

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.031>

肺腺癌发生过程中相关蛋白质表达

侯丽娟¹ 综述 李丽², 王琳², 司彩凤², 张振华² 审校

(1. 山西医科大学研究生院, 太原 030001; 2. 山西白求恩医院病理科, 太原 030001)

[摘要] 肺癌发病率位于我国十大恶性肿瘤之首, 腺癌是最常见的病理类型, 其组织病理分型和分子生物标志物极具多样性, 目前已成为研究的焦点。本文回顾了肺腺癌发生过程中相关基因在肿瘤实质细胞、间质细胞中的蛋白表达状况, 为进一步探讨这些基因在肺腺癌发生发展过程中的作用提供理论依据, 为肺癌的早期诊断提供思路。

[关键词] 肺腺癌; 低氧诱导因子; 亲环蛋白A; 二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶2; 转化生长因子 β

Relevant protein expressions in the development of lung adenocarcinoma

HOU Lijuan¹, LI Li², WANG Lin², SI Caifeng², ZHANG Zhenhua²

(1. Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Pathology, Bethune Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, China)

Abstract The incidence of lung cancer ranks first among the top ten malignant tumors in China. Adenocarcinoma is the most common pathological type. Its histopathologic classification and molecular biomarkers are very diverse, which has become the focus of research. This paper reviews the protein expression of related genes in tumor parenchymal cells and interstitial cells during the development of lung adenocarcinoma, providing theoretical basis for further exploring the role of these genes in the development of lung adenocarcinoma, and providing ideas for the early diagnosis of lung cancer.

Keywords lung adenocarcinoma; hypoxia-inducible factors; cyclophilin A; dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2; transforming growth factor β

肺癌发病率位于我国十大恶性肿瘤之首, 并且有不断上升的趋势^[1]。其中腺癌是最常见的病理类型, 其组织病理分型、分子生物标志物极具多样性, 目前已成为研究的焦点。2011年2月, 国际肺癌研究学会(International Association for

the Study of Lung Cancer, IASLC)等相关组织联合发表了肺腺癌国际多学科分类^[2], 增加了原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的概念, 将AIS与非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)一起归为浸润前病变。将微

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-03

通信作者 (Corresponding author): 李丽, Email: Limuzi73@163.com

基金项目 (Foundation item): 山西省卫生健康委员会科研课题 (2018012)。This work was supported by Science Foundation of Health Commission of Shanxi Province, China (2018012).

浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)单独归为一类, 并且在浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)中新增了贴壁样腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma, LPA)亚型。

目前, 关于肺腺癌癌变机制主要有2种观点: 一种认为肺腺癌是线性多步骤发展模式, 即AIS是由癌前病变AAH发展而来, 随后逐渐发展为贴壁样生长为主的IA(又LPA), AIS是肺腺癌的一个阶段, 在AIS演变至LPA的过程中, 肿瘤细胞微环境会发生改变^[3]; 另一种观点认为肺腺癌是肿瘤细胞沿着不同的分子途径发展而来^[4], 是多基因调控的过程。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)隶属于受体酪氨酸激酶家族, 该家族也包括人类上皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER) 2, 3, 4 (HER2, HER3, HER4), 与肺腺癌发展密切相关, 其可诱导磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR), 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物/Raf原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶/有丝分裂原激活蛋白激酶(rat sarcoma viral oncogene homolog/Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase/mitogen-activated protein kinase, RAS/RAF/MAPK)通路等, 从而促进恶性肿瘤的侵袭与转移^[5]。Kirsten鼠类肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)编码的G蛋白本身具有GTPase活性, 可以激活蛋白激酶(MAPK), RAS和PI3K通路, 通过调节EGFR在内的各种生长因子受体而发挥重要作用, 是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中最常见的突变基因之一, 在约30%的肺腺癌中被发现, 因此是个体化治疗的新靶点^[6]。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)编码人类中功能不明确的跨膜受体酪氨酸激酶。在ALK重组中, 最常见的伴随基因是棘皮动物微管相关蛋白4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)基因, EML4-ALK融合基因主要存在于NSCLC患者中, 可以作为一小部分肺腺癌分子靶标, 通过激活RAS/RAF/MAPK1, PI3K/AKT和Janus激酶3 (Janus kinase 3, JAK3)-信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路调控细胞增殖, 其经常在女性、亚裔和非吸烟的腺癌中检测到。在肿瘤发生过程中, 程序性死亡受体1 (programmed cell death 1,

PD-1)信号通路由肿瘤内的程序性死亡受体-配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1)适应性表达驱动, 使识别肿瘤特异性抗原的T细胞失活, 导致肿瘤的生长与转移。使用抗体阻断PD-1和PD-L1是恢复T细胞阶段的抗肿瘤免疫方法^[7]。

低氧是肿瘤中至关重要的微环境, 肿瘤内低氧是癌症进展的重要推动力^[8]。低氧可以通过诱导多种机制来促进恶性肿瘤进展, 包括抵抗放射治疗和化学药物治疗、细胞迁移与侵袭、重新编程癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)的表型和CSC群体扩展^[9]。此外, 低氧可以激活磷酸化STAT (p-STAT)信号, 从而增加免疫抑制细胞因子集落刺激因子1 (colony stimulating factor 1, CSF1)和CCL2的分泌, 可以抑制T细胞增殖和巨噬细胞的吞噬作用, 反过来加速肿瘤进展^[10]。

1 肿瘤实质细胞相关蛋白质表达情况

1.1 低氧诱导因子

对低氧的应答是由低氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)引发的, 其是转录因子家族的一员, 诱导表达多种基因, 帮助细胞适应低氧环境。HIF α 和HIF β 亚基是形成转录活性异二聚体复合物的DNA结合蛋白, 可以激活低氧诱导基因。人类基因组包含3个HIF α 亚基[HIF1 α , HIF2 α /内皮PAS结构域蛋白(endothelial PAS domain protein, EPAS)和HIF3 α]和两个HIF β 亚基[ARNT(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)/HIF1 β 和ARNT2]。HIF亚基有高度相似的区域, 2种主要的HIF复合物由HIF1 β 和HIF1 α 或HIF2 α 构成转录因子, 分别称为HIF1和HIF2^[11]。低氧依赖性HIF1和HIF2诱导基因在调节肿瘤生物学方面发挥重要作用, 如血管生成、细胞增殖、侵袭、转移、pH调节和新陈代谢^[12]。其中HIF1作为信号枢纽, 协调多种转录因子和信号分子活动, 影响肿瘤发生^[13]。

1.2 血浆铜蓝蛋白

血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)是一种132 kD的 α_2 -糖蛋白, 主要由肝细胞分泌, 结合血清中95%的铜, 并将其转运到组织。作为血清中主要的铁氧化酶, 催化Fe²⁺向Fe³⁺的转化^[14]。Wenger^[15]的研究证明: CP是一种氧调节基因, 在缺铁、低氧条件下, 通过HIF1依赖的启动子被激活。Han等^[16]体外研究表明: CP作为抗氧化剂, 对氧化应激起到保护作用, 且在血管生成中发挥重要作用。在

过去10年中, 研究^[17-18]表明: 恶性肿瘤患者的血清和肿瘤组织中CP水平较高, 其中包括肺腺癌。CP可作为抗氧化剂或血管生成因子, 为肺腺癌的进展和侵袭提供有利环境^[19]。

Matsuoka等^[19]运用免疫组织化学、RT-PCR、蛋白质印迹分析等技术, 检测了28个肺腺癌样本(AIS 9例, IA 19例), 结果显示: CP在IA中的表达高于AIS, AIS中CP的mRNA水平低于IA。这项研究证明: 肿瘤细胞中CP的过表达可能与肺腺癌的恶性进展相关, CP可能具有作为肺腺癌特异性生物标志物的潜力。

1.3 N-myc 下游调节基因 1

N-myc下游调节基因1 (N-myc downstream-regulated gene 1, NDRG1)是N-myc下游调节基因家族的成员, 隶属于 α/β 水解酶超家族^[20], 是一个与癌细胞增殖和转移相关的基因, 编码的蛋白参与应激、激素反应、细胞生长与分化^[21]。NDRG1在人类各种癌症中可以上调或下调, 在乳腺癌、胰腺癌中的低表达与预后不良有关, 而在宫颈腺癌、肝细胞癌和肺癌中高表达与预后不良相关^[22]。

组织学上, IA病变中包括间质纤维化, 肺泡收缩和肺泡腔塌陷^[23], 因此认为IA相比于AIS或MIA创造了一个更强的低氧环境。NDRG1通过诱导低氧微环境、HIF1的生成来发挥作用^[24]。NDRG1在肺腺癌中的表达可能代表了对低氧环境的生物学适应, 进而促进肿瘤的进展^[25]。

Dai等^[25]的一项研究表明: 在184例肺腺癌标本中, NDRG1在AIS、MIA中低表达, 而在IA中高表达。Kaplan-Meier曲线表明NDRG1高表达与不良预后显著相关, 其可以作为独立的预后评估因子, 因此可能有助于理解NDRG1在肺腺癌进展中的生物学意义。

1.4 亲环蛋白 A

亲环蛋白A(cyclophilin A, CypA), 也称肽基-脯氨酰顺反异构酶A (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A, PPIA), 最初是从牛胸腺细胞中提取, 后来认为是结合环孢菌素A的T细胞胞质蛋白, 是Cyp家族保守蛋白质成员之一, 在各种生物学过程中发挥重要作用, 如蛋白折叠、T细胞激活^[26]。CypA参与了对肿瘤低氧, HIF1a和TP53蛋白稳定性的应答反应^[27]。CypA的启动子区域含有缺氧响应元素(hypoxia-response element, HRE), 在低氧微环境中, CypA转录上调是通过与HIF1 α 结合而

实现的, HIF1 α 是1种应对缺氧反应的关键转录因子, 通过诱导HIF1a可以促进肿瘤细胞增殖与转移, NSCLC的肿瘤微环境显示出缺氧, HIF-1a表达的增加^[28]。

肺腺癌中CypA在癌细胞增殖, 细胞周期调控, 抑制细胞凋亡, 促进细胞迁移与侵袭方面有重要作用^[29]。在Nakano等^[30]的研究中, CypA的高表达与肺腺癌组织学进展和预后不良相关。有趣的是, 从AIS到IA的组织学进展中CypA的表达逐渐增加, 在MIA与LPA之间CypA表达无显著差异, 他们目前的结果表明: MIA中CypA的表达可能已经升高, 与LPA中CypA的表达相近, 因此CypA可能是MIA的一个重要生物学标志物。详细的组织学分型与WHO分类有助于理解肺腺癌的恶性进展和探索新的预后影响因素, CypA可能在恶性肿瘤进展早期发挥了重要作用。

2 肿瘤间质细胞相关蛋白质表达情况

2.1 成纤维细胞在癌症进展中的作用

成纤维细胞是肿瘤间质中最重要的细胞之一^[31]。肿瘤中成纤维细胞有多种名称, 包括肿瘤周围成纤维细胞, 反应性基质成纤维细胞, 癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)或肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, TAF), 这些细胞不同于正常成纤维细胞。CAF可以促进肿瘤细胞的侵袭。前列腺上皮细胞在CAF存在时形成肿瘤, 而在正常成纤维细胞存在时不会形成肿瘤; NSCLC中CAFs比正常成纤维细胞有更强的致瘤性。因此, 在NSCLC中, CAF原癌基因表达可以评估预后和疾病复发风险^[32]。

2.2 二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶 2 与内皮型一氧化氮合酶

恶性肿瘤间质的成纤维细胞强烈表达二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2, DDAH2), 它是一种具有抗动脉粥样硬化活性的酶。大多数肺腺癌是从AAH到AIS, 然后从MIA逐步发展为IA^[33]。Shiozawa等^[33]认为: DDAH2在大多数IA中表达, 但是只有一半的AIS病例显示DDAH2的染色。DDAH2可能在肺腺癌的进展中起重要作用, 特别是在肿瘤侵袭的早期阶段。因此DDAH2可能作为评估肺腺癌生物学特性的新指标, 用于早期肺腺癌的诊断。

Shiozawa等^[33]的体外实验显示: DDAH2增

加内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,从而诱导血管内皮细胞增殖和毛细血管的形成,增强恶性肿瘤的侵袭作用。与正常组织或AIS相比,eNOS在IA中表达率更高,与DDAH2表达相一致。DDAH2可能具有靶向治疗潜力,这是对常规抗血管生成治疗的补充。

3 肿瘤实质与间质细胞共同表达的蛋白质

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)是一种多功能调节肽,是细胞因子家族的典型成员,在许多方面调控细胞的功能,包括细胞增殖、分化、迁移、凋亡、黏附、血管形成和免疫监视。TGF- β 具有肿瘤抑制与致癌的双重作用。通常,TGF- β 作为肿瘤抑制因子通过自分泌的机制抑制大多数正常上皮细胞的增殖;当TGF- β 活性丧失和/或反应性外源性TGF- β 出现时,上皮细胞具有生长优势,从而导致恶性进程。在癌变过程的早期阶段,TGF- β 通过诱导细胞周期停滞和凋亡抑制原发性肿瘤的生长;在肿瘤进展的晚期阶段,由于TGF- β 信号通路的失活和细胞周期的异常,肿瘤细胞抵抗TGF- β 的生长抑制作用^[34],从而导致TGF- β 负反馈性的高表达。

TGF- β 是肿瘤发生过程中的核心因子。肿瘤实质细胞分泌的TGF- β 促进成纤维细胞分化为活化成纤维细胞^[35]。反过来,CAF也可以分泌大量的TGF- β ,其增强间质反应并诱导自分泌信号环路,使成纤维细胞分化为肌成纤维细胞。糖酵解使CAF表达过量迁移刺激因子(migration stimulating factor, MSF),从而促使肌成纤维细胞分泌TGF- β ,促进肿瘤生长^[36]。在肿瘤微环境中,CAF和癌细胞分别通过自分泌和旁分泌产生TGF- β 1,促进肿瘤的发生^[37]。Stuelten等^[38]研究了肿瘤细胞和正常成纤维细胞之间的瞬时相互作用,证明癌细胞可诱导正常成纤维细胞分泌TGF- β ,从而增强体内肿瘤细胞的恶性行为。几乎在所有实体肿瘤中,TGF- β 激活的CAFs通过TGF- β 依赖性机制,以多种方式促进肿瘤进展。例如,在乳腺间质中成纤维细胞过表达TGF- β ,促进上皮细胞增殖。

人类表达3种高度同源的TGF- β 亚型(TGF- β 1, 2和3),其70%序列相同,它们结合相同的受体复合物并激活相同的下游信号通路。TGF- β 1是最丰富和最广泛的亚型^[39],是肿瘤进程中的一个重要调节因子,尤其在上皮-间质转化过程中发挥作用^[40]。研究^[41-42]发现:TGF- β 1在多种

肿瘤中发挥重要作用,如在肾透明细胞癌中显著过表达^[41],在促进恶性乳腺癌细胞的迁移和侵袭中也起重要作用^[42]。

Kim等^[43]关于肺腺癌的研究发现:TGF- β 1在IA中的表达率显著高于非浸润性成分,而E-钙黏附蛋白(E-cadherin)在非浸润性成分中表达更常见,二者呈负相关。且在MIA中,TGF- β 1的表达显著强于AIS,推测TGF- β 1表达增加可能与间质的微浸润有关^[44]。

4 结语

目前,肺癌的治疗方式不止局限于手术与传统的放射治疗和化学药物治疗,分子靶向治疗已进入新阶段,免疫治疗也崭露头角,这极大地提高了肺癌患者的生存率。病理诊断是精准治疗的前提,其诊断不只局限于常规组织学分类,也逐渐扩展到基因突变、分子分型等领域,新分类的出台给病理的精准诊断带来了一定的挑战,临床医师也对肺腺癌的新分类和靶向治疗越来越重视,迫切希望找到对IA与浸润前病变鉴别诊断有用的生物学标志物,实现真正意义上的个体化治疗,使所有患者受益。

本文回顾了肺腺癌发生过程中相关基因在肿瘤实质细胞、间质细胞中的蛋白质表达情况,为进一步探讨这些基因在肺腺癌发生发展过程中的作用提供理论依据,为肺癌的早期诊断提供思路。

参考文献

1. 支修益,姜格宁.早期原发性肺癌诊断和治疗进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(2):1-5.
ZHI Xiuyi,JIANG Gening. Progress in the diagnosis and treatment of early primary lung cancer[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version, 2015, 7(2): 1-5.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
3. Naito M, Aokage K, Saruwatari K, et al. Microenvironmental changes in the progression from adenocarcinoma in situ to minimally invasive adenocarcinoma and invasive lepidic predominant adenocarcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2016, 100(10): 53-62.
4. 裘杨波,申屠阳.肺原位腺癌的诊断与治疗进展[J].中国肺癌杂志

- 志, 2017, 20(9): 641-644.
- QIU Yangbo, SHENTU Yang. Advance in diagnose and treatment strategies of adenocarcinoma in situ[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2017, 20(9): 641-644.
5. Hwang W, Chiu YF, Kuo MH, et al. Expression of neuroendocrine factor VGF in lung cancer cells confers resistance to EGFR kinase inhibitors and triggers epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Cancer Res, 2017, 77(11): 3013-3026.
 6. Tomasini P, Walia P, Labbe C, et al. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(12): 1450-1460.
 7. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C, et al. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
 8. Kulshreshtha R, Ferracin M, Negrini M, et al. Regulation of microRNA expression: the hypoxic component[J]. Cell Cycle, 2007, 6(12): 1426-1431.
 9. Heddleston JM, Li Z, McLendon RE, et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype[J]. Cell Cycle, 2009, 8(20): 3274-3284.
 10. Wei J, Wu A, Kong LY, et al. Hypoxia potentiates glioma-mediated immunosuppression[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16195.
 11. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical[J]. Mol Cells, 2010, 29(5): 435-442.
 12. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(4): 207-214.
 13. Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer. Int J Cancer, 2016, 138(5): 1058-1066.
 14. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum[J]. J Biol Chem, 1966, 241(12): 2746-2751.
 15. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression[J]. FASEB J, 2002, 16(10): 1151-1162.
 16. Han IW, Jang JY, Kwon W, et al. Ceruloplasmin as a prognostic marker in patients with bile duct cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29028-29037.
 17. Doustjalali SR, Yusof R, Govindasamy GK, et al. Patients with nasopharyngeal carcinoma demonstrate enhanced serum and tissue ceruloplasmin expression[J]. J Med Invest, 2006, 53(1/2): 20-28.
 18. Wang KK, Liu N, Radulovich N, et al. Novel candidate tumor marker genes for lung adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2002, 21(49): 7598-7604.
 19. Matsuoka R, Shiba-Ishii A, Nakano N, et al. Heterotopic production of ceruloplasmin by lung adenocarcinoma is significantly correlated with prognosis[J]. Lung Cancer, 2018, 118: 97-104.
 20. Qu X, Zhai Y, Wei H, et al. Characterization and expression of three novel differentiation-related genes belong to the human NDRG gene family[J]. Mol Cell Biochem, 2002, 229(1/2): 35-44.
 21. Menezes SV, Sahni S, Kovacevic Z, et al. Interplay of the iron-regulated metastasis suppressor NDRG1 with epidermal growth factor receptor (EGFR) and oncogenic signaling[J]. J Biol Chem, 2017, 292(31): 12772-12782.
 22. Azuma K, Kawahara A, Hattori S, et al. NDRG1/Cap43/Drg-1 may predict tumor angiogenesis and poor outcome in patients with lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5): 779-789.
 23. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis[J]. Cancer, 1995, 75(12): 2844-2852.
 24. Salnikow K, Aprelikova O, Ivanov S, et al. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(8): 1493-1499.
 25. Dai T, Dai Y, Murata Y, et al. The prognostic significance of N-myc downregulated gene 1 in lung adenocarcinoma[J]. Pathol Int, 2018, 68(4): 224-231.
 26. Hoffmann H, Schiene-Fischer C. Functional aspects of extracellular cyclophilins[J]. Biol Chem, 2014, 395(7/8): 721-735.
 27. Lee J, Kim SS. Current implications of cyclophilins in human cancers[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(6): 97-103.
 28. Foster JG, Wong SC, Sharp TV. The hypoxic tumor microenvironment: driving the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2014, 10(16): 2659-2674.
 29. Qian Z, Zhao X, Jiang M, et al. Downregulation of cyclophilin A by siRNA diminishes non-small cell lung cancer cell growth and metastasis via the regulation of matrix metalloproteinase 9[J]. BMC Cancer, 2012, 12(2): 442-453.
 30. Nakano N, Sakashita S, Matsuoka R, et al. Cyclophilin A expression and its prognostic significance in lung adenocarcinoma[J]. Pathol Int, 2017, 67(11): 555-563.
 31. Shu H, Li HF. Prognostic Effect of stromal myofibroblasts in lung adenocarcinoma[J]. Neoplasma, 2012, 59(6): 658-661.
 32. Navab R, Strumpf D, Bandarchi B, et al. Prognostic gene-expression signature of carcinoma-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(17): 7160-7165.
 33. Shiozawa T, Iyama S, Toshima S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 promotes tumor angiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. Virchows Arch, 2016, 468(2): 179-190.
 34. Jakowlew SB. Transforming growth factor β in cancer and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2006, 25(3): 435-457.
 35. Evans RA, Tian YC, Steadman R, et al. TGF-beta1-mediated fibroblast-myofibroblast terminal differentiation-the role of Smad proteins[J].

- Exp Cell Res, 2003, 282(2): 90-100.
36. Carito V, Bonuccelli G, Martinez-Outschoorn UE, et al. Metabolic remodeling of the tumor microenvironment: migration stimulating factor (MSF) reprograms myofibroblasts toward lactate production, fueling anabolic tumor growth[J]. Cell Cycle, 2012, 11(18): 3403-3414.
 37. Hawinkels LJ, Paauwe M, Verspaget HW, et al. Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF- β signaling in cancer-associated fibroblasts[J]. Oncogene, 2014, 33(1): 97-107.
 38. Stuelten CH, Busch JI, Tang B, et al. Transient tumor-fibroblast interactions increase tumor cell malignancy by a TGF- β mediated mechanism in a mouse xenograft model of breast cancer[J]. PLoS One, 2010, 5(3): e9832.
 39. Flanders KC, Wakefield LM. Transforming growth factor-(β)s and mammary gland involution; functional roles and implications for cancer progression[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2009, 14(2): 131-144.
 40. Zavadil J, Böttinger EP. TGF- β and epithelial to mesenchymal transitions[J]. Oncogene, 2005, 24(37): 5764-5774.
 41. Campagna R, Cecati M, Pozzi V, et al. Involvement of transforming growth factor β 1 in the transcriptional regulation of nicotinamide N-methyltransferase in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(7): 51-55.
 42. Hachim IY, Villatoro M, Canaff L, et al. Transforming growth factor- β regulation of ephrin type-A receptor 4 signaling in breast cancer cellular migration[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14976.
 43. Kim CH, Park SY, Yoo J. Expression of transforming growth factor β 1 and E-Cadherin Proteins in Pulmonary Adenocarcinoma: Its significance in tumor progression[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(2): 118-125.
 44. Imai K, Minamiya Y, Goto A, et al. Bronchioloalveolar invasion in non-small cell lung cancer is associated with expression of transforming growth factor- β 1[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 113.

本文引用: 侯丽娟, 李丽, 王琳, 司彩凤, 张振华. 肺腺癌发生过程中相关蛋白质表达[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2827-2832. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.031

Cite this article as: HOU Lijuan, LI Li, WANG Lin, SI Caifeng, ZHANG Zhenhua. Relevant protein expressions in the development of lung adenocarcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(12): 2827-2832. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.031