-mediated immunological disorders via regulation of glycolysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17344. DOI: 10.3390/ijms242417344.
- [12] Shin EY, Soung NK, Schwartz MA, et al. Altered endocytosis in cellular senescence[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101332. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101332.
- [13] Wang H, Ye J, Liu R, et al. Clinical significance of CD147 in children with inflammatory bowel disease[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7647181. DOI: 10.1155/2020/7647181.
- [14] 徐晗, 黄慧, 杨柳青. CD147 在儿童 Wilms 瘤中的表达及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(11): 1797-1800. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.11.013.
- Xu H, Huang H, Yang LQ. Expression and significance of CD147 in children with wilms tumor[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2023, 38(11): 1797-1800.
- [15] 刘曙光, 邹振宁, 马红梅, 等. CD147和PTEN在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理因素的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(19): 2638-2640. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.015.
- Liu SG, Zou ZN, Ma HM, et al. The expression of CD147 and PTEN in non small cell lung cancer and their correlation with clinical pathological factors[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2016, 45(19): 2638-2640.
- [16] Li F, Wang J, Yan YQ, et al. CD147 promotes breast cancer migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition via the MAPK/ERK signaling pathway[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1214. DOI: 10.1186/s12885-023-11724-2.
- [17] Maeda-Hori M, Kosugi T, Kojima H, et al. Plasma CD147 reflects histological features in patients with lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2014, 23(4): 342-352. DOI: 10.1177/0961203314520840.
- [18] Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, et al. Glioma cell extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) (CD147) stimulates production of membrane-type matrix metalloproteinases and activated gelatinase A in co-cultures with brain-derived fibroblasts[J]. *Cancer Lett*, 2000, 157(2): 177-184. DOI: 10.1016/s0304-3835(00)00485-7.
- [19] Zhang X, Tian T, Zhang X, et al. Elevated CD147 expression is associated with shorter overall survival in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 37673-37680. DOI: 10.18632/oncotarget.16948.
- [20] Jin J, Wang SJ, Cui J, et al. Hypo-phosphorylated CD147 promotes migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells and predicts a poor prognosis[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(4): 537-554. DOI: 10.1007/s13402-019-00444-0.
- [21] Barillari G, Melaiu O, Gargari M, et al. The multiple roles of CD147 in the development and progression of oral squamous cell carcinoma: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8336. DOI: 10.3390/ijms23158336.
- [22] Li R, Zhu X, Zhou P, et al. Generation of a high-affinity nanobody against CD147 for tumor targeting and therapeutic efficacy through conjugating doxorubicin[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 852700. DOI: 10.3389/fimmu.2022.852700.
- [23] Zhang N, Liu Z, Lai X, et al. Silencing of CD147 inhibits cell proliferation, migration, invasion, lipid metabolism dysregulation and promotes apoptosis in lung adenocarcinoma via blocking the Rap1 signaling pathway[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 253. DOI: 10.1186/s12931-023-02532-0.
- [24] 李泽颖, 徐海月, 聂春华, 等. CD147与前列腺癌关系的研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2020, 41(6): 446-448. DOI: 10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2020.06.023.
- Li ZH, Xu HY, Nie CH, et al. Research progress on the relationship between CD147 and prostate cancer[J]. *Journal of Jilin Medical University*, 2020, 41(6): 446-448.
- [25] Obchoei S, Sawanyawisuth K, Wongkham C, et al. Secreted cyclophilin A mediates G1/S phase transition of cholangiocarcinoma cells via CD147/ERK1/2 pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 849-859. DOI: 10.1007/s13277-014-2691-5.
- [26] Kendrick AA, Schafer J, Dzieciatkowska M, et al. CD147: a small molecule transporter ancillary protein at the crossroad of multiple hallmarks of cancer and metabolic reprogramming[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6742-6762. DOI: 10.18632/oncotarget.14272.
- [27] 喻悦, 王瑜亮, 张晓. 葡萄糖代谢重编程在胰腺癌耐药中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(4): 524-535, 572. DOI: 10.7655/NYDXBNS20231154.
- Yu Y, Wang YL, Zhang X. Research progress of glucose metabolic reprogramming in drug resistance of pancreatic cancer[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2024, 44(4): 524-535, 572.
- [28] 李金秋, 尚香玉, 严怡然, 等. CD147通过Akt/mTOR信号通路调控脂肪酸合成对子宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3): 261-267. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.03.008.
- Li JQ, Shang XY, Yan YR, et al. CD147 regulates the effects of fatty acid synthesis on the proliferation, invasion and migration of cervical cancer cells via the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *J Clin Exp Pathol*, 2024, 40(3): 261-267.
- [29] Nyalali AMK, Leonard AU, Xu Y, et al. CD147: an integral and potential molecule to abrogate hallmarks of cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1238051. DOI: 10.3389/fonc.2023.1238051.
- [30] Chen Y, Xu J, Wu X, et al. CD147 regulates antitumor CD8⁺ T-cell responses to facilitate tumor-immune escape[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 1995-2009. DOI: 10.1038/s41423-020-00570-y.
- [31] Tian L, Zhang Y, Chen Y, et al. EMMPRIN is an independent negative prognostic factor for patients with astrocytic glioma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58069. DOI: 10.1371/journal.pone.0058069.
- [32] Qi FZ, Su HS, Wang B, et al. Hypoxia-activated ADCC-enhanced humanized anti-CD147 antibody for liver cancer imaging and targeted therapy with improved selectivity[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(3): e512. DOI: 10.1002/mco.2.512.
- [33] Bakhtiyari M, Haji Aghasi A, Banihashemi S, et al. CD147 and cyclophilin A: a promising potential targeted therapy for COVID-19 and associated cancer progression and chemoresistance[J]. *Infect Agent Cancer*, 2023, 18(1): 20. DOI: 10.1186/s13027-023-00501-2.
- [34] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors

- in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
- [35] Dai JY, Dou KF, Wang CH, et al. The interaction of HAb18G/CD147 with integrin alpha6beta1 and its implications for the invasion potential of human hepatoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 337. DOI: 10.1186/1471-2407-9-337.
- [36] Lim ST, Mikolon D, Stupack DG, et al. FERM control of FAK function: implications for cancer therapy[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(15): 2306-2314. DOI: 10.4161/cc.6367.
- [37] Wu Z, Chen L, Zhang C, et al. miR-4319 inhibited retinoblastoma cells proliferation, migration, invasion and EMT progress via suppressing CD147 mediated MMPs expression[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(2): 269-277. DOI: 10.1007/s10735-020-09946-w.
- [38] Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 841-844. DOI: 10.1038/362841a0.
- [39] Yin H, Shao Y, Chen X. The effects of CD147 on the cell proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis in glioma[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(1): 129-136. DOI: 10.1007/s10072-016-2727-2.
- [40] D'Alessio A, Proietti G, Lama G, et al. Analysis of angiogenesis related factors in glioblastoma, peritumoral tissue and their derived cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78541-78556. DOI: 10.18632/oncotarget.12398.
- [41] Thompson CB, Vousden KH, Johnson RS, et al. A century of the Warburg effect[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(11): 1840-1843. DOI: 10.1038/s42255-023-00927-3.
- [42] Oudard S, Arvelo F, Miccoli L, et al. High glycolysis in gliomas despite low hexokinase transcription and activity correlated to chromosome 10 loss[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(6): 839-845. DOI: 10.1038/hjc.1996.446.
- [43] Liberti MV, Locasale JW. The warburg effect: how does it benefit cancer cells[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
- [44] Miranda-Gonçalves V, Honavar M, Pinheiro C, et al. Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(2): 172-188. DOI: 10.1093/neuonc/nos298.
- [45] Kirk P, Wilson MC, Heddle C, et al. CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 3896-3904. DOI: 10.1093/emboj/19.15.3896.
- [46] Wang N, Jiang X, Zhang S, et al. Structural basis of human monocarboxylate transporter 1 inhibition by anti-cancer drug candidates[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 370-383.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.043.
- [47] Voss DM, Spina R, Carter DL, et al. Disruption of the monocarboxylate transporter-4-basigin interaction inhibits the hypoxic response, proliferation, and tumor progression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4292. DOI: 10.1038/s41598-017-04612-w.
- [48] Wang Y, Zhang J, Li W, et al. Guideline conformity to the Stupp regimen in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme in China[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(33): 4571-4582. DOI: 10.2217/fon-2021-0435.
- [49] Luo GQ, Bai S, Hu Y, et al. CD147 protein expression and temozolomide resistance in glioma cells: an ex vivo and in vivo study[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(7): 160-164. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.26.
- [50] Bu X, Qu X, Guo K, et al. CD147 confers temozolomide resistance of glioma cells via the regulation of β -TrCP/Nrf2 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(12): 3013-3023. DOI: 10.7150/ijbs.60894.
- [51] Wang K, Chen X, Lin P, et al. CD147-K148me2-driven tumor cell-macrophage crosstalk provokes NSCLC immunosuppression via the CCL5/CCR5 Axis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(29): e2400611. DOI: 10.1002/adv.202400611.
- [52] Pan S, Su Y, Sun B, et al. Knockout of CD147 inhibits the proliferation, invasion, and drug resistance of human oral cancer CAL27 cells in Vitro and in Vivo[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 181: 378-389. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.102.
- [53] Guo N, Miao R, Gao X, et al. Shikonin inhibits proliferation and induces apoptosis in glioma cells via downregulation of CD147[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4335-4343. DOI: 10.3892/mmr.2019.10101.
- [54] Gao C, Yang B, Li Y, et al. Monocarboxylate transporter dependent mechanism is involved in proliferation, migration, and invasion of human glioblastoma cell lines via activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(10): e0312939. DOI: 10.1371/journal.pone.0312939.
- [55] Feng Y, Liu M, Xie P, et al. FBXO31 suppresses lipogenesis and tumor progression in glioma by promoting ubiquitination and degradation of CD147[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2022, 163: 106667. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2022.106667.
- [56] Yao C, Liu X, Tang Y, et al. Lipopolysaccharide induces inflammatory microglial activation through CD147-mediated matrix metalloproteinase expression[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(12): 35352-35365. DOI: 10.1007/s11356-022-24292-y.
- [57] Luan J, Zhao Y, Zhang Y, et al. CD147 blockade as a potential and novel treatment of graft rejection[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4593-4602. DOI: 10.3892/mmr.2017.7201.
- [58] 马亦林. 抗2019-nCoV的单克隆抗体作用机制及其制剂研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2021, 14(2): 91-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2021.02.003.
Ma YL. Research progress on action mechanism and preparation of monoclonal antibodies against 2019-nCoV[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2021, 14(2): 91-96.
- [59] Cho HJ, Jung HJ. Cyclophilin a inhibitors suppress proliferation and induce apoptosis of MKN45 gastric cancer stem-like cells by regulating CypA/CD147-mediated signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4734. DOI: 10.3390/ijms24054734.
- [60] 汪成, 单鸣, 牛瑞洁, 等. CD147在三阴性乳腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(1): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.01.01.
Wang C, Shan M, Niu RJ, et al. Expression of CD147 in triple-negative breast cancer and its association with the prognosis[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2017, 37(1): 55-59.

(收稿日期: 2024-07-15)

(本文编辑: 王影)