

# 亲环蛋白A和CD147与肾脏疾病研究进展

陶丽, 苏华\*

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年1月28日; 录用日期: 2022年2月17日; 发布日期: 2022年3月1日

## 摘要

亲环蛋白A (cyclophilin A, CypA)在体内普遍表达, 主要位于细胞内, 在受到感染、缺氧和氧化应激等刺激时, 可以分泌到各种细胞类型的细胞外环境中。CD147是一种广泛表达的糖基化跨膜蛋白。目前一些研究证实CD147为CypA的细胞表面受体, CD147是CypA启动的信号级联中的重要组成部分。CypA和CD147及其相互作用在人类疾病中的作用越来越受到关注。最近的研究数据表明, CypA和CD147在肾脏疾病的发生发展中具有重要作用。本文围绕CypA和CD147在糖尿病肾病、急性肾损伤、肾纤维化、狼疮肾炎、肾细胞癌等肾脏疾病中的表达和功能展开综述, 期望对肾脏疾病的诊断和治疗提供新的线索。

## 关键词

亲环蛋白A, CD147, 肾脏疾病, 肾细胞癌

# Research Progress of Cyclophilin A and CD147 in Kidney Diseases

Li Tao, Hua Su\*

Department of Nephrology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Jan. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 17<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 1<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Cyclophilin A (CypA) is ubiquitously expressed *in vivo*, mainly locates in intracellular, and can be secreted into the extracellular environment of various cell types when stimulated by infection, hypoxia and oxidative stress. CD147 is a widely expressed glycosylated transmembrane protein. At present, some studies have confirmed that CD147 is the cell surface receptor of CypA, and

\*通讯作者。

**CD147 is an important part of the signaling cascade initiated by CypA. The role of CypA and CD147 and their interactions in human diseases have received increasing attention. Recent research data indicate that CypA and CD147 play an important role in the occurrence and development of kidney diseases. This review focuses on the expression and function of CypA and CD147 in diabetic kidney disease, acute kidney injury, renal fibrosis, lupus nephritis, renal cell carcinoma and other renal diseases, hoping to provide new clues for the diagnosis and treatment of kidney diseases.**

## Keywords

Cyclophilin A, CD147, Kidney Disease, Renal Cell Carcinoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

亲环蛋白是一个保守的蛋白家族,普遍存在于原核和真核生物体内,人体内目前已发现 18 种亲环素类蛋白。亲环蛋白家族,具有肽基脯氨酸顺反异构酶(peptidyl prolyl cis-trans isomerase, PPIase)活性,在蛋白质折叠中起重要作用,进而在许多生物学调节中具有重要作用。CypA 是亲环蛋白家族的主要组成成员,CypA 为免疫抑制药物环孢素 A (cyclosporin A, CsA)的主要结合靶蛋白而被人们熟知。CypA 在受到感染、缺氧和氧化应激等刺激时,可以分泌到各种细胞类型的细胞外环境中。CD147 是一种高度糖基化的跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族。CD147 通过与不同配体相互作用参与各种生理和病理过程。研究证实 CD147 为 CypA 的细胞表面受体,CD147 是 CypA 启动的信号级联中的重要组成部分。CypA 和 CD147 及其相互作用[1]受到越来越多学者的关注。近年来众多的学者的研究提示 CypA 和 CD147 及其相互作用参与肾脏疾病进展。本文就近年来 CypA 和 CD147 在肾脏疾病方面的研究进展展开综述。

## 2. 亲环蛋白 A 概述

亲环蛋白(cyclophilin, Cyp)是一类由多个成员组成的家族蛋白质分子,在进化上十分保守,普遍存在于原核生物和真核生物的所有体细胞中[2]。亲环蛋白家族,具有 PPIase 活性,可以在脯氨酸残基处催化肽键被顺式异构化,从而在蛋白质折叠中起重要作用[3]。人体内已发现 18 种亲环素类蛋白,它们在结构上不同并且位于细胞内和细胞外。在亲环蛋白家族中,CypA 是一种主要的细胞内蛋白质,是 Cyp 的主要组成部分。

1984 年,人们首次从牛胸腺细胞中发现了 CypA。研究表明 CypA 可以作为免疫抑制药物 CsA 的主要结合靶蛋白[4]。CsA 的免疫抑制作用是通过与 CypA 和钙调磷酸酶作用来实现的[5]。CsA 进入体内与 CypA 结合,CsA-CypA 复合物抑制钙调神经磷酸酶的活化,从而阻断活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)的去磷酸化,导致 NFAT 不能从细胞质向细胞核转位,使 T 细胞活化必需的一些细胞因子(如 IL-2)表达受阻,从而发挥免疫抑制作用。CypA 的 PPIase 活性在许多生物学调节中具有重要作用,包括蛋白质折叠、转运、组装、T 细胞活化和细胞信号转导[2]。

虽然 CypA 主要位于细胞内,但由于感染、缺氧和氧化应激等炎症刺激,它可以分泌到各种细胞类型的细胞外环境中[6]。CypA 的分泌形式被认为是一种自分泌/旁分泌因子,可以介导细胞间信号通讯[7],是体外对单核细胞[8]、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞[9]的有效趋化剂。

目前的研究表明, CypA 在微生物感染、心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、神经退行性变、癌症、类风湿性关节炎、牙周炎、败血症、哮喘和衰老中起着至关重要的作用[10]。

### 3. CD147 概述

CD147/Basigin 又称细胞外基质金属蛋白酶诱导剂(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 是一种高度糖基化的跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白超家族[11]。CD147 基因在小鼠中被称为 Bsg, 在人类中被称为 BSG。由 Biswas 等[12]首次发现并将其命名为肿瘤细胞介导的胶原酶激活因子(tumor cell collagenase stimulatory factor, TCSF), 主要在肿瘤细胞表面表达, 可激活邻近的成纤维细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs); 随后的研究发现 CD147 可广泛分布于各种类型的细胞表面, 包括造血细胞、上皮细胞、内皮细胞、免疫细胞、平滑肌细胞和肿瘤细胞[13]。

CD147 由含有 21 个氨基酸的信号肽、185 个氨基酸的胞外结构域、24 个氨基酸的跨膜结构域和 39 个氨基酸的胞质结构域组成。胞外结构域具有三个 N-连接的糖基化位点[14], 它们为高度支化的糖提供附着位点, 并且这些位点的糖基化在不同器官中有所不同。这种糖基化的差异可能导致 CD147 具有多种生理作用。CD147 通过与不同配体相互作用发挥各种作用[15]。CD147 可与 Cyp、单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)、整合素类(integrin)、小窝蛋白-1(caveolin-1)等[16]相互作用参与各种生理和病理过程。此外, CD147 可以以膜结合和可溶性两种形式发挥功能[17]。

研究表明, 在肿瘤中观察到 CD147 水平的升高, 这与临床和实验条件下肿瘤的发展、转移及预后有关[18]。CD147 还可参与心血管疾病、阿尔茨海默症、病毒感染、哮喘、多发性硬化症、类风湿性关节炎等疾病的病理生理过程[16]。

### 4. CypA 和 CD147 的相互作用

目前一些研究证实 CD147 为 CypA 的细胞表面受体[19], CD147 是 CypA 启动的信号级联中的重要组成部分。CD147 胞外结构域中的脯氨酸 180 和甘氨酸 181 残基对于 CD147 介导的信号传导和趋化活性至关重要。CypA 的信号传导和趋化活性还取决于乙酰肝素的存在, 乙酰肝素是 CypA 在靶细胞上的主要结合位点。Yurchenko 等人通过对 CypA 无 PPIase 活性的突变体进行实验认为 CD147 介导的信号通路需要 CypA 的酶活性。Seizer 等人[6]证明了 CypA 的 CD147 结合位点与 PPIase 活性位点重叠。他们还发现 CypA 突变体具有保守的 CD147 结合位点, 没有酶活性, 但仍具有较强的趋化作用, 提示 CypA 的趋化作用可以通过与 CD147 结合直接介导[20]。

针对 CypA/CD147 相互作用的靶向治疗受到越来越多的关注。Chen 等人[21]发现 CD147 是 SARS-CoV-2 及其突变体的通用受体。在机制上, Chen 等人提出“刺突蛋白-CD147-CypA 信号轴”诱导了与 COVID-19 相关的严重细胞因子风暴: 通过 CD147 感染 SARS-CoV-2, 启动 JAK-STAT 通路, 进而诱导 CypA 的表达; CypA 与 CD147 相互结合, 触发 MAPK 通路。MAPK 通路调控细胞因子和趋化因子的表达, 促进细胞因子风暴的发生。使用人源化抗 CD147 抗体 Meplazeumab 可阻断 SARS-CoV-2 及其突变体 alpha、beta、gamma 和 delta 的细胞进入。Meplazumab 可有效抑制 SARS-CoV-2 及其变异株引起的病毒侵入和炎症。Sato 等人[22]发现蕈样真菌病(mycosis fungoides, MF)/Sézary 综合征(Sézary syndrome, SS)的肿瘤细胞过表达 CD147 和 CypA。MF/SS 患者血清 CypA 水平升高, 并与疾病严重程度标志物相关。抗 cd147 抗体和/或抗 CypA 抗体通过下调磷酸化的细胞外调节激酶 1/2 和 Akt 抑制皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞系的增殖, 在体内和体外都是如此。Sato 等人的结果提示 CD147-CypA 相互作用可通过自分泌和旁分泌的方式促进 MF/SS 肿瘤细胞的增殖, 阻断 CD147-CypA 相互作用可能是一种新的治疗策略。CD147 和 CypA 之间的相互作用可促进斑块破裂, 导致动脉粥样硬化相关的心血管事件, 如心肌梗死和中风。

Kim 等[23]研究发现新型药物 SP-8356 干扰 CD147-CypA 相互作用, 减弱基质金属蛋白酶 9 的激活。SP-8356 降低 ApoEKO 小鼠动脉粥样硬化斑块大小并且通过减少坏死的脂质核心, 抑制巨噬细胞浸润, 增加血管平滑肌细胞含量, 增加纤维帽厚度, 稳定斑块易感性。SP-8356 通过抑制 CD147-CypA 相互作用, 抑制斑块发展, 提高斑块稳定性, 具有显著的抗动脉粥样硬化作用。Carrasco 等人[24]发现骨髓内皮细胞(bone marrow endothelial cells, BMECs)分泌的细胞外 CypA (extracellular CypA, eCypA)通过与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)细胞上的受体 CD147 结合, 促进 MM 细胞在体内支架系统中的定植和增殖。在 MM 患者骨髓血清中 eCypA 水平高于外周血, eCypA-CD147 阻断抑制 MM 定植和体内支架系统中的肿瘤生长。eCypA 还促进了慢性淋巴细胞白血病和淋巴浆细胞淋巴瘤细胞的迁移, 这是另两种在骨髓中定植并表达 CD147 的 B 细胞恶性肿瘤。这些发现表明, eCypA-CD147 信号促进 B 细胞恶性肿瘤的骨髓归巢, 并为探索该轴作为这些恶性肿瘤的治疗靶点提供了一个令人瞩目的理论基础。May 等人[25]在缺血/再灌注后的急性心肌梗死 24 h 和 7 d, 发现 CD147 缺乏、CypA 缺乏或抗 CD147 单克隆抗体可缩小梗死面积。这与单核细胞和中性粒细胞招募减少有关。与单独治疗相比, CypA 缺乏和抗 CD147 联合治疗并没有产生进一步的保护作用, 提示抗 CD147 和 CypA 缺乏可能作用于相同的 CypA-CD147 相互作用。Bukrinsky 等人[26]发现病毒体的 CypA 与感染细胞的 CD147 免疫共沉淀, CD147 抗体可以通过延缓 HIV-1 核心蛋白从细胞膜转位和抑制病毒逆转录来阻止 HIV-1 进入细胞。

## 5. CypA 和 CD147 与肾脏疾病

1) 正常肾组织中 CypA 和 CD147 的表达分布: CypA 属于 Cyp 家族, 在人体内广泛表达。CypA 在肾脏中的表达相对较高, 近端肾小管上皮细胞(proximal tubular epithelial cells, PTECs)被报道比其他肾组织含有更多的 CypA [27]。CD147 在正常肾脏中高表达, 尤其是在肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TECs)的基底外侧。CD147 在正常肾小球成分或血管内皮细胞中表达非常弱[28]。正常肾组织中 CypA 和 CD147 的高表达[27] [28], 让我们更有理由推测 CypA 和 CD147 可能参与肾脏疾病的发生和发展。

2) CypA 和 CD147 与糖尿病肾病: 糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病微血管病最常见的形式之一。2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最常见的单一病因。Sherkawy 等人[29]采用链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)和尼古丁酰胺损伤部分大鼠胰腺细胞诱导 2 型糖尿病。在大鼠模型中, 第 8 周检测到尿中分泌型 CypA (the secreted form of CypA, sCypA)浓度较高。研究组 24 小时尿 CypA 水平较对照组显著升高, 并且注射 STZ 后研究组 24 小时尿 CypA 水平较注射前显著升高。肾组织免疫组化分析也显示研究组 CypA 的表达高于对照组。Hsieh 等人[30]通过单因素分析发现, 尿中 CypA 的浓度与肾功能的进展密切相关。2 期 DKD 患者尿中 CypA 显著增加, 并持续到后期。尿 CypA 诊断 2 期 DKD 的敏感性为 90.0%, 特异性为 72.7%。曲线下面积高达 0.85, 具有较好的判别能力。Hsieh 等人还发现在体外实验中, 用葡萄糖或自由基处理系膜细胞(MES-13)和管状细胞(HK-2), MES-13 和 HK-2 细胞都可以释放 CypA。

Maruyama 等人[31]发现 DKD 患者血浆 CD147 和尿 CD147 水平与估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)负相关, 与蛋白尿正相关性。

Liu 等人[32]进行横断面分析显示基线时循环 CypA 和 CD147 水平与基线 eGFR 相关。较高的基线血浆 CypA 水平也与 eGFR 的快速下降相关。在葡萄糖暴露的细胞中, 氧耗率(oxygen consumption rate, OCR)结果显示基础呼吸、最大呼吸和 ATP 生成显著降低。当与 CypA 和葡萄糖同时孵育时, OCR 进一步降低。

DKD 的主要临床特征是患者蛋白尿显著增加。蛋白尿的发生与肾小球滤过屏障的完整性密切相关, 其失效是 ESRD 的主要原因。许多糖尿病动物模型研究和细胞实验表明, 高血糖可引起足细胞结构和功能的破坏, 从而导致 DKD 和蛋白尿的发生。Fei 等人发现 STAT3/CypA 信号通路在高糖诱导的足细胞中

被激活[33], 而在 IL-37 处理后被抑制。STAT3 和 CypA 的过表达抑制 IL-37 对减轻炎症和氧化应激以及减少高糖处理的足细胞凋亡的作用。

结合上述研究, CypA 和 CD147 具有作为 DKD 患者疾病进展指标的潜力, 具备敏感、无创和快速的优点。有关 CypA 和 CD147 及其相互作用在 DKD 中作用的潜在的分子机制未来还需要在细胞和动物研究中阐明。

3) CypA 和 CD147 与急性肾损伤: 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)临床定义为血清肌酐急性升高(48 小时内  $> 27$  mmol/L 或一周内  $> 1.5$  倍)或尿量减少。AKI 可由各种肾前原因(例如, 严重失血、重大心脏或腹部手术、败血症、严重脱水)导致低血压和肾脏低灌注。急性肾损伤也可能是由肾毒性药物引起的急性肾小管坏死引起的[34], 包括化疗药物、环境毒素、造影剂和药物过量。

Tian 等人[35]探讨了 CypA 在心脏手术患者术后 AKI 早期检测中的应用。Tian 等人发现 AKI 组患者血清中 CypA 和尿中 CypA 均明显高于非 AKI 组。CypA 适合作为心血管外科重症监护病房术后 AKI 早期检测的生物标志物。血清 CypA 和尿中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, uNGAL)联合应用可提高预测 AKI 未来发展和需要透析的 AKI 的总体能力。然而 Sanz 等人[36]研究发现 CypA 由肾小管细胞在不同形式的细胞死亡中释放, 尿 CypA 在缺血再灌注损伤(ischaemia/reperfusion injury, IRI)诱导的临床肾损伤中升高, 与肾功能参数无关。尿 CypA 可能是一个潜在的肾脏损伤的生物标志物, 与肾功能下降无关。

Maruyama 等人[37]发现在具有严重组织学特征的急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)活检组织中, CD147 显著表达于受损间质中的巨噬细胞和淋巴细胞等炎症细胞中, 而在代表萎缩的受损小管中则不存在。ATN 患者的血浆和尿 CD147 水平均显著升高; 与尿 L-脂肪酸结合蛋白(L-fatty acid-binding protein, L-FABP)相比, 这两个值都显示出与肾功能不全的更大相关性。在接受开放性腹主动脉瘤手术的患者中, AKI 患者的尿液和血浆 CD147 值在术后第 1 天显著高于非 AKI 患者, 与尿 L-FABP 相似。CD147 在检测 AKI 的能力方面表现突出, 可能允许开始先发制人的用药。

在探索 CypA 和 CD147 参与 AKI 的机制方面, Ma 等人的研究采用 CypA 基因缺陷和野生型(wildtype, WT)鼠行双侧肾 IRI 24 h 后处死。CypA<sup>-/-</sup>小鼠显示出对肾功能丧失和肾小管细胞损伤和死亡的实质性保护, 这归因于嗜中性粒细胞和巨噬细胞的浸润显著减少[38]。E-选择素及其配体是炎症过程中白细胞外渗所必需的。Kadomatsu 等人研究报道了 basigin(Bsg)/CD147 是 E-选择素的配体, 在缺血再灌注中促进肾脏炎症[39]。与野生型小鼠相比, Bsg<sup>-/-</sup>小鼠在肾缺血再灌注后肾脏中性粒细胞浸润受到明显抑制。E-选择素在两种基因型小鼠中的表达增加相似, 但 Bsg<sup>-/-</sup>小鼠的肾损伤较小, 提示 Bsg 对中性粒细胞的作用可能导致该模型的肾损伤。

Dear 等人通过差异凝胶电泳证明在盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture CLP)诱导的败血症小鼠模型中, CypA 在 CLP 后大量增加[40]。当使用抗 CD147 抗体抑制 CypA 的受体 CD147 时, 脓毒症引起的肾功能障碍减轻。并且当 CD147 被抑制时, 血清细胞因子的产生也显著减少。

既往研究提示 CypA 和 CD147 对肾脏炎症的诱导作用参与急性肾损伤的致病过程。在急性肾损伤中靶向 CypA 或 CD147 似乎具有保护作用。但是, 引起急性肾损伤的原因众多, 未来需要在更多类型的急性肾损伤中探讨 CypA 和 CD147 的作用。且 May 等人[25]在缺血/再灌注后的急性心肌梗死研究中发现, 与单独治疗相比, CypA 缺乏和抗 CD147 联合治疗并没有产生进一步的保护作用。CypA 和 CD147 在急性肾损伤中的相互作用, 未来值得更多探究。

4) CypA 和 CD147 与肾纤维化: 无论其主要原因如何, 进展性肾纤维化和肾小管萎缩是向 ESRD 进展的主要预测因素。Ma 等人使用 CypA 基因缺陷和 WT 鼠行单侧输尿管梗阻(unilateral ureteric obstruction, UUO)术 7 d 后处死。Ma 等人发现 CypA<sup>-/-</sup>小鼠对白细胞浸润和肾间质纤维化没有保护作用。CypA 在进

行性肾纤维化模型中不促进炎症或间质纤维化[38]。

Basigin/CD147 可诱导基质金属蛋白酶和透明质酸, 并与器官纤维化有关。Kadomatsu 等人使用 UUO 模型研究 basigin 在肾纤维化中的作用。Bsg<sup>-/-</sup>小鼠术后纤维化明显低于 Bsg<sup>+/+</sup>小鼠[41]。Bsg<sup>-/-</sup>肾脏巨噬细胞浸润较少。与体内数据一致, Bsg<sup>-/-</sup>小鼠原代培养的小管上皮细胞产生较少的基质金属蛋白酶, 在转化生长因子  $\beta$  的刺激下表现出较少的运动。Bsg<sup>-/-</sup>胚胎纤维母细胞在转化生长因子  $\beta$  刺激后产生的透明质酸和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白较少。Schmaderer 等人[42]回顾性检测了肾移植标本中间质纤维化和肾小管萎缩(interstitial fibrosis and tubular atrophy, IF/TA)水平不同的人 EMMPRIN 的表达。Schmaderer 等人发现 EMMPRIN 染色与 IF/TA 呈负相关。IF/TA 0 组和 3 组 EMMPRIN 的平均表达量与 1 组和 3 组有显著性差异。EMMPRIN 染色与肾功能之间存在显著相关性。EMMPRIN 参与 IF/TA 的病理生理学。

上述结果证明 CD147 可能是肾纤维化的一个关键调节因子。CD147 可能成为预防器官纤维化的候选靶分子。最近 Nigro 等人[43]研究发现从主动脉扩张区分离的马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)患者主动脉组织标本中 EMMPRIN 表达水平高于非扩张区和健康对照组。血管紧张素 II 显著刺激 MFS 来源的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)中 CypA 的分泌。CypA 治疗 MFS-VSMC 可导致 EMMPRIN 和其他 MFS 相关的促纤维化介质如 TGF- $\beta$ 1 和胶原 I 的水平升高, 而 CypA 抑制剂 MM284 可下调这些分子的表达。鉴于 CypA 在心血管疾病中的促纤维化作用, 关于 CypA 和 CD147 在肾纤维化中的作用未来需要更多的临床数据和基础实验验证。

5) CypA 和 CD147 与狼疮性肾炎: 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)的多种机制包括遗传、表观遗传、环境、激素和免疫调节因素导致自我耐受性丧失和器官衰竭。LN 通常伴有复发缓解的疾病过程, 准确了解疾病活动将非常有助于改善预后。糖基化跨膜蛋白 CD147 与调节淋巴细胞反应性和白细胞募集有关。Maruyama 等人[44]从 2008 年至 2011 年接受肾活检的 64 名患者中收集血浆和尿液样本, 使用活检指数评估 LN 组织的疾病活动性, 并与包括 CD147 在内的生物标志物水平进行比较。在 LN 组织中, CD147 在损伤的肾小球和浸润性炎症细胞中表达显著, 而在萎缩的损伤小管中则不显著。血浆 CD147 水平准确反映了组织学疾病的活动性。由于 LN 的发病机制复杂, 使用单个分子进行预测是相当困难的, 包括血浆 CD147 在内的联合诊断可能具有出色的诊断能力, 以指导理想的 LN 治疗。产生白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17)的 T 细胞(Th17 细胞)在包括系统性红斑狼疮在内的免疫相关疾病的发病机制中起关键作用。在基础实验研究方面, Kadomatsu 等人[45]研究发现姥蛟烷在 Bsg<sup>-/-</sup>小鼠中诱导 LN 比 Bsg<sup>+/+</sup>小鼠更显著, 尽管两种基因型小鼠的体液免疫水平相似地提高。Bsg<sup>-/-</sup>小鼠增加了 Th17, 但不是 Th1, Treg 细胞的数量。Bsg<sup>-/-</sup>小鼠的肾脏中 IL-17 的表达与 LN 疾病活动成正比。用抗 IL-17 抗体治疗降低了 Bsg<sup>-/-</sup>小鼠的 LN 疾病活动。Bsg 在体内和体外被激活的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中表达增强。Bsg 缺陷可选择性地增强 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞的体外分化, 并在分化过程中增加 STAT-3 的磷酸化。通过 Bsg 与其抗体的交联抑制了 STAT-3 的磷酸化。Bsg 通过抑制 IL-6/STAT-3 通路, 在 Th17 细胞分化过程中发挥负调控作用。

LN 发病机制复杂, CypA 的胞外分泌形式是体外对单核细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的有效趋化剂, 我们有理由猜测 CypA 或其与 CD147 的相互作用参与 LN 的致病过程, 这值得进一步探讨。

6) CypA 和 CD147 与 IgA 肾病: IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是世界范围内常见的肾小球肾炎; 其发病机制仍然复杂和不确定, 基因、免疫和环境的相互作用导致 IgAN 临床表现的多样性。Huang 等人[46]发现 IgAN 患者肾小管基底外侧膜 CD147 表达升高; 肾小管中 CD147 蛋白表达与 eGFR 呈负相关, 与血清肌酐(serum creatinine, Scr)和肾小管间质病变呈正相关。此外, 在 IgAN 患者中, 高水平的 CD147 与 Slug 表达的激活和 E-cadherin 抑制相关。Kaplan-Meier 生存曲线显示, CD147 表达升高与肾脏生存率降低有关。CD147 表达与肾小管间质损伤相关, 可预测 IgAN 的肾脏预后。CD147 可能是小管间质损伤 IgAN 的早期标志物。Maruyama 等人[31]发现在 IgAN 患者中, 血浆 CD147 值与 eGFR 负相关。在 IgAN

患者中, 血浆 CD147 水平与超过 50% 的肾小球损伤区域或活检组织中肾小管萎缩/间质损伤相关。IgAN 患者蛋白尿水平与尿 CD147 值正相关。血浆和尿 CD147 水平的评估可能为了解 IgAN 疾病的活动提供见解。

既往研究证明 CD147 可能参与 IgAN 的发病, 那么 CypA 或其与 CD147 的相互作用是否参与 IgAN 的致病呢? 这个问题需要未来临床和基础研究去探究。

7) CypA 和 CD147 与肾细胞癌: 肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)通常发生在近端小管的上皮细胞; 约 80% 为透明细胞, 15% 为乳头状。早期发现和治疗 RCC 与改善预后有关。在早期, 该病可通过根治性肾切除术甚至保留肾单位的手术成功治疗。然而, 许多患者表现为晚期或不可切除的疾病, 为治疗局限性疾病而行肾切除术的患者中, 高达 30% 的患者会复发。因此, 寻找敏感和特异的标记物具有重要意义, 可为 RCC 的早期诊断提供有价值的信息。

Li 等人采用比较蛋白质组学方法来鉴定肾透明细胞癌(clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC)细胞株 RLC-310 与正常肾细胞株 HK-2 之间的差异表达蛋白。在鉴定的 31 个蛋白中, CypA 是 ccRCC 细胞系中新发现的差异表达蛋白。RT-PCR 和 Western blot 分析证实 CypA 在 ccRCC 组织中过表达。进一步的免疫组化显示, CypA 过表达与分化不良和生存降低相关[47]。这些数据提示 CypA 可能是 ccRCC 的一种新的预后因子。

Zhong 等人采用免疫组化检测发现 CD147 和 VEGF 在晚期 RCC 患者中的表达分别为 88.7% (47/53) 和 84.9% (45/53) [48]。CD147 阳性表达和 VEGF 阳性表达与晚期肾细胞癌 TNM 分期显著相关。肿瘤 CD147 和肿瘤 VEGF 的表达与晚期 RCC 患者的预后显著相关。CD147-/VEGF-表达的患者生存率最低。CD147-/VEGF-和 CD147+/VEGF+联合表达是晚期 RCC 的独立预后指标。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是由健康细胞和肿瘤细胞分泌的, 参与细胞与细胞之间的通讯。肿瘤释放的 EVs 可能代表了液体活检中的一类新的生物标志物。Junker 等人[49]发现 CD147 在所有 ccRCC 细胞系的细胞和 EVs 中均有表达。在肿瘤组织中, 与正常组织相比, 细胞裂解液和 EV 组分中 CA9、CD70 和 CD147 的表达增加。CA9、CD70 和 CD147 可能是 ccRCC 中有希望识别肿瘤特异性 EVs 的标记物。

通过单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)和伴侣 CD147 转运乳酸对高糖酵解癌细胞存活至关重要。Kim 等人[50]研究发现 49.4% (89/180)、39.4% (71/180)和 79.4% (143/180)的 ccRCC 患者存在 MCT1、MCT4 和 CD147 的过表达。CD147 过表达与高分级、肿瘤坏死和肿瘤体积增大相关。MCT1 和 CD147 的高表达与不良预后因素相关。MCT1、MCT4 和 CD147 过表达可预测肿瘤进展。通过靶向乳酸转运体逆转 Warburg 效应可能是预防 ccRCC 进展的有效策略。转移占 RCC 患者癌症相关死亡率的 90%。已知乳酸输出在癌细胞迁移中起重要作用。Liu 等人[51]研究发现人 RCC 显示热休克蛋白 A12A (heat shock protein A12A, HSPA12A)下调。RCC 细胞中 HSPA12A 的过表达通过增加 CD147 的泛素-蛋白酶体降解使其失稳, 从而抑制乳酸输出和糖酵解, 最终抑制 RCC 细胞迁移。HSPA12A 的过表达可能是一种可行的治疗 RCC 转移的策略。

Liu 等人[52]荟萃分析评估了 CD147 在肾细胞癌中的临床意义。荟萃分析提示 CD147 阳性率在生存率、肾细胞癌组织与非癌组织、有无淋巴结转移、临床 III~IV 期与 II~I 期、组织病理 III~IV 期与 II 期、组织病理 III~IV 期与 I 期、肿瘤大小等方面均有统计学差异。不同年龄、性别、组织学类型、肿瘤部位间无显著性差异。CD147 可能参与肾细胞癌的整体癌变过程, 可能对诊断、治疗和预后有一定价值。

CypA 和 CD147 在肿瘤中的表达上调越来越受到关注, 或许在未来可能成为抗肿瘤治疗的靶标, 需要更多的研究证实 CypA 和 CD147 及其相互作用在肿瘤疾病中的作用。

8) CypA 和 CD147 与其他肾脏疾病: CypA 可由血管平滑肌细胞在氧化应激下分泌的, 在进展性外周动脉闭塞病(progressive peripheral arterial occlusion disease, PAOD)的发病机制中起重要作用, PAOD 在

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中很常见。Liu 等人[53]探讨了台湾 65 岁高龄人群 PAOD 的患病率及其与 CypA 和肾功能的关系。研究发现 PAOD 患者血清 CypA 水平显著高于臂 - 踝指数(ankle-brachial index, ABI)正常者。eGFR 与血清 CypA 水平呈负相关, 而肾功能正常者无显著差异。CypA 可能是 PAOD 与晚期肾功能损害之间的联系。足细胞易受各种刺激和压力的损伤, 无论其原发疾病和发病机制如何, 都是蛋白尿肾病的关键调节因子。Kadomatsu 等人证实了局灶节段性肾小球硬化患者尿 CD147/Bsg 水平与蛋白尿之间的显著相关性。健康足细胞很少表达 Bsg 蛋白。在两种独立的小鼠模型中, 包括阿霉素肾病和 N<sup>o</sup>-硝基-L-精氨酸甲酯诱导的内皮功能障碍, 受损足细胞 Bsg 的表达引起足细胞消失, 从而导致蛋白尿的发生。Kadomatsu 等人[54]的研究表明, 通过抑制  $\beta$ 1 整合素 - 粘着斑激酶 - 基质金属蛋白酶信号传导来沉默 Bsg 可能是维持蛋白尿肾病患者足细胞的一种有吸引力的治疗策略。

## 6. 展望

CypA 和 CD147 具有多种生物学功能, 与多种人类疾病的发生发展密切相关。靶向 CypA 和 CD147 似乎代表了治疗肾脏疾病的有希望的策略。关于 CypA 和 CD147 在肾脏疾病的临床和基础研究中, CypA 和 CD147 的表达及其具体的调控和作用机制仍有待多角度和更深入探究。随着抑制亲环蛋白的非免疫抑制的 CsA 衍生物[55]和抗 CD147 单抗的出现, 这些药物在肾脏疾病领域中的应用价值, 是未来值得深入研究的方面。

## 基金项目

国家自然科学基金(81873602)。

## 参考文献

- [1] Su, H. and Yang, Y. (2018) The Roles of CyPA and CD147 in Cardiac Remodelling. *Experimental and Molecular Pathology*, **104**, 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.05.001>
- [2] Nigro, P., Pompilio, G. and Capogrossi, M.C. (2013) Cyclophilin A: A Key Player for Human Disease. *Cell Death & Disease*, **4**, e888. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.410>
- [3] Xue, C., Sowden, M.P. and Berk, B.C. (2018) Extracellular and Intracellular Cyclophilin A, Native and Post-Translationally Modified, Show Diverse and Specific Pathological Roles in Diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 986-993. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310661>
- [4] Handschumacher, R.E., Harding, M.W., Rice, J., Drugge, R.J. and Speicher, D.W. (1984) Cyclophilin: A Specific Cytosolic Binding Protein for Cyclosporin A. *Science*, **226**, 544-547. <https://doi.org/10.1126/science.6238408>
- [5] Liu, C., von Brunn, A. and Zhu, D. (2020) Cyclophilin A and CD147: Novel Therapeutic Targets for the Treatment of COVID-19. *Medicine in Drug Discovery*, **7**, Article ID: 100056. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100056>
- [6] Seizer, P., Gawaz, M. and May, A.E. (2014) Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Research*, **102**, 17-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu035>
- [7] Dawar, F.U., Xiong, Y., Khattak, M.N.K., et al. (2017) Potential Role of Cyclophilin A in Regulating Cytokine Secretion. *Journal of Leukocyte Biology*, **102**, 989-992. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0317-090RR>
- [8] Sherry, B., Yarlett, N., Strupp, A., et al. (1992) Identification of Cyclophilin as a Proinflammatory Secretory Product of Lipopolysaccharide-Activated Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 3511-3515. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.8.3511>
- [9] Xu, Q., Leiva, M.C., Fischkoff, S.A., et al. (1992) Leukocyte Chemotactic Activity of Cyclophilin. *The Journal of Biological Chemistry*, **267**, 11968-11971. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)49791-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)49791-3)
- [10] Liao, Y., Luo, D., Peng, K., et al. (2021) Cyclophilin A: A Key Player for Etiological Agent Infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **105**, 1365-1377. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11115-2>
- [11] Muramatsu, T. and Miyauchi, T. (2003) Basigin (CD147): A Multifunctional Transmembrane Protein Involved in Reproduction, Neural Function, Inflammation and Tumor Invasion. *Histology and Histopathology*, **18**, 981-987.
- [12] Biswas, C. (1982) Tumor Cell Stimulation of Collagenase Production by Fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **109**, 1026-1034. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(82\)92042-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(82)92042-3)



- [13] Qu, X., Wang, C., Zhang, J., *et al.* (2014) The Roles of CD147 and/or Cyclophilin A in Kidney Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 728673. <https://doi.org/10.1155/2014/728673>
- [14] Bai, Y., Huang, W., Ma, L., *et al.* (2014) Importance of N-Glycosylation on CD147 for Its Biological Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 6356-6377. <https://doi.org/10.3390/ijms15046356>
- [15] Muramatsu, T. (2016) Basigin (CD147), a Multifunctional Transmembrane Glycoprotein with Various Binding Partners. *Journal of Biochemistry*, **159**, 481-490. <https://doi.org/10.1093/jb/mvv127>
- [16] Kumar, D., Vetrivel, U., Parameswaran, S., *et al.* (2019) Structural Insights on Druggable Hotspots in CD147: A Bull's Eye View. *Life Sciences*, **224**, 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.044>
- [17] Tang, Y., Kesavan, P., Nakada, M.T., *et al.* (2004) Tumor-Stroma Interaction: Positive Feedback Regulation of Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) Expression and Matrix Metalloproteinase-Dependent Generation of Soluble EMMPRIN. *Molecular Cancer Research*, **2**, 73-80.
- [18] Landras, A., Reger De Moura, C., Jouenne, F., *et al.* (2019) CD147 Is a Promising Target of Tumor Progression and a Prognostic Biomarker. *Cancers*, **11**, Article No. 1803. <https://doi.org/10.3390/cancers11111803>
- [19] Yurchenko, V., Zybarth, G., O'Connor, M., *et al.* (2002) Active Site Residues of Cyclophilin A Are Crucial for Its Signaling Activity via CD147. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 22959-22965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201593200>
- [20] Song, F., Zhang, X., Ren, X., *et al.* (2011) Cyclophilin A (CyPA) Induces Chemotaxis Independent of Its Peptidylprolyl Cis-Trans Isomerase Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 8197-8203. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.181347>
- [21] Geng, J., Chen, L., Yuan, Y., *et al.* (2021) CD147 Antibody Specifically and Effectively Inhibits Infection and Cytokine Storm of SARS-CoV-2 and Its Variants Delta, Alpha, Beta, and Gamma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 347. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00760-8>
- [22] Sakamoto, M., Miyagaki, T., Kamijo, H., *et al.* (2021) CD147-Cyclophilin a Interactions Promote Proliferation and Survival of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7889. <https://doi.org/10.3390/ijms22157889>
- [23] Pahk, K., Joung, C., Song, H.Y., *et al.* (2020) SP-8356, a Novel Inhibitor of CD147-Cyclophilin A Interactions, Reduces Plaque Progression and Stabilizes Vulnerable Plaques in apoE-Deficient Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 95. <https://doi.org/10.3390/ijms21010095>
- [24] Zhu, D., Wang, Z., Zhao, J., *et al.* (2015) The Cyclophilin A-CD147 Complex Promotes the Proliferation and Homing of Multiple Myeloma Cells. *Nature Medicine*, **21**, 572-580. <https://doi.org/10.1038/nm.3867>
- [25] Seizer, P., Ochmann, C., Schönberger, T., *et al.* (2011) Disrupting the EMMPRIN (CD147) -Cyclophilin A Interaction Reduces Infarct Size and Preserves Systolic Function after Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 1377-1386. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.225771>
- [26] Pushkarsky, T., Zybarth, G., Dubrovsky, L., *et al.* (2001) CD147 Facilitates HIV-1 Infection by Interacting with Virus-Associated Cyclophilin A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 6360-6365. <https://doi.org/10.1073/pnas.111583198>
- [27] Ryffel, B., Woerly, G., Greiner, B., *et al.* (1991) Distribution of the Cyclosporine Binding Protein Cyclophilin in Human Tissues. *Immunology*, **72**, 399-404.
- [28] Kosugi, T., Maeda, K., Sato, W., *et al.* (2015) CD147 (EMMPRIN/Basigin) in Kidney Diseases: From an Inflammation and Immune System Viewpoint. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 1097-1103. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu302>
- [29] El-Ebidi, A.M., Saleem, T.H., Saadi, M.G.E., *et al.* (2020) Cyclophilin A (CyPA) as a Novel Biomarker for Early Detection of Diabetic Nephropathy in an Animal Model. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 3807-3819. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S260293>
- [30] Tsai, S., Su, C., Wu, M., *et al.* (2015) Urinary Cyclophilin A as a New Marker for Diabetic Nephropathy. *Medicine*, **94**, e1802.
- [31] Mori, Y., Masuda, T., Kosugi, T., *et al.* (2018) The Clinical Relevance of Plasma CD147/Basigin in Biopsy-Proven Kidney Diseases. *Clinical and Experimental Nephrology*, **22**, 815-824. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1518-2>
- [32] Chiu, P.F., Su, S.L., Tsai, C.C., *et al.* (2018) Cyclophilin A and CD147 Associate with Progression of Diabetic Nephropathy. *Free Radical Research*, **52**, 1456-1463. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1523545>
- [33] Zhang, X., Zhu, Y., Zhou, Y., *et al.* (2020) Interleukin 37 (IL-37) Reduces High Glucose-Induced Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis of Podocytes by Inhibiting the STAT3-Cyclophilin A (CypA) Signaling Pathway. *Medical Science Monitor*, **26**, e922979. <https://doi.org/10.12659/MSM.922979>
- [34] Uber, A.M. and Sutherland, S.M. (2020) Nephrotoxins and Nephrotoxic Acute Kidney Injury. *Pediatric Nephrology*,

- 35, 1825-1833. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04397-2>
- [35] Lee, C., Chang, C., Cheng, Y., *et al.* (2020) Diagnostic Performance of Cyclophilin A in Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 108. <https://doi.org/10.3390/jcm9010108>
- [36] Cabello, R., Fontecha-Barriuso, M., Martin-Sanchez, D., *et al.* (2021) Urinary Cyclophilin A as Marker of Tubular Cell Death and Kidney Injury. *Biomedicines*, **9**, Article No. 217. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020217>
- [37] Nagaya, H., Kosugi, T., Maeda-Hori, M., *et al.* (2014) CD147/Basigin Reflects Renal Dysfunction in Patients with Acute Kidney Injury. *Clinical and Experimental Nephrology*, **18**, 746-754. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0916-3>
- [38] Leong, K.G., Ozols, E., Kanellis, J., *et al.* (2020) Cyclophilin A Promotes Inflammation in Acute Kidney Injury but Not in Renal Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3667. <https://doi.org/10.3390/ijms21103667>
- [39] Kato, N., Yuzawa, Y., Kosugi, T., *et al.* (2009) The E-Selectin Ligand Basigin/CD147 Is Responsible for Neutrophil recruitment in Renal Ischemia/Reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 1565-1576. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008090957>
- [40] Dear, J.W., Leelahavanichkul, A., Aponte, A., *et al.* (2007) Liver Proteomics for Therapeutic Drug Discovery: Inhibition of the Cyclophilin Receptor CD147 Attenuates Sepsis-Induced Acute Renal Failure. *Critical Care Medicine*, **35**, 2319-2328.
- [41] Kato, N., Kosugi, T., Sato, W., *et al.* (2011) Basigin/CD147 Promotes Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction. *The American Journal of Pathology*, **178**, 572-579. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.009>
- [42] Kemmner, S., Schulte, C., Hann Von Weyhern, C., *et al.* (2016) EMMPRIN Expression Is Involved in the Development of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Human Kidney Allografts. *Clinical Transplantation*, **30**, 218-225. <https://doi.org/10.1111/ctr.12677>
- [43] Perrucci, G.L., Rurali, E., Corlianò, M., *et al.* (2020) Cyclophilin A/EMMPRIN Axis Is Involved in Pro-Fibrotic Processes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm of Marfan Syndrome Patients. *Cells*, **9**, Article No. 154. <https://doi.org/10.3390/cells9010154>
- [44] Maeda-Hori, M., Kosugi, T., Kojima, H., *et al.* (2014) Plasma CD147 Reflects Histological Features in Patients with Lupus Nephritis. *Lupus*, **23**, 342-352. <https://doi.org/10.1177/0961203314520840>
- [45] Maeda, K., Kosugi, T., Sato, W., *et al.* (2015) CD147/Basigin Limits Lupus Nephritis and Th17 Cell Differentiation in Mice by Inhibiting the Interleukin-6/STAT-3 Pathway. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 2185-2195. <https://doi.org/10.1002/art.39155>
- [46] Sun, S., Zhao, A., Li, R., *et al.* (2015) CD147 Renal Expression as a Biomarker for Progressive IgAN. *Journal of Nephrology*, **28**, 307-314. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0161-1>
- [47] Yang, J., Li, A., Yang, Y., *et al.* (2011) Identification of Cyclophilin A as a Potential Prognostic Factor for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma by Comparative Proteomic Analysis. *Cancer Biology & Therapy*, **11**, 535-546. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.5.14678>
- [48] Liang, Y., He, H., Han, Z., *et al.* (2009) CD147 and VEGF Expression in Advanced Renal Cell Carcinoma and Their Prognostic Value. *Cancer Investigation*, **27**, 788-793. <https://doi.org/10.1080/07357900802709167>
- [49] Himbert, D., Zeuschner, P., Ayoubian, H., *et al.* (2020) Characterization of CD147, CA9, and CD70 as Tumor-Specific Markers on Extracellular Vesicles in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Diagnostics*, **10**, Article No. 1034. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121034>
- [50] Kim, Y., Choi, J., Lee, J., *et al.* (2015) Expression of Lactate/H<sup>+</sup> Symporters MCT1 and MCT4 and Their Chaperone CD147 Predicts Tumor Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Immunohistochemical and the Cancer Genome Atlas Data Analyses. *Human Pathology*, **46**, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.09.013>
- [51] Min, X., Zhang, X., Li, Y., *et al.* (2020) HSPA12A Unstabilizes CD147 to Inhibit Lactate Export and Migration in Human Renal Cell Carcinoma. *Theranostics*, **10**, 8573-8590. <https://doi.org/10.7150/thno.44321>
- [52] Li, H., Wu, D., Shi, S., *et al.* (2017) Expression and Clinical Significance of CD147 in Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 51331-51344. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17376>
- [53] Liu, M., Lee, Y., Lee, P., *et al.* (2015) Cyclophilin A Is Associated with Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease in Geriatrics: The Tianliao Old People (TOP) Study. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 9937. <https://doi.org/10.1038/srep09937>
- [54] Yoshioka, T., Kosugi, T., Masuda, T., *et al.* (2019) CD147/Basigin Deficiency Prevents the Development of Podocyte Injury through FAK Signaling. *The American Journal of Pathology*, **189**, 1338-1350. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.04.003>
- [55] Leong, K.G., Ozols, E., Kanellis, J., *et al.* (2021) Cyclophilin Inhibition Protects Against Experimental Acute Kidney Injury and Renal Interstitial Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 271. <https://doi.org/10.3390/ijms22010271>