

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.06.018

Wnt 信号转导途径在肿瘤干细胞中作用的研究进展

Wnt signaling pathway in cancer stem cells

滕颖综述,王秀问*审阅(山东大学齐鲁医院肿瘤防治中心,山东济南250012)

[摘要] 肿瘤干细胞是肿瘤治疗的重要途径,而其干细胞特性的维持机制还不明确。近来在多种肿瘤如白血病、肝癌、乳腺癌、大肠癌、皮肤癌、前列腺癌及精原细胞瘤的研究中发现,Wnt 信号转导途径激活后,肿瘤干细胞数量增加,侵袭性、耐药性增强,自我更新及体内致瘤能力增强。而在恶性黑色素瘤的研究中却发现 Wnt 信号转导途径的活化使肿瘤细胞的增殖能力降低,分化程度增高,体内成瘤能力降低。Wnt 信号转导途径在维持肿瘤干细胞的干细胞特性方面有着重要作用,所以以 Wnt 信号转导途径为靶点,破坏肿瘤干细胞的干细胞特性,从而消灭肿瘤干细胞不失为治疗肿瘤的一个重要策略。

[关键词] 肿瘤干细胞; Wnt/ β -catenin; 信号转导

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)06-0640-04

肿瘤一直是困扰人类的顽疾,随着其发病率的逐年增加,肿瘤治疗问题引起了人们的广泛重视。肿瘤干细胞的发现及成功分选,为肿瘤治疗提供了新的靶点。肿瘤干细胞具有自我更新和多向分化等一系列干细胞特性,从而成为肿瘤转移、复发、耐药的根源。如何抑制其干细胞特性,从而消灭肿瘤干细胞,进而治愈肿瘤,人们做了大量的研究。研究发现,Wnt 信号转导途径在维持肿瘤干细胞的干细胞特性方面有着重要作用,可能成为针对肿瘤干细胞治疗的新靶点。

1 肿瘤干细胞理论

肿瘤干细胞理论认为肿瘤是一种干细胞疾病,肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一小部分具有干细胞性质的细胞群体,具有自我更新能力和多向分化潜能,是形成不同分化程度肿瘤细胞和肿瘤不断生长的根源^[1,2]。

自 Lapidot 等^[3]首次通过特异细胞表面标志分离出了人急性粒细胞白血病干细胞,肿瘤干细胞已在多种肿瘤中得到分离与鉴定,如肺癌^[4]、脑瘤^[5]、前列腺癌^[6]、结肠癌^[7]等。肿瘤干细胞具有以下特点:(1)在肿瘤细胞中只占很小的比例;(2)具有自我更新和多向分化的潜能;(3)具有耐药性和克隆形成能力;(4)肿瘤形成能力,与肿瘤的转移复发有关^[8-11]。肿瘤干细胞的上述特点使其成为肿瘤转移、复发、耐药的根源。所以探讨肿瘤干细胞的特性及其维持机制,并以其为靶点寻找新的肿瘤治疗方法,具有重要意义。

2 Wnt 信号转导途径

Wnt 信号通路因其启动蛋白 Wnt 而得名,包括 3 条细胞内信号通路:(1)Wnt 经典信号转导途径,即 Wnt/ β -catenin 信号转导途径;(2)Wnt-ca²⁺ 途径;(3)Wnt-细胞平面极化途径,即 JNK 信号途径^[12]。目前,

研究最多的是 Wnt 经典信号转导途径。Wnt 信号转导途径对正常胚胎发育有重要意义,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,对于维持多种干细胞的稳定增殖起着重要作用,已经在人类胚胎干细胞^[13]、肠道干细胞^[14]、造血干细胞^[15]、皮肤干细胞^[16]、神经干细胞^[17]内观察到该信号通路具有维持干细胞自我更新及抑制其分化的作用。

Wnt 信号转导途径在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用,在许多肿瘤组织中都发现了 Wnt 通路的异常表达,如肺癌^[18]、大肠癌^[19]、乳腺癌^[20]、恶性黑色素瘤^[21]等,其参与肿瘤发生、发展的机制涉及信号转导、细胞周期、细胞增殖、凋亡以及细胞黏附等多个方面。

3 Wnt 信号转导途径与肿瘤干细胞

随着肿瘤干细胞理论的确立及 Wnt 信号转导途径在干细胞及肿瘤组织中研究的不断发展,Wnt 信号转导途径在肿瘤干细胞中的作用引起了人们的注意。大量研究表明,Wnt 信号转导途径在维持肿瘤干细胞的数量及干细胞特性方面发挥着重要作用。

3.1 血液系统肿瘤

Naveed 等^[22]对急性淋巴细胞白血病(ALL)的研究表明:白血病 B 细胞祖细胞与正常祖细胞相比,表达 Wnt 分泌蛋白及通路的受体蛋白的范围更广(Wnt 蛋

[基金项目] 山东省科技厅重点攻关资助项目(No. 2006GG3202010)。Supported by the key Scientific and Technological Project from Scientific and Technological Commission of Shandong Province (No. 2006GG3202010)

[作者简介] 滕颖(1985-),女,山东省济南市人,硕士生,主要从事肿瘤干细胞的研究

*通信作者(Corresponding author)。E-mail: wangxl2@yahoo.com

白,LRP,FZD等)。用 Wnt-3a 重组蛋白激活 Wnt 信号转导途径后,细胞的增殖能力在不同 ALL 细胞系中增加了 1.7~5.3 倍,同时细胞的抗凋亡能力及在无血清培养液中形成肿瘤球的能力增强;而且在 Wnt 信号通路被激活后,与细胞增殖及凋亡相关的基因发生了变化,并且这种变化在不同的细胞系中也是不同的。Ysebaert 等^[23]在急性髓系白血病(AML)的研究发现,在 61% 病理标本中检测到 β -catenin 表达,同时 β -catenin 的高表达与不良预后相关($P < 0.05$);体外研究表明 Wnt 通路的活化与 AML 细胞的自我更新和克隆形成能力的增强有关。Kawaguchi-Ihara 等^[24]在 ALL 中的研究发现,Wnt-3a 可以促进克隆原细胞悬浮培养后的复原,也就是说可以增强白血病干细胞的自我更新能力,在某些 AML 和 T-ALL 细胞系中,Wnt-3a 不是促进整个细胞群的增殖,而是促进白血病干细胞或祖细胞的自我更新。而 Thiago 等^[25]在关于 B-祖细胞急性淋巴细胞白血病(BCL-ALL)的研究中发现,在 BCL-ALL 细胞系 Nalm-6 和 Nalm-16 中存在着 β -catenin 的不表达或者低表达,Wnt-3a 或 LiCl 激活 Wnt 通路后,细胞发生死亡并且对 VP-16 的药物敏感性增强;DKK-1 抑制 Wnt 通路后则细胞对 VP-16 的药物敏感性降低,所以在 BCL-ALL 中,Wnt 通路表现出肿瘤抑制作用,其低表达有助于细胞生存及耐药性的维持。尽管在不同的白血病亚型中,Wnt 通路发挥了不同的作用,但其对白血病干细胞特性的维持作用是肯定的。

3.2 肝癌

Hu 等^[26]研究发现,Wnt 通路抑制物(WIF-1,SFRP1)抑制此通路后,可以抑制肝癌细胞的生长,促进其凋亡,并且可以通过降低血管内皮生长因子的表达,抑制肿瘤血管的形成,从而抑制小鼠体内种植瘤的生长,延长小鼠的生存。另外,此通路的抑制可以引起小鼠上皮干细胞分化受阻从而走向凋亡。最新研究^[27]发现,EpCAM(+)AFP(+)的肝癌细胞具有自我更新及分化潜能,可以在 NOD/SCID 小鼠体内形成高侵袭性肿瘤,为肝癌干细胞的分子标记,而 Wnt/ β -catenin 通路激活可以导致 EpCAM(+)细胞数增加。在另一研究^[28]中也证实,肝干细胞标记物上皮细胞黏附分子(EpCAM)是 Wnt/ β -catenin 信号转导的靶基因,Wnt/ β -catenin 通路的激活促进 EpCAM 的表达,反之抑制其表达。Yang 等^[29]在对肝癌的研究中发现,在肝卵圆细胞中 Wnt/ β -catenin 信号转导通路是活化的,并且此通路的活化可以促进肝卵圆细胞在再生肝中的增殖。他们以肝干细胞的 OV6 为标记,在肝癌细胞系中分选出 OV6(+)和 OV6(-)的肝癌细胞,实验发现,OV6(+)细胞与 OV6(-)相比,表现出更强的体内成瘤

能力和耐药性。所以 OV6 可以作为肝癌干细胞的一个分选标记。在肝癌细胞转染含 β -catenin 的质粒激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路后,OV6(+)细胞数量增加;反之在抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导通路后,OV6(+)细胞数量减少;并且在用 microRNA 技术干扰掉 β -catenin 表达后,OV6(+)细胞的耐药性降低。由此可以推断 Wnt/ β -catenin 信号转导通路在肝癌干细胞中有着重要作用。

3.3 乳腺癌

研究发现抑制乳腺腺泡祖细胞 β -catenin 的表达可阻断乳腺发育和妊娠所致的乳腺增殖,提示 β -catenin 是乳腺的一个干细胞存活因子^[30]。在乳腺干细胞中,转入 Wnt-1 基因后,小鼠乳腺“边缘群”(side population,SP)细胞(SP 细胞富含干细胞抗原 1,被认为是具有干细胞特性的一群细胞)的比例上升 9 倍,体外加入 Wnt-3a 后培养体系中 SP 细胞甚至升至 70%^[31]。在 Wnt 转基因乳腺癌小鼠的乳腺癌组织中,可见乳腺干细胞或祖细胞表面标志的表达增加,这说明 Wnt 通路过表达可使干细胞自我更新能力异常^[32]。Woodward 等^[33](也发现人乳腺癌 MCF-7 细胞经照射后,存活细胞 β -catenin 表达上调,SP 细胞比例增多,而存活细胞的克隆形成能力没有受到影响。Chen 等^[34]在小鼠乳腺癌细胞系中的研究表明,在 2 Gy 射线照射后,Sca1(+)细胞中 β -catenin 的表达增高;阻断 β -catenin 的表达,Sca1(+)细胞的自我更新能力降低。

3.4 大肠癌

在大肠黏膜上皮性肿瘤中,APC 基因突变或表达缺失极为普遍,突变率达 60%~80%。APC 基因作为 Wnt 信号转导途径的负性调节因子,其突变导致 Wnt 通路的异常活化在大肠癌的发生过程中有着重要作用。Schulenburg 等^[35]以 CD44 为分子标记,将大肠癌细胞 LT97 分选为 CD44(+)和 CD44(-)细胞,并经实验证实,CD44(+)与 CD44(-)细胞相比,具有抗凋亡、增殖能力强、稳定传代等一系列干细胞特性,同时研究还发现在 CD44(+)细胞中存在 β -catenin 的核表达,而在 CD44(-)细胞不存在 β -catenin 的核表达。另外 Vera 等^[36]在 APC 突变小鼠中发现,与未瘤变肠黏膜相比,CD44 在腺瘤及侵袭性肿瘤中表达增高;在 Tef 突变致 Wnt 通路抑制的小鼠,其腺瘤细胞中伴随着 CD44 表达及其干细胞特性的消失。由此可见,Wnt 通路在大肠癌干细胞中发挥着重要作用。

3.5 黑素瘤

研究发现在黑素瘤中,Wnt/ β -catenin 信号转导

通路是被抑制的。Andy 等^[37]对 343 例黑素瘤标本 (118 例原发瘤, 225 例复发或转移瘤) 研究发现, 核内 β -catenin 的表达在原发瘤要比在转移瘤高, 这表明黑素瘤的进展与核内 β -catenin 低表达导致的 Wnt/ β -catenin 信号转导通路抑制有关。在用 Wnt-3a 激活 Wnt 信号转导通路后, 黑素瘤细胞的增殖能力降低, 分化程度增高, 并且在 B16 黑素瘤细胞的小鼠体内成瘤实验中, 用 Wnt-3a 刺激过的 B16 黑素瘤细胞形成的肿瘤体积减小, 转移率降低。另有研究^[38-39]发现, Wnt-5a 在黑素瘤的发展过程中是表达增高的, 并且与患者的不良预后和肿瘤分期相关。在阻断其受体 Frizzled-5 后, 黑素瘤细胞的侵袭能力降低。但在转染 Wnt-5a 的黑素瘤细胞中, 却没有发现 β -catenin 的表达增加及核内转移的现象, 由此可以推断 Wnt-5a 可能通过其他 Wnt 转导通路促进黑素瘤的发展, 而非 Wnt/ β -catenin 信号通路。

3.6 皮肤癌

Ilaria 等^[40]利用细胞磁分选技术, 将皮肤癌细胞分选为 CD34(+) 和 CD34(-) 细胞, 并通过体内成瘤实验发现 CD34(+) 细胞比未分选细胞成瘤能力强 100 倍, 而 CD34(-) 细胞不能形成肿瘤, 并且在 CD34(+) 细胞形成的继发肿瘤中有一部分细胞仍表达 CD34, 从而可以形成三级肿瘤。CD34(+) 与 CD34(-) 细胞相比, 表现出很高的 Wnt/ β -catenin 信号转导通路活性。在皮肤癌中, β -catenin 活性的缺失可以导致肿瘤细胞出现广泛的终末分化及有丝分裂象减少等衰退现象, 并且还可以导致 CD34(+) 细胞的数量减少, 这种减少发生在衰退现象发生之前。另外 β -catenin 活性的缺失导致了 CD34(+) 细胞成瘤性的降低。所以 Wnt/ β -catenin 信号转导通路在维持 CD34(+) 皮肤癌干细胞的活性方面发挥着重要作用。

3.7 其他肿瘤

Bisson 等^[41]研究发现, 前列腺癌细胞在无血清培养液中形成的肿瘤球细胞较高表达干细胞标记物 CD44、ABCG2、CD133, 抑制 Wnt 通路则致肿瘤球的体积变小、自我更新能力降低, 同时干细胞标记物 CD44 及 CD133 的表达降低; 反之, Wnt-3a 激活 Wnt 通路可使形成的肿瘤球体积变大, 自我更新能力增强, 同时干细胞标记物 CD44 及 CD133 的表达升高, 并且这种调节作用是激素受体非依赖性的。Golestaneh 等^[42]在关于精原细胞瘤的研究发现, Wnt-3a 可以维持人生殖细胞来源的胚胎干细胞样细胞处于未分化状态; 在小鼠睾丸的发育过程中, β -catenin 的表达是增加的; Wnt-3a 可以诱导精原细胞瘤 C18-4

细胞的增殖、迁移及形态改变。

4 展 望

手术、放疗、化疗是当代肿瘤治疗的三大方法, 然而这些治疗方法不仅会带来严重的不良反应, 而且更无法解决肿瘤的复发、转移及耐药问题。根据肿瘤干细胞学说, 传统的治疗方法不能有效地杀灭肿瘤干细胞, 即使只有很少一部分的肿瘤干细胞存活下来, 也仍起到“种子”的作用, 具有无限增殖能力, 继续促进肿瘤的生长。肿瘤干细胞理论的发展为肿瘤治疗提供了新的方向, 肿瘤干细胞具有耐药、抗凋亡、过度增殖、自我更新等一系列干细胞特性, 是肿瘤耐药、复发、转移之源, 因此消除肿瘤干细胞是肿瘤治疗的根本。而 Wnt 信号转导途径在维持肿瘤干细胞的干细胞特性方面有着重要作用, 所以 Wnt 信号转导途径为靶点, 破坏肿瘤干细胞的干细胞特性, 从而消灭肿瘤干细胞不失为治疗肿瘤的一个重要策略, 在肿瘤的治疗中具有重大意义。

[参 考 文 献]

- [1] Bansal N, Banerjee D. Tumor initiating cells [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(2): 192-196.
- [2] Soltysova A, Altanerova V, Altaner C, et al. Cancer stem cells [J]. *Neoplasma*, 2005, 52(6): 435-440.
- [3] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice [J]. *Nature*, 1994(6464): 645-648.
- [4] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(3): 504-514.
- [5] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18): 5821-5828.
- [6] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 10946-10951.
- [7] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice [J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 106-110.
- [8] Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23(43): 7274-7282.
- [9] Dean M, Fojo T, Bates S, et al. Tumour stem cells and drug resistance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 275-284.
- [10] Lou H, Dean M. Targeted therapy for cancer stem cells: the patched pathway and ABC transporters [J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1357-1360.
- [11] Hadnagy A, Gaboury L, Beaulieu R, et al. SP analysis may be used to identify cancer stem cell populations [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(19): 3701-3710.
- [12] Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cad-

- herin pathways [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1483-1487.
- [13] Reya T, Clevers H. Wnt signaling in stem cells and cancer [J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 843-850.
- [14] Pinto D, Gregorieff A, Begthel H, *et al.* Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(14): 1709-1713.
- [15] Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, *et al.* Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance [J]. *Nature Immunol*, 2005, 6(3): 314-322.
- [16] Zhu AJ, Watt FM. β -catenin signalling modulates proliferative potential of human epidermal keratinocytes independently of intercellular adhesion [J]. *Development*, 1999, (126): 2285-2298.
- [17] Muroyama Y, Kondoh H, Takada S. Wnt proteins promote neuronal differentiation in neural stem cell culture [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4): 915-921.
- [18] He B, Barg RN, You L, *et al.* Wnt signaling in stem cells and non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2005, 7(1): 54-60.
- [19] Ovring IM, Clever HC. Molecular causes of colon cancer [J]. *Eur Clin Invest*, 2002, 32(6): 448-457.
- [20] Musgrove EA. Wnt signalling via the epidermal growth factor receptor: a role in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(2): 65-68.
- [21] Maelandsmo GM, Holm R, Nesland JM, *et al.* Reduced beta-catenin expression in the cytoplasm of advanced-stage superficial spreading malignant melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(9): 3383-3388.
- [22] Khan NI, Bradstock KF, Bendall LJ, *et al.* Activation of Wnt/beta-catenin pathway mediates growth and survival in B-cell progenitor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(3): 338-348.
- [23] Ysebaert L, Chicanne G, Demur C, *et al.* Expression of beta-catenin by acute myeloid leukemia cells predicts enhanced clonogenic capacities and poor prognosis [J]. *Leukemia*, 2006, 20(7): 1211-1216.
- [24] Kawaguchi-Ihara N, Murohashi I, Nara N, *et al.* Promotion of the self-renewal capacity of human acute leukemia cells by Wnt3A [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5A): 2701-2704.
- [25] Thiago LS, Costa ES, Lopes DV, *et al.* The Wnt signaling pathway regulates Nalm-16 b-cell precursor acute lymphoblastic leukemic cell line survival and etoposide resistance [J]. *Biomed Pharmacother*, [2009-10-26]. [Epub ahead of print].
- [26] Hu J, Dong A, Fernandez-Ruiz V, *et al.* Blockade of Wnt signaling inhibits angiogenesis and tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6951-6959.
- [27] Yamashita T, Ji J, Budhu A, *et al.* EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 1012-1024.
- [28] Yamashita T, Budhu A, Forgues M, *et al.* Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10831-10839.
- [29] Wen Yang, He-Xin Yan, Lei Chen, *et al.* Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4287-4295.
- [30] Tepera SB, McCrean PD, Rosen JM. A beta-catenin survival signal is required for normal lobular development in the mammary gland [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 6): 1137-1149.
- [31] Liu BY, Medermott SP, Khwma SS, *et al.* The transforming activity of Wnt effectors correlates with their ability to induce the accumulation of mammary progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4158-4163.
- [32] Li Y, Welm B, Podsypanina K, *et al.* Evidence that trans-genes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(26): 15853-15858.
- [33] Woodward WA, Chen MS, Behbod F, *et al.* WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(2): 618-623.
- [34] Chen MS, Woodward WA, Behbod F, *et al.* Wnt/beta-catenin mediates radiation resistance of $Sc\alpha^{+}$ progenitors in an immortalized mammary gland cell line [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 3): 468-477.
- [35] Schulenburg A, Cech P, Herbacek I *et al.* CD44-positive colorectal adenoma cells express the potential stem cell markers musashi antigen (*msi1*) and ephrin B2 receptor (*EphB2*) [J]. *J Pathol*, 2007, 213(2): 152-160.
- [36] Vera JM, Wielenga, Ron Smits, *et al.* Expression of CD44 in Apc and Tcf mutant mice implies regulation by the WNT pathway [J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(2): 515-523.
- [37] Chien AJ, Moore EC, Lonsdorf AS, *et al.* Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(4): 1193-1198.
- [38] Weeraratna AT, Jiang Y, Hostetter G, *et al.* Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma [J]. *Cancer Cell*, 2002, 1(3): 279-288.
- [39] Da Forno PD, Pringle JH, Hutchinson P, *et al.* WNT5A expression increases during melanoma progression and correlates with outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5825-5832.
- [40] Ilaria M, Hector P, Deepika K, *et al.* Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on β -catenin signalling [J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 650-653.
- [41] Bisson I, Prowse DM. WNT signaling regulates self-renewal and differentiation of prostate cancer cells with stem cell characteristics [J]. *Cell Res*, 2009, 19(6): 683-697.
- [42] Golestaneh N, Beauchamp E, Fallen S, *et al.* Wnt signaling promotes proliferation and stemness regulation of spermatogonial stem/progenitor cells [J]. *Reproduction*, 2009, 138(1): 151-162.

[收稿日期] 2009 - 07 - 28

[修回日期] 2009 - 11 - 08

[本文编辑] 王莹