

柳森森, 毛玉宁, 张彩勤, 等. MMP2 在肿瘤侵袭和转移中的调控机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 123-128.
Liu SS, Mao YN, Zhang CQ, et al. The role of MMP2 in tumor invasion and metastasis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 123-128.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 03. 018

MMP2 在肿瘤侵袭和转移中的调控机制研究

柳森森^{1#}, 毛玉宁^{1,2#}, 张彩勤¹, 师长宏^{1*}

(1.空军军医大学实验动物中心, 西安 710032; 2.延安大学医学院, 陕西 延安 716000)

【摘要】 肿瘤的侵袭和转移与诸多因素相关, 是造成癌症病人不良预后的重要原因。肿瘤发生转移的前提条件是突破细胞外基质 (ECM) 这一天然屏障。基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 具有独特的酶活性, 有突破 ECM 的能力, 可促进肿瘤转移的发生。在多种恶性肿瘤中, MMP2 通过调节多种通路影响着肿瘤的浸润、转移及预后, 很可能成为一种癌症转移预测的标志物。本文就 MMP2 在肿瘤侵袭和转移中的调控机制进行综述, 以期为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的靶点。

【关键词】 MMP2; 转移; 侵袭

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 03-0123-06

The role of MMP2 in tumor invasion and metastasis

LIU Sensen^{1#}, MAO Yuning^{1,2#}, ZHANG Caiqin¹, SHI Changhong^{1*}

(1. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China.

2. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000)

【Abstract】 A poor prognosis in cancer patients is closely related to tumor invasion and metastasis, which is affected by many factors. A prerequisite for tumor metastasis is the breakdown of the extracellular matrix (ECM), which is a natural cellular barrier. Matrix metalloproteinase-2 (MMP2) has a unique enzymatic activity with the ability to break through the ECM, which may promote tumor metastasis. MMP2 influences tumor invasion, metastasis and patient prognosis through various regulatory pathways in different malignant tumors and may be a marker for predicting cancer metastasis. This review demonstrates the role of MMP2 in tumor invasion and metastasis and proposes MMP2 as a new target for the diagnosis and treatment of malignant tumors.

【Keywords】 MMP2; metastasis; invasion

侵袭和转移是肿瘤预后不良的重要原因, 其发生涉及多个因素, 如肿瘤细胞之间的粘附力减弱, 细胞外基质降解等, 都会促进肿瘤的转移。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 作为肿瘤侵袭和转移的天然屏障, 有效的阻止了肿瘤的转移。但是许

多的恶性肿瘤往往是发生转移的, 转移的肿瘤需要有降解 ECM 的能力, 而 ECM 的降解需要特异性蛋白酶发挥作用。发挥主要作用的有四种酶, 基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和天门冬氨酸蛋白酶, 它们基本能降解 ECM 中大多成分,

【基金项目】 国家自然科学基金 (31772546)。

【作者简介】 柳森森 (1999—), 男, 本科生, 研究方向: 肿瘤动物模型的制备与评价。E-mail: 2371913480@qq.com

毛玉宁 (1998—), 女, 硕士生, 研究方向: 肿瘤分子病理与药物研究。E-mail: yuningmao98@163.com

[#]共同第一作者

【通信作者】 师长宏 (1973—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

其中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 发挥了重要作用。MMPs 是锌依赖性内切蛋白酶家族, 在机体的生理过程中起着重要的作用, 包括组织重塑、器官发育^[1]、炎症过程的调节^[2] 以及癌症等疾病^[3]。现已报道的 MMPs 有 20 多种, 根据其结构特点以及对作用底物的敏感性不同将 MMPs 分为五类: 间质胶原酶 (MMP1、MMP8、MMP13); 明胶酶 (MMP2、MMP9); 间质溶解素 (MMP3、MMP7、MMP10); 膜型基质金属蛋白酶 (MMP14、MMP15、MMP16、MMP17); 其他类 (MMP11 等)^[4]。明胶酶因其独特的酶活性可以降解Ⅳ型胶原蛋白, 使基底膜形成缺损, 导致癌细胞的转移, 因此在肿瘤研究中格外引起人们的关注。

虽然 MMP2 和 MMP9 降解底物中存在大量的相同成分, 但 MMP9 无直接水解胶原蛋白的能力^[5]。MMP2 因其独特的作用机制, 可介导细胞外基质降解, 最终导致肿瘤细胞侵袭和转移^[6]。本文就 MMP2 在肿瘤侵袭和转移中发挥作用的调控机制研究进行综述, 以期为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新靶点。

1 MMP2 的结构与功能

典型的 MMP 由前肽、催化金属蛋白酶的结构域、连接肽 (铰链区) 以及血凝素结构域组成。前肽具有半胱氨酸开关 PRCGXPD, 其中半胱氨酸巯基 (-SH) 基团与活性位点锌离子螯合, 使 MMP 保持潜在的 MMP2 前体 (Pro MMP) 酶原形式^[7]。催化结构域包括锌离子结合基序列 HEXXHXXGXXH, 2 个 Zn^{2+} 离子 (1 个起催化作用, 1 个维持结构作用)。其特异性的 S1, S2, ..., Sn 和 S1', S2', ..., Sn' 口袋 (赋予特异性) 与 2 个或 3 个 Ca^{2+} 结合并保持稳定^[7]。

明胶酶包括明胶酶 A (MMP2) 和明胶酶 B (MMP9), 它们在结构上与 MMP 家族中的其他蛋白酶类似, 但不同之处在于它们有 1 个独特的胶原结合结构域, 该结构域由催化结构域 N 端 3 个 II 型纤维连接蛋白串联重复序列组成, 这是与明胶结合所必需的^[8]。已证实, MMP2 和 MMP9 主要参与 ECM 蛋白水解, 但 MMP9 无直接水解胶原蛋白的能力^[5], 因此 MMP2 在肿瘤研究中更加广泛。

MMP2 也被称为明胶酶 A 或Ⅳ型胶原酶, 在染色体 16q13-q21 上有 1 个基因座。MMP2 切割胶原分为两个阶段, 第一个阶段类似于间质胶原酶可降解间质胶原, 第二个阶段是纤维连接蛋白结构域促

进的明胶溶解^[9-10]。pro-MMP2 被募集到细胞表面, 在膜型基质金属蛋白酶 (membrane type matrix metalloproteinase, MT-MMP) 复合物的支持下, 在细胞表面进行自催化裂解, 从而在细胞内积累并引起明显的局部胶原溶解活性的提升, 发挥降解细胞外基质的作用, 从而促进肿瘤转移的发生。已证实, 胃癌的发生与幽门螺杆菌 (HP) 的感染密切相关。HP 可上调 MMPs 的活性^[11], 其作用的机制为促进 MMPs 分泌以及其他多种因素共同作用促进胃癌的侵袭与转移。

MMPs 的调控因素错综复杂但又相互关联, 这种复杂的调控机制维持着机体内生理状态下 ECM 的正常状态, 但是在病理状态下, MMPs 功能的异常, 常常成为肿瘤侵袭和转移的主要原因。肿瘤细胞分泌或诱导间质细胞产生蛋白酶, 溶解细胞外基质成分, 使基底膜形成缺损, 更有利于肿瘤细胞的通过, 造成肿瘤的转移。

2 调控 MMP2 发挥作用的信号分子

2.1 GLUT1 调控 MMP2 在肿瘤细胞中的表达

肿瘤细胞在增殖和侵袭方面需要消耗更多的能量, 通过线粒体有氧呼吸获取能量已不能满足需求, 于是这些恶性增殖的细胞通过糖酵解获得能量。葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 是糖酵解的限速酶, 肿瘤细胞的增殖和侵袭所需的大量能量来自于糖酵解, 因此可通过对 GLUT1 的调控来影响肿瘤的发生发展。研究表明, GLUT1 与 MT1-MMP 有关, MT-MMP 可锚定于细胞膜表面, 以水溶性酶形式存在, MT1-MMP 是首个被发现的 MT-MMP, 在肿瘤的侵袭、转移等方面发挥重要作用。MMP2 的生成过程中, MT1-MMP 与 TIMP2 形成复合物, 使 pro-MMP2 连接到细胞膜表面受体, 随后 pro-MMP2 通过蛋白水解机制转化成活化的 MMP2。MT1-MMP 作为 MMP2 的上游分子, 在 MMP2 的激活中发挥重要的作用, 因此被称为 MMP2 的诱导剂^[12]。Liao 等^[13] 研究表明, 细胞中过表达 GLUT1, 可以使 MT1-MMP 和 MMP2 的表达升高, 提示 GLUT1/MT1-MMP2/MMP2 在肿瘤侵袭和转移中起重要作用。

因为 MMP2 在降解Ⅳ型胶原蛋白中具有酶促活性, 现在人们普遍认为 MMP2 可作为一种肿瘤侵袭和转移的生物标志物^[14]。MMP2 可降解Ⅳ型胶原蛋白, 从而使恶性肿瘤细胞通过受损的基底膜侵

入淋巴和血管,使肿瘤细胞迁移到邻近的组织 and 器官中^[15]。GLUT1 通过影响 MT1-MMP/MMP2 的表达促进肿瘤的侵袭和转移^[16],这为肿瘤研究提供了一种新思路,从糖酵解和细胞供能方面继续探索,可能会寻找到影响肿瘤转移新通路及分子机制。

2.2 TGF- β 调控 MMP2 在肿瘤细胞中的表达

肿瘤发生转移是由于肿瘤细胞驱动上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而使其具有了突破基底膜和跨血管转移的能力,促进肿瘤的转移^[17-18]。转化生长因子(TGF- β)是最重要的诱导方式^[19],可激活与 EMT 相关信号通路的下游蛋白,增强肿瘤细胞转移的能力^[20-21]。TGF- β 可诱导或抑制 microRNA 的表达,影响蛋白质的转录和翻译。已证实,TGF- β 可通过调节 MMP2 的 microRNA,导致 MMP2 的表达降低,使得肿瘤的侵袭和转移受到抑制^[22]。Tang 等^[23]构建 miR-429 高表达的肿瘤细胞系,移植裸鼠后发现 miR-429 可显著诱导 MMP2 的表达,促进肝癌的转移和侵袭。Yang 等^[24]的研究发现 miR-101/TGF- β /SDF1-VE-cadherin/MMP2/LAMC2 网络可以调控肿瘤的血管生成,抑制肝癌的转移,从而提示 MMP2 是一个值得探究的癌症治疗靶点。

随着研究继续深入,探究 TGF- β 与外泌体中非编码 RNA(noncoding RNA)的关系成为热点研究。许多证据表明长链非编码 RNA 对转录和转录后起着监管作用,包括转录因子募集、组蛋白修饰、以及癌症的发生和各种恶性肿瘤的侵袭^[25-27]。Kim 等^[28]研究表明 TGF- β 可影响外泌体中的 microRNA 表达,进一步研究发现外泌体中长链非编码 RNA 也可促进 MMP2 的表达来加快肿瘤的转移。Wu 等^[29]研究表明被 TGF- β 处理的 A549 细胞与肺癌细胞及肺微血管内皮细胞的外泌体中 lnc-MMP2-2 含量较高,揭示了 lnc-MMP2-2 在 TGF- β 处理后的外泌体中显著富集。生物信息学分析表明,lnc-MMP2-2 可增加 MMP2 表达,MMP2 表达可调节肺癌细胞的侵袭和转移,提示该 lncRNA 可能是肺癌的新型治疗靶点和预测标志物。

2.3 MAPKs 通路调控 MMP2 在肿瘤细胞中的表达

MAPKs 是一种细胞内的苏氨酸蛋白激酶,可使细胞产生各种肿瘤生物学功能。有研究表明,MAPKs 通路通过激活 MMP2 和 MMP9 使得细胞外基质发生降解^[30],进而影响肿瘤的转移。Li 等^[31]

研究发现,MAPKs 信号通路的激活可增加丝裂原活化蛋白激酶 4(MLK4)的表达,MLK4 的敲低使 MMP2 的表达减弱,进而减少了肝癌细胞增殖和转移。在胃癌中,MAPKs 通路可直接激活 MMP2 的表达,引发肿瘤的转移。李佳等^[32]研究显示,胃肠安作为一种中药,调控 MAPKs 通路来影响 MMP2、MMP9、VEGF 的表达,进而影响肿瘤的转移。李春杰等^[33]研究发现消痰散结方也能降低胃癌中 MMP2 的表达。上述实验研究表明一些中药通过 MAPKs 通路调控 MMP2 可控制癌前病变,抑制细胞的不正常增殖,抑制肿瘤的侵袭和转移,以及提升人体免疫力等多种方面都有显著的作用^[34]。

3 基质金属蛋白酶抑制剂类药物的作用

基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPS)是基质金属蛋白酶的天然抑制剂,与 MMPs 的催化部位相结合,这种结合是稳定且不可逆的,进而使 MMPs 不能发挥正常作用,影响水解 ECM 的能力,从而抑制了癌症的转移^[35]。MMP2 与其抑制剂在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用,MMP2 / TIMPs 的失衡会影响肿瘤的进展。MMP2 活性与淋巴结转移,淋巴管和血管浸润相关,MMP2 在食管癌侵袭中有明确报道^[36],同样,MMP2 水平升高也可促进乳腺癌细胞的浸润性,导致存活率显著下降^[37]。在正常的生理条件下,基质金属蛋白酶抑制剂可以抑制 MMPs 在任何阶段下的蛋白水解活性,包括 DNA 转录、基质金属蛋白酶酶原的活化以及对 MMPs 活性抑制。MMPs 对体内生理状态下 ECM 具有精确的调控作用,保证了体内生理状态下的稳定。但是在病理状态下,这种调控失衡使得 MMPs 的活性增加,从而使组织发生癌变的可能性增高。近三十年来,MMPs 被认为是值得探究的癌症靶点,人工合成的 MMPs 抑制剂作为一类药物在细胞抑制和抗血管生成中发挥重要的作用^[38]。卵巢癌作为妇科恶性肿瘤中致死率最高的一种癌症,易发生转移。为了探究抑制卵巢癌发生转移的方式,Chien 等^[39]通过研究发现,EZH2 作为一种表观遗传的修饰剂,通过 H3K27me3 的高甲基化使 TIMP2 沉默,从而诱导了 MMP2 和 MMP9 的活化,促进了卵巢癌的侵袭和转移。

近年来,随着科学技术的不断发展,第三代基质金属蛋白酶抑制剂类药物已经开始了研究。如新型苯并咪唑辛基吡咯烷烃化基质金属蛋白酶抑制剂,对 MMP2 的活性和肿瘤细胞的增殖有较强的抑

制作用^[40]。如何筛选出高选择性抗肿瘤新药,是目前面临的主要难题。现在普遍使用的筛选方法包括整体动物水平、组织器官水平、细胞水平和分子水平。其中在分子水平上的筛选更加高效,操作性更强。因此分子水平的筛选方法成为通用的基质金属蛋白酶抑制剂类药物的选择方法。

4 MMP2 有望成为新的肿瘤转移与侵袭的标志物

肿瘤在人体各个组织和器官中的发生具有不可预测性,若早期发现不及时,可导致侵袭和转移的发生。胃癌通过两种途径发生转移,血行转移与淋巴结转移。在我国,由于早期筛查并不普及,胃癌被确诊时大部分已是晚期,且多有转移,往往预后不佳。目前研究发现的与胃癌相关的生物标志物数量较少,因其敏感度和特异性都较低,不足以作为临床诊断的相应指标,因此需要敏感度和特异性更高的生物标志物,在这种迫切的需求下,MMP2 吸引了许多研究者的目光。如表 1 所示,王洁等^[41]

将临床新鲜的胃癌组织标本通过原位移植到裸鼠背部皮下,建立异种移植模型后肿瘤发生转移,连续传三代之后,瘤组织切片染色观察,发现与原发瘤相比转移瘤中 MMP2 的表达显著上调。董磊等^[42]的研究表明,胃癌组术前的 VEGF、MMP2、MMP9 水平高于对照组血清,术后 VEGF、MMP2、MMP9 的水平显著低于术前,并且其表达与患者的生存密切相关,对于 MMP2 表达程度的判定一定程度上有利于胃癌患者预后判断,为治疗提供指导。不仅仅在胃癌中,Araújo 等^[43]在结肠癌研究中也发现,MMP2 在肿瘤的发生,进展和转移中起到一定的作用,与患者的预后密切相关。罗俊波等^[44]的研究指出,乳腺癌患者血清中 MMP2 高表达,与侵袭和转移有密切的关系。血清中 MMP2 的表达水平可作为一项重要的指标去检测肿瘤的发生以及对肿瘤转移概率的预估。Xie 等^[45]的研究表明,胰腺癌作为一种恶性肿瘤,五年生存率不足 9%,唯一有效的治疗方式是早期手术切除,但是早期检出率并不

表 1 MMP2 在各类肿瘤中的作用
Table 1 Role of MMP2 in various tumors

癌症名称 Name of the cancer	方法 Method	结论 Conclusion	参考文献 References
胃癌 Gastric cancer	异种移植模型 Xenotransplantation model	MMP2 的高表达促进肿瘤的转移 High expression of MMP2 promotes tumor metastasis	[41]
胃癌 Gastric cancer	胃癌患者与正常患者血清比较 Comparison of serum between patients with gastric cancer and normal patients	MMP2 在胃癌术后患者血清中明显减少 MMP2 was significantly decreased in serum of patients with gastric cancer after operation	[42]
结肠癌 Colon cancer	免疫组织化学染色 Immunohistochemical staining	MMP2 的高表达使得结肠癌的转移性和侵袭性更高 High expression of MMP2 makes colon cancer more metastatic and aggressive	[43]
乳腺癌 Breast cancer	收集患者数据进行分析 Collect patient data for analysis	MMP2 治疗后的升高提示乳腺癌的不良预后 Elevation of MMP2 after treatment suggests a poor prognosis for breast cancer	[44]
乳腺癌 Breast cance	收集患者数据进行分析 Collect patient data for analysis	MMP2 可促进乳腺癌的转移,也可作为监测乳腺癌预后的一项重要指标 MMP2 can promote the metastasis of breast cancer and can also be used as an important indicator to monitor the prognosis of breast cancer	[46]
胰腺癌 Pancreatic cancer	基因表达分析交互分析 Gene expression profiling interactive analysis, GEPIA	MMP2 可以作为胰腺癌预后检测的一项指标 MMP2 can be used as a prognostic indicator of pancreatic cancer	[45]
肝癌 Liver cancer	异种转移模型 Xenotransplantation model	MMP2 随着使用 COX-2 抑制剂的表达降低,抑制癌症的转移 Expression of MMP2 decreased with the use of COX-2 inhibitors, inhibiting cancer metastasis	[47]
肺癌 Lung cancer	收集患者数据进行分析 Collect patient data for analysis	MMP2 在肺癌手术后高表达提示有着不良预后 High expression of MMP2 after lung cancer surgery suggests a poor prognosis	[48]

高,因此寻找早期标志物及早进行手术治疗可有效提高生存率,而 MMP2 在胰腺癌发生转移的患者中高表达,可作为早期诊断胰腺癌是否转移的重要标志物。Huang 等^[46]的研究表明,在乳腺癌的转移中,MMP2 作为下游分子接受糖蛋白非转移性 B (Glycoprotein non-metastatic B, GPNMB) 的调控,可促进乳腺癌的转移,也可作为监测乳腺癌预后的一项重要指标。Yang 等^[47]的研究表明,COX-2 作为 MHCC-97 H 细胞中 Mir-30a-3p 直接调节靶标,使用 COX-2 抑制剂可抑制肝癌细胞的转移,同时 MMP2 的表达也相应降低。Han 等^[48]的研究表明,肺癌手术后的患者,MMP2 的表达过高提示着不良预后,平均生存周期远低于 MMP2 低表达的患者,并且在肺癌患者中,MMP2 表达过高提示肿瘤已经达到了非常恶性的程度,TNM 分期也不良,发生转移的风险大大提高。当然仅仅依靠 MMP2 的表达程度来检测肿瘤转移概率是远远不够的,需要与多种指标及患者临床症状相结合,为患者提供更加科学且有效的治疗。

5 展望

综上所述,MMP2 与癌症的侵袭和转移密切相关,多种机制通过调控 MMP2 的活性来影响肿瘤的转移,因此 MMP2 可作为癌症转移的预测标志物。通过对 MMP2 调控机制继续深入研究,如何抑制 MMP2 的活性,从而得到一种有效抑制肿瘤转移的方式,成为临床上有效治疗肿瘤的一种手段。虽然影响 MMP2 的机制较多,涉及诸多上游分子,但恶性肿瘤的转移仅仅依靠基质金属蛋白酶去解决是远远不够的。我们需要更加深入的研究,将 MMP2 与影响癌症转移的其他机制相结合,再加以临床经验,最终找出一种真正可行且有效的治疗方式。

参考文献:

- [1] Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(3): 221-233.
- [2] Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8): 617-629.
- [3] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(3): 161-174.
- [4] Chakraborti T, Das S, Mandal M, et al. Role of Ca^{2+} -dependent metalloproteinase-2 in stimulating Ca^{2+} ATPase activity under peroxynitrite treatment in bovine pulmonary artery smooth muscle membrane [J]. *IUBMB Life*, 2010, 53(3): 167-173.
- [5] Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases [J]. *Amino Acids*, 2011, 41(2): 271-290.
- [6] Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen [J]. *Nature*, 1980, 284(5751): 67-68.
- [7] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [8] Shipley JM, Doyle GA, Fliszar CJ, et al. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(8): 4335-4341.
- [9] Patterson ML, Atkinson SJ, Knäuper V, et al. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain [J]. *FEBS Lett*, 2001, 503(2-3): 158-162.
- [10] Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 5872-5876.
- [11] 潘小炎, 李翔. 幽门螺旋杆菌诱导基质金属蛋白酶-9 表达的研究 [J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(8): 1061-1063.
- [12] Borriukwanit K, Lafleur MA, Mercuri FA, et al. The type I collagen induction of MT1-MMP-mediated MMP-2 activation is repressed by $\alpha\text{V}\beta 3$ integrin in human breast cancer cells [J]. *Matrix Biol*, 2007, 26(4): 291-305.
- [13] Liao H, Wang Z, Deng Z, et al. Curcumin inhibits lung cancer invasion and metastasis by attenuating GLUT1/MT1 - MMP/MMP2 pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 8948-8957.
- [14] Noh S, Jung JJ, Jung M. Body fluid MMP-2 as a putative biomarker in metastatic breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3): 699-703.
- [15] Kenny HA, Lengyel E. MMP-2 functions as an early response protein in ovarian cancer metastasis [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(5): 683-688.
- [16] Xu YY, Bao YY, Zhou SH, et al. Effect on the expression of MMP-2, MT-MMP in laryngeal carcinoma Hep-2 cell line by antisense glucose transporter-1 [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(5): 395-401.
- [17] Chen L, Muñoz-Antonia T, Douglas CW, et al. Trim28 contributes to EMT via regulation of E-Cadherin and N-cadherin in lung cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101040.
- [18] Yang Z, Wang H, Xia L, et al. Overexpression of PAK1 correlates with aberrant expression of EMT markers and poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(8): 1484-1491.
- [19] Elmansuri AZ, Tanino MA, Mahabir R, et al. Novel signaling collaboration between TGF- β and adaptor protein Crk facilitates EMT in human lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27094-27107.

- [20] Gal A, Sjöblom T, Fedorova L, et al. Sustained TGF beta exposure suppresses Smad and non-Smad signalling in mammary epithelial cells, leading to EMT and inhibition of growth arrest and apoptosis [J]. *Oncogene*, 2008, 27(9): 1218-1230.
- [21] Voloshenyuk TG, Landesman ES, Khoutorova E, et al. Induction of cardiac fibroblast lysyl oxidase by TGF- β 1 requires PI3K/Akt, Smad3, and MAPK signaling [J]. *Cytokine*, 2011, 55(1): 90-97.
- [22] Derynck R, Turley SJ, Akhurst RJ. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34.
- [23] Tang J, Li L, Huang W, et al. MiR-429 increases the metastatic capability of HCC via regulating classic Wnt pathway rather than epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(1): 33-43.
- [24] Yang J, Lu Y, Lin YY, et al. Vascular mimicry formation is promoted by paracrine TGF- β and SDF1 of cancer-associated fibroblasts and inhibited by miR-101 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 383(1): 18-27.
- [25] Palanisamy V, Sharma S, Deshpande A, et al. Nanostructural and transcriptomic analyses of human saliva derived exosomes [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8577.
- [26] Wan G, Zhou W, Hu Y, et al. Transcriptional regulation of lncRNA genes by histone modification in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3164238.
- [27] Zhao L, Kong H, Sun H, et al. LncRNA-PVT1 promotes pancreatic cancer cells proliferation and migration through acting as a molecular sponge to regulate miR-448 [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 4044-4055.
- [28] Kim J, Kim TY, Lee MS, et al. Exosome cargo reflects TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) status in A549 human lung adenocarcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 643-648.
- [29] Wu DM, Deng SH, Liu T, et al. TGF- β -mediated exosomal lnc-MMP2-2 regulates migration and invasion of lung cancer cells to the vasculature by promoting MMP2 expression [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10): 5118-5129.
- [30] Tai KY, Shieh YS, Lee CS, et al. Axl promotes cell invasion by inducing MMP-9 activity through activation of NF- κ B and Brg-1 [J]. *Oncogene*, 2008, 27(29): 4044-4055.
- [31] Li Y, Zuo H, Wang H, et al. Decrease of MLK4 prevents hepatocellular carcinoma (HCC) through reducing metastasis and inducing apoptosis regulated by ROS/MAPKs signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 108749.
- [32] 李佳, 陈伟霞, 李朝燕, 等. 胃肠安对人胃癌细胞侵袭转移及 RUFY3、MAPKs 通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(7): 592-596.
- [33] 李春杰, 魏品康, 余柏林. 裸鼠人胃癌 MKN-45 细胞核转录因子 NF- κ BP⁶⁵ 蛋白与增殖细胞核抗原表达的相关性 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(10): 2070-2072.
- [34] 刘威, 沈克平, 胡兵, 等. 夏龙方对人胃癌 SGC-7901 细胞黏附和侵袭的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2): 192-195.
- [35] Zhang X, Wang Y, Yamamoto G, et al. Expression of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in the epithelium and stroma of salivary gland pleomorphic adenomas [J]. *Histopathology*, 2009, 55(3): 250-260.
- [36] Koyama H, Iwata H, Kuwabara Y, et al. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase-2 and-9 in oesophageal carcinoma; a study using in situ zymography [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(16): 2164-2170.
- [37] Talvensaari-Mattila A, Pääkkö P, Turpeenniemi-Hujanen T. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is associated with survival in breast carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(7): 1270-1275.
- [38] 汪丽琼, 张琍. MMP-9 在胃癌预后预测及治疗中的应用 [J]. *中国现代医药杂志*, 2013, 15(11): 114-117.
- [39] Chien YC, Liu LC, Ye HY, et al. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 422-434.
- [40] Zhang H, Wang X, Mao J, et al. Synthesis and biological evaluation of novel benzofuroxan-based pyrrolidine hydroxamates as matrix metalloproteinase inhibitors with nitric oxide releasing activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(15): 4363-4374.
- [41] 王洁, 赵宁宁, 张彩勤, 等. 基于临床肿瘤标本的胃癌转移模型建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(1): 7-12.
- [42] 董磊, 夏猛, 尚康兴, 等. 胃癌患者手术前后血清 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平变化及其临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(9): 1221-1225.
- [43] Araújo RF, Lira GA, Vilaça JA, et al. Prognostic and diagnostic implications of MMP-2, MMP-9, and VEGF- α expressions in colorectal cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(1): 71-77.
- [44] 罗俊波, 郑瑞锋, 王彦威, 等. 血清 MMP-2、MMP-9 和 CA15-3 水平在乳腺癌中的临床病理学意义及预后价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(2): 195-199.
- [45] Xie J, Zhou X, Wang R, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers in MMPs for pancreatic carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(23): e26135.
- [46] Huang YH, Chu PY, Chen JL, et al. Expression pattern and prognostic impact of glycoprotein non-metastatic B (GPNMB) in triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12171.
- [47] Yang X, Sun J, Sun H, et al. MicroRNA-30a-3p acts as a tumor suppressor in MHCC-97H hepatocellular carcinoma cells by targeting COX-2 [J]. *J Cancer*, 2021, 12(13): 3945-3957.
- [48] Han L, Sheng B, Zeng Q, et al. Correlation between MMP2 expression in lung cancer tissues and clinical parameters: a retrospective clinical analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 283.

[收稿日期]2021-03-09