

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.15.022

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230424.1649.006.html>(2023-04-24)

基质金属蛋白酶 14 在肿瘤中的研究进展*

潘成云 综述,刘 萍,王季石[△]审校

(贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550004)

[摘要] 基质金属蛋白酶(MMP)是一组锌依赖的蛋白水解酶,在肿瘤进展过程中可通过降解细胞外基质和基底膜的方式促进肿瘤细胞的侵袭和远处转移。在 MMP 家族成员中,MMP-14 在肿瘤侵袭和血管生成过程中起重要作用,其不仅能够破坏肿瘤周围组织的屏障,亦是促进肿瘤细胞增殖、减少凋亡的关键调控因子。近年来,关于 MMP-14 在肿瘤中的研究越来越广,靶向 MMP-14 有望成为抑制肿瘤进展、阻止肿瘤细胞远处转移的有效治疗方式。该文就 MMP-14 促进肿瘤进展、转移及其干预手段的相关研究进展做一综述。

[关键词] 肿瘤;基质金属蛋白酶 14;侵袭;转移;综述**[中图法分类号]** R730.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)15-2357-05

Research progress of matrix metalloproteinase 14 in tumor*

PAN Chengyun,LIU Ping,WANG Jishi[△]

(Department of Hematology,Affiliated Hospital of Guizhou Medical University,Guiyang,Guizhou 550004,China)

[Abstract] Matrix metalloproteinases (MMP) constitute a class of zinc-dependent proteolytic enzymes that play a crucial role in facilitating tumor cell invasion and distant metastasis. This is achieved through the degradation of the extracellular matrix and basement membrane, which occurs during the progression of tumors. Among the family members of MMP,MMP-14 assumes a crucial role in facilitating tumor invasion and angiogenesis. It possesses the ability to not only disrupt the integrity of the surrounding tissue barrier of the tumor,but also serves as a crucial regulatory factor that facilitates the proliferation of tumor cells while simultaneously inhibiting apoptosis. In recent years,there has been a significant increase in research focused on MMP-14 in tumors. This growing body of research suggests that targeting MMP-14 holds promise as an effective treatment strategy for inhibiting tumor progression and preventing the spread of tumor cells to distant sites. This article provides a comprehensive review of the research advancements pertaining to MMP-14's role in facilitating tumor progression,metastasis,and the various intervention strategies employed to target it.

[Key words] tumor;matrix metalloproteinase 14;invasion;metastasis;review

肿瘤的发生、发展、浸润和转移是由肿瘤细胞和肿瘤微环境共同参与的多步骤、复杂的病理过程。在这个过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)是降解、破坏细胞外基质(extracellular matrix,ECM)和基底膜,为肿瘤细胞解除屏障进而促进肿瘤侵袭、转移的关键蛋白酶。

MMP 是一组锌依赖性内肽酶,除可以降解 ECM 外,还可以作用于蛋白激酶、细胞表面分子、生长因子及趋化因子等。根据底物的特异性和序列的相似性,MMP 主要分为 5 类:胶原酶、明胶酶、间质溶解素、基

质溶解素和膜型 MMP。其中胶原酶包括 MMP-1、MMP-8 及 MMP-13,能够降解 I、II、III 型胶原,同时可以消化一些 ECM 及非 ECM 分子;明胶酶又称为 IV 型胶原酶,包含 MMP-2 和 MMP-9,能够降解 IV 型胶原蛋白;间质溶解素及基质溶解素(MMP-3、MMP-10、MMP-11、MMP-7、MMP-26 等)可降解蛋白多糖、纤维连接蛋白和 IV 型胶原等;膜型 MMP(MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17 等)则不同于其他 MMP,该类酶表达在细胞膜表面,具有跨膜功能区域,能够降解明胶、纤维连接蛋白、蛋白聚糖等 ECM

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82170168,82160704,82060026);贵州医科大学国家自然科学基金培育项目(19NSP014)。 作者简介:潘成云(1991—),主治医师,硕士,主要从事造血系统肿瘤研究。 [△] 通信作者,E-mail:wangjishi9646@163.com。

成分。

在基因结构上,MMP 家族成员具有一定的相似性,其主要由 5 个功能不同的结构域所组成:(1)疏水信号肽序列;(2)前肽区,主要起着维持酶原稳定性的功能,当外源性的酶切断前肽区后,MMP 酶原能够被激活;(3)催化活性区,该区域含锌离子结合位点,对酶的催化具有至关重要的作用;(4)铰链区;(5)羧基末端区,该区域与酶的底物特异性相关。

在多种 MMP 中,MMP-14 为一种锚定膜蛋白,也称为膜型 MMP,与其他 MMP 成员具有类似的基本结构域,同时在前肽区和催化活性区之间存在一个 RRKR 基序,该基序能够被弗林蛋白酶识别并水解,进而激活 MMP-14。在功能上,MMP-14 能够消化 I、II、III 型胶原及其他 ECM 成分(蛋白多糖、纤维连接蛋白等),并通过激活 MMP-2,分解 IV 型胶原导致基底膜重构。在肿瘤进展过程中,MMP-14 除能够降解 ECM 和激活 MMP-2 以外,还可通过调节细胞间相互作用、促进上皮间质转化等方式促进肿瘤细胞的增殖、迁移和转移。目前的研究中,针对 MMP-14 在肿瘤中的探索主要通过生物信息学分析筛选、临床标本检测及体外细胞实验等方式对 MMP-14 扮演的角色进行披露。本文就 MMP-14 在肿瘤发生、发展中的研究和意义做一综述。

1 生物信息学分析筛选 MMP-14 在肿瘤中的表达及意义

在关于 MMP-14 的探索中,多项研究通过生物信息学分析探讨了其与肿瘤发生、进展的相关性及潜在的预后价值。LI 等^[1]通过整合分析 TCGA、Oncomine 及 Kaplan-Meier Plotter 数据库的研究分析,发现 MMP-14 的表达与多种肿瘤的预后及免疫侵袭高度相关。对于消化系统肿瘤更具体化的数据,DUAN 等^[2]通过纳入 20 项研究对消化系统肿瘤进行 meta 分析,同时结合 GEPIA 和 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行生存分析,发现 MMP-14 在正常组织中的表达水平高于消化系统肿瘤组织,但肿瘤中高表达 MMP-14 往往与消化系统肿瘤不良预后相关。随后,多个研究探讨了 MMP-14 在不同消化系统肿瘤中的表达和作用。WANG 等^[3]在胃癌中的研究发现,MMP-14 在胃癌组织中高表达,其与胃癌患者较短的总生存(overall survival,OS)率和无复发生存(recurrence-free survival,RFS)率相关。且 MMP-14 高表达患者的肿瘤分化程度较差、肿瘤浸润较深、淋巴结转移和远处转移较早,临床分期较晚。在胰腺腺癌的研究中,LI 等^[4]通过 GEPIA 数据库探索发现,MMP-14 和胶原蛋白 COL12A1 高表达的胰腺腺癌患者预后较差。另两项关于胰腺癌的研究亦显示,MMP-14 与胰腺癌的病理分期及不良预后密切相关^[5-6]。而在直肠

癌中,YU 等^[7]研究显示,高表达 MMP-11、MMP-14、MMP-16、MMP-17、MMP-19 及 MMP-23B 与较高的肿瘤分期相关。其中,高表达 MMP-11、MMP-14、MMP-17 及 MMP-19 与更短的无进展生存(progression-free survival,PFS)率和 RFS 率相关。这些研究表明,MMP-14 能成为上述消化系统肿瘤患者的预后判别因子及潜在的干预靶标。

在其他肿瘤的研究中,WANG 等^[8]通过 GEO 和 Oncomine 数据库中获取基因表达数据,分析 MMP 在葡萄膜黑色素瘤中的表达及预后价值,发现与正常的组织相比,包括 MMP-14 在内的多种 MMP 在葡萄膜黑色素瘤组织中表达增加,并在葡萄膜黑色素瘤病程进程中发挥了重要的作用。而在血液系统肿瘤的研究中,YIN 等^[9]通过 GEO 数据库获取 3 个数据集以探索弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 MMP-14 的表达和意义,结果发现 MMP-14 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织中的表达明显高于正常组织,但与实体瘤中研究结果所不同的是,高表达 MMP-14 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤更好的 OS 率和 PFS 率相关。

2 MMP-14 在肿瘤组织中的表达及意义

肿瘤细胞的迁移和侵袭是由某些基质成分的选择性和特异性蛋白水解所推进或促成的。在该过程中,MMP 对 ECM 的破坏尤为重要,其可能对 ECM 具有明胶分解及胶原蛋白分解的活性。MMP-14 作为一种膜型 MMP,在这方面起了关键性的作用,其通常在正常细胞中低表达,但在肿瘤细胞中往往高表达,且高表达 MMP-14 可能与肿瘤晚期 TNM 分期、肿瘤分级和淋巴结转移相关^[10-12]。OGAWA 等^[13]通过检测 96 例胃癌组织及 20 例正常腹膜组织中的 MMP-14 表达,发现胃癌组织中 MMP-14 的表达水平明显高于正常组织,MMP-14 高表达患者的 OS 率明显低于 MMP-14 低表达的患者。在多变量分析中,MMP-14 表达是胃癌患者 OS 的独立影响因素。KA-SURINEN 等^[14]的研究亦显示,高表达 MMP-14 的胃癌患者 5 年疾病特异性生存率仅为 35.9%,而低表达 MMP-14 的患者 5 年疾病特异性生存率达 45.3%。该研究还表明,胃癌患者血清中可溶性 MMP-14 的高表达可作为预后不良的标志,且预示着肿瘤存在远处转移^[15]。在另一项消化系统肿瘤的研究中,ZHANG 等^[16]通过检测 142 例食管鳞状细胞癌组织中 MMP-14 的表达,发现 MMP-14 在食管鳞状细胞癌组织中高表达,且与食管鳞状细胞癌患者更差的疾病分期和更短的 OS 率相关。

在其他肿瘤的研究中,WANG 等^[17]通过临床随访数据及 TCGA 数据评估 MMP-14 在肌肉浸润性膀胱癌中的短期预后价值发现,MMP-14 在肌肉浸润性膀胱癌中高度表达,高表达 MMP-14 的肌肉浸润性膀

肺癌患者预后较差。进一步体外研究发现,下调 MMP-14 能够有效抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移进程。PIETRZAK 等^[18]在非小细胞肺癌的研究中通过检测肿瘤切除术前和术后 100 d MMP 的表达变化,发现有效的治疗能够使 MMP 基因表达趋向正常化。且高表达 MMP-14 及 MMP-15 与疾病进展和侵袭密切相关。而在卵巢癌的研究中,VOS 等^[19]通过系统评价发现 MMP-14 在卵巢癌的增殖、侵袭、血管生成和转移过程中发挥重要作用,且在大多数具有不良预后特征的卵巢癌患者中,MMP-14 往往高表达。同时,MMP-14 与 CD44 双表达的卵巢癌患者亚组预后较差^[20]。这些研究表明,在多种实体肿瘤中,高表达 MMP-14 可能是导致肿瘤不良预后的重要因素。

3 MMP-14 在肿瘤细胞中的表达及意义

基于生物信息学分析及临床标本检测数据,MMP-14 可能是介导肿瘤进展、导致不良预后的关键因素。由此,多项研究探讨了 MMP-14 在肿瘤细胞中的表达及其可能产生的生物学效应。CHEN 等^[21]在食管鳞状细胞癌的研究中发现,MMP-14 的表达主要局限于食管鳞状细胞癌细胞的细胞质,而在正常食管组织标本中基本检测不到。该研究组进一步通过 siRNA 法敲除食管鳞状细胞癌细胞中的 MMP-14 后检测食管鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭性变化,发现敲除食管鳞状细胞癌细胞中的 MMP-14 能够削弱肿瘤细胞的增殖、诱导细胞周期停滞,并降低肿瘤细胞的侵袭能力。在胰腺癌的研究中,敲低 MMP-14 和抑制素 A 亦能够有效抑制胰腺癌的侵袭^[22]。而在胰腺导管腺癌的研究中,MMP-14 被认为是外泌体介导吉西他滨耐药的关键因子^[23]。

在血液系统肿瘤的研究中,SHIRVAIKAR 等^[24]发现 MMP-14 在白血病细胞株 THP-1、U937、HEL、K562 及 AML 骨髓标本中高表达,且 MMP-14 的表达受肿瘤坏死因子- α 调节,这种状态有助于 AML 中保持高度蛋白水解的骨髓微环境及侵袭性表型。WANG 等^[25]的研究亦显示,MMP-14 在白血病细胞中高表达,下调 MMP-14 能够降低白血病细胞的侵袭能力。这些结果提示肿瘤细胞中高表达 MMP-14 可能是促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的重要因素。

4 MMP-14 促进肿瘤进展的可能分子机制

MMP-14 作为 MMP 家族中重要的成员,已被证实能够通过降解 ECM 成分、激活 MMP-2 及促进上皮间质转化等方式促进肿瘤的恶性进展。新近的研究多聚焦于 MMP-14 的上游调控因子及潜在的分子机制。

氯离子通道蛋白 2 作为氯离子通道蛋白家族成员之一,OZAKI 等^[26]在脑肿瘤的研究中发现其能与 MMP-14 结合,阻止 MMP-14 在质膜中的定位、抑制

其酶活性进而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。CD276 (B7-H3) 是 B7 超家族的重要成员,研究发现其可通过激活 PI3K/AKT/MMP (MMP-14、MMP-2 和 MMP-9) 通路并诱导肝细胞癌中的上皮间质转化来促进血管生成拟态形成进而促进肿瘤的进展^[27]。此外,考虑肿瘤进展过程中肿瘤组织趋于变硬,由此底物硬度可能是参与调节肿瘤细胞侵袭性改变的另一重要因素。ZHAO 等^[28]根据这一猜测,探讨了不同底物硬度对人唾液腺腺样囊性癌细胞迁移和侵袭的影响,发现底物硬度能够正性调节 MMP-2、MMP-9 及 MMP-14 的表达,并负性调节 MMP 组织抑制物 TIMP1、TIMP2 和 TIMP4 的表达以促进 ACC2 细胞的迁移和侵袭。此外,长链非编码 RNA CCAT1^[29]、miR-26a^[30]等亦可作为 MMP-14 的上游调控因子参与调节肿瘤细胞的生长和侵袭过程。

在 MMP-14 作为上游因子促进肿瘤进展的可能分子机制研究中。除前述提到的可能机制外,STAWOWCZYK 等^[31]关于非小细胞肺癌的研究发现,MMP-14 能够介导人肝素结合性表皮生长因子的激活及蛋白水解过程,并刺激表皮生长因子受体信号通路以促进肿瘤细胞的增殖,提示 MMP-14 在肿瘤进展中可能通过多个途径介导肿瘤细胞的增殖和侵袭,进而促进肿瘤的恶性进展。

5 MMP-14 作为潜在治疗靶点的探索

介于 MMP-14 被阐明为促进肿瘤生长和侵袭的关键因子,多项研究探讨了不同的药物对 MMP-14 的抑制效应及对肿瘤细胞生物学特性的影响。KAIMAL 等^[32]通过使用能够抑制 MMP-14 的 MMP 抑制剂马立马司他,发现其可诱导胶质瘤细胞周期停滞并减缓肿瘤进展。另一特异性 MMP-14 抑制剂 NS405020 在非小细胞肺癌的研究中亦显示对肿瘤细胞的迁移和侵袭能力产生明显的抑制效应^[31]。在其他能够抑制 MMP-14 的治疗方式中,MOHANTY 等^[33]关于胶质母细胞瘤的研究显示,交联氧化铁纳米粒子与高效血管破坏剂的结合能够破坏表达 MMP-14 的胶质母细胞瘤脉管系统,进而诱导胶质瘤起始细胞凋亡,并明显抑制肿瘤的生长。人基膜聚糖作为一种富含亮氨酸的小蛋白聚糖,STASIAK 等^[34]的研究发现其能够抑制 MMP-14 的活性及黑色素瘤细胞的迁移。此外,使用阻断 S100 钙结合蛋白 A4 与蛋氨酸氨基肽酶 2 相互作用的合成肽(NBD 肽)^[35],亦能够有效抑制 MMP-14 的表达进而阻止肿瘤细胞的生长。

6 总结与展望

MMP-14 作为一种具有胶原酶活性的膜型金属蛋白酶,其在多种肿瘤中显示出促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭的特性,在临床数据中亦发现与更短的远期生存和不良预后密切相关。靶向 MMP-14 可能是

阻止肿瘤细胞发生远处转移、改善治疗疗效的有效干预措施。目前,针对 MMP-14 的不同靶点抑制剂或新型药物正在探索过程中,但大多数仍处于临床前研究阶段,未来还需要更进一步的临床研究证实靶向 MMP-14 对不同肿瘤的治疗疗效。

参考文献

- [1] LI M, LI S, ZHOU L, et al. Immune infiltration of MMP14 in pan cancer and its prognostic effect on tumors [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 717606.
- [2] DUAN F, PENG Z, YIN J, et al. Expression of MMP-14 and prognosis in digestive system carcinoma: a meta-analysis and databases validation [J]. *J Cancer*, 2020, 11(5): 1141-1150.
- [3] WANG X, MENG Q, WANG Y, et al. Overexpression of MMP14 predicts the poor prognosis in gastric cancer: meta-analysis and database validation [J]. *Medicine*, 2021, 100(32): e26545.
- [4] LI Y, SU Z, WEI B, et al. Bioinformatics analysis identified MMP14 and COL12A1 as immune-related biomarkers associated with pancreatic adenocarcinoma prognosis [J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5): 5921-5942.
- [5] XIE J, ZHOU X, WANG R, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers in MMPs for pancreatic carcinoma [J]. *Medicine*, 2021, 100(23): e26135.
- [6] WANG H, WANG X, XU L, et al. Identification of genomic alterations and associated transcriptional profiling reveal the prognostic significance of MMP14 and PKM2 in patients with pancreatic cancer [J]. *Aging*, 2020, 12(18): 18676-18692.
- [7] YU J, HE Z, HE X, et al. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for MMPs in human colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 771099.
- [8] WANG T, ZHANG Y, BAI J, et al. MMP1 and MMP9 are potential prognostic biomarkers and targets for uveal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1068.
- [9] YIN C, ZHANG J, SHEN M, et al. Matrix metalloproteinase 14: a candidate prognostic biomarker for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1520.
- [10] NASEH G, MOHAMMADIFARD M, MOHAMMADIFARD M. Upregulation of cyclin-dependent kinase 7 and matrix metalloproteinase-14 expression contribute to metastatic properties of gastric cancer [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(10): 799-805.
- [11] NILAND S, RISCANEVO A X, EBLE J A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 146.
- [12] MAKUTANI Y, KAWAKAMI H, TSUJIKAWA T, et al. Contribution of MMP14-expressing cancer-associated fibroblasts in the tumor immune microenvironment to progression of colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 956270.
- [13] OGAWA S, KUBO H, MURAYAMA Y, et al. Matrix metalloproteinase-14 is a target enzyme for detecting peritoneal metastasis in gastric cancer [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 35: 102420.
- [14] KASURINEN A, GRAMOLELLI S, HAGSTRÖM J, et al. High tissue MMP14 expression predicts worse survival in gastric cancer, particularly with a low PROX1 [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 6995-7005.
- [15] KASURINEN A, TERVAHARTIALA T, LAITINEN A, et al. High serum MMP-14 predicts worse survival in gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e208800.
- [16] ZHANG Q, LOU L, CAI X, et al. Clinical significance of AJUBA, YAP1, and MMP14 expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12): 6018-6024.
- [17] WANG J F, GONG Y Q, HE Y H, et al. High expression of MMP14 is associated with progression and poor short-term prognosis in muscle-invasive bladder cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6605-6615.
- [18] PIETRZAK J, SZMAJDA-KRYGIER D, WOŚIAK A, et al. Changes in the expression of membrane type-matrix metalloproteinases genes (MMP14, MMP15, MMP16, MMP24) during treatment and their potential impact on the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Biomed Pharmacol*

- ther, 2022, 146: 112559.
- [19] VOS M C, VAN DER WURFF A, VAN KUPPEVELT T H, et al. The role of MMP-14 in ovarian cancer: a systematic review[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 101.
- [20] VOS M C, HOLLEMANS E, EZENDAM N, et al. MMP-14 and CD44 in epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2016, 9(1): 53.
- [21] CHEN N, ZHANG G, FU J, et al. Matrix metalloproteinase-14 (MMP-14) downregulation inhibits esophageal squamous cell carcinoma cell migration, invasion, and proliferation[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(11): 3168-3174.
- [22] LIANG Z W, YU J, GU D M, et al. M2-phenotype tumour-associated macrophages upregulate the expression of prognostic predictors MMP14 and INHBA in pancreatic cancer[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(5): 1540-1555.
- [23] LI X, LI K, LI M, et al. Chemoresistance transmission via exosome-transferred MMP14 in pancreatic cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 844648.
- [24] SHIRVAIKAR N, JALILI A, MIRZA I, et al. MMP-14 mediates migration of acute myelogenous leukemia cells[J]. Blood, 2008, 112(11): 2943.
- [25] WANG C, CHEN Z, LI Z, et al. The essential roles of matrix metalloproteinase-2, membrane type 1 metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in the invasive capacity of acute monocytic leukemia SHI-1 cells[J]. Leuk Res, 2010, 34(8): 1083-1090.
- [26] OZAKI S, UMAKOSHI A, YANO H, et al. Chloride intracellular channel protein 2 is secreted and inhibits MMP14 activity, while preventing tumor cell invasion and metastasis[J]. Neoplasia, 2021, 23(8): 754-765.
- [27] CHENG R, WANG B, CAI X R, et al. CD276 promotes vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma via the PI3K/AKT/MMPs pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 11485-11498.
- [28] ZHAO D, LI Q, LIU M, et al. Substrate stiffness regulated migration and invasion ability of adenoid cystic carcinoma cells via RhoA/ROCK pathway[J]. Cell Prolif, 2018, 51(3): e12442.
- [29] SHEN H, WANG L, XIONG J, et al. Long non-coding RNA CCAT1 promotes cervical cancer cell proliferation and invasion by regulating the miR-181a-5p/MMP14 axis [J]. Cell Cycle, 2019, 18(10): 1110-1121.
- [30] ZHENG W, LI Z Y, ZHAO D L, et al. MicroRNA-26a directly targeting MMP14 and MMP16 inhibits the cancer cell proliferation, migration and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 7087-7095.
- [31] STAWOWCZYK M, WELLENSTEIN M D, LEE S B, et al. Matrix metalloproteinase 14 promotes lung cancer by cleavage of heparin-binding EGF-like growth factor [J]. Neoplasia, 2017, 19(2): 55-64.
- [32] KAIMAL R, ALJUMAILY R, TRESSEL S L, et al. Selective blockade of matrix metalloproteinase-14 with a monoclonal antibody abrogates invasion, angiogenesis, and tumor growth in ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(8): 2457-2467.
- [33] MOHANTY S, CHEN Z, LI K, et al. A novel theranostic strategy for MMP-14-expressing glioblastomas impacts survival[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(9): 1909-1921.
- [34] STASIAK M, BONCELA J, PERREAU C, et al. Lumican inhibits SNAIL-induced melanoma cell migration specifically by blocking MMP-14 activity[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e150226.
- [35] TAKENAGA K, OCHIYA T, ENDO H. Inhibition of the invasion and metastasis of mammary carcinoma cells by NBD peptide targeting S100A4 via the suppression of the Sp1/MMP-14 axis[J]. Int J Oncol, 2021, 58(3): 397-408.

(收稿日期: 2022-10-08 修回日期: 2023-03-12)

(编辑: 袁皓伟)