

# 细胞外基质硬度对人前列腺癌细胞可塑性调控作用的研究

郑雨<sup>1,2,3</sup> 马磊<sup>2</sup> 李睿智<sup>2</sup> 牟洁<sup>2,4</sup> 李菁<sup>2</sup> 王栋<sup>2</sup> 祝海<sup>3</sup>

(1 青岛大学医学部,山东 青岛 266071; 2 青岛大学转化医学研究院; 3 青岛市市立医院泌尿外科; 4 青岛大学药学院)

**[摘要]** 目的 探讨细胞外基质硬度对人前列腺癌细胞 LNCaP 可塑性调控的作用。方法 将人 LNCaP 细胞分别于杨氏模量为 3 GPa(A 组)、20 kPa(B 组)、6 kPa(C 组)和 1 kPa(D 组)四种不同硬度细胞外基质培养皿中培养 1 周。采用明场显微镜及荧光显微镜观察各组细胞在不同硬度基底上的形态;采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)技术检测各组细胞的管腔细胞标志物基因 *AR*、*CK8*、*CK18*、*PSA*, 基底细胞标志物基因 *CK5*、*P63*, 以及增殖基因 *KI67*、*PCNA* 的表达水平。结果 明场显微镜及荧光显微镜观察结果显示, A 组人 LNCaP 细胞呈现典型铺展上皮细胞形态, 而 B~D 组均呈现团聚小细胞片状态, 且 D 组细胞形成了三维类器官结构。RT-qPCR 结果显示, 四组人 LNCaP 细胞中 *KI67*、*P63* 基因表达水平无显著差异( $P>0.05$ ); B 组 *PCNA* 基因表达水平显著高于 A、C 组( $F=34.96, t=8.39, 6.37, P<0.05$ ); B 组 *CK5* 基因表达水平显著高于其他三组( $F=29.35, t=4.46\sim 6.73, P<0.05$ ); D 组 *AR*、*CK8*、*CK18*、*PSA* 基因表达水平显著高于其他三组( $F=13.66\sim 56.43, t=3.03\sim 11.51, P<0.05$ )。结论 硬度较低(杨氏模量 1 kPa)的细胞外基质环境能较好维持人 LNCaP 细胞的管腔细胞特征, 而硬度较高(杨氏模量 20 kPa)的细胞外基质能使人 LNCaP 细胞呈现出中间态细胞表型, 或许是导致前列腺癌发生的因素之一。

**[关键词]** 前列腺肿瘤; 细胞系, 肿瘤; 细胞外基质; 细胞可塑性

**[中图分类号]** R737.25; R329.24

**[文献标志码]** A

## Regulatory effect of extracellular matrix stiffness on the plasticity of human prostate cancer cells

ZHENG Yu, MA Lei, LI Ruizhi, MU Jie, LI Jing, WANG Dong, ZHU Hai (Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the regulatory effect of extracellular matrix (ECM) stiffness on the plasticity of human prostate cancer cells (LNCaP). **Methods** Human LNCaP cells were cultured in ECM culture dishes with four types of stiffness (i.e., Young's modulus of 3 GPa [group A], 20 kPa [group B], 6 kPa [group C], and 1 kPa [group D]) for one week. The morphology of cells on substrates of different stiffness values was observed for each group using bright-field microscopy and fluorescence microscopy. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to measure the expression levels of luminal cell marker genes (*AR*, *CK8*, *CK18*, and *PSA*), basal cell marker genes (*CK5* and *P63*), and proliferative genes (*KI67* and *PCNA*) in each group. **Results** Bright-field microscopy and fluorescence microscopy showed that human LNCaP cells in group A exhibited typically spread epithelial cell morphology, whereas the cells in groups B to D showed the state of agglomerated small cell sheets, and the cells in group D formed a three-dimensional organ-like structure. RT-qPCR results showed that there were no significant differences between the four groups in the expression levels of *KI67* and *P63* genes in human LNCaP cells ( $P>0.05$ ). The expression level of *PCNA* gene in group B was significantly higher than that in groups A and C ( $F=34.96, t=8.39, 6.37, P<0.05$ ). The expression level of *CK5* gene in group B was significantly higher than that in the other three groups ( $F=29.35, t=4.46\sim 6.73, P<0.05$ ). The expression levels of *AR*, *CK8*, *CK18*, and *PSA* genes in group D were significantly higher than those in the other three groups ( $F=13.66\sim 56.43, t=3.03\sim 11.51, P<0.05$ ). **Conclusion** ECM environment with a lower stiffness value (Young's modulus of 1 kPa) can better maintain the luminal cell characteristics of human LNCaP cells, whereas ECM with a higher stiffness value (Young's modulus of 20 kPa) causes human LNCaP cells to exhibit an intermediate state cellular phenotype, which may be one of the factors leading to the development of prostate cancer.

**[KEY WORDS]** Prostatic neoplasms; Cell line, tumor; Extracellular matrix; Cell plasticity

前列腺癌发生发展的过程中往往伴随着癌细胞可塑性的变化。细胞可塑性是指一种类型的细胞变

成另一种类型细胞的过程<sup>[1]</sup>。癌细胞的塑性特性可使前列腺癌细胞逃避靶向药物作用, 从而促进肿瘤细胞存活, 与肿瘤侵袭性增加密切相关, 给临床肿瘤治疗增加极大难度<sup>[2]</sup>。细胞外基质是肿瘤早期或中期微环境发生改变的因素之一, 可影响细胞的行为和表型<sup>[3]</sup>, 与实体肿瘤的发生有着紧密的联系<sup>[4]</sup>。

**[收稿日期]** 2024-01-27; **[修订日期]** 2024-03-12

**[基金项目]** 山东省自然科学基金资助项目(ZR2023MH327);

青岛市自然科学基金资助项目(23-2-1-193-zyyd-jch)

**[通讯作者]** 祝海, Email: shijingzhou@163.com

实体肿瘤的发生发展往往同时伴随着肿瘤硬度的增加<sup>[5]</sup>。细胞外基质的成分和生物力学性质的改变可为前列腺癌细胞创造适当的生长条件,从而促进前列腺癌发展及癌细胞的侵袭性和耐药性<sup>[6]</sup>。目前国内有关细胞外基质对前列腺癌细胞可塑性影响的研究较少,本研究在实验室前期建立的细胞外基质硬度可调的基础上,探究细胞外基质硬度对人前列腺细胞 LNCaP 的可塑性调控作用,以求为控制前列腺癌进展提供新思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

人 LNCaP 细胞、细胞培养基 1640、胎牛血清、PBS 磷酸缓冲液均购自武汉普诺赛生命科技有限公司,青霉素、链霉素、两性霉素 B 溶液的三抗溶液购自上海生物科技股份有限公司,胰蛋白酶购自青岛艾菲特生工生物科技有限公司,反转录试剂及其试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司,Trizol 试剂、Nanodrop 仪购自美国 Thermo Fisher 科技有限公司,OCT 包埋剂、倒置荧光显微镜购自美国赛默飞世尔科技有限公司,DAPI 荧光染料购自北京索莱宝生物科技有限公司,电动明场显微镜购自日本 Nikon 公司,4%多聚甲醛固定液购自武汉卡诺斯科技有限公司,蔗糖购自上海阿拉丁生化科技有限公司,实验用离心管、培养皿和枪头耗材购自上海依科赛生物技术有限公司。

### 1.2 人 LNCaP 细胞的分组与培养

将实验室前期配制好的细胞外基质溶液<sup>[7]</sup>倒入培养皿中孵育 1 h,用 PBS 磷酸缓冲液清洗普通聚苯乙烯培养皿基底(杨氏模量约为 3 GPa)作为 A 组,将不同容量的细胞外基质溶液倒入培养皿中,置于无菌干燥盒中 37 °C 干燥 48~72 h,得到杨氏模量约为 20 kPa(B 组)、6 kPa(C 组)和 1 kPa(D 组)的胞外基质基底。将人 LNCaP 细胞在含体积分数 0.05 CO<sub>2</sub>、温度 36~37 °C、湿度 95%的环境下培养 7 d 后,在电动明场显微镜下观察细胞,当细胞铺占整个培养皿约 80%的面积时,用质量浓度 2.5 g/L 的胰蛋白酶将大片状细胞完全消化后,移至脱落细胞培养皿进行计数。分别取约 3×10<sup>5</sup> 个细胞量种植于上述四组细胞外基质基底上进行培养,四组细胞每天更换相应培养基 5 mL,培养环境同前,培养 7 d 后备用。

### 1.3 显微镜观察各组细胞形态

使用电动明场显微镜观察 1.2 中各组细胞形态

并拍照。用 4%多聚甲醛固定四组细胞 30 min,每组细胞均依次浸没于质量浓度 150、300 g/L 的蔗糖溶液中各 24 h 进行脱水处理,随后包埋于 OCT 包埋剂中进行冰冻切片。加入 DAPI 荧光染料染色 30 min 后封片,随后进行荧光显微镜观察拍照。

### 1.4 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测各组细胞相关基因表达水平

取 1.2 中各组细胞,每组各取部分使用 Trizol 试剂提取人 LNCaP 细胞总 RNA,使用 Nanodrop 仪测定 RNA 浓度与纯度。按照反转录试剂盒使用说明将 RNA 反转录为 cDNA,使用 RT-qPCR 法检测各组细胞中管腔细胞标志物基因 AR、CK8、CK18、PSA,基底细胞标志物基因 CK5、P63,以及增殖基因 KI67、PCNA 表达水平,以 GAPDH 为内参,引物名称及其序列见表 1。

表 1 引物名称及其序列

名称	序列	长度(bp)
AR	F:5'-GGAGCGACAGAGGGAAAAA-3'	20
	R:5'-TTCACCGAAGAGGAAAGGGC-3'	20
CK8	F:5'-TCCTCAGGCAGCTATATGAAGA-3'	22
	R:5'-GGTTGGCAATATCCTCGTACTGT-3'	23
CK18	F:5'-TCGCAAATACTGTGGACAATGC-3'	22
	R:5'-GCAGTCGTGTGATATTGGTGT-3'	21
PSA	F:5'-ACTCACAGCAAGGATGGAGC-3'	20
	R:5'-TCCCATGCCAAAGGAAGACC-3'	20
CK5	F:5'-CCAAGTTGATGCACTGATGG-3'	21
	R:5'-TGTCAGAGACATGCGTCTGC-3'	20
P63	F:5'-GTCATTTGATTCGAGTAGAGGGG-3'	23
	R:5'-CTGGGGTGGCTCATAAGGT-3'	19
KI67	F:5'-GAAAGAGTGGCAACCTGCCTTC-3'	22
	R:5'-GCACCAAGTTTACTACATCTGCC-3'	24
PCNA	F:5'-CAAGTAATGTCGATAAAGAGGAGG-3'	24
	R:5'-GTGTCACCGTTGAAGAGAGTGG-3'	22
GAPDH	F:5'-TCCCATCACCATCTTCCA-3'	18
	R:5'-CATCACGCCACAGTTTCC-3'	18

### 1.5 统计学方法

使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用独立样本 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 四组细胞的形态学比较

电动明场显微镜及荧光显微镜观察结果显示,A 组人 LNCaP 细胞铺展良好,呈现典型的单层上皮细胞形态,B~D 组中人 LNCaP 细胞以团聚的小

细胞片形式生长,且 D 组人 LNCaP 细胞生长为三维类器官结构。见图 1、2。

### 2.2 四组细胞中管腔细胞标志物、基底细胞标志物及增殖基因表达水平比较

RT-qPCR 检测结果显示,B 组细胞增殖基因 *PCNA* 表达水平显著高于 A、C 组 ( $F = 34.96, t = 8.39, 6.37, P < 0.05$ ),增殖基因 *KI67* 表达水平四

组间无显著差异 ( $P > 0.05$ );D 组管腔细胞标志物基因 *AR*、*CK18*、*CK8*、*PSA* 表达水平显著高于其他三组 ( $F = 13.66 \sim 56.43, t = 3.03 \sim 11.51, P < 0.05$ );B 组基底细胞标志物基因 *CK5* 表达水平显著高于其他三组 ( $F = 29.35, t = 4.46 \sim 6.73, P < 0.05$ ),而基底细胞标志物基因 *P63* 表达水平四组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

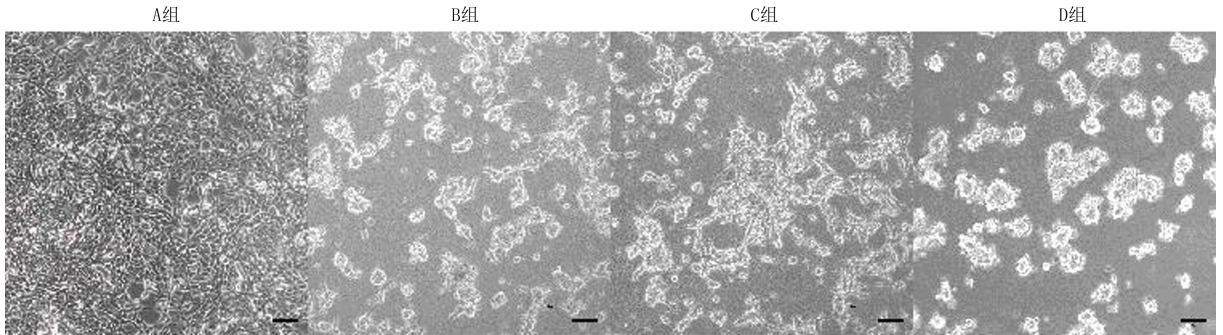


图 1 电动明场显微镜观察四组细胞形态(100 倍)

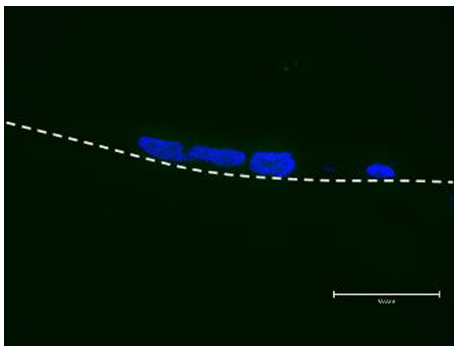


图 2 荧光显微镜观察 D 组细胞形态(40 倍)

表 1 四组细胞中管腔细胞标志物、基底细胞标志物及增殖基因表达水平比较 ( $n = 3, x \pm s$ )

基因	A 组	B 组	C 组	D 组
<i>KI67</i>	0.084±0.015	0.137±0.019	0.088±0.031	0.076±0.003
<i>PCNA</i>	0.935±0.079	2.287±0.214	0.876±0.229	1.915±0.100
<i>AR</i>	0.105±0.003	0.079±0.059	0.042±0.001	0.581±0.083
<i>CK8</i>	0.322±0.072	0.344±0.031	0.251±0.020	0.778±0.098
<i>CK18</i>	0.948±0.194	1.759±0.146	0.740±0.041	2.780±0.247
<i>PSA</i>	0.228±0.010	0.397±0.049	0.328±0.028	0.820±0.191
<i>CK5</i>	0.015±0.005	0.052±0.011	0.007±0.001	0.002±0.000
<i>P63</i>	0.003±0.001	0.004±0.002	0.001±0.000	0.001±0.000

### 3 讨 论

传统观点认为细胞外基质只是一个简单的组织细胞支持结构,但随着研究的不断深入,细胞外基质的结构复杂性和功能多样性被逐渐认识<sup>[8-9]</sup>。细胞外基质是细胞赖以生存的微环境,且直接参与细胞间的力学转导、信息传递、调节干细胞行为等一系列生物学活动<sup>[10-11]</sup>。癌细胞的增殖、存活及其侵袭能

力也在很大程度上依赖于肿瘤微环境中的细胞外基质<sup>[12]</sup>,反之癌细胞也可重塑胞外基质,两者相互作用从而导致肿瘤的生长、扩散及转移<sup>[13-14]</sup>。不同硬度的细胞外基质可以调节肿瘤的基因型和表型,诱导癌细胞表型变化<sup>[15]</sup>。肿瘤转移的基本特征包括侵袭性、可塑性、微环境调节能力及在侵袭组织中定殖能力,这些特征都与细胞外基质的性质(组成、密度和硬度等)紧密相关<sup>[16-17]</sup>。

大多数前列腺癌细胞属于管腔细胞类型,其管腔细胞标志物 *AR* 和 *PSA* 基因表达水平较高<sup>[18]</sup>。本研究选择人 LNCaP 细胞进行实验验证,原因为 LNCaP 细胞系具有较为明显的上皮细胞特性,细胞分裂速度较快<sup>[19]</sup>,对雄激素较敏感<sup>[20]</sup>,且表达管腔细胞的关键生物标志物基因 *AR*、*PSA* 等,这些特点使其广泛应用于前列腺癌的研究。本研究结果显示,不同硬度的细胞外基质能够影响人 LNCaP 细胞形态,人 LNCaP 细胞在软基底上较易团聚成小细胞片,尤其是在 D 组基底(杨氏模量 1 kPa)上形成三维类器官球状结构,而在较硬的 A 组基质(杨氏模量 3 GPa)上铺展良好,形成紧密的单层上皮细胞层,这意味着硬基底可能促进人 LNCaP 细胞的相互连接和迁移。

本研究针对人 LNCaP 细胞增殖能力,检测了细胞中两种增殖标志物基因 *KI67* 和 *PCNA*,结果显示 B 组(杨氏模量 20 kPa)*PCNA* 表达水平显著高于 A、C 组(杨氏模量 3、6 kPa),而另一种增殖基因 *KI67* 表达水平四组间无显著差异。该结果表明

细胞外基质硬度对于肿瘤细胞增殖能力的调节可能是非线性的,即在某些特定细胞外基质硬度范围内,肿瘤细胞增殖相关基因表达才随硬度增高而上调,该结果有待后续深入研究。

肿瘤细胞的可塑性是近年来前列腺癌研究领域的热点之一。本研究结果显示,D组细胞的管腔细胞标志物 AR、CK8、CK18、PSA 表达最高,表明软细胞外基质环境更有利于管腔细胞的表型维持和生长。另外,B组细胞的基底细胞标志物 CK5 表达水平显著高于其他三组,该结果表明基底软硬程度可调节 LNCaP 细胞的可塑性。在 B 组细胞外基质中,人 LNCaP 细胞同时具备管腔细胞和基底细胞的特征,呈现出中间态细胞的特征。中间态细胞是人胚胎发育过程中短暂出现的一种细胞类型,在成人前列腺组织中数量减少,中间态细胞可能是前列腺癌的重要细胞来源。本研究结果提示细胞外基质硬度的增强可能在前列腺癌中间态细胞形成的调控中发挥作用。

另外,本研究具有一定的局限性,如体外实验与体内真实情况具有一定差异。本研究所利用的体外模型是基于不同厚度的细胞外基质所呈现硬度(杨氏模量)的不同<sup>[21-22]</sup>,然而体内影响细胞外基质的肿瘤微环境更为复杂,如细胞外基质的重排、交联、沉积及特定细胞外基质蛋白的降解等<sup>[23-24]</sup>,另外体内外细胞外基质的蛋白成分也有一定差异<sup>[25]</sup>。上述差异是本研究难以模拟的部分,有待后续研究进一步改进。

本研究比较了四种不同硬度的细胞外基质对人 LNCaP 细胞的可塑性影响,发现硬度较低(杨氏模量 1 kPa)的细胞外基质环境能较好维持前列腺细胞的管腔细胞特征,而硬度较高(杨氏模量 20 kPa)的细胞外基质能使人 LNCaP 细胞呈现出中间态细胞表型,或许是导致前列腺癌发生的因素之一。

**作者声明:**祝海、王栋、李菁、郑雨参与了研究设计;所有作者均参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] SHENOY S. Cell plasticity in cancer: A complex interplay of genetic, epigenetic mechanisms and tumor micro-environment [J]. *Surg Oncol*, 2020,34:154-162.

[2] YAM G H, PEH G S, SINGHAL S, et al. Dental stem cells: A future asset of ocular cell therapy[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2015,17:e20.

[3] KARAMANOS N K, THEOCHARIS A D, PIPERIGKOU Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix[J]. *FEBS J*, 2021,288(24):6850-6912.

[4] EMON B, BAUER J, JAIN Y, et al. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis——A mini review[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2018,16:279-287.

[5] HAYWARD M K, MUNCIE J M, WEAVER V M. Tissue mechanics in stem cell fate, development, and cancer[J]. *Dev Cell*, 2021,56(13):1833-1847.

[6] KANG J N, MANNA F L, BONOLLO F, et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022,530:156-169.

[7] YU Y L, LENG Y, SONG X Y, et al. Extracellular matrix stiffness regulates microvascular stability by controlling endothelial paracrine signaling to determine pericyte fate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023,43(10):1887-1899.

[8] PANG B R, ZHU Y, NI J, et al. Extracellular vesicles: The next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis[J]. *Theranostics*, 2020,10(5):2309-2326.

[9] SEIM I, JEFFERY P L, THOMAS P B, et al. Whole-genome sequence of the metastatic PC3 and LNCaP human prostate cancer cell lines[J]. *G3*, 2017,7(6):1731-1741.

[10] BARTZ R, ZHOU J, HSIEH J T, et al. Caveolin-1 secreting LNCaP cells induce tumor growth of caveolin-1 negative LNCaP cells *in vivo*[J]. *Int J Cancer*, 2008,122(3):520-525.

[11] LI L, HE M Z, TANG X M, et al. Proteomic landscape of the extracellular matrix in the fibrotic kidney [J]. *Kidney Int*, 2023,103(6):1063-1076.

[12] ARWERT E N, HOSTE E, WATT F M. Epithelial stem cells, wound healing and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012,12(3):170-180.

[13] LI Z H, LEI L, FEI L R, et al. TRIP13 promotes the proliferation and invasion of lung cancer cells via the Wnt signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Mol Histol*, 2021,52(1):11-20.

[14] SHEN J M, SUN C, WANG Z C, et al. Sequential receptor-mediated mixed-charge nanomedicine to target pancreatic cancer, inducing immunogenic cell death and reshaping the tumor microenvironment[J]. *Int J Pharm*, 2021,601:120553.

[15] STANTON A E, TONG X M, YANG F. Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells[J]. *Acta Biomater*, 2019,96:310-320.

[16] PANDEY N, ANASTASIADIS P, CARNEY C P, et al. Nanotherapeutic treatment of the invasive glioblastoma tumor microenvironment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022,188:114415.

[17] YAMADA K M, SIXT M. Mechanisms of 3D cell migration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019,20(12):738-752.

[18] CHAUDHURI O, KOSHY S T, BRANCO DA CUNHA C, et al. Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium[J]. *Nat Mater*, 2014,13(10):970-978.

- [3] YIN R Y, YIN L S, LI L, et al. Hypertension in China; Burdens, guidelines and policy responses; A state-of-the-art review[J]. *J Hum Hypertens*, 2022,36(2):126-134.
- [4] 胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023,21(7):577-600.
- [5] CHOWDHURY R, KHAN H, HEYDON E, et al. Adherence to cardiovascular therapy; A meta-analysis of prevalence and clinical consequences[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (38): 2940-2948.
- [6] WANG J G, ZHANG W, LI Y, et al. Hypertension in China; Epidemiology and treatment initiatives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023,20(8):531-545.
- [7] FALASCHETTI E, MINDELL J, KNOTT C, et al. Hypertension management in England: A serial cross-sectional study from 1994 to 2011[J]. *Lancet*, 2014,383(9932):1912-1919.
- [8] WADA A, KABAYAMA M, GODAI K, et al. Factors influencing the continuation of home blood pressure measurement in community-dwelling older adults: The NOSE study [J]. *J Hypertens*, 2024,42(4):694-700.
- [9] STERGIOU G S, KARIO K, KOLLIAS A, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century[J]. *J Clin Hypertens*, 2018,20(7):1116-1121.
- [10] SANTO K, REDFERN J. The potential of mHealth applications in improving resistant hypertension self-assessment, treatment and control[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019,21(10):81.
- [11] MORTON K, DENNISON L, MAY C, et al. Using digital interventions for self-management of chronic physical health conditions: A meta-ethnography review of published studies [J]. *Patient Educ Couns*, 2017,100(4):616-635.
- [12] LENNON M R, BOUAMRANE M M, DEVLIN A M, et al. Readiness for delivering digital health at scale; Lessons from a longitudinal qualitative evaluation of a national digital health innovation program in the United Kingdom[J]. *J Med Internet Res*, 2017,19(2):e42.
- [13] STERGIOU G S, PALATINI P, PARATI G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement[J]. *J Hyper-*
- tens, 2021,39(7):1293-1302.
- [14] STERGIOU G S, SIONTIS K C M, IOANNIDIS J P A. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor; It's time to take this method seriously[J]. *Hypertension*, 2010,55(6):1301-1303.
- [15] DOLAN E, STANTON A, THUIS L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study[J]. *Hypertension*, 2005,46(1):156-161.
- [16] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019,24(1):24-56.
- [17] MCMANUS R J, MANT J, FRANSSSEN M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): An unmasked randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10124):949-959.
- [18] 林春霞,郑丽维,方晓鸿,等. 远程血压监控对高血压患者血压管理影响的 meta 分析[J]. *现代医药卫生*, 2023,39(20): 3499-3504.
- [19] 张梅,吴静,张笑,等. 2018 年中国成年居民高血压患病与控制状况研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021,42(10):1780-1789.
- [20] 董昱,王桦,檀春玲,等. 我国老年人四大慢性病流行现状及对伤残调整生命年的影响[J]. *医学与社会*, 2019,32(10):59-61,65.
- [21] DÜSING R, WAEBER B, DESTRO M, et al. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension; A review of the evidence[J]. *J Hum Hypertens*, 2017,31(8):501-510.
- [22] FLETCHER B R, HARTMANN-BOYCE J, HINTON L, et al. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors; A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Hypertens*, 2015,28(10):1209-1221.
- [23] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018,39(33):3021-3104.
- [24] 李小龙,易丽,吕中华,等. 基于智能穿戴设备探讨睡眠时长与高血压关系的真实世界研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2024,23(4):286-290. (本文编辑 耿波)

(上接第 225 页)

- [19] KATARA G K, KULSHRESTHA A, MAO L Q, et al. Mammary epithelium-specific inactivation of V-ATPase reduces stiffness of extracellular matrix and enhances metastasis of breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018,12(2):208-223.
- [20] GKRETSI V, STYLIANOPOULOS T. Cell adhesion and matrix stiffness: Coordinating cancer cell invasion and metastasis [J]. *Front Oncol*, 2018,8:145.
- [21] LIU Y Y, LV J D, LIANG X Y, et al. Fibrin stiffness mediates dormancy of tumor-repopulating cells via a Cdc42-driven Tet2 epigenetic program[J]. *Cancer Res*, 2018,78(14):3926-3937.
- [22] TOROK N J. P300, a new player in mechanosensitivity and activation of cancer-associated fibroblasts[J]. *Gastroenterology*, 2018,154(8):2025-2026.
- [23] WONG H Y, SHENG Q H, HESTERBERG A B, et al. Single cell analysis of cribriform prostate cancer reveals cell intrinsic and tumor microenvironmental pathways of aggressive disease[J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):6036.
- [24] SAMARŽIJA I, KONJEVODA P. Extracellular matrix- and integrin adhesion complexes-related genes in the prognosis of prostate cancer patients' progression-free survival[J]. *Biomedicines*, 2023,11(7):2006.
- [25] SUCKOW M A, HILES M C. Use of conditioned extracellular matrix as a tissue-engineered tumor matrisome for prostate cancer and melanoma immunotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2023,43(1):335-341. (本文编辑 范睿心 厉建强)