

肿瘤微环境对肿瘤细胞上皮-间质转化的多重作用研究进展

李壮, 周欣悦, 刘夏阳 综述, 郭晓红 审校

湖北中医药大学基础医学院, 湖北 武汉 430072

摘要: 肿瘤细胞的转移为肿瘤治疗带来了巨大的困难。肿瘤微环境是肿瘤发展所处的复杂而丰富的多细胞环境, 其中肿瘤相关的免疫细胞会诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化 (EMT), 增强肿瘤细胞的侵袭性和运动性, 促使肿瘤细胞转移, 而经历 EMT 的肿瘤细胞又会分泌细胞因子等物质, 重组肿瘤微环境。EMT 和肿瘤微环境之间互相作用, 加重肿瘤的侵袭和转移。本文收集 2015—2023 年有关肿瘤微环境与肿瘤细胞 EMT 的研究文献, 就肿瘤微环境对肿瘤 EMT 的作用进行综述, 为肿瘤转移机制研究和抗肿瘤药物研发提供依据。

关键词: 肿瘤微环境; 上皮-间质转化; 肿瘤; 转移

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 10-0866-05

Multiple roles of tumor microenvironment in epithelial-mesenchymal transition of tumor cells: a review

LI Zhuang, ZHOU Xinyue, LIU Xiayang, GUO Xiaohong

School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430072, China

Abstract: Metastasis of tumor cells poses great difficulties for tumor therapy. Tumor microenvironment is a complex and rich multicellular environment for the development of tumors, in which tumor-associated immune cells induce tumor cells to undergo epithelial-mesenchymal transition (EMT) which enhances the invasiveness and motility of tumor cells and prompts tumor cells to metastasize, and tumor cells undergoing EMT secrete cytokines and other substances to reorganize the tumor microenvironment. The interaction between EMT and the tumor microenvironment aggravate tumor invasion and metastasis. This paper collects research literature on tumor microenvironment and EMT of tumor cells from 2015 to 2023, and reviews the role of tumor microenvironment in tumor EMT, providing the basis for research into tumor metastasis mechanism and development of anti-tumor drugs.

Keywords: tumor microenvironment; epithelial-mesenchymal transition; tumor; metastasis

肿瘤微环境指肿瘤发展所处的复杂而丰富的多细胞环境, 包括免疫细胞、基质细胞、细胞外基质、其他分泌分子、血液和淋巴管网, 是促使肿瘤细胞发生转移的总闸门^[1]。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮型细胞失去极性及其细胞间连接, 获得间质表型且运动能力增强的现象^[2]。近年来基于肿瘤微环境与 EMT 的研究发现, 肿瘤细胞和肿瘤间质细胞分泌的诱导因子可使免疫抑

制性细胞聚集, 为肿瘤细胞创造一种炎性微环境, 这种慢性炎症又可通过多种途径促进肿瘤干细胞样细胞 (cancer stem-like cells, CSCs) 生长, 诱导 EMT, 而肿瘤细胞在 EMT 期间发生的糖酵解、氧化磷酸化和自噬等一系列变化也都促进了肿瘤的转移^[3-4]。本文检索 2015—2023 年有关肿瘤微环境与肿瘤 EMT 的研究文献, 对肿瘤微环境与肿瘤细胞 EMT 之间的多重作用机制进行综述, 以期对肿瘤转移机制研究和抗肿瘤药物研发提供依据。

1 肿瘤细胞 EMT

肿瘤细胞 EMT 常发生在上皮型肿瘤侵袭前沿, 表现为上皮细胞间的连接和黏附受损, 顶-基底极性

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.10.008

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174020)

作者简介: 李壮, 硕士研究生在读

通信作者: 郭晓红, E-mail: Judyguo313@hbtcu.edu.cn

丧失, 获得间质表型, 更易迁移和侵入组织, 并在血管或淋巴管中浸润^[5]。在此过程中, EMT 的标志分子发生了相应的改变。一方面, E-钙黏蛋白、紧密连接蛋白、 β -连环蛋白和 α -连环蛋白等细胞间连接蛋白表达下调, 使细胞失去极性, 逐渐过渡到间质状态, 这有利于细胞运动和形成新的膜突出物, 肌动蛋白应力纤维形成并增加细胞的收缩性; 另一方面, N-钙黏蛋白、纤连蛋白、波形蛋白和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等间质标记物的表达上调, Twist、Snail、E 盒结合锌指蛋白 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等转录因子的表达也发生变化, 导致皮层肌动蛋白细胞骨架重组为中间丝的细胞质和基底网络, 细胞外基质降解, 进而增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[6-7]。发生 EMT 的肿瘤细胞还可能具有耐药性、免疫逃逸、抗衰老、抗凋亡和干细胞干性等特性, 使机体的防御机制失调, 肿瘤细胞更易发生转移^[8]。

2 肿瘤微环境对 EMT 的多重作用

肿瘤微环境对肿瘤细胞 EMT 影响较大的细胞包括肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs)、恶性肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 和 T 细胞等。发生 EMT 的肿瘤细胞分泌到细胞外基质的细胞因子和基质蛋白酶, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF- β 和 MMPs 等也参与肿瘤微环境的组成。这些细胞与细胞因子之间相互作用, 对肿瘤细胞的 EMT 进程产生多重影响。

2.1 TAMs 对肿瘤细胞 EMT 的作用

TAMs 是肿瘤中较为常见的浸润性免疫细胞之一^[9], 能够分泌 TGF- β 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 等免疫抑制性细胞因子, 调节微 RNA (microRNA, miRNA) 的表达, 诱导 EMT 发生。LIU 等^[10]发现 CD163⁺TAMs 在食管癌细胞中的分布与食管癌细胞的 EMT 密切相关; 将 TAMs 加入共培养物后, 发现波形蛋白表达上调, E-钙黏蛋白表达下调, 说明 TAMs 促进 EMT 的发生, 使食管癌细胞的侵袭和迁移能力增强。WEI 等^[11]在结直肠癌组织中检测到 CD163⁺TAMs 浸润发生在肿瘤细胞浸润的前沿, 通过分泌 IL-6 调节 EMT 进程以增强肿瘤细胞的迁移和侵袭。JIANG 等^[12]研究发现, 肝癌细胞中一些促进极化的因素提高了

Wnt2b 在巨噬细胞中的表达, 诱导 TAMs 产生; TAMs 通过上调 IL-10 表达, 同时下调白细胞介素-12 (IL-12) 表达, 诱导肝癌细胞发生 EMT, 且伴随 N-钙黏蛋白、波形蛋白和 Snail 的表达上调, E-钙黏蛋白表达下调, 在这一过程中, 肝癌细胞的增殖和迁移能力也明显增强。YANG 等^[13]发现结直肠癌细胞通过直接将外泌体转移到 TAMs, 导致 TAMs 中 miR-106b 水平增加, 从而促进巨噬细胞向 M2 型极化, 激活的 M2 型巨噬细胞以正反馈的方式促进 EMT 介导的结直肠癌细胞的迁移、侵袭和转移。

TAMs 不仅是免疫抑制细胞, 还可产生 VEGF 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases, MMP-9) 等血管生成因子, 促进血管生成和 EMT 发生, 增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[14]。TAMs 作为肿瘤微环境的主要组成部分, 具有高度可塑性, 对肿瘤进展产生了较大的影响。然而, 针对 TAMs 的 EMT 通路的分子机制研究还很有限。

2.2 TANs 对肿瘤细胞 EMT 的作用

TANs 能够释放多种细胞因子和趋化因子, 激活上皮细胞中的信号通路, 特别是 TGF- β 可直接作用于上皮细胞, 促进 EMT 的发生。TANs 分泌的趋化因子还能吸引其他免疫抑制细胞和炎症细胞浸润, 产生炎症反应, 从而形成一个利于肿瘤发育的微环境。

WANG 等^[15]在胃癌组织中检测到 TANs 高表达, 且主要分布在黏膜; 胃癌细胞也可通过 TGF- β 1 诱导 TANs 的产生, TANs 通过激活 Smad2/3 信号可产生序列相似家族 3 成员 C (family with sequence similarity 3C, FAM3C), FAM3C 又通过 Jun 氨基末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK) - ZEB1/Snail 信号通路促进胃癌细胞 EMT; 进一步构建了中性粒细胞耗竭的胃癌小鼠模型进行验证, 发现中性粒细胞耗竭组的肿瘤体积明显小于对照组, 且 E-钙黏蛋白表达增加, 而波形蛋白、Snail 和 p-JNK 的表达下降, 提示 TANs 耗竭是抑制 EMT 的重要驱动力。LI 等^[16]将胃癌细胞与 TANs 共培养, 比未共培养的胃癌细胞产生更多的白细胞介素-17a (IL-17a), TANs 通过分泌 IL-17a 降低 E-钙黏蛋白的表达, 而波形蛋白和 ZEB1 表达增多, 促进胃癌细胞 EMT 的发生。HU 等^[17]在口腔鳞状细胞癌样本中检测到 Chemerin 和 CD15⁺TANs 共定位, 进一步研究发现 Chemerin 的过表达可能增加 TANs 在口腔鳞状细胞癌组织中的浸润, 且 TANs 可通过 Chemerin 激活非受体酪氨酸激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator

of transcription 3, STAT3) 信号, 上调波形蛋白、N-钙黏蛋白和 Snail 的表达, 诱导 EMT 发生。

2.3 CAFs 对肿瘤细胞 EMT 的作用

除了肿瘤本身, 肿瘤微环境也是一个由不同细胞组成的异质群体, 肿瘤在其附近招募内源性基质细胞, 包括 CAFs 在内。CAFs 是肿瘤基质的主要组成成分^[18], 是 IL-6、TGF- β 、ZEB1 和 Twist1 等 EMT 诱导信号分子的主要来源, 可促进细胞 EMT 发生, 还可通过产生和分泌各种趋化因子、细胞因子和生长因子, 逃避免疫监视, 增强肿瘤细胞干性和耐药性。

GOULET 等^[19] 利用膀胱癌源性外泌体将健康的膀胱成纤维细胞诱导成 CAFs (iCAFs), 并发现 iCAFs 可以上调间质标记物 (如 N-钙黏蛋白和波形蛋白) 和 EMT 转录因子 (如 Snail1、Twist1 和 ZEB1) 的表达, 抑制上皮标记物 (如 E-钙黏蛋白和 p- β -连环蛋白) 的表达, 提示 CAFs 可促进膀胱癌细胞的 EMT 进程; 进一步研究发现 CAFs 可促进 IL-6 表达, 用中和抗体抑制 IL-6 可逆转 IL-6 诱导的 EMT 表型, 提示 IL-6 在 CAFs 诱导的 EMT 发生过程中发挥了重要作用。WANG 等^[20] 发现 CAFs 衍生的外泌体可通过转移 miR-181d-5p 抑制乳腺癌中的 CDX2/ HOXA5 信号, 使 E-钙黏蛋白水平上调, 波形蛋白、N-钙黏蛋白、Slug、Snail1、Twist1、ZEB1 和 ZEB2 水平下调, 继而促进 EMT, 增强细胞增殖和迁移能力。HU 等^[21] 发现 CAFs 衍生的外泌体可直接向结直肠癌细胞转移 miR-92a-3p, 进而激活 Wnt/ β -catenin 通路, 上调 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达, 抑制 E-钙黏蛋白表达, 促进结直肠癌细胞 EMT, 增强其转移能力、细胞干性和对 5-氟尿嘧啶/奥沙利铂的耐药性。

2.4 T 细胞对肿瘤细胞 EMT 的作用

在肿瘤中, 高水平的 T 细胞浸润通常代表预后较好, 低水平浸润则预示肿瘤进展。EMT 相关基因表达通过抑制 T 细胞增殖来抑制免疫系统的抗肿瘤反应, 即免疫抑制的肿瘤微环境形成, 各种免疫抑制细胞被激活或招募, 并大量增殖, 分泌适合肿瘤生长的细胞因子等物质, 从而促进肿瘤的形成和转移的发生。CHAE 等^[22] 发现肺腺癌中 CD4⁺T 细胞的浸润和肺鳞癌中 CD4⁺/CD8⁺T 细胞的浸润明显降低, 这是由于一些间质标记物 (波形蛋白、Snail、MMP-2 和 MMP-9) 和细胞因子 (TGF- β 、IL-6 和趋化因子 8) 的高表达诱导了 EMT 发生, 抑制了 T 细胞活性, 表明 EMT 与非小细胞肺癌的 T 细胞浸润呈负相关。XIE 等^[23] 发现乳腺癌细胞可以通过肿瘤衍生的胞外

囊泡转移活性 T β R II, 从而刺激 TGF- β 信号传导, 激活 Smad3, 这一过程抑制了 CD8⁺T 细胞活性, 导致 EMT 发生, 并强化了癌细胞干性, 促进了转移。此外, 也有研究表明 T 细胞对 EMT 有促进作用。GOEBEL 等^[24] 发现, 当胰腺癌细胞与活化的效应 CD4⁺T 细胞共同培养时, 波形蛋白、ZEB1、Snail 和 Slug 等 EMT 标记物的表达上调, 并伴有更多的迁移表型, 而阻断 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可逆转 EMT 的发生, 提示 CD4⁺T 细胞可能通过分泌 IL-6 和 TNF- α 诱导胰腺癌细胞发生 EMT。

2.5 TGF- β 对肿瘤细胞 EMT 的作用

TGF- β 在调节细胞生长和分化方面起着关键作用。在肿瘤微环境中, TGF- β 对 EMT 的诱导是通过 Smad/非 Smad 依赖性的 Snail、Twist 和 ZEB 家族的转录因子, 以及 miRNA 转录调控的。GARCÍA-CUELLAR 等^[25] 研究显示可吸入颗粒物 (PM₁₀) 可通过激活肺癌细胞中非 Smad 依赖的 TGF- β 信号, 诱导 EMT 发生。LI 等^[26] 发现 20 例早期胃癌患者癌组织中的免疫球蛋白重链常伽玛 1 (immunoglobulin heavy constant gamma 1, IGHG1) 呈高表达, IGHG1 通过抑制 Smad 依赖的 TGF- β 信号防止胃癌细胞发生 EMT。WANG 等^[27] 发现吡非尼酮可抑制 TGF- β 的表达和分泌, 并抑制肾癌细胞 EMT 的发生; TGF- β 的下调还限制了肿瘤浸润性骨髓源性抑制细胞的招募, 阻断了免疫抑制性肿瘤微环境的形成。

TGF- β 也可与肿瘤微环境中其他细胞相互作用, 对肿瘤产生影响。有研究发现 TGF- β 1 可刺激成纤维细胞发生自噬, 并诱导 CAFs 的形成和成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein- α , FAP- α) 的过表达, 导致乳腺癌细胞生长、肺转移和 EMT 发生; 而使用自噬抑制剂 3-MA 则阻断了 TGF- β 1 所诱导的这些效应。此外, 敲除 FAP- α 也可逆转 EMT, 并阻断由 TGF- β 1 激活的 CAFs 所诱导的乳腺癌细胞侵袭和肺转移^[28]。

以上研究均通过抑制 TGF- β 的分泌或阻断其发挥作用来抑制 EMT 的发生, 最终防止肿瘤转移。另外也有研究发现 TGF- β 可增强肿瘤细胞耐药性^[29], 但相关研究仍非常有限。

2.6 VEGFs 对肿瘤细胞 EMT 的作用

肿瘤细胞释放的 VEGF 能通过多种机制促进 EMT 的发生。首先, VEGF 可以激活某些信号通路, CHEN 等^[30] 研究发现鼻咽癌细胞通过自分泌 VEGF 增加细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated

protein kinases, ERK1/2) 的磷酸化水平, 增加 EMT 间质标记物、MMP-2 和 MMP-9, 促进 EMT 进展。其次, VEGF 可以调节 EMT 相关蛋白的表达, 从而调控 EMT 的进展^[31]。此外, VEGF 能促进血管生成, 增加血管通透性, 为肿瘤细胞侵袭提供了从组织一侧接近血管的机会。CHEN 等^[32] 将卵巢癌细胞中的 VEGF 和轴突导向蛋白 4D 敲除, 检测发现血管内皮标记物 CD31 和血管内皮钙黏蛋白及间质标记物 MMP-2 和波形蛋白的表达减少, 上皮标记物 E-钙黏蛋白表达增加, 且血管生成数量减少, 细胞侵袭能力减弱, 提示 VEGF 和轴突导向蛋白 4D 可促进 EMT 的进展和肿瘤内血管的生成。

2.7 MMPs 对肿瘤细胞 EMT 的作用

作为肿瘤微环境成员, MMPs 可以改变多种基底膜和细胞外基质分子, 与生长因子、趋化因子和黏附分子等共同促进肿瘤细胞 EMT。LIU 等^[33] 发现转移性胃癌组织中 CD68 (TAMs 的一个标志) 呈高表达, CD68 可促进肿瘤细胞分泌 MMP-9, 进而激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase / protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路, 诱导下游转录因子 Snail 的表达, 促进胃癌细胞 EMT。WU 等^[34] 在乳腺癌研究中发现, 木犀草素通过抑制 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路降低 MMP-9、N-钙黏蛋白、波形蛋白和 Twist 的表达, 上调 E-钙黏蛋白的表达, 逆转 EMT 进程。MMPs 也可以通过调节肿瘤微环境中一些细胞因子的表达, 影响肿瘤细胞的发展, 如 HWANG 等^[35] 在非小细胞肺癌的研究中发现敲低 MMP-2 和 MMP-9, TGF- β 1 诱导的 EMT 也被抑制。

在 EMT 过程中, 间质表型的肿瘤细胞也会表达和释放 MMPs。这些 MMPs 能降解基底膜和周围组织, 为肿瘤细胞的浸润和迁移提供必要的环境。通过降解基质, MMPs 增加了肿瘤细胞穿越基底膜并侵入邻近组织的能力, 甚至促使肿瘤细胞进入血管和淋巴管, 并在远处器官形成转移。

3 小结

在肿瘤微环境中, 肿瘤相关的免疫细胞会诱导肿瘤细胞发生 EMT, 而经历 EMT 的肿瘤细胞又可分泌细胞因子, 这些细胞因子可招募肿瘤相关的免疫细胞来重组肿瘤微环境, 从而构建一个适宜肿瘤细胞生长、转移的环境。可见, EMT 和肿瘤微环境之间的相互作用加重了肿瘤的侵袭和转移。尽管肿瘤微环境

中的 T 细胞介导的抗肿瘤免疫可以阻止肿瘤的发展, 但经历 EMT 的肿瘤细胞会在肿瘤周围诱发免疫抑制的肿瘤微环境, 促使 T 细胞功能紊乱, 并促进肿瘤细胞在原发部位的生长及向远处的转移和定植。随着肿瘤的进展, EMT 可以在肿瘤的不同部位和时期发生, 有不同的 EMT 转录因子参与, 这导致了 EMT 的异质性。免疫疗法作为一种新的恶性肿瘤治疗手段被广泛应用, 但治疗高度异质性的 EMT 特征的肿瘤具有一定的局限性。EMT 靶向治疗方法目前虽已得到广泛研究, 但尚无高效的 EMT 靶向药物用于临床。未来, 靶向 EMT 和免疫抑制肿瘤微环境之间的恶性反馈回路, 对于发生 EMT 的肿瘤将是一种很有前景的治疗方式。

参考文献

- [1] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (4): 933-959.
- [2] YEUNG K T, YANG J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11 (1): 28-39.
- [3] MA T T, MENG X M. TGF- β /Smad and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019 (1165): 347-364.
- [4] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2020.100715>.
- [5] HUANG Y H, HONG W Q, WEI X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 1-27.
- [6] ECKERT M A, LWIN T M, CHANG A T, et al. Twist1-induced invadopodia formation promotes tumor metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19 (3): 372-386.
- [7] LEONG H S, ROBERTSON A E, STOLETOV K, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis [J]. *Cell Rep*, 2014, 8 (5): 1558-1570.
- [8] GARG M. Epithelial-mesenchymal transition-activating transcription factors-multifunctional regulators in cancer [J]. *World J Stem Cells*, 2013, 5 (4): 188-195.
- [9] ROMANO M, FANELLI G, ALBANY C J, et al. Past, present, and future of regulatory T cell therapy in transplantation and autoimmunity [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00043>.
- [10] LIU J H, LI C X, ZHANG L Y, et al. Association of tumour-associated macrophages with cancer cell EMT, invasion, and metastasis of Kazakh oesophageal squamous cell cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14 (1): 1-9.
- [11] WEI C, YANG C G, WANG S Y, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 1-23.

- [12] JIANG Y, HAN Q J, ZHAO H J, et al. Promotion of epithelial-mesenchymal transformation by hepatocellular carcinoma-educated macrophages through Wnt2b/ β -catenin/c-Myc signaling and reprogramming glycolysis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 1-18.
- [13] YANG C G, DOU R Z, WEI C, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis [J]. *Mol Ther*, 2021, 29 (6): 2088-2107.
- [14] RIBOV V, GUDIMA A, WANG N, et al. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis [J/OL]. *Front Physiol*, 2014, 5 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00075>.
- [15] WANG Y H, LI X, ZHANG T C, et al. Neutrophils promote tumor invasion via FAM3C-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (5): 1352-1368.
- [16] LI S, CONG X L, GAO H Y, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1003-0>.
- [17] HU X Y, XIANG F G, FENG Y Y, et al. Neutrophils promote tumor progression in oral squamous cell carcinoma by regulating EMT and JAK2/STAT3 signaling through chemerin [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.812044>.
- [18] TAKI M, ABIKO K, UKITA M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (17): 4669-4679.
- [19] GOULET C R, CHAMPAGNE A, BERNARD G, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through paracrine IL-6 signalling [J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5353-6>.
- [20] WANG H B, WEI H, WANG J S, et al. MicroRNA-181d-5p-containing exosomes derived from CAFs promote EMT by regulating CDX2/HOXA5 in breast cancer [J]. *Mol Ther-Nucl Acids*, 2020, 19: 654-667.
- [21] HU J L, WANG W, LAN X L, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1019-x>.
- [22] CHAE Y K, CHANG S, KO T, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) signature is inversely associated with T-cell infiltration in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21061-1>.
- [23] XIE F, ZHOU X Y, SU P, et al. Breast cancer cell-derived extracellular vesicles promote CD8⁺T cell exhaustion via TGF- β type II receptor signaling [J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31250-2>.
- [24] GOEBEL L, GRAGE-GRIEBENOW E, GORYS A, et al. CD4⁺T cells potently induce epithelial-mesenchymal-transition in pre-malignant and malignant pancreatic ductal epithelial cells—novel implications of CD4⁺T cells in pancreatic cancer development [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4 (4) [2023-09-08]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2014.1000083>.
- [25] GARCÍA-CUELLAR C M, SANTIBÁÑEZ-ANDRADE M, CHIRINO Y I, et al. Particulate matter (PM₁₀) promotes cell invasion through epithelial-mesenchymal transition (EMT) by TGF- β activation in A549 lung cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (23) [2023-09-08]. <https://doi.org/10.3390/ijms222312632>.
- [26] LI Y X, WANG P, YE D M, et al. IGHG1 induces EMT in gastric cancer cells by regulating TGF- β /Smad3 signaling pathway [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (12): 3458-3467.
- [27] WANG G, ZHOU X W, GUO Z L, et al. The anti-fibrosis drug pirfenidone modifies the immunosuppressive tumor microenvironment and prevents the progression of renal cell carcinoma by inhibiting tumor autocrine TGF- β [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23 (1): 150-162.
- [28] HUANG M L, FU M R, WANG J, et al. TGF- β 1-activated cancer-associated fibroblasts promote breast cancer invasion, metastasis and epithelial-mesenchymal transition by autophagy or overexpression of FAP- α [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114527>.
- [29] OSHIMORI N, ORISTIAN D, FUCHS E. TGF- β promotes heterogeneity and drug resistance in squamous cell carcinoma [J]. *Cell*, 2015, 160 (5): 963-976.
- [30] CHEN L, LIN G X, CHEN K H, et al. VEGF promotes migration and invasion by regulating EMT and MMPs in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2020, 11 (24): 7291-7301.
- [31] YANG Y L, CAO Y H. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 251-261.
- [32] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, et al. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer [J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1186/s11658-017-0058-9>.
- [33] LIU L, YE Y, ZHU X M. MMP-9 secreted by tumor associated macrophages promoted gastric cancer metastasis through a PI3K/AKT/Snail pathway [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109096>.
- [34] WU H T, LIN J, LIU Y E, et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression via the AKT/mTOR signaling pathway [J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 81 [2023-09-08]. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153437>.
- [35] HWANG K E, KIM H J, SONG I S, et al. Salinomycin suppresses TGF- β 1-induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (3): 715-726.