

血清基质金属蛋白酶-12 及微小 RNA-22 水平 与胃癌患者临床病理特征的相关性分析*

李巨元¹ 庞莉¹ 程正¹ 李元园¹

[摘要] 目的:分析血清基质金属蛋白酶-12(MMP-12)水平、微小 RNA-22(miR-22) mRNA 相对表达量对胃癌患者临床病理特征的影响。方法:选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月收治的 90 例胃癌患者为研究对象。观察患者的临床病理特征,并检测血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量,分析血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量对胃癌患者临床病理特征的影响。结果:肿瘤细胞转移及扩散患者、TNM 分期 III~IV 期患者的血清 MMP-12 水平高于肿瘤细胞未转移及扩散患者、TNM 分期 I~II 期患者,均差异有统计学意义($P < 0.05$);miR-22 mRNA 相对表达量低于肿瘤细胞未转移及扩散患者、TNM 分期 I~II 期患者,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。回归分析结果显示,血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量与胃癌患者的临床病理特征有关($P < 0.05$)。绘制受试者工作特征曲线,结果显示胃癌患者血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量评估肿瘤细胞转移、扩散和 TNM 高分期风险的曲线下面积均 > 0.70 ,评估价值较理想,且两者联合评估的价值最高。结论:血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量与胃癌患者的临床病理特征具有一定的相关性。

[关键词] 胃癌;基质金属蛋白酶-12;微小 RNA-22;分期;转移;分化

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.10.08

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A

Analysis on correlation between serum matrix metalloproteinase-12, microRNA-22 levels and clinicopathological features of patients with gastric cancer

LI Juyuan PANG Li CHENG Zheng LI Yuanyuan

(Department of Gastroenterology, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan, 571799, China)

Corresponding author: LI Juyuan, E-mail: promiscuitything@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of serum matrix metalloproteinase-12(MMP-12) level and relative expression of microRNA(miR)-22 mRNA on clinicopathological characteristics in patients with gastric cancer. **Methods:** Ninety patients with gastric cancer from February 2020 to February 2021 were prospectively selected. The clinicopathological characteristics of patients was observed, the serum MMP-12 level and the relative expression of miR-22 mRNA of patients were detected, the effect of serum MMP-12 level and miR-22 mRNA relative expression on clinicopathological characteristics in patients with gastric cancer were analyzed. **Results:** The levels of serum MMP-12 in patients with metastasis and diffusion of tumor cells and patients with stage III-IV were higher than those in patients without metastasis and diffusion of tumor cells and patients with stage I-II, the relative expression of miR-22 mRNA was lower than that in patients without metastasis and diffusion of tumor cells and patients with stage I-II, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the results of regression analysis showed that the serum MMP-12 level and relative expression of miR-22 mRNA were related to the clinicopathological features of patients with gastric cancer($P < 0.05$); the receiver operating curve was drawn, the area under the curve of the serum MMP-12 level and the relative expression of miR-22 mRNA in gastric cancer patients for predicting the risk of tumor cell metastasis, diffusion and high TNM staging were > 0.70 , the predictive value was ideal, and the joint prediction value was the best. **Conclusion:** The serum MMP-12 level and the relative expression of miR-22 mRNA are correlated with the clinicopathological features of patients with gastric cancer.

Key words gastric cancer; matrix metalloproteinase-12; microRNA-22; staging; transfer; differentiation

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:20A200073)

¹海南西部中心医院消化内科(海南儋州,571799)

通信作者:李巨元, E-mail: promiscuitything@163.com

现阶段,临床对于胃癌患者的治疗方法较多,包括放化疗、手术治疗等,均可延长患者的生存期^[1]。但部分胃癌患者在接受治疗后,仍出现复发、肿瘤细胞转移等情况,死亡风险增加^[2-3]。因此,积极探索与胃癌临床病理特征相关的指标,或可为后续胃癌的治疗提供新的靶点方向。基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12, MMP-12)可促进细胞外基质降解,进而促进肿瘤细胞浸润,已被证实在恶性肿瘤的发生、发展中发挥关键性作用^[4-5]。微小 RNA(microRNA, miR)是广泛存在于细胞内的微小 RNA,能够与靶基因的 mRNA 相互结合并促进其降解,从而降低靶基因的表达^[6-7]。miR-22 是 miR 家族的亚型之一,主要存在于细胞核内,有研究指出,miR-22 在口腔癌患者中的表达明显降低,且与肿瘤侵袭和转移密切相关^[8]。结合 MMP-12 和 miR-22 在肿瘤疾病中的作用特点,本研究将重点分析血清 MMP-12、miR-22 水平对胃癌患者临床病理特征的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月本院收治的 90 例胃癌患者为研究对象,全部患者及家属对本研究内容知情同意,并签署知情同意书。

90 例患者中,男 58 例,女 32 例;年龄 53~69 岁,中位年龄 61.00(57.00,65.00)岁;恶性肿瘤国际临床病理分期(tumor node metastasis, TNM)^[9]:I 期 15 例,II 期 23 例,III 期 42 例,IV 期 10 例;肿瘤直径 1.5~5.3 cm,中位直径 3.80(2.40,4.10)cm;肿瘤分化程度:中分化 30 例,低分化 48 例,未分化 12 例。

本研究获得我院伦理委员会批准同意(No: 20200115007)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①胃癌的诊断符合相关诊断标准^[10],且经影像学检查确诊;②首次发病;③TNM 分期为 I~IV 期。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②既往有上消化道手术史者;③存在全身性炎症反应、自身免疫性疾病者;④入院前已接受过放化疗、手术等治疗者;⑤合并血液系统疾病者;⑥近 2 周内使用可影响 MMP-12 和 miR 水平的药物治疗者。

1.3 方法

1.3.1 临床病理特征判定方法 以手术病理结果、影像学、穿刺活检等检查结果为准,包括肿瘤细胞转移和扩散、分化程度(未分化、低分化、中分化和高分化)和病理分期(TNM 分期 I~IV 期)。

1.3.2 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 的检测方法 全部患者采集空腹静脉血 5 mL。①血清

MMP-12 检测:经离心机进行离心处理(2500 r/min, 20 min, 14 cm),离心后取血清待检。使用美国 Ray Biotech 公司的试剂盒,采用酶联免疫吸附试验法测定血清 MMP-12 水平。②miR-22 mRNA 检测:经离心机进行离心处理(3000 r/min, 10 min, 15 cm),离心后取血清待检。以总 RNA 5 μ L 为模板,使用美国应用生物系统公司的试剂盒进行逆转录合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。总反应体系为 15 μ L,反应条件如下:16 $^{\circ}$ C 30 min, 42 $^{\circ}$ C 30 min, 85 $^{\circ}$ C 5 min。miR-22 的正向引物序列为:5'-AAG CTG CCA GTT GAA GAA CTG TA-3',反向引物序列为:5'-AGT TGC TAA GAT ATG CGA CAC-3'。内参基因 U6 上游序列为:5'-CCC TCC AGA GCG TTA TGT GA-3',下游序列为:5'-GTT TCT GAA AAT TAC AGG GTC ATT TGT G-3'。以 cRNA 为模板,进行实时荧光定量 PCR 扩增。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 35 个循环。以 U6 为内参照,计算 miR-22 mRNA 的相对定量表达水平(Δ Ct = Ct_{miR-22} - Ct_{U6})。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间用独立样本 *t* 检验;偏态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用 logistic 回归分析检验血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量与胃癌患者临床病理特征的相关性;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC),检验血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量评估胃癌患者临床病理特征风险的价值,以曲线下面积(area under curve, AUC)为评价标准, $AUC \leq 0.50$:无评估价值; $0.50 < AUC < 0.70$:评估价值较低; $0.70 < AUC < 0.90$:评估价值中等; $AUC > 0.90$:评估价值较高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者临床病理特征分布情况

胃癌患者临床病理特征分布情况见表 1。

2.2 不同临床病理特征的胃癌患者血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达情况

肿瘤细胞转移及扩散患者、III~IV 期患者的血清 MMP-12 水平高于肿瘤细胞未转移、扩散患者和 I~II 期患者,miR-22 mRNA 相对表达量低于肿瘤细胞未转移、扩散患者和 I~II 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);但不同分化程度、年龄、肿瘤位置、脉管侵犯、肿瘤大小及胃癌分型等患者间的血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量对胃癌患者临床病理特征影响的回归分析

将上述结果得到有意义的变量作为自变量,将各临床病理特征作为因变量[肿瘤细胞转移、扩散(1=有,0=无),TNM 分期(1=Ⅲ~Ⅳ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)],经二元及多元 logistic 回归分析,结果显示血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量与胃癌患者临床病理特征有关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 90 例患者临床病理特征的分布情况

临床病理特征	例数	比例/%
分化程度		
低分化	48	53.33
中高分化	30	33.33
未分化	12	13.33
肿瘤细胞转移、扩散		
有	55	61.11
无	35	38.89
TNM 分期		
Ⅰ期	15	16.67
Ⅱ期	23	25.56
Ⅲ期	42	46.66
Ⅳ期	10	11.11
年龄/岁		
≤60	50	55.56
>60	40	44.44
肿瘤位置		
胃小弯和胃窦	64	71.11
胃底	26	28.89
脉管侵犯		
有	18	20.00
无	72	80.00
肿瘤大小/cm		
≥3	15	16.67
<3	75	83.33
胃癌分型		
腺癌	39	43.33
腺鳞癌	15	16.67
鳞状细胞癌	22	24.44
类癌	14	15.56

2.4 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量评估胃癌患者临床病理特征风险的效能分析

将胃癌患者血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量作为检验变量,胃癌患者临床病理特征作为状态变量[肿瘤细胞转移、扩散(1=有,0=无),TNM 分期(1=Ⅲ~Ⅳ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)],绘制 ROC(图 1、2),结果显示,胃癌患者血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量评估肿

瘤细胞转移、扩散和 TNM 高分期风险的 AUC 均>0.70,评估价值较理想,且联合评估的价值最好。相关参数见表 4。

表 2 不同临床病理特征的胃癌患者血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达情况

临床病理特征	例数	MMP-12/ (ng · mL ⁻¹)	miR-22 mRNA 相对表达量
$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$			
分化程度			
低分化	48	5.41 ± 2.18	4.59 ± 1.63
中高分化	30	5.37 ± 2.15	4.67 ± 1.65
未分化	12	5.29 ± 2.11	4.52 ± 1.60
<i>F</i>		0.015	0.042
<i>P</i>		0.985	0.959
肿瘤细胞转移、扩散			
有	55	5.85(4.69,6.89)	2.20(1.95,2.73)
无	35	4.51(4.03,5.90)	2.91(2.40,3.11)
<i>U</i>		3.493	4.110
<i>P</i>		<0.001	<0.001
TNM 分期			
Ⅰ~Ⅱ期	38	4.18 ± 1.35	5.30 ± 1.07
Ⅲ~Ⅳ期	52	5.42 ± 1.07	4.15 ± 1.19
<i>t</i>		4.859	4.955
<i>P</i>		<0.001	<0.001
年龄/岁			
≤60	50	4.86 ± 1.87	4.29 ± 1.78
>60	40	4.93 ± 1.89	4.18 ± 1.72
<i>t</i>		0.176	0.296
<i>P</i>		0.861	0.768
肿瘤位置			
胃小弯和胃窦	64	5.17 ± 2.14	4.59 ± 2.03
胃底	26	5.09 ± 2.01	4.37 ± 1.85
<i>t</i>		0.156	0.478
<i>P</i>		0.876	0.634
脉管侵犯			
有	18	5.36 ± 2.11	4.69 ± 1.90
无	72	5.41 ± 2.15	4.65 ± 1.87
<i>t</i>		0.089	0.081
<i>P</i>		0.930	0.936
肿瘤大小/cm			
≥3	15	5.29 ± 2.05	4.24 ± 1.70
<3	75	5.22 ± 2.03	4.18 ± 1.67
<i>t</i>		0.122	0.127
<i>P</i>		0.903	0.900
胃癌分型			
腺癌	39	5.07 ± 2.06	4.45 ± 1.84
腺鳞癌	15	4.89 ± 1.94	4.33 ± 1.72
鳞状细胞癌	22	4.71 ± 1.82	4.58 ± 1.89
类癌	14	4.93 ± 1.99	4.29 ± 1.78
<i>F</i>		0.159	0.093
<i>P</i>		0.924	0.964

表 3 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量对胃癌患者临床病理特征影响的回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						上限	下限
肿瘤细胞转移、扩散							
常量	2.068	1.700	1.481	0.224			
MMP-12	0.630	0.212	8.794	0.003	1.877	1.238	2.845
miR-22 mRNA 相对表达量	-1.942	0.547	12.593	<0.001	0.143	0.049	0.419
III~IV期							
常量	0.080	1.578	0.003	0.960			
MMP-12	0.850	0.243	12.218	<0.001	2.341	1.453	3.771
miR-22 mRNA 相对表达量	-0.944	0.266	12.536	<0.001	0.389	0.231	0.565

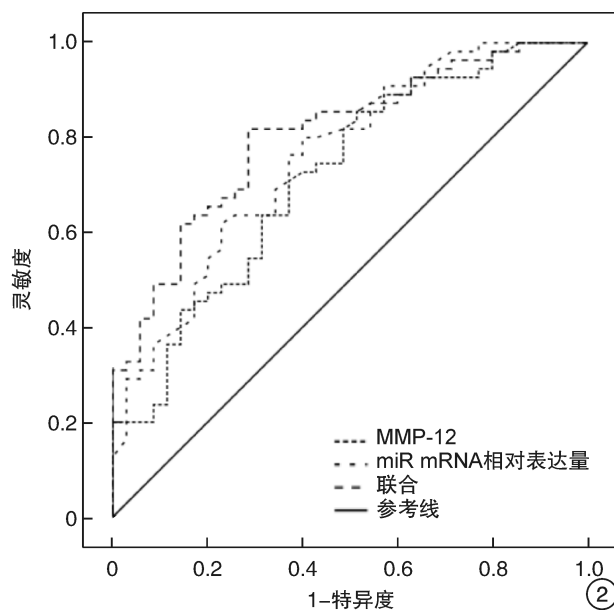
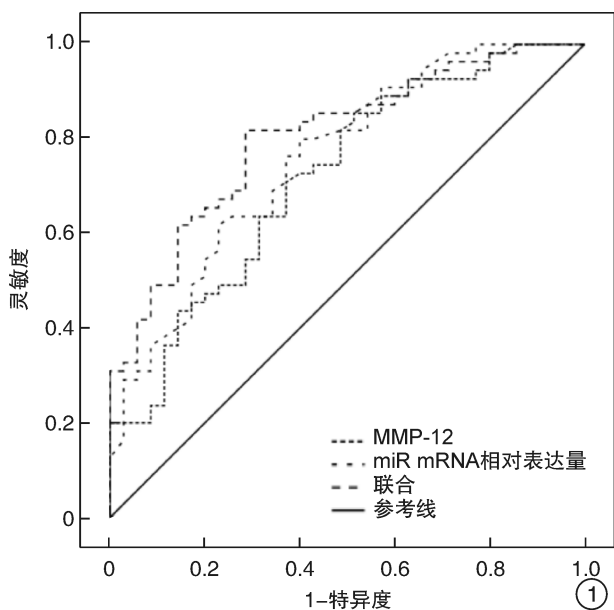


图 1 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量评估胃癌患者肿瘤细胞转移、扩散风险的 ROC 图； 图 2 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量评估胃癌患者 TNM 高分期风险的 ROC 图

表 4 血清 MMP-12、miR-22 mRNA 相对表达量评估胃癌患者临床病理特征风险的效能分析结果

变量	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
肿瘤细胞转移、扩散								
MMP-12	0.719	0.611~0.827	0.055	<0.001	4.535 ng/mL	0.514	0.818	0.332
miR-22 mRNA 相对表达量	0.758	0.657~0.859	0.052	<0.001	3.005	0.571	0.855	0.426
联合	0.804	0.714~0.894	0.046	<0.001		0.600	0.873	0.473
III~IV期								
MMP-12	0.758	0.661~0.855	0.050	<0.001	4.325 ng/mL	0.538	0.816	0.354
miR-22 mRNA 相对表达量	0.757	0.657~0.858	0.051	<0.001	5.505	0.519	0.842	0.361
联合	0.816	0.759~0.919	0.041	<0.001		0.692	0.895	0.587

3 讨论

近年来,虽然手术联合放疗、化疗等治疗手段已大幅提高了胃癌患者的生存率,但中晚期患者的临床生存率仍不理想^[11-12]。有研究指出,肿瘤临床病理特征情况与患者预后密切相关^[13]。

吴伟东等^[14]的研究指出,细胞外基质和基膜的降解在肿瘤细胞转移、浸润等过程中发挥关键性作用。MMP 家族成员具有相似的结构,主要组成

成分为 IV 型胶原酶,常需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子,能够破坏组织学屏障,促进肿瘤侵袭转移^[15-16]。作为 MMP 家族的成员之一,MMP-12 又被称为巨噬细胞弹性蛋白酶,其能够降解细胞外基质中的大多数成分,并激活其余 MMP,从而进一步放大、加速蛋白降解,促进肿瘤细胞转移、扩散^[17-18]。miR 是在真核生物中发现的一类内源性非编码 RNA,具有调控功能,已被研究证实可调节

肿瘤细胞的信号转导通路,参与肿瘤细胞的转移、浸润等过程^[19-20]。miR-22 是 miR 家族的一个成员,可通过调控肿瘤细胞靶基因,影响下游基因表达,抑制肿瘤转移^[21-22]。结合上述血清 MMP-12、miR-22 与肿瘤的关系,推测二者与胃癌患者临床病理特征有关。本研究发现,不同临床病理特征的胃癌患者血清 MMP-12 水平和 miR-22 mRNA 相对表达量存在差异,初步推测血清 MMP-12 和 miR-22 与胃癌患者临床病理特征存在一定的关系,且该推测进一步经回归分析证实。分析可能的原因如下:MMP-12 可降解细胞基质及基膜,继而释放大量的血管生成相关因子,促进大量肿瘤新生血管生成,促使肿瘤发生浸润和转移,提高 TNM 分期;并且 MMP-12 能够调节黏附性,可改变细胞之间或细胞与细胞外基质之间的黏附作用,从而促进肿瘤细胞生长,并能够抑制其凋亡,进一步促使肿瘤发生浸润和转移,影响临床病理特征^[23-25]。王帅等^[26]的研究也表明,胃癌患者血清 MMP-12 水平明显增高,且 MMP-12 水平越高者预后越差,对胃癌的诊断和预后判断具有一定的意义。本研究结论与这一研究结果相一致。miR-22 能够调控靶基因表达,当其表达下调时,可促进肿瘤转移相关基因的表达,继而促进肿瘤转移相关信号通路的活化和肿瘤上皮间充质转化,增强肿瘤转移能力,促进胃癌进展,影响临床病理特征^[27-28]。而杨焕丽等^[29]的研究指出,胃癌患者血清 miR-22 水平下调,且其水平与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期有关,本研究结论与其一致。CD151 是与肿瘤远处转移相关的四膜蛋白,可促进血管新生和肿瘤细胞血道转移,与恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关^[30-31]。2018 年王珣等^[32]的研究提出,miR-22 可靶向调控 CD151 在胃癌细胞中的表达,当 CD151 表达变化时,其下游通路蛋白水平也会变化,并影响胃癌细胞的增殖和迁移。这可能也是 miR-22 影响胃癌临床病理特征的作用机制之一。

最后,本研究绘制 ROC 图,结果显示血清 MMP-12 水平、miR-22 mRNA 相对表达量评估肿瘤细胞转移、扩散和 TNM 高分期风险的价值较理想,且联合评估的价值最好,表明血清 MMP-12、miR-22 可用于评估胃癌患者的临床病理特征。未来临床或可早期动态检测胃癌患者血清 MMP-12 水平和 miR-22 mRNA 的相对表达量,可能对早期评估胃癌患者病情进展有一定的价值,且可为后续治疗提供新的思路。

综上所述,血清 MMP-12、miR-22 与胃癌患者临床病理特征存在一定的相关性。但本研究仍存在一定的局限,首先,血清 MMP-12 水平和 miR-22 之间是否存在相互影响、相互作用还尚不得知,二者也可能受其他因素影响,导致结果偏倚;其次,本

研究为观察性研究,血清 MMP-12、miR-22 在胃癌发生、发展中的具体作用机制并未完全明确,也无有力证据证明二者水平变化会影响胃癌的发生和发展,今后还需开展更多的研究进一步探索、分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study[J]. *Gut*, 2018, 67(1): 28-35.
- [2] Raimondi A, Nichetti F, Peverelli G, et al. Genomic markers of resistance to targeted treatments in gastric cancer: potential new treatment strategies[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(13): 1047-1068.
- [3] Lian MJ, Zhang CX, Zhang DD, et al. The association of five preoperative serum tumor markers and pathological features in patients with breast cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5): e22875.
- [4] 王宝菊,冯振博. 基质金属蛋白酶-12 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(3): 556-560.
- [5] Hung WY, Li WJ, Cheng GZ, et al. Blocking MMP-12-modulated epithelial-mesenchymal transition by repurposing penfluridol restrains lung adenocarcinoma metastasis via uPA/uPAR/TGF- β /Akt pathway[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(5): 1087-1103.
- [6] Zhang CP, Hao YL, Sun YY, et al. Quercetin suppresses the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by regulating microRNA-22/WNT1/ β -catenin axis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(2): 128-136.
- [7] 王媛媛,桂百卉. HOXC-AS3 和微小 RNA-154 在结直肠癌组织中的表达及相关性[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(11): 791-795.
- [8] Feng XD, Luo QQ, Wang H, et al. MicroRNA-22 suppresses cell proliferation, migration and invasion in oral squamous cell carcinoma by targeting NLRP3[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6705-6713.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. *慢性病学杂志*, 2013, 5(10): 47-51.
- [10] German AI, Wittekind C. 2010 TNM system; on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors[J]. *Pathologie*, 2010, 31(5): 331-332.
- [11] 潘婷婷,陈威佐,关泉林. 胃癌靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(4): 209-213.
- [12] 张峰,张媛,孙立新,等. H226 细胞和肺癌及其淋巴结转移组织 CPA4 表达以及生物学功能研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(6): 366-372.
- [13] 韩晶,王贵英,张难,等. 肿瘤部位及临床病理特征对不同 TNM 分期行结直肠癌根治性切除术患者预后的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(18): 2275-2283.
- [14] 吴伟东,罗磊,丁锋. 肺癌相关基质金属蛋白酶研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(13): 93-96.

- [15] Huang YM, Zhang B, Haneke H, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor increases matrix metalloproteinase 9 and 14 expression in microglia and promotes microglia-mediated glioma progression [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(4):1048-1063.
- [16] 赵志强, 马福林, 陈敏学, 等. MMP-28 的特性及其在肿瘤发生发展中的作用[J]. *生命科学研究*, 2020, 24(5):410-414.
- [17] Guan CY, Xiao YD, 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.
- [18] 吴越, 吕帆真, 李政, 等. 基质金属蛋白酶 12 与肿瘤关系的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(19):3438-3441.
- [19] Yang HJ, Zhang CT, Wu JY, et al. Association of matrix metalloproteinase-12 polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease risk: A protocol for systematic review and meta analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(31):e21543.
- [20] Yang F, Chen QS, He SP, et al. miR-22 Is a Novel Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and Neointima Formation[J]. *Circulation*, 2018, 137(17):1824-1841.
- [21] Lone SN, Maqbool R, Parray FQ, et al. Triose-phosphate isomerase is a novel target of miR-22 and miR-28, with implications in tumorigenesis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11):8919-8929.
- [22] Li Y, Gu YJ, Tang N, et al. miR-22-Notch Signaling Pathway Is Involved in the Regulation of the Apoptosis and Autophagy in Human Ovarian Cancer Cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8):1237-1242.
- [23] 尹纪来, 高飞, 李浩, 等. 胆囊癌患者血清 MMP-7、MMP-10、MMP-12 水平变化及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *山东医药*, 2019, 59(10):63-65.
- [24] 郭海州, 安生花, 林明哲, 等. MMP-12、VEGF-D 和 VEGFR-3 在胃低分化腺癌中的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(20):4961-4965.
- [25] 胡乃军, 王海龙. 胃腺癌组织中 MMP-11、MMP-12 和 VEGF-D 的表达及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(5):554-556.
- [26] 王帅, 高丽洁, 王淑芳, 等. 胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(12):1225-1228.
- [27] Sun RF, Liu ZG, Han L, et al. miR-22 and miR-214 targeting BCL9 L inhibit proliferation, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating Wnt signaling in colon cancer[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4):5411-5424.
- [28] 蒋如如, 赵川. miR-22 与肿瘤[J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(7):832-836.
- [29] 杨焕丽, 贾泽博, 梁晓萍, 等. 胃癌患者血清 miR-22、miR-20a 的水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(31):67-70.
- [30] 曹锦涛, 陈刘成, 李然, 等. RNA 干扰 CD151 基因对子宫颈癌细胞增殖和迁移的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(7):803-809.
- [31] 程龙, 王卉. CD151 基因干扰对人肺腺癌 A549 细胞侵袭与转移能力和裸鼠肺转移成瘤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(15):2257-2260.
- [32] 王珣, 张鹏, 刘智明, 等. MiR-22 靶向调控 CD151 促进胃癌血管新生的机制研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(12):1984-1988.

(收稿日期:2022-02-28)