

# MCT1、CD147、CD44 在非小细胞肺癌中表达的相关性及意义

王 平,朱超男,彭 浩\*,周建宏,杨 慧

(昆明医科大学附属昆华医院胸心外科,云南 昆明 650032)

**[摘要]** 目的:探讨单羧酸转运蛋白 1(monocarboxylate transporters 1,MCT1)、CD147、CD44 mRNA 和蛋白在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)中表达的相关性及其在 NSCLC 发生、发展及预后中的意义。方法:取经病理确诊的 56 例 NSCLC 患者癌组织、癌旁组织(距肿瘤边缘> 5 cm)和 21 例肺良性病变组织采用免疫组化和实时荧光定量 PCR 检测 MCT1、CD147、CD44 蛋白及 mRNA 的表达。结果:①在 NSCLC 组织中 MCT1、CD147、CD44 表达均明显高于对照组( $P < 0.05$ );②MCT1 在肺癌细胞膜上的表达水平与 CD147、CD44 的表达均存在相关性( $P < 0.05$ );③MCT1、CD147、CD44 的表达与 NSCLC 患者的性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期均无关,但与肿瘤的组织类型( $P < 0.05$ )、淋巴转移( $P < 0.05$ )显著相关,且 MCT1、CD44 蛋白和 mRNA 的表达与肿瘤的分化程度显著相关( $P < 0.05$ )。结论:MCT1、CD147、CD44 可能参与肿瘤的发生、发展及远处淋巴结转移,可作为检测 NSCLC 和预后评价的指标。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;单羧酸转运蛋白 1; CD147; CD44

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)07-976-07

## Relevance and significance of expressions of MCT1,CD147 and CD44 in non-small cell lung cancer

WANG Ping,ZHU Chao-nan,PENG Hao\*,ZHOU Jian-hong,YANG Hui

(Department of Cardiothoracic Surgery,the Affiliated Kunhua Hospital of Kunming Medical University,Kunming 650032,China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the protein and mRNA expression of monocarboxylate transporters 1 (MCT1),CD147 and CD44 in non-small cell lung cancer(NSCLC),and significance of their clinical pathology. **Methods:**Fifty-six specimens of the NSCLC and peritumoral tissues and twenty-one control specimens of pulmonary benign diseases were studied. The mRNA and protein expressions of MCT1,CD147 and CD44 in specimens were analyzed by real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (real-time quantitative RT-PCR) and immunohistochemistry. **Results:** ①The positive expression rates of MCT1,CD147 and CD44 were significantly higher in NSCLC tissues than those in the peritumoral and control tissues ( $P < 0.05$ ); ② The MCT1 expression in the cell membrane was correlated with both CD147 and CD44 expressions ( $P < 0.05$ ); ③ The expressions of MCT1, CD147 and CD44 in NSCLC were not correlated with age,gender,lesion dimension and TNM stage,but significantly correlated with histological types of tumor and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). And the mRNA and protein expressions of MCT1 and CD44 in NSCLC was correlated significantly with tumor differentiation degree ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** MCT1,CD147 and CD44 may participate in the occurrence and development of NSCLC, and may be act as the diagnose and prognosis index of NSCLC.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; monocarboxylate transporters 1; CD147;CD44

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 976-982]

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。主要参与乳酸及其他单羧酸的跨膜转运,特别是对乳酸有较高的亲和力,在乳酸外排中起着重要作用<sup>[1]</sup>,研究发现,MCT1、CD147、CD44 的表达与实体肿瘤如结肠癌、乳腺癌、卵巢癌等存在相关性,在这些肿瘤细胞适应酸性环境中起着关键作用,促使肿瘤细胞由原位癌转变为侵袭性癌。但是

**[基金项目]** 云南省卫生厅科技内设研究机构项目(2011 WS0005)

\*通讯作者,E-mail:phao9375@163.com

它们与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的相关性尚无详细报道,本研究采取免疫组化、实时荧光定量PCR的方法对56例NSCLC患者癌组织、癌旁组织和21例肺良性病变组织进行MCT1、CD147、CD44 mRNA及蛋白表达的检测,并探讨其在NSCLC中的表达相关性及其临床意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 病例资料

收集2010年6月~2011年7月在昆明医科大学附属昆华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、化疗,经术后病理确诊为NSCLC的56例患者为研究对象,其中男39例,女17例,年龄34~78岁,平均年龄( $57 \pm 11$ )岁,其他临床资料及病理特征见表1。同时收集同一患者的癌旁组织和21例肺良性病变组织,其中结核9例、炎性假瘤7例、硬化性血管瘤2例、错构瘤2例、黏液囊肿1例。

#### 1.1.2 试剂

高纯总RNA提取试剂盒、TRIzol、氯仿购自北京百泰克公司,qRT-PCR的M-MLV第一链合成系统(美国Invitrogen公司),管家基因 $\beta$ -actin及目的基因MCT1、CD147引物和SYBR Premix ExTaq™ II(日本TaKaRa公司)。引物序列:MCT1上游:5'-GAAACATGATGGACCTTG-3',下游:5'-GTCATTGAGCCGACCTAA-3',产物长度为117 bp;CD147上游:5'-GACCACCACTGGGGAGAGTA-3',下游:5'-GCCAGGAACTCACGAAGAAG-3',产物长度为287 bp;CD44上游:5'-TCCAACACCTCCCAGTATGACA-3',下游:5'-GGCAGGTCTGTGACTGATGTACA-3',产物长度为83 bp;管家基因 $\beta$ -actin上游:5'-CGGGAAATCGTCCGTGAC-3',下游:5'-CAGGAAGGAAGGCTGGAAG-3',产物长度为181 bp。兔抗人MCT1多克隆抗体(ab85021工作浓度1:200,香港Abcam公司)、鼠抗人CD147单克隆抗体(ab78106,工作浓度1:100,香港Abcam公司)、兔抗人CD44单克隆抗体(ab85021,工作浓度1:100,香港Abcam公司)、即用型快捷免疫组化Maxvision™试剂盒(鼠/兔,福州迈新生物技术开发公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组化染色方法

①取一部分(50例)NSCLC组织、癌旁组织、21例肺良性病变肺组织和术中取淋巴结均行3  $\mu$ m

连续切片;②切片脱蜡和水化后,用PBS冲洗3次,每次3 min;③组织抗原进行pH6.0枸橼酸缓冲液修复;④每张切片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;⑤每张切片分别加入50  $\mu$ l的上述一抗,室温下孵育60 min;⑥PBS冲洗3次,每次3~5 min。除去PBS液每张切片加50  $\mu$ l即用型Maxvision™试剂,室温下孵育30 min。PBS冲洗3次,每次3~5 min;⑦除去PBS液,每张切片滴加100  $\mu$ l配置好的DAB显色液,室温下染色时间约10 min左右,显微镜下观察中止;⑧自来水冲洗,苏木素复染,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分为(-),2~3分为(+),4~5分为(++),6~7分为(+++)。统计分析时将 $\leq 3$ 分判断为阴性;>3分判断为阳性。

#### 1.2.2 实时荧光定量PCR方法

取56例肺癌、癌旁组织及20例肺良性病变新鲜组织标本200~300 mg左右,迅速置于液氮速冻,并按照总RNA提取试剂盒进行操作,提取标本的总RNA。对所提取的总RNA进行紫外分光光度测定,检测RNA的浓度及纯度,按照qRT-PCR的M-MLV第一链合成系统试剂盒逆转录合成第一链体系,得到cDNA,-20℃保存备用。以 $\beta$ -actin作为内对照,采用实时荧光定量PCR(美国罗氏LightCycler 480)扩增目的基因,2  $\times$  qPCR Mix 5  $\mu$ l,10 pmol上游引物1  $\mu$ l,10 pmol下游引物1  $\mu$ l,模板cDNA 2  $\mu$ l,ddH<sub>2</sub>O 1  $\mu$ l共10  $\mu$ l体系。反应条件:95℃变性10 s,60℃退火延伸40 s,扩增共40个循环。PCR产物鉴定:2%琼脂糖凝胶电泳及熔解曲线鉴定实时荧光定量PCR产物、并通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行相对定量分析。

### 1.3 统计学方法

所有数据建立EXCEL数据库,应用SPSS17.0统计软件进行处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;均数比较采用 $t$ 检验及单因素方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验、校正 $\chi^2$ 检验及Fisher确切概率法;等级资料采用秩和检验;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 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达及其与临床特征的关系

组织中 MCT1、CD147、CD44 蛋白表达情况见图 1。在 NSCLC 组织中 MCT1 (细胞膜)、CD147、

CD44 蛋白阳性率分别为 54%(27/50 例)、78%(39/50 例)、80%(40/50 例)明显高于对照组( $P < 0.05$ , 表 1)。MCT1、CD147、CD44 蛋白表达与 NSCLC 患者的性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期均无关,但与肿瘤的组织类型和淋巴转移显著相关( $P$  均  $< 0.05$ ),且膜 MCT1、CD44 的蛋白表达还与肿瘤的分化程度显著相关( $P < 0.05$ , 表 1)。

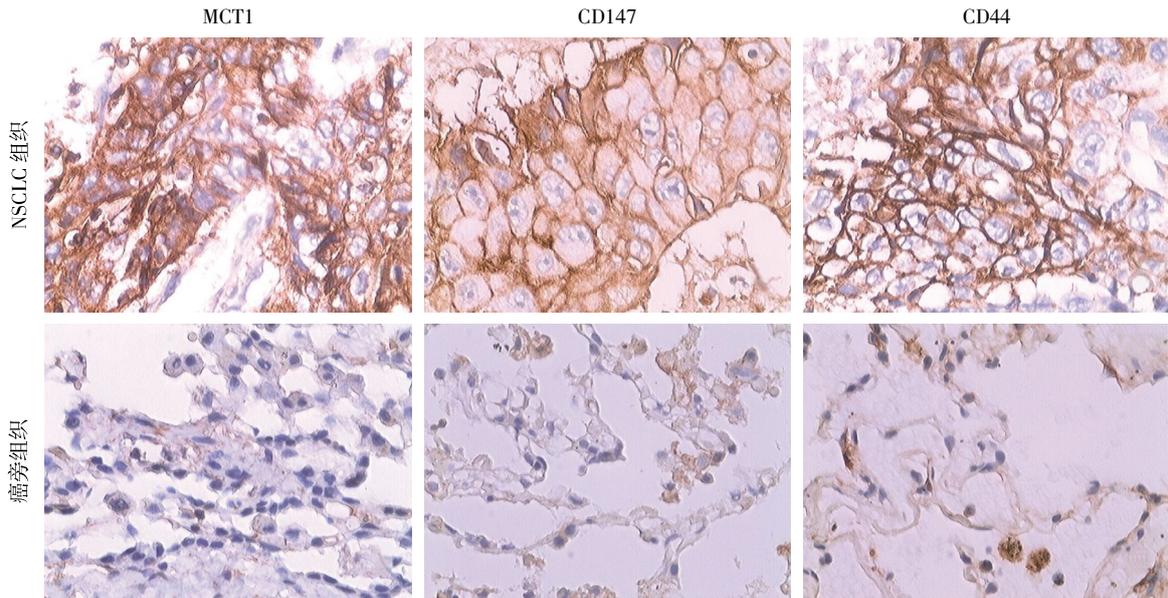


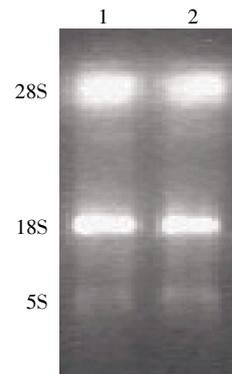
图 1 MCT1、CD147、CD44 在 NSCLC 和癌旁组织中的表达(免疫组化,  $\times 400$ )

Figure 1 The expressions of MCT1, CD147 and CD44 in NSCLC and peritumoral tissues(IHC,  $\times 400$ )

### 2.2 MCT1、CD147、CD44 mRNA 表达及其与临床特征的关系

总 RNA 纯度和完整性鉴定均符合要求(图 2), 实验中所抽提总 RNA 的  $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm})$  值均在 1.74~1.98 之间,表明总 RNA 纯度高。1.2% 琼脂糖凝胶电泳, 结果显示 28 S、18 S、5 S 3 条条带, 表明总 RNA 质量比较高。PCR 反应均可以得到扩增样本的扩增曲线(图 3A)及熔解曲线(图 3B), 对于同一种基因每个样本的熔解曲线只产生一个熔解峰(CD147 和  $\beta$ -actin 的  $T_m$  值相同所以两者只产生一个峰), 全部样本的熔解峰非常接近, 表示产生一种特异性扩增产物。将 PCR 产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳, 进一步验证产物的特异性及产物的片段大小(图 4)。MCT1、CD147、CD44、 $\beta$ -actin 扩增产物片段长度分别为 117 bp、287 bp、83 bp 和 181 bp。

MCT1、CD147、CD44 mRNA 在肺癌组织中表达的  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  分别为  $6.67 \pm 2.49$ 、 $5.57 \pm 1.52$ 、 $3.10 \pm 0.99$  (表 2); MCT1、CD147、CD44 mRNA 表达与 NSCLC 患者的性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期均无关, 但



1: NSCLC 组织; 2: 癌旁组织。

图 2 NSCLC 组织和癌旁组织总 RNA

Figure 2 Agarose gel electrophoretogram of the total RNA in NSCLC and peritumoral tissues

与肿瘤的组织类型( $P < 0.05$ )和淋巴转移( $P < 0.05$ )显著相关, 且 MCT1、CD44 mRNA 表达与肿瘤的分化程度显著相关( $P < 0.05$ , 表 2)。

### 2.3 NSCLC 患者癌组织组织中 MCT1 与 CD147、CD44 表达相关性

MCT1 蛋白在肺癌组织细胞膜上的表达与

表 1 肺癌患者 MCT1、CD147、CD44 蛋白的表达与 NSCLC 的临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between expressions of MCT1, CD147 and CD44 and clinical pathology characteristics in NSCLC

tissues		(n)									
临床病理参数	n	MCT1(细胞膜)				MCT1(细胞浆)					
		阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值		
组织	肺癌组织	50	27	23	8.001	0.005	28	22	0.008	0.929	
	良性病变肺组织	21	3	18			12	9			
部位	肺癌组织	50	27	23	31.002	0.000	28	22	32.831	0.000	
	癌旁组织	50	1	49			1	49			
性别	男	35	17	18	1.267	0.260	17	18	1.384	0.239	
	女	15	4	11			10	5			
年龄(岁)	< 60	29	11	18	0.469	0.493	16	13	0.038	0.845	
	≥60	21	10	11			11	10			
吸烟史	有	30	17	13	5.203	0.023	14	16	1.624	0.203	
	无	20	4	16			13	7			
肿瘤直径(cm)	≤3	22	10	12	1.182	0.554	11	11	0.170	0.918	
	3~5	16	5	11			9	7			
	> 5	12	6	6			6	6			
组织类型	鳞癌	16	13	3	16.283	0.000	9	7	3.997	0.046	
	腺癌	31	5	26			18	13			
分化程度	中-低	27	15	12	5.490	0.019	18	9	0.467	0.495	
	高	15	2	13			9	7			
淋巴结转移	有	25	15	10	5.170	0.023	15	10	5.170	0.023	
	无	16	3	13			3	13			
TNM 分期	I	23	11	12	0.898	0.638	13	10	0.523	0.770	
	II	10	3	7			6	4			
	III+IV	17	7	10			8	9			

临床病理参数	CD147				CD44				
	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值	
组织	肺癌组织	39	11	15.567	0.000	40	10	27.554	0.000
	良性病变肺组织	6	15			2	19		
部位	肺癌组织	39	11	60.934	0.000	40	10	59.694	0.000
	癌旁组织	0	50			1	49		
性别	男	28	7	0.022	0.882	8	27	0.149	0.700
	女	11	4			2	13		
年龄(岁)	< 60	22	7	0.007	0.934	6	23	0.000	1.000
	≥60	17	4			4	17		
吸烟史	有	22	8	0.041	0.839	8	22	1.172	0.279
	无	16	4			2	18		
肿瘤直径(cm)	≤3	17	5	1.776	0.412	1	21	4.920	0.085
	3~5	14	2			5	11		
	> 5	8	4			2	10		
组织类型	鳞癌	15	1	9.711	0.002	7	9	4.235	0.040
	腺癌	13	18			5	26		
分化程度	中-低	23	4	0.278	0.598	11	16	3.943	0.047
	高	11	4			1	14		
淋巴结转移	有	20	4	5.836	0.016	14	10	10.206	0.001
	无	5	8			30	1		
TNM 分期	I	18	5	0.550	0.759	5	18	0.100	0.951
	II	7	3			2	8		
	III+IV	14	3			3	14		

TNM 分期采用秩和检验,  $1 < T < 5$ , 而  $n > 40$  时采用校正  $\chi^2$  检验;  $T < 1$  或  $n < 40$  时采用 Fisher 确切概率法。

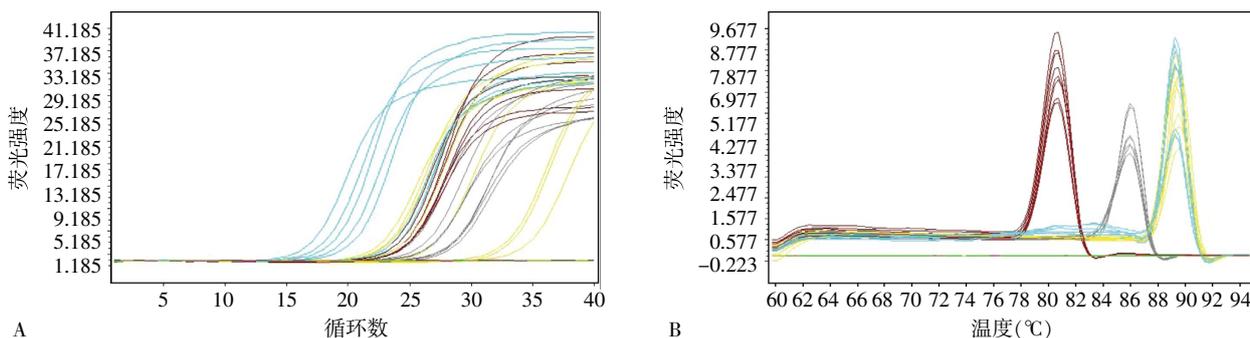
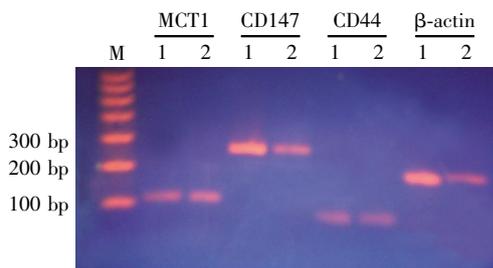


图 3 NSCLC 和癌旁组织中 MCT1、CD147、CD44、 $\beta$ -actin 的扩增曲线(A)和溶解曲线(B)

Figure 3 Amplification curve (A) and dissolution curve (B) of MCT1, CD147, CD44 and  $\beta$ -actin in NSCLC and peritumoral tissues



1: NSCLC 组织; 2: 癌旁组织。

图 4 NSCLC 和癌旁组织中 MCT1、CD147、CD44、 $\beta$ -actin

Figure 4 Agarose gel electrophoretogram of real-time RT-PCR products of MCT1, CD147, CD44 and  $\beta$ -actin in NSCLC and peritumoral tissues

CD147 ( $r = 0.382, P = 0.007$ )、CD44 ( $r = 0.361, P = 0.011$ ) 蛋白表达均存在显著相关性(表 3, 4), MCT1 mRNA 在肺癌组织中的表达与 CD147 ( $r = 2.398, P = 0.020$ )、CD44 ( $r = 8.299, P = 0.000$ ) mRNA 的表达存在显著相关性。

### 3 讨论

肿瘤细胞主要生长在一种相对缺氧的环境中, 糖酵解是其主要的能量来源, 糖酵解旺盛的肿瘤生长快、侵袭性强、迅速复发, 其预后往往更差<sup>[2]</sup>。要维持细胞内的糖酵解状态, 乳酸必须被转运出细胞外。MCT1 是主要表达于肿瘤细胞膜的一种跨膜转运蛋白, 在转运乳酸过程中起着重要作用<sup>[3]</sup>。研究发现, 肿瘤细胞通过 MCT 转运乳酸到癌旁组织, 从而调节细胞内 pH 值以维持细胞活性。在肿瘤微环境乳酸增加的情况下瘤周毒性 T 细胞的功能被阻断<sup>[4]</sup>, 从而使未被抑制的肿瘤细胞生长。Sonveaux 等<sup>[5]</sup>研究发现抑制 MCT1 活性可杀死肿瘤细胞。MCT1 的表达必须依靠细胞膜上 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<sup>[6]</sup>, 显然, CD147 是 MCT1 进行乳酸转运和维持细胞内环境的保证, 且 MCT1-CD147 复合

体能促进肿瘤的恶化<sup>[7]</sup>。CD147 在恶性肿瘤细胞膜上有较强的表达, 但在正常组织上几乎没有表达<sup>[8]</sup>。在黑色素瘤细胞系、乳腺癌、肝癌等细胞系体外研究证明, 使用 CD147 抗体能够显著抑制肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[9]</sup>。研究发现, 通过 siRNA 转染能够有效地抑制宫颈癌细胞系 SiHa 中 CD147 的表达, 能够抑制肿瘤细胞的增殖能力, 肿瘤的成瘤能力也明显下降<sup>[10]</sup>。同时 CD147 的表达同样取决于 MCT1 的表达<sup>[11-12]</sup>。CD44 作为一种黏附分子, 参与恶性肿瘤的发生、发展和肿瘤的免疫逃逸<sup>[13]</sup>。在肾细胞癌<sup>[14]</sup>和口腔癌<sup>[15]</sup>等恶性肿瘤中, CD44 蛋白表达阳性的细胞比表达阴性的细胞有更强的侵袭转移能力。乳腺癌研究中还发现 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。

基于上述研究背景, 本研究通过免疫组化和实时荧光定量 PCR 法进行 NSCLC 患者癌组织、癌旁组织和肺良性病变组织的 MCT1、CD147、CD44 mRNA 和蛋白表达检测, 并分析三者间的相关性, 结果显示: 在 NSCLC 组织中 MCT1、CD147、CD44 的表达量均较对照组升高, 且与性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期无关 ( $P > 0.05$ ), 但与肿瘤组织类型和淋巴结转移显著相关 ( $P < 0.05$ )。同时 MCT1、CD44 mRNA 和蛋白表达量还与肿瘤的分化程度显著相关, 即分化程度越低其表达量越高。研究结果证实随着肿瘤细胞恶性程度加深, 其糖酵解代谢也逐步增强, 为适应肿瘤细胞的能量代谢需要, MCT1 的表达量明显增高, 以排除细胞内因为糖酵解增强而增加的乳酸代谢产物, 保持细胞内和细胞外 pH 的稳定。在食管鳞状细胞癌、乳腺癌和卵巢癌等肿瘤中, CD147、CD44 作为一种与恶性肿瘤侵袭力密切相关的因子, 参与肿瘤的转移与浸润, 并且与肿瘤的预后有关<sup>[16]</sup>。随着肿瘤恶性程度的增加, CD147、CD44 表达量同样呈现增加趋势, 使上调的 MCT1 维持其

表 2 肺癌患者 MCT1、CD147、CD44 mRNA 的表达与 NSCLC 临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between expressions of MCT1, CD147, CD44 mRNA and clinical pathology characteristics in NSCLC tissues

临床病理参数	n	MCT1			CD147			CD44		
		$2^{-\Delta\Delta C_t}$	统计量	P 值	$2^{-\Delta\Delta C_t}$	统计量	P 值	$2^{-\Delta\Delta C_t}$	统计量	P 值
组织			t=20.02	0.000		t=27.46	0.000		t=2.139	0.038
肺癌组织	56	6.67 ± 2.49			5.57 ± 1.52			3.10 ± 0.99		
良性病变肺组织	20	6.85 ± 1.85			6.12 ± 1.23			4.51 ± 1.90		
部位			t=-2.189	0.033		t=-3.3665	0.001		t=3.290	0.002
肺癌组织	56	6.67 ± 2.49			5.57 ± 1.52			3.10 ± 0.99		
癌旁组织	56	7.34 ± 1.77			6.57 ± 2.20			3.56 ± 2.64		
性别			t=0.209	0.654		t=0.475	0.637		t=0.435	0.714
男	39	6.58 ± 2.17			5.63 ± 1.43			3.20 ± 2.12		
女	17	6.87 ± 2.02			5.41 ± 1.76			2.88 ± 2.02		
年龄(岁)			t=0.796	0.430		t=-0.253	0.801		t=0.642	0.432
< 60	31	6.91 ± 2.52			5.52 ± 1.66			3.06 ± 1.42		
≥60	25	6.37 ± 2.48			5.63 ± 1.36			3.14 ± 1.77		
吸烟史			t=-0.546	0.587		t=-0.627	0.533		t=0.420	0.534
有	32	6.51 ± 2.77			5.46 ± 1.34			2.35 ± 2.02		
无	24	6.88 ± 2.11			5.72 ± 1.75			4.10 ± 2.03		
肿瘤直径(cm)			F=1.579	0.854		F=0.160	0.853		F=0.816	0.411
≤3	17	6.19 ± 1.65			5.39 ± 1.69			4.11 ± 2.02		
3~5	22	6.90 ± 1.65			5.66 ± 1.39			2.47 ± 2.12		
> 5	17	7.18 ± 2.49			5.64 ± 1.57			2.90 ± 1.54		
组织类型			t=2.214	0.031		t=2.242	0.021		t=2.126	0.027
鳞癌	24	6.21 ± 2.33			5.12 ± 1.06			2.67 ± 2.10		
腺癌	30	7.06 ± 1.76			5.96 ± 1.32			3.47 ± 2.14		
分化程度			t=2.450	0.017		t=-0.429	0.517		t=2.546	0.021
中~低分化	30	5.66 ± 2.11			5.54 ± 1.23			3.13 ± 2.04		
高分化	16	8.56 ± 2.02			5.62 ± 1.96			3.04 ± 1.13		
淋巴结转移			t=2.075	0.043		t=2.166	0.036		t=5.125	0.020
有	21	5.80 ± 2.21			5.11 ± 0.36			3.34 ± 1.03		
无	35	7.18 ± 2.48			5.84 ± 1.43			2.95 ± 1.63		
TNM 分期			F=3.552	0.127		F=0.384	0.683		F=3.221	0.213
I	24	7.18 ± 1.65			5.39 ± 1.62			4.22 ± 1.22		
II	14	5.25 ± 2.24			5.84 ± 1.48			1.78 ± 2.55		
III~IV	18	7.09 ± 2.12			5.59 ± 1.46			2.63 ± 1.69		

表 3 MDT1 与 CD147 蛋白表达相关性

Table 3 The relationship between MCT1 expression and CD147 expression in NSCLC tissues (n)

		n	MCT1(细胞膜)				MCT1(细胞浆)			
			阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P 值
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	r = 0.382		28	22	r = -0.179	

正常功能。在本研究中发现三者表达具有显著相关性( $P < 0.05$ )。且三者细胞膜的分布相对一致,有研究认为在细胞膜上,CD147 及 CD44 以其羧基末端与 2 个 MCT1 连接形成复合体<sup>[17]</sup>,保证定位正确并提高乳酸转运效率。在本研究中发现有些 MCT1

表达阳性的组织,CD147 与 CD44 表达却为阴性,表明 MCT1 在肿瘤细胞膜表达可能并非依赖于单一蛋白的调节。通过 MCT1、CD147、CD44 途径,肿瘤细胞能够适应缺氧环境,有利于肿瘤细胞的增殖和分化,增强肿瘤的侵袭性有利于转移,使得预后不良。

表4 MDT1与CD44蛋白表达相关性

Table 4 The relationship between MCT1 expression and CD44 expression in NSCLC tissues (n)

	n	MCT1(细胞膜)				MCT1(细胞浆)			
		阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P值
CD44 阳性	40	18	22	6.522	0.011	24	16	1.299	0.254
CD44 阴性	10	9	1			4	6		
合计	50	27	23	$r = 0.361$		28	22	$r = -0.161$	

综上所述,NSCLC组织中MCT1、CD147、CD44可能作为NSCLC的致癌因子参与其预后的评价。同时可作为检测NSCLC恶性程度和评估预后的重要分子指标。

## [参考文献]

- [1] Andrew PH, David M, Matthias AH. The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond [J]. *PLoS Arch*, 2004, 447(5): 619–628
- [2] Isidoro A, Casado E, Redondo A, et al. Breast carcinomas fulfill the Warburg and provide metabolic marker of cancer prognosis [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(12): 2095–2104
- [3] Céline P, Rui MR, Sara R, et al. Expression of monocarboxylate transporters 1, 2, and 4 in human tumours and their association with CD147 and CD44 [J]. *Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 427694
- [4] 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): 3812–3819
- [5] Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(12): 3930–3942
- [6] Slomiany MG, Grass GD, Robertson AD, et al. Hyaluronan, CD44, and emmprin regulate efflux and membrane localization of monocarboxylate transporters in human breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1293–1301
- [7] Lacono KT, Brown AL, Greene MI, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 283–295
- [8] Baba M, Inoue M, Itoh K. Blocking CD147 induces cell death in cancer cells through impairment of glycolytic energy metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(1): 111–116
- [9] Huet E, Vallée 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(2): 1144–1154
- [10] 龚宝兰, 陈永利, 王任晓, 等. MicroRNA 下调 SiHa 中 CD147 的表达及其对肿瘤生物学活性的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(2): 193–198
- [11] Gallagher SM, Castorino JJ, 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 Res*, 2007, 67(9): 4182–4189
- [12] Deora AA, Philp N, Hu J, et al. Mechanisms regulating tissue-specific polarity of monocarboxylate transporters and their chaperone CD147 in kidney and retinal epithelia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 102(45): 16245–16250
- [13] Cichy J, Kulig P, Pure E, et al. Regulation of the release and function of tumor cell-derived soluble CD44 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1745(1): 59–64
- [14] Lim SD, Young AN, Paner GP, 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
- [15] 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
- [16] Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, et al. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease [J]. *Prog Brain Res*, 2006, 153: 189–207
- [17] Lacono KT, Brown AL, Greene MI, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 283–295

[收稿日期] 2012-03-29