

• 慢病专题:癌症 •

BTG3 基因在人类恶性肿瘤基因治疗中的研究进展*

孙朝文¹, 彭祥德², 王浩激³, 刘琦¹, 钟漓^{1△}

(1. 桂林市人民医院胃肠外科, 广西 桂林 541002; 2. 桂林市人民医院心脏中心三病区外科组, 广西 桂林 541002; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院妇科, 广西 桂林 541002)

[摘要] 伴随着近几年来对表观遗传学调控的深入研究, 异常 DNA 甲基化与组蛋白乙酰化作为恶性肿瘤诊断的分子标记, 能提高恶性肿瘤的早期预测和分级。而抑癌基因作为表观遗传学研究的重点, 其启动子区域异常 DNA 甲基化常导致其失活, 以及肿瘤尤其是恶性肿瘤的发生。该文通过对潜在的抑癌基因 B 细胞转位基因 3(BTG3/ANA/APRO4) 在非小细胞肺癌、食管癌、鼻咽癌、喉癌、脑胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌肝转移等恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 以期为恶性肿瘤的生物治疗提供有价值的研究参考。

[关键词] B 细胞转位基因 3; 抑癌基因; 生物学特性; 恶性肿瘤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.002 **中图法分类号:**R735

文章编号:1009-5519(2026)04-0727-05

文献标识码:A

Research progress of BTG3 gene in human malignant tumor gene therapy*SUN Chaowen¹, PENG Xiangde², WANG Haolian³, LIU Qi¹, ZHONG Li^{1△}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Guilin People's Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China; 2. Surgical Group of the Third Ward of the Heart Center, Guilin People's Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China; 3. Department of Gynecology, Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force 924 Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China)

[Abstract] With the in-depth research on epigenetic regulation in recent years abnormal DNA methylation and histone acetylation as molecular markers for the diagnosis of malignant tumors can improve early prediction and grading of malignant tumors. As a key focus of epigenetic research abnormal DNA methylation of the promoter region of tumor suppressor genes often leads to their inactivation and the occurrence of tumors especially malignant tumors. This article reviewed the research progress of the potential tumor suppressor gene B-cell translation gene 3(BTG3/ANA/APRO4) in non-small cell lung cancer, esophageal cancer, nasopharyngeal cancer, laryngeal cancer, glioma, thyroid cancer, breast cancer, liver cancer, colorectal cancer, colorectal cancer liver metastasis, in order to provide valuable research reference for the biological treatment of malignant tumors.

[Key words] B-cell translocation gene 3; Tumor suppressor gene; Biological characteristics; Malignant tumors; Review

抑癌基因又称抗癌基因或肿瘤抑制基因, 是一大类可抑制细胞生长并能潜在抑制癌变作用的基因。近年来研究表明, 人类 ErbB-2 转录因子(Tob)/B 细胞转位基因(BTG)家族成员均为抑癌基因, 目前发现属于人类 Tob/BTG 的家族有 BTG1、BTG2/PC3/Tis21、BTG3/ANA、BTG4/PC3B、Tob1/Tob 和 Tob2 等。B 细胞转位基因 3(BTG3)基因作为人类 BTG/Tob 家族的成员, 具有结构相关的蛋白质, 这些蛋白质似

乎具有抗增殖特性, 已发现该基因的 2 个转录本变体编码不同的亚型。本文仅就 BTG3 基因近几年在恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

1 BTG3 的分子结构与生物学功能

1.1 分子组成 通过荧光原位杂交技术将 BTG3 基因定位到染色体 21q11.2-q21.1, 其对应的基因组物理位置(GRCh38)为 chr21:17,593,653-17,612,901, 该基因有 6 个转录本(剪接变体)、1 个基因等位基

* 基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划项目(2020011207-5); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题项目(Z-C20221674)。

△ 通信作者, E-mail: zhongli0302@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260129.1734.008\(2026-01-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260129.1734.008(2026-01-30))

引用格式: 孙朝文, 彭祥德, 王浩激, 等. BTG3 基因在人类恶性肿瘤基因治疗中的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4): 727-731.

因、181 个直系同源物和 3 个旁系同源物。在睾丸(RPKM 24.4)、胎盘(RPKM 23.0)和 25 种其他组织中普遍表达^[1]。

1.2 蛋白质表达 从通城猪和长白猪胚胎发育不同时期骨骼肌构建的 LongSAGE 文库中发现, BTG3 基因在 2 个猪品种间和 3 个不同时期的胚胎骨骼肌中均存在差异表达^[2]。在人和鼠中的许多研究表明, BTG3 基因抑制成肌细胞的增殖并刺激其分化, 预示 BTG3 基因很可能在猪的肌纤维发育过程中起到重要作用, 从而影响猪的肉质和产肉性状^[3]。而人类 BTG3 的 cDNA(作者将其称为 ANA)编码一种推导的 252 个氨基酸的蛋白质, 该蛋白质与小鼠蛋白质具有 93% 的序列同一性^[4]。Northern 印迹分析在多种人体组织中检测到 1.5 kb 转录物, 在睾丸、前列腺、卵巢、胸腺和肺中表达相对较高, 在骨骼肌和脾脏中表达较低^[5]。

1.3 分子活性 Tob/BTG 家族由编码蛋白的相对分子质量为 19×10^3 且在 G_0/G_1 期细胞抗增殖蛋白组成(BTG1、BTG2/PC3/Tis21、BTG3/ANA、BTG4/PC3B 等)。NAKAMURA 等^[6]对 Tob/BTG 家族蛋白 Box A 区域衍生的五聚体合成肽与淀粉样蛋白- β 片段肽的催化活性比较, 加深了对 Box A 区域的认识。AKIZAWAD 等^[7]发明提供了一种不同于酶蛋白的催化水解反应的新分子, 其包含选自由下列肽(A1 及 A4)组成的组中的至少一种肽, 而(A1)由 Tob/BTG 蛋白中的 Box A 及其上游区域或下游区域中的至少一个组成的肽。HATAKAWA 等^[8]研究发现了一种来自 ANA/BTG3 蛋白盒 A 区的短合成肽, 称为 ANA-TA9(SKGQAYRMI), 其具有催化活性。

1.4 生物学功能 BTG3 是细胞生物学研究中的一个重要蛋白, 参与调节细胞增殖、分化和凋亡等关键生物学过程, 其在细胞生物学中的作用机制备受关注, 对于理解细胞内信号传导通路和调控机制具有重要意义。BTG3 与其他细胞因子和蛋白质相互作用, 影响细胞内信号传导网络的稳定性和功能。

2 BTG3 在恶性肿瘤中的作用机制

2.1 BTG3 的抑癌机制和非自主调节 CHENG 等^[9]研究认为, BTG3 基因是抗增殖 BTG 基因家族的成员, 是 p53 的下游靶点。BTG3 基因缺失触发的衰老伴随着富含细胞因子、生长因子和基质重塑酶的分泌组, 这可以促进体外血管生成和细胞分散。该研究表明, 这些活性中至少有一部分可以用缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)活性升高来解释。从机制上讲, BTG3 C 端结构域与辅激活因子 p300 竞争结合 HIF-1 α 反式激活结构域。当 HIF-1 α 共缺失时, BTG3 敲除的血管生成促进作用大大减弱, 表明 HIF-1 α 是 BTG3 控制血管生成的主要下游靶标。在体内, BTG3 的异位表达抑制异种移植肿瘤的血管生成, 并且同基因肿瘤的生长和转移在 BTG3 缺失的小鼠中增强。此外,

该研究对临床数据集的分析显示, 在许多癌症类型中, 较高的 BTG3/VEGFA 表达比率与患者存活率的提高相关。总之, BTG3 在抑制肿瘤进展的同时对肿瘤微环境的非自主调节。

2.2 BTG3 的靶向调控机制 BTG 结构域是 BTG3 发挥作用的主要作用位点, BTG3 作为 p53 的直接靶点, 在体外和体内, p53 转录因子均与位于 BTG3 基因内含子 2 的共有序列结合, 通过小干扰 RNA(siRNA)消除 p53 可消除 DNA 损伤诱导的该基因表达^[10]。由 p53 调节的 miR-34b 和 miR-34c 参与 DNA 高甲基化, 从而影响 BTG3 的表达调控。在肿瘤环境下, BTG3 基因的甲基化状态导致其表达量下降。此外, 癌细胞中 siRNA 消除 BTG3 会导致加速退出 DNA 损伤诱导的 G_2/M 阻滞。WANG 等^[11]研究发现, BTG3 被确定为 miR-519c-3p 的直接下游靶标在肝细胞癌(HCC)细胞系细胞周期 G_3 mRNA 水平下调, 并与 miR-519c-3p 表达呈负相关。该研究还表明, miR-519c-3p 通过直接靶向 BTG3 mRNA 的 3'-UTR 发挥负调控作用, 这一机制通过蛋白质印迹和荧光素酶报告基因分析得到验证。进一步实验证实, BTG3 介导了 miR-519c-3p 对 HCC 细胞增殖和运动的促进作用, 表明 miR-519c-3p 作为肿瘤启动子, 通过抑制 BTG3 表达促进 HCC 的生长和转移, 并可能成为 HCC 治疗的潜在靶点。在胚胎干细胞(ES 细胞或 ESCs)中, miR-93 的表达水平降低, 而 BTG3 的表达增加, 二者在 ESCs 组织中呈现负相关关系。通过直接下调 BTG3, miR-93 能够增强 ESCs 对放疗的抵抗能力。此外, BTG3 和 miR-93 均可能作为 ESCs 的临床标志物, 并为 ESCs 的治疗提供新策略。

2.3 BTG3 的异常表达与肿瘤临床病理特征相关性 BTG3 在人类正常组织中广泛高表达, 但在许多人类恶性肿瘤中均发现 BTG3 过度低表达。而且, 沉默 BTG3 基因后可使癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力增强, 凋亡能力减弱。由此推测, BTG3 可能是一个潜在的抑癌基因。在结直肠癌中, BTG3 的具体发病机制尚未完全明确。但有研究表明, BTG3 的异常表达与结直肠癌的多个临床病理特征相关, 包括肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、肿瘤远处转移和肿瘤 TNM 分期。下调 BTG3 表达在促进结直肠癌恶性表型方面发挥重要作用, 此外 BTG3 的表达情况是影响结直肠癌患者总生存率和无病生存率的独立预后因素。因此, BTG3 可作为一项独立判断结直肠患者预后的指标, 对结直肠癌的诊断具有一定参考价值^[12]。BTG3 的表达还可能与其他癌症的发生和发展有关。例如, 在胰腺癌中, BTG3 的低表达可能与患者的预后不良相关^[13], 而在卵巢癌细胞中, BTG3 的过表达可以抑制细胞增殖和侵袭, 并促进细胞凋亡^[14]。BTG3 已被确定为各种癌症的候选驱动基因。BTG3 的表达可能促进结直肠癌的发生, BTG3 基因敲除可能增强侵袭

性结直肠癌行为。在 HCT116 和 LoVo 细胞中, BTG3 敲除可促进细胞增殖、迁移、侵袭, 解除 G₂ 期阻滞, 并抑制细胞凋亡^[15]。

2.4 BTG3 影响细胞周期和信号通路 在结直肠癌细胞中, 下调 BTG3 基因的表达可以促进细胞增殖、迁移和侵袭, 同时抑制细胞凋亡。这些效应可能是通过影响细胞周期和多个经典信号通路(如 ERK/MAPK 通路)来实现的。BTG3 基因参与调节 ERK/MAPK 通路中若干分子的表达是其在结直肠癌细胞中发挥生物学功能的可能的分子机制^[16]。BTG3 过表达可能通过调节 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路抑制上皮性卵巢癌细胞增殖和侵袭, 促进细胞凋亡, 为 BTG3 过表达治疗上皮性卵巢癌提供了新的思路^[14]。

2.5 BTG3 蛋白的酶学性质 HATAKAWA 等^[17]最近报道了一般称为催化肽的较短的蛋白水解肽, 即 JAL-TA9(YKSGFRMI), 其来源于 Tob1 蛋白盒 A 区的片段肽, 是第 1 个催化肽, 切割 A β 42 及其片段肽, 证明了 ANA/BTG3 蛋白中 JAL-TA9 相应区域的 ANA-TA9 的酶学性质。而 ANA-TA9 具有自动蛋白水解活性, 可裂解 3 种来源于 A β 42 的合成片段肽, 特别是在 A β 42 的中心区域具有丝氨酸蛋白酶样活性, 有助于加深对 BTG3 基因作用机制的认识^[18-19]。

3 BTG3 在不同癌种中的研究进展

3.1 结直肠癌 孙朝文等^[20]研究发现, BTG3 基因在大肠癌、肝转移癌组织及大肠癌细胞中存在异常低表达。该研究团队利用 siRNA 干扰沉默及质粒上调 BTG3 的表达, 进而调控大肠癌细胞增殖、迁移、侵袭、周期调节及上皮间质转化等活性, 分别诱导与抑制其凋亡, 提示 BTG3 可能在大肠癌肝转移的发生、发展中发挥着重要作用。同时, BTG3 的低表达提示着大肠癌肝转移患者不良预后。BTG3 联合 Ki-67 因子可在大肠癌肝转移的发生、发展中起到预测作用, 可作为判定肿瘤治疗效果的一种参考依据。陈公安等^[21]研究发现, miR-371a-5p 抑制剂能够有效降低 HT-29 细胞中 miR-371a-5p 的表达, 下调 miR-371a-5p 可通过靶向负调控 BTG3 的表达提高结直肠癌 HT-29 细胞的放射敏感性。

3.2 肝癌 焦文鹏等^[22]在研究 miR-18B-5p 在肝癌中的作用及其机制中发现, miR-18B-5p 可作为肝癌新的治疗靶点和预后标志物。BILEGSAIKHAN 等^[23]研究证实, microRNA-106b-5p 通过靶向肝癌中的 BTG3/Bcl-xL/p27 信号通路来促进细胞生长并增敏索拉非尼的化学敏感性, 表明 BTG3 在参与细胞周期中起着负向调节的作用。

3.3 食管癌 ROSS 等^[24]研究发现, 橄榄苦苷通过低氧抑制 BTG3 mRNA 来抑制食管癌的发生、发展等。食管癌从癌前病变(如低/高级别上皮内瘤变)向

侵袭性癌发展的过程中, BTG3 等抑癌基因的失活与肿瘤微环境重塑(特别是成纤维细胞激活)密切相关。

3.4 胃癌 LIU 等^[25]研究发现, BTG3 在胃癌中低表达, 与胃癌分期及分化程度有关系, 与幽门螺杆菌感染可能存在一定的联系。BTG3 在胃癌细胞中受 miR-106b 靶向调控, miR-106b 高表达可致胃癌细胞增殖加快, 这可能与通过负调控 BTG3 激活 Wnt/ β -catenin 通路有关。胃癌中 ANRIL 高表达, miR-99a 低表达, BMI1 高表达, 三者之间存在相互调控关系。敲减 ANRIL 后胃癌 miR-99a 表达升高, 胃癌细胞增殖减慢, 可能与 miR-99a 调控 BMI1 影响 Notch1 及 mTOR 信号通路有关。杨俭等^[26]在研究胃癌组织中 miR-106b/BTG3 的表达变化及临床意义中发现, 胃癌组织中 miR-106b 表达上调, 而 BTG3 表达下调, 二者可能共同参与胃癌的发生、发展。胡广军等^[27]在研究 lncRNA 母系表达基因 3(MEG3) 靶向 miR-373-5p/BTG3 轴抑制胃癌细胞侵袭及转移的作用机制时发现, 上调 lncRNA MEG3 可能靶向抑制 miR-373-5p、激活 BTG3 水平, 从而抑制 SGC-7901 细胞侵袭及转移。

3.5 非小细胞肺癌 史文博等^[28]在探讨 miR-106b 通过靶向 BTG3 调控非小细胞肺癌的增殖与细胞凋亡行为及其作用机制中发现, miR-106b 在非小细胞肺癌的发生、发展过程中起重要作用, 其可以通过靶向调节 BTG3 的表达影响非小细胞肺癌细胞的增殖和凋亡。

3.6 甲状腺癌 杜静海等^[29]在研究 BTG3 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其对甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞增殖、侵袭、迁移的影响中发现, BTG3 在甲状腺乳头状癌组织中低表达, 甲状腺乳头状癌细胞过表达 BTG3 后, 其增殖、侵袭和迁移能力下降, 波形蛋白、N-钙黏着蛋白和 E-钙黏着蛋白水平发生变化。杜静海等^[30]在探讨 BTG3 基因在甲状腺滤泡癌组织和细胞中的表达及其对甲状腺滤泡癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响中发现, 甲状腺滤泡癌组织和细胞中 BTG3 表达水平降低, 过表达 BTG3 可抑制甲状腺滤泡癌细胞增殖、侵袭和迁移, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活。

3.7 乳腺癌 王文慧等^[31]在研究观察 BTG3 在乳腺癌组织中的表达及其对乳腺癌细胞增殖和侵袭的影响中发现, 乳腺癌组织中 BTG3 水平下降, 过表达 BTG3 可通过抑制转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smad 信号通路抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭能力。

3.8 喉癌 朱新华等^[32]在观察喉鳞状细胞癌组织中泛素特异性蛋白酶 18(USP18)和 BTG3 的表达变化时发现, 喉鳞状细胞癌组织中 USP18 表达升高, BTG3 表达降低, USP18、BTG3 表达状态与临床病理特征具有明显相关性, USP18 高表达和 BTG3 低表达是影响喉鳞状细胞癌患者预后的危险因素。

3.9 脑胶质瘤 JIN 等^[33]探讨了脑胶质瘤中 miR-17-5p/BGT3 介导的 AKT 信号通路的机制, 结果发现, miR-17-5p 直接靶向调控 BTG3 表达, 参与胶质瘤细胞增殖和侵袭的调控, 对胶质瘤细胞恶性行为起抑制作用。BTG3 通过调节 AKT 信号通路影响细胞表型, 沉默 BTG3 导致 AKT 通路激活, 促进细胞增殖和侵袭, 而过表达 BTG3 则抑制该通路活性, 证实 BTG3 是 miR-17-5p 下游调控胶质瘤恶性行为的核心介质。而 miR-17-5p 通过下调 BTG3 表达诱导 AKT 信号通路异常活化, 驱动胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭进程, 进而形成“miR-17-5p → BTG3 ↓ → AKT 通路激活 → 肿瘤进展”的调控轴。

3.10 鼻咽癌 ZHONG 等^[34]行双荧光素酶报告基因检测显示, BTG3 是 miR-18a-5p 的靶基因, BTG3 可以逆转 miR-18a-5p 对鼻咽癌细胞的作用。鼻咽癌裸鼠异种移植小鼠模型显示, miR-18a-5p 在体内促进鼻咽癌生长和转移。这项研究表明, 来自鼻咽癌细胞的外泌体 miR-18a-5p 通过靶向 BTG3 并激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进血管生成。

4 小结与展望

BTG3 基因抑癌机制虽已部分阐明(如调控细胞周期、凋亡等), 但具体细节及与其他基因的关联仍需深入探索。最新研究(如 ZHANG 等^[35])揭示了肿瘤代谢与机械调节的复杂性, 为靶向治疗(如整合素-GSK3β-FTO-mTOR 轴)提供了新视角, 但临床转化仍面临递送效率、异质性等挑战。基于此, 目前对 BTG3 基因在肿瘤细胞利用细胞代谢的双相机调节来协调细胞中是否发挥作用等将是下一步研究的重点和方向, 有助于为恶性肿瘤的生物治疗提供新的靶点, 提高治疗效果, 开辟新的肿瘤研究热点。

参考文献

- [1] THUL P J, LINDSKOG C. The human protein atlas: a spatial map of the human proteome[J]. *Protein Sci*, 2017, 27(1): 233-244.
- [2] 莫小雨. 猪肌肉组织差异表达基因 BTG2 及其家族基因 BTG1 和 BTG3 的分子基础研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2008.
- [3] 冯政, 赵书红, 刘贵生, 等. 猪 BTG3 基因在骨骼肌发育过程中的功能研究[C]//第十五次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 2009: 282.
- [4] TIJCHON E, EMST L V, SCHENAU D V I, et al. Tumor suppressors BTG1 and BTG2 regulate B lineage commitment through modulation of EBF1 activity[J]. *Blood*, 2014, 124(21): 4311.
- [5] 张鹏飞, 阴继凯, 袁利娟, 等. miR-139 通过沉默 B 细胞转位基因 3(BTG3)抑制肝细胞癌细胞的增殖[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1516-1520.
- [6] NAKAMURA R, KONISHI M, HIGASHI Y, et al. Comparison of the catalytic activities of 5-mer synthetic peptides derived from Box A region of Tob/BTG family proteins against the amyloid-beta fragment peptides[J]. *Integr Mol Med*, 2019, 6(6): 1-4.
- [7] AKIZAWA T, YAMAMOTO T. Peptide exhibiting hydrolytic activity and use thereof; US201716067764 [P/OL]. (2021-05-04)[2025-01-05]. https://wenku.baidu.com/view/62eadcd4d938376baf1ffc4ffe4733687e21fcf3?fr=xueshu&_wks_=1769398054926.
- [8] HATAKAWA Y, NAKAMURA R, KONISHI M, et al. Amyloid beta cleavage by ANA-TA9, a synthetic peptide from the ANA/BTG3 Box A region[J]. *Alzheimers Dement(N Y)*, 2021, 7(1): e12146.
- [9] CHENG Y C, CHIANG H Y, CHENG S J, et al. Loss of the tumor suppressor BTG3 drives a pro-angiogenic tumor microenvironment through HIF-1 activation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1046-1060.
- [10] OU Y H, CHUNG P H, HSU F F, et al. The candidate tumor suppressor BTG3 is a transcriptional target of p53 that inhibits E2F1[J]. *Embo J*, 2014, 26(17): 3968-3980.
- [11] WANG L, MO H Y, JIANG Y Z, et al. MicroRNA-519c-3p promotes tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting BTG3[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2019, 118(118): 109267-109275.
- [12] 布力布·吉力斯汉, 唐勇, 达热拜·热达提, 等. 结直肠癌组织中 BTG3 蛋白表达及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(38): 49-51.
- [13] 陈静, 周中成, 刘文斌, 等. BTG3 在胰腺导管腺癌中的表达及其预后价值[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(11): 863-867.
- [14] AN Q, ZHOU Y, HAN C, et al. BTG3 overexpression suppresses the proliferation and invasion in epithelial ovarian cancer cell by regulating AKT/GSK3β/β-catenin signaling[J]. *Reproduct Sci*, 2017, 24(10): 1462-1468.
- [15] REN T J, HOU J F, LIU C, et al. The long non-coding RNA HOTAIRM1 suppresses cell progression via sponging endogenous miR-17-5p/B-cell translocation gene 3 (BTG3) axis in 5-fluorouracil resistant colorectal cancer cells[J]. *Biomed Pharmacoth*, 2019, 117(c): 109171.
- [16] 蒋林燕, 沈晓雯, 许美蓉. circITCH 靶向 miR-106b 对结直肠癌细胞增殖及侵袭的调控[J]. *医学分子生物学杂志*, 2025, 22(3): 223-228.
- [17] HATAKAWA Y S E, NAKAMURA R, KONISHI M, et al. Catalytides derived from the Box A region in the ANA/BTG3 protein cleave amyloid-β fragment peptide[J]. *Heliyon*, 2019, 5(9): e02454-e02464.
- [18] AKIZAWA T, ITO F, NAKAMURA R, et al. SKGQA, a peptide derived from the ANA/BTG3 protein, cleaves amyloid-β with proteolytic activity[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 586.
- [19] HATAKAWA Y, TANAKA A, FURUBAYASHI T, et al. Direct Delivery of ANA-TA9, a peptide capable of Aβ hydrolysis, to the brain by intranasal administration[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1673-1673.
- [20] 孙朝文. BTG3 在人大肠癌肝转移中的表达及其表达上

- 下调对大肠癌细胞生长的影响[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
- [21] 陈公安, 王刚, 王贺玲, 等. miR-371a-5p 靶向 BTG3 对结肠癌细胞放射敏感性的影响[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 11-15.
- [22] 焦文鹏, 侯琳, 崔妹娟, 等. miR-18b-5p 调节 BTG3 及其下游信号通路促进肝细胞癌的发生发展[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9): 1003-1007.
- [23] ENKHNARAN B, ZHANG G C, ZHANG N P, et al. microRNA-106b-5p promotes cell growth and sensitizes chemosensitivity to sorafenib by targeting the BTG3/Bcl-xL/p27 signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. J Oncol, 2022, 2022: 1971559.
- [24] PHILIPPA R. Oleuropein inhibits esophageal cancer through hypoxic suppression of BTG3 mRNA[J]. Food Funct, 2021, 12(5): 23-35.
- [25] 刘培, 梁坤, 杨玉玲, 等. miR-106b 在胃癌中对 BTG3 蛋白表达的调控机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(7): 774-778.
- [26] 杨俭, 薛辉, 穆素恩, 等. 胃癌组织中 miR-106b、BTG3 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 55-58.
- [27] 胡广军, 宗殿亮, 孙清森, 等. lncRNA MEG3 对胃癌细胞侵袭、转移及 miR-373-5p/BTG3 轴的影响[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(11): 1356-1363.
- [28] 史文博, 王雪, 陈智伟. miR-106b 通过靶向 BTG3 调控非小细胞肺癌的增殖与细胞凋亡[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4): 431-436.
- [29] 杜静海, 陈春悠, 郭欣, 等. BTG3 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其对细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(6): 984-988.
- [30] 杜静海, 郭欣. BTG-3 对甲状腺滤泡癌细胞增殖、侵袭和迁移及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1234-1240.
- [31] 王文慧, 邓雨川, 陈豪, 等. B 细胞转位基因 3 在乳腺癌组织的表达及其对乳腺癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1462-1465.
- [32] 朱新华, 曹鹏. 喉鳞状细胞癌组织中 USP18、BTG3 表达变化及与预后的相关性[J]. 山东医药, 2019, 59(17): 69-72.
- [33] SHIGUANG J, YAN D, CHENG L I, et al. The mechanism of miR-17-5p/BTG3 regulated glioma [J]. Pract Med, 2019, 35(5): 715-719.
- [34] ZHONG Q, NIE Q, WU R, et al. Exosomal miR-18a-5p promotes EMT and metastasis of NPC cells via targeting BTG3 and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2023, 22(13): 1544-1562.
- [35] ZHANG C L, WANG Y, ZHEN Z F, et al. mTORC1 mediates biphasic mechano-response to orchestrate adhesion-dependent cell growth and anoikis resistance[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(6): e2307206.
- (收稿日期: 2025-02-23 修回日期: 2025-10-27)
-
- (上接第 726 页)
- [53] TAKAHASHI H, KESSOKU T, KAWANAKA M, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(1): 120-132.
- [54] LEE M, HONG S, CHO Y, et al. Synergistic benefit of thiazolidinedione and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes; a 24-week, open-label, randomized controlled trial[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 266.
- [55] ATHYROS V G, PAPAGEORGIOU A A, MERCOURIS B R, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study [J]. Curr Med Res Opin, 2002, 18(4): 220-228.
- [56] ANSTEE Q M, TARGHER G, DAY C P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. Nat Rev, 2013, 10(6): 330-344.
- [57] PASTORI D, POLIMENI L, BARATTA F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(1): 4-11.
- [58] ZHANG X, WONG G L H, YIP T C F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2022, 76(2): 469-482.
- [59] BRENNER B M, COOPER M E, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869.
- [60] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.
- [61] SONG Y, NI W, ZHENG M, et al. Vitamin E(300 mg) in the treatment of MASH: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(2): 101939.
- [62] SANYAL A J, CHALASANI N, KOWDLEY K V, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(18): 1675-1685.
- [63] JI Y, LEE H, KAURA S, et al. Effect of bariatric surgery on metabolic diseases and underlying mechanisms[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1582.
- (收稿日期: 2025-11-23 修回日期: 2026-03-18)