

· 综述 ·

膜 1 型基质金属蛋白酶在骨代谢作用中的研究进展

冯小力^{1,2} 裴启霖¹ 王霞^{1*} 王彬^{1*}

1 重庆医科大学生命科学研究院,重庆 400016

2 重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014

中图分类号: R580 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1213-05

摘要: 基质金属蛋白酶是一类锌依赖性内肽酶,可降解大多数细胞外基质。膜 1 型基质金属蛋白酶(membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP 或 MMP14)属于基质金属蛋白酶家族,是唯一一种能够直接促进细胞向 3 D 胶原蛋白基质入侵的胶原酶。骨细胞胞外基质在骨形成和骨吸收过程中发挥重要作用,MT1-MMP 通过影响胞外基质引起骨骼相关的病理、生理变化。本文拟就近年 MT1-MMP 在骨代谢作用中的研究进展进行综述,旨在为 MT1-MMP 在骨代谢疾病的药理干预、骨生物工程中的应用提供新思路。

关键词: 膜 1 型基质金属蛋白酶;骨代谢;骨形成;骨吸收

Research progress of membrane 1 matrix metalloproteinase in bone metabolism

FENG Xiaoli^{1,2}, PEI Qilin¹, WANG Xia^{1*}, WANG Bin^{1*}

1. Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400016

2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

* Corresponding authors: WANG Xia, Email: wangxia@cqmu.edu.cn; WANG Bin, Email: bwang@cqmu.edu.cn

Abstract: Matrix Metalloproteinases (MMPs) are a type of zinc-dependent endopeptidases, which can degrade most of the extracellular matrix metalloproteinases. Membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) is a unique MMP, as the collagenase to promote cell invasion into 3 D collagen matrix directly. Extracellular matrix (ECM) plays an important role in the process of bone formation and bone absorption. MT1-MMP can induce the bone-related pathological and physiological changes via ECM. This article intends to review the research progress of MT1-MMP in bone metabolism in recent years, aiming to provide new ideas for pharmacological intervention of MT1-MMP in anti-bone resorption and its application in bone bioengineering.

Key words: MT1-MMP; bone metabolism; bone formation; bone resorption

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种锌依赖性内肽酶,参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中各种蛋白质(如胶原蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白等)的降解,在各种生理病理过程的组织重塑中发挥作用^[1-3]。膜 1 型基质金属蛋白酶(membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP 或 MMP14)是一种 I 型跨膜基质金属蛋白酶。MT1-MMP 可调节 ECM 降解、proMMP-2 激活和各种细胞过程(包括细胞迁移

和生存能力)^[4]。MT1-MMP 参与骨骼肌再生、骨重塑、肿瘤细胞侵袭转移、血管生成和抑制淋巴管生成等动态生理病理过程^[5-9]。

骨稳态和骨重塑主要通过成骨细胞(osteoblast)的成骨作用和破骨细胞(osteoclast)的骨吸收来维持动态平衡。骨细胞(osteocytes)作为骨内最多的一类细胞,穴居于钙化胞外基质中,可通过旁分泌调节成骨形成和破骨吸收,参与骨稳态的调节^[10]。骨的 ECM 介导细胞粘附、机械转导、矿化成核和生长因子的固定等,保护 ECM 免受损伤或降解^[11]。MT1-MMP 是目前已知仅有的一种在富含胶原蛋白的环境中促进细胞迁移的基质金属蛋白酶,可靶向胞外基质蛋白,参与 ECM 的胞周蛋白水解^[12-13]。MT1-MMP 对骨细胞 ECM 的调节对于骨稳态和骨重塑过程具有重要意义。因此,了解 MT1-MMP 在骨骼中

基金项目: 国家自然科学基金(11602046);重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目(20190114);重庆医科大学生命科学研究院大学生命科学研究与创新实验项目(201901)

* 通信作者: 王霞, Email: wangxia@cqmu.edu.cn; 王彬, Email: bwang@cqmu.edu.cn

的功能对于治疗骨骼相关疾病至关重要。本文拟就近年来 MT1-MMP 对于骨重塑的相关研究展开综述。

1 MT1-MMP 参与成骨形成

骨形成和骨吸收之间的平衡受 MMPs 的调节, MT1-MMP 被认为是驱动成骨细胞分化的重要因素。Barthelemi 等^[14]发现 MT1-MMP 缺陷小鼠的骨髓成骨细胞严重缺乏成骨活性。MT1-MMP 通过激活 TGF- β , 帮助保持成骨细胞存活和骨细胞分化^[15]。膜型 MMPs (尤其是 MT1-MMP) 赋予非侵入性细胞侵入的特性。成骨形成是一种主动的侵入性过程, 需要切割胶原蛋白以维持骨细胞表型。骨细胞表型是通过主动的侵袭过程获得的, 并通过 MT1-MMP 介导的细胞相关基质的持续溶解来维持和延长时间^[16]。MT1-MMP 是胶原吞噬作用所必需的, 吞噬作用是成人组织中胶原降解的主要途径。I、II、III 型胶原都是 MT1-MMP 的底物, 其中 MT1-MMP 主要作用于 I 型胶原^[17]。I 型胶原是骨组织的主要胞外蛋白, 是骨组织最丰富的基质蛋白。在成骨细胞转变为骨细胞的过程中, 细胞逐渐减少 I 型胶原蛋白的合成, 使 I 型胶原维持相对稳定状态。骨细胞的表型及骨细胞的生成高度依赖 I 型胶原蛋白的连续裂解^[17]。

组织中的细胞迁移是许多生理和病理事件所必需的过程。在成骨细胞的生成过程中, MT1-MMP 通过蛋白水解和非蛋白水解两种途径促进细胞迁移, 进一步研究其机制将有助于鉴定不同骨骼疾病的发病机理, 为将来发现控制不良细胞入侵的新手段提供新思路。研究^[18]表明, MT1-MMP 通过控制 3D 特异性细胞外基质重塑程序来指导骨髓干细胞谱系的分化; 该程序通过调节细胞形状变化并启动下游 RhoGTPase-actomyosin 信号级联来触发 β 1-整合素激活, 从而驱动 TAZ / YAP 上转录激活子的核定位。缺失 MT1-MMP 的骨髓干细胞成骨分化受阻, 并伴随成脂和成软骨潜力的代偿性增加。较早的研究^[19]表明, 终末分化的成骨细胞或软骨细胞中 MT1-MMP 蛋白水解活性的丧失直接影响骨骼发育, 这是胶原重构或 FGFR2 信号转导受损的原因。棕榈酰化 (即在蛋白质上添加 16 碳棕榈酸酯) 使 MT1-MMP 锚定到细胞膜上, MT1-MMP 翻译后修饰可能影响 MT1-MMP 正确的膜定位, 从而降低成骨细胞和软骨细胞中骨钙素和血管内皮生长因子的表达, 对骨发育和骨组织代谢产生重大影响。此外

MT1-MMP 对破骨细胞的再吸收也至关重要^[5]。MT1-MMP 的非蛋白水解功能是由其胞质尾部介导的, 其中独特的酪氨酸 (Y573) 控制着细胞内的信号传递。MT1-MMP Y573 D 突变 (MT1-MMP^{Y573 D/Y573 D}) 的小鼠表现出与 MT1-MMP^{-/-} 小鼠相似的异常。MT1-MMP^{Y573 D/Y573 D} 小鼠的骨骼干细胞表现出与小鼠表型一致的分化缺陷。这些结果首次在体内证明: 通过一种独立于蛋白水解的机制, MT1-MMP 经由控制骨髓干细胞的分化来调节骨、软骨和脂肪的动态平衡。MT1-MMP 通过蛋白水解和非蛋白水解两种机制控制骨髓干细胞的分化, 而这两种功能的平衡是正常分化所必需的^[20]。

2 MT1-MMP 参与破骨细胞的骨吸收

破骨细胞是造血起源的唯一骨吸收细胞。当骨吸收发生时, 破骨细胞会酸化吸收腔, 导致胞外基质 (包括羟磷灰石) 的无机成分溶解, 使骨基质的有机成分 (如 I 型胶原蛋白) 暴露, 然后被组织蛋白酶 K 和基质金属蛋白酶等蛋白酶降解^[21-22]。MT1-MMP 活性的增加可加速骨吸收, 造成骨质流失。研究^[23]证实, 在纯化培养的破骨细胞中 MT1-MMP 高表达; MT1-MMP 在体内破骨细胞封闭区的分布定位表明, 该酶修饰骨表面, 促进破骨细胞的迁移和附着, 以清除再吸收腔隙。

核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 是一种跨膜糖蛋白, 在破骨细胞的发育中具有重要作用。MT1-MMP 活性的增加可刺激 sRANKL 的产生, 进而增加破骨细胞的数量和骨吸收^[5, 24]。MT1-MMP 缺陷小鼠成骨细胞产生的可溶性 RANKL 显著降低, 其破骨细胞活性得到增强^[25]。MT1-MMP / RANKL / RANK / 信号转导轴参与调节成骨细胞和破骨细胞的生成, MT1-MMP 对于正常骨形成至关重要^[5]。

在破骨细胞的迁移和骨吸收过程中, MT1-MMP 同样具有蛋白水解功能和非蛋白水解功能: ①在蛋白水解功能中, 只有蛋白水解活性形式的酶参与破骨细胞介导的骨吸收; ②在非蛋白水解功能中, MT1-MMP 通过其在 Tyr⁵⁷³ 位点磷酸化的胞质尾区 (cytoplasmic tail, CT) 与 Rac1 的适配蛋白 p130 Cas 相互作用促进骨髓细胞在破骨细胞形成过程中的迁移和融合^[12]。在不存在 MT1-MMP 的情况下, 该信号通路的受损会降低片状脂蛋白活性和细胞迁移, 从而导致无效的细胞融合^[26-27]。由于机械刺激减少了骨细胞的凋亡, 单独靶向 MT1-MMP 或者

MMP9 在体外或体内均不影响破骨细胞分化或骨吸收;条件性 MMP9/MT1-MMP 双基因敲除小鼠降低了动态平衡的骨转换,并免受病理性骨丢失的影响。MMP9 和 MT1-MMP 作为鼠/人破骨细胞活性的关键调节因子调节骨胶原溶解活性,其双重缺失减少了破骨细胞性骨吸收,而不影响破骨细胞数量,从而维持了正常的成骨细胞性骨形成^[28]。对 CD44^{-/-}破骨细胞的观察表明,CD44-TIMP2-MT1-MMP 轴调节 MMP9 活性;MT1-MMP 敲低研究表明 MT1-MMP 作为 pro-MMP9 的上游调节剂。CD44 的表面表达,MT1-MMP 在细胞表面的定位以及 pro-MMP9 的激活是破骨细胞迁移所必需的进展顺序^[23]。

3 MT1-MMP 对骨细胞的影响

骨细胞是骨机械感受和机械传导的主要调节剂^[29]。骨细胞通过感知机械负荷、协调产生骨的成骨细胞和降解骨的破骨细胞的活动,在骨对机械负荷的适应性反应中起着关键作用,MT1-MMP 通过影响骨细胞对机械负荷的反应而在骨细胞机械传感中发挥作用^[30]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是骨细胞对机械负荷反应的生化信号之一,可诱导骨形成和促进骨细胞存活。在机械负荷不足的情况下,NO 的产生可导致骨细胞凋亡并开始骨吸收,使骨结构适应低负荷条件。研究^[31-32]发现,MT1-MMP 基因敲除增强了骨细胞对机械刺激的反应,导致 NO 产量增加,c-jun 和 c-fos 基因表达上调。骨细胞是甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)调节骨骼活动的关键靶细胞^[33]。研究^[24]表明,MT1-MMP 是骨细胞中甲状旁腺素受体(PTH1R)信号转导的新靶标基因,其通过调节可溶性 RANKL 介导 PTH 诱导的骨吸收。PTH1R 在牙本质基质蛋白 1-8kb(dentin matrix protein 1 - 8kb, DMP1-8kb)表达细胞中的表达对于小鼠机械负荷的合成代谢作用是必需的^[34]。TAZ/YAP 作为力学刺激敏感因子,可通过调节骨细胞的陷窝-小管重塑影响骨稳态^[35-36]。研究表明,MT1-MMP 是调节骨骼干细胞(skeletal stem cell, SSC)分化过程中 YAP/YAP 表达和细胞内定位的 3D 特异性体内调节剂。而在骨细胞中,MT1-MMP 缺失减少空骨陷窝数量,降低骨细胞的凋亡^[31,37]。因此,笔者推测在骨细胞中 MT1-MMP 可能与 TAZ/YAP 信号通路相关。

4 MT1-MMP 骨相关疾病

MT1-MMP 在骨骼发育、重塑和病理过程中的

关键作用备受关注。在小鼠和人体中遗传沉默 MT1-MMP,可导致侏儒症、骨量减少、全身性关节炎和脂肪营养不良^[38]。MT1-MMP 缺失小鼠在发育过程中表现出系统性缺陷,特别是在颅面发育中;MT1-MMP 作为去整合素-金属蛋白酶 9(adisintegrin and metalloproteinase 9, ADAM9)活性调节的关键负调控因子,维持成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)在颅骨中的作用,它的缺失会导致颅盖骨发育受阻^[19]。

破骨细胞在炎症性骨破坏中起着不可或缺的作用,破骨细胞是在病理情况下负责骨吸收的主要细胞;巨噬细胞失调可替代关节炎中的破骨细胞而引起骨稳态紊乱,表达 MT1-MMP 的巨噬细胞是这种与破骨细胞无关的骨吸收的主要原因。即使在没有破骨细胞的情况下,c-Fos 缺陷型 Sh3bp2^{KI/KI}小鼠中的炎症性骨吸收也由表达 MT1-MMP 的巨噬细胞介导。MT1-MMP 是赋予 c-Fos 缺陷型 Sh3bp2^{KI/KI}巨噬细胞病理性骨吸收能力的关键介质。小鼠中的这种非规范性骨吸收为炎症性骨病中骨丢失的机制和治疗提供了新见解^[39]。MT1-MMP 促进成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)侵袭软骨,被认为是介导类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)滑膜浸润的关键酶^[40]。人类 RA 滑膜细胞使用 MT1-MMP 作为主要的效应物,负责降解和侵袭 I 型或 II 型胶原蛋白丰富的结构。MT1-MMP 在 RA 中具有蛋白水解作用,破坏已建立 RA 关节中的软骨并将致病细胞迁移至未受影响的关节^[41]。人类中 MT1-MMP 的同型等位基因失活导致的温彻斯特(Winchester)综合征,是一种罕见的常染色体隐性骨骼发育异常疾病,其特征是进行性关节破坏和溶骨,其骨骼表型与在 MT1-MMP 基因敲除小鼠、MT1-MMP 基因敲除斑马鱼中观察到的相似^[42]。此外,MT1-MMP 在骨肉瘤与正常骨组织中的表达有明显差异,胶原蛋白的降解可能是骨肉瘤的重要生物标志^[43]。

5 总结与展望

骨重塑主要通过成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收来维持动态平衡,骨形成和骨吸收之间的失衡可能导致代谢性骨病(骨质疏松症等)的产生。骨再生和骨修复均依赖于 ECM 结构和生化功能的动态调节^[11]。而 MT1-MMP 在骨骼中主要作用于 ECM 的调节,对骨骼的生理动态维护至关重要。在缺乏 MT1-MMP 的情况下,骨骼会产

生一系列的病理生理改变,可能引起多种骨骼疾病,如骨质疏松症、骨转移癌、温切斯特综合征、骨肉瘤、类风湿性关节炎、骨关节炎等。目前,以 MT1-MMP 为代表的基质金属蛋白酶在骨生物工程中有广泛的应用前景。加强骨细胞的 MT1-MMP 对骨相关疾病影响的研究,或将为以骨细胞为靶点的临床治疗提供一定的新思路。

【参 考 文 献】

- [1] Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, 147:1-73.
- [2] Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases[J]. *Amino Acids*, 2011, 41(2):271-290.
- [3] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(12):786-801.
- [4] Cepeda MA, Pelling JJ, Evered CL, et al. The cytoplasmic domain of MT1-MMP is dispensable for migration augmentation but necessary to mediate viability of MCF-7 breast cancer cells [J]. *Experimental Cell Research*, 2017, 350(1):169-183.
- [5] Hardy E, Fernandez-Patron C. Destroy to rebuild: the connection between bone tissue remodeling and matrix metalloproteinases [J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11:47.
- [6] Snyman C, Niesler CU. MMP-14 in skeletal muscle repair[J]. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2015, 36(3):215-225.
- [7] Ferrari R, Martin G, Tagit O, et al. MT1-MMP directs force-producing proteolytic contacts that drive tumor cell invasion[J]. *Nature Communications*, 2019, 10:4886.
- [8] Wong HLX, Jin G, Cao R, et al. MT1-MMP sheds LYVE-1 on lymphatic endothelial cells and suppresses VEGF-C production to inhibit lymphangiogenesis [J]. *Nature Communications*, 2016, 7:10824.
- [9] Kang H, Hong Z, Zhong M, et al. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling[J]. *American journal of physiology. Cell physiology*, 2019, 316(1):C92-C103.
- [10] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14):5169.
- [11] Paiva KBS, Granjeiro JM. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair[J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, 148:203-303.
- [12] Gifford V, Itoh Y. MT1-MMP-dependent cell migration: proteolytic and non-proteolytic mechanisms [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2019, 47(3):811-826.
- [13] Holary K, Allen E, Punturieri A, et al. Regulation of cell invasion and morphogenesis in a three-dimensional Type I collagen matrix by membrane-type matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2000, 149(6):1309-1323.
- [14] Barthelemi S, Robinet J, Garnotel R, et al. Mechanical forces-induced human osteoblasts differentiation involves MMP-2/MMP-13/MT1-MMP proteolytic cascade [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2012, 113(3):760-772.
- [15] 王凯, 宋敏, 文皓楠, 等. 转化生长因子- β 在骨代谢中作用机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(2):308-312.
- [16] Holmbeck K, Bianco P, Pidoux I, et al. The metalloproteinase MT1-MMP is required for normal development and maintenance of osteocyte processes in bone [J]. *Journal of Cell Science*, 2005, 118(Pt 1):147-156.
- [17] Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2017, 1864(11):1940-1951.
- [18] Tang Y, Rowe RG, Botvinick EL, et al. MT1-MMP-dependent control of skeletal stem cell commitment via a β 1-integrin/YAP/TAZ signaling axis [J]. *Developmental Cell*, 2013, 25(4):402-416.
- [19] Chan KM, Wong HL, Jin G, et al. MT1-MMP inactivates ADAM9 to regulate FGFR2 signaling and calvarial osteogenesis [J]. *Developmental Cell*, 2012, 22(6):1176-1190.
- [20] Attur M, Lu C, Zhang X, et al. Membrane-type 1 Matrix Metalloproteinase Modulates Tissue Homeostasis by a Non-proteolytic Mechanism [J]. *iScience*, 2020, 23(12):101789.
- [21] Soysa NS, Alles N. Osteoclast function and bone-resorbing activity: An overview [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 476(3):115-120.
- [22] Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle [J]. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2018, 55(3):308-327.
- [23] Chellaiah MA, Ma T. Membrane localization of membrane Type 1 matrix metalloproteinase by CD44 regulates the activation of Pro-matrix metalloproteinase 9 in osteoclasts [J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013:1-13.
- [24] Delgado Calle J, Hancock B, Likine EF, et al. MMP14 is a novel target of PTH signaling in osteocytes that controls resorption by regulating soluble RANKL production [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32(5):2878-2890.
- [25] Hikita A, Yana I, Wakeyama H, et al. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF- κ B ligand [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(48):36846-36855.
- [26] Chou J, Chan M, Werb Z. Metalloproteinases: a functional pathway for myeloid cells [M]. Washington, DC: ASM Press, 2017: 649-658.
- [27] Gonzalo P, Arroyo AG. MT1-MMP: A novel component of the macrophage cell fusion machinery [J]. *Communicative & Integrative Biology*, 2010, 3(3):256-259.
- [28] Zhu L, Tang Y, Li XY, et al. Osteoclast-mediated bone resorption is controlled by a compensatory network of secreted and

- membrane-ethered metalloproteinases [J]. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(529):eaaw6143.
- [29] Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights [J]. *Annual Review of Physiology*, 2020, 82:485-506.
- [30] Qin L, Liu W, Cao H, et al. Molecular mechanosensors in osteocytes [J]. *Bone Research*, 2020, 8:23.
- [31] Kulkarni RN, Bakker AD, Gruber EV, et al. MT1-MMP modulates the mechanosensitivity of osteocytes [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 417(2):824-829.
- [32] Milovanovic P, Busse B. Phenomenon of osteocyte lacunar mineralization: indicator of former osteocyte death and a novel marker of impaired bone quality? [J]. *Endocrine Connections*, 2020, 9(4):R70-R80.
- [33] Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018, 8(8):a031237.
- [34] Delgado-Calle J, Tu X, Pacheco-Costa R, et al. Control of bone anabolism in response to mechanical loading and PTH by distinct mechanisms downstream of the PTH receptor [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017, 32(3):522-535.
- [35] Uda Y, Azab E, Sun N, et al. Osteocyte mechanobiology [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2017, 15(4):318-325.
- [36] Kegelmann CD, Coulombe JC, Jordan KM, et al. YAP and TAZ mediate osteocyte perilacunar/canalicular remodeling [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2019, 35(1):196-210.
- [37] Tan SD, Bakker AD, Semeins CM, et al. Inhibition of osteocyte apoptosis by fluid flow is mediated by nitric oxide [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 369(4):1150-1154.
- [38] Holmbeck K, Bianco P, Caterina J, et al. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover [J]. *Cell*, 1999, 99(1):81-92.
- [39] Kittaka M, Mayahara K, Mukai T, et al. Cherubism mice also deficient in c-Fos exhibit inflammatory bone destruction executed by macrophages that express MMP14 despite the absence of TRAP+ osteoclasts [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018, 33(1):167-181.
- [40] Chen Z, Wang H, Xia Y, et al. Therapeutic potential of mesenchymal cell-derived miRNA-150-5p-expressing exosomes in rheumatoid arthritis mediated by the modulation of MMP14 and VEGF [J]. *Journal of Immunology*, 2018, 201(8):2472-2482.
- [41] Kaneko K, Williams RO, Dransfield DT, et al. Selective inhibition of membrane Type 1 matrix metalloproteinase abrogates progression of experimental inflammatory arthritis: synergy with tumor necrosis factor blockade [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(2):521-531.
- [42] de Vos IJHM, Tao EY, Ong SLM, et al. Functional analysis of a hypomorphic allele shows that MMP14 catalytic activity is the prime determinant of the Winchester syndrome phenotype [J]. *Human Molecular Genetics*, 2018, 27(16):2775-2788.
- [43] Ho XD, Phung P, V QI, et al. Whole transcriptome analysis identifies differentially regulated networks between osteosarcoma and normal bone samples [J]. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood), 2017, 242(18):1802-1811.
- (收稿日期: 2020-09-07; 修回日期: 2020-10-21)