

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220725.1625.020.html\(2022-07-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220725.1625.020.html(2022-07-26))

## 转化生长因子 $\beta$ 诱导蛋白在肿瘤发生发展中的作用 及其临床应用进展\*

郭毅综述,徐银海<sup>△</sup>审校

(徐州医科大学附属医院检验科,江苏徐州 221006)

**[摘要]** 转化生长因子  $\beta$  诱导蛋白(TGFBIp)是一种细胞外基质蛋白,其在肿瘤的发生发展中表现出不同作用。在肿瘤发生过程中 TGFBIp 呈现抑制的特性。在肿瘤增殖和转移过程中,TGFBIp 根据肿瘤的种类不同表现为促进或抑制的双重特性。TGFBIp 在不同肿瘤组织中表达存在差异。TGFBIp 高表达增加肿瘤对传统化疗药物的敏感性,但在免疫治疗中 TGFBIp 的表达与患者耐药相关。组织或血清中 TGFBIp 表达差异可用于肿瘤患者的辅助诊断、复发检测和预后评估。

**[关键词]** 转化生长因子  $\beta$  诱导蛋白;肿瘤;增殖;转移;诊断;预后

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)21-3738-05

## Role of transforming growth factor $\beta$ induced protein in occurrence and development of tumor and its clinical application progress\*

GUO Yi, XU Yin Hai<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuchou, Jiangsu 221006, China)

**[Abstract]** Transforming growth factor beta-induced protein (TGFBIp) is an extracellular matrix protein, which displays the different effects in the occurrence and development of tumor. TGFBIp has an inhibitory property during tumorigenesis, it presents dual properties of promoting or inhibiting according to the type of tumor. The expression of TGFBIp is different in different tumor tissues. High expression of TGFBIp enhances the sensitivity of tumor to traditional chemotherapeutic drugs, but the TGFBIp expression is correlated with the patient's drug resistance in the immunotherapy. The TGFBIp expression difference in tissue and serum can be used to the assisted diagnosis, recurrence examination and prognosis assessment of the patients with tumor.

**[Key words]** transforming growth factor beta-induced protein; neoplasm; proliferation; metastasis; diagnosis; prognosis

转化生长因子  $\beta$  诱导基因(transforming growth factor beta induced, TGFBI)是最早通过差别杂交技术从 TGF- $\beta$  处理的肺腺癌细胞株 A549 中筛选出来<sup>[1]</sup>。TGFBI 基因定位于人类 5 号染色体长臂 3 区 1 带,由 17 个长度相似的外显子组成,总跨度约为 34 kb<sup>[2]</sup>。TGFBI 基因编码的蛋白名为转化生长因子  $\beta$  诱导蛋白(transforming growth factor beta induced protein, TGFBIp),由 683 个氨基酸组成,相对分子量为  $68 \times 10^3$ <sup>[3]</sup>。结构上 TGFBIp 包含 1 个分泌信号

肽,1 个半胱氨酸富集结构域(EMI),4 个与果蝇成束蛋白-1 高度同源的连续重复序列(FAS1)。FAS1 中又包含 4 个整合素结合模体[Arg-Gly-Asp(RGD), YH18, EPDIM 和 NKDIL]。RGD 模体可与整合素  $\alpha 1 \beta 1$  和整合素  $\alpha v \beta 3$  结合<sup>[4-5]</sup>, NKDIL 模体和 EPDIM 模体通过  $\beta$ -转角结构与整合素  $\alpha 3 \beta 1$  相互作用<sup>[6]</sup>, YH18 模体则是整合素  $\alpha v \beta 5$  的配体<sup>[7]</sup>。另外, TGFBIp 还可与许多细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白结合,如胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白

\* 基金项目:江苏省科学技术厅基础研究计划(自然科学基金)青年基金项目(BK20201013);江苏省徐州市科学技术局重点研发计划(社会发展)(KC20158)。作者简介:郭毅(1989-),住院医师,博士,主要从事卵巢肿瘤微环境研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 962077959@qq.com。

和蛋白聚糖等<sup>[8]</sup>。因此,功能上 TGFBIp 主要表现为介导细胞与细胞的连接,以及参与细胞与 ECM 的黏附。近年来,TGFBIp 表现出的促进或抑制肿瘤发生发展的双重特性得到研究人员的关注。为此,本文回顾性分析相关文献,对 TGFBIp 在常见恶性肿瘤中的作用作一综述,以期对肿瘤患者的辅助诊断、治疗和预后提供思路和依据。

## 1 TGFBIp 在肿瘤发生中的作用

有研究人员发现多种肿瘤组织内 TGFBI 基因启动子发生甲基化,表现为 TGFBIp 表达下调,因此他们认为 TGFBIp 在肿瘤发生中具有抑制作用<sup>[9]</sup>。石棉能够使永生化的支气管上皮细胞发生恶性转化,表现出抗血清诱导终末分化、锚定非依赖性生长和在裸鼠体内成瘤等致瘤特性<sup>[10]</sup>。在这种致瘤性支气管上皮细胞中 TGFBIp 的表达显著下降,而将这种致瘤性上皮细胞同正常上皮细胞融合恢复 TGFBIp 表达后,上述致瘤特性消失<sup>[11]</sup>。中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary,CHO)细胞是正常仓鼠卵巢成纤维细胞在传代过程中自发转化形成的永生化的细胞,其本身具有致瘤性,而过表达 TGFBIp 能够显著抑制 CHO 细胞在裸鼠体内的成瘤能力<sup>[12]</sup>。敲降 TGFBIp 的表达后,正常间皮细胞也表现出锚定非依赖性生长的致瘤特性,这可能与胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路再激活相关<sup>[13]</sup>。

## 2 TGFBIp 在肿瘤发展中的作用

### 2.1 TGFBIp 在肿瘤增殖中的作用

TGFBIp 在一些肿瘤中表现出抑制增殖的作用。LI 等<sup>[14]</sup>在乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 和间皮瘤细胞株 NCI-H28 中过表达 TGFBIp 后,通过体外实验发现 2 种肿瘤细胞的生长速度显著减缓,群体倍增时间显著延长。BECKER 等<sup>[15]</sup>则通过体内实验证实了过表达 TGFBIp 的神经母细胞瘤细胞在裸鼠体内成瘤体积显著减少。ZAMILPA 等<sup>[16]</sup>认为,TGFBIp 可通过羧基端的 RGD 模体和 EPDIM 模体分别促进骨肉瘤细胞的凋亡。

而 TGFBIp 在另一些肿瘤中则表现出促进增殖的作用。WANG 等<sup>[17]</sup>使用 CRISPR/Cas9 技术敲除 HSC-3 口腔鳞癌细胞株中 TGFBI 基因,制备成低表达 TGFBIp 的 HSC-3KO 细胞株,结果发现同 HSC-3 细胞相比,HSC-3KO 细胞生长速度显著降低,而使用培养 HSC-3 细胞的培养基处理 HSC-3KO 细胞后,其生长速度又呈现恢复的趋势。GUO 等<sup>[18]</sup>使用 shRNA 技术敲低 U87 和 U251 神经胶质瘤细胞株中 TGFBI 基因的表达,同对照组相比,TGFBIp 表达敲

低的细胞株生长速度显著降低,克隆形成显著减少,且 PI3K/AKT/mTOR 通路被抑制。CHIAVARINA 等<sup>[19]</sup>则发现 TGFBIp 表达被抑制的结肠癌细胞在裸鼠体内形成肿瘤的体积和质量显著降低,并证实了 TGFBIp 的促进肿瘤增殖的效应与其促进血管生成相关。

### 2.2 TGFBIp 在肿瘤转移中的作用

肿瘤的转移是一个动态的过程,包括肿瘤细胞离开原发灶,侵入和穿出脉管系统,以及定植远端器官等多个步骤。在原发灶中,TGFBIp 可以增强肿瘤细胞的侵袭能力<sup>[4,8]</sup>,机制主要为诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)分泌。在 EMT 的过程中,黏附相关蛋白表达下调,运动相关蛋白上调,细胞逐渐失去相互间的紧密连接,移动能力增强。CHEN 等<sup>[20]</sup>发现雄激素受体通路可以通过活化 SPDEF 分子促进 TGFBIp 的表达,诱导前列腺癌细胞发生 EMT,表现为 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调,波形蛋白(Vimentin)表达上调。MMPs 可以降解 ECM,为肿瘤细胞离开原发灶打开通路。MA 等<sup>[21]</sup>证实 TGFBIp 与整合素  $\alpha 5 \beta 1$  结合后可通过钙蛋白酶-2 分子促进胶质瘤细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9,从而增强其侵袭能力。另外,TGFBIp 也可通过其他机制增强肿瘤侵袭能力。例如,TGFBIp 通过黏着蛋白酶(FAK)/AKT/缺氧诱导因子- $\alpha$ (HIF- $\alpha$ )通路增强胰腺癌细胞的糖酵解,使其呈现出更具侵袭能力的表型<sup>[22]</sup>;TGFBIp 还可以通过维持肿瘤微环境中的缺氧状态促进乳腺癌细胞发生转移<sup>[4]</sup>。

肿瘤细胞侵入和穿出脉管系是转移发生的中间环节,TGFBIp 在其中发挥重要作用。MAENG 等<sup>[23]</sup>通过一系列实验证实,TGFBIp 与淋巴管内皮细胞表面整合素  $\alpha v \beta 3$  结合后通过激活 FAK/细胞外信号调节激酶(ERK)通路促进细胞表达趋化因子 CCL21,从而招募表达 CCL21 受体的肿瘤细胞,使其黏附于淋巴管。之后,TGFBIp 还通过磷酸化 Src 分子内吞 E-cadherin,使内皮细胞间连接减少,肿瘤细胞更易进入淋巴循环。MA 等<sup>[24]</sup>则证实 TGFBIp 可通过激活整合素  $\alpha 5 \beta 1$ /Src 通路降低血管内皮细胞中 E-cadherin 的表达,使肿瘤细胞到达转移灶后更易穿出血管。

远端器官捕获肿瘤细胞是转移发生的最后步骤。WEEN 等<sup>[25]</sup>发现将 LP-9 腹膜细胞与 OVCAR-5 卵巢癌细胞共培养后,培养基中纤溶酶的含量显著升高,进一步的质谱分析实验证实纤溶酶可水解腹膜细胞分泌的 TGFBIp,使其成为相对分子量分别为  $65 \times$

$10^3$  和  $60 \times 10^3$  的 2 种形式,而这一过程能够促进卵巢癌细胞对于腹膜细胞的黏附,导致卵巢癌更易出现腹膜转移。

但也有研究认为,TGFBIp 在肿瘤转移过程中起负向调控作用。WEN 等<sup>[26]</sup>通过体外实验发现过表达 TGFBIp 的肺癌细胞株 H522 和乳腺癌细胞株 MCF7 侵袭能力显著下降,MMP-2 和 MMP-9 活性显著降低;体内实验也证实过表达 TGFBIp 的肿瘤细胞在裸鼠体内形成转移灶的数目显著减少。

### 3 TGFBIp 在肿瘤治疗中的作用

对于传统化疗药物,TGFBIp 表现出增强肿瘤细胞对于药物的敏感性。TGFBIp 的表达使肺癌患者对化疗药物有更好的反应<sup>[27]</sup>,而 TGFBI 基因启动子甲基化则会使卵巢癌和乳腺癌等肿瘤患者更易出现耐药<sup>[9,28]</sup>。HUNG 等<sup>[29]</sup>发现 Cul4A 可通过泛素化降解 TGFBIp 增强肺癌细胞对吉西他滨的耐药性。微 RNA-449b(miR-449b)可通过抑制 TGFBIp 表达诱导卵巢癌细胞对铂类药物产生耐药<sup>[30]</sup>。富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白(SPARC)促进间质细胞分泌 TGFBIp,并使其沉积于 ECM 中,而富含 TGFBIp 的 ECM 能够增强卵巢癌细胞对于紫杉醇的敏感性<sup>[31]</sup>。其主要机制为 TGFBIp 能够稳定肿瘤细胞微管蛋白,影响细胞有丝分裂,从而起到协同紫杉醇的作用<sup>[32]</sup>。但在新兴起的免疫治疗中,TGFBIp 表现出相反的作用。NAKAZAWA 等<sup>[33]</sup>发现肺癌组织间质 TGFBIp 表达水平与 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的临床疗效相关;给药后,高表达 TGFBIp 组所有患者出现疾病进展,而低表达 TGFBIp 组患者都处于疾病稳定和缓解状态。

### 4 TGFBIp 在肿瘤患者预后判断中的作用

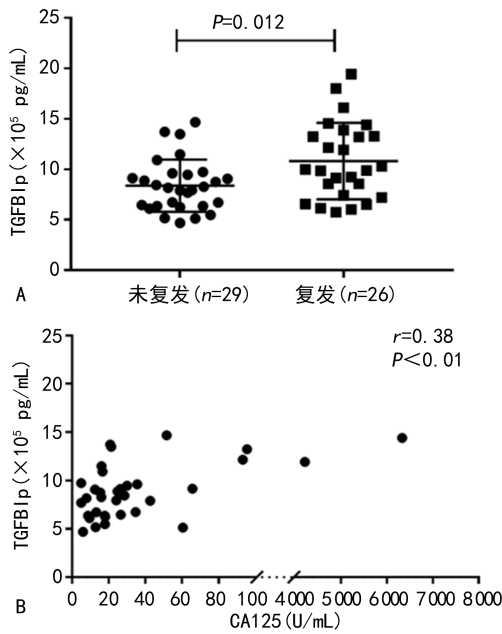
TGFBIp 在不同肿瘤组织中表达存在差异,许多临床研究证实其可作为一种标志物反映患者的预后。在口咽癌组织中,肿瘤细胞细胞质和细胞外间质均可出现高表达 TGFBIp 的情况,其中细胞外间质 TGFBIp 表达水平与患者总体生存率(overall survival rate,OS)和无复发生存率(recurrence free survival,RFS)显著相关<sup>[34]</sup>。OZAWA 等<sup>[35]</sup>发现在食管癌组

组织中 TGFBI 基因表达相较于癌旁正常组织显著升高,这是由食管癌组织间质高表达 TGFBIp 所致,而间质 TGFBIp 表达水平是影响食管癌预后的独立因素,且与血行播散性复发相关。胃癌组织间质 TGFBIp 表达水平与肿瘤浸润深度、淋巴管浸润、血管浸润、腹膜播散和肿瘤分期等临床病理因素显著相关,因此,SUZUKI 等<sup>[36]</sup>认为间质高表达 TGFBIp 预示胃癌患者预后较差。免疫组织化学染色结直肠癌组织标本显示 TGFBIp 可在细胞质和细胞外间质中高表达,且无论是细胞质高表达亦是细胞外间质高表达,结直肠癌患者 OS 均显著下降<sup>[37]</sup>。同样,肾癌组织中细胞内或外高表达 TGFBIp 都与淋巴结转移和远端器官转移显著相关,而细胞质中不表达 TGFBIp 的肾癌患者的 OS 显著升高<sup>[38]</sup>。基于分子亚型分类标准胶质瘤被分为 4 类亚型:前神经元型、经典型、神经元型及间质型。间质型胶质瘤相比于其他类型表现出更大的恶性度,而胶质瘤组织中细胞内高表达 TGFBIp 是间质型胶质瘤的标志物,提示细胞质 TGFBIp 水平影响胶质瘤患者预后<sup>[39]</sup>。但是在肺癌中,低表达 TGFBIp 往往表现为预后不良。SEOK 等<sup>[40]</sup>对 138 例肺癌组织中 TGFBI 基因启动子甲基化状态进行检测,单因素和多因素分析显示 TGFBI 基因启动子甲基化的肺癌患者临床结局不佳。

除了评估患者预后,TGFBIp 在肿瘤辅助诊断和复发监测中也起到一定作用。YANG 等<sup>[41]</sup>发现胰腺导管腺癌患者血清 TGFBIp 水平显著升高,联合 TGFBIp 和 CA19-9 可提高胰腺肿瘤的诊断效能。另外,本课题组通过酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)对 55 例卵巢癌患者的血清 TGFBIp 水平进行了检测。55 例卵巢癌患者均为治疗后进行定期复诊的患者,其中有 29 例未发生复发,26 例发生复发。实验结果显示,相比于未复发的卵巢癌患者,复发的卵巢癌患者血清中 TGFBIp 表达水平显著升高(图 1A,表 1),且所有卵巢患者血清 TGFBIp 水平与血清 CA125 水平呈显著正相关(图 1B)。该结果为后续评价 TGFBIp 作为标志物判断卵巢癌复发奠定了基础。

表 1 未复发与复发卵巢癌患者临床病理资料比较

项目	未复发 ( $n=29$ )	复发 ( $n=26$ )	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	54.76 $\pm$ 13.64	59.19 $\pm$ 10.28	0.13
血清			
TGFBIp[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,pg/mL]	818 729.10(636 139.16,953 662.96)	992 934.01(738 030.50,1343 198.74)	0.01
CA125[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,U/mL]	18.03(12.73,27.62)	474.3(143.30,1589.50)	<0.01
临床分期[ $n(\%)$ ]			0.02
I+II	8(27.6)	1(3.8)	
III+IV	21(72.4)	25(96.2)	



A:复发的卵巢癌患者血清中 TGFBIp 表达显著升高;B:血清 TGFBIp 水平与血清 CA125 水平显著正相关。

图 1 TGFBIp 在卵巢癌患者血清中表达情况

## 5 结 语

TGFBIp 在肿瘤发生过程中主要表现为抑瘤作用。在肿瘤增殖和转移的发展过程中, TGFBIp 根据不同种类的肿瘤呈现促进或抑制的作用。对于传统化疗药物, TGFBIp 表现出增敏的效果,但在免疫治疗中 TGFBIp 高表达与患者耐药相关。组织或血清中 TGFBIp 水平可用于肿瘤患者的辅助诊断、复发检测的预后评估。

## 参考文献

[1] GAMRADT P, DE LA FOUCHARDIÈRE C, HENNINO A. Stromal protein-mediated immune regulation in digestive cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(1):146.

[2] PUTHDEE N, SRISWASDI S, PISITKUN T, et al. The LIN28B/TGF-β/TGFBI feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(5):445-455.

[3] ZHANG Q, ZHANG Y, YAN M, et al. βig-h3 enhances chondrogenesis via promoting mesenchymal condensation in rat Achilles tendon heterotopic ossification model[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):7030-7041.

[4] FICO F, SANTAMARIA-MARTÍNEZ A. TGFB1 modulates tumour hypoxia and promotes breast cancer metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2020,

14(12):3198-3210.

[5] LIU M, IOSEF C, RAO S, et al. Transforming growth factor-induced protein promotes NF-κB-mediated angiogenesis during postnatal lung development[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(3):318-330.

[6] LEE B S, KIM E, CHOI H, et al. Suppressive functions of collismycin C in TGFBIp-mediated septic responses[J]. *J Nat Med*, 2020, 74(2):387-398.

[7] MCNEILL E P, ZEITOUNI S, PAN S, et al. Characterization of a pluripotent stem cell-derived matrix with powerful osteoregenerative capabilities [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3025.

[8] STEITZ A M, STEFFES A, FINKERNAGEL F, et al. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFB1) and tenascin C[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):249.

[9] PALOMERAS S, DIAZ-LAGARES Á, VIÑAS G, et al. Epigenetic silencing of TGFB1 confers resistance to trastuzumab in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):79.

[10] KLEBE S, LEIGH J, HENDERSON D W, et al. Asbestos, smoking and lung cancer: an update [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 17(1):258.

[11] ZHAO Y L, PIAO C Q, HEI T K. Downregulation of Betaig-h3 gene is causally linked to tumorigenic phenotype in asbestos treated immortalized human bronchial epithelial cells[J]. *Oncogene*, 2002, 21(49):7471-7477.

[12] BAYER A, WIJAYA B, RADEMACHER F, et al. Platelet-released growth factors induce genes involved in extracellular matrix formation in human fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*. 2021, 22(19):10536.

[13] WEN G, HONG M, LI B, et al. Transforming growth factor-β-induced protein (TGFB1) suppresses mesothelioma progression through the Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4):1001-1009.

[14] LI B, WEN G, ZHAO Y, et al. The role of TGFB1 in mesothelioma and breast cancer: association with tumor suppression[J]. *BMC Cancer*,



- 2012,12:239.
- [15] BECKER J, ERDLLENBRUCH B, NOSKOVA I, et al. Keratopithelin suppresses the progression of experimental human neuroblastomas [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10):5314-5321.
- [16] ZAMILPA R, RUPAIMOOLE R, PHELIX C F, et al. C-terminal fragment of transforming growth factor beta-induced protein (TGFBIp) is required for apoptosis in human osteosarcoma cells[J]. *Matrix Biol*, 2009, 28(6):347-353.
- [17] WANG B J, CHI K P, SHEN R L, et al. TGFBI promotes tumor growth and is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019, 10(20):4902-4912.
- [18] GUO S K, SHEN M F, YAO H W, et al. Enhanced expression of tgfb1 promotes the proliferation and migration of glioma cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3):1097-1109.
- [19] CHIAVARINA B, COSTANZA B, RONCA R, et al. Metastatic colorectal cancer cells maintain the TGF $\beta$  program and use TGFBI to fuel angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1626-1640.
- [20] CHEN W Y, TSAI Y C, YEH H L, et al. Loss of SPDEF and gain of TGFBI activity after androgen deprivation therapy promote EMT and bone metastasis of prostate cancer[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(492):eaam6826.
- [21] MA J, CUI W, HE S M, et al. Human U87 astrocytoma cell invasion induced by interaction of  $\beta$ ig-h3 with integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 involves calpain-2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37297.
- [22] COSTANZA B, RADEMAKER G, TIAMIUO A, et al. Transforming growth factor beta-induced, an extracellular matrix interacting protein, enhances glycolysis and promotes pancreatic cancer cell migration [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(6):1570-1584.
- [23] MAENG Y S, AGUILAR B, CHOI S I, et al. Inhibition of TGFBIp expression reduces lymphangiogenesis and tumor metastasis[J]. *Oncogene*, 2016, 35(2):196-205.
- [24] MA C, RONG Y, RADILOFF D R, et al. Extracellular matrix protein betaig-h3/TGFBI promotes metastasis of colon cancer by enhancing cell extravasation[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(3):308-321.
- [25] WEEN M P, LOKMAN N A, HOFFMANN P, et al. Transforming growth factor-beta-induced protein secreted by peritoneal cells increases the metastatic potential of ovarian cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(7):1570-1584.
- [26] WEN G, PARTRIDGE M A, LI B, et al. TGFBI expression reduces in vitro and in vivo metastatic potential of lung and breast tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 308(1):23-32.
- [27] WANG Y, WEI Q, CHEN Y, et al. Identification of hub genes associated with sensitivity of 5-fluorouracil based chemotherapy for colorectal cancer by integrated bioinformatics analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:604315.
- [28] WANG N, ZHANG H, YAO Q, et al. TGFBI promoter hypermethylation correlating with paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1):6.
- [29] HUNG M S, CHEN I C, YOU L, et al. Knockdown of Cul4A increases chemosensitivity to gemcitabine through upregulation of TGFBI in lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6):3187-3195.
- [30] BISSEY P A, LAW J H, BRUCE J P, et al. Dysregulation of the MiR-449b target TGFBI alters the TGF $\beta$  pathway to induce cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(5):40.
- [31] TUMBARELLO D A, ANDREWS M R, BRENTON J D. SPARC regulates transforming growth factor beta induced (tgfb1) extracellular matrix deposition and paclitaxel response in ovarian cancer cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162698.
- [32] SHANG X, YUAN B, LI J, et al. TGFBI is involved in the formation of polyploid cancer cells and the response to paclitaxel[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8):693.
- [33] NAKAZAWA N, YOKOBORI T, KAIRA K, et al. High stromal tgfb1 in lung cancer and intratumoral cd8-positive t cells were associated with poor prognosis and therapeutic resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(3):933-942. (下转第 3749 页)

fections in patients undergoing transurethral resection of the prostate; a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1):90.

- [39] BAO J, WU N, ZENG Y, et al. Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):771-774.
- [40] ROSTKOWSKA O M, MIEDZYBRODZKI R, MISZEWSKA-SZYSZKOWSKA D, et al. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient. The use of phage therapy [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(1):e13391.
- [41] NIKKHAHI F, SOLTAN D M, ALIMOHAMMADI M, et al. Phage therapy: assessment of the efficacy of a bacteriophage isolated in the treatment of salmonellosis induced by *Salmonella enteritidis* in mice [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2017, 10(2):131-136.
- [42] OTERO J, GARCÍA-RODRÍGUEZ A, CANO-SARABIA M, et al. Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their

transcytosis during oral phage therapy [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:689.

- [43] SARKER S A, SULTANA S, REUTELER G, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from bangladesh [J]. *EBioMedicine*, 2016, 4:124-137.
- [44] GONDIL V S, CHHIBBER S. Bacteriophage and endolysin encapsulation systems: a promising strategy to improve therapeutic outcomes [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:675440.
- [45] KONG X D, MORIYA J, CARLE V, et al. De novo development of proteolytically resistant therapeutic peptides for oral administration [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(5):560-571.
- [46] MERABISHVILI M, PIRNAY J P, DE VOS D. Guidelines to Compose an Ideal Bacteriophage Cocktail [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1693:99-110.
- [47] GONDIL V S, HARJAI K, CHHIBBER S. Endolysins as emerging alternative therapeutic agents to counter drug-resistant infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(2):105844.

(收稿日期:2022-06-21 修回日期:2022-08-11)

(上接第 3742 页)

- [34] KIM H J, AHN D, PARK T I, et al. TGFBI expression predicts the survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):3005-3012.
- [35] OZAWA D, YOKOBORI T, SOHDA M, et al. TGFBI expression in cancer stromal cells is associated with poor prognosis and hematogenous recurrence in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1):282-289.
- [36] SUZUKI M, YOKOBORI T, GOMBODORJ N, et al. High stromal transforming growth factor  $\beta$ -induced expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(6):966-974.
- [37] PEREZ L G, KEMPSKI J, MCGEE H M, et al. TGF- $\beta$  signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2608.
- [38] JORGE S, CAPELO J L, LAFRAMBOISE W,

et al. Absolute quantitative proteomics using the total protein approach to identify novel clinical immunohistochemical markers in renal neoplasms [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):196.

- [39] PAN Y B, ZHANG C H, WANG S Q, et al. Transforming growth factor beta induced (TGFBI) is a potential signature gene for mesenchymal subtype high-grade glioma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(2):395-407.
- [40] SEOK Y, LEE W K, PARK J Y, et al. TGFBI promoter methylation is associated with poor prognosis in lung adenocarcinoma patients [J]. *Mol Cells*, 2019, 42(2):161-165.
- [41] YANG L, CUI R, LI Y, et al. Hypoxia-Induced TGFBI as a serum biomarker for laboratory diagnosis and prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Lab Med*, 2020, 51(4):352-361.

(收稿日期:2022-06-19 修回日期:2022-08-19)