

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.012

· 临床研究 ·

DKK1 在头颈部鳞状细胞癌中的临床价值及其调控因子分析

张守凯^a, 何健^a, 卫旭东^a, 梁丹茹^b (甘肃省人民医院 a. 耳鼻咽喉-头颈外科; b. 干部保健门诊, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] **目的:** 探讨 Dickkopf-1 (DKK1) 在头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 组织中的表达及其调控机制。**方法:** 基于 TCGA 数据库分析 DKK1 在 HNSCC 组织中的表达水平及其甲基化位点与预后的关系。用 GO 和 KEGG 基因富集法分析 DKK1 富集基因的信号通路。用 STRING 分析 DKK1 蛋白与其他蛋白质之间的相互作用。利用 TargetScan 分析调控 DKK1 表达的 miRNA, 并通过 TRRUST 网站分析 DKK1 的转录因子。**结果:** DKK1 基因在 HNSCC 组织中高表达 ($P < 0.01$), 其表达水平与患者 HPV 状态、年龄、病理分级、临床分期显著相关 (均 $P < 0.05$); DKK1 高表达 HNSCC 患者的预后较低表达者差 ($P < 0.01$)。DKK1 存在 19 个甲基化位点, 其中 12 个在癌组织与正常组织间表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 11 个与 HNSCC 的预后显著关联 ($P < 0.05$)。此外, miRNA、circRNA、lincRNA、转录因子等也参与 DKK1 的调控, 共获取 5 个 DKK1 相关的 PPI 网络可能参与 HNSCC 的发生、发展、侵袭和转移。**结论:** DKK1 在 HNSCC 组织中高表达, 并且是 HNSCC 患者预后差的危险因素, DKK1 在 HNSCC 发病过程中起重要作用, 有望成为 HNSCC 治疗的潜在靶标。

[关键词] Dickkopf-1; 头颈部鳞状细胞癌; 甲基化; 预后; 靶标

[中图分类号] R739.91; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0794-07

DKK1 expression in head and neck squamous cell carcinoma: analysis of its clinical value and regulatory factors

ZHANG Shoukai^a, HE Jian^a, WEI Xudong^a, LIANG Danru^b (a. Department Otolaryngology-Head Neck Surgery; b. Cadre Health Clinic, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression and regulation mechanism of Dickkopf-1 (DKK1) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) tissues. **Methods:** Based on the TCGA database, the relationship of DKK1 expression in HNSCC tissues and its methylation site with patients' prognosis was analyzed. GO and KEGG gene enrichment method were used to analyze the signaling pathways of DKK1 enrichment. STRING was used to analyze the interaction between DKK1 protein and other proteins. TargetScan was used to analyze the miRNAs that regulate the expression of DKK1, and the transcription factors of DKK1 were analyzed with the TRRUST website. **Results:** DKK1 gene was highly expressed in HNSCC tissues ($P < 0.01$), and its expression level was significantly correlated with the HPV status, age, pathological grade, and clinical stage of patients (all $P < 0.05$); the prognosis of HNSCC patients with high DKK1 expression was poorer than those with low DKK1 expression ($P < 0.01$). There were 19 methylation sites in DKK1, 12 of which were significantly different between cancer tissues and normal tissues ($P < 0.05$), and 11 sites were significantly related to the prognosis of HNSCC ($P < 0.05$). In addition, miRNA, circRNA, lincRNA and transcription factors, etc. also participated in the regulation of DKK1. A total of 5 DKK1-related PPI networks that may involve in the occurrence, development, invasion and metastasis of HNSCC were obtained. **Conclusion:** DKK1 is highly expressed in HNSCC tissues and is a risk factor for poor prognosis of HNSCC patients. DKK1 plays an important role in the pathogenesis of HNSCC and is expected to become a potential target for HNSCC treatment.

[Key words] Dickkopf-1 (DKK1); head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); methylation; prognosis; target

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 794-800. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.012]

[基金项目] 甘肃省自然科学基金资助项目 (No. 18JR3RA051)。Project supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (No. 18JR3RA051)

[作者简介] 张守凯 (1977-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事头颈肿瘤发病机制的研究, E-mail: zhangshoukai1977@126.com

[通信作者] 何健 (HE Jian, corresponding author), 学士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事头颈肿瘤发病机制的研究, E-mail: H8281956@163.com

Dickkopf-1 (DKK1) 是一种分泌蛋白,属于细胞外 Wnt 信号转导通路抑制剂^[1]。Wnt 是一条在进化过程中表现非常保守的信号通路,在胚胎发育和细胞增殖、分化、迁移等过程中起重要的调控作用,与多种肿瘤的发生、发展、转移和预后相关。DKK1 是 DKK 蛋白家族的成员,其调控异常与多种肿瘤的发病机制密切相关。DKK 蛋白家族具有类似的保守半胱氨酸结构域,通过引起蛋白酶体 β -catenin 降解、诱导凋亡和抑制细胞增殖而抑制 Wnt/ β -catenin 途径^[2]。研究^[3]表明,DKK1 在胃癌等多种恶性肿瘤中表达上调,其表达水平与肿瘤的进展及预后显著相关。然而,DKK1 在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中的作用尚未见报道,因此本研究通过 TCGA 数据库数据研究 DKK1 基因在 HNSCC 组织中的表达、调控、相互作用及其对预后的影响,为进一步探讨 DKK1 基因在 HNSCC 中的分子作用机制提供实验依据,也为 HNSCC 的诊断、治疗和预后判断提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 DKK1 表达数据来源及其基因分析

HNSCC 中 DKK1 表达数据来源于 TCGA (<https://cancergenome.nih.gov/>) 数据库,分析 DKK1 在 HNSCC 患者中的表达水平及其与患者性别、年龄、临床分期、病理分级、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染等病理参数之间的关系,以及 DKK1 表达水平与无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的关系。

筛选与 DKK1 显著相关($r > 0.3$ 或 $r < -0.3$, $FDR < 0.05$)的基因,并对其进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析基于 DAVID 在线工具 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行,而 KEGG 分析则采用 KOBAS 在线工具 (<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/index.php>)。最后,使用 STRING (<https://string-db.org>) 在线工具分析 DKK1 蛋白与其他蛋白之间的相互作用。

1.2 DKK1 甲基化水平分析

基于 TCGA 数据分析 DKK1 的甲基化位点,并分析不同甲基化位点在 HNSCC 组织和正常组织之间的差异。结合 TCGA 预后数据,分析不同 DKK1 甲基化水平与 OS 的关系。

1.3 DKK1 的表达调控

基于 TargetScan (<http://www.targetscan.org>) 分析可以调节 DKK1 表达的 miRNA,并且通过 PUBMED 数据库检索在文献中得到证实的 miRNA。基于 TRRUST 网站 (http://www.grnpedia.org/trrust/Network_search_form.php) 分析 DKK1 的转录因子。

基于 iRefIndex、BioGrid、mentha、IMEx、MatrixDB、EBI-GOA-nonIntAct、IntAct、Reactome-FIs、ChEMBL、bhf-ucl、InnateDB、MINT 数据库,构建 DKK1 相互作用的基因或蛋白质分子,并且构建蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络。

2 结果

2.1 DKK1 在 HNSCC 组织中高表达

通过检索 TCGA 数据库,共发现 520 例 HNSCC 样本和 41 例正常组织标本。DKK1 在 HNSCC 中的表达水平高于正常头颈部组织 ($P < 0.01$, 图 1A), DKK1 在男、女性 HNSCC 患者中的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1B)。DKK1 在 21~80 岁 HNSCC 患者中高表达 ($P < 0.05$, 图 1C),而在 80 岁以上 HNSCC 患者中表达水平差异无统计学意义。HPV 阴性 HNSCC 患者中 DKK1 表达水平显著高于 HPV 阳性患者 ($P < 0.01$, 图 1D)。DKK1 在病理学 3 级 HNSCC 患者中的表达水平显著高于 1~2 级患者 ($P < 0.01$, 图 1E)。DKK1 在临床 II~IV 期 HNSCC 患者中的表达水平显著高于 I 期 HNSCC 患者 ($P < 0.01$, 图 1F)。

2.2 DKK1 表达与 HNSCC 患者预后的关系

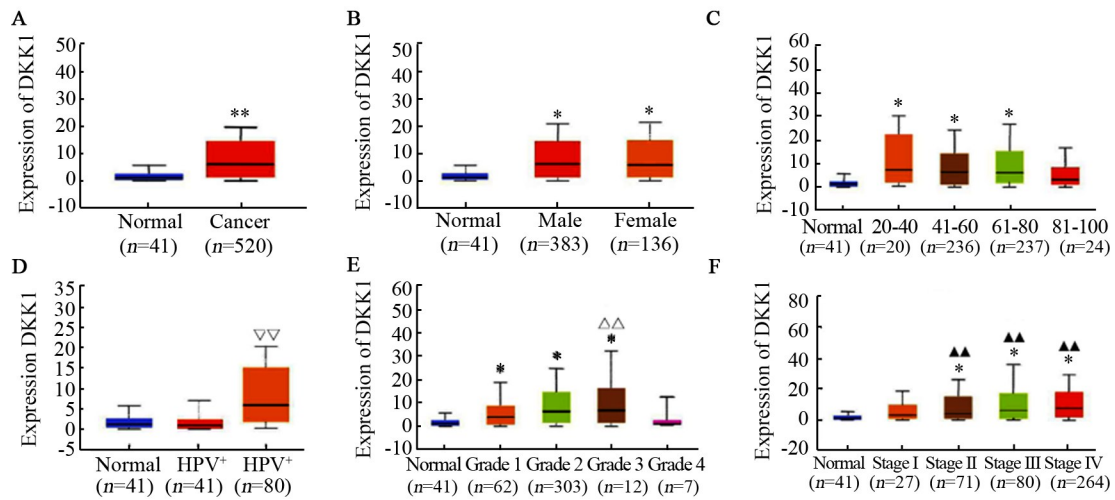
DKK1 高表达 HNSCC 患者的 OS 显著低于低表达患者 ($HR = 2.1$, $P < 0.01$; 图 2A)。DKK1 高表达 HNSCC 患者的 DFS 也显著低于低表达患者 ($HR = 1.4$, $P < 0.05$; 图 2B)。

2.3 DKK1 的相关基因及功能预测结果

基于 TCGA 数据分析,共获 8 138 个基因,其中有 98 个显著相关的基因。98 个显著相关基因中,22 个基因与 DKK1 显著负相关 ($r < -0.3$, $FDR < 0.05$),76 个基因与 DKK1 显著正相关 ($r > 0.3$, $FDR < 0.05$)。

进一步对 98 个显著相关基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,结果显示相关基因生物学过程主要集中在信号转导、细胞黏附、细胞迁移与增殖的正调控等过程。相关基因主要分布在细胞膜、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 等处。相关基因分子功能主要在生长因子激活、整合素结合、信号传感器激活、蛋白激酶结合。相关基因信号通路主要集中在黏着斑、肿瘤中的蛋白多糖、Rap1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路(图 3)。

此外,使用 STRING 在线数据库共获得 5 个 DKK1 相关的 PPI 网络,最大的网络包含 27 个蛋白质,其中 DKK1、PTHLH、SERPINE1、THBS1、LAMB3、PXN、BCAR1、CAV1 为主要节点,提示这些蛋白可能在 HNSCC 中发挥重要作用。

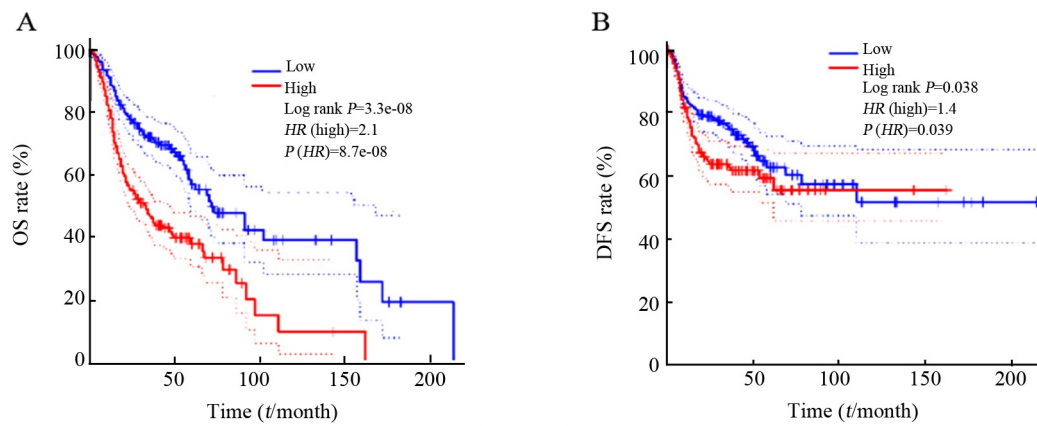


* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Normal tissues; $\nabla\nabla P < 0.01$ vs HPV+; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Grade 1 or 2; $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs Stage I group

A: Expression of DKK1 in cancer and normal tissues; B: Expression of DKK1 in patients with different genders; C: Expression of DKK1 in patients with different ages; D: Expression of DKK1 in patients with different HPV infection status; E: Expression of DKK1 in patients with different pathological grades; F: Expression of DKK1 in patients with different clinical stages

图1 DKK1表达与HNSCC临床参数的关系

Fig.1 The relationship between DKK1 expression and various HNSCC clinical parameters



A: OS curves; B: PFS curves

图2 DKK1表达与HNSCC患者预后的关系

Fig.2 The relationship between DKK1 expression and the prognosis of HNSCC patients

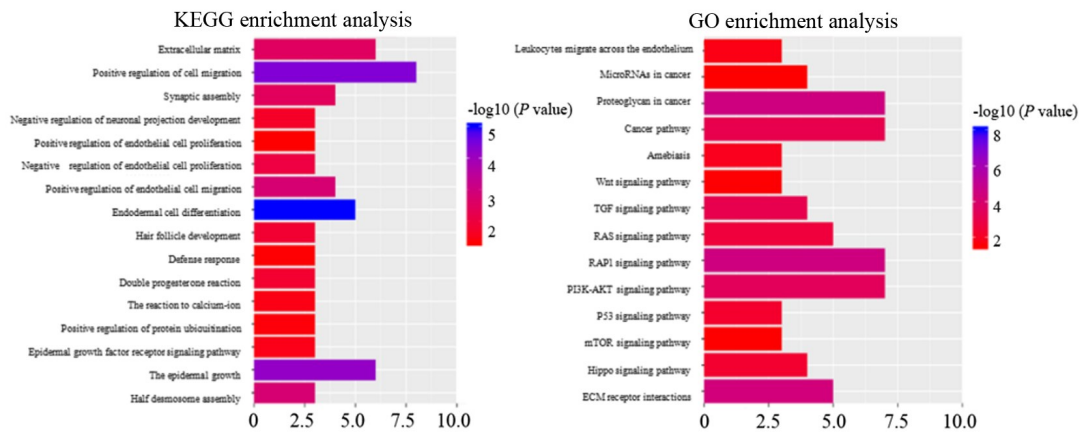


图3 DKK1相关基因的GO和KEGG富集结果

Fig.3 GO and KEGG enrichment results of DKK1-related genes

2.4 DKK1 的 DNA 甲基化及其与预后的关系

DKK1 基因存在 19 个甲基化位点, 其中 12 个 (cg12621514、cg25158147、cg11988964、cg02493604、cg02302582、cg02162906、cg25454948、cg07684796、cg18956393、cg25751172、cg01160882 和 cg203644839) 在癌与正常组织中表达水平的差异具有统计学意义 (图 4)。11 个甲基化位点 (cg27591349、cg25158147、

cg11988964、cg08812555、cg09465786、cg09445939、cg11931116、cg07684796、cg25751172、cg01160882 和 cg203644839) 与 HNSCC 的 OS 显著相关, 其中 9 个高表达 (cg25158147、cg11988964、cg09465786、cg09445939、cg11931116、cg07684796、cg25751172、cg01160882 和 cg203644839) 具有较高的 OS (图 5①~⑨), 2 个高表达 (cg27591349、cg08812555) 具有较低的 OS (图 5⑩~⑪)。

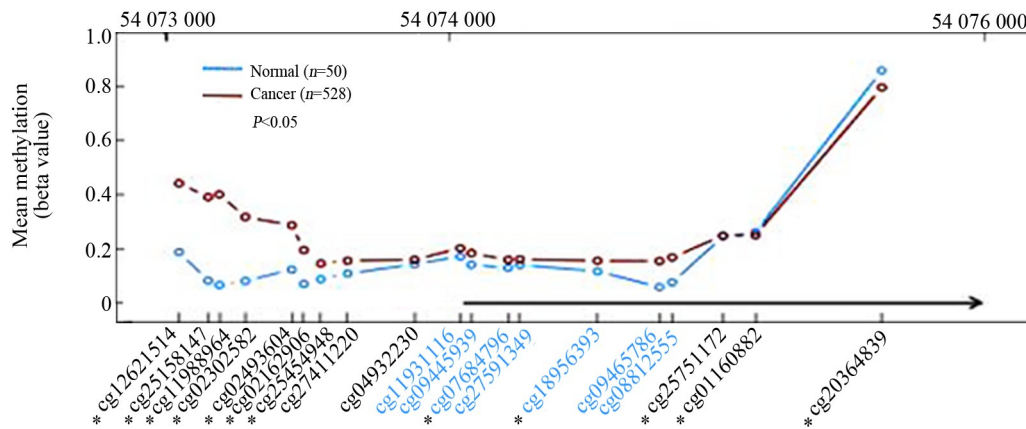


图 4 DKK1 的甲基化位点

Fig.4 The methylation sites of DKK1

2.5 miRNA、circRNA、lincRNA 和转录因子参与 DKK1 表达的调控

基于 TargetScan 数据库共获取 257 个 miRNA 可能调控 DKK1 (图 6)。此外, 4 个 circRNA (hsa_circ_001841、hsa_circ_0006048、hsa_circ_0018415、hsa_circ_0006427^[4]) 和 3 个 lincRNA (HOTTIP^[5]、NBAT1^[6]、linc00467^[7]) 也可能调控 DKK1 表达的变化。ASCL1^[8]、GATA6^[9]、MSC^[10]、MSX1^[11]、MYC^[12]、NANOG^[10]、POU5F1^[13]、SOX2^[14]、TP53^[15]、TWIST1^[16]、TWIST2^[16] 作为转录因子, 可能调控 DKK1 的转录。

2.6 获得 35 个与 DKK1 相关的基因或蛋白

基于 iRefIndex、BioGrid、mentha、IMEx、MatrixDB、EBI-GOA-nonIntAct、IntAct、Reactome-FIs、ChEMBL、bhf-ucl、InnateDB、MINT 数据库, 共获取 34 个与 DKK1 相关的基因或蛋白 (图 7)。

3 讨论

DKK1 作为 Wnt 信号通路的新分子, 有促癌作用。DKK1 能够增加肿瘤生长和转移, 其高表达与多种肿瘤的不良预后相关^[3]。在不同肿瘤类型中, DKK1 表达水平及作用明显不同。然而, DKK1 在 HNSCC 中的作用尚未见报道, 因此有必要进行深入研究。

本研究基于 TCGA 数据库发现, DKK1 基因在

HNSCC 组织中高表达, 其高表达与 HPV 状态、年龄、病理分级、临床分期可能关联。DKK1 基因高表达 HNSCC 患者预后显著差于低表达患者。DKK1 甲基化水平与 DKK1 基因表达水平负相关, DKK1 高甲基化水平的患者预后优于低甲基化患者。DKK1 可能通过黏着斑、肿瘤中蛋白多糖、Rap1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、肿瘤通路、细菌侵入上皮细胞、ECM-受体相互作用、Ras 信号通路、胞吞作用等通路, 参与信号转导、细胞黏附、细胞迁移和增殖的调控, 以及表皮发育、ECM、内胚层细胞分化、血管生成的调控等生物学过程。DKK1 基因的表达水平除了 DNA 甲基化调控外, 还存在多种调节方式, 如 miRNA、circRNA、lincRNA、转录因子可能调控 DKK1 的表达。多个基因或者蛋白通过不同的作用方式与 DKK1 相互作用, 参与 HNSCC 的发生、发展、侵袭和转移。

GLINKA 等^[16]在进行头部发育诱导因子研究时, 于非洲蟾蜍胚胎细胞中首次发现 DKK1 能够抑制肢体、体节、眼等 Wnt 相关的发育过程, 并且在脊椎动物发育过程中发挥重要作用。DKK1 是一种分泌型糖蛋白, 通过与表面受体 LRP 5/6 和 Kremen 1/2 结合, 对 Wnt 通路产生负调控作用。DKK1 的表达受 p53、V-Myc、MYCN、 β -catenin 等调控。DKK1 的异常表达可以抑制细胞增殖, 或通过凋亡增强因子诱导细胞

凋亡。DKK1在许多肿瘤中表达,其在不同肿瘤的发生、发展和转移中起着复杂而不同的作用^[8]。本研究发现,DKK1在HNSCC患者中高表达,且高表达的患者预后较差。提示DKK1可能与HNSCC的复发转移相关。分析DKK1的DNA甲基化水平,发现DKK1的甲基化可以导致DKK1基因表达水平下调,

这意味着在HNSCC中DNA甲基化可以抑制HNSCC的复发和转移。基于KEGG和GO基因富集分析,发现相关基因生物学过程主要参与HNSCC的发生、发展、侵袭和转移。多项研究^[19-20]表明,DKK1参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、黏附、血管生成,影响肿瘤细胞的增殖和转移。

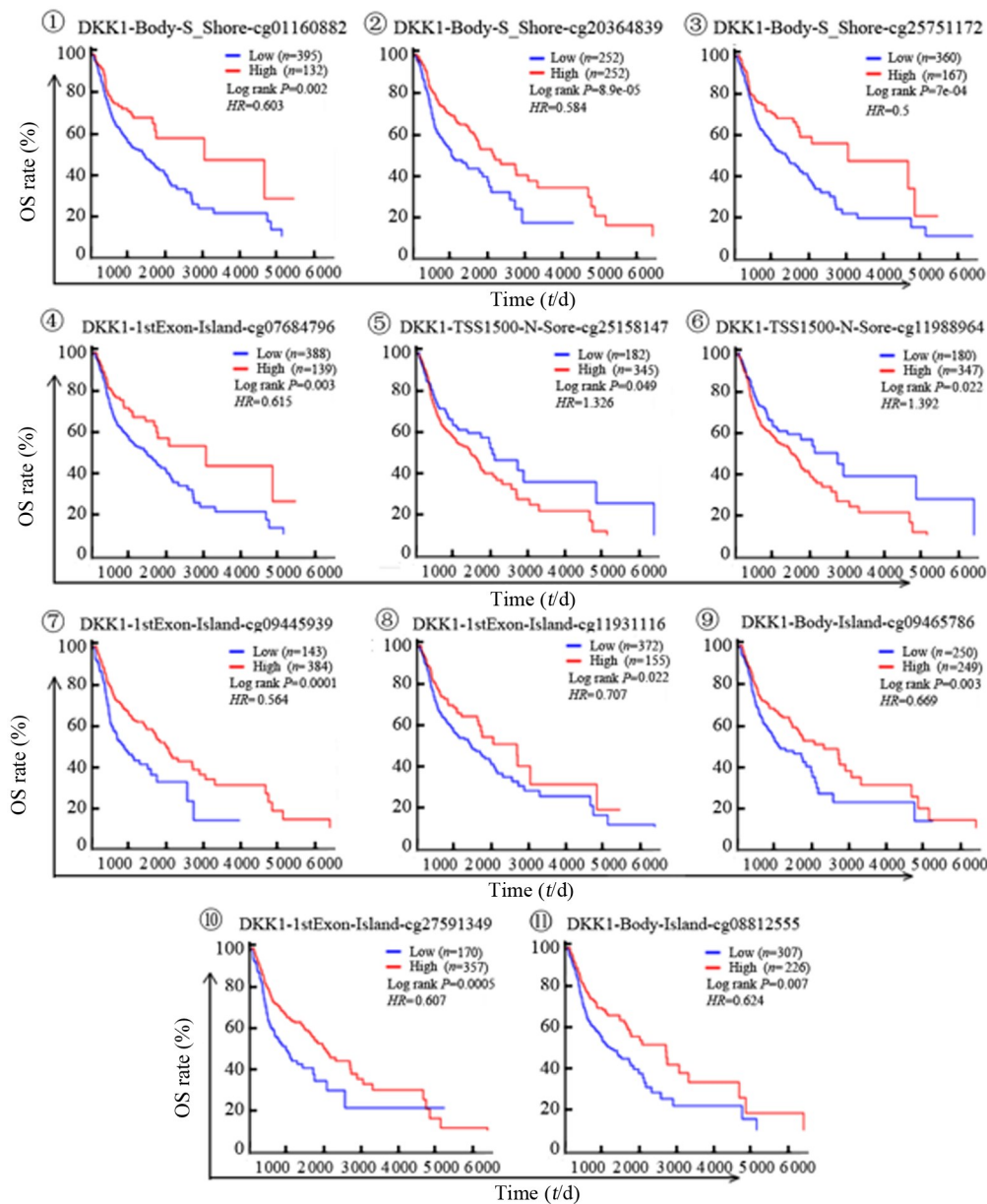


图5 不同DKK1甲基化位点与HNSCC患者OS的关系

Fig.5 The relationship between different DKK1 methylation sites and OS in HNSCC patients

体内分子和蛋白质之间的调控最为复杂,研究体内分子间的相互调控关系对于理解恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移及其对肿瘤的治疗均有重要的意义。本研究分析DKK1在miRNA、circRNA、lincRNA、转录因子等方面的调控,并构建了HNSCC中DKK1相关蛋白之间的PPI网络,这对临床HNSCC治疗靶点的选择具有重要意义。除了

DKK1,还发现在HNSCC中PTHLH、SERPINE1、THBS1、LAMB3、PXN、BCAR1、CAV1与DKK1相关,也可能通过影响DKK1参与HNSCC的发生、发展、侵袭和转移。同时,本研究分析了DKK1多个水平的调节分子,如miRNA、circRNA、lincRNA、转录因子。这些对于全面理解和把握DKK1在HNSCC中的作用有着重要意义。

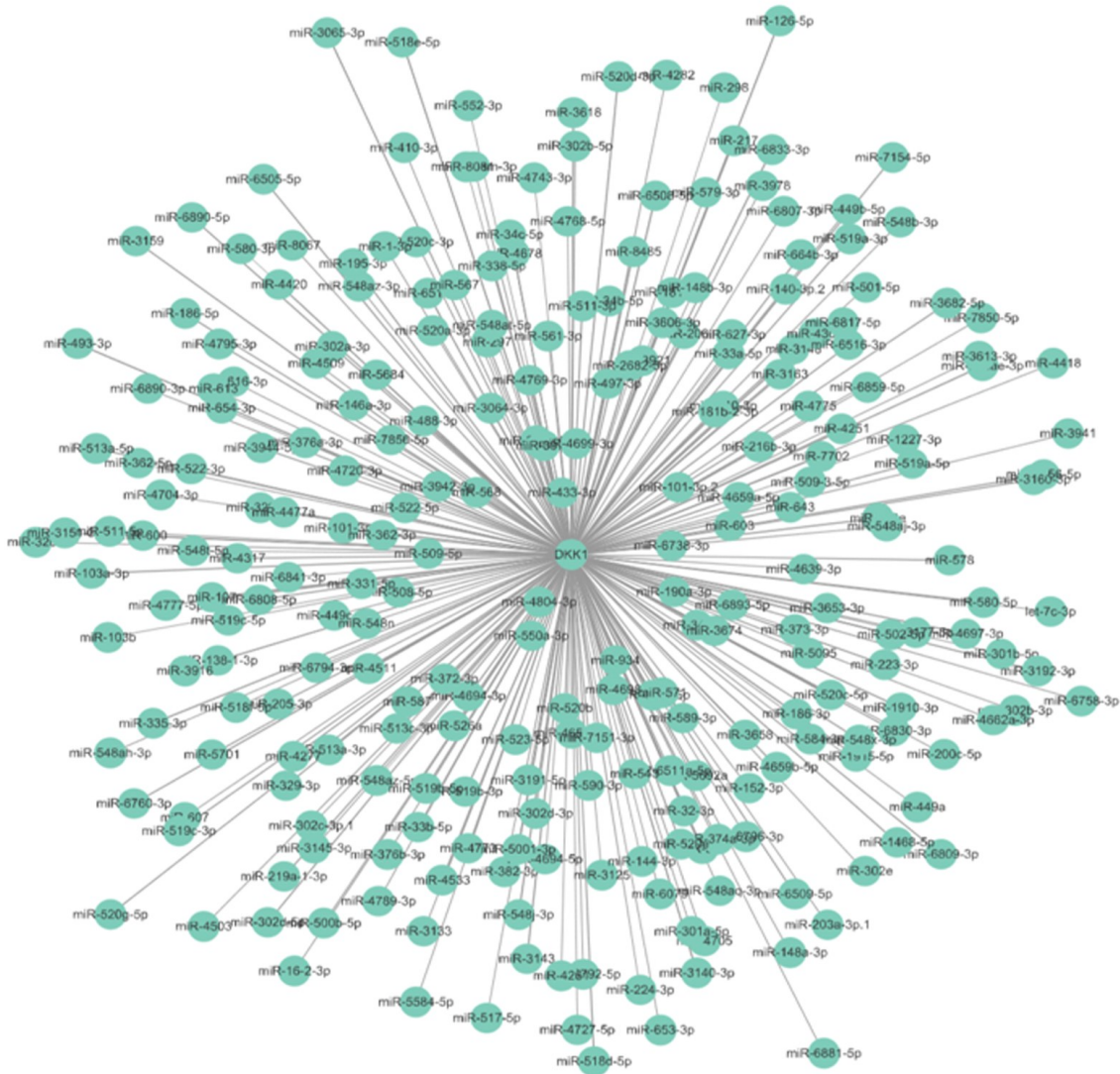


图6 调控DKK1的miRNA

Fig.6 miRNAs regulating DKK1

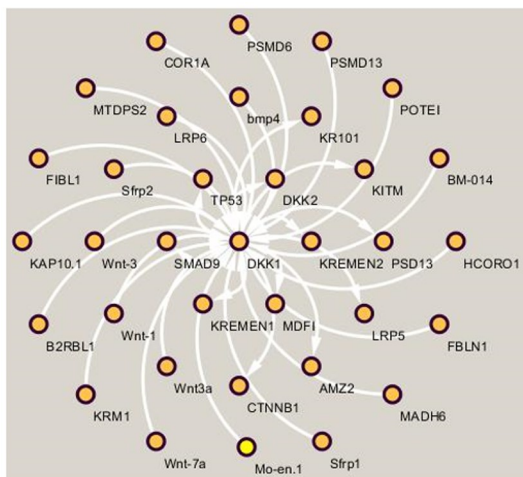


图7 DKK1相互作用的基因或蛋白

Fig.7 The genes or proteins that interacts with DKK1

蛋白质,分析DKK1及其甲基化水平与HNSCC预后的关系,为将来深入研究DKK1在HNSCC中的作用提供了一定的参考。本研究尽管基于生物信息学和知识挖掘,预测和筛选了DKK1的一些调节因子,如miRNA、lincRNA、cirRNA、基因等,但是只有少部分在研究中得到验证和证实,未来仍需要大量研究去证实DKK1与这些因子之间的相互关系。

综上所述,DKK1在HNSCC组织中高表达,并且是HNSCC患者预后差的危险因素。本研究的证据显示DKK1存在多种调控方式,但需要通过实际标本实验加以证实。DKK1在HNSCC发生过程中有着重要作用,有望成为HNSCC治疗的潜在靶标。

[参考文献]

[1] HUANG Y, LIU L, LIU A G. Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases[J]. Life Sci, 2018, 209: 249-254. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.019.

本研究基于生物信息学方法全面分析了DKK1在HNSCC中的作用,全面阐述调节DKK1的基因和

- [2] IGBINIGIE E, GUO F B, JIANG S W, et al. Dkk1 involvement and its potential as a biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488: 226-234. DOI:10.1016/j.cca.2018.11.023.
- [3] 骆梅, 周建奖, 王琴容, 等. DKK1 对胃癌 AGS 细胞增殖、周期和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(12): 1324-1330. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.005.
- [4] YAO Y S, HUA Q W, ZHOU Y J. CircRNA has_circ_0006427 suppresses the progression of lung adenocarcinoma by regulating miR-6783-3p/DKK1 axis and inactivating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 37-45. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.11.079.
- [5] RUI Y Q, HU M C, WANG P, et al. LncRNA HOTTIP mediated DKK1 downregulation confers metastasis and invasion in colorectal cancer cells[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(6): 619-630. DOI: 10.14670/HH-18-043.
- [6] HU P N, CHU J J, WU Y Q, et al. NBAT1 suppresses breast cancer metastasis by regulating DKK1 via PRC2[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 32410-32425[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741702/>. DOI:10.18632/oncotarget.5609.
- [7] ATMADIBRATA B, LIU P Y, SOKOLOWSKI N, et al. The novel long noncoding RNA linc00467 promotes cell survival but is down-regulated by N-Myc[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88112[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929584/>. DOI:10.1371/journal.pone.0088112.
- [8] JOHANSSON T A, WESTIN G, SKOGSEID B. Identification of Achaete-scute complex-like 1 (ASCL1) target genes and evaluation of DKK1 and TPH1 expression in pancreatic endocrine tumours[J/OL]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 321[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749870/>. DOI: 10.1186/1471-2407-9-321.
- [9] ZHONG Y, WANG Z, FU B J, et al. GATA6 activates Wnt signaling in pancreatic cancer by negatively regulating the Wnt antagonist Dickkopf-1[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22129[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139620/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0022129.
- [10] ZHU Y, SUN Z, HAN Q, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1[J]. *Leukemia*, 2009, 23(5): 925-933. DOI:10.1038/leu.2008.384.
- [11] MENEZES M E, MITRA A, SHEVDE L A, et al. DNAJB6 governs a novel regulatory loop determining Wnt/ β -catenin signalling activity[J/OL]. *Biochem J*, 2012, 444(3): 573-580[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712349/>. DOI: 10.1042/BJ20120205.
- [12] LICCHESI J D, VAN NESTE L, TIWARI V K, et al. Transcriptional regulation of Wnt inhibitory factor-1 by Miz-1/c-Myc[J/OL]. *Oncogene*, 2010, 29(44): 5923-5934[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230129/>. DOI:10.1038/onc.2010.322.
- [13] BABAIE Y, HERWIG R, GREBER B, et al. Analysis of Oct4-dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 500-510. DOI:10.1634/stemcells.2006-0426.
- [14] PARK S B, SEO K W, SO A Y, et al. SOX2 has a crucial role in the lineage determination and proliferation of mesenchymal stem cells through Dickkopf-1 and c-MYC[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(3): 534-545[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278737/>. DOI:10.1038/cdd.2011.137.
- [15] CARICASOLE A, COPANI A, CARACI F, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain[J/OL]. *J Neurosci*, 2004, 24(26): 6021-6027[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6729239/>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1381-04.2004.
- [16] YUEN H F, KWOK W K, CHAN K K, et al. TWIST modulates prostate cancer cell-mediated bone cell activity and is upregulated by osteogenic induction[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(8): 1509-1518. DOI:10.1093/carcin/bgn105.
- [17] 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.
- [18] LI J P, GONG W L, LI X X, et al. Recent progress of wnt pathway inhibitor dickkopf-1 in liver cancer[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(8): 5192-5206. DOI:10.1166/jnn.2018.14636.
- [19] CHEN Z Y, DU Y, WANG L, et al. MiR-543 promotes cell proliferation and metastasis of renal cell carcinoma by targeting Dickkopf 1 through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3660-3668[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6216004/>. DOI:10.7150/jca.27124.
- [20] PANG H L, MA N Q, SHEN W W, et al. Effects of DKK1 overexpression on bone metastasis of SBC-3 cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6739-6744[2020-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920946/>. DOI:10.3892/ol.2018.8160.

[收稿日期] 2020-01-17

[修回日期] 2020-05-24

[本文编辑] 党瑞山