

甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红

■背景资料

我国是胃癌的高发地区, 与现代社会中的不良饮食习惯和生活习惯有关, 每年新增病例占全球42%。手术治疗胃癌的复发率较高, 而长期使用化学药物联合治疗容易出现耐药性, 在临床治疗中造成了一定的困难。甘草中的有效成分之一甘草甜素具有抗肿瘤的功

效, 本文对甘草甜素对胃癌细胞BGC-823的增殖作用及其初步作用机制进行研究。

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红, 上海市松江区方塔中医医院药剂科 上海市 201600

王惠枫, 主任药师, 主要从事胃肠道中药治疗的研究。
作者贡献分布: 王惠枫负责课题设计; 褚志凤与高远参与研究过程; 王惠枫与黄美红进行数据分析; 实验经费由王惠枫支出; 论文写作由黄美红完成。

通讯作者: 王惠枫, 主管药师, 201600, 上海市松江区中山路39号, 上海市松江区方塔中医医院药剂科。lifeif01@163.com
电话: 021-57839217

收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-04-27

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201600, China

Correspondence to: Hui-Feng Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, 39 Zhongshan East Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. lifeif01@163.com

Received: 2015-04-13 Revised: 2015-04-27

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of glycyrrhizin on the proliferation of gastric cancer cell line BGC-823 and the underlying mechanism.

METHODS: BGC-823 cells were incubated with different concentrations of glycyrrhizin, and cell proliferation was examined by MTT assay. BGC-823 cells were then treated with 40 $\mu\text{mol/L}$ glycyrrhizin, and cell cycle, adhesive capacity and migration were determined by

flow cytometry, adhesion assay and transwell assay, respectively. The expression of β -catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was detected by Western blot.

RESULTS: Glycyrrhizin decreased BGC-823 cell proliferation in a dose-dependent manner, and inhibited cell cycle progression from G_1 phase to S phase ($P < 0.05$). After treatment with 40 $\mu\text{mol/L}$ glycyrrhizin, cell adhesion and migration were inhibited ($P < 0.05$). Furthermore, the expression of β -catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Glycyrrhizin inhibits BGC-823 proliferation, adhesion and migration *via* the regulation of cell cycle, which may be related to the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glycyrrhizin; BGC-823 cells; Proliferation; Wnt/ β -catenin signaling pathway

Wang HF, Zhu ZF, Gao Y, Huang MH. Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2868-2873
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2868>

摘要

目的: 探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其相关机制。

方法: 不同浓度甘草甜素培养后, 采用MTT法检测细胞增殖率; 流式细胞术检测细胞周期; 黏附实验和Transwell小室实验检测细胞

■同行评议者

杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

的黏附百分比和迁移的变化;免疫印迹法检测 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平。

结果:甘草甜素呈浓度依赖性抑制BGC-823细胞增殖,并且抑制细胞从G₁期向S期的转变($P<0.05$)。给予40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素处理BGC-823细胞后,细胞黏附和迁移的能力减弱,且 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。

结论:甘草甜素通过调控细胞周期抑制BGC-823细胞的增殖、黏附、迁移,其作用机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:甘草甜素;胃癌细胞BGC-823;增殖;Wnt/ β -catenin信号通路

核心提示:本研究结果显示,甘草甜素可抑制胃癌细胞BGC-823细胞的增殖、黏附和迁移能力,其作用机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关。

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红. 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响. 世界华人消化杂志. 2015; 23(18): 2868-2873
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2868>

0 引言

胃癌是全球发病率处于第4位的恶性肿瘤,在肿瘤致死率中居第2位^[1]。亚洲日本、韩国和中国是胃癌高发国家^[2],其中男性是胃癌发病的高危人群,具有早期诊断率低,误诊率高,治疗效果不理想的特点^[3],其发病与饮食不规律、酗酒等不良生活习惯有关。胃癌位于中国恶性肿瘤发病率的第2位,每年新增病例占全球的42%^[4,5]。因此,胃癌是当前危害我国人民身体健康的重大疾病之一^[6]。目前手术是胃癌最有效的手段,但复发率仍达到60%左右^[7]。随着多种化学药物联合治疗,对胃癌的治疗取得阶段性的临床进展,但由于化疗药物长时间使用易出现耐药性,导致治疗难以继续,寻找新的抗癌药物迫在眉睫。

甘草甜素(Glycyrrhizin)也称甘草酸,是豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)根茎的有效成分之一,甘草甜味的来源,具有安全无毒性及良好的医疗保健的特点^[8]。除了作为甜味剂外,甘草甜素还具有抗病毒、抗肿瘤、免

疫调节和抗炎等多种药理作用^[9-13]。本实验将探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞BGC-823细胞购自上海生博生物医药科技有限公司;甘草甜素购自南京泽朗医药科技有限公司;DMEM、Opti-MEM培养基购自Gibco公司;胎牛血清购自Hyclone公司;CKK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;Transwell小室购自Costar公司; β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin抗体均购自Cell Signaling Technology公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组:将BGC-823细胞株置于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO₂培养箱中培养,每2-3 d换液1次。将甘草甜素溶于DMSO中,分别配制为10、20、40和80 mmol/L的工作液。设空白对照组(Control),细胞不给药处理;溶剂对照组(Vehicle),细胞中加入DMSO;给药组A-D,分别于2 mL培养基中加入2 μL 甘草甜素工作液(比例1:1000),使其总浓度为10、20、40和80 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.2 MTT法测定细胞增殖率:收集各组对数期细胞,并调整细胞悬液浓度,取96孔板,加入细胞悬液使密度为4000-5000个/孔。给药后,分别于12、24、36和48 h加入MTT溶液,继续培养4 h,吸去孔内培养液,每孔加入DMSO 100 μL ,摇床震荡15 min,在酶联免疫检测仪488 nm处,以空白孔调零(不加细胞,仅加入等量的DMEM培养基),测量每孔的吸光度(A)值。

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期:将处于生长对数期的各组细胞消化处理后,800 r/min离心5 min, PBS洗涤2次,800 r/min离心5 min, PBS重悬,加入70 mL/L预冷无水乙醇,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光过夜。1000 r/min离心7 min洗去乙醇,加入碘化丙啶(PI),避光孵育30 min,记录于激发波长488 nm处荧光强度,实验重复3次。

1.2.4 黏附实验:取96孔板,以无菌PBS配制30 $\mu\text{g/mL}$ 纤连蛋白(fibronectin, Fn),每孔加入50 μL ,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L CO₂的培养箱包被1 h,无菌PBS洗涤2次,每孔加入1%BSA,置于培养箱封闭2 h。PBS清洗3次,晾干。收集处于生长对数期的各组细胞,调整细胞浓度为

■ 研究前沿

中草药用于治疗肿瘤是近来研究的热点,甘草来源广泛,甘草甜素对于肿瘤具有良好的效果,但其对于胃癌BGC-823细胞增殖作用机制尚不明确,还需进一步研究。

相关报道

已有报道甘草甜素具有广泛的抗肿瘤活性,能抑制乳腺癌、肝癌、前列腺癌和膀胱癌等细胞的生长,并对其作用机制进行了研究,其作用机制与甘草甜素诱导肿瘤细胞凋亡或抑制细胞增殖、侵袭转移有关。

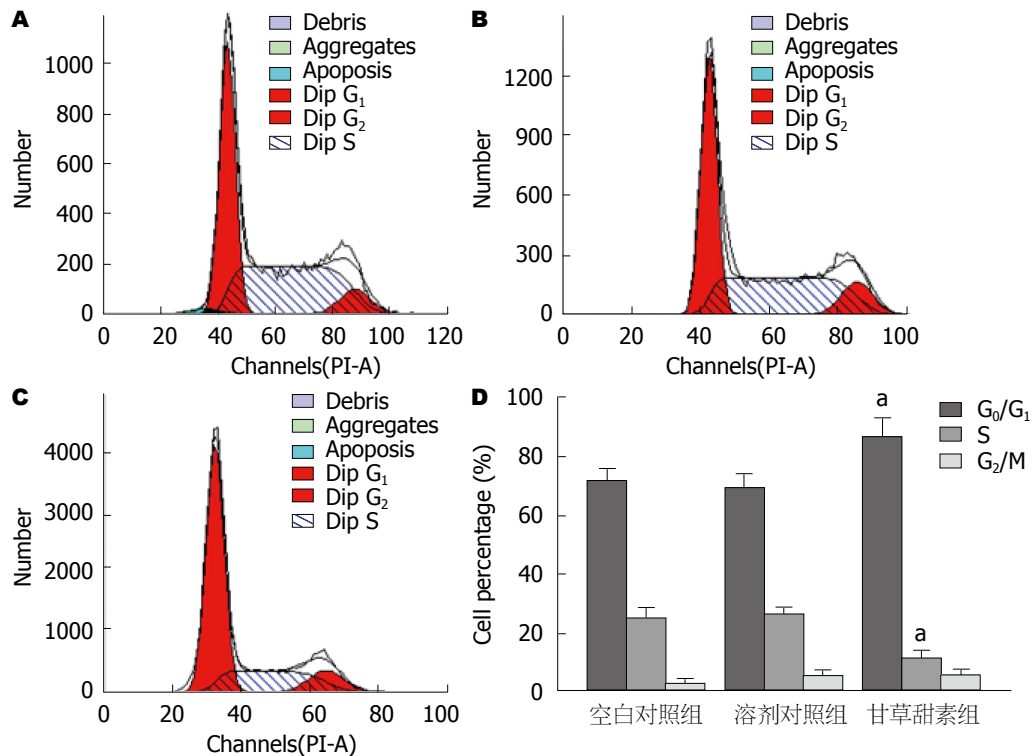


图1 甘草甜素(40 μmol/L)对BGC-823细胞周期的影响. A: 空白对照组流式细胞图; B: 溶剂对照组流式细胞图; C: 40 μmol/L甘草甜素给药组流式细胞图; D: 各周期所占百分比统计图. $P < 0.05$ vs 空白对照组.

5×10^5 /mL, 以每孔100 μL加入预包被的培养板, 置于细胞培养箱分别静置20、40和60 min后, 吸取未黏附的细胞, 以无菌PBS清洗2次, 收集黏附细胞, 计算黏附百分率(黏附百分比 = 黏附细胞总数/接种细胞总数 $\times 100\%$).

1.2.5 Transwell迁移实验: 经相应处理后, 将各组细胞培养于无血清DMEM培养基中, 稀释, 消化细胞, 计数, 调整细胞浓度为 2×10^4 /100 μL; 将细胞悬液加入至Transwell小室的上室, 下室加入完全培养基, 培养24 h. 0.9%NaCl溶液漂洗, 用4%甲醛固定15 min, 结晶紫染色, 将上室有细胞的面贴玻璃, 倒置显微镜下观察并拍照, 计数.

1.2.6 免疫印迹法检测相关蛋白表达: 各组细胞经相应处理后, 离心收集细胞, 提取细胞总蛋白. 12%SDS-PAGE电泳, 电转至硝酸纤维素(NC)膜上, 封闭液封闭, 加入一抗4 ℃孵育过夜, TBST漂洗后加入相应二抗室温孵育2 h, TBST洗涤; 化学发光法显色, 胶片用凝胶成像系统扫描灰度值分析.

统计学处理 数据处理采用SPSS16.0统计软件, 实验结果采用mean \pm SD表示, 组间差异采用t检验或方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞增殖率的检测 MTT法分别检测各组细胞的增殖率, 结果显示, 与空白对照组相比, 给予甘草甜素培养后的BGC-823细胞增殖率明显降低($P < 0.05$); 在相同时间点处, 细胞增殖率随着甘草甜素浓度的增大而减少, 20、40和80 μmol/L甘草甜素组与10 μmol/L甘草甜素组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 40和80 μmol/L甘草甜素组与20 μmol/L甘草甜素组间差异亦有统计学意义($P < 0.05$). 空白对照组与溶剂对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1). 同时, 40 μmol/L甘草甜素和80 μmol/L甘草甜素组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 因此采用40 μmol/L进行后续实验.

2.2 细胞周期的检测 流式细胞术结果显示, 与空白对照组相比, 给予40 μmol/L甘草甜素培养后, BGC-823细胞G₀/G₁期的细胞数占百分比明显增加, S期细胞数所占百分比明显减少($P < 0.05$), 表明甘草甜素能延缓BGC-823细胞的周期由G₀/G₁期向S期转换(图1).

2.3 细胞黏附率的检测 分别于20、40和60 min后计数各组细胞黏附于LN基质的数量, 计算细胞的黏附百分比. 结果显示, 与空白对照组

表 1 BGC-823细胞增殖率的变化 (mean ± SD, %)

分组	12 h	24 h	36 h	48 h
空白对照组	25.43 ± 1.28	50.37 ± 3.76	89.84 ± 4.36	113.25 ± 6.54
溶剂对照组	24.47 ± 2.01	51.84 ± 3.42	90.27 ± 6.41	111.38 ± 8.25
给药组A	20.01 ± 1.02 ^a	39.54 ± 2.57 ^a	64.58 ± 4.37 ^a	83.96 ± 5.37 ^a
给药组B	18.01 ± 1.01 ^{ac}	33.28 ± 2.47 ^{ac}	53.37 ± 3.67 ^{ac}	76.37 ± 5.47 ^{ac}
给药组C	14.63 ± 1.03 ^{ace}	24.13 ± 2.54 ^{ace}	36.37 ± 3.21 ^{ace}	45.43 ± 4.32 ^{ace}
给药组D	13.78 ± 1.04 ^{ace}	25.57 ± 2.01 ^{ace}	34.92 ± 2.38 ^{ace}	47.48 ± 5.21 ^{ace}

^a $P < 0.05$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 给药组A; ^e $P < 0.05$ vs 给药组B. 给药组A: 10 $\mu\text{mol/L}$; 给药组B: 20 $\mu\text{mol/L}$; 给药组C: 40 $\mu\text{mol/L}$; 给药组D: 80 $\mu\text{mol/L}$.

相比, 给予40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素培养后的细胞黏附百分比显著降低($P < 0.05$), 而空白对照组与溶剂对照组间无统计学差异($P > 0.05$)(图2).

2.4 细胞迁移能力的检测 Transwell迁移实验结果显示, 40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素培养后, BGC-823细胞培养24 h后的细胞迁移数显著低于空白对照组($P < 0.05$), 而空白对照组和溶剂对照组间的细胞迁移数无统计学差异($P > 0.05$)(图3).

2.5 BGC-823细胞中Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达水平的检测 免疫印迹法结果显示, 40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素培养后的BGC-823细胞中 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组($P < 0.05$), 而空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异($P > 0.05$)(图4).

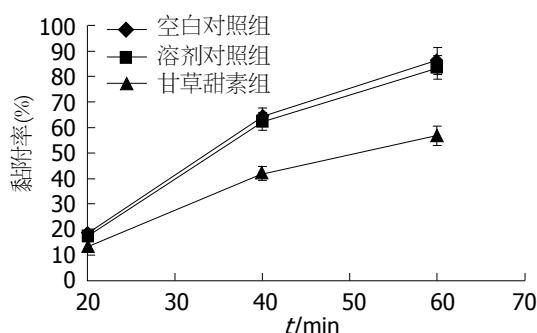
3 讨论

甘草是中国中医里最常用和沿用历史最悠久的中草药之一. 通过现代分析技术发现, 甘草是有多种化学成分组成, 主要有甘草甜素、甘草次酸、甘草苷、新甘草苷、异甘草苷、新异甘草苷和黄酮等^[14]. 其中甘草甜素是从甘草根茎提取的三萜皂苷, 由一个甘草次酸分子作为苷元连接两个葡萄糖醛酸组成^[15].

本实验采用MTT法检测结果发现甘草甜素可抑制BGC-823细胞的增殖, 且与浓度呈正相关. 40和80 $\mu\text{mol/L}$ 的甘草甜素对细胞增殖的抑制作用无显著性差异, 因此采用40 $\mu\text{mol/L}$ 进行后续实验. 再者, 流式细胞仪检测结果同样表明了甘草甜素对BGC-823细胞的增殖具有抑制作用. Fn黏附和迁移实验结果表明, 与空白对照组相比, 给药组的细胞黏附力明显减弱, 迁移能力也明显降低($P < 0.05$), 提示甘草

应用要点

甘草甜素对胃癌细胞有良好的抑制作用. 因此探讨其作用机制能对临床上胃癌的治疗提供了新的治疗药物, 尤其是对手术后复发以及产生化疗耐药性的患者.

图 2 甘草甜素(40 $\mu\text{mol/L}$)降低BGC-823细胞的黏附力.

甜素具有降低BGC-823细胞黏附和迁移能力的功效.

Wnt信号通路参与了调控细胞增殖及凋亡等过程^[16], Wnt信号转导途径的失调与多种已知的高发性癌变有关^[17-20]. 由细胞外配体Wnt蛋白发起, β -catenin是Wnt的活性调控信号通路的关键成员^[21]. 研究^[22-24]发现, Wnt信号通路异常激活常通过APC或 β -catenin基因突变导致, 进而参与了多种肿瘤的发生发展. Wnt经典信号通路调节由胞质 β -链接蛋白的磷酸化/降解引起. 当Wnt通路被激活后, β -catenin不断积聚形成复合物^[25], 从而激活其下游基因 β -catenin、Bcl-2、c-myc、Fral、CyclinD1、Survivin和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等的表达产生变化, 从而引起生物活性的变化^[26]. 有报道^[27]指出Wnt通路的异常激活, 导致 β -catenin表达失常, 导致结肠直肠癌等的发生. 研究^[16]认为Wnt通路的异常激活通过调控CyclinD和c-myc基因表达, 导致细胞一直处于不断增殖的状态, 产生突变. 已有学者研究山荷素通过抑制Wnt信号通路中的LRP6, β -catenin进而抑制c-myc和CyclinD1来抑制癌细胞增殖^[28]. 前列腺癌、乳

同行评价

本文用现代分子生物学方法探讨了生物提取物治疗胃癌的作用机制, 视角独特, 具有一定的科学价值, 可能为新药研发提供思路。

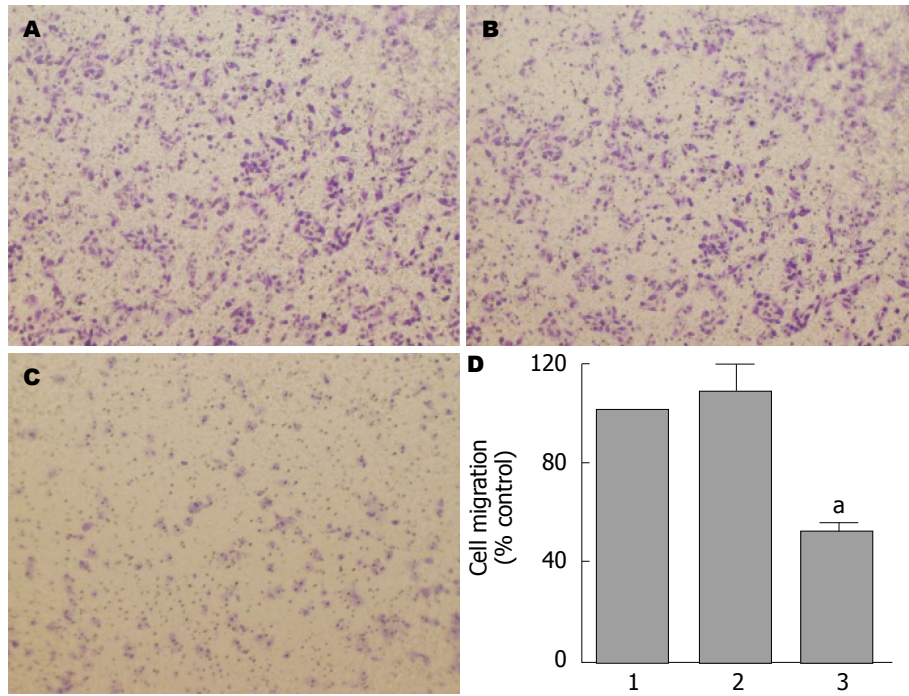


图 3 甘草甜素(40 $\mu\text{mol/L}$)降低BGC-823细胞的迁移能力. A: 空白对照组细胞迁移图($\times 200$); B: 溶剂对照组细胞迁移图($\times 200$); C: 40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素给药组细胞迁移图($\times 200$); D: 各组细胞迁移数统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

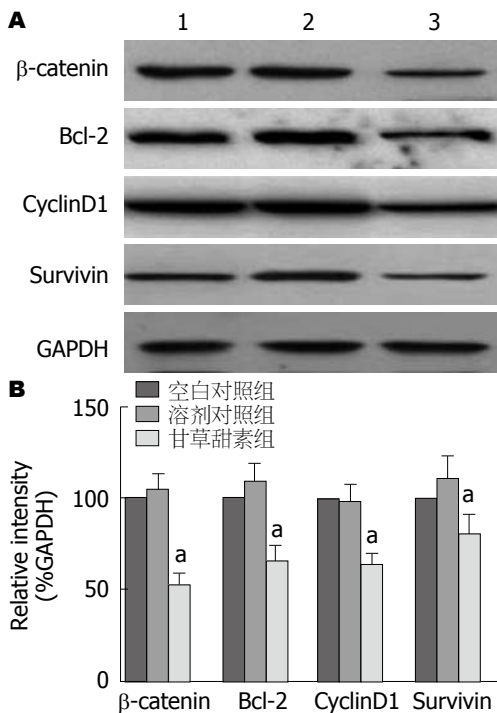


图 4 Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达水平. A: β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白条带图; B: β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

腺癌、胰腺癌等中均存在Wnt经典通路^[29]. 本实验中免疫印迹法结果表明, 甘草甜素能使

BGC-823细胞的Wnt信号通路中 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组, 提示甘草甜素抑制胃癌细胞增殖的机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关.

总之, 甘草甜素具有抑制BGC-823胃癌细胞增殖的作用, 其机制可能与降低Wnt信号通路中 β -catenin等相关蛋白有关, 为甘草甜素用于治疗胃癌的临床应用提供了实验依据, 且甘草的来源广泛, 可大量栽培, 适用于临床上大量使用.

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 陈业阳, 刘金禄, 王震, 毛远天, 陈俊强. P糖蛋白与胃癌多药耐药关系的研究进展. *广东医学* 2014; 35: 774-777
- 3 李秋元, 陈素钻, 荆绪斌. 青年人胃癌特点与性别的关系. *中国基层医药* 2010; 17: 1045-1046
- 4 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
- 5 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2014; 23: 795-800
- 6 张雯, 王金万. 胃癌的流行病学及其分型. *中国全科医学* 2010; 13: 16-17
- 7 顾本兴, 孙晓南. 进展期胃癌治疗进展. *新乡医学院学报* 2010; 27: 93-96
- 8 刘洋洋, 刘春生, 曾斌芳, 范冰冰, 李朋收, 徐敬海,

- 刘铜华. 甘草种质资源研究进展. 中草药 2013; 44: 3593-3598
- 9 王肖娜, 金玉姬, 刘洋, 吴湘军, 李青原, 黄茜茜. 甘草甜素的应用研究现状. 吉林医药学院学报 2014; 35: 144-147
- 10 潘琼, 徐力生, 严建依, 张立明. 甘草甜素抗炎镇痛作用的研究. 时珍国医国药 2013; 24: 827-828
- 11 王秀峰, 单风平. 甘草甜素抗炎及抗肿瘤机制研究进展. 微生物学杂志 2013; 33: 88-92
- 12 Cherng JM, Tsai KD, Yu YW, Lin JC. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of glycyrrhizic acid against UVB-radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. *Radiat Res* 2011; 176: 177-186 [PMID: 21545294]
- 13 Kim KJ, Choi JS, Kim KW, Jeong JW. The anti-angiogenic activities of glycyrrhizic acid in tumor progression. *Phytother Res* 2013; 27: 841-846 [PMID: 22899320 DOI: 10.1002/ptr.4800]
- 14 张丹丹. 浅谈甘草成分及其功效. 中国中医药 2012; 10: 128-129
- 15 Chang CZ, Wu SC, Kwan AL. Glycyrrhizin Attenuates Proinflammatory Cytokines through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Mechanism and Experimental Vasospasm in a Rat Model. *J Vasc Res* 2015; 52: 12-21 [PMID: 25896311]
- 16 尹定子, 宋海云. Wnt信号通路: 调控机理和生物学意义. 中国细胞生物学学报 2011; 33: 103-111
- 17 Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 1370-1375 [PMID: 16251967]
- 18 史杨, 赵莉, 曹阳, 周洁云, 杨英. Wnt信号通路与子宫肌瘤相关性研究进展. 国际妇产科学杂志 2012; 39: 137-140
- 19 张彩华. 肝复康对HSC-T6细胞Wnt信号转导通路调节作用的观察. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 253-256
- 20 刘宣, 王炎, 李丹光, 周利红, 殷佩浩, 隋华, 范忠泽, 李琦. 丹参酮IIA对COX-2激活 β -catenin信号通路介导的人结肠癌细胞VEGF表达的调控作用. 中华中医药杂志 2013; 28: 108-112
- 21 Carre AL, James AW, MacLeod L, Kong W, Kawai K, Longaker MT, Lorenz HP. Interaction of wntless protein (Wnt), transforming growth factor-beta1, and hyaluronan production in fetal and postnatal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 74-88 [PMID: 20048602 DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c495d1]
- 22 周学溢, 张超, 孟智宏. Wnt信号通路在中医药领域的研究进展. 辽宁中医杂志 2014; 41: 2260-2263
- 23 Mosimann C, Hausmann G, Basler K. Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo. *Cell* 2006; 125: 327-341 [PMID: 16630820]
- 24 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510 [PMID: 16293724]
- 25 Zerlin M, Julius MA, Kitajewski J. Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis. *Angiogenesis* 2008; 11: 63-69 [PMID: 18253847 DOI: 10.1007/s10456-008-9095-3]
- 26 Sato M. Upregulation of the Wnt/beta-catenin pathway induced by transforming growth factor-beta in hypertrophic scars and keloids. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 300-307 [PMID: 16874413]
- 27 赵静, 张春雷, 房兴堂, 陈宏. Wnt信号通路的研究进展. 中国牛业科学 2012; 38: 33-37
- 28 Shen W, Zou X, Chen M, Liu P, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L. Effects of diphyllin as a novel V-ATPase inhibitor on gastric adenocarcinoma. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 330-338 [PMID: 21645513 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.042]
- 29 朱智杰, 阮君山, 李尧, 陆茵, 郑仕中, 王爱云, 陈文星. Wnt信号通路诱导肿瘤细胞上皮间质转化的研究进展. 中国药理学通报 2012; 28: 904-907

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

