

MMP-1 作为潜在肿瘤分子标志物 与诊疗靶点的研究进展¹

张淬利, 聂宇欣, 雷欣悦, 康晓燕, 何世怡, 张红平[✉], 田媛[✉]
(昆明医科大学临床肿瘤学院, 云南昆明 650000)

摘要: 基质金属蛋白酶 (matrix Metalloproteinases, MMPs) 是一类依赖锌离子的内肽酶家族, 由前肽、催化结构域及 C 末端结构域构成, 经蛋白水解或化学修饰激活后, 通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 参与机体生理组织重构。胶原酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 作为家族核心成员, 可特异性降解 I、II、III 型胶原等 ECM 成分, 在乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤中异常高表达。其通过重塑肿瘤微环境 (调节免疫细胞浸润、促进血管生成)、介导转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、蛋白酶激活受体 1 (protease-activated receptor 1, PAR1) 等信号通路, 协同诱导上皮-间质转化 (epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 推动肿瘤细胞增殖、侵袭与转移, 且表达受激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、ETS 转录因子及非编码 RNA 调控, 与肿瘤不良预后及耐药密切相关, 已成为肿瘤诊疗领域的关键潜在靶点。

关键词: 基质金属蛋白酶 (MMPs); MMP-1; 作用机制; 治疗靶点
中图分类号: R730.4

引言

恶性肿瘤的发生与发展涉及多基因、多信号通路的协同失调, 是一个高度复杂的生物学过程。在这一过程中, ECM 的异常重塑、肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的动态失衡以及关键信号通路的持续激活, 共同驱动了肿瘤细胞的增殖、侵袭与远端转移。MMPs 作为一类锌离子依赖的内肽酶, 在生理条件下参与组织发育、修复与重建, 而其功能失控则成为促进肿瘤进展的重要因素。

MMP-1 作为 MMPs 家族的核心成员, 凭借其对 I、II、III 型胶原等 ECM 关键成分的降解能力, 在肿瘤微环境重塑中发挥不可替代的作用。近年研究表明, MMP-1 在乳腺癌、结直肠癌、肺癌等多种恶性肿瘤中呈现异常高表达, 并通过多重机制推动肿瘤恶性进展: 一方面, 它通过降解 ECM 释放储存的生长因子与细胞因子, 激活如 PAR1、TGF- β 等信号通路, 协同诱导 EMT; 另一方面, MMP-1 参与调节免疫细胞浸润、促进肿瘤血管生成, 进而加速肿瘤生长、免疫逃逸及治疗耐药。其表达受到 AP-1、ETS 转录因子及非编码 RNA 等多层次调控, 形成复杂的调控网络, 并与患者不良预后显著相关。

鉴于 MMP-1 在肿瘤演进中的核心作用及其调控机制的复杂性, 深入阐明其在 TME 中的功能机制、信号交互及表达调控, 不仅有助于揭示肿瘤转移与耐药的内在规律, 也为开发新型诊断标志物和靶向治疗策略提供了重要方向。本文旨在系统综述 MMP-1 在多种肿瘤中的作用机制、调控网络及其临床转化潜力, 以为肿瘤精准诊疗提供理论依据与研究思路。

¹ 基金项目: 2024 年度云南省国家级大学生创新训练计划项目 (项目编号: 2024CYD053) 作者简介: 张淬利(2004-)女, 本科生, 主要研究方向, 临床医学; 聂宇欣(2005-)女, 本科生, 主要研究方向, 临床医学; 雷欣悦(2004-)女, 本科生, 主要研究方向, 临床医学; 康晓燕(2005-)女, 本科生, 主要研究方向, 临床医学; 何世怡(2004-)女, 本科生, 主要研究方向, 临床医学

[✉] 通讯作者: 张红平, 田媛电子邮箱: kmzhp@126.com; 1562845637@qq.com

[✉]

1 基质金属蛋白酶家族

MMPs 是一类锌离子依赖性内肽酶，目前已发现约 28 种成员，根据底物的特异性，它们被分为六个亚类：胶原酶(collagenases)、明胶酶(gelatinases)、基质溶解素(stromelysins)、基质溶素(matrilysins)、膜型 MMPs(membrane-type MMPs)以及其他类型的 MMPs(other MMPs)。MMPs 由多个结构域组成，除某些家族成员具有独特的结构特征外，其共有分子结构包含前肽、催化结构域及 C 末端结构域三个关键部分，以及通过柔韧铰链区与催化结构域相连的类血红素结合蛋白 C 末端结构域。在初始状态下，MMPs 以无活性的形式存在，这是因为前结构域中的半胱氨酸残基会与催化位点的锌离子紧密结合，阻碍了酶的活性发挥。当半胱氨酸与锌离子解离时，MMPs 被活化。常见的激活方式有两种：一种是通过蛋白水解作用，直接将前结构域切除；另一种是对前结构域的半胱氨酸残基进行化学修饰，从而改变其与锌离子的结合状态。前结构域中有一段特定的序列，必须经过转化酶的蛋白水解切割才能完成激活。根据序列的不同，这种切割可以在细胞内由弗林蛋白酶完成，也可以在细胞外由其他 MMPs 或丝氨酸蛋白酶(如纤溶酶)完成。在人体内，MMPs 的功能取决于其与生理性抑制剂之间的局部平衡。在生理条件下，MMPs 通过特异性降解 ECM 的核心成分，参与胚胎发育中的组织形态发生、骨骼重塑、伤口愈合期的肉芽组织重塑及血管新生时的基底膜降解，为细胞迁移与组织重构提供结构性基础。人体会耗费大量能量构建复杂的调控网络，避免 MMPs 和其他蛋白酶不受控制地分解细胞外蛋白，以此来维持机体的正常生理秩序。

2 MMP-1 在肿瘤中的研究进展

2.1 MMP-1 的作用及通路

MMP1 在不同肿瘤的发生发展中扮演着复杂而关键的角色，其介导的信号转导通路不仅影响 TME 重塑，还调控肿瘤细胞的迁移、侵袭和远处转移。MMP-1 通过降解胶原蛋白等 ECM 成分，成为肿瘤侵袭和转移的关键分子，这一过程不仅直接影响肿瘤的局部浸润，还通过释放基质中的生长因子和细胞因子，参与调节炎症反应，间接调节肿瘤微环境，进而促进肿瘤新生血管形成。MMP-1 激活 PAR1，参与重塑肿瘤微环境，促进肿瘤血管新生。

多种分子涉及调控 MMP-1，例如 AP-1、ETS 转录家族因子、早期生长反应蛋白 1 及非编码 RNA 等。

2.1.1 MMP-1 与肿瘤微环境的相互作用

MMP-1 能够水解诸多的蛋白，如特异性分解胶原蛋白-1，或降解纤维胶原 II、III、V、IX、基质粘连蛋白、明胶、蛋白多糖、层粘连蛋白、基底膜聚糖、玻璃黏连蛋白。胶原蛋白-1 为 ECM 的主要成分，恶性肿瘤细胞侵袭转移的第一步必要过程是穿透基底膜的致密 ECM，MMP-1 由此促进肿瘤的转移和侵袭，影响恶性肿瘤预后。MMP-1 还通过影响免疫细胞的浸润水平来调节肿瘤微环境。例如，在宫颈癌中，MMP-1 的高表达与细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和 B 淋巴细胞(B lymphocyte)的浸润水平呈负相关。此外，MMP-1 通过降解 ECM 释放血管生成因子(如血管内皮生长因子, Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)，促进肿瘤血管生成。新血管的形成不仅为肿瘤提供氧气和营养物质，还为肿瘤细胞的远处转移提供了通道。在某些癌症类型中，MMP-1 的高表达与血管密度增加和肿瘤进展加速相关。

2.1.2 PAR1 信号通路

MMP-1 能够激活 G 蛋白偶联的 PAR1，从而促进肿瘤的发生和转移。如在乳腺癌中，肿瘤细胞中 RELA/NFKB1 转录激活 MMP-1 表达，分泌的 MMP-1 结合淋巴内皮细胞 PAR1，触发细胞内 Ca^{2+} 释放及肌球蛋白轻链 2 (myosin light chain 2, MLC2) 和黏着斑激 (focal adhesion kinase, FAK) 的磷酸化，诱导内皮细胞迁移和屏障破坏。

2.1.3 调控 MMP1 的分子

在转录调控方面，AP-1 是调控 MMP1 表达的关键转录因子复合物，为由 Jun 家族 (c-Jun、JunB 等) 与 Fos 家族 (c-Fos、Fra-1 等) 成员形成的二聚体转录因子，其结合位点 (TGAGTCA) 是 MMP1 启动子区域的关键调控元件。在创伤性脑损伤模型中，星形胶质细胞内的 PDGF/VEGF 相关受体 (Pvr) 激活后，可通过 JNK 通路磷酸化 c-Jun，形成活性 AP-1 复合物，直接结合 MMP-1 启动子启动转录，参与血脑屏障损伤过程。ETS 转录家族因子也是调控 MMP-1 的重要新型因子，ETS-1 显著增强了 c-Jun 和 JunB 对 MMP-1 启动子的活性。核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 是另一重要的炎症相关转录因子，在血小板衍生生长因子或

碱性成纤维细胞生长因子的存在下，与 MMP-1 启动子上的 κ B 位点结合，与 AP-1 协同作用，显著增强 MMP-1 的转录。早期生长反应蛋白 1 (early growth response protein 1, EGR-1) 结合基序是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 诱导 MMP-1 转录的必需元件，增加 MMP-1 启动子活性。在转录后调控方面，miR-623 在食管鳞癌中低表达，通过靶向结合 MMP-1 mRNA 的 3'-UTR 抑制其翻译。过表达 miR-623 可下调 MMP-1，抑制细胞增殖、迁移并促进凋亡。在表观调控方面，非编码 RNA 常参与抑制 MMP-1 的转录和表达。如在肝癌中，环状 RNA circDLC1 通过抑制 MMP-1 的表达来抑制肝癌细胞体内外的增殖、侵袭和迁移能力。

2.2 MMP-1 在不同肿瘤中的研究情况

MMP-1 在多种肿瘤组织中高表达，影响恶性肿瘤预后。例如：MMP-1 在乳腺癌中表达高于癌旁组织，肿瘤分级与 MMP-1 表达量正相关，其高表达还被证明与患者总体生存率和无复发生存期相关。三阴性乳腺癌中，MMP-1 的阳性表达率为 47.8%，与腋淋巴结转移呈正相关。在头颈鳞癌组织中，MMP-1 表达水平与淋巴结转移和肿瘤分级正相关，高表达组的总生存期和无病生存期均短于低表达组。血清 MMP-1 水平在卵巢癌患者中显著高于良性病变组，且与淋巴结转移和 TNM 分期呈正相关。在神经内分泌肿瘤原发灶及转移灶中，MMP-1 蛋白表达显著升高^[20]。其上调与 let-7 家族 miRNA 的失活直接相关，后者可靶向抑制转录因子 Bach1 及其下游靶标 MMP-1。

尽管 MMP-1 在大多数肿瘤中呈高表达，但在某些情况下，MMP-1 呈低表达。例如：急性髓系白血病是首个明确报道 MMP-1 低表达的恶性肿瘤，这与 MMP-1 在多数实体瘤中的高表达特征形成鲜明对比，MMP-1 通过初始激活 PAR1 来阻止细胞周期而不引起细胞死亡，但也支持白血病干细胞的存活和生长。肿瘤缺氧通常促进癌细胞的恶性行为，MMP-1 表达在胃癌细胞中通过缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α) 依赖性和表观基因组机制以独特的过程调控，其虽然增加了缺氧诱导的癌症侵袭，但抑制了 58As9 胃癌细胞的增殖，这可能与细胞周期激活因子细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 和细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1) 的表达降低，以及细胞周期抑制因子 p21 和 p27KIP1 表达增强有关。同时，MMP-1 低表达患者的复发率明显更高，表明 MMP-1 低表达的胃癌比高表达的胃癌具有更高的恶性潜能。因此，MMP-1 的低表达可能不意味着其功能缺失，而是代表了某些肿瘤细胞亚群可能通过低表达 MMP-1 来“节省能量”或“规避免疫”，转而获得 MMP-1 的促癌效应。

3 诊疗靶点的研究

3.1 作为诊疗靶点的相关研究

MMP-1 在多种肿瘤中扮演促癌角色，当前其作为诊疗靶点的研究多聚焦于肿瘤领域，涵盖乳腺癌、胰腺癌、结肠癌等，在早期研究中，针对 MMP-1 的单克隆抗体研发相对较少，对于 MMP-1 小分子抑制剂的研究可追溯到广谱 MMP 抑制剂如马立马司他 (Marimastat) 和巴马司他 (Batimastat)，但因选择性差和不良反应多而未广泛应用于临床。近年来，在诊断标志物和治疗靶点方向有诸多突破性成果。

研究发现 HR+ 乳腺癌组织中 MMP-1 表达量较正常状态高约 30 倍，经证实 MMP-1 让患者预后更差，同时是调控该乳腺癌对 SG 耐药的关键基因。在相关耐药细胞株中抑制 MMP-1 后再用 SG 处理，细胞集落形成、增殖、侵袭和迁移能力显著降低，DNA 损伤增加，细胞凋亡率明显升高（单独沉默 MMP-1 对细胞死亡率无显著影响）；沉默 MMP-1 还能直接抑制 NF- κ B 通路和 EMT 相关标志物表达。同时 MMP-1 因启动子低甲基化上调，参与他莫昔芬耐药调控，可为耐药乳腺癌治疗提供新靶点。

肿瘤相关巨噬细胞可促使胰腺癌细胞分泌大量 MMP-1，且存在 MMP-1/PAR-1/SP/NK-1r 通路推动胰腺癌神经浸润转移。研究构建的裸鼠模型中，用 siRNA 沉默

MMP-1 或抑制 PAR - 1，可显著抑制胰腺癌神经转移，同时借助纳米载体结合 MRI 能早期动态示踪神经转移。

结直肠癌中 MMP-1 高表达集中在恶性细胞群，其通过上述两条信号轴调控免疫细胞加剧免疫抑制微环境，且与癌细胞转移密切相关。体外抑制 MMP-1 后，肿瘤细胞的侵袭能力、干细胞特性和增殖能力均下降，同时活性氧水平升高，细胞凋亡增多。这一结果表明，MMP-1 是打破肿瘤 - 免疫恶性循环的关键靶点。

3.2 临床转化

目前 MMP-1 尚未进入常规临床诊疗应用阶段，主要处于临床研究和潜在应用探索层面，例如诊断标志物挖掘与靶向治疗探索并行的阶段，涵盖诊断辅助、靶向药物研发、联合疗法探索等多个方向。

MMP-1 可作为多种肿瘤诊断和预后评估标志物实现临床转化。泛癌分析显示，MMP-1 表达和肿瘤细胞转移评分呈强正相关，且其表达从基因纯合缺失到高拷贝数扩增呈持续上升趋势，高表达常提示肿瘤转移潜能强。同时，单细胞与空间转录组学证实，MMP-1 在乳腺癌、结直肠癌中高表达还与免疫抑制微环境相关，这些特征让它能辅助临床判断肿瘤恶性程度和转移风险，为治疗方案制定提供参考。

MMP-1 作为靶向单药的探索，其单抗已进入临床试验阶段，成为转化核心方向之一。研究制备出针对人 MMP-1 酶原的单克隆抗体，基于此构建了一步夹心酶免疫分析法，为 MMP-1 单抗用于临床检测奠定了技术基础。研究借助 MMP-1 单克隆抗体开展免疫组化染色，体现了 MMP-1 单抗在肿瘤转移风险评估中的应用潜力。

MMP-1 联合治疗方案的研究，其抑制剂可增强化疗药物治疗的敏感性及肿瘤穿透性，MMP-1 通过促进 AKT 的磷酸化以促进下咽癌细胞在体内外对顺铂的耐药性，其机制可能涉及缺氧状态下物质、能量代谢以及免疫调节等。所以靶向 MMP-1 抑制剂联合化疗药物治疗肿瘤可能具有更好的效果。

3.3 优化方向

目前，由于早期广谱 MMP 抑制剂因缺乏选择性、部分 MMP 抑制剂在临床试验中显示出显著的毒性、不良反应、肿瘤微环境的复杂性及潜在的耐药机制导致 MMP-1 的临床转化存在问题。可通过开发高选择性的 MMP-1 抑制剂，减少对其他 MMPs 的抑制，降低副作用。或利用纳米技术和靶向递送系统，将 MMP-1 抑制剂或 siRNA 精准递送至肿瘤部位，提高局部药物浓度，减少全身毒性。

结论

MMPs 家族作为机体组织重构的核心调控者，其成员 MMP-1 凭借降解 ECM、调控肿瘤微环境及介导多条促癌信号通路的核心功能，在肿瘤发生发展中发挥不可替代的促癌作用。TGF- β 等细胞因子对 MMP-1 的诱导表达及二者的协同效应，进一步放大了其对肿瘤转移、免疫逃逸及耐药的推动作用，且其表达调控网络的复杂性为深入理解肿瘤恶性进展机制提供了重要视角。MMP-1 在多种肿瘤中的高表达特征及关键促癌功能，使其成为兼具诊断价值与治疗潜力的核心靶点，未来需进一步完善其上下游调控机制研究，为靶向药物研发、联合治疗方案优化及临床转化应用提供更坚实的理论支撑。

参考文献：

- [1]张永红, 赵奇, 陆昌瑞, 等. 基质金属蛋白酶在癌症中的作用 [J]. 生命的化学, 2024,44 (7):1151-1160.
- [2] KESSENBROCK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. Cell,2010,141(1):52 - 67.
- [3]RASPOLINIMR,CASTIGLIONE F,ROSSIDEGLI'INNOCEVTID,et al. Difference in expression of matrix metalloproteinase-2 and matrixmetalloproteinase-9 in patients

- with persistent ovarian cysts[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(4):1049-1052.
- [4] ZIOBERBL, TURNERMA, PALEFSKYJM, et al. Type 1 collagen degradation by invasive oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2000, 36(4):365-372.
- [5] KERKELAE, SAARIALHO-KEREU. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer[J]. *Exp Dermatol*, 2003, 12(2):109-125.
- [6] MING XY, ZHANG X, CAO TT, et al. RHCG suppresses tumorigenicity and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma via inhibiting NF- κ B signaling and MMP1 expression[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1):185-198.
- [7] NGUYEN C H, SENFTER D, BASILIO J, et al. NF- κ B contributes to MMP1 expression in breast cancer spheroids causing paracrine PAR1 activation and disintegrations in the lymph endothelial barrier in vitro [J]. *Ocotarget*, 2015, 6(36): 39262-39275.
- [8] LI T, SHI W, HO MS, et al. A Pvr-AP-1-Mmp1 signaling pathway is activated in astrocytes upon traumatic brain injury[J]. *Elife*, 2024, 12:RP87258
- [9] J WESTERMARCK, A SETH, VM KÄHÄRI. Differential regulation of interstitial collagenase (MMP-1) gene expression by ETS transcription factors[J]. *Oncogene*, 1997, 14(22):2651-2660.
- [10] M BOND, A H BAKER, A.C NEWBY. Nuclear factor κ B activity is essential for matrix metalloproteinase-1 and -3 upregulation in rabbit dermal fibroblasts[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 264(2) : 561-567.
- [11] YEO H, LEE JY, KIM J, et al. Transcription factor EGR-1 transactivates the MMP1 gene promoter in response to TNF α in HaCaT keratinocytes[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(6):323-328.
- [12] LIU H, LAN T, LI H, et al. Circular RNA circDLC1 inhibits MMP1-mediated liver cancer progression via interaction with HuR[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3):1396-1411.
- [13] 费松, 吴伟东, 李丹. miR-623 靶向 MMP1 调控食管鳞癌细胞增值、迁移和侵袭[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(14):2511-2517.
- [14] SONG Y, LUM, FENG L, et al. Identification of potential immunotherapy biomarkers for breast cancer by bioinformatics analysis [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(2):BSR20212035
- [15] BOSTROM P, SODERSTROM M, VAHLBERG T, et al. MMP-1 expression has an independent prognostic value in breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:348.
- [16] SHEN C J, KUO Y L, CHEN C E, et al. MMP-1 expression is activated by Slug and enhances multidrug resistance (MDR) in breast cancer [J]. *PLOS One*, 2017, 12(3):e0174487.
- [17] 陈雪松, 李玉, 郑红霞, 等. AT2R、MMP1 在三阴性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2018, 52(5): 469-473.
- [18] ROY R, YANG J, MOSES M A. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(31):5287 - 5297
- [19] 刘博, 魏丽, 索美芳. 血清 CA125、HE4、SAA 和 MMP-1 联合检测对卵巢癌诊断和预后评估的价值研究[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(3): 380-383.
- [20] DOSSING K B V, BINDERUP T, KACZKOWSKI, et al. Down-regulation of miR-129-5p and the let-7 family in neuroendocrine tumors and metastases leads to up-regulation of their targets egr1, g3bp1, hmga2 and bach1[J]. *Genes*, 2014, 6(1):1-21.
- [21] PIETRZAK J, MIROWSKI M, JELEŃ A J, et al. Decreased MMP1 gene expression in acute myeloid leukaemia[J]. *Molecular Biology Reports*, 2019, 46(2): 2293-2298.
- [22] ITO K, KITAJIMA Y, KAI K, et al. Matrix metalloproteinase-1 expression is regulated by HIF-1-dependent and epigenetic mechanisms and serves a tumor-suppressive role in gastric cancer progression[J]. *International Journal of Oncology*, 2021, 59(6):102.
- [23] PRIMROSE J N, BLEIBERG H, DANIEL F, et al. Marimastat in recurrent colorectal cancer: exploratory evaluation of biological activity by measurement of carcinoembryonic antigen[J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(3-4): 509-514.
- [24] CHEN L, CEN Y, QIAN K, et al. MMP-1-induced NF- κ B activation promotes epithelial-mesenchymal transition and α cituzumab govitecan resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 346.
- [25] KIM H W, PARK J E, BAEK M, et al. Matrix metalloproteinase-1 (mmp-1) upregulation through promoter hypomethylation enhances tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1232.
- [26] HUANG C, LI Y, GUO Y, et al. MMP-1/PAR1/SP/NK1R paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells[J]. *Theranostics*, 2018, 8(11): 3074-3086.

- [27] XU D M, CHEN L X, XUE T, et al. Decoding the impact of mmp-1+ malignant subsets on tumor-immune interactions: insights from single-cell and spatial transcriptomics[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 244.
- [28] ZHANG J, FUJIMOTO N, IWATA K, et al. A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase) using monoclonal antibodies[J]. *Clin Chim Acta*, 1993, 219(1-2): 1-14.
- [29] SUNAMI E, TSUNO N, OSADA T, et al. MMP-1 is a prognostic marker for hematogenous metastasis of colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2000, 5(2): 108-114.
- [30] 张阁侯. MMP1 通过激活 AKT 通路促进下咽癌细胞增殖、转移和顺铂耐药性[D]. 长沙, 中南大学, 2022, 000538.