

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.001

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191021.1522.015.html>(2019-10-22)子宫腺肌病 EMI 微环境变化与 TGF $\beta$ 1 的相关性研究\*陶娅玲<sup>1</sup>, 王欢<sup>2</sup>, 陈思宇<sup>2</sup>, 杜威<sup>2</sup>, 付先芸<sup>2 $\Delta$</sup> 

(1. 三峡大学人民医院妇产科, 湖北宜昌 443000; 2. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443000)

**[摘要]** **目的** 从子宫腺肌病(AM)内膜肌层界面(EMI)微环境变化与转化生长因子  $\beta$ 1(TGF $\beta$ 1)的相关性探索其发生上皮细胞间质转化的可能机制。**方法** 选择 2017 年 3 月至 2018 年 3 月在三峡大学人民医院行子宫切除的 AM 患者 52 例为 AM 组, 收集增生期子宫肌层交界处内膜组织; 另选取 48 例子宫肌瘤患者的增生期非瘤区内膜作为对照组。Western blot 检测雌激素核受体(GPER1)、雌激素膜受体(ER $\alpha$ )及炎症微环境因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及 TGF- $\beta$ 1 表达水平, 并分析各因子间的相关性。**结果** AM 组 TGF- $\beta$ 1、IL-1 $\beta$  表达水平显著高于对照组( $P=0.045, 0.032$ ), TNF- $\alpha$  表达水平 AM 组与对照组间差异无统计学意义( $P=0.227$ )。AM 组 GPER1 表达水平高于对照组, 但差异无统计学意义( $P=0.510$ ); AM 组 ER $\alpha$  表达水平显著低于对照组( $P=0.006$ ); AM 组 GPER1/ER $\alpha$  显著高于对照组( $P=0.004$ )。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  与 TGF- $\beta$ 1 表达水平显著相关( $P=0.015, 0.004$ ); TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  表达水平显著相关( $P<0.01$ )。GPER1 与 TGF- $\beta$ 1 表达水平显著相关( $P=0.015$ )。ER $\alpha$  与 TGF- $\beta$ 1 表达水平无明显相关性( $P=0.195$ )。**结论** AM 在 EMI 存在的促炎因子和内分泌紊乱, 各信号通路的交互作用共同形成了上皮细胞间质转化的微环境。

**[关键词]** 子宫腺肌病; 受体, 雌激素; 上皮间质转化; 促炎微环境**[中图分类号]** R711.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0517-05Study on correlation between TGF- $\beta$ 1 and EMI  
microenvironment in adenomyosis\*TAO Yaling<sup>1</sup>, WANG Huan<sup>2</sup>, CHEN Siyu<sup>2</sup>, DU Wei<sup>2</sup>, FU Xianyun<sup>2 $\Delta$</sup> 

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, People's Hospital of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 2. Medical School of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the possible mechanism of epithelial mesenchymal transformation of adenomyosis from the correlation between endometrial-myometrial interface (EMI) microenvironment changes of adenomyosis and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) expression. **Methods** 52 cases of adenomyosis patients undergoing hysterectomy in the People's Hospital of Three Gorges University from March 2017 to March 2018 were selected as the AM group to collect endometrial tissue and abnormal endometrial tissue at the junction of myometrium in the proliferative stage. In addition, 48 cases of uterine fibroids were selected as the control group. Western blot method was used to detect the expression levels of Gprotein-coupled estrogen receptor-1 (GPER1), estrogen receptor (ER $\alpha$ ), and inflammatory microenvironmental factors TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and TGF- $\beta$ 1, in order to analyze the correlation among the factors. **Results** The expression levels of TGF- $\beta$ 1 and IL-1 $\beta$  in the AM group were significantly higher than those in the control group ( $P=0.045, 0.032$ ), and TNF- $\alpha$  was not significantly different from the control group ( $P=0.227$ ). The expression of GPER1 in the AM group was slightly higher than that in the control group, but there was no significant difference ( $P=0.510$ ). The expression of ER- $\alpha$  in the AM group was significantly lower than that in the control group ( $P=0.006$ ). GPER1/ER was significantly higher in the AM group than in the control group ( $P=0.004$ ). The expression of IL-1 $\beta$  was significantly correlated with TGF- $\beta$ 1 ( $P=0.015$ ). TNF- $\alpha$  was significantly correlated with TGF- $\beta$ 1 expression ( $P=0.004$ ). TNF- $\alpha$  was significantly correlated with IL-1 $\beta$  expression ( $P<0.01$ ). GPER1

\* 基金项目: 湖北省卫生厅一般科研项目(鄂卫生计生通[2017]20号); 湖北省宜昌市医疗卫生科研项目(A18-301-33); 三峡大学人才科研启动基金项目(KJ2013B051)。 作者简介: 陶娅玲(1970-), 副主任医师, 硕士, 主要从事子宫腺肌病的基础及临床研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail: dinnar1@163.com。

was significantly correlated with TGF- $\beta$ 1 ( $P=0.015$ ). ER $\alpha$  expression was not significantly correlated with TGF- $\beta$ 1 ( $P=0.195$ ). **Conclusion** The pro-inflammatory factors and endocrine disorders existed at the myometrium interface of AM, and the interaction of various signaling pathways together formed the microenvironment of epithelial mesenchymal transformation.

**[Key words]** adenomyosis; receptors, estrogen; epithelial-mesenchymal transition; proinflammatory microenvironment

在年龄大于 40 岁的女性中,子宫腺肌病(adenomyosis, AM)的患病率高达 24.4%, AM 患者常常伴随有月经过多(50%)、痛经(30%)和子宫出血(20%)<sup>[1]</sup>,严重影响女性生活质量。尽管 AM 是一种良性疾病,但它具有与肿瘤相似的侵袭和转移能力。上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)已经被证实通过促进侵袭和纤维发生参与了子宫内膜异位的发展<sup>[2]</sup>。作为一种雌激素依赖性的慢性炎症性疾病, AM 为非单一致病因素作用的结果,子宫内膜肌层界面(endometrial-myometrial interface, EMI)处于极其复杂的微环境中,内分泌紊乱、促炎因子异常表达及其相互作用共同促成了 EMT 的发生、发展。目前的单一靶点治疗[如芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素对抗剂、抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、选择性雌激素受体调节剂、选择性黄体酮受体调制器等]在耐受性和安全性上尚存在一定的问题<sup>[3]</sup>。本课题以 EMI 处雌激素受体、促炎因子及 EMT 标志物转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 的表达变化为靶点,探讨 AM 局部微环境的相互影响机制,以期 AM 的临床治疗提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2017 年 3 月至 2018 年 3 月在三峡大学人民医院行子宫切除的增生期 AM 患者 52 例。纳入标准:术前彩超检查,术后经病理科确诊 AM。排除标准:恶性肿瘤及其他子宫疾病患者;3 个月内接受激素类药物治疗者。收集患者的子宫 EMI 处内膜组织。并选取同期 48 例子宫肌瘤患者的非瘤区 EMI 处内膜作为对照。AM 患者和对照组的年龄为 40~49 岁,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。该实验符合人体试验伦理学标准,并得到三峡大学人民医院伦理委员会的批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 Western blot 检测

Western blot 检测雌激素膜受体(ER $\alpha$ )、雌激素核受体(GPER1)、TGF- $\beta$ 1、炎症相关因子[白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ]表达水平。TGF- $\beta$ 1 试剂购于英国 Abcam 公司,批号 ab92486; IL-1 $\beta$  试剂购于中国武汉 Abclonal 公司,批号 A11369; TNF- $\alpha$  试剂购于中国武汉 Abclonal 公司,批号 A0277; GPER1 试剂购于英国 Abcam 公司,批号 ab39742; ER $\alpha$  试剂购于中国武汉

Servicebio 公司,批号 GB11205。

#### 1.2.2 组织总蛋白提取

组织块用冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2~3 次,加入试剂冰上匀浆。将匀浆液转移至 1.5 mL 离心管中,振荡。冰浴 30 min,同时用移液器反复吹打,确保细胞完全裂解。12 000 g 离心 10 min,收集上清液。蛋白浓度测定:二辛可宁酸(BCA)法测蛋白浓度。

#### 1.2.3 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE 电泳)

清洗玻璃板,配制分离胶,加入四甲基乙二胺(TEMED)后立即摇匀,灌胶。将样品加入电泳液,电泳。浓缩胶电压 75 V,分离胶用 120 V。(1)转膜:300 mA 恒流转膜 0.5 h,将转好的膜于室温下脱色摇床上用 5% 的脱脂牛奶(0.5% TBST 配),封闭 1 h。稀释一抗(TBST 溶解的 5% 脱脂牛奶,磷酸化蛋白使用 TBST 溶解的 5% 牛血清清蛋白),4 °C 孵育过夜。用 TBST 在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min。将二抗用 TBST 稀释 3 000 倍,室温下孵育 30 min 后,用 TBST 在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min。(2)将 PVDF 膜的蛋白面朝上与 ECLA 和 ECLB 混合液充分接触 1~2 min 后,曝光,显影、定影。(3)将胶片进行扫描存档,PhotoShop 整理去色,Alpha 软件处理系统分析目标带的吸光度(A)值。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,定量指标用单因素方差分析,组间比较用 LSD、S-N-K 分析和 Tamhane's  $T_2$  检验,因子间相关性采用 Person 相关系数方法进行了分析。

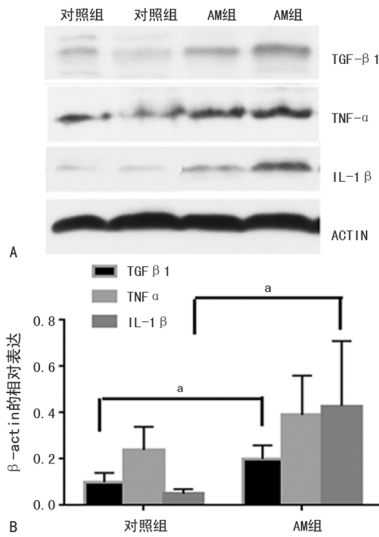
## 2 结果

### 2.1 Western blot 检测各组 TGF- $\beta$ 1 及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达水平变化

AM 组 TGF- $\beta$ 1、IL-1 $\beta$  表达水平显著高于对照组( $P=0.045$ 、 $0.032$ ); AM 组与对照组 TNF- $\alpha$  表达水平差异无统计学意义( $P=0.227$ ),见表 1、图 1。

### 2.2 Western blot 检测 GPER1 及 ER $\alpha$ 表达水平变化

AM 组 GPER1 表达水平略高于对照组,但差异无统计学意义( $P=0.510$ ); AM 组 ER $\alpha$  表达水平显著低于对照组( $P=0.006$ ); AM 组 GPER1/ER $\alpha$  显著高于对照组( $P=0.004$ )。见表 2、图 2。



A: Western blot 蛋白条带; B: 两组 TNF-α、IL-1β 灰度值与 β-actin 灰度值的比值柱状图; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

图 1 两组 TGF-β1 及 TNF-α、IL-1β 表达水平比较

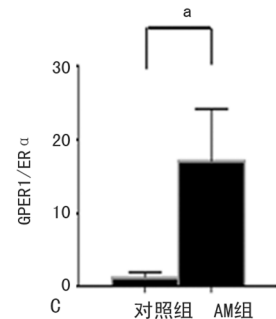
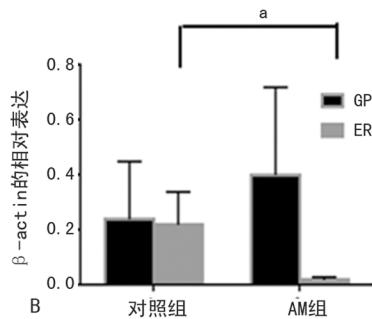
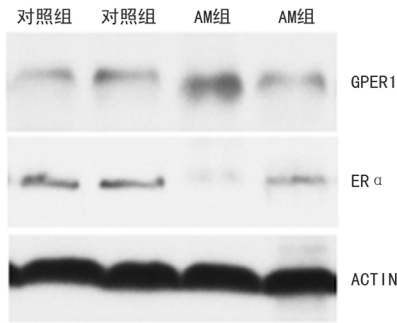
表 1 不同组别 TGF-β1、IL-1β、TNF-α 表达变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TGF-β1	TNF-α	IL-1β
对照组	0.10 ± 0.04	0.24 ± 0.10	0.05 ± 0.02
AM 组	0.20 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.17	0.43 ± 0.28 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 各因子间的相关性分析

IL-1β 与 TGF-β1 表达水平呈显著正相关, Person 相关系数为 0.773 ( $P = 0.015$ ); TNF-α 与 TGF-β1 表达水平呈显著正相关, Person 相关系数为 0.841 ( $P = 0.004$ ); TNF-α 与 IL-1β 表达水平呈显著正相关, Person 相关系数 0.956 ( $P < 0.01$ )。ERα 与 TGF-β1 表达水平无明显相关性, 相关系数为 -0.447 ( $P = 0.195$ ); GPER1 与 TGF-β1 表达水平呈正相关, 相关系数为 0.732 ( $P = 0.015$ )。相关性散点图见图 3、4。



A: Western blot 蛋白条带; B: 两组 GPER1 及 ERα 灰度值与 β-actin 灰度值的比值柱状图; C: 两组 GPER1/ERα 的比值柱状图; <sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

图 2 两组 TGF-β1 及 TNF-α、IL-1β 表达水平比较

表 2 不同组别 GPER1 及 ERα 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GPER1	ERα	GPER1/ERα
对照组	0.24 ± 0.21	0.22 ± 0.12	1.21 ± 0.74
AM 组	0.40 ± 0.32	0.02 ± 0.01 <sup>a</sup>	17.04 ± 7.17 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 3 讨论

#### 3.1 EMI 的 EMT 是子宫腺肌病发生发展的先决条件

AM 是一种良性的妇科疾病,其特点是恶性的侵袭和转移。尽管已有研究者提出了各种致病理论,但子宫内膜异位的起源仍不清楚。EMT 是上皮细胞失去细胞骨架和细胞间接触的极化组织,获得间叶细胞的高能动性。EMT 在肿瘤中赋予细胞迁移、浸润的能力。而 AM 的内膜细胞的侵入过程与这一过程非常相似。因此,EMT 变化被认为是最初建立子宫内膜病变的先决条件。在 AM 病变中发现了 EMT 标记的典型异常表达<sup>[4]</sup>。不同的途径可激活子宫内膜异位的不同类型 EMT 过程。这些途径包括许多细胞因子,如 TGF-β1 等,最终导致细胞增殖和迁移<sup>[5]</sup>。

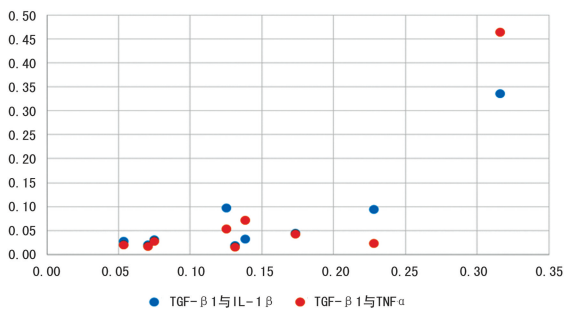


图 3 促炎因子与 TGF-β1 相关性点状图

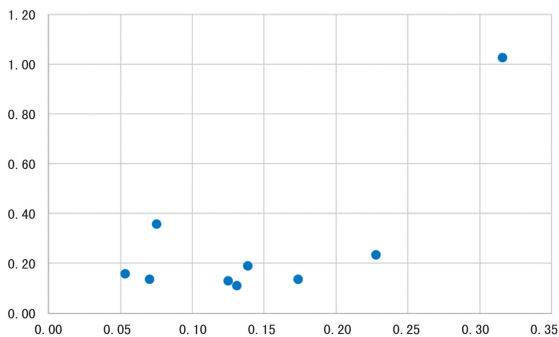


图 4 GPER1 与 TGF-β1 相关性点状图

TGF $\beta$ /smad 信号通路激活被认为是 EMT 发展的重要驱动力,通过纤维化最终导致 AM 的发生<sup>[6]</sup>。本试验结果表明,AM 组子宫肌层交界处的 TGF- $\beta$ 1 的表达水平较对照组显著增高,证实 AM 的 EMI 确实存在激活 EMT 发生的必要的分子机制。

### 3.2 局部微环境对 EMT 的影响

#### 3.2.1 内分泌微环境对 EMT 的影响

雌激素信号通路通过雌激素受体产生效应。雌激素受体包括两大类:(1)经典的核受体,包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ,它们位于细胞核内,介导雌激素的基因型效应,即通过调节特异性靶基因的转录而发挥“基因型”调节效应;(2)膜性受体,包括经典核受体的膜性成分及属于 G 蛋白偶联受体家族的 GPER1(GPR30)、Gaq-ER 和 ER-X,它们介导快速的非基因型效应,通过第二信使系统发挥间接的转录调控功能。AM 的 AMI 存在特殊的内分泌微环境。有研究认为 AM 患者基底层子宫内膜中 ER 和 PR 表达水平明显较低<sup>[7]</sup>;还有研究证实 AM 的 EMI 处 GPER1 表达水平无论在增生期或分泌期均显著高于对照组<sup>[8]</sup>。本研究发现,AM 标本中 EMI ER $\alpha$  的表达水平显著低于对照组,AM 组 GPER1/ER $\alpha$  显著高于对照组,与现有研究结果一致。

雌激素效应与 EMT 之间存在交互作用。TGF- $\beta$  处理可以通过雌激素受体途径触发骨源性肉瘤细胞的 EMT<sup>[9]</sup>;雌激素受体通过抑制 miR-206 促进 TGF- $\beta$ 1 的转录和自分泌,导致乳腺癌细胞的 EMT<sup>[10]</sup>。雌激素信号被认为在子宫内膜相关肿瘤 EMT 的发生和发展中尤为重要。有研究证实,雌激素相关受体可以直接与 TGF- $\beta$ 1 的启动子绑定,增加它的转录,同时还参与了 TGF- $\beta$ 1 的积极自我反馈回路,从而触发子宫内膜癌细胞的迁移和入侵<sup>[11]</sup>。对子宫平滑肌瘤细胞研究发现,雌激素信号通路与 TGF- $\beta$  信号通路存在交叉对话<sup>[12]</sup>。本试验结果表明,与子宫肌瘤不同的是,在 AM 中,TGF- $\beta$ 1 表达水平与 ER $\alpha$  无明显相关性,而与 GPER1 表达水平呈显著正相关。可推测,AM 的 EMT 过程与传统雌激素核受体无关,雌激素膜受体的异常表达可能与 EMT 存在交互对话。

#### 3.2.2 炎症微环境对 TGF- $\beta$ 1 的影响

AM 是有类似于肿瘤的恶性的侵袭和转移,而炎症微环境对肿瘤的高转移性尤为关键。肿瘤细胞联合巨噬细胞释放大量促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6),在慢性炎症的刺激下激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 和 STAT3 信号通路,增强其黏附、运动能力。M1 巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  经研究证实可促进肿瘤的转移<sup>[13]</sup>;在鼠基因敲除 IL-1 $\beta$  后消除了黑色素瘤、乳腺肿瘤及前列腺肿瘤的转移。对 AM 的研究认为,其存在局部的炎症微环境<sup>[14]</sup>。本试验证实,在 AM 的 EMI 中 IL-1 $\beta$  表达水平显著增高,这与现有的研究结论一致<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种主要的促炎细胞因子,有助于肿瘤微环

境中的恶性肿瘤恶化。本试验中 TNF- $\alpha$  表达水平在 AM 组中有增高,但与对照组比较差异无统计学意义。考虑该结果的产生可能与将子宫肌瘤患者设为对照有一定的关系。

大量对肿瘤细胞的研究均证实,炎症与 EMT 之间存在交互对话。TNF- $\alpha$  可以在结肠直肠癌<sup>[16]</sup>、食道腺癌<sup>[17]</sup>、肾细胞癌<sup>[18]</sup>、乳腺癌<sup>[19]</sup> 等肿瘤中促发 EMT。使用 TNF- $\alpha$  阻断抗体的研究表明,TNF- $\alpha$  是支持诱导 EMT 来推动癌细胞迁移和入侵的必要条件<sup>[20]</sup>。TNF- $\alpha$  通过触发 NF- $\kappa$ B 的核转位和 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化,导致 EMT 的发生<sup>[21]</sup>。间质干细胞与 TNF- $\alpha$  的共同刺激可激发 TGF- $\beta$ 1<sup>[22]</sup>。有研究显示,由人类子宫内膜基质细胞-单核细胞联合培养产生的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  与 TGF- $\beta$ 1 可通过 P38/ERK1/2 信号通路产生协同作用<sup>[23]</sup>。本研究结果表明,在 AM 中,炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  与 TGF- $\beta$ 1 表达呈显著正相关,因此,促炎微环境与 EMT 的发生、发展密切相关。

综上所述,AM 在子宫内膜肌层界面存在的促炎因子和内分泌紊乱,共同促成了 EMT 的微环境,各信号通路的交互作用,导致了 AM 高侵蚀能力的发生。

### 参考文献

- [1] PUENTE J M, FABRIS A, PATEL J, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 60.
- [2] HARADA T, KHINE Y M, KAPONIS A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2016, 71(9): 557-568.
- [3] CAI X J, SHEN M H, LIU X S, et al. Reduced expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e and its possible involvement in the Epithelial-Mesenchymal transition in endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(1): 102-109.
- [4] SUARDIKA A, ASTAWA PEMAYUN T G. New insights on the pathogenesis of endometriosis and novel non-surgical therapies [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2018, 19(3): 158-164.
- [5] ZHOU W J, PENG Z, ZHANG C, et al. ILK-induced epithelial-mesenchymal transition promotes the invasive phenotype in adenomyosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 950-956.
- [6] YANG Y M, YANG W X. Epithelial-to-mesen-

- chymal transition in the development of endometriosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41679-41689.
- [7] SHEN M H, LIU X S, ZHANG H Q, et al. Transforming growth factor beta 1 signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(2): 355-369.
- [8] KHAN K N, FUJISHITA A, KITAJIMA M A, et al. Biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without adenomyosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 49-55.
- [9] LI J J, DUAN H, WANG S, et al. Expression pattern of G-Protein-Coupled estrogen receptor in myometrium of uteri with and without adenomyosis[J]. *Biomed Res Int*, 2017: 5974693.
- [10] CHEN Y T, ZHANG K S, LI Y, et al. Estrogen-related receptor  $\alpha$  participates transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) induced epithelial-mesenchymal transition of osteosarcoma cells[J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11(4): 338-346.
- [11] YIN K, YIN W J, WANG Y H, et al. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- $\beta$  signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24537-24548.
- [12] HUANG X M, WANG X E, SHANG J, et al. Estrogen related receptor  $\alpha$  triggers the migration and invasion of endometrial cancer cells via up regulation of TGF $\beta$ 1[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(6): 538-547.
- [13] SHEN Y, LU Q, ZHANG P L, et al. The effect of TGF- $\beta$  signaling on regulating proliferation of uterine leiomyoma cell via ER  $\alpha$  signaling activated by bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(2): S276-281.
- [14] DE MARCO P, LAPPANO R, DE FRANCESCO E M, et al. GPER signalling in both cancer-associated fibroblasts and breast cancer cells mediates a feedforward IL-1 $\beta$ /IL1R1 response[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24354.
- [15] JIANG J F, XIAO S S, XUE M. Decreased expression of interleukin-37 in the ectopic and eutopic endometria of patients with adenomyosis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(1): 83-86.
- [16] CARRARELLI P, YEN C F, FUNGHI L, et al. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(3): 369-375.
- [17] SHEN Z T, ZHOU R, LIU C, et al. MicroRNA-105 is involved in TNF- $\alpha$ -related tumor microenvironment enhanced colorectal cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3213.
- [18] CHEMNITZER O, GOETZEL K, MAURER L, et al. Response to TNF- $\alpha$  is increasing along with the progression in Barrett's esophagus[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12): 3391-3401.
- [19] SUN K H, SUN G H, WU Y C, et al. TNF- $\alpha$  augments CXCR2 and CXCR3 to promote progression of renal cell carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(11): 2020-2028.
- [20] TRIVANOVIC D, JAUKOVIC A, KRSTIC J A, et al. Inflammatory cytokines prime adipose tissue mesenchymal stem cells to enhance malignancy of MCF-7 breast cancer cells via transforming growth factor- $\beta$  1[J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(3): 190-200.
- [21] LI X M, WANG J R, SHEN T, et al. Nur77 deficiency in mice accelerates tumor invasion and metastasis by facilitating TNF  $\alpha$  secretion and lowering CSF-1R expression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e171347.
- [22] SONG J, FENG L, ZHONG R L, et al. Icariside II inhibits the EMT of NSCLC cells in inflammatory microenvironment via down-regulation of Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 36-48.
- [23] ZHOU H S, SU X F, FU X L, et al. Mesenchymal stem cells promote pancreatic adenocarcinoma cells invasion by transforming growth factor- $\beta$  1 induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41294-41305.