



电子、语音版

·综述·

## Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导胶质瘤上皮 间质转化的研究进展

祁洲<sup>1</sup>, 田国鹏<sup>1</sup>, 袁国强<sup>1,2</sup>, 潘亚文<sup>1,2</sup>

1. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

2. 甘肃省神经病学重点实验室, 甘肃 兰州 730030

**摘要:** 胶质母细胞瘤是中枢神经系统中一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 其发病机制尚不明确, 且缺乏特异性的诊疗措施, 病死率仍然居高不下。因此, 亟须探索胶质瘤扩散、浸润的机制和开发新型治疗措施。上皮间质转化(EMT)在胶质瘤扩散、浸润的调控中发挥关键作用, 已被证实与胶质瘤侵袭、迁移和治疗抵抗有关, 而 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可介导 EMT 参与人体多种病理生理过程, 此外, 微小 RNA 可以与 EMT 相互作用进而影响细胞的生物学行为。该文通过综述 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对胶质瘤 EMT 的影响及针对该进程不同的干预措施, 为该领域的研究提供参考。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 78-83]

**关键词:** 神经胶质瘤; 上皮间质转化; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 作用机制

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.015

### Research progress on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway-mediated epithelial-mesenchymal transition in glioma

QI Zhou<sup>1</sup>, TIAN Guopeng<sup>1</sup>, YUAN Guoqiang<sup>1,2</sup>, PAN Yawen<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

2. Key Laboratory of Neurology of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: PAN Yawen, Email: panyawen666@sohu.com

**Abstract:** Glioblastoma is a highly aggressive malignant tumor in the central nervous system with an extremely poor prognosis. The pathogenesis of this disease is not fully understood and the mortality remains high due to the lack of specific diagnosis and treatment methods. Therefore, it is urgent to explore the mechanism of glioma spread and infiltration and develop novel treatments. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a key role in regulating the spread and infiltration of glioma, and has been proven to be associated with glioma invasion, migration, and therapeutic resistance. The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway can play a role in a range of pathophysiological processes via EMT. Furthermore, microRNAs can interact with EMT and influence cellular processes. This article reviews the effects of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway on glioma EMT and different interventions for this process, providing theoretical basis and reference for preventing the EMT in glioma. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 78-83]

**Keywords:** gliomas; epithelial-mesenchymal transition; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway; mechanism of action

胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤, 占所有脑肿瘤的 30%, 占恶性脑肿瘤的 80% 以上<sup>[1-2]</sup>, 是原发性脑肿瘤死亡的主要原因。尽管胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 基因可能存在差异, 且可能来源于不

基金项目: 国家自然科学基金(82060455); 兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划(CYXZ2022-14)。

收稿日期: 2023-06-27; 修回日期: 2023-10-13

作者简介: 祁洲(1997—), 男, 甘肃定西人, 硕士研究生, 主要从事外泌体相关研究。Email: qizh20@lzu.edu.cn。

通信作者: 潘亚文(1966—), 男, 甘肃兰州人, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事胶质瘤相关的研究, Email: panyawen666@sohu.com。

同的起源细胞,但均具有一个保守的特征——侵袭性生长。胶质瘤细胞可以重塑细胞外基质,增加细胞增殖和迁移的生长因子和趋化因子,使其有利于肿瘤侵袭<sup>[3-4]</sup>。同时,由于血脑屏障的存在,使GBM靶向治疗极为困难。上述各个阶段相互协同,上游阶段可以影响和启动下游瀑布事件,因此,胶质瘤侵袭性生长是一个复杂、级联、精细组织的过程。如何更好地治疗GBM的复发是临床工作的一项重大挑战。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在胶质瘤侵袭性生长中发挥关键作用,主要指细胞失去极性和细胞间黏附能力,获得更多的间充质表型,从而促进GBM侵袭和迁移的过程<sup>[5]</sup>。研究发现,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在30例间充质表型GBM患者标本中极度活跃<sup>[6]</sup>。在原代GBM细胞中,激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路可增加EMT激活剂的表达,诸如锌指E盒结合蛋白-1(zinc-finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)、twist相关蛋白1(twist-related protein 1, TWIST1)和Snail相关的锌指转录因子(snail-related zinc-finger transcription factor, SLUG1),并增加GBM体外迁移能力<sup>[6-9]</sup>。重要的是,活跃的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与GBM患者生存率降低相关。因此,本文主要对相关因子通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路介导GBM EMT的研究进展进行综述,以期靶向用药,指导临床治疗。

### 1 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路作为胚胎发育和成体组织稳态的调控因素之一,可介导机体多种生物学功能。目前研究证实,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路主要由分泌蛋白Wnt家族、跨膜受体Frizzled家族、低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)、酪氨酸激酶1(casein kinase 1, CK1)、支架蛋白Dvl(它和Frizzled在细胞内的片段结合)、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)、轴抑制蛋白(axis inhibition protein, AXIN)、 $\beta$ -catenin以及转录因子TCF/LEF家族<sup>[10]</sup>等分子组成。该通路的活化由胞质中 $\beta$ -catenin的表达水平决定,其中LRP5/6的磷酸化和活化是开启Wnt/ $\beta$ -catenin信号通向下游传递的关键步骤(见图1)。需要注意的是,虽然Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在多种肿瘤中表现为异常激活,但也存在信号通路中某些分子异常失活的现象,比如APC、Axin均可发挥正向和/或(或)负向调控的双重作用<sup>[11]</sup>。已有研究证实,大约13%的GBM患者中存在APC突变,突变频率约为14.5%<sup>[12]</sup>,APC突变可以显著增加胶质瘤干细胞的增殖潜力<sup>[13]</sup>;同时, $\beta$ -catenin在瘤周组织的表达水平明显升高<sup>[14]</sup>,且Wnt信号的激活不仅显著上调间质蛋白的表达水平<sup>[15-16]</sup>,而

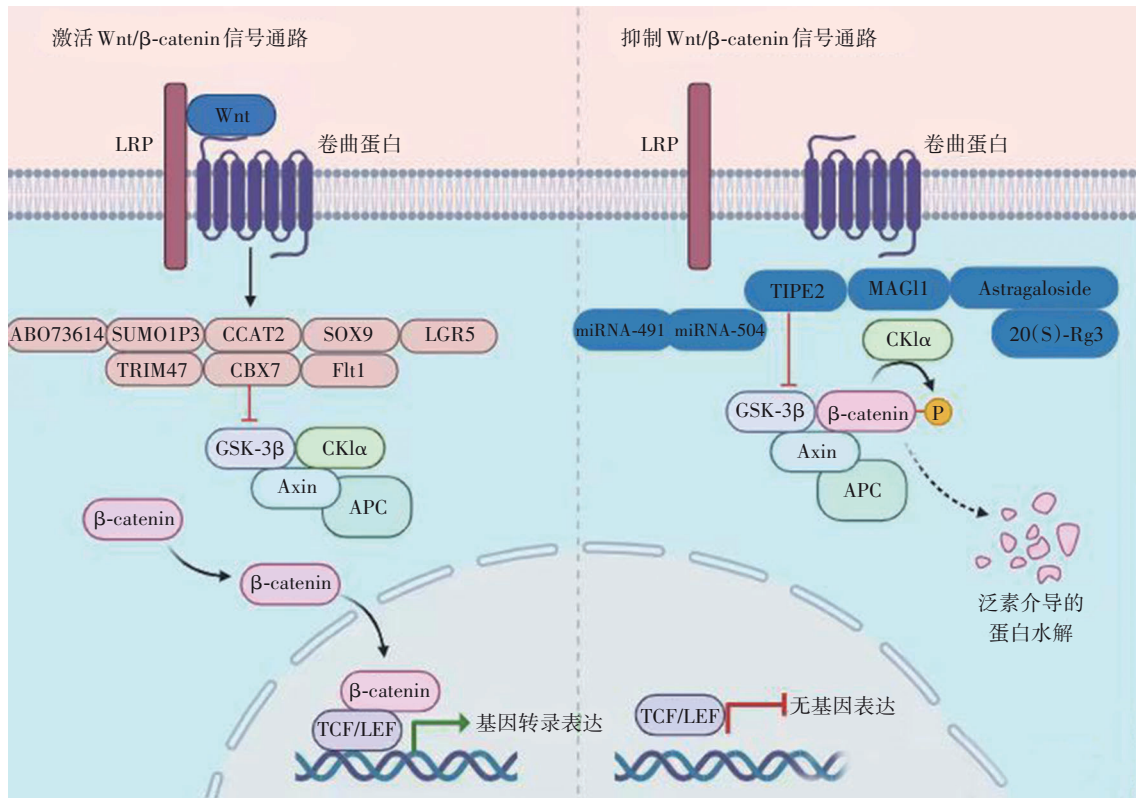
且使GBM细胞钙黏合素转换愈加明显<sup>[17-18]</sup>。说明Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对胶质瘤EMT及恶性生物学进程具有显著促进作用。

### 2 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路关键分子对EMT的影响

在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中, $\beta$ -catenin与钙黏合素结合作为细胞间黏附复合物的一部分调节GBM细胞间黏附。在GBM发病早期,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达增加,通过生长因子信号诱导catenin的酪氨酸磷酸化,促使 $\beta$ -catenin与钙黏合素、 $\alpha$ -catenin与钙黏合素的结合增加或 $\beta$ -catenin自身表达增加;并且表皮细胞生长因子配体/EGFR信号通路通过细胞外调节蛋白激酶1/2和酪氨酸激酶2诱导GBM细胞中丝氨酸641处 $\beta$ -catenin磷酸化,两者最终均促进胶质瘤细胞的迁移和EMT,并与胶质瘤恶性程度有关<sup>[19]</sup>。同理,Frizzled蛋白抑制剂分泌型卷曲相关蛋白2通过减少 $\beta$ -catenin的酪氨酸磷酸化和下调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达来抑制GBM的侵袭、迁移和EMT,进一步凸显Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在胶质瘤EMT调节中的重要作用。后续研究发现GBM侵袭和迁移与Wnt-5a有关。例如,Wnt-5a通过 $\beta$ -catenin信号传导改变MMP-2的合成,从而增强胶质瘤细胞的迁移能力。当Wnt-2、Wnt-5a和Frizzled2的表达水平被抑制时,U251及星形细胞瘤细胞的侵袭性较小。因此, $\beta$ -catenin和Wnt信号通路对MMP2选择性调节,可作为抑制胶质瘤侵袭的下游靶点<sup>[19]</sup>。

### 3 调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路影响胶质瘤EMT的药物及分子

众所周知,胶质瘤细胞信号通路和生长因子的调控较为复杂,目前已经证实多种分子通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对胶质瘤EMT、侵袭与迁移发挥调节作用。诸如近期证实的长链非编码RNA(lncRNA)AB073614在肿瘤中异常增加,并具有成为神经胶质瘤不良预后标志物的潜力。Li等<sup>[20]</sup>证实AB073614通过靶向SOX7激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路来促进神经胶质瘤的发生发展。同时,研究发现lncRNA SUMO1P3在胶质瘤组织中的表达水平高于相应的邻近正常组织,敲除SUMO1P3可抑制U87和U251细胞中EMT进程,并降低 $\beta$ -连环蛋白、C-myc和cyclin D1的表达水平<sup>[21]</sup>。Zeng等<sup>[22]</sup>亦发现敲减lncRNA CCAT2后,胶质瘤细胞的生长、侵袭和迁移受到显著抑制,并诱导胶质瘤细胞早期凋亡。此外,lncRNA CCAT2可调节EMT相关蛋白的表达。分子层面上,TIPE2<sup>[23]</sup>和MAGI1<sup>[24]</sup>可以通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路进而抑制胶质瘤EMT进程,相反,SOX9<sup>[25]</sup>、CBX7<sup>[26]</sup>和TRIM47<sup>[27]</sup>可以通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路进而促进胶质瘤EMT进程。后续对以下分子进行重点阐述。



P 为 Phospholipase, 磷酸化。

图1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作用机制

### 3.1 MicroRNA 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与胶质瘤 EMT 发生

微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 是一类由内源基因编码的长度约为 20~23 个核苷酸的非编码 RNA 链分子, 在调控肿瘤发生的过程中既可作为致癌基因, 也可作为抑癌基因<sup>[28]</sup>。

研究<sup>[29]</sup>发现 miRNA-491 在胶质瘤患者中低表达, 过表达 miRNA-491 可以抑制胶质瘤细胞系 LN229 的增殖、迁移及小鼠异种移植瘤模型中的肿瘤生长。此外, 对作用机制研究发现 Wnt3a 是 miRNA-491 的靶基因, miRNA-491 调节 Wnt3a 抑制胶质瘤 EMT 的发生<sup>[29]</sup>。因此, miRNA-491/Wnt3a/ $\beta$ -catenin 轴为胶质瘤 EMT 的发生机制提供了新的见解。

已有研究表明 miRNA-504 可以抑制 GBM 的增殖, 但其对于 EMT 的调控机制还未阐明。Liu 等<sup>[30]</sup>发现过表达 miRNA-504 可以抑制 GBM 细胞侵袭、迁移、EMT 和干细胞活性等恶性表型。同时, miRNA-504 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及 EMT 的负向调控因子, 当过表达卷曲蛋白 7 (Frizzled 7, FZD7) 时可以逆转 miRNA-504 上调引起的 EMT 抑制。因此, miRNA-504 可作为潜在的预后指标, 并为胶质瘤治疗提供潜在靶点。

### 3.2 富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5

Jordi 等<sup>[31]</sup>指出存在富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5 (leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5, LGR5) 的肠道细胞能够重塑和裂变成为人肠道干细胞的前体细胞, 这一观点揭示出 LGR5+ 干细胞的分化潜力, 使之成为当前研究的重点和热点。Zhang 等<sup>[32]</sup>发现, 敲低 LGR5 或使用 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制剂可在体外抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而阻止胶质瘤的侵袭和迁移并阻断 EMT。同时, 发现 LGR5 的表达水平与胶质瘤患者的病理级别呈正相关, 说明 LGR5 具有成为胶质瘤新型诊断标记物的潜能, 值得研究者深入研究。

### 3.3 Fms 相关酪氨酸激酶 1

研究表明, VEGF 及其受体的表达水平与胶质瘤的恶性程度呈正相关, 在胶质瘤恶性生物学进程中, 其受体 Fms 相关酪氨酸激酶 1 (Fms-related tyrosine kinase 1, Flt1) 的活化可能是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥作用的关键步骤<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>发现敲低 Flt1 可降低 Wnt1 蛋白的表达水平, 进而抑制  $\beta$ -catenin 的表达, 最终证实 Flt1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对胶质瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、血管生成和 EMT 均产生抑制作用。因此, 阻断 Flt1 抑制胶质瘤 EMT, 进而抑制胶质瘤血管生成, 为以 Flt1 为靶点的抗血管生成药物应用于临床治疗提供理论依据及

参考。

### 3.4 20(S)-人参皂苷-Rg3

最初研究发现, 20(S)-人参皂苷-Rg3 (20S-ginsenoside-Rg3, 20(S)-Rg3) 对于细胞损伤具有保护作用<sup>[35]</sup>。因 20(S)-Rg3 在血浆中可维持高药物浓度, 并且人体对其耐受性好, 所以具有抗肿瘤作用<sup>[36]</sup>, 但其机制尚未明确。Chen<sup>[37]</sup>等通过 20(S)-Rg3 靶向抑制  $\beta$ -catenin 和转录因子 TCF/LCF 来抑制 MGMT 基因的表达, 发现 20(S)-Rg3 在抑制胶质瘤 EMT 的同时, 可以增强胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性。此研究首次发现该分子化合物通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制胶质瘤 EMT, 为研发抑制胶质瘤侵袭与迁移的化疗药物提供理论依据。此外,

Astragaloside 可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路抑制胶质瘤 EMT<sup>[38]</sup>。见表 1。

### 3.5 染色质重塑复合体

染色质重塑复合体 SWItch (SWI)/Sucrose non-fermentable (SNF) 作为肿瘤抑制因子, 已证实对 EMT 起抑制作用。染色质亚家族 c 成员 2 (chromatin subfamily c member 2, SMARCC2) 作为其核心亚基, Li 等<sup>[39]</sup>发现其抑制癌基因 C-myc 和  $\beta$ -catenin 的表达, 进而抑制胶质瘤 EMT 的发生发展, 降低胶质瘤细胞侵袭与迁移的能力。该分子在胶质瘤 EMT 方面的作用亦为首次报道, 后续研究需要明确其上下游调控机制, 从而为精确研制靶向药物创造条件。

表 1 参与胶质瘤 EMT 的相关药物和分子及机制

分子及药物	作用机制	在 EMT 中的功能	参考文献
ABO73614	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[20]
SUMO1P3	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[21]
CCAT2	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[22]
TIPE2	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[23]
MAG11	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[24]
SOX9	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[25]
CBX7	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[26]
TRIM47	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[27]
miRNA-491	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[29]
miRNA-504	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[30]
LGR5	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[32]
Fli1	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	促进	[34]
药品			
20(S)-Rg3	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[37]
Astragaloside	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	抑制	[38]

注: CCAT2: 结肠癌相关转录物 2 (colon cancer associated translation 2); TIPE2: 肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样 2 (tumor necrosis factor- $\alpha$  induced protein 8 like 2); SRY 相关的高速泳动族框 (SRY related high mobility group-box-9, SOX9); TRIM47: 三基序蛋白 47 (tripartite-motif protein 47); CBX7: 色素框同源物 7 (chromobox homolog 7); 膜相关鸟苷酸激酶逆转重复序列成员 1 (membrane-associated guanylate kinase with an inverted repeat member 1, MAG11)。

## 4 结语与展望

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路具有多种调节活性, 在肿瘤细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、自噬、氧化应激和代谢等过程中均发挥重要作用。

总的来说, 胶质瘤发病机制极为复杂, 针对胶质瘤诊断率低、病死率高、易复发的特点, 胶质瘤 EMT 作为肿瘤侵袭、迁移的始动环节将是非常关键乃至必须抑制的环节。然而以下几个问题仍需进一步阐明: ①间质细胞诸如成纤维细胞对胶质瘤 EMT 进程的影响, 目前研究仍然较少; ②EMT 的调控网络复杂, 难以确定良好的药物靶点, 亟须建立一个完善、有效的分子标志物组, 以利于临床药物测试, 建议充分结合代谢、蛋白质组学和基因分析方法, 并结合大量临床样本的分析佐证; ③目前实验模型与临床癌症进展之间的研究存在差距, 建议通过高水平

的跨学科讨论和合作来促进基础实验与临床之间的沟通问题, 以确定可靠的生物标志物。虽然 EMT 是公认的恶性程度极高的生物学表型, 但对于其在特定生物标志物方面的内容我们仍然知之甚少。因此, 真正要将 EMT 的研究应用于临床诊疗, 在相关生物标志物方面仍需要更多投入。

### 参 考 文 献

- [1] OSTROM QT, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(suppl\_4): iv1-iv86.
- [2] 连露露, 范小璇, 赵晓平, 等. 复发性脑胶质瘤的临床治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 84-88.
- [3] MENTLEIN R, HATTERMANN K, HELD-FEINDT J. Lost in

- disruption: role of proteases in glioma invasion and progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1825(2): 178-185.
- [4] KWIATKOWSKA A, SYMONS M. Signaling determinants of glioma cell invasion[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1202: 129-149.
- [5] ALIZADEH J, SHOJAEI S, SEPANJNIA A, et al. Simultaneous detection of autophagy and epithelial to mesenchymal transition in the non-small cell lung cancer cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1854: 87-103.
- [6] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196.
- [7] KAHLERT UD, MACIACZYK D, DOOSTKAM S, et al. Activation of canonical WNT/ $\beta$ -catenin signaling enhances *in vitro* motility of glioblastoma cells by activation of ZEB1 and other activators of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 42-53.
- [8] FOLTZ G, YOON JG, LEE H, et al. Epigenetic regulation of wnt pathway antagonists in human glioblastoma multiforme[J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(1): 81-90.
- [9] ATKINSON JM, RANK KB, ZENG Y, et al. Activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway for the treatment of melanoma—application of LY2090314, a novel selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125028.
- [10] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165.
- [11] TAKACS CM, BAIRD JR, HUGHES EG, et al. Dual positive and negative regulation of wingless signaling by adenomatous polyposis coli[J]. *Science*, 2008, 319(5861): 333-336.
- [12] ELSTROM RL, BAUER DE, BUZZAI M, et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3892-3899.
- [13] TANG C, GUO J, CHEN H, et al. Gene mutation profiling of primary glioblastoma through multiple tumor biopsy guided by 1H-magnetic resonance spectroscopy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5327-5335.
- [14] LEE KH, AHN EJ, OH SJ, et al. KITENIN promotes glioma invasiveness and progression, associated with the induction of EMT and stemness markers[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3240-3253.
- [15] BARZEGAR BEHROOZ A, TALAIE Z, JUSHEGHANI F, et al. Wnt and PI3K/Akt/mTOR survival pathways as therapeutic targets in glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1353.
- [16] FAN B, SU BL, SONG GQ, et al. miR-363-3p induces EMT via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in glioma cells by targeting CELF2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10418-10429.
- [17] MIKHEEV AM, MIKHEEVA SA, SEVERES LJ, et al. Targeting TWIST1 through loss of function inhibits tumorigenicity of human glioblastoma[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(7): 1188-1202.
- [18] QI ST, SONG Y, PENG YP, et al. ZEB2 mediates multiple pathways regulating cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis in glioma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38842.
- [19] NAGER M, BHARDWAJ D, CANTÍ C, et al.  $\beta$ -Catenin signalling in glioblastoma multiforme and glioma-initiating cells [J]. *Chemother Res Pract*, 2012, 2012: 192362.
- [20] LI YQ, ZHU G, ZENG W, et al. Long noncoding RNA AB073614 promotes the malignance of glioma by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling through downregulating SOX7[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65577-65587.
- [21] LOU JY, LUO J, YANG SC, et al. Long non-coding RNA SUMO1P3 promotes glioma progression via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9571-9580.
- [22] ZENG J, DU TP, SONG YF, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCAT2 inhibits cellular proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 913-921.
- [23] LIU ZJ, LIU HL, ZHOU HC, et al. TIPE2 inhibits hypoxia-induced Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation and EMT in glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(4): 255-261.
- [24] LU YZ, SUN W, ZHANG L, et al. Silencing of MAGI1 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of glioma cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin and PTEN/AKT signaling pathways[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9639-9650.
- [25] LIU HW, LIU ZX, JIANG B, et al. SOX9 overexpression promotes glioma metastasis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 205-212.
- [26] BAO ZY, XU XP, LIU YL, et al. CBX7 negatively regulates migration and invasion in glioma via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway inactivation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39048-39063.
- [27] CHEN LH, LI MD, LI Q, et al. Knockdown of TRIM47 inhibits glioma cell proliferation, migration and invasion through the inactivation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 53: 101623.
- [28] KOZOMARA A, BIRGAOANU M, GRIFFITHS-JONES S. miRbase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155-D162.
- [29] MENG Y, SHANG FR, ZHU YL. MiR-491 functions as a tumor suppressor through Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling in the development of glioma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10899-10907.
- [30] LIU Q, GUAN YL, LI ZH, et al. miR-504 suppresses mesenchymal phenotype of glioblastoma by directly targeting the FZD7-mediated wnt- $\beta$ -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 358.
- [31] JORDI G, EDOUARD H, SHIRO Y, et al. Tracing the origin of adult intestinal stem cells[J]. *Nature*, 2019, 570(7759): 107-111.
- [32] ZHANG J, CAI HQ, SUN LX, et al. LGR5, a novel functional glioma stem cell marker, promotes EMT by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and predicts poor survival of glioma patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 225.
- [33] ZHANG SD, LEUNG KL, MCCRUDDEN CM, et al. The prognostic significance of combining VEGFA, FLT1 and KDR

- mRNA expressions in brain tumors[J]. *J Cancer*, 2015, 6(9): 812-818.
- [34] WANG Q, XU B, DU JX, et al. MicroRNA-139-5p/Flt1/Wnt/ $\beta$ -catenin regulatory crosstalk modulates the progression of glioma [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2139-2149.
- [35] POON PY, KWOK HH, YUE PYK, et al. Cytoprotective effect of 20S-Rg3 on benzo[a]pyrene-induced DNA damage[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(1): 120-129.
- [36] ZHANG F, LI ML, WU XS, et al. 20(S)-ginsenoside Rg3 promotes senescence and apoptosis in gallbladder cancer cells via the p53 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3969-3987.
- [37] CHEN Z, WEI XY, SHEN L, et al. 20(S)-ginsenoside-Rg3 reverses temozolomide resistance and restrains epithelial-mesenchymal transition progression in glioblastoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 389-400.
- [38] HAN JM, SHEN XH, ZHANG Y, et al. Astragaloside IV suppresses transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial -mesenchymal transition through inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in glioma U251 cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(7): 1345-1352.
- [39] LI CY, FEI CS, LI JJ, et al. SMARCC2 combined with c-Myc inhibits the migration and invasion of glioma cells via modulation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 551.

责任编辑:王荣兵