

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2023 年 12 月 28 日 第 31 卷 第 24 期 (Volume 31 Number 24)**



**24/2023**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 989 免疫精准化治疗背景下肝癌临床前模型的应用与展望

宋飞, 陈钟

- 1001 肠道微生态与胰腺癌的相关研究进展

秦雨萌, 沙杰

- 1007 MSS型mCRC的免疫治疗策略及中医药研究探索

江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 季漪, 霍介格

### 临床实践

- 1014 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子- $\beta$ 1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性

张利, 郭明

### 文献综述

- 1022 浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐

## 消 息

- 1000 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯  
1013 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1028 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

本刊编委胡良峰, 副主任医师, 副教授, 上海市长海医院消化内科. 致力于开展慢性胰腺炎基础、临床和转化医学研究, 获上海市科技进步一等奖. 主持国家自然科学基金5项和上海市级基金8项, 获国家专利14项, 主编、主译、副主编专著10部, 执笔并参与制定7部全国指南和标准. 以第一/通讯作者(含共同)发表SCI收录论文121篇, 一区43篇, 他引2395次, 单篇最高138次, H指数24, 研究内容写入7部国际指南和10篇顶级期刊年度综述. 2020年入选教育部“青年长江学者”。

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



**EDITORIAL**

- 989 Preclinical liver cancer models in the context of immunoprecision therapy: Application and perspectives  
*Song F, Chen Z*
- 1001 Progress in understanding of relationship between intestinal microecology and pancreatic cancer  
*Qin YM, Sha J*
- 1007 Immunotherapy strategies and traditional Chinese medicine treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer  
*Jiang YJ, Guo NT, Xia XP, Ji Y, Huo JG*

**CLINICAL PRACTICE**

- 1014 Correlation of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma  
*Zhang L, Guo M*

**REVIEW**

- 1022 Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis  
*Shi YR, Hao WW, Zhang EX, Wang ZH, Li L*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 31 Number 24 December 28, 2023

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, No. 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@hotmail.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 28, 2023

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### CO-EDITORS-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang**, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xiao-Zhong Guo**, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Li-Juan Huo**, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang**, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

**Yan-Tao Tian**, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

**Xiao-Zhong Wang**, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao**, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang**, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381901

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子- $\beta$ 1/Smad2 信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性

张利, 郭明

张利, 郭明, 安吉县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313300

张利, 主治医师, 研究方向为消化病学.

**作者贡献分布:** 张利负责课题的设计、研究的过程、结果的分析以及文章的撰写; 郭明负责提供实验相关的设备、试剂等.

**通讯作者:** 郭明, 硕士, 主治医师, 313300, 浙江省安吉县天目中路, 安吉县人民医院消化内科. azrsm10451@163.com

**收稿日期:** 2023-11-03

**修回日期:** 2023-11-18

**接受日期:** 2023-12-20

**在线出版日期:** 2023-12-28

## Correlation of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma

Li Zhang, Ming Guo

Li Zhang, Ming Guo, Department of Gastroenterology, Ji'an People's Hospital, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Ming Guo, Master, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Ji'an People's Hospital, Tianmu Middle Road, Ji'an Country, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. azrsm10451@163.com

**Received:** 2023-11-03

**Revised:** 2023-11-18

**Accepted:** 2023-12-20

**Published online:** 2023-12-28

### Abstract

#### BACKGROUND

The occurrence and development of liver cancer are affected by many classical signaling pathways, and as a result, the

growth of cancer cells is either inhibited or promoted. The transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad2 signaling pathway is often involved in the development of cancer.

#### AIM

To investigate the expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 in hepatocellular carcinoma tissues and its correlation with hepatitis B virus (HBV) infection.

#### METHODS

Sixty-five patients with hepatocellular carcinoma diagnosed by pathology after surgical resection at our hospital from February 2016 to March 2019 were selected for the study, and they were divided into 37 HBV-infected cases and 28 non-infected cases based on whether HBV infection occurred. Eight cases were lost after 3 years of follow-up, and the remaining patients with hepatocellular carcinoma were divided into two subgroups based on their survival status: 36 cases in survival group and 21 cases in death group. The expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 in liver cancer tissues and paraneoplastic tissues was detected by protein immunoblotting (Western blot). The correlation of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 protein expression with clinicopathological characteristics and survival rate was analyzed. Cox regression analysis of prognostic factors was performed.

#### RESULTS

The expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 in hepatocellular carcinoma tissues of both HBV-infected and non-infected patients was higher than that in paracancerous tissues, and their expression in HBV-infected patients was higher than that of non-infected patients ( $P < 0.05$ ). The expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 was associated with the degree of differentiation, satellite lesions, cirrhosis, TNM stage, and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). TGF- $\beta$ 1 and Smad2 expression was higher in dead patients than in survivors ( $P < 0.05$ ). The survival rate within 3 years was lower in

patients with high TGF- $\beta$ 1 expression (48.28%) than in those with low expression (78.57%;  $P = 0.003$ ). The survival rate within 3 years was also lower in patients with high Smad2 expression (50.00%) than in those with low expression (77.78%;  $P = 0.012$ ). TNM stage, lymph node metastasis, TGF- $\beta$ 1 expression, and Smad2 expression were identified to be independent risk factors for poor prognosis within 3 years ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The expression levels of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 in HBV-infected hepatocellular carcinoma tissues are elevated, and are associated with clinical pathological characteristics and poor prognosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Transforming growth factor- $\beta$ 1; Smad2; Prognosis

**Citation:** Zhang L, Guo M. Correlation of TGF- $\beta$ 1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(24): 1014-1021

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1014.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i24.1014>

## 摘要

### 背景

肝癌的发生和发展受多种经典信号通路的调控影响, 癌细胞的生长或是被抑制或是被促进. 其中, 转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad2信号通路在癌细胞的发展研究中较为经典.

### 目的

探讨TGF- $\beta$ 1/Smad2信号通路在肝细胞癌组织中表达及其与乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关性.

### 方法

选取2016-02/2019-03本院经手术切除后病理诊断明确的肝细胞癌患者65例为研究对象, 依据是否发生HBV感染分为感染者37例、非感染者28例. 随访3年后失访8例, 根据3年内生存情况肝细胞癌患者分为生存者36例、死亡者21例. 采用蛋白免疫印迹法检测肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量. 分析HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2蛋白表达量与临床病理特征相关性, 及其与生存率相关性. Cox回归分析预后影响因素.

### 结果

HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量高于癌旁组织, 且HBV感染者高于非感染者( $P < 0.05$ ); TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量与分化程度、

卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ); 死亡者肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量高于生存者( $P < 0.05$ ); TGF- $\beta$ 1高表达者3年内生存率48.28%低于低表达者78.57%( $P = 0.003$ ); Smad2高表达者3年内生存率50.00%低于低表达者77.78%( $P = 0.012$ ); TNM分期、淋巴结转移、TGF- $\beta$ 1表达量、Smad2表达量为3年内预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ ).

## 结论

HBV感染肝细胞癌组织中 TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量升高, 且与临床病理特征、预后不良有关.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝细胞癌; 乙肝病毒; 转化生长因子- $\beta$ 1; Smad2; 预后

**核心提要:** 肝癌组织中转化生长因子- $\beta$ 1、Smad2的表达能够影响患者的分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移, 并与患者的预后有着紧密的联系.

**文献来源:** 张利, 郭明. 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子- $\beta$ 1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性. *世界华人消化杂志* 2023; 31(24): 1014-1021

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1014.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i24.1014>

## 0 引言

我国肝癌发病率呈上升趋势, 其主要病理类型为肝细胞癌、混合型癌、胆管癌细胞癌, 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)占肝癌病因的90%左右, 随着医疗水平进步, 肝癌诊疗方法不断改善, 但术后5年复发率较高, 预后较差<sup>[1]</sup>. 大部分肝癌早期发病较为隐匿, 临床症状不明显, 确诊时已处于晚期, 目前肝癌治疗以手术为主, 合并HBV感染者治疗效果不佳, 病死率较高, 因而探究HBV感染相关肝癌发病机制及治疗靶点具有重要意义<sup>[2]</sup>. 转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)与受体结合调控下游Smad蛋白表达, 可调节细胞增殖、凋亡、转移等生物学行为, 研究表明炎症因子释放量增加可激活TGF- $\beta$ 1, 促进Smad蛋白表达, Smads根据其结构、功能不同分为受体调节性Smads(Smad1、Smad2等)、共介导Smads、抑制Smads, 该信号通路可参与多种肿瘤发生发展过程<sup>[3,4]</sup>. TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路是否与HBV感染性肝细胞癌有关尚未明确, 本研究比较HBV感染、非感染肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量, 分析其与患者临床病理特征相关性, 为临床诊断、治疗HBV感染相关肝细胞癌提供参考.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2016-02/2019-03本院经手术切除后病理诊断明确的肝细胞癌患者65例为研究对象, 其中男43例、女22例, 年龄40-60( $50.26 \pm 3.17$ )岁, 肿瘤直径4-7( $5.10 \pm 0.35$ ) cm. 依据是否发生HBV感染分为感染者37例、非感染者28例. 随访3年后失访8例, 依据生存情况肝细胞癌患者分为2个亚组: 生存者36例、死亡者21例. 收集肝细胞癌患者临床资料, 包括分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移. 本研究经本院伦理委员会批准, 批准号: GJ7678. 感染者、非感染者临床资料见表1, 具有可比性.

纳入标准: 符合肝细胞癌诊断标准<sup>[5]</sup>, 经影像学、病理学诊断确诊; HBV感染符合《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准<sup>[6]</sup>; 术前未进行放化疗者; 接受根治术、放化疗等治疗者; 签署知情同意书. 排除标准: 其他肝炎病毒所致肝细胞癌者; 继发性肝细胞癌者; 合并其他恶性肿瘤者; 自身免疫系统疾病者; 酒精性肝病者; 药物性肝损伤者. HBV感染程度.

### 1.2 方法

**1.2.1 Western blot法检测癌组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2蛋白表达量:** 采集肝细胞癌患者空腹外周静脉血3 mL, 常规离心后分离血清, 采用荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测HBV-DNA水平, 上海新波生物公司提供检测试剂盒. 分别在肝癌组织12点、3点、6点、9点位置上, 于肝癌、癌旁组织交界处取材, 在肿瘤组织内部取材1块, 并切取距肿瘤组织边缘>1 cm处肝组织作为癌旁组织, 肝细胞癌组织、癌旁组织中分别加入500  $\mu$ L RIPA裂解液(上海联迈生物工程有限公司)提取总蛋白. 采用Western blot法检测组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2蛋白表达量, 操作方法如下: 二喹啉甲酸(BCA)法(武汉博士德生物工程有限公司)检测蛋白浓度, 取上清液转移至新离心管, 加入上样缓冲液(北京百奥莱博科技有限公司), 100  $^{\circ}$ C高温下变性10 min. 取40  $\mu$ g蛋白样品经SDS-PAGE(碧云天生物技术有限公司)反应, 结束后蛋白质转移至PVDF膜(迈博瑞生物膜技术有限公司), 使用5%脱脂牛奶封闭2 h, 分别加入TGF- $\beta 1$ (1:1000)、Smad2(1:1000)、内参GAPDH(1:3000)一抗(美国CST公司, 目录号: 3711、5678、8884)稀释液, 4  $^{\circ}$ C孵育24 h后弃一抗, 加入二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司, 目录号: 2306)稀释液(1:5000)后室温孵育2 h, Tis-HCl缓冲液(TBST)洗涤(上海科拉曼试剂有限公司), 增强型化学发光试剂(ECL)发光液(南京森贝伽生物科技有限公司)作用后显影, 使用Quantity One软件对蛋白条带进行定量.

**1.2.2 原代培养肝癌细胞:** 取HBV感染的肝癌组织标本

3 g, 在含有少量PBS中使用眼科剪剪碎组织样本, 加入11 mL消化酶后放入37  $^{\circ}$ C水浴锅内处理30 min, 使用孔径为70  $\mu$ m筛网过滤细胞, 然后加入10%灭活胎牛血清5 mL, 促使胰蛋白酶失活, 以10000 r/min转速离心10 min后细胞悬浮, 将细胞接种于含有聚-L-赖氨酸的6孔板上, 加入含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养, 培养48 h后收集肿瘤细胞. 采用脂质体转染法分别将小分子干扰RNA(siRNA)TGF- $\beta 1$ (简称si-TGF- $\beta 1$ )、TGF- $\beta 1$ 过表达(pcDNA-TGF- $\beta 1$ )加入肝癌细胞中, 采用RT-qPCR法检测肝癌细胞中TGF- $\beta 1$ 表达水平, si-TGF- $\beta 1$ 、pcDNA-TGF- $\beta 1$ 购自上海吉玛制药公司, RT-qPCR法检测所需试剂均购自北京天根生化公司.

**1.3 观察指标** (1)比较HBV感染者、非感染者中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量与不同临床病理特征的相关性; (2)以门诊复查、电话、微信等方式随访3年, 平均随访时间( $24.32 \pm 3.16$ ) mo, 统计随访期间生存情况; (3)分析生存者、死亡者中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量, 及其与生存率相关性.

**统计学处理** 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean  $\pm$  SD)表示, 两组比较采用独立样本 $t$ 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 采用Kaplan-Meier生存曲线、Log-Rank检验分析3年生存情况,  $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量** HBV感染的肝细胞癌患者血清HBV-DNA水平为( $2.39 \pm 0.41$ ) IgU/mL. 与癌旁组织比较, 肝细胞癌组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量升高( $P < 0.05$ ), 见图1, 表2. HBV感染者中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量与HBV-DNA水平呈正相关( $r = 0.524$ 、 $0.553$ ,  $P = 0.041$ 、 $0.038$ ). 肝癌细胞中TGF- $\beta 1$ 过表达处理前后, TGF- $\beta 1$  mRNA表达水平分别为 $1.00 \pm 0.02$ 、 $3.26 \pm 0.57$ , 肝癌细胞中干扰TGF- $\beta 1$ 表达处理前后, TGF- $\beta 1$  mRNA表达水平分别为 $1.01 \pm 0.01$ 、 $0.24 \pm 0.02$ , 表明TGF- $\beta 1$ 表达水平变化来源于肝癌细胞自分泌.

**2.2 感染者、非感染者肝细胞癌组织及癌旁组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量** 感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量高于癌旁组织( $P < 0.05$ ), 且感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量高于非感染者( $P < 0.05$ ), 见图2、表3.

**2.3 TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量与不同临床病理特征相关性** 感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta 1$ 、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ), 见表4.

表 1 两组临床资料比较

| 组别       | n  | 性别        |           | 年龄(岁)        | 肿瘤直径(cm)    | TNM分期     |           |          | 淋巴结转移    |           | 分化程度      |           | 卫星病灶      |           | 肝硬化       |           |
|----------|----|-----------|-----------|--------------|-------------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|          |    | 男         | 女         |              |             | I 期       | II 期      | III 期    | 有        | 无         | 低分化       | 中高分化      | 有         | 无         | 有         | 无         |
| 感染者      | 37 | 25(67.57) | 12(32.43) | 49.86 ± 2.12 | 5.13 ± 0.28 | 17(45.95) | 12(32.43) | 8(21.62) | 7(18.92) | 30(81.08) | 15(40.54) | 22(59.46) | 24(64.86) | 13(35.14) | 10(27.03) | 27(72.97) |
| 非感染者     | 28 | 18(64.29) | 10(35.71) | 50.79 ± 2.03 | 5.06 ± 0.21 | 13(46.43) | 10(35.71) | 5(17.86) | 5(17.86) | 23(82.14) | 11(39.29) | 17(60.71) | 17(60.71) | 11(39.29) | 8(28.57)  | 20(71.43) |
| $\chi^2$ |    | 0.077     |           | 1.783        | 1.107       | 0.164     |           |          | 0.012    |           | 0.010     |           | 0.118     |           | 0.019     |           |
| P        |    | 0.782     |           | 0.079        | 0.272       | 0.921     |           |          | 0.913    |           | 0.919     |           | 0.731     |           | 0.890     |           |

表 2 肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean ± SD)

| 组织     | n  | TGF-β1      | Smad2       |
|--------|----|-------------|-------------|
| 癌旁组织   | 65 | 0.18 ± 0.03 | 0.14 ± 0.01 |
| 肝细胞癌组织 | 65 | 0.86 ± 0.10 | 0.61 ± 0.08 |
| t      |    | 52.511      | 47.000      |
| P      |    | <0.001      | <0.001      |

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

表 3 HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织及癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean ± SD)

| 指标     | 感染者(n = 37) |                           |              | 非感染者(n = 28) |                          |              |
|--------|-------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|
|        | 癌旁组织        | 肝细胞癌组织                    | t/P          | 癌旁组织         | 肝细胞癌组织                   | t/P          |
| TGF-β1 | 0.17 ± 0.02 | 0.93 ± 0.15 <sup>ab</sup> | 30.549/0.000 | 0.19 ± 0.04  | 0.77 ± 0.10 <sup>a</sup> | 32.757/0.000 |
| Smad2  | 0.13 ± 0.01 | 0.78 ± 0.12 <sup>ab</sup> | 32.834/0.000 | 0.15 ± 0.03  | 0.39 ± 0.06 <sup>a</sup> | 21.762/0.000 |

<sup>a</sup>P<0.05, 与癌旁组织比较; <sup>b</sup>P<0.05, 与非感染者肝细胞癌组织比较. HBV: 乙肝病毒; TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

2.4 不同预后肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量 随访3年, 失访8例. 死亡者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于生存者(P<0.05), 见表5.

2.5 TGF-β1、Smad2表达与肝细胞癌患者生存率关系 随访结束后根据TGF-β1表达量平均值(0.80)、Smad2表达量平均值(0.55)将肝细胞癌患者分为TGF-β1高表达29例、低表达28例; Smad2高表达30例、低表达27例. TGF-β1高表达者3年生存率48.28%(14/29)低于低表达者78.57%(22/28)(P=0.003), 见图3; Smad2高表达者3年生存率50.00%(15/30)低于低表达者77.78%(21/27)(P=0.012), 见图4.

2.6 Cox回归分析预后影响因素 以预后情况为因变量(生存=0、死亡=1), 以性别(男=1、女=2)、年龄(原值代入)、肿瘤直径(原值代入)、分化程度(低分化=1、中分化=2、高分化=3)、卫星病灶(无=0、有=1)、肝硬化(无=0、有=1)、TNM分期(I期=1、II期=2、III期=3)、淋巴结转移(无=0、有=1)、TGF-β1表达量(原值代入)、Smad2表达量(原值代入)为自变量, Cox回归分析显示TNM分期、淋巴结转移、TGF-β1

表达量、Smad2表达量为预后不良的独立危险因素(P<0.05), 见表6.

### 3 讨论

肝细胞癌发病机制与HBV感染、酒精/非酒精脂肪性肝病、肝硬化、化学致癌物质病变、多种基因、蛋白表达异常有关<sup>[7,8]</sup>. HBV感染后宿主肝细胞内HBV DNA整合、肿瘤抑制基因表达失调, 且与肿瘤反应、肝功能、免疫学指标间相互作用, 深入探究肝细胞癌发病机制可为抗HBV感染寻找潜在靶点<sup>[9,10]</sup>.

TGF-β1/Smad2激活可促进细胞增殖、转移, 抑制细胞凋亡, 可能作为肿瘤靶向治疗的潜在靶点<sup>[11,12]</sup>. TGF-β1与细胞膜表面受体结合后Smad2磷酸化, 其与Smad4结合进入细胞核内可调控转录因子表达, 促进肿瘤细胞侵袭、转移, 抑制该信号通路可减弱肿瘤细胞转移能力<sup>[13]</sup>. 本研究显示肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量升高, 有无HBV感染与TGF-β1、Smad2表达量有关. TGF-β1在血细胞生成、细胞趋化、炎症反应等方面发挥重要调节作用, 其表达量升高可诱发血管内皮细胞

表 4 TGF-β1、Smad2表达量与不同临床病理特征相关性(mean ± SD)

| 项目       |      | n  | TGF-β1      |              |        |       | Smad2       |              |        |       |
|----------|------|----|-------------|--------------|--------|-------|-------------|--------------|--------|-------|
|          |      |    | 感染者(n = 37) | 非感染者(n = 28) | t      | P     | 感染者(n = 37) | 非感染者(n = 28) | t      | P     |
| 性别       | 男    | 43 | 0.85 ± 0.16 | 0.88 ± 0.22  | 0.637  | 0.527 | 0.62 ± 0.11 | 0.60 ± 0.12  | 0.698  | 0.488 |
|          | 女    | 22 | 0.88 ± 0.23 | 0.82 ± 0.15  | 1.200  | 0.235 | 0.59 ± 0.09 | 0.63 ± 0.10  | 1.691  | 0.096 |
| 年龄(岁)    | ≤50  | 41 | 0.86 ± 0.22 | 0.84 ± 0.20  | 0.377  | 0.707 | 0.63 ± 0.15 | 0.59 ± 0.09  | 1.250  | 0.216 |
|          | >50  | 24 | 0.85 ± 0.27 | 0.89 ± 0.23  | 0.630  | 0.531 | 0.58 ± 0.12 | 0.54 ± 0.10  | 1.428  | 0.158 |
| 肿瘤直径(cm) | ≤5   | 32 | 0.88 ± 0.24 | 0.90 ± 0.19  | 0.363  | 0.718 | 0.60 ± 0.15 | 0.65 ± 0.17  | 1.256  | 0.214 |
|          | >5   | 33 | 0.84 ± 0.21 | 0.82 ± 0.22  | 0.373  | 0.711 | 0.62 ± 0.13 | 0.57 ± 0.15  | 1.437  | 0.156 |
| 分化程度     | 低分化  | 26 | 0.96 ± 0.11 | 0.80 ± 0.18  | 1.429  | 0.000 | 0.85 ± 0.13 | 0.51 ± 0.10  | 11.495 | 0.000 |
|          | 中高分化 | 39 | 0.79 ± 0.08 | 0.70 ± 0.10  | 4.032  | 0.000 | 0.45 ± 0.09 | 0.38 ± 0.08  | 3.255  | 0.002 |
| 卫星病灶     | 有    | 41 | 1.05 ± 0.28 | 0.58 ± 0.11  | 8.393  | 0.000 | 0.71 ± 0.10 | 0.48 ± 0.13  | 8.067  | 0.000 |
|          | 无    | 24 | 0.54 ± 0.12 | 0.42 ± 0.08  | 4.574  | 0.000 | 0.44 ± 0.08 | 0.33 ± 0.07  | 5.788  | 0.000 |
| 肝硬化      | 有    | 18 | 1.92 ± 0.39 | 0.53 ± 0.15  | 17.859 | 0.000 | 0.88 ± 0.13 | 0.57 ± 0.16  | 8.617  | 0.000 |
|          | 无    | 47 | 0.45 ± 0.12 | 0.39 ± 0.11  | 2.068  | 0.043 | 0.51 ± 0.11 | 0.43 ± 0.12  | 2.792  | 0.007 |
| TNM分期    | I 期  | 30 | 0.37 ± 0.08 | 0.21 ± 0.04  | 9.693  | 0.000 | 0.44 ± 0.12 | 0.23 ± 0.05  | 8.694  | 0.000 |
|          | II 期 | 22 | 0.93 ± 0.20 | 0.74 ± 0.18  | 3.957  | 0.000 | 0.67 ± 0.19 | 0.45 ± 0.09  | 5.658  | 0.000 |
|          | III期 | 13 | 1.87 ± 0.45 | 1.26 ± 0.32  | 6.096  | 0.000 | 0.90 ± 0.21 | 0.66 ± 0.18  | 4.846  | 0.000 |
| 淋巴结转移    | 有    | 12 | 1.88 ± 0.41 | 0.68 ± 0.15  | 14.736 | 0.000 | 1.77 ± 0.44 | 0.42 ± 0.13  | 15.698 | 0.000 |
|          | 无    | 53 | 0.63 ± 0.17 | 0.50 ± 0.14  | 3.288  | 0.002 | 0.35 ± 0.10 | 0.25 ± 0.04  | 4.990  | 0.000 |

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

表 5 不同预后肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean ± SD)

| 组别       | <i>n</i> | TGF-β1      | Smad2       |
|----------|----------|-------------|-------------|
| 死亡者      | 21       | 1.29 ± 0.32 | 1.07 ± 0.30 |
| 生存者      | 36       | 0.51 ± 0.14 | 0.24 ± 0.05 |
| <i>t</i> |          | 12.741      | 16.317      |
| <i>P</i> |          | <0.001      | <0.001      |

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

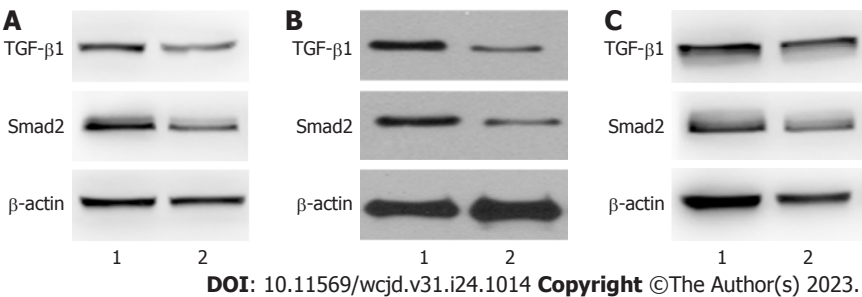


图 1 Western blot检测TGF-β1、Smad2蛋白表达. A: 男性患者; B: 女性患者; C: 男性患者. 1: 肝细胞癌组织; 2: 癌旁组织. TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2; β-Actin: β-肌动蛋白.

增生, 促进肿瘤恶化<sup>[14]</sup>. TGF-β1、Smad2表达上调可促进肝细胞癌细胞增殖、迁移、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促使肿瘤细胞免疫逃逸、血管生成, 研究表明上游基因特异性蛋白1、丝氨酸/苏氨酸激酶39可调节TGF-β1/Smad2通路, 进而影响肝细胞

癌细胞恶性生物学行为<sup>[15,16]</sup>. 由此推测TGF-β1、Smad2可能通过调节癌细胞生物学行为, 影响肝细胞癌发生发展进程. 本研究通过临床试验证实HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关,

表 6 Cox回归分析预后影响因素

| 影响因素      | 单因素分析  |              |       | 多因素分析  |              |       |
|-----------|--------|--------------|-------|--------|--------------|-------|
|           | HR     | 95%CI        | P     | HR     | 95%CI        | P     |
| 性别        | 0.809  | 0.638–1.026  | >0.05 | –      | –            | –     |
| 年龄        | 0.767  | 0.587–1.001  | >0.05 | –      | –            | –     |
| 肿瘤直径      | 0.899  | 0.784–1.032  | >0.05 | –      | –            | –     |
| 分化程度      | 0.782  | 0.639–0.958  | <0.05 | –      | –            | –     |
| 卫星病灶      | 4.455  | 1.885–10.527 | <0.05 | –      | –            | –     |
| 肝硬化       | 0.947  | 0.886–1.013  | >0.05 | –      | –            | –     |
| TNM分期     | 9.797  | 4.152–23.118 | <0.05 | 6.330  | 2.163–18.524 | <0.05 |
| 淋巴结转移     | 7.369  | 2.695–20.147 | <0.05 | 8.253  | 3.021–22.547 | <0.05 |
| TGF-β1表达量 | 13.586 | 7.184–25.695 | <0.05 | 10.153 | 5.132–20.085 | <0.05 |
| Smad2表达量  | 13.490 | 6.021–30.225 | <0.05 | 10.680 | 5.217–21.863 | <0.05 |

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

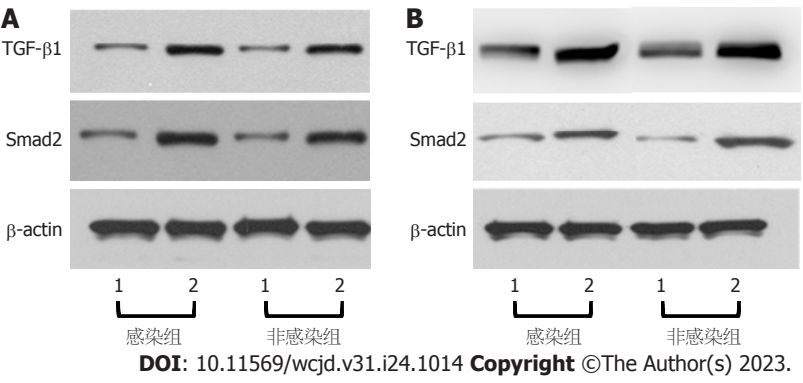


图 2 Western blot检测TGF-β1、Smad2蛋白表达. A: 男性患者; B: 女性患者. 1: 癌旁组织; 2: 肝细胞癌组织. TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2; β-Actin: β-肌动蛋白.

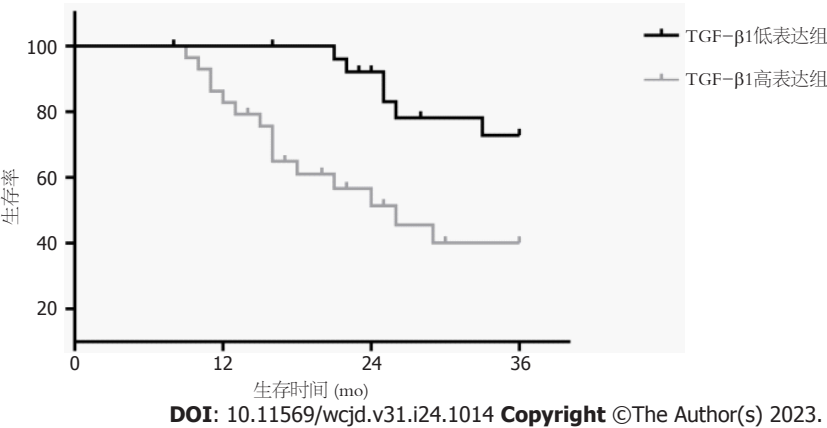
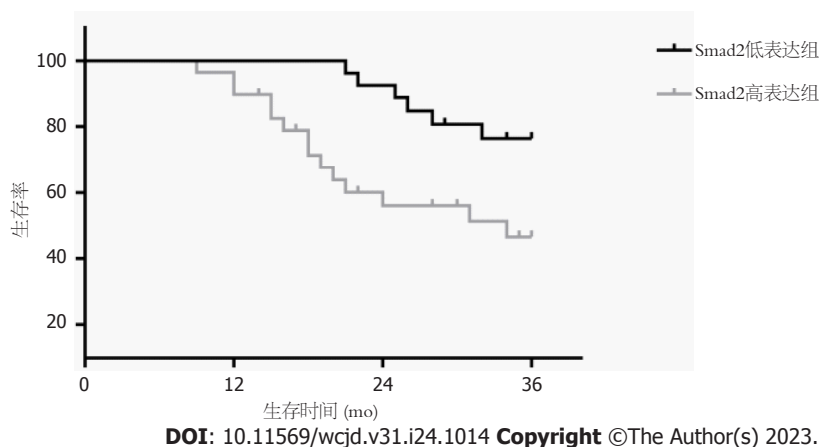


图 3 TGF-β1不同表达者生存曲线. TGF-β1: 转化生长因子-β1.

表明TGF-β1、Smad2表达水平升高与HBV感染相关肝细胞癌发生发展密切相关。  
HBV病毒不断被复制可激活TGF-β1/Smad2通路, 诱发肝细胞癌细胞发生EMT, 具有极性的上皮细胞失去极性转化成间充质细胞, 细胞迁移、侵袭能力增强,

TGF-β1、Smad2可能为HBV感染相关肝细胞癌进展的关键基因. 阻断TGF-β1/Smad2通路可抑制EMT, 减弱肝细胞癌<sup>[17]</sup>、伯基特淋巴瘤<sup>[18]</sup>细胞增殖、迁移、侵袭能力. 因而探究TGF-β1/Smad2通路与肝细胞癌发生发展的关联性具有重要意义. 本研究显示HBV感染者低分



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i24.1014 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 Smad2不同表达者生存曲线. Smad2: 细胞信号转导分子2.

化、伴有卫星病灶、伴有肝硬化、伴有淋巴结转移中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量高于非感染者, 表明TGF- $\beta$ 1、Smad2表达水平升高可促进HBV感染者恶性进展, 可能作为HBV感染相关肝细胞癌靶向治疗的潜在靶点. 既往研究表明趋化因子受体(chemokine receptor7, CXCR7)可增加TGF- $\beta$ 1分泌量, 调节肿瘤细胞增殖、迁移等生物学行为, 促使肿瘤恶性进展, 临床表现为淋巴结转移、临床分期增高<sup>[19]</sup>. LIM和SH3结构域蛋白1(LIM and SH3 domain protein 1, LASP1)表达增加可激活TGF- $\beta$ 1, 沉默其表达可减弱TGF- $\beta$ 1诱导的肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移能力<sup>[20]</sup>. 由此推测其原因可能为HBV感染后CXCR7、LASP1表达水平升高可激活TGF- $\beta$ 1/Smad2通路, 增强肝细胞癌细胞增殖、转移能力, 进一步参与HBV感染相关肝细胞癌病情进展, 同时TGF- $\beta$ 1/Smad2通路异常还可能与HBV感染后发生的免疫耐受、病毒清除率有关. 本研究尝试性分析TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量与肝细胞癌患者预后相关性, 结果发现死亡者肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量高于生存者, 且TGF- $\beta$ 1、Smad2高表达者生存率低于低表达者. 既往研究表明TGF- $\beta$ 1激活后Smad2磷酸化, 可增强KLüppel样因子8启动子活性, 其高表达与患者预后不良有关<sup>[21]</sup>. TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量升高还与较低生存率有关<sup>[22]</sup>. 结合本研究结果分析其原因可能为TGF- $\beta$ 1/Smad2通路活化后可促进下游分子核心2 $\beta$ -1, 6-乙酰氨基葡萄糖转移酶表达, 诱导细胞周期进展, 促进肿瘤恶性进展, 导致患者预后不良<sup>[23]</sup>. 同时本研究发现TNM分期、淋巴结转移、TGF- $\beta$ 1表达量、Smad2表达量为预后不良的独立危险因素, 提示TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量可能作为评估肝细胞癌患者预后的潜在指标.

#### 4 结论

综上所述, 肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达水平升

高, 其表达量与HBV感染、分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关, 且HBV感染者中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量与临床病理特征相关性更为密切, 可能作为判断肝细胞癌预后的指标, 还可为肝细胞癌个体化治疗提供新方向. 但本研究仅观察TGF- $\beta$ 1、Smad2, 下一步需探究Smad2与其他信号分子的磷酸化水平及其磷酸化机制, 同时仍需增加HBV(+)肝癌细胞、HBV(-)肝癌细胞的体外表型验证, 并分析其内在机制.

#### 文章亮点

##### 实验背景

携带乙肝病毒的肝癌患者病情恶化的速度更快, 且手术后的预后效果、5年期生存率等不理想. 停留在血液学生化指标的检测手段并不能充分了解患者治疗不理想的机制.

##### 实验动机

转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad2信号通路能够肝细胞癌的增殖和分化. 但是在同时感染乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的情况下是否会对表达有影响报道较少.

##### 实验目标

TGF- $\beta$ 1/Smad2信号通路在调控癌细胞的生长发挥了重要作用, 本研究旨在探讨在乙肝病毒感染的肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2的表达情况及其与HBV的相关性.

##### 实验方法

在临床病理学、影像学、血液学等检测手段的基础上确定研究对象, 通过分子生物学、蛋白质化学的方法对TGF- $\beta$ 1、Smad2的表达进行检测, 并对术后患者进行定期随访, 了解预后情况.

## 实验结果

与癌旁组织比较, 肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量升高。感染者肝细胞癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量高于非感染者, 且TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量与HBV-DNA水平呈正相关。肝癌组织中TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移、生存期有关。

## 实验结论

感染HBV的肝癌患者TGF- $\beta$ 1、Smad2表达量更高, 预后效果更差。TGF- $\beta$ 1、Smad2的表达对肝细胞癌预后情况的判断, 以及肝细胞癌个体化治疗具有一定的临床意义。

## 展望前景

TGF- $\beta$ 1、Smad2在调控肝癌病情发展中起到一定的作用, 尤其与感染HBV的肝癌患者的病情发展和预后生存有较大的相关性。但是机制研究还需要探讨信号通路相关分子的磷酸化水平等。

## 5 参考文献

- 1 毛彦杰, 李文. 长链非编码RNA CCHE1在乙型肝炎病毒感染相关肝癌组织中的表达及其临床意义. 中国现代医学杂志 2020; 30: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.009]
- 2 张金辉, 吴铮, 王健, 于敬昆, 李藏妥. 肝癌组织中miR-888、miR-570表达与HBV感染的相关性. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 2571-2574 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203204]
- 3 黄亚伟, 熊莉, 窦德宇, 吕梦娟, 马玉红. 调节TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路对内质网应激状态下肝细胞癌HepG2细胞凋亡的影响. 中国应用生理学杂志 2021; 37: 266-272 [DOI: 10.12047/j.cjap.6039.2021.013]
- 4 蔡丹磊, 黄中伟, 包玉华, 姜岱山, 王亚运. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路的表达. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 3253-3257 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192149]
- 5 中国抗癌协会肝癌专业委员会; 中华医学会肝病学分会肝癌学组; 中国抗癌协会病理专业委员会; 中华医学会病理学分会消化病学组; 中华医学会外科学分会肝脏外科学组; 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会; 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版). 解放军医学杂志 2015; 40: 865-872 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.03]
- 6 中华医学会感染病学分会; 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中华肝脏病杂志 2019; 27: 938-961 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007]
- 7 张小芳, 刘志良, 蔡勇, 黄传生, 罗庆丰. HIF-1 $\alpha$ 、MITF、CRP、NLR在乙型肝炎病毒感染相关性肝癌中的表达及其意义. 实用癌症杂志 2021; 36: 1084-1086 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.07.010]
- 8 Hu Z, Zhang H, Liu W, Yin Y, Jiang J, Yan C, Wang Y, Li L. Mechanism of HBV-positive liver cancer cell exosomal miR-142-3p by inducing ferroptosis of M1 macrophages to promote liver cancer progression. *Transl Cancer Res* 2022; 11: 1173-1187 [PMID: 35706810 DOI: 10.21037/tcr-22-96]
- 9 Jia L, Gao Y, He Y, Hooper JD, Yang P. HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104992 [PMID: 32505833 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104992]

- 10 Pan S, Yu Y, Wang S, Tu B, Shen Y, Qiu Q, Liu X, Su N, Zuo Y, Luan J, Zhang JY, Shi M, Meng F, Wang FS. Correlation of HBV DNA and Hepatitis B Surface Antigen Levels With Tumor Response, Liver Function and Immunological Indicators in Liver Cancer Patients With HBV Infection Undergoing PD-1 Inhibition Combinational Therapy. *Front Immunol* 2022; 13: 892618 [PMID: 35711409 DOI: 10.3389/fimmu.2022.892618]
- 11 牛永莉, 贾晓波, 王艳. 芒柄花素调控miR-19b-3p/TGF- $\beta$ /Smad2信号通路影响卵巢癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡. 沈阳药科大学学报 2021; 38: 1068-1075 [DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1202]
- 12 魏旭静, 李林, 张红真, 王景, 徐静. LncRNA CCAT1通过TGF- $\beta$ /Smad信号通路对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响. 吉林大学学报(医学版) 2020; 46: 1016-1022 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200519]
- 13 李瑞锋, 崔燕, 曾湘晖, 李文元, 郭清民. 桔梗皂苷D基于TGF- $\beta$ /Smad通路调控上皮-间质转化对子宫内腺癌Ishiwaka细胞迁移及侵袭的作用. 西部医学 2022; 34: 633-638 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.002]
- 14 谢云鹏, 柳新, 刘兵, 于森, 呼铁民. 脑胶质瘤人巨细胞病毒感染对TGF- $\beta$ /Smads信号转导通路的影响. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 2149-2153 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203120]
- 15 Li Z, Liu H, Zhang Y, Tan H. The effect of propofol on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through TGF- $\beta$ 1/Smad2 signaling pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 4581-4592 [PMID: 34323647 DOI: 10.1080/21655979.2021.1955177]
- 16 Wang J, Fan Z, Li J, Yang J, Liu X, Cheng J. Transcription factor specificity protein 1-mediated Serine/threonine kinase 39 upregulation promotes the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by activating the transforming growth factor- $\beta$ 1/Smad2/3 pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 3566-3577 [PMID: 34281492 DOI: 10.1080/21655979.2021.1947939]
- 17 Yang C, Xiao Y, Du Y, Xiong J, Deng L, Liang Q, Yuan J, He C, He F, Huang X. Iodine-125 Seeds Inhibit Carcinogenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells by Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition via TGF- $\beta$ 1/Smad Signaling. *Dis Markers* 2022; 2022: 9230647 [PMID: 35578690 DOI: 10.1155/2022/9230647]
- 18 Mao S, Jin J, Li Z, Yang W. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of Burkitt lymphoma cells through the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021; 23 [PMID: 33325535 DOI: 10.3892/mmr.2020.11785]
- 19 Kim N, Ryu H, Kim S, Joo M, Jeon HJ, Lee MW, Song IC, Kim MN, Kim JM, Lee HJ. CXCR7 promotes migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma by upregulating TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 signaling. *Sci Rep* 2019; 9: 18100 [PMID: 31792315 DOI: 10.1038/s41598-019-54705-x]
- 20 Xue Q, Jiang H, Wang J, Wei D. LASP1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer through the TGF- $\beta$ 1/Smad/Snail Pathway. *Can Respir J* 2021; 2021: 5277409 [PMID: 34912481 DOI: 10.1155/2021/5277409]
- 21 Cherukunnath A, Davargaon RS, Ashraf R, Kamdar U, Srivastava AK, Tripathi PP, Chatterjee N, Kumar S. KLF8 is activated by TGF- $\beta$ 1 via Smad2 and contributes to ovarian cancer progression. *J Cell Biochem* 2022; 123: 921-934 [PMID: 35293014 DOI: 10.1002/jcb.30235]
- 22 Lu F, Chen S, Shi W, Su X, Wu H, Liu M. GPC1 promotes the growth and migration of colorectal cancer cells through regulating the TGF- $\beta$ 1/SMAD2 signaling pathway. *PLoS One* 2022; 17: e0269094 [PMID: 35671267 DOI: 10.1371/journal.pone.0269094]
- 23 Liu J, Zhang Y, Yu C, Li J, Liu W, Luo B. Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Protein 2A Downregulates GCNT3 via the TGF- $\beta$ 1/Smad-mTORC1 Signaling Axis. *J Virol* 2021; 95 [PMID: 33658337 DOI: 10.1128/JVI.02481-20]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

