



# Dickkopfs 分泌蛋白调控肿瘤细胞机制

陈 曦, 孙延芳, WINSTON Nxumalo

(1. 浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018;

2. 南非林波波大学物理与矿物科学学院化学系, 南非索文加 0727)

**摘 要:** Dickkopfs 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制因子, 具有抑制肿瘤生长的作用。Dickkopfs 分泌蛋白可用作临床诊断和治疗的靶点, 因此, 有关 Dickkopfs 分泌蛋白精准有效调控肿瘤细胞机制及靶向抑制剂的研究, 是癌症研究中重要的研究对象之一。目前的研究对 Dickkopfs 蛋白家族缺乏系统性归纳, 因此对 Dickkopfs 在肿瘤细胞中的调控机制进行分析。结果发现: DKK1、DKK2、DKK4 主要通过引起蛋白酶体  $\beta$ -catenin 降解、诱导细胞凋亡和阻止细胞增殖来抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路; DKK3 是通过  $\beta$ -catenin 的下游信号通路因子进行负调控的详细机制。阐述了 Dickkopfs 分泌蛋白在临床诊断、治疗及预后的应用, 并对其可能存在抑制肿瘤血管生成机制进行了展望。

**关键词:** Dickkopfs; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 肿瘤细胞; 靶向治疗; Dickkopfs 抑制剂

中图分类号: TS195.644

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2020)03-0253-09

## Mechanism of regulating tumor cells by Dickkopfs secreted protein

CHEN Xi, SUN Yanfang, WINSTON Nxumalo

(1. College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

2. Department of Chemistry, School of Physical and Mineral Sciences, University of Limpopo, Sovenga 0727, South Africa)

**Abstract:** Dickkopfs is an inhibitor of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and play a role in inhibiting tumor growth. Dickkopfs secreted protein can be used as a target for clinical diagnosis and treatment. Therefore, the research on the precise and effective regulation of tumor cell mechanism and targeted inhibitors by Dickkopfs secreted protein is one of the important research objects in cancer research. The current study lacks a systematic induction of the Dickkopfs protein family. Therefore, the regulatory mechanism of Dickkopfs in tumor cells was analyzed. The results show that: DKK1, DKK2 and DKK4 inhibit Wnt/ $\beta$ -catenin pathway mainly by causing degradation of proteasome  $\beta$ -catenin, inducing apoptosis and preventing cell proliferation. DKK3 negatively regulates downstream signaling pathway of  $\beta$ -catenin. This paper expounds the application of Dickkopfs secreted protein in clinical diagnosis, treatment and prognosis, and expects its possible mechanism of inhibiting tumor angiogenesis.

**Key words:** Dickkopfs; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway; tumor cell; targeted therapy; Dickkopfs inhibitors

## 0 引 言

Dickkopfs 是一组包含 DKK1、DKK2、DKK3 和 DKK4 的分泌蛋白, 由 225~350 个氨基酸残基

的蛋白质组成。Glinka 等<sup>[1]</sup>在 1998 年研究两栖动物非洲蟾蜍胚胎细胞中首次发现, Dickkopfs 在诱导胚胎形成头颈的过程中发挥着巨大作用。DKK1、DKK2 和 DKK4 相对分子质量约为 25~29 kD,

收稿日期: 2019-08-26 网络出版日期: 2019-12-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81602648); 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81911530168)

作者简介: 陈 曦(1994-), 女, 河南驻马店人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤机理方面的研究。

通信作者: 孙延芳, E-mail: katherineyfs@sina.com

DKK3 相对分子质量约为 38 kD<sup>[2-3]</sup>。Dickkopfs 由 2 个富含半胱氨酸的保守区域和与之连接的不等长区域构成,每个半胱氨酸区域包含 10 个半胱氨酸残基<sup>[4]</sup>。每个半胱氨酸区域的氨基末端对应不同的 DKK 基因,而羧基末端是 DKK 家族成员中最保守的区域<sup>[5]</sup>。Dickkopfs 中都拥有数个可被蛋白酶水解的位点,这意味着该蛋白可能与翻译后修饰有关。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与细胞增殖、发展、分化和迁移有关,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导途径异常激活在肿瘤的发病和进展过程中发挥重要作用,大量研究表明: Dickkopfs 分泌蛋白能与 Wnt 蛋白竞争性结合低密度脂蛋白 5/6 (Lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6) 受体,从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,具有抑制肿瘤细胞生长的作用<sup>[6]</sup>。本文总结 Dickkopfs 分泌蛋白在肿瘤细胞中发挥调控作用的分子机制,对其可能存在的其他抑制肿瘤机制进行探讨,进而提出现阶段可精准调控 Dickkopfs 表达量的可行性方法,并对过表达 Dickkopfs 蛋白小分子激酶抑制剂及其针对肿瘤药物研发方向进行概述。

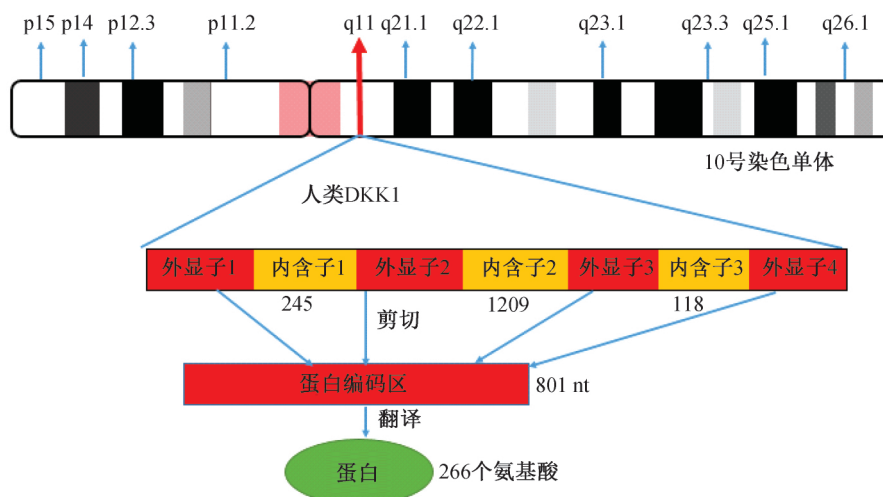
## 1 Dickkopfs 的基本结构

Dickkopfs 分泌蛋白可分为 DKK1、DKK2、DKK3 和 DKK4。DKK1 基因定位于人类染色体 10q11 上,全长 3377 nt,有三段内含子,长分别为 245、1209 nt 和 118 nt,蛋白质编码区 (Coding sequence, CDS) 长度为 801 nt,翻译形成含有 266 个氨基酸的蛋白,其中包括 31 个氨基酸组成的 N 端信号肽段、2 个半胱氨酸富集区以及具有糖基化作用的 C 端<sup>[7]</sup>。DKK2 基因位于人类染色体 4q25

上,全长 114512 nt,CDS 长度 780 nt;其编码的分泌性糖蛋白由 259 个氨基酸组成,富含半胱氨酸的结构域,包含 10 个半胱氨酸残基<sup>[8]</sup>。DKK3 基因位于人类染色体肿瘤常缺失的 11p5 1 位点,全长 46358 nt,CDS 长度为 1095 nt,有 9 个外显子和 2 个启动子,其编码分泌性糖蛋白由 364 个氨基酸组成,mRNA 第 198~1247 碱基对编码产生 DKK3 蛋白<sup>[9]</sup>。DKK4 基因位于人类染色体 8p11 上,全长 18129 nt,CDS 长度为 675 nt,其编码的分泌性糖蛋白由 224 个氨基酸组成。DKK4 由两个独立互补决定区 1 和 2 (CDR1 和 CDR2) 组成,并由一个高度灵活的非结构化连接器连接<sup>[10]</sup>。本文绘制的 4 个 Dickkopfs 的基因结构示意图如图 1 所示。

## 2 DDKs 蛋白与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路之间的关系

Dickkopfs 分泌蛋白家族具有类似保守的半胱氨酸结构域,通过引起蛋白酶体  $\beta$ -catenin 降解、诱导凋亡和阻止细胞增殖来抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路<sup>[11]</sup>。具体过程: Dickkopfs 与 Wnt 蛋白竞争性结合低密度脂蛋白 5/6 受体 (LRP5/6),进而抑制 Wnt 蛋白活性<sup>[12]</sup>;或者间接通过 Kremen 受体与 LRP5/6 结合,引起 LRP5/6 内吞,抑制 Wnt-Frizzled-LRP5/6 复合体的形成, $\beta$ -catenin 在糖原合酶激酶 3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 的作用下先发生磷酸化,磷酸化的  $\beta$ -catenin 在  $\beta$ -转导蛋白作用下发生泛素化<sup>[13]</sup>,最后被 Axin、APC 降解体降解,最终无法达到细胞核内部与 T 细胞因子/淋巴样增强因子 (T-cell Factor/Lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合激活靶基因<sup>[14]</sup>,从而抑制



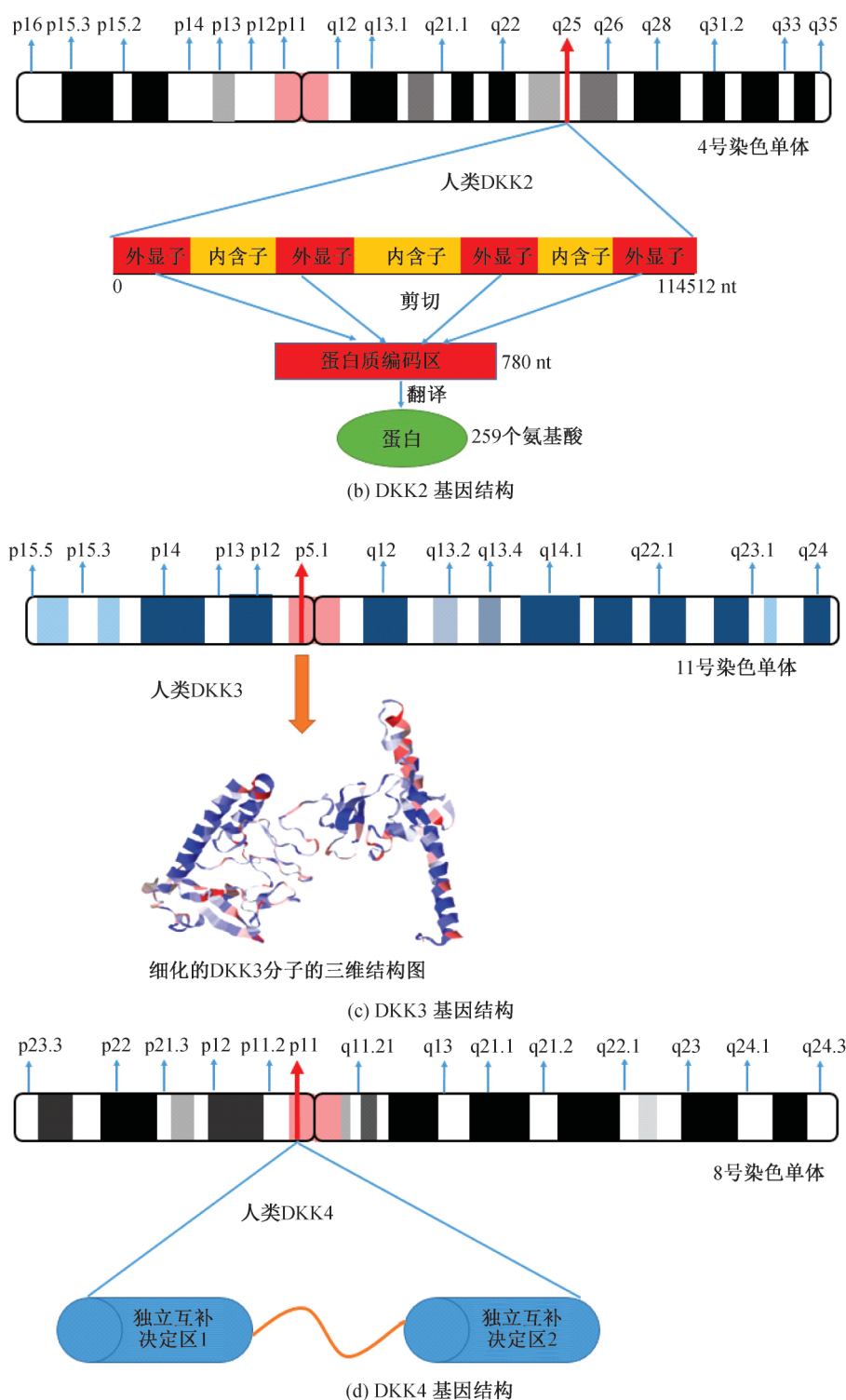


图 1 Dickkopfs 基因结构示意图

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[15]</sup>。DDKs 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导通路之间的关系如图 2 所示<sup>[13]</sup>。

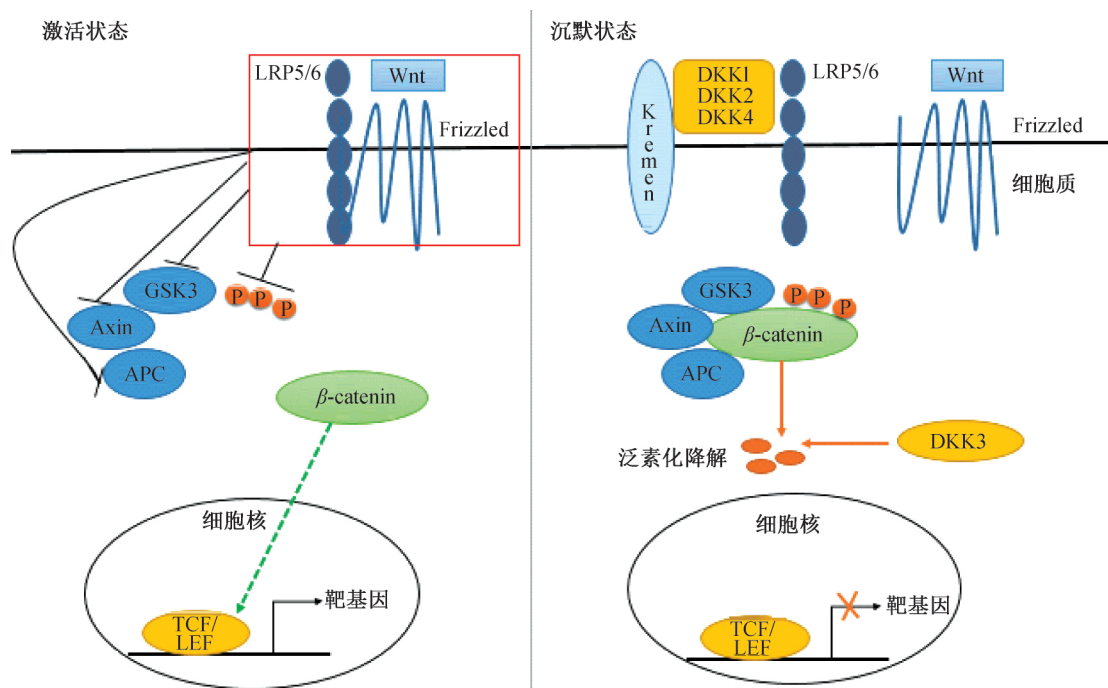
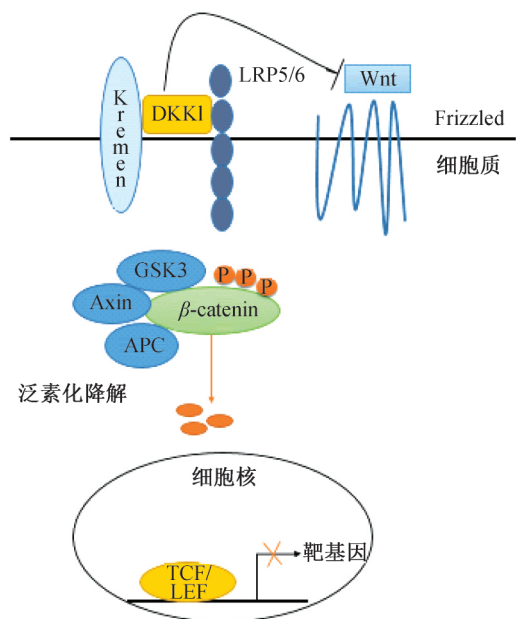
### 3 Dickkopfs 在肿瘤细胞中的调控

#### 3.1 DKK1 在肿瘤细胞中的调控

DKK1 是抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路传导作用最强的一种分泌性糖蛋白<sup>[16]</sup>, 也是一种内源性的 Wnt

信号拮抗剂, 作为一种典型的致癌信号通路的成员, 在人类癌症中具有抗癌作用<sup>[17]</sup>。DKK1 通过与 Wnt 蛋白竞争性结合 LRP5/6, 抑制 Wnt-Frizzled-LRP5/6 复合体的形成, 加速  $\beta$ -catenin 的降解与磷酸化, 从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 作用机制如图 3 所示<sup>[18]</sup>。

DKK1 基因失调与肿瘤细胞生长、侵袭有关, 研究表明其在人类癌症中发挥组织特异性功能<sup>[18]</sup>。

图2 DDKs与Wnt/ $\beta$ -catenin通路之间的关系<sup>[13]</sup>图3 DKK1在经典Wnt/ $\beta$ -catenin作用机制<sup>[18]</sup>

甲状腺乳头状癌(Thyroid papillary carcinoma, PTC)是最常见的内分泌癌<sup>[19]</sup>,在肿瘤组织中, $\beta$ -catenin从细胞膜释放后,在细胞质中积累并转移到细胞核,刺激TCF/LEF、激活细胞周期蛋白D1(cyclinD1)和c-Myc等靶基因,从而助于肿瘤生长<sup>[20]</sup>。异常的 $\beta$ -catenin核定位与PTC患者预后不良有关, $\beta$ -catenin表达上调可激活cyclinD1,从而促进PTC细胞的增殖<sup>[21]</sup>。DKK1分泌蛋白通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导重新定位了 $\beta$ -catenin的异常表达,降低了PTC细胞的存活<sup>[22]</sup>。此外,DKK1

促进了细胞膜上E-cadherin的表达,降低了肿瘤细胞迁移潜能。所以DKK1可能成为PTC患者新的治疗选择,也进一步为研究甲状腺癌中与Wnt/ $\beta$ -catenin信号相关的其他治疗靶点铺平了道路。

李晓蒙<sup>[23]</sup>认为在乳腺癌研究中DKK1表达量下调会使 $\beta$ -catenin以下游基质金属蛋白酶-7(Matrix metalloproteinase-7, MMP-7)蛋白表达量上调,MMP-7又通过水解细胞膜上的E-cadherin蛋白加速乳腺癌的转移和增殖。 $\beta$ -catenin、MMP-7、E-cadherin在乳腺癌发生和发展中起到相互协同的作用,DKK1蛋白表达量上调时,能抑制 $\beta$ -catenin,进而抑制乳腺癌的转移与增殖;DKK1可以作为一个预后标志物,用来检测乳腺癌的发生与发展,这也意味着DKK1可能成为晚期乳腺癌的一个重要靶点<sup>[24]</sup>。

### 3.2 DKK2在肿瘤细胞中的调控

不同的Dickkopfs对Wnt/ $\beta$ -catenin通路有不同的影响,相同的受体并不意味着功能相似,如DKK1和DKK2,DKK2与DKK1一样,也与LRP5/6和Kremen结合<sup>[25]</sup>。但DKK1表现出的是Wnt/ $\beta$ -catenin信号拮抗作用,而DKK2可能根据细胞环境发挥拮抗剂或激动作用,这取决于Kremen的存在与否<sup>[26]</sup>。DKK2既可以作为LRP6的激动剂,也可以作为LRP6的拮抗剂。在Wnt/LRP6信号传导过程中,Kremen作为调节DKK2活性的辅助因子,在Kremen的存在下,DKK2从



LRP6 激动剂转变为 LRP6 拮抗剂<sup>[27-28]</sup>, DKK2 对 Wnt/LRP6 信号传导途径的调控如图 4 所示<sup>[25]</sup>。肾母细胞瘤在 DKK2 过表达时发生明显的凋亡, 且细胞迁移和侵袭能力均明显被抑制。其作用机制是由于 DKK2 过表达后, 在 Kremen 的存在下, DKK2 转变为 LRP6 拮抗剂, 细胞周期明显阻滞于 G0/G1 期, G1 期细胞百分比明显增加<sup>[29]</sup>。进一步的研究机制表明 DKK2 过表达会使下游的靶基因 c-Myc、cyclin D1 的表达明显受到抑制, 与细胞周期相关蛋白 p21 和 p27 的表达明显上调<sup>[30-31]</sup>。

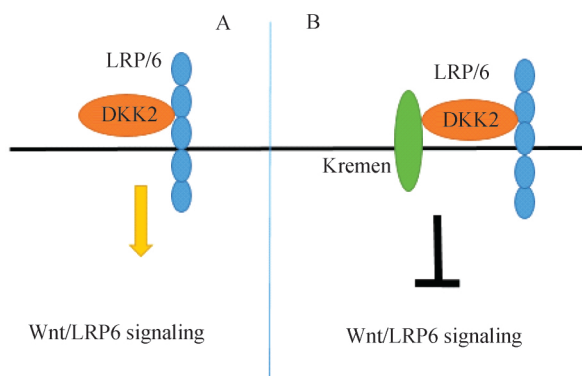


图4 DKK2在有 Kremen 受体存在时对 Wnt/LRP6 signaling 不同作用效果<sup>[25]</sup>

注: A 为无 Kremen 受体时, 表现出促进作用;

B 为有 Kremen 受体时, 表现出拮抗作用。

### 3.3 DKK3 在肿瘤细胞中的调控

DKK3 是 DKK 家族的一个特征性成员, 由于结构的差异, 表现出不同于其他家族成员的生物学特征<sup>[32-33]</sup>。DKK3 可作用于经典和非经典 Wnt 信号通路, 在经典信号通路中: DKK3 能降低细胞质中积累的  $\beta$ -catenin 和核聚集<sup>[34-36]</sup>, 抑制目标基因转录、减少增殖和促进肿瘤细胞凋亡, 同时降低了迁移和侵袭能力; 在非典型信号中, DKK3 通过 RhoA/Rac1 激活 JNK 信号通路, 导致细胞分化和凋亡。DKK3 的功能模型如图 5 所示<sup>[40]</sup>, 在肝癌细胞中有研究发现, DKK3 不像其他家族成员一样作为 Wnt 蛋白的调节物<sup>[37]</sup>, 它没有参与抑制 Wnt 蛋白, 也没有参与  $\beta$ -catenin 磷酸化与促进  $\beta$ -catenin 降解体形成的过程<sup>[38]</sup>, 但 DKK3 能降低肿瘤细胞细胞质中积累的  $\beta$ -catenin 和核聚集, 负性调节  $\beta$ -catenin 及其下游信号通路, 进而抑制肿瘤增长与迁移, 加速肿瘤细胞凋亡<sup>[39]</sup>。

### 3.4 DKK4 在肿瘤细胞中的调控

调节性 T 细胞因子 (T-reg, TR) 与 DKK4 基因启动子的结合, 与三碘甲状腺 (Three iodine thyroid, T3) 共同影响 DKK4 的转录, T3 和 TR 上

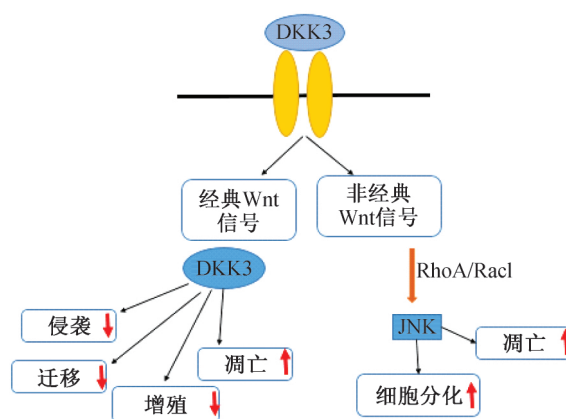


图5 DKK3 的功能模型<sup>[40]</sup>

调 DKK4 表达的 mRNA 和蛋白水平<sup>[41]</sup>。1 $\alpha$ , 25-二羟维生素 D3 可以抑制 DKK4 表达, 存在 2 种机制: a) 维生素 D 受体抑制 DKK4 启动子; b) 间接地连接 TCF/ $\beta$ -catenin 位点进行抑制<sup>[42]</sup>。DKK4 抑制 TCF/LEF 的活性, 下调核  $\beta$ -catenin 含量, c-Myc 和 cyclinD1 作为下游效应蛋白表达水平降低。同时 DKK4 减少 GSK3 $\beta$  磷酸化的水平和上调  $\beta$ -catenin 磷酸化水平来对抗 Wnt 信号<sup>[43]</sup>。激活典型的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号可以诱导 DKK4 表达为负反馈回路<sup>[44]</sup>。DKK4 上调并磷酸化 C-Jun, 激活非典型 JNK 信号。DKK4 通过与肌动蛋白激酶 3 (Mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) 共表达激活 MAPK 信号通路<sup>[45]</sup>。DKK4 在不同信号通路中的角色如图 6<sup>[41]</sup>。DKK4 在结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 细胞中是一种 T 细胞因子依赖性信号抑制剂, 它的生长抑制作用主要是抑制 G0/G1 期<sup>[46]</sup>。在结肠直肠癌中, DKK4 可能是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的下游基因, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能是 DKK4 诱导的部分效应<sup>[47]</sup>。DKK4 作为结直肠癌发病机制中一个的作用靶点, 发挥着至关重要的作用。

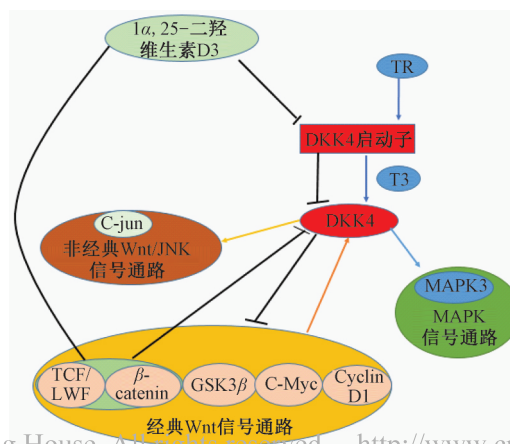


图6 DKK4 在不同信号通路中的角色<sup>[41]</sup>

## 4 Dickkopfs 的应用

### 4.1 Dickkopfs 在临床检测中的应用

a) 临床诊断: 恶性肿瘤细胞具有发病隐匿、死亡率高等特点, 因此寻求一个经济有效、无副作用、患者易接受的早期诊断方法是非常重要的。Dickkopfs 分泌蛋白具有调节肿瘤细胞生长的作用, 因此在癌症患者血清中 Dickkopfs 蛋白的表达量会发生变化<sup>[48]</sup>, 根据这一特点, Dickkopfs 分泌蛋白可作为癌症患者血清检测标志物, 可通过检测患者血清中 Dickkopfs 含量并结合影像学、病理学等技术手段及时做出诊断<sup>[49]</sup>, 一旦发现有肿瘤病灶, 尽快手术切除并综合治疗, 提高生存率。

b) 临床治疗: Dickkopfs 分泌蛋白在临床中也有重要的治疗价值, 例如在乳腺癌治疗中, 对于发生甲基化的 Dickkopfs, 利用靶向药物或者小分子抑制其甲基化<sup>[50]</sup>; 此外 Dickkopfs 抗体已作为临床抗癌药物投入使用, 比如抗肺癌 DKK1 抗体等<sup>[51]</sup>。综上所述, Dickkopfs 家族在肿瘤诊断及肿瘤治疗中具有重要的研究价值。

c) 临床预后: 在癌症患者血清中, 肿瘤标志物含量高低能反映肿瘤恶性程度, 这对临床预后具有积极临床意义<sup>[52]</sup>。Dickkopfs 含量的异常改变, 是患者预后不良的危险因素<sup>[53]</sup>, 临床治疗过程中及时检测 Dickkopfs 蛋白等肿瘤标志物的动态变化, 有利于观察患者的病情、对患者的临床预后做出判断<sup>[54]</sup>。

### 4.2 Dickkopfs 抑制剂

近些年来, 研究发现 Dickkopfs 分泌蛋白过表达会导致肿瘤细胞发生增殖, 针对这种情况, 有研究者们发现了两种有效的 Dickkopfs 蛋白小分子激酶抑制剂(图 7 所示): 一种是 DDK 抑制剂原型 PHA-76749, 另一种是高度选择性的苯并咪唑啉酮 XL413<sup>[55]</sup>, 尽管小分子激酶抑制剂最初被认为太过非特异性, 不能用于治疗, 但它已成为药物开发的领跑者, 尤其是针对癌症的药物开发<sup>[56]</sup>, 由此看来, 肿瘤细胞中过表达的 Dickkopfs, 将是一种新型的治疗靶点。

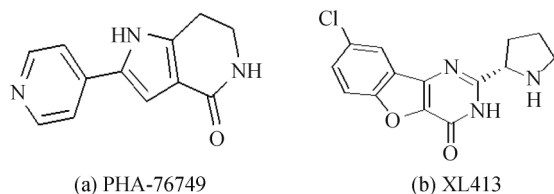


图 7 Dickkopfs 蛋白小分子激酶抑制剂 PHA-76749 和 XL413 分子结构示意图<sup>[55]</sup>

## 5 结 语

血管生成在癌症的发展中起着举足轻重的作用, 是组织侵袭和转移所必需的<sup>[57]</sup>, 靶向抑制肿瘤血管生成能有效抑制肿瘤发展。在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中, 有大量研究表明, Dickkopfs 可以下调 E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 和上调 N-钙粘蛋白 (N-cadherin)<sup>[58]</sup>, Dickkopfs 蛋白可以抑制上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[59]</sup>。血管生成与肿瘤细胞生长息息相关, 所以 Dickkopfs 分泌蛋白可能与肿瘤细胞血管生长因子存在一定的机制, Dickkopfs 可能通过抑制 VEGF 来抑制肿瘤血管生成<sup>[60]</sup>, 同时也抑制 EMT 途径, 从而使肿瘤细胞的迁移和侵袭受到抑制。

Dickkopfs 分泌蛋白依靠其类似保守的半胱氨酸结构域, 通过引起蛋白酶体  $\beta$ -catenin 降解, 阻止细胞增殖与诱导细胞凋亡来抑制经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 这是目前研究的主要调控机制; Dickkopfs 也可以激活非经典 Wnt 信号通路来阻止细胞增殖与诱导细胞凋亡; 而 Dickkopfs 蛋白对肿瘤血管的影响, 则需要进一步深入研究。总的来说, Dickkopfs 分泌蛋白在肿瘤细胞的发生和发展中起到了重要的调节作用, 为临床研究治疗肿瘤提供新的靶点与治疗策略。

### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 谢兰丰, 沈思兰, 钱方兴. Wnt 信号通路抑制剂 Dickkopf-3 的研究进展 [J]. *肝脏*, 2018, 23(10): 925-928.
- [3] 童辉. DKK3 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义 [D]. 福州: 福建医科大学, 2011: 16-18.
- [4] 黄晓红, 游金辉. DKK-1 与肿瘤的研究进展 [J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(3): 366-369.
- [5] Tamura M, Nemoto E. Role of the wnt signaling molecules in the tooth [J]. *Japanese Dental Science Review*, 2016, 52(4): 75-83.
- [6] Ren C, Gu X X, Li H H, et al. The role of DKK1 in Alzheimer's disease: A potential intervention point of brain damage prevention? [J]. *Pharmacological Research*, 2019, 144: 331-335.
- [7] 崔素芬, 包广宇, 张玲玲. Wnt 信号通路抑制因子 Dickkopf-1 在宫颈癌中的研究进展 [J]. *医学综述*,

- 2012, 18(22): 3770-3772.
- [8] Mirfazeli E S, Arefian E, Nadri S, et al. DKK1 expression is suppressed by miR-9 during induced dopaminergic differentiation of human trabecular meshwork mesenchymal stem cells[J]. Neuroscience Letters, 2019, 707: 134250.
- [9] Niehrs C. Function and biological roles of the dickkopf family of wnt modulators[J]. Oncogene, 2006, 25(57): 7469-7481.
- [10] Patel S, Barkell A M, Gupta D, et al. Structural and functional analysis of dickkopf4 (Dkk4): New insights into dkk4 evolution and regulation of wnt signaling by dkk and kremen proteins[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(31): 12149-12166.
- [11] Wu M, Chen M Y, Ma Y B, et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis[J]. Clinica Chimica Acta, 2018(481): 177 - 183.
- [12] Parine N R, Azzam N A, Shaik J, et al. Genetic variants in the WNT signaling pathway are protectively associated with colorectal cancer in a Saudi population [J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2019, 26(2): 286-293.
- [13] Fatima S, Luk J M, Poon R T, et al. Dysregulated expression of dickkopfs for potential detection of hepatocellular carcinoma [J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2014, 14(5): 535-548.
- [14] Sarwat F, Nikki P L, John M L. Dickkopfs and Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in liver cancer[J]. World Journal of Clinical Oncology, 2011, 2(8): 311-325.
- [15] Igbinigie E, Guo F B, Jiang S W, et al. Dkk1 involvement and its potential as a biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 488: 226-234.
- [16] Huang Y, Liu L, Liu A G. Dickkopf-1: current knowledge and related diseases [J]. Life Sciences, 2018, 209: 249-254.
- [17] Fassio A, Adami G, Benini C, et al. Changes in Dkk-1, sclerostin and RANKL serum levels following discontinuation of long-term denosumab treatment in postmenopausal women[J]. Bone, 2019, 123: 191-195.
- [18] Igbinigie E, Guo F B, Jiang S W, et al. Dkk1 involvement and its potential as a biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 488: 226-234.
- [19] Ma J C, Huang X, Li Z Y, et al. FOXE1 supports the tumor promotion of Gli2 on papillary thyroid carcinoma by the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(10): 17739-17748.
- [20] Lu H Y, Li X F, Mu P W, et al. Dickkopf-1 promotes the differentiation and adipocytokines secretion via canonical Wnt signaling pathway in primary cultured human preadipocytes[J]. Obesity Research & Clinical Practice, 2016, 10(4): 454-464.
- [21] Zhang Z J, Li X Y, Xiao Q, et al. MiR-574-5p mediates the cell cycle and apoptosis in thyroid cancer cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by repressing the expression of Quaking proteins[J]. Oncology Letters, 2018, 15(4): 5841-5848.
- [22] Cho S W, Lee E J, Kim H, et al. Dickkopf-1 inhibits thyroid cancer cell survival and migration through regulation of  $\beta$ -catenin/E-cadherin signaling [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2013, 366(1): 90-98.
- [23] 李晓蒙. DKK1 对乳腺癌转移的影响及其机制的研究 [D]. 开封: 河南大学, 2016: 5-6.
- [24] Liu J T, Guo W B, Sun J Y. Serum Dickkopf-1 acts as a new biomarker in human breast cancer[J]. Journal Citation Reports, 2017, 108(4): 334-340.
- [25] Mao B Y, Niehrs C. Kremen2 modulates Dickkopf2 activity during Wnt/LRP6 signaling[J]. Gene, 2003, 302(1/2): 179-183.
- [26] Fatima S, Luk J M, Poon R T, et al. Dysregulated expression of dickkopfs for potential detection of hepatocellular carcinoma [J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2014, 14(5): 535-548.
- [27] Wu W, Glinka A, Delius H, et al. Mutual antagonism between dickkopf1 and dickkopf2 regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signalling[J]. Current Biology, 2000, 10(24): 1611-1614.
- [28] Li L, Mao J H, Sun L, et al. Second cysteine-rich domain of dickkopf-2 activates canonical wnt signaling pathway via LRP-6 independently of dishevelled[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(8): 5977-5981.
- [29] You A, Fokas E, Wang L F, et al. Expression of the Wnt antagonist DKK3 is frequently suppressed in sporadic epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2011, 137(4): 621-627.
- [30] Chikara S, Lindsey K, Dhillon H, et al. Enterolactone induces G1-phase cell cycle arrest in nonsmall cell lung cancer cells by downregulating cyclins and cyclin-dependent kinases[J]. Nutrition and Cancer, 2017, 69(4): 652-662.
- [31] Pothoven K L, Schleimer R P. The barrier hypothesis

- and Oncostatin M; Restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease[J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5 (3): e134136. DOI: 10.1080/21688370.2017.1341367.
- [32] Mashiaeh E, Schneidman-Duhovny D, Andrusier N, et al. FireDock: A web server for fast interaction refinement in molecular docking [J]. *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(Web Server): W229-W232.
- [33] Mohammadpour H, Pourfathollah A A, Nikougoftar Zarif M, et al. Key role of Dkk3 protein in inhibition of cancer cell proliferation: An in silico identification[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2016, 393: 98-104.
- [34] Hoang B H. Dickkopf 3 inhibits invasion and motility of saos-2 osteosarcoma cells by modulating the wnt- $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cancer Research*, 2004, 64(8): 2734-2739.
- [35] Yue W, Sun Q H, Dacic S, et al. Downregulation of Dkk3 activates  $\beta$ -catenin/TCF-4 signaling in lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(1): 84-92.
- [36] Lee E, Jo M, Rho S B, et al. Dkk3, downregulated in cervical cancer, functions as a negative regulator of  $\beta$ -catenin[J]. *International Journal of Cancer*, 2009, 124 (2): 287-297.
- [37] Fatima S. Dickkopfs and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in liver cancer[J]. *World Journal of Clinical Oncology*, 2011, 2(8): 311-325.
- [38] Suzuki T, Yano H, Nakashima Y, et al. Beta-catenin expression in hepatocellular carcinoma: A possible participation of beta-catenin in the dedifferentiation process [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17(9): 994-1000.
- [39] Uribe D, Cardona A, Esposti D D, et al. Antiproliferative Effects of Epigenetic Modifier Drugs Through E-cadherin Up-regulation in Liver Cancer Cell Lines[J]. *Annals of Hepatology*, 2018, 17(3): 444-460.
- [40] Hamzehzadeh L, Caraglia M, Atkin S L, et al. Dickkopf homolog 3 (DKK3): A candidate for detection and treatment of cancers? [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(6): 4595-4605.
- [41] Cai X J, Yao Z G, Li L, et al. Role of DKK4 in tumorigenesis and tumor progression[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2018, 14(6): 616-621.
- [42] Pendás-Franco N, García J M, Peña C, et al. DICKKOPF-4 is induced by TCF/ $\beta$ -catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3[J]. *Oncogene*, 2008, 27(32): 4467-4477.
- [43] Maehata T, Taniguchi H, Yamamoto H, et al. Transcriptional silencing of Dickkopf gene family by CpG island hypermethylation in human gastrointestinal cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(17): 2702-2714.
- [44] Baehs S, Herbst A, Thieme S E, et al. Dickkopf-4 is frequently down-regulated and inhibits growth of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Letters*, 2009, 276 (2): 152-159.
- [45] Fatima S, Lee N P, Tsang F H, et al. Dickkopf 4 (DKK4) acts on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by influencing  $\beta$ -catenin in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4233-4244.
- [46] Cui D, Wang Z, Wang T, et al. Low expression level of Dickkopf4 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 10: 760-769.
- [47] Eshelman M, Shah M, Rennoll S, et al. TCF7L1 recruits CtBP and HDAC1 to repress DICKKOPF4 gene expression in human colorectal cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 487(3): 716-722.
- [48] Li Z, Mou L, Gao H, et al. Diagnostic accuracy of serum dickkopf-1 protein in diagnosis hepatocellular carcinoma an updated meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(32): e16725.
- [49] Yang H, Chen G D, Fang F, et al. Dickkopf-1: As a diagnostic and prognostic serum marker for early hepatocellular carcinoma[J]. *International Journal of Biological Markers*, 2013, 28(3): 286-297.
- [50] Liang L, He H, Lv R, et al. Preliminary mechanism on the methylation modification of Dkk-1 and Dkk-3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36 (2): 1245-1250.
- [51] Shen L, Wu X, Tan J, et al. Combined detection of dickkopf-1 subtype classification autoantibodies as biomarkers for the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Oncotargets and Therapy*, 2017, 10: 3545-3556.
- [52] Shen Q, Fan J, Yang X R, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 817-826.
- [53] Pang Q, Hu W, Zhang X, et al. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway-Related Proteins (DKK-3,  $\beta$ -Catenin, and c-MYC) Are Involved in Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Cancer Biother*



- Radiopharm, 2019, 34(7): 436-443.
- [54] Shao Y C, Nie X C, Song G Q, et al. Prognostic value of DKK2 from the Dickkopf family in human breast cancer[J]. International Journal of Oncology, 2018, 53 (6): 2555-2565.
- [55] Sasi N K, Tiwari K, Soon F F, et al. The potent Cdc7-Dbf4 (DDK) kinase inhibitor XL413 has limited activity in many cancer cell lines and discovery of potential new DDK inhibitor scaffolds [J]. PLoS One, 2014, 9 (11): e113300. Doi: 10.1371/journal.pone.0113300.
- [56] Amantea C M, Kim W K, Meliton V, et al. Oxysterol-induced osteogenic differentiation of marrow stromal cells is regulated by Dkk-1 inhibitable and PI3-Kinase mediated signaling [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2008, 105(2): 424-436
- [57] Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays[J]. Angiogenesis, 2018, 21(3): 425-532.
- [58] Fatima S, Luk J M, Poon R T, et al. Dysregulated expression of dickkopfs for potential detection of hepatocellular carcinoma [J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2014, 14(5): 535-548.
- [59] Guo Q, Qin W. DKK3 blocked translocation of  $\beta$ -catenin/EMT induced by hypoxia and improved gemcitabine therapeutic effect in pancreatic cancer Bxpc-3 cell [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2015, 19(12): 2832-2841.
- [60] Busceti C L, Marchitti S, Bianchi F, et al. Dickkopf-3 upregulates VEGF in cultured human endothelial cells by activating activin receptor-like kinase 1 (ALK1) pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 3(8): 111-125.

(责任编辑:唐志荣)