

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.037

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250127.1146.016\(2025-02-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250127.1146.016(2025-02-05))

基质金属蛋白酶在胰腺癌进展中作用的研究进展^{*}

乔红丽,宋占宇,赵建国[△]

(内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科,呼和浩特 010050)

[摘要] 胰腺导管腺癌(PDAC)生长和转移的关键是其具有复杂的间质微环境及明显的细胞和空间异质性,它可以利用微环境中的细胞及非细胞成分相互作用发生免疫逃逸和产生耐药性,从而降低患者生存率。近年来相关研究揭示了肿瘤微环境中存在的非细胞成分基质金属蛋白酶(MMP),它可以通过水解细胞外基质参与炎症反应和癌症的发生发展。该文就目前已有研究证实的 MMP 在胰腺癌进展中发挥的作用进行综述,同时对与胰腺癌可能存在关联但尚未明确具体机制的 MMP 展开深入探讨,为其作为胰腺癌的治疗靶点提供基础理论依据。

[关键词] 胰腺癌;基质金属蛋白酶;肿瘤微环境;进展;治疗

[中图分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1250-05

Relevant research on matrix metalloproteinases in the progression of pancreatic cancer^{*}

QIAO Hongli, SONG Zhanyu, ZHAO Jianguo[△]

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

[Abstract] The key to the growth and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is its complex stromal microenvironment and significant cellular and spatial heterogeneity. It can utilize the interaction between cellular and non cellular components in the microenvironment to induce immune escape and drug resistance, thereby reducing patient survival rates. In recent years, relevant studies have revealed the presence of non cellular components in the tumor microenvironment-matrix metalloproteinases (MMP), which can participate in inflammatory responses and cancer development by hydrolyzing the extracellular matrix. This article reviews the role of several MMP in the progression of pancreatic cancer, which have been confirmed by previous studies. At the same time, MMP that may be associated with pancreatic cancer, but whose specific mechanism has not yet been clarified are discussed in depth, providing a basic theoretical basis for further research on MMP as therapeutic targets for pancreatic cancer.

[Key words] pancreatic cancer; matrix metalloproteinases; tumor microenvironment; progress; treatment

胰腺癌是一类死亡率极高、5 年生存率极低的消化道恶性肿瘤,其中最常见的是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC),其特点是诊断晚、转移早、预后差,目前主要治疗方式是手术切除^[1-2]。PDAC 肿瘤微环境(tumormicroenvironment, TME)十分复杂,其间质细胞成分以成纤维细胞和白细胞为主,这些细胞会扩展并转变为癌症相关细胞群体且在空间上分离,使 PDAC 具有异质性、转移性、免疫逃避性和化疗耐药性^[3]。在这复杂的微环境中有一种被称为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的细胞外成分对肿瘤的进展发挥着重要作用。MMP 属于锌依赖性内肽酶家族,是降解细胞外基质并调节正常细胞行为的酶^[4]。目前已有大量研究表明部分 MMP 在细胞内起着重要作用,其中 MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14、MMP-

12 与胰腺癌的关系尤为密切,这些 MMP 存在于细胞的细胞质、肌节、线粒体和细胞核等不同区室,在细胞因子、激素、生长因子的调节下参与血管生成、组织重塑、伤口愈合和形态改变及胰腺癌等癌症的进展^[5-6]。本综述旨在总结各类 MMP 在胰腺癌发生发展中的作用机制及其相关研究进展。

1 MMP 在胰腺癌进展中的作用

肿瘤中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是 TME 中的非细胞成分,ECM 的成分和密度变化会导致癌细胞增殖、侵袭、转移。有研究表明, MMP 通过介导 ECM 降解在 TME 中建立起相关通路,进而增加癌细胞的侵袭性,还可通过破坏基底膜和 ECM 为肿瘤提供氧气和营养,从而在肿瘤细胞侵袭和转移及生长的途径中发挥作用^[7]。此外, MMP 在 PDAC 中通常呈高表达,但两者之间的临床相关性目前存在争

[△] 通信作者, E-mail: doctor1998zjq@163. com。

议,争议焦点在于个别 MMP 可能有助于 PDAC 生长和转移,但这并不支持 MMP 会驱动 PDAC 进展这一普遍观点^[8]。

1.1 MMP-1

PDAC 组织中 MMP-1 表达明显高于癌旁组织^[9]。有研究表明在胰腺癌早期阶段,PDAC 细胞可经 SP/NK1R/ERK 旁分泌环进行转移和神经周围侵袭并诱导肝转移,具体机制为 MMP-1 通过激活蛋白酶激活受体 1 释放 P 物质进而使含有神经激肽受体 1 的 PDAC 细胞高表达,从而使癌细胞迅速增殖侵袭到肝脏^[10]。由此可见,敲低 MMP-1 有望抑制 PDAC 细胞的分化和侵袭。此外,MMP-1 可增强 PDAC 细胞的耐受能力。大多数肿瘤细胞因代谢活性高、组织灌注不足常处于酸性环境,而在酸性微环境中细胞代谢途径通常转变为戊糖磷酸途径,此代谢途径重编程会抑制 AMPK/Hippo 信号传导,借此上调的 MMP-1 可表达出酸中毒适应 PDAC 细胞,为进一步增殖和转移提供条件^[11]。以上研究均表明,MMP-1 直接参与 PDAC 的进展,也作为与癌细胞进展相关通路的因子,间接对胰腺癌的进展发挥促进作用;亦可作为治疗胰腺癌的一个潜在药理学靶点,通过抑制 PDAC 中 MMP-1 的表达可能会减少 PDAC 的转移和复发。

1.2 MMP-2

有研究显示,MMP-2 在胰腺癌中表达明显升高且与肿瘤的恶性特征呈正相关,其中相关通路为 COP9 信号体亚单元 5 可通过激活转录因子/MMP-2 轴,从而促进胰腺癌的侵袭和转移^[12]。由此可见,MMP-2 在胰腺癌中的高表达可介导 COP9 因子促进胰腺癌进展。近期一项有关胰腺癌淋巴结转移与 MMP-2 表达相关性的研究不仅证实了 MMP-2 基因在胰腺癌中呈高表达,同时指出在胰腺星状细胞活化过程中会促进 MMP-2 的表达,进而加快胰腺癌淋巴结转移,即 MMP-2 的高表达会增强胰腺癌的转移能力^[13]。亦有研究报道显示,MMP-2 表达还与胰腺癌 TNM 分期、神经周围浸润呈正相关,并根据骨髓-神经-Deaf1 蛋白 3(Smyd3)的表达可促进胰腺癌的增殖、转移这一理论基础,提出其可能以类似通路影响 MMP-2 的表达,进而影响胰腺癌进展的猜想^[14]。目前关于 MMP-2 的组织抑制剂 TIPP-2 对胰腺癌治疗及预后作用是研究热点,然而目前只证实了其与糖类抗原 199 一样可作为诊断 PC 的标志物,其他机制尚未阐述^[15]。所以研究 MMP-2 在 Smyd3、COP9 参与胰腺癌进展中的具体机制,探讨通过敲低 MMP-2 并利用 TIPP-2 阻断上述 COP9 及 Smyd3 对胰腺癌进展的促进作用,同时抑制胰腺癌的转移可作为下一步的研究方向。此外,在治疗多种疾病方面,MMP-2 已成为药物开发的首选靶点^[16]。

1.3 MMP-9

MMP-9 与胰腺癌细胞分泌的连接黏附分子 B 相关,可通过上调信号和相关下游蛋白促进胰腺癌的进展^[17]。另有研究指出,胰腺癌中 M2 样肿瘤相关巨噬

细胞占主导地位,且 M2 细胞数量与胰腺癌患者的生存率呈负相关^[18]。MMP-9 在 M2 型极化的巨噬细胞中高表达,能调控下游信号通路诱导巨噬细胞 M2 型极化,降低胰腺癌的生存率,反之,巨噬细胞分泌的 MMP-9 会作用于 PDAC 细胞的蛋白酶激活受体 (PAR)1,诱导癌细胞间质转化进而逃避免疫反应,加速肿瘤进展及导致不良预后。由此可见,MMP-9 是胰腺癌中调控 M2 样肿瘤相关巨噬细胞的主要因子,抑制 MMP-9 表达以减少 M2 型细胞数量,从而提高胰腺癌生存率,是治疗胰腺癌的关键所在^[19-21]。此外,MMP-9 目前已经被作为胰腺癌治疗的靶点,但目前除了作为 PDAC 生存的预后标志物外,其他临床疗效仍有待研究。以上研究均表明,MMP-9 与胰腺癌关系密切,后续可通过 MMP-9 抑制剂直接抑制胰腺癌进展,也可通过其有关巨噬细胞的相关通路来治疗胰腺癌。

1.4 MMP-7

MMP-7 在胰腺癌的上皮肿瘤细胞中呈过表达,其活性存在于先天免疫、上皮和肿瘤细胞,对胰腺癌和其他黏膜上皮肿瘤具有选择性靶向作用^[22]。MMP-7 能够水解上述细胞表面蛋白的胞外域,进而改变胰腺癌细胞信号传导通路,影响其凋亡、增殖和转移,其具体机制目前尚不明确,但标志着胰腺癌的严重程度^[23]。另外,PDAC 对化疗药物的耐药性是其预后率极差的原因之一,有研究表明,靶向 MMP-7 的高亲和力抑制性单克隆抗体 GSM-192 可通过优化剂量来降低胰腺癌细胞的耐药性、促进其凋亡并减少转移^[24]。以上研究均表明,MMP-7 在胰腺癌的进展和治疗方面发挥着同等重要作用,可以利用 MMP-7 对胰腺癌的靶向特性来抑制癌细胞增殖,除了提高药物敏感性,研究 MMP-7 改变胰腺癌信号传导通路的具体机制有望为干预胰腺癌进展提供新途径。

1.5 MMP-14

MMP-14 被称为膜型 1 MMP 膜蛋白,能以非蛋白水解的方式对癌症干细胞的生物过程进行调节,不仅参与癌细胞增殖、转移、侵袭,还与患者 TNM 分期、病理分级及预后有关,在多种肿瘤中均呈高表达,在胰腺癌中的表达水平高于其他肿瘤,可作为胰腺癌的一个特征性治疗靶点^[25-26]。此外,MMP-14 与胰腺癌细胞对化疗药物尤其是吉西他滨的耐药性密切相关,原因在于 MMP-14 是吉西他滨耐药癌细胞分泌的主要蛋白质,且已产生耐药性的 PDAC 细胞会通过分泌 MMP-14 致使其余敏感 PDAC 细胞相继产生耐药性,已成为有效治疗 PDAC 的主要障碍之一^[27]。基于上述数据,通过敲低 PDAC 细胞中的 MMP-14 使吉西他滨治疗后的耐药细胞大幅减少,且敲低细胞在一定程度上丧失了转移和侵袭的能力^[28]反向证明了 MMP-14 是 PDAC 化疗耐药性增强的关键因素,在其他肿瘤耐药中也发挥着类似功能。以上研究均表明,未来可聚焦于将 MMP-14 抑制剂应用于 PDAC 化疗耐药患者,并使其副作用最小化,并且可提升胰腺癌

患者的生存率。

1.6 MMP-12

MMP-12 即人巨噬细胞金属弹性蛋白酶(human macrophage metalloelastase, HME), 属于内蛋白水解酶家族。MMP-12 在胰腺癌中的表达水平明显升高, 且与 PDAC 的预后呈负相关^[29]。近期研究证实, MMP-12 在炎症组织中表达明显增加, 抑制其基因表达可使巨噬细胞下游的促炎因子大幅度降低, 进而抑制巨噬细胞增殖^[30]。炎症是胰腺癌发生与进展的关键要素, 有助于胰腺癌肿瘤微环境的形成, 同时, 胰腺癌细胞能够发出鼠类肉瘤病毒癌基因信号, 通过诱导细胞因子粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子促进巨噬细胞的浸润, 增强炎症反应^[31]。由此可见, MMP-12 在炎症进程中可调控巨噬细胞增殖, 而胰腺癌处于巨噬细胞浸润的环境之中, 故 MMP-12 是否参与 PDAC 的炎症性反应及其确切的病理生理作用机制有待研究。鉴于 MMP-12 是促炎巨噬细胞分泌介质的的重要组成部分, 参与血管内皮细胞的损伤及血管生成的抑制过程, 而 PDAC 以缺乏血供为重要特征, 且有研究指出这是因为胰腺癌丰富的肿瘤组织纤维化会压迫到血管, 但肿瘤细胞周围却常伴有大量的新生血管^[32]。所以关于其是否参与 PDAC 内皮细胞成管作用也尚待研究。目前已有 MMP-12 介入肝细胞癌血管侵袭过程的相关研究, 这为进一步探究胰腺癌血管侵袭与 MMP-12 的相关性奠定了基础。此外, PDAC 微环境中包含间质细胞、成纤维细胞和 ECM, 以严重的间质纤维化为明显特点, 经研究发现, MMP-12 的高表达可通过增强促纤维化基因 mRNA 的上调参与腹膜纤维化, 通过促进转化生长因子- β 诱导的巨噬细胞向成肌细胞转化参与视网膜纤维化, 还在肺纤维化、肝纤维化中发挥作用^[33]。但关于 MMP-12 在胰腺癌微环境中的作用机制是否涉及上述途径需要进一步验证, 或许可成为诊断 PDAC 的潜在生物标志物, 并在 PDAC 靶向治疗方面展现潜在价值。

1.7 其他 MMP

MMP-3 是一种外分泌蛋白, 通过胞吐过程和细胞外囊泡分泌, 属于内切肽酶, 能破坏内皮细胞之间的细胞连接并降解中枢神经系统内的胶原蛋白, 从而促进炎症反应和参与癌细胞进展^[34]。MMP-3 在多种癌症中呈高表达, 对癌症具有双重作用, 一是可通过分解纤溶酶原和Ⅷ型胶原蛋白催化血管生成抑制因子, 这些因子将限制肿瘤进展, 二是在调节生长因子(如 TGF)的同时, 又会刺激癌细胞增殖和肿瘤进展。MMP-3 常作用于促进肿瘤发展这一进程, 在胃癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种癌症的发展和预后中起着关键作用^[35]。无论是在胰腺肿瘤还是在胰腺癌患者预后中都呈低表达^[36]。因此, MMP-3 是否通过促进炎症反应参与胰腺癌进展, 或通过相关通路催化胰腺癌细胞血管生成抑制因子进而抑制肿瘤增殖, 以及能否成为胰腺癌治疗的突破点等目前存在争议。

MMP-8 是胶原酶家族的一个成员, 常由中性粒细胞表达, 可裂解许多底物, 例如Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型胶原蛋白, 主要发挥抗癌作用, 可能机制是通过抑制淋巴结转移来影响转移能力, 例如在口腔舌鳞状细胞癌中, MMP-8 高表达可抑制肿瘤侵袭和转移提高生存率^[37]。近几年有研究表明 MMP-8 也具有致癌作用, 例如在卵巢癌中, MMP-8 的过度表达会促进癌症进展, 在肝细胞癌和结直肠癌患者中可降低生存率^[38], 但在胰腺癌中仅证实呈高表达, 具体是致癌还是抑癌作用及其机制尚未研究。

MMP-13 是一种蛋白酶, 对多种 ECM 蛋白具有破坏性, 不仅可以裂解胶原蛋白Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ, 还可以裂解多种 ECM 成分, 已被证实在多种癌症包括胰腺癌中呈高表达, 且与肿瘤侵袭性、预后不良和患者生存率降低有关^[8, 39]。目前与胰腺癌相关的仅有一项研究且仅表明其可能与胰腺癌进展和分期相关^[40], 具体机制尚未明确。

MMP-26 可分解多种 ECM 成分, 并裂解激活 MMP-9。目前在胰腺癌中尚未研究, 但在肝细胞癌的肝细胞 EMT 中发挥着重要作用^[41]。因此, 关于 MMP-26 在胰腺癌进展中通过相关通路产生促进作用, 以及激活 MMP-9 后在胰腺癌进展中会产生的作用, 通过抑制 MMP-26 能否抑制 MMP-9 在胰腺癌中的表达, 值得进一步探讨。

MMP-10 在上皮来源的肿瘤中明显升高, 参与肿瘤侵袭和进展, 并能激活其他 MMP 如 MMP-1、MMP-7、MMP-9 等, 相关研究表明 MMP-10 的失调与多种疾病的发病机制有关, 包括肾脏疾病、肿瘤发生、动脉粥样硬化和心血管疾病, 目前已作为肾癌的治疗靶点^[42], 但在胰腺癌中的相关作用尚未阐述。

MMP-11 是一种细胞外蛋白水解酶, 主要源于间充质细胞, 如成纤维细胞和脂肪细胞, MMP-11 可促进胃癌、乳腺癌、直肠癌、胰腺癌等多种癌细胞的侵袭和转移, 目前具体机制尚不明确。但有研究表明这种促肿瘤作用可能与多种不同信号通路相关, 如激活 ERK/MAPK 和 Akt 相关通路, 活化的 Akt 可通过直接磷酸化或调节上游因子的表达来调节参与细胞转移的多种蛋白质, ERK/MAPK 通路可调节多种细胞功能, 包括参与细胞侵袭和转移的 Rho 家族鸟苷三磷酸酶的激活。此外 MMP-11 也会激活胰岛素样生长因子-1, 参与肿瘤侵袭^[43]。有实验表明, 胰腺癌组织中 MMP-11 的表达水平明显高于其他肿瘤组织和正常组织, 再次证实 MMP-11 过度表达与胰腺癌的侵袭性局部生长和转移有关, 提示其可能是胰腺癌的生物标志物^[44]。

2 总 结

在复杂的胰腺癌 TME 中, MMP 在胰腺癌诊断、预后和治疗中发挥着重要作用, 但目前对 MMP 的研究不够全面, 例如, 关于已被确切证实可促进胰腺癌进展的特定 MMP, 其具体作用机制尚未明确; 关于一些 MMP 已被证明是潜在的治疗靶点, 如何将这些研

究成果转化为有效的临床应用仍是一个巨大的挑战;关于目前未被研究的几种 MMP,对胰腺癌进展的影响和治疗方面的价值,都值得继续探索。

参考文献

- [1] HALBROOK C J,LYSSIoTIS C A,PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. Cell, 2023, 186(8): 1729-1754.
- [2] DEL NERO L,DABIZZI E,CEGLIE A, et al. Familial pancreatic cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2023, 47(3): 102079.
- [3] BEATTY G L,WERBA G,LYSSIoTIS C A, et al. The biological underpinnings of therapeutic resistance in pancreatic cancer[J]. Genes Dev, 2021, 35(13/14): 940-962.
- [4] SON J,PARVEEN S,MACPHERSON D, et al. MMP-responsive nanomaterials [J]. Biomater Sci, 2023, 11(19): 6457-6479.
- [5] BASSIOUNI W,ALI M A M,SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease[J]. FEBS J, 2021, 288(24): 7162-7182.
- [6] HE L,KANG Q,CHAN K I, et al. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1093990.
- [7] NAJAFI M,FARHOOD B,MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2782-2790.
- [8] SLAPAK E J,DUITMAN J,TEKIN C, et al. Matrix metalloproteinases in pancreatic ductal adenocarcinoma: key drivers of disease progression? [J]. Biology, 2020, 9(4): 80.
- [9] XU X,LU X,CHEN L, et al. Downregulation of MMP1 functions in preventing perineural invasion of pancreatic cancer through blocking the NT-3/TrkC signaling pathway[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(11): e24712.
- [10] HUANG C,LI Y. MMP1/PAR1/SP/NK1R paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells [J]. Theranostics, 2018, 8(11): 3074-3086.
- [11] CHEN S,NING B,SONG J, et al. Enhanced pentose phosphate pathway activity promotes pancreatic ductal adenocarcinoma progression via activating YAP/MMP1 axis under chronic acidosis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(6): 2304-2316.
- [12] MAO L,LE S,JIN X, et al. CSN5 promotes the invasion and metastasis of pancreatic cancer by stabilization of FOXM1 [J]. Exp Cell Res, 2019, 374(2): 274-281.
- [13] LI Y,SONG T,CHEN Z, et al. Pancreatic stellate cells activation and matrix metalloproteinase 2 expression correlate with lymph node metastasis in pancreatic carcinoma[J]. Am J Med. Sci, 2019, 357(1): 16-22.
- [14] ZHU C L, QIANG H. Overexpression of the SMYD3 promotes proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(2): 489-499.
- [15] ŁUKASZEWICZ-ZAJAC M,GRYKO M,PACZEK S, et al. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and its tissue inhibitor 2 (TIMP-2) in pancreatic cancer (PC) [J]. Oncotarget, 2019, 10(3): 395-403.
- [16] SANYAL S,AMIN S A,BANERJEE P, et al. A review of MMP-2 structures and binding mode analysis of its inhibitors to strategize structure-based drug design [J]. Bioorg Med Chem, 2022, 74: 117044.
- [17] ZHANG W,HE R,CHEN S, et al. The JAM-B/c-src/MMP-9 pathway is associated with progression and regulates the invasion of pancreatic cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(11): 3246-3255.
- [18] HE D,FENG H J,SUNDBERG B. Methionine oxidation activates pyruvate kinase M2 to promote pancreatic cancer metastasis [J]. Mol Cell, 2022, 82(16): 3045-3060.
- [19] HE Z,WANG J,ZHU C, et al. Exosome-derived FGD5-AS1 promotes tumor-associated macrophage M2 polarization-mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis [J]. Cancer Lett, 2022, 548: 215751.
- [20] TIAN K,DU G,WANG X. MMP-9 secreted by M2-type macrophages promotes Wilms' tumour metastasis through the PI3K/AKT pathway[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(5): 3469-3480.
- [21] TEKIN C,ABERSON H L,WAASDORP C, et al. Macrophage-secreted MMP-9 induces mesenchymal transition in pancreatic cancer cells via PAR1 activation[J]. Cell Oncol, 2020, 43(6): 1161-1174.
- [22] LIAO H Y,DA C M,LIAO B, et al. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer [J]. Clin Biochem, 2021, 92: 9-18.
- [23] VAN DOREN S R. MMP-7 marks severe pancreatic cancer and alters tumor cell signaling by

- proteolytic release of ectodomains[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(2): 839-851.
- [24] MOHAN V, GAFFNEY J P, SOLOMONOV I, et al. Conformation-specific inhibitory anti-MMP-7 monoclonal antibody sensitizes pancreatic ductal adenocarcinoma cells to chemotherapeutic cell kill[J]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1679.
- [25] BASSIOUNI W, ALI M A M, SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease[J]. *FEBS J*, 2021, 288: 7162-7182.
- [26] 许静轩, 杜少倩, 曹源, 等. MMP-14 在胰腺癌中的表达及其与肿瘤免疫微环境特征的相关性研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(3): 312-322.
- [27] LI K, ZHANG Z, MEI Y, et al. Metallothionein-1G suppresses pancreatic cancer cell stemness by limiting activin A secretion via NF- κ B inhibition[J]. *Theranostics*, 2021, 11: 3196-3212.
- [28] LI X, LI K, LI M, et al. Chemoresistance transmission via exosome-transferred MMP-14 in pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 844648.
- [29] XIE J, ZHOU X, WANG R, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers in MMPs for pancreatic carcinoma [J]. *Medicine*, 2021, 100(23): e26135.
- [30] GUAN C, XIAO Y, LI K, et al. MMP-12 regulates proliferation of mouse macrophages via the ERK/P38 MAPK pathways during inflammation[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 378(2): 182-190.
- [31] FERNANDES Q, INCHAKALODY V P, BEDHIAFI T, et al. Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin[J]. *Life Sci*, 2024, 338: 122390.
- [32] JACOBETZ M A, CHAN D S, NEESSE A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 112-120.
- [33] ZHOU X, ZHANG C, YANG S, et al. Macrophage-derived MMP-12 promotes fibrosis through sustained damage to endothelial cells [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 461: 132733.
- [34] WAN J, ZHANG G, LI X, et al. Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 663978.
- [35] ALMUTAIRI S, KALLOUSH H M, BARDASWEEL S K, et al. Matrix metalloproteinases inhibitors in cancer treatment; an updated review (2013 — 2023) [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5567.
- [36] CHARLES JACOB H K, SIGNORELLI R, CHARLES RICHARD J L, et al. Identification of novel early pancreatic cancer biomarkers KIF5B and SFRP2 from “first contact” interactions in the tumor microenvironment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 258.
- [37] PEZESHKIAN Z, NOBILI S, PEYRAVIAN N, et al. Insights into the role of matrix metalloproteinases in precancerous conditions and in colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6226.
- [38] FENG J, CHEN Y, HUA W, et al. The MMP-8 rs11225395 promoter polymorphism increases cancer risk of non-Asian populations: evidence from a meta-analysis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 570.
- [39] LI S, PRITCHARD D M, YU L G. Regulation and function of matrix metalloproteinase-13 in cancer progression and metastasis[J]. *Cancers*, 2022, 14(13): 3263.
- [40] FA Y, GAN Y, SHEN Y, et al. Leptin signaling enhances cell invasion and promotes the metastasis of human pancreatic cancer via increasing MMP-13 production [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 16120-16134.
- [41] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma [J]. *Anal Cell Pathol*, 2019: 9423907.
- [42] SUN X, LIU Y. Matrix metalloproteinase-10 in kidney injury repair and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2131.
- [43] MA B, RAN R, LIAO H Y, ZHANG H H. The paradoxical role of matrix metalloproteinase-11 in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111899.
- [44] LEE J, LEE J, KIM J H. Identification of matrix metalloproteinase 11 as a prognostic biomarker in pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11): 5963-5971.

(收稿日期: 2024-10-22 修回日期: 2025-01-12)

(编辑: 成卓)