

基于生物信息学分析MMP11基因在乳腺癌中的表达及临床意义

舒 政^{1,2}, 蔺胜男^{2,3}, 张 梅^{1*}

¹山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)普通外科学, 山东 济南

²山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生院, 山东 济南

³山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)内分泌病学与代谢病学, 山东省肾脏病研究所, 山东 济南

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月13日

摘 要

目的: 使用多种生信数据库在线分析基质金属蛋白酶-11 (MMP11)基因在乳腺癌中的表达差异及临床意义, 探索治疗乳腺癌的新靶点。方法: 应用多种在线生物信息学数据库分析乳腺癌细胞及组织中MMP11的表达水平与临床病理和肿瘤干细胞的关系; 应用UALCAN数据库分析MMP11基因与甲基化之间的关系; 应用KM Plotter数据库分析MMP11的表达与乳腺癌临床特征和预后的关系; 应用Cancer SEA数据库分析MMP11在单个细胞中的功能相关性。结果: MMP11在乳腺癌患者中($n = 1085$)高表达, 在Luminal型、1期以及淋巴结N3的患者中尤为显著($P < 0.05$); 在乳腺癌微环境中, MMP11的表达与干细胞标志物CD133、Oct4的水平均呈负相关($P < 0.05$), 与干细胞标志物ANTXR1、CD55水平呈正相关($P < 0.05$); MMP11是一种去甲基化基因, 且在正常乳腺组织与乳腺癌组织中差异表达($P < 0.05$); MMP11的表达量越高的乳腺癌患者的总生存期越短, 在Luminal A、Luminal B、Her-2过表达型及淋巴结阴性的乳腺癌患者中有统计学意义($P < 0.05$); 在单细胞水平, MMP11基因的表达与表皮间质转化、增殖效应呈显著负相关($r = -0.60$ 、 -0.54 , P 均 < 0.05)。结论: 在乳腺癌患者中MMP11高表达, 且表达水平与患者的生存预后相关, 推测MMP11是乳腺癌诊断和治疗的一个潜在靶点。

关键词

乳腺癌, 在线数据库分析, 预后

Bioinformatics Analysis of MMP11 Expression and Clinical Significance in Breast Cancer

Zheng Shu^{1,2}, Shengnan Lin^{2,3}, Mei Zhang^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 舒政, 蔺胜男, 张梅. 基于生物信息学分析 MMP11 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(4): 266-275. DOI: 10.12677/jcpm.2025.44444

¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

²Graduate Department of Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

³Shandong Institute of Nephrology, Department of Endocrinology and Metabology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 13th, 2025

Abstract

Objective: To analyze the expression differences and clinical significance of matrix metalloproteinase-11 (MMP11) gene in breast cancer using a variety of bioinformatics databases, and to explore new targets for the treatment of breast cancer. **Methods:** A variety of online bioinformatics databases were used to analyze the relationship between MMP11 expression levels and clinicopathological and cancer stem cells in breast cancer cells and tissues. The UALCAN database was used to analyze the relationship between MMP11 gene and methylation. KM Plotter database was used to analyze the relationship between MMP11 expressions and clinical features and prognosis of breast cancer. The Cancer SEA database was used to analyze the functional correlation of MMP11 in a single cell. **Results:** MMP11 was highly expressed in breast cancer patients ($n = 1085$), especially in patients with luminal type, stage 1 and lymph node N3 ($P < 0.05$). In the breast cancer microenvironment, the expression of MMP11 was negatively correlated with the levels of stem cell markers CD133 and Oct4 ($P < 0.05$), and positively correlated with the levels of stem cell markers ANTXR1 and CD55 ($P < 0.05$). MMP11 is a demethylating gene and is differentially expressed in normal breast tissues and breast cancer tissues ($P < 0.05$). The overall survival of breast cancer patients with higher MMP11 expression was shorter, and there were statistically significant results in breast cancer patients with Luminal A, Luminal B, Her-2 overexpression and node-negative breast cancer ($P < 0.05$). At the single-cell level, the expression of MMP11 gene was significantly negatively correlated with epidermal-to-mesenchymal transition and proliferative effects ($r = -0.60, -0.54, P < 0.05$). **Conclusion:** MMP11 is highly expressed in breast cancer patients, and the expression level is related to the survival prognosis of patients, and it is speculated that MMP11 is a potential target for the diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Online Data Analysis, Prognosis

Copyright © 2025 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

乳腺癌是女性确诊最多的癌症之一，在女性因癌症死亡的原因中排名第二[1]。现阶段认为早期乳腺癌是可以治愈的[2]，但伴有远处转移的晚期乳腺癌是无法治愈的[3]。乳腺癌异质性注重先进的分子检测，这有助于及时诊断和提高生存率[4]。分子特征包括 HER2、ER 和 PR 的激活以及 BRCA 的突变[5]。随着乳腺癌综合治疗的不断完善，乳腺癌患者的生存期逐渐延长。但除手术外，现有的化学治疗及放疗在部

分患者中效果不佳,且癌症患者的转移呈年轻化趋势,因此,探索新的生物标志物对乳腺癌的早诊早治及生存预后仍有重要意义[6]。

基质金属蛋白酶 11 (matrix metalloproteinase 11, MMP11)基因,位于第 22 号染色体上,其中编码的 MMP11 蛋白包含 488 个氨基酸。MMP-11 对肿瘤有“双重作用”,一个方面来看,MMP-11 在肿瘤发生发展的早期阶段可凭借抑制细胞的凋亡过程以及促进癌细胞进行迁移和侵袭来发挥促进作用,而在晚期肿瘤中,MMP-11 对肿瘤的生长与转移发挥着保护功能[7]。在肺腺癌中 MMP11 的高表达与 EGFR 突变有关,MMP11 高表达的患者对免疫治疗反应较差[8]。关于结肠和结直肠腺癌的数据显示,MMP11 表达上调与肿瘤发生和肿瘤恶性程度相关,MMP11 基因变异可以增加结直肠癌细胞的致瘤特性[9]。关于前列腺癌的研究表明,MMP11 可能改变前列腺癌的基质微环境以刺激肿瘤血管生成[10]。基质金属蛋白酶 11 (MMP11)还被认为是尿路上皮癌、肝癌转移的肿瘤标志物和低生存率的预测因子[11]。然而在乳腺癌方面基质金属蛋白酶 11 (MMP11)的表达情况以及预后状况尚未完全阐明,本研究拟通过 TIMER 数据库[12]、GEPIA 数据库[13]、Kaplan-Meier Plotter 数据库[14]、UALCAN 数据库[15]、HPA 数据库[16]以及 CancerSEA 数据库[17]进行数据在线分析,明确 MMP11 在乳腺癌组织及细胞中的表达情况及其相关临床意义,为以 MMP11 基因为靶点的临床治疗提供依据。

2. 资料与方法

2.1. GEPIA2 数据库

GEPIA2 数据库是一种对网络上 TCGA 数据库和 GTEx 数据库中肿瘤样本与正常样本的 RNA 测序数据进行在线分析的工具。本研究利用此在线工具中的表达差异分析功能,探索乳腺癌组织和正常乳腺组织中 MMP11 的表达差异;还利用此在线工具中的相关分析功能,分析目标基因 MMP11 与和肿瘤干细胞标志物 CD133、Oct4、ANTXR1、CD55 之间的关系。

2.2. UALCAN 数据库

UALCAN 数据库是一个交互式在线工具,用于分析 TCGA 和 CPTAC 数据,提供基因表达、生存关联、表观遗传调控(如甲基化)的可视化分析,支持癌症类型、分期、分子亚型等多维度查询,助力肿瘤研究(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>)。

2.3. HPA 数据库

HPA 数据库是人体蛋白质图谱数据库(Human Protein Atlas),提供组织、细胞和肿瘤的蛋白质表达数据,结合免疫组化、单细胞 RNA 测序和亚细胞定位信息,帮助研究人员了解蛋白质在不同组织和细胞类型中的表达及定位(<https://www.proteinatlas.org>)。

2.4. TIMER 数据库

TIMER 数据库是一个综合数据库,基于 TCGA 数据量化免疫细胞浸润水平,主要功能是通过算法系统在线分析乳腺癌的肿瘤微环境中免疫细胞的浸润与 MMP11 基因的表达式关系(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)。

2.5. KM Plotter 数据库

KM Plotter 数据库是一个在线进行生存分析的网站,可针对 GEO 数据库和 TCGA 数据库中的基因和癌症样本展开研究,评估在多种癌症中基因对生存率的影响,包括 4 种肿瘤的预后信息,分别为乳腺癌,卵巢癌,肺癌和胃癌(<https://kmplot.com/analysis/>)。

Cancer SEA 数据库是一个单细胞测序数据库，专注于肿瘤单细胞功能状态分析，整合了来自 25 种癌症类型的单细胞 RNA-seq 数据，可系统解析 14 种关键功能状态(如转移、耐药、代谢重编程等)相关的基因特征(<http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>)。

统计方法均采用生信数据库默认的方法, 认为 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3.1. MMP11 基因相对表达量

Box plot (a) showing gene expression levels (Expression - $\log_2(\text{TPM} + 1)$) for BRCA (num(T)=1085; num(N)=291). The plot compares two groups: a red box plot (top) and a grey box plot (bottom). The red box plot has a median around 7.5, while the grey box plot has a median around 2.0. A significant difference is indicated by a red asterisk and a bracket.



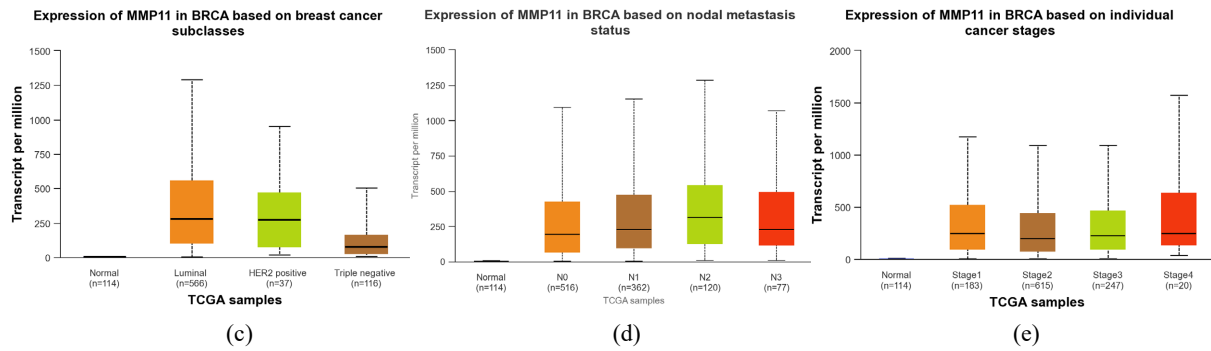


Figure 1. Expression of MMP11 in breast cancer tissues and normal tissues and its relationship with clinicopathology
图 1. MMP11 在乳腺癌组织和正常组织中的表达及其与临床病理的关系

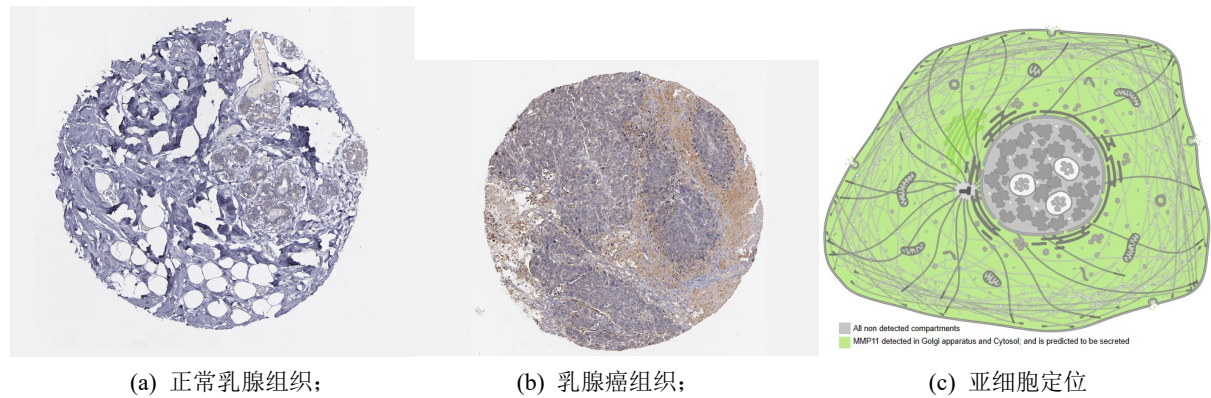


Figure 2. Immunohistochemical image of MMP11 protein in HPA database (x100)
图 2. HPA 数据库中 MMP11 蛋白的免疫组织化学图像(x100)

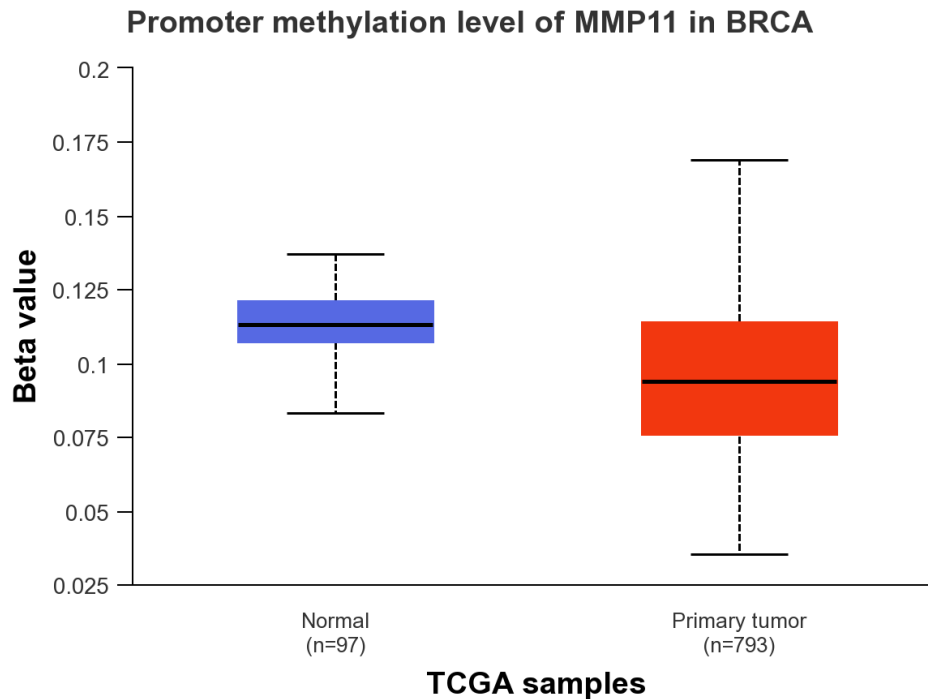


Figure 3. Differences in methylation levels of the MMP11 gene
图 3. MMP11 基因甲基化水平的差异

使用 UALCAN 数据库进一步探究临床病理特征与表达量的关系,发现 MMP11 表达水平与病理学分子分型有关,其中 Luminal 型乳腺癌相比于三阴性乳腺癌表达上调(图 1(c));与淋巴结转移程度也相关(N2 与 N0)(图 1(d));但 MMP11 的表达在不同分期的乳腺癌中无统计学意义($P > 0.05$)(图 1(e))。通过 HPA 数据库中的免疫组化染色证实 MMP11 蛋白在乳腺癌组织中相比于正常乳腺组织中高表达,且在高尔基体和细胞质中表达尤为明显(图 2)。

3.2. MMP11 基因与甲基化之间的关系

通过 UALCAN 数据库在线分析我们发现 MMP11 是 1 个去甲基化基因,甲基化的差异程度在乳腺癌组织和正常乳腺组织中有统计学意义($P < 0.05$)(图 3)。

3.3. MMP11 表达水平与乳腺癌干细胞之间的关系

通过 GEPIA2 数据库在线分析,我们发现乳腺癌干细胞标志物 ANT XR1、CD55 与 MMP11 基因的表达呈正相关($P < 0.05$),而 CD133、Oct4 与 MMP11 基因的表达无明显相关($R < 0.3$)(图 4)。

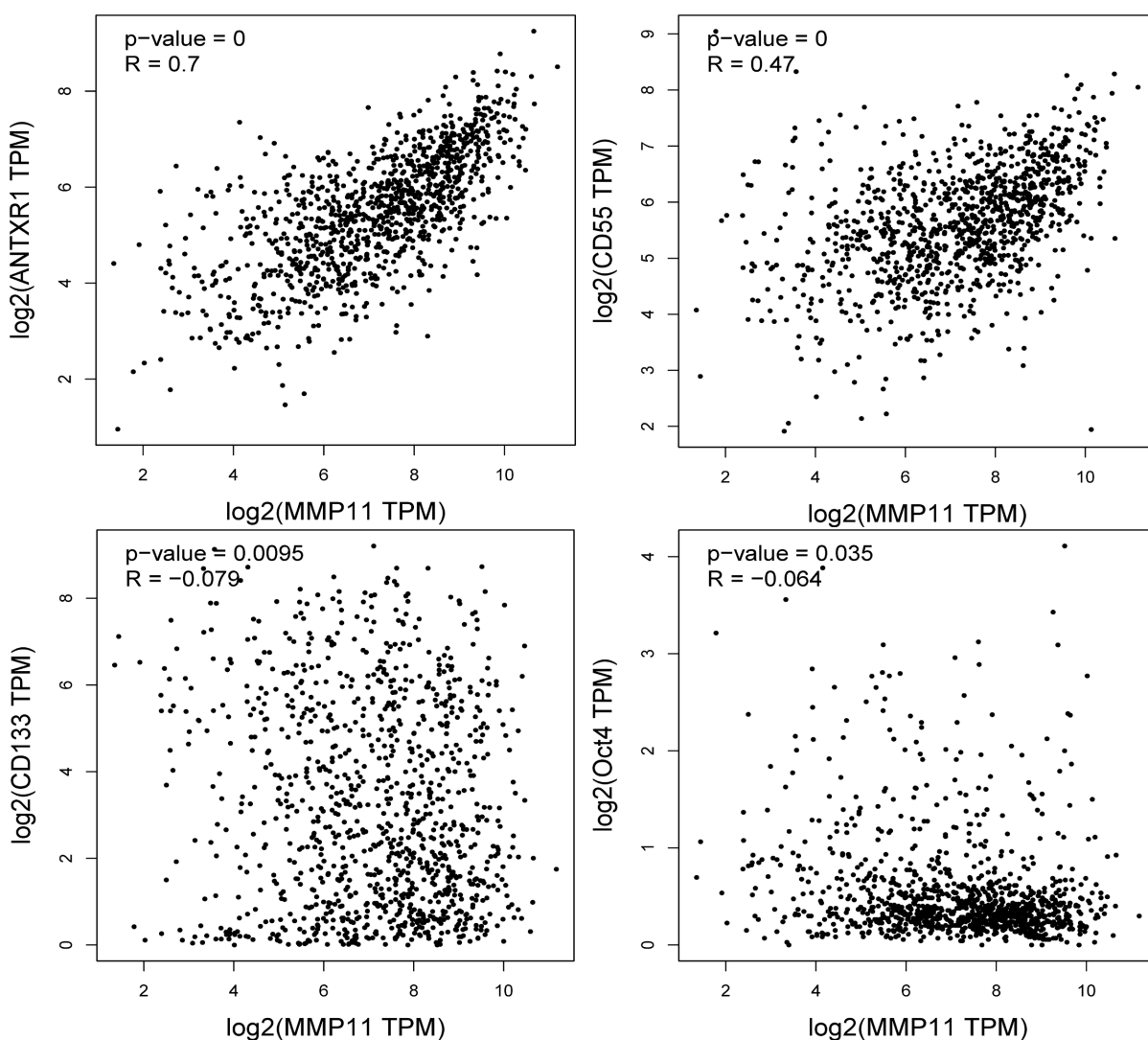


Figure 4. Relationship between MMP11 expression and ANT XR1, CD55, CD133, and Oct4 in breast cancer tissues

图 4. 乳腺癌组织中 MMP11 的表达和 ANT XR1、CD55、CD133、Oct4 的关系

3.4. MMP11 基因表达与乳腺癌患者总生存期的关系

通过 KM Plotter 数据库进行生存预后分析我们发现 MMP11 高表达患者相比于 MMP11 低表达患者相比有更短的总生存期($P < 0.05$) (图 5)。

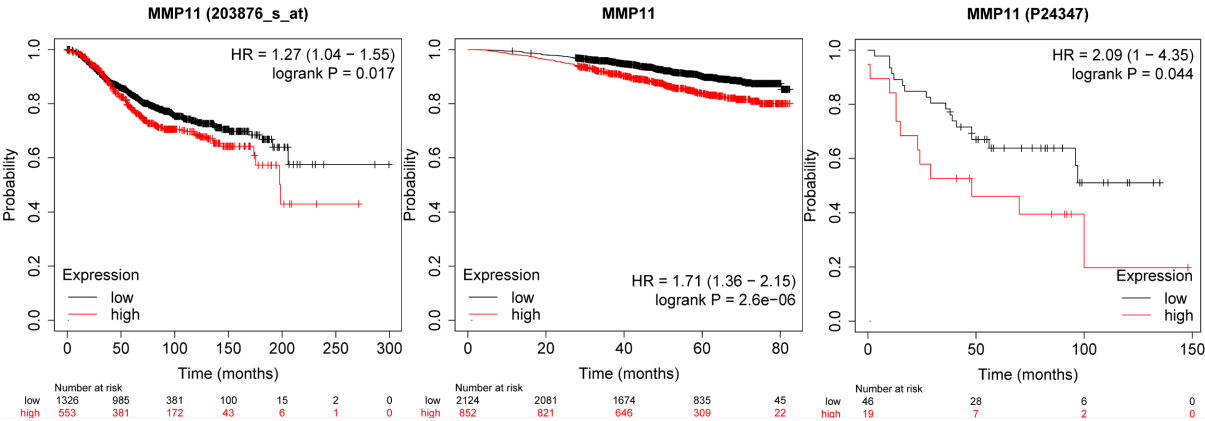


Figure 5. Relationship between MMP11 gene and overall survival (OS) in breast cancer patients

图 5. MMP11 基因与乳腺癌患者总生存期(OS)的关系

3.4.1. 不同亚型乳腺癌患者

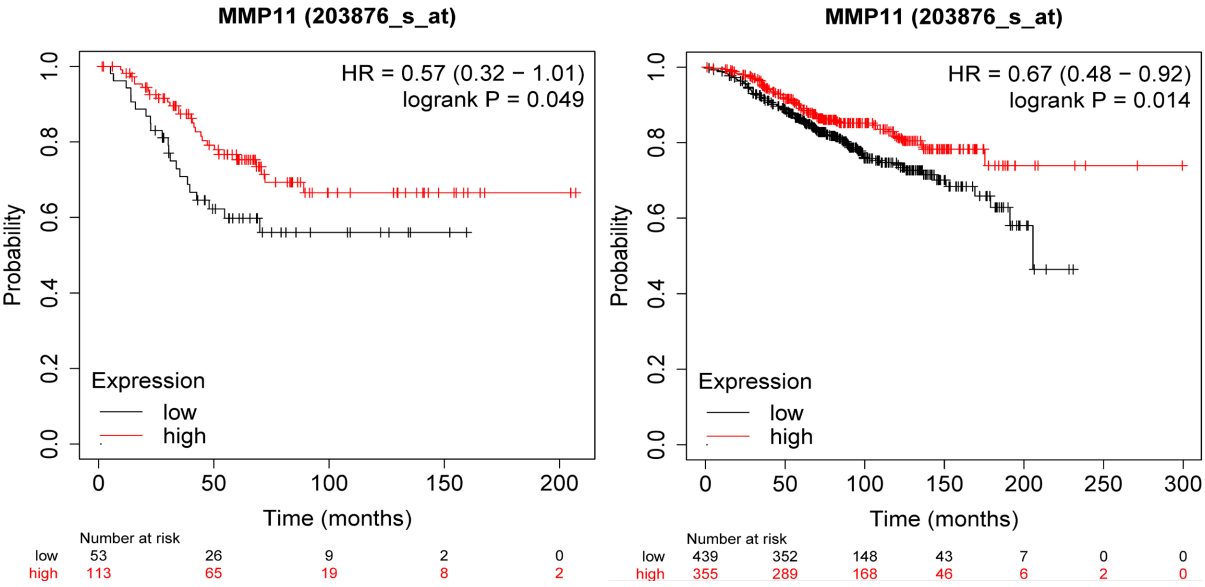
在 4 种乳腺癌分型中, Her2 阳性型、Luminal A 型、Luminal B 型患者的 MMP11 的表达和患者总生存期(OS)呈正相关, 差异有统计学意义(P 均 <0.05), 见图 6。

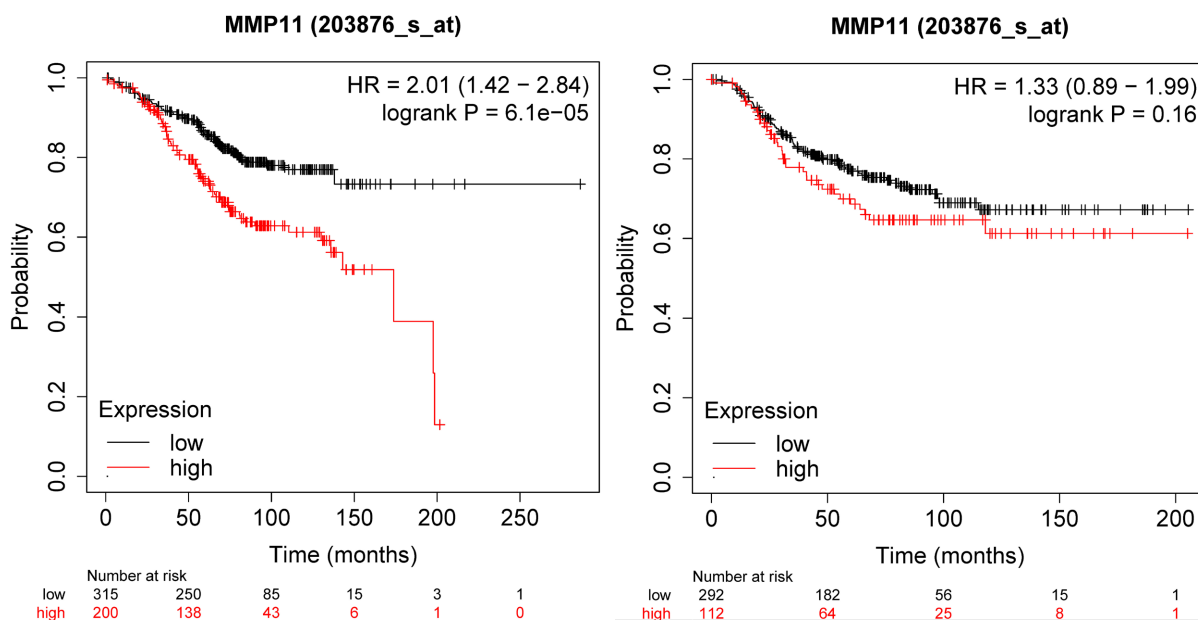
3.4.2. 不同淋巴结转移状态下乳腺癌患者 MMP11 基因表达与总生存期的关系

在未发生淋巴结转移的患者中, MMP11 的表达和患者总生存期(OS)呈正相关, 差异有统计学意义, 见图 7。

3.5. MMP11 在单细胞中的功能状态分析

通过 CancerSEA 数据库进行功能相关性分析表明, 在单细胞水平, 乳腺癌细胞中 MMP11 基因表达与表皮间质转化、细胞增殖呈负相关($r = -0.600$ 、 -0.540 , P 均 <0.05) (图 8)。

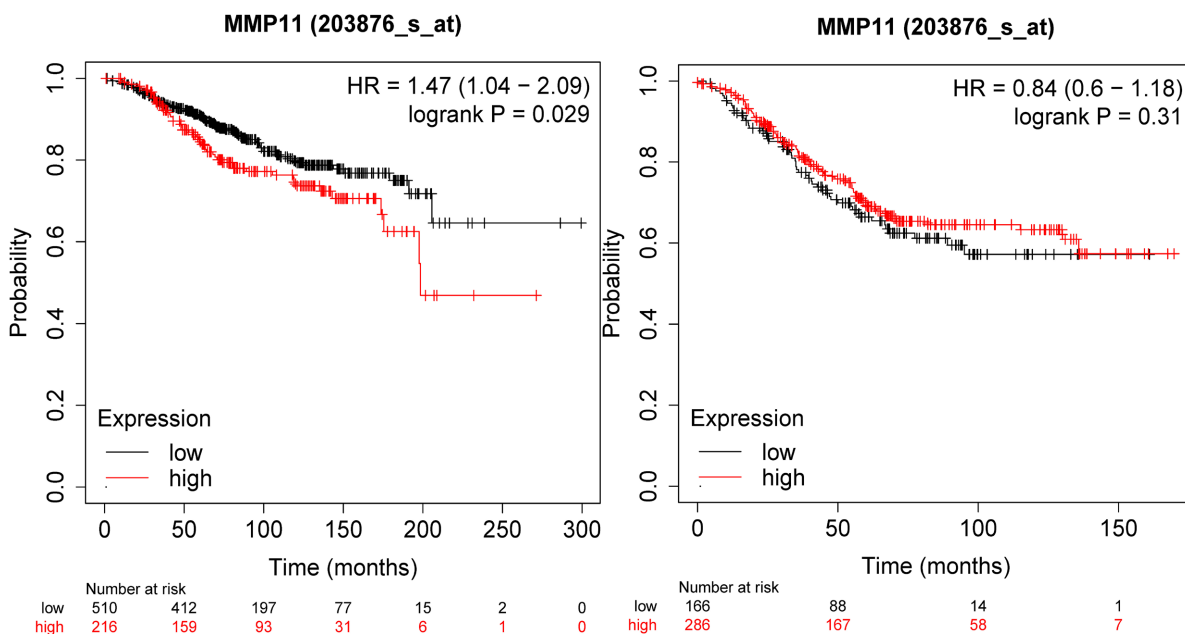




注：(A) Her2 阳性型；(B) Luminal A 型；(C) Luminal B 型；(D) 基底层。

Figure 6. Relationship between MMP11 gene expression and overall survival in patients with different subtypes of breast cancer

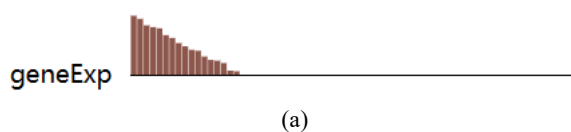
图 6. 不同亚型乳腺癌患者 MMP11 基因表达与总生存期的关系



注：(A) 淋巴结未转移患者；(B) 淋巴结转移患者。

Figure 7. Relationship between MMP11 gene expression and overall survival in breast cancer patients with different lymph node metastases

图 7. 不同淋巴结转移状态下乳腺癌患者 MMP11 基因表达与总生存期的关系



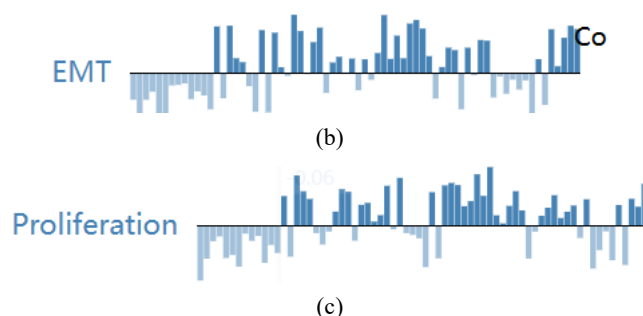


Figure 8. Functional correlation analysis of MMP11 in a single cell

图 8. MMP11 在单个细胞里的功能相关性分析

4. 讨论

随着高通量检测和分析技术的快速发展,生物信息学技术可对海量的肿瘤数据进行收集和整理,它是以计算机为工具,利用信息技术收集、组织和分析肿瘤学研究中的数据,并根据不同的研究目的建立了多个具有不同功能的数据库。仅仅依靠传统的实验观察手段并不能挖掘其中隐匿且未被认识的大量生物学知识,而生物信息学的出现可以做到理论先行,再行实验验证,为我们预测癌症靶点提供了方向[18]。

本研究基于 GEPIA、TINER 数据库分析发现, MMP11 在乳腺癌中高表达。基于 UALCAN 数据库发现, MMP11 的表达水平与乳腺癌分型以及淋巴结转移状态有关。除了分析表达差异,还分析了乳腺癌中 MMP11 的表达水平与预后的关系,结果显示 MMP11 高表达的乳腺癌患者的总体生存期更短,从而推测 MMP11 是一种促癌基因。为了更进一步了解 MMP11 在乳腺癌中的上下游分子及功能网络,利用 STRING 数据库和 CancerSEA 数据库分析了与 MMP11 蛋白的上下游及相互作用的蛋白,在单细胞水平上分析了 MMP11 蛋白在乳腺癌中发挥的作用,结果显示 MMP11 基因表达与表皮-间质转化、细胞增殖呈负相关。

预后分析提示 MMP11 高表达与预后差相关,然而在单细胞中 MMP11 表达与细胞增殖呈负相关,两者看似矛盾,可能有以下原因。第一,预后反映的是患者所有基因改变的整体结果,单个基因表达的改变未必反映出整体情况。第二, MMP11 作为一种上皮膜蛋白,其可能的作用机制是肿瘤微环境中的介质与周围细胞的相互作用,生信中的单细胞分析无法实现这一点。尽管如此,单细胞分析仍为我们提供了在单个细胞水平上的预测。

与生信在线分析得出的结果一致, Zhuang Y 通过临床样本和 TCGA 数据集证实 MMP11 在乳腺癌中高表达且与乳腺癌患者的不良预后密切相关,且通过 MTT 实验证实 MMP11 促进癌细胞的进展[19]。Han J 等人则证实所有乳腺癌亚型中淋巴结阳性患者发生远处转移的风险增加显著[20]。现有研究表明,在胰腺癌和 EGFR 突变的肺腺癌中 MMP11 作为预后生物标志物与免疫浸润相关[8] [21],而在乳腺癌中的关系尚不明确,通过分析免疫微环境中多种干细胞标志物的关系发现, MMP11 的表达会影响原始干细胞数量,正因如此,免疫微环境才同时具有抗癌和促癌两方面的效果,既有消灭肿瘤细胞的潜力,也可能促进肿瘤的发展与迁移,取决于干细胞的动态变化。

尽管如此,本文仍存在一定的局限性。第一,本研究使用了大量公开数据库中的数据,但是否适合于国人仍需进一步考虑。第二,涉及 MMP11 的分子机制和通路的问题还需通过体内外实验进一步来验证。但尽管存在如此多的不确定性,该研究仍可为以 MMP11 为靶点的乳腺癌的诊治提供新的思路。

参考文献

- [1] Fahad Ullah, M. (2019) Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. In: Ahmad, A., Ed., *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*, Springer, 51-64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4

- [2] 赵雅雯, 马勇杰. 基于生物信息学分析 PTX3 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(6): 577-584.
- [3] Hong, R. and Xu, B. (2022) Breast Cancer: An Up-To-Date Review and Future Perspectives. *Cancer Communications*, **42**, 913-936. <https://doi.org/10.1002/cac2.12358>
- [4] Acharya, A. and Zannas, A.S. (2025) Cell-derived Epigenomic Markers of Chronic Stress Distinguish Breast Cancer Phenotypes. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, **98**, 147-157. <https://doi.org/10.59249/yvqn6894>
- [5] 李隽, 宋立兵, 许英汝, 等. circIKKB 的抑制剂及其检测试剂在乳腺癌骨转移诊断、治疗和预后试剂盒的应用[P]. 中国专利, CN113667748B. 2023-07-25.
- [6] 黄庭, 贡会源, 唐震, 等. KLHL7 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2023, 21(7): 1109-1112, 1219.
- [7] Ma, B., Ran, R., Liao, H. and Zhang, H. (2021) The Paradoxical Role of Matrix Metalloproteinase-11 in Cancer. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111899. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111899>
- [8] Bai, L., Huo, R., Fang, G., Ma, T. and Shang, Y. (2023) MMP11 Is Associated with the Immune Response and Immune Microenvironment in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1055122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1055122>
- [9] Martin-Morales, L., Manzano, S., Rodrigo-Faus, M., Vicente-Barrueco, A., Lorca, V., Núñez-Moreno, G., *et al.* (2022) Germline Gain-of-Function MMP11 Variant Results in an Aggressive Form of Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*, **152**, 283-297. <https://doi.org/10.1002/ijc.34289>
- [10] Kanharat, N. and Tuamsuk, P. (2015) Correlation between Microvascular Density and Matrix Metalloproteinase 11 Expression in Prostate Cancer Tissues: A Preliminary Study in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 6639-6643. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6639>
- [11] Li, C., Hsieh, M., Wang, S., Hung, S., Lin, C., Kuo, C., *et al.* (2020) Impact of Matrix Metalloproteinases 11 Gene Variants on Urothelial Cell Carcinoma Development and Clinical Characteristics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 475. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020475>
- [12] Li, T., Fan, J., Wang, B., Traugh, N., Chen, Q., Liu, J.S., *et al.* (2017) TIMER: A Web Server for Comprehensive Analysis of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *Cancer Research*, **77**, e108-e110. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0307>
- [13] Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T. and Zhang, Z. (2019) GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- [14] Lánckzy, A. and Györfy, B. (2021) Web-Based Survival Analysis Tool Tailored for Medical Research (KMplot): Development and Implementation. *Journal of Medical Internet Research*, **23**, e27633. <https://doi.org/10.2196/27633>
- [15] Chandrashekar, D.S., Bashel, B., Balasubramanya, S.A.H., Creighton, C.J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B.V.S.K., *et al.* (2017) UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, **19**, 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
- [16] Thul, P.J. and Lindskog, C. (2017) The Human Protein Atlas: A Spatial Map of the Human Proteome. *Protein Science*, **27**, 233-244. <https://doi.org/10.1002/pro.3307>
- [17] Yuan, H., Yan, M., Zhang, G., Liu, W., Deng, C., Liao, G., *et al.* (2018) CancerSEA: A Cancer Single-Cell State Atlas. *Nucleic Acids Research*, **47**, D900-D908. <https://doi.org/10.1093/nar/gky939>
- [18] 陈鑫如, 韩瑞, 徐锦程. 基于生物信息学分析纤维蛋白 1 在舌癌中的表达及临床意义[J]. 中华全科医学, 2024, 22(8): 1317-1320, 1343.
- [19] Zhuang, Y., Li, X., Zhan, P., Pi, G. and Wen, G. (2021) MMP11 Promotes the Proliferation and Progression of Breast Cancer through Stabilizing Smad2 Protein. *Oncology Reports*, **45**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7967>
- [20] Han, J., Choi, Y., Kim, H., Choi, J.Y., Lee, S.K., Lee, J.E., *et al.* (2017) MMP11 and CD2 as Novel Prognostic Factors in Hormone Receptor-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **164**, 41-56. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4234-4>
- [21] Fang, Z., Xu, X., Tao, L., Lino-Silva, L.S. and Lu, Y. (2024) MMP11 as a Prognostic Biomarker Correlated with Immune Infiltrates in Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 1224-1244. <https://doi.org/10.21037/jgo-24-425>