

# TGF- $\beta$ 促进胰腺癌发展的相关研究进展

刘蔚<sup>1\*</sup>, 祝训浩<sup>2#</sup>, 王修竹<sup>3</sup>

<sup>1</sup>哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>山东第一医科大学附属山东省立医院, 山东 济南

<sup>3</sup>潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月22日

## 摘要

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤。由于早期症状不典型, 大多数患者确诊时已丧失手术机会。化疗和靶向治疗是晚期患者的首选, 然而目前化疗药物毒性大, 总反应率低, 因此探索潜在治疗靶点迫在眉睫。TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )作为一种细胞因子, 在肿瘤中的作用越来越受到重视。本综述针对TGF- $\beta$ 在胰腺癌中的作用机制进行全面综述, 并探讨其在胰腺癌治疗中的潜在可能。

## 关键词

胰腺癌, 转化生长因子 $\beta$ , 肿瘤微环境, 上皮间充质转化, 免疫抑制性

# Study Progress on TGF- $\beta$ Promoting the Development of Pancreatic Cancer

Wei Liu<sup>1\*</sup>, Xunhao Zhu<sup>2#</sup>, Xiuzhu Wang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

<sup>3</sup>Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Dec. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Pancreatic cancer is a highly malignant tumor of the gastrointestinal tract. Due to atypical early

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘蔚, 祝训浩, 王修竹. TGF- $\beta$  促进胰腺癌发展的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11405-11411. DOI: 10.12677/acm.2022.12121644

symptoms, most patients are already lost to surgery by the time they are diagnosed. Chemotherapy and targeted therapies are the first choice for patients with advanced disease; however, the current high toxicity of chemotherapy drugs and low overall response rates make it urgent to explore potential therapeutic targets. The role of TGF- $\beta$  as a cytokine in pancreatic cancer has received increasing attention. This review provides a comprehensive review of the mechanism of action of TGF- $\beta$  in pancreatic cancer and explores its potential possibilities in the treatment of pancreatic cancer.

## Keywords

**Pancreatic Cancer (PC), Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ), Tumor Microenvironment (TME), Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT), Immunosuppression**

Copyright © 2022 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

胰腺癌是目前已知恶性程度极高的肿瘤，是西方国家第四大癌症相关死亡原因[1]。据发病率推测，截至 2030 年，胰腺癌将成为第二大癌症相关死亡原因[2]。胰腺导管腺癌是胰腺癌主要组织学病理分型，约占所有胰腺癌的 95% [3]。由于早期缺乏特异性症状，大多数患者确诊时已处于中晚期。临床上仅有 15% 患者确诊后具有根治性手术切除机会，即便接受手术，患者 5 年总生存率仅为 9%，且易复发[4]。TGF- $\beta$  是一种分泌型细胞因子，在调节机体稳态和参与肿瘤发生的过程中发挥重要作用。目前已有众多研究证实胰腺癌的发生、发展、侵袭、转移与 TGF- $\beta$  及其下游信号传导通路失调密切相关。本篇综述重点阐述 TGF- $\beta$  在胰腺癌中的研究现状，并分析其作为有效治疗靶点的适用性。

## 2. TGF- $\beta$ 及其功能

TGF- $\beta$  是广泛存在于人体细胞中的分泌型细胞因子，是 TGF- $\beta$  超家族中的成员之一。除此之外，TGF- $\beta$  超家族还包括生长分化因子、激活素、抑制素、骨形态发生蛋白和胶质源性神经营养因子等 30 多个细胞因子[5] [6]。大多数正常细胞和肿瘤细胞都能够分泌一种或以上的 TGF- $\beta$ 。在哺乳动物中，TGF- $\beta$  有三种亚型：TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3 [7]。TGF- $\beta$ 1 是目前研究最广泛、肿瘤中含量最丰富、最常见的失调亚型[8] [9]。TGF- $\beta$  通路是参与细胞、组织之间信息传递的重要信号通路之一，不仅参与稳态调节，也参与肿瘤的发生。在肿瘤发生过程中，TGF- $\beta$  作为枢纽物质，介导的一系列信号传递。TGF- $\beta$  通路对于细胞增殖、细胞间质分化、凋亡以及炎症反应等具有重要调控作用[10] [11]。研究人员在免疫检查点治疗无效的实验小鼠中应用 TGF- $\beta$  通路的阻断抗体，证实了 TGF- $\beta$  在肿瘤发生中发挥关键作用[12]。

## 3. TGF- $\beta$ 在胰腺癌中作用机制

TGF- $\beta$  在胰腺癌中具有双重作用。在早期胰腺癌中，TGF- $\beta$  表达细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (cyclin-dependent kinase, CDK)，通过 G1 期阻滞，抑制细胞增殖，促进细胞凋亡。然而在晚期胰腺癌中，由于局部分泌的 TGF- $\beta$  水平明显升高，TGF- $\beta$  对肿瘤细胞增殖抑制作用减弱，促进肿瘤进展[6] [10] [13] [14]。TGF- $\beta$  对胰腺癌的促进作用涉及多种形式，包括：影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)、新生血管生成、免疫抑制、上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)以及自噬。现综述如

下:

### 3.1. 胰腺癌肿瘤微环境

TME 是由多种活跃细胞构成的致密微环境,在肿瘤发生、发展、侵袭、转移过程中发挥重要作用[15][16]。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的广泛沉积以及过度纤维化是胰腺癌 TME 的主要特点。TGF- $\beta$  作为 TME 中必要的细胞因子,当 TGF- $\beta$  过表达时,可以激活肿瘤基质和诱导纤维化[14],促进 ECM 的广泛沉积[17],导致免疫功能障碍、组织纤维化和肿瘤的发生[18]。TGF- $\beta$  信号的失调通过广泛 ECM 沉积促进病理性纤维化和肿瘤发生。ECM 的过度沉积通过连接 Smad4、BRAF、TP53 突变和 MYC 扩增触发纤维化过程和免疫抑制,并促进癌症相关成纤维细胞表型。研究人员发现抑制 TGF- $\beta$  信号通路及其下游信号通路可显著减轻纤维化[17]。在组织纤维化过程中,TGF- $\beta$  等细胞因子可以将正常的纤维细胞重新编程为 CAFs (cancer-associated fibroblasts, CAFs) [19][20]。CAFs 是胰腺癌 TME 中 TGF- $\beta$  的主要来源[7],具有基质沉积和重构等作用[21]。研究表明,CAFs 通过高度表达 TGF- $\beta$ 1,激活 Smad2/3 通路,从而上调胰腺癌细胞中 ATF4 的表达。ATF4 在胰腺癌中过表达,促进了吉西他滨的耐药性[22]。此外,当肿瘤发生时,TGF- $\beta$  诱导静止的 CAFs 而激活和浸润。激活后的 CAFs,一方面通过分泌小分子如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和基质细胞衍生分子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 等促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,另一方面产生过量的胶原蛋白等基质成分,形成物理屏障,对抗免疫细胞和抗肿瘤药物,形成具有促肿瘤作用的病理性 TME [23]。由于胰腺癌中的 TGF- $\beta$  通过改变成分和降解 ECM,诱导出了一种促进侵袭、转移的 TME [24],因此胰腺癌 TME 表现新出高度的免疫抑制性,同时致密连接的 ECM 对于宿主抑制抗肿瘤免疫反应,发挥重要作用[16]。上调 TME 中 TGF- $\beta$  的含量,能促进 EMT、炎症因子、新生血管的生成和免疫逃逸,这对于上皮肿瘤的发生、进展是重要的[25]。在胰腺癌 TME 中,基质沉积和过度纤维化过程不可避免的压迫基质中的血管,营造出胰腺癌缺氧、乏血供的环境[26]。缺氧条件影响了 T 淋巴细胞的代谢,使其只能通过糖酵解少量供能,严重限制了其抗肿瘤效果[27]。同时,肿瘤细胞通过无氧酵解生成大量乳酸,导致胰腺癌 TME 中 T 细胞和 NK 细胞的活化受到抑制,进一步发挥免疫抑制作用[28]。乏血供条件抑制了药物吸收和有效渗透,导致胰腺癌传统治疗效果欠佳[26]。

### 3.2. 胰腺癌新生血管生成

肿瘤诱导新生血管生成的能力,被视为肿瘤发生、转移的基础。TGF- $\beta$  通过调控内皮细胞增殖、迁移和毛细血管形成,促进血管生成,这主要是由血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的[14]。VEGF 是血管生成的关键刺激因子,被认为是肿瘤血管新生过程中最重要的始动因素[29]。Seo Y 等人研究得出 93%的胰腺导管腺癌 VEGF 蛋白呈阳性。一项研究显示:在胰腺癌组织中,VEGF 阳性表达率高达 77%,但在临近的正常组织中,VEGF 阳性表达率仅为 15% [30]。TGF- $\beta$  促血管生成活性包括促进毛细血管生成和 VEGF-A (Vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)等血管生成因子表达。此外,TGF- $\beta$  还能诱导间充质干细胞分化为内皮细胞[7]。同时内皮细胞分泌的 TGF $\beta$  促进血管周围细胞和肌成纤维细胞的募集,支持功能性血管完整性。值得注意的是,TGF $\beta$  表达的增加与某些肿瘤类型中微血管密度的增加有关[7]。在胰腺癌小鼠模型中抑制 TGF $\beta$  后发现微血管密度下降。微血管较高的胰腺癌患者无病生存期和总生存期较短[24]。作为肿瘤新生血管的关键因素,TGF $\beta$  刺激血管生成是直接作用和间接作用共同参与的结果。直接作用包括:血管生成因子和碱性成纤维细胞生长因子的相互作用和诱导。间接作用包括:TGF- $\beta$  对单核细胞和小胶质细胞具有化学吸引的特性,这种特性促使单核细胞和小胶质细胞释放促血管生成因子。TGF- $\beta$  可以诱导基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2,

MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达、释放以及激活,还可以下调内皮细胞和肿瘤细胞中金属蛋白酶组织抑制剂的表达。MMP 活性的增加使内皮细胞迁移能力增强,这正是肿瘤血管生长所必须的[24]。在胰腺癌 TGF- $\beta$ /Smad 通路中, Smad2/Smad3 被认为是 TGF- $\beta$  信号在肿瘤发生中的重要介质, Smad3 诱导 TSP-4 上调,通过调节 TGF- $\beta$  诱导的血管生成促进肿瘤生长[31]。Smad4 蛋白降低 VEGF 的表达,增加血栓反应蛋白 1 (一种血管生成抑制剂)的水平,导致体内外有效血管生成转化为抗血管生成,从而抑制胰腺癌的发展[14]。

### 3.3. 胰腺癌免疫抑制

免疫抑制目前被认为是肿瘤的又一大特点和肿瘤发生的必要条件。一方面,先天性免疫细胞和适应性免疫细胞对肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞释放的 TGF- $\beta$  产生反应,导致免疫抑制性 TME [7]。另一方面,肿瘤细胞通过操控 TGF- $\beta$ 1,调控免疫抑制微环境,帮助胰腺癌逃避免疫杀伤,间接促进逃逸[17] [32]。在胰腺癌中,肿瘤细胞通过积累 TGF- $\beta$  信号级联中的 Smad4 蛋白突变来逃避 TGF- $\beta$  的抗肿瘤监测[17]。早期研究表明, TGF- $\beta$  可以有效抑制 T 细胞的增殖。Zhang 和 Bevan 研究发现, T 淋巴细胞产生的 TGF- $\beta$ 1 可能对 T 细胞的活化、增殖、分化、迁移产生抑制。通常情况下, TGF- $\beta$  抑制原始 CD4+T 细胞诱导、分化为不同效应的子亚型。但是有研究表明, TGF- $\beta$  可以促进转录因子 FoxP3 的表达,诱导原始 T 细胞转变为调节性 T 细胞(Regulatory T, Treg) [7] [33]。一方面, TGF- $\beta$  信号可以直接促进 Treg 细胞的扩增,调节调节性 CD4+T 细胞的免疫应答。另一方面 TGF- $\beta$  通过调控效应 T 细胞的功能来控制适应性免疫。此外, TGF- $\beta$  通过抑制自然杀伤细胞和调节巨噬细胞、抗原呈递树突状细胞和粒细胞的增殖来控制先天免疫系统的发育和功能[17]。树突状细胞(dendritic cells, DC)将肿瘤抗原加工后呈递给 CD4+T 和 CD8+T, TGF- $\beta$  抑制 DC 的抗原呈递,从而抑制 T 细胞介导的抗肿瘤反应[7]。同时有实验证明, TGF- $\beta$  的下调,导致 CD8+T 细胞克隆扩增增强[34]。TGF- $\beta$  的上调,抑制 CD8+T 细胞的分化和功能,导致 CD8+T 细胞凋亡增强[33] [35]。TGF- $\beta$  通过抑制树突状细胞表达和肿瘤抗原的修饰加工,阻断细胞毒性 CD8+T 细胞的活化、成熟,同时还可以通过抑制白介素(interleukin, IL)和 IFN- $\gamma$  表达,抑制 CD8+T 细胞增殖。此外, TGF- $\beta$  诱导 T 细胞衰竭还可以通过促进 T 细胞中程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 的表达来实现[7]。TGF- $\beta$  靶向药物如:抗 TGF- $\beta$  抗体、T $\beta$ R 抑制剂和重组蛋白联合 PD-1 等抗原是目前流行的治疗策略[17]。现已发现 TGF- $\beta$  能够抑制辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2)介导的癌症免疫,当阻断 CD4+T 细胞中 TGF-信号通路时可重塑肿瘤微环境,抑制癌症进展[36]。另外有研究证明,通过电离辐射结合热疗和免疫检查点抑制剂疗法,可以治疗 TGF- $\beta$  诱导的免疫耐受和炎症反应[17]。除此之外, TGF- $\beta$  还可以调控大部分参与组织纤维化和肿瘤微环境的细胞,促进肌成纤维细胞分化和免疫细胞募集,抑制抗肿瘤免疫反应[14]。

### 3.4. 胰腺癌上皮间充质转化

EMT 是指在特定的程序调控下,上皮细胞通过改变细胞表型,转变成具有细胞间质特性的细胞[37]。EMT 不仅在正常胚胎发育过程中发挥作用,还参与慢性炎症、组织纤维化过程和肿瘤转移的过程。在胰腺癌 EMT 过程中,具有上皮表型特性的蛋白质,如: E-钙黏蛋白表达减少,同时具有间充质特性的蛋白质表达增加[38]。

TGF- $\beta$  已经被证实是胰腺肿瘤细胞 EMT 的强效诱导剂[24]。肿瘤细胞利用 TGF- $\beta$ , 促进自身 EMT。在 Smad 相关信号通路中,细胞外活化的 TGF- $\beta$ 1 首先与 TGF- $\beta$ R<sub>II</sub> 结合,然后 TGF- $\beta$ R<sub>II</sub> 的丝氨酸/苏氨酸激酶活性磷酸化 TGF- $\beta$ R<sub>I</sub>,在 TGF- $\beta$ R<sub>I</sub> 的 GS 域创建停靠点,继而招募下游的信号分子 Smad2 和 Smad3,使之发生磷酸化。磷酸后的 Smad2/3 与 Smad4 结合,形成低聚络合物,Smad 信号级联被激活,导致 Smad4



的核移位,从而驱动广泛的肿瘤促进因子转录[32] [39]。转录后的肿瘤促进因子通过与 E-钙黏蛋白启动子中保守序列 E-box 结合,抑制 E-钙黏蛋白的表达。在正常组织中, E-钙黏蛋白稳定表达,维持细胞间的黏附力。但在恶性肿瘤中, E-钙黏蛋白表现为低表达。这种低表达导致细胞间黏附力下降,可能是肿瘤细胞获得去分化和转移能力的第一步。研究表明,在低表达 E-钙黏蛋白的肿瘤细胞中重新表达 E-钙黏蛋白,可以阻止肿瘤的进展、转移[40]。这在一定程度上证实了 E-钙黏蛋白具有黏附功能,限制细胞运动。而在非 Smad 相关通路中,成熟的 TGF- $\beta$  激活细胞外信号调节激酶 1/2 (Erk1/2)通路, Erk 信号通路影响 EMT,促进老年疾病的纤维化和癌症转移[17]。

另一项研究也证实,TGF- $\beta$ 对胰腺癌的抑制作用与EMT有关。TGF- $\beta$ 诱导胰腺癌细胞发生依赖 Smad4 的 EMT,破坏胰腺癌发生的转录网络,进而诱导凋亡[41]。

### 3.5. 胰腺癌自噬

自噬是一种广泛存在的细胞自我保护机制,涉及大自噬、微自噬、伴侣介导的自噬和非规范自噬等在内的多种细胞过程[42]。自噬在胰腺癌的生长、上皮-间充质转化、代谢、免疫治疗和耐药机制中起着重要作用。LC3-II 的水平被认为是细胞自噬水平的标志,在胰腺癌细胞中, TGF- $\beta$ 1 通过提高自噬通量,增加 LC3-I 向 LC3-II 的转化,促进自溶酶体的形成。TGF- $\beta$ 1 还可诱导 EMT 在胰腺癌中产生恶性表型[43]。虞先濬团队研究发现并且证实了 TGF- $\beta$ 1 的表达与自噬指标 LC3B 呈正相关。在 Smad4 缺失的胰腺癌患者中, LC3B 高表达人群往往有着较差的预后,进一步证实了 TGF- $\beta$ 1 诱导的自噬参与胰腺癌的进展。Smad4 作为 TGF- $\beta$  信号的中心介质,大约有 60%胰腺癌患者存在 Smad4 突变[44]。此外虞先濬团队还发现 TGF- $\beta$ 1 通过 Smad4 依赖途径和 Smad4 非依赖途径,诱导胰腺癌细胞内自噬的发生。在 Smad4 阳性的胰腺癌细胞中, TGF- $\beta$ 1 诱导的自噬可以阻止 Smad4 进入细胞核,进而表现出促进肿瘤细胞增殖抑制侵袭的能力。相反,在 Smad4 缺失的胰腺癌细胞中, TGF- $\beta$ 1 诱导的自噬可以通过调节 MAPK/ERK 通路的激活抑制增殖,促进侵袭[45]。

## 4. 总结与展望

综上所述,胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤,预后极差。尽管近年来关于胰腺癌的研究不断深入,针对胰腺癌的治疗方案不断改进,但是患者预后仍未得到显著改善。因此探索潜在的治疗靶点迫在眉睫。作为调控胰腺癌的重要靶点, TGF- $\beta$  在胰腺癌中相关分子机制已有一定的突破,但是将 TGF- $\beta$  作为治疗靶点的药物和相关临床试验仍待深入研究。在这里我们强调 TGF- $\beta$  作为潜在治疗靶点的重要性,以为未来胰腺癌的治疗提供一个新的视角。

## 参考文献

- [1] Zeng, S.Y., Pöttler, M., Lan, B., et al. (2019) Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 4504. <https://doi.org/10.3390/ijms20184504>
- [2] Park, W., Chawla, A. and O'Reilly, E.M. (2021) Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*, **326**, 851-862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
- [3] 刘迎澳, 吴文铭. 单细胞测序技术在胰腺癌领域应用现状和展望[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1): 56-59. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.09>
- [4] 武岳, 丁乙轩, 梅文通, 等. 胰腺星状细胞促进胰腺癌发展的研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2021, 21(6): 476-480.
- [5] Saito, A., Horie, M. and Nagase, T. (2018) TGF-beta Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
- [6] David, C.J. and Massague, J. (2018) Contextual Determinants of TGFbeta Action in Development, Immunity and Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 419-435. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0>

- [7] Derynck, R., Turley, S.J. and Akhurst, R.J. (2021) TGFbeta Biology in Cancer Progression and Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 9-34. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>
- [8] Katz, L.H., Li, Y., Chen, J.-S., et al. (2013) Targeting TGF-beta Signaling in Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **17**, 743-760. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.782287>
- [9] Derynck, R. and Zhang, Y.E. (2003) Smad-Dependent and Smad-Independent Pathways in TGF-beta Family Signaling. *Nature*, **425**, 577-584. <https://doi.org/10.1038/nature02006>
- [10] Xie, F., Ling, L., Zhou, F.F., et al. (2018) TGF-beta Signaling in Cancer Metastasis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **50**, 121-132. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx123>
- [11] Morikawa, M., Derynck, R. and Miyazono, K. (2016) TGF-beta and the TGF-beta Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>
- [12] Jiao, S.P., Subudhi, S.K., Aparicio, A., et al. (2019) Differences in Tumor Microenvironment Dictate T Helper Lineage Polarization and Response to Immune Checkpoint Therapy. *Cell*, **179**, 1177-1190e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.029>
- [13] Wang, J., Xu, Z.H., Wang, Z., et al. (2021) TGF-beta Signaling in Cancer Radiotherapy. *Cytokine*, **12**, 148. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155709>
- [14] Ma, X.Y., Cui, Z.W., Du, Z.D., et al. (2020) Transforming Growth Factor-beta Signaling, a Potential Mechanism Associated with Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer? *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 5882-5892. <https://doi.org/10.1002/jcp.29605>
- [15] 胡伟民, 常剑, 刘思卿. 肿瘤相关脂肪细胞在胰腺癌中的研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2021, 21(3): 220-223. <https://mp.weixin.qq.com/s/97AdJnHu0BD8Etm47TmRjg>
- [16] 李静威, 王俐文, 蒋玲曦, 等. 胰腺癌免疫抑制性肿瘤微环境研究综述[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(8): 1103-1108. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.018>
- [17] Peng, D.D., Fu, M.Y., Wang, M.N., et al. (2022) Targeting TGF-beta Signal Transduction for Fibrosis and Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **21**, 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01569-x>
- [18] Liu, S., Ren, J. and Ten Dijke, P. (2021) Targeting TGFbeta Signal Transduction for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00436-9>
- [19] Yoshida, G.J. (2020) Regulation of Heterogeneous Cancer-Associated Fibroblasts: The Molecular Pathology of Activated Signaling Pathways. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, 112. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01611-0>
- [20] Buechler, M.B., Pradhan, R.N., Krishnamurty, A.T., et al. (2021) Cross-Tissue Organization of the Fibroblast Lineage. *Nature*, **593**, 575-579. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03549-5>
- [21] Sahai, E., Aatsaturov, I., Cukierman, E., et al. (2020) A Framework for Advancing Our Understanding of Cancer-Associated Fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 174-186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>
- [22] Wei, L.S., Lin, Q., Lu, Y.N., et al. (2021) Cancer-Associated Fibroblasts-Mediated ATF4 Expression Promotes Malignancy and Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer via the TGF-beta1/SMAD2/3 Pathway and ABCC1 Transactivation. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 334. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03574-2>
- [23] Zhang, Y.F., Jiang, S.H., Hu, L.P., et al. (2019) Targeting the Tumor Microenvironment for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Therapy. *Chinese Clinical Oncology*, **8**, Article No. 18. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.03.02>
- [24] Hilbig, A. and Oettle, H. (2011) Transforming Growth Factor Beta in Pancreatic Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **12**, 2158-2164. <https://doi.org/10.2174/138920111798808356>
- [25] Mahadevan, D. and Von Hoff, D.D. (2007) Tumor-Stroma Interactions in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**, 1186-1197. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0686>
- [26] Li, S., Xu, H.X., Wu, C.T., et al. (2019) Angiogenesis in Pancreatic Cancer: Current Research Status and Clinical Implications. *Angiogenesis*, **22**, 15-36. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9645-2>
- [27] Anderson, K.G., Stromnes, I.M. and Greenberg, P.D. (2017) Obstacles Posed by the Tumor Microenvironment to T Cell Activity: A Case for Synergistic Therapies. *Cancer Cell*, **31**, 311-325. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.008>
- [28] Colegio, O.R., Chu, N.-Q., Szabo, A.L., et al. (2014) Functional Polarization of Tumour-Associated Macrophages by Tumour-Derived Lactic Acid. *Nature*, **513**, 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature13490>
- [29] Costache, M.I., Ioana, M., Iordache, S., et al. (2015) VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **53**, 199-208. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0027>
- [30] Liang, Q.-L., Wang, B.-R., Chen, G.-Q., et al. (2010) Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor and

- Connexin43 for Predicting Pancreatic Cancer Clinicopathologic Parameters. *Medical Oncology*, **27**, 1164-1170. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9354-1>
- [31] Muppala, S., Xiao, R., Krukovets, I., *et al.* (2017) Thrombospondin-4 Mediates TGF-beta-Induced Angiogenesis. *Oncogene*, **36**, 5189-5198. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.140>
- [32] Lodyga, M. and Hinz, B. (2020) TGF-beta1—A Truly Transforming Growth Factor in Fibrosis and Immunity. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **101**, 123-139. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.010>
- [33] Dimeloe, S., Gubser, P., Loeliger, J., *et al.* (2019) Tumor-Derived TGF-beta Inhibits Mitochondrial Respiration to Suppress IFN-gamma Production by Human CD4(+) T Cells. *Science Signaling*, **12**, eaav3334. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav3334>
- [34] Sanjabi, S., Mosaheb, M.M. and Flavell, R.A. (2009) Opposing Effects of TGF-beta and IL-15 Cytokines Control the Number of Short-Lived Effector CD8+ T Cells. *Immunity*, **31**, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.04.020>
- [35] Tinoco, R., Alcalde, V., Yang, Y.T., *et al.* (2009) Cell-Intrinsic Transforming Growth Factor-beta Signaling Mediates Virus-Specific CD8+ T Cell Deletion and Viral Persistence *In Vivo*. *Immunity*, **31**, 145-157. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.015>
- [36] Li, S., Liu, M., Do, M.H., *et al.* (2020) Cancer Immunotherapy via Targeted TGF-beta Signalling Blockade in TH Cells. *Nature*, **587**, 121-125. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2850-3>
- [37] Brabletz, S., Schuhwerk, H., Brabletz, T., *et al.* (2021) Dynamic EMT: A Multi-Tool for Tumor Progression. *EMBO Journal*, **40**, e108647. <https://doi.org/10.15252/emj.2021108647>
- [38] Nowak, E. and Bednarek, I. (2021) Aspects of the Epigenetic Regulation of EMT Related to Cancer Metastasis. *Cells*, **10**, 3435. <https://doi.org/10.3390/cells10123435>
- [39] Xie, F., Zhang, Z.K., van Dam, H., *et al.* (2014) Regulation of TGF-Beta Superfamily Signaling by SMAD Mono-Ubiquitination. *Cells*, **3**, 981-993. <https://doi.org/10.3390/cells3040981>
- [40] Ramirez, M., Stempor, P.A. and Bulgakova, N.A. (2021) Interactions and Feedbacks in E-Cadherin Transcriptional Regulation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 701175. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.701175>
- [41] David, C.J., Huang, Y.-H., Chen, M., *et al.* (2016) TGF-beta Tumor Suppression through a Lethal EMT. *Cell*, **164**, 1015-1030. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.009>
- [42] Galluzzi, L., Baehrecke, E.H., Ballabio, A., *et al.* (2017) Molecular Definitions of Autophagy and Related Processes. *EMBO Journal*, **36**, 1811-1836.
- [43] Wang, Y.Y., Qin, C., Yang, G., *et al.* (2021) The Role of Autophagy in Pancreatic Cancer Progression. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188592. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188592>
- [44] Zhao, M., Mishra, L. and Deng, C.X. (2018) The Role of TGF-beta/SMAD4 Signaling in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 111-123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.23230>
- [45] Liang, C., Xu, J., Meng, Q.C., *et al.* (2020) TGFB1-Induced Autophagy Affects the Pattern of Pancreatic Cancer Progression in Distinct Ways Depending on SMAD4 Status. *Autophagy*, **16**, 486-500. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1628540>