

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.013

· 综述 ·

靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗宫颈癌的研究进展

Progress in targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway for the treatment of cervical cancer

于方媛¹综述; 刘丽²审阅(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院 妇科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 宫颈癌是一种发病率和转移率均较高的妇科癌症。尽管手术、放射、化学治疗在宫颈癌治疗中取得了显著的临床效果,但仍存在一定的局限性,因此亟需新的治疗药物。近年研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路在宫颈癌发生发展、转移、耐药等过程中起关键性作用。Wnt/ β -catenin 信号途径参与宫颈癌的发生发展和远处转移及对化疗药物的耐受性;天然化合物如中药白藜芦醇和黄芩素等及合成化合物如伊曲康唑等均可通过此信号通路发挥抗宫颈癌的作用;非编码RNA和一些蛋白分子均可以通过此通路影响宫颈癌的发生发展。研究说明,Wnt/ β -catenin 信号途径是宫颈癌治疗的潜在靶点。本文归纳宫颈癌中 Wnt/ β -catenin 信号途径的作用,以期为宫颈癌的临床研究与新药开发提供参考依据。

[关键词] 宫颈癌; Wnt/ β -catenin 信号通路; 天然化合物; 合成化合物; 非编码RNA

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)09-0931-06

宫颈癌是全球第二大常见女性癌症,发病率居高不下,新发病例从2018年的57万例增加到2022年的约66.1万例^[1-2],85%的病例发生在发展中国家,其发病率是发达国家的近18倍。人类乳头瘤病毒(HPV)感染,特别是HPV16和18型,是其主要的致病因素^[3]。手术和放化疗是其主要的治疗手段,但预后不佳^[4],因此亟需新的治疗药物。研究^[5-8]发现,宫颈癌发生发展与多种信号通路异常相关。其中,Wnt/ β -连环素(β -catenin)信号通路尤为重要。该通路包括细胞外配体Wnt、受体、胞内信号蛋白、转录因子等^[9-10]。在无Wnt时, β -catenin被降解,抑制其核内转录功能。Wnt存在时,Wnt与受体结合形成复合物,抑制糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)活性,使 β -catenin转入细胞核,与转录因子结合,调控下游基因的表达,影响细胞的增殖、迁移和分化^[11]。Wnt信号通路的活性受多种因素影响,其中拮抗剂是关键调节因子。分泌型拮抗剂通过阻断卷曲蛋白(frizzled protein, FZD)、低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)5/6的二聚化或影响T细胞特异性因子(T-cell specific factor, TCF)3的磷酸化抑制Wnt信号通路^[12-15]。细胞表面受体拮抗剂通过水解Wnt棕榈酰化修饰或切割Wnt阻断信号^[16-17]。在癌症中,Wnt/ β -catenin信号通路发生基因突变,导致 β -catenin入核,激活信号通路。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)和艾地骨化醇(eldcalcitol)等物质通过不同机制调控Wnt信号通路,影响 β -catenin的水

平和活性^[18-20]。Wnt/ β -catenin信号通路在宫颈癌研究中备受关注,但缺乏系统性综述。本文总结该通路在宫颈癌中的研究现状及作为治疗靶点的进展,为 新药开发提供理论参考。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路与宫颈癌的关系

1.1 高危型 HPV (high-risk HPV, HR-HPV) E6 和 E7 蛋白通过干扰 Wnt/ β -catenin 信号途径促进宫颈癌的发生发展

HR-HPV 的感染及其编码的 E6 和 E7 癌蛋白在宫颈癌发生发展中起关键作用。E6 和 E7 蛋白通过复杂机制抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导,导致 β -catenin 异常积累和转录活性增强^[21]。

E6 蛋白与 E6 结合蛋白 (E6-associated protein, E6 AP) 稳定 E6 蛋白并增强 TCF 转录活性,不直接影响 β -catenin 表达水平。E6 与蓬乱蛋白 (dishevelled, Dvl) 蛋白的相互作用干扰 β -catenin 降解复合物,促进其积累。E6 介导的 p53 降解削弱其抑癌机制,增加 β -catenin 稳定性。在 E6 表达的癌细胞中,E6 上调叉头框蛋白 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1) 转录,促进 β -catenin 核转移^[22]。此外,E6 与结肠腺瘤性息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 蛋白相互作用及 APC 启动子高甲基化导致 APC 失活,进一步促进 β -catenin 积累,激活 Wnt/ β -catenin 途径,上调

[基金项目] 教育部“春晖计划”合作科研项目 (No.HLJ2019032)

[作者简介] 于方媛 (1999—),女,硕士生,主要从事输卵管炎性不孕及宫颈疾病的预防与治疗的研究。E-mail: yufangyuan2022@163.com

[通信作者] 刘丽, E-mail: liuliyouxiang2008@163.com

MMP-7和血管内皮生长因子(VEGF)等靶基因表达,促进肿瘤发生发展和侵袭^[23]。

E7癌蛋白通过与酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)、 β -转导素重复序列包含蛋白(beta-transducin repeats-containing proteins, β -Trep)和GSK-3 β 相互作用,导致CK1降解,抑制 β -catenin(Ser45)磷酸化,促进其在细胞质中的积累^[24]。同时,E7蛋白与蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)结合阻止其激活,避免GSK-3 β 活化,从而稳定 β -catenin^[22]。此外,HPV E6和E7蛋白还能破坏蛋白并诱导富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(leucine-rich repeat sequence of G protein-coupled receptor 5, LGR5)表达,进一步激活Wnt信号途径,促进Wnt信号通路下游靶基因过表达。

综上,HR-HPV的E6和E7蛋白通过多种机制干扰Wnt/ β -catenin信号途径的正常调控,导致 β -catenin异常积累和转录活性增强,促进宫颈癌的发生发展。

1.2 Wnt/ β -catenin信号通路在宫颈癌远处转移中的作用

发生远处转移的宫颈癌患者预后较差,生存时间较短,是治疗中的重大挑战。上皮间充质转化(EMT)在肿瘤侵袭和迁移中起关键作用。作为黏附连接蛋白的 β -catenin,是EMT的标志物,维持细胞间黏附和细胞功能形态。多种癌基因通过Wnt/ β -catenin信号通路促进EMT进程和瘤细胞干性^[25]。研究^[26]发现,随着宫颈癌的进展, β -catenin与E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少,而N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)和纤连蛋白(fibronectin)表达增加,表明 β -catenin与E-cadherin表达降低促进了宫颈癌细胞的转移;S100A9能够促进细胞增殖和迁移。敲低 β -catenin时,S100A9的促癌作用被抑制,说明S100A9通过Wnt/ β -catenin信号通路发挥作用。

1.3 克服宫颈癌耐药性的关键:通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路增强放化疗效果

放化疗是中晚期宫颈癌患者的主要治疗手段,能够有效地控制宫颈癌的发展,但当癌细胞逐渐适应各种放化疗药物的环境后,则会对放化疗出现耐药性,这不利于晚期患者的治疗,甚至加速病情的进展,因此打破癌细胞的耐药屏障成为当前科研工作的重中之重。XAV 939是Wnt信号通路的小分子抑制剂,具有较强的特异性,ZHANG等^[27]研究发现,XAV 939与重离子(¹²C⁶⁺)联合使用,能够增加癌细胞对放射的敏感性,并发现Wnt 3a、Wnt 5a、 β -catenin、细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)和c-Myc表达水平的降低,这与XAV 939阻断Wnt/ β -catenin信号通路激活有关。紫杉醇作为众所周知的癌症化疗

药,LI等^[28]发现,紫杉醇与替加环素联合增强对宫颈癌细胞的抑制作用,其机制是替加环素以剂量依赖性促进Axin1的表达,降低 β -catenin蛋白在细胞质与细胞核中的表达水平,并且抑制TCF/LEF1的转录,从而发挥抗癌作用。

2 Wnt/ β -catenin信号通路与宫颈癌的治疗

在抗宫颈癌的研究中,天然化合物、合成化合物、非编码RNA以及其他分子蛋白作为不同类型的调控因子,分别展现出抑制Wnt/ β -catenin信号通路的潜力。

2.1 天然化合物

中药中的天然化合物因其多靶点、多通路的优势,在肿瘤治疗领域显现出巨大潜力,逐渐成为治疗癌症药物开发的热点^[29]。

白藜芦醇(Resveratrol, Res)主要从葡萄叶和葡萄皮中提取,作为植物的抗毒素,具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗衰老和心脏保护等药理活性^[30]。研究^[31]发现,Res可以抑制宫颈癌细胞的增殖,其机制包括:通过上调SiHa和HeLa细胞中的E-cadherin蛋白表达,促进E-cadherin与 β -catenin结合,减少 β -catenin进入细胞核,从而削弱宫颈癌细胞的迁移和侵袭能力,间接抑制Wnt信号通路;直接抑制 β -catenin和Wnt-3 α 蛋白的表达,并上调Wnt/ β -catenin通路的负性调节蛋白GSK-3 β 的表达;通过增加11号染色体易位酶1蛋白的表达,抑制Wnt/ β -catenin通路下游靶蛋白c-Myc的表达。

黄芩素是一种黄酮类化合物,具有多种生物活性^[32]。研究^[33-34]表明,黄芩素具有显著的抗癌效果,其抗癌机制如下^[35]:显著下调CCND1的表达,抑制细胞增殖;促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1、Bcl-2相关X蛋白、Fas配体和周期素依赖性激酶抑制剂1等凋亡因子的表达;抑制由CCND1上调的肿瘤干细胞相关因子,阻断 β -catenin蛋白向细胞核的移位,阻止其与胚胎干细胞关键因子(nanog homeobox gene, NANOG)启动子区、MMP 2和SRY盒转录因子2的结合,从而使Wnt/ β -catenin信号通路失活。

槲皮素也属于黄酮类化合物,具有多种生物活性,已被用于临床癌症的治疗^[36]。用40 μ mol/L槲皮素作用于HeLa细胞,发现槲皮素显著抑制细胞垂直及水平迁移能力,减少 β -catenin蛋白在细胞核中的水平,进一步抑制TCF/LEF的转录活化,认为槲皮素能够介导Wnt/ β -catenin信号通路发挥抗癌作用,但该研究并未进一步探讨槲皮素对该通路影响的具体机制^[37]。

此外,还有海洋来源的环五肽(galaxamide)^[38-39]、

紫草素^[40]、淫羊藿苷^[41]、橄榄苦苷^[42]、蛇床子素^[43]等天然化合物,这些化合物下调 Wnt/ β -catenin 信号通路中关键蛋白如 β -catenin、Wnt 相关蛋白、c-Myc 等表达,但具体机制尚未被完全揭示,目前已有研究的天然化合物较少,主要涉及到黄酮类、多酚类、环五肽类等化合物,并且中药复方是否能介导 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗宫颈癌作用还需要进一步探索。

2.2 合成化合物

伊曲康唑是一种人工合成的广谱抗真菌药,除了具有抗真菌,还表现出显著的抗癌作用,在多种癌症中,伊曲康唑对癌细胞具有毒性作用^[44]。在一项体外研究^[45]中发现,用 10 $\mu\text{mol/L}$ 的伊曲康唑处理 CaSki 细胞 48 h 后, Wnt4、Wnt10、 β -catenin、c-Myc 蛋白的表达水平显著下调,而 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制因子 Wnt 抑制因子 1 的表达水平明显上调。伊曲康唑不仅能阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,还可以通过调节多个信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖。

丙泊酚不仅用于全身麻醉的诱导与维持,还具备抗癌作用。黄佳等^[46]研究发现,丙泊酚能够下调 Ki67 和增殖细胞核抗原蛋白的表达水平,从而抑制宫颈癌 Hela 细胞增殖并促进其凋亡。此外,丙泊酚还以剂量依赖性方式降低 Wnt1、 β -catenin、c-Myc 蛋白的表达水平。

综上所述,合成化合物除了其原作用外还能够通过抑制 Wnt1、Wnt4、Wnt10、 β -catenin、c-Myc 等蛋白的表达,使 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,从而发挥抑制宫颈癌细胞增殖的作用。

2.3 非编码 RNA

人类基因组不编码蛋白质的 RNA 称为非编码 RNA (ncRNA), 占总 RNA 的绝大部分^[47]。根据其长度与功能,可将 ncRNA 分为多种类型,包括微小非编码 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、环状非编码 RNA (circRNA) 等^[48]。

2.3.1 miRNA

miRNA 是一类长度约为 21~24 个核苷酸的小 RNA 分子,通过与目标 mRNA 结合调控基因表达,从而影响细胞的增殖、分化、凋亡等过程^[49]。

YANG 等^[50]研究发现,miR-367-3p 在宫颈癌组织中表达下降。进一步研究表明,上调 miR-367-3p 后,宫颈癌细胞的增殖与侵袭能力受到抑制,这表明 miR-367-3p 在宫颈癌细胞中具有肿瘤抑制作用。精子相关抗原 5 (sperm-associated antigen 5, SPAG5) 被鉴定为宫颈癌的促癌基因,也是 miR-367-3p 的下游靶基因。miR-367-3p 过表达和 SPAG5 基因沉默均能够下调 β -catenin 蛋白表达,抑制 TCF/LEF 转录活性,说明 miR-367-3p 通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路发

挥作用。

此外,miR-139-5p 是一类高度保守的 miRNA,已证明在多种疾病中发挥作用^[51]。JI 等^[52]发现,miR-139-5p 的表达水平与宫颈癌的进展相关,其抗癌机制包括:过表达 miR-139-5p 后,发现宫颈癌细胞的增殖与迁移能力受到抑制,伴随着 c-Myc、CCND1、MMP-9 的 mRNA 与蛋白质的减少,表明 miR-139-5p 以 β -catenin 非依赖性方式抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活;靶向 TCF4,TCF4 能够逆转 miR-139-5p 对宫颈癌细胞的抑制,进一步证明了 miR-139-5p 通过靶向 TCF4 发挥抗癌作用。

2.3.2 lncRNA

lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子,能参与基因调控、染色质修饰、细胞分化、癌症等多种生物过程^[53]。

结直肠癌肿瘤差异表达基因 (colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE) 作为一种 lncRNA 最初在结直肠癌中发现^[54]。REN 等^[55]研究发现,CRNDE 在宫颈癌组织与细胞中表达增加。其抗癌机制包括:靶向 miR-4262/锌指 E-box 结合同源盒 1 轴调节宫颈癌细胞增殖与凋亡;抑制癌基因表达:当 CRNDE 在宫颈癌细胞中被敲低时, β -catenin、c-Myc、CCND1 蛋白表达被抑制,并增强 GSK-3 β 的表达,从而抑制癌细胞的生长。

2.3.3 circRNA

circRNA 通过共价键形成环状结构,缺少 5'端和 3'端,这种结构赋予其独特的稳定性与功能^[56]。

WANG 等^[57]研究发现,circRNF121 在宫颈癌组织中高表达,靶向 miR-153-3p,验证了 circRNF121 作为 miR-153-3p 的海绵。敲低 circRNF121 后,宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力显著减弱,同时下调了激活转录因子 2、 β -catenin、c-Myc 和 CCND1 的表达水平,表明 circRNF121 通过海绵 miR-153-3p 影响 ATF2 表达并抑制 Wnt/ β -catenin 通路,从而发挥抗癌作用。

circLARP4 在多种癌症中表现出抑癌作用,是潜在的生物标志物^[58]。研究^[59]发现,circLARP4 同样能够抑制宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转化。其抗癌机制可能是 circLARP4 过表达组的 β -catenin、c-Myc 和 CCND1 表达均受到抑制,阻断了 Wnt/ β -catenin 通路的活化。

综上所述,非编码 RNA 在基因表达调控和细胞功能中发挥关键作用,通过下调 β -catenin、c-Myc、CCND1 等蛋白或 mRNA 表达、抑制 TCF/LEF 转录活性、上调通路负调控因子等不同机制调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,影响宫颈癌细胞增殖、迁移与侵袭,揭示了非编码 RNA

在宫颈癌发生发展中的重要性。

2.4 其他蛋白分子

除了上述三类调控因子,一些特定的蛋白分子也在调控 Wnt/ β -catenin 信号通路中发挥重要作用。LI 等^[60]研究发现,应激诱导磷蛋白 1(stress induced hosphoprotein 1, STIP1)在宫颈癌组织中的高表达与患者生存率呈现相关性。其发挥抗癌作用机制可能涉及糖酵解与下调癌基因表达。沉默 STIP1 基因后,观察到 SiHa 和 C-33A 细胞的糖酵解过程受到抑制,并下调 p-GSK-3 β 、 β -catenin、CCND1 以及 c-Myc 的蛋白表达水平,而 GSK-3 β 的表达则未发生变化,这一结果提示,STIP1 基因的沉默可能通过 Wnt/ β -catenin 信号途径的失活诱导细胞死亡。此外,永离有丝分裂基因 A 相关激酶 2(never in mitosis gene A-related kinase 2, NEK2)^[61]、钠氢交换调节因子 1(Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor1, NHERF1)^[62]和性别决定区 Y 框蛋白 9(sex-determining region Y-box 9, SOX9)^[63]也被证实能介导 Wnt/ β -catenin 信号途径,成为治疗宫颈癌的潜在靶点。

3 结 语

宫颈癌作为全球女性第四大恶性肿瘤,其发病机制和治疗策略是当前医学研究的焦点。Wnt/ β -catenin 信号通路参与多种生物学过程,其异常激活与多种癌症的发生发展密切相关。本文综述了针对 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗宫颈癌的研究进展,包括通过以下方法抑制该通路以发挥抗癌效应:下调 Wnt1、Wnt-3 α 、Wnt4、Wnt10、 β -catenin、c-Myc、CCND1、MMP-9 等蛋白表达;抑制 TCF/LEF 转录活性;上调破坏复合物 GSK-3 β 的表达水平;募集通路的负调控因子;阻断 β -catenin 从细胞质向细胞核的转移。这些策略诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,从而降低宫颈癌细胞活力,抑制细胞增殖、迁移与侵袭。

尽管针对 Wnt/ β -catenin 信号通路的宫颈癌治疗策略已取得初步成效,但仍有诸多挑战。首先,药物靶点较为局限,信号通路具体作用机制需深入探讨。现有研究多关注 c-Myc、CCND1 等下游靶点,而对 VEGF、Survivin、CD44、LGR5 等潜在靶点的影响尚不明确;破坏复合物的研究主要集中在 GSK-3 β 、Axin 等因子上。其次,分子化合物在干预 Wnt/ β -catenin 信号通路时,是否影响其他信号通路,需进一步探索。第三,研究多停留在动物模型和细胞实验阶段,缺乏临床试验数据。未来应深入解析 Wnt/ β -catenin 信号通路在宫颈癌中的具体作用机制,并开展临床试验,推动其在宫颈癌治疗中的应用研

究进展。

[参 考 文 献]

- [1] LIU F Y, XU J Y, YANG R, *et al.* New light on treatment of cervical cancer: Chinese medicine monomers can be effective for cervical cancer by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114084[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36481407/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114084.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [3] DUST K, CARPENTER M, CHEN J C, *et al.* Human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoproteins alter the abundance of proteins associated with DNA damage response, immune signaling and epidermal differentiation[J/OL]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1764[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9415472/>. DOI: 10.3390/v14081764.
- [4] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, *et al.* NCCN guidelines® insights: cervical cancer, version 1.2024[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(12): 1224-1233. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0062.
- [5] AGHBASH P S, HEMMAT N, BARADARAN B, *et al.* The effect of Wnt/ β -catenin signaling on PD-1/PDL-1 axis in HPV-related cervical cancer[J]. *Oncol Res*, 2022, 30(3): 99-116. DOI: 10.32604/or.2022.026776.
- [6] JIANG L X, XIE T, XIA Y, *et al.* ZIP14 affects the proliferation, apoptosis, and migration of cervical cancer cells by regulating the P38 MAPK pathway[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(8): 779-790. DOI: 10.2174/0115680096250711231024063841.
- [7] HAN E J, CHOI E Y, JEON S J, *et al.* Piperlongumine induces apoptosis and autophagy *via* the PI3K/Akt/mTOR pathway in KB human cervical cancer cells[J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 180: 114051[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37734464/>. DOI: 10.1016/j.fct.2023.114051.
- [8] WANG X Y, MAO H W, GUAN X H, *et al.* TRIM65 promotes cervical cancer through selectively degrading p53-mediated inhibition of autophagy and apoptosis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 853935[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402260/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.853935.
- [9] RIM E Y, CLEVERS H, NUSSE R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 571-598. DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-103615.
- [10] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, *et al.* Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980884/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
- [11] YU F Y, YU C H, LI F F, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456337/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00701-5.
- [12] CHEN L J, WANG K, SHAO Y M, *et al.* Structural insight into the mechanisms of Wnt signaling antagonism by Dkk[J]. *J Biol Chem*,

- 2008, 283(34): 23364-23370. DOI: 10.1074/jbc.M802375200.
- [13] RASLAN A A, OH Y J, JIN Y R, *et al.* R-Spondin2, a positive canonical WNT signaling regulator, controls the expansion and differentiation of distal lung epithelial stem/progenitor cells in mice [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3089[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328508/>. DOI: 10.3390/ijms23063089.
- [14] HWANG S U, YOON J D, KIM M, *et al.* R-spondin 2 and WNT/CTNNB1 signaling pathways are required for porcine follicle development and *in vitro* maturation[J/OL]. *Animals*, 2021, 11(3): 709[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807916/>. DOI: 10.3390/ani11030709.
- [15] REIS A H, SOKOL S Y. Rspo2 inhibits TCF3 phosphorylation to antagonize Wnt signaling during vertebrate anteroposterior axis specification[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13433[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183732/>. DOI: 10.1038/s41598-021-92824-6.
- [16] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [17] LI M Y, ZHENG J, LUO D, *et al.* Frizzled receptors facilitate Tiki inhibition of Wnt signaling at the cell surface[J/OL]. *EMBO Rep*, 2023, 24(6): e55873[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994853/>. DOI: 10.15252/embr.202255873.
- [18] VALLÉE A, LECARPENTIER Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 745[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706964/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00745.
- [19] PENG Y, XU Y D, ZHANG X J, *et al.* A novel protein AXIN1-295aa encoded by circAXIN1 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote gastric cancer progression[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 158[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863211/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01457-w.
- [20] RONG X, KOU Y Y, ZHANG Y, *et al.* ED-71 prevents glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating osteoblast differentiation *via* Notch and Wnt/ β -catenin pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3929-3946. DOI: 10.2147/DDDT.S377001.
- [21] HU C C, LIU T Y, HAN C Y, *et al.* HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m⁶A-MYC expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 507-521. DOI: 10.7150/ijbs.67770.
- [22] BELLO J O M, NIEVA L O, PAREDES A C, *et al.* Regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins[J]. *Viruses*, 2015, 7(8): 4734-4755. DOI: 10.3390/v7082842.
- [23] AYALA-CALVILLO E, MOJICA-VÁZQUEZ L H, GARCÍA-CARRANCA A, *et al.* Wnt/ β -catenin pathway activation and silencing of the APC gene in HPV-positive human cervical cancer-derived cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 200-208. DOI: 10.3892/mmr.2017.7853.
- [24] LEBEAU A, BRUYERE D, RONCARATI P, *et al.* HPV infection alters vaginal microbiome through down-regulating host mucosal innate peptides used by *Lactobacilli* as amino acid sources[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1076[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228537/>. DOI: 10.1038/s41467-022-28724-8.
- [25] TANG Q, CHEN J H, DI Z Y, *et al.* TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness *via* the Wnt/ β -catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 232[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153498/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01690-z.
- [26] ZHA H, LI X R, SUN H, *et al.* S100A9 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition and activating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1): 35-44. DOI: 10.3892/ijo.2019.4793.
- [27] ZHANG J H, SI J, GAN L, *et al.* Inhibition of Wnt signalling pathway by XAV939 enhances radiosensitivity in human cervical cancer HeLa cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 479-487. DOI: 10.1080/21691401.2020.1716779.
- [28] LI H, JIAO S, LI X, *et al.* Therapeutic effects of antibiotic drug tigeicycline against cervical squamous cell carcinoma by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.140.
- [29] 李生龙, 田大成, 高杰, 等. 中医药干预 PI3K/Akt 信号通路治疗前列腺癌研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024: 1-13. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241892.
- [30] SHAITO A, POSADINO A M, YOUNES N, *et al.* Potential adverse effects of resveratrol: a literature review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2084[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197410/>. DOI: 10.3390/ijms21062084.
- [31] 任吉. 白藜芦醇通过 TET1 介导 Wnt/ β -catenin 通路抑制在宫颈癌细胞中的作用研究[D]. 贵州医科大学, 2023.
- [32] RAHMANI A H, ALMATROUDI A, KHAN A A, *et al.* The multifaceted role of baicalein in cancer management through modulation of cell signalling pathways[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(22): 8023[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36432119/>. DOI: 10.3390/molecules27228023.
- [33] CHANDRASHEKAR N, PANDI A. Baicalein: a review on its anti-cancer effects and mechanisms in lung carcinoma[J/OL]. *J Food Biochem*, 2022, 46(9): e14230[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35543192/>. DOI: 10.1111/jfbc.14230.
- [34] LI S Q, YI Z H, LI M Q, *et al.* Baicalein improves the chemoresistance of ovarian cancer through regulation of cirSLC7A6 [J/OL]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 212[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37940982/>. DOI: 10.1186/s13048-023-01285-0.
- [35] XIA X L, XIA J Y, YANG H, *et al.* Baicalein blocked cervical carcinoma cell proliferation by targeting CCND1 *via* Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2729-2736. DOI: 10.1080/21691401.2019.1636055.
- [36] ZENG Z W, CHEN D, CHEN L, *et al.* A comprehensive overview of Artemisinin and its derivatives as anticancer agents[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2023, 247: 115000[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36538859/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.115000.
- [37] 王香青, 马振军, 包洪云, 等. 槲皮素通过抑制 β -catenin 入核抑制人宫颈癌细胞增殖、迁移的实验研究[J]. *天津中医药*, 2019, 36(2): 195-199. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.02.25.
- [38] XIAO X, LIAO X J, QIU S L, *et al.* Synthesis, cytotoxicity and apoptosis induction in human tumor cells by galaxamide and its analogues[corrected[J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(8): 4521-4538. DOI:

- 10.3390/md12084521.
- [39] YANG G, HE Y B, CHEN Y X, *et al.* Antitumor activity of galaxamide involved in cell apoptosis and stemness by inhibiting Wnt/ β -catenin pathway in cervical cancer[J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(6): 1114-1126. DOI: 10.1002/ddr.22073.
- [40] 刘丛丽, 董金菊, 周双玉. 紫草素对宫颈癌细胞株 Caski 侵袭迁移及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(9): 27-30. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2021.09.08.
- [41] LI C Y, YANG S Q, MA H Q, *et al.* Influence of icariin on inflammation, apoptosis, invasion, and tumor immunity in cervical cancer by reducing the TLR4/MyD88/NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 206[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8045342/>. DOI: 10.1186/s12935-021-01910-2.
- [42] 连婧汝, 杨建梅, 徐玮, 等. 橄榄苦苷调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对裸鼠子宫颈癌移植瘤生长的作用[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(9): 876-880. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2020.09.003.
- [43] YIN S G, LIU H J, WANG J, *et al.* Osthole induces apoptosis and inhibits proliferation, invasion, and migration of human cervical carcinoma HeLa cells[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8885093[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539807/>. DOI: 10.1155/2021/8885093.
- [44] 梁官钊, 刘维达. 伊曲康唑的抗肿瘤作用——重新认识伊曲康唑[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(1): 90-94. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201605062.
- [45] UEDA T, TSUBAMOTO H, INOUE K, *et al.* Itraconazole modulates hedgehog, WNT/ β -catenin, as well as Akt signalling, and inhibits proliferation of cervical cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(7): 3521-3526. DOI: 10.21873/anticancer.11720.
- [46] 黄佳, 潘玫, 汪利群, 等. 丙泊酚抑制 wnt/ β -catenin 通路对宫颈癌 HeLa 细胞生长和运动能力的调节作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(23): 2861-2865, 2871. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.23.010.
- [47] 谢瑛莹, 李东东, 张晓青, 等. 非编码 RNA 调控免疫细胞促进肿瘤免疫逃逸的作用机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2024: 1-14. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20240612.1524.004>.
- [48] YAN H W, BU P C. Non-coding RNA in cancer[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(4): 625-639. DOI: 10.1042/EBC20200032.
- [49] PARAYATH N N, GANDHAM S K, AMIJI M M. Tumor-targeted miRNA nanomedicine for overcoming challenges in immunity and therapeutic resistance[J]. *Nanomedicine*, 2022, 17(19): 1355-1373. DOI: 10.2217/nmm-2022-0130.
- [50] YANG T, TIAN S J, WANG L L, *et al.* MicroRNA-367-3p overexpression represses the proliferation and invasion of cervical cancer cells through downregulation of SPAG5-mediated Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(4): 687-695. DOI: 10.1111/1440-1681.13222.
- [51] 方韶韩, 朱晓雷, 张潇文, 等. miR-139-5p 的研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(1): 149-153. DOI: 10.7507/1007-4848.202101103.
- [52] JI X, GUO H R, YIN S Y, *et al.* miR-139-5p functions as a tumor suppressor in cervical cancer by targeting TCF4 and inhibiting Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7739-7748. DOI: 10.2147/OTT.S215796.
- [53] ZHANG G H, SUN J P, ZHANG X W. A novel cuproptosis-related lncRNA signature to predict prognosis in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11325[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790864/>. DOI: 10.1038/s41598-022-15251-1.
- [54] GRAHAM L D, PEDERSEN S K, BROWN G S, *et al.* Colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE), a novel gene with elevated expression in colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Genes Cancer*. 2011, 2(8):829-840. DOI: 10.1177/1947601911431081.
- [55] REN L, YANG S Q, CAO Q X, *et al.* CRNDE contributes cervical cancer progression by regulating miR-4262/ZEB1 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 355-366. DOI: 10.2147/OTT.S263505.
- [56] LI Q N, REN X X, WANG Y, *et al.* circRNA: a rising star in leukemia[J/OL]. *PeerJ*, 2023, 11: e15577[2024-05-10]. DOI: 10.7717/peerj.15577.
- [57] WANG Q, XU B, LIU H P, *et al.* circRNF121 knockdown suppresses the progression of cervical cancer by regulating miR-153-3p/ATF2 axis and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(3): 755-768. DOI: 10.1002/ddr.21908.
- [58] YANG Z, XU X X, SONG C. Circular RNA La-related protein 4 inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation while promotes apoptosis through sponging microRNA-21-5p[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(2): 111-118. DOI: 10.1089/cbr.2020.3707.
- [59] 张可可, 刘智慧, 曾友玲, 等. circLARP4 对宫颈癌细胞中 PTBP1/Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(24): 1874-1881. DOI: 10.16073/j.cnki.cjpt.2021.24.06.
- [60] LI R, LI P, WANG J, *et al.* STIP1 down-regulation inhibits glycolysis by suppressing PKM2 and LDHA and inactivating the Wnt/ β -catenin pathway in cervical carcinoma cells[J/OL]. *Life Sci*, 2020, 258: 118190[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777299/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118190.
- [61] XU T, ZENG Y L, SHI L L, *et al.* Targeting NEK2 impairs oncogenesis and radioresistance *via* inhibiting the Wnt1/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 183[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907622/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01659-y.
- [62] SONNESSA M, SERGIO S, SAPONARO C, *et al.* The biological relevance of NHERF1 protein in gynecological tumors[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836630[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35223518/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.836630.
- [63] FENG Q, CUI N, LI S, *et al.* Upregulation of SOX9 promotes the self-renewal and tumorigenicity of cervical cancer through activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(10): e23174[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37668416/>. DOI: 10.1096/fj.202201596rrr.

[收稿日期] 2024-06-23

[修回日期] 2024-09-09

[本文编辑] 向正华