

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.010

## MMP-9在非小细胞肺癌转移中作用及其机制的研究进展

### Research progress in the role and mechanism of MMP-9 in the metastasis of non-small cell lung cancer

刘小婷<sup>1</sup>综述;江高峰<sup>2</sup>,黄炜祺<sup>3</sup>审阅(1.武汉市第三医院 肾内科,湖北 武汉 430000; 2. 武汉科技大学附属天佑医院 中心实验室,湖北 武汉 430000; 3. 华中科技大学协和江北医院 呼吸与危重症医学科,湖北 武汉 430000)

**[摘要]** 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种关键的基质金属蛋白酶,它能够降解细胞外基质,在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用。MMP-9已被国内外多项研究证实非小细胞肺癌(NSCLC)组织中呈高表达,而与此相关的信号通路有很多,如PI3K/AKT信号通路、AP-1/NF- $\kappa$ B信号通路、TGF- $\beta$ 1/SIRT1/AMPK信号通路、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路等,其中PI3K/AKT信号通路起主要作用。高表达的MMP-9可降解细胞外基质,促进肿瘤细胞从原发瘤体脱离,穿过血管内皮细胞进入血液或淋巴并游走至体循环,最终外渗至新的解剖部位形成转移灶。MMP-9还与免疫逃逸有关,促使机体形成肿瘤适宜的微环境。在NSCLC患者中,MMP-9的高表达与淋巴结及远处转移相关,还意味着更低的生存率及不良预后。因此,MMP-9有望成为该肿瘤诊治及预后评估的重要指标。已开发出多种人工合成MMP抑制剂,但极少数已应用于临床诊治,相信在不久的将来,MMP抑制剂或可成为治疗NSCLC的一种新方式。

**[关键词]** 基质金属蛋白酶-9;非小细胞肺癌;表达调控;转移;机制

**[中图分类号]** R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0846-05

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为最常见的肺癌类型,对化疗相对不敏感,5年生存率低于17%,并且确诊时肿瘤大部分处于晚期或转移阶段<sup>[1-2]</sup>,造成其转移性扩散的最主要原因是肿瘤细胞的高侵袭转移性。为了提高肺癌的治疗水平,寻找抑制肿瘤转移的方法已成为治疗肺癌的重要方式。拥有20多个不同成员的基质金属蛋白酶(matrix metal proteinase, MMP)是引起NSCLC高侵袭性转移的重要物质<sup>[3]</sup>,其中基质金属蛋白酶-9(matrix metal proteinase-9, MMP-9),又称明胶酶B,已被证实与肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、乳腺癌等肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关<sup>[4-12]</sup>。近年来的研究表明,MMP-9在NSCLC高表达且与NSCLC的转移密切相关,很可能是影响NSCLC转移性扩散的关键分子,故对其在NSCLC表达调控及其转移中的作用与机制的深刻认识,将有助于为NSCLC的治疗提供新的思路。

#### 1 MMP-9在NSCLC中高表达及其机制

利用生物信息学方法对比分析TCGA数据库中503例NSCLC及52例正常组织中MMP-9表达情况发现,与正常组织相比,NSCLC中MMP-9呈高表达,而MMP-9在NSCLC各个临床分期中表达无显著差异。多个研究<sup>[7, 13-15]</sup>同样证实NSCLC患者中MMP-9呈明显高表达,高表达的MMP-9促进肿瘤细胞增殖并刺激血管新生,提高内皮细胞迁移功能,导致肿瘤细胞侵袭性转移。LI等<sup>[41]</sup>研究指出,MMP-9在

NSCLC转移淋巴结中呈高表达,更加证实了MMP-9在肿瘤局部浸润和转移过程中的重要作用,且在有淋巴结转移、TNM分期越晚或有远处转移的患者组织中MMP-9表达水平更高,提示MMP-9参与NSCLC的发生发展、侵袭和转移,这对临床上NSCLC的诊疗、肿瘤分级分期及预后评估具有重要辅助意义。

NSCLC的发生发展及转移与许多分子信号通路异常有关,包括肿瘤相关炎症、氧化应激失衡、抑癌基因的失活和多种酪氨酸激酶的活化等,特别是肿瘤相关炎症。慢性炎症是肿瘤微环境中的固有特点,可导致IL-1、TNF- $\alpha$ 、EGF、TGF- $\beta$ 1、血管内皮生长因子(VEGF)和CXC趋化因子配体12(CXCL12)的表达上调,这些上调的诱导因子可使MMP-9的表达升高<sup>[12, 16-19]</sup>。参与这个过程的信号通路有很多,其中磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)信号通路是主要的、研究最广泛的一条。PI3K/AKT是一条经典的肿瘤相关信号通路,它通常在包括肺癌在内的各种癌症中失调,并在癌症发生发展中起关键作用。多种细胞因子、激素、生长因子以及Ras的激活和PTEN的失活等均可经PI3K在Ser473和

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81773264);武汉市卫生健康科研基金资助项目(No.WZ22Q01)

**[作者简介]** 刘小婷(1993—),女,硕士生,主要从事肾脏病学研究,E-mail: 1752335834@qq.com

**[通信作者]** 黄炜祺,E-mail: 593252068@qq.com

Thr308两个位点磷酸化AKT,导致其完全或部分激活,磷酸化AKT(phosphorylated AKT, p-AKT)是AKT的激活形式,在几种人类癌症中呈高表达,并与某些肿瘤患者的生存率相关<sup>[20-21]</sup>。p-AKT可诱导NF- $\kappa$ B的转录,而NF- $\kappa$ B是MMP-9基因的启动子区域的响应原件之一,然后启动基因转录使MMP-9在NSCLC中表达增高<sup>[7,22]</sup>;MMP表达呈PI3K依赖的特点,即激活PI3K会使MMP的表达上调,抑制PI3K则MMP的表达下调;裸鼠体内实验进一步证实,KLHL38通过激活AKT信号通路上调MMP-9的表达从而促进NSCLC发生发展<sup>[20]</sup>。此外,MMP-9还受其他信号通路的调节。目前系统研究<sup>[13]</sup>证实胶原三螺旋重复蛋白1(collagen triple helix repeat containing 1, CTHRC1)与MMP-9在蛋白和mRNA水平上均呈正相关,CTHRC1通过激活c-Jun/MMP-9、NF- $\kappa$ B/MMP-9和c-Jun/MMP-7信号通路,导致MMP-9在转录水平上调。其他研究<sup>[23-25]</sup>发现,TGF- $\beta$ 1/SIRT1/AMPK以及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活,也可引起MMP-9的高表达。

## 2 MMP-9促进NSCLC转移的机制

NSCLC细胞发生转移需经历一系列复杂过程,而由MMP-9主导的转移过程可概括为以下三个环节:(1)NSCLC肿瘤细胞从原发瘤体中分离,并高表达MMP-9水解细胞外基质进行迁移;(2)肿瘤细胞在血管内外游走,MMP-9参与免疫逃逸机制,使肿瘤细胞免于免疫细胞的攻击得以存活,存活的肿瘤细胞滞留于小血管管腔中,破坏血管壁后外渗至血管外空间;(3)肿瘤细胞在新部位定植,构造适宜的肿瘤微环境进一步生长<sup>[12]</sup>。MMP-9在上述过程中发挥重要作用,其基因定位于人类染色体20q11.2-q13.1,MMP-9蛋白由含血红素蛋白结构域、信号肽区、氨基端前肽区、锌结合催化区和铰链区等五个基础结构域组成,这种特殊的构成是影响NSCLC转移的结构基础<sup>[26]</sup>。

### 2.1 MMP-9促使NSCLC细胞从原发瘤体中分离

NSCLC转移的本质是癌细胞从强黏附变为弱黏附状态,随之肿瘤细胞从肿瘤团块中脱落进入细胞外基质。影响细胞间黏附状态的主要物质是上皮钙黏蛋白,上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可引起上皮钙黏蛋白的下调或丢失,使细胞间黏附作用减弱。呈现弱黏附状态的肿瘤细胞通过周期性伸长和黏连实现迁移运动。具体而言,在趋化因子诱导的Rho GTPase(又称小G蛋白,Ras超家族成员之一)激活后,细胞骨架肌动蛋白聚合导致肿瘤迁移细胞前缘形成突起<sup>[27]</sup>,MMP-9通过血红素结合蛋白结构域与整合素(一种穿膜蛋白)结合形成复合物,复合物的一端锚定在迁移细胞前缘

突起处,另一端与细胞外基质结合,活化的MMP-9通过水解细胞外基质为癌细胞迁徙打开通道<sup>[27-28]</sup>。

EMT下调上皮钙黏蛋白还可导致 $\beta$ -连环蛋白的核易位, $\beta$ -连环蛋白进入细胞核诱导NF- $\kappa$ B激活MMP-9基因高表达<sup>[29]</sup>。MMP-9高表达可引起活化MMP-9的合成及释放,活化MMP-9直接降解层黏连蛋白,并与其他酶协同降解IV、V型胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质成分,不仅使细胞间黏附作用进一步减弱,同时促进肿瘤细胞迁移<sup>[30-31]</sup>。

### 2.2 MMP-9辅助NSCLC细胞进入体循环

脱落的肿瘤细胞表面的MMP-9降解血管基底膜,然后肿瘤细胞以内渗的方式穿过内皮细胞,进入体循环<sup>[32]</sup>。但肿瘤细胞很快会遭到免疫系统的攻击,而MMP-9在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。MMP-9不仅通过降解IL-2受体抑制T细胞的生长和功能,还以蛋白水解方式切割NK细胞表面2D配体,降低肿瘤细胞对NK细胞的易感性,从而保护循环肿瘤细胞免受CTL和NK细胞的杀伤作用<sup>[33]</sup>。另外,MMP-9可降解补体系统的C1q成分使得针对癌细胞的体液免疫失效<sup>[34]</sup>。因此,MMP-9保护肿瘤细胞在血液、淋巴中行走而不被消灭。游走的肿瘤细胞通过表达 $\alpha$ 4 $\beta$ 1整合素结合内皮细胞上的血管黏附分子,达到与内皮细胞紧密结合<sup>[35]</sup>。内皮细胞表面黏附受体锚定激活MMP-9,活化MMP-9水解血管基底膜、破坏血管壁,肿瘤细胞以外渗的方式穿过血管内皮细胞间隙到达血管外空间。

### 2.3 MMP-9协助肿瘤细胞在靶器官定植并构造适宜的肿瘤微环境

肿瘤细胞在目标部位存活、增殖离不开肿瘤微环境的构建。原发性肿瘤细胞会释放生长因子、细胞因子或趋化因子,招募间充质干细胞和骨髓源性髓样细胞前体至转移部位<sup>[36]</sup>,而这些细胞释放的外质体、生长因子、细胞因子或趋化因子又改变了位于转移部位成纤维细胞和巨噬细胞的表型,从而有利于肿瘤细胞的存活和增殖<sup>[37]</sup>。活化的巨噬细胞释放MMP-9,重塑细胞外基质结构,有利于远处播散癌细胞的归巢<sup>[38]</sup>。而位于转移部位的正常细胞释放外质体,激活NF- $\kappa$ B和/或信号通路(如MAPK/ERK和PI3K/AKT),导致肿瘤细胞中MMP-9表达升高,高表达的MMP-9通过介导癌细胞浸润正常组织来帮助癌细胞转移和生长<sup>[12,39-40]</sup>。MMP-9还可以通过诱导VEGF释放来调控肿瘤血管的发生,VEGF和EGFR在血管生成方面有协同作用<sup>[41]</sup>。VEGF-A是主要的促血管生成分子,VEGF-A和FGF2又能激活许多MMP,如MMP-1、2、7、9,这一内分泌环境显著增强MMP-9的表达<sup>[42]</sup>。该过程相关信号通路有JAK2/STAT3和10-11易位2(TET2),受miR-210等的激活,血管生

成的开关开启,从而增加多种促血管生成因子的表达,包括FGF2、VEGF-A和MMP-9,引起肿瘤血管生成,参与肿瘤细胞的增殖及转移<sup>[42-44]</sup>。

### 3 MMP-9抑制剂或可成为治疗NSCLC的新药

目前针对MMP抑制剂的研究众多,根据来源可将MMP抑制剂分三大类:(1)内源性MMP组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloprotease, TIMP);(2)人工合成的MMP抑制剂;(3)天然物质中提取的MMP抑制剂。目前已知的TIMP有4种,它们均通过与MMP的催化结构域和/或血红素结构域结合而产生作用。TIMP的特异性强,但选择性差,除了与MMP-9结合,体内其他正常生理功能的MMP同样会被抑制。未来,或许可以通过对TIMP进行结构修饰,研制出高选择性的TIMP,从而应用于NSCLC的治疗。

针对肿瘤的治疗,还开发了多种人工合成的MMP抑制剂。Marimastat(马马司他)是第一代合成的广谱MMP抑制剂的代表,它是一种拟肽化合物,它的胶原样骨架可与MMP-9可逆性结合,并具有羟肟酸官能团,螯合MMP酶活性部位的锌离子,从而抑制MMP-9、MMP-2、MMP-7等,该药物已进入III期临床研究<sup>[45]</sup>。另一种MMP抑制剂prinomastat对包括MMP-9在内的多种MMP有抑制作用,在III期临床研究中结合化疗药物治疗晚期NSCLC患者,远期预后结果尚未公布。BMS-275291是一种含有硫醇锌结合基团的可口服的MMP抑制剂,可抑制MMP-1、MMP-2、MMP-9和MMP-14的活性。在I期临床研究中,BMS-275291与化疗药物联合治疗,可提高晚期NSCLC患者的生存率,具有良好的耐受性,肿瘤反应与预期一致<sup>[46]</sup>。然而,加拿大的一项III期临床研究表明,BMS-275291联合紫杉醇和卡铂治疗晚期NSCLC会增加毒性,并不提高生存率<sup>[47]</sup>。MMP抑制剂治疗NSCLC的另外一种新的思路是通过调控其上游信号通路抑制MMP-9表达,从而达到抗肿瘤治疗的目的。国内有关的动物实验中,PI3K抑制剂LY294002能抑制裸鼠体内肺腺癌的生长及肿瘤的浸润转移,正是因为LY294002抑制了AKT的表达及活化,下调了MMP-9及VEGF蛋白的表达,降低血管生成因子的作用<sup>[48]</sup>。抗肿瘤药物salinomycin通过AMPK/SIRT通路下调MMP-9和MMP-2的表达,从而抑制肺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[23]</sup>。目前这类实验相关研究较少,后续也可为治疗NSCLC提供新的研究方向。

### 4 MMP-9可用作判断NSCLC预后的生物标志物

多项免疫组化研究结果<sup>[7,49-50]</sup>表明,MMP-9在NSCLC中呈高表达,且MMP-9的表达与NSCLC的肿瘤分期及远处转移等呈正比,分期更晚和发生远

处转移的肿瘤患者其MMP-9表达往往更高,同时明显增高的MMP-9表达意味着不良预后和低生存率。另外,监测血清CD147和MMP-9浓度的连续变化可能有助于评估NSCLC患者的化疗结果(如完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展等)<sup>[51]</sup>。关于血清MMP-9与NSCLC肿瘤分期及预后的关系目前争议不一。GONG等<sup>[15]</sup>的研究证实,NSCLC患者的血清MMP-9水平在不同肿瘤分期、有无淋巴及远处转移的患者中并无显著变化,这与某些研究<sup>[4]</sup>给出的血清MMP-9表达与患者淋巴转移、TNM分期更晚呈正相关的结论并不一致。这种不一致可能与其样本量少有关,期待将来多中心的临床研究结果,为明确血清MMP-9含量与NSCLC诊断及预后的相关性提供实验依据。血清MMP-9也有可能成为临床辅助诊断NSCLC的新型肿瘤生物标志物。

### 5 结语

NSCLC的发生发展是一个多因素综合作用的复杂过程,MMP-9高表达在此过程中产生重要影响。调控MMP-9高表达的信号通路有许多,PI3K/AKT信号通路在其中扮演重要角色,PI3K被多种诱导因子激活后磷酸化AKT,p-AKT诱导NF- $\kappa$ B的转录,促使MMP-9在NSCLC中表达增高,引起肿瘤细胞增殖、侵袭及扩散。还有CTHRC1激活的c-Jun/MMP9信号通路、AP-1/NF- $\kappa$ B信号通路、TGF- $\beta$ 1/SIRT1/AMPK信号通路及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路等都可引起MMP-9高表达,但具体的作用机制尚未明确,这也为后续进一步研究MMP-9的调控机制提供了方向。高表达的MMP-9参与了癌细胞转移的多个过程,通过水解细胞外基质而促进肿瘤细胞脱离原发瘤体,使其在血管内外游走;MMP-9还参与肿瘤免疫逃逸,使肿瘤细胞躲开NK细胞及T淋巴细胞的杀伤作用;游走至全身小血管的肿瘤细胞再次与内皮细胞产生黏附,激活MMP-9水解局部基底膜,破坏血管壁,然后外渗并定植于新的部位,构建适宜肿瘤微环境并进一步生长,MMP-9还可以诱导肿瘤微血管的生成。

目前,已经研发出多种MMP抑制剂,一部分已经进入III期临床试验,但尚未取得理想的效果,提示MMP-9引起NSCLC发生发展的机制需要更多的研究。某些MMP-9抑制剂如andecaliximab、curcumin已经在胃癌、前列腺癌治疗中取得不错疗效,这对于研究MMP抑制剂治疗NSCLC来说是一个好消息。针对MMP抑制剂造成的诸多不良反应,可能主要与目前MMP抑制剂的低选择性有关,未来可以通过结构修饰研制出高选择性的MMP抑制剂,使其抗肿瘤性能更强,不良反应更少,当然这需要更多的研究去实现。

## [参考文献]

- [1] WANG M N, HERBST R S, BOSHOF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1345-1356. DOI:10.1038/s41591-021-01450-2.
- [2] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- [3] WANG Y D, WANG H Y, PAN T, *et al*. STIM1 silencing inhibits the migration and invasion of A549 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3283-3289. DOI:10.3892/mmr.2017.7010.
- [4] LIANG S C, CHANG L L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(4): 393-402. DOI:10.2217/bmm-2017-0206.
- [5] MIZUNO R, KAWADA K, ITATANI Y, *et al*. The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 529[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691207/>. DOI:10.3390/ijms20030529.
- [6] PRATHIPAA R, PRIYATHERSINI N, THANKA J. Expression of matrix metalloproteinase-9 in gastric cancer[J/OL]. *Cureus*, 2021, 13(9): e18195[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707964/>. DOI:10.7759/cureus.18195.
- [7] JAFARIAN A H, KOOSHKI FOROOSHANI M, REISI H, *et al*. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in non-small cell lung carcinoma and its association with clinicopathologic factors[J]. *Iran J Pathol*, 2020, 15(4): 326-333. DOI:10.30699/ijp.2020.95177.1940.
- [8] JOSEPH C, ALSALEEM M, ORAH N, *et al*. Elevated MMP9 expression in breast cancer is a predictor of shorter patient survival [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(2): 267-282. DOI:10.1007/s10549-020-05670-x.
- [9] AUGOFF K, HRYNIEWICZ-JANKOWSKA A, TABOLA R, *et al*. MMP9: a tough target for targeted therapy for cancer[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(7): 1847 [2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406619/>. DOI:10.3390/cancers14071847.
- [10] XU Y, TIAN H, LUAN C G, *et al*. Telocytes promote hepatocellular carcinoma by activating the ERK signaling pathway and miR-942-3p/MMP9 axis[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 209[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34376644/>. DOI: 10.1038/s41420-021-00592-z.
- [11] 林晖, 黄小靖, 李嵩. lncRNA LINC00969抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(9): 1030-1035. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.011.
- [12] BARILLARI G. The impact of matrix metalloproteinase-9 on the sequential steps of the metastatic process[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4526[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630531/>. DOI:10.3390/ijms21124526.
- [13] HE W L, ZHANG H, WANG Y F, *et al*. CTHRC1 induces non-small cell lung cancer (NSCLC) invasion through upregulating MMP-7/MMP-9[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 400[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631554/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4317-6.
- [14] LI W, JIA M X, WANG J H, *et al*. Association of MMP9-1562C/T and MMP13-77A/G polymorphisms with non-small cell lung cancer in southern Chinese population[J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9(3): 107[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889876/>. DOI:10.3390/biom9030107.
- [15] GONG L, WU D, ZOU J D, *et al*. Prognostic impact of serum and tissue MMP-9 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 18458-18468. DOI: 10.18632/oncotarget.7607.
- [16] DU M Y, WANG Y L, LIU Z J, *et al*. Effects of IL-1 $\beta$  on MMP-9 expression in cementoblast-derived cell line and MMP-mediated degradation of type I collagen[J]. *Inflammation*, 2019, 42(2): 413-425. DOI:10.1007/s10753-018-00951-6.
- [17] DING X W, SUN X, SHEN X F, *et al*. Propofol attenuates TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 expression in human cerebral microvascular endothelial cells by inhibiting Ca<sup>2+</sup>/CAMK II/ERK/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1303-1313. DOI: 10.1038/s41401-019-0258-0.
- [18] CHEN Y J, LEE Y C, HUANG C H, *et al*. Gallic acid-capped gold nanoparticles inhibit EGF-induced MMP-9 expression through suppression of p300 stabilization and NF $\kappa$ B/c-Jun activation in breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 310: 98-107. DOI:10.1016/j.taap.2016.09.007.
- [19] MUSCELLA A, VETRUGNO C, COSSA L G, *et al*. TGF- $\beta$ 1 activates RSC96 Schwann cells migration and invasion through MMP-2 and MMP-9 activities[J]. *J Neurochem*, 2020, 153(4): 525-538. DOI:10.1111/jnc.14913.
- [20] XU Y T, WANG C L, JIANG X Z, *et al*. KLHL38 involvement in non-small cell lung cancer progression via activation of the Akt signaling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 556[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34050138/>. DOI: 10.1038/s41419-021-03835-0.
- [21] GONG K K, MIAO S, YANG L J, *et al*. Aaptamine attenuates the proliferation and progression of non-small cell lung carcinoma[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1044-1054. DOI: 10.1080/13882020.2020.1822420.
- [22] LV X, LI C Y, HAN P, *et al*. MicroRNA-520a-3p inhibits cell growth and metastasis of non-small cell lung cancer through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2321-2327. DOI:10.26355/eurrev\_201804\_14822.
- [23] HWANG K E, KIM H J, SONG I S, *et al*. Salinomycin suppresses TGF- $\beta$ 1-induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 715-726. DOI:10.7150/ijms.50080.
- [24] ZHAN W, LI Y Z, LIU X H, *et al*. ZNF671 inhibits the proliferation and metastasis of NSCLC via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 599-610. DOI:10.2147/CMAR.S235933.
- [25] YANG Y T, WANG Y F, LAI J Y, *et al*. Long non-coding RNA UCA1 contributes to the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(11): 1581-1589. DOI:10.1111/cas.13058.
- [26] HUANG H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances[J/OL]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10): 3249[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262739/>. DOI:10.3390/s18103249.
- [27] SINHA D, SAHA P, SAMANTA A, *et al*. Emerging concepts of hybrid epithelial-to-mesenchymal transition in cancer progression [J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1561[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207810/>. DOI:10.3390/biom10111561.

- [28] ZHANG Y, WEINBERG R A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities[J]. *Front Med*, 2018, 12(4): 361-373. DOI:10.1007/s11684-018-0656-6.
- [29] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, *et al.* The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019: 9423907[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886121/>. DOI:10.1155/2019/9423907.
- [30] VANDOOREN J, VAN DEN STEEN P E, OPDENAKKER G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(3): 222-272. DOI:10.3109/10409238.2013.770819.
- [31] SARAVANI R, YARI D, SARAVANI S, *et al.* Correlation between the COL4A3, MMP-9, and TIMP-1 polymorphisms and risk of keratoconus[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2017, 61(3): 218-222. DOI: 10.1007/s10384-017-0503-3.
- [32] JIANG W G, SANDERS A J, KATOH M, *et al.* Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S244-S275. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.03.008.
- [33] CAO Z, LIVAS T, KYPRIANOU N. Anoikis and EMT: lethal “liaisons” during cancer progression[J]. *Crit Rev Oncog*, 2016, 21(3/4): 155-168. DOI:10.1615/CritRevOncog.2016016955.
- [34] MOHME M, RIETHDORF S, PANTEL K. Circulating and disseminated tumour cells - mechanisms of immune surveillance and escape[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3): 155-167. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.144.
- [35] DABAGH M, GOUNLEY J, RANGLES A. Localization of rolling and firm-adhesive interactions between circulating tumor cells and the microvasculature wall[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2020, 13(2): 141-154. DOI:10.1007/s12195-020-00610-7.
- [36] VALENZUELA ALVAREZ M, GUTIERREZ L M, CORREA A, *et al.* Metastatic niches and the modulatory contribution of mesenchymal stem cells and its exosomes[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1946 [2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010037/>. DOI: 10.3390/ijms20081946.
- [37] COOPER J, GIANCOTTI F G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 347-367. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
- [38] ZHANG J C, HAN X Q, SHI H F, *et al.* Lung resided monocytic myeloid-derived suppressor cells contribute to premetastatic niche formation by enhancing MMP-9 expression[J/OL]. *Mol Cell Probes*, 2020, 50: 101498[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891749/>. DOI:10.1016/j.mcp.2019.101498.
- [39] YANG C, LUO L, BAI X Z, *et al.* Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 681: 108259[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926164/>. DOI:10.1016/j.abb.2020.108259.
- [40] CIOROIANU A I, STINGA P I, STICLARU L, *et al.* Tumor microenvironment in diffuse large B-cell lymphoma: role and prognosis[J/OL]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019: 8586354 [2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934533/>. DOI: 10.1155/2019/8586354.
- [41] LI C, WANG H F, FANG H, *et al.* FOXP3 facilitates the invasion and metastasis of non-small cell lung cancer cells through regulating VEGF, EMT and the Notch1/Hes1 pathway[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 958 [2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335900/>. DOI:10.3892/etm.2021.10390.
- [42] TIRPE A, GULEI D A, TIRPE G R, *et al.* Beyond conventional: the new horizon of anti-angiogenic microRNAs in non-small cell lung cancer therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8002[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121202/>. DOI: 10.3390/ijms21218002.
- [43] FAN J Q, XU G X, CHANG Z B, *et al.* miR-210 transferred by lung cancer cell-derived exosomes may act as proangiogenic factor in cancer-associated fibroblasts by modulating JAK2/STAT3 pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 807-825. DOI:10.1042/CS20200039.
- [44] WU Y, LIU C, NIU Y X, *et al.* Procyanidins mediates antineoplastic effects against non-small cell lung cancer *via* the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2023-2035. DOI: 10.21037/ter-20-3018.
- [45] GOFFIN J R, ANDERSON I C, SUPKO J G, *et al.* Phase I trial of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat combined with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3417-3424. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2144.
- [46] DOUILLARD J Y, PESCHEL C, SHEPHERD F, *et al.* Randomized phase II feasibility study of combining the matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 with paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(3): 361-368. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.05.009.
- [47] LEIGHL N B, PAZ-ARES L, DOUILLARD J Y, *et al.* Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: national Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR. 18[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2831-2839. DOI:10.1200/JCO.2005.04.044.
- [48] ZHOU X, WANG X W, ZHU H G, *et al.* PI3K inhibition sensitizes EGFR wild-type NSCLC cell lines to erlotinib chemotherapy[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 9. DOI:10.3892/etm.2020.9441.
- [49] GU J J, HOJ J, ROUSE C, *et al.* Mesenchymal stem cells promote metastasis through activation of an ABL-MMP9 signaling axis in lung cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241423[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119681/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0241423.
- [50] WU Z H, HE D, ZHAO S Y, *et al.* IL-17A/IL-17RA promotes invasion and activates MMP-2 and MMP-9 expression *via* p38 MAPK signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455(1/2): 195-206. DOI:10.1007/s11010-018-3483-9.
- [51] QIAO X J, GU Y, YU J F, *et al.* The combination of CD147 and MMP-9 serum levels is identified as novel chemotherapy response markers of advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8085053[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377273/>. DOI:10.1155/2020/8085053.

[收稿日期] 2022-03-27

[修回日期] 2022-06-10

[本文编辑] 向正华,沈志超