

Dickkopf 家族在肝癌发生发展中的作用研究进展

王晓艳, 权会琴, 杜虹, 申焕君, 王平忠

(空军军医大学 唐都医院 传染病诊疗中心, 陕西 西安 710038)

[摘要] 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 病毒感染和环境因素均可以导致肝癌。目前关于 HCC 的研究已有许多, 但是其发展的具体分子机制仍不清楚。Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤发生有着密切的关系, 该通路的异常活化参与了包括肝癌等多种肿瘤的发病过程。Dickkopf (DKK) 家族是 Wnt 信号通路的关键抑制剂, 可以调节 HCC 的发生发展。此外, DKK 在组织和血清中的表达对肿瘤也具有诊断和预后价值。本文对 DKK 家族成员在肝癌发生发展中的作用研究进展进行综述。

[关键词] HCC; Wnt/ β -catenin; Dickkopf

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2020)03-0247-05

Recent progress of Wnt pathway inhibitor Dickkopf in the development of hepatocellular carcinoma

WANG Xiaoyan, QUAN Huiqin, DU Hong, SHEN Huanjun, WANG Pingzhong

(Center of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air-Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies in the world. There are multiple etiologic factors including viral and environmental influences that can lead to HCC. At present, there are many researches on HCC, however the molecular mechanism of its specific development is still unclear. Abnormal activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway is involved in the pathogenesis of various cancers and has been found to contribute to the development and progress of HCC. Dickkopf (DKK) family is a key inhibitor of the Wnt signaling pathway, which can regulate the development of HCC. In addition, DKK levels in tissues and serum have diagnostic and prognostic values. This article reviews the specific research progress of four DKK family members in HCC, and provides novel ideas for future treatment of HCC.

[Keywords] HCC; Wnt/ β -catenin; Dickkopf

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤之一, 占有肿瘤的 5% 以上^[1-2], 每年全球约有 50 万~100 万的新发病例^[3]。HCC 的发展具有与其他实体瘤类似的多步致癌过程, 但有不同的病因。乙型肝炎(HBV)或丙型肝炎(HCV)病毒感染、大量酒精摄入、长期膳食暴露于黄曲霉毒素或氯乙烯, 以及原发性色素沉着症等都与 HCC 发生发展有关^[4]。其中, Wnt/ β -catenin 通路异常活化对 HCC 的发生发展可能起促进作用。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 是一种富含半胱氨酸的糖蛋白, 其信号通路高度保守, 在多种生物学过程中发挥重要作用, 比如胚胎发育、体内动态平衡和癌症^[5-6]。Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤有着密切的关系, 该通路的异常活化参与人类多种癌症的发病过程。在 Wnt 信号通路中, Fzd 受体结合共受体 LRP5/6 形成复合体能够激活 Wnt 经典通路和 Wnt 非经典通路。目前关于经典通路研究得相对较多。正常情况

基金项目: 国家自然科学基金项目(81602462)

第一作者简介: 王晓艳(1989-), 女, 研究实习员。E-mail: wxy011086@163.com

通信作者: 王平忠, 教授。E-mail: wangpz63@163.com

下,经典通路中 β -catenin 结合 GSK3 β , CKI, axin 和 APC, GSK3 β 磷酸化 β -catenin, 随后被泛素化并导致降解; 在受到刺激时, GSK3 β 磷酸化 LRP5/6, 导致复合体解聚, 阻止 β -catenin 降解并在细胞质中积累, 随后转入核内并和转录因子 TCF/LEF 结合, 引起下游 Wnt 的不同靶基因的表达, 调节生理过程。如图 1 所示^[7]。而在非经典通路中, 不需

要 β -catenin 的介入, 包括 Wnt/Ca²⁺ 通路、PCP 通路和 JNK 信号通路^[8]。研究发现一些拮抗剂可通过阻止 Wnt/FZD/LRP5/6 复合物的形成来调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 例如 DKKs、sFRP 和 Wnt 抑制因子。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常活化能够导致 β -catenin 积累, 促进 HCC 的发生发展^[9]。

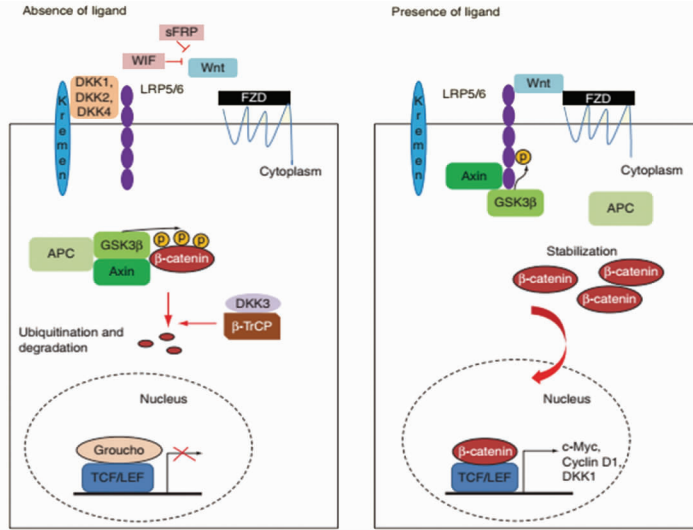


图 1 Wnt/ β -catenin 信号通路^[7]

Fig 1 Wnt/ β -catenin signaling pathway^[7]

2 DKK 在肝癌发展中的作用

许多报道指出一些细胞外蛋白质可以作为 Wnt 拮抗剂调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 例如 sFRP、WIF-1 和 DKK^[10-11]。在脊椎动物中, DKK 蛋白家族包括 4 个成员, 分别为 DKK1, DKK2, DKK3 和 DKK4, 其具有不同的生化和生理特性。DKK 家族共享两个保守的富含半胱氨酸的结构域, N 端的 cysteine-rich 对于每种类型的 DKKs 都是特异的, 而 C 端在每个成员中是保守的。DKK 在肿瘤细胞系或组织中的表达(结直肠癌、卵巢癌、胃癌和肾细胞癌)均有研究。本文主要综述 DKK 家族在肝癌发生发展中的作用。

2.1 DKK1

1998 年人们首次研究了 DKK1 在非洲爪蟾头部发育中的作用。该研究组发现负责神经板和头部形成的胚胎细胞群分泌的 DKK1 抑制了爪蟾胚胎中 Wnt 信号通路^[12-13]。后来 Krupnik 等^[14]从人胎肾 cDNA 文库中分离出 DKK1 克隆序列。人 DKK1 基因长度为 1815 kb, 蛋白由 266 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 29 kDa。有研究表明在肺腺癌中, DKK1 由于表观遗传修饰表达降低, 然而 DKK1 在另一些肿瘤中是过表达的, 比如肝癌、肺

癌、食道癌、骨肉瘤、卵巢上皮癌和多发性骨髓瘤。关于 DKK1 在肝癌中是致癌还是抑癌仍然存在分歧。

p53 是细胞中最重要的肿瘤抑制基因之一, 可作为转录因子调节大量靶基因的表达。Wnt 基因是一个可以促进肝细胞癌变后增殖和转移的原癌基因。研究发现, 当 p53 功能消失时, Wnt 能够加剧肿瘤的发生。Wang 等^[15]用 p53 缺失的腺病毒载体转染 Hep3B 细胞, RT-PCR 方法检测发现 DKK1 在 20 h 后开始表达, 且逐渐增加, 32 h 达到高峰, 提示 p53 可调节 Wnt 信号通路抑制剂 DKK1。表明 p53 介导的 DKK1 对 Wnt 信号传导具有拮抗作用。

全基因组 DNA 低甲基化和启动子区特异性高甲基化可导致形成广泛的癌症, 包括 HCC^[16]。过度的高甲基化可导致关键基因的转录沉默。这些基因包括, 抗肿瘤基因、细胞增殖抑制基因 (p16INK4A, p21, p27, RASSF1A, SOCS1-3)、细胞凋亡 (CASP8)、转移 (E-Cadherin) 和 DNA 修复 (GSTP1) 等。研究发现在肝硬化和肝癌组织中 DKK1 的甲基化程度均高于正常肝脏组织, 并且 mRNA 水平降低, 表明肝癌转移是由于 DKK1 的甲基化修饰引起其表达沉默所致^[17]。Liang 等^[18]通过 MSP 和 RT-PCR 研究, 表明在癌组织中 DKK1

和 DKK3 的甲基化水平最高, mRNA 水平最低。在 Aza 处理后, DKK1 和 DKK3 的 mRNA 水平升高 58.9~59.3 倍。表明在肝癌组织中, DKK1 由于其甲基化而表达下降。Qin 等^[19]将 H7402 改造成转移肝癌细胞系 M-H7402, 通过相关检测发现 DKK1 和磷酸化 β -catenin 在 M-H7402 中表达显著下降, 而 β -catenin 表达上调并且在细胞核中积聚, DKK1 表达下降促进 H7402 细胞的转移。另有研究发现, DKK1 通过激活 β -catenin/MMP7 信号通路促进 HCC 细胞迁移和侵袭发挥致癌作用^[20], 表明 DKK1 可能作为一个 HCC 治疗的潜在靶标。

然而, Yu 等^[21]得到了相反的结论, 他们发现 DKK1 在转移性肝癌细胞系中和肝癌复发病人中过表达, 这意味着 DKK1 在肝癌中作为一个致癌因子而不是抑癌因子。可见, DKK1 在 HCC 发生发展中的作用仍需进一步研究。

另外, 研究发现 miR-217 通过负调控 DKK1, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肝细胞癌的致癌性^[22]。此外, 在临床方面, 有研究指出 DKK1 和 AFP 联合应用比单独应用 AFP 具有更好的诊断率, 单独使用 AFP 优于 DKK1 和 DKK3^[23]。另一研究发现利用 CSCs cDNA 微阵列数据库鉴定了 DKK1 mRNA 在 HCC 组织中的表达, 可以反映 HCC 患者的肿瘤特异性, 其有望成为 HCC 一个新的预后指标^[24]。

2.2 DKK2

DKK2 作为 DKK 家族的一员, 和其他成员不同, 研究的报道最少。近年来, DKK2 的表现遗传沉默现象在结直肠癌、胃癌^[25]、肾癌^[26]、卵巢癌^[27]等诸多肿瘤中已被证实。在卵巢癌方面, Zhu 等^[27]体内外实验均发现 DKK2 的表达增强会抑制 Wnt/ β -catenin 通路, 进而抑制肿瘤生长。DKK2 也可能是乳腺癌正常亚型的一种潜在的预后生物标志物。

Lin 等^[28]通过转染 Huh7 细胞来研究 DKK2 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中的作用, 发现 DKK2 可作为 Wnt3a 的拮抗剂来抑制细胞增殖, 并且具有剂量依赖性。在 DKK2 缺陷型小鼠模型的研究显示, 小鼠 DKK2 的缺失与肝癌的发生和干细胞特性的富集有关。总之, DKK2 可能通过 Wnt 依赖和独立机制在肝癌发生过程中发挥作用, 可作为流行病学研究的生物标志物。此外, miR-197 能够诱导 HCC 细胞侵袭, DKK2 通过 β -catenin 信号通路发挥作用。

另有研究发现, 与相应的非癌性肝硬化组织

(16%, 50 例中 8 例)相比, HCC 组织中 DKK2 启动子区显著甲基化(42%, 50 例中 21 例), 表明 DKK2 通过甲基化发挥其在肝癌中的作用^[29]。DKK2 与 HCC 预后的关系尚未见研究, 仍有待进一步证实。在卵巢癌方面, Zhu 等^[27]体内外实验均发现 DKK2 过表达, 其下游 Wnt 信号基因 cyclin D1 和 c-Myc 表达减少, 进而抑制卵巢癌细胞的侵袭。

2.3 DKK3

DKK3 可作为一种肿瘤抑制因子在肝癌中发挥作用。Hsieh 等^[30]报道指出, 相较于人正常肝组织, DKK3 mRNA 在人肝癌组织中表达水平降低。相较于肝硬化组织样本, 肝癌组织中 DKK3 甲基化发生频率、甲基化水平更高, 提示 DKK3 启动子甲基化可能是肝硬化向肝癌转变的一个重要事件^[29]。此外, DKK3 启动子甲基化与肝癌手术切除后不久复发或转移后生存率降低有关。因此, DKK3 基因甲基化在肝癌中具有重要意义, 但具体机制尚不明确, 有待进一步研究。

上述 DKK3 的研究均局限在肝癌组织中, 血清中 DKK3 蛋白水平或 DKK3 启动子甲基化目前尚未见报道。在乳腺癌和急性淋巴细胞白血病(ALL)中 DKK3 表达降低, DKK3 可以作为这些疾病的潜在的治疗靶点和诊断的生物标志物, 但在肝癌中还未得到有力的证实。

微小 RNA(miRNA)直接结合靶 mRNA 的 3'-非翻译区(UTR)沉默基因。因此, miRNA 参与包括细胞存活, 增殖, 分化, 凋亡, 迁移, 自噬, 侵袭, 血管生成和肿瘤发生等多种生物过程。近几十年来, 一些报道指出 miRNA 的失调与癌症的发展和进展相关。MiRNA-125 在许多物种中高度保守, miR-125b 可直接结合 DKK3 的 3'UTR 区域(核苷酸 626 和 648 之间的序列), 下调 DKK3 表达, 调节肿瘤的发生和发展。Pei 等^[31]发现 GATA4 是一种在肝母细胞瘤增殖期间抑制 miR-125b 表达并诱导 DKK3 活化的上游因子。GATA4/miR-125b/DKK3 通路可能作为一个新型小儿肝母细胞瘤患者的治疗靶点。值得关注的是, GATA4 在哺乳动物肝脏发育中扮演着特定的角色。一些研究表明 GATA4 表达缺失发生在许多癌症中, 包括上皮性卵巢癌, 肾上腺皮质肿瘤, 肝细胞癌和结直肠癌等, 表明 GATA4 可以作为 TSG 起作用。

2.4 DKK4

DKK4 是 DKK 家族中最小的成员, 目前有研究证实 DKK4 是 Wnt 信号通路中重要的调节因子,

与肝癌和结肠癌相关^[32]。据报道, DKK4 过表达能够抑制细胞增殖、迁移和侵袭; 相反通过 shRNA 敲低 DKK4 则可促进细胞增殖和侵袭^[33], 且在 DKK4 过表达裸鼠模型中观察到肿瘤尺寸变小。此外, DKK4 高表达组的肝癌患者总生存率高于 DKK4 低表达组, 证实 DKK4 能够抑制肿瘤进展。

DKK4 作为 Wnt 信号通路的重要调节因子, 在肝癌发生发展中发挥重要作用。Fatima 等^[34] 通过 RT-PCR 发现在 HCC 组织中 DKK4 mRNA 的表达下降 47%, 免疫组化分析发现相较于非肝癌组织, 癌组织中 DKK4 蛋白表达减少 58% 左右。另有研究发现在 44 个肿瘤组织中 DKK4 mRNA 表达下降 56.8%, 以及芯片发现 DKK4 在肝癌组织和癌旁组织的表达均低于正常肝脏组织。这表明 DKK4 可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号而发挥抑癌作用。通过瞬时转染 DKK4 的肿瘤细胞中细胞质中 β -catenin 水平下降, 下游分子 c-Jun, cyclinD1 和 CD44 水平下调^[34], 而细胞核中 β -catenin 的变化未见报道, 表明 DKK4 无法单独抑制经典 Wnt 信号通路, 需要其他因子辅助。

在 HCC 细胞系中过表达 DKK4 后总 GSK3 β 的水平没有变化, 但是磷酸化的 GSK3 β 下降。LiCl 抑制 GSK3 β 后通过稳定 β -catenin 能减少 DKK4 表达, 进而抑制肿瘤细胞的增殖^[33]。总之, 活化的 GSK3 β 对 DKK4 介导的抑制作用和 β -catenin 磷酸化十分重要。有研究报道大多数 DKK4 在细胞质中表达。 β -catenin 主要聚集在肝癌细胞的细胞质和细胞核中, 但在邻近的肝组织中, 发现 β -catenin 主要聚集在细胞膜和细胞质中, 且表达下降。DKK4 与细胞核中的 β -catenin 水平呈负相关。表明 DKK4 可以调节 β -catenin 入核而发挥作用。

此外, 有文献报道, 在 T3 介导下, TR 能够结合 DKK4 基因启动子区 1645-1629 核苷酸, 上调了 DKK4 水平, 进而抑制肝癌细胞 Wnt 信号转导的活化及肿瘤进展^[35-36]。同时, 在高糖条件下, c-Myc、DKK4 和 β -catenin 之间的相互作用可促进肝癌细胞增殖。高糖会减少 DKK4 蛋白并激活经典的 Wnt 信号, 进而将 β -catenin 转运到细胞核中, 加速 HCC 细胞增殖。这些结果证明 DKK4 抑制了高糖诱导的 β -catenin 依赖的 HCC 细胞增殖^[33]。

3 总结与展望

综上所述, DKK 家族成员在肝癌的发生发展中可能具有不同的作用, 其多种表达调控机制在疾病的预警方面也有重要意义。尽管 Wnt/ β -catenin

信号通路抑制剂 DKK 在肝癌发生发展进程中起到了关键的作用, 但仍然有一些细节尚不清楚, 如 DKK1 致癌或者抑癌作用与什么因素有关? DKK2 在肝癌预后方面是否发挥作用? DKK3 在肝癌组织中甲基化下调的具体作用机制是什么? 等问题尚待进一步阐明。因此, 深入理解 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 DKK 家族成员的具体作用机制, 阐明其在肝癌发生发展中的研究具有重要意义。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Tian JJ, Hu XB, Gao W, et al. Identification a novel tumor-suppressive hsa-miR-599 regulates cells proliferation, migration and invasion by targeting oncogenic MYC in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(6): 2575-2584.
- [3] Fung SK, Lok AS. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis[J]. J Hepatol, 2005, 42(1): S54-S64. DOI:10.1016/j.jhep.2004.11.014.
- [4] Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level; results from the global burden of disease study 2015[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): 1683-1691. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
- [5] Qu B, Liu BR, Du YJ, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway may regulate the expression of angiogenic growth factors in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 1175-1178. DOI:10.3892/ol.2014.1828.
- [6] Wang W, Smits R, Hao H, et al. Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Cancers[J]. Cancers, 2019 11(7):926. DOI: 10.3390/cancers11070926.
- [7] Fatima S, Luk JM, Poon RT, et al. Dysregulated expression of dickkopfs for potential detection of hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2014, 14(5): 535-548. DOI:10.1586/14737159.2014.915747.
- [8] Major MB, Camp ND, Berndt JD, et al. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/beta-catenin signaling[J]. Science, 2007, 316(5827): 1043-1046. DOI:10.1126/science/1141515.
- [9] Fatima S, Lee NP, Luk JM. Dickkopfs and Wnt/ β -catenin signalling in liver cancer[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(8): 311-325. DOI:10.5306/wjco.v2.i8.

- 311.
- [10] Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(3): a015081. DOI:10.1101/cshperspect.a015081.
- [11] Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators[J]. Oncogene, 2006, 25(57): 7469-7481. DOI:10.1038/sj.onc.1210054.
- [12] Glinka A, Wu W, Delius H, et al. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction[J]. Nature, 1998, 391(6665): 357-362. DOI:10.1038/34848.
- [13] Niu J, Li XM, Wang X, et al. DKK1 inhibits breast cancer cell migration and invasion through suppression of β -catenin/MMP7 signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 168. DOI: 10.1186/s12935-019-0883-1.
- [14] Krupnik VE, Sharp JD, Jiang C, et al. Functional and structural diversity of the human Dickkopf gene family [J]. Gene, 1999, 238(2): 301-313. DOI:10.1016/s0378-1119(99)00365-0.
- [15] Wang J, Shou J, Chen X. Dickkopf-1, an inhibitor of the Wnt signaling pathway, is induced by p53[J]. Oncogene, 2000, 19(14): 1843-1848. DOI:10.1038/sj.onc.1203503.
- [16] Kishino T, Niwa T, Yamashita S, et al. Integrated analysis of DNA methylation and mutations in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Carcinog, 2016, 55(12): 2077-2088. DOI: 10.1002/mc.22452.
- [17] Lee J, Yoon YS, Chung JH. Epigenetic silencing of the WNT antagonist DICKKOPF-1 in cervical cancer cell lines[J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(2): 270-274. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.01.034.
- [18] Liang LB, He H, Lv R, et al. Preliminary mechanism on the methylation modification of Dkk-1 and Dkk-3 in hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 1245-1250. DOI: 10.1007/s13277-014-2750-y.
- [19] Qin XR, Zhang H, Zhou XL, et al. Proliferation and migration mediated by Dkk-1/Wnt/ β -catenin cascade in a model of hepatocellular carcinoma cells [J]. Transl Res, 2007, 150(5): 281-294. DOI:10.1016/j.trsl.2007.06.005.
- [20] Chen L, Li M, Li Q, et al. DKK1 promotes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion through β -catenin/MMP7 signaling pathway [J]. Mol Cancer, 2013, 12: 157. DOI:10.1186/1476-4598-12-157.
- [21] Yu B, Yang XR, Xu Y, et al. Elevated expression of DKK1 is associated with cytoplasmic/nuclear β -catenin accumulation and poor prognosis in hepatocellular carcinomas[J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 948-957. DOI:10.1016/j.jhep.2008.11.020.
- [22] Jiang CL, Yu M, Xie XY, et al. miR-217 targeting DKK1 promotes cancer stem cell properties via activation of the Wnt signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4): 2351-2359. DOI:10.3892/or.2017.5924.
- [23] Erdal H, Utku OG, Karatay E, et al. Combination of DKK1 and AFP improves diagnostic accuracy of hepatocellular carcinoma compared with either marker alone [J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(4): 375-381. DOI:10.5152/tjg.2016.15523.
- [24] Sakabe T, Azumi J, Umekita Y, et al. Expression of cancer stem cell-associated DKK1 mRNA serves as prognostic marker for hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 4881-4888. DOI:10.21873/anticancer.11897.
- [25] Sato H, Suzuki H, Toyota M, et al. Frequent epigenetic inactivation of DICKKOPF family genes in human gastrointestinal tumors[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(12): 2459-2466. DOI:10.1093/carcin/bgm178.
- [26] Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, et al. Wnt antagonist gene DKK2 is epigenetically silenced and inhibits renal cancer progression through apoptotic and cell cycle pathways [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(18): 5678-5687. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0558.
- [27] Zhu J, Zhang S, Gu LY, et al. Epigenetic silencing of DKK2 and Wnt signal pathway components in human ovarian carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(12): 2334-2343. DOI:10.1093/carcin/bgs278.
- [28] Lin YF, Li LH, Lin CH, et al. Selective retention of an inactive allele of the DKK2 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS Genet, 2016, 12(5): e1006051. DOI:10.1371/journal.pgen.1006051.
- [29] Yang B, Du Z, Gao YT, et al. Methylation of Dickkopf-3 as a prognostic factor in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(6): 755-763. DOI:10.3748/wjg.v16.i6.755.
- [30] Hsieh SY, Hsieh PS, Chiu CT, et al. Dickkopf-3/REIC functions as a suppressor gene of tumor growth [J]. Oncogene, 2004, 23(57): 9183-9189. DOI:10.1038/sj.onc.1208138.
- [31] Pei YH, Yao Q, Yuan SB, et al. GATA4 promotes hepatoblastoma cell proliferation by altering expression of miR125b and DKK3[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77890-77901. DOI:10.18632/oncotarget.12839.

1—27. DOI:10.1016/j.jaut.2018.02.003.

- [48] Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management—an insight into future approaches [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 951424. DOI:10.1155/2015/951424.
- [49] Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(3): 409—413.
- [50] Tenti S, Chelleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: how, when and why? a review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3): 226—235. DOI:10.1016/j.autrev.2015.11.009.
- [51] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: antiphospholipid syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(6): 1514—1521. DOI:10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
- [52] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010—2021. DOI: 10.1056/NEJMr1705454.
- [53] Andreoli L, Bertias GK, Agmon—Levin N, et al.

Eular recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 476—485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.

- [54] Cervera R, Rodríguez—Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 1—11. DOI:10.1016/j.jaut.2018.05.007.
- [55] Cervera R. Caps registry[J]. *Lupus*, 2012, 21(7): 755—757. DOI:10.1177/0961203312436866.
- [56] Rodríguez—Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(7): 1264—1270. DOI:10.1093/rheumatology/key082.
- [57] Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE—Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16: 1656—1664. DOI:10.1111/jth.14192.

(收稿日期:2019—11—19;修回日期:2020—05—25)

(上接第 251 页)

- [32] Cai XJ, Yao ZG, Li L, et al. Role of DKK4 in tumorigenesis and tumor progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 616—621. DOI:10.7150/ijbs.24329.
- [33] Chouhan S, Singh S, Athavale D, et al. Glucose induced activation of canonical Wnt signaling pathway in hepatocellular carcinoma is regulated by DKK4[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27558. DOI:10.1038/srep27558.
- [34] Fatima S, Lee NP, Tsang FH, et al. Dickkopf 4 (DKK4) Acts on Wnt/ β -catenin pathway by influencing β -catenin in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4233—4244. DOI:10.1038/onc.2011.580.

[35] Chi HC, Liao CH, Huang YH, et al. Thyroid hormone receptor inhibits hepatoma cell migration through transcriptional activation of Dickkopf 4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(1): 60—65. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.028.

[36] Liao CH, Yeh CT, Huang YH, et al. Dickkopf 4 positively regulated by the thyroid hormone receptor suppresses cell invasion in human hepatoma cells[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 910—920. DOI:10.1002/hep.24740.

(收稿日期:2019—11—05;修回日期:2020—06—01)