

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.006

三阴性乳腺癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 的表达及与淋巴结转移的关系*

吴 瑞¹, 赵春兰¹, 臧 鹏¹, 魏向阳²

河北省保定市妇幼保健院: 1. 病理科; 2. 乳腺外科, 河北保定 071000

摘 要:目的 探讨三阴性乳腺癌(TNBC)组织中基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、趋化因子受体 4(CXCR4)、肌肽合酶 1(CARNS1)的表达及与淋巴结转移的关系。方法 收集 2022 年 4 月至 2024 年 3 月在该院住院手术的 90 例女性 TNBC 患者的 TNBC 组织标本及癌旁组织标本(距离病灶 2 cm)。采用免疫组织化学法检测 90 例 TNBC 组织和癌旁组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 的表达情况;分析 TNBC 组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 的表达与淋巴结转移的关系,并收集患者的临床资料;采用多因素 Logistic 回归分析影响 TNBC 淋巴结转移的因素。结果 与癌旁组织比较,TNBC 组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率明显升高($P < 0.05$),CARNS1 阳性表达率明显下降($P < 0.05$)。与无淋巴结转移的 TNBC 患者相比,有淋巴结转移的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率及脉管内癌栓比例均升高($P < 0.05$),CARNS1 阳性表达率下降($P < 0.05$)。不同年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、原发病灶数量、组织学分级的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与未发生脉管内癌栓的 TNBC 患者相比,发生脉管内癌栓的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率升高($P < 0.05$),CARNS1 阳性表达率下降($P < 0.05$)。结论 TNBC 组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率升高,CARNS1 阳性表达率下降,三者的表达都与 TNBC 淋巴结转移有关。

关键词:三阴性乳腺癌; 基质金属蛋白酶-2; 趋化因子受体 4; 肌肽合酶 1; 淋巴结转移

中图分类号:R737.9;R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)09-1184-06

Expression of MMP-2, CXCR4 and CARNS1 in triple negative breast cancer tissues and their relationship with lymph node metastasis*

WU Rui¹, ZHAO Chunlan¹, ZANG Peng¹, WEI Xiangyang²

1. Department of Pathology; 2. Department of Breast Surgery, Baoding Municipal Maternal and Child Healthcare Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), chemokine receptor 4 (CXCR4) and carnosine synthase 1 (CARNS1) in triple negative breast cancer (TNBC) tissues and their relationship with lymph node metastasis. **Methods** Tissue samples of TNBC and paracancerous tissue samples (2 cm away from the lesion) were collected from 90 female TNBC patients who underwent surgery in this hospital from April 2022 to March 2024. The expression of MMP-2, CXCR4 and CARNS1 in 90 cases of TNBC tissues and paracancerous tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of MMP-2, CXCR4 and CARNS1 in TNBC tissues with lymph node metastasis was investigated. The clinical data of the patients were collected. The multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting lymph node metastasis in TNBC. **Results** Compared with paracancerous tissues, the positive expression rates of MMP-2 and CXCR4 in TNBC tissues were significantly increased ($P < 0.05$), while the positive expression rate of CARNS1 was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with TNBC patients without lymph node metastasis, the positive expression rates of MMP-2 and CXCR4 in cancer tissues and the proportion of cancer thrombus in the vascular vessels in the TNBC patients with lymph node metastasis all were increased ($P < 0.05$), while the positive expression rate of CARNS1 was decreased ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the positive expression rates of MMP-2, CXCR4, and

* 基金项目:河北省保定市科技计划项目(2341ZF300)。

作者简介:吴瑞,女,主治医师,主要从事乳腺病理等方向研究。

CARNS1 in cancer tissues among TNBC patients with different ages, maximum tumor diameters, TNM stages, numbers of primary lesions, and histological grades ($P > 0.05$). Compared with TNBC patients without intravascular cancer thrombus, TNBC patients with intravascular cancer thrombus had higher positive expression rates of MMP-2 and CXCR4 in cancer tissues ($P < 0.05$), while the positive expression rate of CARNS1 was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of MMP-2 and CXCR4 in TNBC tissues are increased, while the positive expression rate of CARNS1 is decreased. The expression of the three is related to lymph node metastasis.

Key words: triple negative breast cancer; matrix metalloproteinase-2; chemokine receptor 4; carnosine synthase 1; lymph node metastasis

世界卫生组织国际癌症研究机构发布的数据显示,2020 年全球乳腺癌新发病例高达 226 万例,乳腺癌是全球女性癌症死亡的主要原因^[1]。三阴性乳腺癌(TNBC)是目前乳腺癌治疗中最棘手的一种病理类型,其中中青年患者正急速递增,并成为年轻女性中病死率增长最快的癌症。TNBC 转移性强、病死率高,且易复发,给广大女性患者的生命带来巨大威胁^[2]。寻找与 TNBC 转移相关的标志物具有重要意义。基质金属蛋白酶(MMP)-2 是 MMP 家族成员之一,在乳腺癌组织中高表达,参与肿瘤的发生、发展、转移过程,且与患者的预后转归密切相关^[3]。趋化因子受体 4(CXCR4)是趋化因子基质细胞衍生因子-12(CXCL12)的特异受体,在乳腺癌组织中呈高表达, CXCR4 与肿瘤体积、淋巴结转移情况、腋窝淋巴结性质、临床分期、术后复发都存在相关性^[4]。肌肽合酶 1(CARNS1)是一个重要的 ATP 酶,它能催化肌肽的合成,在肿瘤中发挥抗增殖活性,乳腺癌组织中 CARNS1 的表达明显下调,其可能是乳腺癌患者预后的独立影响因素^[5]。然而, MMP-2、CXCR4、CARNS1 三者对 TNBC 的影响仍未知,基于此,本研究将探索三者在 TNBC 组织中的表达及与淋巴结转移的关系,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 TNBC 组织标本及癌旁组织(距离病灶 2 cm)来自 2022 年 4 月至 2024 年 3 月在本院手术治疗的 90 例女性 TNBC 患者。纳入标准:(1)符合乳腺癌诊断标准,且经病理学诊断符合 TNBC^[6];(2)患者年龄 ≥ 18 岁;(3)术前未进行过放疗、化疗、内分泌治疗等肿瘤专科治疗;(4)病理标本保存完好;(5)患者临床资料完整。排除标准:(1)患有精神类疾病;(2)研究过程中退出;(3)合并其他恶性肿瘤。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2022-01-K0021)。所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测 MMP-2、CXCR4、CARNS1 的表达 将所有标本制作成蜡块并切至 5 μm 薄片,脱蜡、水化,

清洗 3 次;在切片上滴加抗原修复液(上海碧云天生物技术有限公司,货号:P0081),煮沸 3 次,再次清洗切片;滴加封闭液孵育 20 min,清洗;分别滴加一抗 MMP-2(英国 Abcam 公司,货号:ab92536)、CXCR4(英国 Abcam 公司,货号:ab181020)、CARNS1(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:25725-1-AP)工作液,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,清洗抗体;滴加二抗工作液,室温下反应 1 h,清洗;最后加入辣根过氧化物酶 DAB(上海碧云天生物技术有限公司,货号:P0202)显色,显微镜下观察 MMP-2、CXCR4、CARNS1 的表达,根据阳性染色细胞比例和显色强度,进行半定量分析,最终评分 < 3 分为阴性表达, ≥ 3 分为阳性表达^[7]。

1.2.2 资料收集 收集 TNBC 患者的临床资料,包括年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、原发病灶数量、组织学分级、淋巴结转移、脉管内癌栓情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理和分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 TNBC 淋巴结转移的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNBC 组织和癌旁组织 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达情况比较 与癌旁组织比较, TNBC 组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率均明显升高 ($P < 0.05$), CARNS1 阳性表达率降低 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 1~3。

表 1 TNBC 组织和癌旁组织 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达情况比较 [$n(\%)$]

组织	<i>n</i>	MMP-2 阳性	CXCR4 阳性	CARNS1 阳性
癌旁组织	90	14(15.56)	6(6.67)	56(62.22)
癌组织	90	60(66.67)	64(71.11)	22(24.44)
χ^2		48.557	78.638	26.154
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 有、无淋巴结转移的 TNBC 患者一般资料及癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达情况比较 TNBC 患者中有淋巴结转移 55 例,无淋巴结转

移 35 例。与无淋巴结转移的 TNBC 患者相比,有淋巴结转移的患者癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率及脉管内癌栓比例均升高($P<0.05$),CARNS1 阳性表达率下降($P<0.05$),其余资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

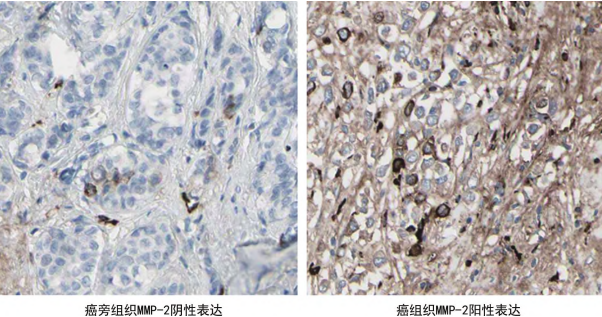


图 1 MMP-2 在 TNBC 组织和癌旁组织中的表达(免疫组织化学染色,400×)

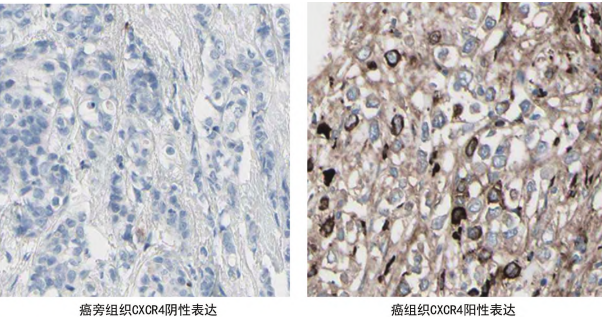


图 2 CXCR4 在 TNBC 组织和癌旁组织中的表达(免疫组织化学染色,400×)

2.3 不同临床病理特征的 TNBC 患者癌组织中

MMP-2、CXCR4、CARNS1 表达情况比较 不同年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、原发病灶数量、组织学分级的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与未发生脉管内癌栓的 TNBC 患者相比,发生脉管内癌栓的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率升高($P<0.05$),CARNS1 阳性表达率下降($P<0.05$)。见表 3。

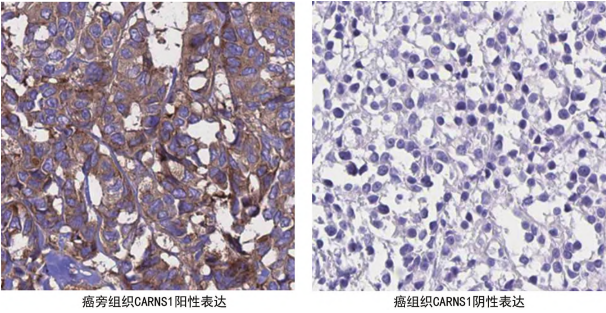


图 3 CARNS1 在 TNBC 组织和癌旁组织中的表达(免疫组织化学染色,400×)

2.4 多因素 Logistic 回归分析 TNBC 淋巴结转移的影响因素 以 TNBC 是否发生淋巴结转移(是=1,否=0)为因变量,将 MMP-2、CXCR4、CARNS1 及脉管内癌栓为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达是 TNBC 淋巴结转移的危险因素($P<0.05$),癌组织中 CARNS1 阳性表达是 TNBC 淋巴结转移的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 有、无淋巴结转移的 TNBC 患者一般资料及癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 阳性表达情况比较[n(%)]

项目	n	MMP-2 阳性	CXCR4 阳性	CARNS1 阳性	年龄≥50 岁	肿瘤最大径 ≥5 cm	TNM 分期 Ⅲ期+Ⅳ期	组织学 分级 3 级	原发病灶 多发	脉管内癌栓
无淋巴结转移	35	11(31.43)	19(54.29)	17(48.57)	12(34.29)	11(34.43)	10(28.57)	9(25.71)	8(22.86)	6(17.14)
有淋巴结转移	55	49(89.09)	45(81.82)	5(9.09)	20(36.36)	19(34.55)	14(25.45)	13(23.64)	20(36.36)	36(65.45)
χ^2		32.003	7.892	18.051	0.040	0.094	0.106	0.050	1.821	20.058
P		<0.001	0.005	<0.001	0.841	0.760	0.744	0.823	0.177	<0.001

表 3 不同临床病理特征的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 表达情况比较[n(%)]

项目	n	MMP-2				CXCR4				CARNS1			
		阴性 (n=30)	阳性 (n=60)	χ^2/Z	P	阴性 (n=26)	阳性 (n=64)	χ^2/Z	P	阴性 (n=68)	阳性 (n=22)	χ^2/Z	P
年龄				0.097	0.755			2.485	0.115			3.836	0.051
<50 岁	58	20(66.67)	38(63.33)			20(76.92)	38(59.38)			40(58.82)	18(81.82)		
≥50 岁	32	10(33.33)	22(36.67)			6(23.08)	26(40.62)			28(41.18)	4(18.18)		
肿瘤最大径				0.900	0.343			0.433	0.511			0.481	0.488
<5 cm	60	22(73.33)	38(63.33)			16(61.54)	44(68.75)			44(64.71)	16(72.73)		
≥5 cm	30	8(26.67)	22(36.67)			10(38.46)	20(31.25)			24(35.29)	6(27.27)		

续表 3 不同临床病理特征的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4、CARNS1 表达情况比较[n(%)]

项目	n	MMP-2				CXCR4				CARNS1			
		阴性 (n=30)	阳性 (n=60)	χ^2/Z	P	阴性 (n=26)	阳性 (n=64)	χ^2/Z	P	阴性 (n=68)	阳性 (n=22)	χ^2/Z	P
脉管内癌栓				12.857	<0.001			22.315	<0.001			9.492	0.002
是	42	6(20.00)	36(60.00)			2(7.69)	40(62.50)			38(55.88)	4(18.18)		
否	48	24(80.00)	24(40.00)			24(92.31)	24(37.50)			30(44.12)	18(81.82)		
TNM 分期				1.023	0.312			0.241	0.624			2.528	0.112
I 期+II 期	66	24(80.00)	42(70.00)			20(76.92)	46(71.88)			47(69.12)	19(86.36)		
III 期+IV 期	24	6(20.00)	18(30.00)			6(23.08)	18(28.12)			21(30.88)	3(13.64)		
原发病灶数量				1.659	0.198			0.922	0.337			0.200	0.655
单发	62	18(60.00)	44(73.33)			16(61.54)	46(71.88)			46(67.65)	16(72.73)		
多发	28	12(40.00)	16(26.67)			10(38.46)	18(28.12)			22(32.35)	6(27.27)		
组织学分级				0.498	0.780			1.880	0.391			0.630	0.730
1 级	22	6(20.00)	16(26.67)			8(30.77)	14(21.88)			16(23.53)	6(27.27)		
2 级	46	16(53.33)	30(50.00)			14(53.85)	32(50.00)			34(50.00)	12(54.55)		
3 级	22	8(26.67)	14(23.33)			4(15.38)	18(28.12)			18(26.47)	4(18.18)		

表 4 多因素 Logistic 回归分析 TNBC 淋巴结转移的影响因素

自变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
MMP-2	阳性表达=1,阴性表达=0	0.711	0.281	6.402	2.036	1.174~3.532	0.011
CXCR4	阳性表达=1,阴性表达=0	0.749	0.243	9.502	2.115	1.314~3.405	0.002
CARNS1	阳性表达=1,阴性表达=0	-0.358	0.145	6.099	0.863	0.526~0.929	0.014
脉管内癌栓	是=1,否=0	0.225	0.286	0.618	1.252	0.715~2.193	0.432

3 讨 论

TNBC 约占乳腺癌的 15%，通常为高级别浸润性导管癌，特点是具有侵袭性的临床表型，TNBC 患者约 25% 会复发并远处转移，晚期或 IV 期患者的总生存期在 12 个月左右，且除手术切除局部肿瘤及化疗外，没有其他更好的治疗选择^[8-9]，寻找标志物对于早期识别疾病风险、给予尽早治疗具有重要意义。

MMP 是参与多种细胞过程的关键酶，主要负责降解细胞外基质 (ECM) 以及细胞迁移，近年来，越来越多的研究开始关注 MMP-2 的亚细胞定位及其在细胞内的新作用。MMP-2 定位于小泡、细胞骨架、线粒体、细胞核和核仁，参与收缩功能、钙调节、基因表达和核糖体 RNA 转录，其可能参与癌症表观遗传学和肿瘤细胞的迁移、侵袭^[10-11]。光镜检查显示，乳腺癌组织中 MMP-2 阳性表达的细胞多于乳腺纤维腺瘤^[12]；通过敲除 TNBC 模型小鼠中 CDK6 因子，显著抑制了 MMP-2 的表达和肺转移，改善了癌症纤维化微环境^[13]；使用 MMP-2 敏感抑制剂可以通过抑制血管生成拟态而减少 TNBC 细胞的侵袭和迁移^[14]。本研究也发现 TNBC 组织中 MMP-2 阳性表达率升高，且在 TNBC 淋巴结转移患者癌组织中 MMP-2 阳性

表达率更高，说明 MMP-2 的高表达可能通过控制细胞代谢，促进了癌症纤维化微环境和肿瘤细胞迁移，加速肿瘤侵袭和病情发展。

CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体，基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 是其配体之一。由血小板分泌的 SDF-1 通过激活 CXCR4 刺激癌组织血管生成，外渗的 CXCR4 进入肿瘤微环境也会导致癌细胞转移^[15]。临床研究发现，上调 CXCR4 的转录可以加速乳腺癌的上皮-间充质转化^[16]。流式细胞术和大量 RNA 测序数据表明，与 TNBC 衍生的癌症相关成纤维细胞通过 SDF-1/CXCR4 轴抑制 T 细胞活化和增殖，进而支持免疫抑制微环境^[17]。通过抑制 CXCR4 的表达能够发挥抗 TNBC 细胞迁移和侵袭的作用，抑制肿瘤生长^[18]。本研究发现，TNBC 癌组织中 CXCR4 阳性表达率升高，且 TNBC 淋巴结转移患者癌组织中 CXCR4 阳性表达率更高，提示 CXCR4 阳性表达上调能提高转录效能，这可能是通过激活 SDF-1/CXCR4 轴加速乳腺癌的上皮-间充质转化和癌细胞发生转移，从而导致疾病的恶化。

CARNS1 是一种肌肽合成酶，在快速收缩的骨骼肌纤维和脑少突胶质细胞中优先表达。CARNS1 可

以产生含组氨酸二肽(HCDs),HCDs 作为一种多效性稳态分子,具有强大的抗氧化和羰基猝灭特性,与各种炎症、代谢和神经疾病以及运动表现有关^[19-20]。CARNS1 在癌症中的研究较少,最近的 TCGA 数据分析表明,CARNS1 是肿瘤浸润性浆细胞的相关基因之一,与肺腺癌的预后和治疗效果有关,为创新免疫治疗提供了新的见解^[21]。本研究在 TNBC 组织中发现 CARNS1 阳性表达率下降,且 TNBC 淋巴结转移患者癌组织中 CARNS1 阳性表达率更低,提示 CARNS1 阳性表达下调可能是 TNBC 细胞恶性进展的一个促进因素并降低治疗效果。脉管出现癌栓是反映肿瘤预后不良的指标,说明肿瘤细胞随血流附在血管壁上,脉管内出现癌栓的患者远处转移风险大大增加,是肿瘤复发的高危因素。本研究发现,发生脉管内癌栓的 TNBC 患者癌组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率较未发生脉管内癌栓者升高,CARNS1 阳性表达率下降,再次说明三者的异常表达与肿瘤进展关系密切,也关系患者预后。此外,多因素 Logistic 回归分析发现,癌组织 MMP-2、CXCR4 阳性表达是 TNBC 淋巴结转移的危险因素,CARNS1 阳性表达是 TNBC 淋巴结转移的保护因素,提示在 TNBC 患者的治疗和护理过程中,要特别留意 MMP-2、CXCR4 和 CARNS1 三者表达的变化,必要时调整治疗方案,谨防淋巴结转移的发生,抑制癌细胞的恶性进展,改善患者预后。

综上所述,TNBC 组织中 MMP-2、CXCR4 阳性表达率升高,CARNS1 阳性表达率下降,三者的表达均与淋巴结转移有关。然而,本研究还存在不足,纳入受试者的数量偏少,这可能会使数据分析产生一定程度的偏倚,后续需要进一步优化研究方案。

参考文献

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1130):20211033.
- [2] DERAKHSHAN F, REIS-FILHO J S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17(1):181-204.
- [3] 王卫丽,刘淑芳. 乳腺癌组织中基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-2 表达与临床病理特征及预后转归的关系分析[J]. 大医生, 2023, 8(15):4-7.
- [4] 宋天豹,秦铁城,张克钊,等. 乳腺癌原发肿瘤组织 HES1、Her2、CXCR4 及 Survivin 的表达及与术后复发、生存的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24(5):530-535.
- [5] ZHANG L, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Combining bioinformatics analysis and experiments to explore CARNS1 as a prognostic biomarker for breast cancer[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(2):e1586.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12):1092-1186.
- [7] 邸静,王力. 免疫组织化学检测 p63、 α -SMA 对乳腺癌的临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(10):1369-1372.
- [8] OREILLY D, SENDI M A, KELLY C M. Overview of recent advances in metastatic triple negative breast cancer[J]. World J Clin Oncol, 2021, 12(3):164-182.
- [9] VALENCIA G A, RIOJA P, MORANTE Z, et al. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: a literature review and new advances[J]. World J Clin Oncol, 2022, 13(3):219-236.
- [10] MAYBEE D V, INK N L, ALI M A M. Novel roles of MT1-MMP and MMP-2: beyond the extracellular milieu[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):9513.
- [11] ZHANG X, LIU S S, MA J, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in cancer pathophysiology: mechanisms of action and clinical implications[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248:154633.
- [12] MARTINS L M, DE MELO ESCORCIO DOURADO C S, CAMPOS-VERDES L M, et al. Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 in breast cancer and breast fibroadenoma: a randomized, double-blind study[J]. Oncotarget, 2019, 10(64):6879-6884.
- [13] LUO C W, HOU M F, HUANG C W, et al. The CDK6-c-Jun-Sp1-MMP-2 axis as a biomarker and therapeutic target for triple-negative breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(12):4325-4341.
- [14] LIU Y, TANG R, CAO Y, et al. LIFU/MMP-2 dual-responsive release of repurposed drug disulfiram from nanodroplets for inhibiting vasculogenic mimicry and lung metastasis in triple-negative breast cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1):209.
- [15] ALSAYED R K M E, KHAN A Q, AHMAD F, et al. Epigenetic regulation of CXCR4 signaling in cancer pathogenesis and progression[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(2):697-708.
- [16] LIU P, WANG Z, OU X, et al. The FUS/circEZH2/KLF5/feedback loop contributes to CXCR4-induced liver metastasis of breast cancer by enhancing epithelial-mesenchymal transition[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):198.
- [17] TIMPERI E, GUEGUEN P, MOLGORA M, et al. Lipid-associated macrophages are induced by cancer-associated fibroblasts and mediate immune suppression in breast cancer[J]. Cancer Res, 2022, 82(18):3291-3306.
- [18] WANG Y, ZHAO L, HAN X, et al. Saikosaponin a inhibits triple-negative breast cancer growth and metastasis through downregulation of CXCR4[J]. Front Oncol, 2020, 9:1487.

(下转第 1193 页)

- 2015-2036.
- [5] MOHEBBI R, SHOJAA M, KOHL M, et al. Exercise training and bone mineral density in postmenopausal women: an updated systematic review and meta-analysis of intervention studies with emphasis on potential moderators[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(7): 1145-1178.
- [6] SILVA B C, MADEIRA M, D'ALVA C B, et al. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(5): 591-603.
- [7] REN L J, ZHU X H, TAN J T, et al. miR-210 improves postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats through activating VEGF/Notch signaling pathway[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 393.
- [8] 刘超, 王文静. 基于 PI3K/Akt 通路下调 Smad7 对去势骨质疏松大鼠的干预效果[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(24): 5755-5758.
- [9] DAI Z C, CHEN Y N, HE E J, et al. Interleukin-19 promotes bone resorption by suppressing osteoprotegerin expression in BMSCs in a lipopolysaccharide-induced bone loss mouse model[J]. *Bone Joint Res*, 2023, 12(11): 691-701.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4): 304-315.
- [11] QASEEM A, HICKS L A, ETXEANDIA-IKOBALTZETA I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(2): 224-238.
- [12] AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in People with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network Meta-analysis for the American college of physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(2): 182-195.
- [13] HU L, CHENG Z, WU L, et al. Histone methyltransferase SETDB1 promotes osteogenic differentiation in osteoporosis by activating OTX2-mediated BMP-Smad and Wnt/ β -catenin pathways [J]. *Hum Cell*, 2023, 36(4): 1373-1388.
- [14] 张峥, 崔泳, 王翀, 等. lncRNA HOTAIR/miR-17-5p/Smad7 通路调控激素性股骨头坏死的机制研究[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(2): 57-64.
- [15] 何至, 颜端国, 严林. 绝经后骨质疏松症患者血清 miR-21 和 Smad7 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2022, 62(1): 67-69.
- [16] LI B, WANG J, XU F, et al. LncRNA RAD51-AS1 regulates human bone marrow mesenchymal stem cells via interaction with YBX1 to ameliorate osteoporosis[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(1): 170-187.
- [17] LIU H, RU N Y, CAI Y, et al. The OPG/RANKL/RANK system modulates calcification of common carotid artery in simulated microgravity rats by regulating NF- κ B pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(4): 324-333.
- [18] DUTKA M, BOBINSKI R, WOJAKOWSKI W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1395-1411.
- [19] 韩苗苗, 申丽娜, 马胜南, 等. 不同程度老年骨质疏松患者血清 BALP、OPG/PYR 比值变化及其与骨密度、骨折发生的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(5): 975-978.
- [20] MA Y G, SHI X N, ZHAO H Y, et al. Potential mechanisms of osteoprotegerin-induced damage to osteoclast adhesion structures via P2X7R-mediated MAPK signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(5): 59.
- [21] 薛国丽, 李园, 薛乔, 等. 围绝经期女性外周血 OSTF1、OPG/RANKL 对骨质疏松症的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(7): 948-953.
- [22] KOTTARAS S, STOIKOS J, MCKINLAY B J, et al. Bone turnover markers and osteokines in adolescent female athletes of high-and low-impact sports compared with nonathletic Controls[J]. *Pediatr Exerc Sci*, 2022, 35(1): 41-47.
- [23] 谭波, 胡豇, 卢冰, 等. 骨质疏松症患者血清 H₂S 的变化及临床意义[J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 832-835.

(收稿日期: 2024-07-02 修回日期: 2025-02-24)

(上接第 1188 页)

- [19] VAN DER STEDE T, SPAAS J, DE JAGER S, et al. Extensive profiling of histidine-containing dipeptides reveals species- and tissue-specific distribution and metabolism in mice, rats, and humans[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023, 239(1): e14020.
- [20] YU X, CHEN Y, HE L, et al. Transcriptome and metabolome analyses reveal the interweaving of immune response and metabolic regulation in pelvic organ prolapse [J]. *Int Urogynecol J*, 2023, 34(7): 1395-1403.
- [21] SHU L, TANG J, LIU S, et al. Plasma cell signatures predict prognosis and treatment efficacy for lung adenocarcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 47(2): 555-571.

(收稿日期: 2024-09-05 修回日期: 2025-03-10)