

· 综述 ·

肝母细胞瘤 Wnt/ β -catenin 信号通路研究进展

全文二维码

俞星雨 顾松 李云洁 乔梦媛 岑宇航

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 上海 200127

通信作者: 顾松, Email: gusong@shsmu.edu.cn

【摘要】 肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤, 近 30 年来 HB 的发病率迅速攀升。目前手术切除和以顺铂为基础的化疗是 HB 的主要治疗手段。研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路在肝细胞发生以及肝脏发育、再生和损伤修复等过程中发挥重要作用。同时, Wnt/ β -catenin 信号通路异常作为 HB 的主要标志, 影响肿瘤的发生发展, 且该通路中的一些分子具有作为靶点的潜力。本文对肝母细胞瘤 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究进展进行整合, 旨在阐明 Wnt/ β -catenin 信号通路的机制及其与 HB 发生发展的关系, 总结 Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 诊断、治疗、预后等方面的作用, 为 HB 的临床治疗提供参考依据。

【关键词】 肝肿瘤/诊断; 肝肿瘤/外科学; Wnt 信号通路/生理学; β 连环素/生理学

基金项目: 1. 2021 年度国家临床重点专科建设项目: 国家儿童医学中心 (基于提高临床服务能力为导向的儿童肿瘤多学科合作诊疗体系建设) (2021); 2. 浦东新区科技发展基金民生科研 (医疗卫生) 项目 (PKJ2017-Y04); 3. 上海交通大学医学院第 15 期大学生创新训练计划项目 (1521Y051, S202210248303)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018

Recent advance of Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatoblastoma

Yu Xingyu, Gu Song, Li Yunjie, Qiao Mengyuan, Cen Yuhang

Department of General Surgery/Oncological Surgery, Affiliated Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Gu Song, Email: gusong@shsmu.edu.cn

【Abstract】 Hepatoblastoma (HB) is the most common liver malignancy in children and its incidence has been rising over the last three decades. Surgery excision and cisplatin-based chemotherapy are currently major treatments for HB. Numerous researches have demonstrated that Wnt signaling pathway plays important roles in hepatocyte generation, liver development, regeneration and injury repair. Meanwhile, abnormal Wnt/ β -catenin signaling pathway, as a major marker of HB, affects the occurrence and development of tumors. And some molecules in the pathway have potential targets. By integrating domestic and foreign researches of HB and Wnt/ β -catenin signaling pathway, this review elucidated the mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway, examined its relationship with the occurrence and development of HB, summarized the roles of Wnt/ β -catenin signaling pathway in the diagnosis, treatment and prognosis of HB and provided novel rationales for clinical treatment of HB.

【Key words】 Liver Neoplasms/DI; Liver Neoplasms/SU; Wnt Signaling Pathway/PH; Beta Catenin/PH

Fund program: 1. National Key Clinical Specialty Project (The construction of multidisciplinary cooperative diagnosis and treatment system for children's cancer guided by improving clinical service capacity) (2021); 2. People's Livelihood Research (Healthcare) Project of Pudong New Area Science & Technology Development Fund (PKJ2017-Y04); 3. XV College Student Innovation Training Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (1521Y051, S202210248303)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是儿童最常见的肝脏恶性肿瘤, 占儿童恶性肿瘤总数的 1%, 常见于 3 岁以下患

儿。作为胚胎源性肿瘤, HB 由胚胎发生过程中出现恶性转化的肝细胞前体细胞产生。Wnt/ β -catenin 信号通路异常是

肝母细胞瘤发生的主要原因,肝母细胞瘤也是人类癌症中 *CTNNB1* (编码 β -catenin 的基因)突变率最高的肿瘤之一^[1]。目前手术切除和以顺铂为基础的化疗是 HB 治疗的主要手段,但仍有 20% 的病例预后不良。因此,寻找合适的靶点对 HB 进行靶向治疗具有重大的研究意义。本文旨在叙述 Wnt/ β -catenin 信号通路在肝母细胞瘤中的研究进展,并探讨 Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 鉴别诊断、治疗和预后中的应用前景。

一、Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 通路主要由四个部分组成,分别是细胞外的 Wnt 配体蛋白、细胞膜上的受体、胞浆内的信号转导部分和核内的转录调控部分,可分为依赖 β -catenin 的经典途径和不依赖 β -catenin 的非经典途径^[2-3]。同时 Wnt 通路还可受其他分子的调控,与其他通路相互作用。在成熟的健康肝脏中,Wnt 途径大多是无活性的,但在细胞更新、再生的过程中以及某些病理状况下可被重新激活^[4]。

经典 Wnt 途径以 β -catenin 为核心分子,在调节细胞增殖、存活和分化中起重要作用。正常 Wnt/ β -catenin 信号在成年肝组织中的失活是通过破坏复合物和拮抗剂的平衡调节来实现的。但在异常情况下, β -catenin 无法被降解,从而在细胞质中积累,并转移到细胞核与转录因子结合,打开下游靶基因的转录,诱导细胞增殖,促进肿瘤的发生^[5]。

经典的 Wnt 通路还可与其他分子和通路相互作用,如脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC3) 可与 Wnt 相互作用,激活经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路^[6]。而神经激肽-1 受体 (NK-1 receptor, NK-1R) 的阻断则会抑制经典 Wnt 途径,HB 细胞生长速度也随之下降,因此 P 物质 (substance P, SP)/NK1R 复合物是包括 HB 在内的多种肿瘤的抗癌靶点^[7]。除此之外,核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 等也被认为与 Wnt/ β -catenin 信号通路存在相互作用^[8]。这些通路和分子都为 HB 的靶向治疗提供了可能性。

非经典 Wnt 途径是 β -catenin 非依赖性的 Wnt 通路,它更多地与分化、细胞极性和迁移相关,因其依赖的核心分子不同而分为许多不同的种类,调控不同的生理过程。其中最典型的是细胞平面极性通路 (Wnt/polarity 通路),它可在胚胎发育阶段调控细胞骨架重排,参与原肠胚的形成^[9]。

以上经典和非经典通路并不是独立工作、互不打扰的,而是相互交叉、相互影响,在胚胎发育、干细胞生长、组织稳态等复杂过程中共同扮演重要角色。

二、Wnt/ β -catenin 信号通路异常促进 HB 发生发展

大量研究已经证实,Wnt/ β -catenin 信号通路异常与 HB 的发生发展具有密切的关系。在正常肝组织中,Wnt/ β -catenin 信号通路一般处于非活性状态,仅在肝脏发育、细胞分化、内环境稳定和损伤修复等过程中发挥至关重要的作用。而基因突变、遗传表观修饰的异常以及部分蛋白、分子的异常表达都会导致 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活,进一

步影响 HB 的发生发展。

(一) Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因的突变

CTNNB1 基因突变是 Wnt/ β -catenin 信号通路异常的常见原因。该基因编码 β -catenin 蛋白,其外显子 3 的框内缺失或错义突变会阻止 β -catenin 的磷酸化,进而阻碍其降解,导致 β -catenin 在细胞质和细胞核中聚积^[10]。细胞核中积累的 β -catenin 与 T 细胞因子/淋巴样增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF) 家族的转录因子结合,招募共激活因子打开下游靶基因的转录,诱导细胞增殖,促进肝母细胞瘤的发生^[5]。根据 Stefania 等^[11] 的研究,*CTNNB1* 在不同 HB 亚型中的突变存在差异。在纯胎儿型 HB 中为 *CTNNB1* 的大缺失,包括第 3 和第 4 外显子的一部分,而在胚胎型 HB 中则局限于第 3 外显子的点突变。整体而言,60%~80% 的 HB 可发生 *CTNNB1* 突变。

(二) 遗传表观修饰异常

遗传表观修饰的异常是导致 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活的重要原因。近年来表观遗传调节 (包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、RNA 甲基化等修饰) 作为癌症治疗的新靶点受到关注。在 HB 中,甲基化修饰的异常已得到广泛研究,而组蛋白乙酰化修饰的相关研究仍较为缺乏。

目前研究发现,HB 中的基因显示出整体低甲基化,伴有特定肿瘤抑制基因 (specific tumor suppressor genes, TSGs) 的高甲基化^[12]。例如 *APC* 基因在 HB 中由于 DNA 的高甲基化失去功能,因此 β -catenin 无法与 APC 蛋白结合而降解,过量的 β -catenin 蛋白在细胞核聚积,进而通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 HB 的发生发展^[13]。Carrillo-Reixach 等^[14] 的研究通过不同程度的 DNA 低甲基化和 CpG 岛高甲基化鉴定出 2 个表观基因组簇 (*Epi-CA*、*Epi-CB*),定义了第一个 HB 分子风险分层 (molecular risk stratification of HB, MRS-HB),改进了目前的临床风险分层方法。

RNA 编辑的失调也是 HB 发生发展的重要原因,例如信使 RNA 中 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m⁶A) 修饰的异常。经 m⁶A-seq 分析可得,与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的基因 *CTNNB1*、*CCND1* 和 *NKDI* 中 m⁶A 甲基化增加。研究认为 HB 中高表达的甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 通过调节 m⁶A 修饰激活 *CTNNB1*,使 Wnt/ β -catenin 信号升高,促进肿瘤发展^[15]。

(三) Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白、分子的异常表达

癌蛋白 Myc 是公认的 Wnt/ β -catenin 信号通路的直接靶标之一,在超过 80% 的 HB 患者中都能检测到强 c-Myc 免疫反应性^[10]。使用 n-Myc 抑制剂可引起 HB 细胞纺锤体紊乱和 (或) 凋亡,这为靶向治疗提供了可能^[16]。

转录因子 YAP 是 Hippo 通路的主要下游效应分子,与 β -catenin 协同诱导 HB 形成^[17]。根据核定位发现 YAP 在大约 80% 的人类 HB 样本中被激活,YAP/TAZ 的活化上调可促进 HB 的形成^[16,18]。而 NFE2L2/NRF2 转录因子的突变或过表达可加速由 Wnt/ β -catenin 和 Hippo 通路突变产生的肝

母细胞瘤的生长,以及肿瘤相关的囊肿和坏死^[19]。这也为 HB 更精细的分类和治疗设计提供了依据。

大脑表达的 X 连锁蛋白 1 (brain-expressed X-linked protein 1, BEX1) 与人类 runt 相关转录因子 3 (human runt-related transcription factor 3, RUNX3) 建立相互作用来阻断其对 β -catenin 转录的抑制,从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,并在 HB 中维持干性^[20]。因此, BEX1 可以成为 HB 有价值的治疗靶点。

三、Wnt/ β -catenin 通路在 HB 临床中的应用

(一) Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 鉴别诊断

目前, HB 主要依靠影像学和病理学检查进行诊断,其中甲胎蛋白是最常使用的指标,也可联合 β -catenin、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor-2, IGF-2) 等生物标志物以及部分 miRNAs 的表达水平帮助明确诊断。

β -catenin 是鉴别肝母细胞瘤亚型的重要依据之一。肝母细胞瘤根据组织病理学特征分为上皮型和混合上皮间质亚型,定义为 C1 和 C2^[21]。在这两种亚型中, β -catenin 突变率相似,但定位有差异,在 C1 型肿瘤中靠近质膜,而在 C2 型中主要位于细胞核^[22]。

Huang 等^[23]对 18 个未处理的 HB 样本和 22 个新辅助化疗后的 HB 样本进行检测,发现 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游靶谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 可作为新型免疫组织化学标记物用于肝脏肿瘤的鉴别诊断,是肝脏肿瘤中 Wnt/ β -catenin 信号通路活化的标志。HB 中常见核 β -catenin 染色和弥漫性 GS 染色,该方法对化疗后残留的肿瘤细胞鉴定效果更好^[23]。

(二) Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 靶向治疗

针对 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂大致可分为生物抑制剂 (单克隆抗体和重组核酸) 和小分子化合物 (常规药物和新型药物) 两类。生物抑制剂包括抗 Wnt 抗体、 β -catenin siRNA 等。使用抗 Wnt 抗体可诱导过表达 Wnt-1 的肿瘤细胞凋亡,抑制小鼠肿瘤生成,具有特异性和选择性^[24]。而 β -catenin siRNA 可以特异性抑制 β -catenin 的表达,降低 β -catenin 的下游信号活性。一些 miRNA 也可通过抑制 β -catenin 表达来灭活 Wnt/ β -catenin 信号通路,延长 G0/G1 期并缩短 S 期,抑制体外肿瘤细胞的增殖^[25]。

乳腺癌雌激素调控基因 1 (growth regulating estrogen receptor binding 1, GREB1) 被发现可以作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的靶基因,对 HB 的发生发展具有重要意义,可能成为治疗 HB 的分子靶点^[26]。GREB1 作为核蛋白,可针对性使用核酸来抑制。GREB1 反义寡核苷酸 (GREB1 antisense oligonucleotides, GREB1 ASOs) 抑制 GREB1 合成,在小鼠模型中可抑制 HB 样肿瘤生成,可以作为 HB 靶向治疗的候选药物。

具有 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制作用的化合物有塞来昔布、伊马替尼和黄酮类药物等。塞来昔布可将 β -catenin 释放到细胞质,并靶向糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3) 磷酸化,同时损害酪氨酸激酶受体的自磷酸化,导致 Wnt/ β -catenin 信号传导受抑制^[27]。伊马替尼是一

种酪氨酸激酶抑制剂,可间接抑制 β -catenin 酪氨酸磷酸化^[24]。而对于黄酮类药物,研究证明天然存在的类黄酮表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 可诱导肿瘤抑制因子 SFRP1 重新表达,并下调 Wnt 靶基因从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导^[28]。

目前来看, HB 的靶向治疗大多停留在实验室研究阶段,需要进一步探索。而作为较为明确的 HB 形成机制, Wnt/ β -catenin 信号通路可作为靶向治疗的重点研究方向。

(三) Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 预后

目前已知甲胎蛋白表达水平与 HB 预后、治疗和复发有一定的相关性^[29]。关于 Wnt/ β -catenin 信号通路对 HB 临床预后意义的实验研究较为缺乏,但已有研究表明 β -catenin 的表达及细胞核定位对 HB 预后具有一定的预测意义,其在两种 HB 亚型中的定位差异导致了下游不同靶标的激活,从而影响两种不同亚型 HB 的预后^[30]。

综上所述, Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活会导致 β -catenin 在细胞核中蓄积,从而促进细胞增殖,这一现象是 HB 的主要标志。Wnt/ β -catenin 信号通路中相关基因的突变、表观修饰的改变以及相关蛋白、分子的异常表达可影响 HB 的发生发展。目前已有针对 Wnt/ β -catenin 信号通路及其相关通路中一些靶点的 HB 治疗药物,并在细胞水平或动物模型中进行了研究,但尚未在 HB 临床治疗中推广应用。Wnt/ β -catenin 信号通路在 HB 临床预后中的作用还有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为俞星雨、乔梦媛、李云洁、岑宇航,观点梳理为俞星雨,论文撰写为俞星雨、乔梦媛、李云洁、岑宇航,论文审校为顾松

参 考 文 献

- [1] Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45 (D1): D777-D783. DOI: 10.1093/nar/gkw1121.
- [2] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. Oncogene, 2017, 36 (11): 1461-1473. DOI: 10.1038/ncr.2016.304.
- [3] 张世莘, 张旭. Wnt 信号通路在肿瘤调控方面的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33 (1): 14-17, 18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.01.003.
Zhang SP, Zhang X. Research advances of Wnt signaling pathway in tumor modulations [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2017, 33 (1): 14-17, 18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.01.003.
- [4] Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, et al. Wnt- β -catenin signaling in liver development, health and disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (2): 121-136. DOI: 10.1038/s41575-018-0075-9.
- [5] Wang W, Smits R, Hao H, et al. Wnt/ β -catenin signaling in liver cancers [J]. Cancers (Basel), 2019, 11 (7): 926. DOI: 10.3390/cancers11070926.
- [6] Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, et al. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt

- signaling[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6245-6254. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4244.
- [7] Ilmer M, Garnier A, Vykoukal J, et al. Targeting the neurokinin-1 receptor compromises canonical Wnt signaling in hepatoblastoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(12): 2712-2721. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0206.
- [8] Monga SP. β -catenin signaling and roles in liver homeostasis, injury, and tumorigenesis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1294-1310. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056.
- [9] Gómez-Orte E, Sáenz-Narciso B, Moreno S, et al. Multiple functions of the noncanonical Wnt pathway[J]. *Trends Genet*, 2013, 29(9): 545-553. DOI: 10.1016/j.tig.2013.06.003.
- [10] Zhang Y, Solinas A, Cairo S, et al. Molecular mechanisms of hepatoblastoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(1): 28-41. DOI: 10.1055/s-0040-1722645.
- [11] Crippa S, Ancey PB, Vazquez J, et al. Mutant CTNNB1 and histological heterogeneity define metabolic subtypes of hepatoblastoma[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(11): 1589-1604. DOI: 10.15252/emmm.201707814.
- [12] Shen G, Shen H, Zhang J, et al. DNA methylation in Hepatoblastoma-a literature review[J]. *Ital J Pediatr*, 2020, 46(1): 113. DOI: 10.1186/s13052-020-00877-6.
- [13] Sakamoto LH, DE Camargo B, Cajariba M, et al. MT1G hypermethylation: a potential prognostic marker for hepatoblastoma[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(4): 387-393. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181d01863.
- [14] Carrillo-Reixach J, Torrens L, Simon-Coma M, et al. Epigenetic footprint enables molecular risk stratification of hepatoblastoma with clinical implications[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 328-341. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.025.
- [15] Liu L, Wang J, Sun G, et al. Correction to: m6A mRNA methylation regulates CTNNB1 to promote the proliferation of hepatoblastoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 24. DOI: 10.1186/s12943-020-1136-6.
- [16] Eberherr C, Beck A, Vokuhl C, et al. Targeting excessive MYCN expression using MLN8237 and JQ1 impairs the growth of hepatoblastoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1853-1863. DOI: 10.3892/ijo.2019.4741.
- [17] Tao J, Calvisi DF, Ranganathan S, et al. Activation of β -catenin and Yap1 in human hepatoblastoma and induction of hepatocarcinogenesis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3): 690-701. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.004.
- [18] 刘毗. YAP/TAZ 下游因子 mTORC1 在肝母细胞瘤形成中的作用及机制研究[D]. 湖北: 武汉大学, 2017.
Liu P. Role and mechanism of mTORC1 downstream of YAP/TAZ in hepatoblastoma formation[D]. Hubei: Wuhan University, 2017.
- [19] Prochownik EV. Reconciling the biological and transcriptional variability of hepatoblastoma with its mutational uniformity[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 1996. DOI: 10.3390/cancers13091996.
- [20] Wang Q, Liang N, Yang T, et al. DNMT1-mediated methylation of BEX1 regulates stemness and tumorigenicity in liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1142-1153. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.025.
- [21] Adesina AM, Lopez-Terrada D, Wong KK, et al. Gene expression profiling reveals signatures characterizing histologic subtypes of hepatoblastoma and global deregulation in cell growth and survival pathways[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6): 843-853. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.10.022.
- [22] Wei Y, Fabre M, Branchereau S, et al. Activation of beta-catenin in epithelial and mesenchymal hepatoblastomas[J]. *Oncogene*, 2000, 19(4): 498-504. DOI: 10.1038/sj.onc.1203356.
- [23] Huang WJ, Tsai JH, Jeng YM. Complementary roles of β -catenin and glutamine synthetase immunostaining in diagnosis of chemotherapy-treated and untreated hepatoblastoma[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(7): 549-553. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.09.013.
- [24] Yao H, Ashihara E, Maekawa T. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human cancers[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(7): 873-887. DOI: 10.1517/14728222.2011.577418.
- [25] 陈芝雪. 肝母细胞瘤多学科治疗方案的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(5): 398-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.005.
Chen ZX, Dong R. Research advances in multi-disciplinary treatments of hepatoblastoma[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(5): 398-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.005.
- [26] Matsumoto S, Yamamichi T, Shinzawa K, et al. GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF β signaling[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3882. DOI: 10.1038/s41467-019-11533-x.
- [27] Ellerkamp V, Lieber J, Nagel C, et al. Pharmacological inhibition of beta-catenin in hepatoblastoma cells[J]. *Pediatr Surg Int*, 2013, 29(2): 141-149. DOI: 10.1007/s00383-012-3237-9.
- [28] Gödecke J, Maier S, Eichenmüller M, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits hepatoblastoma growth by reactivating the Wnt inhibitor SFRP1[J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(8): 1200-1207. DOI: 10.1080/01635581.2013.828085.
- [29] Agarwala S, Gupta A, Bansal D, et al. Management of Hepatoblastoma: ICMR Consensus Document[J]. *Indian J Pediatr*, 2017, 84(6): 456-464. DOI: 10.1007/s12098-017-2301-9.
- [30] 王嘉欣, 黄东生, 张谊. 儿童肝母细胞瘤 AFP、Nrf2 和 β -catenin 表达对指导治疗的意义[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(2): 118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.02.015.
Wang JX, Huang DS, Zhang Y. Significance of AFP, Nrf2 and β -catenin expression in guiding therapy of childhood hepatoblastoma[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2020, 25(2): 118-121. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2020.02.015.

(收稿日期: 2021-07-26)

本文引用格式: 俞星雨, 顾松, 李云洁, 等. 肝母细胞瘤 Wnt/ β -catenin 信号通路研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(7): 688-691. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018.

Citing this article as: Yu XY, Gu S, Li YJ, et al. Recent advance of Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatoblastoma[J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21(7): 688-691. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018.