

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.006

· 基础研究 ·

## BRCA1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对非小细胞肺癌 H1650 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

要洁<sup>1</sup>, 魏雅萍<sup>1</sup>, 刘涵<sup>1</sup>, 李海连<sup>1</sup>, 陈谦<sup>2</sup>[1. 首都医科大学附属复兴医院 肿瘤内科, 北京 100038; 2. 索真(北京)医学科技有限公司, 北京 100176]

**[摘要]** **目的:** 探讨人乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) H1650 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:** 采用 WB 法和 qPCR 法检测 NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650 和正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中 BRCA1 mRNA 和蛋白的表达水平。在 H1650 细胞中构建稳定 BRCA1 过表达细胞株 (LV-BRCA1), 实验分为空白对照组 (NC)、阴性对照组 (LV-BRCA1-NC)、实验组 (LV-BRCA1) 和抑制剂组 (LV-BRCA1+XAV-939)。用 MTT 法、划痕愈合实验和 Transwell 小室法分别检测各组细胞的增殖、迁移和侵袭能力, WB 法检测细胞中 BRCA1、cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc 和 Cox2 蛋白的表达水平。**结果:** NSCLC 细胞中 BRCA1 mRNA 和蛋白的表达水平均显著高于 BEAS-2B 细胞 (均  $P < 0.01$ )。上调 BRCA1 可显著提高 H1650 细胞的增殖、迁移和侵袭能力 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 上调细胞中 cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2 和 c-Jun 蛋白的表达 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); XAV-939 可显著下调过表达 BRCA1 细胞的增殖、迁移和侵袭能力 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 并降低细胞中 cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2 和 c-Jun 蛋白的表达 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:** BRCA1 通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进 NSCLC H1650 细胞的增殖、迁移与侵袭, 其有望成为 NSCLC 诊断标志物和治疗靶标。

**[关键词]** 人乳腺癌易感基因 1; Wnt/ $\beta$ -catenin 通路; 非小细胞肺癌; H1650 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

**[中图分类号]** R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0353-06

## Effect of BRCA1 on proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer H1650 cells via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

YAO Jie<sup>1</sup>, WEI Yaping<sup>1</sup>, LIU Han<sup>1</sup>, LI Hailian<sup>1</sup>, CHEN Qian<sup>2</sup> (1. Department of Oncology, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Sozhen [Beijing] Medical Technology Co., Ltd., Beijing 100176, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) on the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer (NSCLC) H1650 cells through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. **Methods:** WB and qPCR were used to detect the mRNA and protein expressions of BRCA1 in NSCLC A549, H1299, H1650 cells and normal lung epithelial BEAS-2B cell. A stable BRCA1 over-expression cell line (LV-BRCA1) was constructed in H1650 cells, and blank control group (NC), negative control group (LV-BRCA1-NC), experimental group (LV-BRCA1) and inhibitor group (LV-BRCA1+XAV-939) were set up. The proliferative activity of cells in each group was detected by MTT assay, the migration ability of cells was detected by scratch test, the invasive ability of cells was detected by Transwell method, and the protein expression levels of BRCA1, cyclin D1,  $\beta$ -catenin, c-Myc and Cox2 were detected by WB. **Results:** The mRNA and protein expression levels of BRCA1 in NSCLC cells were significantly higher than those in BEAS-2B cells (all  $P < 0.01$ ). Up-regulation of BRCA1 expression in H1650 cells could significantly enhance cell proliferation, migration and invasion ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and increase the protein expressions of cyclin D1,  $\beta$ -catenin, c-Myc, Cox2 and c-Jun ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ).  $\beta$ -catenin inhibitor XAV-939 significantly down-regulated the proliferation, migration and invasion ability of H1650 cells over-expressing BRCA1, and decreased the protein expressions of cyclin D1,  $\beta$ -catenin, c-Myc, Cox2 and c-Jun ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** BRCA1 can promote the proliferation, migration and invasion of NSCLC H1650 cells by activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, and it is expected to be a potential diagnostic biomarker and treatment target for NSCLC.

**[基金项目]** 北京市卫生科技发展专项基金资助项目(No.2017-1-237)。Project supported by the Special Fund from Health Science and Technology Development of Beijing Municipality (No.2017-1-237)

**[作者简介]** 要洁(1970-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤临床治疗研究, E-mail: mukr1s2q@21cn.com

**[通信作者]** 陈谦(CHEN Qian, corresponding author), 博士, 研究员, 主要从事肿瘤精准治疗研究, E-mail: chenqian@thorgene.com

[Key words] breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1); Wnt/ $\beta$ -catenin pathway; non-small cell lung cancer (NSCLC); H1650 cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(4): 353-358. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.04.006]

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是造成肺癌患者死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。由于NSCLC具有确诊难度大、治疗成本高、预后差等特点,寻找有效的诊断标志物和治疗靶点对NSCLC的早期诊断和治疗具有重要意义<sup>[2]</sup>。人乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)是一种可直接参与乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭的抑癌基因<sup>[3]</sup>。除了在乳腺癌中异常表达外, BRCA1在多种肿瘤(如宫颈癌、卵巢癌、结肠癌等)中呈现异常表达,并与癌细胞核内靶基因突变密切相关<sup>[4-7]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin通路在NSCLC的发生和发展中起重要作用。当Wnt与受体Fzd及LRP5/6结合后可抑制APC-Axin-GSK3 $\beta$ -CK泛素化体系对 $\beta$ -catenin的降解,从而使 $\beta$ -catenin细胞核内异常增加,引起核内靶基因的异常表达。研究<sup>[8-11]</sup>发现, BRCA1在NSCLC患者组织中高表达,与NSCLC的发生和发展密切相关,具有肿瘤标志物的潜在价值。本研究以BRCA1为研究对象,探讨BRCA1通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路对NSCLC细胞株H1650增殖、迁移与侵袭的影响,旨在为NSCLC的诊断与治疗提供新的标志物和分子靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞系及主要试剂

人NSCLC细胞系A549、H1299、H1650和肺上皮细胞株BEAS-2B购自美国模式菌种收集中心(ATCC)。

DMEM培养基、胎牛血清、青链霉素购自Gibco公司, MTT试剂盒、DMSO试剂购自碧云天公司, Transwell小室、Matrigel基质胶购自索莱宝公司, BRCA1 pcDNA购自Thermo Fisher公司,  $\beta$ -catenin抑制剂XAV-939购自Selleck公司, PCR引物由Genewiz公司设计和合成, 逆转录试剂盒和SYBR Prellix Ex Taq™ qPCR试剂盒购自日本TaKaRa公司, BRCA1、cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2、c-Jun一抗及HRP标记的羊抗兔二抗均购自美国CST公司。

### 1.2 细胞培养、分组与转染

将A549、H1299、H1650细胞和BEAS-2B细胞置于含10% FBS、1%青链霉素的DMEM培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养和传代,将对数生长期细胞用于后续实验。

将H1650细胞分为空白对照组(NC)、阴性对照组(LV-BRCA1-NC)、实验组(LV-BRCA1)和抑制剂组(LV-BRCA1+XAV-939)。NC组为未转染的细胞,

LV-BRCA1-NC组为转染空载质粒的细胞, LV-BRCA1组为转染BRCA1 pcDNA的细胞, LV-BRCA1+XAV-939组为转染BRCA1 pcDNA+XAV-939(1.0  $\mu$ mol/L)的细胞。

### 1.3 qPCR法检测NSCLC细胞中BRCA1 mRNA的表达

用0.25%胰酶消化对数生长期的A549、H1299、H1650细胞和BEAS-2B细胞。按照RNA提取试剂盒说明书的方法提取各组细胞RNA并进行定量、逆转录合成cDNA,用qPCR试剂盒操作检测细胞中BRCA1表达水平。引物序列: BRCA1 F为5'-ACAGCTGTGTGGTGCTTCT-GTG-3', R为5'-CATTGTCCTCTGTCCAGGCATC-3';  $\beta$ -actin F为5'-GAGCCGGGAAATCGTGCGT-3', R为5'-GGAAGGAAGGCTGGAAGATG-3'。PCR扩增条件: 95℃ 10 s, 60℃ 30 s, 72℃ 35 s, 共40个循环。采用2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>法计算目的基因mRNA的相对表达量。

### 1.4 WB法检测NSCLC细胞中BRCA1及Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白的表达

采用细胞裂解液裂解各组细胞,离心收集总蛋白、BCA蛋白定量、制备蛋白电泳样品。取10  $\mu$ l蛋白进行SDS-PAGE、转膜,5%脱脂牛奶封闭2 h后,加入BRCA1(1:1 000)、cyclin D1(1:1 000)、c-Myc(1:1 000)、Cox2(1:1 000)、c-Jun(1:1 000)和 $\beta$ -catenin(1:5 000)一抗,室温下震荡2 h后4℃孵育过夜。次日,洗去一抗,加入羊抗兔二抗(1:1 000)室温孵育2 h, PBST洗涤后,加入ECL发光试剂后,在化学发光成像分析仪上进行曝光并拍照。以 $\beta$ -actin为内参,用ImageJ软件分析蛋白条带的灰度值。

### 1.5 MTT法检测H1650细胞的增殖能力

取各组转染分组细胞,以1 $\times$ 10<sup>4</sup>/ml细胞密度接种于24孔培养板(500  $\mu$ l/孔)中,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养12、24、36、48 h后,在各个时间点每孔加入MTT溶液(0.5 mg/ml)孵育2 h。洗涤后,每孔加入400  $\mu$ l DMSO震荡混匀,37℃孵育20 min后,每孔吸取100  $\mu$ l转移到96孔板中,于酶标仪上检测各孔波长在570 nm处的光密度(D)值,计算各组细胞的增殖能力,并绘制细胞生长曲线。

### 1.6 划痕愈合实验检测H1650细胞的迁移能力

预先在6孔板每孔底部用记号笔划2条间隔5 mm的横线,取细胞密度为1 $\times$ 10<sup>6</sup>个/ml的对数生长期各组细胞接种于6孔板中(100  $\mu$ l/孔),每孔加2 ml含10% FBS的DMEM培养基,培养细胞汇合度达80%时,用200  $\mu$ l移液器枪头在细胞培养面垂直划线, PBS清洗3次,去除悬浮细胞。再向每孔内加入

2% FBS的DMEM培养基,培养24 h后在倒置显微镜下观察、拍照,采用ImageJ软件测量0、24 h细胞划痕愈合面积,计算细胞的划痕愈合率。

### 1.7 Transwell小室法检测H1650细胞的侵袭能力

用0.25%胰酶消化各组转染细胞,调整细胞密度( $1.5 \times 10^5$ 个/ml),在预铺Matrigel基质胶的Transwell上室内加入300  $\mu$ l细胞悬液,下室内加入500  $\mu$ l含10%FBS的DMEM培养基,培养24 h后,用棉签轻柔擦去上室膜上细胞,4%多聚甲醛固定下室膜30 min。用0.1%结晶紫溶液室温染色5 min,PBS充分洗涤后,在光学显微镜下( $\times 100$ )观察、计数穿膜细胞并拍照。

### 1.8 统计学处理

qPCR法、WB法、MTT法、划痕愈合实验、Transwell小室法等实验均重复3次。采用SPSS 19.0

软件对实验数据进行统计分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BRCA1 mRNA和蛋白在NSCLC细胞中均高表达

qPCR和WB法检测结果(图1)显示,A549、H1299和H1650细胞中BRCA1 mRNA和蛋白的表达水平均显著高于BEAS-2B细胞( $t=6.23, 6.71$ ,均 $P < 0.01$ ),而H1650、H1299细胞中BRCA1 mRNA和蛋白表达水平明显低于A549细胞( $t=3.18, 3.75$ ,均 $P < 0.05$ )。因此,在后续实验中选择BRCA1表达水平较低的H1650细胞。

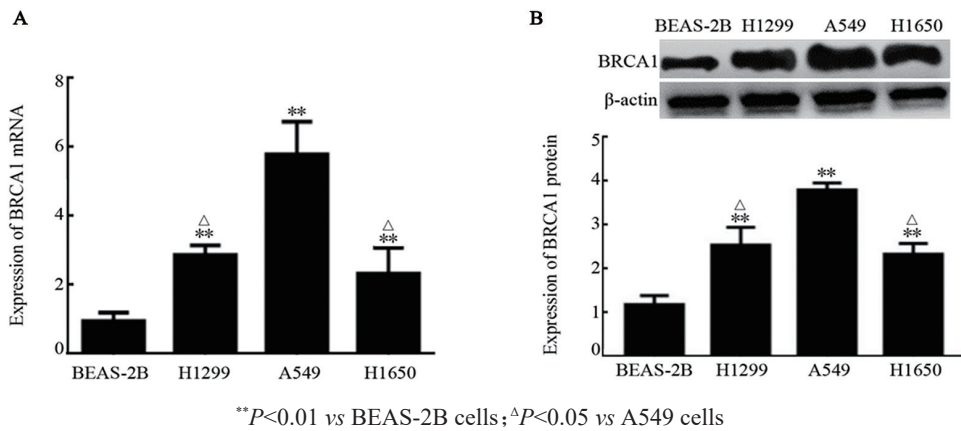


图1 NSCLC细胞中BRCA1 mRNA(A)和蛋白(B)的表达水平

Fig.1 mRNA (A) and protein (B) expressions of BRCA1 in NSCLC cells

### 2.2 上调BRCA1可提高H1650细胞的增殖能力

MTT法检测结果(图2)显示,LV-BRCA1组H1650细胞增殖能力显著高于NC组和LV-BRCA1-NC组( $t=7.04, 5.21$ ,均 $P < 0.01$ ),而LV-BRCA1+XAV-939组细胞增殖能力明显低于LV-BRCA1组( $t=3.71, P < 0.05$ )。结果表明,上调BRCA1表达可提高H1650细胞的增殖能力,XAV-939可降低过表达BRCA1细胞的增殖能力。

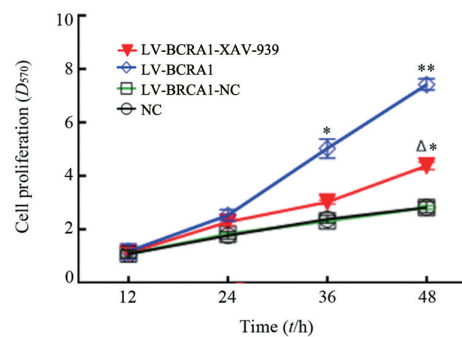
### 2.3 上调BRCA1可提高H1650细胞的迁移能力

划痕愈合实验结果(图3)显示,与NC组和LV-BRCA1-NC组比较,LV-BRCA1组细胞划痕愈合率明显升高( $t=7.32, 8.12$ ,均 $P < 0.01$ );与LV-BRCA1组比较,LV-BRCA1+XAV-939组细胞划痕愈合率明显降低( $t=5.37, P < 0.01$ )。结果表明,上调BRCA1可提高H1650细胞的迁移能力,XAV-939可降低过表达BRCA1细胞的迁移能力。

### 2.4 上调BRCA1可提高H1650细胞的侵袭能力

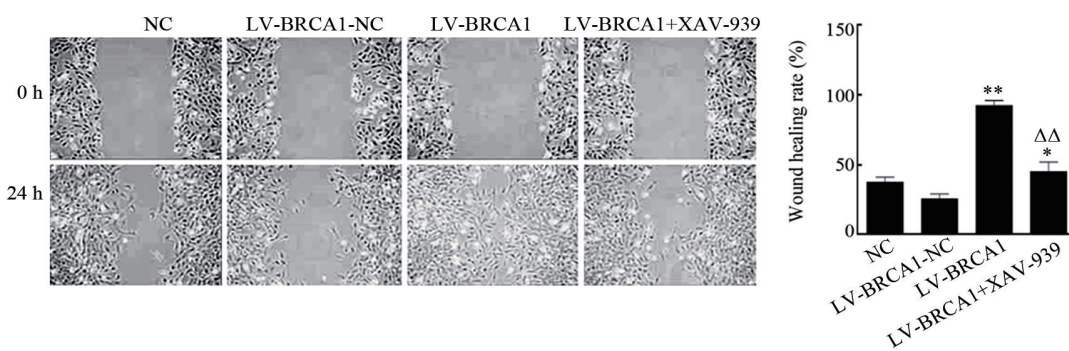
Transwell小室法检测结果(图4)显示,与NC组和LV-BRCA1-NC组比较,LV-BRCA1组和LV-BRCA1+

XAV-939组穿膜细胞数量明显增多( $t=7.43, 8.12, 4.21, 3.42, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与LV-BRCA1组比较,LV-BRCA1+XAV-939组穿膜细胞数量明显减少( $t=2.97, P < 0.05$ )。结果表明,上调BRCA1可提高H1650细胞的侵袭能力,XAV-939可降低过表达BRCA1细胞的侵袭能力。



\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.01$  vs NC or LV-BRCA1-NC group;  $\Delta P < 0.05$  vs LV-BRCA1 group

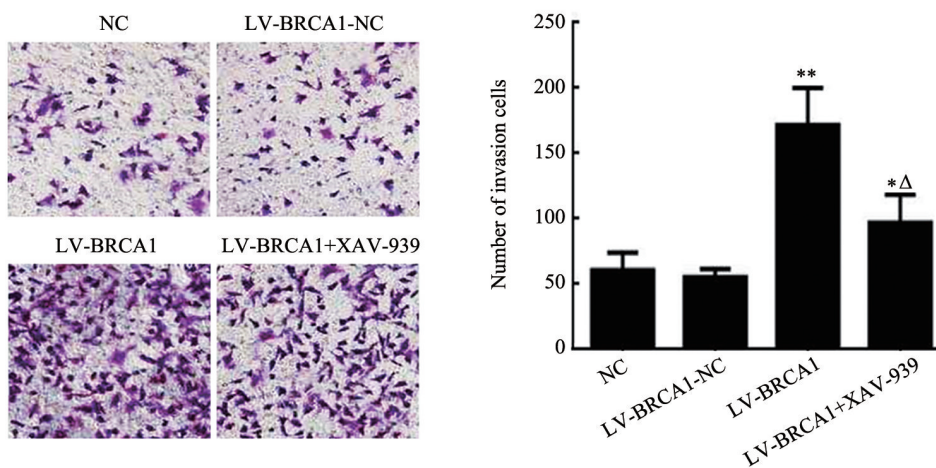
图2 上调BRCA1对H1650细胞的增殖活力的影响  
Fig.2 The effect of up-regulating BRCA1 on the proliferation activity of H1650 cells



\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.01$  vs NC or LV-BRCA1-NC;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs LV-BRCA1 group

图3 上调BRCA1对H1650细胞迁移能力的影响

Fig.3 Effect of up-regulating BRCA1 on migration of H1650 cells



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs NC or LV-BRCA1-NC group;  $\Delta P < 0.05$  vs LV-BRCA1 group

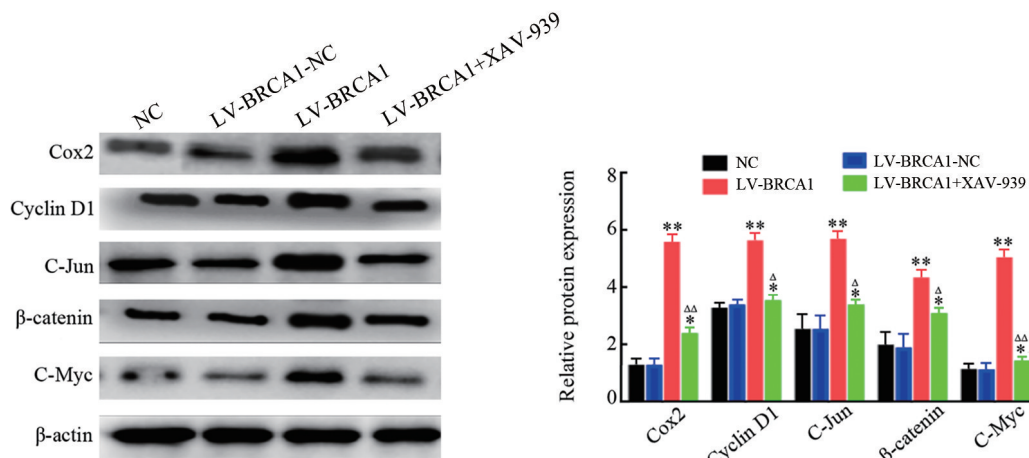
图4 上调BRCA1对H1650细胞侵袭能力的影响(结晶紫染色,  $\times 100$ )

Fig.4 The effect of up-regulating BRCA1 on the invasion ability of H1650 cells (crystal violet staining,  $\times 100$ )

2.5 上调BRCA1可提高H1650细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白的表达水平

WB检测结果(图5)显示,与NC组和LV-BRCA1-NC组比较,LV-BRCA1组和LV-BRCA1+XAV-939组细胞中cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2和c-Jun蛋白的表

达水平明显增高( $t=10.12$ 、 $11.12$ 、 $9.56$ 、 $10.45$ 、 $8.75$ 、 $3.91$ 、 $2.46$ 、 $3.81$ 、 $4.25$ 、 $2.72$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与LV-BRCA1组比较,LV-BRCA1+XAV-939组细胞中cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2、c-Jun蛋白的表达水平明显降低( $t=4.49$ 、 $3.54$ 、 $3.25$ 、 $3.63$ 、 $4.48$ ,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs NC or LV-BRCA1-NC group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs LV-BRCA1 group

图5 上调BRCA1对H1650细胞Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白的表达影响

Fig.5 The effect of up-regulating BRCA1 on the expression of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway related proteins in H1650 cells

### 3 讨论

NSCLC 是一种常见的恶性肿瘤, 占肺癌的 80%~85%, 具有高发病率、高病死率、高转移性等特点<sup>[12-14]</sup>。寻找 NSCLC 有效的诊断标志物和治疗靶点, 对于 NSCLC 的诊断、治疗及预后具有重要意义。BRCA1 是乳腺癌易感基因, 由 23 个外显子和 1 863 个编码氨基酸组成<sup>[15-16]</sup>。该基因广泛参与了同源重组修复、蛋白质泛素化降解、细胞增殖和凋亡等多种功能性调控<sup>[17-18]</sup>。研究<sup>[19-20]</sup>表明, BRCA1 的异常表达会引起细胞 DNA 修复能力减弱、染色体异常不稳定性增加, 进而转录的 mRNA 和翻译的蛋白质出现功能性改变, 最终导致细胞癌变。

本研究以 BRCA1 为研究对象, 探讨 BRCA1 对 NSCLC H1650 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。qPCR 法和 WB 实验结果显示, H1650 细胞中 BRCA1 mRNA 和蛋白的表达水平明显高于 BEAS-2B 细胞。转染 BRCA1 pcDNA 上调了 H1650 细胞中 BRCA1 基因的表达水平。MTT、细胞划痕愈合和 Transwel 小室法等实验检测结果发现, 与 NC 组和 LV-BRCA1-NC 组细胞比较, LV-BRCA1 组 H1650 细胞的增殖、迁移和侵袭能力明显增强, 说明 BRCA1 在 H1650 细胞中高表达可以促进细胞增殖、迁移和侵袭。当添加  $\beta$ -catenin 抑制剂 XAV-939 后, BRCA1 过表达 H1650 细胞的增殖、迁移和侵袭能力则明显下降, 说明  $\beta$ -catenin 被抑制后, BRCA1 介导的 H1650 细胞增殖、迁移和侵袭的能力明显下降。WB 法实验结果发现, 与 NC 组和 LV-BRCA1-NC 组比较, LV-BRCA1 组 H1650 细胞中 cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2、c-Jun 蛋白表达水平明显上调, 说明 H1650 细胞的增殖、迁移和侵袭能力的增强与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白的表达激活有关。与 LV-BRCA1 组细胞比较, LV-BRCA1+XAV-939 组细胞中 cyclin D1、 $\beta$ -catenin、c-Myc、Cox2、c-Jun 蛋白的表达水平明显降低, 说明 XAV-939 有效地抑制了 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白的表达, 使抑制剂组 H1650 细胞的活性下降。对比转染组和抑制剂组, 当 H1650 细胞中 BRCA1 表达上调时, 细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 相关通路蛋白异常激活, 引起 H1650 细胞活性增加。当添加  $\beta$ -catenin 抑制剂后, BRCA1 表达下调, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白的表达下调, H1650 细胞的增殖活性降低。基于以上结果, 笔者认为 BRCA1 在 NSCLC H1650 细胞中促进作用的发挥, 可能与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白的表达密切相关。

综上所述, BRCA1 在 NSCLC H1650 细胞中表达上调, 具有促进 H1650 细胞增殖、迁移和侵袭的作用,

抑制 BRCA1 表达则逆转过表达的作用, 其具体的作用机制可能与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的异常激活有关。BRCA1 有望成为 NSCLC 诊断标志物和治疗分子靶标。

### [参考文献]

- [1] MCGUIRE S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015[J/OL]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785485/>. DOI:10.3945/an.116.012211.
- [2] MONACO S E, DACIC S, SEIGH L, et al. Quantitative image analysis for CD8 score in lung small biopsies and cytology cell-blocks[J/OL]. Cytopathology, 2020, 31(5): 393-401[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429339/>. DOI:10.1111/cyt.12812.
- [3] APOSTOLOU P, FOSTIRA F, KOUROUSSIS C, et al. BRCA1 and BRCA2 germline testing in Cretan isolates reveals novel and strong founder effects[J]. Int J Cancer, 2020, 147(5): 1334-1342. DOI:10.1002/ijc.32903.
- [4] 李萌辉, 刘俊田. BRCA1/2 基因检测在恶性肿瘤中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(7): 361-365. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.07.197.
- [5] PARK J W, KANG J Y, HAHM J Y, et al. Proteosomal degradation of NSD2 by BRCA1 promotes leukemia cell differentiation[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 462. DOI:10.1038/s42003-020-01186-8.
- [6] EL ANSARI F Z, JOUALI F, MARCHOUDI N, et al. Screening of BRCA1/2 genes mutations and copy number variations in patients with high risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)[J/OL]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 747[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418307/>. DOI:10.1186/s12885-020-07250-0.
- [7] 裴蓓, 成琳. 不同分子分型乳腺癌患者预后与淋巴结转移率的相关性分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7): 776-781. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.009.
- [8] LUO J, DAI X C, HU H, et al. Fluzoparib increases radiation sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells without BRCA1/2 mutation, a novel PARP1 inhibitor undergoing clinical trials[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(3): 721-737. DOI:10.1007/s00432-019-03097-6.
- [9] JI W C, WENG X, XU D H, et al. Non-small cell lung cancer cells with deficiencies in homologous recombination genes are sensitive to PARP inhibitors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(1): 121-126. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.11.050.
- [10] 陈宏宇, 张钧, 祁鸣. BRCA 相关乳腺癌概述及在人群中的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(4): 366-372. DOI:10.13376/j.cbls/2020047.
- [11] HU X S, YANG D Y, LI Y L, et al. Prevalence and clinical significance of pathogenic germline BRCA1/2 mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients[J/OL]. Cancer Biol Med, 2019, 16(3): 556-564[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6743617/>. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0506.
- [12] MONTENEGRO M F, GONZÁLEZ-GUERRERO R, SÁNCHEZ-

- DEL-CAMPO L, et al. PRMT1-dependent methylation of BRCA1 contributes to the epigenetic defense of breast cancer cells against ionizing radiation[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13275[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413540/>. DOI: 10.1038/s41598-020-70289-3.
- [13] BAYRAKTAR S, ZHOU J Z, BASSETT R, et al. Clinical outcome and toxicity from taxanes in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 pathogenic germline mutations[J]. *Breast J*, 2020, 26(8): 1572-1582. DOI:10.1111/tbj.13922.
- [14] LIAO Y, YUAN S G, CHEN X H, et al. Up-regulation of BRCA1-associated RING domain 1 promotes hepatocellular carcinoma progression by targeting Akt signaling[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7649[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5550490/>. DOI:10.1038/s41598-017-07962-7.
- [15] NACSON J, DI MARCANTONIO D, WANG Y, et al. BRCA1 mutational complementation induces synthetic viability[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(5): 951-959. DOI:10.1016/j.molcel.2020.04.006.
- [16] DUAN H X, LIANG L, XIE S S, et al. The impact of order with radiation therapy in stage IIIA pathologic N2 NSCLC patients: a population-based study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 809[2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7448510/>. DOI:10.1186/s12885-020-07309-y.
- [17] 王健力,焦作义. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及其抑制剂在消化道肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8): 938-945. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.015.
- [18] QI Q, WANG Y, WANG X C, et al. Histone demethylase KDM4A regulates adipogenic and osteogenic differentiation via epigenetic regulation of C/EBP $\alpha$  and canonical Wnt signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(12): 2407-2421. DOI: 10.1007/s00018-019-03289-w.
- [19] EVANGELISTI C, CHIARINI F, CAPPELLINI A, et al. Targeting Wnt/ $\beta$ -catenin and PI3K/Akt/mTOR pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5413-5428. DOI:10.1002/jcp.29429.
- [20] KADOYA H, SATOH M, NISHI Y, et al. Klotho is a novel therapeutic target in peritoneal fibrosis via Wnt signaling inhibition [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(5): 773-781. DOI: 10.1093/ndt/gfz298.

[收稿日期] 2020-09-24

[修回日期] 2021-02-26

[本文编辑] 党瑞山