

## 血清 MMP-11 是小细胞肺癌诊断及评估预后的潜在生物标志物

孙任成<sup>1</sup>, 吴振<sup>2</sup>, 张玉丽<sup>2</sup>, 牛国宇<sup>2</sup>, 于渊<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>潍坊市中医院肿瘤外科 山东潍坊

<sup>2</sup>潍坊医学院 山东潍坊

<sup>3</sup>潍坊市人民医院肿瘤内科 山东潍坊

**【摘要】目的** 探讨血清基质金属蛋白酶 11 (MMP-11) 在诊断小细胞肺癌 (SCLC) 及评估预后中的应用价值。**方法** 收集 110 例 SCLC 患者和 60 例健康人的血清, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测两组间 MMP-11 的差异, 并分析血清 MMP-11 与小细胞肺癌临床病理特征、化疗疗效及总生存时间 (OS) 的相关性。**结果** 治疗前 SCLC 患者血清 MMP-11 水平 ( $28.2 \pm 13.8$  ng/ml) 明显高于健康对照组 ( $12.1 \pm 5.5$  ng/ml;  $p < 0.001$ ), ROC 曲线分析显示: 曲线下面积 (AUC) 为 0.849, 95% CI (0.7930-0.9050),  $p < 0.01$ 。当截断值为 18.35 ng/ml 时, 血清 MMP-11 诊断 SCLC 的敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV) 分别为 73.6%、83.3%、81.9% 和 76.0%。Kaplan-Meier (K-M) 生存分析显示: 小细胞肺癌化疗后血清 MMP-11 较高者 ( $\geq 25$  ng/mL) 的 OS 劣于较低者 ( $< 25$  ng/mL) 的 OS (中位 OS: 15.0 vs 23.3 个月,  $P = 0.024$ )。多因素 Cox 回归分析显示, 化疗后血清 MMP-11 水平是 OS 的独立影响因素。(风险比 [HR] = 1.617 [95% CI, 1.126-2.648],  $P = 0.026$ )。**结论** 血清 MMP-11 有望成为 SCLC 诊断及评估预后的一种新的血清肿瘤标志物。

**【关键词】** 小细胞肺癌; 基质金属蛋白酶 11; 血清生物标志物; 化疗效果; 预后

**【基金项目】** 潍坊市卫生健康委员会科研项目计划 (项目编号 WFWSJK-2021-116)

### Serum MMP-11 is a potential biomarker for the diagnosis and prognosis of small cell lung cancer

Rencheng Sun<sup>1</sup>, Zhen Wu<sup>2</sup>, Yuli Zhang<sup>2</sup>, Guoyu Niu<sup>2</sup>, Yuan Yu<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Surgical oncology, Weifang Hospital of traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong, China

<sup>2</sup>Weifang Medical College, Weifang, Shandong, China

<sup>3</sup>Medical Oncology, Weifang people's Hospital, Weifang, Shandong, China

**【Abstract】 Objective** To explore the value of serum matrix metalloproteinase-11 (MMP-11) in the diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). **Methods** The serum of 110 patients with SCLC and 60 healthy people were collected. The difference of MMP-11 between the two groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlation between serum MMP-11 and clinicopathological features, chemotherapy efficacy, overall survival time (OS) of small cell lung cancer was analyzed. **Results** The level of serum MMP-11 in SCLC patients before treatment ( $28.2 \pm 13.8$  ng/ml) was significantly higher than that in healthy control group ( $12.1 \pm 5.5$  ng/ml;  $P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.849, 95% CI (0.7930-0.9050),  $P < 0.01$ . When the cutoff value was 18.35 ng/ml, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of serum MMP-11 in the diagnosis of SCLC were 73.6%, 83.3%, 81.9% and 76.0%, respectively. Kaplan Meier (K-M) survival analysis demonstrated that the OS of patients with high serum MMP-11 ( $\geq 25$  ng/ml) was worse than that of patients with low serum MMP-11 ( $< 25$  ng/ml) (median OS: 15.0 vs 23.3 months,  $P = 0.024$ ). Multivariate Cox regression analysis indicated that the level of serum MMP-11 after chemotherapy was an independent influencing factor of OS. (hazard ratio [HR] = 1.617 [95% CI, 1.126-2.648],  $P = 0.026$ ). **Conclusion** Serum MMP-11 could become a new

\*通讯作者: 于渊

serum tumor marker for the diagnosis and prognosis of SCLC in prospect.

**【Keywords】** Small cell lung cancer; matrix metalloproteinase-11; serum biomarkers; chemotherapy effect; prognosis

以往数据显示肺癌发病率一直位于所有癌症首位, 虽然最新数据显示其降至到第二位, 但仍然是世界癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。肺癌主要包括小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 两大类, 其中 SCLC 约占 15%, 与 NSCLC 相比, SCLC 具有生长速度快、侵袭性强, 转移早及预后差等特点。目前常使用 ProGPR、SCC, NSE、CEA 等血清标志物<sup>[2]</sup>来辅助诊断 SCLC、监测复发或评估预后, 但它们的敏感性 & 特异性均不够理想, 不同程度影响疾病的诊断及病情评估。临床需要更可靠的血清生物标志物, 以便对 SCLC 做到早发现、早诊断、密切监测复发以及准确判断化疗疗效及预后。

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 属于锌依赖的内肽酶家族, 由于其可降解细胞外基质 (extracellular Matrix, ECM) 成分, 因此在许多肿瘤的发生、发展和预后中发挥着关键作用<sup>[3,4]</sup>。MMP-11 是 MMPs 家族中的一员, 具有溶解 VI 胶原的作用, 与肿瘤血管生成、进展和迁移密切相关<sup>[5,6]</sup>。目前研究发现肿瘤组织内 MMP-11 过表达与多种癌症发生有关, 如皮肤癌<sup>[7, 8]</sup>、非小细胞肺癌、胰腺癌<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10, 11]</sup>、卵巢癌<sup>[12, 13]</sup>、前列腺癌、口腔癌<sup>[14, 15]</sup>、胃癌<sup>[16]</sup>、结直肠癌<sup>[17, 18]</sup>、硬纤维瘤肿瘤<sup>[19]</sup>、脑膜瘤<sup>[20]</sup>、食管腺癌<sup>[21]</sup>和头颈部鳞状细胞癌<sup>[22]</sup>。此外, 肿瘤组织内 MMP-11 的过表达还与肿瘤侵袭性强<sup>[23, 18]</sup>, 化疗效果差、预后差<sup>[13, 24]</sup>相关。同样, 在一些肿瘤中血清 MMP-11 水平也有所升高, 且与肿瘤进展、转移和预后相关, 如胃癌<sup>[25]</sup>、口腔癌<sup>[26]</sup>、结肠癌<sup>[27]</sup>和非小细胞肺癌<sup>[28]</sup>。

目前一项研究发现肿瘤组织中 MMP-11 的增加是 SCLC 生存的独立不良影响因素<sup>[29]</sup>, 但血清 MMP-11 与 SCLC 的相关性仍不明确, 本研究旨在探讨血清 MMP-11 在 SCLC 诊断、评估化疗效果及预后方面的应用价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 SCLC 患者与健康对照组

选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月在潍坊市人民医院和潍坊市中医院接受治疗的 110 例 SCLC 患者。纳入标准: (1) 所有患者均为经病理证实的原发小细胞肺癌; (2) 诊断时均无远处器官转移; (3) 所有患者均接受依托泊苷联合顺铂或卡铂化疗, 化疗前未接

受其他治疗; (4) 无患者行手术治疗。所有患者均定期随访, 进行血清肿瘤标志物、腹部及胸部 CT、脑部 MRI 及骨扫描。此外, 我们还收集了 60 名到这两家医院进行健康检查的健康对照者的血液样本。SCLC 患者和健康对照组的一般资料包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、吸烟史等。BMI (kg/m<sup>2</sup>) 由医生根据受试者的体重和身高计算获得。一生中连续或累积吸烟 6 个月或以上的定义为吸烟者, 否则为非吸烟者。本研究中所有样本的采集及检测均得到患者及家属的知情同意, 并签署知情同意书, 且经潍坊市人民医院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 化疗效果评价

所有患者均接受 4 周期顺铂或卡铂+依托泊苷方案化疗, 每个周期为 21 天 第 1、2 天使用顺铂 40mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天使用卡铂 300-400mg/m<sup>2</sup>, 第 1-5 天使用依托泊苷 60-80mg/m<sup>2</sup>, 根据病情如需放疗则在化疗结束后进行。根据 RECIST1.1 标准<sup>[30]</sup> 每 2 周期评价化疗效果, 包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、病情进展 (progressive disease, PD) 和病情稳定 (stable disease, SD)。OS 定义为从疾病诊断到死亡或最后一次就诊的时间 (月)。

### 1.3 血清收集

患者血液样本在治疗前、化疗 2、4 周期后分别采取 1 次。健康查体者在查体当日采集血样, 所有血样迅速离心, 上清保存于 -80℃, 用于检测 MMP-11。

### 1.4 酶联免疫吸附试验 (ELISA)

采用商品化试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司) 检测血清 MMP-11 水平。检测流程如下: (1) 制备标准蛋白溶液; (2) 血清 MMP-11 检测: ①添加样本; 加入待测标准溶液和血清, 搅拌均匀; ②室温孵育 2 h; ③冲洗 3 次, 用吸水纸吸干; ④加入一抗 100μl/孔 (空白孔除外); ⑤加入酶标二抗 100μl/孔; ⑥加入工作液 100μL/孔, 混匀后室温避光孵育 20 min; ⑦加入终止液 100μl/孔, 终止反应; (3) 在 450nm 处测定 OD 值, 绘制标准曲线, 计算血清 MMP-11 水平。

### 1.5 统计分析

所有数据分析均采用 SPSS v23 (SPSS Inc. Chicago, IL) 软件进行。血清 MMP-11 水平以均数±标准差 (SD) 描述, 临床分类资料以频率数据描述。t 检验分析数值

变量, 卡方检验分析频率资料。建立 ROC 曲线, 评价血清 MMP-11 对 SCLC 的诊断价值。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 并采用 log-rank 检验进行比较。采用多因素 Cox 回归分析影响预后的独立因素。所有检验均为双尾检验,  $p < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前 SCLC 患者血清 MMP-11 水平与健康者的差异比较

SCLC 患者组与对照组在年龄、性别、BMI、吸烟史等方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。治疗前患者组血清 MMP-11 水平显著高于健康组 ( $28.2 \pm 13.8 \text{ ng/ml}$  VS  $12.1 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ ; ROC 曲线显示 AUC 为 0.849, 95% CI (0.7930 - 0.9050),  $p < 0.01$ 。当截断值为 18.35 ng/ml 时, 血清 MMP-11 诊断 SCLC 的灵敏度为 73.6%, 特异度为 83.3%, PPV 为 81.9%,

NPV 为 76.0%, 见图 1。

### 2.2 治疗前血清 MMP-11 水平与临床病理因素的相关性

治疗前血清 MMP-11 水平与肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤分期 (LS-SCLC 或 ED-SCLC) 等侵袭性临床病理特征呈正相关 ( $P < 0.05$ )。治疗前血清 MMP-11 水平与患者年龄、性别、Karnofsky 评分及吸烟史无显著相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 血清 MMP-11 水平与化疗疗效的相关性

根据 RECIST1.1 标准, 78 例化疗疗效评判为“CR+PR”, 32 例评判为“SD+PD”。与化疗前比较, 化疗后 CR+PR 组血清 MMP-11 水平有所下降, SD+PD 组血清 MMP-11 水平则呈升高趋势 ( $P < 0.05$ )。治疗前血清 MMP-11 水平与化疗疗效无显著相关性 ( $P = 0.154$ ), 见表 3。

表 1 SCLC 患者与健康人群的一般资料对比

|                   | SCLC 患者         | 健康人群            | t 值或卡方值 | P 值         |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------|-------------|
| 人数                | 110             | 60              |         |             |
| 年龄 (岁)            | $61.3 \pm 10.3$ | $59.6 \pm 13.9$ | 0.821   | 0.366       |
| 性别                |                 |                 | 0.197   | 0.743       |
| 男性                | 68              | 35              |         |             |
| 女性                | 42              | 25              |         |             |
| 体重指数              | $22.9 \pm 4.3$  | $22.3 \pm 3.7$  | 0.832   | 0.363       |
| 吸烟史               |                 |                 | 1.160   | 0.336       |
| 吸烟者               | 59              | 27              |         |             |
| 不吸烟者              | 51              | 33              |         |             |
| 血清 MMP-11 (ng/ml) | $28.2 \pm 13.8$ | $12.1 \pm 5.5$  | 74.998  | $< 0.001^*$ |

\* $P < 0.05$

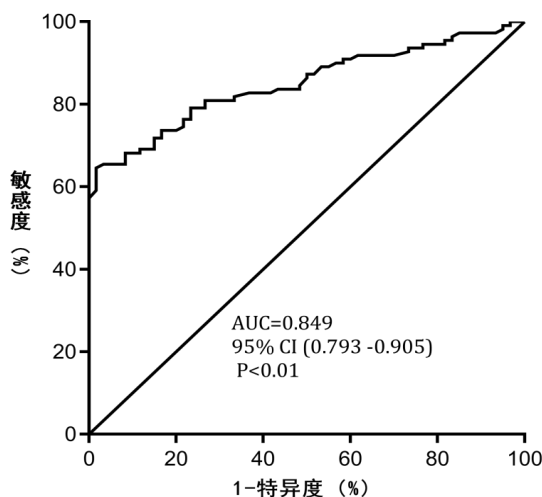


图 1. ROC 曲线显示血清 MMP-11 诊断小细胞肺癌的 AUC 值为 0.849, 95% CI (0.7930 - 0.9050),  $P < 0.01$ 。当截断值为 18.35 ng/ml 时, 灵敏度, 特异度, PPV 以及 NPV 数值分别为 73.6%、83.3%、81.9% 及 76.0%。

表 2. SCLC 患者治疗前血清 MMP-11 水平与其一般临床病理资料的相关性

| 参数           | n  | 血清 MMP-11 (ng/ml) | t 值    | P 值     |
|--------------|----|-------------------|--------|---------|
| 年龄 (岁)       |    |                   | 1.953  | 0.165   |
| <55          | 47 | 26.5 ± 11.8       |        |         |
| ≥55          | 63 | 30.3 ± 15.6       |        |         |
| 性别           |    |                   | 2.077  | 0.153   |
| 男            | 68 | 29.7 ± 12.4       |        |         |
| 女            | 42 | 33.6 ± 15.8       |        |         |
| 吸烟史          |    |                   | 2.809  | 0.097   |
| 吸烟者          | 59 | 25.9 ± 12.1       |        |         |
| 不吸烟者         | 51 | 30.2 ± 14.8       |        |         |
| Karnofsky 评分 |    |                   | 1.762  | 0.187   |
| 0-1          | 74 | 27.4 ± 12.6       |        |         |
| 2-3          | 36 | 31.1 ± 15.8       |        |         |
| 肿瘤大小 (cm)    |    |                   | 15.466 | 0.001*  |
| ≤3           | 49 | 21.9 ± 10.8       |        |         |
| >3           | 61 | 32.7 ± 16.6       |        |         |
| 淋巴结转移        |    |                   | 10.496 | 0.002*  |
| 阳性           | 58 | 32.3 ± 15.6       |        |         |
| 阴性           | 52 | 23.8 ± 11.3       |        |         |
| 肿瘤分期         |    |                   | 29.460 | <0.001* |
| LS-SCLC      | 62 | 22.3 ± 9.4        |        |         |
| ED-SCLC      | 48 | 36.6 ± 17.8       |        |         |

LS-SCLC: 局限期小细胞肺癌; ED-SCLC: 广泛期小细胞肺癌。\*P<0.05

表 3. SCLC 患者化疗前后血清 MMP-11 水平变化与化疗疗效相关性

| 比较方式 | 化疗疗效    | 患者例数 | 血清 MMP-11 (ng/ml, mean ± SD) | t 值    | P 值     |
|------|---------|------|------------------------------|--------|---------|
| 组间比较 | CR + PR | 78   | 化疗前<br>26.8 ± 12.5           | 1.990  | 0.161   |
|      | SD + PD | 32   | 30.7 ± 14.7                  |        |         |
| 组内比较 | CR + PR | 78   | 化疗前<br>26.8 ± 12.5           | 15.043 | <0.001* |
|      |         |      | 化疗后<br>19.4 ± 11.3           |        |         |
| 组内比较 | SD + PD | 32   | 化疗前<br>30.7 ± 14.7           | 4.973  | 0.029   |
|      |         |      | 化疗后<br>39.5 ± 16.8           |        |         |

SD, 标准差; CR, 完全缓解; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定; PD, 疾病进展。\*P<0.05.

#### 2.4 化疗后 SCLC 患者血清 MMP-11 水平与预后相关性

以 25ng/mL 为临界值, 将患者化疗后血清 MMP-11 分为高水平 (≥25ng/mL) 和低水平 (<25ng/mL) 两组。Kaplan-Meier 生存分析显示, 化疗后血清 MMP-11 水平高的患者 OS 劣于化疗后血清 MMP-11 水平低的患者 (OS, 15 个月 vs 23.3 个月, p=0.024), 见图 2。

多因素 cox 回归分析发现化疗后血清 MMP-11 水平 (HR=1.617, 95% CI: 1.126-2.648; p=0.026)、淋巴结转移 (HR=1.982, 95%CI: 1.432-4.021; p=0.009)、肿瘤分期 (HR=3.296, 95% CI, 1.875-5.327; p<0.001)、Karnofsky 身体状况 (HR=3.767, 95%CI, 2.882-6.193; p<0.001) 为影响 OS 的独立因素, 见表 4。

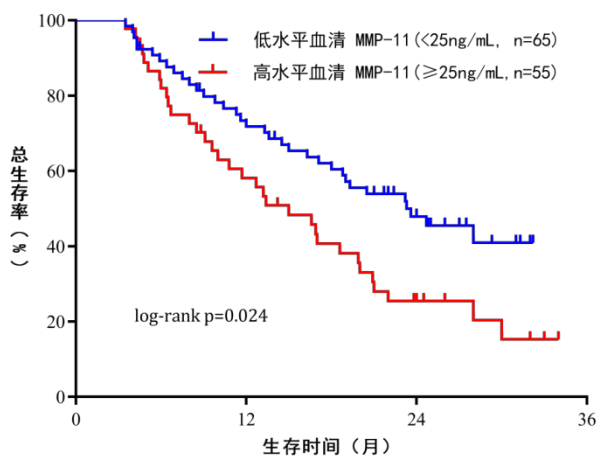


图2. KM生存曲线显示：血清MMP-11高的小细胞肺癌患者总生存时间明显短于血清MMP-11低的患者(P=0.024)。

表 4. 总生存期影响因素的单因素及多因素 cox 回归分析

| 变量           | 单因素分析        |       |             | 多因素分析  |       |             |
|--------------|--------------|-------|-------------|--------|-------|-------------|
|              | HR           | 95%CI | p 值         | HR     | 95%CI | p 值         |
| 性别           | 女            | 1.0   |             |        |       |             |
|              | 男            | 1.182 | 0.873-1.637 | 0.301  |       |             |
| 年龄 (岁)       | ≥55          | 1.0   |             |        |       |             |
|              | <55          | 1.424 | 0.821-2.449 | 0.206  |       |             |
| 吸烟史          | 无            | 1.0   |             |        |       |             |
|              | 有            | 1.737 | 0.893-3.644 | 0.124  |       |             |
| 肿瘤大小         | ≤3cm         | 1.0   |             |        |       |             |
|              | >3cm         | 1.724 | 0.892-3.535 | 0.121  |       |             |
| 淋巴结转移        | 阴性           | 1.0   |             | 1.0    |       |             |
|              | 阳性           | 2.685 | 1.971-6.737 | 0.002  | 1.982 | 1.432-4.021 |
| 肿瘤分期         | LS-SCLC      | 1.0   |             | 1.0    |       |             |
|              | ED-SCLC      | 4.472 | 2.215-7.838 | <0.001 | 3.296 | 1.875-5.327 |
| Karnofsky 评分 | 0-1          | 1.0   |             | 1.0    |       |             |
|              | 2-3          | 5.264 | 3.192-9.676 | <0.001 | 3.767 | 2.882-6.193 |
| 化疗前血清 MMP-11 | 低 (<25ng/mL) | 1.0   |             |        |       |             |
|              | 高 (≥25ng/mL) | 1.521 | 0.793-3.245 | 0.246  |       |             |
| 化疗后血清 MMP-11 | 低 (<25ng/mL) | 1.0   |             | 1.0    |       |             |
|              | 高 (≥25ng/mL) | 1.837 | 1.261-2.853 | 0.004  | 1.617 | 1.126-2.648 |

CI, 可信区间; HR, 风险系数

### 3 讨论

研究证实, 乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌患者血清中 MMP-11 水平明显高于健康人, 且对这些癌症具有一定的诊断价值<sup>[31-33]</sup>。另外, Yan D 研究显示血清

MMP-11 诊断胃癌的最佳敏感性和特异性分别为 94% 和 93.7%<sup>[25]</sup>, 均高于 CA199、CEA、CA242 和 MMP-9<sup>[34, 35]</sup>。本研究数据显示治疗前 SCLC 患者血清 MMP-11 水平明显高于健康对照组, 诊断 SCLC 的敏感性和特

异性分别为 73.6% 和 83.3%，因此，MMP-11 有望成为诊断 SCLC 的新的血清肿瘤标志物。

此外，本研究发现治疗前 SCLC 患者血清 MMP-11 水平与 SCLC 侵袭性临床病理特征正相关，如肿瘤大小、淋巴结转移和肿瘤分期。这一结论与其他学者在胃癌、结肠癌的相关研究中的结论一致。在进展期胃腺癌中，董燕<sup>[25]</sup>发现伴有肿瘤转移（包括淋巴结转移、腹膜播散和内脏器官转移）的进展期胃腺癌患者血清 MMP-11 水平显著升高。同样在结肠癌患者中，李庞<sup>[27]</sup>发现 T 分期晚、发生淋巴结及远处转移即 TNM 分期较晚的患者血清 MMP-11 水平较高。

本研究发现治疗前血清 MMP-11 与化疗疗效不存在相关性，但是化疗前后血清 MMP-11 的变化与化疗疗效却存在一定的相关性。与化疗前相比，CR 或 PR 患者化疗后血清 MMP-11 水平明显降低，而 SD 或 PD 患者化疗后血清 MMP-11 水平未见明显变化甚至出现升高。该结果提示我们，化疗后血清 MMP-11 的变化可能有助于评价 SCLC 的化疗疗效，化疗后血清 MMP-11 降低，提示化疗有效，反之提示化疗无效。同样在胃癌中，Yan D 发现晚期胃癌治疗前血清 MMP-11 水平与化疗疗效无关，但 PR 患者化疗后血清 MMP-11 水平呈下降趋势，PD 患者化疗后血清 MMP-11 水平呈升高趋势<sup>[25]</sup>。

本研究发现化疗后血清 MMP-11 水平与 SCLC 患者的 OS 相关，K-M 生存分析显示，化疗后血清 MMP-11 高 ( $\geq 25\text{ng/mL}$ ) 患者的 OS 劣于化疗后血清 MMP-11 低的患者 (OS, 15 个月: 23.3 个月,  $p=0.024$ )。多因素 cox 回归分析显示，化疗后血清 MMP-11 水平是 SCLC 患者的独立预后因素，HR 为 1.617 (95% CI, 1.126-2.648)。在其他肿瘤中，血清 MMP-11 的对预后的影响也得到了广泛验证。Li Pang<sup>[27]</sup>发现血清 MMP-11 水平是结肠癌患者不良事件 (OR=2.146) 或 5 年死亡率 (OR=2.936) 的独立预测因子。Xu Zhang<sup>[32]</sup>发现胰腺癌患者血清 MMP-11 水平升高与癌特异性生存期显著缩短相关。董燕<sup>[25]</sup>发现血清 MMP-11 是进展期胃癌 OS 的独立预测因子 (HR=2.618)。

综上所述，我们的研究初步证实了血清 MMP-11 可能是 SCLC 的辅助诊断、预判化疗疗效及预后的潜在的生物标志物。但是，这一结论还需要细胞学、动物学以及大规模的临床病例来进一步验证。

### 参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2021) Cancer

Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 71 (1):7-33.

doi:10.3322/caac.21654

- [2] Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FC (2013) Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement. *Biochim Biophys Acta* 1836 (2):255-272. doi:10.1016/j.bbcan.2013.06.002
- [3] Itoh Y, Nagase H (2002) Matrix metalloproteinases in cancer. *Essays Biochem* 38:21-36. doi:10.1042/bse0380021
- [4] Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK (2011) Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* 278 (1):16-27. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x
- [5] Chen P, Cescon M, Bonaldo P (2013) Collagen VI in cancer and its biological mechanisms. *Trends Mol Med* 19 (7):410-417. doi:10.1016/j.molmed.2013.04.001
- [6] Zhang X, Huang S, Guo J, Zhou L, You L, Zhang T, Zhao Y (2016) Insights into the distinct roles of MMP-11 in tumor biology and future therapeutics (Review). *Int J Oncol* 48 (5):1783-1793. doi:10.3892/ijo.2016.3400
- [7] Greco M, Arcidiacono B, Chiefari E, Vitagliano T, Ciriaco AG, Brunetti FS, Cuda G, Brunetti A (2018) HMGA1 and MMP-11 Are Overexpressed in Human Non-melanoma Skin Cancer. *Anticancer Res* 38 (2):771-778. doi:10.21873/anticancer.12283
- [8] Kettunen E, Anttila S, Seppanen JK, Karjalainen A, Edgren H, Lindstrom I, Salovaara R, Nissen AM, Salo J, Mattson K, Hollmen J, Knuutila S, Wikman H (2004) Differentially expressed genes in nonsmall cell lung cancer: expression profiling of cancer-related genes in squamous cell lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 149 (2):98-106. doi:10.1016/S0165-4608(03)00300-5
- [9] von Marschall Z, Riecken EO, Rosewicz S (1998) Stromelysin 3 is overexpressed in human pancreatic carcinoma and regulated by retinoic acid in pancreatic carcinoma cell lines. *Gut* 43 (5):692-698. doi:10.1136/gut.43.5.692
- [10] Cheng CW, Yu JC, Wang HW, Huang CS, Shieh JC, Fu YP, Chang CW, Wu PE, Shen CY (2010) The clinical implications of MMP-11 and CK-20 expression in human breast cancer. *Clin Chim Acta* 411 (3-4):234-241. doi:10.1016/j.cca.2009.11.009

- [11] Fu J, Khaybullin R, Zhang Y, Xia A, Qi X (2015) Gene expression profiling leads to discovery of correlation of matrix metalloproteinase 11 and heparanase 2 in breast cancer progression. *BMC Cancer* 15:473. doi:10.1186/s12885-015-1410-y
- [12] Mueller J, Brebeck B, Schmalfeldt B, Kuhn W, Graeff H, Hofler H (2000) Stromelysin-3 expression in invasive ovarian carcinomas and tumours of low malignant potential. *Virchows Arch* 437 (6):618-624. doi:10.1007/s004280000261
- [13] Nonsrijun N, Mitchai J, Brown K, Leksomboon R, Tuamsuk P (2013) Overexpression of matrix metalloproteinase 11 in Thai prostatic adenocarcinoma is associated with poor survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 14 (5):3331-3335. doi:10.7314/apjcp.2013.14.5.3331
- [14] Soni S, Mathur M, Shukla NK, Deo SV, Ralhan R (2003) Stromelysin-3 expression is an early event in human oral tumorigenesis. *Int J Cancer* 107 (2):309-316. doi:10.1002/ijc.11366
- [15] Arora S, Kaur J, Sharma C, Mathur M, Bahadur S, Shukla NK, Deo SV, Ralhan R (2005) Stromelysin 3, Ets-1, and vascular endothelial growth factor expression in oral precancerous and cancerous lesions: correlation with microvessel density, progression, and prognosis. *Clin Cancer Res* 11 (6):2272-2284. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0572
- [16] Zhao ZS, Chu YQ, Ye ZY, Wang YY, Tao HQ (2010) Overexpression of matrix metalloproteinase 11 in human gastric carcinoma and its clinicopathologic significance. *Hum Pathol* 41 (5):686-696. doi:10.1016/j.humpath.2009.10.010
- [17] Wlodarczyk J, Stolte M, Mueller J (2001) E-cadherin, beta-catenin and stromelysin-3 expression in de novo carcinoma of the colorectum. *Pol J Pathol* 52 (3):119-124
- [18] Xu CJ, Xu F (2014) MMP-11 and VEGF-C expression correlate with clinical features of colorectal adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Med* 7 (9):2883-2888
- [19] Denys H, De Wever O, Nussgens B, Kong Y, Sciort R, Le AT, Van Dam K, Jadidzadeh A, Tejpar S, Mareel M, Alman B, Cassiman JJ (2004) Invasion and MMP expression profile in desmoid tumours. *Br J Cancer* 90 (7):1443-1449. doi:10.1038/sj.bjc.6601661
- [20] Perret AG, Duthel R, Fotso MJ, Brunon J, Mosnier JF (2002) Stromelysin-3 is expressed by aggressive meningiomas. *Cancer* 94 (3):765-772. doi:10.1002/cncr.10270
- [21] Hourihan RN, O'Sullivan GC, Morgan JG (2003) Transcriptional gene expression profiles of oesophageal adenocarcinoma and normal oesophageal tissues. *Anticancer Res* 23 (1A):161-165
- [22] P OC, Rhys-Evans PH, Eccles SA (2001) Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 (7):813-820
- [23] Kren L, Goncharuk VN, Krenova Z, Stratil D, Hermanova M, Skrickova J, Sheehan CE, Ross JS (2006) Expression of matrix metalloproteinases 3, 10 and 11 (stromelysins 1, 2 and 3) and matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) by cancer cells in non-small cell lung neoplasms. *Clinicopathologic studies. Cesk Patol* 42 (1):16-19
- [24] Ahmad A, Hanby A, Dublin E, Poulsom R, Smith P, Barnes D, Rubens R, Anglard P, Hart I (1998) Stromelysin 3: an independent prognostic factor for relapse-free survival in node-positive breast cancer and demonstration of novel breast carcinoma cell expression. *Am J Pathol* 152 (3):721-728
- [25] Yan D, Dai H, Liu JW (2011) Serum levels of MMP-11 correlate with clinical outcome in Chinese patients with advanced gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 11:151. doi:10.1186/1471-2407-11-151
- [26] Hsin CH, Chen MK, Tang CH, Lin HP, Chou MY, Lin CW, Yang SF (2014) High level of plasma matrix metalloproteinase-11 is associated with clinic pathological characteristics in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 9 (11):e113129. doi:10.1371/journal.pone.0113129
- [27] Pang L, Wang DW, Zhang N, Xu DH, Meng XW (2016) Elevated serum levels of MMP-11 correlate with poor prognosis in colon cancer patients. *Cancer Biomark* 16 (4):599-607. doi:10.3233/CBM-160601
- [28] Drac P, Klein J, Tichy T, Kolek V, Skarda J (2007) [Prognostic impact of matrix metalloproteinases 2,9, and 11 in stromal cells stage I non-small cell lung cancer]. *Cas*

- Lek Cesk 146 (1):45-47
- [29] Michael M, Babic B, Khokha R, Tsao M, Ho J, Pintilie M, Leco K, Chamberlain D, Shepherd FA (1999) Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (6):1802-1808. doi:10.1200/JCO.1999.17.6.1802
- [30] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 (2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- [31] Ren H, Shen Z, Shen J, Zhang Y, Zhang Y (2020) Diagnostic value of Doppler ultrasound parameters combined with MMP-11 in early breast cancer and benign breast diseases. *Oncol Lett* 20 (2):1028-1032. doi:10.3892/ol.2020.11676
- [32] Zhang X, Lu J, Zhou L, You L, Liang Z, Guo J, Zhao Y (2020) Matrix Metalloproteinase 11 as a Novel Tumor Promoter and Diagnostic and Prognostic Biomarker for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 49 (6):812-821. doi:10.1097/MPA.0000000000001583
- [33] Huang X, Lan Y, Li E, Li J, Deng Q, Deng X (2021) Diagnostic values of MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA, and CA19-9 in patients with colorectal cancer. *J Int Med Res* 49 (5):3000605211012570. doi:10.1177/03000605211012570
- [34] Yang YH, Deng H, Li WM, Zhang QY, Hu XT, Xiao B, Zhu HH, Geng PL, Lu YY (2008) Identification of matrix metalloproteinase 11 as a predictive tumor marker in serum based on gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 14 (1):74-81. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1179
- [35] Gerstein ES, Sini L, Ryabov AB, Dvorova EK, Yurchenko AA, Stilidi IS, Kushlinskii NE, Davydov MI (2009) Comparative enzyme immunoassay of matrix metalloproteinases-2, -7, -9 and their tissue inhibitor-2 in tumors and plasma of patients with gastric cancer. *Bull Exp Biol Med* 148 (6):899-902. doi:10.1007/s10517-010-0847-x

收稿日期: 2022 年 4 月 26 日

出刊日期: 2022 年 8 月 15 日

引用本文: 孙任成, 吴振, 张玉丽, 牛国宇, 于渊, 血清 MMP-11 是小细胞肺癌诊断及评估预后的潜在生物标志物[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(6): 44-51. DOI: 10.12208/j.ijcr.20220255

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS