·特约专论·

# 微小 RNA 参与 Wnt/β-catenin 信号通路在肾脏纤维化疾病中的研究进展*

田平平[1,2]，石明隽[1,2**]

(1. 贵州医科大学 病理生理学教研室，贵州 贵阳 550025；2. 贵州医科大学 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室，贵州 贵阳 550025)

[摘 要] **目的：** 糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)所致的一种主要微血管并发症，也是引起终末期肾病(ESRD)的主要原因。目前研究发现 miRNA 与 Wnt/β-catenin 信号通路对肾脏纤维化的发生发展有密切联系，miRNA 可以通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路相关分子表达变化而影响肾脏纤维化的发生发展过程。本文就 miRNA 通过调控经典 Wnt/β-catenin 信号通路对肾脏纤维化疾病的影响做一综述，希望为以后研究肾脏纤维化及其防治提供参考。

[关键词] 微小 RNA；Wnt/β-catenin 信号通路；肾小球；肾小管间质纤维化；细胞外基质；糖尿病肾病

[中图分类号] R-331；R586 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2019)01-0001-05

**DOI**：10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.01.001

肾脏纤维化(renal fibrosis)是各种原因引起的慢性肾脏疾病(chronic kidney diseases，CKD)进行性发展的共同病理结果，也是导致终末期肾衰竭(end-stage renal disease，ESRD)的关键原因。这一过程的特征性病理变化为肾小球硬化和肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis，TIF)。肾脏纤维化的发病机制复杂，早期诊断较为困难，目前尚无有效的治疗方法。大量文献报道 Wnt/β-catenin 信号通路在肾脏纤维化疾病的发生发展中发挥着重要的作用[1-3]；近年，有研究证明微小 RNA(microRNA，miRNA) 参与了肾脏纤维化疾病的发生发展[4-6]。本文就 miRNA 调控经典 Wnt/β-catenin 信号通路对肾脏纤维化疾病的影响进行总结，为以后肾脏纤维化及其防治研究提供参考。

## 1 miRNA

1993 年，Lee 等[7]从秀丽隐形杆线虫(caenorhabditiselegans)体内发现的一种对其生长发育至关重要的新基因 *lin*4，其与 *lin*-14 mRNA 的 3′非编码区(3′untranslated regions，3′UTR)有重复的互补序列，也是首次发现的 miRNA。

miRNA 是一类由内源基因编码的长度为 19～25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子，miRNA 来源于细胞内基因组编码的 RNA 前体(pri-miRNA)，pri-miRNA 于细胞质中在 Dicer 酶的作用下形成成熟的 miRNA，主要通过两种方式调控基因的表达：(**1**)成熟的 miRNA 与 Dicer、Argonaute(AGO)等相关蛋白结合后形成一种 RNA 诱导基因沉默复合体(RNA induced silencing complex，RISC)，RIS 能与 mRNA 3′UTR 区的靶序列特异性结合，若两者序列完全互补，则切割靶 mRNA，若两者序列不完全互补，则抑制靶蛋白的翻译；(**2**)miRNA 在哺乳动物中高度保守，调节相当数量的基因并参与一些关键的生命过程，miRNA 的失调可能导致细胞功能受损，并且与多种疾病的发生发展有关。越来越多的证据表明，在真核生物中 miRNA 的调控作用涉及个体发育、细胞分化、增殖、代谢、凋亡和肿瘤等[8-10]。近年来研究也证实 miRNA 在肾脏疾病的发生发展中起着重要作用[5-6]。

## 2 Wnt 信号通路

目前，在哺乳动物体内证实有 20 种 *Wnt* 基因

*[基金项目]国家自然科学基金(81760131)；教育部博导项目(2013521510001)

**通信作者 E-mail：smjtyf@126.com

网络出版时间：2019-01-18 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.r.20190118.1105.001.html

存在,其编码的 Wnt 蛋白是动物进化过程中十分保守的分泌型糖蛋白,调控着 Wnt 信号通路[11]。Wnt 信号通路是生物体发育发展的一个重要信号通路,其内在多级调节已得到大量研究及广泛认可。在正常生理状态下,Wnt 信号通路按程序有序的激活与静止,参与胚胎发育和组织发展过程中细胞增殖、分化以及凋亡的过程[8-9]。Wnt 信号通路分为经典的 Wnt/β-catenin 信号通路(Canonical Wnt/β-catenin pathway)和非经典的平面细胞极性通路(planar cell polarity pathway)、Wnt/$Ca^{2+}$通路等。

**2.1** 经典 Wnt 信号通路

经典 Wnt 信号通路的成员主要包括:细胞外因子(Wnt)、跨膜受体(frizzled,Frz)、Wnt 共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LDL-receptor-related protein,LRP5/6)、散乱蛋白(dishevelled,Dsh 或 Dvl)、轴蛋白(Axin)、肿瘤基因抑制物大肠瘤样息肉蛋白(APC)、酪蛋白激酶 1(CK1)和糖原合酶激酶 3β(GSK3β)、β-连环蛋白(β-catenin)及核内转录因子淋巴样增强因子/T 细胞因子(LEF/TCF)等一系列蛋白;其中 Frz 蛋白是一种 7 次跨膜蛋白,具有高度保守富含半胱氨酸结构域(cystein rich domain,CRD),Frz 在胞外端的 CRD 区能够与 Wnt 配体结合。当缺乏 Wnt 信号因子时,胞质内的 β-catenin 与 CK1、GSK3β、APC 及 Axin 形成降解复合物,而 CK1 和 GSK3β 可以使胞质内的 β-catenin 蛋白磷酸化(常见磷酸化位点 33、37 位丝氨酸以及 41 位色氨酸),磷酸化的 β-catenin 可被 E3 泛素化连接酶复合体上的亚基 Fbox/WD 重复蛋白(β-Trcp)识别而泛素化后被蛋白酶体降解,故 β-catenin 在胞浆中保持较低水平无法进入细胞核,从而限制 Wnt 信号通路下游靶基因的表达;当 Wnt/β-catenin 信号通路被激活时,Wnt 蛋白与 Frz 和 LRP5/6 受体结合,此时 Frz 的胞内端会与作用于 β-catenin 和 GSK3β 上游的 Dvl 结合并使其磷酸化[12];随后 DVL 多聚化并诱导 LRP-Wnt 信号小体的形成,Dvl 反过来募集 Axin 以及 Gsk3β 使 β-catenin 降解复合物解体,此时 β-catenin 不能降解进而在胞浆中积累后入核,与 LEF/TCF 结合激活 Wnt 靶基因转录,包括纤维化相关基因如纤连蛋白(Fibronectin,FN)、基质金属蛋白酶 7(matrix metallo proteinases-7,MMP-7)、Ⅰ型纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、Twist 及 Snail 等,活化 Wnt 信号通路,调控细胞的生长,分化,影响组织细胞的功能。

**2.2** 非经典 Wnt 信号通路

非经典的 Wnt 信号通路是一种不依赖 β-catenin 的传导方式,包括平面细胞极性通路(planar cell polarity pathway),即 Wnt /PCP 通路、Wnt/$Ca^{2+}$通路。在哺乳动物中 Wnt /PCP 通路是一种高度保守的信号通路,主要参与调控细胞的骨架重排与基因的表达;Wnt/$Ca^{2+}$通路主要通过激活磷脂酶 C(PKC)和蛋白激酶 C(PKC)调控细胞内 $Ca^{2+}$进而激活下游靶基因的表达,参与神经退行性变、炎症和癌症等过程[9]。

**2.3** Wnt 信号通路拮抗因子

根据结合部位不同,Wnt 信号通路拮抗因子主要分为两种,一种可以与 Wnt 受体直接结合,如分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein family SFRPs)及 Wnt 抑制分子(Wnt inhibitory factors,WIFs);另一种与 Wnt 共受体 LRP5/6 结合,包括 Dickkopfs(DKKs)家族和 Wise/SOST 家族。

**2.3.1** SFRPs 是一种调控 Wnt 信号通路的分泌性糖蛋白,也是第一个被发现的 Wnt 拮抗剂。SFRPs 由大约 300 个氨基酸组成,结构上缺乏跨膜区,由信号序列、亲水的发夹结合域组成的 C-端以及含有 CRD 结构的 N-端组成。其有 5 个家族成员,包括 SFRP1 ~5,因与 Wnt 信号通路中的特异性受体 Frz 在结构上具有同源的 CRD 区域,因此可与 Frz 竞争性结合 Wnt 配体而抑制经典或非经典 Wnt 信号通路[13]。研究证实,SFRPs 参与调控细胞增殖、分化,在多种肿瘤组织中呈低表达状态[14-15]。所以,SFRPs 被认为是一类肿瘤抑制因子。

**2.3.2** WIFs WIF1 第一次被发现是在人类视网膜细胞中,WIF1 在多种组织细胞中广泛表达,尤其是脑、视网膜、肺脏及软骨等组织中。WIF1 是一种由 379 个氨基酸组成的蛋白质,具有高度保守的 WIF1 结构域、5 个表皮生长因子(epidermal augmentum factor,EGF)重复序列及一个亲水性尾[13]。Hsieh 在非洲爪蟾蜍胚胎中证实,功能与 SFRPs 相似,WIF1 能够通过阻断 Wnt 与其受体结合,进而影响经典或非经典 Wnt 信号通路[16]。研究证实,在软骨发育过程中,WIF1 可以与信号通路中 Wnt 蛋白结合(如 Wnt3a、Wnt4、Wnt5a、Wnt7a、Wnt9a 及 Wnt11)调控 Wnt 活性[17]。但 WIF1 调控 Wnt 信号通路的具体机制仍不十分清楚,但与 SFRPs 一样,WIF1 也参与了肿瘤的发生发展过程[18-20]。

**2.3.3** DKK 在脊椎动物中,DKK 家族由 4 个成员组成,即 DKK1 ~4。它们由 255 ~350 个氨基酸组

成且含有两个保守的 CRD。在 Wnt 蛋白活化的多种信号通路中，DKK 家族特异性的抑制 Wnt/β-catenin 信号通路。研究发现，DKK1、DKK 2 及 DKK 4 可以与 LRP6 结合，调控 Wnt 信号通路，而 DKK3 不与 LRP6 结合，却可以调控 TGF-β 信号通路[21-22]。

**2.3.4**　Wise Wise 也被称为 SOSTDC1、Ectodin 或 USAG-1。在非洲爪蟾中，Wise 是 Wnt 信号的一个环境依赖性调节因子，它可以抑制或激活不同实验中的 Wnt 信号通路[13]。研究发现[23-24]，Wise 和 SOST 可以抑制 BMP 信号通路，但具体病理生理机制仍不清楚。

## 3　肾脏纤维化

肾脏纤维化是多种 CKD 发展的最终结局，是肾小球、肾小管等在持续损伤情况下表现出的形态学结果。由于肾脏结构进行性破坏，导致肾小球硬化、肾小管间质纤维化等，最终引起肾脏功能丧失。

**3.1**　肾小球硬化相关细胞

肾小球固有细胞包括足细胞、系膜细胞、内皮细胞，它们均能产生不同程度的细胞外基质（extracellular matrix，ECM），如Ⅳ型胶原（col-Ⅳ）、纤连蛋白（Fibronectin，FN）、层黏蛋白等。正常情况下，它们行成基底膜构架，对维持正常肾小球结构、固定临近细胞和形成滤过屏障起主要作用。病理情况下，当 ECM 合成增加并不断积聚于系膜区，挤压毛细血管腔，造成肾小球细胞不断凋亡，使肾小球滤过功能逐渐减退。

**3.2**　肾小管间质纤维化相关细胞

肾小管间质纤维化涉及细胞众多，包括肾小管上皮细胞、肌成纤维细胞、成纤维细胞、纤维细胞、肥大细胞及各种炎细胞等。肾小管上皮细胞在急性肾损伤的情况下可改变细胞内信号转导和基因表达，如波形蛋白增多，Ⅰ型、Ⅲ型胶原增多，E-钙黏蛋白（E-cadherin，E-ca）表达减少，引起肾脏纤维化，为间质纤维化提供关键的信号。肌成纤维细胞表达平滑肌肌动蛋白（smooth muscle actin，SMA），此细胞常与基底膜相连，产生大量的 ECM。成纤维细胞是 ECM 的主要来源，在接触损伤的肾小管基底膜后，通过旁分泌信号传导可导致成纤维细胞获得肌成纤维细胞形态，引起Ⅲ型胶原的产生。

## 4　Wnt/β-catenin 信号通路与肾脏纤维化

Wnt 信号通路是一类广泛存在于真核生物中高度保守的信号通路，在生物体的发育发展起着重要作用，参与了细胞的增殖、分化以及凋亡的过程。越来越多的研究发现 Wnt/β-catenin 信号通路与肾脏纤维化疾病的发生发展密切相关[4-6]。

**4.1**　Wnt/β-catenin 信号通路与肾小球硬化

足细胞是一种终末分化细胞，一旦损伤便不可以修复。足细胞内含有大量的血管微丝，构成肌动蛋白的细胞骨架，维持足细胞静态与动态结构；一旦肾小球受到损伤，足细胞会产生各种表型改变以及细胞脱失，进而引起毛细血管壁塌陷、系膜细胞的增生以及 ECM 的沉积，最终引起肾小球硬化。研究表明，Wnt/β-catenin 信号通路活化可以引起足细胞功能紊乱，促进蛋白尿的形成[25-26]。在体内过表达 Wnt1 可以激活肾小球中 β-catenin 的表达、加速蛋白尿的形成；而用 Wnt 信号通路拮抗基因 DKK1 阻断 Wnt 信号可以改善足细胞损伤。另外，在糖尿病肾病和局灶节段性肾小球硬化疾病中，观察到足细胞中 Wnt1 及 β-catenin 表达明显增多。Wang[5] 发现在高糖培养的系膜细胞中，Wnt 信号通路关键分子 β-catenin 表达明显增多，而用黄芪甲苷Ⅳ处理后，β-catenin 表达显著减少。Lin[3] 发现在 CKD 大鼠肾组织中，凋亡相关蛋白 Caspase-3、Bax 蛋白表达明显增多，Bcl-2 表达减少，Wnt 信号通路关键分子 β-catenin 表达增多；而在体外系膜细胞发现 β-catenin si-RNA 可以明显抑制 TNF-α 诱导的细胞凋亡且抑制纤维化相关指标如 FN、TGF-β、collagen Ⅰ、collagen Ⅲ 及 collagen Ⅳ 的表达。细胞在特定的环境下发生的形态、结构以及功能的改变成为表型转化或转分化、去分化。研究证实，在 CKD 中，即便系膜细胞损伤不是始动原因，仍可成为肾小球硬化的中心环节，在损伤因素刺激下，系膜细胞发生表型转变，引起系膜细胞增殖产生大量 ECM，细胞因子合成增加，通过各种途径促进细胞增殖，ECM 积聚，引起肾小球硬化，最终导致肾衰竭。

**4.2**　Wnt/β-catenin 信号通路与肾小管间质纤维化

孔静等[27] 研究发现 Wnt4/β-catenin 信号通路活化可以促进糖尿病肾病大鼠肾小管纤维化的发展。He[28] 也发现 Wnt 拮抗基因 DKK-1 可以减少

UUO 小鼠肾脏中 β-catenin 的积累，抑制 Wnt/β-catenin 信号通路靶基因的表达，从而抑制 col-Ⅰ、FN 的表达，减少肾间质纤维化的发生。研究发现给 CKD 小鼠腹腔注射硫酸吲哚酚后，β-catenin 表达水平明显增多，α-SMA 以及胶原沉积更加明显，而 Wnt/β-catenin 信号通路拮抗因子 SFRP5 因发生 DNA 甲基化而表达显著下降[1]；利用 DNA 甲基转移酶药物 5-Aza-cytidine 或 SFRP5 重组蛋白处理硫酸吲哚酚腹腔注射过的 CKD 小鼠，结果发现 β-catenin 表达水平明显降低，α-SMA 以及胶原沉积显著减少，提示 SFRP5 可以抑制 Wnt/β-catenin 信号通路改善肾小管纤维化的发生。

## 5 miRNA 参与 Wnt/β-catenin 信号通路调控与肾脏纤维化疾病的关系

近年来，miRNA 引起了广泛关注，并被证实 miRNA 通过与 mRNA 3′UTR 结合，导致 mRNA 降解，进而参与多种肾脏纤维化疾病的发生。Wu[29] 发现在高糖培养的肾小球系膜细胞和 STZ 诱导的Ⅰ型糖尿病大鼠肾组织中，miR-27a 通过负性调控 PPAR-γ 的 3′UTR 区域促进 ECM 沉积，而 miR-27a 的反义寡核苷酸可以显著降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织中 miR-27a 的表达，减少 ECM 和蛋白尿的沉积；同时在高糖培养的肾小球系膜细胞中转染 miR-27a 的抑制剂，发现系膜细胞的增值能力明显降低，提示 miR-27a 可以促进系膜细胞的增殖以及 ECM 的沉积。最近也有文献报道在高糖培养的足细胞中形成 miR-27a/PPARγ/β-catenin 通路，引起足细胞损伤，使得 miRNA 成为潜在的治疗 DN 的靶点[32]。上皮细胞间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是上皮细胞经过多种生物化学改变获得间充质细胞表型的过程，也是肾脏纤维化发生的关键因素，目前发现 EMT 过程受 miRNA 调控，如 miRNA-29b[30]，miRNA-27a[31] 等。TGF-β 是目前为止发现的最强的引起纤维化的因子，He[6] 发现在 TGF-β 处理的 HK-2 细胞中，不仅有细胞表型发生 EMT 转变的现象，也发现 miRNA-328 的表达呈下降趋势，为了进一步研究 miRNA-328 对肾脏纤维化的发病机制，He 在 TGF-β 诱导的 HK-2 细胞中再次转染 miRNA-328 mimics，结果发现 TGF-β，α-SMA，Fibr，col-Ⅱ RNA 和蛋白水平表达均有所下降，同时 E-ca 表达水平显著提高，即 miR-328 mimics 明显抑制了 TGF-β 诱导的 EMT 的发生。Wang[5] 发现在高糖培养的足细胞和系膜细胞中，miR-21 表达增加，且有细胞表型的变化，且 miR-21 的过表达增加了 active-β-catenin 的表达水平，作者进一步应用 Wnt 抑制剂 XAV-939 刺激足细胞和系膜细胞，这一现象被逆转。Liu[33] 研究发现，在 HK2 细胞中 miR-21 可以靶向调控 DDAH1 活化 Wnt/β-catenin 信号通路促进间质纤维化与细胞凋亡。Li[34] 研究发现在缺血再灌注损伤的大鼠模型以及缺氧处理的大鼠肾小管上皮细胞中，miR-182 表达明显增多，而且证实 miR-182 可以抑制 TCF7L2 的表达活化 Wnt/β-catenin 信号通路加速缺氧诱导的细胞凋亡。这些发现证实 miRNA 与 Wnt 信号通路之间的相互作用，并提供了一个 miRNA-Wnt 信号通路－细胞生理过程的调控机制，然而关于 miRNA 与 Wnt 信号通路在肾脏纤维化发病机制的研究仍需进一步的阐明。

## 6 问题与展望

目前，肾脏纤维化疾病仍是临床与基础研究的一大难题，Wnt/β-catenin 通路功能异常在人类肾脏纤维化疾病中有显著的表现。目前的研究对于 Wnt 信号通路在肾脏纤维化疾病发生发展中的调控机制尚未彻底阐明，但也正是由于 Wnt/β-catenin 信号通路在肾脏纤维化疾病中的调控机制的复杂性使其为各种纤维化疾病提供许多潜在的治疗靶点。随着近年来对 Wnt/β-catenin 信号通路在肾脏纤维化疾病中的作用及该通路所受到的转录后调控机制的认识逐渐加深，使部分 miRNA 对 Wnt/β-catenin 信号通路的调控方式、调控机制以及对机体的影响得到进一步的了解，也为肾脏纤维化疾病的靶向治疗提供新的思路，进一步深入研究两者的调控机制及生物学功能对未来肾脏纤维化疾病的临床治疗有重要意义。

## 7 参考文献

[1] YU Y L，GUAN X，NIE L，et al. DNAhypermethylation of sFRP5 contributes to indoxyl sulfate-induced renal fibrosis [J]. J Mol Med，2017，95(6)：601－613.

[2] ZHANG F，WAN X，CAO Y Z，et al. Klotho gene-modified BMSCs showed elevated antifibrotic effects by inhibiting the Wnt/β-catenin pathway in kidneys after acute injury [J]. Cell Biol Int，2018，42(12)：1670－1679.

[3] LIN X,ZHA Y,ZENG X Z,etal. Role of the Wnt/β-catenin signaling pathway in inducing apoptosis and renal fibrosis in 5/6-nephrectomized rats[J]. Mol Med Rep, 2017,15(6):3575 – 3582.

[4] ZANCHI C,MACCON D,TRIONFINI P,et al. MicroRNA-184 is a downstream effector of albuminuria driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy[J]. Diabetologia, 2017,60(6):1114 – 1125.

[5] WANG X, GAO Y, TIAN N, et al. Astragaloside Ⅳ improves renal function and fibrosis via inhibition of miR-21-induced podocyte dedifferentiation and mesangial cell activation in diabetic mice[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12(6):2431 – 2442.

[6] HE W, ZHUANG J, ZHAO Z G,et al. miR-328 prevents renal fibrogenesis by directly targeting TGF-β2 [J]. BratislLekListy, 2018,119(7):434 – 440.

[7] ROSALIND C L,RHONDA L,FEINBAUM. The celegansheterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993,75(9): 843 – 854.

[8] KONG L Y, XUE M, ZHANG Q C, et al. In vivo and in vitro effects of microRN-A-27a on proliferation, migration and invasion of breast cancer cells through targetingof SFRP1 gene via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Oncotarget, 2017,8(9):15507 – 15519.

[9] WANG K, XIE D, XIE J, et al. MiR-27a regulates Wnt/beta-catenin signaling through targeting SFRP1 in glioma [J]. Neuroreport, 2015,26(12):695 – 702.

[10] LI L, LUO Z. Dysregulated miR-27a-3p promotes nasopharyngeal carcinoma cell proli-ferationand migration by targeting Mapk10[J]. Oncology Reports, 2017,37(5): 2679 – 2687.

[11] PORT F, BASLER K. Wnt trafficking:New insights into Wnt maturation, secretion and spreading[J]. Traffic, 2010,11(10):1265 – 1271.

[12] RAO T P, KüHL M. An Updated overview on Wnt signaling pathways A prelude for more[J]. Circ Res, 2010, 106(12):1798 – 1806.

[13] CRUCIAT C M, NIEHRSC. Secreted and transmembraneWnt inhibitors and activators[J]. Cold Spring HarbPerspect Biol, 2013 5(3):1 – 26

[14] XIE Q, CHEN L, SHAN X F,etal. Epigenetic silencing of SFRP1 and SFRP5 by hepatitis B virusX protein enhances hepatoma cell tumorigenicity throughWnt signaling pathway[J]. Int J Cancer, 2014,135(3):635 – 646.

[15] STRZELCZYK J K, KRAKOWCZYK Ł, OWCZAREK A J. Methylation status of SFRP1, SFRP2, RASSF1A, RARβ and DAPK1 genes in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Arch Oral Biol, 2018,98(2019): 265 – 272.

[16] HSIEH J C, KODJABACHIAN L, REBBERT M L,et al. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities[J]. Nature, 1999, 398(6726): 431 – 436.

[17] SURMANN-SCHMITT C,WIDMANN N,DIETZ U,et al. Wif-1 is expressed at cartilage-mesenchyme interfaces and impedes Wnt3a-mediated inhibition of chondrogenesis[J]. J Cell Sci, 2009,122(20): 3627 – 3637.

[18] YAN T F,WU M J,XIAO B,et al. Knockdown of HOXC6 inhibits glioma cell proliferation and induces cell cycle arrest by targeting WIF-1 in vitro and vivo[J]. Pathol Res Pract, 2018,214(11):1818 – 1824.

[19] MAO X,TONG J,WANG Y,et al. Triptolide exhibits antitumor effects by reversing hypermethylation of WIF-1 in lung cancer cells. [J]. Mol Med Rep, 2018,18(3): 3041 – 3049.

[20] ZHOU Y,LI Z,DING Y,et al. Promoter methylation of WNT inhibitory factor-1 may be associated with the pathogenesis of multiple human tumors[J]. J Cancer Res Ther, 2018,14(Supplement):S381 – S387.

[21] MAO B, NIEHRS C. Kremen2 modulates Dickkopf2 activity during Wnt/LRP6 signaling[J]. Gene, 2003,302 (1):179 – 183.

[22] MAO B, WU W, LI Y, et al. LDL-receptor-related protein 6 is a receptor for Dickkopfproteins[J]. Nature, 2001,411(6835): 321 – 325.

[23] LAURIKKALA J,KASSAI Y,PAKKASJARVI L,et al. Identification of a secreted BMP antagonist, ectodin, integrating BMP, FGF, and SHH signals from the tooth enamel knot[J]. Dev Biol, 2003,264(1):91 – 105.

[24] WINKLER D G,SUTHERLAND M K,GEOGHEGAN J C,et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist[J]. EMBO J, 2003, 22 (23):6267 – 6276.

[25] DAI C, STOLZ D B, KISS L P,et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria [J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(9):1997 – 2008.

[26] HEIKKILA E,JUHILA J,LASSILA M,et al. beta-Catenin mediates Adriamycin induced albuminuria and podocyte injury in adult mouse kidneys[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010,25(8):2437 – 2446.

[27] 孔静,田平平,李圆圆,等. WNT4 及其抑制因子 SFRP1 在糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达[J]. 基础医学与临床, 2018,38(2):194 – 199.

(下转第 17 页)