

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0005-06

肿瘤研究与临床专题·论著

幽门螺杆菌通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞侵袭及血管新生因子的作用研究*

赵越¹, 冯菲², 王军¹, 勾熙¹, 舒小闯¹, 蒲柯¹, 彭宇奎¹, 王玉平¹

(兰州大学第一医院 1.消化科, 2.超声医学科, 甘肃 兰州 730020)

摘要: 目的 研究幽门螺杆菌(Hp)通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞侵袭及血管新生因子的作用。**方法** 收集手术切除的胃癌组织并检测 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、E-cadherin、VEGF、bFGF、Ang-2 mRNA 的相对表达量。培养胃癌细胞株 SGC-7901, 分为对照组、Hp 组、Hp + ICG-001 组。对照组用不含细菌及药物的 DMEM 处理, Hp 组用含有 Hp 的 DMEM 处理, Hp + ICG-001 组用含有 Hp 及 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 ICG-001 的 DMEM 处理。采用 Western blotting 检测 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、E-cadherin 蛋白的相对表达量。采用 Transwell 检测侵袭数目。采用酶联免疫吸附试验检测 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量。**结果** 与 Hp 阴性胃癌组织比较, Hp 阳性胃癌组织中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、VEGF、bFGF、Ang-2 的 mRNA 相对表达量均增加($P < 0.05$), E-cadherin 的 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$); Hp 组 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin 蛋白相对表达量、侵袭数目、VEGF、bFGF、Ang-2 的含量高于对照组($P < 0.05$), E-cadherin 的相对表达量低于对照组($P < 0.05$); Hp + ICG-001 组 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin 蛋白相对表达量、侵袭数目、VEGF、bFGF、Ang-2 的含量低于 Hp 组($P < 0.05$), E-cadherin 的相对表达量高于 Hp 组($P < 0.05$)。**结论** Hp 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进胃癌细胞的侵袭及血管新生因子生成。

关键词: 胃肿瘤; 幽门螺杆菌; 侵袭; 血管新生; Wnt/ β -catenin 信号通路

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Study on *helicobacter pylori* regulating invasion of gastric cancer cells and angiogenesis factors through Wnt/ β -catenin pathway*

Yue Zhao¹, Fei Feng², Jun Wang¹, Xi Gou¹, Xiao-Chuang Shu¹, Ke Pu¹, Yu-Kui Peng¹, Yu-Ping Wang¹
(1. Department of Gastroenterology and Hepatology, 2. Department of Ultrasonic Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730020, China)

Abstract: Objective To study the role of helicobacter pylori (Hp) in regulating the invasion and of gastric cancer cells angiogenesis factors through Wnt/ β -catenin pathway. **Methods** Gastric cancer cell line SGC-7901 were divided into control group, Hp group, and Hp+ICG-001 group. The control group was treated with DMEM without bacteria and drugs, Hp group was treated with DMEM containing Hp and Hp+ICG-001 was treated with DMEM containing Hp and Wnt/ β -catenin pathway inhibitor ICG-001. The expression of Wnt1, Wnt3a, β -catenin, MMP-7, N-cadherin, and E-cadherin were measured by Western blotting, the number of invasion was measured by Transwell, and the contents of VEGF, bFGF, Ang-2 were measured by ELISA. **Results** Compared with Hp-negative gastric cancer, the mRNA expression of Wnt1, Wnt3a, β -catenin, MMP-7, N-cadherin, VEGF, bFGF, and Ang-2 in Hp-positive gastric cancer significantly increased, while that of E-cadherin significantly decreased ($P < 0.05$). The

收稿日期: 2021-03-03

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金(No: 18JR3RA339); 兰州大学第一医院院内基金(No: ldyyn2018-63)

expression of Wnt1, Wnt3a, β -catenin, MMP-7, N-cadherin, invasion number, the contents of VEGF, bFGF, Ang-2 in Hp group were higher than those in control group, and the expression of E-cadherin was lower than that in control group ($P < 0.05$); the expression of Wnt1, Wnt3a, β -catenin, MMP-7, N-cadherin, invasion number, the contents of VEGF, bFGF, Ang-2 in Hp+ICG-001 group were lower than those in Hp group, and the expression of E-cadherin was higher than that in Hp group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hp can promote the invasion of gastric cancer cells and angiogenesis factor production through Wnt/ β -catenin pathway.

Keywords: stomach neoplasms; helicobacter pylori; invasion; angiogenesis; wnt/ β -catenin pathway

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 发病率不断升高, 发病人群呈年轻化趋势^[1]。胃癌的发生涉及多因素、多环节、多基因, 但具体机制并未完全阐明。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染是引起胃癌的危险因素之一。Hp感染后能够引起宿主细胞中癌基因的表达, 信号通路激活发生改变, 进而引起细胞异常增殖、迁移、侵袭及血管新生^[2-4]。Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路是与胃癌发生、发展密切相关的信号通路, 上游信号分子Wnt3及下游信号分子 β -catenin的表达在胃癌组织中升高, 表达升高的 β -catenin进入细胞核后能够调节多种侵袭基因表达, 生成血管新生分子, 进而促进胃癌细胞的侵袭、血管新生。有研究报道, Hp感染能够促进胃黏膜上皮GES-1细胞中Wnt/ β -catenin信号通路的激活^[5]。但Hp感染是否直接促进胃癌细胞中Wnt/ β -catenin信号通路的激活以及是否通过Wnt/ β -catenin信号通路调节胃癌细胞侵袭、血管新生均未阐明。为此, 本实验将以胃癌细胞株SGC-7901为对象, 具体分析Hp通过Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞侵袭及血管新生能力的调节作用。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 临床样本及分组 收集2015年5月—2018年12月在兰州大学第一医院手术切除的胃癌蜡块样本84例, 根据Hp感染情况分为Hp阴性胃癌组织45例及Hp阳性胃癌组织39例。

1.1.2 细胞 胃癌细胞株SGC-7901购自南京科佰生物科技有限公司。

1.1.3 Hp Hp标准菌株购自北京NTCC中国质粒载体菌种细胞基因保藏中心。

1.1.4 试剂 石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成预混试剂盒、Talent荧光定量检测试剂盒购自北京天根公司, Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂ICG-001、结晶紫购自美国Sigma公

司, RIPA裂解液购自上海碧云天公司, 兔来源Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、基质金属蛋白酶7(MMP-7)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)的单克隆一抗购自美国Abcam公司, 血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管生成素-2(Ang-2)的酶联免疫吸附试验试剂盒购自上海西唐公司。

1.1.5 仪器 细胞培养箱购自美国Thermo公司, 显微镜购自日本Nikon公司, 凝胶成像仪购自美国Bio-rad公司。

1.2 方法

1.2.1 胃癌组织中目的基因mRNA相对表达量的检测 取胃癌蜡块标本, 采用石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒分离RNA, 采用cDNA第一链合成预混试剂盒将RNA逆转录为cDNA, 采用Talent荧光定量检测试剂盒对cDNA中的目的基因Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、E-cadherin、VEGF、bFGF、Ang-2及内参基因 β -actin进行PCR反应, 得到反应曲线及循环阈值, 以 β -actin为内参计算目的基因mRNA的相对表达量。

1.2.2 Hp培养基菌体提取物制备 将Hp菌株接种在含有10%胎牛血清的布氏肉汤培养基中, 在微需氧、37℃环境下培养48h, 离心收集细菌后用磷酸盐缓冲溶液重悬, 4℃保存备用。

1.2.3 细胞培养、分组及处理 SGC-7901细胞用含有10%胎牛血清的DMEM培养, 细胞铺满底面80%后用0.25%胰蛋白酶消化并传代, 传代细胞接种在培养板中并分组处理。对照组用不含细菌及药物的DMEM处理, 连续处理24h; Hp组加入感染复数100:1的Hp菌液进行处理, 连续处理24h; Hp+ICG-001组预先用含有4 μ mol/L ICG-001的DMEM处理12h, 而后再加入感染复数100:1的Hp菌液并继续处理24h。

1.2.4 Western blotting检测 采用RIPA裂解液裂

解分组处理后的细胞, 提取蛋白后进行 Western blotting 检测。测定蛋白含量后取 30 μ g 蛋白样本加入聚丙烯酰胺凝胶中, 电泳后电转移至 NC 膜, 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h 后 4 $^{\circ}$ C 孵育 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、E-cadherin 的单克隆一抗过夜; 第 2 天室温孵育 HRP 二抗 1 h, 最后在凝胶成像仪中显影得到蛋白条带, 根据条带的灰度值计算蛋白相对表达量。

1.2.5 Transwell 检测细胞侵袭活力 在预涂基质的 Transwell 小室中检测细胞侵袭活力, 在上层小室内接种细胞并按分组方法进行处理, 在下层小室内加入含有 10% 胎牛血清的 DMEM 诱导细胞侵袭。分组处理 24 h 后, 取出小室, 用棉签擦未侵袭的细胞, 结晶紫染色后在显微镜的高倍视野下观察侵袭细胞数目。

1.2.6 血管新生分子含量的检测 采用酶联免疫

吸附试验检测分组处理后细胞培养基中血管新生分子 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp 阴性和 Hp 阳性胃癌组织中目的基因相对表达量的比较

与 Hp 阴性胃癌组织比较, Hp 阳性胃癌组织中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin、MMP-7、N-cadherin、VEGF、bFGF、Ang-2 的 mRNA 相对表达量均升高 ($P < 0.05$), E-cadherin mRNA 的相对表达量降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 Hp 阴性和阳性胃癌组织中目的基因 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Wnt1 mRNA	Wnt3a mRNA	β -catenin mRNA	MMP-7 mRNA	N-cadherin mRNA	E-cadherin mRNA	VEGF mRNA	bFGF mRNA	Ang-2 mRNA
Hp 阴性胃癌组织	0.73 \pm 0.15	0.69 \pm 0.12	0.81 \pm 0.19	0.75 \pm 0.13	0.66 \pm 0.19	1.31 \pm 0.41	0.59 \pm 0.09	0.65 \pm 0.08	0.82 \pm 0.18
Hp 阳性胃癌组织	1.32 \pm 0.24	1.29 \pm 0.34	1.24 \pm 0.28	1.38 \pm 0.31	1.40 \pm 0.35	0.79 \pm 0.24	1.49 \pm 0.52	1.43 \pm 0.34	1.27 \pm 0.33
t 值	13.697	11.077	8.134	12.438	12.258	7.206	11.424	14.932	7.896
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 Hp 对 SGC-7901 细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

3 组 SGC-7901 细胞中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 蛋白相对表达量的比较, 差异有统计学意义 ($F = 7.615$ 、 9.283 和 7.953 , 均 $P = 0.000$)。进一步两两比较 t 检验, Hp 组 SGC-7901 细胞中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 蛋白相对表达量较对照组明显增加 ($P < 0.05$); Hp+ICG-001 组 SGC-7901 细胞中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 蛋白相对表达量较 Hp 组明显减少 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 1。

2.3 Hp 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路增强 SGC-7901 细胞的侵袭活力

对照组 SGC-7901 细胞侵袭数目为 (24.10 ± 6.59), Hp 组为 (71.93 ± 11.58), Hp+ICG-001 组为 (34.12 ± 9.39), 3 组比较经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 13.474$, $P = 0.000$)。进一步两两比较 t 检验, Hp 组 SGC-7901 细胞的侵袭数目较对照组明显增加 ($P < 0.05$); Hp+ICG-001 组 SGC-7901 细胞的侵袭数目较 Hp 组明显减少 ($P < 0.05$)。见图 2。

表 2 3 组细胞中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Wnt1 蛋白	Wnt3a 蛋白	β -catenin 蛋白
对照组	1.20 \pm 0.27	1.23 \pm 0.35	1.19 \pm 0.32
Hp 组	1.82 \pm 0.34 ^①	2.03 \pm 0.52 ^①	1.84 \pm 0.52 ^①
Hp+ICG-001 组	1.24 \pm 0.32 ^②	1.44 \pm 0.41 ^②	1.33 \pm 0.36 ^②
F 值	7.615	9.283	7.953
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 Hp 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 Hp 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路增加 SGC-7901 细胞中 MMP-7、N-cadherin、E-cadherin 蛋白相对表达量

3 组 SGC-7901 细胞中 MMP-7、N-cadherin、E-cadherin 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($F = 16.585$ 、 16.585 和 14.557 , 均 $P = 0.000$)。经 LSD- t 法两两比较, Hp 组 SGC-7901 细胞中 MMP7、N-cadherin 蛋

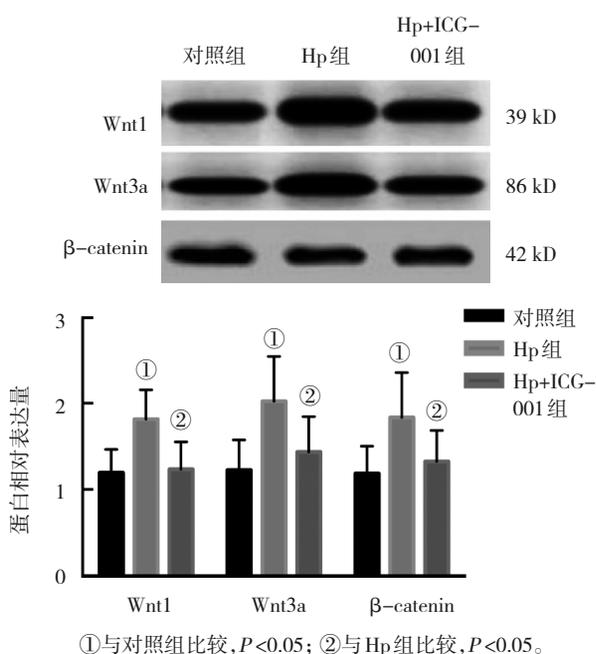


图1 3组Wnt1、Wnt3a、β-catenin蛋白相对表达量的比较

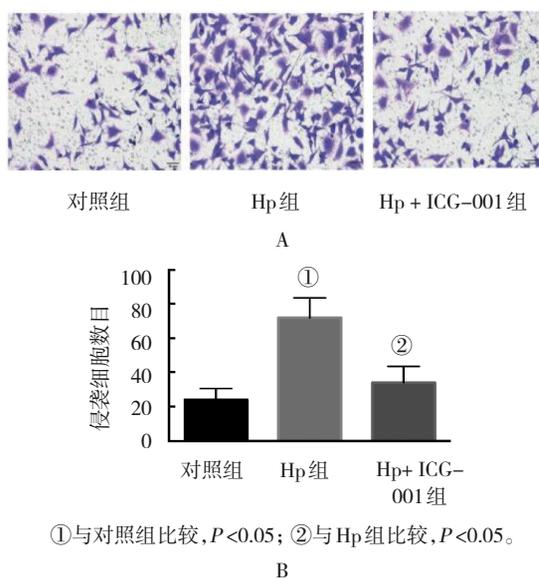


图2 3组细胞的结晶紫染色结果(A)及侵袭活力比较(B)

白相对表达量较对照组增加 ($P < 0.05$), E-cadherin 蛋白相对表达量较对照组减少 ($P < 0.05$); Hp+ICG-001 组 SGC-7901 细胞中 MMP-7、N-cadherin 蛋白相对表达量较 Hp 组减少 ($P < 0.05$), E-cadherin 蛋白相对表达量较 Hp 组增加 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 3。

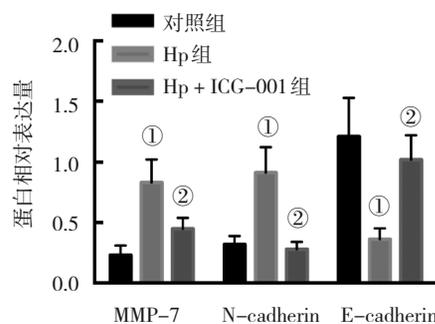
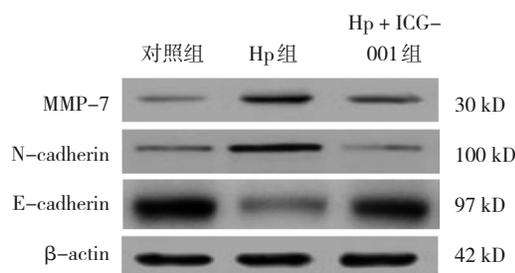
2.5 Hp 通过 Wnt/β-catenin 信号通路增加 SGC-7901 细胞中血管新生因子的生成

3 组 SGC-7901 细胞培养基中 VEGF、bFGF、Ang-2 含量的比较, 差异有统计学意义 ($F = 13.737$ 、

表 3 3组细胞MMP-7、N-cadherin、E-cadherin蛋白相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-7 蛋白	N-cadherin 蛋白	E-cadherin 蛋白
对照组	0.23 ± 0.08	0.32 ± 0.07	1.21 ± 0.32
Hp组	0.83 ± 0.19 ^①	0.91 ± 0.21 ^①	0.36 ± 0.09 ^①
Hp+ICG-001组	0.45 ± 0.09 ^②	0.28 ± 0.06 ^②	1.02 ± 0.20 ^②
F 值	16.585	13.018	14.557
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与Hp组比较, $P < 0.05$ 。



①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与Hp组比较, $P < 0.05$ 。

图3 3组细胞MMP-7、N-cadherin、E-cadherin蛋白相对表达量的比较

9.283 和 11.384, 均 $P = 0.000$)。进一步两两比较 t 检验, Hp 组 SGC-7901 细胞培养基中 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量较对照组增加 ($P < 0.05$); Hp + ICG-001 组 SGC-7901 细胞培养基中 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量较 Hp 组减少 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 4。

表 4 3组细胞培养基中VEGF、bFGF、Ang-2含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF/(ng/ml)	bFGF/(pg/ml)	Ang-2/(ng/ml)
对照组	1.33 ± 0.29	16.69 ± 3.25	1.01 ± 0.23
Hp组	4.23 ± 0.92 ^①	42.39 ± 8.79 ^①	2.65 ± 0.62 ^①
Hp+ICG-001组	1.94 ± 0.45 ^②	27.67 ± 7.14 ^②	1.72 ± 0.36 ^②
F 值	13.737	9.283	11.384
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与Hp组比较, $P < 0.05$ 。

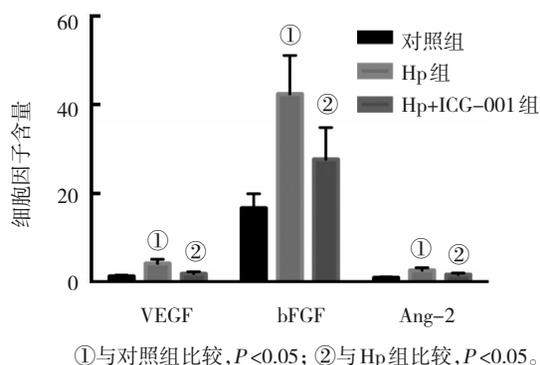


图 4 3 组细胞培养基中 VEGF、bFGF、Ang-2 含量的比较

3 讨论

Wnt/ β -catenin 信号通路是与多种恶性肿瘤发生、发展密切相关的信号通路, Wnt1、Wnt3a 是该信号通路经典的上游信号分子, 高表达的 Wnt1、Wnt3a 与膜受体 Lrp5/6 结合后使细胞内的 GSK-3 β 发生磷酸化, 磷酸化的 GSK-3 β 失去水解 β -catenin 的活性, 进而引起细胞内 β -catenin 增多并不断向核内转移, 进入细胞核的 β -catenin 能够调节多种癌基因的表达并引起细胞的恶变^[6-8]。胃癌与 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系也被多项研究证实^[9-10], 但胃癌组织中该通路发生激活的机制尚未完全明确。

Hp 感染是目前已知与胃癌发生密切相关的危险因素, Hp 感染胃黏膜上皮细胞后, 细胞中多种基因的表达发生改变, 进而可造成相应细胞学行为的变化^[4,11]。吴莺等^[5]以人胃黏膜上皮细胞 GES-1 为对象的细胞实验证实, Hp 感染 GES-1 细胞后, 细胞中 β -catenin 的表达明显增多, 提示 Hp 感染与 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活有关。本实验首先分析胃癌组织中 Hp 感染与 Wnt/ β -catenin 信号通路激活的关系, 结果发现 Hp 阳性胃癌组织中 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 的 mRNA 相对表达量明显高于 Hp 阴性胃癌组织。在该基础上, 本实验以胃癌 SGC-7901 细胞为对象, 用 Hp 感染后观察 Wnt/ β -catenin 信号通路的变化。本实验的观察结果显示: Hp 感染后细胞中 Wnt1、Wnt3a 及 β -catenin 蛋白相对表达量均明显增加, 说明 Hp 感染能够激活胃癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路也可能是 Hp 感染参与胃癌发生、发展的机制。

为进一步验证 Hp 感染是否通过激活 Wnt/ β -

catenin 信号通路参与胃癌的发生、发展, 本实验在 Hp 感染的基础上加用 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂 ICG-001 并观察细胞侵袭、血管新生能力的变化。Hp 感染后, 细胞侵袭数目明显增多; 而在加用 ICG-001 后, Hp 感染增加细胞侵袭数目的效应明显减弱, 说明 Hp 感染通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进胃癌细胞的侵袭。已有研究报道, Wnt/ β -catenin 信号通路激活后能够增加下游 MMP-7、N-cadherin 的表达, 同时抑制 E-cadherin 的表达, 促进细胞外基质的水解及细胞上皮间质的转化, 进而增强细胞的侵袭能力^[13-14]。本实验通过检测上述蛋白表达的变化来进一步验证 Hp 感染调控胃癌细胞侵袭的作用及机制可知: Hp 感染后, 细胞中 MMP-7、N-cadherin 蛋白相对表达量增加, E-cadherin 的相对表达量减少; 而在加用 ICG-001 后, Hp 感染调节上述蛋白表达的作用减弱, 这一结果与细胞侵袭数目的变化结果一致, 进一步验证了 Hp 感染通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进胃癌细胞侵袭的作用。

肿瘤血管新生是胃癌局部病灶内重要的恶性生物学行为之一, 同时也是癌细胞增殖、侵袭的重要病理基础。Wnt/ β -catenin 信号通路所调控的 VEGF、bFGF、Ang-2 与血管新生密切相关, 能够刺激内皮细胞的增殖和血管样结构的形成。已有研究报道, 胃癌患者血清中 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量均明显增多^[14-16]。本实验对血管新生因子的观察发现: Hp 感染后, 细胞培养基中 VEGF、bFGF、Ang-2 的含量增加; 而在加用 ICG-001 后, Hp 感染增强 VEGF、bFGF、Ang-2 生成的作用减弱, Hp 感染通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进胃癌细胞中血管新生因子的生成、增强细胞的血管新生能力。

综上所述, Hp 能够激活胃癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路并增强细胞的侵袭能力、血管新生能力。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路是 Hp 感染增强胃癌细胞侵袭及血管新生能力的分子机制之一。

参 考 文 献 :

- [1] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [2] BUTT J, VARGA M G, WANG T, et al. Smoking, helicobacter pylori serology, and gastric cancer risk in prospective studies from

- China, Japan, and Korea[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019, 12(10): 667-674.
- [3] 李满元, 赵劲松. CyclinD1、COX-2、p53与胃癌组织幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(11): 1679-1682.
- [4] OU Y, REN H F, ZHAO R R, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes the malignant transformation of gastric mucosal epithelial cells through the dysregulation of the miR-155/KLF4 signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(8): 1427-1437.
- [5] 吴莺, 艾宽宽, 沈琰, 等. 幽门螺杆菌对人胃上皮细胞 β -catenin蛋白信号途径影响意义的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(2): 100-104.
- [6] SHI X P, ZHU M, KANG Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway is involved in regulating the migration by an effective natural compound brucine in LoVo cells[J]. *Phytomedicine*, 2018, 15(46): 85-92.
- [7] DEBRUINE Z J, XU H E, MELCHER K. Assembly and architecture of the Wnt/ β -catenin signalosome at the membrane[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(24): 4564-4574.
- [8] ZHENG W J, YAO M, FANG M, et al. Oncogenic Wnt3a: a candidate specific marker and novel molecular target for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(23): 5862-5873.
- [9] 王玲, 王罗莎, 郭继武. Wnt/ β -catenin信号通路在胃癌中的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2018, 45(12): 841-845.
- [10] LI N S, LU N H, XIE C. The hippo and wntsignalling pathways: crosstalk during neoplastic progression in gastrointestinal tissue[J]. *FEBS J*, 2019, 286(19): 3745-3756.
- [11] POSSELT G, WIESAUER M, CHICHIRAU B E, et al. *Helicobacter pylori*-controlled c-Abl localization promotes cell migration and limits apoptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 10.
- [12] LI G M, SU Q, LIU H B, et al. Frizzled7 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and stemness via activating canonical Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer[J]. *Int J BiolSci*, 2018, 14(3): 280-293.
- [13] 潘安萍, 朱建伟, 王忻妍. 沉默 β -catenin表达对胃癌MGC-803细胞生物学行为的影响与作用机制研究[J]. *浙江医学*, 2018, 40(9): 906-909.
- [14] LI C F, ZHENG J, XUE Y W. Effects of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor on biological properties of gastric cancer cells[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(6): 1498-1509.
- [15] 胡成乙, 嵇晶晶, 王晓菲, 等. bFGF及FGFR-2在胃癌组织淋巴管生成中的意义[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(4): 17-20.
- [16] HACKER U T, ESCALONA-ESPINOSA L, CONSALVO N, et al. Evaluation of Angiopoietin-2 as a biomarker in gastric cancer: results from the randomised phase III AVAGAST trial[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(8): 855-862.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 赵越, 冯菲, 王军, 等. 幽门螺杆菌通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞侵袭及血管新生因子的作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 5-10.

Cite this article as: ZHAO Y, FENG F, WANG J, et al. Study on *Helicobacter pylori* regulating invasion of gastric cancer cells and angiogenesis factors through Wnt/ β -catenin pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 5-10.