

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.009

· 临床研究 ·

多能蛋白聚糖通过基质金属蛋白酶9促进肺腺癌细胞的恶性生物学行为

黄炜祺¹, 黄瑜¹, 刘小婷², 代丹¹, 何翔¹, 董健¹ (1. 华中科技大学 协和江北医院 呼吸内科, 湖北 武汉 430000; 2. 武汉市第三医院 肾内科, 湖北 武汉 430000)

[摘要] **目的:**探讨多能蛋白聚糖(VCAN)和基质金属蛋白酶9(MMP9)在肺腺癌(LUAD)侵袭与转移中的作用及其调控机制。**方法:**收集30例LUAD及配对癌旁组织,采用免疫组织化学(IHC)法检测VCAN和MMP9表达;另以人LUAD细胞NCI-H1975和A549为模型,运用siRNA干扰和质粒过表达技术,结合挽救实验,采用CCK-8、划痕愈合实验及Transwell实验评估细胞增殖、迁移与侵袭能力,RT-qPCR及WB法检测基因和蛋白表达。**结果:**VCAN和MMP9在LUAD组织中的表达均显著高于癌旁组织(均 $P < 0.001$),且H-score随肿瘤分期的进展呈递增趋势(均 $P < 0.01$)。体外实验表明,si-VCAN显著降低VCAN和MMP9的mRNA及蛋白水平,抑制细胞活力、迁移和侵袭(均 $P < 0.01$);过表达MMP9则显著增强上述恶性表型(均 $P < 0.001$),并可被si-VCAN逆转(均 $P < 0.01$),而MMP9沉默对VCAN蛋白表达无显著影响($P > 0.05$)。**结论:**VCAN通过上调MMP9表达促进LUAD细胞的增殖、迁移和侵袭,VCAN/MMP9轴可能成为LUAD治疗的潜在靶点。

[关键词] 多能蛋白聚糖;迁移;侵袭;肺腺癌;基质金属蛋白酶9

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)08-0854-08

Versican promotes the malignant biological behaviors of lung adenocarcinoma cells *via* matrix metalloproteinase-9

HUANG Weiqi¹, HUANG Yu¹, LIU Xiaoting², DAI Dan¹, HE Xiang¹, DONG Jian¹ (1. Department of Respiratory Medicine, Union Jiangbei Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China; 2. Department of Nephrology, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430000, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the roles and regulatory mechanisms of versican (VCAN) and matrix metalloproteinase-9 (MMP9) in the invasion and metastasis of lung adenocarcinoma (LUAD). **Methods:** Thirty LUAD specimens and their matched adjacent non-tumor tissues were collected. Immunohistochemistry (IHC) was performed to detect VCAN and MMP9 expressions. Human LUAD cell lines NCI-H1975 and A549 were employed as models. siRNA interference and plasmid overexpression, combined with rescue assays, were applied. Cell proliferation, migration, and invasion abilities were evaluated by CCK-8, scratch-healing assay, and Transwell assay, respectively. Gene and protein expression were detected by RT-qPCR and WB assay. **Results:** VCAN and MMP9 were significantly up-regulated in LUAD tissues compared with those in adjacent non-tumor tissues (both $P < 0.001$), and their H-score increased progressively with advancing tumor stage (both $P < 0.01$). In vitro experiments revealed that si-VCAN markedly reduced VCAN and MMP9 mRNA and protein levels and suppressed cell viability, migration, and invasion (all $P < 0.01$), whereas MMP9 overexpression significantly promoted these malignant phenotypes (all $P < 0.001$); these effects were reversed by si-VCAN (all $P < 0.01$). MMP9 knockdown did not significantly affect VCAN protein levels ($P > 0.05$). **Conclusion:** VCAN enhances the proliferation, migration, and invasion of LUAD cells by up-regulating MMP9. The VCAN/MMP9 axis may represent a potential therapeutic target for LUAD.

[Key words] versican (VCAN); migration; invasion; lung adenocarcinoma (LUAD); matrix metalloproteinase-9 (MMP9)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(8): 854-861. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.009]

肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是非小细胞肺癌最常见且致死率最高的亚型^[1-2]。尽管诊疗技术取得显著进展,LUAD患者总体预后仍不理想,5年生存率约为20%^[3],主要归因于其高度侵袭性与转移性,常在晚期确诊^[4]。因此,阐明LUAD侵袭与转移的分子机制对制定新的治疗策略至关重要。细

[基金项目] 湖北省卫生健康委科研项目(No. WJ2023M148);武汉市卫生科研基金(No. WZ22Q01);华中科技大学协和江北医院自由创新预研基金(No. XHJBKXYJJJ-QNXM-06)

[作者简介] 黄炜祺(1989—)男,硕士,主治医师,主要从事呼吸系统疾病相关研究

[通信作者] 董健(扫码获取作者联系方式)



胞迁移与侵袭作为肿瘤转移的关键环节,受多条信号通路调控。基质金属蛋白酶(MMP)家族在肿瘤侵袭与转移中发挥关键作用^[5]。其中,MMP9作为胶原酶,通过降解细胞外基质(ECM)为肿瘤细胞侵袭与转移创造条件^[6];其在多种癌症中呈高表达且与不良预后相关^[7-8],在LUAD中同样与肿瘤侵袭、转移及患者生存率降低密切相关^[9]。然而,MMP9的表达与活性调控机制尚未完全阐明。多功能蛋白聚糖(versican, VCAN)是一种大分子ECM蛋白聚糖,在多种生理及病理过程中发挥重要作用^[10]。近期研究^[11-12]表明,VCAN在肿瘤微环境中显著调控肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭与血管生成,在包括肺癌在内的多种癌症中高表达且与不良预后相关^[13]。CHENG等^[14]发现,下调结肠癌细胞VCAN表达可降低SNAI1水平,进而抑制结直肠癌侵袭与转移。已有研究^[15-16]在三阴性乳腺癌和胶质母细胞瘤中发现VCAN与MMP9表达上调,提示二者可能存在调控轴。然而,VCAN在LUAD中的具体作用及其与MMP9的潜在关系尚未被充分阐明。基于现有研究,本课题组假设VCAN可能通过上调MMP9表达与活性促进LUAD细胞的迁移与侵袭。尽管VCAN和MMP9在其他肿瘤中的作用已有报道,但LUAD具有独特的组织微环境与分子特征。本研究首次系统探讨LUAD中VCAN-MMP9轴的调控机制,阐明其在侵袭与转移中的关键作用,为深入理解LUAD发病机制并制定新的治疗策略提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料样本

本研究共纳入30例经术后病理确诊的肺腺癌(LUAD)患者,收集其肿瘤组织(肿瘤组)及配对癌旁肺组织(对照组)用于后续分析。所有标本均由华中科技大学协和江北医院病理科提供,研究方案获该院伦理委员会批准(伦理批号:LLSC2022042001),并遵循《赫尔辛基宣言》原则。所有受试者或其法定代理人均已签署书面知情同意书。

1.2 采用免疫组化法检测肿瘤组和正常组VCAN和MMP9的表达

对组织切片进行脱蜡、水化、抗原修复和封闭。切片与抗VCAN和MMP9的一抗在4℃处理过夜,次日,加入HRP标记的二抗室温反应30 min,DAB显色,苏木精复染,梯度脱水后中性树胶封片,显微镜下观察。VCAN和MMP9的表达位置为棕色或褐色区域。使用组织化学评分(H-score)进行半定量分析: $H\text{-Score}(\sum (pi \times i)) = (\text{弱强度细胞百分比} \times 1) + (\text{中等强度细胞百分比} \times 2) + (\text{强强度细胞百分比} \times$

3)。式中*i*表示阳性细胞等级划分,*pi*表示相应等级的阳性细胞百分比。具体的评分标准:阴性无着色,计0分;弱阳性淡黄色,计1分;中度阳性棕黄色,计2分;强阳性棕褐色计3分。

1.3 细胞与试剂

人LUAD NCI-H1975和A549细胞购自美国Proteintech公司,RPMI-1640(PM150110)、胎牛血清(164210)和青霉素-链霉素溶液(PB180120)均购自Procell公司,CCK-8检测试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司,RT-qPCR检测试剂均购自中国怡森公司,放射免疫沉淀法(radio immunoprecipitation assay, RIPA)缓冲液(P0013B)、多聚甲醛(P0099)、结晶紫(C0121)和IHC实验的染色液BCA蛋白定量检测试剂盒(P0012)均购自上海碧云天生物技术股份有限公司,GAPDH、VCAN、MMP9抗体均购自美国Proteintech公司,Transwell小室、人工基膜(Matrigel)均购自美国康宁公司,VCAN沉默质粒、MMP9过表达质粒、MMP9干扰质粒及所有对照质粒购自上海生工公司,riboFECT™CP转染试剂购自广州RiboBio有限公司,二抗购自北京中山金桥生物技术有限公司。

1.4 细胞培养和转染、分组

NCI-H1975和A549细胞均用含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的RPMI 1640培养于37℃、CO₂体积分数为5%培养箱内。将对数期细胞在无血清RPMI 1640培养基中培养2 h后,分别转染VCAN沉默质粒(si-VCAN组)、空沉默质粒(si-NC组)、MMP9过表达质粒(MMP9组)、空质粒(Vector组)和MMP9干扰质粒(si-MMP9组)。

1.5 采用CCK-8法测定NCI-H1975、A549细胞活力

细胞以 5×10^4 个/mL接种于96孔板中,每孔100 μL,培养0、24、48、72、96 h,随后,每孔加入10 μL CCK-8溶液,加湿培养箱内反应2 h。然后使用微孔板阅读器测量450 nm处的光密度(*D*)值,以量化细胞增殖活力。细胞活力 = (实验组*D*值 - 空白对照组*D*值)/(对照组*D*值 - 空白对照组*D*值) × 100%。

1.6 qPCR检测mRNA表达

用TRIzol试剂从细胞中提取总RNA,用SuperMix混合液反转录成cDNA。随后,使用SYBR Master Mix和相应引物序列进行qPCR(表1)。以GAPDH为内参基因,用2^{-ΔΔCt}方法计算目的基因的相对表达量。

1.7 WB法检测蛋白表达

用适当体积的RIPA缓冲液裂解细胞,离心收集上清液。使用BCA蛋白测定试剂盒测定蛋白浓度。样品在沸水中变性5 min,然后进行SDS-PAGE、转膜、封闭。应用抗VCAN(1:500)和MMP9(1:1 000)的一抗,在

4℃下温和搅拌处理过夜,加入二抗溶液,在室温下处理60 min。用化学发光试剂显示蛋白条带,GAPDH作为内参,用ImageJ软件进行灰度分析定量。

表1 引物序列

基因名称	序列(5'-3')	目的基因长度
GAPDH	F: TGTGGGCATCAATGGATTTGG	116 bp
GAPDH	R: ACACCATGTATTCCGGGTCAAT	
VCAN	F: GTAACCCATGCGCTACATAAAGT	110 bp
VCAN	R: GGCAAAGTAGGCATCGTTGAAA	
MMP9	F: GCTACCACCTCGAACTTTGAC	161 bp
MMP9	R: TCAGTGAAGCGGTACATAGGG	

1.8 Transwell 实验检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移和侵袭能力

对于细胞侵袭实验,Transwell 小室的膜上表面需预先均匀涂布稀释的人工基膜,并使其在培养箱中自然风干;而对于细胞迁移实验,Transwell 膜则不进行基底膜涂布。随后,向涂布好基质(或未涂布)的每个小室上层加入 50 μL 含 10 g/L 牛血清白蛋白的无血清培养基,培养 30 min 以进行重组。接着,将 NCI-H1975 和 A549 细胞悬浮于无血清培养基中,制备成细胞悬液,加入 Transwell 上室;下室则加入含胎牛血清的培养基作为化学引诱剂。培养 24 h 后,小心擦去 Transwell 膜上层未穿过膜的细胞。然后,将穿过膜的细胞用 4% 多聚甲醛固定 20 min,并用结晶紫溶液染色 15 min。最后,在显微镜下采集图像,计数穿过膜的细胞数量。

1.9 划痕愈合实验检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移能力

用记号笔在 6 孔板背面画水平线。随后,每孔接种 5×10^5 个细胞。24 h 后,用无菌的 20 μL 移液针尖垂直于板底面标记线划痕,确保与参考线相交。然后用无菌 PBS 轻轻洗涤细胞 2~3 次,去除移位的细胞,形成清晰可见的间隙。加入新鲜培养基,培养 24 h。显微镜观察和图像采集评估伤口闭合。细胞迁移率 = (原划痕宽度 - 新划痕宽度)/原划痕宽度 $\times 100\%$ 。

1.10 统计学处理

所有实验至少独立重复 3 次。采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析,两组间的比较采用 *t* 检验,两组以上的比较采用单因素方差分析(ANOVA),然后进行 Tukey 事后检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 VCAN 和 MMP9 在 LUAD 组织中高表达,且与

患者病情进展有关联

30 例 LUAD 患者中,男性 8 例、女性 22 例,患者的平均年龄为 (60.83 ± 6.58) 岁。12 例 LUAD 患者处于 I 期,II、III、IV 期患者均为 6 例,各占 20%。20 例患者接受了化疗,10 例患者接受了手术治疗。与癌旁组比较,LUAD 肿瘤组 VCAN、MMP9 H-Score 均升高(均 $P < 0.001$)。通过免疫组化染色发现肿瘤 I 组细胞数量及棕色面积较正常组明显增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。此外,在 II 期 LUAD 患者(肿瘤 II 组)中,H-Score 和棕色面积较肿瘤 I 组显著增加(均 $P < 0.001$)。肿瘤 III 组 H-Score 及棕色面积较肿瘤 II 组明显增加(均 $P < 0.01$)。在肿瘤 IV 组中,与肿瘤 III 组相比,H-Score 和棕色面积显著增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)(图 1)。

2.2 沉默 VCAN 可抑制 LUAD 细胞的增殖

为了研究 VCAN 促进 LUAD 进展的机制,通过 siRNA 转染特异性抑制 VCAN 表达。与 si-NC 组相比,NCI-H1975 和 A549 细胞中 VCAN mRNA 相对表达量和蛋白表达水平均显著降低(图 2A~C)($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$),证实 VCAN 在这些细胞中成功下调了表达。随后,细胞活力测定结果(图 2D、E)显示,在 NCI-H1975 和 A549 细胞中,si-VCAN 组的细胞存活率低于 si-NC 组($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。值得注意的是,96 h 后两组细胞活力差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 沉默 VCAN 可抑制 LUAD 细胞的迁移、侵袭及 MMP9 的表达

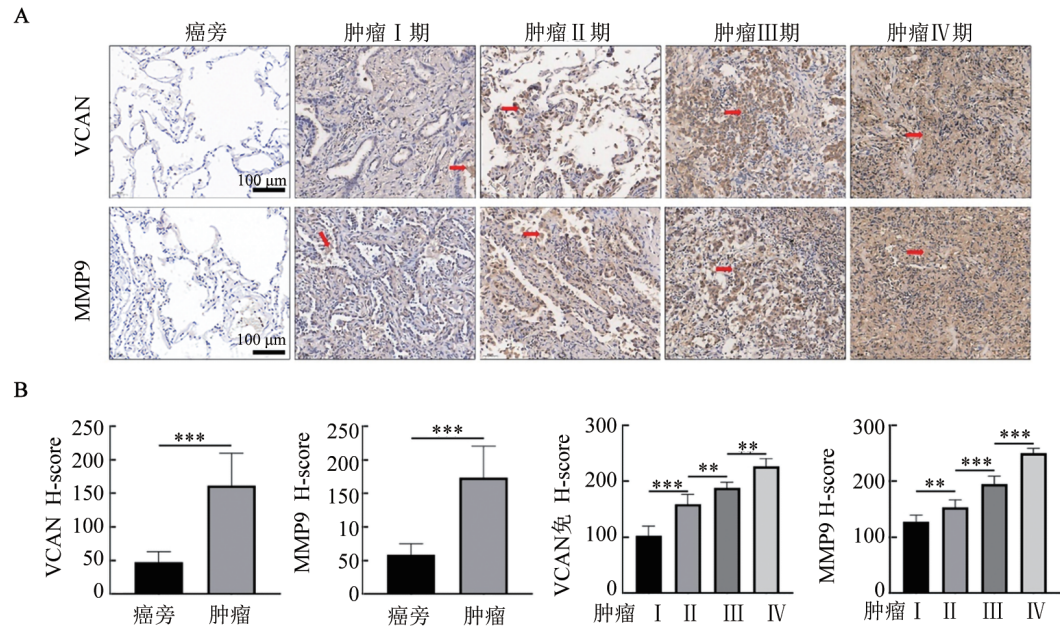
转染 24 h 后,NCI-H1975 和 A549 细胞中 si-VCAN 组的新划痕宽度均短于 si-NC 组(图 3A、B)。此外,与 si-NC 组相比,si-VCAN 组的相对迁移速率降低(图 3E)($P < 0.001$)。在 Transwell 实验中,si-VCAN 组的迁移和侵袭细胞数量在 si-VCAN 组中显著减少(图 3C、F、D 和 G)(均 $P < 0.01$)。为了进一步研究 MMP9 在 LUAD 细胞中的作用,根据前期的实验结果检测了其表达水平。与 si-NC 组相比,si-VCAN 组 MMP9 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高(图 3H~J)(均 $P < 0.01$)。

2.4 MMP9 过表达可部分逆转 VCAN 沉默导致的细胞表型改变

用 MMP9 过表达质粒转染 NCI-H1975 和 A549 细胞,与载体对照(Vector 组)相比,MMP9 组 MMP9 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高($P < 0.001$)。这表明 MMP9 转染成功。细胞活力测定(图 4)显示,与 si-NC 组相比,干预 96 h 后,MMP9 组 NCI-H1975 和 A549 细胞增殖、迁移、侵袭能力显著增加(均 $P < 0.01$)。此外,在干预后 24 至 96 h,si-VCAN 组在所有四组中

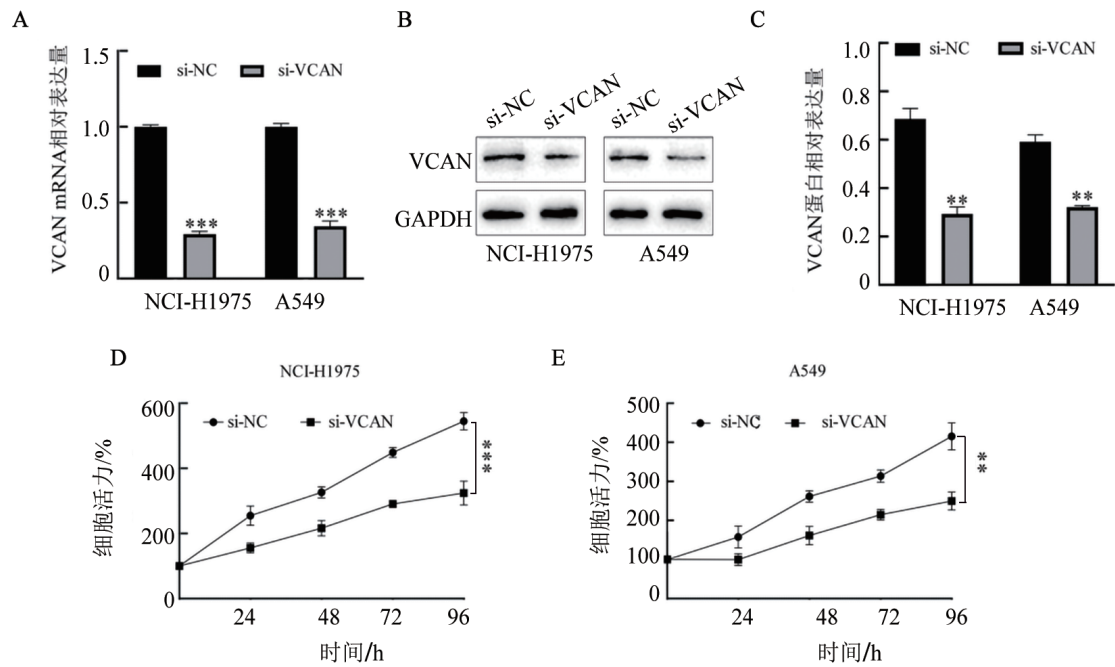
始终表现出最低的细胞活力、迁移和侵袭能力。值得注意的是,MMP9过表达可部分恢复VCAN沉默导致的细胞增殖、迁移和侵袭能力的降低。通过si-MMP9转染特异性抑制MMP9表达后,与Vector组相比,NCI-H1975和A549细胞中MMP mRNA相对

表达量显著降低(图5A)(均 $P < 0.01$),证实MMP在这些细胞系中成功下调了表达;然而,NCI-H1975和A549细胞中MMP9蛋白表达水平差异无统计学意义(图5B、C)($P > 0.05$),这表明MMP9无法调控VCAN。



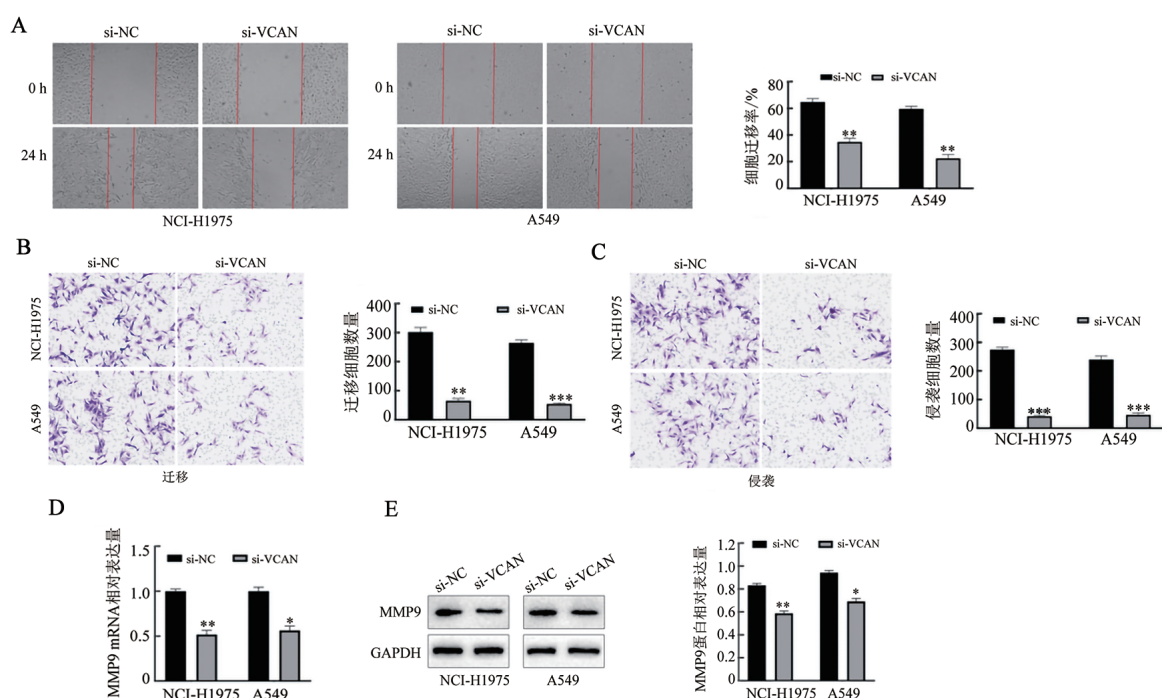
A:免疫组化染色检测LUAD组织中VCAN和MMP9的表达。红色箭头指示VCAN和MMP9的表达位置;
B: I -IV期VCAN和MMP9的H-score。 ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图1 VCAN和MMP9在LUAD组织中高表达并与病情进展有关联



A:RT-qPCR 检测 VCAN mRNA 表达;B、C: WB 法检测 VCAN 蛋白表达;D:CCK-8 法检测 NCI-H1975 细胞活力;E:CCK-8 法检测 A549 细胞活力。与 si-NC 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图2 沉默VCAN可抑制LUAD细胞的增殖



A: 划痕愈合实验检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移率; B: Transwell 检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移; C: Transwell 检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的侵袭; D: RT-qPCR 检测 MMP9 mRNA 表达; E: WB 法检测 MMP9 蛋白表达。
与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图3 沉默 VCAN 可抑制 LUAD 细胞中 MMP9 的迁移、侵袭及表达

3 讨论

本研究阐明了 VCAN 与 MMP9 在 LUAD 进展中的关键作用,揭示沉默 VCAN 对 MMP9 驱动的 LUAD 细胞行为的抑制效应,加深了对 LUAD 发病机制的认识,也为靶向治疗提供了新思路。与正常组织相比,LUAD 组织中 VCAN 和 MMP9 显著升高且与疾病进展呈正相关,与既往研究^[17,28]一致,再次凸显 MMP9 的核心地位。两者表达均与淋巴结转移及病理分期密切相关:VCAN 水平随转移性淋巴结数量增加而升高^[19];MMP9 介导的基底膜和血管壁穿透与转移风险正相关^[20]。HUANG 等^[21]及 FOUAD 等^[22]分别在胃癌和乳腺癌中证实,VCAN 或血清 MMP-9 与病理分期正相关,提示它们可作为评估肿瘤侵袭性、转移潜能及预后的指标。

值得注意的是,本研究首次证实 LUAD 中 VCAN 与 MMP9 表达正相关,与宫颈癌 HCP5 沉默抑制 MMP9^[23]及胃癌 SIAH1 过表达诱导 MMP9^[24]的发现相符,揭示 ECM 组分与 MMP 间复杂的调控网络。体外实验显示,沉默 VCAN 显著抑制 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭,验证了 WANG 等^[25]提出的 LRRC45-MMP9 促癌轴;回复实验表明 MMP9 过表达仅能部分逆转 VCAN 沉默效应,提示 LUAD 存在更复杂的直接调控;四期连续模型显示 I 期患者 VCAN 已升

高,为早期干预赢得时间窗。

机制层面,VCAN 既是 MMP9 底物,也可能通过未知通路正向调控其表达及活性^[28-29];VCAN 可激活 MMP9^[32]。在某些病理条件下,如肿瘤侵袭转移过程中,VCAN 与 MMP9 的共同上调可能发挥重要作用^[33-34]。本研究中,干扰 VCAN 后,NCI-H1975 和 A549 细胞 MMP9 基因及蛋白水平明显下降(均 $P < 0.01$),而 MMP9 沉默对 VCAN 无明显影响($P > 0.05$);回复实验中 si-VCAN 可逆转 MMP9 过表达导致的增殖、迁移和侵袭增强,支持 VCAN→MMP9 轴在 LUAD 病理进程中的驱动作用。

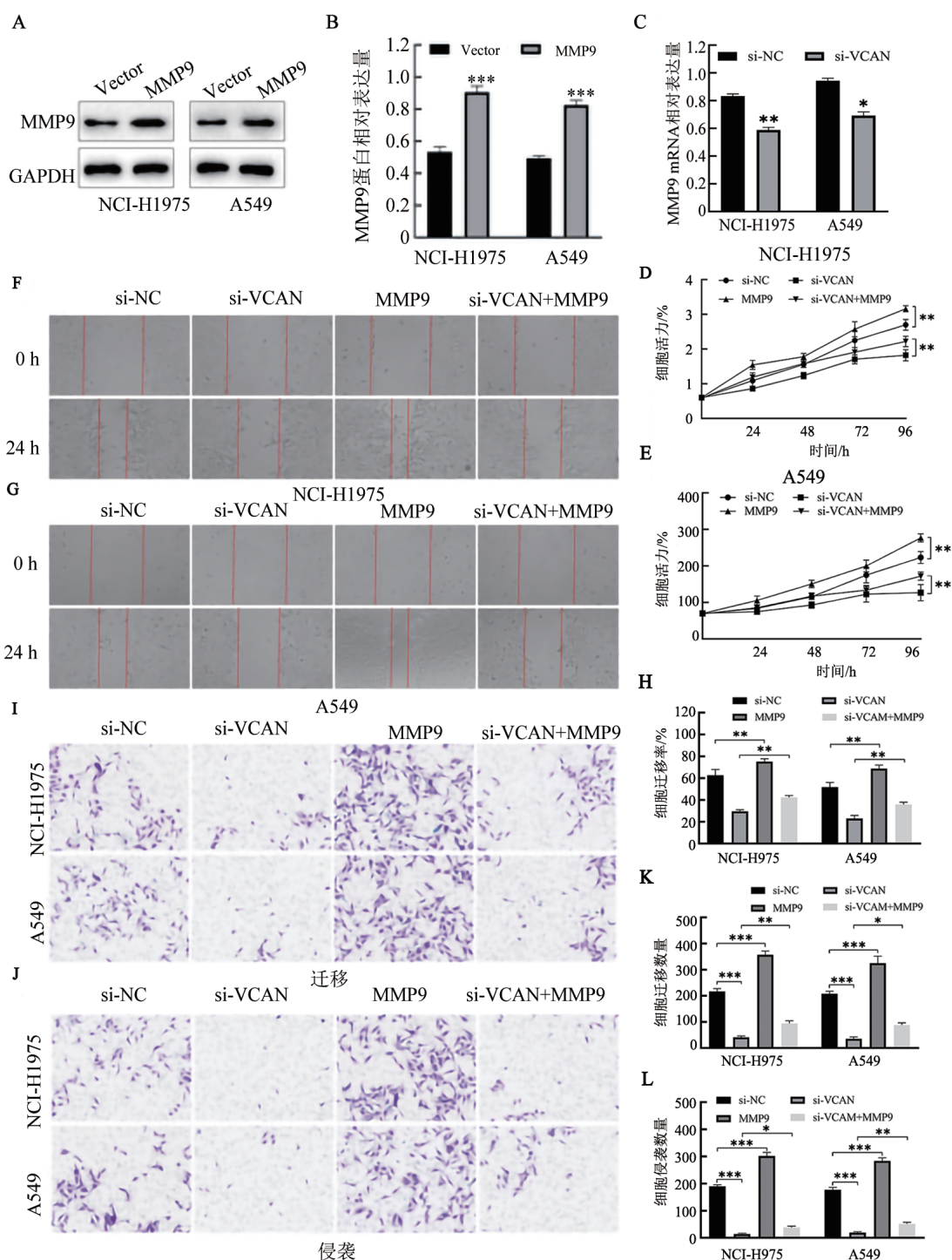
沉默 VCAN 逆转 MMP9 过表达诱导的恶性表型,提示靶向 VCAN 抑制 MMP9 介导进展的潜在价值,与 ALLEN 等^[35]报道的中性粒细胞 MMP9-ECM 重塑相符。MMP9 通过降解 ECM^[36]及 Axl 等信号通路^[18]促进侵袭;VCAN 或直接与 MMP9 相互作用,或通过信号通路间接调控其表达,细胞外囊泡亦可能参与^[37]。

此外,VCAN-MMP9 轴可能与 lncRNA HCP5-miR-17-5p/HOXA7 轴介导的铁调亡^[38]及代谢重编程、自噬等通路交叉作用,尚待验证。本研究局限在于体外为主、机制未明、单中心样本量有限;未来需动物模型、多中心合作及 TCGA 数据库扩大样本并阐

明调控网络。尽管存在局限,本研究仍为LUAD 诊疗提供新见解:VCAN与MMP9可作为潜在生物标志物,靶向VCAN-MMP9轴的小分子抑制剂或siRNA可与现有疗法协同。单细胞测序及代谢-自噬整合分析将深化对该轴在肿瘤异质性中作用的

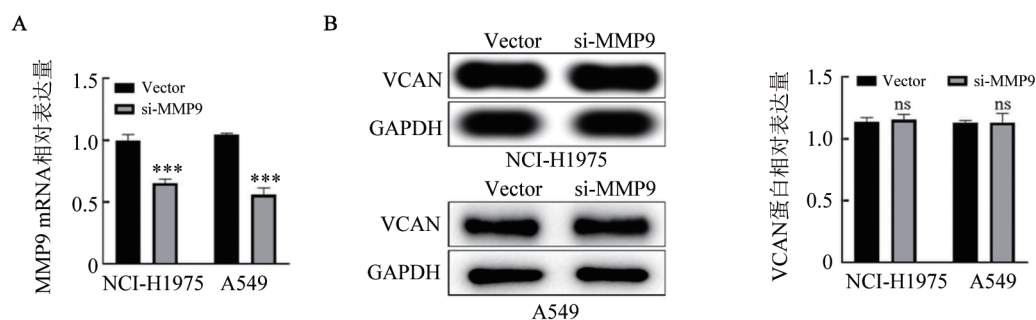
理解。

综上,VCAN与MMP9在LUAD显著上调且随分期递增;沉默VCAN下调MMP9表达,抑制细胞迁移和侵袭,最终抑制LUAD增殖。



A、B: WB 检测 MMP9 蛋白表达; C: qPCR 检测 VCAN mRNA 表达; D: CCK-8 法检测 NCI-H1975 细胞活力; E: CCK-8 法检测 A549 细胞活力; F、G、H: 划痕试验检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移率; I、K: Transwell 检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的迁移数量; J、L: Transwell 检测 NCI-H1975 和 A549 细胞的侵袭数量。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 沉默 VCAN 可逆转 MMP9 过表达诱导的细胞增殖、迁移和侵袭



A: RT-qPCR 检测 MMP9 mRNA 表达。B: WB 法检测 VCAN 蛋白表达。与 Vector 组相比, *** $P < 0.001$ 。

图5 沉默 MMP9 不改变 LUAD 细胞中 VCAN 的蛋白表达

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, *et al.* The 2015 World Health Organization classification of lung tumors[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260. DOI:10.1097/jto.0000000000000630.
- [3] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454. DOI:10.1038/nature25183.
- [4] CHEN Z, FILLMORE C M, HAMMERMAN P S, *et al.* Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(8): 535-546. DOI:10.1038/nrc3775.
- [5] KESSENBRICK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. Cell, 2010, 141(1): 52-67. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.015.
- [6] VANDOOREN J, VAN DEN STEEN P E, OPDENAKKER G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2013, 48(3): 222-272. DOI:10.3109/10409238.2013.770819.
- [7] JIANG H F, LI H P. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 149[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568081/>. DOI: 10.1186/s12885-021-07860-2.
- [8] JOSEPH C, ALSALEEM M, ORAH N, *et al.* Elevated MMP9 expression in breast cancer is a predictor of shorter patient survival [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182(2): 267-282. DOI:10.1007/s10549-020-05670-x.
- [9] GONG L, WU D, ZOU J D, *et al.* Prognostic impact of serum and tissue MMP-9 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18458-18468. DOI: 10.18632/oncotarget.7607.
- [10] WIGHT T N, KANG I, EVANKO S P, *et al.* Versican-a critical extracellular matrix regulator of immunity and inflammation[J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 512[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265939/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00512.
- [11] PAPADAS A, ASIMAKOPOULOS F. Versican in the tumor microenvironment[M]//Tumor Microenvironment. Cham: Springer International Publishing, 2020: 55-72. DOI:10.1007/978-3-030-48457-6_4.
- [12] HIRANI P, GAUTHIER V, ALLEN C E, *et al.* Targeting versican as a potential immunotherapeutic strategy in the treatment of cancer[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: 712807[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34527586/>. DOI:10.3389/fonc.2021.712807.
- [13] PIRINEN R, LEINONEN T, BÖHM J, *et al.* Versican in nonsmall cell lung cancer: relation to hyaluronan, clinicopathologic factors, and prognosis[J]. Hum Pathol, 2005, 36(1): 44-50. DOI:10.1016/j.humpath.2004.10.010.
- [14] CHENG W H, LIU S F, HE J L, *et al.* A novel piperine derivative HJJ_3_5 inhibits colorectal cancer progression by modulating EMT signaling pathways[J/OL]. Biochem Biophys Res Commun, 2025, 749: 151323[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39842333/>. DOI:10.1016/j.bbrc.2025.151323.
- [15] LAN J, WANG L, CAO J B, *et al.* circBRAF promotes the progression of triple-negative breast cancer through modulating methylation by recruiting KDM4B to histone H3K9me3 and IGF2BP3 to mRNA[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(5): 2020-2036. DOI:10.62347/OOLG5765.
- [16] BARBOSA L C, MACHADO G C, HERINGER M, *et al.* Identification of established and novel extracellular matrix components in glioblastoma as targets for angiogenesis and prognosis[J]. Neurogenetics, 2024, 25(3): 249-262. DOI: 10.1007/s10048-024-00763-x.
- [17] LI J S, YANG D Y, LIN L L, *et al.* Important functions and molecular mechanisms of aquaporins family on respiratory diseases: potential translational values[J]. J Cancer, 2024, 15(18): 6073-6085. DOI:10.7150/jca.98829.
- [18] ZHU J J, DU W W, ZENG Y Y, *et al.* CD73 promotes non-small cell lung cancer metastasis by regulating Axl signaling independent of GAS6[J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(43): e2404709121[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39423241/>. DOI: 10.1073/pnas.2404709121.
- [19] ZHANG Y H, ZOU X Q, QIAN W L, *et al.* Enhanced PAPSS2/VCAN sulfation axis is essential for Snail-mediated breast cancer cell migration and metastasis[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(3): 565-579. DOI:10.1038/s41418-018-0147-y.
- [20] DU BOIS H, HEIM T A, LUND A W. Tumor-draining lymph nodes: At the crossroads of metastasis and immunity[J/OL]. Sci Immunol, 2021, 6(63): eabg3551[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516744/> DOI:10.1126/sciimmunol.abg3551.
- [21] HUANG X-P, YI L, PING L J JORA *et al.* Value of the expression of

- serum SOX6 and VCAN in the diagnosis and condition evaluation of gastric cancer[J]. 2024, 33(2):149-152.
- [22] FOUAD F A, KHALI M A, MOAZ I, *et al.* Prognostic impact of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in Egyptian breast cancer patients[J/OL]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2024, 38: 3946320241304911[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644100/>. DOI:10.1177/03946320241304911.
- [23] SU J, ZHAO Y Q, CHEN W D, *et al.* Activation of the G protein-coupled bile acid receptor TGR5 modulates the HCP5/miR-139-5p/DDIT4 axis to antagonize cervical cancer progression[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8932[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39201624/>. DOI:10.3390/ijms25168932.
- [24] ZHOU X H, GAO F P, XU G Q, *et al.* SIAH1 facilitates the migration and invasion of gastric cancer cells through promoting the ubiquitination and degradation of RECK[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e32676[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38961977/> DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e32676.
- [25] WANG Q, LIU X Y, ZHANG X Q, *et al.* LRRC45 promotes lung cancer proliferation and progression by enhancing c-MYC, slug, MMP2, and MMP9 expression[J]. *Adv Med Sci*, 2024, 69(2): 451-462. DOI:10.1016/j.advms.2024.09.007.
- [26] KAVEI M, HAMTAA, SALARI A. Uncovering the regulatory role of long non-coding RNAs in colorectal cancer progression and liver metastasis: implications for therapeutic and diagnostic targeting[J]. *Afghanistan J Basic Med Sci*, 2025, 2(1): 1-15. DOI: 10.62134/khatamuni.73.
- [27] MURAMATSU S, FUJIWARA M, KAZUNARI K, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with versican expression in a patient with advanced gastric cancer: a case report of a rare autopsy [J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(7): e65690[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39205715/>. DOI:10.7759/cureus.65690.
- [28] TANG P H, VELEZ G, TSANG S H, *et al.* VCAN canonical splice site mutation is associated with vitreoretinal degeneration and disrupts an MMP proteolytic site[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 282-293. DOI:10.1167/iovs.18-25624.
- [29] ISLAM S, WATANABE H. Versican: a dynamic regulator of the extracellular matrix[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(11): 763-775. DOI:10.1369/0022155420953922.
- [30] LUO H L, CHANG Y L, LIU H Y, *et al.* VCAN hypomethylation and expression as predictive biomarkers of drug sensitivity in upper urinary tract urothelial carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7486[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108649/>. DOI:10.3390/ijms24087486.
- [31] GUO J, LIU Y. INHBA promotes the proliferation, migration and invasion of colon cancer cells through the upregulation of VCAN [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(6): 3000605211014998. DOI:10.1177/03000605211014998.
- [32] WATANABE H. Versican and versikine: The dynamism of the extracellular matrix[J/OL]. *Proteoglycan Res*, 2023, 1(4): e13 [2025-04-09]. <http://dx.doi.org/10.1002/pgr2.13>. DOI:10.1002/pgr2.13.
- [33] WEN Y C, LIN Y W, HO K H, *et al.* The oncogenic ADAMTS1-VCAN-EGFR cyclic axis drives anoikis resistance and invasion in renal cell carcinoma[J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 126 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39333870/>. DOI: 10.1186/s11658-024-00643-0.
- [34] ISLAM S, CHUENSIRIKULCHAI K, KHUMMUANG S, *et al.* Accumulation of versican facilitates wound healing: Implication of its initial ADAMTS-cleavage site[J]. *Matrix Biol*, 2020, 87: 77-93. DOI:10.1016/j.matbio.2019.10.006.
- [35] ALLEN J L, HAMES R A, MASTROIANNI N M, *et al.* Evaluation of the matrix metalloproteinase 9 (MMP9) inhibitor andecaliximab as an anti-invasive therapeutic in head and neck squamous cell carcinoma [J/OL]. *Oral Oncol*, 2022, 132: 106008[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803110/>. DOI:10.1016/j.oraloncology.2022.106008.
- [36] DEBNATH S K, DEBNATH M, GHOSH A, *et al.* Targeting tumor hypoxia with nanoparticle-based therapies: challenges, opportunities, and clinical implications[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(10): 1389 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39459028/>. DOI: 10.3390/ph17101389.
- [37] MIR R, BABA S K, ELFAKI I, *et al.* Unlocking the secrets of extracellular vesicles: orchestrating tumor microenvironment dynamics in metastasis, drug resistance, and immune evasion[J]. *J Cancer*, 2024, 15(19): 6383-6415. DOI:10.7150/jca.98426.
- [38] GE X L, LI G Y, JIANG L, *et al.* Long noncoding RNA CAR10 promotes lung adenocarcinoma metastasis *via* miR-203/30/3NAI axis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(16): 3061-3076. DOI:10.1038/s41388-018-0645-x.
- [39] GROENEVELD S, FAGET J, ZANGGER N, *et al.* Snail mediates repression of the Dlk1-Dio3 locus in lung tumor-infiltrating immune cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(64): 32331-32345. DOI: 10.18632/oncotarget.25965.
- [40] BONET F, HERNANDEZ-TORRES F, RAMOS-SÁNCHEZ M, *et al.* Unraveling the etiology of dilated cardiomyopathy through differential miRNA-mRNA interactome[J/OL]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 524 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38785931/>. DOI: 10.3390/biom14050524.
- [41] KÖNIG J, ROKAVEC M, ÖNER-ZIEGLER M G, *et al.* Myeloid miR34a suppresses colitis-associated colon cancer: characterization of mediators by single-cell RNA sequencing[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(2): 225-241. DOI:10.1038/s41418-024-01380-9.
- [42] WANG S N, WU X W, WU X M, *et al.* Systematic analysis of the role of LDHs subtype in pan-cancer demonstrates the importance of LDHD in the prognosis of hepatocellular carcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 156. DOI:10.1186/s12885-024-11920-8.
- [43] LI Z, ZHANG Y, LEI J H, *et al.* Autophagy in oral cancer: Promises and challenges (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(6): 116. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5440.

[收稿日期] 2025-03-10

[修回日期] 2025-06-17

[本文编辑] 黄静怡