

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.06.011

MCT1、CD147、CD44 蛋白在非小细胞肺癌中的表达相关性及其意义

朱超男¹, 彭浩¹, 王平¹, 杨慧², 周建宏¹

(昆明医科大学附属昆华医院, 云南省第一人民医院 1. 胸心外科; 2. 病理科, 昆明 650032)

【摘要】目的:探讨单羧酸转运蛋白 1(Monocarboxylate transporters 1, MCT1)、CD147、CD44 蛋白在非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)表达相关性及其在 NSCLC 发生发展、预后中的意义。**方法:**取经病理确诊的 50 例 NSCLC 患者癌组织(肺癌组)、远癌组织(距肿瘤边缘大于 5 cm, 远癌组)和 21 例肺良性病变组织(对照组)。采用免疫组化方法检测 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达。**结果:**(1)肺癌组中 MCT1、CD147、CD44 蛋白的阳性表达均明显高于远癌组和对照组($P<0.05$);(2)MCT1 在肺癌细胞膜中表达与 CD147、CD44 蛋白表达($\chi^2=7.284, P=0.007$; $\chi^2=6.522, P=0.011$)均存在相关性;(3)MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达与 NSCLC 患者的性别、年龄、肿瘤大小、PTNM 分期均无关,但与肿瘤的组织类型($\chi^2=12.888, P=0.039$; $\chi^2=3.997, P=0.043$; $\chi^2=3.982, P=0.000$; $\chi^2=7.670, P=0.035$)、淋巴转移($\chi^2=13.406, P=0.021$; $\chi^2=13.406, P=0.021$; $\chi^2=11.809, P=0.039$; $\chi^2=12.493, P=0.000$)显著相关,另外 MCT1(细胞膜)蛋白表达还与肿瘤分化程度($\chi^2=7.135, P=0.013$)及吸烟史($\chi^2=6.623, P=0.010$)显著相关,CD44 与肿瘤的分化程度显著相关($\chi^2=5.486, P=0.000$)。**结论:**在 NSCLC 患者组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达均高于癌周组织及肺良性病变组织,统计结果显示 3 者在 NSCLC 细胞膜表达具有显著相关性。MCT1、CD147、CD44 可能参与肿瘤的发生、发展及远处淋巴结转移,它们可能作为检测 NSCLC 和预后评价指标。

【关键词】非小细胞肺癌;单羧酸转运蛋白 1;CD147;CD44;肿瘤细胞适应缺氧环境;免疫组化

【中国图书分类法分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-23

Correlation and significance of MCT1, CD147 and CD44 protein expressions in non-small cell lung cancer

ZHU Chaonan¹, PENG Hao¹, WANG Ping¹, Yang Hui², ZHOU Jianhong¹

(1. Department of Cardiothoracic Surgery; 2. Department of Pathology, the Affiliated Kunhua Hospital, Kunming Medical University, the First People's Hospital of Yunnan Province)

【Abstract】Objective: To analyze the correlation of monocarboxylate transporters 1 (MCT1), CD147 and CD44 protein expressions in non-small cell lung cancer (NSCLC) and to discuss their respective clinico-pathological value in the occurrence, development and prognosis of NSCLC. **Methods:** Fifty specimens of NSCLC tissues (pulmonary cancer group), peritumoral tissues (more than 5 cm far from the tumor margin, peritumoral group) and 21 specimens of benign pulmonary disease tissues (control group) were enrolled. The expressions of MCT1, CD147 and CD44 protein were detected by immunohistochemistry. **Results:** (1) The positive expression rates of MCT1, CD147 and CD44 protein in pulmonary cancer group were significantly higher than those in peritumoral group and control group ($P<0.05$); (2) Significant correlations between MCT1 expressions in the cell membrane and expressions of CD147 and CD44 were existed ($\chi^2=7.284, P=0.007$; $\chi^2=6.522, P=0.011$); (3) The expressions of MCT1, CD147 and CD44 protein in NSCLC were not correlated with the age, gender, site, tumor size and pTNM stage, but correlated significantly with the histological type ($\chi^2=12.888, P=0.039$; $\chi^2=3.997, P=0.043$; $\chi^2=3.982, P=0.000$; $\chi^2=7.670, P=0.035$) and lymph node metastasis ($\chi^2=13.406, P=0.021$; $\chi^2=13.406, P=0.021$; $\chi^2=11.809, P=0.039$; $\chi^2=12.493, P=0.000$). In addition, MCT1 expressions in the cell membrane were correlated significantly with the tumor differentiation degree ($\chi^2=7.135, P=0.013$) and smoking ($\chi^2=6.623, P=0.010$). CD44 was correlated significantly with the tumor differentiation degree ($\chi^2=5.486, P=0.000$). **Conclusions:** The expressions of MCT1, CD147 and CD44 protein in specimens of NSCLC are significantly higher than those in peritumoral tissues and benign pulmonary disease tissues. Statistics shows that significant correlations among expressions of MCT1, CD147 and CD44 protein in NSCLC cell membrane are existed. MCT1, CD147 and CD44 protein may participate in the occurrence, development and the distant lymph node metastasis of cancer, thus can be regarded as the evaluation index for NSCLC.

作者介绍:朱超男(1984-),男,硕士,

研究方向:胸心外科学。

通信作者:彭浩,男,教授, Email: phao9375@163.com。

基金项目:云南省卫生厅科技内设研究机构资助项目(编号:2011WS0005)。

tion index for NSCLS.

【Key words】non-small cell lung cancer; monocarboxylate transporters 1; CD147; CD44; adaptation of tumor cells to the anoxia environment; immunohistochemistry

肿瘤细胞的反巴士德效应会导致产生大量的乳酸、丙酮酸等酸性物质,这将使得肿瘤细胞的内环境酸化,抑制肿瘤细胞的生长^[1]。单羧酸转运蛋白家族(Monocarboxylate transporters, MCTs)在外排乳酸起着很重要的作用^[2]。其中单羧酸转运蛋白1(Monocarboxylate transporters 1, MCT1)作为一种跨膜转运蛋白,存在于很多肿瘤细胞中。主要参与乳酸及其它单羧酸的跨膜转运,特别是对乳酸有较高的亲和力。目前对于 MCT1、CD147、CD44 在非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的相关性研究均无详细的报道,本研究主要采取免疫组化方法对 50 例 NSCLC 患者癌组织、远癌组织和 21 例肺良性病变组织进行 MCT1、CD147、CD44 蛋白的检测,并通过实验数据探讨在 NSCLC 中表达的相关性及其指导临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 6 月–2011 年 7 月在云南省第一人民医院胸心外科接受诊断和治疗、资料完整、术前未接受任何放疗、化疗的经术后病理确诊为 NSCLC 50 例患者为研究对象,其中男性 35 例,女性 15 例,年龄 34~78 岁,平均年龄(57 ± 11)岁。对照组采用同一患者的远癌组织(距肿瘤边缘大于 5 cm)和 21 例肺良性病变组织,其中结核 8 例、炎性假瘤 6 例、硬化性血管瘤 2 例、正常肺组织 5 例。采用免疫组化染色方法对 50 例肺癌组织、肿瘤周边组织,7 例肺良性变组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达情况进行分析。

兔抗人 MCT1 一抗(工作浓度 1:200,香港 ABCAM 公司 ab85021)、鼠抗人 CD147 一抗(工作浓度 1:100,香港 ABCAM 公司 ab78106)、兔抗人 CD44 一抗(工作浓度 1:100,香港 ABCAM 公司 ab85021)、即用型快速免疫组化 MaxvisionTM 试剂盒(鼠/兔)(福州迈新生物技术开发公司)。

1.2 方法

50 例 NSCLC 组织、远癌组织、21 例肺良性病变组织和术中所取的淋巴结均行 3 μ m 连续切片,分别作免疫组织化学染色。兔抗人 MCT1 多克隆抗体(工作浓度 1:200, ABCAM 公司 ab85021)、鼠抗人 CD147 单克隆抗体(工作浓度 1:100, ABCAM 公司 ab78106)、兔抗人 CD44 一抗(工作浓度 1:100, 香港 ABCAM 公司 ab85021)、按即用型快速免疫组化 MaxvisionTM 试剂盒(鼠/兔)(福州迈新生物技术开发公司)说明书步骤进行。

免疫组化染色步骤:

(1)石蜡切片脱蜡和水化后,用 PBS 冲洗 3 次,每次 3 min; (2)根据每一种抗体的要求,对组织抗原进行 pH6.0 枸橼酸(缓冲液)的修复; (3)如果有必要(内源性过氧化物酶含量高的组织),每张切片加 1 滴或 50 μ l 3%过氧化氢,室温下

孵育 10 min,以阻断内源性过氧化物酶的活性。PBS 冲洗 3 次,每次 3 min,除去 PBS 液; (4)每张切片加 1 滴或 50 μ l 的第一抗体(用户自选),室温下孵育 60 min 或 4 $^{\circ}$ C 过夜,建议参见每种抗体的说明书; (5)PBS 冲洗 3 次,每次 3~5 min。除去 PBS 液,每张切片加 1 滴或 50 μ l 即用型 MaxvisionTM 试剂,室温下孵育 15~30 min。PBS 冲洗 3 次,每次 3~5 min; (6)除去 PBS 液,每张滴加 2 滴或 100 μ l 配置好的 DAB 显色液(在小试管中先加入试剂 A 1 ml,再按试剂 B、C 的顺序加入试剂各 1 滴或 50 μ l,混匀即成 1 ml 的 DAB 显色液),根据颜色的发展情况掌握染色时间,一般在室温下染色时间约 3~10 min 或显微镜下观察 3~5 min,染色结果为棕色; (7)自来水冲洗,苏木素复染, PBS 或自来水冲洗返蓝,后经过梯度酒精脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶封固。

阳性结果判断:以细胞中有棕黄色颗粒且染色强度高于背景非特异性着色为阳性细胞。每例切片至少计数 10 个 400 倍视野,阳性细胞 5%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >76% 为 4 分。按染色强度计分浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。以两者相加所得总分进行判定, 1~2 分位(-), 2~3 分为(+), 4~5 分为(++), 6~7 分为(+++)(说明:在做免疫组化统计分析时将 ≤ 3 分为阴性; >3 分为阳性)。

1.3 统计学方法

所有数据建立 EXCEL 数据库,应用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。均数比较采用 t 检验及单位素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化实验

具体内容详见图 1~12。

2.2 免疫组化显示 MCT1、CD147、CD44 蛋白在组织中的表达规律

MCT1 表达于增生的纤维性间质及血管平滑肌,部分癌组织有表达,间质及鳞癌表达较强,癌旁组织无表达或弱表达,正常淋巴组织中等强度表达。CD147 表达于肺癌肿瘤与巨噬细胞、部分增生的纤维间质细胞,癌旁组织无表达或者是细胞弱表达,淋巴组织表达于淋巴滤泡生发中心及窦组织细胞,少量窦周淋巴细胞。CD44 表达于巨噬细胞、部分纤维组织、淋巴细胞有表达,部分癌组织有表达,癌旁组织呈弱强阳性表达,正常组织弱阳性,部分转移淋巴结强阳性表达,生发中心阴性或弱阳性表达。经实验发现 MCT1、CD147、CD44 在 NSCLC 组织中的表达位点均特异性的表达于肺癌细胞的细胞膜上,呈棕黄色颗粒(图 1、5、9)。NSCLC 组织、癌旁及肺良性病变组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达, MCT1、CD147、CD44 均表达于肺癌细胞,纤维性间质、癌旁及良性肿瘤无表达或是弱表达,淋巴组织中中等~强阳性表达,结果显示, NSCLC 组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达量明显高于癌旁及肺良性病变组织,具有明显的差异性(表 1、2)。

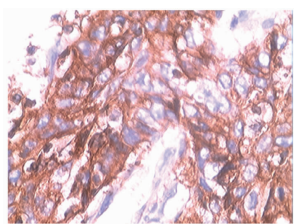


图 1 MCT1 在 NSCLC 组织中的表达 (400 ×)

Fig.1 Expression of MCT1 in NSCLC tissues (400 ×)

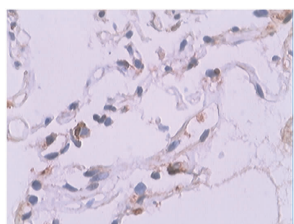


图 2 MCT1 在 NSCLC 癌旁组织中的表达 (400 ×)

Fig.2 Expression of MCT1 in peritumoral tissues (400 ×)

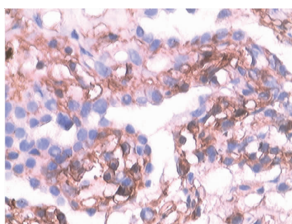


图 3 MCT1 在肺良性病变组织中的表达 (400 ×)

Fig.3 Expression of MCT1 in benign pulmonary disease tissues (400 ×)

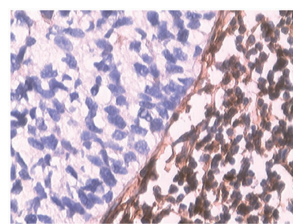


图 4 MCT1 在转移淋巴结组织中的表达 (400 ×)

Fig.4 Expression of MCT1 in metastasized lymph node tissues (400 ×)

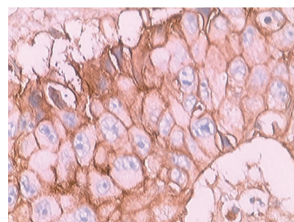


图 5 CD147 在 NSCLC 组织中的表达 (400 ×)

Fig.5 Expression of CD147 in NSCLC tissues (400 ×)

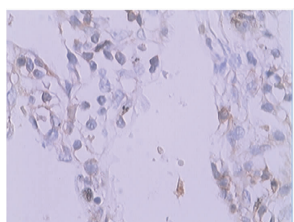


图 6 CD147 在 NSCLC 癌旁组织中的表达 (400 ×)

Fig.6 Expression of CD147 in peritumoral tissues (400 ×)

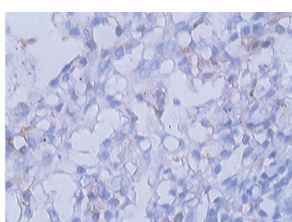


图 7 CD147 在肺良性病变组织中的表达 (400 ×)

Fig.7 Expression of CD147 in benign pulmonary disease tissues (400 ×)

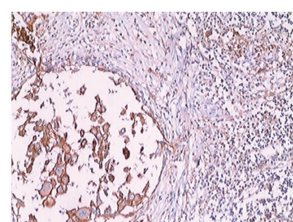


图 8 CD147 在转移淋巴结组织中的表达 (400 ×)

Fig.8 Expression of CD147 in metastasized lymph node tissues (400 ×)

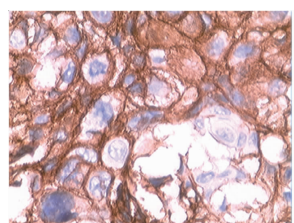


图 9 CD44 在 NSCLC 组织中的表达 (400 ×)

Fig.9 Expression of CD44 in NSCLC tissues (400 ×)

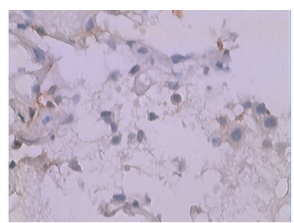


图 10 CD44 在 NSCLC 癌旁组织中的表达 (400 ×)

Fig.10 Expression of CD44 in peritumoral tissues (400 ×)

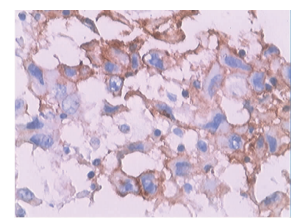


图 11 CD44 在肺良性病变组织中的表达 (400 ×)

Fig.11 Expression of CD44 in benign pulmonary disease tissues (400 ×)

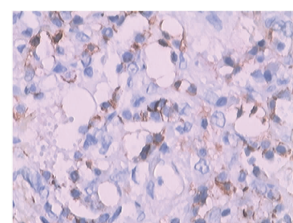


图 12 CD44 在转移淋巴结组织中的表达 (400 ×)

Fig.12 Expression of CD44 in metastasized lymph node tissues (400 ×)

3 讨论

肿瘤细胞是生长在一种相对缺氧的环境,对缺氧环境的适应性是其重要的生物学特性。糖酵解过程中必然产生乳酸,如果要维持细胞内的糖酵解状态,乳酸必须被转运出细胞外。如果乳酸的外运和生成不能同步,乳酸就会在细胞内堆积,从而引起细胞内的 pH 值下降,导致肿瘤细胞内酸化和细胞凋亡。MCTs 尤其是 MCT1 表达于多种肿瘤细胞的细胞膜,例如乳腺癌、卵巢癌、直肠癌等,它在转运乳酸过程中起着重要作用^[9]。研究发现 MCT1 的表达必须依靠细胞膜上的 CD44、CD147 的引导,才能

进入胞膜正确表达位点,使乳酸通道跨过细胞膜正确构建并行使转运功能^[4,5]。在黑色素瘤细胞系,乳腺癌,肝癌等细胞系^[6]体外研究证明,使用 CD147 抗体能够显著抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。同时 CD147 的表达同样取决于 MCT1 的表达^[7]。CD44 作为一种粘附分子,参与恶性肿瘤的发生、发展和肿瘤的免疫逃逸。在肾细胞癌^[9]和口腔癌^[10]等恶性肿瘤中 CD44 蛋白表达阳性的细胞比阴性的细胞有更强的侵袭转移能力。说明 CD44 在肿瘤侵袭转移方面起到重要作用。在乳腺癌中发现 CD44 表达于肿瘤细胞膜,同时其表达将影响 MCT1 在肿瘤细胞膜的定位及功能。

本研究采用免疫组化方法对 50 例经病理确诊

表 1 肺癌患者 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达与非小细胞肺癌的人口学与行为学的相关性分析

Tab.1 Correlation between MCT1,CD147 and CD44 protein expressions and demography and ethology in patients with NSCLC

临床病理参数		例数 (n)	MCT1 (细胞膜)		χ^2 值	P值	MCT1 (细胞质)		χ^2 值	P 值	CD147		χ^2 值	P 值	CD44		χ^2 值	P 值
			阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性		
			性别	男	35	17	18	2.068	0.150	17	18	1.384	0.239	28	7	0.272	0.602	8
	女	15	4	11			10	5			11	4			2	13		
年龄	<60	29	11	18	0.469	0.493	16	13	0.038	0.845	22	7	0.184	0.668	6	23	0.021	0.886
(岁)	≥60	21	10	11			11	10			17	4			4	17		
吸烟史	有	30	17	13	6.623	0.010	14	16	1.624	0.203	22	8	0.292	0.589	8	22	2.083	0.149
	无	20	4	16			13	7			16	4			2	18		

表 2 肺癌患者 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达与非小细胞肺癌的临床病理指标

Tab.2 Correlation between MCT1,CD147 and CD44 protein expressions and clinical pathological indicators in NSCLC tissues

临床病理参数		例 数 (<i>n</i>)	MCT1		χ^2 值	<i>P</i> 值	MCT1		χ^2 值	<i>P</i> 值	CD147		χ^2 值	<i>P</i> 值	CD44		χ^2 值	<i>P</i> 值
			(细胞膜)				(细胞间质)											
			阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性		
组织	肺癌组织	50	27	23	9.560	0.002	28	22	0.008	0.929	39	11	15.567	0.000	19	31	4.889	0.027
	正常肺组织	21	3	18			12	9			6	15			0	21		
部位	肺癌组织	50	27	23	33.532	0.000	28	22	35.406	0.000	39	11	63.934	0.000	10	40	8.274	0.000
	癌周组织	50	1	49			1	49			0	50			1	49		
肿瘤分化程度	中~低	27	15	12	7.135	0.013	18	9	0.727	1.000	23	4	0.878	0.118	11	16	5.486	0.000
	高	15	2	13			8	7			11	4			1	14		
淋巴结转移	有	25	16	9	13.406	0.021	16	9	13.406	0.021	(有 24)	8	11.809	0.039	(有 24)	10	12.493	0.000
											16				14			
	无	16	1	15			1	15			(无 13)	12			(无 31)	1		
											1				30			
肿瘤大小	≤3	22	10	12	1.182	0.554	11	11	0.170	0.918	17	5	1.746	0.418	1	21	6.534	0.038
	>3																	
	≤5	16	5	11			9	7			14	2			6	10		
	>5	12	6	6			6	6			8	4			3	9		
类型	鳞癌	16	4	2	12.888	0.039	9	7	3.997	0.043	15	1	3.982	0.000	13	3	7.670	0.035
	腺癌	31	10	21			18	13			21	20			12	19		
分期	I	23	11	12	0.916	0.632	13	10	0.534	0.766	18	5	0.562	0.755	5	18	0.102	0.950
	II	10	3	7			6	4			7	3			2	8		
	III+IV	17	7	10			8	9			14	3			3	14		

的 NSCLC 患者癌组织、远癌组织和 21 例肺良性病变组织 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达进行分析。结果显示,在 NSCLC 组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达明显高于远癌组织和肺良性病变组织,MCT1、CD147、CD44 蛋白表达量均与性别、年龄、肿瘤大小、术后病理分期无关 ($P>0.05$)。但是均与肿瘤的组织类型和淋巴结转移显著相关 ($P<0.05$),且 MCT1、CD44 与肿瘤的分化程度显著相关,即与肿瘤的组织类型有关,本研究及统计结果显示在转移淋巴结中表达显著增高,分化程度越低 MCT1 与 CD44 表达越强。表明在 NSCLC 组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达增高提示肿瘤恶性程度增加、较易发生肿瘤转移,且预后不良。且 MCT1 与 CD147、CD44 蛋白表达在 NSCLC 细胞膜表达具有相关性 ($P<0.05$),见表 3。本实验通过免疫组化染色的方法,在显微镜下观察发现 3 者在细胞膜的分布相对一致,在细

表 3 MCT1(细胞膜)、MCT1(细胞间质) 与 CD147 蛋白表达相关性

Tab.3 Correlation between MCT1 (in the cell membrane surface),MCT1 (in the intercellular substance)and CD147 protein expression in NSCLC tissues

		例数(<i>n</i>)	MCT1 (细胞膜)		χ^2 值	<i>P</i> 值	MCT1 (细胞间质)		χ^2 值	<i>P</i> 值
			阳性	阴性			阳性	阴性		
CD147	阳性	39	25	14	7.284	0.007	20	19	1.601	0.206
	阴性	11	2	9			8	3		
	合计	50	27	23	<i>r</i> =0.382		28	22	<i>r</i> =-0.179	

表 4 MCT1(细胞膜)、MCT1(细胞间质) 与 CD44 蛋白表达相关性

Tab.4 Correlation between MCT1 (in the cell membrane surface),MCT1 (in the intercellular substance)and CD44 protein expression in NSCLC tissues

		例数(<i>n</i>)	MCT1(细胞膜)		χ^2 值	<i>P</i> 值	MCT1(细胞间质)		χ^2 值	<i>P</i> 值
			阳性	阴性			阳性	阴性		
CD44	阳性	10	9	1	6.522	0.011	4	6	1.299	0.254
	阴性	40	18	22			24	16		
	合计	50	27	23	<i>r</i> =0.361		28	22	<i>r</i> =-0.161	

胞膜 MCT1 浓集的标本同样出现 CD147、CD44 高表达,这种分布一致性是由于他们之间的特异性结合而并非简单的共享细胞膜表达点,在细胞膜上 CD147 及 CD44 以其 C 末端与 2 个 MCT1 连接形成复合体^[11],保证定位正确并提高乳酸转运效率。在本实验中发现有些病例 MCT1 表达阳性的组织,但是 CD147 与 CD44 表达为阴性,表明 MCT1 在肿瘤细胞膜表达可能并非依赖于单一的调节蛋白。通过 MCT1、CD147、CD44 途径肿瘤细胞能够适应缺氧环境,在微环境乳酸增加的情况下瘤周细胞毒性 T 细胞的功能被阻断^[12],从而使未被抑制的肿瘤细胞生长,有利于肿瘤细胞的增值和分化等,增强肿瘤的侵袭性有利于转移,使得预后不良。本实验有助于提高对 MCT1 在 NSCLC 的表达、调节及功能的认识。MCT1、CD147、CD44 可能成为检测 NSCLC 恶性程度及淋巴转移和评估预后的重要分子指标,同时将会成为一个新的治疗 NSCLC 靶点。

参 考 文 献

- [1] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]? Nature Reviews Cancer, 2004, 4(11): 891-899.
- [2] Andrew P H, David M, Mitthias A H. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond[J]. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 2004, 447(5): 619-628.
- [3] Pinheiro C, Reis R M, Ricardo S, et al. Expression of monocarboxylate transporters 1, 2, and 4 in human tumours and their association with CD147 and CD44[J]. J Biomed Biotechnol, 2010. [Epub ahead of

print]doi: 10.1155/2010/427694.

- [4] Slomiany M G, Grass G D, Robertson A D, et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate lactate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells[J]. Cancer Research, 2009, 69(4): 1293-1301.
- [5] Kirk P, Wilson M C, 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.
- [6] Huet E, Vauée B, Szul D, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 promotes myofibroblast differentiation by inducing-smooth muscle actin expression and collagen gel contraction: implications in tissue remodeling[J]. FASEB J, 2008, 22(4): 1144-1154.
- [7] Gallagher S M, Castorino J J, Wang D, et al. Monocarboxylate transporter 4 regulates maturation and trafficking of CD147 to the plasma membrane in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231[J]. Cancer Research, 2007, 67(9): 4182-4189.
- [8] Cichy J, Kulig P, Pure E, et al. Regulation of the release and function of tumor cell-derived soluble CD44[J]. Biochim Acta, 2005, 1745(1): 59-64.
- [9] Lim S D, Young A N, Paner G P, et al. Prognostic role of CD44 cell adhesion molecule expression in primary and metastatic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 125 cases[J]. Virchows Arch, 2008, 452(1): 49-55.
- [10] Kosunen A, Pirinen R, Ropponen K, et al. CD44 expression and its relationship with MMP-9, clinicopathological factors and survival in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2007, 43(1): 51-59.
- [11] Lacono K T, Brown A L, Greene M I, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology[J]. Exp Mol Pathol, 2007, 83(3): 283-295.
- [12] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell derived lactic acid on human T cells[J]. Blood, 2007, 109(9): 3812-3829.

(责任编辑: 关蕴良)