

## 转化生长因子 $\beta$ 信号通路在肝细胞癌生物学行为中的研究进展

连娇燕, 虞必光

### ■背景资料

肝癌在我国具有很高的发病率, 本文就转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )信号通路在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生物学行为中的调控方式以及相关机制作一系统的阐述, 揭示了该信号通路在肝癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及分化中的作用, 为临床靶向治疗肝癌提供重要的理论依据。

连娇燕, 虞必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003

连娇燕, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由连娇燕完成; 虞必光修改审阅。

通讯作者: 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. [tuobiguang@aliyun.com](mailto:tuobiguang@aliyun.com)

电话: 0851-28609205

收稿日期: 2015-05-05 修回日期: 2015-07-27

接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

### Role of TGF $\beta$ signaling pathway in biological behavior of hepatocellular carcinoma

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. [tuobiguang@aliyun.com](mailto:tuobiguang@aliyun.com)

Received: 2015-05-05 Revised: 2015-07-27

Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with a high fatality rate and strong invasion, and surgical resection is the most effective treatment for early HCC. However, most patients have lost the chance of operation at diagnosis. Additionally, chemotherapy has a poor effect and drug toxicity. In order to improve the prognosis and treatment of HCC, elucidating the cellular

and molecular mechanism of HCC and finding new treatment targets are essential. The transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) pathway is involved in hepatocellular carcinogenesis and regulates tumor cell proliferation, apoptosis, migration, invasion and differentiation. TGF $\beta$  exerts a protective effect in early HCC. With the progression of HCC, TGF $\beta$  promotes the progress of HCC. Studies suggest that Axl/14-3-3zeta signaling is central for the transforming process. Taken into consideration the crucial role of the TGF $\beta$  pathway in the development and progression of HCC, it might become an important therapeutic target for HCC in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transforming growth factor  $\beta$ ; Hepatocellular carcinoma; Apoptosis; Proliferation; Migration and invasion; Differentiation

Lian JY, Tuo BG. Role of TGF $\beta$  signaling pathway in biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(24): 3874-3881 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3874.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3874>

### 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的致死率高、侵袭力强, 其早期的有效治疗手段为外科手术切除, 但多数患者就诊时已丧失手术机会, 而化疗作用疗效甚微且有药物毒性。为了改善预后和治疗, 探索导致肝癌细胞恶变及HCC发生的细胞及分子生物学

### ■同行评议者

黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

机制并寻找新的诊治靶点迫在眉睫. 转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )信号通路参与肝癌的成癌过程, 并对肝癌细胞的凋亡、增殖、迁移、侵袭以及分化等生物学行为具有重要调控作用. TGF $\beta$ 在肝癌的成癌早期可诱导凋亡并抑制增殖而发挥保护性作用, 但是随着肝癌的进展会导致TGF $\beta$ 通路失调失去抑癌作用而转变为促癌作用, 促进肝癌细胞迁移和侵袭, 并参与肝癌干细胞的分化, 研究发现, Axl/14-3-3zeta通路在TGF $\beta$ “由好变坏”的过程中具有重要作用. 鉴于TGF $\beta$ 通路在肝癌发生发展中具有重要的调控作用, 我们不难预见其未来可能成为临床治疗肝癌的重要靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 转化生长因子 $\beta$ ; 肝细胞癌; 凋亡; 增殖; 迁移和侵袭; 分化

**核心提示:** 在肝癌早期转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ )信号通路可以抑制癌细胞的增殖、诱导凋亡或者诱导分化而发挥保护性作用, 可是随着肝癌的发展, 该信号通路“由好变坏”促进肝癌的迁移和侵袭, 靶向该通路可以为临床治疗肝癌提供新的思路.

连娇燕, 虞必光. 转化生长因子 $\beta$ 信号通路在肝细胞癌生物学行为中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3874-3881  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3874.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i24.3874>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一, 最近的流行病学数据证实目前他在全球范围内的癌症致死原因中高居第2位, HCC是在慢性肝病的基础上, 机体与疾病、环境因素等相互作用的结果, 并且乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是主要的危险因素, 在发达国家改善生活方式和环境条件或者在发展中国家提高新生儿乙型肝炎疫苗接种率和减少黄曲霉素的接触均可减少HCC的发生<sup>[1]</sup>. 可是HCC一旦发生, 仍然缺乏有效的治疗. 虽然近年来肝癌的外科治疗已取得巨大进展, 但是由于多数患者就诊时已发生远处转移失去手术机会或者术后容易复发, 使肝癌的手术治疗受到限制. 另外, 由于肝癌的药物抵抗, 目前只有索拉菲尼用于HCC的一线治疗, 并可

以明显提高整体生存率<sup>[2]</sup>, 但是药物治疗的不良反应却是不可避免的. 因此, 为了进一步改善肝癌的治疗和预后, 人们一直在致力于研究导致肝癌发生以及癌细胞恶变的细胞生物学和分子生物学机制, 并寻找新的诊治靶点. 目前随着大量科研人员的深入研究发现, 肝癌的发生是由于细胞出现了异常的增殖、凋亡、分化以及迁移和侵袭所致, 而这些异常的生物学行为与体内一系列相关信号通路及分子异常表达、活化和突变相关. 而转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )信号通路作为调控多细胞动物生物学行为的关键因素, 他的失调可以导致肿瘤的发生发展, 细胞因子TGF $\beta$ 可以通过发挥抑癌效应而使癌细胞避免进一步恶性化, 然而有趣的是, 细胞因子TGF $\beta$ 也可以参与调控并改善肿瘤恶性化过程中需要的微环境, TGF $\beta$ 到底是发挥抑癌效应还是促癌效应, 这与肿瘤的进展过程、组织来源以及细胞微环境密切相关<sup>[3]</sup>. 当然, 在肝癌的成癌过程中, TGF $\beta$ 通路也是关键性的因素之一, 并且已有报道<sup>[4]</sup>证实了在肝癌的进展中, 受体酪氨酸激酶Axl/14-3-3zeta信号通路在TGF $\beta$ “由好变坏”这一过程起关键性作用, 这就为肝癌的诊疗提供了新的研究方向. 本文就TGF $\beta$ 通路在HCC生物学行为的研究从以下几个方面进行综述.

## 1 TGF $\beta$ 信号通路的构成与激活

Roberts等<sup>[5]</sup>认为人类的TGF $\beta$ 超家族有30多个成员, 可分为两个特异性的亚类. 激活素(Activins)、节点因子(nodal)、左右决定因子(lefty)、肌肉抑制素(myostatin)以及TGF $\beta$ 等属于一类, 而骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)、抗米勒管激素(anti-muellerian hormone, AMH)、生长分化因子(growth and differentiation factors, GDPs)等属于另一类亚型. Derynck等<sup>[6]</sup>的研究证实Activin、nodals、BMPs、AMH、GDPs是参与胚胎干细胞分化、机体反馈轴形成、机体左右对称、器官形成的关键调控因子. TGF $\beta$ 超家族成员的表达模式具有时间和空间特异性, 例如, 空间特异性表现在TGF $\beta$ 1在很多类型的细胞中均有表达, 而myostatin仅在少数细胞中有表达; 时间特异性表现在AMH仅在机体某一短暂的发展时期有表达, 而BMP则在人的一生中均有表达.

## ■ 研究前沿

TGF $\beta$ 信号通路参与对HCC的调控不仅体现在早期抑制癌细胞的增殖并诱导凋亡, 还体现在随着肝癌的演进可以促进癌细胞的侵袭和迁移, 但目前对于TGF $\beta$ 信号通路参与调控HCC的具体形式及途径仍未完全清楚, 靶向TGF $\beta$ 信号通路的相关配体和/或受体是否具有抗肝癌作用仍有待进一步研究.

## ■ 相关报道

Reichl等的研究证实, 在肝癌的进展中, 受体酪氨酸激酶Axl/14-3-3zeta信号通路在TGF $\beta$ “由好变坏”这一过程起关键性作用, 这就为肝癌的诊疗提供了新的研究方向。

Shi等<sup>[7]</sup>的实验研究报道称TGF $\beta$ 细胞因子超家族成员很多都以异构体的形式存在, 如TGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ 2、TGF $\beta$ 3等, 这种有生物活性的细胞因子的分子结构是由多肽链形成的二聚体形式, 而这些多肽链是由一些转化酶从细胞因子的前体酶解所得。Wang等<sup>[8]</sup>认为TGF $\beta$ 家族中TGF $\beta$ 1的异构体是受基因控制的, 目前已鉴定出的TGF $\beta$ 1基因的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)至少有10个, 包括C-988A、G-800A、C-509T、+72(insC)、Leu10Pro、Arg25Pro、Gly47Glu、Thr263Ile、Thr327Pro以及713-8delC等。另外, Shi等<sup>[7]</sup>还认为TGF $\beta$ 家族的I型受体和II型受体是独立的受体丝氨酸/酪氨酸激酶, 有活性的TGF $\beta$ 二聚体与I型和II型受体结合在一起, 并且II型受体磷酸化并激活I型受体, 然后通过磷酸化Smad转录因子而启动信号转导。TGF $\beta$ 这一类亚型细胞因子的受体激活Smad2和Smad3, 而BMP这一类亚型细胞因子的受体激活Smad1、Smad3和Smad8, 受体一旦激活, 他的底物Smads(统称RSmads)就可以进入细胞核与Smad4形成复合体。另外, 被丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)或者其他蛋白激酶磷酸化的Smads分子可以被泛素连接酶(ubiquitin ligase)识别从而导致Smads分子失活。Feng等<sup>[9]</sup>认为虽然Smad蛋白有DNA结合活性, 但是为了对提高对靶基因的亲和性和选择性, Smad4-RSmads复合体必须与另外的DNA结合辅助因子结合, 每一组的Smad4-RSmads-辅助因子复合物可以作用于一组特定的基因, 并且这种复合物激活后可以募集转录辅助因子、抑制因子、染色体重组因子等, 通过复合物与各种因子之间的复杂交互作用, 一个普通的TGF $\beta$ 刺激可以立即激活成百上千的靶基因。

## 2 TGF $\beta$ 信号通路 with 肝癌

细胞因子TGF $\beta$ 超家族刺激激活的TGF $\beta$ 通路是一组进化高度保守的信号转导通路, 参与人体上皮组织、神经组织、免疫系统以及外伤的调控, 当此通路发生异常时, 就会引起一些列的严重不良效应, 也就是肿瘤的发生。TGF $\beta$ 通路是肝癌成癌过程中的关键信号通路之一, 参与了肝癌细胞的多种生物学行为, 如细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、迁移等, 但

是TGF $\beta$ 通路到底是具有抑癌作用还是促癌作用只得到了部分阐释, 大部分机制仍不清楚。Massagué<sup>[10]</sup>、Heldin等<sup>[11]</sup>认为, TGF $\beta$ 一方面通过阻遏细胞周期、诱导凋亡等方式抑制肿瘤细胞的生长, 另一方面, TGF $\beta$ 通过破坏细胞的黏附能力、诱导迁移和侵袭、促进新生血管形成等方式促进肿瘤的进展。Sánchez等<sup>[12]</sup>认为在肝癌中, TGF $\beta$ 通过抑制增殖与促进凋亡从而抑制肝癌的进展。相应的, Im等<sup>[13]</sup>的实验研究证实, 在二乙胺诱导的小鼠肝癌模型中, 敲除TGF $\beta$ 受体II(T $\beta$ R II)基因会提高肝癌的发生率, 这也就间接反映了T $\beta$ R II基因具有抑癌基因的作用。可是也有学者的实验研究证实了TGF $\beta$ 具有与上述观点完全相反的作用, 例如, Ito等<sup>[14]</sup>认为人类的TGF $\beta$ 1的表达量是上调的, 同样的Factor等<sup>[15]</sup>认为肝脏过表达TGF $\beta$ 1的转基因小鼠更容易发生自发性肝癌或者是二乙胺诱导性肝癌。此外, Fransvea等<sup>[16]</sup>的研究也支持这一观点, 认为TGF $\beta$ R I抑制剂LY2157299具有明显的抑制肿瘤活性。然而有趣的是, Reichl等<sup>[4]</sup>最近的研究发现受体酪氨酸激酶Axl信号通路在TGF $\beta$ “由好变坏”这一过程起关键性作用。他们认为HCC的肝内转移与肝癌细胞的上皮间质化相关, 而TGF $\beta$ 参与这一过程的调控, 他们实验研究发现存在上皮间质转化现象的肝癌细胞中有受体酪氨酸激酶Axl的上调与激活。而在间质表型的肝癌细胞株中敲除axl基因可以降低细胞的侵袭和经上皮的迁移能力, 在体模型过表达Axl可以诱导上皮来源的肝癌细胞株迁移集落的形成。重要的是, 敲除Axl可以严重削弱的肝癌细胞对TGF $\beta$ 介导的生长抑制的抵抗力。Axl通过结合于14-3-3zeta蛋白参与了Axl介导的细胞侵袭、经上皮迁移等。Axl/14-3-3zeta通路可以使Smad3结合区(Smad3L)213位的丝氨酸磷酸化, 进而使HCC进展过程中TGF $\beta$ 的靶基因纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor1, PAI1)、基质金属蛋白酶9(matrix metallo preteinases 9, MMP9)、转录因子snail等上调, 也可以增加间质来源的肝癌细胞分泌TGF $\beta$ 1。相应的, 肝癌患者Axl的表达与肝癌细胞的血管侵袭能力、肝移植后的复发风险、Smad3L的磷酸化均呈正相关, 并且高表达Axl、14-3-3zeta的患者预后差, 整体生存率低。这些理论观点就暗示我们Axl/14-3-3zeta通

路是TGF $\beta$ 介导的HCC发展过程中的关键因素, 这为肝癌的治疗提供了新的靶点。

### 3 TGF $\beta$ 信号通路对HCC生物学行为的影响

**3.1 TGF $\beta$ 信号通路与凋亡** 在生理环境中, TGF $\beta$ 通过细胞内源性或者是微环境中的一些因素诱导细胞凋亡。Liu等<sup>[17]</sup>以小鼠肝癌细胞株Hepal-6为研究对象发现二氢杨梅素这种黄酮类化合物通过TGF $\beta$ /Smad3通路而诱导小鼠肝癌细胞凋亡从而发挥抑癌活性。此外, Liu等<sup>[18]</sup>认为在肝癌形成的早期阶段, TGF $\beta$ 通过诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖从而抑制肝癌的进展。同样的, Kogiso等<sup>[19]</sup>也认为TGF $\beta$ 1可以诱导人类肝癌细胞的凋亡, 并且TGF $\beta$ 1是通过降低细胞周期分裂基因2(cell division cycle 2, *cdc2*)15位点酪氨酸的磷酸化以及下调wee1激酶的表达从而实现诱导细胞的凋亡这一过程。Cao等<sup>[20]</sup>发现TGF $\beta$ 可以诱导甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)的上调, 而PTHrP介导了TGF $\beta$ 诱导的细胞凋亡通过Smad3这一途径实现的。Jiang等<sup>[21]</sup>的实验研究发现TGF $\beta$ 可以诱导肝癌细胞凋亡, 而过表达TGF $\beta$ 诱导早期基因1(TGF $\beta$ -inducible early gene 1, TIEG1)可以促进这一过程。另外, Chen等<sup>[22]</sup>在研究瘦素在肝癌细胞生长方面的影响时发现TGF $\beta$ 1可以通过增加凋亡蛋白bcl-2相关X蛋白(bcl-2 associated X protein, Bax)的表达而诱导肝癌细胞凋亡。Liu等<sup>[23]</sup>的实验发现三氧化二砷通过参与调控TGF $\beta$ 受体去磷酸化的磷酸酶活性进而诱导肝癌细胞的凋亡。Mu等<sup>[24]</sup>发现小鼠和人类的肝癌组织中T $\beta$ R II和磷酸化的Smad3的表达均是下调的, 这就暗示着TGF $\beta$ 通路在肝癌中发挥抑制性作用, 然而有趣的是, 他们同时认为有些肝癌细胞高表达T $\beta$ R II基因可以抑制肝癌细胞凋亡促进其恶性化。另外, Ozaki等<sup>[25]</sup>的研究发现, 生长因子(growth factor, GF)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)通过使Smad分子磷酸化而调控TGF $\beta$ 1通路, 整合素和生长因子可以将TGF $\beta$ 1通路的抑癌活性转换为促癌活性, 这将为靶向治疗肝癌提供重要的线索和理论支持, 只是具体分子机制需要我们进一步研究探索。

Gu等<sup>[26]</sup>为了研究TGF $\beta$ 1的基因多态性在肝癌细胞凋亡过程中的作用, 构建含有leu/pro

密码子10变异体的TGF $\beta$ 1基因与巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)重组的表达质粒, 并转染肝癌细胞株HepG2、SMMC-7721以及肝星状细胞LX-2和永生化肝细胞LO2, 他们发现与转染CMV-leu10的细胞相比, 转染CMV-pro10之后可以上调TGF $\beta$ 1、减少细胞凋亡, 这就说明TGF $\beta$ 1基因Leu10pro异构体的序列信息在细胞凋亡过程中有重要作用。

**3.2 TGF $\beta$ 信号通路与增殖** TGF $\beta$ 可以通过抑制癌基因*c-Myc*的表达或者活化细胞周期依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制因子而阻碍细胞周期G<sub>1</sub>期的进展, 从而抑制细胞增殖<sup>[3]</sup>。Gong等<sup>[27]</sup>的研究中以肝癌细胞株PLC/PRF/5为研究对象, 他们认为4-羟基他莫昔芬可能是通过抑制了TGF $\beta$ 1的表达而促进了肝癌细胞的增殖。然而后来, Shin等<sup>[28]</sup>以不同浓度的他莫昔芬干预肝癌细胞株Hep3B, 他们发现他莫昔芬可能抑制体内过表达TGF $\beta$ 1的肝癌细胞的增殖。而Wang等<sup>[29]</sup>利用Smad4 RNAi下调Smad4的表达以及用TGF $\beta$ 受体的抑制剂LY2109761都可以阻滞三羟基黄酮诱导的细胞自噬, 同样, 抑制自噬基因*beclin1*、*ATG16L*(autophagy-related gene16L)、*ATG12*、*ATG3*的表达可以修复细胞的增殖能力, 也就是说, 三羟基黄酮可以通过激活TGF $\beta$ 受体/Smad而启动细胞自噬从而抑制肝癌细胞增殖。另外, Smad4在肝癌中很少发生突变或缺失, 为了研究TGF $\beta$ -samd4在肝癌中的作用, Huang等<sup>[30]</sup>以肝癌细胞株SMMC-7721为研究对象, 同样用Smad4 RNAi下调Smad4的表达, 他们发现低表达Smad4不仅可以阻碍TGF $\beta$ 1诱导的增殖抑制, 还可以上调基因*p16*、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase3)的表达, 这也就是说Smad4通过调控*p16*、Caspase3参与TGF $\beta$ 1的抗增殖作用。在损伤性的肝细胞代偿性增殖的过程中TGF $\beta$ 发挥抑制性作用, 但是在肝癌进展中TGF $\beta$ 的这种功能经常是失调的, 也就是说TGF $\beta$ 的抑癌作用反而转换为促癌作用, 为了研究这个现象, Feng等<sup>[31]</sup>构建了小鼠动物模型发现过表达肝细胞特异性Smad7可以促进损伤性肝脏肝细胞的代偿性增殖, 同时, 选择了140例外科手术切除的肝癌组织, 与邻近正常肝组织相比, 肿瘤组织的Smad7在转录水平上调了41.4%, 并与瘤体体积呈正相关, 这也就进一步提示了TGF $\beta$ 通路在肝癌细胞增殖

### ■创新盘点

本文较为全面的从TGF $\beta$ 信号通路的构成与激活, TGF $\beta$ 信号通路与肝癌, TGF $\beta$ 信号通路对HCC生物学行为的影响3个方面综述了TGF $\beta$ 信号通路在HCC中的相关研究结果, 着重探讨了TGF $\beta$ 在肝癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及分化中的研究进展以及TGF $\beta$ 信号通路在肝癌进展过程中的“由好变坏”。

# 应用要点

本文较全面综述TGF $\beta$ 信号通路在HCC及其生物学行为中的研究, 为未来靶向TGF $\beta$ 信号通路治疗肝癌提供一定的思路。

过程中的“双面作用”, 但是具体的分子机制仍不清楚, 需要进一步探索研究。

**3.3 TGF $\beta$ 信号通路与迁移和侵袭** 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胚胎发育的重要协调过程, 也是肿瘤形成和纤维化变性的病理特点, 细胞经过EMT改变后, E钙黏蛋白及其他上皮细胞连接组分的表达均降低甚至缺失, 但会产生具有更强迁移性和侵袭性的间质化细胞<sup>[32]</sup>。而TGF $\beta$ 是EMT的有效诱导物, TGF $\beta$ 通过Smad依赖性或者非Smad依赖性的方式作用于细胞连接组分而促进EMT现象<sup>[3]</sup>。Jou等<sup>[33]</sup>认为EMT也是促进肝癌转移和术后复发的重要生理学过程, 具有EMT特征的肝癌细胞表现为更强的迁移和侵袭性。之前, Xu等<sup>[34]</sup>为了研究TGF $\beta$ 1与肝癌细胞迁移的关系, 以人肝癌细胞株SMMC-7721为研究对象, 他们发现TGF $\beta$ 1不仅可以促进细胞的迁移, 还可以诱导细胞的EMT改变, 这就提示我们TGF $\beta$ 1可能是通过诱导EMT现象而促进细胞的迁移。Bertran等<sup>[35]</sup>发现类似间质细胞表型的肝癌细胞可分泌TGF $\beta$ 并过表达CX趋化因子受体4(CX Chemokine receptor 4, CXCR4), 还可以抵抗TGF $\beta$ 诱导的肿瘤抑制作用, 而CXCR4可以促进肝癌细胞的迁移, 同时, 抑制TGF $\beta$ 受体I的表达可恢复上皮细胞表型并降低CXCR4的表达而抑制细胞迁移, 这就说明TGF $\beta$ 通过诱导EMT过程促进肝癌细胞的迁移。另外, Fransvea等<sup>[36]</sup>利用TGF $\beta$ 受体I的拮抗剂LY2109761干预肝癌细胞, 他们发现该拮抗剂呈剂量依赖性的抑制肝癌细胞的迁移, 进一步证实TGF $\beta$ 通路可以促进肝癌细胞的迁移。此外, Fransvea等<sup>[37]</sup>也发现选择性的TGF $\beta$ 受体I的拮抗剂可以通过抑制胞浆内 $\beta$ 1整合素的磷酸化而抑制肝癌细胞的侵袭, 同样的, 有微血管浸润的肝癌组织中, 可以检测到磷酸化的 $\beta$ 1整合素、TGF $\beta$ 1以及磷酸化的Smad2, 这些就提示我们TGF $\beta$ 1可以通过激活 $\beta$ 1整合素而促进肝癌细胞的侵袭能力。Mamiya等<sup>[38]</sup>发现TGF $\beta$ 受体II的表达与肝癌的肝内转移相关。另外, 有研究<sup>[39,40]</sup>证实葡萄球菌核酸酶域内含子1(*Staphylococcal nuclease domain containing-1*, SND1)、肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factors 2, MEF2)也可以促进肝癌细胞的迁移和侵袭能力。而microRNA作为一类表观遗传调控因子, 部分microRNA

如miR-140-5p、miR-520g也可以靶向TGF $\beta$ 通路而促进肝癌细胞的迁移能力<sup>[41,42]</sup>。

**3.4 TGF $\beta$ 信号通路与分化** 在大多数类型的细胞和组织中, TGF $\beta$ 超家族不仅参与决定细胞的分化方向这一过程, 还参与分化过程的调控。有研究者<sup>[6,43]</sup>认为TGF $\beta$ 可以促进间叶祖细胞分化为成纤维细胞或肌成纤维细胞从而改变了脂肪细胞、肌细胞、成骨细胞等间叶细胞的命运, 而BMP/TGF $\beta$ 通路却可以维持上皮组织中干细胞特性参与调控细胞分化, 如BMP可促进间叶祖细胞分化为成骨细胞系以及促进神经祖细胞分化为星形胶质细胞。另外, Xi等<sup>[44]</sup>认为nodal/TGF $\beta$ 通过稳定的组蛋白标记分子H3K9me3启动哺乳动物胚胎干细胞的分化。在肝癌发生的早期, TGF $\beta$ /samd通路可以启动分化程序并抑制细胞周期进而发挥抗癌作用<sup>[45]</sup>。肝细胞核因子4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )作为一种转录因子可以维持肝细胞的分化而发挥抑癌作用, 而TGF $\beta$ 可以诱导HNF4 $\alpha$ 的转录后调控导致其失去维持分化的特性及抑癌作用<sup>[46]</sup>。肝脏祖细胞可以分化为肝细胞和胆管细胞, 而TGF $\beta$ 参与这一过程的调控, 当TGF $\beta$ 通路发生异常时, 肝细胞和胆管细胞的分化发生紊乱会进一步导致肝癌的发生<sup>[47]</sup>。

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一类具有干细胞特性的肿瘤细胞, 具有更强的自我复制和增殖潜能, 能够产生肿瘤组织中不同分化程度的癌症细胞, CSCs可间接通过其表达的特异性标志分子进行检测。在肝癌组织以及部分肝癌细胞株中可以检测到CD133、CD44、CD90、OV6、CD13以及上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等CSCs分子标志物表达, 而这些标志分子与TGF $\beta$ 通路相关<sup>[48]</sup>。另外, Kawai等<sup>[49]</sup>报道角蛋白19(keratin 19, K19)作为一种肝癌干细胞标志物与TGF $\beta$ 通路相关, 他们发现K19阳性的细胞株中有TGF $\beta$ 通路的激活, 抑制K19的表达可以抑制TGF $\beta$ 通路, 同样的, K19阳性的肝癌患者高表达T $\beta$ R I, 这也就提示TGF $\beta$ 通路参与了肝癌细胞的分化。另外, 在肿瘤起源于细胞(tumor initiation stem cells, TISC)启动的肝癌发生过程中, TGF $\beta$ /Smad通路的失调可以促使肝脏干细胞和肝脏祖细胞恶性化转变为TISC<sup>[50]</sup>。这些研究报道就提示我们TGF $\beta$ 可与参与调控

肝癌CSCs的分化.

#### 4 结论

HCC是一种多因素多环节的恶性肿瘤, 但是HCC的具体发病机制目前仍不清楚. 因HCC就诊的患者多是中晚期, 此时HCC的恶性程度高、预后差, 并且尚缺乏有效的诊疗手段, 因此寻找HCC的分子靶点迫在眉睫. 随着科学研究的不断进展, 发现TGF $\beta$ 信号通路作为调控HCC生物学行为关键因素, 在肝癌早期可以抑制癌细胞的增殖、诱导凋亡或者诱导分化而发挥保护性作用, 可是随着肝癌的发展, TGF $\beta$ 却“由好变坏”发挥促癌作用, 促进肝癌细胞的迁移和侵袭, 并参与调控CSCs的分化. 研究发现Axl/14-3-3zeta可能在TGF $\beta$ 的转变过程中起着关键性作用, 其具体分子机制必然将得到进一步阐释, 这可能为临床靶向治疗肝癌提供非同寻常的理论支持.

#### 5 参考文献

- Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 765-779 [PMID: 25827821 DOI: 10.1586/17474124.2015.1028363]
- Shao YY, Shau WY, Chan SY, Lu LC, Hsu CH, Cheng AL. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology* 2015; 88: 345-352 [PMID: 25572912 DOI: 10.1159/000369559]
- Massagué J. TGF $\beta$  in Cancer. *Cell* 2008; 134: 215-230 [PMID: 18662538 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.001]
- Reichl P, Dengler M, van Zijl F, Huber H, Führlinger G, Reichel C, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Grubinger M, Mikulits W. Axl activates autocrine transforming growth factor- $\beta$  signaling in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61: 930-941 [PMID: 25251599 DOI: 10.1002/hep.27558]
- Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8621-8623 [PMID: 12861075 DOI: 10.1073/pnas.1633291100]
- Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- $\beta$  family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1000-1004 [PMID: 17762890 DOI: 10.1038/ncb434]
- Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600]
- Wang H, Zhao YP, Gao CF, Ji Q, Gressner AM, Yang ZX, Weiskirchen R. Transforming growth factor beta 1 gene variants increase transcription and are associated with liver cirrhosis in Chinese. *Cytokine* 2008; 43: 20-25 [PMID: 18547814 DOI: 10.1016/j.cyt.2008.04.013]
- Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf- $\beta$  signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693 [PMID: 16212511 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.022404.142018]
- Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 616-630 [PMID: 22992590 DOI: 10.1038/nrm3434]
- Heldin CH, Moustakas A. Role of Smads in TGF $\beta$  signaling. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 21-36 [PMID: 21643690 DOI: 10.1007/s00441-011-1190-x]
- Sánchez A, Alvarez AM, Benito M, Fabregat I. Apoptosis induced by transforming growth factor- $\beta$  in fetal hepatocyte primary cultures: involvement of reactive oxygen intermediates. *J Biol Chem* 1996; 271: 7416-7422 [PMID: 8631767]
- Im YH, Kim HT, Kim IY, Factor VM, Hahm KB, Anzano M, Jang JJ, Flanders K, Haines DC, Thorgeirsson SS, Sizeland A, Kim SJ. Heterozygous mice for the transforming growth factor- $\beta$  type II receptor gene have increased susceptibility to hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 6665-6668 [PMID: 11559531]
- Ito N, Kawata S, Tamura S, Takaishi K, Shirai Y, Kiso S, Yabuuchi I, Matsuda Y, Nishioka M, Tarui S. Elevated levels of transforming growth factor beta messenger RNA and its polypeptide in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 4080-4083 [PMID: 1649698]
- Factor VM, Kao CY, Santoni-Rugiu E, Woitach JT, Jensen MR, Thorgeirsson SS. Constitutive expression of mature transforming growth factor beta1 in the liver accelerates hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Cancer Res* 1997; 57: 2089-2095 [PMID: 9187100]
- Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor- $\beta$  up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008; 47: 1557-1566 [PMID: 18318443 DOI: 10.1002/hep.22201]
- Liu B, Zhou W, Chen X, Xu F, Chen Y, Liu J, Zhang Q, Bao S, Chen N, Li M, Zhu R. Dihydromyricetin induces mouse hepatoma Hepal-6 cell apoptosis via the transforming growth factor- $\beta$  pathway. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1609-1614 [PMID: 25376731 DOI: 10.3892/mmr.2014.2891]
- Liu N, Jiao T, Huang Y, Liu W, Li Z, Ye X. Hepatitis B virus regulates apoptosis and tumorigenesis through the microRNA-15a-Smad7-transforming growth factor beta pathway. *J Virol* 2015; 89: 2739-2749 [PMID: 25540364 DOI: 10.1128/jvi.02784-14]
- Kogiso T, Nagahara H, Hashimoto E, Ariizumi S, Yamamoto M, Shiratori K. Efficient induction of apoptosis by wee1 kinase inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9: e100495 [PMID: 24960176 DOI: 10.1371/journal.pone.0100495]
- Cao Y, Zhang W, Gao X, Zhang G, Falzon M, Townsend CM, Hellmich MR, Ko TC. PTHR $\beta$  is a novel mediator for TGF- $\beta$ -induced apoptosis. *Regul Pept* 2013; 184: 40-46 [PMID: 23499802 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.03.024]
- Jiang L, Lai YK, Zhang JF, Chan CY, Lu G, Lin MC, He ML, Li JC, Kung HF. Transactivation of the TIEG1 confers growth inhibition of transforming growth factor- $\beta$ -susceptible hepatocellular

#### ■名词解释

上皮间质转化 (EMT): 是胚胎发育的重要协调过程, 也是肿瘤形成和纤维化变性的病理特点, 细胞经过EMT改变后, E钙黏蛋白及其他上皮细胞连接组分的表达均降低甚至缺失, 但会产生具有更强迁移性和侵袭性的间质化细胞.

# ■ 同行评价

TGF $\beta$ 信号通路与HCC发生发展密切相关, 该文较详细阐述了TGF $\beta$ 信号通路与肝细胞的凋亡、增殖、迁移、侵袭以及分化的关系, 特别提出“Axl/14-3-3zeta通路”在TGF $\beta$ “由好变坏”的过程中具有重要作用, 内容较新, 观点明确, 具有可读性。

- carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2035-2042 [PMID: 22563190 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17]
- 22 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/erc-06-0027]
- 23 Liu ZM, Tseng JT, Hong DY, Huang HS. Suppression of TG-interacting factor sensitizes arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem J* 2011; 438: 349-358 [PMID: 21649584 DOI: 10.1042/bj20101653]
- 24 Mu X, Lin S, Yang J, Chen C, Chen Y, Herzig MC, Washburn K, Halff GA, Walter CA, Sun B, Sun LZ. TGF- $\beta$  signaling is often attenuated during hepatotumorigenesis, but is retained for the malignancy of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e63436 [PMID: 23704908 DOI: 10.1371/journal.pone.0063436]
- 25 Ozaki I, Hamajima H, Matsushashi S, Mizuta T. Regulation of TGF- $\beta$ 1-induced pro-apoptotic signaling by growth factor receptors and extracellular matrix receptor integrins in the liver. *Front Physiol* 2011; 2: 78 [PMID: 22028694 DOI: 10.3389/fphys.2011.00078]
- 26 Gu X, Ji X, Shi LH, Yi CH, Zhao YP, Wang AH, Lu LG, Yu WB, Gao CF. Transforming growth factor beta1 gene variation Leu10Pro affects secretion and function in hepatic cells. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2901-2909 [PMID: 22615019 DOI: 10.1007/s10620-012-2238-9]
- 27 Gong Y, Zhang M, Minuk GY. Regulation of transforming growth factor-beta1 gene expression and cell proliferation in human hepatocellular carcinoma cells (PLC/PRF/5) by tamoxifen. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 90-95 [PMID: 10402064]
- 28 Shin JW, Chung YH, Park MI, Kim JA, Choi MH, Lee YJ, Ryu SH, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ, Yu ES. [The effects of tamoxifen on human hepatocellular carcinoma cell proliferation and transforming growth factor-beta1 expression]. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9: 10-16 [PMID: 12657824]
- 29 Wang Y, Wu J, Lin B, Li X, Zhang H, Ding H, Chen X, Lan L, Luo H. Galangin suppresses HepG2 cell proliferation by activating the TGF- $\beta$  receptor/Smad pathway. *Toxicology* 2014; 326: 9-17 [PMID: 25268046 DOI: 10.1016/j.tox.2014.09.010]
- 30 Huang S, Zhang F, Miao L, Zhang H, Fan Z, Wang X, Ji G. Lentiviral-mediated Smad4 RNAi induced anti-proliferation by p16 up-regulation and apoptosis by caspase 3 down-regulation in hepatoma SMMC-7721 cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 1053-1059 [PMID: 18949401]
- 31 Feng T, Dzieran J, Gu X, Marhenke S, Vogel A, Machida K, Weiss TS, Ruemmele P, Kollmar O, Hoffmann P, Grässer F, Allgayer H, Fabian J, Weng HL, Teufel A, Maass T, Meyer C, Lehmann U, Zhu C, Mertens PR, Gao CF, Dooley S, Meindl-Beinker NM. Smad7 regulates compensatory hepatocyte proliferation in damaged mouse liver and positively relates to better clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 761-774 [PMID: 25602745 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307671]
- 32 Thierry JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746 [PMID: 14644200]
- 33 Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 1031-1034 [PMID: 20335655 DOI: 10.1172/JCI42615]
- 34 Xu Z, Shen MX, Ma DZ, Wang LY, Zha XL. TGF-beta1-promoted epithelial-to-mesenchymal transformation and cell adhesion contribute to TGF-beta1-enhanced cell migration in SMMC-7721 cells. *Cell Res* 2003; 13: 343-350 [PMID: 14672557 DOI: 10.1038/sj.cr.7290179]
- 35 Bertran E, Crosas-Molist E, Sancho P, Caja L, Lopez-Luque J, Navarro E, Egea G, Lastra R, Serrano T, Ramos E, Fabregat I. Overactivation of the TGF- $\beta$  pathway confers a mesenchymal-like phenotype and CXCR4-dependent migratory properties to liver tumor cells. *Hepatology* 2013; 58: 2032-2044 [PMID: 23813475 DOI: 10.1002/hep.26597]
- 36 Fransvea E, Mazzocca A, Santamato A, Azzariti A, Antonaci S, Giannelli G. Kinase activation profile associated with TGF- $\beta$ -dependent migration of HCC cells: a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 79-86 [PMID: 20844878 DOI: 10.1007/s00280-010-1459-x]
- 37 Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 839-850 [PMID: 19115199 DOI: 10.1002/hep.22731]
- 38 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345 [PMID: 20531292 DOI: 10.1038/labinvest.2010.105]
- 39 Santhekadur PK, Akiel M, Emdad L, Gredler R, Srivastava J, Rajasekaran D, Robertson CL, Mukhopadhyay ND, Fisher PB, Sarkar D. Staphylococcal nuclease domain containing-1 (SND1) promotes migration and invasion via angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and TGF $\beta$  signaling. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 353-361 [PMID: 24918049 DOI: 10.1016/j.fob.2014.03.012]
- 40 Yu W, Huang C, Wang Q, Huang T, Ding Y, Ma C, Ma H, Chen W. MEF2 transcription factors promotes EMT and invasiveness of hepatocellular carcinoma through TGF- $\beta$ 1 autoregulation circuitry. *Tumour Biol* 2014; 35: 10943-10951 [PMID: 25087096 DOI: 10.1007/s13277-014-2403-1]
- 41 Yang H, Fang F, Chang R, Yang L. MicroRNA-140-5p suppresses tumor growth and metastasis by targeting transforming growth factor  $\beta$  receptor 1 and fibroblast growth factor 9 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 205-217 [PMID: 23401231 DOI: 10.1002/hep.26315]
- 42 Kan H, Guo W, Huang Y, Liu D. MicroRNA-520g induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD7. *FEBS Lett* 2015; 589: 102-109 [PMID: 25436421 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.031]
- 43 He XC, Zhang J, Tong WG, Tawfik O, Ross J, Scoville DH, Tian Q, Zeng X, He X, Wiedemann LM,

- Mishina Y, Li L. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling. *Nat Genet* 2004; 36: 1117-1121 [PMID: 15378062 DOI: 10.1038/ng1430]
- 44 Xi Q, Wang Z, Zaromytidou AI, Zhang XH, Chow-Tsang LF, Liu JX, Kim H, Barlas A, Manova-Todorova K, Kaartinen V, Studer L, Mark W, Patel DJ, Massagué J. A poised chromatin platform for TGF- $\beta$  access to master regulators. *Cell* 2011; 147: 1511-1524 [PMID: 22196728 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.032]
- 45 Fausto N, Mead JE, Gruppiso PA, Braun L. TGF-beta in liver development, regeneration, and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 593: 231-242 [PMID: 2165377]
- 46 Cozzolino AM, Alonzi T, Santangelo L, Mancone C, Conti B, Steindler C, Musone M, Cicchini C, Tripodi M, Marchetti A. TGF $\beta$  overrides HNF4 $\alpha$  tumor suppressing activity through GSK3 $\beta$  inactivation: implication for hepatocellular carcinoma gene therapy. *J Hepatol* 2013; 58: 65-72 [PMID: 22960426 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.023]
- 47 Clotman F, Lemaigre FP. Control of hepatic differentiation by activin/TGFbeta signaling. *Cell Cycle* 2006; 5: 168-171 [PMID: 16357531 DOI: 10.4161/cc.5.2.2]
- 48 Pang RW, Poon RT. Cancer stem cell as a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 1081-1094 [PMID: 22873219]
- 49 Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Katayama H, Yoshitoshi EY, Ogiso S, Kita S, Yasuda K, Fukumitsu K, Mizumoto M, Hatano E, Uemoto S. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3081-3091 [PMID: 25820415 DOI: 10.1158/1078-0433]
- 50 Baek HJ, Pishvaian MJ, Tang Y, Kim TH, Yang S, Zouhairi ME, Mendelson J, Shetty K, Kallakury B, Berry DL, Shin KH, Mishra B, Reddy EP, Kim SS, Mishra L. Transforming growth factor- $\beta$  adaptor,  $\beta$ 2-spectrin, modulates cyclin dependent kinase 4 to reduce development of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2011; 53: 1676-1684 [PMID: 21520178 DOI: 10.1002/hep.24128]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。