

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.005

肺癌外周血 MMP-7 mRNA 与肿瘤免疫微环境特征的相关性研究*

梁 晶,陈立军,于津生,李加丽,邓为民,王海龙
天津市滨海新区大港医院肿瘤科,天津 300270

摘 要:**目的** 研究肺癌患者外周血基质金属蛋白酶-7(MMP-7)mRNA 在肺癌发生、发展中的作用及其与肺癌免疫微环境改变的相关性。**方法** 采用实时荧光定量 PCR 检测 125 例肺癌患者(肺癌组)外周血 MMP-7 mRNA 水平,采用流式细胞术检测 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞及 NK 细胞受体 NKG2D 比例,并与 70 例体检健康者(对照组)进行比较。**结果** 肺癌组外周血 MMP-7 mRNA 水平高于对照组($P<0.05$)。不同性别、病理分型、分化程度的肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ⅲ B 期、Ⅳ 期肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平均高于 I~Ⅲ A 期($P<0.05$)。与对照组相比,肺癌组外周血 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例均明显降低($P<0.05$),CD8⁺T 细胞比例明显升高($P<0.05$)。肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平与 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例呈负相关($r=-0.190,-0.237,-0.329,P<0.05$),与 CD8⁺T 细胞比例呈正相关($r=0.230,P<0.05$)。**结论** MMP-7 mRNA 高表达的肺癌患者呈现免疫抑制特征,并且二者交互作用,共同促进了肿瘤的发展、浸润、转移。

关键词:基质金属蛋白酶-7 mRNA; 肿瘤免疫微环境; 肺癌
中图法分类号:R734.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)18-2650-05

Peripheral blood MMP-7 mRNA and its correlation with characteristics of tumor
immune microenvironment in lung cancer*

LIANG Jing,CHEN Lijun,YU Jinsheng,LI Jiali,DENG Weimin,WANG Hailong
Department of Oncology,Tianjin Binhai New Area Dagang Hospital,Tianjin 300270,China

Abstract: Objective To investigate the role of peripheral blood matrix metalloproteinase (MMP)-7 mRNA in the occurrence and development of lung cancer and its correlation with immune microenvironment of lung cancer. **Methods** The levels of peripheral blood MMP-7 mRNA in 125 cases of lung cancer (lung cancer group) was determined by RT-PCR and the proportions of CD4⁺T cells,CD8⁺T cells,B cells,NK cell receptor NKG2D were measured by the flow cytometry,and the results were compared with those in 70 healthy subjects undergoing physical examination. **Results** The peripheral blood MMP-7 mRNA level in the lung cancer group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The peripheral blood MMP-7 mRNA level had no statistical difference among the patients with different sexes,pathological types and differentiation degrees ($P<0.05$). The peripheral blood MMP-7 mRNA level in the patients with stage Ⅲ B and stage Ⅳ was higher than that in the patients with stage I-Ⅲ A ($P<0.05$). Compared with the control group,the proportions of peripheral blood CD4⁺T cells,B cells,NKG2D in the lung cancer group were significantly decreased ($P<0.05$),while the CD8⁺T cells proportion was significantly increased($P<0.05$). The peripheral blood MMP-7 mRNA level in the patients with lung cancer was negatively correlated with CD4⁺T cells,B cells,NKG2D proportion($r=-0.190,-0.237,-0.329,P<0.05$),and was positively correlated with the CD8⁺T cells proportion ($r=0.230,P<0.05$). **Conclusion** Lung cancer with MMP-7 mRNA high expression shows the immunosuppressive characteristics,moreover the two interacts and jointly promot the development of tumors.

Key words: matrix metalloproteinase-7 mRNA; tumor immune microenvironment; lung cancer

根据 2020 年全球癌症报告,肺癌的发病率仅次于乳腺癌,是最常见的癌症死亡原因^[1]。我国

* 基金项目:天津市滨海新区卫生和计划生育委员会重点科技项目(2016BWKZ007)。
作者简介:梁晶,女,主治医师,主要从事肿瘤内科方面的研究。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20230801.1424.002\(2023-08-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20230801.1424.002(2023-08-01))

肺癌的发病率、病死率仍居所有恶性肿瘤第一位,大约 90%肺癌死亡是由于肺癌转移^[2]。肿瘤细胞内在基因组学、蛋白质组学的改变决定了肺癌特质,而肿瘤微环境的改变也显著影响着肺癌的发生、发展,肿瘤基质细胞在肺癌侵袭、转移级联过程中每一个环节都有参与^[3]。肿瘤基质细胞如肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤免疫微环境相关性成为近年来的研究热点之一。肿瘤相关成纤维细胞被肿瘤细胞分泌的细胞因子激活,诱导产生大量的基质金属蛋白酶(MMPs)。基质金属蛋白酶-7(MMP-7)是 MMPs 家族中相对分子质量最小的分泌型蛋白,它可以:(1)通过降解内皮基底膜和细胞外基质,减少细胞间黏附;(2)通过促进血管生长因子的分泌,诱导血管生成;(3)通过裂解 proMMP-2 及 proMMP-9 以活化 MMP-2、MMP-9;(4)通过促进细胞生长及抑制凋亡等途径促进肺癌的侵袭、转移^[4]。另有研究证实 MMP-7 和热休克蛋白 90 在调节获得性耐药和肿瘤进展中相互作用^[5]。但

关于 MMP-7 对肺癌免疫微环境的影响还少见报道。本文通过检测肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平,分析其与各类免疫细胞亚群的相关性,旨在为 MMP-7 促进肿瘤进展的机制研究提供新的思路,为肺癌免疫治疗寻求新靶点和方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2022 年 12 月本院收治的 125 例确诊为肺癌的患者作为肺癌组。纳入标准:全部病例均具有完整的临床、影像学资料;经病理或细胞学检查证实且首次入院;未接受过任何相关治疗。排除标准:转移到肺部的其他肿瘤患者;伴有精神类疾病患者;伴有高血压、冠心病等心脑血管疾病,免疫系统疾病,糖尿病、肾功能不全引起的相关疾病等。另外收集同期在本院体检的 70 例健康人作为对照组。两组的年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经过本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄	性别	病理类型[n(%)]			临床分期[n(%)]		
		($\bar{x}\pm s$,岁)	[男/女,n(%)/n(%)]	鳞癌	腺癌	小细胞癌	I~ⅢA	ⅢB	Ⅳ
肺癌组	125	56.93±12.41	80(64.00)/45(36.00)	44(35.2)	57(45.6)	24(19.2)	36(28.8)	42(33.6)	47(37.6)
对照组	70	58.38±10.05	39(55.71)/31(44.29)	—	—	—	—	—	—
t 或 χ^2		—0.890	1.295	—	—	—	—	—	—
P		0.375	0.255	—	—	—	—	—	—

注:—表示无数据。

1.2 试剂与仪器 Trizol、Quantscript RT Kit Quant cDNA 第一链合成试剂盒、Real Master Mix (SYBR Gree 公司)试剂盒(天根生物科技有限公司)。所有引物由上海基康生物技术有限公司合成。兔抗人 CD3-PerCP、兔抗人 CD4-FITC、兔抗人 CD8-PE、兔抗人 CD19-PE、小鼠抗人 CD56-FITC、小鼠抗人 NKG2D-PE,均购自美国 BD 公司;FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司),ABI PRISM7000 荧光定量 PCR 分析仪(美国 Applied Biosystems 公司),Bio-Photometer Plus 核酸蛋白测定仪(德国 Eppendorf 公司),全自动酶标仪(奥地利 Biocell 公司)。

1.3 方法

1.3.1 外周血 T 细胞、B 细胞、NK 细胞受体 NKG2D 检测 B 细胞检查采用双色免疫荧光染色(CD3-FITC/CD19-PE)。CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、NK 细胞受体 NKG2D 检查采用三色免疫荧光染色(CD3-PerCP/CD4-FITC/CD8-PE,CD3-PerCP/CD56-FITC/NKG2D-PE)。根据说明书,取 20 μ L 荧光标记的单克隆抗体加入 EP 管,设相应的同型对照,然后加入乙二胺四乙酸(EDTA)钾盐抗凝全血 100 μ L,混匀,孵育,冲洗。加入 1 000 μ L 裂解液,孵育,冲洗,样

品上机。采用流式细胞术检测 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞及 NKG2D 比例。

1.3.2 外周血 MMP-7 mRNA 的检测 标本的采集及 RNA 提取:用 EDTA 抗凝真空采血管采集研究对象空腹外周静脉血 3 mL。分离淋巴细胞,吸取淋巴细胞悬液置于 1.5 mL 无菌 EP 管中,清洗,离心去上清液,用 Trizol 法提取总 RNA。

cDNA 的合成:在 20 μ L 反应体系中取 2 μ L/g 总 RNA 反转录成 cDNA。该反应体系组成如下:10 $\times$ RTmix 2 μ L,oligo(dT)15 2 μ L,dNTP 2 μ L,RNA 2 μ g,Quant Reverse Transcripase 1 μ L,最后加入 DEPC 处理水补至 20 μ L。37 $^{\circ}$ C 温育 60 min,—20 $^{\circ}$ C 保存备用。

实时荧光定量 PCR 的扩增与检测:PCR 反应体系为 25 μ L,以无菌纯 H₂O 代替 DNA 模板作为阴性对照。PCR 反应体系包括:上、下游引物(10 μ mol/L)各 1.25 μ L,2.5 $\times$ RealMaster Mix/20 $\times$ SYBR solution 11.25 μ L,模板 5 μ L,其余用无菌去离子液补足。每个样品设 3 个复孔。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 45 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环,在 ABI PRISM7000 荧光定量 PCR 分析仪上进行反应。

MMP-7 基因及内参引物序列见表 2。

表 2	MMP-7 基因及内参引物序列
基因	引物序列
MMP-F	5'-CCAAATAGCCCAAAATGGACTTC-3'
MMP-R	5'-TGTAATATGCGGTAAGTCTCGAGTATATC-3'
GAPDH-R	5'-CATGGGTGGAATCATATTGGAAC-3'
GAPDH-F	5'-CCATCAATGACCCCTTCATTG-3'

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 One-Way ANOVA 法;采用 Pearson 相关进行 MMP-7 mRNA 与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 的相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 MMP-7 mRNA 水平比较 肺癌组外周血 MMP-7 mRNA 水平为 36.420 ± 11.339 ,高于对照组的 14.631 ± 4.858 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同临床资料肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较 不同性别、病理分型、分化程度的肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同临床分期的肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 III B 期、IV 期肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平均高于 I ~ III A 期($P < 0.05$),III B 期与 IV 期肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

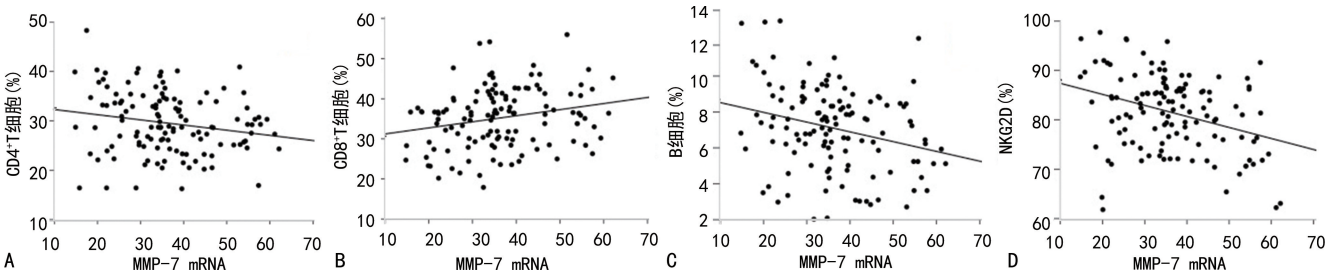
2.3 两组外周血 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例比较 与对照组相比,肺癌组外周血 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例均明显降低($P < 0.05$),CD8⁺T 细胞比例明显升高($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例的相关性分析 肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平与 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例呈负相关($r = -0.190$ 、 -0.237 、 -0.329 , $P < 0.05$),与 CD8⁺T 细胞比例呈正相关($r = 0.230$, $P < 0.05$)。见图 1。

表 3 不同临床资料肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
临床资料	<i>n</i>	MMP-7 mRNA	<i>t</i> 或 <i>F</i>	<i>P</i>
性别			0.879	0.381
男	80	37.089 ± 11.802		
女	45	35.230 ± 10.488		
临床分期			6.357	0.002
I ~ III A	36	31.216 ± 10.344		
III B	42	37.220 ± 10.520*		
IV	47	39.691 ± 11.568*		
病理分型			1.248	0.291
鳞癌	44	36.024 ± 11.630		
腺癌	57	35.367 ± 10.954		
小细胞癌	24	39.645 ± 11.586		
分化程度				
中、高分化	64	36.352 ± 11.107	-0.067	0.946
低分化	61	36.490 ± 11.669		

注:与 I ~ III A 期比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组外周血 CD4 ⁺ T 细胞、CD8 ⁺ T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例比较($\bar{x} \pm s$, %)					
组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	B 细胞	NKG2D
对照组	70	34.198 ± 6.149	28.561 ± 6.653	12.243 ± 3.539	85.191 ± 6.424
肺癌组	125	29.518 ± 6.233	35.140 ± 7.462	7.084 ± 2.353	81.478 ± 7.696
<i>t</i>		5.053	-6.135	10.919	3.422
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.001



注:A 表示 MMP-7 mRNA 与 CD4⁺T 细胞的相关性;B 表示 MMP-7 mRNA 与 CD8⁺T 细胞的相关性;C 表示 MMP-7 mRNA 与 B 细胞的相关性;D 表示 MMP-7 mRNA 与 NKG2D 的相关性。

图 1 肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例的相关性散点图

3 讨 论

肿瘤微环境包括肿瘤细胞、细胞外基质、成纤维

细胞、内皮细胞、免疫细胞、微血管,以及浸润其中的信号分子^[6]。肺癌微环境中免疫细胞的功能及其信

号交流与肿瘤微环境有关时,被称为肺癌免疫微环境^[7]。MMPs 是维持肺癌细胞外基质平衡最重要的一类蛋白水解酶,目前人类有 23 种 MMPs 家族成员,其中 MMP-7(基质溶解素)的编码基因定位于人 11q21~q22,其 cDNA 长 1 094 bp,由 267 个氨基酸、4 个 MMPs 特征区域组成,基质中的蛋白多糖和糖蛋白是其发挥作用的主要底物,因 MMP-7 缺乏 c 端血红蛋白结构域,结构精简,能够特异性识别底物的结构部分很少,所以 MMP-7 能够降解几乎所有的细胞外基质^[8]。另有研究表明,MMP-7 通过切割细胞生长因子、细胞表面受体、细胞黏附分子等途径,改变肿瘤细胞生物学行为,同时,被切割掉的这些因子可以诱导 MMP-7 调节抗凋亡细胞的产生,反过来促进肿瘤细胞繁殖,使肿瘤具有更强的侵袭性^[9]。有研究证实 MMP-7 高表达于肺癌上皮组织^[4]。本研究通过实时荧光定量 PCR 对肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 进行定量检测,结果发现:肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平升高,Ⅲ B 期、Ⅳ 期肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平明显高于 I~Ⅲ A 期,间接证明 MMP-7 在肺癌侵袭、转移过程中发挥的作用及潜在的临床意义。提示外周血 MMP-7 mRNA 可作为肺癌诊断和预后判断的肿瘤标志物,MMP-7 有望成为肺癌治疗的新靶点。

本研究结果显示:与对照组相比,肺癌组外周血 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例明显降低($P < 0.05$),CD8⁺T 细胞比例明显升高($P < 0.05$),提示肺癌微环境处于免疫抑制状态。有研究发现,黑色素瘤中的肿瘤相关性成纤维细胞中 MMPs、转化生长因子(TGF)- β 、白细胞介素(IL)-6、IL-10、血管内皮生长因子和细胞程序性死亡-配体 1 在低氧条件下表达和分泌增加,而这些蛋白质组学的变化加强了肿瘤相关性成纤维细胞对 T 细胞介导的细胞杀伤的抑制作用^[10]。由于 MMPs 家族的蛋白酶活性使 NKG2D 从癌细胞表面脱落产生可溶性 NKG2D,导致肿瘤细胞表面 NKG2D 下调,介导肿瘤免疫逃逸^[11]。MMP-7 会让 syndecan-1/CXCL1 蛋白质复合体脱落,脱落的 CXCL1 会趋化并活化肿瘤相关中性粒细胞,从而产生免疫抑制微环境^[12]。本研究结果显示:肺癌患者外周血 MMP-7 mRNA 水平与 CD4⁺T 细胞、B 细胞、NKG2D 比例呈负相关,与 CD8⁺T 细胞比例呈正相关。这间接提示 MMP-7 可能调节免疫细胞的表达,与肺癌免疫微环境相关,与以往研究结论一致。说明 MMP-7 不但具有降解细胞外基质的功能,为肿瘤侵袭铺平道路,而且 MMP-7 还调节与炎症、血管生成、细胞增殖、凋亡和迁移有关的几种癌症信号传导途径,具有独特的免疫调节能力,参与介导肿瘤免疫逃逸。另有基础研究发现,cMMP-7 DNA 疫苗免疫在

BALB/c 小鼠中诱导了强烈的 CD8⁺细胞毒性 T 细胞和 Th1 型反应,并产生高水平的 γ -干扰素^[13]。这项实验从另一个角度也证实了 MMP-7 与肿瘤免疫相关。另有研究表明,许多生长因子、细胞因子如 IL-6、TGF- β 、 β -干扰素可调节 MMPs 的表达,这些生长因子、细胞因子与免疫细胞也交互联系,因此免疫细胞和基质细胞的募集、激活、重新编程是肿瘤微环境中免疫细胞相互调控和交流的结果^[14],结合本研究结果,推断免疫细胞可能通过细胞因子传递信息或者间接激活 MMP-7 相关信号通路促进其表达。

综上所述,本研究证实了肺癌患者存在肿瘤免疫抑制微环境特征,发现 MMP-7 mRNA 可能参与肺癌免疫微环境的形成,同时肺癌免疫抑制微环境也可能激活了 MMP-7 mRNA 的表达,为 MMP-7 促进肺癌转移的机制研究提供了新方向,MMP-7 有望成为肺癌免疫治疗的新靶点。

参考文献

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. Int J Cancer, 2021, 149(4): 778-789.
- [2] GAO S G, LI N, WANG S H, et al. Lung cancer in people's republic of China[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1567-1576.
- [3] JIAO Y, LI Y Q, LIU S Y, et al. ITGA3 serves as a diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 4141-4152.
- [4] 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.
- [5] KUMAR P, SIRIPINI S, SREEDHAR A S. The matrix metalloproteinase 7 (MMP7) links Hsp90 chaperone with acquired drug resistance and tumor metastasis [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2022, 5(12): e12.
- [6] WONG K Y, CHEUNG A H, CHEN B, et al. Cancer-associated fibroblasts in non small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. Int J Cancer, 2022, 151(8): 1195-1215.
- [7] LI D, YU H, HU J, et al. Comparative profiling of single cell transcriptome reveals heterogeneity of tumor micro-environment between solid and acinar lung adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 423.
- [8] ALASEEM A, ALHAZZANI K, DONDAPATI P, et al. Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 56: 100-115.
- [9] THIOLLOY S, HALPERN J, HOLT G E, et al. Osteoclast-derived matrix metalloproteinase-7, but not matrix metalloproteinase-9, contributes to tumor-induced osteolysis [J]. Cancer Res, 2009, 69(16): 6747-6755. (下转第 2658 页)

15(16):1479-1486.

[2] SÁNCHEZ-ÁLVAREZ E, RODRÍGUEZ-GARCÍA M, LOCATELLI F, et al. Survival with low- and high-flux dialysis [J]. Clin Kidney J, 2020, 14(8):1915-1923.

[3] FAN W, LI X, XU X, et al. Effects of high-flux dialysis combined with hemoperfusion on serum grp78 and mir-495-3p in renal failure patients[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1):9591177.

[4] KANDA E, MUENZ D, BIEBER B, et al. Beta-2 microglobulin and all-cause mortality in the era of high-flux hemodialysis: results from the dialysis outcomes and practice patterns study[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(5):1436-1442.

[5] 高良云, 胡日红, 姚国明, 等. 不同频率血液透析滤过对维持性血液透析患者促红细胞生成素疗效的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(2):123-126.

[6] 何香芝. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析肾性贫血临床效果研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21):3644-3646.

[7] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南: 2022 年版[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5):453-464.

[8] CIMINO C, BURNETT Y, VYAS N, et al Post-dialysis parenteral antimicrobial therapy in patients receiving intermittent high-flux hemodialysis [J]. Drugs, 2021, 81(5):555-574.

[9] CORDEIRO I S F, CORDEIRO L, WAGNER C S, et al. High-flux versus high-retention-onset membranes; in vivo small and middle molecules kinetics in convective dialysis modalities[J]. Blood Purif, 2020, 49(1/2):8-15.

[10] ALLAWATI H, DALLAS L, NAIR S, et al. A pharmacokinetic study comparing the clearance of vancomycin during haemodialysis using medium cut-off membrane (theranova) and high-flux membranes (revaclear)[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(5):317.

[11] ZHANG C L, XIE D Q, AO L N, et al. A comparative analysis of high-flux and low-flux dialysis in cervical cancer patients with obstructive renal failure showing no significantly improved renal function after catheterisation [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(4):1014-1019.

[12] YAN Z, XU G. A novel choice to correct inflammation-induced anemia in ckd: oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7(1):393.

[13] 李霞, 陈育青. 影响维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗的因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(9):1554-1557.

[14] PAN S, ZHAO D L, LI P, et al. Relationships among the dosage of erythropoiesis-stimulating agents, erythropoietin resistance index, and mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Blood Purif, 2022, 51(2):171-181.

[15] 刘健. 高通量透析对维持性血液透析患者肾性贫血的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(15):2276-2277.

[16] CRUGLIANO G, SERRA R, IELAPI N, et al. Hypoxia-inducible factor stabilizers in end stage kidney disease: "Can the promise be kept?" [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22):12590.

[17] 张志杰, 刘琳. 维持性血液透析患者促红细胞生成素低反应性的相关影响因素分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(18):2487-2490.

[18] 张姣姣, 郭松佳, 罗琰琨. 维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗机制及治疗的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7):1108-1112.

(收稿日期: 2023-02-28 修回日期: 2023-07-06)

(上接第 2653 页)

[10] ZIANI L, BUART S, CHOUAIB S, et al. Hypoxia increases melanoma-associated fibroblasts immunosuppressive potential and inhibitory effect on T cell-mediated cytotoxicity[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):1950953.

[11] LEE Y S, CHOI H, CHO H R, et al. Downregulation of NKG2DLs by TGF- β in human lung cancer cells[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1):44.

[12] GILL S E, NADLER S T, LI Q L, et al. Shedding of syndecan-1/CXCL1 complexes by matrix metalloproteinase 7 functions as an epithelial checkpoint of neutrophil activation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(2):243-251.

[13] YADAV P K, GUPTA SK, KUMAR S, et al. MMP-7 derived peptides with MHC class- I binding motifs from canine mammary tumor tissue elicit strong antigen-specific T-cell responses in BALB/c mice[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(1):311-320.

[14] KORNEEV K V, ATRETKHANY K N, DRUTSKAYA M S, et al. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis[J]. Cytokine, 2017, 89:127-135.

(收稿日期: 2023-04-26 修回日期: 2023-07-22)