

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.046

# 转化生长因子 $\beta$ II 型受体在消化系统肿瘤中的研究进展\*

贾恩朝 综述,朱武陵<sup>△</sup>审校

(新乡医学院病理学教研室,河南新乡 453000)

[关键词] 转化生长因子  $\beta$ ;肿瘤;转化生长因子  $\beta$  受体 II;消化系统

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)23-3293-03

转化生长因子  $\beta$  II 型受体(transforming growth factor beta type II receptor, TGFBR2)是具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶活性的单次跨膜  $\alpha$  螺旋受体,TGFBR2 作为一个跨膜蛋白,与以往发现的 Ser/Thr 激酶是胞内酶不同,其 Ser/Thr 激酶活性区位于胞内结构域。TGFBR2 通过将细胞外信号转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )传入细胞内而引起细胞各种生物反应,包括细胞的增殖、分化、运动、凋亡及免疫反应<sup>[1]</sup>。由于 TGFBR2 的表达下调能使肿瘤细胞的生长和分裂加速或是一种不受控制的方式进行增殖,因而在肿瘤发生、发展方面具有重要意义。特别是 TGFBR2 基因突变或表达的下调发生在食管、肝脏、结肠和直肠等消化系统,现就 TGFBR2 在信号传导中的作用及与消化系统的肿瘤和免疫反应等方面关系的研究予以综述。

## 1 TGFBR2 的结构与功能

**1.1 TGFBR2 的结构** TGFBR2 基因位于 3p22,全长 87.64 Kb,含有 6 个内含子和 7 个外显子,其蛋白相对分子质量为  $75 \times 10^3$ ,由 567 个氨基酸组成。TGFBR2 胞内区高度保守,胞外部分较短,但含有决定该区域折叠的 10 个或更多的半胱氨酸。在跨膜序列附近,3 个半胱氨酸特征性地成簇排列,其他半胱氨酸的空间位置多变<sup>[2]</sup>。

**1.2 TGFBR2 与肿瘤发生的机制** 在体内,TGFBR2 需与 TGF- $\beta$  结合后才能发挥生物学作用。TGF- $\beta$  能被体内大多数细胞所分泌,产生各种各样的生物学活性如胚胎发育、组织修复等,在肿瘤发生、发展过程中,发挥着重要作用。在肿瘤早期阶段,TGF- $\beta$  通路可抑制宿主的免疫系统,随着病程的进展,又可通过多种机制如改变肿瘤微环境,抑制宿主免疫细胞,促进肿瘤血管生成等促进肿瘤的浸润和转移<sup>[2]</sup>。一般认为,TGF- $\beta$  首先与 TGFBR2 结合,后者再磷酸化 TGFBR1 的 Ser/Thr 残基,形成三者的异源性聚合体,后与 Smad 蛋白家族结合逐级将信号不断放大并向后传递,最终引起细胞核内 TGF- $\beta$  靶基因的改变。而 TGFBR2 作为这个过程的关键分子,它的表达的下调及突变将使 TGF- $\beta$  信号通路对肿瘤的抑制作用减弱,而 TGFBR2 表达的升高则抑制肿瘤的发生,如研究表明,TGFBR2 启动子区的 G-875A 的多态性可提高上皮细胞中 TGFBR2 的转录活性,降低食管癌及胃癌等的发病风险<sup>[3]</sup>。在肿瘤组织中,TGFBR2 功能的改变主要表现在以下方面:(1) TGFBR2 受体蛋白的 N 端糖基化。N 端糖基化的 TGFBR2 能阻止 TGF- $\beta$  与其结合,使细胞呈现抗 TGF- $\beta$  信号传导,从而降

低癌细胞对 TGF- $\beta$  信号的敏感性,促使了肿瘤的发生<sup>[4]</sup>。(2) TGFBR2 基因的微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。在 TGFBR2 的编码区含有 10 bp poly-A 重复序列,当这些 poly(A)序列出现插入或缺失一个以上腺嘌呤时,表现为 MSI,多见于胃癌、结肠癌、胆管癌等肿瘤当中<sup>[5]</sup>。(3) TGFBR2 作为许多微小 RNA 的作用靶点,当这些微小 RNA 的表达上调或下调时,都将对 TGFBR2 的表达产生直接的影响<sup>[6]</sup>。

## 2 TGFBR2 与消化系统恶性肿瘤

**2.1 TGFBR2 与食管癌** 研究表明,TGFBR2 与食管癌发病密切相关,TGFBR2 的表达量的降低使患者的临床治疗效果及预后变差<sup>[7]</sup>。TGFBR2 的表达下调有助于正常上皮细胞向鳞状上皮癌细胞转化,且使细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 P15、P16 和 P21 减少,其结果使细胞的 G<sub>1</sub> 期细胞周期检测点失调,最终导致细胞的分裂增殖能力增强<sup>[8]</sup>。再者,在食管癌早期 TGFBR2 启动子的 CpG 岛甲基化在 TGFBR2 基因沉默中起到重要作用,且在食管癌 III 期、IV 期食管癌病理组织中 TGFBR2 启动子甲基化水平明显增高,这也使肿瘤通过淋巴结的转移加速使细胞分化水平降低<sup>[9]</sup>。

**2.2 TGFBR2 与贲门癌** 贲门癌在以往的研究中多归为胃癌或食管癌,随着胃镜筛查和病理诊断的进步,现已独立出来。研究发现,在贲门腺癌组织中,TGFBR2 的启动子区甲基化的水平明显高于贲门腺癌的癌旁组织,而其贲门腺癌组织中的 TGFBR2 mRNA 及 TGFBR2 蛋白表达水平则明显低于贲门腺癌的癌旁组织,因此 TGFBR2 启动子的甲基化可能导致 TGFBR2 基因沉默,进而使 TGF- $\beta$  信号传导失衡,对肿瘤的抑制作用减弱,且 TGFBR2 基因突变及组蛋白的乙酰化修饰也可能影响 TGFBR2 的表达<sup>[10-11]</sup>。

**2.3 TGFBR2 与胃癌** 胃癌在世界上位于癌症发生率的第 4 位和癌症病死率的第 2 位。在胃癌的发生、发展过程当中,TGFBR2 作为肿瘤抑制基因一直是人们关注的焦点,而 TGFBR2 的灭活通常被认为可减弱 TGF- $\beta$  抑制肿瘤的效应。在以往的研究中人们发现,胃癌 TGFBR2 基因中存在 MSI 现象,表现为其基因编码区有小片段的缺失。通过全基因组测序发现 TGFBR2 部分缺失片段在 3P22~3P24 的 30 691 560-30 738 500 和 30 703 763-30 810 239 位置,而胃癌中 TGFBR2 基因的纯合子缺失也在这两个位置,即分别为 SNU-5 和 SNU-668。

\* 基金项目:河南省教育厅自然科学研究计划(12B320021)。  
<sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:wulingzhu@xxmu.edu.cn。

作者简介:贾恩朝(1989—),在读硕士,主要从事肿瘤分子靶向与微环境调控方面研究。

TGFBR2 的纯合子缺失的截短突变导致受体胞质内的 Ser/Thr 激酶的缺失,使 TGFBR2 对 TGF- $\beta$  信号的敏感性下降,进而导致对肿瘤的抑制作用减弱<sup>[12-13]</sup>。在体外,通过对小鼠模型进一步的研究发现,TGFBR2 表达的下调和基因的突变有利于胃癌的浸润和转移。以上研究都证明了 TGFBR2 作为一个抑癌基因在体内的重要性,为今后药物的研制及作用的靶点提供了一个方向<sup>[14-15]</sup>。但有研究发现,在胃癌的发病过程中,TGFBR2 的表达是增加的,对肿瘤的抑制作用不是由于 TGFBR2 的失活而引起的,而是由于 Smads 的失活引起的<sup>[16]</sup>。

**2.4 TGFBR2 与结直肠癌** 研究表明,结直肠癌的发病是多基因、多阶段相互作用的异常复杂的过程。在初期阶段,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(cyclin-dependent-kinase inhibitor,CKI)P21 基因表达下调可减少 TGFBR2 受体的表达,这不仅使细胞周期的调控失衡,也使 TGF- $\beta$  信号对肿瘤细胞的抑制作用减弱。研究发现,TGFBR2 的失活和 PTEN 基因的丢失是相互协调的,通过抑制 CKI 而共同促进结直肠癌的发生和加速癌细胞的浸润及转移,而它们单独作用则在结直肠癌的发病过程中不明显<sup>[5]</sup>。相似的现象同样发生在肠道抑癌基因的基因突变过程当中,研究发现,TGFBR2 的失活与肠道抑癌基因的突变相关<sup>[17]</sup>。且在结直肠癌中微小 RNA 也起着不可忽视的作用,如 miR-21、miR-301a 等在结直肠癌的病理组织中表达增加,且都具有下调 TGFBR2 基因表达的作用,促进结直肠癌的发生、发展及浸润转移<sup>[18-19]</sup>。同时研究发现,TGFBR2 微卫星突变在结直肠癌发病中也起到一定作用。TGFBR2 微卫星突变在大于 90% 的 MSI 型的结直肠癌中均有发现,其中最突出的是被定位于 TGFBR2 基因编码区的 A10-微卫星突变,TGFBR2 微卫星的突变导致 TGFBR2 对肿瘤抑制信号 TGF- $\beta$  的失活,有利于结直肠癌的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)及癌细胞的浸润与转移,并且有研究显示在微卫星突变的结直肠癌中有大于 30% 的  $\beta_2$ -微球蛋白的突变,这对结直肠癌细胞逃避免疫监视有重要意义。进一步的实验表明,TGFBR2 微卫星的突变对结直肠癌细胞表面的异常糖基化起着重要的作用,可能是结直肠癌发生、发展的机制之一<sup>[20-21]</sup>。

**2.5 TGFBR2 与胰腺癌** 胰腺癌是一种高度致命的恶性肿瘤,几乎没有有效的治疗办法。在胰腺癌的众多突变基因当中,TGF- $\beta$  信号传导通路中的 TGFBR2 基因的突变一直是人们关注的焦点,特别是胰腺导管癌与 TGFBR2 的关系<sup>[22]</sup>。研究发现,在胰导管癌初级阶段,作为 EMT 抑制剂的 miR-655,它的直接的作用靶点之一就是 TGFBR2,而 miR-655 的下调将加速 EMT 的进程,且有利于癌细胞的浸润及转移。另外,在胰腺癌晚期,TGFBR2 表达量的高低也经常被用来预测患者的生存期的长短,如 TGFBR2 表达的下调对患者的生存期是有益的,这可能是由于 TGFBR2 对 TGF- $\beta$  信号的灵敏度下降所导致,因为在癌症后期 TGF- $\beta$  信号具有促进癌细胞迁移、抑制免疫等作用<sup>[22]</sup>。

**2.6 TGFBR2 与肝癌** 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是人类最常见的肿瘤之一,占全球癌症相关死亡的第 3 位。且 HCC 的癌变是多因素、多步骤的复杂过程。而 TGFBR2 作为这个过程中的重要一员,在 HCC 的早期阶段,

TGFBR2 表达的降低可使 TGF- $\beta$  信号对细胞周期、免疫反应及细胞凋亡的调节作用降低,促进 HCC 的发生、发展<sup>[23]</sup>。研究发现,TGFBR2 与多个基因相互作用,共同促进 HCC 的发生、发展,如在小鼠模型中,TGFBR2 的失活与 PTEN 基因的失活的相互作用对 HCC 的形成更有利<sup>[24]</sup>。在肝癌中,微小 RNA 多方面的作用同样值得关注,研究发现不同的微小 RNA 在 HCC 中的作用明显不同,其中有许多微小 RNA 的作用机制都和 TGFBR2 密切相关,如 miR-302b 及 miR-20a 的下调在 HCC 早期具有降低 TGF- $\beta$  信号对肿瘤增殖的抑制作用,促进肿瘤细胞的增殖<sup>[6]</sup>;而 miR-106a 及 miR-93 的上调,将促进肝癌细胞增殖和侵袭的能力<sup>[25-26]</sup>。同样,在 HCC 中因 TGFBR2 的 MSI 所导致的 TGFBR2 表达下调所引起的 HCC 增殖能力加强的现象,也值得人们关注<sup>[27]</sup>。然而,在 HCC 的研究中人们发现 TGF- $\beta$  信号对肿瘤具有双重作用,在早期抑制肿瘤的生长而晚期却促进肿瘤生长。虽然,TGF- $\beta$  在肿瘤中的双重作用的具体机制尚不明确,但多项研究证明,TGFBR2 在 HCC 组织中的表达均有不同程度的下调,而且 TGFBR2 表达下调的程度与肿瘤的恶性程度有密切的关系<sup>[28]</sup>。

3 TGFBR2 与免疫系统的关系

在肿瘤中晚期,肿瘤细胞大量分泌的 TGF- $\beta$  促进肿瘤的增殖、浸润及转移,虽然其具体机制尚不明确,但通过对 TGFBR2 在免疫方面的作用的研究,可以对这个过程有些认识。在对敲除 DC 细胞中 TGFBR2 基因的小鼠模型的研究发现,小鼠体内调节性 T 细胞(Treg)的 FoxP3<sup>+</sup> 表达下调且其中 CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> 所占比例升高,CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> 所占比例下降,而 CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的丢失将导致严重的自身免疫病,而且调节性 T 细胞对肿瘤的免疫逃避、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 细胞的活化增殖和 NK 细胞的增殖均具有重要意义<sup>[29-30]</sup>。同样的研究表明,在对敲除了骨髓源性 TGFBR2 基因的小鼠模型研究后发现,TGF- $\beta$  信号的缺失增强了 DC 细胞的抗原递呈能力、T 细胞的增殖能力和提高了 INF- $\alpha$  分泌能力<sup>[31]</sup>。而人们利用基因转导技术,使肿瘤细胞编码一种由 TGFBR2 和干扰素  $\beta$  组成的细胞外域可溶性的融合蛋白 F $\beta$ 2,研究发现,这种蛋白可增加具有抗肿瘤效应的 CD8<sup>+</sup> T 细胞的应答、增强 DC 细胞的抗原递呈能力和增加髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)的活性。同样另一种在肿瘤细胞表达的由 TGFBR2 和白细胞介素 2 组成的融合蛋白,作为 TGF- $\beta$  的抑制剂不仅具有抑制肿瘤细胞分化增殖及血管生成的作用,还具有激活信号转导子和转录激活子 1(STAT1)的功能<sup>[32-33]</sup>。最近也有文献报道,超表达 miR-17-19 的 CD8<sup>+</sup> T 细胞可改善增强机体对肿瘤的免疫力,其中的一个机制就是降低肿瘤细胞表面 TGFBR2 的表达量,从而抑制 TGF- $\beta$  信号通路<sup>[34]</sup>。

4 结语与展望

综上所述,TGFBR2 作为 TGF- $\beta$  信号传导通路的最关键分子之一,在调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡及免疫应答等多种细胞反应中发挥着重要的作用。然而,TGFBR2 的突变及表达的下调与 TGF- $\beta$  信号对肿瘤的双重作用的机制还有待深入的研究。另外,TGFBR2 是否还参与调节其他的信号通路,是否在其他系统肿瘤中具有抑制肿瘤细胞转移等作用,也有待

进一步的研究。但无论机制如何,针对 TGFBR2 表达下调与肿瘤增殖及侵袭能力的增强的研究结果,都支持将 TGFBR2 作为一个重要的抗肿瘤治疗的靶点。因此,TGFBR2 活性调节剂在临床上作为抗肿瘤和抗增殖方面的药物将具有重要的应用前景。

## 参考文献

- [1] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus[J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
- [2] Massagué J. TGF $\beta$  in cancer[J]. *Cell*, 2008, 134(2): 215-230.
- [3] Guo W, Dong ZM, Guo YL, et al. Association of polymorphisms in transforming growth factor-beta receptors with susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4301-4309.
- [4] Kim YW, Park J, Lee HJ, et al. TGF-beta sensitivity is determined by N-linked glycosylation of the type II TGF-beta receptor[J]. *Biochem J*, 2012, 445(3): 403-411.
- [5] Yu M, Trobridge P, Wang Y, et al. Inactivation of TGF- $\beta$  signaling and loss of PTEN cooperate to induce colon cancer in vivo[J]. *Oncogene*, 2014, 33(12): 1538-1547.
- [6] Wei W, Hou J, Alder O, et al. Genome-wide microRNA and messenger RNA profiling in rodent liver development implicates mir302b and mir20a in repressing transforming growth factor-beta signaling [J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2491-2501.
- [7] Bacman D, Merkel S, Croner R, et al. TGF-beta receptor 2 downregulation in tumour-associated stroma worsens prognosis and high-grade tumours show more tumour-associated macrophages and lower TGF-beta1 expression in colon carcinoma: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 156.
- [8] Achyut BR, Bader DA, Robles AI, et al. Inflammation-mediated genetic and epigenetic alterations drive cancer development in the neighboring epithelium upon stromal abrogation of TGF- $\beta$  signaling[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(2): e1003251.
- [9] Dong Z, Guo W, Guo Y, et al. Concordant promoter methylation of transforming growth factor-beta receptor types I and II occurs early in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(5): 375-381.
- [10] 郭炜,董稚明,郭艳丽,等. 贲门腺癌中转化生长因子  $\beta$  II 型受体基因启动子区高甲基化及其与 TGF- $\beta$  表达的相关性分析[J]. *肿瘤*, 2010, 30(10): 875-880.
- [11] Guo W, Dong Z, Guo Y, et al. Concordant repression and aberrant methylation of transforming growth factor-beta signaling pathway genes occurs early in gastric cardia adenocarcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10): 9453-9462.
- [12] Yoon K, Lee S, Han TS, et al. Comprehensive genome- and transcriptome-wide analyses of mutations associated with microsatellite instability in Korean gastric cancers [J]. *Genome Res*, 2013, 23(7): 1109-1117.
- [13] Lee B, Yoon K, Lee S, et al. Homozygous deletions at 3p22, 5p14, 6q15, and 9p21 result in aberrant expression of tumor suppressor genes in gastric cancer [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(3): 142-155.
- [14] Nadauld LD, Garcia S, Natsoulis G, et al. Metastatic tumor evolution and organoid modeling implicate TGFBR2 as a cancer driver in diffuse gastric cancer [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(8): 428-429.
- [15] Alsinet C, Ranzani M, Adams DJ. One patient, two lesions, two oncogenic drivers of gastric cancer [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(8): 444-446.
- [16] Kim SH, Lee SH, Choi YL, et al. Extensive alteration in the expression profiles of TGF $\beta$  pathway signaling components and TP53 is observed along the gastric dysplasia-carcinoma sequence [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(12): 1439-1452.
- [17] Munoz NM, Upton M, Rojas A, et al. Transforming growth factor beta receptor type II inactivation induces the malignant transformation of intestinal neoplasms initiated by Apc mutation [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 9837-9844.
- [18] Yu Y, Kanwar SS, Patel BB, et al. MicroRNA-21 induces stemness by downregulating transforming growth factor beta receptor 2 (TGFBR2) in colon cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 68-76.
- [19] Zhang W, Zhang T, Jin R, et al. MicroRNA-301a promotes migration and invasion by targeting TGFBR2 in human colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 113-115.
- [20] Pino MS, Kikuchi H, Zeng M, et al. Epithelial to mesenchymal transition is impaired in colon cancer cells with microsatellite instability [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1406-1417.
- [21] de Miranda NF, van Dinther M, van den Akker BE, et al. Transforming growth factor beta signaling in colorectal cancer cells with microsatellite instability despite biallelic mutations in TGFBR2 [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1427-1437.
- [22] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes [J]. *Nature*, 2012, 491(7424): 399-405.
- [23] Song K, Wu J, Jiang C. Dysregulation of signaling pathways and putative biomarkers in liver cancer stem cells (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 3-12.
- [24] Jung CJ, Iyengar S, Blahnik KR, et al. Human ESC self-renewal promoting microRNAs induce epithelial-mesenchymal transition in hepatocytes by controlling (下转第 3299 页)

示,民营医院医生 2011 年人均收入为 28 452 元,公立医院医生为 49 725 元<sup>[6]</sup>。(3)医院不愿或不能为医生提供高质量的培训。

工龄 10 年以上的医生对医院满意度高,这是由于长时间在民营医院工作使其已适应其管理运作模式,而短工龄医生工作任务重,晋升压力大,安全感弱。高级职称调查对象对薪酬和医疗设备满意度较中、低级职称调查对象高,这可能是:(1)医院在医疗设备、薪酬等方面对高职称者倾斜;(2)多数民营医院业绩不佳且实行合同制,中、低职称医生收入少且不稳定,工资难以满足重庆的消费水平,生活压力大<sup>[7]</sup>。

针对上述讨论,建议民营医院进行如下调整:(1)明确定位,着重发展先进专科医院;参考现代企业管理制度<sup>[8]</sup>,聘请专业管理人员;团结、尊重医生,实现个人发展目标与医院发展目标的统一,提高医生安全感。(2)为医生提供符合自身发展的培训。与三甲级公立医院协商制订合理的利润分配方案,两种性质医院共同培养人才,推进多点执业政策的实施<sup>[3]</sup>。(3)医院引进民间资本增加资金积累,引进先进医疗设备<sup>[8]</sup>。(4)合理制定薪酬奖金评定政策,实行差别化工资<sup>[5]</sup>,提高医生福利<sup>[4]</sup>。

参考文献

[1] 章包炎,陈松涛,李厚坤,等. 民营医院发展研究[J]. 卫生

经济研究,2002(7):5-7.  
[2] 农工党重庆市委. 重庆民营医疗机构发展存在的主要问题及对策建议[J]. 新重庆,2014(1):37-39.  
[3] 吴敏,刘岩,李晓冰. 推动公立医院医生到民营医院多点执业的对策分析[J]. 中国医院,2013,17(8):24-25.  
[4] 陈城,吴均林,周颖华. 民营医院员工对医院人力资源管理满意度的研究[J]. 中国医院,2011,15(3):68-70.  
[5] 唐镠,刘毅,周艳阳. 医务人员工作满意度调查[J]. 中国卫生事业管理,2002,19(2):108-110.  
[6] 陈绍福,王培舟. 民营医院蓝皮书:中国民营医院发展报告[M]. 北京:社会科学文献出版社,2013.  
[7] 叶桂花,郝志梅,曹志辉. 江苏省某民营三甲医院医生工作满意度调查[J]. 产业与科技论坛,2014,13(14):125-126.  
[8] 郝丽君,董魁,刘洋,等. 山西省民营医院调查研究[J]. 中国卫生事业管理,2013,30(5):347-349.

(收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-07-11)

(上接第 3295 页)

the PTEN and TGFβ tumor suppressor signaling pathways[J]. Mol Cancer Res,2012,10(7):979-991.  
[25] 陈双江,王铮,姚英民,等. miRNA-106a 在肝癌中的表达及其作用[J]. 陕西医学杂志,2014,43(2):139-142.  
[26] Xu D,He XX,Chang Y,et al. Downregulation of MiR-93 expression reduces cell proliferation and clonogenicity of HepG2 cells[J]. Hepatogastroenterology,2013,59(120):2367-2373.  
[27] Casper M,Weber SN,Kloor M,et al. Hepatocellular carcinoma as extracolonic manifestation of Lynch syndrome indicates SEC63 as potential target gene in hepatocarcinogenesis[J]. Scand J Gastroenterol,2013,48(3):344-351.  
[28] Mamiya T,Yamazaki K,Masugi Y,et al. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis[J]. Lab Invest,2010,90(9):1339-1345.  
[29] Ramalingam R,Larmonier CB,Thurston RD,et al. Dendritic cell-specific disruption of TGF-β receptor II leads to altered regulatory T cell phenotype and spontaneous multiorgan autoimmunity[J]. J Immunol,2012,189(8):3878-3893.

[30] Tu E,Chia PZ,Chen W. TGFbeta in T cell biology and tumor immunity: angel or devil? [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2014,25(4):423-435.  
[31] Novitskiy SV,Pickup MW,Chytil A,et al. Deletion of TGF-β signaling in myeloid cells enhances their anti-tumorigenic properties[J]. J Leukoc Biol,2012,92(3):641-651.  
[32] Van Der Jeught K,Joe PT,Bialkowski L,et al. Intratumoral administration of mRNA encoding a fusokine consisting of IFN-β and the ectodomain of the TGF-β receptor II potentiates antitumor immunity[J]. Oncotarget,2014,5(20):10100-10113.  
[33] Penafuerte C,Bautista-Lopez N,Bouchentouf M,et al. Novel TGF-beta antagonist inhibits tumor growth and angiogenesis by inducing IL-2 receptor-driven STAT1 activation[J]. J Immunol,2011,186(12):6933-6944.  
[34] Kosaka A,Ohkuri T,Ikeura M,et al. Transgene-derived overexpression of miR-17-92 in CD8<sup>+</sup> T-cells confers enhanced cytotoxic activity[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,458(3):549-554.

(收稿日期:2016-04-10 修回日期:2016-06-05)

2016 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿! 请您直接登陆网站 <http://cqyzzz.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-61965157。  
来稿须将审稿费 100 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。  
感谢您对本刊工作的支持!