

Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗因子 sFRP1 在宫颈组织中的表达及其与 HPV 相关性研究

曹丽雯¹, 何 玉¹, 欧玉荣²

[摘要] **目的:** 研究 Wnt 信号通路中分泌型卷曲相关蛋白(sFRP1)和 β -连环蛋白(β -catenin)在宫颈癌变组织中的表达及其临床意义,并探讨两者与 HPV 感染的相关情况。**方法:** 收集宫颈鳞癌(SCC)60例、宫颈上皮内瘤变70例(LSIL 15例,HSIL 60例)和30例正常宫颈组织,采用免疫组织化学 SP 法检测各组织 sFRP1 和 β -catenin 蛋白的表达情况,同时应用杂交捕获(HC₂)技术行宫颈黏液脱落细胞 HPV-DNA 检测。**结果:** sFRP1 在正常宫颈、宫颈上皮内瘤变、SCC 的细胞膜表达是逐渐缺失的, β -catenin 在上述组织的细胞质、细胞核中表达是逐渐增强的。不同病理分化程度与浸润深度的 SCC 组织 sFRP1 表达差异有统计学意义($P < 0.05$),不同 FIGO 分期与浸润深度的 SCC 组织 β -catenin 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 SCC 组织中, β -catenin 蛋白和 sFRP1 蛋白表达呈负相关($P < 0.05$); β -catenin 蛋白与 HPV 感染呈正相关($P < 0.01$);sFRP1 蛋白表达与 HPV 感染呈负相关($P < 0.05$)。**结论:** sFRP-1、 β -catenin 蛋白表达及 HPV 感染联合检测对判断宫颈癌的发生、发展及预后具有重要意义。

[关键词] 宫颈鳞状细胞癌;Wnt 信号通路;分泌型卷曲相关蛋白; β -连环蛋白;人乳头瘤病毒

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.002

Study on the expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway antagonist sFRP1 in cervical tissue and its correlation with HPV infection

CAO Li-wen¹, HE Yu¹, OU Yu-rong²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004 China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression levels and clinical significance of secretory crimp (sFRP1) and β -catenin in Wnt signaling pathway, and its correlation with HPV infection. **Methods:** The expression levels of sFRP1 and β -catenin protein in 60 cervical squamous cell carcinoma (SCC) cases, 75 cervical intraepithelial neoplasia cases (including 15 cases of LSIL and 60 cases of HSIL) and 30 normal cervical tissue cases were detected using immunohistochemical SP method, and the HPV-DNA of cervical mucus exfoliated cells was detected using the hybrid capture (HC₂) technology. **Results:** The expression levels of sFRP1 protein in cytomembrane of normal cervical tissue, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma gradually decreased, and the expression levels of β -catenin protein in cytoplasm and nucleus of normal cervical tissue, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma gradually increased. The differences of sFRP1 expression in SCC tissue with different pathological differentiation and infiltration depth were statistically significant ($P < 0.05$), and the differences of β -catenin expression in SCC tissue with different FIGO stages and infiltration depth were statistically significant ($P < 0.05$). In SCC tissue, the expression of β -catenin was negatively correlated with the expression of sFRP1 ($P < 0.05$), the expression of β -catenin was negatively correlated with HPV infection ($P < 0.01$), and the expression of sFRP1 was negatively correlated with HPV infection ($P < 0.05$). **Conclusions:** The combined detection of the expression of sFRP-1 and β -catenin, and HPV infection has important significance in judging the occurrence, development and prognosis of cervical cancer.

[Key words] cervical squamous cell carcinoma; Wnt signaling pathway; secretory crimp; β -catenin; human papilloma virus

宫颈癌是妇女中仅次于乳腺癌的最常见的恶性肿瘤,约占发展中国家女性恶性肿瘤的 15%,每年

约有 50 万新发病例,26 万死亡病例,且发展中国家的发病率明显高于发达国家,近年来发病率逐年上升,“年轻化”趋势日益凸显。宫颈鳞状细胞癌(SCC)是其最常见的组织学类型,约占宫颈癌的 70%^[1-2]。流行病学研究^[3]已证实宫颈癌的发生与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)密切相关,为宫颈癌发生的主要因素,使其成为一种病因明

[收稿日期] 2017-11-06 [修护日期] 2018-04-18

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 妇产科, 2. 病理科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 曹丽雯(1992-),女,硕士研究生。

[通信作者] 何 玉, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授。E-mail: heyu1972@qq.com

确、可以早期预防和治疗的恶性肿瘤。HPV 感染宫颈细胞后,大多可凭借自身免疫清除,仅有少数持续感染致宫颈病变发生发展。在宫颈病变的发展过程中,HPV 感染的宫颈细胞转化为癌变细胞需要叠加因素,即 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活。因此,有研究者^[4]提出宫颈癌的阶梯式的致癌学说。WNT 通路中的分泌型卷曲相关蛋白(sFRP1)是 Wnt 信号通路的负调控因子, β -连环蛋白(β -catenin)作为转导途径的核心元件参与调节该通路, β -catenin 稳定性的调节是 Wnt/ β -catenin 通路的贯穿因素。本研究通过检测 sFRP1 和 β -catenin 在正常宫颈组织、高度上皮内瘤变(HSIL)、低度上皮内瘤变(LSIL)及 SCC 组织中的表达情况,联合检测判断其在宫颈病变的发生进展的价值,进一步研究 HPV 与 Wnt 信号通路及对宫颈癌侵袭及转移的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 整理我院 2015 - 2016 年手术切除的经病理检查确诊的标本,所有病人术前均未实施化疗及其他抗肿瘤治疗,未合并其他恶性肿瘤。其中 LSIL 15 例[包括宫颈上皮内瘤变(CIN I)], HSIL 60 例(包括 CIN II、CIN III 和宫颈原位癌), SCC 60 例(其中 FIGO 分期: I 期 33 例, II 期 27 例;病理分级:高分化 3 例,中分化 43 例,低分化 14 例;年龄 ≥ 55 岁 12 例, < 55 岁 48 例;癌肿浸润深度:深浸润 37 例,浅浸润 23 例;淋巴转移:无淋巴转移 55 例,淋巴转移 5 例)。随机选取同时间段因子宫肌层行全子宫切除术的 30 例正常子宫颈组织蜡块作为对照。

1.2 主要试剂与仪器 兔抗人 sFRP1、 β -catenin 抗体均购自南京赛宝莱生物技术有限公司,免疫组织化学(免疫组化)SP 法试剂盒和二氨基联苯胺(DAB)显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。Olympus BX-41 型显微镜购于日本 Olympus 公司,Leica-RM2235 型切片机购自德国。

1.3 实验方法 所有标本先行 HE 染色,病理组织形态清晰完整,均由 2 名病理科医生对其组织分化类型进行证实。免疫组化 SP 法,操作步骤依照说明书进行。免疫组化法:将病理标本用 4% 多聚甲醛固定后进行石蜡包埋,添加二甲苯进行脱蜡,置蔗糖溶液中过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后加入过氧化氢甲醇溶液,30 min 后加入 PBS 溶液进行清洗,载玻片上分别滴加 sFRP1、 β -catenin 兔抗人单克隆抗体 100 μ L,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,室温下放置 30 min,

PBS 清洗后滴加酶标二抗(HRP Polymer)置于 37 $^{\circ}$ C 反应 30 min,PBS 清洗后加入 DAB 显色液反应 10 min,清水冲洗后加入苏木精染色 5 min,清水冲洗干净脱水后滴加树胶进行封片。用已知的 sFRP1 胞膜阴性和 β -catenin 异位表达作为阳性对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。根据上述病理组织寻找病例,获取术前已应用杂交捕获(HC₂)技术行宫颈黏液脱落细胞 HPV-DNA 检测结果记录。

1.4 结果判定 显微镜下盲选 5 个视野($\times 400$),每个视野计细胞 100 个。采用双评分法:阳性细胞所占的百分比 $< 2\%$ 判为 0 分,2% ~ 20% 判 1 分, $> 20\%$ ~ 50% 判 2 分, $> 50\%$ 判 3 分。阳性细胞染色据着色深浅,0 分无着色,1 分浅着色,2 分深着色。以上两项相加得出最终结果:0 ~ 1 分为阴性(-),2 分为弱阳性(1+),3 ~ 4 分为阳性(2+),5 分为强阳性(3+)。其中 0 ~ 2 分为阴性,3 ~ 5 分为阳性。 β -catenin 膜着色 $\leq 90\%$ 为表达降低, $> 10\%$ 细胞质和/或细胞核出现表达为异位表达,上述皆为阳性表达。所有切片均由 2 位病理医生依判读标准双盲读片。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法及相关分析。

2 结果

2.1 不同临床特征的 SCC 组织中 sFRP1 蛋白、 β -catenin 蛋白表达及 HPV 感染状况 在 SCC 组织中,不同年龄组的 sFRP1、 β -catenin 蛋白异常表达及 HPV 感染差异均无统计学意义($P > 0.05$),不同病理分化程度和不同浸润程度的 sFRP1 蛋白差异有统计学意义($P < 0.05$),不同 FIGO 分期和浸润程度的 β -catenin 蛋白差异有统计学意义($P < 0.05$),是否有淋巴结转移的 HPV 感染差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 HPV 感染及 sFRP1 蛋白、 β -catenin 蛋白表达在不同宫颈组织中的比较 在正常宫颈组织中,sFRP1 表达于细胞膜基层及大部分棘层, β -catenin 蛋白在细胞膜连续表达,分布于基层和棘层。在正常组织至 SCC 发展过程中,sFRP1 的表达逐渐下降($P < 0.01$); β -catenin 蛋白细胞膜表达呈不同程度缺失,但却异常表达于细胞质及细胞核中,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。除了 LSIL 与 HSIL 组织之间,sFRP1、 β -catenin 蛋白在其余组织的表达进行组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HPV 感染在不同宫颈组织中的表达,差异有

统计学意义 ($P < 0.01$); 除与正常宫颈组织比较, HPV 感染情况在其余宫颈组织组间进行比较, 差异

均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2、图 1~2)。

表 1 不同临床特征的 SCC 组织中 sFRP1 蛋白、 β -catenin 蛋白表达和 HPV 感染状况 [n ; 百分率 (%)]

特征	n	sFRP1 蛋白			β -catenin 蛋白			HPV 感染		
		+	χ^2	P	+	χ^2	P	+	χ^2	P
年龄/岁										
<55	48	22(45.83)	0.07	>0.05	38(79.17)	0.10	>0.05	41(85.42)	2.25	>0.05
≥ 55	12	6(50.00)			10(83.33)			8(66.67)		
FIGO 分期										
I	33	18(54.55)	1.83	>0.05	23(69.70)	4.87	<0.05	27(81.82)	0.00	>0.05
II	27	10(37.04)			25(92.59)			22(81.48)		
病理分化										
高分化	3	3(100.00)	7.83	<0.05	1(33.33)	5.55	>0.05	3(100.00)	0.77	>0.05
中分化	43	24(55.81)			34(79.07)			35(81.40)		
低分化	14	2(14.30)			13(92.86)			11(78.57)		
浸润深度										
浅层浸润	23	15(65.22)	5.52	<0.05	14(60.87)	8.53	<0.05	19(82.61)	0.51	>0.05
深层浸润	37	13(35.13)			34(91.89)			30(81.08)		
淋巴结转移										
有	5	1(20.00)	1.56	>0.05	5(100.00)	1.36	>0.05	2(40.00)	6.33	<0.05
无	55	27(49.09)			43(78.19)			47(85.45)		

表 2 HPV 感染及 sFRP1 蛋白、 β -catenin 蛋白表达在不同宫颈组织中的比较

分组	n	sFRP1 蛋白	β -catenin 蛋白	HPV 感染
		+(%)	+(%)	+(%)
正常宫颈组织	30	30(100)	2(6.67)	2(6.67)
LSIL	15	12(80.0)*	5(33.3)*	13(86.7)*
HSIL	60	41(68.3)*	28(46.7)*	56(93.3)*
SCC	60	28(46.6)**▲	48(80.0)**▲	49(81.7)*
χ^2	—	27.30	46.06	82.73
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

与正常宫颈组织比较 * $P < 0.05$; 与 LSIL 比较# $P < 0.05$; 与 HSIL 比较▲ $P < 0.05$

2.3 sFRP1 蛋白、 β -catenin 蛋白的表达与 HPV 感染相关性分析 在 SCC 组织中, β -catenin 蛋白和 sFRP1 蛋白表达呈负相关 ($r = -0.368, P < 0.05$); β -catenin 蛋白与 HPV 感染呈正相关 ($r = 0.625, P < 0.01$); sFRP1 蛋白表达与 HPV 感染呈负相关 ($r = -0.334, P < 0.05$)。

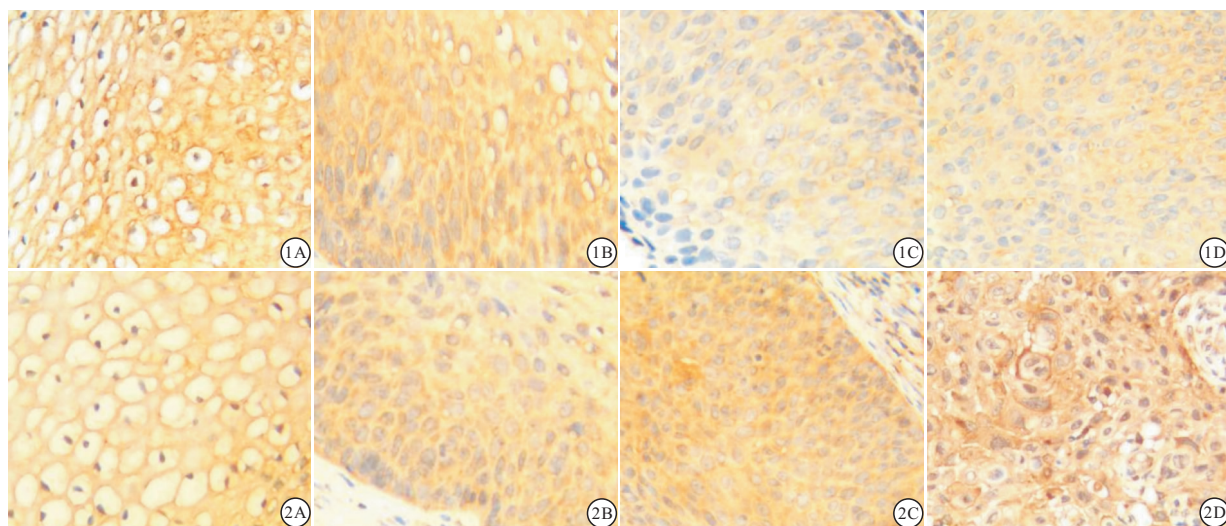
3 讨论

子宫颈恶性肿瘤的发生是一个连续漫长的过程, 其发病率是生殖系统肿瘤的第二位, 流行病学研究已证实宫颈癌的发生与 HPV 密切相关, HPV 为宫颈癌的发生的第一要素^[3], 但不是充分要素, HPV

早期基因区的 E6、E7 是主要的致癌因素, 可以灭活 p53 和 pRb 基因和修改多个生物信号通路如 Wnt / β -catenin。研究宫颈癌的发生发展转移的分子层面的机制, 对实行个体化诊疗和靶向阻断具备积极影响。

近年来, Wnt 信号通路在各种类型的恶性肿瘤发展过程中的作用备受关注, 其被认为是一种潜在的生物标记或治疗靶点, 可作为评估风险的指标, 并预测病人的预后^[5]。本次研究的经典的 Wnt/ β -catenin 通路是宫颈癌发生发展过程中的关键信号通路之一。在宫颈癌形成过程中, 其上游信号激活致 β -catenin 异位表达是癌变的关键, 其中两种因子用于本次研究。

sFRPs 基因是 Wnt 信号通路的“门户”基因, 当 APC 基因或 FZ 受体的下游 β -catenin 突变激活存在时, sFRPs 能抑制整个经典型 Wnt 信号转导通路。除了 sFRP3 以外, 其余四种 sFRP 基因的第一个外显子周围均存在高密度的 CPG 岛。当 sFRP 基因 CPG 岛甲基化致使基因沉默或表达缺失时, 下游的 β -catenin 在细胞内积累增加, 使 Wnt 通路异常活化, 激活下游靶基因如癌基因 c-myc 和 cyclinD1 等, 从而促进肿瘤的形成。当 sFRPs 去甲基化后, 其 mRNA 在肿瘤细胞中再次活化表达, 恢复功能后可



A: 正常宫颈组织; B: LSIL; C: HSIL; D: SCC

图1 sFRP-1蛋白在不同宫颈组织的表达 图2 β -catenin蛋白在不同宫颈组织中的表达

削弱 Wnt 信号,减少 Wnt 通路下游的突变,同时诱发细胞凋亡,最终抑制肿瘤的形成与进展^[6]。其中 sFRP1 由定位于 8p11.2 的 sFRP1 基因编码,该位点在多种肿瘤中存在缺失现象,sFRP1 基因被定为新的抑癌基因,其异常表达会干扰 Wnt-frizzled 信号转导通路。已经有在不同宫颈癌细胞株中 sFRP1 甲基化状态的研究,VAN DER MEIDE 等^[7]研究 SCC 和 HSIL 提出启动子甲基化与对照细胞具有统计学意义,启动子甲基化参与了宫颈癌的发生,表明它可以用于宫颈癌分子筛选,sFRP1 在宫颈癌表达缺失,导致 Wnt 信号通路的活化和细胞增殖,在 sFRPs 低表达的间皮瘤细胞株中转染 sFRPs 基因,肿瘤细胞的生长受抑制,并诱导了细胞凋亡。腊蕾等^[8]的研究指出 sFRP1 可能是抑癌基因 p53 的靶基因,因为 p53 能明显诱导肿瘤细胞中 sFRP1 mRNA 的再表达,说明 p53 蛋白表达降低时,可能会致 sFRP1 膜表达缺失。本研究表明,sFRP1 膜表达缺失率可能与宫颈病变的发生发展有关,宫颈癌组织中 sFRP1 膜表达的缺失率与肿瘤的病理分化程度以及浸润深度有关,可作为宫颈癌严重程度的预测指标及治疗靶点。

β -catenin 是经典的 WNT 信号通路的枢纽核心,其基因定位于染色体 3p21 ~ p22 上,介导正常细胞间连接,也参与 Wnt 信号转导功能。在正常的成熟细胞中,大多 β -catenin 在细胞膜处作为一种细胞骨架蛋白;细胞质中少量游离的 β -catenin 被糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、结肠腺瘤性息肉病蛋白和轴蛋白组成的磷酸复合物所磷酸化、泛素化而降解。当胞外的 WNT 配体与细胞膜上的特异性卷曲蛋白

受体 (Frizzled、Fz) 结合后,激活胞内的散乱蛋白 (Dishevelled Dsh),活化的 Dsh 使 GSK3 β 磷酸化而失活,导致复合物 APC-Axin-GSK3 β 介导的 β -catenin 降解过程受到抑制,促进 β -catenin 发生核转移,与核内转录因子 TCF/LEF 结合,激活下游靶基因启动基因转录^[9]。YAMADA 等^[10]研究发现,Wnt/ β -catenin 通路激活可促进宫颈癌 Caski 细胞由 G1 期向 S 期转换,同时可增强宫颈癌干细胞转移及耐药的特性,若阻断该通路将影响肿瘤干细胞的侵袭及耐药能力。LIANG 等^[11]多元分析表明,淋巴结转移和 β -catenin 表达是独立的预后因子, β -catenin 表达可能是宫颈癌的一个不良预后因子,而 WNT 通路里的抑制因子 WIF1 可能是治疗晚期宫颈癌的潜在药物靶标,在 SCC 术后 β -catenin 的下调与肿瘤分化程度、淋巴结转移和整体生存率均有关,说明 β -catenin 在宫颈癌的发生发展与预后中存在密切的关系。有研究^[12]将 HR-HPV 转染到人角质细胞,发现细胞质及细胞核内的 β -catenin 异常升高,细胞永生。但是在没有转染 HR-HPV 的条件下激活 Wnt 信号通路,却不足以诱导人角质细胞发生永生。在宫颈癌中 HR-HPV E6、E7 基因的表达使 E-黏钙蛋白表达降低,发生上皮间质转化,致使宫颈癌的侵袭和转移的发生^[13]。研究^[14]表明,E6 基因沉默可以减少 HPV 阳性细胞中异位的 β -catenin 表达,这表明了 E6 在 Wnt 通路中所扮演的角色。HPV16 E6 蛋白能靶向激活 Wnt/ β -catenin 通路使 p53 蛋白的降解,E6 的表达和 β -catenin 的堆积有关。本研究发现 β -catenin 在 SCC 组织细胞质及细胞核中的表达量明显高于 CIN、正常宫颈组织,且表

达水平的高低与 TNM 分期、浸润深度有关,与上述研究一致。

HPV 已经证实与宫颈癌发展密切相关,且 HPV 感染的表达与淋巴结转移有统计学意义。 β -catenin、sFRP1 和 HPV 在肿瘤的发生发展及侵袭转移中起重要作用,本研究联合检测其两两在宫颈癌中表达的相关性发现,宫颈癌组织中 β -catenin 与 sFRP-1 的表达、sFRP-1 蛋白与 HPV 感染水平具有显著负相关;宫颈癌组织中 β -catenin 蛋白与 HPV 感染水平有显著正相关。提示三者在宫颈病变过程中可能相互作用,WNT 通路的激活可能是建立在 HPV 感染上导致宫颈癌。

WANG 等^[15]研究发现,通过调节 Wnt/ β -catenin 的途径从而调节细胞的敏感性,可以降低肿瘤细胞对顺铂的敏感性,让宫颈癌对化疗产生耐药。LIN 等^[16]研究发现,非经典的 Wnt 信号也被激活并在宫颈癌的发展和入侵中扮演了重要角色,他们在宫颈癌组织中发现了 Wnt5a 的表达,而在正常的宫颈组织没有表达,且其表达水平与淋巴结转移密切相关。此外,Wnt5a 的超表达与整体或无复发的宫颈癌联系在一起。但本研究存在一定的局限性,因为时间关系没有获得其总生存率及复发率,蛋白与其转移及复发关系不完整,未对 Wnt 非经典通路进行研究,因此本文研究结论仍需要多中心、大样本量及随访的数据进一步验证。

综上所述,Wnt 经典信号通路在宫颈病变中异常激活,与宫颈癌细胞的增殖、转移和耐药相关。 β -catenin 蛋白、sFRP1 蛋白及 HPV 感染与宫颈癌的发生发展密切相关,所以联合检测三种因子在宫颈癌组织中的表达情况有助于进一步探讨宫颈癌发生发展趋势,为宫颈病变的靶向阻断及宫颈癌预后判断提供有利的实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] SAHASRABUDDHE VV, PARHAM GP, MWANAHAMUNTU MH, *et al.* Cervical cancer prevention in low-and middle-income countries: feasible, affordable, essential [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(1):11.
- [2] WANG T, WU MH, WU YM, *et al.* A population-based study of invasive cervical cancer patients in Beijing: 1993-2008 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(24):3298.
- [3] LICHTIG H, GILBOA DA, JACKMAN A, *et al.* HPV16 E6 augments Wnt signaling in an E6AP-dependent manner [J].

Virology, 2010, 396(1):47.

- [4] VEECK J, DAHL E. Targeting the Wnt pathway in cancer: the emerging role of Dickkopf-3 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1825(1):18.
- [5] BAHRAMI A, HASANZADEH M, SHAHIDSALES S, *et al.* Clinical significance and prognosis value of Wnt signaling pathway in cervical cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10):3028.
- [6] HE B, LEE AY, DADFARMAY S, *et al.* Secreted frizzled-related protein 4 is silenced by hypermethylation and induces apoptosis in beta-catenin-deficient human mesothelioma cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3):743.
- [7] VAN DER MEIDE WF, SNELLENBERG S, MEIJER CJ, *et al.* Promoter methylation analysis of WNT/ β -catenin signaling pathway regulators to detect adenocarcinoma or its precursor lesion of the cervix [J]. *Gynecol oncol*, 2011, 123(1):116.
- [8] 腊蕾, 饶进军, 吴曙光. 抑癌基因 p53 诱导 Wnt 通路抑制因子 sFRP 的表达 [J]. *第一军医大学学报*, 2004, 24(4):453.
- [9] DAWSON K, AFLAKI M, NATTEL S. Role of the Wnt-frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential [J]. *J Physiol*, 2013, 591(6):1409.
- [10] YAMADA T, AKAMATSU H, HASEGAWA S, *et al.* Melanocyte stem cells express receptors for canonical Wnt—signaling pathway on their surface [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(4):837.
- [11] LIANG J, ZHOU H, PENG Y, *et al.* β -Catenin expression negatively correlates with WIF1 and predicts poor clinical outcomes in patients with cervical cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2016:4923903.
- [12] MICALIZZI DS, FARABAUGH SM, FORD HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):117.
- [13] 刘春兰, 缪维芳. wnt-1, wnt-3a, β -catenin 在宫颈上皮内瘤变和宫颈鳞癌中的表达及与肿瘤发病的相关性研究 [J]. *中国生物学杂志*, 2014, 9(7):625.
- [14] BONILLA-DELGADO J, BULUT G, LIU X, *et al.* 2012. The E6 oncoprotein from HPV16 enhances the canonical Wnt/ β -catenin pathway in skin epidermis *in vivo* [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(2):250.
- [15] WANG T, LIU Z, SHI F, *et al.* Pin1 modulates chemo-resistance by up-regulating FoxM1 and the involvements of Wnt/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413(1/2):179.
- [16] LIN L, LIU Y, ZHAO W, *et al.* 2013. Wnt5A expression is associated with the tumor metastasis and clinical survival in cervical cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9):6072.

(本文编辑 周洋)