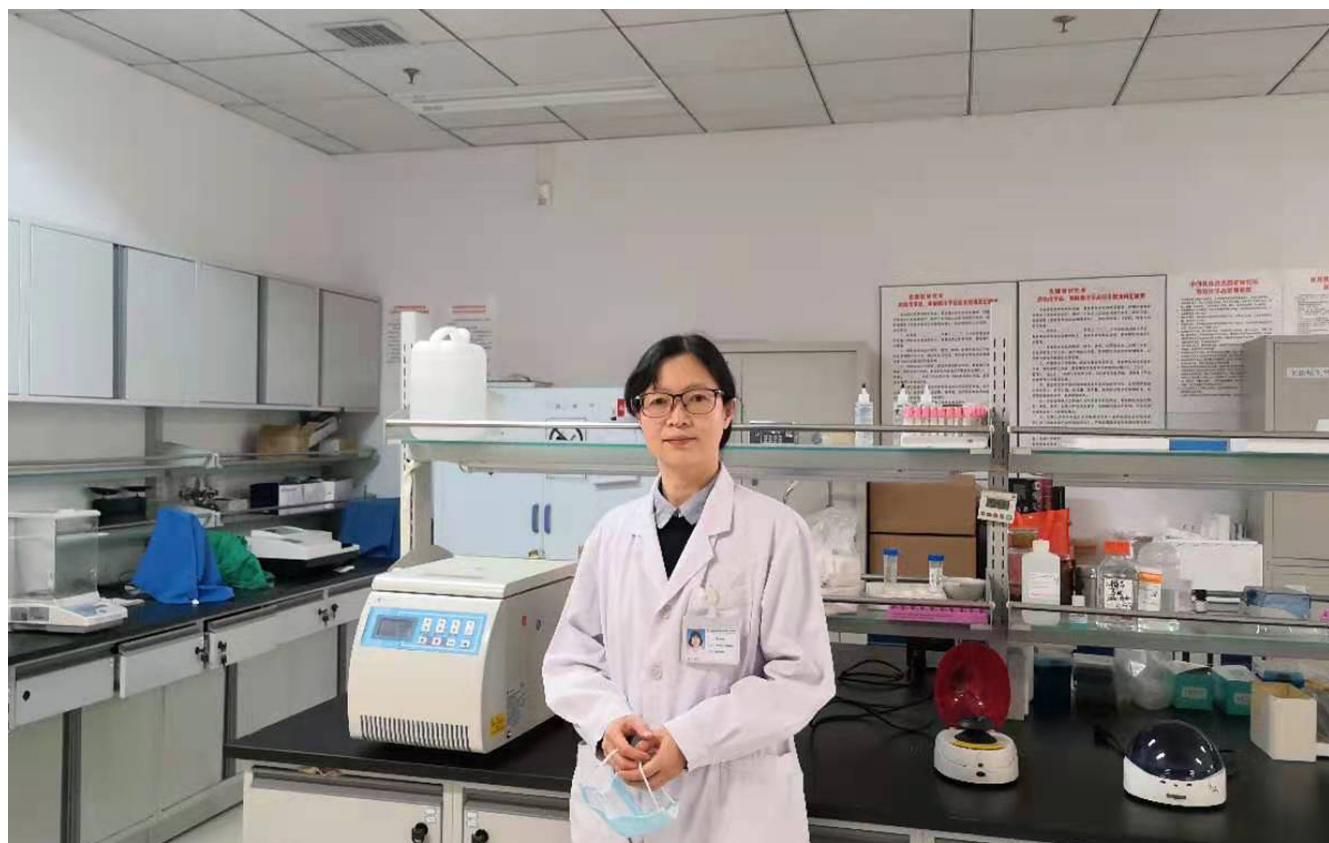


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 2 月 28 日 第 29 卷 第 4 期 (Volume 29 Number 4)



4/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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

- 159 肝硬化的中医药治疗与展望
冯全生
- 165 门静脉血栓诊治的一些新认识
吴雯玥, 孔德润

基础研究

- 174 miR-139-5p靶向PAK5基因通过Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响
何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

临床研究

- 182 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究
黄健翔, 骆旭航, 冀安安

文献综述

- 190 Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展
倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松
- 197 肠道M细胞的功能与疾病的研究进展
李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东

临床实践

- 204 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值
卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰

会议纪要

- 210 第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要
江学良, 王金山, 何健华

消 息

- 173 《世界华人消化杂志》正文要求
181 《世界华人消化杂志》栏目设置
209 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

张淑坤, 医学博士、博士后、研究员, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床基础研究工作, 致力于探讨胰腺疾病和重症腹腔感染导致肺损伤的发病机制和中医药的治疗作用. 作为主要完成人, 先后参与国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家科技部支撑计划和国家自然科学基金等项目, 主持完成国家自然科学基金青年项目1项, 曾获中国中西医结合学会科学技术一等奖、天津市科技进步二等奖等奖项, 以第一或通讯作者发表学术论文25篇, 其中SCI收录论文10篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 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 吴云晓健; 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 2021-02-28

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)

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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](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<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<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: +86-10-85381892

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 4 February 28, 2021

EDITORIAL

- 159 Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects
Feng QS
- 165 Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis
Wu WY, Kong DR

BASIC RESEARCH

- 174 MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/ β -catenin signaling pathway
He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM

CLINICAL RESEARCH

- 182 Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfr7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study
Huang JX, Luo XH, Gong AA

REVIEW

- 190 Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma
Ni CJ, Qin XS, Huang ZS
- 197 New insight into function and dysfunction of gut microfold cells
Li QX, Guo YX, Hua RX, Shang HW, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 204 Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions
Lu CN, Wu J, She Q, Deng B, Ding YB

CONFERENCE SUMMARY

- 210 Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit
Jiang XL, Wang JS, He JH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 4 February 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Kun Zhang, MD, Postdoctoral, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

<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

<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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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.

Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展

倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松

倪彩菊, 覃小珊, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

覃小珊, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

倪彩菊, 住院医师, 在职研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2020235.

作者贡献分布: 文献查阅及文献综述由倪彩菊完成; 覃小珊参与部分文献查阅与修改, 黄赞松负责选题, 论文修改及审核.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2020-12-02

修回日期: 2020-12-28

接受日期: 2021-01-18

在线出版日期: 2021-02-28

Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma

Cai-Ju Ni, Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang

Cai-Ju Ni, Xiao-Shan Qin, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous

Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224; Guangxi Graduate Education Innovation Program, No. YCSW2020235.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2020-12-02

Revised: 2020-12-28

Accepted: 2021-01-18

Published online: 2021-02-28

Abstract

Studies have shown that the occurrence and development of liver cancer are related to a variety of signaling pathways. The Wnt/ β -catenin signaling pathway is involved in all stages of liver disease progression, from initial liver damage to inflammation, fibrosis, and cirrhosis, as well as the occurrence and progression of tumors. Abnormal Wnt/ β -catenin signaling promotes the development and progression of different liver diseases, including cancer. This review introduces the activation, biological function, and regulatory mechanism of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, discusses the role of ngthis pathway in the occurrence and progression of liver cancer, and describes factors that can inhibit the Wnt/ β -catenin signaling pathway, such as small molecule inhibitors, traditional Chinese medicine extracts, and microRNAs, with an aim to provide reference for the basic and clinical research of liver cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer progression; Wnt/ β -catenin signaling pathway

Citation: Ni CJ, Qin XS, Huang ZS. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(4): 190-196
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/190.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.190>

摘要

已有研究表明肝癌的发生发展与多种信号通路有关。其中, Wnt配体/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路参与肝脏疾病进展的所有阶段, 从最初的肝损伤到炎症、纤维化、肝硬化以及肿瘤的发生及进展均有所参与。异常的Wnt/ β -catenin信号会促进包括癌症在内的不同肝脏疾病的发生和进展。在这篇综述中, 我们将在介绍Wnt/ β -catenin信号通路的激活、生物学功能及调控机制的基础上, 讨论Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌的发生和进展中的作用, 并将对目前小分子抑制剂、中药提取物及微小RNAs(microRNAs, miRNAs)等能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路的相关因子进行阐述, 为肝癌的基础与临床研究提供参考。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 进展; Wnt/ β -catenin信号通路

核心提要: 本综述重点介绍了近五年来, Wnt配体/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路在肝癌的发生和进展中的作用, 并将对目前小分子抑制剂、中药提取物及微小RNAs(microRNAs, miRNAs)等能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路的相关因子进行阐述, 为肝癌的基础与临床研究提供参考。

文献来源: 倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松. Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展. *世界华人消化杂志* 2021; 29(4): 190-196
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/190.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.190>

0 引言

肝癌是全球范围内常见的致命恶性肿瘤, 国家癌症中心的流行病学数据显示, 2015年中国居民肝癌死亡率为23.72/10万, 仅次于肺癌的45.87/10万的死亡率^[1]。肝癌的发生和进展与多种信号通路有关, 例如, Wnt配体/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路^[2]、酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)JAK/STAT信号通路^[3]、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[4]、转化生长因子

- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路^[5]、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[6]等。其中, Wnt/ β -catenin信号通路参与肝脏疾病进展的所有阶段, 从最初的肝损伤到炎症、纤维化、肝硬化以及肿瘤的发生及进展均有所参与, 重要的是, 已经有多项研究报道了调控该信号通路实现肝癌抑制的潜在价值^[7,8]。开发以Wnt/ β -catenin信号通路的组成成分为靶点的新型药物和干预手段, 是提高肝癌治疗效果的新的研究方向。本文将对Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌发展过程中的最新研究进行综述。

1 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路是Wnt通路的经典通路, 另外两条Wnt通路为平面细胞极化信号通路以及Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。哺乳动物中有19种Wnt蛋白亚型。Wnt蛋白在体内并非一直存在, 其自身存在一个产生→修饰→分泌→转运的过程, 当机体微环境中不存在Wnt蛋白时, Wnt/ β -catenin信号通路处于闭合状态(Wnt off); 当机体微环境中存在Wnt蛋白时, Wnt/ β -catenin信号通路处于激活状态(Wnt on), Wnt状态不同时, β -catenin的存在形式亦不相同。

当不存在Wnt时, β -catenin作为Wnt的分子效应器处于沉默状态, 此时的 β -catenin与轴蛋白(Axin蛋白)和腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白形成Axin/APC/ β -catenin多蛋白复合物(破坏复合物), 糖原合成酶激酶-3 β (glucocagon Synthase Kinase 3 β , GSK3 β)和酪蛋白激酶1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)负责复合物的磷酸化, β -catenin的N-端结构域的Ser45、Ser33、Ser37和Thr41处于磷酸化状态^[9]。磷酸化的复合物进一步被E3泛素蛋白连接酶(E3 ubiquitin protein ligase)泛素化, 随后被蛋白水解酶水解。

当存在Wnt时, β -catenin发挥中枢效应因子作用。Wnt与卷曲蛋白(frizzled protein, FZD)蛋白及低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LDL receptor-associated protein 5/6, LRP5/6)蛋白结合, FZD/Wnt/LRP5/6受体复合物, 受体复合物招募细胞质中的散乱蛋白(dishevelled, DVL), 并与FZD的C端末端结合, 形成“受体-DVL”复合物, 这种复合物与Axin支架蛋白相互作用, β -catenin的磷酸化及降解过程被终止, Axin/APC/ β -catenin多蛋白复合物解体, 促进了 β -catenin的稳定性, 稳定的 β -catenin能够在细胞质中积累并转运到细胞核, 最终在细胞核中调控靶基因的表达^[10]。

在肝脏中, Wnt/ β -catenin信号对许多重要功能至关重要, 该信号通路的异常导致多种肝癌的发生和进展, 包括肝脏恶性肿瘤, 如肝母细胞瘤、肝细胞癌和胆管癌

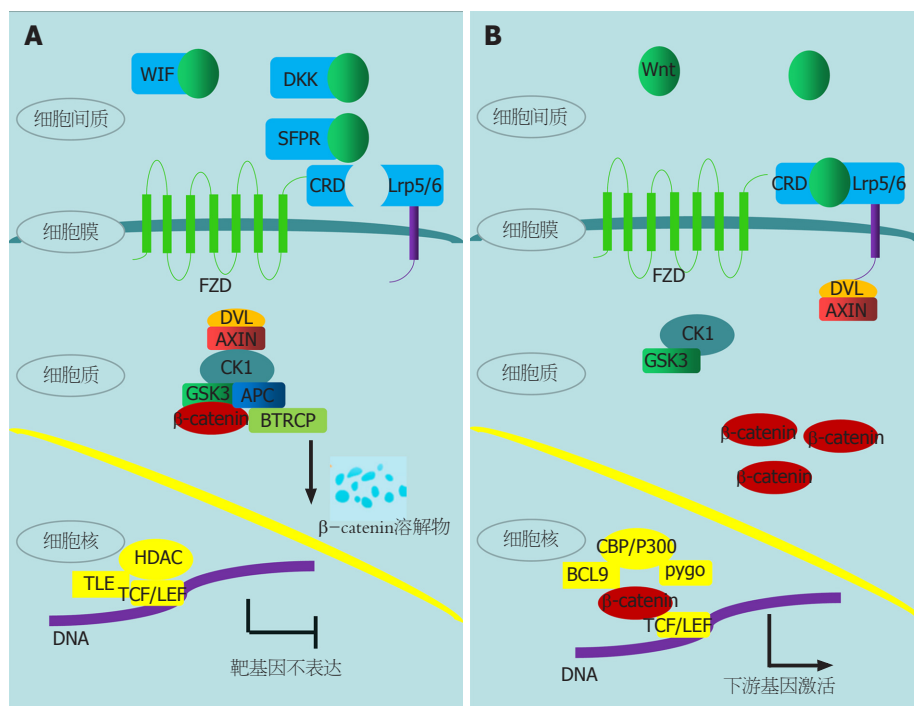


图 1 Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌发生发展中的作用简图. A: Wnt off状态, 此时未发生癌变, 处在细胞间质的Wnt配体受WIF、SFRP、DKK等拮抗剂的影响而处于非激活状态, 此时细胞质中的 β -catenin以Axin/APC/ β -catenin多蛋白复合物(破坏复合物)形式存在, 随后被蛋白水解酶水解, 这种状态下 β -catenin无法进入细胞核对靶基因的表达产生影响. B: Wnt on状态, 处于肝癌的发生发展过程中, Wnt配体与细胞膜上的FZD蛋白及LRP5/6蛋白结合, 形成FZD/Wnt/LRP5/6受体复合物, 导致 β -catenin的水解被终止, 稳定的 β -catenin转运至细胞后, 与BCL9、CBP/P300等相互作用, 调控靶基因的表达.

等, Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌发生发展中的作用简图如图1所示.

2 Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌

2.1 Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌中异常表达

在肝癌组织和细胞中, Wnt/ β -catenin信号通路的多个关键基因或蛋白的异常表达已经被证实.

Han等^[11]通过比较肝癌肿瘤组织与相应的邻近非肿瘤组织WNT家族基因表达水平, 发现共8个WNT家族基因(*WNT2*、*WNT2B*、*WNT4*、*WNT5A*、*WNT7B*、*WNT10B*、*WNT11*、*WNT16*)在肿瘤组织与非肿瘤组织中表达存在显著差异. Dong等^[12]分析了Wnt配体家族的19个成员(*Wnt1*-*Wnt16*)在360例肝癌肿瘤组织和50例邻近非肿瘤组织中进行了表达分析. 结果显示, *Wnt2B*、*Wnt3A*、*Wnt6*、*Wnt8B*、*Wnt10B*在原发性肝癌肿瘤组织中的表达水平明显高于邻近非肿瘤组织. 而*Wnt2*、*Wnt5B*、*Wnt7A*、*Wnt7B*、*Wnt9A*、*Wnt11*在肝癌肿瘤组织中的表达水平明显降低. 其余Wnt配体*Wnt1*、*Wnt3*、*Wnt4*、*Wnt5A*、*Wnt8A*、*Wnt9B*、*Wnt10A*、*Wnt16*在肝癌肿瘤间表达差异不显著.

Regel等^[13]分析了WNT拮抗剂Dickkopf相关蛋白1(dickkopf-related protein 1, DKK1)、分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related proteins, SFRP1)和Wnt抑

制因子1(wnt inhibitory factor 1, WIF1)蛋白在肝母细胞瘤中的表达情况, 该小组选择肝母细胞瘤细胞系HuH-6、HepT1、Hep-T3和HepG2, 并比较其与正常儿童肝组织的表达水平, 结果显示, SFRP1在4个癌变细胞系中均下调; 而DKK1和WIF1则呈现异质表达模式, DKK1在HuH-6、HepT1和Hep-T3细胞中表达增加, WIF1在Hep-T3细胞中表达增加.

APC是形成破坏复合物的关键蛋白, 其表达基因发生失活突变后将减少肝癌细胞中APC的表达, 有研究表明APC发生失活突变的比例为1.4%. AXIN则是形成破坏复合物的支架蛋白, AXIN1和AXIN2在肝癌发生失活突变的比例分别为10.4%和3.3%. 这些负性调节因子的突变降低了破坏复合物的生物学功能, 从而有利于 β -catenin的积累^[14].

*CTNNB1*是编码 β -catenin的基因, 多项研究表明, *CTNNB1*外显子3的激活突变能够编码突变的 β -catenin, 突变的 β -catenin无法被GSK3 β 等磷酸化, 从而无法形成破坏复合物^[15,16].

2.2 Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌中的调控作用

2.2.1 miRNAs调控Wnt/ β -catenin信号通路影响肝癌进展

MiRNAs与肝癌的发生发展具有密切关系, 例如, miR-181a在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的肝癌发生发展中作为原癌基因起作用^[17]. miR-

1246与AXIN2 mRNA及GSK3 β mRNA序列均存在互补片段^[18], miR-1246能够通过抑制AXIN2和GSK3 β 的表达激活Wnt/ β -catenin通路. miR-452能够通过抑制Sox7的表达后, 激活Wnt/ β -catenin信号通路, 从而导致肝癌的发生及促进肝细胞癌的干细胞样细胞增殖^[19]. miR-500a则通过直接结合GSK-3 β mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR), 抑制GSK-3 β 的表达^[20], 进而激活Wnt/ β -catenin信号通路. 过表达miR-153可促进 β -catenin转录活性, 导致肝癌细胞周期进展、增殖和集落形成^[21]. 高miR-197表达的转移性肝癌细胞有Wnt/ β -catenin信号激活, 在门静脉转移患者的肝癌标本中发现miR-197高表达; miR-197高表达与Axin2、DKK2的表达相关^[22].

2.2.2 LncRNAs调控Wnt/ β -catenin信号通路影响肝癌进展: 长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, LncRNAs)与肝癌侵袭转移、预后、化疗耐药等密切相关^[23], 沉默LncRNA-H19可促进肝癌细胞HepG2细胞增殖, 抑制细胞凋亡^[24]. 我们的最新研究显示, LncRNA LL22NC03-N14H11.1可通过激活MAPK通路诱导线粒体分裂, 促进肝癌进展^[25]. 多种致癌LncRNAs通过Wnt/ β -catenin信号通路的关键组成成分相互作用进而调控 β -catenin的表达, 从而促进肝癌的发展. APC降解复合物和 β -catenin-TCF激活复合物是LncRNAs调控 β -catenin稳定性和活化的主要靶点. 例如, LncAPC将组蛋白甲基化转移酶(Histone methyltransferase)招募到APC启动子, 抑制APC转录, 从而促进Wnt/ β -catenin通路的激活和肝肿瘤起始细胞的自我更新过程^[26]. LncLALA1通过将CCCTC结合因子(CCCTC binding factor, CTCF)募集到AXIN1启动子, 以阻断AXIN1转录, 抑制APC降解复合物的形成, 并激活Wnt/ β -catenin信号通路^[27]. 此外, 肝癌组织中过表达的Linc00210可与链接素相互作用蛋白1抗体(antibody to linin interacting protein 1, CTNNBIP1)结合, 从而损害CTNNBIP1- β -catenin相互作用, 促进 β -catenin-TCF/LEF相互作用, 激活Wnt/ β -catenin信号通路和肝肿瘤启动细胞自我更新^[28]. β -catenin活性的改变直接影响肝肿瘤发生的发展. 与 β -catenin相关的LncRNA β -Catm可以增强EZH2的表达, 促进 β -catenin的甲基化, 抑制 β -catenin的泛素化, 甲基化的 β -catenin的积累导致了Wnt/ β -catenin信号的激活^[29].

2.2.3 上游调控因子调控Wnt/ β -catenin信号通路影响肝癌进展: Qu等^[30]发现, 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1(serine/threonine-protein kinase, SIK1)对肝肿瘤发育的影响至少部分是通过调控 β -catenin发生的, SIK1过表达导致抑制了 β -catenin转录活性, 而SIK1缺失则相

反. 进一步发现, SMRT-T1391A逆转了SIK1的表型, 并促进了 β -catenin的激活. Twist1被确定为SIK1/Wnt/ β -catenin轴下游的一个关键因子, Twist1敲除逆转SIK1敲除介导的改变, 而SIK1和Twist1双敲除细胞在建立肿瘤生长和转移方面的效率低于SIK1敲除细胞. SIK1的启动子活性受到Twist1的负调控, 说明存在双负反馈回路. 重要的是, SIK1水平与Twist1在人类肝癌标本中的表达呈负相关. 通过结果可以发现, SIK1及其靶点在调节肝癌发展中的关键作用, 且与wnt/ β -catenin信号通路有关, 为肝癌治疗提供了潜在的新候选者.

Yu等^[31]探讨了CAV1在肝癌进展中的作用. 首先, CAV1在高侵袭性肝癌细胞株中比低侵袭性肝癌细胞株高表达. 转移性肝癌标本的免疫组化染色明显强于非转移性肝癌标本的组织微阵列. 其次, 在体外过表达CAV1增强了肝癌细胞的侵袭性, 在体内促进了致瘤性和肺转移. 相反, CAV1稳定敲除可显著减少这些恶性行为. 重要的是, 该小组发现CAV1可以通过Wnt/ β -catenin通路诱导EMT过程, 促进肝癌转移. 该小组还发现基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)是CAV1的一个新的下游靶点. CAV1介导Wnt/ β -catenin通路激活可能在肝癌的转移进展中具有重要意义.

Y-box结合蛋白-1(Y-box binding protein-1, YB-1)是一种多效分子, 在细胞核中结合在转录水平上调节基因, 在细胞质中结合RNA调节基因翻译. 在之前的研究中, YB-1被鉴定为一种胎儿肝蛋白, 可调节肝细胞的成熟, 并在肝再生过程中上调. 此外, YB-1已被证明在肝癌中表达. Chao等^[32]进一步研究了YB-1在肝癌中的作用. 结果显示, 下调YB-1抑制了Wnt配体和 β -catenin的表达, 损伤了Wnt/ β -catenin信号通路, 降低了肝癌起始细胞数量.

2.2.4 Wnt/ β -catenin信号通路下游靶目标影响肝癌进展: Li等^[33]表明, *Cyr61*是Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因, Wnt/ β -catenin通过调控*Cyr61*在肝细胞癌的进展中发挥重要作用. 具体而言, *Cyr61*是CCN复杂多功能蛋白家族的成员, 在多种肿瘤中也被发现过表达, 在肿瘤发生过程中发挥着显著不同的作用. 该小组发现, 虽然*Cyr61*蛋白在健康个体的肝组织中未检测到表达水平, 但其在肝癌和邻近组织中表达水平升高, 在癌旁肝硬化组织中显著升高. 在人类肝癌样本中, 过表达的*Cyr61*与升高的 β -catenin水平呈正相关. 激活 β -catenin信号通路可使HepG2细胞中*Cyr61*的mRNA水平升高, 而抑制 β -catenin信号通路可使*Cyr61*的mRNA和蛋白水平降低. 该小组在人*Cyr61*基因启动子区域鉴定了两个TCF4结合元件, 证明了在体内, β -catenin/TCF4复合物特异性结合*Cyr61*启动子并直接调控其启动子活性.

这些结果表明, Cyr61是HCC中Wnt/ β -catenin信号转导的直接靶点, 可能在肝癌的进展中发挥重要作用。

3 抑制Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌中的作用

如前所述, 越来越多的证据表明, 异常激活的Wnt/ β -catenin信号在肝癌的病理过程中的起关键作用。这些证据表明靶向调控Wnt/ β -catenin信号通路的组成成分有望抑制肝癌发生和进展。目前已经发现多种小分子抑制剂、中药提取物及miRNAs等能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路, 从而抑制肝癌的发生和进展。

3.1 小分子抑制剂抑制Wnt/ β -catenin信号通路 先前的研究表明, 相当数量的肝癌中存在 β -catenin基因突变。因此, 有效抑制该通路可能为治疗肝癌提供一种新的方法。小分子制剂FH535是过氧化物酶体增殖活化受体(Peroxisomes proliferate activated receptors, PPAR)和 β -catenin/TCF/LEF的双抑制剂。FH535已被证明可以抑制肝癌和肝母细胞瘤细胞株的增殖, 其抑制 β -catenin/TCF/LEF活性的特异性在肝母细胞瘤细胞株HepG2中得到证实。Gedaly等^[34]的数据表明FH535可以抑制内源性和外源性表达的 β -catenin对靶基因的激活, 此外, FH535以剂量依赖的方式抑制肝癌细胞系的增殖, 这与S期细胞百分比的下降相关, FH535能够降低两种 β -catenin靶点Cyclin D1和Survivin的表达。这些数据表明FH535在肝癌治疗中具有潜在的治疗价值。该小组的另一项研究显示^[35], FH535可靶向MAPK和Wnt/ β -catenin通路协同抑制肝癌和肝癌干细胞增殖。

无毒性小分子化合物CWP232228(美国专利8, 101, 751, B2), 其功能首先在乳腺癌中被证实, 该化合物在细胞核内拮抗 β -catenin与TCF结合, 可在体外和体内通过抑制乳腺干细胞和大体积肿瘤细胞的生长, 最终抑制肿瘤的形成和转移。Kim等^[36]发现, CWP232228在肝癌中同样发挥抑癌功能, 通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路, 耗尽CD133⁺/ALDH⁺肝癌干细胞, 最终在体内降低肝癌干细胞的自我更新能力, 降低其致癌性。CWP232228可通过优先靶向肝癌干细胞作为肝癌的候选治疗药物。

Fako等^[37]发现FDA批准的精神药物匹莫齐特(pimozide, PMZ)在表达上皮细胞粘附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)的肝癌细胞系中具有抗癌特性, EpCAM是一种肝干细胞标记物, 是Wnt/ β -catenin通路的功能下游靶点。该小组证明了PMZ通过干扰Wnt/ β -catenin信号通路和降低EpCAM表达, 有效抑制了肝癌细胞的生长。因此, PMZ可能是一种有用的小分子抑制剂, 可以重新用于肝癌治疗的抗癌治疗。

3.2 中药提取物抑制Wnt/ β -catenin信号通路 Guo等^[38]发现, 石斛提取物能够抑制肝癌细胞中细胞核内 β -catenin

的表达水平, 并且调控Wnt/ β -catenin信号通路的下游靶基因的表达, 阻断Wnt/ β -catenin信号通路, 从而抑制肝癌细胞增殖, 诱导肝癌细胞凋亡。

Huang等^[39]从天竺螺中分离出一种能够减弱肝癌细胞迁移的蛇毒精氨酸酯酶(arginine esterase, agkhipin), 进一步的机制研究显示, 在agkhipin治疗的癌细胞中, FZD7和 β -catenin表达降低、GSK3磷酸化(Ser9)和细胞核的 β -catenin积累抑制了这一通路。通过体外生物信息学分析和蛋白酶活性分析, 该小组发现agkhipin可能结合和降解FZD7。agkhipin可以通过裂解FZD7抑制Wnt/ β -catenin信号通路, 导致TCF/LEF转录因子失活, 导致上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)EMT反转, 最终减弱肝癌细胞的迁移和侵袭。

3.3 miRNAs抑制Wnt/ β -catenin信号通路 大量研究表明, miRNAs表达水平的改变与肝癌肿瘤进展有关, miRNAs也成为了肝癌治疗重要潜在靶点, 我们之前的研究显示, 苦参素和顺铂联合用药可通过调节miR-21和miR-122的表达抑制肝癌细胞的过度增殖, 从而发挥抗肿瘤作用^[40], 其中, miRNA-21表达下调, 而miRNA-122表达上调^[41], 并且苦参素可以通过抑制miR-181a表达逆转肝癌细胞耐药性^[42], 且这种调节机制与耐药蛋白P-gp的水平有关^[43]。多项研究表明, 通过调节miRNAs表达水平可抑制Wnt/ β -catenin信号通路。

CREPT蛋白是Wnt/ β -catenin信号通路的重要调控因子^[44,45], Bai等^[46]认为, miR-300通过下调CREPT/Wnt/ β -catenin信号通路抑制肝细胞癌细胞的生长。Quan等^[47]发现, miR-504通过抑制FZD7介导的Wnt/ β -catenin信号通路, 在肝癌中发挥抑癌作用。Cui等^[48]发现, miR-337通过靶向高迁移率AT-hook 2调控PI3K/AKT和Wnt/ β -catenin信号通路, 抑制肝癌进展。Cao等^[49]认为, miR-298通过抑制CTNND1介导的Wnt/ β -catenin信号通路抑制肝细胞癌进展。Yao等^[50]研究表明, miR-3194-3p通过靶向BCL9降低Wnt/ β -catenin信号通路, 抑制肝细胞癌的转移和上皮-间质转化。

总之, Wnt/ β -catenin通路的分子调控是复杂的, 在信号通路激活过程中受到了多种因子的调控, 这其中既有间接调控又有直接调控, 本综述不仅揭示了Wnt/ β -catenin通路的复杂性, 科学家们积累研究数据可能会为肝癌的靶向基因治疗提供大量的潜在靶点, 对Wnt/ β -catenin的基础遗传学和生物学的进一步了解, 将为人类癌症的新化学预防和治疗策略的发展提供新的思路。

4 结论

近几十年来对肝癌发生机制的探索丰富了临床工作者和研究人员对肝癌发展的认识。Wnt/ β -catenin信号通路

获得了广泛的研究. 通过对文献的梳理, 我们发现, Wnt/ β -catenin与肝癌显著相关. Wnt/ β -catenin信号传导的异常激活在肝癌进展过程中普遍存在. 而小分子抑制剂、中药提取物以及miRNAs等抑制Wnt/ β -catenin信号通路的潜在药物的出现, 为通过Wnt/ β -catenin信号通路提高肝癌治疗效果及应用价值提供了更多可能性.

5 参考文献

- 1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28. [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]
- 2 Tortelote GG, Reis RR, de Almeida Mendes F, Abreu JG. Complexity of the Wnt/ β -catenin pathway: Searching for an activation model. *Cell Signal* 2017; 40: 30-43 [PMID: 28844868 DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.08.008]
- 3 Xia XH, Xiao CJ, Shan H. Facilitation of liver cancer SMCC7721 cell aging by sirtuin 4 via inhibiting JAK2/STAT3 signal pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1248-1253 [PMID: 28387906]
- 4 Zhang L, Li S, Wang R, Chen C, Ma W, Cai H. Cytokine augments the sorafenib-induced apoptosis in Huh7 liver cancer cell by inducing mitochondrial fragmentation and activating MAPK-JNK signalling pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 213-223 [PMID: 30476722 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.037]
- 5 Chen J, Gingold JA, Su X. Immunomodulatory TGF- β Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Trends Mol Med* 2019; 25: 1010-1023 [PMID: 31353124 DOI: 10.1016/j.molmed.2019.06.007]
- 6 Czauderna C, Castven D, Mahn FL, Marquardt JU. Context-Dependent Role of NF- κ B Signaling in Primary Liver Cancer-from Tumor Development to Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31349670 DOI: 10.3390/cancers11081053]
- 7 陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1330-1338 [DOI: 10.11569/wcj.d.v27.i21.1330]
- 8 Monga SP. β -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1294-1310 [PMID: 25747274 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056]
- 9 Pan J, Lian Z, Wallet S, Feitelson MA. The hepatitis B x antigen effector, URG7, blocks tumour necrosis factor alpha-mediated apoptosis by activation of phosphoinositol 3-kinase and beta-catenin. *J Gen Virol* 2007; 88: 3275-3285 [PMID: 18024896 DOI: 10.1099/vir.0.83214-0]
- 10 Hua Y, Yang Y, Li Q, He X, Zhu W, Wang J, Gan X. Oligomerization of Frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/ β -catenin pathway. *J Biol Chem* 2018; 293: 19710-19724 [PMID: 30361437]
- 11 Han Q, Wang X, Liao X, Han C, Yu T, Yang C, Li G, Han B, Huang K, Zhu G, Liu Z, Zhou X, Su H, Shang L, Gong Y, Song X, Peng T, Ye X. Diagnostic and prognostic value of WNT family gene expression in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 42: 895-910 [PMID: 31322232 DOI: 10.3892/or.2019.7224]
- 12 Dong JJ, Ying L, Shi KQ. Expression of the Wnt ligands gene family and its relationship to prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 34 [PMID: 30814912 DOI: 10.1186/s12935-019-0743-z]
- 13 Regel I, Eichenmüller M, Mahajan UM, Hagl B, Benitz S, Häberle B, Vokuhl C, von Schweinitz D, Kappler R. Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 1153-1167 [PMID: 32189106 DOI: 10.1007/s00432-020-03182-1]
- 14 Wang W, Pan Q, Fuhler GM, Smits R, Peppelenbosch MP. Action and function of Wnt/ β -catenin signaling in the progression from chronic hepatitis C to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 419-431 [PMID: 28035485 DOI: 10.1007/s00535-016-1299-5]
- 15 Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44: 760-764 [PMID: 22634756 DOI: 10.1038/ng.2291]
- 16 Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, Esparza-Baquer A, Marziani M, Marin JJG, Bujanda L, Banales JM. Wnt- β -catenin signalling in liver development, health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 121-136 [PMID: 30451972 DOI: 10.1038/s41575-018-0075-9]
- 17 曹聪, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉. miR-181a与消化系统常见肿瘤关系的研究进展. 右江民族医学院学报 2017; 12: 229-231 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.023]
- 18 Chai S, Ng KY, Tong M, Lau EY, Lee TK, Chan KW, Yuan YF, Cheung TT, Cheung ST, Wang XQ, Wong N, Lo CM, Man K, Guan XY, Ma S. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ β -catenin activation in liver cancer stem cells. *Hepatology* 2016; 64: 2062-2076 [PMID: 27639189 DOI: 10.1002/hep.28821]
- 19 Zheng Z, Liu J, Yang Z, Wu L, Xie H, Jiang C, Lin B, Chen T, Xing C, Liu Z, Song P, Yin S, Zheng S, Zhou L. MicroRNA-452 promotes stem-like cells of hepatocellular carcinoma by inhibiting Sox7 involving Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 28000-28012 [PMID: 27058905 DOI: 10.18632/oncotarget.8584]
- 20 Guo Y, Chen L, Sun C, Yu C. MicroRNA-500a promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2017; 91: 13-20 [PMID: 28437633 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.018]
- 21 Hua HW, Jiang F, Huang Q, Liao Z, Ding G. MicroRNA-153 promotes Wnt/ β -catenin activation in hepatocellular carcinoma through suppression of WWOX. *Oncotarget* 2015; 6: 3840-3847 [PMID: 25708809 DOI: 10.18632/oncotarget.2927]
- 22 Hu Z, Wang P, Lin J, Zheng X, Yang F, Zhang G, Chen D, Xie J, Gao Z, Peng L, Xie C. MicroRNA-197 Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Activating Wnt/ β -Catenin Signaling. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 470-486 [PMID: 30453289 DOI: 10.1159/000495242]
- 23 黎梨, 廖俊, 黄赞松. LncRNA调控常见肿瘤的研究进展. 右江民族医学院学报 2018; 16: 607-610 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.026]
- 24 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 廖俊, 李建基, 杨哲. 长链非编码RNA-H19调控人肝癌HepG2细胞增殖与凋亡. 右江民族医学院学报 2019; 41: 15-19+25 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.01.04]
- 25 Yi T, Luo H, Qin F, Jiang Q, He S, Wang T, Su J, Song S, Qin X, Qin Y, Zhou X, Huang Z. LncRNA LL22NC03-N14H11.1 promoted hepatocellular carcinoma progression through activating MAPK pathway to induce mitochondrial fission. *Cell Death Dis* 2020; 11: 832 [PMID: 33028809 DOI: 10.1038/s41419-020-2584-z]
- 26 Fu X, Lin J, Qin F, Yang Z, Ding Y, Zhang Y, Han L, Zhu X, Zhang Q. LncAPC drives Wnt/ β -catenin activation and liver TIC self-renewal through EZH2 mediated APC transcriptional inhibition. *Mol Carcinog* 2018; 57: 408-418 [PMID: 29144570 DOI: 10.1002/mc.22764]

- 27 Xu D, Yang F, Yuan JH, Zhang L, Bi HS, Zhou CC, Liu F, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Hepatology* 2013; 58: 739-751 [PMID: 23483581 DOI: 10.1002/hep.26361]
- 28 Fu X, Zhu X, Qin F, Zhang Y, Lin J, Ding Y, Yang Z, Shang Y, Wang L, Zhang Q, Gao Q. Linc00210 drives Wnt/ β -catenin signaling activation and liver tumor progression through CTNNBIP1-dependent manner. *Mol Cancer* 2018; 17: 73 [PMID: 29540185 DOI: 10.1186/s12943-018-0783-3]
- 29 Guo H, Hu G, Yang Q, Zhang P, Kuang W, Zhu X, Wu L. Knockdown of long non-coding RNA CCAT2 suppressed proliferation and migration of glioma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 81806-81814 [PMID: 27833083 DOI: 10.18632/oncotarget.13242]
- 30 Qu C, He, Lu X, Dong L, Zhu Y, Zhao Q, Jiang X, Chang P, Jiang X, Wang L, Zhang Y, Bi L, He J, Peng Y, Su J, Zhang H, Huang H, Li Y, Zhou S, Qu Y, Zhao Y, Zhang Z. Salt-inducible Kinase (SIK1) regulates HCC progression and WNT/ β -catenin activation. *J Hepatol* 2016; 64: 1076-1089 [PMID: 26778753 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.005]
- 31 Yu H, Shen H, Zhang Y, Zhong F, Liu Y, Qin L, Yang P. CAV1 promotes HCC cell progression and metastasis through Wnt/ β -catenin pathway. *PLoS One* 2014; 9: e106451 [PMID: 25180681 DOI: 10.1371/journal.pone.0106451]
- 32 Chao HM, Huang HX, Chang PH, Tseng KC, Miyajima A, Chern E. Y-box binding protein-1 promotes hepatocellular carcinoma-initiating cell progression and tumorigenesis via Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2017; 8: 2604-2616 [PMID: 27911878 DOI: 10.18632/oncotarget.13733]
- 33 Li ZQ, Ding W, Sun SJ, Li J, Pan J, Zhao C, Wu WR, Si WK. Cyr61/CCN1 is regulated by Wnt/ β -catenin signaling and plays an important role in the progression of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e35754 [PMID: 22540002 DOI: 10.1371/journal.pone.0035754]
- 34 Gedaly R, Galuppo R, Daily MF, Shah M, Maynard E, Chen C, Zhang X, Esser KA, Cohen DA, Evers BM, Jiang J, Spear BT. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in liver cancer stem cells and hepatocellular carcinoma cell lines with FH535. *PLoS One* 2014; 9: e99272 [PMID: 24940873 DOI: 10.1371/journal.pone.0099272]
- 35 Galuppo R, Maynard E, Shah M, Daily MF, Chen C, Spear BT, Gedaly R. Synergistic inhibition of HCC and liver cancer stem cell proliferation by targeting RAS/RAF/MAPK and WNT/ β -catenin pathways. *Anticancer Res* 2014; 34: 1709-1713 [PMID: 24692700]
- 36 Kim JY, Lee HY, Park KK, Choi YK, Nam JS, Hong IS. CWP232228 targets liver cancer stem cells through Wnt/ β -catenin signaling: a novel therapeutic approach for liver cancer treatment. *Oncotarget* 2016; 7: 20395-20409 [PMID: 26967248 DOI: 10.18632/oncotarget.7954]
- 37 Fako V, Yu Z, Henrich CJ, Ransom T, Budhu AS, Wang XW. Inhibition of wnt/ β -catenin Signaling in Hepatocellular Carcinoma by an Antipsychotic Drug Pimozide. *Int J Biol Sci* 2016; 12: 768-775 [PMID: 27313491 DOI: 10.7150/ijbs.14718]
- 38 Guo Z, Zhou Y, Yang J, Shao X. Dendrobium candidum extract inhibits proliferation and induces apoptosis of liver cancer cells by inactivating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 371-379 [PMID: 30529770 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.149]
- 39 Huang M, Wu S, Hu Q, Wu H, Wei S, Xie H, Sun K, Li X, Fang L. Agkhipin, a novel SVAE may inhibit the migration and invasion of liver cancer cells associated with the inversion of EMT induced by Wnt/ β -catenin signaling inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 479: 283-289 [PMID: 27644877 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.060]
- 40 胡静, 周喜汉, 胡高裕, 黄赞松. 苦参素联合顺铂对实验性肝癌 miR -21、miR -122表达的影响. *临床和实验医学杂志* 2017; 16: 2084-2087 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.21.002]
- 41 黄赞松, 向发良, 周喜汉, 黄衍强, 邓志华, 仇仪英. 苦参素对肝癌细胞HepG2细胞增殖和MicroRNA-122、MicroRNA-21表达的影响. *中国老年学杂志* 2014; 34: 3079-3081 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.11.078]
- 42 黄桂柳, 冯巍巍, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素通过线粒体凋亡通路影响肝癌耐药细胞HepG2/ADM化学治疗的耐药性. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 24-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.010]
- 43 廖俊, 张彩灵, 黄赞松, 覃小珊, 陈椿. 苦参素及 Mir-181a对人肝癌细胞耐药株 HepG2/ADM裸鼠移植瘤中耐药蛋白P-gp的影响. *右江民族医学院学报* 2020; 42: 1-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.006]
- 44 Jin K, Chen H, Zuo Q, Huang C, Zhao R, Yu X, Wang Y, Zhang Y, Chang Z, Li B. CREPT and p15RS regulate cell proliferation and cycling in chicken DF-1 cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 1083-1092 [PMID: 28695988 DOI: 10.1002/jcb.26277]
- 45 Zhang Y, Liu C, Duan X, Ren F, Li S, Jin Z, Wang Y, Feng Y, Liu Z, Chang Z. CREPT/RPRD1B, a recently identified novel protein highly expressed in tumors, enhances the β -catenin-TCF4 transcriptional activity in response to Wnt signaling. *J Biol Chem* 2014; 289: 22589-22599 [PMID: 24982424 DOI: 10.1074/jbc.M114.560979]
- 46 Bai J, Gao Y, Du Y, Yang X, Zhang X. MicroRNA-300 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by downregulating CREPT/Wnt/ β -catenin signaling. *Oncol Lett* 2019; 18: 3743-3753 [PMID: 31516587 DOI: 10.3892/ol.2019.10712]
- 47 Quan H, Li B, Yang J. MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting Frizzled-7-mediated-Wnt/ β -catenin signaling. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 754-762 [PMID: 30142536 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.150]
- 48 Cui H, Song R, Wu J, Wang W, Chen X, Yin J. MicroRNA-337 regulates the PI3K/AKT and Wnt/ β -catenin signaling pathways to inhibit hepatocellular carcinoma progression by targeting high-mobility group AT-hook 2. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 405-421 [PMID: 29636997]
- 49 Cao N, Mu L, Yang W, Liu L, Liang L, Zhang H. MicroRNA-298 represses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting CTNND1-mediated Wnt/ β -catenin signaling. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 483-490 [PMID: 29990836 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.135]
- 50 Yao B, Li Y, Wang L, Chen T, Niu Y, Liu Q, Liu Z. MicroRNA-3194-3p inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by decreasing Wnt/ β -catenin signaling through targeting BCL9. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3885-3895 [PMID: 31561723 DOI: 10.1080/21691401.2019.1670190]

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
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

