

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.019

· 综述 ·

垂体腺瘤中 Wnt 通路抑制因子作用的研究进展

Research of Wnt pathway inhibitor in pituitary adenomas

杨惠岚 综述;安振梅 审阅(成都医学院第一附属医院 内分泌代谢科,四川 成都 610000)

[摘要] Wnt 信号通路与多种肿瘤的发生相关,研究表明 Wnt 通路抑制因子的异常甲基化可使 Wnt 信号通路异常激活,从而诱导肿瘤的形成。垂体腺瘤作为颅内常见的肿瘤之一,临床症状主要由垂体激素过度分泌(或)缺乏和(或)肿瘤占位效应引起,其发病机制至今不完全清楚,部分研究表明垂体腺瘤的发生与 Wnt 通路抑制因子的异常甲基化相关。本文对垂体腺瘤中 Wnt 通路抑制因子作用的研究进行综述,为垂体腺瘤中去甲基化治疗提供一定的理论依据。

[关键词] Wnt 通路抑制因子;DNA 甲基化;垂体腺瘤;sFRP;DKKs

[中图分类号] R736.4; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)05-0663-05

垂体腺瘤(pituitary adenomas, PA)占颅内肿瘤的 10% ~ 15%,垂体意外瘤检出率约为 10% ~ 22.5%^[1-2]。Alexander 等^[3]于 1990 年首次证实垂体腺瘤起源于单克隆细胞,但至今垂体腺瘤的发病机制仍不完全清楚,目前研究^[4-6]认为,垂体腺瘤的起病也可能是细胞类型特异性,涉及基因的突变与表观遗传学,包括基因突变与失活、细胞周期因子、下丘脑释放及抑制激素受体、雌激素水平和 Wnt 信号通路异常等。本文就 Wnt 通路抑制因子在垂体腺瘤中作用的研究进展做一综述。

1 Wnt 信号通路概况

Wnt 信号通路是指由 Wnt 蛋白所介导的信号通路,在进化上高度保守,不仅影响基因的表达,同时影响细胞的迁徙,对调控细胞的生长、发育和分化有重大意义^[7-8]。目前在哺乳动物中证实存在 19 种 Wnt 蛋白,是一组分泌型糖蛋白家族,富含半胱氨酸富集域(cysteine-rich domain, CRD)。

Wnt 通路按照不同的作用路径,可以分为经典 Wnt/ β -catenin 信号途径和非经典的 Wnt 通路(Wnt/JNK 信号途径和 Wnt/ Ca^{2+} 信号途径)^[9]。经典 Wnt 蛋白包括 Wnt1, Wnt2, Wnt3A 和 Wnt8 等,通过与 Frizzled 受体(frizzled, Frz)和辅助性受体 LRP5/6(LDL-receptor-related protein, LRP)结合后起作用,而非经典 Wnt 蛋白包括 Wnt4, Wnt5A, Wnt5B 和 Wnt11 等,通过小 G 蛋白等激活 Wnt/JNK 途径(主要影响细胞骨架重排)和 Wnt/ Ca^{2+} 途径(主要影响细胞黏连)发挥调控作用^[10]。

研究^[7-8]证实,在成熟机体中 Wnt 信号通路呈现关闭状态,游离状态的 β 连环蛋白(β -catenin)同

糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β)、腺瘤性结肠息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)和轴蛋白 Axin 结合,经过磷酸化、泛素化后被蛋白酶降解,维持细胞浆内 β -catenin 的低水平状态(图 1A)。当出现过多的 Wnt 蛋白, Wnt 通路抑制因子减少等情况时 Wnt 信号激活,活化蓬乱蛋白(disheveled, Dsh),进而抑制 APC-Axin-GSK3 β 复合物的活性,阻断 β -catenin 磷酸化降解过程,导致游离状态的 β -catenin 在细胞质稳定蓄积,并可出现 β -catenin 核内转移,发挥激活 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEFs)转录活性的作用,诱导激活下游靶基因 CyclinD1, c-myc, MMPs 等,促进细胞增殖或迁移,参与肿瘤形成^[11-12](图 1B)。研究表明 Wnt 通路异常与多项肿瘤有关,如乳腺癌^[13]、宫颈癌^[14]、食管癌/Barrett 食管^[15]和肾上腺皮质癌^[16]等。

2 Wnt 通路抑制因子

Wnt 通路抑制因子按照不同的作用方式分为 sFRP 家族类(secreted frizzled-related family)和 DKK 家族类(Dickkopf family)^[7]两大类。

sFRP 家族类包括 SFRPs 家族、WIF1(Wnt in-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81100303)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81100303)

[作者简介] 杨惠岚(1989-),女,四川省泸州市人,住院医师,硕士生,主要从事内分泌肿瘤的基础与临床研究, E-mail: 441987871@qq.com

[通信作者] 安振梅(An Zhenmei, corresponding author), E-mail: anzml997@sina.com

hibitory factor 1) 和 Cerberus(哺乳动物中未检测出), 此类抑制剂通过直接与 Wnt 蛋白结合, 改变 Wnt 蛋白和 Wnt 受体复合物结合的能力, 参与阻断经典 Wnt 和非经典 Wnt 信号途径^[17]。SFRPs 家族共有 5 个成员 (SFRP1 ~ SFRP5), 定位于 8q12-11.1, 其 N 末端具有 CRD 结构, 与 Frizzled 受体同源 (目前发现 11 种), 这样的分子结构是其参与竞争性结合 Wnt 蛋白的基础。Melkonyan 等^[18]在小鼠胚胎细胞中鉴定出 SFRP1 (即 SFRP2), SFRP2 (即 SFRP1/SDF5) 和 SFRP5 (即 SARP3), 同期 Rattner 等^[19]在筛查 Frizzled 的同源物时发现 SFRP3 (即 FrzB, 不含 CPG 岛) 和 SFRP4。而 WIF1 最早在人类视网膜中被发现, 定位于 12q14.3, 体外实验^[17]证实, WIF1 与 Wnt8 蛋白有较高的亲和力。

DKKs 家族定位于 10q11, 共有 4 个成员, 主要通过结合 LRP5/6 参与非经典的 Wnt 通路并可同时影响经典的 Wnt 通路^[17], 其中 DKK1 在 Wnt 通路中被广泛研究, 目前被认为在 Wnt 通路中作为抑制剂存在, DKK4 的作用方式与 DKK1 类似, 而 DKK2 在 Wnt 通路中的作用存在争议, 研究^[20]认为 DKK2 不仅可以抑制 Wnt 通路, 在特殊情况下也可以激活 Wnt 通路。DKK3 (又称 DKKL1) 在 Wnt 通路中仍被视为抑制剂, 但作用机制尚未完全明确^[21]。

目前在多种肿瘤中检测到 Wnt 通路抑制因子表达的下调, 如乳腺癌^[13]、食管癌/Barrett 食管^[15]、非小细胞肺癌^[22]、膀胱癌^[23]等, 并且证实 Wnt 通路抑制因子表达的下调多数是由于 DNA 甲基化修饰的表观遗传学引起。

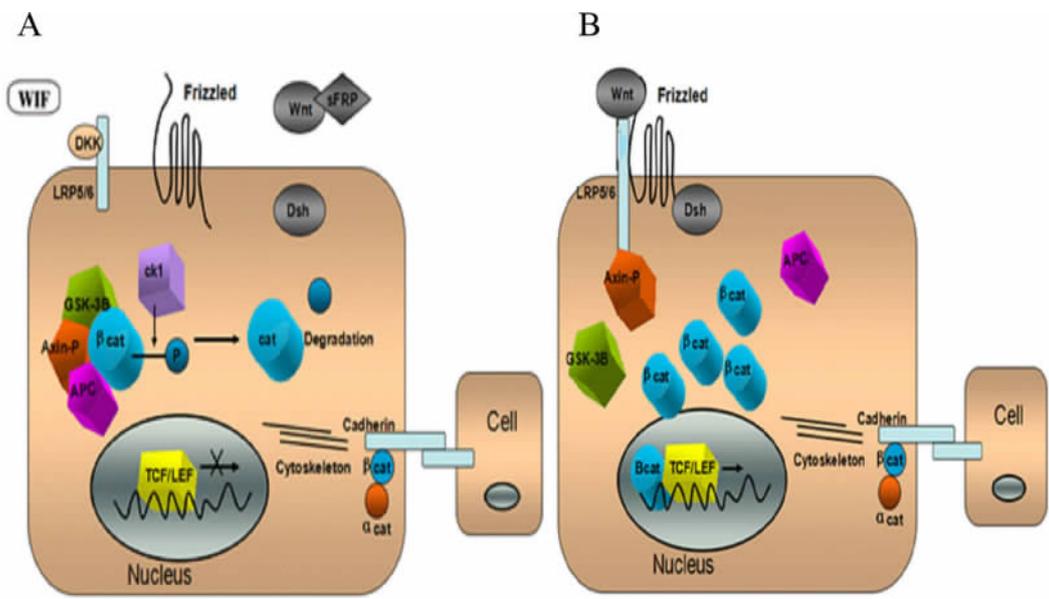


图 1 Wnt 信号通路示意图

A: Wnt 信号通路关闭状态; B: Wnt 信号通路激活状态

3 Wnt 信号通路与垂体腺瘤

垂体是位置和功能均比较特殊的内分泌器官, 起源于口腔和神经中枢外胚层, Wnt 通路对垂体的生长、发育非常重要^[24], 早在 1998 年, Treier 等^[25]在幼鼠垂体 Rathke 氏囊中发现较低水平的 Wnt4 蛋白表达, 同时在整个腹侧中脑发现 Wnt5a 蛋白表达, 并证实 Wnt4 和 Wnt5a 蛋白可能参与垂体细胞的迁徙与表达, Cha 等^[26]在动物实验中再次证实 Wnt5a 蛋白在垂体发育中的重要作用, 同样 Olson 等^[27]认为 Wnt6 同样参与了垂体的发育。2008 年, Potork 等^[28]研究证实缺乏 Wnt4 和 Wnt5a 基因时垂

体的发育将受影响, 并在小鼠垂体中检测出 Wnt2b、Wnt3、Wnt10b、Wnt11、Fzd1 ~ 6、Fzd8 和 WIF1 等 Wnt 信号通路相关蛋白。

在垂体腺瘤的早期研究中, BIASON-LAUBER 等^[29]实验表明, 垂体中 Wnt4 蛋白过度表达将诱发垂体腺瘤的形成, 并通过免疫组织化学及 RT-PCR 等技术证实 Wnt4 在 GH 瘤、PRL 瘤及 TSH 瘤中的表达明显高于正常垂体组。GILES 等^[30]利用基因芯片等技术在对小鼠 PRL 瘤的研究表明, Wnt4 蛋白的过度表达可能通过非经典的 Wnt 通路参与垂体腺瘤的形成, YU 等^[31]同样发现 Wnt 通路的异常活化在垂体腺瘤的发展中占有一定地位。

2005年,Moreno等^[32]首次通过基因芯片技术对人类11例无功能性垂体腺瘤(non-functioning pituitary adenomas, NFPA)和8例正常对照进行研究,结果显示与正常对照相比NFPA中有169个基因下调和115个基因上调,相应蛋白组有21个上调和29个下调,其中在非功能腺瘤中SFRP1出现高表达,同时检测出IDH1(isocitrate dehydrogenase 1)、PITX2(paired-like homeodomain transcription factor 2)和NOTCH3(notch homologue 3)表达上调,DLK1(delta-like 1 homologue)表达下调,证实经典Wnt通路参与垂体腺瘤的形成,并推测可能同时合并了delta-Notch通路的相互作用。同一时期,Morris等^[33]运用基因芯片等技术研究证实,垂体腺瘤(7例非功能腺瘤、6例GH瘤、8例ACTH瘤和5例PRL瘤)与5例正常垂体相比SFRP4基因表达均下调。Altenberger等^[34]在8例垂体腺瘤(2例GH瘤、1例PRL瘤、2例ACTH瘤和3例非功能腺瘤)和2例正常垂体研究表明,Wnt通路抑制因子WIF1、SFRP3和SFRP4基因表达下调,SFRP1基因表达上调,而DKK1、SFRP2和SFRP5的表达未见统计学差异。随后Shorts-Cary等^[35]在10例无功能垂体腺瘤均检测出WIF1、SFRP2、SFRP4、DKK2和DKK3表达下调,SFRP1表达上调,再次表明Wnt通路抑制因子在垂体腺瘤形成中具有一定作用,尤其在非功能性腺瘤中。2008年,Elston等^[36]通过一系列实验,在20例非功能腺瘤、3例ACTH瘤、7例GH瘤和1例TSH瘤中,通过基因芯片分析提示所有的腺瘤中WIF1、SFRP2、SFRP3、SFRP4和DKK2表达均下调,而SFRP1只在无功能腺瘤中表达上调,同时运用RT-PCR证实了WIF1、SFRP2和SFRP4的mRNA在所有垂体腺瘤中表达降低。随后Elston等通过对41例垂体腺瘤WIF1基因甲基化研究表明88%的WIF1基因启动出现甲基化,其中在无功能腺瘤中的甲基化率更高,而6例正常对照组均未见甲基化表达,同样组织化学检测结果表明,垂体腺瘤组WIF1蛋白的表达明显低于正常对照组。在后期细胞实验研究中通过对GH细胞转染WIF1后,降低了肿瘤细胞的增殖,提示WIF1可能为垂体腺瘤的抑癌基因,并由于DNA修饰的表观遗传学引起WIF1基因的失活。

作为经典Wnt通路的核心蛋白, β -catenin的胞质稳定聚集和胞核转移被视为经典Wnt通路启动的标志^[37-38],在如颅咽管瘤^[39],肝癌^[40]等肿瘤中检测到 β -catenin表达总量增加,并检测到 β -catenin胞质聚集和胞核转移,进而证实经典Wnt通路参与

肿瘤的形成。Li等^[41]对43例垂体腺瘤(4例ACTH瘤、10例GH瘤、22例PRL瘤和6例无功能性腺瘤)研究中表明,不同功能的垂体腺瘤中 β -catenin的表达量均高于正常对照组($n=4$),并表明非侵袭性垂体腺瘤中 β -catenin的mRNA表达量稍高于侵袭性垂体腺瘤。Colli等^[42]对58例垂体腺瘤(18例ACTH瘤、19例GH瘤、21例无功能腺瘤)研究中提示 β -catenin在垂体腺瘤的表达量高于正常组织($n=5$),但差异未见统计学意义,并认为可能经典或非经典Wnt通路共同参与了垂体腺瘤的形成过程。Elston^[36]在对垂体腺瘤的研究中观测到 β -catenin的胞质聚集但未见明显 β -catenin胞核转移。但Tziortzioti^[43]和Semba等^[44]研究均认为垂体腺瘤中存在 β -catenin的胞质内蓄积及胞核内 β -catenin的转移。这种检测的差异被认为可能与所用检测的 β -catenin抗体不同相关^[21]。

4 去甲基化治疗与展望

垂体腺瘤的治疗主要包括手术、放射和药物治疗,目前除泌乳素瘤推荐首选多巴胺激动剂等治疗外,多数垂体腺瘤仍首选手术治疗,但部分侵袭性垂体腺瘤和复发性垂体腺瘤治疗仍比较棘手,容易产生耐药,具有较高的手术难度和复发率^[3-5]。在药物治疗中,5%~18%的患者对溴隐亭治疗不敏感,6%的患者对溴隐亭类药物不耐受^[45],研究^[46-47]表明,ACTH瘤再次手术和行头颅放疗引起垂体功能减低的风险为50%左右,GH瘤垂体前叶功能减退率约30%左右。

不同于基因突变,DNA甲基化过程本身是可逆的,是由DNA甲基转移酶(DNMTs)家族(包括DNMT1、DNMT3A和DNMT3B)以S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体,将SAM转移到特定碱基上形成5-甲基胞嘧啶(5-mC),导致基因表达下调或沉默^[48],这让药物治疗干预逆转DNA甲基化成为可能。一些DNMTs抑制剂例如5-氮杂胞苷(5-azacytidine,5-Aza)和5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine,DAC)目前已经被美国FDA批准用于治疗骨髓增生异常综合征^[49]。慢性淋巴细胞性白血病中ZAP70治疗也成为去甲基化治疗的位点之一^[50]。在细胞实验中,Urakami等^[51]在对膀胱肿瘤细胞株使用甲基转移酶抑制剂5-氮杂-2-脱氧胞嘧啶(DAC)后发现肿瘤细胞系SFRPs基因恢复表达,细胞质内中 β -catenin表达衰减,肿瘤细胞凋亡增加。Konac等^[52]在对肾细胞癌细胞系研究时,使用DAC治疗后检测到SFRP2基因表达上调,而 β -catenin表

达减退, 并且表明使用 5 μm DAC 治疗 96 h 后 SFRP2 mRNA 的表达量同正常组之间未见明显差异。而 Nojima 等^[53]在对胃癌和直肠癌细胞系的研究同样表明, 通过 DAC 治疗后 SFRP1、SFRP2 和 SFRP5 蛋白表达水平均得到恢复, 并导致肿瘤细胞的凋亡。Goepfert 等^[54]在胆管癌细胞系中通过去甲基化治疗后同样检测到 SFRP2 和 SFRP4 蛋白表达上调。Dudley 等^[55]在对小鼠促肾上腺皮质激素腺瘤细胞系 At-T20 的研究中, 通过 RNA 干扰的方式敲除 DNMT1, 同对照组之间比较检测到 91 个位点表达差异, 并在后期的动物实验和细胞实验检测中, 未检测到有重要影响意义的甲基化发生。Zhu 等^[56]在对鼠垂体 At-T20 细胞系研究中发现, 同正常的 6 组垂体细胞对比 DNMT3b 在垂体腺瘤细胞中表达增加, 通过使用 10 μm 5-Aza 治疗 5 d 后发现, Rb(retinoblastoma) 和细胞周期依赖抑制因子 P21 和 P27 的表达上调, 检测到肿瘤细胞增殖能力减弱。

综上, Wnt 通路抑制因子表达异常在垂体腺瘤的形成过程中可能具有一定的作用, 可能同甲基化修饰的表观异常相关, 在既往的研究中同样表明在垂体腺瘤中存在其他位点的高甲基化状态, 例如 P16、GADD45(growth arrest and DNA damage-inducible gene) 和 MEG3(maternally expressed gene 3) 等^[57], 目前仍需要进一步研究能否寻觅到新的治疗靶点, 并与传统的治疗方式相结合, 为个体化的治疗垂体腺瘤提供新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta [J]. *Pituitary*, 2012, 16(4): 545-553.
- [2] Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(5): 257-566.
- [3] Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, et al. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(1): 336-340.
- [4] Stefaneanu L, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Effect of dopamine agonists on lactotroph adenomas of the human pituitary [J]. *Endocr Pathol*, 2000, 11(4): 341-352.
- [5] Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3189-3202.
- [6] Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas [J]. *Horm Res*, 2009, 71(2): 123-130.
- [7] Clevers H. Wnt /beta-catenin signaling in development and disease [J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469-480.
- [8] Banziger C, Soldini D, Schutt C, et al. Wntless, a conserved membrane protein dedicated to the secretion of Wnt proteins from signaling cells [J]. *Cell*, 2006, 125(3): 509-522.
- [9] Katoh M. WNT/PCP signaling pathway and human cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(6): 1583-1588.
- [10] Kestler HA, Kuhl M. From individual Wnt pathways towards a Wnt signalling network [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, 363(1495): 1333-1347.
- [11] Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 13): 2627-2634.
- [12] Prasad CP, Gupta SD, Rath G, et al. Wnt signaling pathway in invasive ductal carcinoma of the breast: relationship between beta-catenin, dishevelled and cyclin D1 expression [J]. *Oncology*, 2007, 73(1/2): 112-117.
- [13] Xiang T, Li L, Yin X, et al. Epigenetic silencing of the WNT antagonist Dickkopf 3 disrupts normal Wnt/ β -catenin signalling and apoptosis regulation in breast cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(10): 1236-1246.
- [14] Van der Meide WF, Snellenberg S, Meijer CJ, et al. Promoter methylation analysis of WNT/ β -catenin signaling pathway regulators to detect adenocarcinoma or its precursor lesion of the cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 116-122.
- [15] Hongzhi Zou, Julian R, Molina, et al. Aberrant methylation of secreted frizzled-related protein genes in esophageal adenocarcinoma and Barretts esophagus [J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(4): 584-591.
- [16] Leal LF, Mermejo LM, Ramalho LZ, et al. Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3106-3114.
- [17] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 11-26.
- [18] Melkonyan HS, Chang WC, Shapiro JP, et al. SARP s: a family of secreted apoptosis-related proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(25): 13636-13641.
- [19] Rattner A, Hsieh JC, Smallwood PM, et al. A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich ligand-binding domain of frizzled receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(7): 2859-2863.
- [20] Lee EJ, Jo M, Rho SB, et al. Dkk3 downregulated in cervical cancer, functions as a negative regulator of beta-catenin [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(2): 287-297.
- [21] Elston MS, Clifton-Bligh RJ. Identification of Wnt family inhibitors: a pituitary tumor directed whole genome approach [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 326(1/2): 48-54.
- [22] Stewart DJ. Wnt signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): djt356.
- [23] Buim ME, Soares FA, Sarkis AS, et al. The transcripts of SFRP1, CEP63 and EIF4G2 genes are frequently downregulated in transitional cell carcinomas of the bladder [J]. *Oncology*, 2005, 69(6): 445-445.
- [24] Chambers TJ, Giles A, Brabant G, et al. Wnt signalling in pituitary development and tumorigenesis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(3): R101-111.
- [25] Treier M, Gleiberman AS, O'Connell SM, et al. Multistep signal-

- ling requirements for pituitary organogenesis in vivo [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(11): 1691-1704.
- [26] Cha KB, Douglas KR, Potok MA, et al. Wnt5a signaling affects pituitary gland shape [J]. *Mech Dev*, 2004, 121(2): 183-194.
- [27] Olson LE, Tollkuhn J, Scafoglio C, et al. Homeodomain-mediated β -catenin dependent switching events dictate cell-lineage determination [J]. *Cell*, 2006, 125(3): 593-605.
- [28] Potok MA, Cha KB, Hunt A, et al. WNT signaling affects gene expression in the ventral diencephalon and pituitary gland growth [J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(4): 1006-1020.
- [29] Biason-Laubier A, Konrad D. Wnt4 and sex development [J]. *Sex Dev*, 2008, 2(4/5): 210-218.
- [30] Giles A, Madec F, Friedrichsen S, et al. Wnt signaling in estrogen-induced lactotroph proliferation [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 4): 540-547.
- [31] Yu R, Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 182: 207-227.
- [32] Moreno CS, Evans CO, Zhan X, et al. Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10214-10222.
- [33] Morris D, Musat M, Czirik S, et al. Differential gene expression in pituitary adenomas by oligonucleotide array analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1): 143-151.
- [34] Altenberger T, Bilban M, Auer M, et al. Identification of DLK1 variants in pituitary and neuroendocrine tumors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340(3): 995-1005.
- [35] Shorts-Cary L, Xu M, Ertel J, et al. Bone morphogenetic protein and retinoic acid-inducible neural specific protein-3 is expressed in gonadotrope cell pituitary adenomas and induces proliferation, migration, and invasion [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 967-975.
- [36] Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV. Wnt pathway inhibitors are strongly down-regulated in pituitary tumors [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 1235-1242.
- [37] Mbom BC, Nelson WJ, Barth A. Discrete pools β -catenin communicate during mitosis and may co-ordinate centrosome functions and cell cycle progression [J]. *Bioessays*, 2013, 35(9): 804-809.
- [38] Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, β -Catenin, and cadherin pathways [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1483-1487.
- [39] Buslei R, Nolde M, Hofmann B, et al. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(6): 589-597.
- [40] Herencia C, Julio M, Moreno M, et al. Nuclear translocation of β -Catenin during mesenchymal stem cells differentiation into hepatocytes is associated with a tumoral phenotype [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e34656.
- [41] Li W, Zhang Y, Zhang M, et al. Wnt4 is overexpressed in human pituitary adenomas and is associated with tumor invasion [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(1): 137-141.
- [42] Colli LM, Saggioro F, Serafini LN, et al. Components of the canonical and non-canonical Wnt pathways are not mis-expressed in pituitary tumors [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(4): e62424.
- [43] Tziortzioti V, Ruebel KH, Kuroki T, et al. Analysis of beta-catenin mutations and alpha-, beta-, and gamma-catenin expression in normal and neoplastic human pituitary tissues [J]. *Endocr Pathol*, 2001, 12(2): 125-136.
- [44] Semba S, Han SY, Ikeda H, et al. Frequent nuclear accumulation of beta-catenin in pituitary adenoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(1): 42-48.
- [45] Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitory [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(6): 724-763.
- [46] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(2): 96-102.
- [47] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协助组. 中国肢端肥大症诊治指南(2013 年) [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(7): 519-524.
- [48] Arantes LM, de Carvalho AC, Melendez ME. Methylation as a biomarker for head and neck cancer [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(6): 587-592.
- [49] Sharma S, Kelly TK, Jones PA, et al. Epigenetics in cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 27-36.
- [50] Weichenhan D, Plass C. The evolving epigenome [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(R1): R1-6.
- [51] Urakami S, Shiina H, Enokida H, et al. Epigenetic inactivation of Wnt inhibitory factor-1 plays an important role in bladder cancer through aberrant canonical Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 383-391.
- [52] Konac E, Varol N, Yilmaz A, et al. DNA methyltransferase inhibitor-mediated apoptosis in the Wnt/ β -catenin signal pathway in a renal cell carcinoma cell line [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(9): 1009-1016.
- [53] Nojima M, Suzuki H, Toyota M, et al. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes and constitutive activation of Wnt signaling in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(32): 4699-4713.
- [54] Goepfert B, Konermann C, Schmidt CR, et al. Global alterations of DNA methylation in cholangiocarcinoma target the Wnt signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 544-554.
- [55] Dudley KJ, Reville K, Clayton RN, et al. Pituitary tumours: all silent on the epigenetics front [J]. *J Mol Endocrinol*, 2009, 42(6): 461-468.
- [56] Zhu X, Mao X, Hurren R, et al. Deoxyribonucleic acid methyltransferase 3B promotes epigenetic silencing through histone 3 chromatin modifications in pituitary cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(9): 3610-3617.
- [57] Yacqub-Usman K, Richardson A, Duong CV, et al. The pituitary tumour epigenome: aberrations and prospects for targeted therapy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8): 486-494.

[收稿日期] 2015 - 02 - 02 [修回日期] 2015 - 07 - 10

[本文编辑] 阮芳铭