

MMP9蛋白与甲状腺恶性肿瘤关系的Meta分析

王松^{1,2*}, 尹方旭^{1,2}, 张湘生^{1,2}, 王晓红¹, 杨振林^{1#}

¹滨州医学院附属医院甲状腺乳腺外科, 山东 滨州

²滨州医学院第一临床医学院, 山东 滨州

收稿日期: 2021年10月2日; 录用日期: 2021年10月29日; 发布日期: 2021年11月5日

摘要

目的: 探究MMP9蛋白在良性甲状腺结节与甲状腺恶性肿瘤的表达差异。方法: 通过检索2020年12月31日之前PubMed、Web of Science、CNKI和万方数据库关于MMP9蛋白水平与甲状腺恶性肿瘤关系的病例对照研究。根据相应标准选择文献并提取相关的数据, 采用纽卡斯尔-渥太华量表评价其方法学质量, 提取的资料通过Stata12.0软件进行统计学分析, I²检验评价文章的异质性。结果: 共纳入10篇符合要求的文献, 其中包括554名诊断为甲状腺恶性肿瘤患者和337名良性甲状腺结节患者。甲状腺恶性肿瘤患者组织中MMP9蛋白水平明显高于良性甲状腺结节组, 差异有统计学意义(OR = 9.80, 95% CI: 5.77~16.62, P < 0.05)。根据不同临床特征将甲状腺恶性肿瘤分为多个亚组进行Meta分析, 结果显示MMP9的高表达与更大的肿瘤直径(OR = 3.37, 95% CI: 1.36~8.34, P < 0.05), 存在包膜侵犯(OR = 13.95, 95% CI: 4.13~47.09), 淋巴结转移(OR = 6.05, 95% CI: 3.28~11.15, P < 0.05)以及更高的TNM分期(OR = 5.03, 95% CI: 2.40~10.56, P < 0.05)密切相关。结论: MMP9蛋白在甲状腺恶性肿瘤中高表达, 且与肿瘤直径大小、包膜侵犯、淋巴结转移、临床分期密切相关, 有望成为甲状腺癌的一个新的治疗靶点。

关键词

甲状腺癌, 甲状腺良性结节, 基质金属蛋白酶9, Meta分析

Meta-Analysis of the Relationship between MMP9 Protein and Thyroid Cancer

Song Wang^{1,2*}, Fangxu Yin^{1,2}, Xiangsheng Zhang^{1,2}, Xiaohong Wang¹, Zhenlin Yang^{1#}

¹Department of Thyroid and Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

²The First School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

Received: Oct. 2nd, 2021; accepted: Oct. 29th, 2021; published: Nov. 5th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the difference of MMP9 protein expression in benign thyroid nodules and

*第一作者 Email: 1852172351@qq.com

#通讯作者 Email: yzhlin@126.com

文章引用: 王松, 尹方旭, 张湘生, 王晓红, 杨振林. MMP9蛋白与甲状腺恶性肿瘤关系的Meta分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4901-4911. DOI: 10.12677/acm.2021.1111720

thyroid cancer. Methods: Case-control studies on the relationship between MMP9 protein levels and thyroid cancer by searching PubMed, Web of Science, CNKI and Wanfang databases before December 31, 2020. The literature was selected and relevant data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria, and the methodological quality was evaluated using the Newcastle-Ottawa scale, and the extracted data were statistically analyzed by Stata 12.0 software, and the I^2 test was used to evaluate the heterogeneity of the articles. **Results:** A total of 10 eligible articles, including 554 patients diagnosed with thyroid cancer and 337 patients with benign thyroid nodules were included. MMP9 protein levels were significantly higher in the samples from patients with thyroid cancer than in the group with benign thyroid nodules, with a statistically significant difference (OR = 9.80, 95% CI: 5.77~16.62, $P < 0.05$). Meta-analysis by dividing thyroid cancer into multiple subgroups by different clinical features showed that high expression of MMP9 was associated with larger tumor diameter (OR = 3.37, 95% CI: 1.36~8.34, $P < 0.05$), the presence of envelope invasion (OR = 13.95, 95% CI: 4.13~47.09), lymph node metastasis (OR = 6.05, 95% CI: 3.28~11.15, $P < 0.05$) and higher TNM stage (OR = 5.03, 95% CI: 2.40~10.56, $P < 0.05$) were closely associated. **Conclusion:** MMP9 protein is highly expressed in thyroid cancer tissues, closely correlated with tumor diameter size, envelope invasion, lymph node metastasis, and clinical stage, and is expected to be a new therapeutic target for thyroid cancer.

Keywords

Thyroid Cancer, Benign Thyroid Nodules, Matrix Metalloproteinase 9, Meta-Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺癌(TC)是最常见的恶性肿瘤之一[1]。由于人口年龄和饮食结构的变化,全球甲状腺癌发病率逐年上升[2] [3]。甲状腺癌的发病机理有待充分阐明。因此,识别与甲状腺癌的发生和发展高度相关的标志对于甲状腺癌的早期诊断和治疗非常重要[4]。基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMPs)是一系列蛋白质水解,与肿瘤生长、侵袭和转移等密切相关[5] [6]。基质金属蛋白酶不仅可以降解细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM),还可以控制肿瘤血管的形成[7]。它们有许多亚型,MMP-9是研究最多的亚型之一。国内外研究表明,组织MMP-9蛋白水平在癌症中的表达增加[8] [9] [10]。同时大量文献支持MMP-9在甲状腺癌中具有较高的表达水平[11] [12]。然而,这些研究的样本量很小,或者它们与对照组没有进一步的对比。因此,进行了目前的Meta分析,以探索MMP-9蛋白的表达在甲状腺恶性肿瘤与良性甲状腺结节中的差异及联系。

2. 资料和方法

2.1. 文献检索

两名作者分别检索PubMed、Web of science、CNKI和万方数据库。收集所有国内外公开发表的有关MMP9蛋白表达与甲状腺相关的研究,遇到分歧时由第三位作者决定。检索时间:自数据库建库以来至2020年12月30日。中文检索词为:MMP9、基质金属蛋白酶9、甲状腺恶性肿瘤、甲状腺癌,检索策略为:((MMP9) or (基质金属蛋白酶9)) and ((甲状腺恶性肿瘤) and (甲状腺癌));英文检索词为:MMP9 [Mesh], Matrix Metalloproteinase 9, Thyroid Neoplasms [Mesh], ThyroidCancer*, Thyroid Carcinoma*, Thy-

roid Adenoma*, Thyroid tumor*, 检索策略为: ((Matrix Metalloproteinase 9) or (MMP9)) and ((Thyroid Neoplasm) or (Thyroid Carcinoma) or (Thyroid Adenoma) or (Thyroid Cancer))。最后, 手动检索相关参考文献列表上的文章。

2.2. 纳入、排除标准

2.2.1. 纳入标准

1) 研究对象为甲状腺肿瘤患者 MMP9 蛋白相关表达的研究; 2) 行甲状腺术后病理诊断为甲状腺恶性肿瘤或良性甲状腺结节以及甲状腺腺瘤组织; 3) 采用免疫组织化学方法检测组织中 MMP9 蛋白的表达水平。

2.2.2. 排除标准

1) 研究对象病理未确诊或者术前接受其他治疗的研究; 2) 数据缺乏或者样本量不足 20 例的研究; 3) 非免疫组化法检测组织中 MMP9 蛋白的表达水平; 4) 细胞实验、动物实验以及重复发表的研究。

2.3. 文献筛选及资料提取

两名作者通过筛选文章的标题、摘要和全文后提取文章数据, 若文章数据不一致将由第三名作者最终决定。对纳入的文献进行资料及数据提取。提取内容包括: ① 文章发表时间、第一作者、病人年龄、病人性别、所属国家; ② 患者样本量、MMP9 表达水平、肿瘤大小、是否肿瘤包膜侵犯、是否淋巴结转移、TNM 分期及研究类型等。最终共纳入 10 篇文献[13]-[22]。

2.4. 质量评价

采取纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价纳入的文献质量[23]。由两名作者分别独立完成, 结果不一致由第三位作者决定。评价的内容主要包括病例选择方法、两组患者可比性、接触暴露评估方法。评价标准共计 9 分。评分低于 6 分为低质量文章, 高于或等于 6 分则为高质量文章。

2.5. 统计学处理

所有的统计分析均采用 Stata12.0 软件。P 值和 I^2 分析纳入研究的异质性评价, 若各研究间不存在统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 < 50%$), 固定效应模式进行 Meta 分析; 若各研究间存在统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 > 50%$), 随机效应模式进行 Meta 分析, 并对纳入文献进行敏感性分析以及漏斗图分析。最后, Egger's 检验判断是否存在发表偏倚。

3. 结果

3.1. 纳入文献的来源及基本特征

根据文献的筛选流程(图 1), 纳入的 10 篇文献均为病例对照研究, 包括 1 篇英文文献和 9 篇中文文献。纳入的 10 篇文献均报道了 MMP9 在良性甲状腺结节与甲状腺恶性肿瘤组织中的表达差异, 其中关于 MMP9 与甲状腺恶性肿瘤直径大小关系的文献 3 篇, MMP9 蛋白表达与甲状腺恶性肿瘤肿瘤包膜侵犯关系的文献 4 篇, MMP9 蛋白与甲状腺恶性肿瘤淋巴结转移关系的文献 8 篇, MMP9 蛋白与甲状腺恶性肿瘤 TNM 分期关系的文献 6 篇(表 1)。

3.2. Meta 分析结果

3.2.1. MMP9 在甲状腺恶性肿瘤组织及甲状腺良性结节组织中的表达

纳入的 10 篇文献包括甲状腺恶性肿瘤 554 例, 良性甲状腺结节组织 337 例。由于各研究间存在统计学异质性($P = 0.011$, $I^2 = 58.1%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析(图 2)。结果显示, 与良性甲状腺结

节相比, MMP9 的在甲状腺恶性肿瘤中的表达是甲状腺良性结节组的 9.80 倍, 差异有统计学意义(OR = 9.80, 95% CI: 5.77~16.62, P < 0.05)。

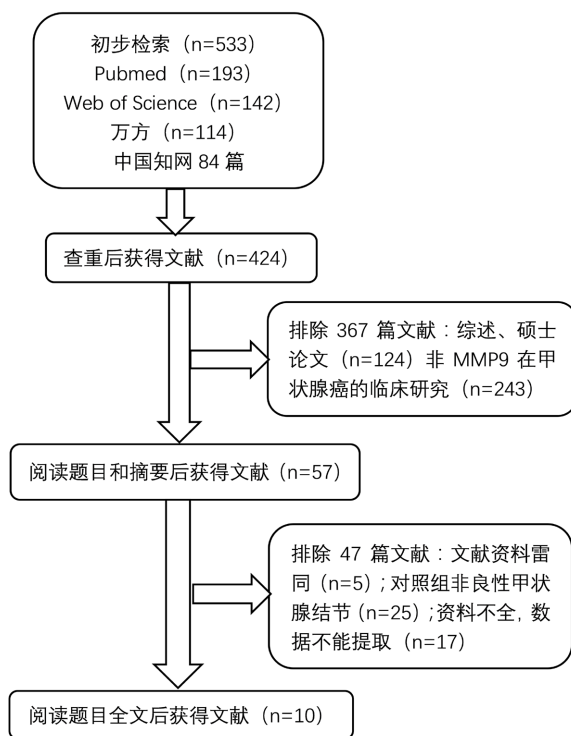


Figure 1. Meta analyzes literature screening and inclusion flowcharts
图 1. Meta 分析文献筛选和纳入流程图

Table 1. Basic information about the included literature
表 1. 纳入文献的基本情况

第一作者	发表时间	MMP9 (阳性/总数)		年龄		性别(男/女)		治疗评分
		甲状腺癌	甲状腺良性结节	甲状腺癌	甲状腺良性结节	甲状腺癌	甲状腺良性结节	
张金军	2007	24/32	8/30	39	22-60	9/23	10/20	6
张金江	2008	32/50	17/45	57.6	27.4	20/30	12/33	6
许力	2009	29/48	2/18	18~64	17~78	12/36	5/13	7
李艳萍	2010	52/60	10/40	48.5	NA	27/33	NA	6
周少飞	2012	40/56	12/40	54	51	24/32	17/23	7
李良毅	2012	51/53	11/20	37.53	NA	10/43	NA	6
王朝辉	2012	46/56	11/30	53	NA	18/38	NA	6
Xian ying meng	2014	61/66	8/40	45.8	42.1	31/35	13/27	7
刘咏	2015	72/85	14/26	44	43	30/55	9/17	7
郜静	2018	37/48	9/48	44	43.15	16/32	18/30	7

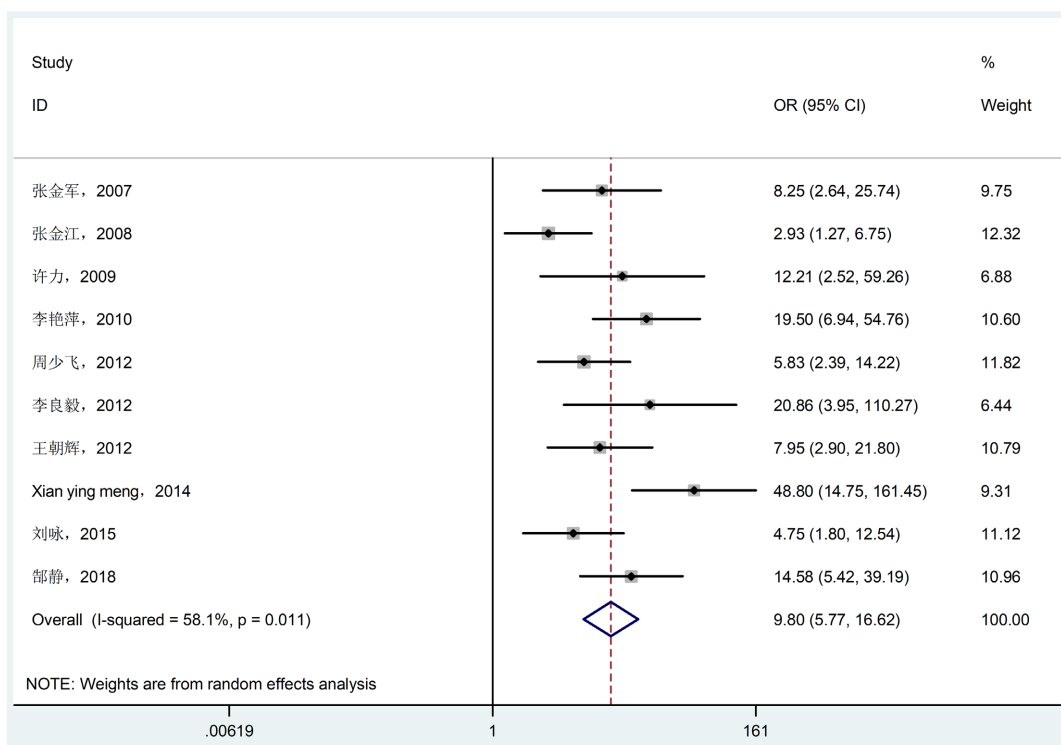


Figure 2. Meta-analysis of MMP9 expression in thyroid cancer tissues and benign thyroid nodules
图 2. MMP9 在甲状腺癌组织及良性甲状腺结节中表达的 Meta 分析

3.2.2. MMP9 在甲状腺恶性肿瘤中的表达与不同临床特征的关系

我们进一步分析 MMP9 在甲状腺恶性肿瘤中的表达与不同临床特征的关系, 根据肿瘤直径大小、包膜侵犯、淋巴结转移、TNM 分期分为四个亚组。关于 MMP9 蛋白的表达与甲状腺恶性肿瘤直径的关系文献中, 包括 95 例甲状腺恶性肿瘤直径大于 1 cm 以及 53 例甲状腺恶性肿瘤直径小于 1 cm 的患者。各研究间不存在异质性($P = 0.285$, $I^2 = 20.4\%$), Meta 分析采用固定效应模型(图 3)。结果显示, MMP9 蛋白高表达与直径大于 1 cm 的甲状腺恶性肿瘤密切相关($OR = 3.37$, 95% CI: 1.36~8.34, $P < 0.05$)。关于 MMP9 的表达与甲状腺恶性肿瘤包膜侵犯的关系文献中, 包括 119 例甲状腺包膜侵犯的患者以及 106 例无甲状腺包膜侵犯的患者。各研究间无异质性($P = 0.922$, $I^2 = 0.0\%$), 同样运用固定效应模型(图 4)。结果显示, MMP9 蛋白高表达患者容易发生包膜侵犯($OR = 13.95$, 95% CI: 4.13~47.09, $P < 0.05$)。关于甲状腺恶性肿瘤组织中 MMP9 的表达与淋巴结转移关系的文献报道中, 包括有淋巴结转移患者 202 例, 无淋巴结转移患者 243 例。根据各研究间不存在异质性($P = 0.227$, $I^2 = 25.3\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析(图 5)的结果显示, MMP9 在有淋巴结转移的甲状腺恶性肿瘤组织中的表达更高($OR = 6.05$, 95% CI: 3.28~11.15, $P < 0.05$)。最后, 甲状腺恶性肿瘤组织中 MMP9 的表达与 TNM 分期的关系文献中, 包括 TNM 分期 I~II 期的患者 218 例, III~IV 期的患者 147 例。各研究间不存在异质性($P = 0.957$, $I^2 = 0.0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析(图 6)。Meta 分析结果显示, MMP9 蛋白高表达与更高的肿瘤分期密切相关, 差异有统计学意义($OR = 5.03$, 95% CI: 2.40~10.56, $P < 0.05$)。

3.3. 敏感性分析

我们逐一剔除每一篇纳入的文献进行敏感性分析。异质性检验结果相差不大, 这说明 Meta 分析结果可靠(图 7)。

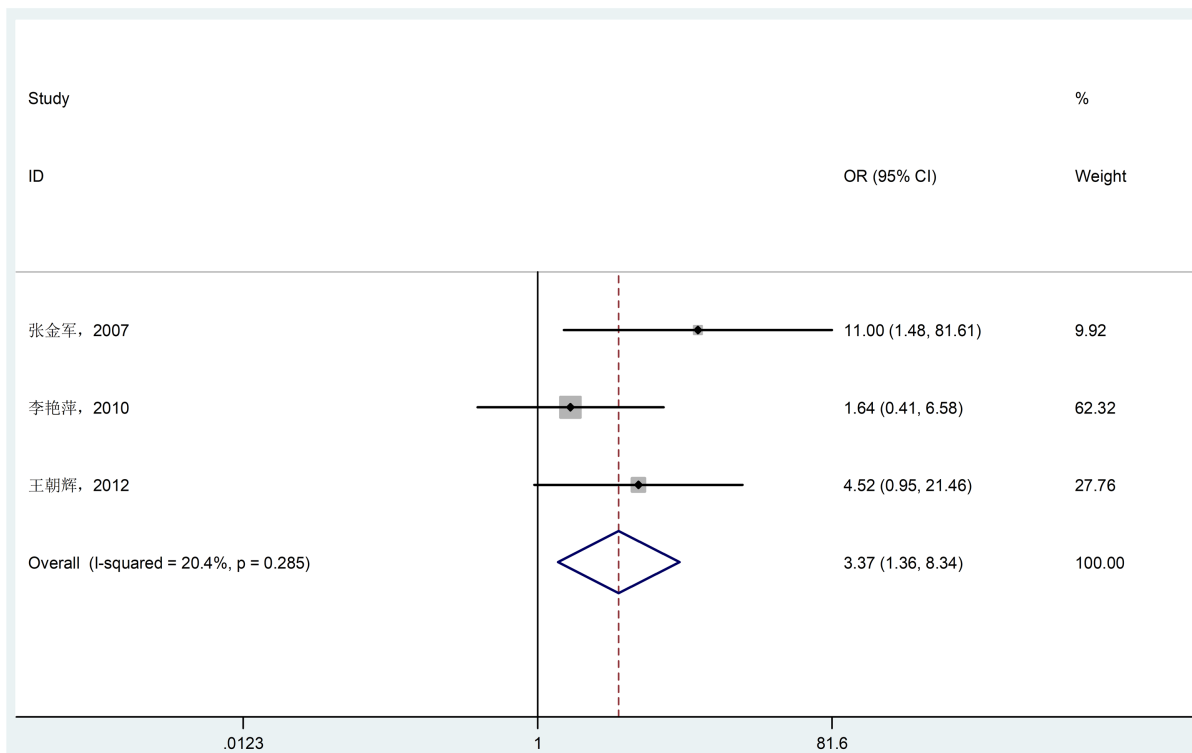


Figure 3. Meta-analysis of the relationship between MMP9 expression in thyroid cancer and tumor diameter size
图 3. MMP9 在甲状腺癌中的表达与肿瘤直径大小关系的 Meta 分析

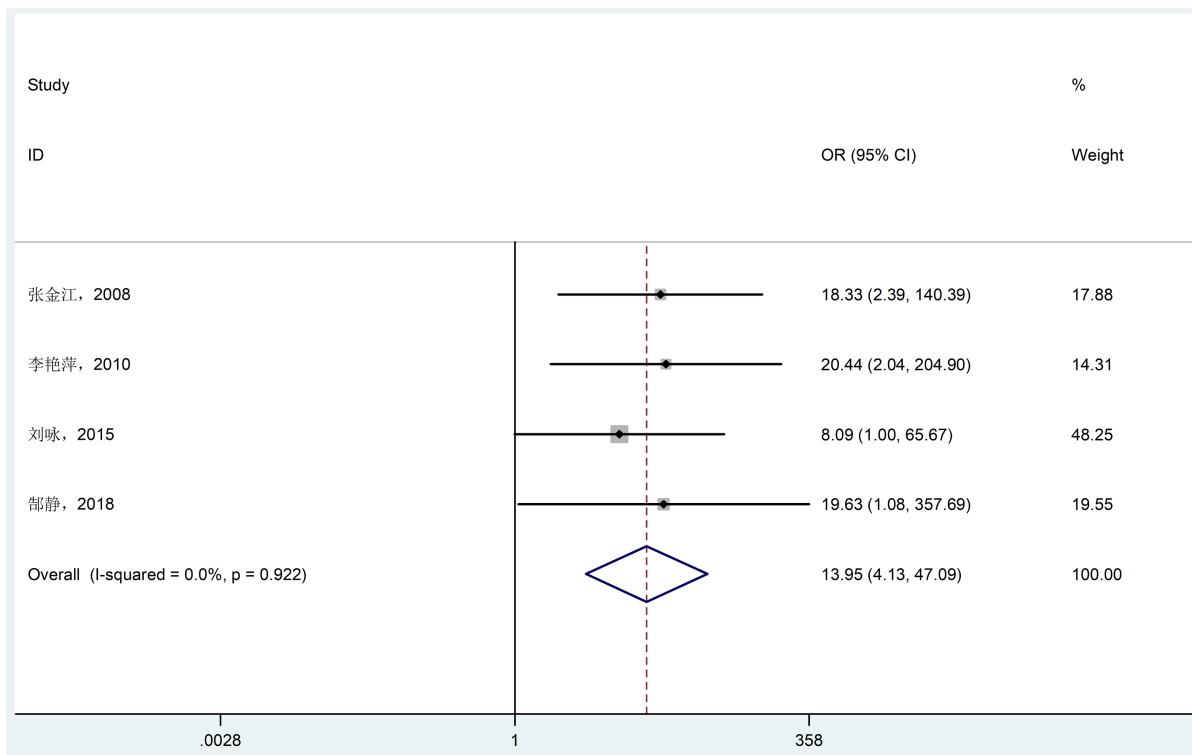


Figure 4. Meta-analysis of the relationship between MMP9 expression in thyroid cancer and tumor envelope invasion
图 4. MMP9 在甲状腺癌中的表达与肿瘤包膜侵犯关系的 Meta 分析

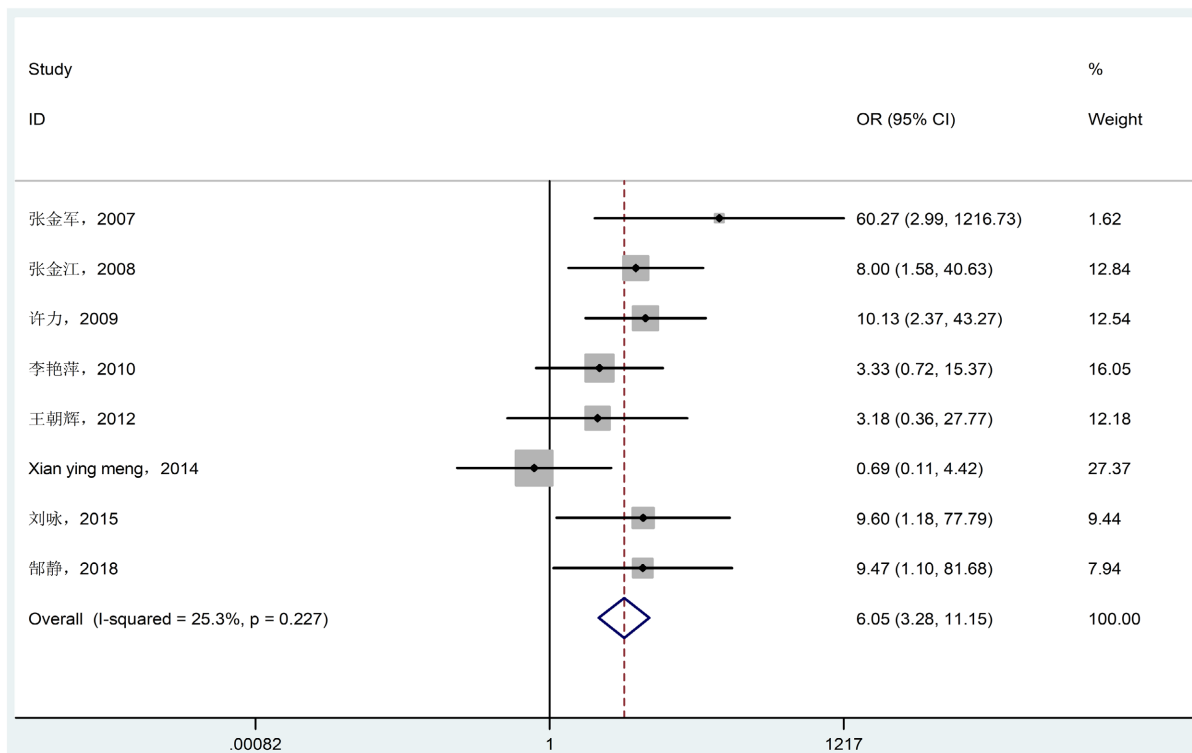


Figure 5. Meta-analysis of the relationship between the expression of MMP9 in thyroid cancer and lymph node metastasis
图 5. MMP9 在甲状腺癌中的表达与淋巴结转移关系的 Meta 分析

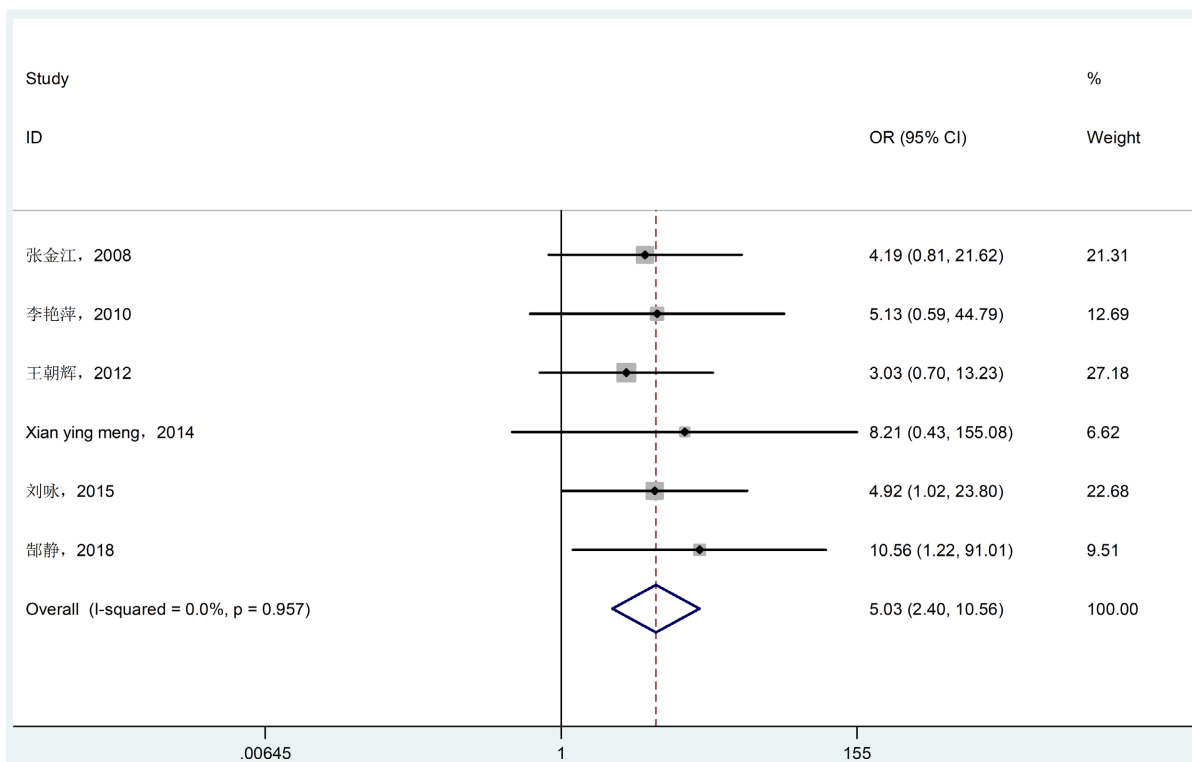


Figure 6. Meta-analysis of the relationship between the expression of MMP9 in thyroid cancer and tumor TNM stage
图 6. MMP9 在甲状腺癌中的表达与肿瘤 TNM 分期关系的 Meta 分析

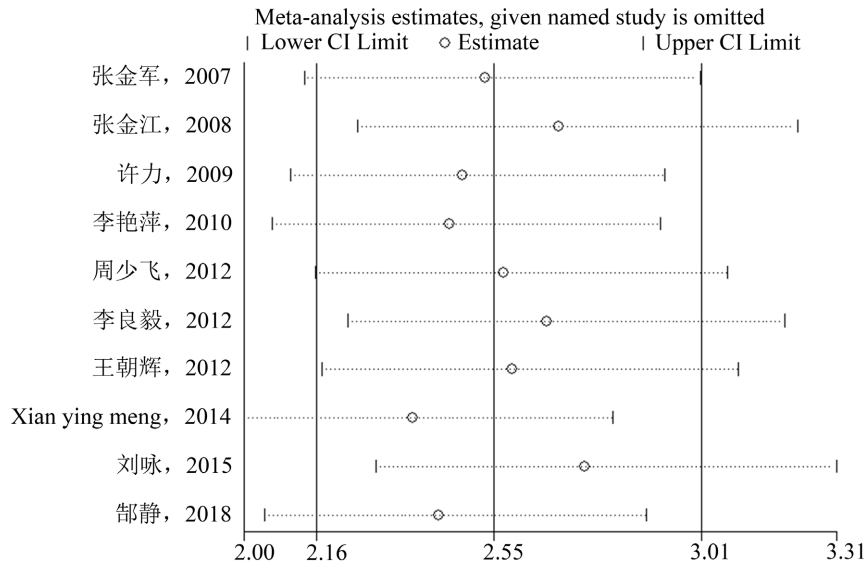


Figure 7. Sensitivity analysis of MMP9 expression in thyroid cancer tissues and benign thyroid nodules
图 7. MMP9 在甲状腺癌组织及良性甲状腺结节组织中表达的敏感性分析

3.4. 发表性偏倚分析

对纳入文献进行漏斗图的绘制，结果显示漏斗图中文献大部分在可信区间内均匀且对称分布(图 8)，同时 Egger’s 检验结果为 $P = 0.070$ 。说明我们纳入研究不存在发表偏倚。

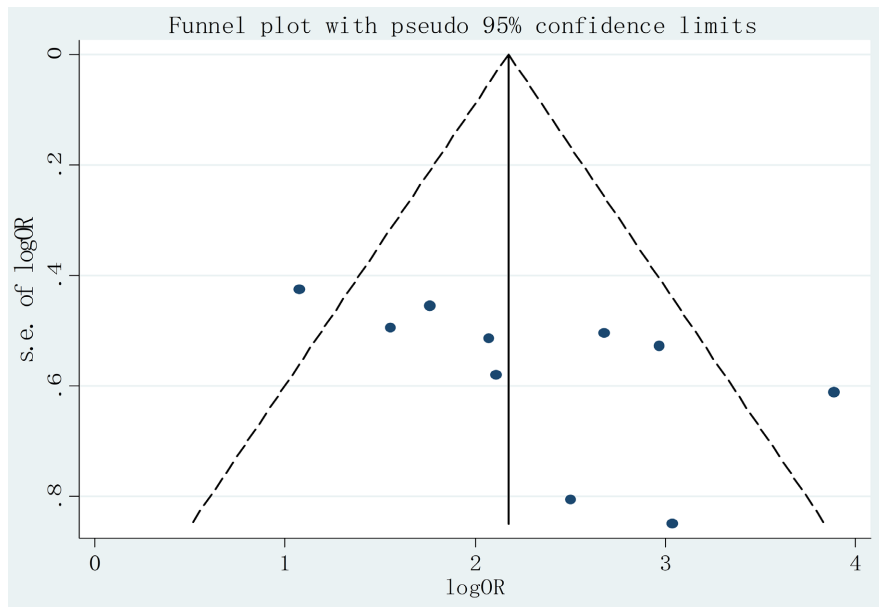


Figure 8. Funnel plot analysis of MMP9 expression in thyroid cancer tissues and benign thyroid nodules
图 8. MMP9 在甲状腺癌组织及良性甲状腺结节组织中表达的漏斗图分析

4. 讨论

随着人们自我健康意识的增加以及各种精密检查设备的广泛使用，甲状腺结节的发现率呈现逐年增高趋势。这些甲状腺结节大约有 10%~15% 可以诊断为甲状腺癌[24]。目前，通过临床触诊、超声、放射

性核素显像、细针穿刺活检等综合评价,可在一定程度上提高甲状腺癌诊断的准确性,但仍有约 10%~30% 的患者不能明确诊断[25]。国内外甲状腺癌指南均建议,甲状腺结节经甲状腺细针穿刺细胞学活检检测尚不能确诊的可利用分子标志物检测以提高诊断准确性,如 BRAF、PTC、TPO 等[26] [27]。因此寻求新的潜在的甲状腺癌分子标志物,对于甲状腺癌检测准确度的提高,预测甲状腺癌生物学行为,以及寻求甲状腺癌的新的治疗靶点显得尤为重要。MMP 家族是一个包含 20 多个不同成员的锌依赖性内肽酶家族。基质金属蛋白酶家族成员可分为明胶酶、胶原酶、基质溶解素、基质分解素和膜型基质金属蛋白酶等[28]。尤其是在癌细胞侵袭和肿瘤转移中起重要作用的 MMP-9,是研究最广泛的基质金属蛋白酶之一,有研究结果表明 MMP9 穿透基底膜、穿透血管的全过程均需要基质金属蛋白酶参与,并通过打破基质金属蛋白酶与其抑制因子之间的平衡关系发挥作用[29]。此外,MMP9 基因主要通过 p38/MAPK [30]、PI3K/AKT [31] [32]、ERK/MMP [33]等信号影响肿瘤细胞的增殖、上皮间质转化、凋亡及侵袭迁移等过程,是抗肿瘤治疗研究的理想靶点。国内外大量研究表明,MMP9 的增加会促进癌症的发生,通过抑制 MMP9 蛋白或 MMP9 信号通路会抑制肿瘤的进展。Yu 等人发现 SDF-1/CXCR7 可诱导 p38/MAPK 通路的磷酸化,而 p38/MAPK 抑制剂 SB203580 预处理可明显降低 MMP-9 的表达。这表明 SDF-1/CXCR7 通过 p38/MAPK 途径通过 MMP-9 表达增强卵巢癌细胞的侵袭[34]。Min 等人发现 FITM3 基因敲除显著降低 MMP9 的表达,抑制肝癌的侵袭和转移。发现 IFITM3 通过 p38/MAPK 途径调节 MMP9 的表达,其功能失调驱动了肝癌的侵袭性和转移性[35]。Liu 等人发现 TAMs 通过分泌 MMP-9 诱导远处转移,MMP-9 通过 PI3K-AKT-Snail 通路诱导上皮-间充质转化(EMT)过程。应用 MMP-9 原酶抑制剂可显著提高化疗药物的杀伤效率,减少肺转移[36]。Lin 等人发现 CRKL 的过度表达通过上调 MMP9 的表达和激活 ERK 途径促进肺癌细胞侵袭[37]。我们的研究发现,MMP9 蛋白在甲状腺恶性肿瘤的组织中的表达明显高于良性结节组,且随着甲状腺恶性肿瘤淋巴结的转移、薄膜的侵犯、肿瘤直径的增大、TNM 分期的增加而在甲状腺恶性肿瘤组织中表达增加。结合结果分析,我们初步认为通过抑制甲状腺癌细胞中 MMP9 蛋白的表达受多种信号通路的调节,靶向 MMP9 蛋白会抑制甲状腺癌的进展,这为以后甲状腺癌的治疗提供了一个方向。本研究共纳入的 10 篇文献不存在异质性,通过绘制漏斗图及 Egger's 检验证明不存在发表偏倚。但是本研究在客观上仍存在一些的局限性:检索文献的语言限于中英文且纳入英文文献较少,可能存在一定的偏倚。综上所述,MMP9 蛋白在甲状腺恶性肿瘤组织中高表达,且与甲状腺恶性肿瘤的发展密切相关,有望成为治疗甲状腺恶性肿瘤的新靶点。未来需要提高纳入文献的质量及数量,从而更好地指导临床实践。

基金项目

国家青年自然科学基金项目(编号: 81902702); 山东省临床重点专科项目建设基金项目(编号: 20110731250)。

参考文献

- [1] Haroon Al Rasheed, M.R. and Xu, B. (2019) Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surgical Pathology Clinics*, **12**, 921-930. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.002>
- [2] Cabanillas, M.E., Mcfadden, D.G. and Durante, C. (2016) Thyroid Cancer. *The Lancet*, **388**, 2783-2795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
- [3] Saini, S., Tulla, K., Maker, A.V., et al. (2018) Therapeutic Advances in Anaplastic Thyroid Cancer: A Current Perspective. *Molecular Cancer*, **17**, 154. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0903-0>
- [4] Xing, M., Haugen, B.R. and Schlumberger, M. (2013) Progress in Molecular-Based Management of Differentiated Thyroid Cancer. *The Lancet*, **381**, 1058-1069. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60109-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60109-9)

- [5] Beroun, A., Mitra, S., Michaluk, P., *et al.* (2019) MMPs in Learning and Memory and Neuropsychiatric Disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 3207-3228. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03180-8>
- [6] Kapoor, C., Vaidya, S., Wadhwan, V., *et al.* (2016) Seesaw of Matrix Metalloproteinases (MMPs). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **12**, 28-35. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.157337>
- [7] Chan, Z.C., Oentaryo, M.J. and Lee, C.W. (2020) MMP-Mediated Modulation of ECM Environment during Axonal Growth and NMJ Development. *Neuroscience Letters*, **724**, Article ID: 134822. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134822>
- [8] Huang, H. (2018) Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*, **18**, 3249. <https://doi.org/10.3390/s18103249>
- [9] Gobin, E., Bagwell, K., Wagner, J., *et al.* (2019) A Pan-Cancer Perspective of Matrix Metalloproteases (MMP) Gene Expression Profile and Their Diagnostic/Prognostic Potential. *BMC Cancer*, **19**, 581. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5768-0>
- [10] Hu, Z.L., Wen, J.F., Shen, M., *et al.* (2006) Expressions of TGIF, MMP9 and VEGF Proteins and Their Clinicopathological Relationship in Gastric Cancer. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, **31**, 70-74.
- [11] Zhang, W.J., Song, B. and Yang, T. (2019) MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **11**, 10675-10681. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233776>
- [12] Liu, X., Su, C., Xu, J., *et al.* (2019) Immunohistochemical Analysis of Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Papillary Thyroid Carcinoma Prognosis. *Oncology Letters*, **17**, 2308-2316. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9850>
- [13] 张建军, 刘志明. MMP-9 及 TIMP-1 在甲状腺癌组织及外周血中的表达及临床意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2007, 14(4): 437-441.
- [14] 张金江, 尚培中, 刘景章, 等. 基质金属蛋白酶-9 在甲状腺良恶性病变组织中表达及临床意义[J]. 华北国防医药, 2008, 20(2): 8-10+85.
- [15] 许力, 赵中辛, 李仁志, 等. NF- κ B 和 MMP-9 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2009, 8(3): 83-85.
- [16] 李艳萍, 庾英兰, 关宝生, 等. MMP-2、MMP-9、CD147 在甲状腺乳头状癌中的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(2): 41-42.
- [17] 周少飞, 毛伟征, 苗蕾, 等. 基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂与甲状腺乳头状癌的关系[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(9): 676-678.
- [18] 李良毅, 林玲, 邱建龙. 基质金属蛋白酶-9 在甲状腺肿瘤组织中的表达[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(4): 85-86.
- [19] 王朝晖, 李玉中, 宋丽媛, 等. TSHR 和 MMP-9 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(5): 443-445+454.
- [20] Meng, X.Y., Zhang, Q., Li, Q., *et al.* (2014) Immunohistochemical Levels of Cyclo-Oxygenase-2, Matrix Metalloproteinase-9 and Vascular Endothelial Growth Factor in Papillary Thyroid Carcinoma and Their Clinicopathological Correlations. *Journal of International Medical Research*, **42**, 619-627. <https://doi.org/10.1177/0300060513505485>
- [21] 刘咏, 吴秀葵, 黄昕, 等. 基质金属蛋白酶-9 和骨桥蛋白在甲状腺癌和腺瘤组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(1): 151-153.
- [22] 郜静, 王丽. 血清 MMP-9、OPN 表达水平与甲状腺癌患者颈部淋巴结转移及包膜浸润的关联性[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(5): 773-775.
- [23] Stang, A. (2010) Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. *European Journal of Epidemiology*, **25**, 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- [24] Wong, R., Farrell, S.G. and Grossmann, M. (2018) Thyroid Nodules: Diagnosis and Management. *The Medical Journal of Australia*, **209**, 92-98. <https://doi.org/10.5694/mja17.01204>
- [25] Essig, G.F., Porter, K., Schneider, D., *et al.* (2013) Fine Needle Aspiration and Medullary Thyroid Carcinoma: The Risk of Inadequate Preoperative Evaluation and Initial Surgery When Relying upon FNAB Cytology Alone. *Endocrine Practice*, **19**, 920-927. <https://doi.org/10.4158/EPI13143.OR>
- [26] Shield, P.W., Crouch, S.J., Papadimos, D.J., *et al.* (2018) Identification of Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in FNA Specimens Using Thyroid Peroxidase Immunohistochemistry. *Cytopathology*, **29**, 227-232. <https://doi.org/10.1111/cyt.12531>
- [27] Bellocicene, C., Migliatico, I., Sgariglia, R., *et al.* (2020) Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ Alterations in Different Bethesda Diagnostic Categories: A Multicentric Prospective Study on the Validity of the

- 7-Gene Panel Test in 1172 Thyroid FNAs Deriving from Different Hospitals in South Italy. *Cancer Cytopathology*, **128**, 107-118. <https://doi.org/10.1002/cncy.22217>
- [28] Malemud, C.J. (2006) Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Health and Disease: An Overview. *Frontiers in Bioscience*, **11**, 1696-1701. <https://doi.org/10.2741/1915>
- [29] Mondal, S., Adhikari, N., Banerjee, S., *et al.* (2020) Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Its Inhibitors in Cancer: A Minireview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **194**, Article ID: 112260. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112260>
- [30] Wu, Z., He, D., Zhao, S., *et al.* (2019) IL-17A/IL-17RA Promotes Invasion and Activates MMP-2 and MMP-9 Expression via p38 MAPK Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **455**, 195-206. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3483-9>
- [31] Yang, C., Luo, L., Bai, X., *et al.* (2020) Highly-Expressed miRNA-21 in Adipose Derived Stem Cell Exosomes Can Enhance the Migration and Proliferation of the HaCaT Cells by Increasing the MMP-9 Expression through the PI3K/AKT Pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **681**, Article ID: 108259. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108259>
- [32] Zhu, W., Wu, X., Yang, B., *et al.* (2019) miR-188-5p Regulates Proliferation and Invasion via PI3K/Akt/MMP-2/9 Signaling in Keloids. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **51**, 185-196. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy165>
- [33] Wei, J., Fu, Y., Mao, X., *et al.* (2019) Decreased Filamin b Expression Regulates Trophoblastic Cells Invasion through ERK/MMP-9 Pathway in Pre-Eclampsia. *Ginekologia Polska*, **90**, 39-45. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0006>
- [34] Yu, Y., Li, H., Xue, B., *et al.* (2014) SDF-1/CXCR7 Axis Enhances Ovarian Cancer Cell Invasion by MMP-9 Expression through p38 MAPK Pathway. *DNA and Cell Biology*, **33**, 543-549. <https://doi.org/10.1089/dna.2013.2289>
- [35] Min, J., Feng, Q., Liao, W., *et al.* (2018) IFITM3 Promotes Hepatocellular Carcinoma Invasion and Metastasis by Regulating MMP9 through p38/MAPK Signaling. *FEBS Open Bio*, **8**, 1299-1311. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12479>
- [36] Liu, L., Ye, Y. and Zhu, X. (2019) MMP-9 Secreted by Tumor Associated Macrophages Promoted Gastric Cancer Metastasis through a PI3K/AKT/Snail Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109096. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109096>
- [37] Fu, L., Xie, C.Y., Li, Q.C., *et al.* (2015) CRKL Promotes Lung Cancer Cell Invasion through ERK-MMP9 Pathway. *Molecular Carcinogenesis*, **54**, E35-E44. <https://doi.org/10.1002/mc.22148>