

## Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路——乳腺癌的潜在治疗靶点

殷丽娜 张旭霞 张俊香 陈红红

**【摘要】** 乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一，目前主要采取手术结合放化疗的综合治疗手段进行治疗，但是乳腺癌的异质性使得部分亚型尤其是三阴性乳腺癌的治疗疗效欠佳，预后也相对较差。目前研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路异常表达在乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌中广泛存在，其与乳腺癌的发生、发展、侵袭、转移和预后不良密切相关；抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能有效抑制乳腺癌细胞的生长和对化疗药物的多药耐药，而且 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与辐射抗性密切相关。随着对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的深入了解，它将有希望成为乳腺癌特别是三阴性乳腺癌靶向治疗和放射增敏治疗的新靶点。

**【关键词】** 乳腺肿瘤；放射疗法；辐射耐受性；Wnt/ $\beta$ -catenin

**The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway—a potential therapeutic target of breast cancer** Yin Lina, Zhang Xuxia, Zhang Junxiang, Chen Honghong. Department of Radiation Biology, Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Chen Honghong, Email: hhchen@shmu.edu.cn

**【Abstract】** Breast cancer is one of the most common forms of cancer in women. The combination of surgery and radio-chemotherapy is the best treatment for breast cancer nowadays. However, due to heterogeneity of breast cancers, some subtypes of breast cancer, especially the triple negative breast cancer (TNBC), do not respond well to traditional therapy and has relatively poor prognosis. Recent studies indicate that the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, which is particularly over-activated in breast cancer, especially in TNBC, is associated with the occurrence, development, invasion, metastasis and poor prognosis of breast cancer. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling can effectively inhibits the growth of breast cancer cells and multidrug resistance in chemotherapy. Furthermore, Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is also closely related to radiation resistance. Therefore, with a better understanding of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, it may be a new radio-chemotherapeutic target of breast cancer, especially for TNBC.

**【Key words】** Breast neoplasms; Radiotherapy; Radiation tolerance; Wnt/ $\beta$ -catenin

乳腺癌是女性肿瘤中最具侵袭性、发病率最高的恶性肿瘤，也是工业化国家中女性的第二大致死性疾病<sup>[1]</sup>。随着对乳腺癌的临床特性和生物学行为认知的不断深入，以手术治疗为主、结合放化疗等多种疗法序贯应用的综合治疗已经成为比较成熟的治疗模式。放射治疗作为一种有效的局部治疗手段，明显降低了局部复发率并提高了患者生存率，对乳腺癌的治疗疗效已得到普遍肯定<sup>[2]</sup>。药物治疗包括化疗药物、内分泌药物和靶向药物治疗，是乳

腺癌临床治疗中的重要部分，然而乳腺癌多药耐药的出现，以及乳腺癌的异质性使得部分亚型尤其是三阴性乳腺癌的治疗疗效欠佳，因此探索新的治疗靶点是目前亟待解决的问题。

越来越多的证据表明，Wnt/ $\beta$ -catenin(Wnt/ $\beta$ -连环蛋白)信号通路不仅在胚胎发育调控中起到至关重要的作用<sup>[3]</sup>，而且与多种人类肿瘤如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌的发生和发展密切相关<sup>[4-5]</sup>，特别是在三阴性乳腺癌中， $\beta$ -catenin 的异常表达与预后不良密切相关，可以作为其独立的预后因子<sup>[6]</sup>，提示抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能是乳腺癌的潜在治疗靶点，目前已成为国际前沿的一个研究热点。本文拟对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与乳腺癌的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.04.011

基金项目: 上海市自然科学基金 (13ZR1403500)

作者单位: 200032 上海, 复旦大学放射医学研究所放射生物学部

通信作者: 陈红红 (Email: hhchen@shmu.edu.cn)

关系、作为新的治疗靶点的研究现状及其与放射敏感性的关系作一综述。

## 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路即 Wnt 经典信号通路是目前研究最多的 Wnt 信号通路之一,它是一个多环节、多作用位点的生长发育调控信号通路,在细胞内外多种因素的调控下,精确地调节着动物的生长和发育。在正常胚胎发育中,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路处于激活状态,启动蛋白 Wnt 与细胞表面受体 7 次跨膜卷曲蛋白(frizzleds, Fz)的胞外区结合,并在低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(low-density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6)的协同作用下,在散乱蛋白(dishevelled, Dsh)的参与下,使由结肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、轴蛋白、糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )和蛋白酪氨酸激酶 1 $\alpha/\epsilon$  所组成的 APC 复合物中的 GSK-3 $\beta$  失活,使  $\beta$ -catenin 不被 GSK-3 $\beta$  所降解,从而保持胞质内  $\beta$ -catenin 的稳定。胞质内游离的  $\beta$ -catenin 进入细胞核,与细胞核内 T 细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor, Tcf/Lef)结合,启动转录过程,调控下游靶基因的表达<sup>[7-8]</sup>。在正常成熟细胞中没有 Wnt 信号,胞浆中的  $\beta$ -catenin 大部分与突出胞膜表面的 E-cadherin 结合形成粘附复合体,在细胞膜表面介导同种细胞之间的粘附作用,小部分与 APC 复合物结合后被 GSK-3 $\beta$  诱导磷酸化,磷酸化的  $\beta$ -catenin 进一步被泛素化,最后被 26S 蛋白酶降解。因此,在成熟并正常生长的机体中,有限生长的细胞 Wnt 通路处于关闭状态,胞浆内几乎没有游离的  $\beta$ -catenin。大量研究表明,在肿瘤细胞中存在 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的异常活化,其激活既可能由通路中各成分包括  $\beta$ -catenin、APC 蛋白、GSK-3 $\beta$  及轴蛋白突变所致,也可能是 Wnt 基因本身的突变<sup>[4-5]</sup>。由此看来,在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中,Wnt 蛋白与受体 Fz 和共受体 LRP5/6 的结合是整个通路的开关, $\beta$ -catenin 则是该通路的一个关键成分,它既可以与 E-cadherin 结合,也可以与 Tcf/Lef 结合,还可与 GSK-3 $\beta$ 、APC、轴蛋白和蛋白酪氨酸激酶 1 $\alpha/\epsilon$  四者的复合物结合,通过与不同成分的结合, $\beta$ -catenin 在胞浆和细胞核中的水平发生变化从而影

响下游靶基因的表达。

目前已发现 20 多种 Wnt/ $\beta$ -catenin 下游靶基因<sup>[9-10]</sup>,包括调控细胞周期和生长的基因(如 C-myc 和 Cyclin D1)、细胞凋亡相关基因(如 Survivin)、细胞外基质相互作用的基因(如 Wnt 诱导的分泌型蛋白 1)、转录因子相关基因(如翻译延伸因子 1 和磷酸化相关抗原 1)、肿瘤进展相关基因、多药耐药基因以及一些细胞核内激素受体基因等,其表达产物与肿瘤的发生发展及预后都密切相关。

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路异常表达与乳腺癌

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路涉及到乳腺发育的各个阶段,它的多个成员都参与了乳腺癌的发生和发展过程,并在乳腺癌的预后中发挥着重要作用。

Wnt 基因家族及其蛋白在乳腺发育的不同时期呈现动态表达的变化,影响乳腺干细胞的自我更新和扩增<sup>[11]</sup>,目前发现在乳腺中至少有 6 种 Wnt 基因表达。乳腺癌相关前癌基因 Wnt1 是 1982 年研究人员在小鼠乳腺肿瘤中首次发现的 Wnt 基因<sup>[12]</sup>。Wnt1 信号与 DNA 损伤反应存在着直接的联系,Wnt1 蛋白能诱导人乳腺上皮细胞的磷酸化组蛋白变异体蛋白使之表达增强,最终导致细胞恶性转化<sup>[13]</sup>。Ford 等<sup>[14]</sup>研究发现,在雌激素受体  $\alpha$  阴性表达的乳腺癌细胞系中使用 Wnt5a 蛋白及其衍生物,能够刺激 Wnt5a 信号通路,并提高乳腺癌细胞中雌激素受体  $\alpha$  蛋白的表达,这一发现为采用 Wnt5a 衍生物与他莫昔芬联合治疗雌激素受体  $\alpha$  表达阴性的乳腺癌提供了依据。Roarty 等<sup>[15]</sup>研究发现,转化生长因子  $\beta$  或 Wnt5a 信号的丢失直接导致核内  $\beta$ -catenin 的稳定和 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活以及该通路目的基因的表达,从而更改乳腺肿瘤的表现型。表明转化生长因子  $\beta$  或 Wnt5a 在乳腺上皮细胞中能够抑制经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。

目前认为, $\beta$ -catenin 降解障碍致使胞浆内游离的  $\beta$ -catenin 积聚并进入细胞核,激活下游靶基因 Cyclin D1、C-myc 的转录,是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路致癌的关键。有研究表明,正常乳腺组织中  $\beta$ -catenin 在细胞膜上表达呈强阳性,在细胞核和细胞浆中几乎看不到,但是在乳腺癌组织中, $\beta$ -catenin 却主要积聚在细胞浆和细胞核中<sup>[16]</sup>。 $\beta$ -catenin 和 Cyclin D1 异常高表达与乳腺癌患者预后不良密切相关,Lin 等<sup>[17]</sup>研究报道,60%(74/123)的

乳腺癌患者为  $\beta$ -catenin 在细胞浆和(或)细胞核中异常高表达,其 80 个月的生存率约为 30%,显著低于  $\beta$ -catenin 正常膜表达患者的生存率(87.5%);而在 Cyclin D1 过表达的乳腺癌患者中,92%(49/53)为  $\beta$ -catenin 在细胞浆和(或)细胞核中异常高表达,表明  $\beta$ -catenin 异常高表达可能是影响 Cyclin D1 过表达的重要因素,且 Cyclin D1 过表达患者 80 个月的生存率约为 40%,显著低于 Cyclin D1 正常表达的患者生存率(约 64%)。李珊珊等<sup>[18]</sup>采用免疫组织化学方法检测 38 例三阴性乳腺癌、131 例非三阴性乳腺癌患者和 10 名正常人乳腺组织中  $\beta$ -catenin 的表达情况,结果显示,正常乳腺组织中  $\beta$ -catenin 仅在细胞膜上表达,乳腺癌组织中  $\beta$ -catenin 在细胞膜、细胞浆和细胞核同时表达,其中三阴性乳腺癌患者中  $\beta$ -catenin 异常表达率为 78.9%,显著高于非三阴性乳腺癌患者(60.3%)。 $\beta$ -catenin 的异常表达与淋巴结转移、组织学分级、临床分期及预后密切相关,三阴性乳腺癌患者的预后更差,其 60 个月的总体生存率明显低于非三阴性乳腺癌患者。Lim 和 Lee<sup>[19]</sup>报道,在接受调查的乳腺癌患者中, E-cadherin、 $\beta$ -catenin、Cyclin D1 异常表达的百分比分别达到 78%、79%、66%, E-cadherin、 $\beta$ -catenin、Cyclin D1 的异常表达与乳腺癌患者淋巴结转移、生存率和生存时间密切相关;另外, E-cadherin、 $\beta$ -catenin、Cyclin D1 以及 E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合物的表达水平可以作为乳腺浸润性导管癌的一个重要的预后指标。López-Knowles 等<sup>[20]</sup>对 292 例乳腺浸润性导管癌患者进行研究,发现细胞质中  $\beta$ -catenin 的异常积聚越多,肿瘤预后越差,肿瘤分级越高。何艳姣等<sup>[21]</sup>用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测 119 例乳腺癌患者、72 例乳腺增生症患者和 40 名乳腺正常者乳腺组织中  $\beta$ -catenin、Cyclin D1、C-myc 的表达,结果发现乳腺癌患者中  $\beta$ -catenin 的异常表达率明显高于乳腺增生症患者和乳腺正常者,  $\beta$ -catenin 的异常表达是乳腺癌发生发展过程中的重要因子,该过程可能是通过激活 Cyclin D1 实现的。 $\beta$ -catenin 异常表达和 Cyclin D1、C-myc 过表达可以作为评估乳腺癌转移预后、指导治疗的指标。

Ozaki 等<sup>[22]</sup>研究认为,在人乳腺癌中没有  $\beta$ -catenin 和轴蛋白 1 基因的突变,而是依靠经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径,下调 APC 蛋白水平从而

导致  $\beta$ -catenin 的异位积聚,诱导靶基因 Cyclin D1 和 C-myc 的过表达,进而促进细胞的异常增殖。Cyclin D1 属于 G1 周期素,是细胞周期正向调节蛋白,已被证实为原癌基因,其过度表达和失调会诱导细胞周期 G1/S 期检测点缺陷,从而促进细胞的过度增殖,诱发肿瘤<sup>[23]</sup>。C-myc 也是一种原癌基因,它在调节细胞增殖、分化和死亡中发挥重要作用, C-myc 不仅能够刺激细胞增殖和恶性转化,在肿瘤转移中也扮演着重要角色<sup>[24]</sup>。

综上所述, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中多个因子涉及到乳腺癌的发生和发展过程,并与乳腺癌的分级、转移、预后密切相关。

### 3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与乳腺癌的多药耐药性

化疗是目前乳腺癌的主要治疗手段之一,不管是术前、术后还是辅助治疗过程中都会使用。然而,随着临床上药物使用量的增多,乳腺癌患者对化疗药物产生的耐药性成为化疗疗效的主要限制因素之一。多数情况下,肿瘤细胞在化疗过程中逐渐对药物耐受,成为获得性耐药或继发性耐药;部分患者初次化疗即表现出抗药性,即天然性耐药或原发性耐药。患者对多种结构、作用靶点及作用机制完全不同的药物同时产生耐受性称为多药耐药,也称交叉耐药<sup>[25]</sup>。研究表明,约 90% 的转移性乳腺癌患者化疗失败归咎于多药耐药,因此遏制和阻断多药耐药是保证乳腺癌化疗成功的关键<sup>[26]</sup>。

Wnt 信号通路与乳腺癌化疗中出现的多药耐药的关系十分密切。多药耐药的机制是多元而复杂的,由多药耐药 1 基因编码的 P 糖蛋白就是其中之一。多药耐药 1/P 糖蛋白的过表达导致抗肿瘤药物从细胞内泵出,从而导致细胞内的抗肿瘤药物浓度降低,降低了肿瘤细胞对药物的敏感性,尤其是一些基底抗肿瘤药物,如多柔比星和紫衫酚<sup>[27-28]</sup>。多药耐药 1 基因已经被证实是  $\beta$ -catenin/Tcf4 转录复合物的直接靶基因<sup>[29]</sup>,抑制 Wnt 信号通路可以下调多药耐药 1 基因的表达。Wnt 受体 Fz1 和 Fz2 是 Wnt 信号通路中必不可少的成分,在早期乳腺浸润性导管癌中 Fz1 和 Fz2 有明显的过表达<sup>[30]</sup>。在乳腺癌亚系 MDA-MB-231 和 MCF-7 阿霉素耐药株中发现 Fz1 和 Fz2 过表达,这与多药耐药 1/P 糖蛋白是一致的。沉默 Fz1 基因导致多药耐药 1/P 糖蛋白表达水平下调,恢复了乳腺癌细胞对四肢化疗药物的

敏感性,并且明显降低了细胞质与细胞核中 $\beta$ -catenin的水平。因此,Fz1可以通过调节Wnt信号通路来介导化疗药物的多药耐药<sup>[31]</sup>,阻断Wnt信号通路也可能成为恢复化疗药物敏感性的关键手段之一。因此Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路作为乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌治疗的重要分子靶点已引起高度关注<sup>[1]</sup>。

#### 4 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与乳腺癌的放射敏感性

细胞的辐射敏感性与辐射诱导的DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)修复以及细胞周期密切相关。Zhang等<sup>[32]</sup>研究报道,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路异常活化使小鼠乳腺癌干细胞显示出较强的辐射抗性,它对辐射诱导的DSB的修复能力明显高于非干细胞群;采用蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)抑制剂则能直接抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路和对DSB的修复能力,提高乳腺癌干细胞对射线的敏感性;Chen等<sup>[33]</sup>和Woodward等<sup>[34]</sup>研究报道,辐射诱导的小鼠乳腺祖细胞细胞核中 $\beta$ -catenin的活性明显高于非祖细胞,且照射后祖细胞的增殖能力显著强于非祖细胞,祖细胞含磷酸化组蛋白变异体焦点的阳性细胞率则显著低于非祖细胞,表明胞核中 $\beta$ -catenin的积聚可使辐射诱导的祖细胞的DSB减少,从而提高了小鼠乳腺祖细胞的辐射抗性,Woodward等<sup>[34]</sup>还认为,小鼠乳腺祖细胞的辐射抗性,至少部分是由Wnt信号通路介导的,因为活化的 $\beta$ -catenin和Survivin高表达的小鼠乳腺干细胞对临床治疗剂量的放射线表现出更强的抵抗力;同时观察到辐射能诱导小鼠乳腺上皮细胞中祖细胞的比例上调。然而,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是否是放射增敏的重要靶点尚未见相关报道。

乳腺癌的辐射抗性机制十分复杂,有研究表明其与肿瘤细胞内活化磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)和上调Survivin的表达有关,PI3K/protein kinase B(Akt)途径能够调节细胞的增殖、凋亡以及代谢分化,在肿瘤发生发展过程中也发挥着重要作用<sup>[35]</sup>。Survivin是凋亡抑制蛋白家族中的一员,在细胞凋亡和细胞分裂中发挥着重要作用。Wnt信号通路与PI3K/Akt和Survivin的表达都有关联。Akt通过散乱蛋白Dishevelled(Dvl)参与Wnt信号通路。Wnt分子或Dvl增加Akt活性,被激活的Akt与 $\beta$ -catenin降解复合物中的

GSK-3 $\beta$ 结合并使其磷酸化失活,从而大量的 $\beta$ -catenin不能被降解而游离在胞质中,最终进入细胞核与Tcf作用激活下游靶基因的表达<sup>[36]</sup>,而Survivin便是Wnt信号通路下游靶基因之一<sup>[37]</sup>。还有研究表明,在胶质母细胞中,Wnt信号通路参与了该肿瘤辐射抗性的形成<sup>[38]</sup>。因此,阻断Wnt信号通路已经成为削弱乳腺癌辐射抗性的一个新方法。

#### 5 小结

综上所述,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与乳腺癌发生发展的关系以及其作为治疗靶点的研究已经取得了较大进展,从理论上来说,它可能成为极具吸引力的分子治疗和放射增敏治疗新靶点,但是对于肿瘤中Wnt基因激活的原因尚不清楚,还需进一步探索。既然Wnt信号激活可以导致下游不同的胞内信号改变,那么寻找Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路最上游靶点的抑制因子可能是最为有效合理的治疗方法<sup>[39]</sup>。随着对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路以及乳腺癌分子生物学特性的深入了解,针对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的分子靶向治疗药物和靶向增敏药物的研发成功,将为乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌的个体化治疗、提高患者生存率提供更好的治疗手段。

#### 参 考 文 献

- [1] King TD, Suto MJ, Li Y. The Wnt/beta-catenin signaling pathway: a potential therapeutic target in the treatment of triple negative breast cancer[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(1): 13-18.
- [2] 于金明. 放射治疗在乳腺癌治疗中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(10): 582-584.
- [3] Chien AJ, Moon RT. WNTS and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes[J]. Front Biosci, 2007, 12: 448-457.
- [4] Liu W, Xing F, Iizumi-Gairani M, et al. N-myc downstream regulated gene 1 modulates Wnt-beta-catenin signalling and pleiotropically suppresses metastasis[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(2): 93-108.
- [5] Lee MA, Kim WK, Park HJ, et al. Anti-proliferative activity of hydrocarpin, a natural lignan, is associated with the suppression of Wnt/beta-catenin signaling pathway in colon cancer cells[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(20): 5511-5514.
- [6] Geyer FC, Lacroix-Triki M, Savage K, et al.  $\beta$ -Catenin pathway activation in breast cancer is associated with triple-negative phenotype but not with CTNNB1 mutation[J]. Mod Pathol, 2011, 24(2): 209-231.
- [7] Polakis P. The many ways of Wnt in cancer[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 45-51.
- [8] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling:

- components, mechanisms, and diseases[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 9–26.
- [9] Koehler A, Schlupf J, Schneider M, et al. Loss of Xenopus cadherin-11 leads to increased Wnt/beta-catenin signaling and up-regulation of target genes c-myc and cyclin D1 in neural crest[J]. *Dev Biol*, 2013, 383(1): 132–145.
- [10] Königshoff M, Kramer M, Balsara N, et al. WNT1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 772–787.
- [11] Baker R, Kent CV, Silbermann RA, et al. Pea3 transcription factors and wnt1-induced mouse mammary neoplasia[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8854[2013-09-05]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008854>.
- [12] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. *Cell*, 1982, 31(1): 99–109.
- [13] Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, et al. Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(10): 3799–3804.
- [14] Ford CE, Ekström EJ, Andersson T. Wnt-5a signaling restores tamoxifen sensitivity in estrogen receptor-negative breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3919–3924.
- [15] Roarty K, Baxley SE, Crowley MR, et al. Loss of TGF-beta or Wnt5a results in an increase in Wnt/beta-catenin activity and redirects mammary tumour phenotype[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(2): R19.
- [16] 周锐, 王平, 王建祥, 等. COX-2, VEGF 和  $\beta$ -catenin 表达及其与乳腺癌的相关性研究[J]. *临床外科杂志*, 2009, 2(17): 122–124.
- [17] Lin SY, Xia W, Wang JC, et al. Beta-catenin, a novel prognostic marker for breast cancer: its roles in cyclin D1 expression and cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(8): 4262–4266.
- [18] 李珊珊, 孙颖, 丁涣.  $\beta$ -catenin 在不同亚型乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2013, 51(3): 107–112.
- [19] Lim SC, Lee MS. Significance of E-cadherin/beta-catenin complex and cyclin D1 in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2002, 9(5): 915–928.
- [20] López-Knowles E, Zardawi SJ, McNeil CM, et al. Cytoplasmic localization of beta-catenin is a marker of poor outcome in breast cancer patients[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(1): 301–309.
- [21] 何艳姣, 刘朝霞, 乔超, 等. Wnt 信号通路在乳腺癌中的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2010, 41(3): 210–213, 284.
- [22] Ozaki S, Ikeda S, Ishizaki Y, et al. Alterations and correlations of the components in the Wnt signaling pathway and its target genes in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(6): 1437–1443.
- [23] Bala S, Peltomäki P. CYCLIN D1 as a genetic modifier in hereditary nonpolyposis colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6042–6045.
- [24] Dang CV. c-myc oncoprotein function[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1072(2–3): 103–113.
- [25] Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(4): 265–283.
- [26] Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(13): 917–931.
- [27] Haber M, Bordow SB, Haber PS, et al. The prognostic value of MDR1 gene expression in primary untreated neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(12): 2031–2036.
- [28] Kimura Y, Morita SY, Matsuo M, et al. Mechanism of multidrug recognition by MDR1/ABCB1[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(9): 1303–1310.
- [29] Yamada T, Takaoka AS, Naishiro Y, et al. Transactivation of the multidrug resistance 1 gene by T-cell factor 4/beta-catenin complex in early colorectal carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4761–4766.
- [30] Milovanovic T, Planutis K, Nguyen A, et al. Expression of Wnt genes and frizzled 1 and 2 receptors in normal breast epithelium and infiltrating breast carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(5): 1337–1342.
- [31] Zhang H, Zhang X, Wu X, et al. Interference of Frizzled 1 (FZD1) reverses multidrug resistance in breast cancer cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cancer Lett*, 2012, 323(1): 106–113.
- [32] Zhang M, Atkinson RL, Rosen JM. Selective targeting of radiation-resistant tumor-initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(8): 3522–3527.
- [33] Chen MS, Woodward WA, Behbod F, et al. Wnt/beta-catenin mediates radiation resistance of Sca1 + progenitors in an immortalized mammary gland cell line[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 3): 468–477.
- [34] Woodward WA, Chen MS, Behbod F, et al. WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(2): 618–623.
- [35] Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1655–1657.
- [36] Fukumoto S, Hsieh CM, Maemura K, et al. Akt participation in the Wnt signaling pathway through Dishevelled[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 17479–17483.
- [37] Zhu HX, Zhang G, Wang YH, et al. Indomethacin induces apoptosis through inhibition of survivin regulated by beta-catenin/TCF4 in human colorectal cancer cells[J]. *Ai Zheng*, 2004, 23(7): 737–741.
- [38] Kim Y, Kim KH, Lee J, et al. Wnt activation is implicated in glioblastoma radioresistance[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(3): 466–473.
- [39] Qi J, Zhu YQ. Targeting the most upstream site of Wnt signaling pathway provides a strategic advantage for therapy in colorectal cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(7): 548–557.

(收稿日期: 2013-09-06)