

支气管肺泡干细胞的研究进展

续文栋^{1,2} 马金山²

1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院胸外科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要:肺腺癌的发生与肺腺癌干细胞有关,肺腺癌干细胞和肺支气管肺泡干细胞(BASCs)具有相似的表型特征,肺腺癌可能源于BASCs的恶性转化。小鼠肺腺癌模型的建立,对支气管肺泡干细胞有了较为深入的了解;BASCs能耐受细支气管和肺泡损伤,并使上皮细胞得以更新、增殖;正常状态下的BASCs处于静止期,但在K-ras转基因模型中,BASCs异常增生导致肺腺癌的发生。对小鼠BASCs的研究为探讨人肺腺癌干细胞的相关生物学特性提供借鉴,本文对BASCs研究进展方面作简要总结。

关键词: 支气管肺泡干细胞; 肺癌干细胞; 肺腺癌; 表面标记物

中图分类号: R 563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)02-0276-04

肺癌在我国恶性肿瘤发病方面占据首位,全国恶性肿瘤死亡位居首位^[1];全球2012年癌症调查报告指出,中国地区新增癌症患者307万并导致约220万人死亡,分别占全世界总统计量的21.9%和26.8%,使得癌症防治工作面临着严峻的挑战^[2]。肺腺癌的发生与肺腺癌干细胞有关,肺腺癌干细胞和肺支气管肺泡干细胞具有相似的表型特征,肺腺癌起源于支气管肺泡干细胞的恶性转化,这将为肺癌的防治提供新的思路^[3-6]。

1 支气管肺泡干细胞的发现

2005年, Kim等^[6]首先在小鼠肺支气管肺泡连接区(bronchioalveolar duct junction, BADJ)发现支气管肺泡干细胞(bronchioalveolar stem cells, BASCs),支气管肺泡干细胞表达分泌珠蛋白家族成员1A1(secretoglobulin family 1A member 1, SCGBL1)和肺泡表面活性蛋白C(surfactant protein C, SP-C),特异细胞表面标志是跨膜糖蛋白分子CD34⁺、干细胞抗原(stem cell antigen, SCA-1⁺)、白细胞共同抗原CD45⁻和血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule)。即CD34⁺SCA-1⁺CD45⁻PECAM⁻,肺腺癌干细胞具有相同的SCA-1⁺CD34⁺细胞表面标记。

2 支气管肺泡干细胞表面标记

2.1 SCA-1 2005年, Kim等^[6]研究发现,肺脏中存在功能独特的干细胞群,并用SCA-1(又称磷脂酰肌醇锚定蛋白)联合负分选的方法获得了具有干细胞特性的小鼠支气管肺泡干细胞,它能自我更新、具有多能性,这一研究仍存在着争议。2015年, Liu等^[7]通过绿脓杆菌诱导的小鼠肺损伤模型中进行谱系追踪分析,指出能表达SCA-1具有干细胞特性且参与肺泡修复过程的是II型肺泡细胞,这些细胞被证明不是先前

报道表达SCA-1的支气管肺泡干细胞。因此,单独将SCA-1作为支气管肺泡干细胞表面标记物缺乏特异性。

2.2 细胞表面分子 支气管肺泡干细胞在肺上皮细胞的维护和修复中起关键作用,但其分子特征很难描述。表型为CD45⁻CD31⁻SCA-1⁺CD34⁺的支气管肺泡干细胞具有自我更新和多向分化的能力;表型为CD45⁻的侧群细胞和间叶细胞有共同的标志物。李杰等^[8]通过病理免疫组化方法对非小细胞肺癌组织微血管中CD34的分布及其临床病理相关性进行研究,指出CD34与非小细胞肺癌的分化程度、临床分期及淋巴结转移呈正相关。Eramo等^[9]发现人肺癌干细胞和小鼠支气管肺泡干细胞具有相似的表型特征,如CD34⁺、Brexpl⁺(腺癌耐药蛋白)、OCT4⁺,而CD45⁻。

2.3 克拉拉细胞分泌蛋白(clara cell secretion protein, CCSP)

CCSP是克拉拉细胞最主要的分泌物,是损伤的肺脏上皮细胞的标记物。Kim等^[6]在用原癌基因K-ras诱导小鼠肺腺癌的研究中发现,SP-C和CCSP共同表达的双阳性细胞能自我更新和多向分化。Wang等^[10]采用机械和酶解离组合的流式细胞分选技术,建立了一个新型简便且能检测表达CCSP的细胞并分离的方法,这种分选克拉拉细胞的方法为研究原生代的Clara细胞在小鼠干细胞模型中的作用提供了一种有效方法,同时也有利于阐述支气管肺泡干细胞向肺腺癌的恶性转化。

2.4 OCT4 OCT4位于细胞核内,是POU家族的第五类转录因子(又称POU5f1),已被证明是参与各种癌症干细胞特性。Kobayashi等^[11]研究结果表明,Oct4在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性的非小细胞肺癌患者对吉非替尼产生耐药性方面发挥重要作用。买尔旦·赛力木等^[5]采用免疫荧光检测48例人肺腺癌组织标本,研究结果显示人肺癌干细胞和小鼠支气管肺泡干细胞具有相似的表型特征,同时表达OCT4的患者预后差,并与肺腺癌转移相关。人肺支气管肺泡干细胞恶性转化的机制作者未进行探讨,且以肺腺癌干细胞表型的变化作为评估患者预后的指标,尚存在争议。Abdelbaset-Ismail^[12]等最近报道,OCT4⁺细胞存在正常人肺中,并认为此类细胞可以引发肺腺癌。但正常人成体肺

脏支气管肺泡干细胞是否通过表达 OCT4 引发肺腺癌,作者并未探讨。

3 支气管肺泡干细胞的分离及其与肺腺癌的研究进展

Kim 等应用流式细胞分选术分选支气管肺泡干细胞,研究的成果是分选出可以被 CD34⁺、SCA-1⁺、CD45⁻、PECAM⁻ 标记的支气管干细胞群。首次证明肺腺癌细胞中存在干细胞特性的双阳性细胞,这些正常的双阳性细胞经转化后与肺癌的形成直接相关。BASCs 是维持 Clara 细胞和肺泡上皮细胞更新的基础,细支气管上皮细胞和肺泡上皮细胞被认为是肺腺癌的前体细胞,而 BASCs 分化过程增加了这两种细胞发生肺腺癌的危险性。Tropea 等^[13]采用间充质干细胞条件培养基处理支气管肺泡干细胞建立小鼠模型,探讨 BASCs 在上皮损伤修复过程中的机制。意大利学者 Micucci 等^[14]通过对“K-Ras 小鼠模型”的研究指出,高血糖状态引发 BASCs 的扩增可加速肺肿瘤形成。作者并未探讨在人体是否会有同样的机制。

董强刚等^[15]应用磁珠分选技术对肺腺癌细胞株(A549 和 SPC-A)进行分选,寻找到以 CD24、IGF-1R 为表型特征的腺癌细胞株,该细胞株具有高侵袭性、高致瘤性、自主生长的特性,此外在无血清条件下长期培养可产生新的癌细胞亚群(作者认为这些新的癌细胞亚群就是肺腺癌干细胞)。该研究指出人肺腺癌干细胞存在和 BASCs 具有相似的表型特征,此类细胞以表达 CD24 和 CD221 表面标志为特征,提示人体肺腺癌可能源自支气管肺泡干细胞恶性转化。邵建伟等^[16]采用组织免疫荧光法检测人正常肺及肺腺癌组织中 BASCs 等相关指标,结果显示,人正常肺组织中能检测到 BASCs,人肺腺癌干细胞存在和 BASCs 相似的表型特征,该研究同样提出人肺腺癌可能源自 BASCs 的恶性转化这一结论。但作者对人肺腺癌组织中检测到的具有 BASCs 的表型特征的干细胞即“肺腺癌干细胞”,是否具备转移能力未进行相关的探讨。

Londhe 等^[17]研究认为,清除新生小鼠肺脏的克拉拉细胞后肺泡发育严重受损。但作者并未提供证据,证明肺泡表面克拉拉细胞异常增生即肺泡细支气管化(bronchiolization of alveoli,BOA)源自 BASCs。谱系示踪研究指出,在 Sftpc 启动子驱动下表达 K-Ras(G12D)突变体也可致肺腺癌的发生,表明 Kras⁺肺腺癌可能起源于 ATII 细胞。Desai 等^[18]也观察到 EGFR/KRAS 信号通路选择性刺激 ATII 细胞增殖,将 ATII 细胞转化为快速生长的单克隆肿瘤,推测人肺腺癌主要来源于 ATII 细胞。因此 BOA 源自 BASCs 还是 CCSP⁺ II 型肺泡细胞,目前还存在一定的争议^[17-19]。

4 支气管肺泡干细胞的自我更新的调控机制

肺腺癌干细胞与 BASCs 都具有自我更新及分化的能力,以下就维持 BASCs 自我更新能力的一些信号通路作简要归纳。

4.1 Wnt/ β -catenin 通路 在小鼠肺脏内胚层发育期, β -catenin(β -连环蛋白)高表达,如果人为增强 β -catenin,则会使 BASCs 的数量增加。对小鼠进行毒性抗体禁损伤后的研究发

现,其 BASCs 与正常 BASCs 数量大致相当。当发育缺陷的气道上皮修复后,BASCs 的数量会恢复到以前的水平。Wnt 信号通路是早期肺内胚层发育的重要调节因子,并参与了再生反应的调节^[20]。Reynolds 等^[21]发现在肺发育过程中随着 BASCs 的扩增和细支气管的分化,Wnt/ β -连环蛋白信号激活。Zhang 等^[22]研究发现,Wnt 信号通路的激活会明显增加 BASCs 的数量。禁诱导的损伤激活 Wnt 信号后通过转录因子 GATA6 的缺失而导致 BASCs 的增生^[23]。Tang 等^[24]采用逆转录定量聚合酶链反应和免疫组化染色,对信使 RNA(mRNA)、Wnt 抑制因子-1(WIF-1)的蛋白表达水平、Wnt 信号通路的重要分子进行检测,研究提示 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可能与淋巴结转移及病理分级有关,但在癌旁组织和腺瘤性息肉病的表达无明显差异;Wnt/ β -catenin 信号通路在非小细胞肺癌的激活可能是通过 WIF-1 基因的抑制作用实现的,而在腺瘤性息肉病却不在此变化,这可是在其他肿瘤中的机制不同。Pacheco-Pinedo 等^[25]研究显示,在小鼠 BASCs 中 Wnt/ β -catenin 信号通道激活,就其本身而言并不会引发肺腺癌的发生;其激活后在 Kras G12D 突变型共同存在的条件下,产生的效应是使肺腺癌的数目和体积显著地增大。Wnt/ β -catenin 信号通道的激活是通过改变 Kras G12D 突变型的肿瘤表型,使其表型由支气管上皮向胚胎肺祖细胞转化,这意味着 Wnt/ β -catenin 信号通道的激活可以使得具有祖细胞性质的肿瘤细胞获得较强的转移能力^[26]。

4.2 MAPK 通路 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)在细胞的增殖、分化和迁移中起着非常重要的作用。Mitchell 等^[27]研究发现,敲除小鼠 MAPK14 后,BASCs 数量增加,但分化潜能丧失,不能分化成 ATII 和克拉拉细胞。小鼠 BASCs 自我更新的关键性负调控激酶是致分裂原激活的蛋白激酶(P38MAPK),美国学者 Hill 等^[28]研究指出 PKC α (蛋白激酶 C α)抑制肿瘤的发生和发展,至少部分是通过 PKC α -p38 MAPK-TGF β 信号轴,调节肿瘤细胞的增殖和 K-ras 诱导的衰老。Voisset 等^[29]研究指出分离出的小鼠 BASCs 群,在 Kras G12D 的诱导下转化产生致癌性;细胞内的网状信号 P38 α MAPK 和 pi3k-pdk1 共同参与调节转化细胞的存活及其恶性进展。

4.3 PI3K/PTEN 通路 磷脂酰肌醇激酶-3(PI3K)和磷酸和张力蛋白同源基因(PTEN)相互抑制。在 K-ras 敲除的小鼠肺腺癌模型中,PI3K 受到抑制会使 BASCs 数量下降;CCSP⁺ 细胞内 PTEN 被敲除后,产生 BASCs 的数量增加,增殖能力得到促进,分化受到抑制^[30]。AFAP1L2 肌动蛋白丝相关蛋白 1 和 2(XB130)是一种新型适配器蛋白质的胞内信号转导,它调节细胞周期进展,防止细胞死亡,并促进细胞迁移。P85 α 与 PI3K 的调节亚基联合作用,可激活 PI3K/Akt 信号通路^[31]。XB130 可能通过磷脂酰肌醇激酶-3/丝苏氨酸蛋白通路(PI3K/Akt/GSK-3 β),参与 BASCs 和 Clara 细胞的增殖^[32]。

有研究指出,一个集成的“lung-on-a-chip”(仿生呼吸模型),该模型采用原代人肺泡上皮细胞与内皮细胞共培养,并暴露于三维循环机械应变模拟呼吸^[33]。另外,研究中开发的三维模型,包括人类气道上皮细胞的气-液界面培养在一个

微流体培养系统,该系统具有连续的流体和介质的交换,从而模拟肺间质流动^[34]。通过提取细支气管和肺泡交界处的干细胞-支气管肺泡干细胞,则能产生完整的包含肺泡细胞与气管细胞的肺类器官^[35-36]。这些或许会更加方便了支气管肺泡干细胞的体外研究,为揭示其自我更新能力及恶性转化方面提供新的思路。

目前关于 BASCs 恶性转化的机制尚不明确,已知的不典型腺瘤样增生中存在两类显性遗传突变,一类为 K-ras 癌基因第 12 外显因子突变,一类为表皮生长因子受体的第 19-21 外显子突变^[37]。这两类突变占国内肺癌患者的 30% 左右,提示 BASCs 可能通过基因突变来实现恶性转化;还发现 OCT4⁺ BASCs 组和 OCT4-BASCs 组肺腺癌患者在年龄、性别、吸烟史以及肿瘤分期差异无统计学意义,这表明肺腺癌表型与患者年龄、性别、吸烟史以及肿瘤分期无关^[38]。

5 问题和展望

肺部结构复杂且肺上皮细胞更新率较低,BASCs 的研究面临困难较大,对于 BASCs 向肺腺癌干细胞恶性转化和 BASCs 自我更新分子机制的研究目前也刚刚开始起步,以上种种问题限制了对 BASCs 和肺腺癌干细胞的进一步研究。对于肺腺癌干细胞源自 BASCs 还是 CCSP⁺ II 型肺泡细胞,目前还存在一定的争议。因此,应在建立合适的动物研究模型基础上寻找 BASCs 特异表面标志和更为有效的分选方法上做更深入研究,通过对小鼠 BASCs 的研究为探讨人肺腺癌干细胞的相关生物学特性提供借鉴。对 BASCs 和肺癌干细胞生物学和细胞学特征进行研究,寻找两者特异表面分子标志,进而阐明 BASCs 向肺腺癌干细胞恶性转化的机制和肺腺癌干细胞自我更新以及对放化疗抗性的分子机制,这些对促进肺癌的诊断、治疗和预后改善有着重要的临床意义。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(1):1-8.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.
- [3] Otsubo K, Goto H, Nishio M, et al. MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion and tumour formation[J]. Oncogene,2017,36(29):4201-4211.
- [4] McCarthy N. Enforced compliance[J]. Nat Rev Cancer,2012,12(3):152.
- [5] 买尔旦·赛力木,阿里旦·艾尔肯,金钟,等. 人肺腺癌干细胞表型与预后的相关性[J]. 中国组织工程研究,2015,19(10):1523-1527.
- [6] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell,2005,121(6):823-835.
- [7] Liu Y, Kumar VS, Zhang W, et al. Activation of type II cells into regenerative stem cell antigen-1(+) cells during alveolar repair[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2015,53(1):113-124.
- [8] 李杰. 非小细胞肺癌患者术后 Kiss-1 和 MMP-2 检测的临床意义[J]. 中国现代医生,2012,50(12):4-5,8.
- [9] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population[J]. Cell Death Differ,2008,15(3):504-514.
- [10] Wang XY, Keefe KM, Jensen-Taubman SM, et al. Novel method for isolation of murine clara cell secretory protein-expressing cells with traces of stemness[J]. Plos One,2012,7(8):e43008.
- [11] Kobayashi I, Takahashi F, Nurwidya F, et al. Oct4 plays a crucial role in the maintenance of gefitinib-resistant lung cancer stem cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2016,473(1):125-132.
- [12] Abdelbaset-Ismail A, Pedziwiatr D, Schneider G, et al. Pituitary sex hormones enhance the pro-metastatic potential of human lung cancer cells by downregulating the intracellular expression of heme oxygenase-1[J]. Int J Oncol,2017,50(1):317-328.
- [13] Tropea KA, Leder E, Aslam M, et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2012,302(9):L829-L837.
- [14] Micucci C, Orciari S, Catalano A. Hyperglycemia promotes K-Ras-induced lung tumorigenesis through BASCs amplification[J]. Plos One,2014,9(8):e105550.
- [15] 董强刚,姚明,耿沁,等. 人肺腺癌干细胞的分离及鉴定[J]. 肿瘤,2008,28(1):1-7.
- [16] 邵建伟,陆一鸣,韩宝惠,等. 正常肺及肺腺癌组织中细支气管肺泡干细胞相关指标的表达[J]. 中国医药,2014,9(1):27-31.
- [17] Londhe VA, Maisonet TM, Lopez B, et al. A subset of epithelial cells with CCSP promoter activity participates in alveolar development[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2011,44(6):804-812.
- [18] Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer[J]. Nature,2014,507(7491):190-194.
- [19] Xu X, Rock JR, Lu Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(13):4910-4915.
- [20] Hogan BL, Barkauskas CE, Chapman HA, et al. Repair and regeneration of the respiratory system: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function[J]. Cell Stem Cell,2014,15(2):123-138.
- [21] Reynolds SD, Zemke AC, Giangreco A, et al. Conditional stabilization of beta-catenin expands the pool of lung stem cells[J]. Stem Cells,2008,26(5):1337-1346.
- [22] Zhang Y, Goss AM, Cohen ED, et al. A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration[J]. Nat Genet,2008,40(7):862-870.
- [23] Zemke AC, Teisanu RM, Giangreco A, et al. beta-Catenin is not necessary for maintenance or repair of the bronchiolar epithelium[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2009,41(5):535-543.
- [24] Tang Q, Zhao H, Yang B, et al. WIF-1 gene inhibition and Wnt signal transduction pathway activation in NSCLC tumorigenesis[J]. Oncology Letters,2017.
- [25] Pacheco-Pinedo EC, Durham AC, Stewart KM, et al. Wnt/ β -catenin signaling accelerates mouse lung tumorigenesis by imposing an em-

- bryonic distal progenitor phenotype on lung epithelium[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1935-1945.
- [26] Kotton DN, Morrisey EE. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations [J]. *Nat Med*, 2014, 20(8):822-832.
- [27] Mitchell A, Romano GH, Groisman B, et al. Adaptive prediction of environmental changes by microorganisms [J]. *Nature*, 2009, 460(7252):220-224.
- [28] Hill KS, Erdogan E, Khor A, et al. Protein kinase C α suppresses Kras-mediated lung tumor formation through activation of a p38 MAPK-TGF β signaling axis [J]. *Oncogene*, 2014, 33(16):2134-2144.
- [29] Voisset E, Oeztuerk-Winder F, Ruiz EJ, et al. p38 α negatively regulates survival and malignant selection of transformed bronchioalveolar stem cells[J]. *Plos One*, 2013, 8(11):e78911.
- [30] Lee SM, Donaldson GP, Mikulski Z, et al. Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota[J]. *Nature*, 2013, 501(7467):426-429.
- [31] Shiozaki A, Shen-Tu G, Bai X, et al. XB130 mediates cancer cell proliferation and survival through multiple signaling events downstream of Akt[J]. *plos One*, 2012, 7(8):e43646.
- [32] Toba H, Wang Y, Bai X, et al. XB130 promotes bronchioalveolar stem cell and Club cell proliferation in airway epithelial repair and regeneration[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31):30803-30817.
- [33] 尹晓玲, 王正中, 赵银晶, 等. 人 IL-12/慢病毒重组体对结肠癌干细胞“干性”的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(2):161-167.
- [34] Lee ST, Gong SP, Yum KE, et al. Transformation of somatic cells into stem cell-like cells under a stromal niche [J]. *FASEB J*, 2013, 27(7):2644-2656.
- [35] Nadkarni RR, Abed S, Draper JS. Organoids as a model system for studying human lung development and disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(3):675-682.
- [36] Donne ML, Lechner AJ, Rock JR. Evidence for lung epithelial stem cell niches[J]. *BMC Dev Biol*, 2015, 15:32.
- [37] Stucki AO, Stucki JD, Hall SR, et al. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism [J]. *Lab Chip*, 2015, 15(5):1302-1310.
- [38] Blume C, Reale R, Held M, et al. Temporal monitoring of differentiated human airway epithelial cells using microfluidics [J]. *Plos One*, 2015, 10(10):e0139872.

收稿日期:2017-09-06 编辑:王国品

(上接第 275 页)

- [15] Akalay I, Tan TZ, Kumar P, et al. Targeting WNT1-inducible signaling pathway protein 2 alters human breast cancer cell susceptibility to specific lysis through regulation of KLF-4 and miR-7 expression [J]. *Oncogene*, 2015, 34(17):2261-2271.
- [16] Chen C, Ostrowski RP, Zhou C, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor-1 α and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat model of cerebral ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(9):2046-2055.
- [17] Bodnar L, Stanczak A, Cierniak S, et al. Wnt/ β -catenin pathway as a potential prognostic and predictive marker in patients with advanced ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7:16.
- [18] Ford CE, Punnia-Moorthy G, Henry CE, et al. The non-canonical Wnt ligand, Wnt5a, is upregulated and associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2):338-345.
- [19] Yoshioka S, King ML, Ran S, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ β -catenin pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3):469-482.
- [20] Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A, et al. Wnt5a: its signalling, functions and implication in diseases[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2012, 204(1):17-33.
- [21] Mostowska A, Pawlik P, Sajdak S, et al. An analysis of polymorphisms within the Wnt signaling pathway in relation to ovarian cancer risk in a Polish population[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(1):85-91.
- [22] Jannesari-Ladani F, Hossein G, Izadi-Mood N. Differential Wnt11 expression related to Wnt5a in high-and low-grade serous ovarian cancer; implications for migration, adhesion and survival[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(3):1489-1495.
- [23] Yoshioka S, King ML, Ran S, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ β -catenin pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3):469-482.
- [24] Chen S, Wang J, Gou WF, et al. The involvement of RhoA and Wnt-5a in the tumorigenesis and progression of ovarian epithelial carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):24187-24199.
- [25] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1):11-26.

收稿日期:2017-10-10 编辑:王国品