

# 骨髓增殖性肿瘤患者血清金属蛋白酶抑制剂-1、 基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子 与骨髓纤维化程度的相关性

孙 玲, 李弹弹, 吴希锋, 门丽杰, 贾梅艳, 鹿 军  
(山东省济南市人民医院 血液科, 山东 济南, 271199)

**摘 要:** 目的 探讨骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)与骨髓纤维化(MF)分级的关系。方法 选择90例费城染色体阴性(Ph-)MPN初诊患者为MPN组。根据世界卫生组织(WHO)2016年骨髓纤维化分级标准将MPN患者分为纤维化前期或早期组54例和明显纤维化期组36例;另选取健康志愿者50例作为对照组。采用酶联免疫吸附实验检测血清VEGF、MMP-9、TIMP-1水平并计算TIMP-1与MMP-9比值(TIMP-1/MMP-9)。采用Spearman秩相关检验分析VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9与MF分级的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独或联合诊断MPN或区分MF分级的预测价值。结果 与对照组相比,MPN组血清VEGF、MMP-9和TIMP-1均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9诊断MPN的曲线下面积(AUC)分别为0.834、0.745、0.923、0.618;VEGF、MMP-9和TIMP-1联合诊断MPN的AUC为0.960;当最佳截断值为0.627时,敏感度为85.56%,特异度为92.00%。与纤维化前期或早期组相比,明显纤维化期组患者血清VEGF、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman相关性分析结果显示,VEGF( $r = 0.378, P = 0.001$ )、TIMP-1( $r = 0.512, P < 0.001$ )、TIMP-1/MMP-9( $r = 0.353, P = 0.001$ )与MPN患者MF分级呈正相关( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示,VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9区分纤维化前期或早期患者和明显纤维化期患者的AUC分别为0.723、0.523、0.802、0.708;VEGF、TIMP-1和TIMP-1/MMP-9联合区分纤维化前期或早期患者和明显纤维化期患者的AUC为0.838;当最佳截断值为0.530时,敏感度为72.22%,特异度为85.19%。结论 血清VEGF、TIMP-1和TIMP-1/MMP-9均可反映MPN患者MF进展,各指标联合检测可预测MPN患者MF程度。

**关键词:** 骨髓增殖性肿瘤;骨髓纤维化;血管内皮生长因子;基质金属蛋白酶-9;金属蛋白酶抑制剂-1;细胞外基质;胶原沉积

中图分类号: R 730.4; R 446.1; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)11-034-07 DOI: 10.7619/jcmp.20234037

## Correlations of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor with degree of myelofibrosis in patients with myeloproliferative neoplasms

SUN Ling, LI Tantan, WU Xifeng, MEN Lijie, JIA Meiyang, LU Jun

(Department of Hematology, Ji'nan City People's Hospital in Shandong Province, Ji'nan, Shandong, 271199)

**Abstract: Objective** To explore the correlations of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) with grading of myelofibrosis (MF) in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). **Methods** Ninety patients with Philadelphia chromosome negative (Ph-) MPN were selected as MPN group. According to the grading criteria for myelofibrosis by the World Health Organization (WHO) in 2016, MPN patients were divided into pre-fibrosis or early fibrosis group with 54 cases and significant fibrosis group with 36 cases; another 50 healthy volunteers were selected as the control group. Levels of serum VEGF, MMP-9 and TIMP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the ratio of

TIMP-1 to MMP-9 (TIMP-1/MMP-9) was calculated. Spearman rank correlation test was used to analyze the correlations of VEGF, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 with MF grading. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of each indicator alone or their combination for diagnosing MPN or distinguishing MF grading. **Results** Compared with the control group, the serum levels of VEGF, MMP-9 and TIMP-1 in the MPN group increased significantly ( $P < 0.05$ ). Values of area under the curve (AUC) of VEGF, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 for diagnosing MPN were 0.834, 0.745, 0.923 and 0.618 respectively; the AUC of the combined diagnosis of MPN by VEGF, MMP-9 and TIMP-1 was 0.960; when the optimal cut-off value was 0.627, the sensitivity was 85.56%, and the specificity was 92.00%. Compared with the pre-fibrosis or early fibrosis group, the serum levels of VEGF, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 in the significant fibrosis group increased significantly ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that VEGF ( $r = 0.378$ ,  $P = 0.001$ ), TIMP-1 ( $r = 0.512$ ,  $P < 0.001$ ) and TIMP-1/MMP-9 ( $r = 0.353$ ,  $P = 0.001$ ) were positively correlated with the MF grading of MPN patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the values of AUC of VEGF, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 for distinguishing patients with pre-fibrosis or early fibrosis from those with significant fibrosis were 0.723, 0.523, 0.802 and 0.708 respectively; the AUC of the combined detection of VEGF, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 for distinguishing patients with pre-fibrosis or early fibrosis from those with significant fibrosis was 0.838; when the optimal cut-off value was 0.530, the sensitivity was 72.22%, and the specificity was 85.19%. **Conclusion** Serum VEGF, TIMP-1 and TIMP-1/MMP-9 can reflect the MF progression of MPN patients, and the combined detection of these indicators can predict the MF degree of MPN patients.

**Key words:** myeloproliferative neoplasms; myelofibrosis; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinases-1; extracellular matrix; collagen deposition

费城染色体阴性(Ph 阴性)骨髓增生性肿瘤(MPN)是一系或多系造血干细胞克隆性过度增殖所致的慢性髓系肿瘤,临床表现以红细胞增多、血小板增多、伴或不伴肝脾肿大、血栓形成、髓外造血为主<sup>[1]</sup>。典型的慢性 Ph 阴性 MPN 包括原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)和原发性骨髓纤维化(PMF)<sup>[2]</sup>。MPN 产生的原因是多能干细胞中的获得性体细胞突变,随后在 10~30 年的生物学连续体中产生克隆扩增和克隆进化,从早期癌症阶段的 ET 进展至晚期阶段的骨髓纤维化(MF),并最终转化为白血病<sup>[3]</sup>。MF 作为 MPN 晚期阶段的恶性表型,临床表现较为隐匿<sup>[4]</sup>。早期识别 MF 以进行及时干预对改善预后具有重要的临床意义。目前 MF 的诊断以骨髓活检为主,但存在侵入性、费用高、依从性差等缺点<sup>[5]</sup>。血清学生物标志物因其无创、快速、便捷、可反复测量以及费用低等优势,在包括肿瘤在内的多种疾病诊断和预后评估中备受关注,但在 MPN 中的研究较少。

研究<sup>[6]</sup>证实 MPN 患者 MF 与血管生成密切相关。血管生成增加主要通过血管内皮生长因子(VEGF)的表达来衡量<sup>[7]</sup>。骨髓中肿瘤干细胞的克隆性增殖导致巨核细胞异常增殖,并产生过量生长因子如 VEGF;过度产生的生长因子会刺激基质细胞,引起基质蛋白降解减少、合成增加,导致细胞外基质成分(ECM)如胶原蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白、透明质酸和蛋白聚糖的过度沉积。ECM 过度沉积是 MF 的重要原因,也是 MF 的重要组织学特征<sup>[8]</sup>。ECM 在组织中的沉积主要受基质金属蛋白酶(MMP)家族酶及金属蛋白酶抑制剂(TIMP)调控。研究<sup>[9]</sup>证实, MF 发生的骨髓基质蛋白重塑取决于 MMP 的降解酶活性与 TIMP 的抑制活性之间的平衡,而 MMP 与 TIMP 的平衡又与肿瘤侵袭性和转移密切相关。既往研究<sup>[10-11]</sup>显示, VEGF、MMP-9、TIMP-1 均可用于纤维化相关疾病的鉴别诊断,如肝纤维化、心肌纤维化等,但少有研究从血清学的角度评估这些指标与 MPN 患者 MF 进展的关系。本研究通过检测

MPN 患者血清 TIMP-1、MMP-9、VEGF 水平的变化及其与 MF 分级的关系,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 5 月—2023 年 5 月本院血液科收治的 90 例 Ph 阴性 MPN 初诊患者为 MPN 组,其中男 54 例,女 36 例;年龄 18 ~ 80 岁,平均(59.38 ± 10.35)岁;根据世界卫生组织(WHO)骨髓增殖性肿瘤分类标准,其中 PV 者 31 例,ET 者 45 例,PMF 者 14 例。根据 WHO 2016 年骨髓纤维化分级标准<sup>[12]</sup>,对 MPN 患者 MF 程度进行分级,分为纤维化前期或早期组 54 例和明显纤维化期组 36 例。另外选择同期本院体检且与患者无血缘关系的健康志愿者 50 例作为对照组,其中男 29 例,女 21 例,年龄 18 ~ 75 岁,平均(57.94 ± 13.68)岁。纳入标准:①符合 2016 WHO 骨髓增殖性肿瘤诊断标准者,包括 ET、PV 或 MT;②年龄 ≥ 18 岁者;③患者均行骨髓穿刺、骨髓活组织检查、免疫分型、染色体和 MPN 相关基因检测,检测的基因突变包括 *JAK2*、*MPL*、*CALR*、*CBL*、*TET2*、*SF3B1*、*SF3A1*、*ASXL1*、*DNMT3A*、*UTX*、*SRSF2*、*U2AF1*、*STAG2*、*SETBP1* 等。排除标准:①临床资料不完整者;②合并其他类型血液恶性疾病或引起外周血指标异常的其他系统疾病者;③确诊前接受过临床治疗者;④存在认知功能障碍者。本研究经本院伦理委员会批准(伦审 2020-056-03),患者及其家属均知情同意。

1.2 血清指标检测

MPN 组患者在治疗前、对照组健康志愿者在体检时采集空腹外周静脉血 5 mL。室温下静置 30 min 后,在 4 ℃ 下以 3 000 r/min(离心半径为 10 cm)离心 5 min 后,分离上清液,冻存于 -80 ℃ 备用。根据试剂盒说明书,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测受试者血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1 水平。人血清 VEGF(货号 PV963)、MMP-9(货号 PM738)、TIMP-1(货号 PT888)ELISA 试剂盒购自北京碧云天生物技术有限公司。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准误表示,比较行 *t* 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标的预测价值。采用 Logistic 回归模型,通过回归系数获得 3 项或 4 项联合的数值,并进行联合诊断。曲线下面积(AUC) < 0.7 表明诊断价值较低,0.7 ~ 0.9 表明诊断价值中等,> 0.9 则表明诊断价值较高。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 MPN 组患者血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 的比较

与对照组相比,MPN 组患者血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1 均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而 2 组 TIMP-1/MMP-9 的差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 对照组与 MPN 组血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | <i>n</i> | VEGF/(pg/mL)    | MMP-9/(pg/mL)    | TIMP-1/(pg/mL)  | TIMP-1/MMP-9 |
|-------|----------|-----------------|------------------|-----------------|--------------|
| 对照组   | 50       | 201.16 ± 73.48  | 346.28 ± 107.84  | 358.66 ± 83.25  | 1.21 ± 0.72  |
| MPN 组 | 90       | 297.74 ± 71.67* | 449.01 ± 103.09* | 540.28 ± 96.43* | 1.27 ± 0.39  |

MPN:骨髓增生性肿瘤;VEGF:血管内皮生长因子;MMP-9:基质金属蛋白酶-9;TIMP-1:金属蛋白酶抑制剂-1;TIMP-1/MMP-9:金属蛋白酶抑制剂-1与基质金属蛋白酶-9比值。与对照组比较,\**P* < 0.05。

2.2 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 对 MPN 的诊断价值

ROC 曲线分析显示,VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 诊断 MPN 的 AUC 分别为 0.834(95% CI: 0.765 ~ 0.903)、0.745(95% CI: 0.663 ~ 0.827)、0.923(95% CI: 0.878 ~ 0.968)、0.618(95% CI: 0.516 ~ 0.720)。将 2 组间差异有统计学意义的 3 项指标(VEGF、MMP-9 和 TIMP-1)纳入 Logistic 回归模型,通过回归系数获得 3 项联合的数值计算公式:3 项联合 = -16.766 + 0.019 ×

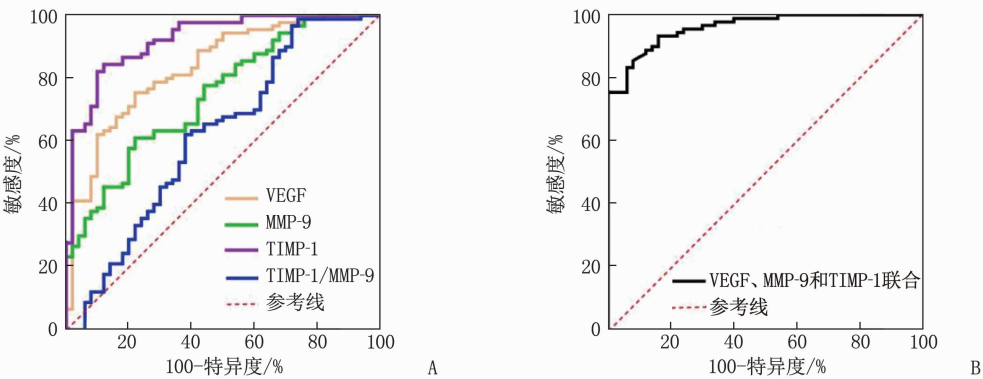
VEGF + 0.007 × MMP-9 + 0.002 × TIMP-1。ROC 曲线分析显示,3 项联合的 AUC 为 0.960(95% CI: 0.913 ~ 0.986),最佳截断值为 0.627 时,敏感度为 85.56%,特异度为 92.00%。见表 2、图 1。

2.3 MPN 患者血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 与 MF 分级的关系

与纤维化前期或早期组相比,明显纤维化期组患者血清 VEGF、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而 2 组 MMP-9 的差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 2 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 诊断 MPN 的价值

| 指标           | 曲线下面积 | 95% CI        | Youden 指数 | 最佳截断值        | P      | 敏感度/% | 特异度/% |
|--------------|-------|---------------|-----------|--------------|--------|-------|-------|
| VEGF         | 0.834 | 0.765 ~ 0.903 | 0.536     | 246.34 pg/mL | <0.001 | 75.56 | 78.00 |
| MMP-9        | 0.745 | 0.663 ~ 0.827 | 0.391     | 422.22 pg/mL | <0.001 | 61.11 | 78.00 |
| TIMP-1       | 0.923 | 0.878 ~ 0.968 | 0.923     | 455.04 pg/mL | <0.001 | 84.44 | 88.00 |
| TIMP-1/MMP-9 | 0.618 | 0.516 ~ 0.720 | 0.249     | 0.773        | 0.024  | 98.89 | 26.00 |
| 3 项联合        | 0.960 | 0.913 ~ 0.986 | 0.776     | 0.627        | <0.001 | 85.56 | 92.00 |



A: VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 诊断 MPN 的价值; B: VEGF、MMP-9 和 TIMP-1 联合诊断 MPN 的价值。

图 1 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 单独及联合诊断 MPN 的 ROC 曲线

表 3 不同 MF 分级患者血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

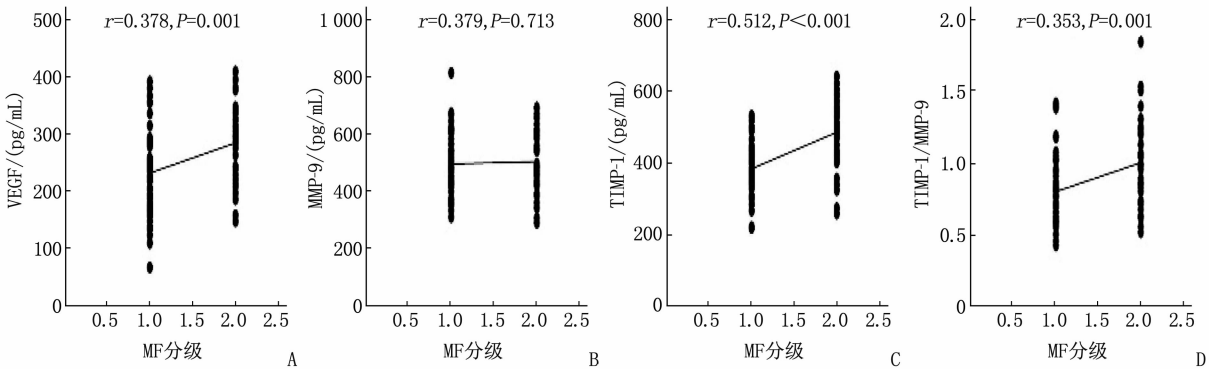
| 组别        | n  | VEGF/(pg/mL)    | MMP-9/(pg/mL)   | TIMP-1/(pg/mL)  | TIMP-1/MMP-9 |
|-----------|----|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| 纤维化前期或早期组 | 54 | 231.70 ± 69.93  | 497.99 ± 102.45 | 384.55 ± 72.67  | 0.80 ± 0.23  |
| 明显纤维化期组   | 36 | 284.29 ± 62.83* | 505.54 ± 105.33 | 486.38 ± 96.17* | 1.01 ± 0.30* |

与纤维化前期或早期组比较, \* $P < 0.05$ 。

2.4 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 与 MPN 患者 MF 分级的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, VEGF ( $r = 0.378, P = 0.001$ )、TIMP-1 ( $r = 0.512, P <$

$0.001$ )、TIMP-1/MMP-9 ( $r = 0.353, P = 0.001$ ) 均与 MPN 患者 MF 分级呈显著正相关, 而 MMP-9 与 MPN 患者 MF 分级无相关性 ( $r = 0.039, P = 0.713$ )。见图 2。



A: VEGF 与 MF 分级的关系; B: MMP-9 与 MF 分级的关系; C: TIMP-1 与 MF 分级的关系; D: TIMP-1/MMP-9 与 MF 分级的关系。

图 2 MP 清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 与 MF 分级的相关性

2.5 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 区分 MF 分级的 ROC 曲线分析

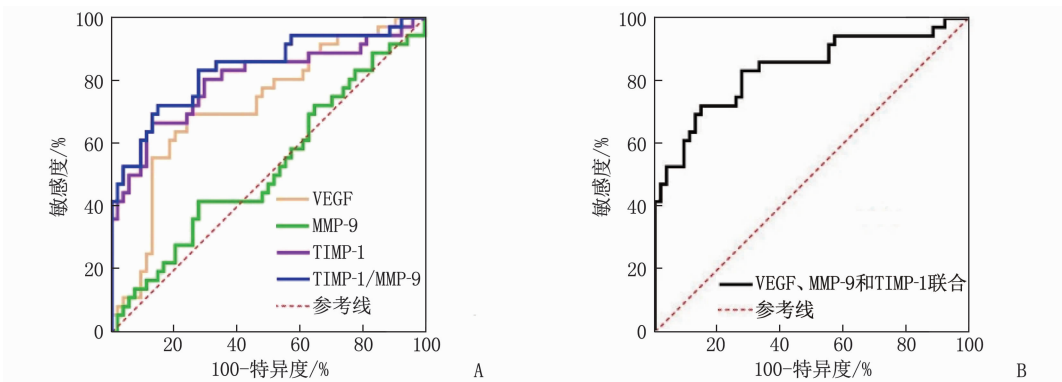
ROC 曲线分析显示, VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 区分纤维化前期或早期患者和明显纤维化期患者的 AUC 分别为 0.723 (95% CI:

0.614 ~ 0.832)、0.523 (95% CI: 0.399 ~ 0.647)、0.802 (95% CI: 0.701 ~ 0.903)、0.708 (95% CI: 0.597 ~ 0.819)。将 2 组间差异有统计学意义的 3 项指标 (VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9) 纳入 Logistic 回归模型, 通过回归系数获得 3 项联合的数

值计算公式: 3 项联合 =  $-9.285 + 0.011 \times \text{VEGF} + 0.015 \times \text{TIMP-1} + (-0.278) \times \text{TIMP-1/MMP-9}$  (95% *CI*: 0.745 ~ 0.907), 最佳截断值为 0.530 时, 敏感度为 72.22%, 特异度为 85.19%。见表 4、图 3。

表 4 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 区分 MF 分级的价值

| 指标           | 曲线下面积 | 95% <i>CI</i> | Youden 指数 | 最佳截断值        | <i>P</i> | 敏感度/% | 特异度/% |
|--------------|-------|---------------|-----------|--------------|----------|-------|-------|
| VEGF         | 0.723 | 0.614 ~ 0.832 | 0.454     | 258.11 pg/mL | <0.001   | 69.44 | 75.93 |
| MMP-9        | 0.523 | 0.399 ~ 0.647 | 0.139     | 542.94 pg/mL | 0.716    | 41.67 | 72.22 |
| TIMP-1       | 0.802 | 0.701 ~ 0.903 | 0.537     | 448.07 pg/mL | <0.001   | 66.67 | 87.04 |
| TIMP-1/MMP-9 | 0.708 | 0.597 ~ 0.819 | 0.398     | 0.854        | <0.001   | 69.44 | 70.37 |
| 3 项联合        | 0.838 | 0.745 ~ 0.907 | 0.574     | 0.530        | <0.001   | 72.22 | 85.19 |



A: VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 区分 MF 分级的价值; B: VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 联合区分 MF 分级的价值。

图 3 血清 VEGF、MMP-9、TIMP-1、TIMP-1/MMP-9 单独及联合区分 MF 分级的 ROC 曲线

3 讨论

MPN 作为一种临床常见的克隆性干细胞疾病,其发病机制是 Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路的持续激活<sup>[13]</sup>。MPN 可向 MF 进展,而 MF 可在 10% ~ 20% 的 MPN 患者中发展为急性白血病<sup>[14]</sup>。MPN 相关 MF 包括原发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)。在 MPN 中, PV 和 ET 的中位生存时间分别为 15 年和 18 年,而 PMF 的中位生存时间仅为 4.4 年<sup>[15]</sup>。值得注意的是,尽管 ET 和 PV 具有长期无纤维化进展的特征,但在疾病的发展过程中均可进一步发生 MF 转化, PV 的 10 年 MF 转化率为 4.9% ~ 6.0%, 15 年为 6.0% ~ 14.0%; ET 的 10 年 MF 转化率为 0.8% ~ 1.9%, 15 年为 4.0% ~ 11.0%; MF 转化可进一步缩短 PV 和 ET 患者的中位生存时间<sup>[16]</sup>。尽管 MF 与 PV 患者出血、血栓关系尚未明确,但较严重的 MF 已成为 PV 向 post-PV MF 以及白血病演变、肝脾肿大的危险因素<sup>[17]</sup>。因此, MF 被认为是 MPN 患者预

后不良的标志,导致临床治疗效果差,影响预后。

MF 的发病机制主要为骨髓成纤维细胞的异常增生和 ECM 的过度沉积<sup>[18]</sup>。骨髓成纤维细胞的异常增生与纤维母细胞释放的生长因子有关,多种生长因子参与骨髓纤维母细胞增生和骨髓内纤维组织增多调控,其中最重要的有 VEGF。VEGF 作为促进血管内皮细胞增殖和分化的血管新生因子,能够增加骨髓微脉管的密度<sup>[19]</sup>。VEGF 也被认为是骨髓纤维化基质组织的生长因子,也是 ECM 形成的有效调节剂,可导致 I、Ⅲ、Ⅳ和 V 型胶原蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖等的形成增加,并阻断基质降解,最终促进骨髓 ECM 沉积、血管再生和纤维化。GADOMSKA G 等<sup>[20]</sup>研究显示, MPN 患者血液中 VEGF 水平的升高表明骨髓中新生血管生成的强度。本研究也发现,与对照组相比, MPN 患者血清中 VEGF 水平显著升高。本研究还发现, MPN 患者血清 VEGF 水平与 MF 分级呈正相关,提示 VEGF 与 MPN 从早期进展至 MF 阶段有关。

MMP 是一类锌依赖性内肽酶,具有降解所有类型 ECM 的潜力,在 ECM 的重塑中发挥重要作用

用<sup>[21]</sup>。此外, MMP 还参与调控肿瘤血管生成,影响细胞黏附分子的功能以及调控肿瘤细胞的生长,在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等多种血液病中均观察到 MMP 的异常表达<sup>[22]</sup>,在 MPN 中亦存在 MMP 表达的上调<sup>[23]</sup>。MMP 能够被 TIMP 所调控,参与抑制 ECM 降解过程。TIMP 和 MMP 都可以从基质细胞和肿瘤细胞中分泌。根据底物特异性,MMP 可分为 4 类:胶原酶、明胶酶、基质蛋白酶和膜型金属蛋白酶。其中, MMP-9 也被称为明胶酶,可消化变性胶原蛋白和明胶结构,主要分解作为基底膜主要结构成分的 IV 型胶原蛋白、明胶以及其他蛋白质,如纤连蛋白、层黏蛋白和弹性蛋白。TIMP-1 作为 MMP-9 抑制剂,主要通过形成 1:1 的酶/抑制剂复合物来抑制 MMP-9 的活性。TIMP-1 已被证实参与抑制肿瘤细胞侵袭、转移、血管生成和红细胞增殖。CHAUDHARY A K 等<sup>[24]</sup>在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者中观察到 MMP-9 和 TIMP-1 的高表达。MURATE T 等<sup>[25]</sup>显示 TIMP-1 在 MPN 患者血清中表达水平升高,并证实 TIMP-1 与来源于骨髓内异常增殖的巨核细胞有关,参与促进 MF 形成。研究<sup>[26]</sup>还指出 MPN 患者血清 TIMP-1 水平升高与 MF 分级呈正相关。本研究也发现,与对照组相比,MPN 患者血清中 TIMP-1 水平以及 TIMP-1/MMP-1 均显著升高,且 TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 与 MF 分级呈显著正相关。本研究发现,与纤维化前期或早期组患者相比,明显纤维化组患者的 TIMP-1/MMP-9 显著更高,提示高水平的 TIMP-1 抑制了 MMP-9 的活性,导致胶原纤维降解受到抑制,促进 MF 发生。上述结果证实 MMP-9 和 TIMP-1 在 MF 进展中的功能相关性,且异常的 TIMP-1/MMP-9 可能反映了细胞外稳态的不平衡,导致 ECM 沉积增加,从而增强纤维化。

本研究 ROC 曲线分析发现,血清 VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 在 MPN 患者 MF 进展中均具有较高的预测价值。本研究进一步联合使用血清 VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 来判断 MPN 患者的 MF 严重程度,结果显示,联合检测的预测价值高于各单一指标。上述结果提示,血清 VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 比值单独及联合均具有作为 MPN 患者 MF 进展辅助筛查生物标志物的潜能。本研究存在的局限性有:首先,本研究是一项回顾性临床研究,可能存在选择偏

倚;其次,作为一项单中心研究,本研究所纳入样本量较少,且未对 MPN 各亚型间的相关指标进行分析。因此,后续仍需要通过多中心、前瞻性研究进行更大样本量的研究评估各指标对 MPN 患者 MF 程度的预测价值,并从基因分型的角度探讨各指标的临床价值。

综上所述,MPN 患者血清 VEGF、TIMP-1 和 TIMP-1/MMP-9 均可反映 MPN 患者 MF 进展,联合检测可用于预测 MPN 患者 MF 程度,为临床诊疗提供一定的参考价值。

参考文献

[1] GODFREY A L. Myeloproliferative neoplasms (MPNs)[J]. Blood Rev, 2020, 42: 100717.

[2] SHAHIN O A, CHIFOTIDES H T, BOSE P, et al. Accelerated phase of myeloproliferative neoplasms[J]. Acta Haematol, 2021, 144(5): 484-499.

[3] PRAKASH S, ARBER D A, BUESO-RAMOS C, et al. Advances in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 69-83.

[4] EL-SHARKAWY F, MARGOLSKEE E. Pediatric myeloproliferative neoplasms[J]. Clin Lab Med, 2021, 41(3): 529-540.

[5] GANGAT N, TEFFERI A. Myelofibrosis biology and contemporary management[J]. Br J Haematol, 2020, 191(2): 152-170.

[6] GREENFIELD G, MCMULLIN M F, MILLS K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 103.

[7] AHMAD A, NAWAZ M I. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(12): 1938-1965.

[8] TEFFERI A. Primary myelofibrosis; 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2021, 96(1): 145-162.

[9] RAJA V, FARAJZADEGAN Z, MANSOURIAN M, et al. Diagnostic value of nonacid nucleic blood tumor marker panels in early diagnosing breast cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 4119345.

[10] MARIA A T J, BOURGIER C, MARTINAUD C, et al. From fibrogenesis towards fibrosis: Pathophysiological mechanisms and clinical presentations[J]. Rev Med Interne, 2020, 41(5): 325-329.

[11] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566.

[12] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2391-2405[J]. Blood, 2016, 128(3): 462-463.

[13] MORSIA E, GANGAT N. Myeloproliferative neoplasms with mono-

- cytosis[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2022, 17(1): 46–51.
- [14] BARBUI T, THIELE J, GISSLINGER H, *et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(2): 15.
- [15] 聂子元, 罗建民. 《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版)》解读: 原发性骨髓纤维化从指南到实践[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(7): 745–748, 752.
- [16] 高晓冬, 张志南, 宋燕, 等. JAK2V617F 基因突变与骨髓增殖性肿瘤类型及疾病转化的相关性分析[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(3): 236–238.
- [17] FERRARI A, SCANDURA J, MASCIULLI A, *et al.* Prevalence and risk factors for Pulmonary Hypertension associated with chronic Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(2): 250–259.
- [18] LEE Y C, HSIEH C C, LEE Y L, *et al.* Molecular markers and prognosis of myelofibrosis in the genomic era: a meta-analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(9): 558–568.
- [19] SUBOTICKI T, MITROVICAJTICO, ŽIVKOVICE, *et al.* VEGF regulation of angiogenic factors via inflammatory signaling in myeloproliferative neoplasms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6671.
- [20] GADOMSKA G, STANKOWSKA K, BOINSKA J, *et al.* VEGF-A, sVEGFR-1, and sVEGFR-2 in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Medicina*, 2017, 53(1): 34–39.
- [21] HUANG H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances[J]. *Sensors*, 2018, 18(10): 3249.
- [22] GOBIN E, BAGWELL K, WAGNER J, *et al.* A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 581.
- [23] WANG J C. Importance of plasma matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) in development of fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(9): 1261–1268.
- [24] CHAUDHARY A K, CHAUDHARY S, GHOSH K, *et al.* Secretion and expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 from bone marrow mononuclear cells in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3): 1519–1529.
- [25] MURATE T, YAMASHITA K, ISOGAI C, *et al.* The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis[J]. *Br J Haematol*, 1997, 99(1): 181–189.
- [26] 陈禾惠, 王冲, 陈朴, 等. 血清 LDH、TIMP1、BLC、Eotaxin2 预测骨髓增殖性肿瘤患者骨髓纤维化程度的效能[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(3): 204–207.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)

(上接第 33 面)

- [15] 卢静, 杜鹃. 多发性骨髓瘤靶向新药研究进展[J]. *药学进展*, 2022, 46(6): 435–446.
- [16] 盛德菁, 吴冠宇, 谷和先, 等. 骨髓细胞形态学、血清胱抑素 C、 $\beta_2$  微球蛋白水平在多发性骨髓瘤诊断中的应用[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(7): 823–826.
- [17] 王蕊, 张连生, 李莉娟. 靶向 CD47 在多发性骨髓瘤治疗中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(17): 2561–2565.
- [18] LI C, LIANG H Z, BIAN S C, *et al.* Construction of a prognosis model of the pyroptosis-related gene in multiple myeloma and screening of core genes[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(38): 34608–34620.
- [19] ZHANG B B, LI B, XIE Y S, *et al.* A novel alkaloid compound, DCZ0358, exerts significant antitumor activity in bortezomib-resistant multiple myeloma cells through inhibition of JAK2/STAT3 pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(2): 215–224.
- [20] ZHANG M G, XIONG F, ZHANG S J, *et al.* Crucial roles of miR-625 in human cancer [J]. *Front Med*, 2022, 9: 845094.
- [21] 牛媛, 关浩, 宁婧, 等. MiR-625 经 RAS 信号通路对多发性骨髓瘤大鼠的干预作用[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2023, 9(2): 151–155.
- [22] ALIABEDI B, MOUSAVI S H, EBRAHIMI M, *et al.* Hsa-miR-625 upregulation promotes apoptosis in acute myeloid leukemia cell line by targeting Integrin-linked kinase pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(4): 1159–1167.
- [23] CHEN S. LINC00852 regulates cell proliferation, invasion, migration and apoptosis in hepatocellular carcinoma Via the miR-625/E2F1 axis[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2022, 15(2): 207–217.
- [24] MARTÍNEZ-ILLESCAS N G, LEAL S, GONZÁLEZ P, *et al.* MiR-203 drives breast cancer cell differentiation[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 91.
- [25] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, *et al.* Clinical significance of circulatory microRNA-203 in serum as novel potential diagnostic marker for multiple myeloma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6): 1601–1611.
- [26] 徐成波, 廖斌, 付海英, 等. DNA 甲基化介导 miR-203/CREB1 信号调控对多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 8(3): 790–796.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)