DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2021. 02. 012

基质金属蛋白酶及其抑制剂 与口腔扁平苔藓相关性研究进展*

张紫欣 综述 刘 雪 $^{\triangle}$ 审校 (济宁医学院口腔医学院,济宁 272013)

摘要 口腔扁平苔藓(oral lichen planus,OLP)是一种常见的慢性炎症性口腔黏膜疾病,其确切病因尚不明确且具有一定癌变概率。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)及其抑制剂在非特异性免疫病理性反应机制、炎症反应机制中发挥重要作用,提示其可能对OLP的发生发展有着重要作用。本文就MMPs及其抑制剂与OLP的相关性研究进展做一综述。

关键词 基质金属蛋白酶;金属蛋白酶组织抑制剂;口腔扁平苔藓中图分类号:R735.5 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2021)04-124-05

Progress in the correlation of matrix metalloproteinases and their inhibitors with oral lichen planus

ZHANG Zixin "LIU Xue $^{\triangle}$

(School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272000, China)

Abstract: Oral lichen planus is a common chronic inflammatory disease of oral mucosa, the exact etiology of which is still unclear and has a certain carcinogenic potential. Matrix metalloproteinases and their inhibitors play an important role in non-specific immunopathological response mechanisms and inflammatory response mechanisms, suggesting that they may be important in the development of oral lichen planus. This paper will review the progress of the correlation of matrix metalloproteinases and their inhibitors with oral lichen planus.

Keywords: Matrix metalloproteinases; Tissue inhibitors of metalloproteinases; Oral lichen planus

口腔扁平苔藓(oral lichen planus,OLP)是一种常见的慢性炎症性口腔黏膜疾病,其组织病理学特征为:伴随密集亚上皮性淋巴细胞的浸润,基底膜被破坏、基底角质细胞发生凋亡。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)可以通过降解细胞外基质中的多种蛋白成分造成基底膜的损伤,并参与炎症、变性、肿瘤转移等相关病理过程。目前学术界关于OLP发病机制较为主流的观点是:该疾病的发生发展由抗原特异性机制——细胞毒性T细胞的激活和非特异性机制——肥大细胞脱

△[通信作者]刘雪, E-mail: liuxue_4712@ 163. com

颗粒 MMPS 激活所介导^[1]。金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)通过直接抑制或间接活化酶原抑制 MMPs 的活性来维持其与 MMPs 的动态平衡^[2]。OLP 患者血清中MMPs 的水平异常上调, TIMPs 水平异常下调,提示 OLP 及其癌变与 MMPs 及 TIMPs 之间平衡状态的打破有着紧密联系。

1 MMPs 的种类、特点与功能

MMPs 是一类依赖 Zn²⁺和 Ca²⁺的蛋白水解酶, 目前已分离鉴别出 26 个成员,分别命名为 MMP1-26。根据 MMPs 的底物特异性和结构特征, MMPs 一般被分为 6 类:胶原酶类(MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18)、明胶酶类(MMP-2、MMP-9)、基质降

^{*[}基金项目]2020年山东省大学生创新创业训练计划项目(\$202010443033);2020年济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2020073)

解酶类(MMP-7、MMP-26)、间质溶解素类(MMP-3、MMP-10、MMP-11)、膜型基质金属蛋白酶(MT-MMP) 和其他类(MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-23、MMP-27、MMP-28)[3]。

MMPs 以酶原的形式维持细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的正常组织结构和功能,并在组织重建和细胞间多种可溶性因子的调控过程中发挥重要作用,尤其在肿瘤的发生、侵袭和转移过程中有极其突出的表现,其催化机制依赖于活化中心 Zn²⁺、Ca²⁺的活性和稳定性。

2 TIMPs 的种类、特点与功能

TIMPs 是内源性的基质金属蛋白酶抑制剂 (MMP inhibitor, MMPI),是一种低分子量分泌型蛋白家族,对 MMPs 有特异性强效抑制作用,但TIMPs 半衰期短、易失活,故其在临床上的应用具有一定局限性^[3]。目前 TIMPs 家族已经发现了 4位成员,即: TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。TIMP-1 广泛存在于体液与机体组织中,除对 MMP-19、MMP-14、MMP-16、MMP-24 亲和力较低以外,对其他 MMPs 均有较好的抑制作用。

TIMPs 不仅可以有效抑制机体内 MMPs 的过度表达,还可以直接与细胞膜表面特异性受体结合,借助细胞膜表面信号传导通路,在刺激细胞增殖的同时,抑制细胞凋亡,精细调控细胞分化并协调组织新生血管的形成^[4]。

3 MMPs 与 TIMPs 的动态平衡

基质蛋白的分解以及组织结构的重建由TIMPs与MMPs共同参与调节。在正常机体中,TIMPs的合成和降解受到MMPs的调节,并且二者按1:1的比例存在一定的平衡关系。当MMPs与TIMPs之间的平衡被打破时,细胞外基质的降解与合成会发生紊乱,导致其正常生理功能失调,造成皮肤胶原变少,皮肤变薄^[5],进而诱导皮肤和黏膜部位发生病变。

4 MMPs、TIMPs 与 OLP 发病机制

4.1 OLP 的免疫致病机制

与 OLP 病因相关的自身免疫因素,尤其是细胞功能的紊乱,在疾病的发生及演变中起着重要作用^[6]。在 OLP 的发病过程中,抗原特异性与抗原非特异性机制均参与其中,后者主要包括肥大细胞

的去颗粒化和 MMPs 的活化,细胞因子、趋化激素 与 MMPs 等物质由 OLP 病损部位的肥大细胞释放,促进了 T 淋巴细胞激活、移动、增生与分化^[7]。

在 OLP 的发病机制中,角质形成细胞作为靶细胞被某种未知的抗原攻击,并通过其趋化因子吸引免疫细胞聚集。随后,树突状细胞增多并进行抗原的呈递,CD4+T细胞被激活并分泌可促进 CD8+T细胞等免疫细胞活化增殖的各类细胞因子。最后,增殖活化的 CD4+T细胞和 CD8+T细胞通过释放各种细胞因子和 MMPs 促使角质细胞的凋亡,引起 OLP 的病理性损伤^[8]。因此,MMPs 能促进基底膜发生降解,受损的基底膜可能无法提供角质细胞存活信号,导致角质细胞调亡。此外,基底膜降解可促使 CD8+细胞毒性 T细胞进入上皮,导致角质细胞的进一步死亡^[9]。由此可以推断,MMPs 在OLP 的免疫致病机制中发挥着重要作用。见图 1。

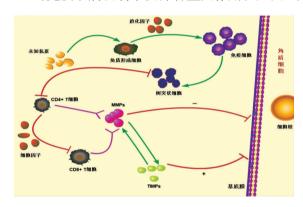


图 1 MMPs 及 TIMPs 在 OLP 病变发生发展中的 相互作用机制

4.2 MMPs 及 TIMPs 在 OLP 致病机制中的作用

MMPs 与其抑制剂 TIMPs 之间的平衡失调对 OLP 病损部位基底细胞的损伤及重建中有着重要 的影响。IV 型胶原成分是基底膜中最主要的组成 部分, 只有像 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-10 这样的 IV 型胶原酶才能特异性地降解 IV 型胶原成分,并在此基础之上损坏基底膜的连续性与完整性。

MMPs 家族中分布最广泛的成员是 MMP-2, MMP-2 可以通过降解 IV 型胶原来破坏基底膜,从而参与 OLP 的炎症损伤过程,并且在一定程度上与肿瘤的侵袭转移有关[10]。 MMP-2 极有可能参与了 OLP 的发生、发展和癌变,而 MMP-2 与 TIMP-2 之间的平衡失调也可能是导致 OLP 的诱因之一[11]。

MMPs 是 ECM 降解所必需的蛋白水解酶, MMP-13 在某种程度上可激活 MMP-9 和 MMP-2. 进而破坏 ECM^[12], 而 MMP-9 与 MMP-2 同属可特 异性降解基底膜带 IV 型胶原的明胶酶类,可促进 淋巴细胞的转移,过表达的 MMP-9 特异性降解基 底膜,进而导致角质形成细胞凋亡,同时角质形成 蛋白分泌基底膜结构蛋白的能力大大降低,受损基 底膜的修复功能因此失调,致使基底膜的损伤进一 步加剧。损伤的基底膜产生存活素的能力减弱,不 仅使角质形成细胞的凋亡加快,而且为 T 细胞向 表皮内的移入创造了条件,使局部炎症反应进一步 放大[13]。MMP-9 与机体基底膜带的破损有着密 切关系, MMP-9参与了 OLP 的病理过程, 可能通过 扩张血管,使得血管基底膜带的崩解或丧失,导致 机体的血脑屏障受到严重破坏[14]。TIMP-1 表达 水平随着 MMP-2 和 MMP-9 活性的升高而增加的 原因可能是:高表达的 MMP-9 对基底膜造成了损 伤,为促进基底膜的修复,机体损伤修复系统被激 活,促使 TIMP-1 的浓度增加,为阻止基底膜被进 一步破坏,TIMP-1 还具有生长因子活性[15]。但朱 建华等[16]研究显示: MMP-9 的表达水平虽然升 高,但随着 OLP 病情加重,TIMP-1 的含量并无明 显升高,其原因可能是与 TIMP-1 的同源抑制剂如 TIMP-2 的表达水平升高有关,导致虽然 OLP 病情 加重,但 TIMP-1 的表达水平升高不明显。

MMP-3 也在 OLP 病程中发挥重要作用。 MMP-3 表达水平可以作为 OLP 患者和牙周炎患者 预后的动态检测指标之一^[17-18]。除此之外, MMP-1、MMP-7、MMP-8、MMP-10 的表达水平在 OLP 病 理组织中有所升高。

综上所述,在 OLP 的病损部位,多种 MMPs 都呈现高表达或过表达现象,而正常组织 MMPs 的表达水平非常低,只有当机体需要进行组织重塑时, MMPs 的产生和激活才会被迅速诱导,提示在 OLP 病变过程中 MMPs 家族所介导的反应可能直接影响 OLP 的发展进程,且均与肿瘤癌变进程有一定的关联。MMPs 与 TIMPs 之间的平衡关系也对 ECM 的降解和基底膜区的破坏有着重要影响, OLP 患者病损部位 MMP-9 和 TIMP-1 的表达水平可作为预测 OLP 发生、恶化及预后评估的指标。

5 MMPs 与 OLP 癌变

OLP 已被 WHO 界定为癌前状态疾病,OLP 恶

性转化率可达 2. 28%。OLP 绝大多数癌变为高分化的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)。吸烟、酒精、免疫抑制剂、慢性炎症、某些病毒、基因突变的积累以及新鲜水果和蔬菜的低饮食增加了 OLP 患者的恶性转化风险。OLP 病理组织中 MMPs 的高水平表达^[17,20-24]可介导作为物理屏障的细胞外基质的破坏和基底膜的过度降解,从而诱导癌细胞浸润,进而发生扩散转移,加快OLP 癌变进程。

在网格型 OLP、侵蚀性 OLP、OSCC 早期和 OSCC 晚期患者的唾液和血清中,MMP-3 的浓度顺次升高且差异具有统计学意义,提示唾液和血清中 MMP-3 的浓度与恶变的程度为正相关,表明 MMP-3 有可能作为诊断 OLP 和 OSCC 以及其预后评价的血清学标志物^[17]。抑癌基因 RECK 具有 TIMPs的功能,能在转录水平上抑制各类 MMPs 的生物活性。根据 MMP-2 表达水平的依次增加可推测其在 OLP 致病机制中起到一定作用且金属蛋白酶抑制剂 RECK 表达的高低可作为判断 OLP 癌变潜能的检测指标之一^[20]。

MMP-9组织内高表达,进而破坏基底膜被广泛认为是恶性细胞转移侵袭的关键动作,MMP-9协助恶性细胞在 OLP 和 OSCC 组织中发生了侵袭和转移,促进了 OSCC 的发展,佐证了 MMP-9 在 OLP 癌变的过程中发挥着关键作用,还有研究认为 MMP-9 可以作为检测 OSCC 分级的血清学标志物之一[21]。

大量研究通过对比健康群体和 OSCC 患者体 内 MMPs 的表达水平,从而进一步证明 MMPs 与 OLP 癌变具有密切联系。MMP-9 在 OSCC 患者唾 液中的表达显著高于健康对照组,且低分化的 OS-CC 组唾液中 MMP-9 的平均水平显著高于中、高分 化 OSCC 组,提示 MMP-9 表达水平的高低可以作 为 OSCC 诊断、治疗和随访的血清学标志物^[22]。 OSCC 患者血清中 MMP-2 及 MMP-9 水平较健康受 试者均明显升高, MMP-2 与肿瘤分级和淋巴结受 累均显著相关,然而 MMP-9 仅与淋巴结受累有 关[23]。可见 MMP-9 是否可以作为肿瘤分级的血 清学标志物有待进一步研究。OSCC 患者唾液中 MMP-1 的表达水平显著高于健康对照组。综上所 述,OSCC 患者血清中 MMP-1,MMP-2,MMP-3 以及 MMP-9 的表达水平都存在不同程度的上调,推进 了癌细胞的浸润度和转移性,从而破坏了机体正常

的组织学屏障^[24]。明确 OLP 癌变标志物可帮助临床评估 OLP 癌变风险以及早期肿瘤分级, MMPs 种类众多,各成员能否作为 OLP 癌变的血清学检测标志物目前仍不明确。

6 小结与展望

OLP 的发生发展和癌变与血清、唾液中 MMPs 的异常高表达以及 MMPs/TIMPs 的平衡失调有着密切关系。OLP 作为一种癌前病变,定期对患者体内 MMPs 表达水平以及 MMPs/TIMPs 比值进行监测,对于早期诊断 OLP 是否存在恶性转化的不良征象尤为重要。因此,临床上可通过检测病变组织的 MMPs 表达水平以及 MMPs/TIMPs 比值来作为诊断和监测 OLP 病情发展及癌变的参考指标。

众多因素的干扰导致 OLP 难治愈、病程长,亟需对 OLP 与 MMPs 及 TIMPs 的潜在相关性进行科学、深入的研究,以期为临床有效防治 OLP 提供可靠的理论依据。

参考文献:

- [1] Karthikeyan P, Kumaresan R, BabuYelamanchi RS, et al. Oral lichen planus-a review [J]. IJPHRD, 2019, 10 (6):729-734. DOI:10.5958/0976-5506. 2019. 01271.
 3.
- [2] Jia Q, Chen X, Wu L, et al. Matrix metalloproteinases promote fat body cell dissociation and ovary development in Bombyx mori[J]. J Insect Physiol, 2018, 111: 8-15. DOI:10.1016/j. jinsphys. 2018. 10. 002.
- [3] 韩艳珍,薛建鹏,胡加亮,等.基质金属蛋白酶抑制剂 类抗肿瘤药物临床研究进展[J]. 药学进展,2018,42 (2):129-137.
- [4] Brew K. Reflections on the evolution of the vertebrate tissue inhibitors of metalloproteinases [J]. FASEBJ, 2019,33(1):71-87. DOI:10.1096/fj.201801262R.
- [5] Hwang I, Choi KA, Kim M, et al. Neural stem cells and the secreted proteins TIMPs ameliorate UVB-induced skin photodamage [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019,518 (2):388-395. DOI:10.1016/j. bbrc. 2019. 08.068.
- [6] Tao XA, Cheng B. The present situation in treatment for oral lichen planus [J]. JPTSD, 2018, 26(3). DOI: 10. 12016/j. issn. 2096-1456. 2018. 03. 002.
- [7] Aniyan KY, Guledgud MV, Patil K. Alterations of serum lipid profile patterns in oral lichen planus patients; a case-control study [J]. Contemp Clin Dent, 2018, 9

- (Suppl 1); S112-S121. DOI; 10. 4103/ccd. ccd_111_
 18.
- [8] Ma RJ, He MJ, Tan YQ, et al. Artemisinin and its derivatives: a potential therapeutic approach for oral lichen planus[J]. Inflamm Res, 2019, 68 (4): 297-310. DOI: 10.1007/s00011-019-01216-0.
- [9] Bates AM, Fischer CL, Abhyankar VP, et al. Matrix metalloproteinase response of dendritic cell, gingival epithelial keratinocyte, and T-cell transwell co-cultures treated with porphyromonas gingivalis hemagglutinin-B[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (12): 3923. DOI: 10. 3390/ijms19123923.
- [10] 宋淑婷,王健平,胡静,等. IL-18 和 MMP-2 在口腔扁平苔藓患者唾液中的表达及相关性研究[J]. 黑龙江医药科学,2019,42(2):83-84. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-0104. 2019. 02. 037.
- [11] Agarwal N, Carnelio S, Rodrigues G. Immunohistochemical and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and its inhibitor in oral lichen planus [J]. Oral Maxillofac Pathol, 2019, 23(3):476-476. DOI:10.4103/jomfp. JOMFP_27_19.
- [12] 张倩,郭利伟,刘亚静,等.河南新乡地区汉族群体 MMPs 基因启动子区 5 个 SNPs 与 CHF 发病风险关 联性研究[J].济宁医学院学报,2018,41(1):48-52. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.01.013.
- [13] Manosalva C, Alarcón P, González K, et al. Free fatty acid receptor 1 signaling contributes to migration, MMP-9 activity, and expression of IL-8 induced by linoleic acid in HaCaT cells [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 595. DOI:10.3389/fphar.2020.00595.
- [14] 周丹梅. VEGF 和 MMP-9 蛋白在口腔扁平苔藓癌变发展中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(1): 185-189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-016X. 2019. 01. 058.
- [15] Ertugrul G, Keles D, Oktay G, et al. Matrix metalloproteinase-2 and-9 activity levels increase in cutaneous lupus erythematosus lesions and correlate with disease severity [J]. Arch Dermatol Res, 2018, 310(2):173-179. DOI: 10. 1007/s00403-018-1811-2.
- [16] 朱建华,杨艳娟,胡静,等. 血清及唾液中 MMP-9 和TIMP-1 的水平与不同类型口腔扁平苔藓的相关性研究[J]. 黑龙江医药科学,2016,39(5):40-41.
- [17] Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mahboobi N, et al. Serum and saliva MMP-3 in patients with OLP and oral SCC[J]. Contemp Dent Pract, 2015, 16(2): 107-111. DOI:10.5005/jp-journals-10024-1645.

(下转第134页)

- [15] 葛蕾. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术前使用亮丙瑞林的临床价值[J]. 中外医学研究,2019,17 (36):19-21. DOI:10. 14033/j. cnki. cfmr. 2019. 36.
- [16] 葛鸿. 腹腔镜手术联合亮丙瑞林对卵巢子宫内膜异位囊肿患者卵巢储备功能和生育的影响[J]. 中国当代医药,2019,26(17):112-114. DOI:10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2019. 17. 034.
- [17] 李汇. 亮丙瑞林联合腹腔镜治疗双侧卵巢子宫内膜 异位囊肿效果观察及术后随访[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(21):4953-4956. DOI:10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411.2018.21.52.
- [18] 曾丹凌. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位症囊肿剥除术前应用亮丙瑞林对卵巢储备功能的影响[J]. 福建医药杂志,2017,39(1):32-34.
- [19] 傅炜. 腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术联合亮 丙瑞林对卵巢储备功能及生育的影响[J]. 现代诊断 与治疗, 2017, 28(10): 1891-1892. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-8174. 2017. 10. 076.
- [20] 窦秀芹. 腹腔镜手术联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的效果观察[J]. 中国民康医学,2019,31(8):61-63. DOI:10.3969/j. issn. 1672-0369.2019.08.027.
- [21] 杨晓菁,张埃姆. 轻度子宫内膜异位症伴不孕患者应用腹腔镜联合亮丙瑞林治疗的临床效果及对患者生育能力的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(9): 327-328.
- [22] Filip L, Duică F, Prădatu A, et al. Endometriosis associated infertility; a critical review and analysis on etio-

- pathogenesis and the rapeutic approaches [J] . Medicina (Kaunas) , 2020 , 56 (9) ; 460. DOI : 10. 3390/medicina 56090460.
- [23] Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14:590823. DOI:10. 3389/fncel. 2020. 590823.
- [24] 姚红梅,郭静,石秀玲. VEGF CD44v6 MMP-9 在子宫内膜异位症组织中的表达及临床意义[J]. 济宁医学院学报,2013,36(2):124-126,132. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2013.02.015.
- [25] 李冰冰, 刘雁峰. 子宫内膜异位症的中医诊疗进展 [J]. 济宁医学院学报, 2020, 43(6): 381-384. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2020. 06. 001.
- [26] Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10; CD011031. DOI: 10. 1002/14651858. CD011031. pub3.
- [27] Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19: 1109-1125. DOI: 10. 1080/ 14656566. 2018. 1494154
- [28] Zhang CH, Wu L, Li PQ. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55;507-11. DOI: 10. 1016/j. tjog. 2015. 08. 026.

(收稿日期 2020-12-24) (本文编辑:石俊强)

(上接第127页)

- [18] Gong HM, Zhang HC, Zhang RM. The impact of initial periodontal therapy on the peripheral blood MMP-3 and IFN-γ levels in patients with oral lichen planus and chronic periodontitis [J]. JPS, 2017, 33 (4): 546-549. DOI; 10. 3969/j. issn. 1001-3733. 2017. 04. 025.
- [19] González-Moles Má, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review [J]. Oral Dis, 2020. DOI: 10. 1111/odi. 13741.
- [20] 李磊,周晓清,徐晓楠,等. RECK 与 MMP-2 在口腔扁平苔藓的表达及意义[J]. 济宁医学院学报,2014,37(6):416-417. DOI:10.3969/j. issn. 1000-9760.2014.06.010.
- [21] 麦龄支,胡静,朱建华. VASH1、MMP-9 在口腔扁平苔藓与口腔鳞状细胞癌中的表达[J]. 黑龙江医药科

- 学,2018,41(2):3-5.
- [22] Smriti K, Ray M, Chatterjee T, et al. Salivary MMP-9 as a biomarker for the diagnosis of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21 (1): 233-238. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.1.233.

- [23] Lotfi A, Mohammadi G, Tavassoli A, et al. Serum levels of MMP9 and MMP2 in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(4): 1327-1330. DOI: 10.7314/apjcp. 2015. 16.4. 1327.
- [24] Hsiao YC, Lin SY, Chien KY, et al. An immuno-MALDI mass spectrometry assay for the oral cancer biomarker, matrix metalloproteinase-1, in dried saliva spot samples [J]. Anal Chim Acta, 2020, 1100; 118-130. DOI; 10. 1016/j. aca. 2019. 12. 006.

(收稿日期 2020-09-29) (本文编辑:石俊强)