

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.06.004

· 基础研究 ·

shRNA 干扰 *BAMBI* 基因对人结肠癌 SW480 细胞恶性生物学行为的影响

马惠文, 王思雄, 王婷, 肖小意, 唐龙, 王春梅, 王恩文(重庆大学附属肿瘤医院 重庆市肿瘤医院 重庆市肿瘤研究所, 重庆 400030)

[摘要] **目的:** 探讨 shRNA 干扰骨形成蛋白和激活素的穿膜抑制剂(bone morphogenetic protein and activin membrane bound inhibitor, *BAMBI*)基因对人结肠癌 SW480 细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响及其作用机制。**方法:** 转染 SW480 细胞 sh-*BAMBI* 成功后, 实时定量 PCR (qRT-PCR) 和 Western blotting 检测 *BAMBI* mRNA 和蛋白表达水平, MTT 法检测 SW480 细胞增殖能力, Hoechst33258 染色检测细胞凋亡情况, Transwell 实验检测细胞侵袭能力, 划痕实验检测 SW480 细胞迁移能力, Western blotting 检测 TGF- β /Smad2 通路相关蛋白的表达水平。**结果:** 转染成功后 sh-*BAMBI* 组中 *BAMBI* 的 mRNA 和蛋白水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 与对照组相比, sh-*BAMBI* 组细胞增殖率明显降低 ($P < 0.05$)、细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$), 同时其侵袭和迁移能力明显减弱 (均 $P < 0.05$)。sh-*BAMBI* 组 TGF- β 蛋白水平和 p-Smad2/Smad2 比值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** shRNA 干扰 *BAMBI* 可诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡并抑制细胞增殖、侵袭和迁移, 其机制可能与激活 TGF β /Smad2 通路有关。

[关键词] 结肠癌; 细胞骨形成蛋白和激活素的穿膜抑制剂; SW480 细胞; 恶性生物学行为

[中图分类号] R735.3⁺5; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0568-06

Effect of shRNA interfering *BAMBI* on malignant biological behaviors of human colon cancer SW480 cell

MA Huiwen, WANG Sixiong, WANG Ting, XIAO Xiaoyi, TANG Long, WANG Chunmei, WANG Enwen (Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of shRNA interfering *BAMBI* (bone morphogenetic protein and activin membrane bound inhibitor) on the proliferation, apoptosis, invasion and migration of human colon cancer SW480 cells and the possible mechanisms. **Methods:** After successful transfection with sh-*BAMBI* in SW480 cells, the mRNA and protein expressions of *BAMBI* were detected by qRT-PCR and Western blotting, respectively. Cell proliferation was measured by MTT; apoptosis was tested by Hoechst33258 staining; cell invasion was detected by transwell assay; and cell migration was measured by wound healing assay. The expressions of TGF- β /Smad/2 signaling pathway related proteins were detected by Western blotting. **Results:** The mRNA and protein levels of *BAMBI* in sh-*BAMBI* group were lower than those of control group ($P < 0.05$). Compared with control group, cell proliferation in sh-*BAMBI* group was obviously decreased ($P < 0.05$), while apoptosis was obviously increased ($P < 0.01$); in the meanwhile, cell invasion and migration in sh-*BAMBI* group were significantly reduced ($P < 0.05$). In addition, the protein level of TGF- β and the ratio of p-Smad/2/Smad/2 in sh-*BAMBI* group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Interference of *BAMBI* by shRNA inhibits proliferation, invasion and migration but induces apoptosis of human colon cancer SW480 cells and activates TGF- β /Smad/2 pathway.

[Key words] colon cancer; bone morphogenetic protein and activin membrane bound inhibitor(*BAMBI*); SW480 cell; malignant biological behavior

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(6): 568-573. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.06.004]

2012 年全球结肠直肠癌新增病例 136.1 万, 占总癌症新增病例的 9.7%, 排在胃癌和乳腺癌之后, 居第 3 位; 其死亡病例 69.4 万, 占总癌症死亡病例的 8.5%, 居第 4 位^[1-2]。2012 年中国结肠直肠癌新增病例 33.1 万, 死亡病例 15.9 万, 居癌症新增病例的第 4 位和死亡病例的第 5 位^[3]。骨形成蛋白和激活素的穿膜抑制剂 (bone morphogenetic protein and activin membrane bound inhibitor, *BAMBI*) 基因编码的是一种与 TGF- β

通路 I 型受体相关的穿膜糖蛋白^[4]。有研究^[5-7]显示,

[基金项目] 重庆市科技惠民计划资助项目 (No.cstc2015jcsf10007)。Project supported by the Chongqing Science and Technology Huimin Project Foundation (No.cstc2015jcsf10007)

[作者简介] 马惠文 (1973-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科学方面的治疗与研究, E-mail: weinas_88@sina.com

[通信作者] 王恩文 (WANG Enwen, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科学方面的治疗与研究, E-mail: 86091062@qq.com

BAMBI在肝纤维化、糖尿病性肾功能障碍、脂肪生成等发面具有重要作用。另外,BAMBI还可调节骨肉瘤细胞增殖、侵袭及迁移,并通过TGF β 信号通路影响胃癌细胞活力,但BAMBI在结肠癌中的功能有待进一步研究^[8-9]。本研究主要目的是通过shRNA干扰BAMBI的表达进一步探讨BAMBI对人结肠癌SW480细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响及其调控机制,有助于发现结肠癌的新靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

癌细胞系SW480购自于美国ATCC公司。培养基DMEM、胎牛血清及转染试剂TurboFect Transfection Regent购自赛默飞世尔科技公司,sh-BAMBI重组载体(sc-62576-SH)购自圣克鲁斯生物技术公司, RNA提取试剂盒RNAiso Plus Reagent购自大连TaKaRa公司,MTT购自上海生工公司,细胞凋亡-Hoechst33258染色试剂盒购自碧云天公司,Transwell小室及人工基底膜购自美国BD公司,抗BAMBI抗体、抗TGF- β 抗体、抗Smad2抗体和抗p-Smad2抗体来源于Abcam公司。

1.2 细胞培养与转染

将SW480细胞置于添加了10%胎牛血清和1%青-链霉素的DMEM培养基中,37℃5%CO₂的恒温培养箱中培养,当细胞汇合至80%时传代继续培养。SW480细胞分为3组:阴性细胞组,空白对照组和实验组。Scramble shRNA为sh-BAMBI的阴性细胞组,空白对照为未转染的细胞。按照转染试剂TurboFect Transfection Regent说明书向实验组和阴性细胞组细胞分别转染sh-BAMBI重组载体和Scramble shRNA重组载体,培养24 h后进行后续实验。

1.3 实时定量PCR(qRT-PCR)和Western blotting检测BAMBI mRNA和蛋白表达水平

RNA提取试剂盒提取总RNA后反转成cDNA,BAMBI上游引物:CTAGAGAAGCAGGCGCTGAG,BAMBI下游引物:ATCGCCACTCCAGCTACATC。 β -actin为内参,根据SYBR Premix Ex TaqTM说明书进行qRT-PCR检测,用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相对表达量。实验重复3次。

1.4 MTT法检测SW480细胞增殖能力

先将待测细胞接种于96孔板中,培养48~72 h后向孔板中加入MTT溶液孵育4 h。然后移去上清,加入DMSO震荡10 min溶解结晶物。最后570 nm处检测光密度(D)值。实验重复3次。

1.5 Hoechst33258染色检测SW480细胞细胞凋亡情况

各组细胞接种于铺有细胞扒片的6孔板中,

37℃5%CO₂的恒温培养汇合度为50%~80%时,除去培养液,按照Hoechst33258染色试剂盒说明书进行固定、染色、封片。荧光显微镜下激发波长350 nm,发射波长460 nm观察SW480细胞,并统计凋亡细胞数目。实验重复3次。

1.6 Transwell检测SW480细胞侵袭能力

用含1%胎牛血清的培养基将各组待测细胞制成细胞密度为 1×10^6 个/ml的悬液,然后将细胞悬液加入铺有人工基底膜的Transwell的上室中,在下室中加入含20%胎牛血清的培养基。37℃培养24 h后,用吉姆萨染液对上室底部细胞进行染色,并用棉签将上室内侧的细胞除去。显微镜下观察细胞形态并统计细胞数量。实验重复3次。

1.7 划痕实验检测SW480细胞迁移能力

先将细胞密度为 1×10^6 个/ml的细胞培养悬液加入到6孔板中,过夜培养至形成单层细胞。在单层细胞上用10 μ l的枪头划横线,PBS洗涤3次后显微镜下观察拍照。培养24 h后显微镜下再次观察拍照。实验重复3次。

1.8 Western blotting检测TGF- β /Smad2通路相关蛋白的表达

待测细胞经PBS清洗3次后加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液进行总蛋白提取,100℃变性5 min。然后等量蛋白进行SDS-PAGE分离并转至PVDF膜,5%的BSA封闭1 h,加入相应的一抗并4℃过夜孵育。第2天加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育1.5 h。最后加入发光液后于凝胶成像仪进行曝光拍照并统计灰度值,计算相对表达量。实验重复3次。

1.9 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 shRNA干扰SW480细胞BAMBI的表达

用shRNA沉默人结肠癌SW480细胞BAMBI,qRT-PCR检测结果(图1A)显示,sh-BAMBI组BAMBI的mRNA水平显著低于对照组(0.25 ± 0.03 vs 0.98 ± 0.04 , $P<0.01$)。Western blotting检测结果(图1B)显示,sh-BAMBI组BAMBI的蛋白水平也明显低于对照组($P<0.01$)。表明sh-BAMBI已成功干扰人结肠癌SW480细胞BAMBI表达。

2.2 干扰BAMBI可减弱SW480细胞的增殖能力

sh-BAMBI转染SW480细胞后,MTT法检测细胞增殖倍数,结果(图2)显示,转染4 d后sh-BAMBI组细胞增殖倍数明显低于对照组($P<0.05$)。表明ShRNA干

扰 *BAMBI* 可减弱人结肠癌 SW480 细胞增殖能力。

2.3 干扰 *BAMBI* 诱导 SW480 细胞凋亡

Hoechst33258 染色结果(图 3A)显示, sh-Ctrl 组和 SW480 空白组的大部分细胞细胞核较完整, 形态较规则, 成椭圆形, 为正常细胞。sh-*BAMBI* 组中大部分细胞细胞核呈致密浓染, 细胞核呈波纹状或呈折缝样, 颜色稍发白, 为凋亡细胞。sh-*BAMBI* 组凋亡细胞数目显著多于 sh-Ctrl 组($P < 0.01$, 图 3B), 表明 shRNA 干扰 *BAMBI* 可诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡明显增加。

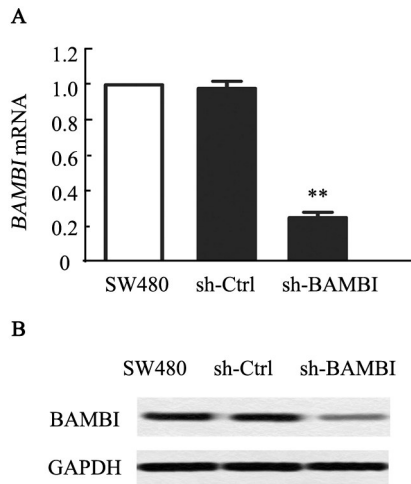


图 1 shRNA 干扰后 SW480 细胞 *BAMBI* mRNA 和蛋白的表达水平

Fig. 1 mRNA and protein expressions of *BAMBI* in SW480 cells after shRNA interference

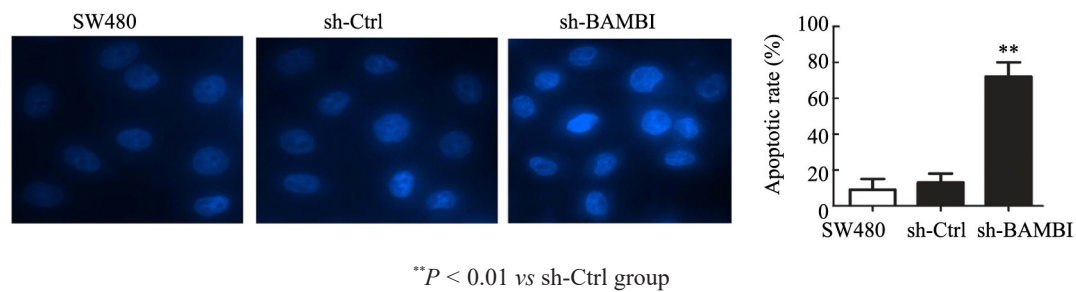


图 3 shRNA 干扰 *BAMBI* 对 SW480 细胞凋亡的影响 (Hoechst33258 染色, $\times 200$)

Fig. 3 Effect of shRNA interfering *BAMBI* on SW480 cell apoptosis (Hoechst33258 staining, $\times 200$)

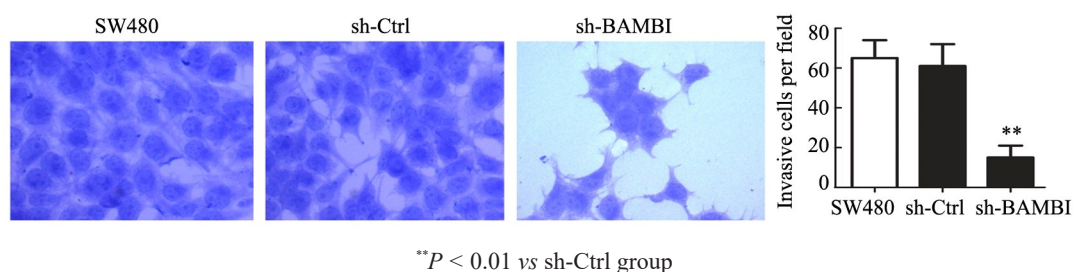


图 4 shRNA 干扰 *BAMBI* 对 SW480 细胞侵袭能力的影响 (吉姆萨染色, $\times 200$)

Fig. 4 Effect of shRNA interfering *BAMBI* on invasion ability of SW480 cells (Giemsa staining, $\times 200$)

2.4 干扰 *BAMBI* 降低 SW480 细胞的侵袭能力

Transwell 检测细胞侵袭结果(图 4)显示, sh-*BAMBI* 组每个视野下的平均侵袭细胞数目明显少于对照组($P < 0.01$), 表明 shRNA 干扰 *BAMBI* 可降低人结肠癌 SW480 细胞的侵袭能力。

2.5 干扰 *BAMBI* 抑制 SW480 细胞的迁移

划痕实验检测结肠癌 SW480 细胞迁移结果(图 5)显示, sh-*BAMBI* 组划痕愈合率明显低于对照组($P < 0.01$)。表明 shRNA 干扰 *BAMBI* 会抑制人结肠癌 SW480 细胞迁移。

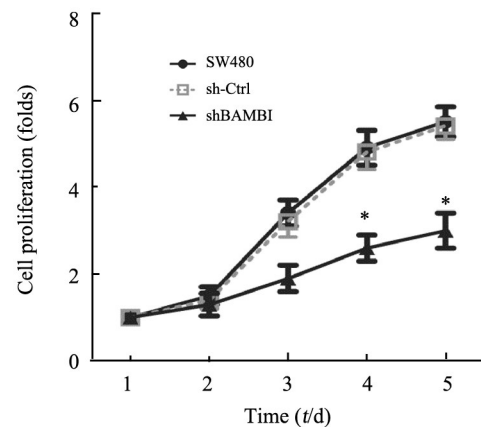


图 2 shRNA 干扰 *BAMBI* 对 SW480 细胞增殖能力的影响

Fig. 2 Effect of shRNA interfering *BAMBI* on proliferation of SW480 cells

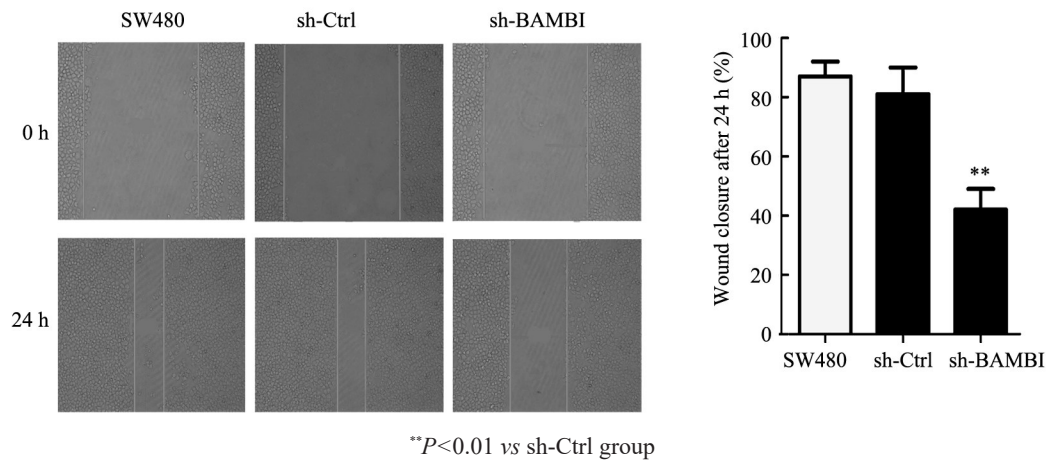


图5 shRNA 干扰 *BAMBI* 对 SW480 细胞迁移的影响($\times 40$)

Fig. 5 Effect of shRNA interfering *BAMBI* on migration of SW480 cells($\times 40$)

2.6 干扰 *BAMBI* 可激活 TGF- β /Smad2 信号通路

为了进一步探索 shRNA 干扰 *BAMBI* 影响人结肠癌 SW480 细胞的分子机制, Western blotting 检测结果(图6)显示, sh-BAMBI 组 SW480 细胞中 TGF- β 的表达水平明显高于 sh-Ctrl 组($P<0.05$), 且 sh-BAM-

BI 组中 p-Smad2/ Smad2 比值也明显高于 sh-Ctrl 组($P<0.01$)。由此可见, shRNA 干扰 *BAMBI* 可增强 TGF- β 表达, 进而提高 Smad2 磷酸化水平, 从而激活 TGF- β /Smad2 通路。

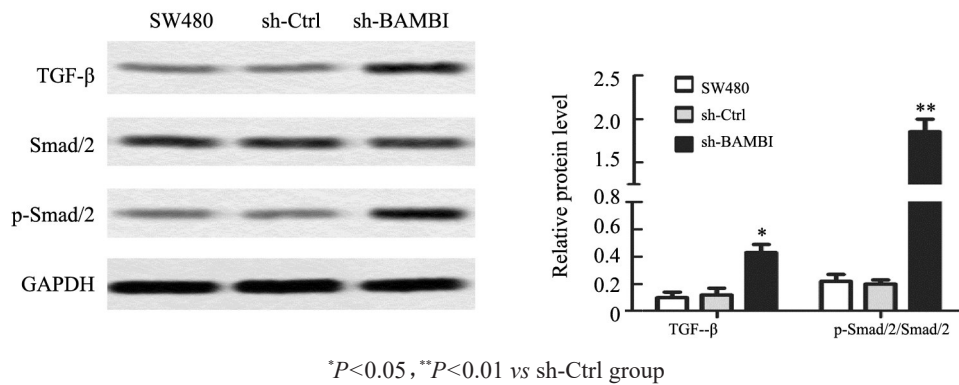


图6 shRNA 干扰 *BAMBI* 对 SW480 细胞 TGF- β /Smad2 通路相关蛋白表达的影响

Fig.6 Effect of shRNA interfering *BAMBI* on the expression of TGF- β /Smad2 pathway related proteins in SW480 cells

3 讨论

近年来, 结肠癌的化疗取得了很大的发展, 氟吡咪嗪与草酸铂联合治疗已成为结肠癌患者常用治疗手段, 但治疗效果仍不够理想。随着分子生物学的发展, 靶向治疗受到了越来越多的关注。研究^[10]表明, 各种癌症中存在许多可以调控癌症增殖、凋亡、侵袭和迁移的基因, 深入研究这些基因有助于对肿瘤治疗中新靶点的发现和利用。

细胞增殖和凋亡的不受控制是癌症的主要特征之一。有研究^[11]显示, 许多基因在癌细胞增殖和凋亡反面发挥着重要作用, 如抑制结肠癌 RKO 细胞中 *TRAF6* 表达会导致细胞增殖下降。ZHANG 等^[12]发

现, 干扰结肠癌 RKO 细胞中 *CNDP2* 表达可抑制细胞增殖。沉默结肠癌 SW480 细胞中的 *Derlin-1* 会降低细胞增殖、提高细胞凋亡^[13]。有研究^[14-15]发现, 抑制结肠癌 RKO 和 HCT116 细胞中 *GRP137* 表达后, 细胞增殖能力明显减弱; 干扰结肠癌 SW620 细胞中 *Txl-2b* 表达可降低细胞增殖、诱导细胞凋亡。ZHU 等^[16]发现, 沉默 *BAMBI* 会减低胃癌细胞增殖、侵袭和迁移。本研究结果显示, 在人结肠癌 SW480 细胞中 shRNA 干扰 *BAMBI* 会减弱细胞增殖、诱导细胞凋亡。

细胞的侵袭和迁移能力在癌症发展进程中十分重要, 有研究^[17-18]发现, 许多基因都具有调控癌细胞侵袭和迁移的功能, 如在结肠癌 HT29 细胞中沉默 *TRAF4* 可减弱细胞侵袭能力, 抑制结肠癌 SW620 细

胞中 *CXCL13* 表达会抑制细胞侵袭和迁移。也有研究^[19]显示,干扰结肠癌 SW480 细胞中 *OCT4B1* 表达可降低细胞侵袭和迁移能力。JIANG 等^[20]发现,抑制结肠癌 HCT119 细胞中二聚糖 biglycan 表达可减弱细胞侵袭和迁移,表明在结肠癌 SW480 细胞中干扰 *LIN28B* 表达可降低细胞迁移能力。有研究^[21-22]显示,沉默结肠癌 LoVo 细胞的 ARMc8 后会导致细胞迁移和侵袭能力下降。本研究结果表明,在人结肠癌 SW480 细胞中 shRNA 干扰 *BAMBI* 可降低细胞侵袭和迁移能力。

TGF- β /Smad 信号通路在包括肿瘤在内多种疾病中发挥着重要作用,如膀胱癌、非小细胞肺癌、肾脏疾病及臀肌挛缩等^[23-26]。有研究^[27-28]表明,ShcA 可通过 TGF- β /Smad 信号通路影响上皮间质转化,EZH2 可通过 TGF- β /Smad 信号通路调控小细胞肺癌发展进程。有研究^[29]显示,沉默乳腺癌细胞的 *RAB1B* 表达后可激活 TGF- β /Smad 信号通路进而调节癌症进程。也有研究^[30]表明,*BAMBI* 可通过 TGF- β /Smad 信号通路调节人骨髓间充质干细胞向癌相关的成纤维细胞的分化。TGF- β /Smad 信号通路在 *BAMBI* 调节非小细胞肺癌 A549 细胞生存力方面起着重要作用^[9]。本研究结果显示,在人结肠癌 SW480 细胞中 shRNA 干扰 *BAMBI* 会上调 TGF- β 表达,提高 Smad2 磷酸化水平,从而激活 TGF- β /Smad2 通路。本研究表明,在人结肠癌 SW480 细胞中 shRNA 干扰 *BAMBI* 会减弱结肠癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、降低细胞的侵袭和迁移能力;同时会上调 TGF- β 表达、提高 Smad2 磷酸化水平。

综上所述,shRNA 干扰 *BAMBI* 可通过激活 TGF- β /Smad2 通路诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡,同时抑制细胞增殖、侵袭和迁移,为进一步在动物模型上研究 *BAMBI* 在结肠癌发生发展过程中的作用和机制奠定了良好基础。

[参 考 文 献]

- FERLAY J, SOERJOMATARA M I, DIKSHI T R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI:10.1002/ijc.29210.
- TORRE L A, BRA Y F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- CHEN W, ZHEN G R, ZUO T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. *Chung-kuo Yen Cheng Yen Chiu*, 2016, 28(1): 1-11. DOI:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08.
- VILLAR A V, GARCÍA R, LLANO M, et al. BAMBI (BMP and activin membrane-bound inhibitor) protects the murine heart from pressure-overload biomechanical stress by restraining TGF- β signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(2): 323-335. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.11.007.
- LIU C, CHEN X, YANG L, et al. Transcriptional repression of the transforming growth factor β (TGF- β) Pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) by nuclear factor κ B (NF- κ B) p50 enhances TGF- β signaling in hepatic stellate cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(10): 7082-7091. DOI: 10.1074/jbc.M113.543769.
- FAN Y, LI X, XIAO W, et al. BAMBI elimination enhances alternative TGF- β signaling and glomerular dysfunction in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2220-2233. DOI:10.2337/db14-1397.
- MAI Y, ZHANG Z, YANG H, et al. BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) inhibits the adipogenesis of porcine preadipocytes through Wnt / beta-catenin signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2014, 92(3): 172-182. DOI: 10.1016 / j. bbadis. 2014.10.003.
- KÖHNE C H. Successes and limitations of targeted cancer therapy in colon cancer[J]. *Prog Tumor Res*, 2014, 41: 36-50. DOI:10.1159/000356436.
- SUN H, LI X, FAN L, et al. TRAF6 is upregulated in colon cancer and promotes proliferation of colon cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53(4): 195-201. DOI:10.1016/j.biocel.2014.04.010.
- XUE C, ZHANG Z, YU H, et al. Up-regulation of CNDP2 facilitates the proliferation of colon cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(2): 96-101. DOI:10.1186/1471-230X-14-96.
- TAN X, HE X, JIANG Z, et al. Derlin-1 is overexpressed in human colon cancer and promotes cancer cell proliferation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408(1): 205-213. DOI:10.1007/s11010-015-2496-x.
- ZHANG K, SHEN Z, LIANG X, et al. Down-regulation of GPR137 expression inhibits proliferation of colon cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(11): 935-941. DOI: 10.1093 / abbs / gmu086.
- LU Y, ZHAO X, LUO G, et al. Thioredoxin-like protein 2b facilitates colon cancer cell proliferation and inhibits apoptosis via NF- κ B pathway[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(2): 119-126. DOI:10.1016/j.canlet.2014.12.048.
- LIU K, SONG X, MA H, et al. Knockdown of BAMBI inhibits β -catenin and transforming growth factor β to suppress metastasis of gastric cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 874-880. DOI: 10.3892/mmr.2014.2305.
- YANG K, WANG F, HAN J J. TRAF4 promotes the growth and invasion of colon cancer through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1419-1426.
- ZHU Z, ZHANG X, GUO H, et al. CXCL13-CXCR5 axis promotes the growth and invasion of colon cancer cells via PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2):287-295. DOI:10.1007/s11010-014-2285-y.
- WEN K M, ZHANG G H, LI J, et al. OCT4B1 promotes cell growth, migration and invasion suppressing sensitivity to oxaliplatin in colon cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2943-2952. DOI: 10.3892/or.2015.4286.
- XING X, GU X, MA T. Knockdown of biglycan expression by RNA interference inhibits the proliferation and invasion of, and induces apoptosis in, the HCT116 colon cancer cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5):7538-7544. DOI:10.3892/mmr.2015.4383.
- PANG M, WU G, HOU X, et al. LIN28B promotes colon cancer mi-

- gration and recurrence[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e109169 [2018-03-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215835/>. DOI:10.1371/journal.pone.0109169.
- [20] JIANG G, ZHAN G Y, ZHAN G X, et al. ARMc8 indicates aggressive colon cancers and promotes invasiveness and migration of colon cancer cells[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 9005-9013. DOI: 10.1007/s13277-015-3664-z.
- [21] GENG J, FAN J, OUYAN G Q, et al. Loss of PPM1A expression enhances invasion and the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer by activating the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Oncotarget, 2014, 5(14): 5700-5711. DOI: 10.18632/oncotarget.2144.
- [22] YU J R, TAI Y, JIN Y, et al. TGF- β /Smad signaling through DOCK4 facilitates lung adenocarcinoma metastasis[J]. Genes Dev, 2015, 29(3): 250-261. DOI:10.1101/gad.248963.114.
- [23] MENG X M, CHUNGA C, LAN H Y. Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases[J]. Clin Sci, 2013, 124(4): 243-254. DOI:10.1042/CS20120252.
- [24] ZHANG X, MA Y, YOU T, et al. Roles of TGF- β /Smad signaling pathway in pathogenesis and development of gluteal muscle contracture[J]. Connect Tissue Res, 2015, 56(1): 9-17. DOI: 10.3109/03008207.2014.964400.
- [25] MUTHUSAMY B P, BUDI E H, KATSUNO Y, et al. ShcA protects against epithelial-mesenchymal transition through compartmentalized inhibition of TGF-beta-induced Smad activation[J/OL]. PLoS Biol, 2015, 13(12): e1002325[2018-03-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682977/>. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002325.
- [26] MURAI F, KOINUMA D, SHINOZAKI-USHIKU A, et al. EZH2 promotes progression of small cell lung cancer by suppressing the TGF- β -Smad-ASCL1 pathway[J]. Cell Discov, 2015, 26(1): 150-157. DOI:10.1038/celldisc.2015.26.
- [27] JIANG H L, SUN H F, GAO S P, et al. Loss of RAB1B promotes triple-negative breast cancer metastasis by activating TGF- β /SMAD signaling[J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16352-16365. DOI: 10.18632/oncotarget.3877.
- [28] SHANGGUAN L, TI X, KRAUSE U, et al. Inhibition of TGF- β /Smad signaling by BAMBI blocks differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and abolishes their protumor effects[J]. Stem Cells, 2012, 30(12): 2810-2819. DOI:10.1002/stem.1251.
- [29] 尹良伟, 马海英, 张利, 等. 黏蛋白1基因转染DC对乳腺癌细胞MCF-7裸鼠移植瘤的免疫抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(7): 756-761. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.07.010.
- [30] WANG X, LI M, HU M, et al. BAMBI overexpression together with β -sitosterol ameliorates NSCLC via inhibiting autophagy and inactivating TGF- β /Smad2/3 pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 3046-3054. DOI:10.3892/or.2017.5508.

[收稿日期] 2018-02-07

[修回日期] 2018-04-11

[本文编辑] 王映红