

本文引文格式:刘帅廷,廖长秀.FZDs 基因家族在原发性肝癌中的表达及预后的综合分析[J].  
右江民族医学院学报,2023,45(1):85-91.

【论著与临床报道】

## FZDs 基因家族在原发性肝癌中的表达及预后的综合分析

刘帅廷<sup>1,2</sup>,廖长秀<sup>1</sup>

(1. 右江民医学院药学院,广西 百色 533000;  
2. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 利用生物信息分析 FZDs 基因家族(FZD1~FZD10)在原发性肝癌中的作用。方法 肝癌样本 mRNA 表达数据取自 The Cancer Genome Atlas(TCGA),采用仙桃学术、GEPIA 数据库、Kaplan-Meier Plotter 数据库、cBioPortal 数据库全面分析 FZDs 基因家族在原发性肝癌中的表达及表达与肝癌分期和预后的关系,并进一步分析其基因突变水平和相关基因的通路富集。结果 在肝癌组织中 FZD1、FZD8 的 mRNA 表达水平降低( $P < 0.05$ ),FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD10 表达水平升高( $P < 0.05$ ),且 FZDs 基因家族成员之间表达存在相关性。FZD1、FZD2、FZD6、FZD7、FZD8、FZD10 表达与肝癌分期密切相关( $P < 0.05$ )。FZD1、FZD5、FZD6、FZD7 高表达,FZD4、FZD9、FZD10 低表达与肝癌患者预后不良相关( $P < 0.05$ )。此外,原发性肝癌中 FZDs 基因家族的总突变频率为 29.78%,且所有基因均有突变发生。GO 和 KEGG 富集分析发现 FZDs 基因家族在原发性肝癌作用的机制可能与 Wnt 信号通路、Hippo 信号通路、干细胞多能性调控相关信号通路和 mTOR 信号通路有关。结论 FZDs 基因家族成员可作为肝癌潜在治疗靶点和预后预测标记物,在原发性肝癌发生发展中起着关键作用。

**关键词:**原发性肝癌;FZDs 基因家族;生物信息分析;表达;预后

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)01-0085-07  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.015

### Comprehensive analysis of the expressions of FZDs gene family in primary liver cancer and its prognosis

Liu Shuaiting<sup>1,2</sup>, Liao Changxiu<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the role of FZDs gene family (FZD1-FZD10) in primary liver cancer by bioinformatic methods. **Methods** The data of mRNA expression of primary liver cancer samples were obtained from the Cancer Genome Atlas (TCGA). The Xiantao academic database, GEPIA database, Kaplan-Meier Plotter database and cBioPortal database were used to comprehensively analyze the expression of FZDs gene family in primary liver cancer and its relationship with the staging and prognosis of primary liver cancer. The gene mutation levels and pathway enrichment of associated genes were further analyzed. **Results** In the tissues of primary liver cancer, the mRNA expression levels of FZD1 and FZD8 decreased ( $P < 0.05$ ), while the expression levels of FZD2, FZD3, FZD4, FZD5, FZD6 and FZD10 increased ( $P < 0.05$ ), and there was

基金项目:国家自然科学基金项目(81660642)

第一作者简介:刘帅廷(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:肝脏疾病发病机制和防治研究,E-mail:13843209045@163.com

通讯作者简介:廖长秀(1977-),女,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肝脏疾病发病机制和防治研究,E-mail:liao-zhangxiu@163.com

correlation between the expressions of FZDs gene family members. The expressions of FZD1, FZD2, FZD6, FZD7, FZD8 and FZD10 were closely associated to the staging of primary liver cancer ( $P < 0.05$ ). High expressions of FZD1, FZD5, FZD6 and FZD7 and low expressions of FZD4, FZD9 and FZD10 were associated with poor prognosis in patients with HCC ( $P < 0.05$ ). Furthermore, the total mutation frequency of the FZDs gene family was 29.78% in primary liver cancer, and all genes were mutated. GO and KEGG enrichment analysis showed that the mechanism of FZDs gene family in primary liver cancer may be related to the Wnt signaling pathway, the Hippo signaling pathway, the signaling pathway related to pluripotent regulation of stem cells and the mTOR signaling pathway. **Conclusion** FZDs gene family members can be used as potential markers for therapeutic targets and prognostic prediction of HCC to play a key role in the occurrence and development of primary liver cancer.

**Key words:** primary liver cancer; FZDs gene family; bioinformation analysis; expression; prognosis

肝细胞癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,也是全球癌症相关死亡的主要原因之一,且存在恶性程度高、发病率和死亡率高、预后较差等特点<sup>[1-2]</sup>。由于疾病进展迅速,肝细胞癌难以早期诊断,大多数患者确诊时已达到晚期<sup>[3-4]</sup>。因此,迫切需要寻找新的用于临床肝癌诊断和预后的新型特异性分子标记物,协助制定更有针对性的诊断和治疗策略。

卷曲蛋白家族(Frizzleds, FZDs)是 Wnt 信号通路的跨膜受体,为 G 蛋白偶联受体亚家族,主要由 FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10 等 10 种亚型组成,在动物发育过程具有重要的作用<sup>[5]</sup>。近年来研究表明,FZDs 成员也与胰腺癌、舌鳞癌、胃癌和胶质母细胞瘤等多种肿瘤发生发展密切相关<sup>[6-9]</sup>,同时 FZDs 在原发性肝癌发生发展中也具有重要的作用<sup>[10-14]</sup>。FZD1 在原发性肝癌组织中蛋白表达高于癌旁组织,且 FZD1 高表达患者生存期明显缩短<sup>[10]</sup>。FZD2 促进肝癌细胞增殖、侵袭和迁移、上皮-间充质转化(EMT)、拟态血管形成和肿瘤干细胞特性<sup>[11]</sup>。而 FZD4、FZD5 和 FZD7 可分别到 miR-144-3p、SHLSAL1 和 miR-504 的下游靶点,参与肝癌增殖、侵袭和迁移等<sup>[12-14]</sup>。以上研究表明 FZDs 成员在原发性肝癌发生发展过程中起着较为重要的作用。但以上研究较多在体外肝癌细胞水平的研究,FZDs 在临床原发性肝癌组织中的表达及与预后的关系少见文献系统报道,本研究拟采用生物信息系统分析 FZDs 基因家族 10 个成员在原发性肝癌中的表达及其与患者临床分期、预后的关系,进一步分析其突变水平以及相关基因通路富集,为原发性肝癌防治提供新的思路。

## 1 资料和方法

1.1 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平 采用仙桃学术信分析工具(<https://www.xiantao.love/>)从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中选取肝癌样本,对其中 374 例肝癌组织和

50 例癌旁组织 FZDs mRNA 表达水平进行统计学分析,并利用 Pearson 相关分析,检测 FZDs 基因家族成员之间的相关性。

1.2 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平与 TNM 分期的关系 采用 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析 TCGA 数据中比较原发性肝癌组织中 FZDs mRNA 表达与肝癌 TNM 分期之间的关系。

1.3 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平与患者预后的关系 采用 Kaplan-Meier 数据库(<http://kmplot.com/>)中采用最优切割值的分组方法对原发性肝癌中 FZDs mRNA 表达与患者总生存期(overall survival, OS)关系进行分析。

1.4 FZDs 在原发性肝癌中的突变频率分析 利用 cBioPortal 数据库分析 FZDs 基因家族在肝癌中的总体突变频率以及各个基因的突变情况。筛选条件如下:①样本:“Liver Hepatocellular Carcinoma(TCGA, Firehose Legacy)”共 379 例样本;②选择基因组图谱:“Mutations”, “Putative copy-number alterations from GISTIC”;③选择患者/病例组:“Samples with mutation and CNA data(366)”。

1.5 FZDs 相关信号通路分析 采用 cBioPortal 数据库,获取 FZDs 基因家族的相关基因,根据校准后  $P < 0.05$ ,且相关性系数  $> 0.4$  进行筛选,根据 Spearman 相关性系数大小,分别选取每个 FZD 基因相关性排名前 25 的基因,与 FZDs 基因家族一起取交集(共 179 个基因),进一步采用仙桃学术信分析工具对上述 FZDs 及其相关基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。

## 2 结果

2.1 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平及各基因表达的相关性 如图 1 所示,与癌旁组织相比,原发性肝癌组织中 FZD1、FZD8 的 mRNA 表达水平降低( $P < 0.05$ ),FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD10 mRNA 表达水平升高( $P < 0.05$ ),而 FZD7

和 FZD9 的 mRNA 表达无差异 ( $P > 0.05$ )。如图 2 所示, FZD1 与 FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8 呈正相关 ( $P < 0.01$ ); 其他 FZDs 除均与 FZD1 正相关外, FZD2 与 FZD3 和 FZD6、FZD7、FZD8、FZD9 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), FZD3 与 FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8 和 FZD10 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), FZD4 与 FZD5、FZD6、FZD8 呈正相关 ( $P <$

$0.01$ ), FZD5 与 FZD6、FZD7、FZD8 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), FZD6、FZD7、FZD8 和 FZD10 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), FZD7 和 FZD8、FZD9、FZD10 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), FZD8 与 FZD9、FZD10 均呈正相关 ( $P < 0.01$ )。FZD4 和 FZD9 间呈负相关 ( $P < 0.05$ )。以上结果提示, 原发性肝癌 FZDs 基因家族成员之间 mRNA 表达存在相关性。

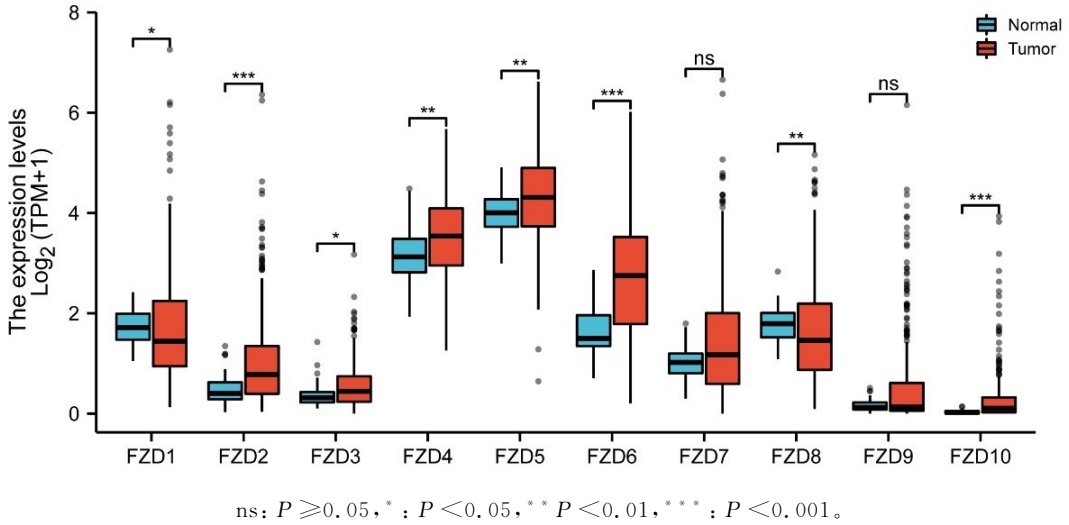


图 1 FZDs 基因家族在原发性肝癌组织和癌旁组织中的 mRNA 表达

	FZD1	FZD2	FZD3	FZD4	FZD5	FZD6	FZD7	FZD8	FZD9	FZD10	
FZD1	** 1	** 0.65	** 0.4	** 0.18	** 0.35	** 0.43	** 0.67	** 0.59	** 0.16	** 0.34	Correlation 1.0 0.5 0.0 -0.5 -1.0
FZD2	** 0.65	** 1	** 0.27	* 0.04	** 0.01	** 0.34	** 0.67	** 0.46	** 0.21	** 0.33	
FZD3	** 0.34	** 0.27	** 1	* 0.13	** 0.22	** 0.29	** 0.37	** 0.16	** 0.01	* 0.11	
FZD4	** 0.23	* 0.04	* 0.13	** 1	** 0.19	** 0.16	** 0.09	** 0.18	* -0.11	* 0.1	
FZD5	** 0.44	** 0.01	** 0.22	** 0.19	** 1	** 0.17	** 0.21	** 0.23	** 0.05	** 0.06	
FZD6	** 0.35	** 0.34	** 0.29	** 0.16	** 0.17	** 1	** 0.4	** 0.19	** -0.03	** 0.21	
FZD7	** 0.62	** 0.67	** 0.37	** 0.09	** 0.21	** 0.4	** 1	** 0.45	** 0.13	** 0.25	
FZD8	** 0.55	** 0.46	** 0.16	** 0.18	** 0.23	** 0.19	** 0.45	** 1	** 0.24	** 0.48	
FZD9	** 0.3	** 0.21	** 0.01	* -0.11	** 0.05	** -0.03	** 0.13	** 0.24	** 1	** 0.06	
FZD10	** 0.51	** 0.33	* 0.11	* 0.1	** 0.06	** 0.21	** 0.25	** 0.48	** 0.06	** 1	

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ 。

图 2 FZDs 基因家族在肝癌组织和癌旁组织中的 mRNA 表达相关性分析

2.2 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平与 TNM 分期的关系 如图 3 所示, 原发性肝癌中 FZD1、FZD2、FZD6、FZD7、FZD8、FZD10 的基因表达与肝癌分期存在相关性 ( $P < 0.05$ )。其中 FZD1、

FZD2、FZD7、FZD8、FZD10 的 mRNA 表达水平在肝癌晚期患者中 mRNA 表达增高, 而 FZD6 在肝癌晚期患者中 mRNA 表达降低。另外, FZD3、FZD4、FZD5、FZD9 mRNA 表达则与肿瘤分期无关 ( $P > 0.05$ )。

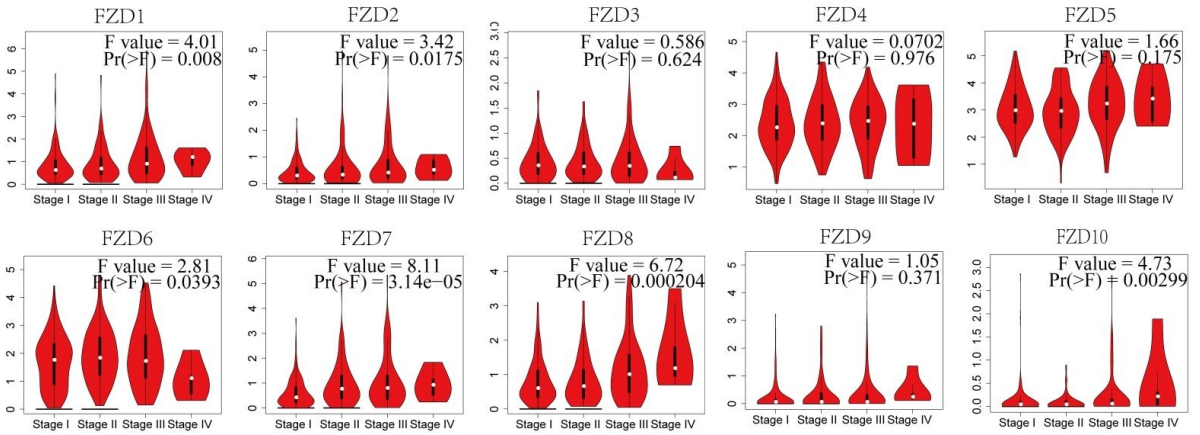


图 3 原发性肝癌患者 FZDs mRNA 表达与 TNM 分期的关系

2.3 FZDs 在原发性肝癌中 mRNA 表达水平与患者预后的关系 如图 4 所示, FZD1、FZD5、FZD6、FZD7 低表达组原发性肝癌患者的总生存期(OS)比高表达组患者的总生存期延长 ( $P < 0.05$ ), 而 FZD4、FZD9、

FZD10 高表达组原发性肝癌患者的总生存期比低表达组肝癌患者的总生存期延长 ( $P < 0.05$ )。而 FZD2、FZD3、FZD8 的表达水平对预后没有影响。

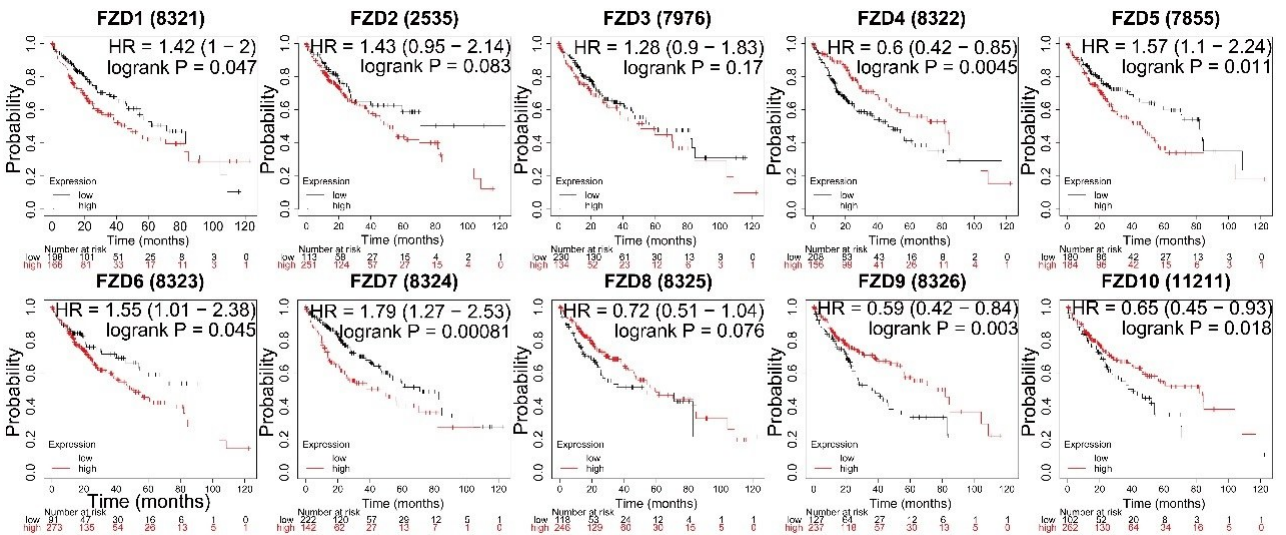


图 4 原发性肝癌患者 FZDs 基因家族 mRNA 与 OS 关系

2.4 FZDs 在原发性肝癌中的突变频率分析 利用 cBioPortal 数据库分析 FZDs 基因家族在原发性肝癌中的基因突变景观。29.78%(109/366)的患者有遗传改变, 扩增是 FZDs 亚型中最常见的突变(图 5a)。其中 FZD6 的突变最为常见(16%), 以扩增为主, 此外还包括深度缺失和截断突变(图 5b)。FZD3 的突变频率仅次于 FZD6, 包括扩增、错义突变和深度缺失, 其中主要以深度缺失为主。其余基因突变率都小于 3%, 其中 FZD2、FZD4、FZD9 的突变包括扩增、错义突变、深度缺失、整码突变 4 类; FZD8 包括截断突变、扩增、错义突变 3 种; FZD1、FZD7、FZD10 的突变包括扩增、错义突变 2 种; 而 FZD5 只有扩增 1 种突变。

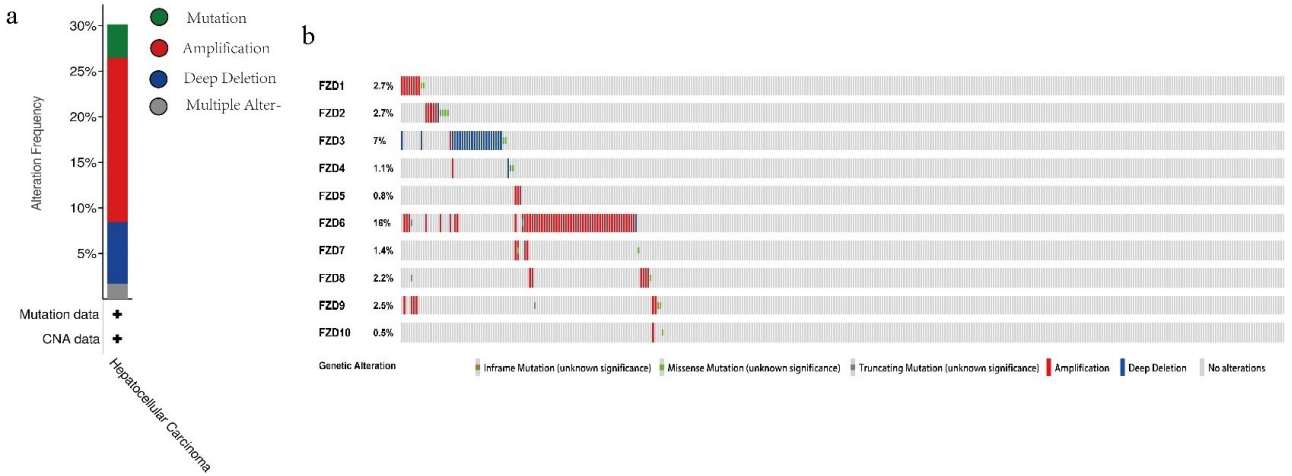
2.5 原发性肝癌 FZDs 相关信号通路分析 结果如

图 6 所示, 在生物过程 (biological process, BP) 中, FZDs 基因家族分别与经典的 Wnt 信号通路 (GO: 0060070)、非经典 Wnt 信号通路 (GO: 0035567)、Wnt 信号通路中钙调节通路 (GO: 0007223)、Wnt 信号通路中平面细胞极性通路 (GO: 0060071)、Wnt 信号通路的调控 (GO: 0030111) 等 5 个 Wnt 信号通路相关; 同时在分子功能 (molecular function, MF) 中, 也分别与 Wnt 激活受体活性 (GO: 0042813)、Wnt 蛋白结合 (GO: 0017147) 等两个 Wnt 信号通路有关, 提示 FZDs 基因家族在原发性肝癌中 FZDs 与 Wnt 信号通路密切相关, 并在 Wnt 信号通路的多个调控过程中发挥重要作用。

另外, 分析结果还显示 FZDs 基因家族与细胞连

接(GO:0005911、GO:0005923、GO:0005923)、丝状伪足(GO:0030175)、侧质膜(GO:0016328)、顶端连接复合体(GO:0043296)等细胞组分(cellular component, CC)密切相关;FZDs 基因家族还与 PDZ 结构域结合(GO:0030165)、肌动蛋白结合(GO:0003779)、Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子活性(GO:0005089)、激酶调节活

性(GO:0019207)等分子功能(MF)关系密切;此外, FZDs 基因家族还与肿瘤中的干细胞多能干性调控相关信号通路(hsa04550)、Hippo 信号通路(hsa04390)以及 mTOR 信号通路(hsa04150)等通路(KEGG)具有密切相关性。



注: a. FZD 基因家族在原发性肝癌中的突变频率; b. FZD 基因家族各成员的突变情况。

图 5 FZDs 在原发性肝癌中的突变频率

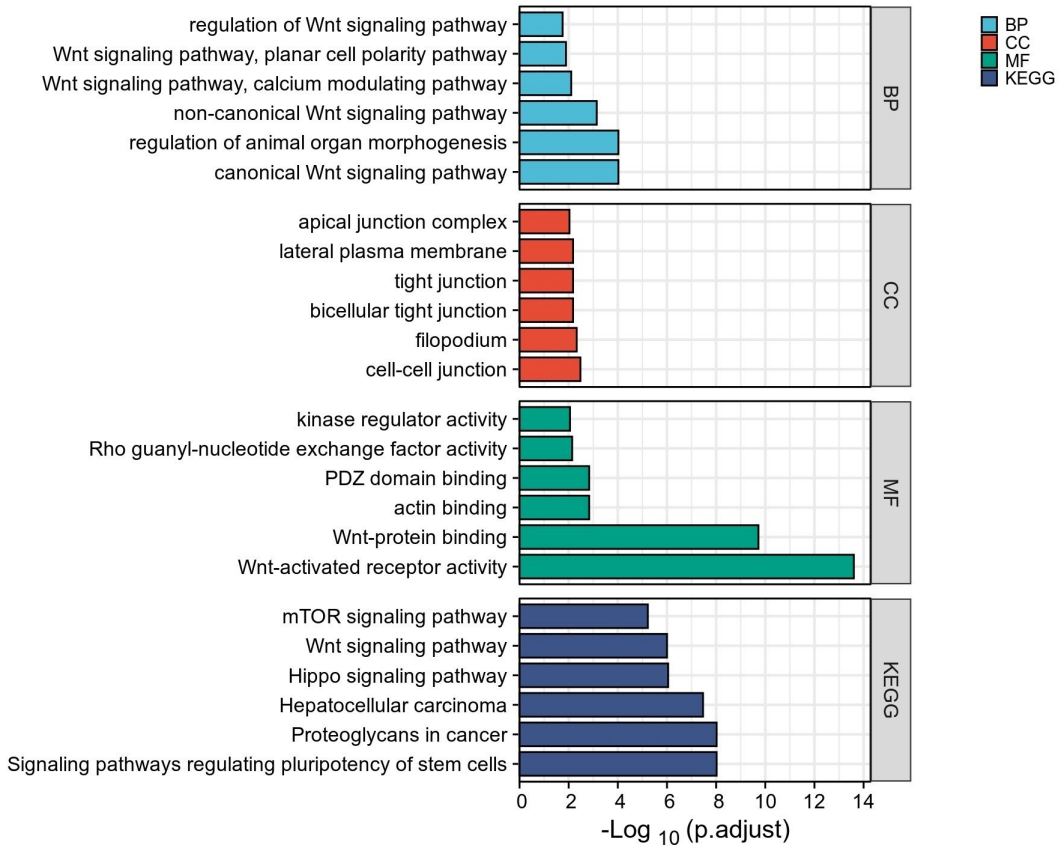


图 6 原发性肝癌中 FZDs 及其相关基因的富集分析

### 3 讨论

近年来,越来越多的研究表明 FZD 基因家族在癌

症中发挥着重要作用,但较少有利用生物信息学的方法分析 FZD 基因家族在原发性肝癌中表达情况和预

后分析的报道。本研究利用生物信息学方法,对肝癌患者中的 FZD 基因家族进行了全面分析,通过比较了肝癌组织和正常组织中 mRNA 的表达水平差异,探究了 FZDs 各基因之间的相关性;分析了 FZDs 基因表达水平与肝癌预后及分期的关系;研究了肝癌中 FZD 基因家族的突变情况,随后筛选了 FZDs 基因在原发性肝癌中的相关基因,并进行 GO 和 KEGG 富集分析,探讨了其可能在原发性肝癌发生发展中的机制。

杨鹏生<sup>[10]</sup>研究发现,FZD1 蛋白在肝细胞癌组织中高表达,而且 FZD1 蛋白表达强度与分化等级呈负相关,与肿瘤转移、术后生存时间相关,与本次研究结果不一致。推测不一致的原因可能是本文的结果为 mRNA 水平,而杨鹏生的研究是蛋白表达水平,可能因为转录后调控导致肝癌患者蛋白表达与 mRNA 表达结果不一致。此外,本研究还发现 FZD1 在肝癌晚期高表达,且高表达与肝癌预后不良相关,该研究结果则与杨鹏生发现一致,且 FZD1 在肝癌中与家族中其他基因都具有明确的相关性,说明 FZD1 与肝癌的发生发展密切相关。

有研究表明 FZD2 在肝癌患者中高表达<sup>[11]</sup>,这与本文的分析结果相一致。该研究团队还证明 FZD2 是原发性肝癌 EMT、癌干细胞特性和血管生成拟态的驱动因素,与 Hippo 信号通路也密切相关<sup>[11]</sup>,这与本研究 KEGG 富集分析中在 FZDs 基因家族与 Hippo 信号通路相关性较高是一致的。此外,本研究中还发现 FZD2 在晚期肝癌患者表达增高,提示 FZD2 也可能参与肝癌的转移。相关研究发现 FZD3 促进了肝癌细胞的 EMT 和自我更新,还发现 MBD2a 和 MBD2c 通过竞争性结合反向调节 FZD3 和下游的  $\beta$ -catenin 活性<sup>[15]</sup>。本研究证实肝癌中 FZD3 高表达,且突变频率排名第二,推测其可通过 Wnt 通路调节肝癌的发生发展。

FZD4 可被 miR-144-3p 靶向抑制,通过阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,进而抑制 Huh-7 细胞增殖、迁移并促进细胞凋亡<sup>[13]</sup>,这与本研究 FZD4 在肝癌组织中高表达的分析结果相互佐证;但本研究还发现 FZD4 高表达反而导致肝癌预后更好,这有待进一步研究。SHISAL1 基因抑制 Wnt 受体 FZD5 的成熟和细胞表面定位,可抑制非经典 Wnt 途径,进而抑制肝癌细胞增殖、迁移及侵袭,本研究分析的结果在原发性肝癌中高表达的 FZD5 mRNA 可能通过这一途径参与肝癌的发生发展<sup>[12]</sup>。此外本研究分析结果表明,FZD5 高表达也会影响肝癌的预后,可能是肝癌潜在的预后预测标记物,有进一步研究的价值。有研究表明 FZD6 表达可促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 激活以及肝脏肿瘤起始细胞的自我更新<sup>[16]</sup>,提示本研究分析结果中发现的

FZD6 在肝癌中高表达,且高表达预后更差,可能通过该途径影响肝癌的发生发展,但本研究结果发现 FZD6 在肝癌晚期中表达反而降低,有待进一步研究;另外值得注意的是 FZD6 的突变频率是 FZD 基因家族中最高,推测其突变与肝癌密切相关,值得进一步研究。

有研究发现 WNT3 和 Frizzled7(FZD7)在肝细胞癌中的表达水平上调,它们直接相互作用并激活肝细胞癌细胞系中典型的 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径<sup>[17]</sup>。虽然这与本次预测的结果不一致,但可以从文中图 1 可见 FZD7 的变化趋势是增加的,且  $P = 0.06$ ,这可能与样本量不大有关。且 FZD7 mRNA 表达随着肝癌 TNM 分期增加而增加,高表达与预后不良相关,这与 FZD7 功能报道相一致<sup>[17]</sup>。

迄今为止,对 FZD8 在肝癌中的作用知之甚少。有研究表明 FZD8 在皮肤鳞状细胞癌中低表达( $P < 0.05$ )<sup>[18]</sup>。本次分析中发现,肝癌中 FZD8 mRNA 的表达水平也是减少的,但 FZD8 mRNA 在肝癌 TNM 晚期中高表达,且与 FZD 基因家族各基因表达密切相关,推测其与 Wnt/ $\beta$ -catenin 存在密切相关性,具有较大的研究价值,有望成为肝癌中新的治疗及预后靶点。

曾有研究发现 FZD9 高甲基化在肝癌组织和正常组织中有显著差异,有潜力作为肝癌早期诊断指标之一<sup>[19]</sup>。本研究分析结果发现,虽然 FZD9 在肝癌组织表达未出现明显变化,且与肝癌分期无明显关系,但发现其高表达与预后密切相关,也有一定的研究价值。曾有研究发现 Notch1 信号通路通过 FZD10 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,在乙肝病毒 X 蛋白致肝细胞癌的发生起关键作用<sup>[20]</sup>,与本次研究 FZD10 在肝癌组织中高表达、随着肝癌分期增加表达可能具有促进肝癌发生发展的作用一致。

综上所述,FZDs 基因家族各个成员之间密切相关,其中 FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD8、FZD10 可能是肝癌患者精确治疗的潜在靶点;FZD1、FZD2、FZD6、FZD7、FZD8、FZD10 与肝癌临床分期密切相关;FZD1、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD9、FZD10 可能是潜在的预后预测标记物,FZD 基因家族可能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路、Hippo 信号通路、干细胞多能性调控相关信号通路和 mTOR 信号通路等影响肝癌的进程,为肝癌的治疗提供新的思路 and 方向。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] 梁寻杰,覃小珊,黄赞松. 肝癌预后影响因素研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2020,42(5):642-645.
- [3] PIÑERO F,DIRCHWOLF M,PESSÔA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment [J]. *Cells*, 2020, 9 (6): 1370.
- [4] YANG J D,HEIMBACH J K. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma [J]. *BMJ*,2020,371:m3544.
- [5] 张艳萍,张雅婷,宋晓军. FZD 蛋白家族的起源与演化分析[J]. 安徽大学学报(自然科学版),2016,40(5):97-104.
- [6] ZACARÍAS-FLUCK M F,JAUSET T,MARTÍNEZ-MARTÍN S,et al. The Wnt signaling receptor Fzd9 is essential for Myc-driven tumorigenesis in pancreatic islets[J]. *Life Sci Alliance*,2021,4(5):e201900490.
- [7] HUANG L,LUO E L,XIE J,et al. FZD2 regulates cell proliferation and invasion in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*,2019,15(11):2330-2339.
- [8] FENG L M,ZHENG H,ZHANG H P,et al. LncRNA FGD5-AS1 drives the malignant development of gastric cancer by negatively interacting with FZD3 [J]. *Pol J Pathol*,2022,73(1):72-79.
- [9] ZHANG D N,MA S C,ZHANG C B,et al. MicroRNA-935 directly targets fzd6 to inhibit the proliferation of human glioblastoma and correlate to glioma malignancy and prognosis[J]. *Front Oncol*,2021,11:566492.
- [10] 杨鹏生. 原发性肝细胞癌中 ACE2、FZD1 的表达及其对预后影响[D]. 长沙:中南大学,2012.
- [11] OU H H,CHEN Z J, XIANG L Y,et al. Frizzled 2-induced epithelial-mesenchymal transition correlates with vasculogenic mimicry, stemness, and hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1169-1182.
- [12] 周莉莉. SHISAL1 通过 Wnt5a/FZD5 非经典信号通路抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭[D]. 贵阳:贵州医科大学,2020.
- [13] 黄健,黄海欣,黄东宁,等. miR-144-3p 通过靶向 FZD4 阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制肝癌 Huh-7 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(10): 1101-1106.
- [14] QUAN H,LI B,YANG J J. MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting frizzled-7-mediated-Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Biomed Pharmacother*,2018,107:754-762.
- [15] ZHU G Q,WANG Y,WANG B,et al. Targeting HNR-NPM inhibits cancer stemness and enhances antitumor immunity in Wnt-activated hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,2022,13(5):1413-1447.
- [16] CHEN Z Z,GAO Y F,YAO L T,et al. Correction; Lnc-FZD6 initiates Wnt/ $\beta$ -catenin and liver TIC self-renewal through BRG1-mediated FZD6 transcriptional activation [J]. *Oncogene*,2022,41(34):4115-4118.
- [17] KIM M,LEE H C,TSEDENSODNOM O,et al. Functional interaction between Wnt3 and frizzled-7 leads to activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Hepatol*, 2008, 48 (5):780-791.
- [18] 李凤娟. WNT/ $\text{Ca}^{2+}$  通路在皮肤鳞状细胞癌的作用及 UVB 调控 ID4 基因 DNA 甲基化的机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2019.
- [19] 胡晓霞. 肝细胞癌 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路相关基因异常甲基化的研究[D]. 长春:吉林大学,2013.
- [20] 孙倩. Notch1 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对乙肝病毒 X 蛋白致肝细胞癌发生的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2014.

收稿日期:2022-10-09;修回日期:2022-11-17