

肿瘤综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002782

SFRP1-Wnt 信号通路在骨肉瘤中的研究进展

王胜东, 叶凯山

(兰州大学第二医院骨科, 兰州 730030)

【摘要】Wnt 信号通路通过调节许多组织的发育和体内平衡, 控制胚胎发育和成体稳态, 其信号异常不仅会造成发育缺陷, 而且与多种癌症的发生密切相关。近年来, 研究发现 Wnt 信号通路在骨肉瘤的发生发展及转移中扮演重要角色。分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled-related protein 1, SFRP1) 因部分结构与 Wnt 信号通路的卷曲蛋白受体 (frizzled, FZD) 高度同源而被认为是一类 Wnt 通路调节剂, 调节骨肉瘤中的 Wnt 信号通路。本文就 SFRP1-Wnt 信号轴对骨肉瘤的调节作用进行综述。

【关键词】Wnt/ β -catenin; SFRP1; 骨肉瘤; 骨肿瘤

【中图分类号】R459.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-08-27

Research progress of SFRP1-Wnt signaling pathway in osteosarcoma

Wang Shengdong, Ye Kaishan

(Department of Orthopedics, The Second Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】The Wnt signaling pathway regulates the development and homeostasis of many tissues, and controls embryonic development and adult homeostasis. Abnormal signals in the Wnt signaling pathway not only cause developmental defects, but also are closely related to the occurrence of various cancers. In recent years, Wnt signaling pathway has been found to be associated with the formation, migration and apoptosis of osteosarcoma. Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) is considered to be a type of Wnt pathway modulator because its partial structure is highly homologous to the frizzled (FZD) protein receptor of Wnt signaling pathway, which regulates the Wnt signaling pathway in osteosarcoma. This article reviews the regulation of SFRP1-Wnt signaling pathway in osteosarcoma.

【Key words】Wnt/ β -catenin; SFRP1; osteosarcoma; bone tumor

骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 是儿童期和青春期最常见的原发性恶性骨肿瘤, 主要发生在长骨末端, 除严重疼痛或自发性骨折外, 没有任何临床体征。骨肉瘤不表达特定的致癌标志物, 但表现出大量多样的遗传改变^[1]。在诊断时约有 40% 的患者出现转移, 肺转移是最常见的扩散方式, 约 80% 的患者发生, 多数死亡是由于远处器官的复发或转移所致。骨肉瘤患者通常接受手术治疗及化疗、放疗和免疫治疗等疗法, 而这些疗法的耐药性往往导致骨肉瘤患者预后差, 一旦出现复发或转移, 患者的长期生存率仅为 20%。因此, 鉴定 SFRP1-Wnt 信号轴在骨肉瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移中的具体分子机制具有实际意义^[2]。

在人体中 Wnt 信号转导途径受到良好调节, Wnt 信号转

导途径的突变或失调通常与肿瘤的发生发展及化学抗药性或复发相关^[3]。SFRP1 是一种分泌型糖蛋白, 因其部分结构与 Wnt 信号通路的 FZD 受体高度同源而被认为是一类 Wnt 通路拮抗剂, 由于其作为 Wnt 信号通路拮抗剂的功能, SFRP1 似乎起着抑癌基因的作用。SFRP1 在 Wnt 信号通路中可能有不同的调节作用, 并在不同类型的癌症中引起不同的影响, 研究 SFRP1-Wnt 信号轴在骨肉瘤中的作用机制, 有助于为靶向抑制 Wnt 信号通路阻断骨肉瘤的发生发展提供新的方法^[4]。

1 SFRP1-Wnt 信号通路的组成及机制

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 信号通路是高度保守的蛋白家族, 由 Wnt 基因编码, 细胞外 Wnt 蛋白可以触发各种细胞内信号转导途径^[5]。截至目前, 已描述了 3 种 Wnt 信号转导途径, 包括本综述中重点关注的经典 Wnt 信号转导途径, 即 Wnt/ β -catenin 信号转导途径, 以及未在本文中详细介绍的非经典 Wnt/PCP (平面细胞极性) 和 Wnt/ Ca^{2+} 途径^[6]。胞膜外 Wnt 配体与 FZD 受体及其共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein

作者介绍: 王胜东, Email: wangshd14@lzu.edu.cn,

研究方向: 骨与软组织肿瘤。

通信作者: 叶凯山, Email: yekszju@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81960483); 甘肃省高等学校创新基金资助项目 (编号: 2020B-018); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划资助项目 (编号: 2019-MS02)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1728.018.html>

(2021-04-13)

receptor related protein 5/6, LRP-5/6) 的结合激活了经典的 Wnt 途径, 诱导蓬乱蛋白 (dishevelled, DVL) 在 FZD 受体上的募集及其激活, 使 β -catenin 不能磷酸化及泛素化降解。新合成的 β -catenin 在被转移到细胞核之前不再被降解, 并在细胞质中积累, 当细胞质中未磷酸化的 β -catenin 积累到一定程度时, 该蛋白迁移至细胞核, 并在核内与 T 细胞因子 (T cell factor, TCF)/ 淋巴增强因子 (lymphoid enhancer-binding factor, LEF) 以及共激活因子 (如 Pygopus 和 Bcl-9) 结合, 激活 Wnt 靶基因, 例如 c-myc、cyclin D1 和 MMP-7 等, 引起细胞的异常增殖、凋亡抵抗等作用, 从而促进肿瘤形成。Wnt/ β -catenin 信号通路是一个复杂的蛋白质库, 在癌症的发生发展和迁移中起重要作用。

1.2 SFRP1 基因

在 SFRP 家族的 5 个成员中, SFRP1 已在人类癌症中进行了广泛研究, 该基因位于 8p11.21 染色体区域内, 编码具有 314 个氨基酸 (35.4 kD) 的分泌蛋白^[7]。SFRPs 是可折叠成 2 个独立域的模块蛋白: N 端有 1 个类似卷曲蛋白半胱氨酸丰富的区域 (cysteine-rich domain, CRD), CRD 的特征是在保守位置存在 10 个半胱氨酸残基, 形成与 FZD 受体的胞外 CRD 结构域相同的二硫键, 因此 SFRP1 可以充当 Wnt 信号通路的调节剂; 其 C 末端则形成类似轴突导向因子样的结构域 (netrin-like domain, NTR), 这种结构域在轴突导向蛋白 1 及其补体蛋白中也有发现, 并且类似的 NTR 结构域在其他蛋白质中表现出对基质金属蛋白酶的抑制活性。

SFRP1 结构和功能的研究表明, 蛋白质的 2 个结构域对于最佳 Wnt 抑制都是必需的。CRD 中保守的酪氨酸残基与 NTR 的最后 19 个氨基酸残基一起发挥关键作用, 删除或替换都会干扰 SFRP1 的功能。SFRPs 可能通过以下方式起作用: ①通过 CRD 或 NTR 结构域隔离 Wnt, 从而充当经典的拮抗剂; ②通过与 FZD 受体形成非功能复合物阻止信号激活, 从而抑制 Wnt 信号转导; ③SFRPs 家族成员之间可以相互作用, 形成二聚体或多聚体, 从而失去对 Wnt 信号转导的抑制作用; ④SFRPs 通过同时与 Wnt 配体和 FZD 受体结合促进 Wnt-FZD 相互作用并促进信号激活^[8-9]。SFRP1 在 Wnt 信号通路中可能不仅发挥拮抗作用, 在不同情况下 SFRP1 对 Wnt 信号通路还具有激活作用, 即 SFRP1 对 Wnt 信号通路具有双向调节作用。

1.3 SFRP1 基因甲基化

SFRP1 的表达可以通过启动子 DNA 甲基化进行表观遗传调控, SFRP1 启动子的甲基化已被公认为是该基因在癌症中下调的常见机制^[7]。由于其作为 Wnt 信号通路调节剂的功能, SFRP1 似乎起着抑癌基因的作用, 因为已在多种浸润性癌中观察到 SFRP1 表达丧失或下调。有研究分析 SFRPs 基因启动子甲基化与肿瘤风险之间的关系。结果表明, 与健康对照组相比, 癌症患者的 SFRP1、SFRP2、SFRP4 和 SFRP5 启动子甲基化频率分别高 8.48、8.21、11.41 和 6.34 倍, 表明 SFRPs 启动子甲基化可能与癌症风险有关^[10]。SFRP1 的甲基化导致

表观遗传沉默基本上发生在所有类型的肿瘤中, 并且 SFRP1 启动子甲基化状态已被提议用作癌症检测和观测进展的生物标志物^[8]。目前尚未有 SFRP1 在骨肉瘤中甲基化的报道, 加强这方面研究有助于加深对 SFRP1 在骨肉瘤中作用机制的了解。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路在骨肉瘤中的作用

已发现 Wnt 信号通路的异常活化与多种肿瘤的发生发展有关, 如乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等^[11-13]。过去十年, 大量研究表明 Wnt/ β -catenin 信号转导途径与骨肉瘤的发生和进展有关, 但由于该途径的高度复杂性, 目前明确的机制尚不清楚。Hoang BH^[14] 在一项研究中使用临床组织样本检测了 Wnt 信号通路与骨肉瘤患者临床表现之间的关系。他首先从新鲜冷冻的骨肉瘤标本中分离出 RNA, 然后通过聚合酶链反应检测 Wnt 受体 LRP-5 的表达。研究结果发现 LRP-5 表达与患者较差的生存率之间存在统计学上的显著相关性, 而且原发性肿瘤表达 LRP-5 的患者发生转移的风险更高。基于 LRP-5 与骨肉瘤之间的关联, 继而研究是否可以通过阻断 Wnt/LRP-5 信号传导影响肿瘤进展。研究结果表明, 阻断 Wnt/LRP-5 信号传导可通过逆转上皮到间充质转化来阻止肿瘤侵袭, 从而证实 Wnt 信号通路在骨肉瘤进展中的重要作用。Martins-Neves SR 等^[15] 发现 Wnt/ β -catenin 信号通路在骨肉瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 中被组成性激活。该研究结果表明, 在人骨肉瘤细胞 MG-63 和 HOS 的大部分细胞中发现了核 β -catenin, 此外 β -catenin-TCF/LEF 介导的转录活性在具有较高核 β -catenin 积聚的 2 个细胞系 (MG-63 和 HOS) 中增加, 进一步测定特定 Wnt/ β -catenin 靶基因 AXIN2 的 RNA 表达, 结果显示 MG-63、HOS 的 AXIN2 表达高于亲代细胞。这些结果证明 Wnt/ β -catenin 途径在骨肉瘤 CSC 亚群中被特异性激活, 表明它在干细胞样细胞群的自我更新中发挥重要作用。Zou J 等^[16] 研究发现, 与人正常成骨细胞系 (hFOB1.19) 相比, 人骨肉瘤细胞系 (MG-63、U2-OS、HOS) 的 Wnt1 和 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达上调也证实了 Wnt/ β -catenin 信号通路在骨肉瘤中发挥作用。大量研究结果表明, Wnt/ β -catenin 信号通路在骨肉瘤中异常激活, 与骨肉瘤的发生、转移性播散、复发以及患者预后不良有关。有趣的是, 也有研究强调 Wnt/ β -catenin 途径的失活在骨肉瘤发展中起关键作用, 特别是在骨肉瘤患者中已经描述了涉及 Wnt 信号通路的基因的频繁缺失^[17], 近来很少有研究再支持这一观点。

3 SFRP1-Wnt 信号轴在骨肉瘤中的调节作用

3.1 SFRP1 作为 Wnt 信号通路的拮抗因子在骨肉瘤中的作用

SFRP1 由于在许多人类癌症中减少或丧失表达而被归

类为肿瘤抑制基因,SFRP1 的丢失可能导致细胞增殖、迁移和入侵失调,最终导致癌细胞形成。已有研究表明,SFRP1 表达的丧失与结直肠癌^[18]和前列腺癌的早期发展有关,并与肾细胞癌的疾病复发有关^[19]。Heng LS 等^[20]在对骨肉瘤肺转移的研究中发现,SFRP1 的上调可能表现出抗肿瘤活性,并且对骨肉瘤向肺的转移具有抑制作用。Mu Y 等^[21]研究发现,与正常成骨细胞系(hFOB1.19)相比,人骨肉瘤细胞系(HOS 和 U2-OS)表现出 SFRP1 的 mRNA 和蛋白低表达。分析 SFRP1 的表达与骨肉瘤患者临床病理特征之间的关系,发现 SFRP1 的 mRNA 和蛋白表达与肿瘤分化程度和 Enneking 分期相关,表明 SFRP1 的表达下调能促进人类骨肉瘤细胞的增殖和侵袭能力。同样,Lin ZW 等^[22]在对 SFRP1 在骨肉瘤组织中的表现研究中发现,与相邻的正常组织相比,骨肉瘤组织中 SFRP1 的 mRNA 和蛋白质表达明显减少。

SFRP1 可能通过多种方式抑制 Wnt 信号通路的激活。SFRP1 的 CRD 和 NTR 对于最佳的 Wnt 抑制是必需的,SFRP1 可通过其 CRD 或 NTR 结构域直接与 Wnt 蛋白配体结合,抑制 Wnt 配体与 FZD 受体的相互作用,从而阻断 Wnt 信号通路。另外,SFRP1 可以与 FZD 受体通过其相应的 CRD 基序相互作用结合,形成非功能复合物来阻止 Wnt 配体与 FZD 受体相互作用,进而阻断 Wnt 信号转导^[23]。同时有研究表明,SFRP1 还可以绕过与 Wnt 配体和 FZD 受体的相互作用来调节 Wnt 信号通路,说明 SFRP1 与 β -catenin 的结合可能会抑制 β -catenin 与细胞核中 TCF 的相互作用,从而进一步阻断 Wnt 信号的激活^[24]。表观遗传修饰有助于 SFRP1 沉默,在多种癌症中 SFRP1 通过启动子高甲基化被下调,SFRP1 表达的下降促进了 Wnt 配体与 FZD 受体的结合,激活 Wnt 信号通路。在骨肉瘤中 SFRP1 可作为 Wnt 信号通路的拮抗因子,SFRP1 通过 Wnt 信号轴对骨肉瘤的发生发展及肺转移产生抑制作用。

3.2 SFRP1 作为 Wnt 信号通路的激活因子

尽管已经充分确定了 SFRP1 作为抑癌基因的作用,但一些研究还报道了 SFRP1 在癌症中可能的致癌特性。SFRP1 在基底样型及三阴性乳腺癌中高表达^[25],SFRP1 在转移性肾细胞癌中也过表达^[26],在胃癌细胞中进一步证实了这一点^[27]。在胃癌中高 SFRP1 表达与患者预后差有关,并诱发增殖性和浸润性表型,促进胃癌细胞增殖和转移。

普遍认为,SFRP1 在 Wnt 信号通路中发挥激活因子的作用有以下几种形式:一种观点认为,SFRPs 家族成员之间可以相互作用,形成二聚体或多聚体,从而失去对 Wnt 信号转导途径的抑制作用。另一种观点认为,SFRPs 通过同时与 Wnt 配体和 FZD 受体结合来促进 Wnt-FZD 相互作用并促进信号激活。SFRPs 在胞外的空间扩散能力远超过 Wnt 配体,因此 SFRPs 可以充当细胞外空间中 Wnt 蛋白的载体,从而扩大 Wnt 信号传导的范围,增强 Wnt 信号转导^[28]。另外,还有一种观点认为,SFRPs 对 Wnt 信号通路的作用与胞内 SFRPs 的浓度有关:在低 SFRPs 浓度下增加 β -catenin 蛋白水平,促

进 Wnt 信号转导,而在高浓度下抑制它^[29]。Liang CJ 等^[24]研究发现,SFRPs 通过与核中的 β -catenin 关联来调节 Wnt 信号通路,对 Wnt/ β -catenin 诱导的 CSC 表型产生促进或抑制作用。他们的研究结果确定 SFRPs 是 Wnt 信号引起 CSC 特性的双相调节剂,这种调节超出细胞外控制范围。SFRPs 的 CRD 和 NTR 结构域通过与 β -catenin 的不同区域结合而对 Wnt 信号传导具有相反的调节作用,SFRPs 可以通过超越细胞外途径调节 Wnt 信号通路,特别是 SFRPs 可以调节 β -catenin/TCF 转录活动,而无须与细胞外 Wnt3a 相互作用。因此,他们得出结论:SFRPs 对 Wnt 信号通路的监管是通过 SFRPs 的细胞内调制及其细胞外功能实现的。同时,在一些报道中发现 SFRP1 的过度表达与肿瘤细胞的增殖及其血管生成有关,SFRP1 可能会增强 Wnt 蛋白的扩散和可用性,从而导致 Wnt 信号的正常激活和肿瘤的发生^[30-31]。

综上所述,SFRP1 对 Wnt 信号通路可能具有双向调节作用,SFRP1 不仅可以作为胞外因子调控 Wnt 信号通路,也可以作为胞内因子参与 Wnt 信号通路。目前虽然尚未在骨肉瘤中发现 SFRP1 的表达上调及其对 Wnt 信号通路的双向调控机制,但很多研究结果表明,在肿瘤中 SFRP1 对 Wnt 信号通路具有双向调控作用。加强骨肉瘤在这方面机制的研究,有助于对 SFRP1 及 Wnt 信号通路在骨肉瘤中的作用深入理解,提供抑制 Wnt 信号转导途径的新方法^[32]。

4 总结与展望

由于 Wnt 信号通路的高度复杂性,Wnt 信号通路在骨肉瘤中的确切机制尚无定论,但许多研究证实,Wnt 信号通路在骨肉瘤的发生、发展、转移及复发中起重要作用。SFRP1 由于有类似于 Wnt 受体卷曲蛋白家族的 CRD 结构域,被认为是 Wnt 信号通路的经典拮抗剂,SFRP1 可通过 Wnt 信号通路对骨肉瘤的发生、发展及肺转移产生抑制作用。但近来研究表明,在一些癌症中 SFRP1 对 Wnt 信号通路具有激活作用,报道了 SFRP1 致癌的可能性,即 SFRP1 通过 Wnt 信号通路对肿瘤可进行双向调节作用。目前,尚未在骨肉瘤中发现 SFRP1 对 Wnt 信号轴的双向调节,进一步探索 SFRP1-Wnt 信号轴在骨肉瘤中的调节机制,可为靶向干预 Wnt 信号通路治疗骨肉瘤提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Yu PM, Wang SL, et al. Crosstalk between Hh and Wnt signaling promotes osteosarcoma progression[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(3): 768-773.
- [2] Lin CH, Ji T, Chen C, et al. Wnt signaling in osteosarcoma[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 804: 33-45.
- [3] Lan M, Zhu XP, Cao ZY, et al. Extracellular vesicles-mediated signaling in the osteosarcoma microenvironment: roles and potential thera-

- peutic targets[J]. *J Bone Oncol*, 2018, 12: 101–104.
- [4] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 11–26.
- [5] Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in cancer; update on effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50–60.
- [6] Fang F, VanCleave A, Helmuth R, et al. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in human osteosarcoma cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(95): 36780–36792.
- [7] Baharudin R, Tieng FYF, Lee LH, et al. Epigenetics of SFRP1: the dual roles in human cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): E445.
- [8] Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane Wnt inhibitors and activators[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3): a015081.
- [9] van Andel H, Kocemba KA, Spaargaren M, et al. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options[J]. *Leukemia*, 2019, 33(5): 1063–1075.
- [10] Yu J, Xie Y, Li MY, et al. Association between SFRP promoter hypermethylation and different types of cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3481–3492.
- [11] Sulaiman A, McGarry S, Li L, et al. Dual inhibition of Wnt and Yes-associated protein signaling retards the growth of triple-negative breast cancer in both mesenchymal and epithelial states[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(4): 423–440.
- [12] Zhang KQ, Wang JH, Yang L, et al. Targeting histone methyltransferase G9a inhibits growth and Wnt signaling pathway by epigenetically regulating HP1 α and APC2 gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 153.
- [13] Gao JL, Zhao CY, Liu Q, et al. Cyclin G2 suppresses Wnt/ β -catenin signaling and inhibits gastric cancer cell growth and migration through Dapper1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 317.
- [14] Hoang BH. Wnt, osteosarcoma, and future therapy[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2012, 20(1): 58–59.
- [15] Martins-Neves SR, Corver WE, Paiva-Oliveira DI, et al. Osteosarcoma stem cells have active Wnt/ β -catenin and overexpress SOX2 and KLF4[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(4): 876–886.
- [16] Zou J, Zhang W, Li XL. Effects of SOST gene silencing on proliferation, apoptosis, invasion, and migration of human osteosarcoma cells through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(6): 551–564.
- [17] Du XL, Yang JL, Yang D, et al. The genetic basis for inactivation of Wnt pathway in human osteosarcoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 450.
- [18] Wang ZC, Li RJ, He YS, et al. Effects of secreted frizzled-related protein 1 on proliferation, migration, invasion, and apoptosis of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 48.
- [19] Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, et al. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(5): 447–457.
- [20] Heng LS, Jia Z, Bai J, et al. Molecular characterization of metastatic osteosarcoma: differentially expressed genes, transcription factors and microRNAs[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2829–2836.
- [21] Mu Y, Zhang LN, Chen X, et al. Silencing microRNA-27a inhibits proliferation and invasion of human osteosarcoma cells through the SFRP1-dependent Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20182366.
- [22] Lin ZW, Zhang W, Jiang SD, et al. Inhibition of microRNA-940 suppresses the migration and invasion of human osteosarcoma cells through the secreted frizzled-related protein 1-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2657–2670.
- [23] Bhat RA, Stauffer B, Komm BS, et al. Structure-function analysis of secreted frizzled-related protein-1 for its Wnt antagonist function[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102(6): 1519–1528.
- [24] Liang CJ, Wang ZW, Chang YW, et al. SFRPs are biphasic modulators of Wnt-signaling-elicited cancer stem cell properties beyond extracellular control[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(6): 1511–1525. e5.
- [25] Bernemann C, Hülsewig C, Ruckert C, et al. Influence of secreted frizzled receptor protein 1 (SFRP1) on neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer does not rely on WNT signaling[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 174.
- [26] Saini S, Liu J, Yamamura S, et al. Functional significance of secreted Frizzled-related protein 1 in metastatic renal cell carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6815–6822.
- [27] Peng JX, Liang SY, Li L. sFRP1 exerts effects on gastric cancer cells through GSK3 β /Rac1-mediated restraint of TGF β /Smad3 signaling[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 224–234.
- [28] Mii Y, Taira M. Secreted Frizzled-related proteins enhance the diffusion of Wnt ligands and expand their signalling range[J]. *Development*, 2009, 136(24): 4083–4088.
- [29] Vincent KM, Postovit LM. Matricellular proteins in cancer: a focus on secreted Frizzled-related proteins[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 103–112.
- [30] Qu Y, Ray PS, Li JF, et al. High levels of secreted frizzled-related protein 1 correlate with poor prognosis and promote tumorigenesis in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(17): 3718–3728.
- [31] Lin HM, Yang GY, Ding B, et al. Secreted frizzled-related protein 1 overexpression in gastric cancer: relationship with radiological findings of dual-energy spectral CT and PET-CT[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42020.
- [32] Pridgeon MC, Grohar PJ, Steensma MR, et al. Wnt signaling in ewing sarcoma, osteosarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(4): 239–246.

(责任编辑:唐秋姗)