

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.001

## · 基础研究 ·

## MMPs 抑制剂对结肠癌细胞凋亡、免疫功能及炎性因子的影响\*

董峰 马君俊 薛佩 赵轩 何子锐

(上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海 200025)

**摘要 目的:**探究基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)抑制剂对结肠癌细胞凋亡、免疫功能及炎性因子的影响。**方法:**取 SW480 结肠癌细胞,随机分为低表达组(将 MMPs 抑制剂慢病毒质粒与 SW480 细胞混合培养),空白对照组(SW480 细胞与慢病毒包装质粒混合培养)。采用流式细胞法、免疫细胞化学法、酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法、实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR) 法、Hoechst 33258 荧光染色法检测 SW480 细胞凋亡, TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性表达、免疫球蛋白表达水平、MMP-9 mRNA 表达量。**结果:**空白对照组与低表达组相比较,低表达组 SW480 细胞内 MMP-9 mRNA 表达量显著下降( $P<0.05$ ),说明转染成功。与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞凋亡数量显著上升( $P<0.05$ )。低表达组细胞的细胞核出现核固缩的概率显著高于空白对照组( $P<0.05$ )。与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞 IL-2 表达水平显著升高( $P<0.05$ ), IL-4、TGF- $\beta$ 1、TIM-1 表达水平显著降低( $P<0.05$ )。SW480 细胞内的 MMP-9 mRNA 与 IL-2 呈现负相关性( $r=-0.723, P=0.007$ ), MMP-9 mRNA 与 IL-4、TGF- $\beta$ 1 及 TIM-1 均呈现负相关性(均  $P<0.05$ )。空白对照组 SW480 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性数最高,低表达组 SW480 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性数最低,与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性数显著下降(均  $P<0.05$ )。**结论:**MMPs 抑制剂可促进 SW480 细胞凋亡,改善免疫功能,降低炎性介质的表达水平。

**关键词:** MMPs; 结肠癌; 免疫功能; 凋亡作用

中图分类号: R-33; R735.35 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)15-2801-06

## Effects of MMPs Inhibitors on Apoptosis, Immune Function and Inflammatory Factors of Colon Cancer Cells\*

DONG Feng, MA Jun-jun, XUE Pei, ZHAO Xuan, HE Zi-rui

(Department of General Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200025, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the effects of Matrix metalloproteinases (MMPs) inhibitors on apoptosis, immune function and inflammatory factors of colon cancer cells. **Methods:** SW480 colon cancer cells were randomly divided into low expression group (mixed culture of MMPs inhibitor lentivirus plasmid and SW480 cells) and blank control group (mixed culture of SW480 cells and lentivirus packaging plasmid). Flow cytometry, immunocytochemistry, Enzyme-Linked immunosorbent assay were used. SW480 cell apoptosis was detected by ELISA, real-time fluorescence quantitative PCR (QRT-PCR) and Hoechst 33258 fluorescence staining. TNF- $\alpha$ , IL-6 protein expression, immunoglobulin expression level, MMP-9 mRNA expression level. **Results:** Compared with the blank control group and the low expression group, the expression level of MMP-9 mRNA in SW480 cells in the low expression group was significantly decreased ( $P<0.05$ ), indicating that the transfection was successful. Compared with blank control group, the number of apoptosis of SW480 cells in low expression group was significantly increased ( $P<0.05$ ). The probability of nuclear pyknosis in low expression group was significantly higher than that in blank control group ( $P<0.05$ ). Compared with blank control group, the expression level of IL-2 in SW480 cells in low expression group was significantly increased ( $P<0.05$ ), and the expression levels of IL-4, TGF- $\beta$ 1 and TIM-1 in SW480 cells were significantly decreased ( $P<0.05$ ). There was a negative correlation between MMP-9 mRNA and IL-2 in SW480 cells ( $r=-0.723, P=0.007$ ), MMP-9 mRNA and IL-4, TGF- $\beta$ 1 and TIM-1 showed negative correlation (all  $P<0.05$ ). The positive number of TNF- $\alpha$  and IL-6 protein in SW480 cells in the blank control group was the highest, and the positive number of TNF- $\alpha$  and IL-6 protein in SW480 cells in the low expression group was the lowest. Compared with the blank control group, the positive number of TNF- $\alpha$  and IL-6 protein in SW480 cells in the low expression group was significantly decreased (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** MMPs inhibitors can promote apoptosis of SW480 cells, improve immune function, and reduce the expression level of inflammatory mediators.

**Key words:** MMPs; Colon cancer; Immune function; Apoptosis role**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R735.35 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2022)15-2801-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81201625); 上海自然科学基金项目(16ZR1421300)

作者简介: 董峰(1970-), 副主任医师, 主要研究方向: 胃肠道疾病研究, E-mail: dfsnake@126.com

(收稿日期: 2022-01-21 接受日期: 2022-02-16)

## 前言

目前临床上治疗结肠癌多为外科治疗及放疗化疗治疗,但效果并不理想,因此,从多种角度寻找能够抑制癌细胞活性的药物及方法,是提高结肠癌患者预后的重要研究方向之一<sup>[1]</sup>。众所周知,肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的主要场所,而有研究表明,结肠癌发生发展与免疫细胞失衡具有相关性,细胞中免疫细胞的失衡会增加癌细胞免疫逃逸,进一步诱发癌细胞扩散,使病情恶化,因此肿瘤免疫是近年来医学领域研究的重点之一<sup>[2,3]</sup>。免疫细胞主要通过分泌相关因子来发挥生物学功能,其中白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)等 Th1 型细胞因子、白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)等 Th2 型细胞因子、T 细胞免疫球蛋白域粘蛋白-1(T cell immunoglobulin domain mucin egg-1,TIM-1)、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1,TGF- $\beta$ 1)等在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases,MMPs)是一类与肿瘤发生发展、侵袭转移密切相关的水解酶<sup>[5,6]</sup>,其可促进肿瘤分泌多种生长因子,增强肿瘤细胞运动性,同时是参与细胞外基质降解的重要组成部分,可以促进肿瘤血管生成,并从多个方面加快癌细胞脱离肿瘤组织,加快转移<sup>[7,8]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)在多种癌症如肺癌、肝癌、乳腺癌[等均呈现高表达水平,对肿瘤的进展有促进作用,沉默其表达可抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。目前 MMPs 抑制剂在结肠癌细胞中的研究较少,且其对肿瘤免疫功能的影响尚不明确,因此,本研究通过 MMPs 抑制剂作用于 SW480 细胞探究其对结肠癌细胞凋亡、免疫功能及炎性因子的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般材料

在上海弘顺生物科技有限公司购买结肠癌细胞(SW480 细胞),分为抑制剂组(低表达组);将 MMPs 抑制剂(TIMP-3)慢病毒质粒与 SW480 细胞混合培养;空白对照组(空白对照组):SW480 细胞与慢病毒包装质粒混合培养。

### 1.2 仪器与试剂

胎牛血清(上海传秋有限公司,中国);慢病毒质粒(上海儒安生物科技,中国);液氮(QiagenMillipore 公司,美国);DEPC(Sigma 公司,美国);DMEM 培育液(上海语纯生物公司,中国);96 孔板(上海未熹生物公司,中国);胰蛋白酶(杭州浦泰生物公司,中国);离心机(绍兴市搏盛机械公司,中国);酶标仪(上海纪宁,中国);乙醇(济南铭锋生物公司,中国);显微镜(上海震熙医疗器械公司,中国);载玻片(潍坊祺翔生物公司,中国)。

### 1.3 细胞培养

将细胞在含有胎牛血清的 DMEM 培育液中培养,胰蛋白酶消化,1600 r/min 离心 5 min,收集、重悬并培养细胞。

### 1.4 细胞转染

将 TIMP-3 全长序列克隆至慢病毒,经测序验证插入质粒的序列。将 TIMP-3 质粒及慢病毒包装质粒共同转染 SW480 细胞中,培养,收集上清液。采用 qRT-PCR 法检测是否转染成功。

### 1.5 qRT-PCR 法检测 MMP-9 mRNA 表达量

把保存在  $-80^{\circ}\text{C}$  环境中 SW480 细胞取出。将液氮冷冻中的 SW480 细胞进行研磨,提取总 RNA,将逆转后所得的 cDNA 进行荧光反应实验。所有反应严格按照反应的条件进行扩增,内参采用 GAPDH,3 min、 $95^{\circ}\text{C}$ ,5 s、 $95^{\circ}\text{C}$ ,退火 1 min、 $60^{\circ}\text{C}$ ,重复 40 次。取得到的平均值后得到 Ct 值,计算方法用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法进行分析,见表 1。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequence

Gene	Direction	Primer sequence
MMP-9	F	5'-ATCCAGTGCGTGTCTGTG-3'
	R	5'-TGCTTAGCAGCACAGAAA-3'
GAPDH	F	5'-CTTCGCACATATACTAAT-3'
	R	5'-GCGCTTCAGATTGCGTGTT-3'

### 1.6 Hoechst 33258 荧光染色法检测细胞凋亡情况

离心收集细胞样品于 1.5 mL 离心管内,加入 0.5 mL 固定液,缓缓悬起细胞,固定 1 分钟。离心去固定液,用 0.9% NaCl 洗两遍,每次 3 分钟。洗涤期间手动晃动。较后一次离心后吸去大部分液体保留约 50 mL 液体,再缓缓悬起细胞,滴加至载玻片上稍晾干,使细胞贴在载玻片上不易随液体流动。均匀滴上 0.5 mL Hoechst 33258 染色液,染色 5 分钟。用吸水纸从边缘吸取多余水分,荧光显微镜下观察并拍摄图片,以细胞皱缩、胞核致密浓染、荧光强度增强等作为细胞凋亡指标。

### 1.7 流式细胞法检测 SW480 细胞凋亡率

细胞培养 24 h,0.25%胰蛋白酶消化,70%乙醇固定, $4^{\circ}\text{C}$  放置一天,后离心 5 min 倒掉上清液,用 PBS 洗涤 5 min,重复

三次。在  $37^{\circ}\text{C}$ 、无光照下染色 30 min,用流式细胞仪分析 SW480 细胞凋亡程度。

### 1.8 ELISA 法检测免疫功能相关指标表达水平

酶联免疫法检测 SW480 细胞中 IL-2、IL-4、TGF- $\beta$ 1、TIM-1 表达水平。将两组 SW480 细胞放入 EP 管中,震荡,3000 r/min,离心 15 分钟。采用 ELISA 法在全自动生化仪器上测定两组 SW480 细胞中 IL-2、IL-4、TGF- $\beta$ 1、TIM-1 指标表达水平。顺序加入 HRP 标记的 IL-2、IL-4、TGF- $\beta$ 1、TIM-1 抗体,结合成抗体后,多次洗涤,最终检测 OD 值。本实验要求在 20 分钟内完成并取平均值。

1.9 免疫细胞化学法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)蛋白阳性

表达

将 SW480 细胞脱蜡及水化,并进行烤片处理,将热玻片放入二甲苯中处理 2 次,每次 10 分钟,无水乙醇 2 次,每次分钟,用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断 20 分钟,PBS 冲洗 3 次,将玻片置于 0.01 M 枸橼酸中修复液,微波修复 2 次,5 分钟一次,冷却后,PBS 冲洗 3 次,将非免疫血清滴加于玻片上置 37 °C 恒温箱孵育 30 分钟,抹干切片后,滴加特异性抗体,恒温箱孵育 20 分钟,在放入冰箱过夜,滴加标记的二抗,恒温箱孵育,PBS 冲洗 3 次,每张玻片上滴加链亲和素抗生物素过氧化物酶溶液,配置 DAB 液体,滴加到切片上,直到染色满意后为止,染色后用自来水冲洗,苏木素复染,脱水烘干后用中性树胶封,光镜下观察切片染色情况并摄影,观察 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白表达情况。

1.10 统计学分析

通过 SPSS22.0 软件进行结果整理,空白对照组、低表达组 SW480 细胞的凋亡情况、TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性表达、免疫球蛋白表达水平、MMP-9 mRNA 表达量等进行统计分析,组间进行 t 检验、描述采用均数 $\pm$ 标准差(M $\pm$ SD),以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR 法检测 MMP-9 mRNA 表达量

空白对照组、低表达组 SW480 细胞内 MMP-9 mRNA 表达量分别为  $0.85 \pm 0.11$ 、 $0.63 \pm 0.08$ ,低表达组 SW480 细胞内的 MMP-9 mRNA 表达量低于空白对照组,组间差异具有统计学意义( $t=3.962, P=0.002$ ),说明转染成功。如图 1。

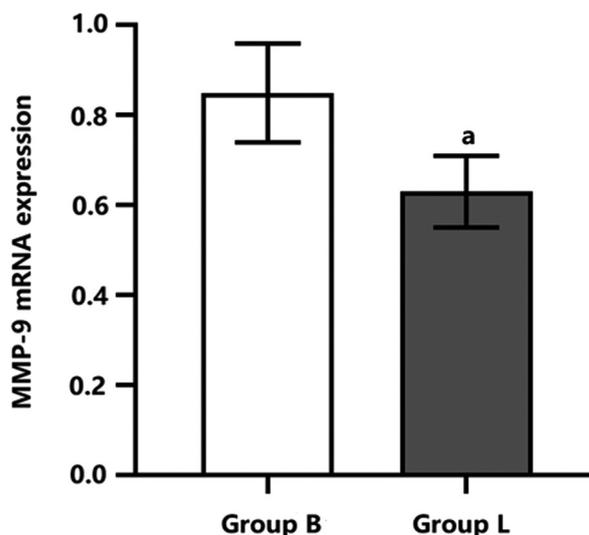


图 1 两组 MMP-9 mRNA 表达量,空白对照组(Blank control group)为 B 组;低表达组(Low expression group)为 L 组  
注:与空白对照组相比, $^a P < 0.05$ 。

Fig.1 Mmp-9 mRNA expression levels in the two groups. Blank control group is group B; The low expression group was group L.

Note: Compared with the blank control group,  $^a P < 0.05$ .

2.2 流式细胞法检测 SW480 细胞凋亡能力

结果表明,空白对照组、低表达组 SW480 细胞凋亡率分别为  $9.87 \pm 1.26\%$ 、 $24.53 \pm 3.33\%$ ,空白对照组、低表达组相比较,低表达组 SW480 细胞凋亡数量显著上升( $t=10.092, P < 0.001$ )。如图 2、3。

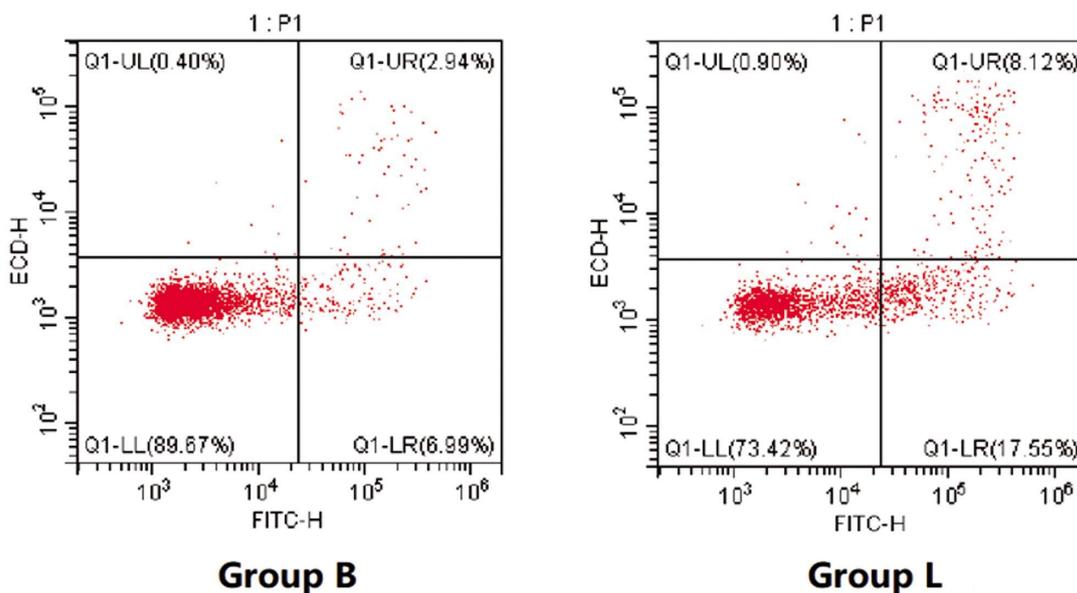


图 2 两组细胞凋亡能力,空白对照组(Blank control group)为 B 组;低表达组(Low expression group)为 L 组  
Fig. 2 Apoptosis ability of the two groups, Blank control group is group B; The low expression group was group L.

2.3 Hoechst 33258 荧光染色法检测细胞凋亡情况

观察发现,低表达组 SW480 细胞荧光强度较强,凋亡数量较多,空白对照组 SW480 细胞荧光强度较弱,凋亡数量较少,低表达组细胞的细胞核出现核固缩的概率显著高于空白对照组( $P < 0.05$ )。如图 4。

2.4 ELISA 法检测免疫功能相关指标表达水平

与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞 IL-2 表达水平显著升高( $P < 0.05$ ),IL-4、TGF- $\beta$ 1、TIM-1 表达水平显著降低( $P < 0.05$ )。如表 2。SW480 细胞内的 MMP-9 mRNA 与 IL-2 呈现负相关性( $r=-0.723, P=0.007$ ),MMP-9 mRNA 与 IL-4、TGF- $\beta$ 1 及 TIM-1 均呈现负相关性(MMP-9 mRNA 与 IL-4 相关系数: $r=0.691, P=0.012$ ;MMP-9 mRNA 与 TGF- $\beta$ 1 相关系

数:  $r=0.678, P=0.015$ ; MMP-9 mRNA 与 TIM-1 相关系数:  $r=0.764, P=0.003$ ), 见图 5。

### 3 讨论

MMPs 是一种高度同源的, 多结构域的, 含锌离子的金属蛋白酶, 属于锌离子依赖的内肽酶家族<sup>[10,11]</sup>。这些蛋白质通常以酶原形式释放, 可以特异性的降解细胞外基质底物, 其最主要的是胶原蛋白, 各种蛋白成分可以维持基质蛋白的稳定性, 从而保证机体及器官的正常运行<sup>[12]</sup>。但目前多种疾病中均能够检测到 MMPs 的异常表达<sup>[13-15]</sup>。本研究结果为, 与空白对照组相比较, 低表达组 SW480 细胞凋亡数量显著上升, 且低表达组细胞的细胞核出现核固缩的概率显著高于空白对照组, 表明 MMPs 内源性抑制剂对结肠癌细胞有明显抑制作用, 能够加快癌细胞的凋亡率。近年来随着研究的不断推进, TIMPs 逐渐走入人们的视线, 作为一种特异性 MMPs 内源性抑制剂, MMPs 水平主要由 TIMPs 抑制, TIMP 可以与 MMP 的催化结构域具有高亲和性, 故以 1:1 的比例阻断 MMPs 的催化位点, 对 MMPs 的活性进一步抑制, 最终达到平衡 MMPs 水平, 治疗疾病的目的<sup>[16,17]</sup>。孙晓宏等<sup>[18]</sup>临床研究表明, 基质金属蛋白酶(MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)在食管癌中发挥着重要作用, 其抑制剂可有效降低肿瘤体积, 提高患者预后。Tarasenko A I 等<sup>[19,20]</sup>结果显示, 肿瘤的转移和浸润过程受到多种机制的影响, 其中基质金属蛋白酶(MMPs)家族中的部分成员如 MMP-2 和 MMP-9 的异常表达能够导致肿瘤进程的加快, 促进肾癌细胞侵袭、迁移。也有学者研究 MMPs 的抑制剂基质金属蛋白酶(TIMPs)在肿瘤的复发和预后中起到重要作用<sup>[21,22]</sup>。本研究结果与上述结论相近。

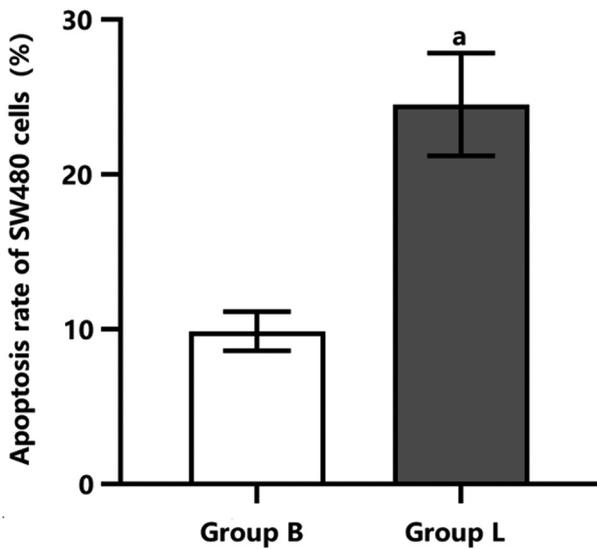


图 3 两组细胞凋亡率比较(%), 空白对照组(Blank control group)为 B 组; 低表达组(Low expression group)为 L 组  
注: 与空白对照组相比,  $^aP<0.05$ 。

Fig. 3 Comparison of apoptosis rates between the two groups (%). Blank control group is group B; The low expression group was group L.  
Note: Compared with the blank control group,  $^aP<0.05$ .

#### 2.5 免疫细胞化学法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性表达

与空白对照组相比较, 低表达组 SW480 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 阳性数显著下降(均  $P<0.05$ )。如图 6。

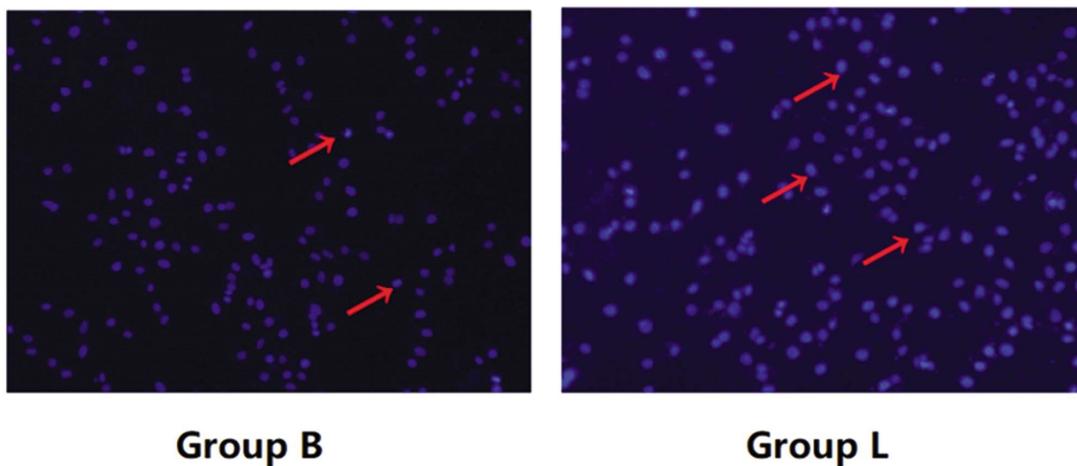


图 4 各组细胞凋亡情况( $\times 400$ ), 空白对照组(Blank control group)为 B 组; 低表达组(Low expression group)为 L 组  
Fig. 4 Cell apoptosis in each Group ( $\times 400$ ). Blank control group is group B; The low expression group was group L.

表 2 两组免疫功能相关指标表达水平

Table 2 The expression levels of related indicators of the immune microenvironment of the two groups

Groups	n	IL-2(g/L)	IL-4(g/L)	TGF- $\beta$ 1(ng/L)	TIM-1(ng/L)
Blank control group	6	0.68 $\pm$ 0.11	8.08 $\pm$ 1.15	82.16 $\pm$ 6.36	0.79 $\pm$ 0.15
Low expression group	6	0.85 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	7.08 $\pm$ 0.96 <sup>a</sup>	71.56 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>	0.45 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>
t		2.339	2.838	4.105	5.597
P		0.041	0.017	<0.001	<0.001

Note: Compared with blank control group,  $^aP<0.05$ .

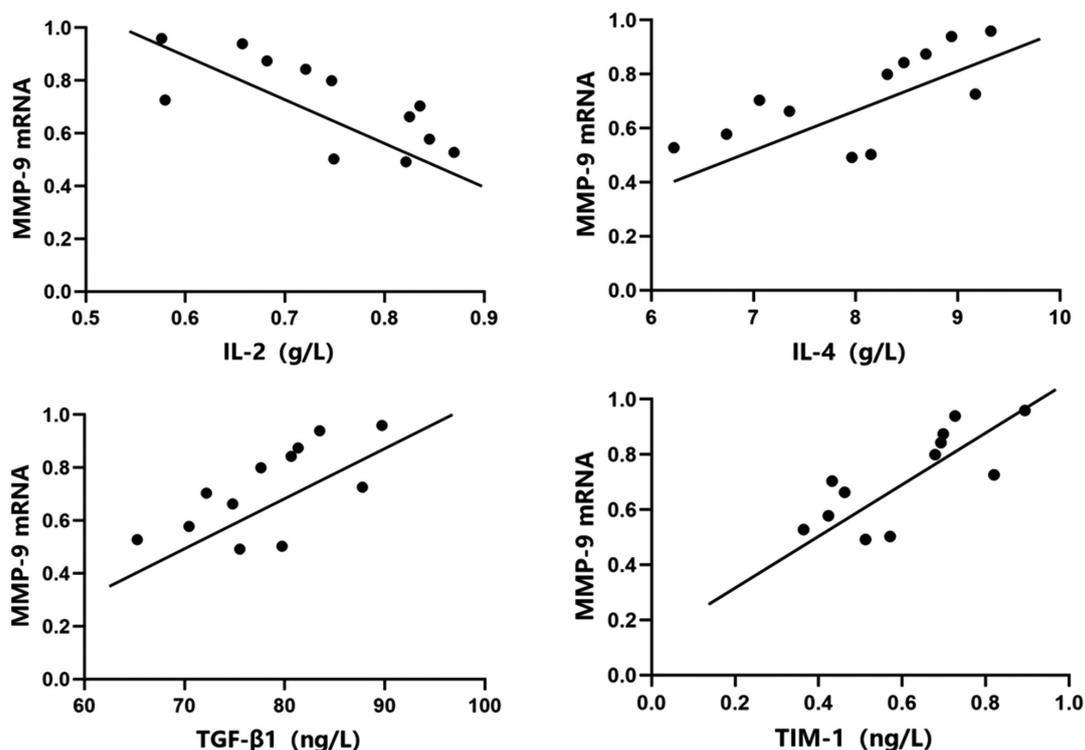


图 5 MMP-9 与免疫功能的相关性分析

Fig. 5 Correlation Analysis between MMP-9 and immune function

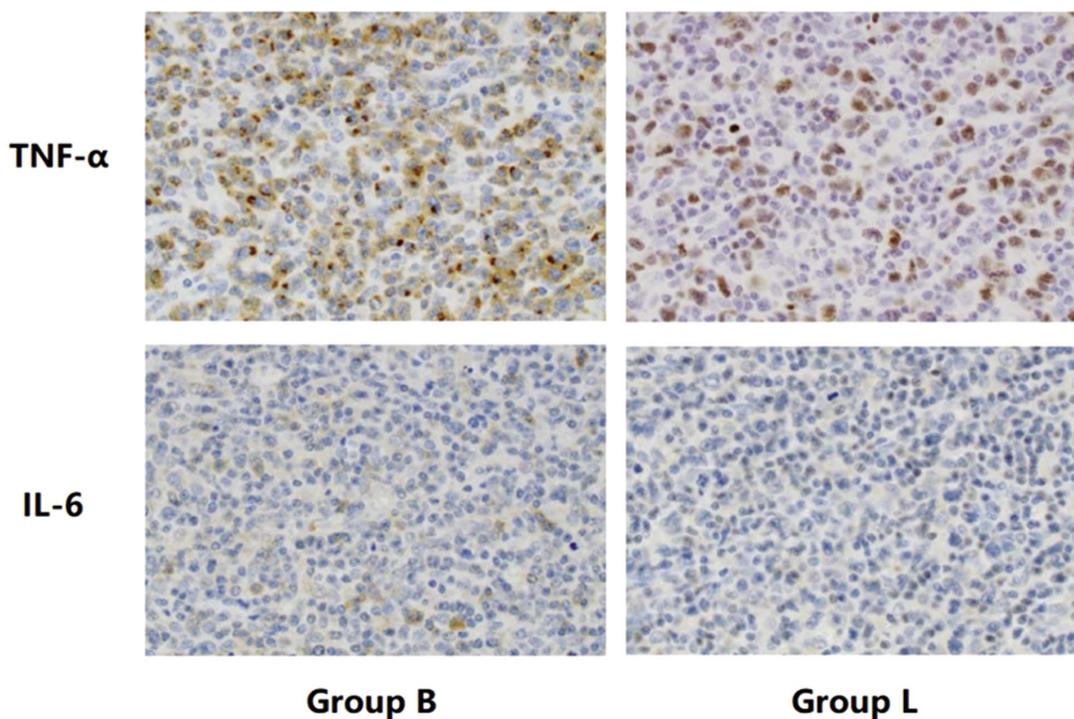


图 6 两组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 蛋白阳性表达( $\times 200$ ),空白对照组(Blank control group)为 B 组;低表达组(Low expression group)为 L 组

Fig.6 Positive expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 protein in the two groups ( $\times 200$ ), Blank control group is group B; The low expression group was group L

癌症的发生发展与免疫失衡具有相关性,会增加癌细胞免疫逃窜,进一步诱发癌细扩散,恶化病情,而肝脏作为免疫特惠器官,其具有独特的免疫系统,并参与机体局部及整体水平的免疫调节<sup>[23,24]</sup>。肝癌细胞中 Th1 型细胞因子、Th2 型细胞因子、TIM-1、TGF- $\beta$ 1 等免疫相关因子可促使肝癌细胞逃逸<sup>[25,26]</sup>。本篇文章研究表明,与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞

IL-2 水平显著升高,IL-4、TIM-1、TGF- $\beta$ 1 水平显著降低。与空白对照组相比较,低表达组 SW480 细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 阳性数显著下降,且 SW480 细胞内 MMP-9 mRNA 与 IL-2 呈现负相关性,与 IL-4、TGF- $\beta$ 1 及 TIM-1 均呈现负相关性。有研究表明在对结肠癌细胞给予 MMPs 抑制剂干预后,免疫相关因子及炎症介质在细胞中的含量均发生明显异常,免疫系统功能逐渐恢

复,炎性水平降低<sup>[27-29]</sup>。李明月<sup>[30]</sup>通过体外建立乳腺癌大鼠模型,给予 MMPs 抑制剂干预,结果发现,干预组裸鼠肿瘤体积缩小,脾脏内免疫抑制细胞 MDSCs 和 Treg 细胞表达降低,T 淋巴细胞中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平升高,说明抑制 MMPs 可激活免疫功能,改善免疫功能,这与本文研究结果相似。

本实验在研究的过程中有一定的不足,由于时间等问题,未建立药物对照组,比较 MMPs 抑制剂与药物干预的差异性,另外也未进行大鼠实验,论证本文的观点,在今后的研究中应加入更多的实验方法,研究 MMPs 抑制剂对结肠癌细胞及免疫功能的作用机制,为结肠癌的治疗提供更有利的实验依据。

综上所述:MMPs 抑制剂(TIMP-3)能够影响结肠癌细胞的生物学行为,抑制 SW480 细胞活性,促进 SW480 细胞凋亡,其作用机制可能与改善细胞中免疫功能、降低炎性水平有关。

#### 参考文献(References)

- [1] 刘志为, 闻巍, 刘庆, 等. 结肠癌根治术患者骨转移发生特征及高危因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(1): 74-76
- [2] Li Y, Wang Y, Li X, et al. Hunting field: insights on distribution pattern of bacteria and immune cells in solid tumors [J]. National Science Review, 2021, 38(5): 5-12
- [3] 刘超星, 严雪冰, 杨梦雪, 等. 质子泵抑制剂对晚期实体肿瘤免疫检查点抑制剂治疗效果的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(01): 26-32
- [4] 李谡瑶, 黄俊星. 肿瘤免疫治疗疗效预测标志物的研究进展 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(04): 220-224
- [5] 朱虹, 左文娜, 金爱燕, 等. 喉鳞状细胞癌患者血清及唾液中基质金属蛋白酶-2 基质金属蛋白酶-9 的水平与肿瘤恶性程度的相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(6): 945-947
- [6] Kumar P, Sebastian A, Verma K, et al. mRNA Expression Analysis of E-Cadherin, VEGF, and MMPs in Gastric Cancer: a Pilot Study[J]. Indian Journal of Surgical Oncology, 2020, 39(5): 127-32
- [7] 马林玲, 孟照辉. 基质金属蛋白酶抑制剂的研究进展 [J]. 临床医学, 2018, 38(07): 119-122
- [8] Niu Y, Tang D, Fan L, et al. CCL25 promotes the migration and invasion of nonsmall cell lung cancer cells by regulating VEGF and MMPs in a CCR9dependent manner [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 39(05): 1011-1018
- [9] Zou M, Zhang Q. miR-17-5p accelerates cervical cancer cells migration and invasion via the TIMP2/MMPs signaling cascade[J]. Cytotechnology, 2021, 73(4): 619-627
- [10] Wen S, Sun L, An R, et al. A combination of Citrus reticulata peel and black tea inhibits migration and invasion of liver cancer via PI3K/AKT and MMPs signaling pathway [J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47(1): 507-519
- [11] 李玉红. 基质金属蛋白酶-7 在肝胆疾病中的作用与意义[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(01): 48-51
- [12] 刘蕾, 倪毅, 殷飞. 柴胡疏肝散加减联合 CAF 方案治疗 III 期乳腺癌的疗效及对血清 MMPs, 雌激素水平及肿瘤标志物的影响[J]. 中药材, 2020, 43(01): 226-229
- [13] Roomi M W, Bhanap B, Niedzwiecki A, et al. A nutrient mixture reduced tumor growth of SK-UT-1 human leiomyosarcoma cells in vivo and in vitro by inhibiting MMPs and inducing apoptosis [J]. Experimental oncology, 2021, 43(03): 209-216
- [14] 邢程, 吴少泽, 王娇妮, 等. 黄芩甲苷对苯并芘诱导 RAW264.7 细胞 MMPs 表达的保护作用[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 31-34
- [15] 喻伟光, 田振峰, 李彦敏, 等. 羟基积雪草酸通过调控 MMPs 的表达抑制大鼠炎性骨破坏的作用研究 [J]. 医学动物防制, 2021, 37(01): 57-60+103
- [16] 杨锡彤, 秦燕, 王光明. MMPs 和 TIMPs 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2018, 39(16): 148-151
- [17] Carreca A P, VM Pravatà, D'Apolito D, et al. Quantitative Proteomics Reveals Changes Induced by TIMP-3 on Cell Membrane Composition and Novel Metalloprotease Substrates [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(2392)
- [18] 孙晓宏, 庞作良. 基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)与食管癌的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(10): 1535-1535
- [19] Tarasenko A I, Rossolovskiy A N, Berezinets O L, et al. Predictive value of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 in surgical treatment of localized renal cell cancer[J]. Research and Practical Medicine Journal, 2021, 8(2): 62-74
- [20] Martins J, Rabelo-Santos S H, Westin M, et al. Tumoral and stromal expression of MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-1, TIMP-2, and VEGF-A in cervical cancer patient survival: a competing risk analysis [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 660-667
- [21] 张家伟, 华锋, 唐文艳. 血清 MMPs 及 TIMPs 检测对神经胶质瘤诊断意义及介入治疗预后判定分析[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11): 1507-1509+1514
- [22] 党长宁, 于永锋, 刘铁龙, 等. 直肠系膜切除术后局部复发患者 MMPs、CEA、CA199 及生存率的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5853-5857
- [23] Ge Y, Zhang Z. Effect of Tumor Red Blood Cell Immunity and Tumor Cell Cycle in Mice Bearing Solid Liver Cancer with Intelligent Cancer Zhongning Therapeutic Apparatus [J]. Journal of Healthcare Engineering, 2021, 2021(19): 1-13
- [24] 赵德明, 裴国庆, 张应开, 等. 不同手术方式对老年结肠癌病人炎症因子, 应激及胃肠激素的影响 [J]. 实用老年医学, 2019, 33(12): 1176-1179
- [25] Liang W B. An Efficient Combination Immunotherapy for Primary Liver Cancer by Harmonized Activation of Innate and Adaptive Immunity in Mice[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2518-2532
- [26] Zhang J, Yu H, Sun F Y, et al. Effects of lamivudine on cell proliferation of liver cancer and expressions of HBsAg, HBeAg, and MMP-9 in patients [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2019, 23(20): 9093-9098
- [27] 张娜, 刘相良, 徐志强, 等. 肿瘤抗血管生成及其与免疫治疗关系的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(04): 1056-1063
- [28] 谢仁古丽·阿力木, 马佳佳, 鹿楠楠, 等. 免疫检查点抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(01): 121-124
- [29] 胡锐, 周小舟, 冯文杏, 等. 肝癌免疫微环境辩证论治传承及创新发展研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(05): 473-476
- [30] 李明月. MMPs 抑制剂通过改善肿瘤微环境提高 CTLA-4 抗体治疗乳腺癌的实验研究[D]. 吉林大学, 2015