

PLAU与MMP1在头颈鳞状细胞癌中的表达及临床预后意义

马俊杰¹, 安韶光¹, 陆进^{2,3}, 张浩轩^{2,3}

(1. 蚌埠医学院2020级临床医学专业; 2. 蚌埠医学院人体解剖学教研室;
3. 数字医学与智慧健康安徽省重点实验室, 安徽 蚌埠 233030)

摘要:目的: 基于生物信息学方法分析头颈鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)关键基因PLAU与MMP1及其临床预后意义。方法: 首先, 通过基因表达总库(Gene Expression Omnibus, GEO)的GEO2R筛选4组HNSCC基因芯片数据的差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs), 并利用Metascape数据库对DEGs进行基因本体论(Gene Ontology, GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome, KEGG)通路富集分析; 其次, 采用String数据库和Cytoscape软件CytoHubba插件的MCC算法进行蛋白互作网络(Protein-protein interaction, PPI)分析和HUB基因筛选; 再次, 利用GEPIA数据库分析前10个HUB基因表达量与HNSCC患者预后和临床分期关系; 最后, 利用TIMER、GEPIA和TISIDB数据库分析关键基因与免疫细胞浸润水平的关系以及临床生信之家分析关键基因与通路关系。结果: 筛选出24个DEGs, 其GO功能主要富集在细胞间黏附和血管发育等过程, KEGG主要富集在松弛素信号通路和蛋白质消化吸收等通路; 前10个HUB基因仅PLAU和MMP1与HNSCC患者预后显著相关, 且在HNSCC中高表达, 并与B细胞和CD8⁺T细胞浸润水平呈负相关, 但仅B细胞浸润水平与HNSCC患者生存预后显著相关; B细胞的浸润水平分别与PLAU和MMP1基因的高倍扩增和臂水平缺失的拷贝数改变有关; PLAU和MMP1主要与EMT标记基因和ECM相关基因等通路相关。结论: PLAU和MMP1可作为HNSCC关键基因, 有望成为HNSCC靶向治疗位点。

关键词: 头颈鳞状细胞癌; PLAU; MMP1; 免疫细胞浸润; B细胞

中图分类号: R739.91 文献标志码: A 文章编号: 1001-5779(2023)01-0017-10

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2023.01.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The expression of PLAU and MMP1 in head and neck squamous cell carcinoma and its clinical prognostic significance

MA Jun-jie¹, AN Shao-guang¹, LU Jin^{2,3}, ZHANG Hao-xuan^{2,3}

(1. Clinical Medical School, Bengbu Medical College; 2. Department of Human Anatomy, Bengbu Medical College;
3. Anhui Key Laboratory of Computational Medicine and Intelligent Health, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030)

Abstract: **Objective:** To analyze PLAU and MMP1 genes and their clinical prognostic significance in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) based on bioinformatics. **Methods:** Firstly, the differentially expressed genes (DEGs) of the four groups of HNSCC gene chip data were analyzed by GEO2R of the gene expression omnibus (GEO), and the gene ontology (GO) functional annotation and kyoto encyclopedia of gene and genome (KEGG) pathway enrichment analysis of DEGs were performed by Metascape database. Secondly, protein-protein interaction (PPI) analysis and HUB genes screening were performed using the String database and MCC algorithm of Cytoscape software CytoHubba plug-in. Furthermore, the GEPIA database was used to analyze the relationship between the expression of the 10 HUB genes and the prognosis and clinical stage of HNSCC patients. Finally, TIMER, GEPIA, and TISIDB databases were used to analyze the relationship between key genes and immune cell infiltration levels and the assistant for clinical bioinformatics analysis of key genes and pathways. **Results:** Twenty-four DEGs were screened. GO function was mainly enriched in intercellular adhesion and vascular development, and KEGG was mainly enriched in relaxing signaling pathway and protein digestion

基金项目: 安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2020A0553); 2021年教育部产学合作协同育人项目(202101160001)

通信作者: 张浩轩, 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 鼻咽癌。E-mail: zhxww@foxmail.com

投稿网址: <http://gnyxyxb.gmu.cn>

— 17 —

and absorption pathway. In the first 10 HUB genes only *PLAU* and *MMP1* were significantly correlated with the prognosis of HNSCC patients, and they were highly expressed in HNSCC, and negatively correlated with B cells and CD8⁺ T cells infiltration levels, but only the infiltration level of B cells were significantly correlated with the prognosis of HNSCC patients; The infiltration level of B cells was related to the high amplification and arm-level deletion of copy number alteration of *PLAU* and *MMP1* genes, while *PLAU* was negatively correlated with the infiltration level of immune B cells and activated B cells, and *MMP1* was negatively correlated with the infiltration level of activated B cells. *PLAU* and *MMP1* are mainly related to EMT marker genes and ECM related genes. **Conclusion:** *PLAU* and *MMP1*, as key genes of HNSCC, are expected to be targeted therapeutic sites for HNSCC.

Key words: Head and neck squamous cell carcinoma; *PLAU*; *MMP1*; Immune cell infiltration; B cell

头颈鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是头颈部最常见癌症类型,占90%以上,主要为发生于口腔、鼻腔、咽和喉等部位的上皮恶性肿瘤^[1]。HNSCC为世界第六大常见癌症,全球发病率每年约60万例,死亡超30万例,5年生存率约50%,常见致病因素包括酒精、烟草和人类乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)等^[2]。目前,其治疗方案仍以手术辅助放疗为主,但由于头颈部解剖结构的复杂性、手术入路的困难及外貌功能的保留,使其临床治疗困难^[3]。因此,研究潜在的肿瘤免疫标志物有助于揭示HNSCC的生物学基础,提高临床治疗水平。

目前,基于基因芯片和高通量技术的发展,产生海量数据,并实现共享。因此,本研究在基因表达总库(Gene expression omnibus, GEO)中下载4组基因芯片数据集并进行分析,筛选出HNSCC与正常组织中差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs),从中找出可以作为HNSCC的潜在生物标志物,为揭示HNSCC的发生机制及临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 研究分析的HNSCC芯片数据来源于GEO数据库,共有GSE23036(肿瘤样本63例,非肿瘤样本5例)、GSE6631(肿瘤样本和非肿瘤样本各22例)、GSE83519(肿瘤样本和非肿瘤样本各22例)、GSE107591(肿瘤样本24例,非肿瘤样本23例)4组数据集。

1.2 方法

1.2.1 数据和差异基因分析 利用GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)在线工具GEO2R分析4组HNSCC数据集,并筛选DEGs和韦恩图绘制。条件设置为 $P < 0.01$ 且 $|\log_2FC| \geq 1$ 。

1.2.2 GO功能注释和KEGG通路富集 利用

Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)数据库对DEGs进行基因本体论(Gene ontology, GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of gene and genome, KEGG)通路富集分析,条件设定 $P < 0.01$ 。

1.2.3 蛋白互作网络分析和HUB基因筛选 利用String(<https://string-db.org/>)数据库对24个DEGs进行蛋白互作网络(Protein-protein interaction, PPI)分析,再用Cytoscape软件CytoHubba插件的MCC算法,获取链接度最高的前10个HUB基因。

1.2.4 确定关键基因 利用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn>)数据库分析10个HUB基因的表达量与患者总体生存(Overall survival, OS)之间的关系(基因表达量的高低根据表达量的中位值进行划分),将有显著统计学意义的基因作为关键基因。

1.2.5 关键基因的分析

1.2.5.1 关键基因在HNSCC中分析 通过GEPIA数据库对筛选出的关键基因在HNSCC样本中进行相关性分析,并分析关键基因在HNSCC和正常组织中的差异表达及关键基因的表达量与患者临床分期的关系。

1.2.5.2 关键基因与免疫细胞分析 利用TIMER(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)在线工具分析关键基因在HNSCC中与各免疫细胞浸润水平关系及免疫细胞浸润水平与HNSCC患者OS之间关系,同时通过GEPIA2021数据库的EPIC算法进行验证B细胞浸润水平与患者OS的关系(免疫细胞浸润水平的高低通过中位值进行划分)。再利用TIMER分析关键基因拷贝数改变与免疫细胞浸润的关系;利用TISIDB(<http://cis.hku.hk/TISIDB/>)对关键基因和免疫细胞在HNSCC中相关性进行分析,并进一步分析关键基因表达量与活化B细胞、免疫B细胞和记忆B细胞浸润丰度的相关性。

1.2.5.3 关键基因与通路相关性 利用临床生信

之家(www. acbi. com)通过单样本基因集富集分析(Single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)计算TCGA-HNSCC样本在各通路的富集分数,得到样本和通路之间的联系,再通过计算*PLAU*与*MMP1*基因的表达与通路得分的相关性,获得基因与通路关系。

1.3 统计学方法 组间分析采用 *t* 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 对数秩检验,关键基因之间的相关性分析采用 Pearson 线性相关,基因表达与免疫细胞浸润以及通路之间的相关性采用 Spearman 相关

性计算, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 差异基因 通过 GEO2R 分析 4 组 HNSCC 数据集后得到 4 组基因火山图,其中 GSE23036 数据集筛选出 822 个 DEGs, GSE6631 数据集筛选出 173 个 DEGs, GSE83519 数据集筛选出 1 911 个 DEGs, GSE107591 数据集筛选出 504 个 DEGs(图 1A)。将 4 组 DEGs 进行韦恩图绘制,共得到 24 个 DEGs(图 1B)。

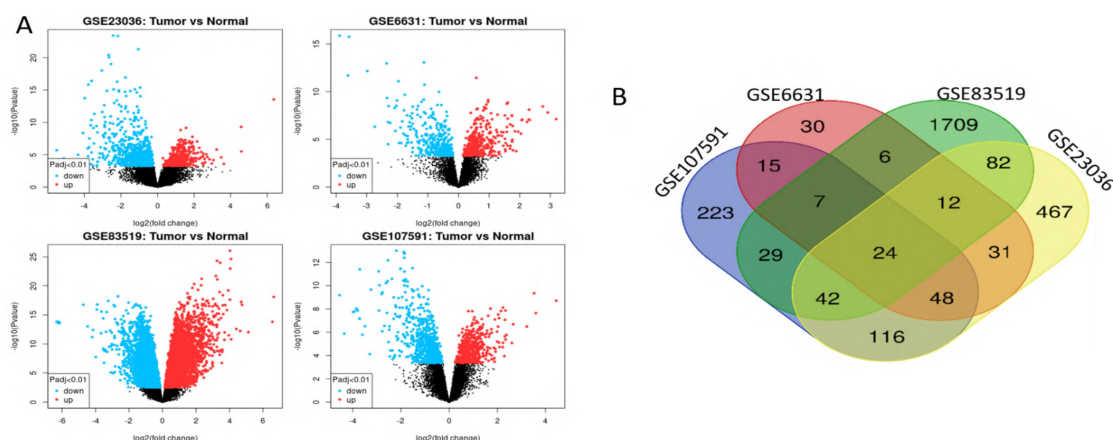


图1 HNSCC 基因火山图及差异基因韦恩图

A:4组HNSCC数据集基因火山图;B:4组差异基因韦恩图。

2.2 GO 功能注释和 KEGG 通路富集 对 24 个 DEGs 进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,发现 DEGs 的生物学过程(Biological process, BP)主要富集在上皮细胞分化调控、细胞间黏附、细胞分化负调控、胶原代谢、细胞外基质分解、血管发育和免疫系统负调节等 65 个过程;细胞构成(Cellular component,

CC)主要集中在细胞外基质、带状胶原纤维和内质网内腔等 18 个部位;分子功能(Molecular function, MF)主要富集在内肽酶活性、胶原结合和信号受体调节活性等 14 个功能(图 2A)。KEGG 主要富集在松弛素信号通路、癌蛋白多糖、蛋白质消化吸收和糖尿病心肌病 4 条通路(图 2B)。

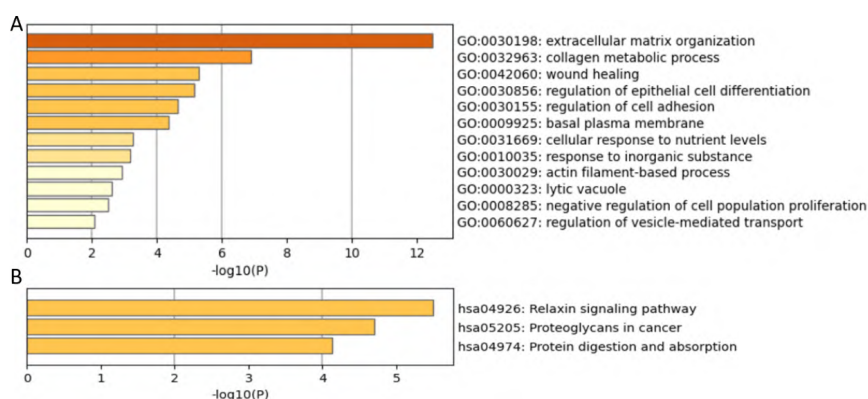


图2 差异基因功能注释

A:GO 功能注释;B:KEGG 富集分析。颜色代表 *P* 值大小,颜色越深 *P* 值越小。

2.3 蛋白互作网络和 HUB 基因的筛选 将得到的 24 个 DEGs 通过 String 数据库进行分析,删除 9 个不

相关节点后,得到 15 个节点和 30 条边的 PPI 网络(图 3A)。将 String 数据库分析得到的结果导入

投稿网址:<http://gnyxyxb.gmu.cn>

— 19 —

Cytoscape 软件,再利用 CytoHubba 插件的 MCC 算法进行 HUB 基因筛选,得到前 10 个链接度最高的 HUB 基因(图 3B)。

2.4 关键基因的确定 利用 GEPIA 数据库对筛选

得出的 10 个 HUB 基因进行 OS 分析,发现 10 个 HUB 基因中仅 *PLAU* 和 *MMP1* 基因的表达量与 HNSCC 患者 OS 有显著统计学意义,故本次研究的关键基因为 *PLAU* 和 *MMP1*(图 4)。

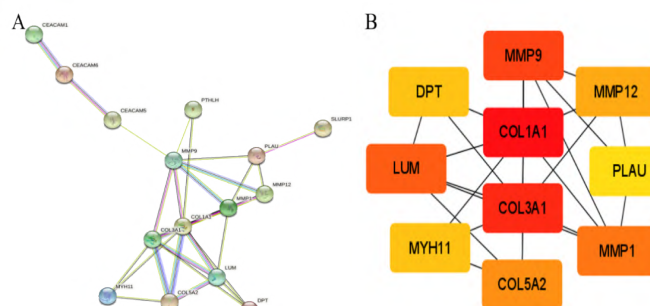


图 3 蛋白互作网络与 HUB 基因网络链接

A:关键基因的蛋白互作网络;B:HUB 基因网络链接。颜色代表相关度大小,颜色越深相关度越大。

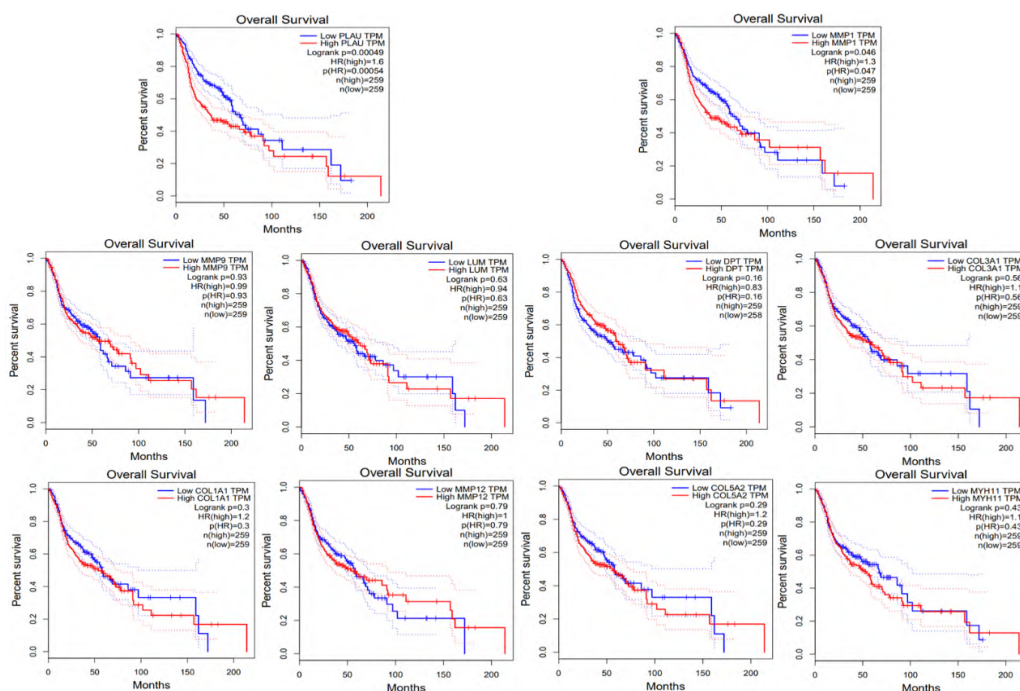


图 4 HUB 基因对 HNSCC 患者总体生存预后意义

2.5 关键基因在 HNSCC 中分析 GEPIA 分析结果显示, *PLAU* 基因与 *MMP1* 基因在 HNSCC 组织中显著共表达(图 5),且 *PLAU* 基因和 *MMP1* 基因均在 HNSCC 中表达上调(图 6A1、B1)。此外, *PLAU* 基因表达量随着患者临床分期增高而增加,而 *MMP1* 基因表达量与患者临床分期无显著相关性 ($P > 0.05$),但 *PLAU* 与 *MMP1* 基因表达量增高均与患者不良预后相关(图 6A2、A3、B2、B3)。

2.6 关键基因与免疫细胞关系 TIMER 分析结果显示, *PLAU* 基因的表达量与 B 细胞和 $CD8^+$ T 细胞在 HNSCC 组织中的浸润水平呈负相关,与 $CD4^+$ T 细胞、中性粒细胞的浸润水平呈正相关(图 7A),

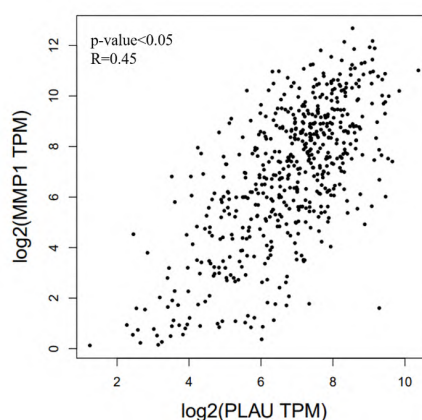


图 5 *PLAU* 与 *MMP1* 基因相关性

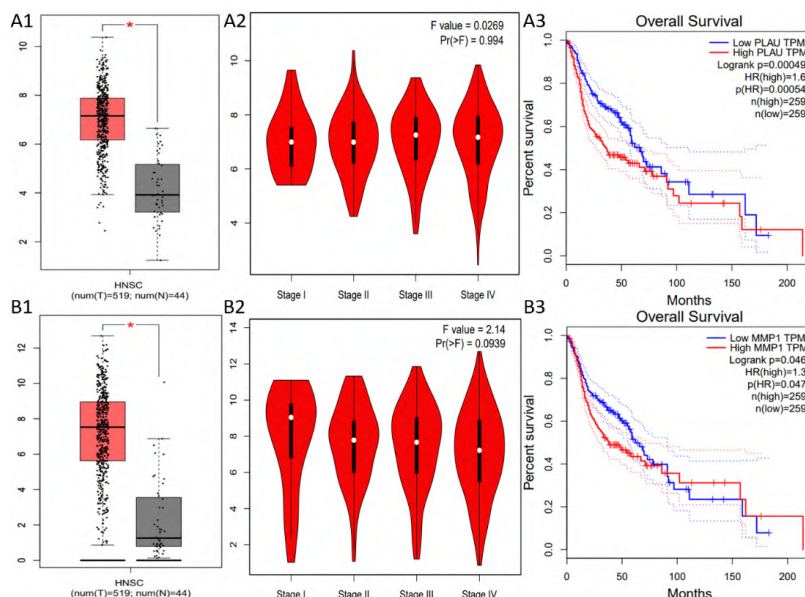


图6 关键基因表达量及与HNSCC分期相关性

A: *PLAU* 基因表达量、与HNSCC患者临床分期和预后的关系;

B: *MMP1* 基因表达量、与HNSCC患者临床分期和预后的关系。* $P < 0.05$ 。

MMP1 基因与B细胞和CD8⁺ T细胞的浸润水平呈负相关,与中性粒细胞浸润水平呈正相关(图7B)。B细胞在HNSCC组织中的低浸润水平不利于患者生存(图7C),且与GEPIA的分析结果一致(图8)。TIMER分析显示,各免疫细胞的浸润水平主要和*PLAU*和*MMP1*基因的臂水平增加和高倍扩增的拷

贝数改变有关(图9);在TISIDB中分析发现,*PLAU*基因与活化B细胞和免疫B细胞呈负相关,与记忆B细胞无显著相关性,而*MMP1*基因与活化B细胞呈负相关,与免疫B细胞和记忆B细胞相关性不明显(图10)。

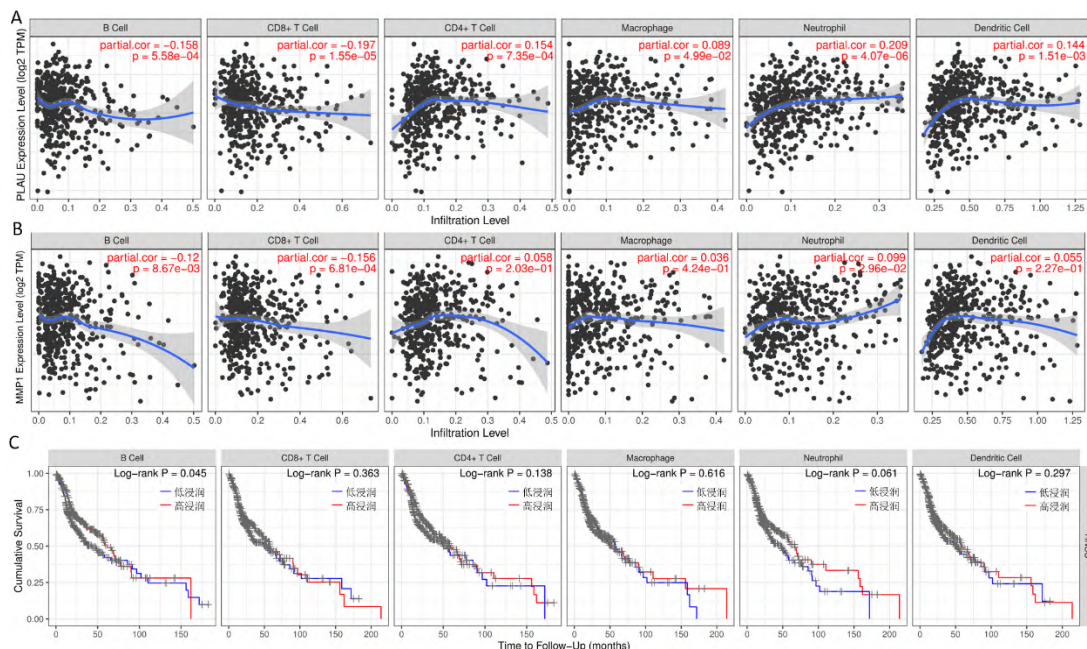


图7 关键基因表达量与免疫细胞浸润水平关系及免疫细胞浸润水平与患者OS关系

A: *PLAU* 基因的表达量与各免疫细胞浸润水平的关系; B: *MMP1* 基因表达量与各免疫细胞浸润水平的关系; C: 各免疫细胞浸润水平与患者OS的关系。

2.7 关键基因与通路的相关性 利用临床生信之家分析关键基因与各通路的相关性,并剔除无意义

的通路。结果显示,*PLAU* 基因与细胞对缺氧反应、EMT 标记基因、ECM 相关基因、血管生成、细胞凋

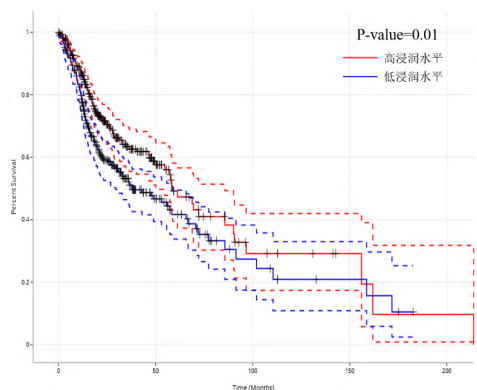


图8 B细胞浸润水平与患者OS关系

亡、炎症反应、P53信号通路、TGF- β 、IL-10抗炎信号通路、胶原蛋白形成、ECM降解、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)基因上调和DNA复制通路密切相关(图11);*MMP1*与细胞对缺氧反应、EMT标记基因、ECM相关基因、血管生成、细胞凋亡、炎症反应、P53信号通路、TGF- β 、IL-10抗炎信号通路、ROS基因上调、胶原蛋白形成和ECM降解、与肿瘤增殖、DNA损伤修复、G2M检查点、MYC靶基因和DNA复制等通路显著相关(图12)。

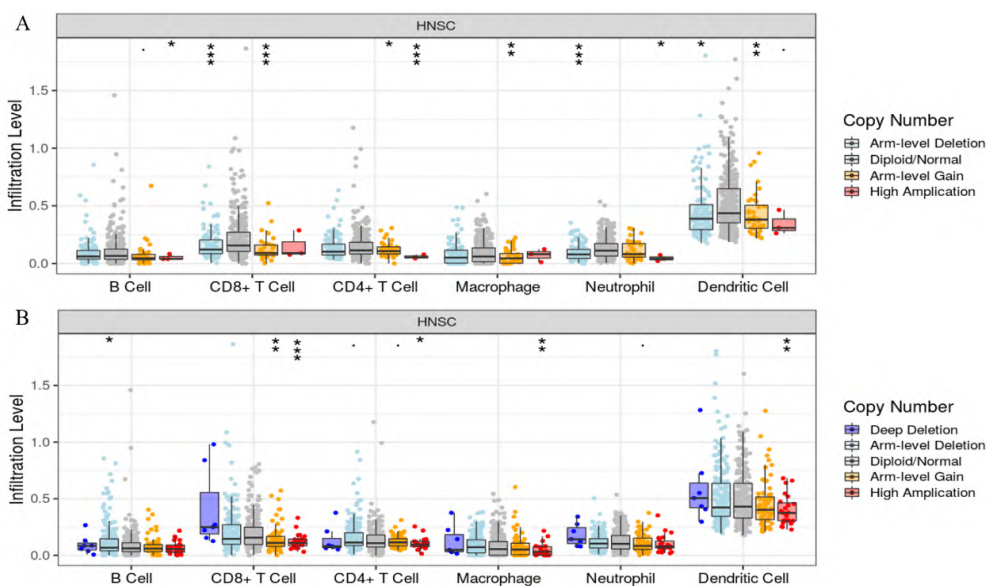


图9 关键基因的拷贝数改变与免疫细胞水平的关系

A: *PLAU* 基因拷贝数改变与免疫细胞浸润水平关系; B: *MMP1* 基因拷贝数改变与免疫细胞浸润水平关系。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

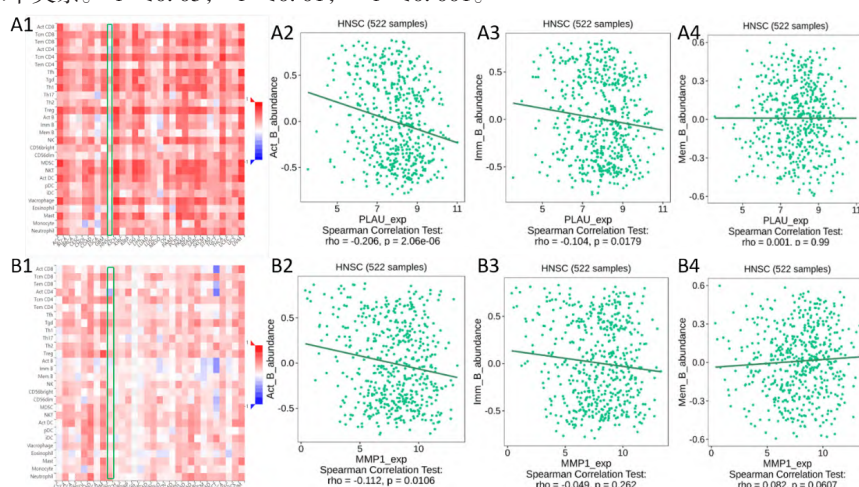


图10 关键基因表达与免疫细胞浸润丰度的相关性

A1: *PLAU* 基因表达与各种肿瘤浸润淋巴细胞丰度关系热图; A2-A4: *PLAU* 基因表达与活化B细胞、免疫B细胞和记忆B细胞在HNSCC中浸润丰度相关性。B1: *MMP1* 基因表达与各种肿瘤浸润淋巴细胞丰度关系热图; B2-B4: *MMP1* 基因表达与活化B细胞、免疫B细胞和记忆B细胞在HNSCC中浸润丰度相关性。

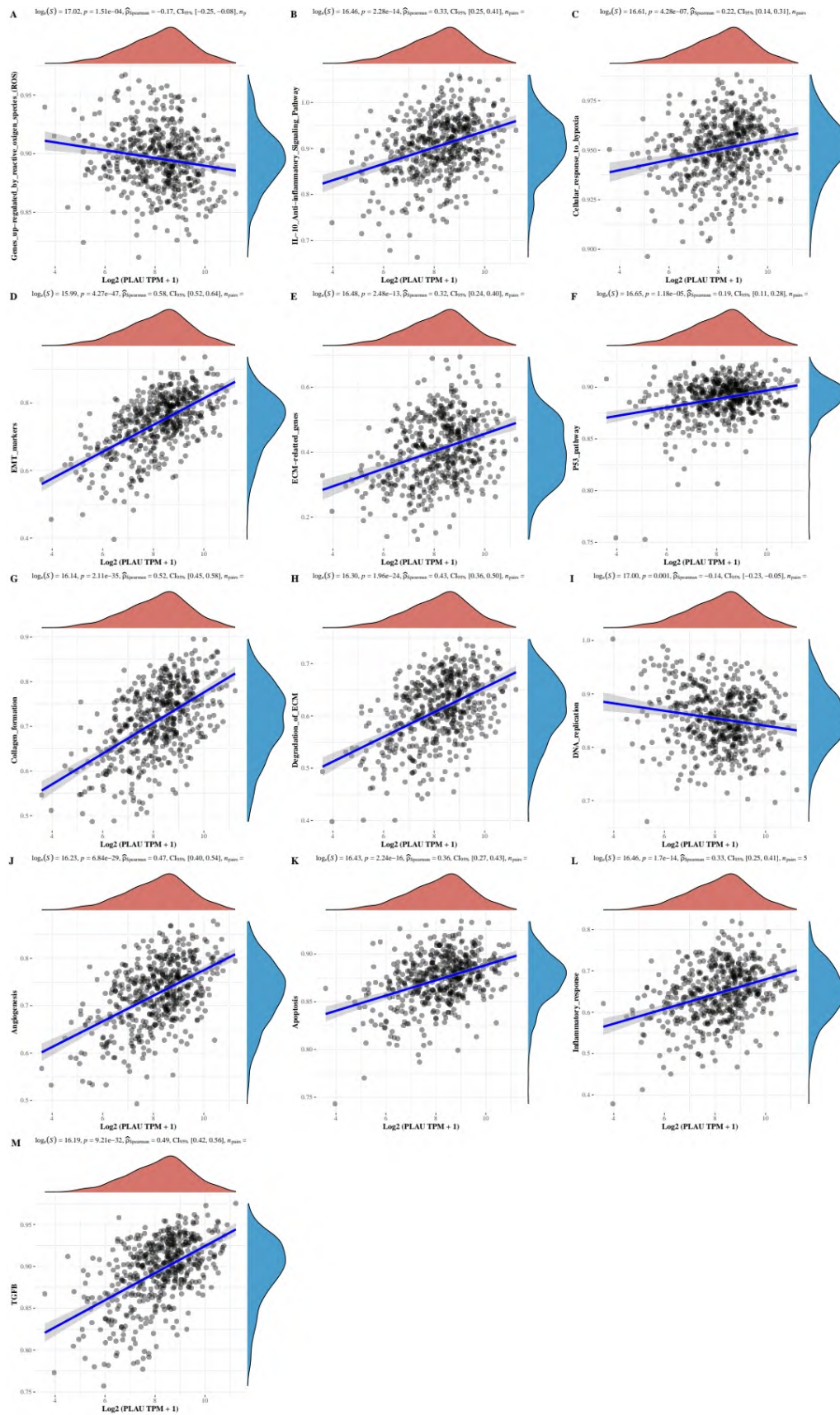


图 11 *PLAU* 基因与通路相关性

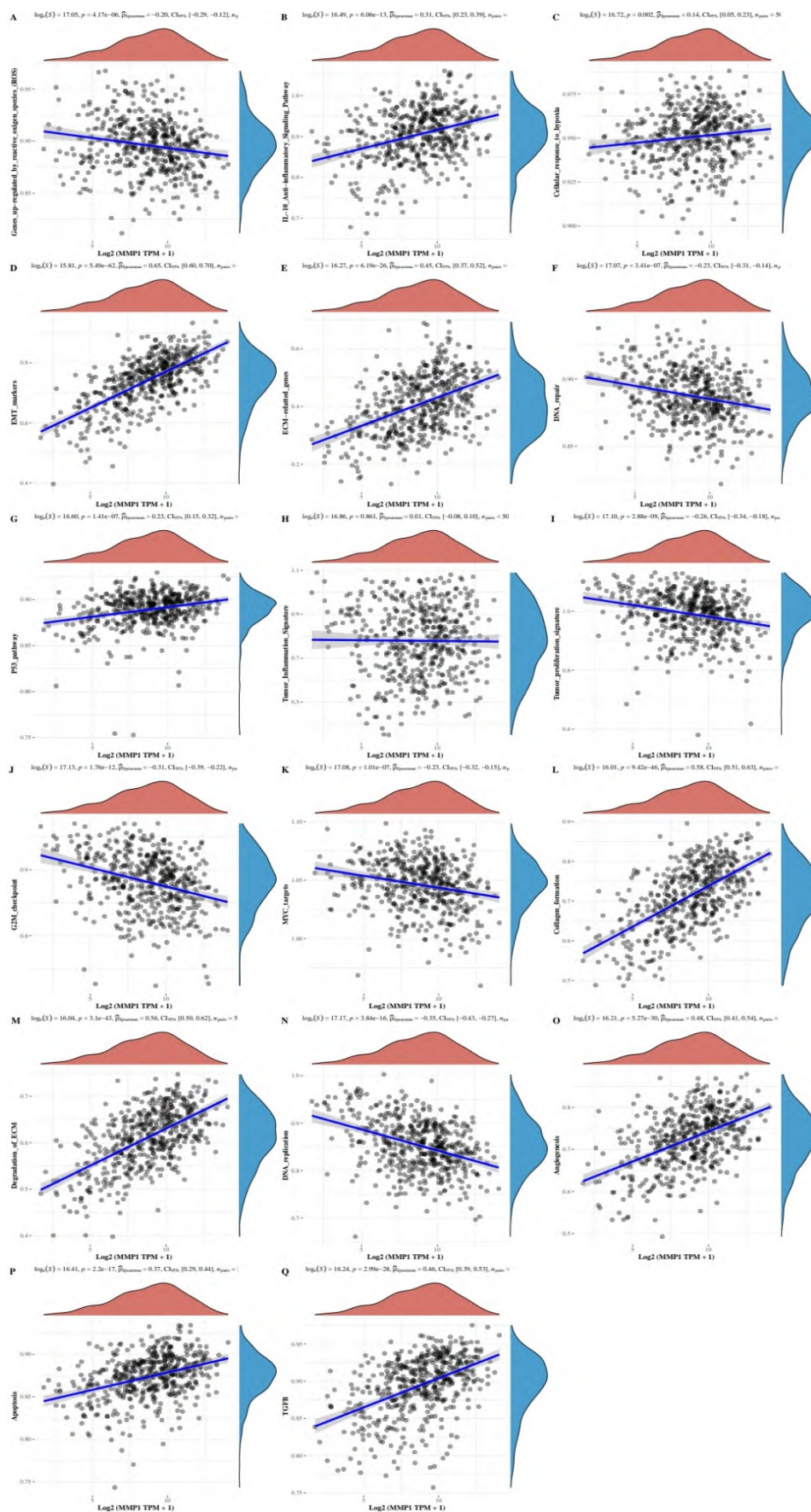


图 12 MMP1 基因与通路的相关性

3 讨论

HNSCC形成过程具有复杂的异质性,且受多因素影响,相关机制目前仍不明确^[4],导致临床诊断、治疗及预后困难,使患者生存率低下。目前,临床对于中晚期HNSCC治疗效果不佳,且术后复发或转移可达70%以上^[5],迫切需要一种更加有效的治疗手段。因此,对于HNSCC靶向治疗研究具有关键意义。本研究通过对HNSCC基因芯片进行分析,旨在寻找可靠的免疫标志物,为进一步了解HNSCC形成的相关分子机制及精准诊断和治疗提供依据。

本研究通过分析GEO数据库中的4组HNSCC生物芯片,获得了24个DEGs。对DEGs进行GO功能注释发现其生物学过程主要富集在胶原蛋白代谢、上皮细胞分化调控和细胞-基质黏附等多个过程。研究表明,细胞-基质黏附和上皮细胞分化调控异常与肿瘤细胞迁移和侵袭密切相关^[6-7]。KEGG通路主要富集在蛋白质的代谢和吸收、松弛素信号通路及癌蛋白多糖代谢等途径。有研究^[8]发现,蛋白质代谢与吸收失衡会打破细胞稳态导致肿瘤发生,同时松弛素也被证实与卵巢癌和子宫内膜癌等多种癌症有关^[9-10]。GO功能注释及KEGG富集分析结果共同表明,DEGs与肿瘤发生、发展及转移等密切相关。*PLAU*和*MMP1*在HNSCC中表达高于正常组织,与已有研究结果一致^[11-12],且二者相关性较强。因此,*PLAU*和*MMP1*对于HNSCC的发展和患者OS有重要作用,可作为HNSCC关键基因进一步分析其与HNSCC发生的有关机制。

*PLAU*定位于10q22.2上^[13],其编码产物尿纤溶酶原激活剂(Urinary plasminogen activator, uPA)属于蛋白质水解酶,可促使纤溶酶原转变为纤溶酶,并与纤溶酶结合促进细胞外基质与细胞基底膜溶解,与肿瘤细胞增殖和迁移密切相关^[14-15]。此外,*PLAU*与头颈鳞状细胞癌、食管鳞癌和结直肠癌等多种癌症相关^[16-18]。*MMP1*位于11q22^[19],编码产物属于基质金属蛋白酶家族(Matrix metal proteins, MMPs),可分解基底膜,同时可激活某些生长因子、细胞因子和趋化因子,参与组成肿瘤微环境,为肿瘤细胞侵袭提供重要帮助^[20],*MMP1*现已证明与非小细胞肺癌、乳腺癌和宫颈鳞癌等多种癌症相关^[21-23]。研究表明,*PLAU*与*MMP1*还可相互作用共同促进HNSCC增生、侵袭及转移^[24]。

*PLAU*和*MMP1*基因的表达与HNSCC中B细胞浸润水平呈负相关,且B细胞的低浸润水平不利于

患者生存。通过研究关键基因的拷贝数改变与B细胞浸润水平的关系发现,B细胞的浸润水平主要与*PLAU*与*MMP1*基因的高倍扩增和臂水平缺失拷贝数改变有关。进一步分析关键基因与B细胞的相关性,发现*PLAU*基因表达与效应B细胞和免疫B细胞在HNSCC组织中浸润丰度呈较为显著的负相关,而*MMP1*基因表达与效应B细胞浸润丰度呈负相关。有研究^[25]表明,肿瘤浸润性B淋巴细胞位于肿瘤局部三级淋巴结构中,在肺癌、乳腺癌和胃癌等多种癌症中发挥抗肿瘤免疫逃逸作用,且与良好的预后有关。因此,可推测*PLAU*与*MMP1*基因之间具有较强的连接性,二者通过在HNSCC组织中高表达,抑制B细胞,尤其是效应B细胞和免疫B细胞在HNSCC中的浸润水平,使其丧失抗原提呈和抗体分泌等抗肿瘤作用,使HNSCC发生增殖和迁移,从而影响患者生存预后。

此外,对关键基因进行通路分析,发现二者均与血管生成、胶原蛋白形成和ECM相关基因等通路密切相关,而胶原蛋白、血管和ECM等作为肿瘤微环境的组成成分在肿瘤的产生、迁移和侵袭等过程发挥重要作用^[26-28],这与GO功能和KEGG富集分析结果相似。

综上,本研究经大数据分析得到的*PLAU*和*MMP1*作为HNSCC关键基因,对HNSCC发生和预后具有关键作用,有望成为HNSCC靶向治疗位点,具有十分重要的研究意义。但还未进行有关实验研究,其可靠性有待日后进一步验证。因此,下一步可结合实验研究*PLAU*和*MMP1*是否可作为HNSCC的可靠标记位点。

参考文献:

- [1] ZHANG G S, WANG Q, QI X L, et al. OS_{hnscc}: a novel user-friendly online survival analysis tool for head and neck squamous cell carcinoma based on RNA expression profiles and long-term survival information [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(3): 249-257.
- [2] WANG Y T, XIANYE R, WEI Y L, et al. SPDEF suppresses head and neck squamous cell carcinoma progression by transcriptionally activating NR4A1 [J]. Int J Oral Sci, 2021, 13(1): 33.
- [3] ELMUSRATI A, WANG J T, WANG C Y. Tumor microenvironment and immune evasion in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Int J Oral Sci, 2021, 13(1): 24.
- [4] 黄巧,尹时华,廖行伟,等. 头颈鳞状细胞癌相关致病基因的筛选和临床分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂

- 志, 2019, 25(4): 385-392.
- [5] POSNER M, VERMORKEN J B. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer[J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(3): 221-228.
- [6] 张颖, 王钰岚, 王楷群, 等. 基质刚度调节细胞-细胞外基质间黏附对肿瘤细胞迁移影响的模型研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 604-611.
- [7] 任徽, 郭华, 陈明伟, 等. Hedgehog 信号通路通过上皮细胞间质转分化调控乳腺癌细胞侵袭[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(1): 48-52.
- [8] 唐翠娟, 荣震, 莫春梅, 等. 恶性肿瘤代谢特点及其与炎性介质的相关性研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(5): 476-481.
- [9] GKROZOU F, PAPPA C, TSONIS O, et al. Relaxin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer- A prospective study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 260: 99-104.
- [10] FUE M, MIKI Y, TAKAGI K, et al. Relaxin 2/RXFP1 signaling induces cell invasion via the β -catenin pathway in endometrial cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2438.
- [11] HUO Z R, LI X G, ZHOU J Y, et al. Hypomethylation and downregulation of miR-23b-3p are associated with upregulated PLAU: a diagnostic and prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 564.
- [12] 刘龙庆, 陈志伟, 易世杰. MMP1 基因在头颈部鳞状细胞癌的表达及预后相关性 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(4): 287-291.
- [13] WANG YY, ZHU M Z, LI J R, et al. Overexpression of PSMC2 promotes the tumorigenesis and development of human breast cancer via regulating plasminogen activator urokinase (PLAU) [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 690-690.
- [14] NANTAJIT D, CHAILAPAKUL P, BAWORNAPATA-RAPAKORN S, et al. Prognostic significance of uPA and uPAR expression in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 1-9.
- [15] 肖艳波, 张琳, 李群, 等. 血清尿激酶型纤溶酶原激活剂、环氧合酶 2 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(3): 481-484.
- [16] CHEN G J, SUN J W, XIE M R, et al. Plau promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 651882-651882.
- [17] FANG L L, CHE Y, ZHANG C Q, et al. PLAU directs conversion of fibroblasts to inflammatory cancer-associated fibroblasts, promoting esophageal squamous cell carcinoma progression via uPAR/Akt/NF- κ B/IL8 pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 32-32.
- [18] LIN M S, ZHANG Z, GAO M J, et al. MicroRNA-193a-3p suppresses the colorectal cancer cell proliferation and progression through downregulating the PLAU expression [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5353-5363.
- [19] LULIŃSKA E, GIBBON A, KACZMARCZYK M, et al. Matrix metalloproteinase genes (MMP1, MMP10, MMP12) on chromosome 11q22 and the risk of non-contact anterior cruciate ligament ruptures [J]. *Genes*, 2020, 11(7): 766.
- [20] BATES A M, GOMEZ HERNANDEZ M P, LANZEL EA, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) and immunosuppressive biomarker profiles of seven head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cell lines [J]. *Transl Cancer Res*, 2018, 7(3): 533-542.
- [21] WANG Y, DING X S, LIU B, et al. ETV4 overexpression promotes progression of non-small cell lung cancer by upregulating PXN and MMP1 transcriptionally [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(1): 73-86.
- [22] MOHAMMADIAN H, SHARIFI R, AMIRDEHI S R, et al. Matrix metalloproteinase MMP1 and MMP9 genes expression in breast cancer tissue [J]. *Gene Reports*, 2020, 21: 100906.
- [23] ZHAO S S, YU M X. Identification of MMP1 as a potential prognostic biomarker and correlating with immune infiltrates in cervical squamous cell carcinoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2): 255-272.
- [24] WU K, MAO Y Y, HAN N N, et al. PLAUI facilitated proliferation, invasion, and metastasis via interaction with MMP1 in head and neck squamous carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 574260.
- [25] 李慧婷, 李桂源, 徐平, 等. B 细胞与肿瘤免疫逃逸 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(3): 358-363.
- [26] CHEN W S, DONG S M, LIU X M, et al. Association of the collagen signature in the tumor microenvironment with recurrence and survival of patients with T4N0M0 colon cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(5): 563-575.
- [27] RAZAVI Z S, ASGARPOUR K, MAHJOUBIN-TEHRAN M, et al. Angiogenesis-related non-coding RNAs and gastrointestinal cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21: 220-241.
- [28] SALA M, ROS M, SALTEL F. A complex and evolutionary character: two face aspects of ecm in tumor progression [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1620-1620.

(收稿: 2022-04-14) (修回: 2022-08-25)

(责任编辑: 敖慧斌)