

## 一、项目名称

肿瘤细胞与免疫微环境稳态失衡机制及转化研究

## 二、主要完成人

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
边惠洁	1	基础医学院细胞生物学教研室主任	教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	主持本项目大部分工作,对“重要科学发现”第1-3项做出了创新性贡献,是代表性论文1-4的通讯作者、代表性专著6的主编、代表性专著7的副主编。
陈志南	2	国家分子医学转化中心主任	教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目大部分工作,对“重要科学发现”第1-3项做出了创新性贡献,是代表性论文1-5的通讯作者、代表性专著6-8的主编。
蒋建利	3	国家分子医学转化中心副主任	教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作,对“重要科学发现”第3项做出了创新性贡献,是代表性专著6-7的副主编。
刘泽昆	4	无	副教授	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作,对“重要科学发现”第1项做出了创新性贡献,是

						代表性论文 2、3 的第一/共一作者。
陈若	5	无	助理研究员	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作,对“重要科学发现”第 1 和 3 项做出了创新性贡献,是代表性论文 1 的共一作者。
王珂	6	无	副研究员	中国人民解放军空军军医大学	中国人民解放军空军军医大学	参与本项目部分工作,对“重要科学发现”第 1 项做出了创新性贡献,是代表性论文 1 的第一作者。

### 三、主要完成单位

中国人民解放军空军军医大学

### 四、提名者

陕西省卫生健康委员会

### 五、提名意见

该项目研究内容真实可靠,研究成果创新性强、解决该专业领域难题、社会效益显著,推广前景好,总体水平高。

陕西省卫生健康委员会提名该项目为陕西省自然科学奖一等奖。

### 六、项目简介

“癌症防治行动”被列为健康中国重大专项行动之一。尽管我国肿瘤患者五年生存率从 2015 年 40.5%提升至 2022 年 43.7%,但以肝癌、肺癌为代表的难治肿瘤的发病与死亡负担仍持续上升,亟待原创理论发现和创新药物研发。项目依托国家重大科技专项等 5 项课题,致力于揭示细胞及免疫微环境稳态失衡的分子调控机制,发现新药靶,研制创新药物并推动临床转化,取得以下重要成果:

**1. 阐明蛋白质翻译后修饰调控细胞稳态失衡诱导肿瘤恶性表型的分子新机制**

细胞稳态失衡是肿瘤进展的重要驱动因素，主要表现为物质代谢失衡、内质网稳态失衡、细胞周期失衡。本研究阐明甲基化、磷酸化、泛素化等蛋白质翻译后修饰调控关键生物学事件驱动肿瘤细胞稳态失衡的分子新机制，为肿瘤治疗提供了新理论。

(1) 首次发现肿瘤相关抗原 CD147 二甲基化修饰调控糖代谢稳态失衡，促进肿瘤细胞增殖的新机制。新发现肺癌特征性翻译后修饰—CD147 分子第 234 位赖氨酸二甲基化修饰 (CD147-K234me<sub>2</sub>)，其可增强 CD147-MCT4 相互作用促进肿瘤细胞糖酵解和乳酸外排，进而导致肺癌进展。本研究提出了蛋白质翻译后修饰重塑肿瘤细胞物质代谢稳态失衡的新理论，为肿瘤靶向治疗提供了新靶点【**代表性论文 1: *Cell Metab* 2021, IF=31.37, SCI 他引 31 次，获陕西省研究生创新成果展一等奖、中国肿瘤标志物学术大会青年优秀论文特等奖、中国细胞生物学学会青年优秀论文二等奖**】。

(2) 首次发现 EYA2 抑癌基因突变介导 UPR 通路磷酸化修饰调控内质网稳态失衡，促进肿瘤进展的新机制。新筛选肝癌体细胞突变 EYA2-A510E，其介导未折叠蛋白通路 PERK、IRE1 $\alpha$  磷酸化修饰，引起内质网稳态失衡，激活 JAK/STAT 炎-癌信号通路，促进肝癌进展。本研究发现了 EYA2 为肝癌新的抑制基因，提出了基因突变-翻译后修饰互作介导内质网稳态失衡促进炎-癌转化的新理论，为肝癌治疗提供了新思路【**代表性论文 2: *Mol Cancer* 2021, IF=41.44, SCI 他引 39 次，获陕西省自然科学优秀学术论文二等奖、中国细胞生物学学会细胞工程与转基因生物分会一类青年优秀论文、中国肿瘤学大会肿瘤标志&分子医学分会青年优秀论文一等奖**】。

(3) 首次发现 UBE2S-TRIM28 泛素化修饰调控细胞周期稳态失衡，促进肿瘤细胞增殖的新机制。新鉴定 UBE2S-TRIM28 复合体泛素化修饰系统，其介导抑癌蛋白 p27 泛素化降解、破坏细胞周期核心调控枢纽 G1/S 期检查点，导致细胞周期稳态失衡。进一步筛选靶向抑制 UBE2S 表达的小分子化合物三尖杉宁碱，显著阻滞肝癌进展。本研究提出了新型泛素化系统调控肿瘤细胞周期稳态失衡的新理论，为肝癌靶向治疗提供了候选药物【**代表性论文 3: *Signal Transduct Target Ther* 2021, IF=38.1, SCI 他引 58 次，获陕西省研究生创新成果展二等奖、中国细胞生物学会优秀墙报奖**】。

**科学价值及同行引用评价：**细胞稳态涉及物质代谢、细胞器功能和细胞生物学事件的平衡，稳态失衡会导致细胞恶性转化及肿瘤进展。然而，其共性调控机制不清。本成果揭示了蛋白质翻译后修饰在调控糖代谢、内质网应激、细胞周期进程中的核心机制，为细胞稳态失衡促癌机制增添了新理论。研究结果 2021 年发表于 *Cell Metab*、*Mol Cancer*、*STTT*，得到国际同行广泛关注，被 *Cell Metab*、*J Clin Invest* 等期刊他引 128 次，肯定了蛋白质翻译后修饰介导细胞稳态失衡促进肿瘤进展的新作用和新机制。

**2. 揭示肿瘤细胞与免疫细胞交互作用介导免疫微环境稳态失衡，促进肿瘤细胞免疫逃逸的新机理**

微环境稳态失衡是驱动肿瘤细胞免疫逃逸的核心因素，主要表现为免疫抑制细胞异常募集及效应 T 细胞功能耗竭。本研究揭示了 CD147、RIP3 等关键分子在调控抗肿瘤免疫应答和髓系抑制性细胞（MDSCs）趋化中的作用，阐明了其通过重塑免疫微环境促进肿瘤进展的新理论，为靶向肿瘤微环境的免疫治疗策略提供了新方向。

**（1）首次发现 T 细胞 CD147 诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭，负向调控 CD8<sup>+</sup> TILs 的抗肿瘤免疫反应，促进肿瘤免疫逃逸。**发现 T 细胞 CD147 缺失增加 CD8<sup>+</sup> T 细胞的杀伤效应，通过提高组织驻留记忆 T 细胞（T<sub>RM</sub>）比例与肿瘤微环境中趋化因子 CXCL9、CXCL10 等表达增加 CD8<sup>+</sup> TILs 数量，从而增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞抗肿瘤免疫效果。本研究阐明 CD147 负向调控 CD8<sup>+</sup> TILs 介导抗肿瘤反应新机制，确定 CD147 是免疫治疗潜在靶点【**代表性论文 4: *Cell Mol Immunol* 2021, IF=22.1, SCI 他引 35 次**】。

**（2）首次发现肿瘤细胞 RIP3 缺失促进 MDSCs 趋化和募集，促进肿瘤细胞免疫逃逸和恶性进展。**发现肿瘤细胞 RIP3 缺失通过 P65-CXCL1-CXCR2 通路趋化募集 MDSCs 至肝癌组织，促进肝癌细胞免疫逃逸和肿瘤进展。本研究为 RIP3、CXCR2 关键靶点的抗肿瘤免疫靶向药物研发提供了重要理论依据【**代表性论文 5: *Hepatology* 2019, IF=14.68, SCI 他引 54 次, 获陕西省细胞生物学学会青年优秀论文一等奖**】。

**科学价值及同行引用评价：**肿瘤细胞与免疫细胞交互作用介导免疫微环境稳态失衡，表现为 T 细胞耗竭导致肿瘤免疫逃逸。然而，其分子调控机制不清。本成果发现了新的 T 细胞负性共刺激分子及免疫抑制性细胞调控 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭的新理论，为肿瘤免疫治疗提供了新策略。研究结果发表于 *Cell Mol Immunol* 2021、*Hepatology* 2019, 得到国际同行高度评价，被 *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*、*Nat Immunol* 等顶级期刊他引 89 次，高度肯定了肿瘤微环境中细胞间互作促进肿瘤免疫逃逸的新发现。

### **3. 成功研发逆转细胞与免疫微环境稳态失衡的抗肿瘤生物技术药物，实现临床转化**

**（1）研发 CD147 靶点 CAR-T 细胞用于肿瘤临床治疗。**研发成功自体 CD147-CAR-T 细胞，开展探索性多中心临床研究，13 例肝癌患者治疗后 29 天肿瘤评估结果为 1 例 PR、6 例 SD，显示良好安全性和初步临床疗效。该产品是目前国际上唯一以 CD147 为靶点进入临床研究的 CAR-T 细胞产品。授权 2 项国家发明专利，实现成果转化 800 万元【**国际临床试验注册号 NCT03993743；国家发明专利授权 ZL201780041146.2、ZL201910959025.7**】。

**（2）首创 CD147 靶点抗体药物“利卡汀”联合疗法的抗肿瘤复发临床方案。**利卡汀即碘<sup>[131]</sup>美妥昔单抗注射液由本团队研发于 2007 年上市。2012 年项目开展以来，完成利卡汀联合手术切除、TACE 抗肝癌复发 IV 期临床研究，早、中晚期肝癌 5 年总生存率分别提高了 26.0%和 7.9%，结果纳入**国际、国内行业诊疗指南 8 项**《EASL 肝癌临床实践指南》（欧洲肝脏研究学会 2024 版）、《CSCO

原发性肝癌诊疗指南》(2020、2022 版)、《原发性肝癌诊疗规范》(2019、2022、2024 版)、《中国肝癌肝移植临床实践指南》(2018、2021 版)【代表性专著 6~8:《抗体药物研发》、《工程细胞生物学》(获陕西普通高等学校优秀教材)、《2049 中国科技与社会愿景—生物医药与人类健康》】。

项目均在空军军医大学自主完成,在 *Cell Metab*、*Cell Mol Immunol*、*Hepatology* 等国际高水平期刊发表 SCI 论文 46 篇,其中 7 篇 IF>20、8 篇 IF>10; 5 篇代表性论文被 *Nat Immunol*、*Cell Metab* 等国际顶刊总引 232 次,他引 217 次;主编科技专著 3 部;授权国家发明专利 2 项,开展多中心探索性临床试验 1 项,抗肝癌临床方案纳入 8 项国际、国内行业诊疗指南;代表性论著获陕西省研究生创新成果展一等奖等 10 项;项目组 6 位成员为院士、长江学者、中国科协青托等国家、军队省部级人才。

## 七、客观评价

在 5 篇代表性论文中,影响因子>20 的 4 篇,总影响因子 147.72,单篇最高影响因子 41.44,被 *Cell Metab*、*Nat Immunol*、*J Clin Invest*、*Signal Transduct Target Ther*、*Gastroenterology* 等 SCI 总引用 232 次,SCI 他引 217 次。

1. 针对科学发现 1-(1) 的评述: *Cell Metab* 2021 (代表性论文 1) 的研究首次表明 CD147 二甲基化修饰调控糖代谢稳态失衡的促肺癌增殖新机制,论文被 *Cell Metab*、*Adv Sci*、*Hepatology* 等 SCI 他引 31 次。

(1) 南京医科大学 Xuehao Wang 团队发表在 *Cell Metab* (2023; 35: 912-927.e7, IF=27.7) 的文章肯定了新型翻译后修饰调控肿瘤细胞代谢重编程以确保自身快速增殖和侵袭所需的营养和物质供应。

(2) 上海交通大学医学院 Renbing Jia 团队发表在 *Signal Transduct Target Ther* (2025; 10: 38, IF=52.7) 的综述,肯定所提出肿瘤细胞通过新型翻译后修饰调控 MCT 膜定位,形成酸性微环境的促癌机制。

(3) 中山大学肿瘤防治中心 Yuanzhong Wu 发表在 *Adv Sci* (2025; 12: e2501734, IF=14.1) 的文章,肯定 KMT5A 介导 CD147 二甲基化修饰的促癌机制。

(4) 复旦大学 Yinghong Shi 团队发表在 *Hepatology* (2023; 77: 109-123, IF=12.9) 的文章,指出新型翻译后修饰介导 MCT4 依赖性的糖酵解加速乳酸外排促进肿瘤细胞恶性进展。

2. 针对科学发现 1-(2) 的评述: *Mol Cancer* 2021 (代表性论文 2) 的文章证实新体细胞突变 EYA2-A510E 介导 UPR 通路分子磷酸化,引起内质网稳态失衡的促肝癌新机制,论文被 *Adv Sci*、*Signal Transduct Target Ther* 等 SCI 他引 39 次。

(1) 浙江大学 Lanjuan Li 团队发表在 *Signal Transduct Target Ther* (2023; 8: 204, IF=40.8) 的综述,肯定 EYA2 上调 SOCS3 转录表达以阻断 JAK-STAT 信号,在肝癌中被鉴定为潜在的肿瘤抑制因子,可抑制肝癌的进展。

(2) 上海交通大学 Haojie Jin 团队发表在 *Signal Transduct Target Ther* (2025; 10: 35, IF=52.7) 的综述,肯定了 SOCS3 缺失表达能激活 JAK-STAT 通路。

(3) 广西医科大学肿瘤医院 Jie Chen 团队发表在 *Adv Sci* (2025; 12: e2500670,

IF=14.10)的论文肯定了 JAK2 和 STAT3 的磷酸化促进肿瘤细胞侵袭和转移的重要作用 and 关键机制。

**3. 针对科学发现 1- (3) 的评述:** *Signal Transduct Target Ther* 2021 (代表性论文 3) 的工作, 首次阐述 UBE2S-TRIM28 泛素化修饰调控细胞周期稳态失衡的促肝癌增殖新机理, 论文被 *Clin Mol Hepatol*、*J Clin Invest*、*Nat Commun* 等 SCI 他引 58 次。

(1) 香港理工大学 Terence Kin Wah Lee 团队发表在 *Clin Mol Hepatol* (2025; 31: 281-285, IF=16.9) 的述评文章指出, UBE2S 在驱动肝癌细胞恶性增殖中的重要意义。

(2) 东北大学 Ren Sheng 团队发表在 *J Clin Invest* (2024; 134: e178428, IF=13.6) 的文章, 肯定了所阐述的 TRIM28 介导细胞周期进展中的重要作用和关键机制。

(3) 上海中医药大学 Lijun Jia 团队发表在 *Acta Pharm Sin B* (2023; 13: 4341-4372, IF=14.7) 的综述, 肯定了 UBE2S 促肝癌恶性进展的机制。

(4) 南方科技大学 Huiling Cao 教授发表在 *Nat Commun* (2025; 16: 7073, IF=15.7) 的文章肯定了 E3 泛素连接酶 Trim28 促进多种核蛋白和细胞质蛋白的蛋白酶体依赖性降解, 包括 p27 等。

**4. 针对科学发现 2- (1) 的评述:** *Cell Mol Immunol* 2021 (代表性论文 4) 的研究首次揭示 CD147 负向调控 CD8<sup>+</sup> TILs 介导的抗肿瘤反应负调节因子的新功能, 论文被 *Nat Immunol*、*Am J Respir Crit Care Med*、*Cell Mol Immunol* 等 SCI 他引 35 次。

(1) 美国匹兹堡大学 Greg M. Delgoffe 教授发表在 *Nat Immunol* (2024; 25: 2297-2307, IF=27.6) 的研究, 指出 CD147 在耗竭性 T 细胞中呈高表达。

(2) 南京医科大学 Feng Chen 发表在 *Am J Respir Crit Care Med* (2023; 208: 280-289, IF=19.3) 的文章, 肯定了所阐述的 CD147 是免疫球蛋白超家族的一员, 广泛表达于免疫系统的上皮细胞、肿瘤细胞和 T 细胞的结论。

(3) 中南大学 Hong Liu 发表在 *Cell Mol Immunol* (2022; 19: 1153-1167, IF=24.1) 的研究, 强调部分功能失调的 PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群能产生 IFN- $\gamma$ , 并进一步上调 PD-L1 表达, 形成一个负反馈回路, 从而消除免疫监视并维持免疫抑制状态。

(4) 同济大学 Yongxin Zhou 团队发表在 *Mol Cancer* (2021; 20: 105, IF=41.4) 的文章肯定了我们的工作, 指出 CD8<sup>+</sup> TILs 是抗肿瘤免疫反应的标志。

**5. 针对科学发现 2- (2) 的评述:** *Hepatology* 2019 (代表性论文 5) 的研究首次阐明肿瘤细胞 RIP3 缺失促 MDSCs 趋化和募集, 促进肝癌细胞免疫逃逸和恶性进展的新机制, 论文被 *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*、*Gastroenterology*、*Nature Communications* 等 SCI 他引 54 次。

(1) 纽卡斯尔大学 Derek A. Mann 发表在 *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2022; 19: 257-273, IF=65.1) 的综述引用了项目成果, CXCL1 等趋化因子在肝癌细胞中表达上调, 促进中性粒细胞向肿瘤募集。

(2) 法国巴黎第十二大学 Fouad Lafdil 发表在 *Cell Mol Immunol* (2025 Jun 11. doi: 10.1038/s41423-025-01308-4, IF=19.8) 的综述引用了项目成果, CXCL1 等是 MDSCs 的募集因子, 诱导其趋化运动。

(3) 山东大学 Yanyan Jiang 发表在 *Nat Commun* (2025; 16: 1876, IF=15.7) 的文章肯定了项目成果, 指出免疫激活基因 CD81 等上调, 与免疫逃逸基因 CD160 等下调表达, 能协调增强对癌细胞的抑制作用。

(4) 杜克大学医学院 Francis Ka-Ming Chan 发表在 *Trends Biochem Sci*(2022; 47: 342-351, IF=13.8) 的综述引用了项目成果, 敲除 RIP3 能促进 MDSCs 的积累, 并限制 CD8<sup>+</sup> T 细胞向肝癌组织的迁移。

八、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间 (年月日)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引总次数	检索数据库	知识产权是否归国内所有
1	Di-methylation of CD147-K234 promotes the progression of NSCLC by enhancing lactate export	Cell Metabolism	Ke Wang, Wan Huang, Ruo Chen, Peng Lin, Tao Zhang, Yun-Feng Ni, Hao Li, Jiao Wu, Xiu-Xuan Sun, Jie-Jie Geng, Yu-Meng Zhu, Gang Nan, Wei Zhang, Xi Chen, Ping Zhu, Huijie Bian, Zhi-Nan Chen	2021 年 33 卷 160-173 页	2021 年 1 月	Ping Zhu, Huijie Bian, Zhi-Nan Chen	Ke Wang, Wan Huang, Ruo Chen	王珂、黄婉、陈若、林鹏、张涛、倪云峰、李浩、吴佼、孙秀璇、耿杰、朱昱蒙、南刚、张伟、陈希、朱平、边惠洁、陈志南	31	Web of Science	是
2	EYA2 suppresses the progression of	Molecular	Ze-Kun Liu, Can Li, Ren-Yu	2021 年 20 卷 79 页	2021 年	Zhi-Nan Chen,	Ze-Kun Liu,	刘泽昆, 李灿, 张仁宇, 尉	39	Web of Science	是



	hepatocellular carcinoma via SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT signaling	Cancer	Zhang, Ding Wei, Yu-Kui Shang, Yu-Le Yong, Ling-Min Kong, Nai-Shan Zheng, Ke Liu, Meng Lu, Man Liu, Cai-Xia Hu, Xiao-Zhen Yang, Zhi-Nan Chen, Huijie Bian		5月27日	Huijie Bian	Can Li, Ren-Yu Zhang	丁, 尚玉奎, 雍遇乐, 孔令敏, 郑乃山, 刘珂, 陆蒙, 刘满, 扈彩霞, 杨晓珍, 陈志南, 边惠洁		nce	
3	UBE2S interacting with TRIM28 in the nucleus accelerates cell cycle by ubiquitination of p27 to promote hepatocellular carcinoma development	Signal Transduction and Targeted Therapy	Ren-Yu Zhang, Ze-Kun Liu, Ding Wei, Yu-Le Yong, Peng Lin, Hao Li, Man Liu, Nai-Shan Zheng, Ke Liu, Cai-Xia Hu, Xiao-Zhen Yang, Zhi-Nan Chen, Huijie Bian	2021年6卷64页	2021年2月16日	Zhi-Nan Chen, Huijie Bian	Ren-Yu Zhang, Ze-Kun Liu	张仁宇、刘泽昆、尉丁、雍遇乐、林鹏、李浩、刘满、郑乃山、刘珂、扈彩霞、杨晓珍、陈志南、边惠洁	58	Web of Science	是
4	CD147 regulates antitumor CD8+ T-cell responses to facilitate tumor-immune escape	Cell Molecular Immunology	Yatong Chen, Jing Xu, Xiaodong Wu, Hui Yao, Zhou Yan, Ting Guo, Wenjing Wang,	2021年18卷1995-2009页	2021年8月	Jing Xu, Huijie Bian, Zhi-Nan Chen	Yatong Chen, Jing Xu, Xiaodong Wu	陈雅彤、徐静、吴晓东、姚辉、颜周、郭婷、王文静、王培晓、李郁、杨向民、李	35	Web of Science	是



			Peixiao Wang, Yu Li, Xiangmin Yang, Hao Li, Huijie Bian, Zhi-Nan Chen					浩、边惠洁、陈志南			
5	Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Deficiency Recruits Myeloid-Derived Suppressor Cells to Hepatocellular Carcinoma Through the Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1-Chemokine (C-X-C Motif) Receptor 2 Axis	Hepatology	Yiming Li, Zhenyu Liu, Jianchao Wang, Jingmin Yu, Zhuchun Li, Haijiao Yang, Juan Tang, Zhinan Chen	2019 年 70 卷 1564-1581 页	2019 年 11 月	Juan Tang, Zhinan Chen	Yiming Li, Zhenyu Liu	李一鸣、刘振禹、王建超、鱼静敏、李主春、杨海蛟、唐娟、陈志南	54	Web of Science	是
6	抗体药物研发	/	主编：陈志南、边惠洁、蒋建利；副主编：李玲，徐苗，秦民民，吕明	ISBN 号：978-7-313-22627-3	2019 年 12 月						是
7	工程细胞生物学	/	主编：陈志南；副主编：边惠洁、邢金良、蒋建利刘宏	ISBN: 978-7-03-033302-5	2013 年 2 月						是

			顾								
8	2049 中国科技与社会愿景一生物医药与人类健康	/	主编：陈志南、陈惠鹏；副主编：沈心亮、夏宁邵	ISBN 号：978-7-5046-6945-2/R · 1846	2016 年 1 月						是

## 九、完成人合作关系说明

边惠洁教授、刘泽昆副教授隶属空军军医大学基础医学院细胞生物学教研室，陈志南院士、蒋建利研究员、陈若助理研究员、王珂副研究员隶属空军军医大学国家分子医学转化中心。陈志南院士为边惠洁、蒋建利、陈若、王珂的博士研究生导师，边惠洁教授为刘泽昆的硕士与博士研究生导师、王珂的硕士研究生导师。

边惠洁、陈志南、王珂及陈若对该项目“重要科学发现”中第 1-（1）项做出了创新性贡献。陈志南是代表性论文专著 1 的通讯作者、边惠洁为共同通讯作者、王珂是第一作者、陈若为共同第一作者。他们的研究发现了 CD147 蛋白质二甲基化修饰调控物质代谢失衡，促进肺癌细胞增殖的新机制。首次阐明 CD147-MCT4 复合体介导乳酸转运的物质代谢重塑，促进肺癌发展。研究结果发表于 *Cell Metab*（2021 IF=31.37）。

边惠洁、陈志南及刘泽昆对该项目“重要科学发现”中第 1-（2、3）项做出了创新性贡献。边惠洁是代表性论文专著 2、3 的通讯作者、陈志南为共同通讯作者，刘泽昆为代表性论文专著 2 的第一作者及代表性论文专著 3 的共同第一作者。他们的研究首次发现 EYA2 抑癌基因突变调控内质网稳态失衡，激活 JAK/STAT 炎-癌信号通路，促进肝癌发生。研究结果发表于 *Mol Cancer*（2021 IF=41.44）。首次发现 UBE2S-TRIM28 新的泛素化系统调控细胞周期失衡，促进肝癌细胞增殖的新机制。研究结果发表于 *Signal Transduct Target Ther*（2021 IF=38.1）。

边惠洁、陈志南对该项目“重要科学发现”中第 2-（1）、3 项做出了创新性贡献。陈志南为代表性论文专著 4 的通讯作者，边惠洁为共同通讯作者。首次发现 T 细胞 CD147 重编程免疫微环境，负向调控 CD8<sup>+</sup> TILs 介导的抗肿瘤反应，促进免疫细胞耗竭和肿瘤免疫逃逸。研究结果发表于 *Cell Mol Immunol*（2021，IF=22.1）。研发 CD147 原创靶点 CAR-T 细胞用于恶性肿瘤临床治疗，获国家发明专利授权（ZL201910959025.7）。

陈志南、边惠洁及蒋建利对该项目“重要科学发现”中第 3 项做出了创新性贡献。推动了逆转细胞与微环境稳态失衡的抗肿瘤生物技术药物研发与临床转化，首创利卡汀联合疗法的抗肝癌复发临床方案和 CD147 原创靶点 CAR-T 细胞用于恶性肿瘤临床治疗，并获国际临床试验注册号（NCT03993743）和国家发明专利授权（ZL201780041146.2）。出版专著《抗体药物研发》（代表性论文专著 6，主编是陈志南、边惠洁、蒋建利）和《工程细胞生物学》（代表性论文专著 7，主编陈志南；副主编边惠洁、蒋建利）。