

TGF- β 与胃癌形成及改变机制关系研究进展

任国琰, 关中正, 苏永涛*

山东中医药大学组织再生与创面修复研究院, 山东 济南

收稿日期: 2024年10月13日; 录用日期: 2024年11月19日; 发布日期: 2024年11月27日

摘要

胃癌是我国目前较常见恶性肿瘤之一, 最近科学家研究发现其发病原因与肿瘤免疫逃逸有关, 其中目前研究较为深入的是肿瘤微环境介导的免疫逃逸。转化生长因子- β (TGF- β)属于调节细胞生长分化的转化因子家族细胞因子之一, 它与许多恶性肿瘤生长转移有关, 其中转化生长因子- β 与胃癌的关系较为密切。本文主要对TGF- β 以及胃癌形成改变机制研究进展作一简单的介绍。

关键词

转化生长因子- β , 胃癌, 形成改变机制

Research Progress on the Relationship between TGF- β and the Formation and Alteration Mechanism of Gastric Cancer

Guoyan Ren, Zhongzheng Guan, Yongtao Su*

Institute of Tissue Regeneration and Wound Repair, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: Oct. 13th, 2024; accepted: Nov. 19th, 2024; published: Nov. 27th, 2024

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in our country. Recent scientific studies have found that its etiology is related to tumor immune evasion, with a particular focus on immune evasion mediated by the tumor microenvironment. Transforming growth factor beta (TGF- β) is one of the cytokines belonging to the family of transforming factors that regulate cell growth and differentiation. It is associated with the growth and metastasis of various malignant tumors, with a

*通讯作者。

文章引用: 作者 1, 作者 2, 作者 3. TGF- β 与胃癌形成及改变机制关系研究进展[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2024, 13(4): 19-24. DOI: 10.12677/acrpo.2024.134004

particularly close relationship to gastric cancer. This article provides a brief overview of the research progress on TGF- β and the mechanisms by which it influences the development of gastric cancer.

Keywords

TGF- β , Gastric Cancer, Formation Mechanism

Copyright © 2024 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

转化生长因子 β (TGF- β) 在疾病的发生发展过程中往往扮演着举足轻重的角色, 这些细胞因子常引起对细胞的多方面的影响, 往往改变着疾病发展方向。TGF- β 是目前科学家发现的对细胞生长发育的较为有效的细胞因子[1] [2]。在一定微环境下 TGF- β 浓度的增加是许多类型癌症的标志, 但其作用机制尚不完全清楚[3]。另有报道, TGF- β 是集多功能的于一身的细胞因子, 在人类恶性肿瘤形成, 复发, 转移, 免疫逃逸中起着一定作用[4] [5]。TGF- β 其信号是开放的, 在多种人类肿瘤存在, 包括结肠癌, 胃癌, 胰腺肿瘤, 肝脏肿瘤等。研究人员正在开发阻断 TGF- β 信号有关的治疗药物[6]。TGF- β 也同时是癌前病变肿瘤抑制基因之一。目前还不清楚它作为一个肿瘤抑制基因的肿瘤启动子基本机制; 若能够进一步研究其基本机制, 便有可能设计用于抗癌治疗的肿瘤抑制剂[7], 这也符合我们对肿瘤认识的需要。TGF- β 不仅调节着不同的肿瘤细胞自主的信号通路, 而且通过旁分泌机制改变肿瘤与宿主细胞之间的相互作用[8]。我们回顾了关于 TGF- β 调节及对胃肠道肿瘤微转移中的作用最近的研究结果, 为揭示 TGF- β 在胃癌细胞发生和发展提供了重要依据。

研究发现 TGF- β 是有关癌前病变肿瘤抑制基因的肿瘤细胞因子之一[9]。通过采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 在胃癌 (GC) 患者和健康志愿者的对比测定血清 TGF- β 水平可以测算出其浓度高低[10]。此外, 可以使用单核苷酸多态性 (SNPs) 基因在密码子突变特异性扩增系统 - 聚合酶链反应方法标识和序列分析 [11]。研究结果表明, 血清 TGF- β 浓度在胃癌细胞明显高于癌旁病变组织, 并与肿瘤, 侵袭, 转移呈正相关, 与胃癌临床分期相关[12]-[11]。而血清 TGF- β 基因多态性与 TGF- β 的表达与临床病理参数之间没有表现出明显的相关性。我们的证据表明, 血清 TGF- β 可能是一个新的有关胃癌发生和进展中发挥作用的肿瘤标志物[15]。TGF- β 亚型的分布 (TGF- β 1, 2, 3) 以及他们的信号受体, TGF- β I 型和 II 型受体, 可以在胃癌组织中使用特异性抗体的免疫组织化学研究并探测出, 这将促进我们对 TGF- β 的进一步研究。有研究指出 TGF- β 可能有助于部分胃癌组织扩散转移[16]。到目前为止关于研究 TGF- β 和胃癌发生发展之间的关系是不清楚的。文献表明 TGF- β 基因多态性可能会改变各种癌症的风险, 如胃癌, 肺癌, 前列腺癌和乳腺癌等[17]。以下研究就胃癌与相关因素关系做进展综述。

2. 弥漫型胃癌纤维化与 TGF- β 之间的关系

经临床实验证实, 弥漫型胃癌纤维化是常见的胃癌病理形式, 弥漫型胃癌生存期以及预后较差。其中弥漫型胃癌转移扩散过程中 TGF- β 高表达, 在这种类型的胃癌中发现厚间质纤维化增多可能与之有关 [18]。有研究者发现通过引入显性形式的 TGF- β 型受体使得 TGF- β 信号中断, 进而研究发现弥漫型胃癌细胞与胃癌纤维化有关[19]。虽然在胃癌发生发展过程中 TIMP (组织金属蛋白酶抑制剂) 表达的肿瘤血管密度仅略有下降, 但是肿瘤组织的缺氧程度明显增加, 肿瘤血管周细胞覆盖表达下降, 提示肿瘤血管的

功能被抑制,从而降低了肿瘤生长[20]。这些研究结果提供的证据表明,阻碍弥漫型胃癌血管生成的机制之一是增加的抗血管生成蛋白, TGF- β 诱导可能起了一定作用[21]。

3. 胃癌的癌相关纤维细胞(CAFs)与 TGF- β 之间关系

目前在世界上已经研究证实癌相关纤维细胞与胃癌复发转移有一定关系[22]。CAF在胃肿瘤进展中有关肿瘤干细胞(CSCs)机制发挥关键作用。这对于胃癌干细胞研究起着一定方向性作用[23]。研究结果表明, CAFs 形成可能与通过 TGF- β 信号调节胃硬癌肿瘤干细胞干性有关。针对 TGF- β 其中一种信号通路可能是有关 CAFs 干扰胃癌的下调的关键的一种信号通路学说,但是目前研究尚未深入[24][25]。人类肿瘤进展与其周围以及自身细胞基质环境的改变有一定关系。肌成纤维细胞是间充质干细胞通常是增加癌症的发展的重要因素[26]。研究表明,来自胃癌细胞癌相关纤维细胞在功能上明显地不同于来自邻近组织的那些细胞。胃癌条件培养液(CM)在显著促进胃癌细胞增殖以及迁移,侵袭机制与 TGF- β 有关[27]。肌成纤维细胞蛋白质组分析显示,减少大量的细胞外基质(ECM)TGF- β 接头蛋白,可减少淋巴结转移和延长生存期。从而我们发现在间充质干细胞在癌相关纤维细胞中起着压抑作用,可能与 TGF- β 以及对肿瘤细胞的刺激作用与恶性肿瘤的发生转移有关。

4. 胃癌人类表皮生长因子受体(EGFR)与 TGF- β 之间的关系

目前研究发现 TGF- β 在一定环境下可以抑制细胞生长。研究证实抑制性 TGF- β 对多种细胞的生长有抑制作用,是许多类型恶性肿瘤的标志,但是抑制作用原理以及与转移之间的关系尚未清楚。最近,研究发现易位的 C-末端片段(CTF)EGFR 与诱导细胞生长有关。我们调查其之间的关联考虑和 TGF- β 信号转导其中的一个通路有关[28]。结果显示,核移位和脱落的表皮生长因子受体的转录从 EGFR ADAM17 激活介导 TGF- β 可能是胃癌细胞增殖原因。由于它的简单性、可靠性,用免疫组织化学方法可以评估分析胃癌患者以及生长因子的表达增加后的预后[29]。荟萃分析证实.TGF- β 与表皮生长因子受体(EGFR)的关系对于胃癌细胞转移以及对周边侵袭的进展有关,这可能会导致一个非根治性结果,这与患者预后以及生存期有着一定关系。TGF- β 细胞生长抑制作用是通过将 I 型(RI)和 II 型(RII)受体抑制之间的相互作用形成的[30]。研究发现这些受体的异常表达已在多种人类癌症中与 TGF- β 有关[31]。TGF- β RII 突变发生在许多类型的肿瘤。TGF- β 甲基化被认为是异常或缺乏这种受体在癌组织中表达的原因[22]。然而, TGF- β 角色和 TGF- β RII-875a/G 多态性与胃癌关系是有争议的[23][24]。这些多态性与胃癌细胞临床病理参数以及患者生存期之间有一定关联[25]。研究结果表明,抑制 TGF- β 和 TGF- β RII 875 多态性有助于降低患胃癌的风险[27]。miR-335-5p 调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制胃癌细胞 EMT 侵袭和迁移[32]。使用 miR-335-5p 慢病毒载体感染胃癌细胞,通过嘌呤霉素筛选构建稳转细胞株,采用划痕和 Transwell 实验观察上调 miR-335-5p 对胃癌细胞侵袭和迁移能力的影响。用 RT-qPCR 实验和 Western-blot 实验检测上调 miR-335-5p 对胃癌细胞 TGF- β 信号通路中关键基因和上皮间质转化(EMT)相关基因的 mRNA 和蛋白表达量的影响。结果:划痕结果显示,与阴性对照组相比,上调 miR-335-5p 后,两株胃癌细胞的愈合率明显降低($P < 0.05, P < 0.01$)。通过研究胃癌与转化生长因子通过以上这些科学研究为寻找它们之间的关系提供了方向,强调肿瘤异质性的生物学观点对此有一定引导。

5. 胃癌上皮间质转化(EMT)与 TGF- β 之间的关系

TGF- β 参与细胞增殖,分化和凋亡的调节,并与上皮间质转化(EMT)相关[28]。TGF- β 有关通路学说是肿瘤治疗重要机制之一[29]。最近筛选的新的 TGF- β 抑制剂的药物蛋白结合多糖(PSK)作为一种强有力的诱导活性抑制剂可能体现了这一学说,目前蛋白结合多糖在日本作为胃癌和结直肠癌的非特异性免疫增强剂之一。蛋白结合多糖抗癌活性可能由于生长基因因子产生酶,在肿瘤基因作用下酶的活性及免疫

调节作用受 EMT 直接调控。这些数据提供了介导 TGF- β 抑制活性机制的新的见解和建议, EMT 调制可以有效地治疗疾病并与 TGF- β 信号有一定关系[22], 但是尚需进一步研究证实。

6. 胃癌腹膜转移与 TGF- β 之间的关系

胃癌患者手术后发生的腹膜后转移是多见的, 对于患者预后以及生存期有着重要关系。术后腹膜转移影响预后。关于参与胃癌细胞的初始附着于腹膜间皮细胞的机制我们所知甚少[23]。有研究探索了体外和体内研究粘附分子的作用和 TGF- β 关系[31]。在这一过程中, 使用 4 个人胃癌细胞株, 将其传播接种到裸鼠腹腔后, 早期主要是表达 CD4 和 β 整合素[5], 研究证实胃癌细胞 4 个细胞株在有关贴壁单层间皮细胞比其他有关细胞更紧密, 这对于疾病来说更危险[16]。在胃癌细胞培养基, 其他细胞系中检测 TGF- β 和癌细胞的生长有关。经研究证实 TGF- β 信号与胃癌细胞的远处转移传播有一定关系[27]。有专家阐明在胃硬癌转移中 TGF- β 受体磷酸化抑制剂结合抗癌药物, 对淋巴结(LN)有一定影响[28]。这些结果表明, TGF- β 激酶抑制剂用于胃癌患者手术后发生的腹膜后转移与其淋巴结转移的治疗可能有一定意义。

7. 胃癌多基因表达与 TGF- β 之间的关系

在胃癌的发生发展过程中, 目前研究到的人类多基因的表现遗传学改变与肿瘤抑制基因, 细胞周期调控因子, 细胞粘附分子, 基因修复基因和遗传不稳定性以及端粒酶的激活有着重要关系, 这些改变由于胃癌组织学类型不同, 其分化好的胃癌细胞和弥漫型癌低分化细胞或有明显的不同致癌途径。这些遗传和表观遗传事件之外高分化和低分化的胃癌组织不同的模式之间也有相互作用。幽门螺旋杆菌菌株不同, 患者年龄, 外源性或内源性致癌物和遗传因素不同, 如多态性和遗传不稳定性的差异可能会影响不同的胃癌的发生发展遗传途径。TGF- β 经常扰动胃癌的发生发展过程[23]。TGF- β 受体可以在肿瘤发生的早期通过一定机制持续降低 TGF- β 抑制信号和肿瘤晚期增加 TGF- β 在肿瘤进展信号的癌症风险。近年来一些生长因子已被证明不仅作为生长因子, 但也作为细胞存活因子在胃癌发生发展中发挥作用。同时有研究证实 TGF- β 在正常无疾病的胃各层有正常的表达, 但是并不起致病表达。在这项研究中, 研究发现肿瘤细胞存活以及 TGF 对胃黏膜细胞作用与 TGF- β 信号转导机制有关[26]。

8. 胃癌 mRNA 与 TGF- β 之间的关系

在胃癌组织中免疫细胞因子表达的研究中, 经分析信使 RNA (mRNA) TGF- β 和白细胞介素 10 (IL 10) 在人胃癌组织中起着一定作用[27]。有研究对肿瘤组织和癌旁组织方法各 29 例以及原发性胃癌切除标本进行白细胞介素-10 和 TGF- β mRNA 的表达进行研究, 应用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)来分析其 mRNA 的表达与肿瘤的病理参数的关系, 在实验中发现 TGF- β 和 IL-mRNA 分别在 79% 和 62% 的肿瘤样本中检测到。发现这两个基因在胃癌中与腺癌的表达以及肿瘤组织程度高的阶段或淋巴结转移有关。其结果有关免疫抑制因子局部表达可能帮助理解原发性胃癌的免疫抑制机制。目前对于确定是否血清 TGF- β 与胃癌患者的临床病理转化有关是重要的。越来越多的证据表明, TGF- β 有关信号通路在引导细胞生长和细胞分化中起着关键地位。TGF- β 及其受体经证实与胃癌有着密切关系。有研究 675 例胃癌病例以及对对照研究 704 例健康人群, 他们发现, 启动子多态性的等位基因变异与明显改善胃恶性肿瘤预后相联系[30]。

9. 胃癌 ALDH1 与 TGF- β 之间的关系

在一系列研究中我们发现在改善胃癌患者预后提高生存时间方面, TGF- β 浓度升高往往是在早期发现术后复发的一个标志[31]。在研究血管内皮生长因子(VEGF)影响的各因素中 TGF- β , 以及微血管密度(MVS), 和树突状细胞(DC)浸润过程中, 进行免疫组化检查评估其与中晚期胃癌患者复发模式关系。结果显示免疫组化参数与其预后密切相关。目前研究证明 ALDH1 与癌 - 启动细胞的标记(CICS)有关, 但是关

于 ALDH1 在癌细胞功能的调节机制方面目前尚需进一步研究。有专家从人类弥漫性 - 型胃癌细胞使用 ALDEFLUOR 方法分离 ALDH1+细胞以研究这些细胞的特征[30]。发现 ALDH1+细胞构成的 5%~8% 人弥漫型胃癌细胞, 比 ALDH1-细胞更容易导致肿瘤发生。利用微阵列基因表达分析, 研究者发现 REG4 (再生胰岛 - 衍生的家族) 作为其中的一个基因在 ALDH1+细胞调节中起着作用。TGF- β 对 ALDH1+细胞进行控制性表达。REG4 诱导表达增强群体的 OCUM-2MLN 细胞能力, 从而降低其抑制 ALDH1+细胞 tumorigenic 潜力。我们进一步发现, TGF- β 信号的降低与 ALDH1 和 REG4 表达有一定关系。

TGF- β 其信号是开放的, 在多种人类肿瘤存在, 包括胃癌, 肠癌, 胰腺肿瘤, 肝脏肿瘤等。转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路失调与包括肿瘤在内的多种病理状况的发生和发展有关。在肿瘤发生早期, TGF- β 作为一种抗增殖和促分化因子, 能发挥抑癌作用; 而在晚期肿瘤中, TGF- β 可通过对肿瘤微环境的作用 (如促血管生成、促纤维化、免疫抑制和调节细胞代谢) 刺激肿瘤进展和转移。

10. 结论

通过以上 TGF- β 与上述关系得知。胃癌的病因是多因素的, 很可能涉及多层次的基因在多层次的作用, 沿多阶段的致癌过程。本文回顾了近几年进展, 首先考虑遗传效应, 与遗传因素相关的胃癌细胞在一定程度上可能与改变生长能力的肿瘤细胞的靶基因相关。遗传基因突变的基因间接影响胃癌易感性。参与发病的胃癌基因包括 p53, 腺瘤样息肉(APC), β -连环蛋白, E-钙黏蛋白, TGF- β 等。在胃癌发生发展以及转移过程中, 不同阶段的遗传基因和遗传变异作用说明可以寻找新的方法来有效地预防和干预胃癌发生发展。在目前科学技术高度发展情况下功能基因组学的进展迅速, 逐步增加了我们对 TGF- β 基因结构以及相关机制在胃癌等疾病中作用机制的认识。也为我们在治疗胃癌增添了重要的手段。

参考文献

- [1] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [2] Shin, H.-R., Carlos, M.C. and Varghese, C. (2012) Cancer Control in the Asia Pacific Region: Current Status and Concerns. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **42**, 867-881. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys077>
- [3] Goéré, D., Gras-Chaput, N., Aupérin, A., Flament, C., Mariette, C., Glehen, O., *et al.* (2014) Treatment of Gastric Peritoneal Carcinomatosis by Combining Complete Surgical Resection of Lesions and Intraperitoneal Immunotherapy Using Catumaxomab. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-148>
- [4] Kim, R., Emi, M. and Tanabe, K. (2007) Cancer Immunoediting from Immune Surveillance to Immune Escape. *Immunology*, **121**, 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>
- [5] Inoue, H., Mori, M., Honda, M., Li, J., Shibuta, K., Mimori, K., *et al.* (1995) The Expression of Tumor-Rejection Antigen "MAGE" Genes in Human Gastric Carcinoma. *Gastroenterology*, **109**, 1522-1525. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90639-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90639-8)
- [6] Barrios-Rodiles, M., Brown, K.R., Ozdamar, B., Bose, R., Liu, Z., Donovan, R.S., *et al.* (2005) High-Throughput Mapping of a Dynamic Signaling Network in Mammalian Cells. *Science*, **307**, 1621-1625. <https://doi.org/10.1126/science.1105776>
- [7] Bello-DeOcampo, D. and Tindall, D. (2003) TGF- β /Smad Signaling in Prostate Cancer. *Current Drug Targets*, **4**, 197-207. <https://doi.org/10.2174/1389450033491118>
- [8] Dibrov, A., Kashour, T. and Amara, F.M. (2006) The Role of Transforming Growth Factor Beta Signaling in Messenger RNA Stability. *Growth Factors*, **24**, 1-11. <https://doi.org/10.1080/08977190500365995>
- [9] Halushka, M.K., Fan, J., Bentley, K., Hsie, L., Shen, N., Weder, A., *et al.* (1999) Patterns of Single-Nucleotide Polymorphisms in Candidate Genes for Blood-Pressure Homeostasis. *Nature Genetics*, **22**, 239-247. <https://doi.org/10.1038/10297>
- [10] Kluppel, M., Hoodless, P.A., Wrana, J.L. and Attisano, L. (2000) Mechanism and Function of Signaling by the TGF- β Superfamily. In: Woodgett, J., Ed., *Protein Kinase Functions: Frontiers in Molecular Biology*, Oxford University Press.
- [11] Maehara, Y., Kakeji, Y., Kabashima, A., Emi, Y., Watanabe, A., Akazawa, K., *et al.* (1999) Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Invasion and Metastasis in Gastric Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 607.

- <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.2.607>
- [12] Li, X., Yue, Z., Zhang, Y., Bai, J., Meng, X., Geng, J., *et al.* (2008) Elevated Serum Level and Gene Polymorphisms of TGF- β 1 in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **22**, 164-171. <https://doi.org/10.1002/jcla.20236>
- [13] Zhang, H., Qian, W., Chen, R., Sun, Z., Song, J. and Sheng, L. (2015) New Therapeutic Schedule for Prostatic Cancer-3 Cells with ET-1 RNAi and Endostar. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 10079-10083. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.23.10079>
- [14] Meulmeester, E. and ten Dijke, P. (2010) The Dynamic Roles of TGF- β in Cancer. *The Journal of Pathology*, **223**, 206-219. <https://doi.org/10.1002/path.2785>
- [15] Liu, Y., Zhang, P., Li, J., Kulkarni, A.B., Perruche, S. and Chen, W. (2008) A Critical Function for TGF- β Signaling in the Development of Natural CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Regulatory T Cells. *Nature Immunology*, **9**, 632-640. <https://doi.org/10.1038/ni.1607>
- [16] Wang, Y., Deng, B., Tang, W., Liu, T. and Shen, X. (2013) TGF- β 1 Secreted by Hepatocellular Carcinoma Induces the Expression of the Foxp3 Gene and Suppresses Antitumor Immunity in the Tumor Microenvironment. *Digestive Diseases and Sciences*, **58**, 1644-1652. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2550-4>
- [17] Li, Z., Zhang, L., Zhang, H., Tian, G., Tian, J., Mao, X., *et al.* (2014) Tumor-Derived Transforming Growth Factor- β Is Critical for Tumor Progression and Evasion from Immune Surveillance. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 5181-5186. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.13.5181>
- [18] Ishisaki, A. and Matsuno, H. (2006) Novel Ideas of Gene Therapy for Atherosclerosis: Modulation of Cellular Signal Transduction of TGF- β Family. *Current Pharmaceutical Design*, **12**, 877-886. <https://doi.org/10.2174/138161206776056083>
- [19] Kaňková, K., Záhajský, J., Márová, I., Mužík, J., Kuhrová, V., Blažková, M., *et al.* (2011) Polymorphisms in the RAGE Gene Influence Susceptibility to Diabetes-Associated Microvascular Dermatoses in NIDDM. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **15**, 185-192. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00135-5)
- [20] Johnson, M.M., Houck, J. and Chen, C. (2005) Screening for Deleterious Nonsynonymous Single-Nucleotide Polymorphisms in Genes Involved in Steroid Hormone Metabolism and Response. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **14**, 1326-1329. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0815>
- [21] Koushik, A., Tranah, G.J., Ma, J., Stampfer, M.J., Sesso, H.D., Fuchs, C.S., *et al.* (2006) P53 Arg72Pro Polymorphism and Risk of Colorectal Adenoma and Cancer. *International Journal of Cancer*, **119**, 1863-1868. <https://doi.org/10.1002/ijc.22057>
- [22] Kintscher, U. and Law, R.E. (2005) PPAR γ -Mediated Insulin Sensitization: The Importance of Fat versus Muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**, E287-E291. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00440.2004>
- [23] Lee, J., Bae, S., Jeong, J., Kim, S. and Kim, K. (2004) Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1) α : Its Protein Stability and Biological Functions. *Experimental & Molecular Medicine*, **36**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
- [24] Li, M., Becnel, L.S., Li, W., Fisher, W.E., Chen, C., and Yao, Q. (2005) Signal Transduction in Human Pancreatic Cancer: Roles of Transforming Growth Factor Beta(TGF- β), Somatostatin Receptors, and Other Signal Intermediates. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **53**, 381-387.
- [25] Lin, R.C.Y., Wang, X.L., Dalziel, B., Caterson, I.D. and Morris, B.J. (2003) Association of Obesity, but Not Diabetes or Hypertension, with Glucocorticoid Receptor N363S Variant. *Obesity Research*, **11**, 802-808. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.111>
- [26] Lin, R.C.Y., Wang, X.L. and Morris, B.J. (2003) Association of Coronary Artery Disease with Glucocorticoid Receptor N363S Variant. *Hypertension*, **41**, 404-407. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000055342.40301.dc>
- [27] Mayer, B.J. (1999) Protein-Protein Interactions in Signaling Cascades. *Molecular Biotechnology*, **13**, 201-214. <https://doi.org/10.1385/mb:13:3:201>
- [28] Mehra, A. and Wrana, J.L. (2002) TGF- β and the Smad Signal Transduction Pathway. *Biochemistry and Cell Biology*, **80**, 605-622. <https://doi.org/10.1139/o02-161>
- [29] Miyaki, M. and Kuroki, T. (2003) Role of Smad4 (DPC4) Inactivation in Human Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **306**, 799-804. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)01066-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)01066-0)
- [30] Morrison, D.K. (1995) Mechanisms Regulating Raf-1 Activity in Signal Transduction Pathways. *Molecular Reproduction and Development*, **42**, 507-514. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080420420>
- [31] Mulder, N.J., Apweiler, R., Attwood, T.K., Bairoch, A., Bateman, A., Binns, D., *et al.* (2005) InterPro, Progress and Status in 2005. *Nucleic Acids Research*, **33**, D201-D205. <https://doi.org/10.1093/nar/gki106>
- [32] 宁月, 陈凤琴, 赵雪灵, 等. miR-335-5p 调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制胃癌细胞 EMT 及侵袭和迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(22): 4228-4234.