

DOI: 10.13376/j.cblls/2017102

文章编号: 1004-0374(2017)08-0758-05

经典Wnt信号通路与非小细胞肺癌 潜在治疗靶点的研究新进展

张兴宇¹, 王见之^{2*}

(1 复旦大学2013级临床医学八年制, 上海 200032; 2 复旦大学基础医学国家级实验教学示范中心, 上海 200032)

摘要: 经典 Wnt 信号通路在人类非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的发病和病程进展中具有重要的调控作用, 它与肿瘤组织的增殖、生长、代谢、侵袭和转移有着紧密联系。在 NSCLC 发生发展中, 经典 Wnt 信号通路的相关蛋白表达发生较复杂的改变, 并影响疾病预后, 因此, 研究这些相关蛋白的表达情况有助于明确 NSCLC 发病机制以及研究潜在治疗方法。现对经典 Wnt 通路中 NSCLC 相关蛋白表达情况和作用以及潜在治疗靶点进行了归纳。

关键词: 经典 Wnt 信号通路; 非小细胞肺癌; 治疗靶点

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标志码:** A

Advances in canonical Wnt signaling pathway and potential therapeutic targets of NSCLC

ZHANG Xing-Yu¹, WANG Jian-Zhi^{2*}

(1 Eight-year Program of Clinical Medicine, Grade of 2013, Fudan University, Shanghai 200032, China;

2 Experimental Teaching Center of Basic Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Canonical Wnt signaling pathway plays an important regulative role in the pathogenesis and development of non-small cell lung cancer, and it is tightly associated with the proliferation, growth, metabolism, invasion and metastasis of tumor. Complicated alterations of Wnt signaling-relevant proteins influence the prognosis of cancer, so studying their expressions helps figure out the mechanisms and therapeutic strategies. This review focuses on the changes of the expressions of Wnt signaling-relevant proteins and the potential therapeutic targets.

Key words: canonical Wnt signaling; non-small cell lung cancer; therapeutic targets

肺癌已是我国死亡率最高的恶性肿瘤之一, 2013 年统计年鉴显示, 我国城市居民中每 10 万人中有约 50 人死于肺癌, 患者 5 年生存率仅为 10%~15%^[1]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的病理类型, 约占肺癌发病总数的 87%^[2]。目前涉及 NSCLC 的分子靶向治疗具有较好前景, NSCLC 相关 Notch、Hedgehog、Wnt 等信号通路的研究方兴未艾。现对经典 Wnt 信号通路中相关成分在 NSCLC 中的作用以及潜在治疗靶点进行归纳。

1 肺癌与经典Wnt信号通路

1.1 经典Wnt信号通路的简介

Wnt 信号通路包括经典 Wnt 信号通路 (canonical Wnt signaling pathway) 和包括 Wnt/Ca²⁺ 信号等在内的非经典 Wnt 信号通路。其中, 经典 Wnt 信号通路以卷曲蛋白 Frizzled 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 LRP5/6 为主要复合受体, 当 Wnt 蛋白与该受体

收稿日期: 2017-03-24; 修回日期: 2017-04-24

*通信作者: E-mail: wangjianzhi@fudan.edu.cn

结合后, 胞质内 β -catenin (β -连环蛋白) 含量上升, 入核与核内转录因子 TCF/LEF (T 细胞因子 / 淋巴增强因子) 结合, 启动靶基因, 诸如促癌因子 c-Myc、cyclin D1 等的转录, 从而促进细胞增殖。

1.2 NSCLC中的经典Wnt通路

在 NSCLC 中 Wnt 信号通路主要参与肿瘤干细胞维持与细胞永生化调控^[3]。Vaughan 等^[4]发现在免疫缺陷小鼠 NSCLC 模型中, Wnt 通路的激活与肿瘤发生有关。Pacheco-Pinedo 等^[5]在 *Kras* 基因突变小鼠中也发现 Wnt/ β -catenin 通路参与肺癌发生。另外, 临床样本研究中发现, Wnt 通路的激活预示着肿瘤侵袭性高、预后较差及有复发风险^[6]。因此, NSCLC 的发生发展与经典 Wnt 信号通路密切相关。

2 NSCLC中经典Wnt信号通路相关蛋白的作用

越来越多的证据表明, 多种 Wnt 信号通路成分参与 NSCLC 的发生发展。在 NSCLC 中, 这些蛋白成分有的表达上调, 有的表达却受到下调或者对经典 Wnt 信号通路有抑制作用 (表 1), 共同参与 NSCLC 的发病和病程进展。

2.1 表达量上调的Wnt相关蛋白

据 Xu 等^[7]对 262 例临床切除 NSCLC 样本的研究, Wnt-1 与 β -catenin 过表达患者的 5 年生存率显著低于阴性表达的患者, 并且 Wnt-1/ β -catenin 过表达的组织细胞中 c-Myc、cyclin D1 也呈现一致的过表达。同时, 国内的研究也表明, Wnt-1 表达量在 NSCLC 发病中是上调的。倪明立等^[8]在对 80 例 NSCLC 患者组织的研究中证实, Wnt-1 和 β -catenin 蛋白阳性表达率明显高于正常肺组织, 且 β -catenin 阳性表达患者中位生存期低于阴性表达患者。因此得出 NSCLC 患者肺组织中 Wnt-1 过表达且对应预后差的结论^[9-10]。

除了 Wnt-1 以外, 其他蛋白, 如 Wnt-2、Wnt-3 等经典 Wnt 通路蛋白在 NSCLC 组织中也存在过表达。Bravo 等^[11]发现 Wnt-2 与 Frizzled-8 共表达不仅在肺癌患者组织中增加, 在体外肺癌细胞系中也一致性地增加。Huang 等^[12]在 2015 年的研究显示, NSCLC 患者中 Wnt-2 表达水平显著升高, 同时体

外细胞系实验显示 Wnt-2 水平与肿瘤标志物 Ki-67 表达水平变化一致。这不仅仅说明 NSCLC 中经典 Wnt 信号通路被激活, 而且 Wnt-2 过表达组织中细胞增殖活跃, 也预示疾病预后较差^[13]。同样, NSCLC 的经典 Wnt 信号通路中还有 Wnt-3 的过表达。Nakashima 等^[14]对 NSCLC 临床样本分析发现, Wnt-3 蛋白表达与 Ki-67、c-Myc 和存活蛋白 survivin 等的表达呈正相关, 肿瘤细胞凋亡减少。另外, 人重组 Wnt-3a 调节细胞周期, 从而促进人 NSCLC 细胞株 H460、A549、H157 的生长^[15-16]。因此, Wnt-3 的过表达也与疾病较差预后有关。

另外, 倪明立等^[8]和 Samulin 等^[17]的研究揭示, SOX-2 (sex determining region Y-box 2) 蛋白在 NSCLC 患者中阳性表达率高于非 NSCLC 患者, 说明 SOX-2 蛋白也是预后不佳的标志。

其他在 NSCLC 中表达上调的经典 Wnt 蛋白还有蓬乱蛋白 Dishevelled-1/2^[18]、TCF-4^[19]、TMEM88 (transmembrane protein 88)^[20] 等, 但近年来关于这些蛋白在 NSCLC 治疗中作用的研究较少。

2.2 表达量下调或者功能被抑制的Wnt相关蛋白

另外一些经典 Wnt 信号通路相关蛋白表达的改变在 NSCLC 中也起到了很重要的作用^[17]。在肿瘤发病过程中, 这些蛋白的表达量下调或者其功能被抑制。近年来, 受到科学家关注的有以下几种。

糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 在经典 Wnt 信号通路中与轴蛋白 (AXIN) 和腺瘤样结肠息肉蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 三者共同作用可以促进 β -catenin 的降解。2007 年, Zheng 等^[21]针对 NSCLC 临床样本的研究发现, 表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 可能将 GSK-3 β 磷酸化变成磷酸化的 GSK-3 β -Ser9, 后者的过表达提示患者生存期较短。而更值得注意的是, 2014 年, Zeng 等^[22]的研究显示, GSK-3 β 在 NSCLC 中是过表达的, 且其过表达预示肿瘤预后不佳, 并且在细胞实验中也证实了这一结论, 而这可能是源于 GSK-3 β 的过表达激活了其他通路而导致疾病恶化。

轴蛋白 AXIN 也是一种经典 Wnt 信号通路的

表1 NSCLC中经典Wnt信号通路相关蛋白表达量变化

表达量上调的蛋白	表达量下调或功能被抑制的蛋白	表达量变化存在争议的蛋白
Wnt-1、Wnt-2、Wnt-3、Frizzled-8、SOX-2、 Dishevelled-1、Dishevelled-2、TCF-4、 TMEM88	GSK-3 β 、AXIN、WIF-1、sFRP-1、APC	β -catenin、Dkk-1

负调因子。Han 等^[23]研究发现,抑制组蛋白去乙酰化酶上调 AXIN 表达可以促进 NSCLC 中细胞的凋亡。另外, Busch 等^[24]发现,通过抑制端粒修饰酶——端锚聚合酶 (tankyrase) 的作用稳定 AXIN 的表达,可抑制 NSCLC 细胞周期。

除以上两种 Wnt 相关蛋白表达下调或者功能被抑制外,还有其他一些经典 Wnt 信号通路相关抑制物也受到下调,包括 Wnt 抑制因子 -1 (Wnt inhibitory factor-1, WIF-1)^[25-26]、分泌型卷曲相关蛋白 -1 (secreted frizzled related protein-1, sFRP-1)^[27]、APC^[28] 等。这些蛋白表达的改变均与 NSCLC 发生发展有着密切的关系。

2.3 存在争议的Wnt相关蛋白

Wnt 蛋白在 NSCLC 中表达上调的同时,据 Xu 等^[29]的研究,β-catenin 的过表达在肺腺癌中标志着不良预后;且 Kim 等^[30]研究发现,β-catenin 在肺鳞癌中的过表达预示着较短的生存期。然而,先前研究中也有人认为 β-catenin 的低表达有利于肿瘤细胞的扩散,而过表达或高表达预示较好预后^[31]。而 Miao 等^[32]发现,在 β-catenin 表达下调的同时,黏着蛋白 E-cadherin 的表达也下调,这可能解释了 NSCLC 侵袭性增加、预后不佳的现象。

Dkk-1 在以往研究中被证实是 Wnt 信号通路抑制物,Na 等^[33]研究 NSCLC 早期病变发现,Dkk-1 启动子的甲基化与肺癌发病有关联,在 NSCLC 中 Dkk-1 功能是被抑制的,其表达下调。Xu 等^[34]研究发现,血清 Dkk-1 也是低表达的。但是,Dong 等^[35]提出了不同看法,他们发现 NSCLC 患者血清中 Dkk-1 是过表达的,且预示着疾病不良预后。这些不同研究结论也说明了 NSCLC 发病机制的复杂性。

3 Wnt相关蛋白潜在治疗靶点的研究进展

3.1 基础研究中的潜在靶点

经典 Wnt 信号通路在 NSCLC 发生发展中占有重要地位。目前,有较多基础研究针对 Wnt 相关蛋白,例如 GSK-3β、AXIN、β-catenin、WIF-1 等,进行潜在治疗靶点的探索。

3.1.1 抑制β-catenin的相关靶点药物

有研究表明,间接通过稳定 GSK-3β、AXIN 和 APC 三聚体来下调 β-catenin 表达可以抑制经典 Wnt 信号通路。据 Carotenuto 等^[36]研究,具有蛋白磷酸酶活性的 H-Prune 可以与 GSK-3β 形成复合物,抑制后者功能后激活经典 Wnt 通路,促进组织

分泌 Wnt-3a 进而促进 NSCLC。在控制某些基因抑制癌变进程方面,He 等^[37]针对肺癌细胞系研究时发现,星形胶质细胞上调基因 -1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1) 的过表达使 GSK-3β 失活而促进 NSCLC,说明可以通过抑制某些基因表达而抑制 NSCLC。另外,Liu 等^[38]发现,荷叶碱可以稳定 AXIN,从而下调 β-catenin 的表达,控制 NSCLC 模式小鼠和人肺癌细胞系 H549 和 H1299 的癌变。

当然,某些药物或抑制剂也可通过直接抑制 β-catenin 表达来抑制 NSCLC。Lee 等^[39]发现,A549/Wnt-2 细胞系暴露于 2,3,6-三取代喹啉衍生物 (GDK-100017) 时,β-catenin-TCF/LEF 对话被阻断,NSCLC 细胞增殖被抑制。另外,miR-410^[40]、miR-3619-5p^[41]、AK126698 (一种长链非编码 RNA)^[42] 均可阻断 β-catenin 表达而抑制肿瘤生长。Ji 等^[43]发现,白藜芦醇降低核内 β-catenin 含量,抑制 Wnt 信号通路。

3.1.2 促进Wnt抑制因子-1的靶点药物

另一研究比较集中的重要靶点是 WIF-1,与 Wnt 蛋白直接结合阻断信号传递为其基本作用机制^[44]。Xu 等^[45]发现,用双去氧基姜黄素处理高转移性肺癌 95D 细胞后,WIF-1 的表达量上调。而 Xie 等^[46]发现去甲斑蝥素使 WIF-1 启动子去甲基化后可抑制 Wnt 信号通路的活化。某些小 RNA 也能抑制 Wnt 通路,如 miR-29 诱导 A549 和 H1299 细胞系的 WIF-1 启动子去甲基化,从而阻断 Wnt 通路^[47]。

3.2 已经进入临床试验的药物

除基础研究中的 Wnt 信号通路抑制剂以外,有些抑制药物已经进入了临床试验研究阶段,如 Gurney 等^[48]研究证实单克隆抗体 OMP-18R5 可以通过结合 Frizzled 7 受体,阻断经典 Wnt 信号通路。同时,拜耳公司已经对此药物进行 II 期临床试验,其他正在 II 期试验的抑制 Wnt 信号通路的药物还有 OMP-54F28 (阻断 Frizzled 8 配体结合位点)、LGK974 (阻断 Wnt 蛋白结合受体)、PRI-724 和 ICG001 (均阻断 β-catenin 信号传递) 等^[49-50]。

4 结语

经典 Wnt 信号通路的基本机制已经研究得相对透彻,但是其在 NSCLC 中的蛋白表达改变在某些方面还存在争议。许多正向和负向调控因子在 NSCLC 发生发展中起到了关键性作用,这给科研工作者们提供了探索潜在治疗靶点的思路 and 方向,

但大多数研究是基于 NSCLC 细胞系展开的, Wnt 通路在体内还有其他的作用, 若阻断该通路是否会引引起机体的其他不良影响, 也是需要考虑的问题, 因此要多注重在完整机体上的研究。另外, 针对经典 Wnt 通路中靶点设计的治疗药物已经进入了临床研究, 让人们看到了治疗 NSCLC 的可能, 相信随着基础和临床研究的推进, 有望通过干预 Wnt 通路治疗 NSCLC。

[参 考 文 献]

- [1] 杨婵婵, 胡琼, 刘永军. 非小细胞肺癌疾病负担研究进展. 中国执业药师, 2016, 13: 40-5
- [2] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin, 2014, 64: 252-71
- [3] Zakaria N, Yusoff NM, Zakaria Z, et al. Human non-small cell lung cancer expresses putative cancer stem cell markers and exhibits the transcriptomic profile of multipotent cells. BMC Cancer, 2015, 15: 84
- [4] Vaughan AE, Halbert CL, Wootton SK, et al. Lung cancer in mice induced by the jaagsiekte sheep retrovirus envelope protein is not maintained by rare cancer stem cells, but tumorigenicity does correlate with Wnt pathway activation. Mol Cancer Res, 2012, 10: 86-95
- [5] Pacheco-Pinedo EC, Durham AC, Stewart KM, et al. Wnt/ β -catenin signaling accelerates mouse lung tumorigenesis by imposing an embryonic distal progenitor phenotype on lung epithelium. J Clin Invest, 2011, 121: 1935-45
- [6] Shapiro M, Akiri G, Chin C, et al. Wnt pathway activation predicts increased risk of tumor recurrence in patients with stage I nonsmall cell lung cancer. Ann Surg, 2013, 257: 548-54
- [7] Xu X, Sun PL, Li JZ, et al. Aberrant Wnt1/ β -catenin expression is an independent poor prognostic marker of non-small cell lung cancer after surgery. J Thorac Oncol, 2011, 6: 716-24
- [8] 倪明立, 谢玲, 秦贝贝. Wnt/ β -catenin信号通路在非小细胞肺癌组织的表达及意义. 广东医学, 2016, 37: 2299-301
- [9] 包传恩, 刘升. Wnt-1在非小细胞肺癌中表达的临床意义. 江西医药, 2009, 44: 551-3
- [10] 王琴, 展平, 于力克, 等. Wnt1在非小细胞肺癌中的表达与预后的关系. 中国肺癌杂志, 2010, 13: 586-90
- [11] Bravo DT, Yang YL, Kuchenbecker K, et al. Frizzled-8 receptor is activated by the Wnt-2 ligand in non-small cell lung cancer. BMC Cancer, 2013, 13: 316
- [12] Huang C, Ma R, Xu Y, et al. Wnt2 promotes non-small cell lung cancer progression by activating WNT/ β -catenin pathway. Am J Cancer Res, 2015, 5: 1032-46
- [13] 韩竞春, 于剑, 俞红女, 等. Wnt信号通路及靶基因在非小细胞肺癌组织中的表达. 医学研究杂志, 2016, 45: 104-8
- [14] Nakashima N, Liu D, Huang CL, et al. Wnt3 gene expression promotes tumor progression in non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2012, 76: 228-34
- [15] 李春艳, 盛琳君, 宋宫儒. Wnt3a对非小细胞肺癌细胞生长的调控作用. 现代肿瘤医学, 2014, 22: 1-3
- [16] Li C, Song G, Zhang S, et al. Wnt3a increases the metastatic potential of non-small cell lung cancer cells *in vitro* in part via its upregulation of Notch3. Oncol Rep, 2015, 33: 1207-14
- [17] Samulin EJ, Skaug V, Bakke P, et al. Mutations in TP53 increase the risk of SOX2 copy number alterations and silencing of TP53 reduces SOX2 expression in non-small cell lung cancer. BMC Cancer, 2016, 16: 28
- [18] Zhao Y, Yang ZQ, Wang Y, et al. Dishevelled-1 and dishevelled-3 affect cell invasion mainly through canonical and noncanonical Wnt pathway, respectively, and associate with poor prognosis in nonsmall cell lung cancer. Mol Carcinog, 2010, 49: 760-70
- [19] Bleckmann A, Siam L, Klemm F, et al. Nuclear LEF1/TCF4 correlate with poor prognosis but not with nuclear β -catenin in cerebral metastasis of lung adenocarcinomas. Clin Exp Metastasis, 2013, 30: 471-82
- [20] Zhang X, Yu X, Jiang G, et al. Cytosolic TMEM88 promotes invasion and metastasis in lung cancer cells by binding DVLS. Cancer Res, 2015, 75: 4527-37
- [21] Zheng H, Saito H, Masuda S, et al. Phosphorylated GSK3 β -Ser9 and EGFR are good prognostic factors for lung carcinomas. Anticancer Res, 2007, 27: 3561-9
- [22] Zeng J, Liu D, Qiu Z, et al. GSK3 β overexpression indicates poor prognosis and its inhibition reduces cell proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells. PLoS One, 2014, 9: e91231
- [23] Han Y, Zhang Y, Yang L H, et al. X-radiation inhibits histone deacetylase 1 and 2, upregulates Axin expression and induces apoptosis in non-small cell lung cancer. Radiat Oncol, 2012, 7: 183
- [24] Busch AM, Johnson KC, Stan RV, et al. Evidence for tankyrases as antineoplastic targets in lung cancer. BMC Cancer, 2013, 13: 211
- [25] Tan M, Wu J, Cai Y. Suppression of Wnt signaling by the miR-29 family is mediated by demethylation of WIF-1 in non-small-cell lung cancer. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438: 673-9
- [26] Xie J, Zhang Y, Hu X, et al. Norcantharidin inhibits Wnt signal pathway via promoter demethylation of WIF-1 in human non-small cell lung cancer. Med Oncol, 2015, 32: 145
- [27] Taguchi YH, Iwadate M, Umeyama H. SFRP1 is a possible candidate for epigenetic therapy in non-small cell lung cancer. BMC Med Genomics, 2016, 9Suppl 1: 28
- [28] Tang M, Torres-Lanzas J, Lopez-Rios F, et al. Wnt signaling promoter hypermethylation distinguishes lung primary adenocarcinomas from colorectal metastasis to the lung. Int J Cancer, 2006, 119: 2603-6
- [29] Xu C, Xie D, Yu SC, et al. β -Catenin/POU5F1/SOX2 transcription factor complex mediates IGF-I receptor signaling and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma. Cancer Res, 2013, 73: 3181-9
- [30] Kim Y, Jin D, Lee BB, et al. Overexpression of β -catenin

- and cyclin D1 is associated with poor overall survival in patients with stage IA-IIA squamous cell lung cancer Irrespective of adjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: 2193-201
- [31] Hommura F, Furuuchi K, Yamazaki K, et al. Increased expression of β -catenin predicts better prognosis in nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer*, 2002, 94: 752-8
- [32] Miao Y, Wang L, Zhang X, et al. Promoter methylation-mediated silencing of β -catenin enhances invasiveness of non-small cell lung cancer and predicts adverse prognosis. *PLoS One*, 2014, 9: e112258
- [33] Na Y, Lee SM, Kim DS, et al. Promoter methylation of Wnt antagonist DKK1 gene and prognostic value in Korean patients with non-small cell lung cancers. *Cancer Biomark*, 2012, 12: 73-9
- [34] Xu H, Wu J, Chen B, et al. Serum Dickkopf-1 (DKK1) is significantly lower in patients with lung cancer but is rapidly normalized after treatment. *Am J Transl Res*, 2014, 6: 850-6
- [35] Dong LL, Qu LY, Chu L Y, et al. Serum level of DKK-1 and its prognostic potential in non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 52
- [36] Carotenuto M, De Antonellis P, Liguori L, et al. H-Prune through GSK-3 β interaction sustains canonical WNT/ β -catenin signaling enhancing cancer progression in NSCLC. *Oncotarget*, 2014, 5: 5736-49
- [37] He W, He S, Wang Z, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) induces epithelial-mesenchymal transition in lung cancer through activating Wnt/ β -catenin signaling. *BMC Cancer*, 2015, 15: 107
- [38] Liu W, Yi DD, Guo JL, et al. Nuciferine, extracted from *Nelumbo nucifera Gaertn.*, inhibits tumor-promoting effect of nicotine involving Wnt/ β -catenin signaling in non-small cell lung cancer. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 83-93
- [39] Lee SB, Gong YD, Park YI, et al. 2,3,6-Trisubstituted quinoxaline derivative, a small molecule inhibitor of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, suppresses cell proliferation and enhances radiosensitivity in A549/Wnt2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431: 746-52
- [40] Zhang X, Ke X, Pu Q, et al. MicroRNA-410 acts as oncogene in NSCLC through downregulating SLC34A2 via activating Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget*, 2016, 7: 14569-85
- [41] Niu X, Liu S, Jia L, et al. Role of MiR-3619-5p in β -catenin-mediated non-small cell lung cancer growth and invasion. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37: 1527-36
- [42] Fu X, Li H, Liu C, et al. Long noncoding RNA AK126698 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting Frizzled-8 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3815-27
- [43] Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway. *PLoS One*, 2013, 8: e78700
- [44] 罗秋育, 季明芳. Wnt抑制因子-1与Wnt通路和肿瘤发生. *医学分子生物学杂志*, 2006, 22: 453-5
- [45] Xu JH, Yang HP, Zhou XD, et al. Role of wnt inhibitory factor-1 in inhibition of bisdemethoxycurcumin mediated epithelial-to-mesenchymal transition in highly metastatic lung cancer 95D cells. *Chin Med J Engl*, 2015, 128: 1376-83
- [46] Xie J, Zhang Y, Hu X, et al. Norcantharidin inhibits Wnt signal pathway via promoter demethylation of WIF-1 in human non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 2015, 32: 145
- [47] Tan M, Wu J, Cai Y. Suppression of Wnt signaling by the miR-29 family is mediated by demethylation of WIF-1 in non-small-cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438: 673-9
- [48] Gurney A, Axelrod F, Bond CJ, et al. Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11717-22
- [49] Hitt E. Wnt signaling inhibition: will decades of effort be fruitful at last? [EB/OL].[2016].<http://www.onclive.com/publications/oncology-live/2012/december-2012/wnt-signaling-inhibition-will-decades-of-effort-be-fruitful-at-last>.
- [50] Kazuhide W, Xing D. Winning WNT: race to Wnt signaling inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 5929-30