

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.005

## CD147 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及临床意义

刘敏<sup>1,2</sup>,毛向明<sup>1</sup>,薛义军<sup>2</sup>,邹晓峰<sup>2</sup>,袁源湖<sup>2</sup>,肖日海<sup>2</sup>,张国玺<sup>2</sup>,伍耿青<sup>2</sup>,王晓宁<sup>2</sup>

(1.南方医科大学附属南方医院泌尿外科,广州 510515;2.赣南医学院

第一附属医院泌尿外科,江西赣州 331000)

**摘要:**目的 探讨细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 CD147 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系。方法 应用 RT-PCR 和 Western blot 法检测 CD147 mRNA 和蛋白在 20 例膀胱尿路上皮癌和对应的癌旁组织中的表达情况;应用组织芯片技术和免疫组织化学方法,检测 CD147 在 108 例膀胱尿路上皮癌和 20 例正常膀胱黏膜组织中的表达状况,分析 CD147 与膀胱尿路上皮癌患者的临床病理学特征及其与预后的关系。结果 CD147 mRNA 和蛋白在 20 例膀胱尿路上皮癌组织中的表达水平明显高于相应的癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。免疫组织化学检测发现,20 例正常膀胱黏膜组织中 CD147 无表达或呈弱阳性表达,108 例膀胱尿路上皮癌组织中 CD147 阳性表达率为 73.1%。CD147 表达与膀胱尿路上皮癌患者临床分期、病理分级、肿瘤大小和淋巴结转移密切相关( $P < 0.05$ ),而与患者的年龄、性别以及肿瘤数目无关( $P > 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明,高表达 CD147 的膀胱尿路上皮癌患者的总体生存时间明显短于 CD147 低表达患者,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。单因素分析结果表明,肿瘤临床分期、病理分级、淋巴结转移、肿瘤大小和 CD147 表达是影响膀胱尿路上皮癌患者预后的重要因素( $P < 0.05$ )。COX 多因素生存分析结果表明,肿瘤临床分期、病理分级、淋巴结转移和 CD147 表达是影响膀胱尿路上皮癌患者预后的独立因素( $P < 0.05$ )。结论 CD147 在膀胱尿路上皮癌中高表达,可能与膀胱尿路上皮癌的进展有关,其表达状态是膀胱尿路上皮癌患者预后的独立因素。

**关键词:**膀胱肿瘤;CD147;组织芯片

中图分类号:R737

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)34-4574-05

Expression and clinical significance of extracellular matrix metalloproteinase inducer molecule CD147  
in bladder urothelial carcinoma tissue

Liu Min<sup>1,2</sup>, Mao Xiangming<sup>1</sup>, Xue Yijun<sup>2</sup>, Zou Xiaofeng<sup>2</sup>, Yuan Yuanhu<sup>2</sup>, Xiao Rihai<sup>2</sup>,  
Zhang Guoxi<sup>2</sup>, Wu Genqing<sup>2</sup>, Wang Xiaoning<sup>2</sup>

(1. Department of Urology, Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China;

2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 331000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer CD147 in patients with bladder urothelial carcinoma and its relationship with clinicopathologic features and prognosis. **Methods** RT-PCR and Western blot were used to evaluate the mRNA and protein expression of CD147 in cancer tissues and corresponding paracancerous tissues from 20 patients with bladder urothelial carcinoma; tissue microarray containing specimens from 108 patients with bladder urothelial carcinoma and 20 normal controls was constructed and immunohistochemistry was applied to examine the expression of CD147, and the correlations between CD147 and clinicopathological characteristics and prognosis were also analyzed. **Results** Expression level of CD147 mRNA and protein in cancer tissues from 20 bladder urothelial carcinoma patients was significantly higher than that of corresponding adjacent tissues ( $P < 0.01$ ). Immunohistochemical detection showed normal bladder urothelium from 20 control cases were either no or weak protein expression of CD147, positive expression rate of CD147 in 108 cases of bladder urothelial carcinoma was 73.1%. the CD147 expression level had positive correlation with lymph nodes metastasis, histological grade, tumor stage and tumor size of patients with bladder urothelial carcinoma ( $P < 0.05$ ) and had no relationship with age, sex, the number of tumor ( $P > 0.05$ ). Kaplan-Meier survival curves analysis showed that the survival time of patients with bladder urothelial carcinoma whose expression of CD147 were high was significant lower than that of patients with bladder urothelial carcinoma whose expression of CD147 were low ( $P < 0.01$ ). Univariate analysis showed that histological grade, tumor stage, lymph node metastasis, tumor size and CD147 expression were all positively correlated with a poor prognosis ( $P < 0.05$ ). Cox-multivariate analysis revealed that histological grade, tumor stage, lymph node metastasis, and CD147 expression level were independent predictors of an unfavorable prognosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High expression of CD147 in bladder urothelial carcinoma may be correlate with the its progress and its expression state is an independent prognosis factor.

**Key words:** urinary bladder neoplasms; CD147; tissue microarray

目前,临床上用于评估膀胱尿路上皮癌患者预后的分子标记物不多。以往的研究结果表明基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在恶性肿瘤的浸润和转移等方面发挥

着关键作用。CD147 被称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子,该蛋白能够刺激与肿瘤相关的基质成纤维细胞或内皮细胞分泌产生 MMPs,从而促进恶性肿瘤的进展<sup>[1-2]</sup>。到目前为止,尽

管文献中已有关于 CD147 与膀胱尿路上皮癌患者关系的研究报道<sup>[3-4]</sup>,但研究结果不尽一致,而且就 CD147 是否可以作为预测该肿瘤预后的分子标记物仍不明确。本研究采用组织芯片技术和免疫组织化学方法,检测 108 例膀胱尿路上皮癌患者中 CD147 的表达状况,探讨 CD147 与膀胱尿路上皮癌患者的临床病理特征及其与预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集赣南医学院第一附属医院 2011 年 9 月至 2013 年 7 月接受手术治疗的 121 例膀胱尿路上皮癌患者的石蜡标本。纳入标准:(1)无其他部位的原发肿瘤;(2)术前均未接受过放射治疗和化疗(包括膀胱灌注);(3)具有明确的死亡原因;(4)临床资料、病理资料和随访资料完整。所有病例均经组织学检查明确确诊为膀胱尿路上皮癌。在组织芯片制作过程中,13 例患者的标本丢失,故实际有 108 例患者纳入本研究。108 例患者中男 91 例,女 17 例;年龄 31~82 岁,中位年龄 58.1 岁。临床分期按国际抗癌联盟(UICC)-TNM 标准:浅表性癌( $T_a \sim T_1$ )38 例,浸润性癌( $T_2 \sim T_4$ )70 例;肿瘤病理分级按 WHO 标准: $G_1$  15 例, $G_2$  36 例, $G_3$  57 例;肿瘤数目:单发 74 例,多发 34 例;肿瘤大小: $<3$  cm 47 例, $\geq 3$  cm 61 例;经尿道膀胱肿瘤电切术 35 例,膀胱部分切除术 30 例,膀胱全切除术 43 例。另取 20 例正常膀胱黏膜组织作为对照分析,所有标本均经 10% 甲醛溶液固定及石蜡包埋。另收集赣南医学院第一附属医院 2011 年 9 月至 2013 年 7 月手术切除的新鲜膀胱尿路上皮癌患者 20 例的组织标本及对应的癌旁组织,患者均经病理证实为膀胱尿路上皮癌。患者男 14 例,女 6 例;年龄 36~75 岁,中位年龄 55.3 岁。UICC-TNM 临床分期: $T_a \sim T_1$  12 例, $T_2 \sim T_4$  8 例;WHO 病理分级: $G_1$  7 例, $G_2$  10 例, $G_3$  3 例。每例分别取癌组织和癌旁组织(距离癌组织 5 cm 以外,经病理诊断证实无癌细胞浸润),所有标本获取后均迅速置于液氮中快速冷冻,后转至  $-80$  °C 冰箱内保存,用于 RT-PCR 和 Western blot 检测。该研究获得赣南医学院第一附属医院医学伦理委员会的批准及所有患者的知情同意。

**1.2 主要试剂与仪器** 兔抗人 CD147 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;TRIzol 试剂、转录酶、Taq 酶、cDNA 合成试剂盒、PCR 试剂盒及引物等均购自上海生工生物工程技术有限公司;免疫组织化学 SP 试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;蛋白定量试剂盒及化学发光检测试剂盒购自美国 Pierce 公司;石蜡切片机购自德国 Leica 公司;组织微阵列仪购自 Beecher 公司;GeneAmp PCR System 9700 扩增仪购自美国 PE 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 临床病理及随访资料的收集** 回顾性收集了所有患者的性别和年龄等一般人口学资料,以及肿瘤的大小、数目、病理分级、临床分期、淋巴结转移情况和生存时间等资料。生存时间以月计算,对于死亡患者,生存时间为手术日至死亡之日的天数;对于生存患者,生存时间为手术日至最后一次随访时间。随访采用电话随访和信访等方式。

**1.3.2 RT-PCR 方法** TRIzol 法提取总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 纯度,选择吸光度值 1.8~2.0 之间的 RNA 样本,反转录成 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。CD147 基因上游引物序列:5'-GCA CCA GCA CCT CAG CCA CGA-3',下游引物序列:5'-CTC CTG CGT CTT CCT CCC CGA GC-3'。以 GAPDH 作为内参照,GAPDH 上游引物序列:5'-GGA AGG TGA AGG TCG GAG TA-3',下游引物序列:5'-

CCT GGA AGA TGG TGA TGG G-3'。PCR 反应条件如下:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,56 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 30 个循环;最后 72 °C 延伸 5 min。PCR 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,以 CD147/GAPDH 条带灰度值的比值表示 CD147 mRNA 的相对表达量。

**1.3.3 Western blot 方法** RIPA 组织裂解液提取总蛋白,BCA 法检测蛋白浓度,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白质,半干法电转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,5% 脱脂奶粉 37 °C 封闭 2 h,加入兔抗人 CD147 多克隆抗体(1:500 稀释),4 °C 孵育过夜,次日用 TBST 洗涤 3 次,加入过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:5000 稀释),37 °C 孵育 2 h,TBST 溶液洗膜 3 次,化学发光法显色,以 CD147/GAPDH 条带积分光密度值的比值表示 CD147 蛋白的相对表达量。

**1.3.4 组织芯片的构建** 采用美国 Beecher 公司的组织阵列仪制作组织芯片,具体构建过程按文献[5]所描述的方法进行。

**1.3.5 CD147 免疫组织化学染色** 采用 SP 免疫组织化学染色法检测 CD147 蛋白的表达,DAB 显色,具体操作按说明书进行。CD147 多克隆抗体工作浓度为 1:100,一抗用 PBS 代替作为阴性对照,已知的阳性切片作为阳性对照。

**1.3.6 免疫组织化学染色结果判定** 由 2 位事先不知临床及随访资料的病理科医师读片 2 次以上,出现判断结果不一致时,共同讨论决定。CD147 以肿瘤细胞质或细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性,根据 Reimers 等<sup>[6]</sup> 研究报道,高倍视野( $\times 400$ )下,每张切片观察 5 个视野,计数 200 个肿瘤细胞,依据 CD147 反应阳性细胞显色强度及范围进行评价:(1)阴性(-):无阳性细胞染色;(2)低表达(+):显色浅或染色略深的细胞数小于或等于 30%;(3)中度表达(++):染色略深的细胞数大于 30% 或显色深的细胞数小于或等于 50%;(4)高表达(+++):显色深的细胞数大于 50%。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。RT-PCR 和 Western blot 的各项数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本均数比较采用独立样本  $t$  检验。CD147 表达与临床病理特征间关系应用  $\chi^2$  检验。生存分析中,将在随访期内死于膀胱尿路上皮癌的病例视为完全病例,死于与膀胱尿路上皮癌无关的原因、失访或到随访结束时仍然存活的病例视为删失病例,应用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析,其差异应用 Log-rank 检验。应用 COX 比例风险模型进行多因素生存分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 RT-PCR 结果** 20 例膀胱尿路上皮癌组织中,CD147 mRNA 相对表达量为  $0.967 \pm 0.133$ ;对应癌旁组织中,CD147 相对表达量为  $0.223 \pm 0.096$ ,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 1。

**2.2 Western blot 结果** 20 例膀胱尿路上皮癌组织中,CD147 蛋白相对表达量为  $0.766 \pm 0.103$ ;对应癌旁组织中,CD147 蛋白相对表达量为  $0.165 \pm 0.055$ ,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 2。

## 2.3 免疫组织化学结果

**2.3.1 CD147 蛋白的表达** CD147 蛋白主要定位在肿瘤细胞的细胞膜和细胞质中,肿瘤间质和细胞核未见染色,见图 3。108 例膀胱尿路上皮癌组织中,29 例(26.9%)为 CD147 阴性表达,27 例(25.0%)为低表达,36 例(33.3%)为中度表达,16 例(14.8%)为高表达,即 CD147 蛋白阳性表达率为 73.1%

(79/108)。20 例正常膀胱黏膜组织中,19 例为 CD147 阴性表达,1 例为 CD147 弱阳性表达。见图 3。

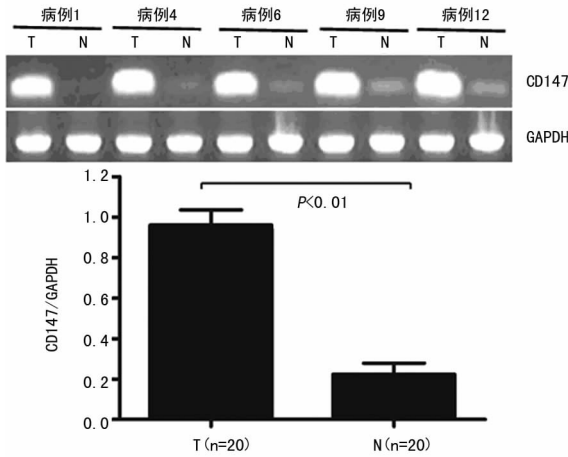


图 1 RT-PCR 检测 CD147 mRNA 在膀胱尿路上皮癌组织和癌旁组织中的表达

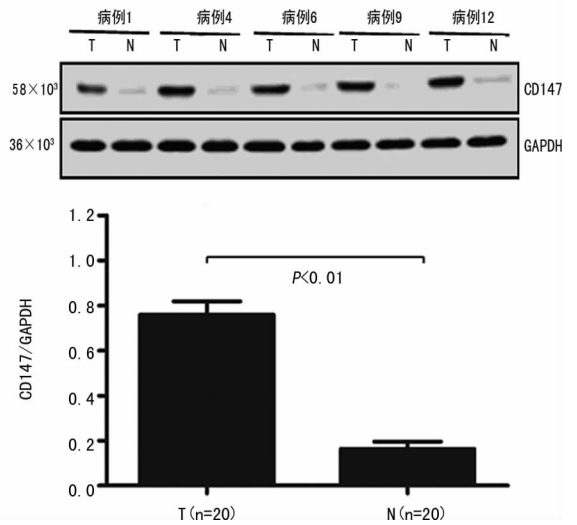


图 2 Western blot 检测 CD147 蛋白在膀胱尿路上皮癌组织和癌旁组织中的表达

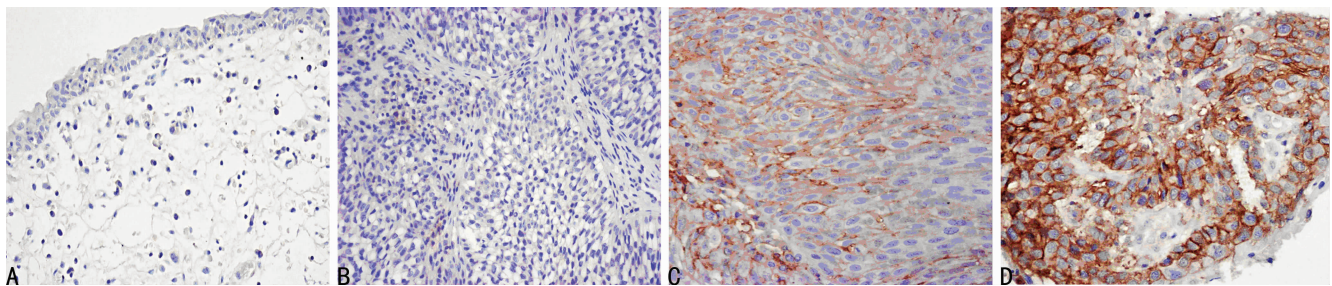


图 3 CD147 在正常膀胱黏膜和膀胱尿路上皮癌组织中的表达 (免疫组织化学染色 100,200×)

**2.3.2 CD147 表达与临床病理特征的关系** CD147 表达与膀胱尿路上皮癌患者的性别、年龄以及肿瘤数目无关 ( $P > 0.05$ ),而与肿瘤细胞临床分期 ( $P = 0.003$ )、病理分级 ( $P = 0.011$ )、淋巴结转移 ( $P < 0.001$ )和肿瘤大小 ( $P = 0.024$ )有关,见表 1。

表 1 108 例膀胱尿路上皮癌临床病理参数与 CD147 表达水平的关系 (n)

项目	n	CD147				P
		阴性	低表达	中度表达	高表达	
年龄(岁)						0.583
≤58	61	15	9	16	7	
>58	47	14	18	20	9	
性别						0.775
男	91	22	23	31	15	
女	17	7	4	5	1	
肿瘤分期						0.003
T <sub>a</sub> ~T <sub>1</sub>	38	18	10	8	2	
T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub>	70	11	17	28	14	
病理分级						0.011
I 级	15	8	5	2	0	
II 级	36	13	9	10	4	
III 级	57	8	13	24	12	

续表 1 108 例膀胱尿路上皮癌临床病理参数与 CD147 表达水平的关系 (n)

项目	n	CD147				P
		阴性	低表达	中度表达	高表达	
淋巴结转移						<0.01
无	87	27	24	29	7	
有	21	2	3	7	9	
肿瘤大小(cm)						0.024
<3	47	19	12	12	4	
≥3	61	10	15	24	12	
肿瘤数量						0.190
单发	74	24	19	21	10	
多发	34	5	8	15	6	

**2.4 CD147 与患者预后的关系**

**2.4.1 生存时间** 本组随访时间为 11~86 个月,中位随访时间 62.7 个月,失访 8 例,随访率 92.6%,总体 5 年生存率为 59%,见图 4。CD147 中度或高表达者总体 5 年生存率为 36%,CD147 阴性或低表达者总体 5 年生存率为 80%。CD147 中度或高表达者术后生存时间明显低于 CD147 阴性或低表达者,差异有统计学意义 (Log-rank = 24.130,  $P < 0.01$ )。见图 5。

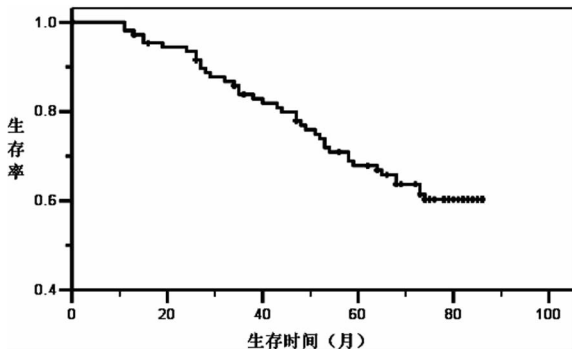


图 4 108 例膀胱尿路上皮癌患者生存曲线

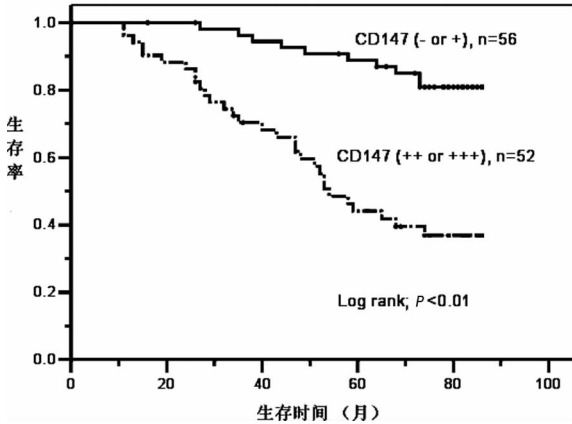


图 5 108 例膀胱尿路上皮癌 CD147 生存曲线

**2.4.2 单因素生存分析** 单因素生存分析结果表明,肿瘤临床分期、病理分级、淋巴结转移、肿瘤大小和 CD147 表达状态是影响膀胱尿路上皮癌患者预后的重要因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 108 例膀胱尿路上皮癌患者生存预后  
的单因素分析(Log-rank 检验)

项目	n	平均生存时间(月)	95.0%CI	P
年龄(岁)				0.083
≤58	61	73.2	66.540~79.908	
>58	47	65.4	59.324~71.673	
性别				0.494
男	91	69.9	64.911~74.915	
女	17	64.7	53.587~75.825	
肿瘤分期				<0.01
T <sub>a</sub> ~T <sub>1</sub>	38	84.1	82.239~85.995	
T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub>	70	59.8	53.556~66.075	
病理分级				0.011
I 级	15	85.2	83.730~86.698	
II 级	36	75.6	68.708~82.566	
III 级	57	59.4	52.668~66.197	
淋巴结转移				<0.01
无	87	74.7	70.240~79.187	
有	21	42.6	34.685~50.465	
肿瘤大小(cm)				0.018
<3	47	74.7	68.574~80.800	
≥3	61	64.2	57.800~70.704	
肿瘤数量				0.151
单发	74	71.9	66.770~77.223	
多发	34	61.9	53.138~70.682	
CD147 表达				<0.01
-或+	56	79.5	76.648~83.439	
++或+++	62	56.8	49.410~64.205	

**2.4.3 多因素生存分析** 将肿瘤临床分期、病理分级、淋巴结转移、肿瘤大小和 CD147 表达状态等单因素分析中发现有预后意义的因素选入 COX 多因素风险比例模型,经检验发现,肿瘤临床分期( $P=0.014$ )、病理分级( $P=0.039$ )、淋巴结转移( $P=0.001$ )和 CD147 表达状态( $P=0.003$ )是影响膀胱尿路上皮癌患者预后的独立因素,见表 3。

表 3 108 例膀胱尿路上皮癌患者生存预后  
的 COX 多因素生存分析结果

项目	B	SE	Wald/ $\chi^2$	P	OR	95.0%CI
肿瘤分期	1.387	0.564	6.048	0.014	4.001	1.325~12.081
T <sub>a</sub> ~T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub>						
淋巴结转移	1.246	0.349	12.759	0.001	3.476	1.755~6.805
无/有						
病理分级	0.780	0.396	3.875	0.039	2.182	1.003~4.743
I、II级/III级						
CD147 表达	1.110	0.373	8.875	0.003	3.035	1.462~6.301
(-或+)/(++或+++)						

### 3 讨论

在我国,膀胱尿路上皮癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其生物学行为复杂多变。尽管肿瘤的临床分期、病理分级在评价患者的预后中起重要作用,但这些指标尚不能完全反映该肿瘤的生物学特性。CD147 是一种新的细胞表面黏附分子,属于免疫球蛋白超家族成员,分子量约为  $58 \times 10^3$ ,是一种单链跨膜糖蛋白。CD147 主要参与细胞与细胞或细胞与基质之间的相互作用,刺激肿瘤相关的基质成纤维细胞或内皮细胞分泌产生 MMPs,CD147 也可作用于邻近的肿瘤细胞,相互诱导以促进 MMPs 释放并降解基质<sup>[1-2]</sup>,从而促进恶性肿瘤的进展。此外,Tang 等<sup>[7]</sup>研究表明 CD147 还可通过诱导血管内皮生长因子(VEGF)的表达而促进肿瘤新生血管的形成。

众多研究证实,CD147 在正常组织中无表达或表达极少,而在胆囊癌、肝癌、前列腺癌、宫颈癌等多种肿瘤组织中均存在高表达,而且其表达水平与肿瘤的侵袭和转移密切相关<sup>[8-11]</sup>。到目前为止,已有研究就 CD147 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达情况进行了探讨,但研究结果不尽一致,分析其原因可能与样本量小、实验过程中易产生误差等因素有关。陈清标等<sup>[3]</sup>等应用免疫组织化学法检测 58 例膀胱尿路上皮癌组织中 CD147 的表达情况,结果显示 CD147 表达与肿瘤病理分级、临床分期呈正相关,即临床分期越晚,病理分化越差,CD147 阳性表达率愈高。韩金利等<sup>[4]</sup>等应用免疫组织化学法对 45 例膀胱尿路上皮癌组织研究发现,CD147 表达与肿瘤病理分级相关,而与临床病理分期无明显相关性。但是,他们的研究由于缺乏随访资料,未能对 CD147 与膀胱尿路上皮癌患者的预后进行探讨。所以,关于 CD147 在膀胱尿路上皮癌组织中表达的临床意义值得继续深入研究。

本研究中,mRNA 和蛋白水平上检测了 20 例膀胱尿路上皮癌组织中 CD147 的表达情况,RT-PCR 和 Western blot 结果表明,肿瘤组织中 CD147 表达明显高于相应的癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。另外,本研究应用可靠性、可重复性好的组织芯片和免疫组织化学技术,检测了 CD147 在 108

例膀胱尿路上皮癌组织和 20 例正常膀胱黏膜组织中的表达情况。结果表明,膀胱尿路上皮癌组织中 CD147 蛋白阳性表达率达 73.1%(79/108),正常膀胱黏膜上皮仅 1 例有弱阳性表达,这一结果提示 CD147 蛋白在膀胱尿路上皮癌中呈高表达,其表达可能与膀胱癌的发生相关。研究还发现 CD147 表达与膀胱癌的肿瘤大小、临床分期、病理分级及淋巴结转移相关;其中,肿瘤大于或等于 3 cm 患者中 CD147 表达明显高于肿瘤小于 3 cm 的患者;临床分期高、病理分级低的患者中 CD147 表达明显增强;同时,CD147 在淋巴结转移患者中的表达明显高于无淋巴结转移患者中的表达;以上结果提示 CD147 表达可能与膀胱癌细胞的增殖及侵袭能力有关,其高表达可能有助于膀胱癌细胞的增殖及侵袭,这与陈清标等<sup>[3]</sup>、韩金利等<sup>[4]</sup>的报道较为一致。此外,在其他肿瘤中也均有报道称 CD147 表达与肿瘤的侵袭和转移相关<sup>[8-11]</sup>。

此外,在本研究探讨了 CD147 表达与膀胱癌患者预后的关系,结果显示 CD147 中度表达或高表达患者的术后生存时间明显低于 CD147 阴性或低表达患者,提示 CD147 表达与患者的预后相关,其高表达患者预后不良。同时,COX 多因素生存分析表明 CD147 表达、肿瘤临床分期、病理分级及淋巴结转移可作为影响膀胱癌患者预后的独立因素。因此,本研究结果表明 CD147 表达的检测可能有助于膀胱癌患者的预后评估。

目前,关于 CD147 在膀胱癌中的作用机制尚不明确。其中,研究发现 CD147 可刺激成纤维细胞或内皮细胞分泌产生 MMPs 降解基质,并诱导 VEGF 的表达,从而促进肿瘤的发生。此外,有研究报道称 CD147 可作为亲环素 A 的细胞表面信号受体,参与细胞的增殖过程<sup>[12-13]</sup>,也可通过干扰 NO/cGMP 介导的  $Ca^{2+}$  内流来调控肿瘤细胞的转移潜能<sup>[14]</sup>,而  $Ca^{2+}$  是几条信号途径的共同调节点,参与多种肿瘤的浸润和转移,并影响患者的预后<sup>[15]</sup>。在本研究中,CD147 的表达与膀胱癌的发生相关,其表达与膀胱癌患者的临床分期、淋巴结转移及预后相关,提示 CD147 高表达可能有助于膀胱癌的发生、膀胱癌细胞的增殖及侵袭,影响患者的预后。为此,结合上述文献报道,推测其作用机制可能与 MMPs、VEGF 及 NO/cGMP 介导的  $Ca^{2+}$  通路相关,但仍有待于后续研究证实。

总之,本研究结果提示 CD147 蛋白有望成为一种新的判断膀胱尿路上皮癌患者预后的分子生物学指标;同时,本研究有可能为膀胱尿路上皮癌分子靶向治疗提供新的靶点和思路。

#### 参考文献:

[1] Kanekura T, Chen X, Kanzaki T. Basigin(CD147) is expressed on melanoma cells and induces tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts[J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(4): 520-528.

[2] Sun J, Hemler ME. Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2276-2281.

[3] 陈清标, 毕学成, 何慧婵, 等. CD147 蛋白在膀胱癌组织中

特异性表达的临床研究[EB/OL]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(3): 273-277.

[4] 韩金利, 谢文练, 黄健, 等. 人膀胱癌组织中细胞外基质金属蛋白酶诱导因子的表达[J]. *癌症*, 2003, 22(11): 1158-1161.

[5] Hidalgo A, Pia P, Guerrero G, et al. A simple method for the construction of small format tissue arrays[J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(2): 144-146.

[6] Reimers N, Zafra K, Assmann V, et al. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer on micro-metastatic and primary mammary carcinoma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3422-3428.

[7] Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3193-3199.

[8] Michele C, Madigan A, Kingsley J, et al. The role of extracellular matrix metalloproteinase inducer protein in prostate cancer progression[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(9): 1367-1379.

[9] Wu W, Wang R, Liu H, et al. Prediction of prognosis in gallbladder carcinoma by CD147 and MMP-2 immunohistochemistry[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(2): 117-123.

[10] Li HG, Xie DR, Shen XM, et al. Clinicopathological significance of expression of paxillin, syndecan-1 and EMM-PRIN in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(10): 1445-1451.

[11] Sier CF, Zuidwijk K, Zijlmans HJ, et al. EMM-PRIN-induced MMP-2 activation cascade in human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(12): 2991-2998.

[12] Xu D, Hemler ME. Metabolic activation-related CD147-CD98 complex[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4(8): 1061-1071.

[13] Li M, Zhai Q, Bharadwaj U, et al. Cyclophilin a is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates cell proliferation through CD147[J]. *Cancer*, 2006, 106(10): 2284-2294.

[14] Miuawrodriquez F, Chechile-Tomiolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer[J]. *J Urol*, 2000, 163(1): 73-78.

[15] Jiang JL, Zhou Q, Yu MK, et al. The involvement of HAb18G/CD147 in regulation of store-operated Calcium entry and metastasis of human hepatoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(50): 46870-46877.