

本文引文格式:尹明月,谭军华,冯丽颖,等.狼疮性肾炎患者血清MMP-2、MMP-9的表达及临床相关性研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(6):892-895,900.

【论著与临床报道】

## 狼疮性肾炎患者血清MMP-2、MMP-9 的表达及临床相关性研究

尹明月<sup>1</sup>,谭军华<sup>2</sup>,冯丽颖<sup>1</sup>,黄美英<sup>2</sup>,黄非凡<sup>2</sup>,马瑞莺<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西百色 533000;  
2. 右江民族医学院附属医院肾内科一病区,广西百色 533000)

**摘要:**目的 研究基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)在系统性红斑狼疮(SLE)狼疮性肾炎(LN)患者血清中的表达及其与病情活动的相关性,并分析SLE LN活动患者外周血淋巴细胞亚群的变化与LN进展的潜在相关性。方法 ①选取2021年6月至2023年6月期间收治的51例SLE LN患者[根据系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分分为活动组(SLEDAI $\geq$ 10分)和非活动组(SLEDAI $<$ 10分)],以及45例健康者作为对照组;②收集并检测3组受试者的血清MMP-2、MMP-9水平;③检测SLE LN活动组患者的ANA、抗dsDNA、hs-CRP、IgA、IgG、IgM、补体C3和C4的表达量;④分析MMP-2、MMP-9与ANA、抗dsDNA、hs-CRP、IgA、IgG、IgM、补体C3和C4等病情活动性指标的相关性;⑤使用流式细胞仪检测SLE LN活动组患者的外周血淋巴细胞亚群。结果 ①SLE LN活动组患者血清中MMP-2水平显著高于非活动组和对照组( $P < 0.05$ ),而MMP-9水平显著低于非活动组和对照组( $P < 0.05$ );②SLE LN活动组血清MMP-2与ANA、dsDNA、hs-CRP、IgG呈正相关,与补体C3、C4呈负相关;MMP-9与ANA、dsDNA、IgG呈负相关,与补体C4呈正相关( $P < 0.05$ );③MMP-9与T细胞百分比呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 MMP-2、MMP-9在SLE LN活动患者血清中的表达与病情活动性密切相关,可能作为早期诊断及评估病情活动的生物标志物。

**关键词:**系统性红斑狼疮;狼疮性肾炎;基质金属蛋白酶

中图分类号:R593.2 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)06-0892-05  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.010

### Study on the expression and clinical correlation of serum MMP-2 and MMP-9 in patients with lupus nephritis

YIN Mingyue<sup>1</sup>, TAN Junhua<sup>2</sup>, FENG Liying<sup>1</sup>, HUANG Meiyong<sup>2</sup>, HUANG Feifan<sup>2</sup>, MA Ruiying<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. The First Ward of Nephrology Department, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in the serum of patients with lupus nephritis (LN) secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and its correlation with disease activity, and to analyze the potential correlation between changes in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with active SLE LN and the progression of LN. **Methods** ① Fifty-one patients with SLE LN admitted between June 2021 and June 2023 were enrolled and divided into an active group (SLEDAI $\geq$ 10) and an inactive group (SLEDAI $<$ 10) based on the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题基金资助项目(Z20210890)

第一作者:尹明月,在读硕士研究生,研究方向:肾小球疾病,E-mail:15537711579@163.com

通讯作者:谭军华,副主任医师,研究方向:肾小球疾病,E-mail:1931@ymun.edu.cn

Index (SLEDAI) score, and 45 healthy individuals serving as a control group. ②Serum levels of MMP-2 and MMP-9 were collected and measured in all three groups. ③Expression levels of ANA, anti-dsDNA, hs-CRP, IgA, IgG, IgM, and complement C3 and C4 were measured in active SLE LN patients. ④Correlations between MMP-2, MMP-9, and the aforementioned disease activity markers were analyzed. ⑤Peripheral blood lymphocyte subsets were assessed using flow cytometry in active SLE LN patients. **Results** ①Serum MMP-2 levels were significantly higher in the active SLE LN group compared to the inactive group and the control group ( $P < 0.05$ ), while MMP-9 levels were significantly lower ( $P < 0.05$ ). ②In the active SLE LN group, serum MMP-2 was positively correlated with ANA, dsDNA, hs-CRP, and IgG, and negatively correlated with complement C3 and C4; MMP-9 was negatively correlated with ANA, dsDNA, and IgG, and positively correlated with complement C4 ( $P < 0.05$ ). ③MMP-9 was positively correlated with the percentage of T cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of MMP-2 and MMP-9 in the serum of active SLE LN patients is closely associated with disease activity and may serve as biomarkers for early diagnosis and assessment of disease activity.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; matrix metalloproteinases

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身性自身免疫性疾病,其特征主要是对多种自身抗原形成异常的自身抗体,导致直接的细胞损伤和免疫复合物介导的组织损害<sup>[1-2]</sup>。已有研究探讨了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在自身免疫性疾病的发病机制中的作用,这些疾病包括韦格纳肉芽肿、多发性硬化症、硬皮病和干燥综合征<sup>[3]</sup>。在 SLE 中,MMP-9、MMP-2 与自身免疫性疾病中的炎症相关联<sup>[4]</sup>。早期研究结果显示差异:有研究表明 SLE 患者的 MMP-9 和 MMP-2 水平较高,而其他的研究则表明 SLE 患者的 MMP-2 水平较高,但 MMP-9 水平较低<sup>[5]</sup>。目前国内外针对 SLE 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者的 MMP-9、MMP-2 变化的报道有限,且结论不尽一致。淋巴细胞是人体重要的免疫细胞,参与了许多免疫相关疾病的发生、发展,介导着不同的免疫应答,在病理、生理状态下均发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。淋巴细胞根据细胞不同的生物功能和细胞表面免疫表型,分为总 T 淋巴细胞、总 B 淋巴细胞和自然杀伤细胞。NK 细胞约占外周血淋巴细胞的 5%~15%,参与先天性免疫应答或固有免疫应答;T 淋巴细胞、B 淋巴细胞参与获得性免疫应答或适应性免疫应答<sup>[7]</sup>。人体正常情况下,淋巴细胞亚群各自维持在一个平衡的比例,使人体发挥着正常的免疫功能,一旦这种平衡被打破,将发生不同的病理生理、导致不同的疾病<sup>[8]</sup>。

本研究旨在通过检测 SLE LN 患者的血清 MMP-2、MMP-9 水平和外周血淋巴细胞亚群的表达差异及意义,并与病情活动性实验室指标和临床指标进行相关性分析,初步探讨 MMP-2、MMP-9 和淋巴细胞亚群变化在 SLE LN 中的意义,为临床诊断及病情监测、活动性评估提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取右江民族医学院附属医院 2021 年 6 月至 2023 年 6 月期间收治的 51 例符合 2019 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会(EULAR/ACR)的 SLE 分类标准<sup>[9]</sup>诊断为 SLE LN 病例(48 例女性和 3 例男性),根据 SLEDAI 评分<sup>[10]</sup>,将患者分为活动性病例(SLEDAI $\geq 10$ 分)和非活动性病例(SLEDAI $< 10$ 分)。所有实验对象根据评分情况分为 SLE LN 病情活动患者(SLE 活动组)、SLE LN 稳定患者(SLE 非活动组),其中活动组 8 例,非活动组 43 例,另外,选取健康体检者 45 例为正常组。SLE LN 的纳入标准:①符合 ACR 修订后的 SLE 分类标准,符合 2019 年 EULAR/ACR 的诊断标准;②无药物过敏;③无精神病史、无沟通障碍;④患者或其家属签署知情同意书。排除标准:①患有其他免疫性疾病者;②妊娠及哺乳期妇女;③服用免疫抑制剂等药物;④近期 3 个月内有感染者;⑤合并心、肝、肾等严重性疾病者。正常组的纳入标准:同期体检结果显示身体健康者。伦理审批号:YYFY-LL-2024-235。

1.2 血清标本采集及检测 采集所有受试者的空腹静脉血,部分样品送医院检验科检测抗核抗体(ANA)和抗 dsDNA、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体(C3、C4)水平。剩余样品以 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。运用 Rayto 全自动酶标仪 RT-6000,通过酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测血清 MMP-2、MMP-9 水平,试剂盒购自 Elabscience 公司。

1.3 SLE 活动组受试者外周血淋巴细胞的测定 使用流式细胞术对 SLE 活动组患者外周血淋巴细胞亚群进行检测。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 26.0 版统计学软件开展数据分析。计量资料符合正态分布,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以数量和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  分析。运用 Spearman 相关性检验对病情活动性实验室指标、淋巴细胞进行相关性分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组受试者的一般资料及血清 MMPs 水平 3 组受试者的年龄、性别分布、体重指数(BMI)差异无统

计学意义( $P > 0.05$ )。3 组受试者的血清 MMP-2、MMP-9 水平相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两两比较得出,SLE 活动组患者的血清 MMP-2 水平显著高于 SLE 非活动组和正常组( $P < 0.05$ ),SLE 非活动组患者的血清 MMP-2 水平也显著高于正常组( $P < 0.05$ )。SLE 活动组患者的血清 MMP-9 水平显著低于 SLE 非活动组和正常组( $P < 0.05$ ),而 SLE 非活动组患者的血清 MMP-9 水平也显著低于正常组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组受试者的基础资料及血清 MMPs 水平比较

参数	SLE 活动组 ( $n=8$ )	SLE 非活动组 ( $n=43$ )	正常组 ( $n=45$ )	$F/\chi^2$	$P$
性别(男/女)	1/7	2/41	5/40	1.472	0.479
年龄/岁	48.13±12.52	46.52±13.16	47.31±11.94	2.357	0.195
BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	23.22±2.73	23.43±2.64	23.14±2.55	1.356	0.226
MMP-2/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	31.97±2.37 <sup>ab</sup>	16.87±17.23 <sup>a</sup>	12.97±14.87	2.255	0.025
MMP-9/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	8.93±2.45 <sup>ab</sup>	12.83±6.28 <sup>a</sup>	28.33±7.45	2.681	0.013

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示。②与正常组比较,a:  $P < 0.05$ ;与非活动组比较,b:  $P < 0.05$ 。

2.2 SLE 活动组患者血清 MMP-2、MMP-9 与病情活动性实验室指标的相关性 SLE 活动组患者血清 MMP-2 水平与 ANA、dsDNA、hs-CRP、IgG 呈现为正相关关系( $P < 0.05$ ),与补体 C3、C4 呈现为负相关关系( $P < 0.05$ );而血清 MMP-9 水平与 ANA、dsDNA、IgG 呈负相关性( $P < 0.05$ ),与补体 C4 呈现为正相关( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 SLE 活动组患者的血清 MMPs 水平与病情活动性实验室指标的相关性分析 ( $r_s$  值)

指标	MMP-2	MMP-9
ANA	0.785 <sup>a</sup>	-0.735 <sup>a</sup>
dsDNA	0.746 <sup>a</sup>	-0.761 <sup>a</sup>
hs-CRP	0.779 <sup>a</sup>	-0.696
IgA	0.356	0.089
IgG	0.775 <sup>a</sup>	-0.731 <sup>a</sup>
IgM	-0.153	0.441
C3	-0.729 <sup>a</sup>	0.321
C4	-0.740 <sup>a</sup>	0.804 <sup>a</sup>

注:采用 Spearman 相关性分析,a:  $P < 0.05$ 。

2.3 SLE 活动组患者外周血淋巴细胞亚群的研究 SLE 活动组患者的血清 MMP-9 表达水平与 T 细胞百分比呈正相关( $P < 0.05$ ),而血清 MMP-2 水平与总淋巴细胞、T 细胞、辅助性 T 细胞、抑制性 T 细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞百分比以及 Th/Ts 之间无相关性( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 SLE 活动组患者的血清 MMPs 水平与淋巴细胞的相关性分析 ( $r_s$  值)

指标	MMP-2	MMP-9
总淋巴细胞	-0.188	-0.046
总 T 细胞	-0.183	0.273 <sup>a</sup>
辅助性 T 细胞	-0.399	0.478
抑制性 T 细胞	-0.02	0.071
B 淋巴细胞	-0.138	0.096
NK 细胞	0.102	0.218
Th/Ts	0.637	-0.03

注:采用 Spearman 相关性分析,a:  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

SLE 是一种全身性自身免疫性疾病,其特征主要是对多种自身抗原形成异常的自身抗体,导致直接的细胞损伤和免疫复合物介导的组织损害<sup>[11]</sup>。SLE 在病程上多呈慢性且迁延反复,常因合并肾脏病变而病情加重,监测病情活动性和及时治疗显得尤为重要<sup>[12]</sup>。近期证据表明,MMPs 参与了多种类型的肾脏疾病<sup>[13-14]</sup>。SLE 除了存在相应免疫因子水平升高的表现外,其重要特征还包括免疫异常、炎症免疫复合物沉淀,具体表现为患者血清 ANA 阳性、ds-DNA 阳性、免疫球蛋白水平升高、血沉加快、C 反应蛋白等炎症指标增加以及补体 C3、C4 降低,这些均是疾病活动性增加的表现<sup>[15-16]</sup>。因此,本研究中选取了 ANA、ds-DNA、CRP、ESR、IgA、IgG 和 IgM 作为病情活动性实验室指标,与多数既往研究选择的指标相同。

在研究中发现, SLE 活动组和 SLE 非活动组患者的血清 MMP-2 水平显著高于正常组, 而 SLE 活动组也高于 SLE 非活动组, 提示血清 MMP-2 水平升高是 SLE 的重要特征, 其在疾病发生和进展过程中发挥作用。MMP-2 的主要作用是降解弹性蛋白、层黏蛋白、纤维结合蛋白、IV 型胶原等多种构成细胞外基质和基底膜的成分<sup>[17]</sup>。研究发现, 当肾脏细胞外基质的合成和分解动态平衡被破坏后, MMPs 与基质金属蛋白酶组织抑制剂的失衡会导致细胞外基质的异常增多, 从而引起肾脏纤维化和肾小球结构的重建<sup>[4,8]</sup>。ZHANG J 等<sup>[16]</sup>在对 41 例 SLE 病例和 20 名健康对照进行的研究报告称, 与对照组相比, 活动期 SLE 病例的血清 MMP-9 水平降低。类似的, 与本研究的结果一致, VIEIRA RAMOS G 等<sup>[18]</sup>在 31 例 SLE 病例的 PBMC 细胞培养上清中进行的研究报告显示, 复发病例的 MMP-9 水平下降。与缓解期患者相比。ABRAHAM R S<sup>[19]</sup>在人群中进行的研究显示活动组与对照组相比, SLE 病例的血清水平显著降低, 这与本研究的研究结果一致。本研究也得到了类似结果, 显示活动期病例的 MMP-9 血清浓度最低。本研究中观察到了类似的发现, 此外, MMP-9 主要存在于中性粒细胞的细胞内三级颗粒中<sup>[20]</sup>。由于 SLE 病例中 PBMC 和全血的表达和分泌模式发生变化, 分析中性粒细胞和淋巴细胞的细胞内水平差异<sup>[5,21]</sup>。结果确认, 中性粒细胞是 MMP-2 的主要来源, 而淋巴细胞则是 SLE 病例中 MMP-9 的主要来源<sup>[22]</sup>。开展相关性分析得出, SLE 活动组患者的血清 MMP-2 与 ANA、dsDNA、hs-CRP、IgG 均呈正相关, 与补体 C3、C4 为负相关, 而 MMP-9 与这些活动性指标之间呈负相关, 提示血清 MMP-2、MMP-9 可作为 SLE 变病情活动性的指标之一。本研究中也发现 SLE 活动组患者的血清 MMP-9 水平与 T 淋巴细胞百分比呈正相关, 推测 MMP-9 的表达量上升可能与 T 淋巴细胞活化以及细胞因子分泌相关, 后期应采用实验进一步验证本实验结论。

综上所述, 本研究结果初步表明 SLE LN 活动组和 SLE LN 非活动组患者的血清 MMP-2 水平增高, 而 MMP-9 水平降低, MMPs 是炎症和自身免疫的调节相关的因子, 尤其是在 SLE LN 的情况下。在本研究中, 发现随着 SLE 疾病的进展, MMP-9 水平下降而 MMP-2 水平上升, 可作为评估病情进展的重要标志物。MMP-2、MMP-9 在 SLE LN 病变中发挥作用的具体机制尚未完全阐明, 还需要更进一步的研究。

#### 参考文献:

[1] NUSBAUM J S, MIRZA I, SHUM J, et al. Sex Differences in systemic lupus erythematosus: epidemiology,

clinical considerations, and disease pathogenesis[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(2): 384-394.

- [2] SOKOLOVA O, NAUMANN M. Matrix metalloproteinases in helicobacter pylori-associated gastritis and gastric cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1883.
- [3] SHIN J W, KWON S H, CHOI J Y, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2126
- [4] 欧阳谭亮, 武志娟, 钟金城. MMP-2 和 MMP-9 在骨骼肌组织中的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(10): 1286-1295.
- [5] VIRA H, PRADHAN V, UMARE V, et al. Role of polymorphisms in MMP-9 and TIMP-1 as biomarkers for susceptibility to systemic lupus erythematosus patients[J]. Biomark Med, 2019, 13(1): 33-43.
- [6] CUI Y, ZHANG J, CHEN Y, et al. Upregulation of fecal epithelial heparanase mrna is associated with increased ulcerative colitis activity and cancerization risk[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(5): 1488-1498.
- [7] XIA Y, GUO Y, ZHOU J H, et al. Neferine mediated TGF- $\beta$ /ERK signaling to inhibit fibrosis in endometriosis [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(5): 3240-3253.
- [8] 柳森森, 毛玉宁, 张彩勤, 等. MMP-2 在肿瘤侵袭和转移中的调控机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 123-128.
- [9] PETRI M, ORBAI A M, ALARCÓN G S, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [10] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. the committee on prognosis studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- [11] 熊政, 张阳扬, 李群星, 等. 中性粒细胞相关脂质运载蛋白、中性粒细胞相关脂质运载蛋白/基质金属蛋白酶-9 复合物在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2): 142-144.
- [12] GRAJALES C M, BARRACLOUGH M L, DIAZ-MARTINEZ J P, et al. 402 Serum cytokine profiling reveals elevated levels of S100A8/A9 and MMP-9 in systemic lupus erythematosus patients with cognitive impairment independently of disease activity and inflammatory markers[C]//Brain Injury in SLE. Lupus Foundation of America, 2022, 36(2): 1253-1271.
- [13] WÖHNER B, LI W, HEY S, et al. Proteolysis of CD44 at the cell surface controls a downstream protease network [J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1026810.

- 355.
- [8] MEHANA E E, KHAFAGA A F, EL-BLEHI S S, et al. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis; an updated review[J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116786.
- [9] SCHWARTZBERG H G, ROY R, WILSON K, et al. Patient characteristics independently associated with knee osteoarthritis symptom severity at initial orthopedic consultation[J]. *J Clin Rheumatol*, 2022, 28(2): e359-e362.
- [10] EVERS B J, SCHERS H J, VAN DEN ENDE CHM, et al. Diagnosing knee osteoarthritis in patients, differences between general practitioners and orthopedic surgeons: a retrospective cohort study[J]. *BMC Prim Care*, 2023, 24(1): 155.
- [11] ALTMAN R D, SCHEMITSCH E, BEDI A, et al. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(2): 132-139.
- [12] MOTA A H, DIREITO R, DIREITO M R, et al. Combination of hyaluronic acid and PLGA particles as hybrid systems for viscosupplementation in osteoarthritis[J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 13-22.
- [13] MIGLIORE A, BLICHARSKI T, PLEBANSKI R, et al. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(4): 1617-1636.
- [14] MURAKAMI T, OTSUKI S, OKAMOTO Y, et al. Hyaluronic acid promotes proliferation and migration of human meniscus cells via a CD44-dependent mechanism[J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(2): 117-127.
- [15] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al. Osteoarthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 13(2): 16072.
- [16] STANNUS O, JONES G, CICUTTINI F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults[J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2010, 18(11): 1441-1447.
- [17] JIN Y H, ZHANG J, ZHU H, et al. Expression profiles of miRNAs in giant cell tumor of bone showed miR-187-5p and miR-1323 can regulate biological functions through inhibiting FRS2[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(9): 3163-3173.

收稿日期: 2024-10-20; 修回日期: 2024-12-09

(上接第 895 页)

- [14] BRES E E, FAISSNER A. Low density receptor-related protein 1 interactions with the extracellular matrix: more than meets the eye[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 30(18): 2015-2027.
- [15] HE J, QIN M, CHEN Y Y, et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases in inflammatory diseases: a narrative review[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 86.
- [16] ZHANG J, ZHAO M, LIU J, et al. Synovitis ointment improved knee osteoarthritis by suppressing SDF-1/CXCR4 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7719301.
- [17] 王宁, 李志坚, 刘平, 等. MMP-2 在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. *医学综述*, 2021, 27(19): 3881-3885.
- [18] VIEIRA RAMOS G, DE SOUSA NETO I V, TOLEDO-ARRUDA A C, et al. Moderate treadmill training induces limited effects on quadriceps muscle hypertrophy in mice exposed to cigarette smoke involving metalloproteinase 2[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 33-42.
- [19] ABRAHAM R S. Assessment of functional immune responses in lymphocytes [M]//*Clinical Immunology*. Amsterdam; Elsevier, 2019: 1253-1271. e1.
- [20] 温晓洲, 孙爱华, 李广平, 等. 基质金属蛋白酶 9 的研究进展[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2021, 26(2): 216-218.
- [21] ZAKIYANOV O, KALOUSOVÁ M, ZIMA T, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 105: 141-212.
- [22] EHTESHAM N, MOSALLAEI M, ZABOLI MAHDI-ABADI M, et al. Significant hypomethylation of MMP-9 gene promoter in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2023, 32(9): 1056-1065.

收稿日期: 2024-08-26; 修回日期: 2024-10-29