

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.048

Wnt 信号通路与皮肤创面愈合的关系 *

赵亚男¹ 刘 明^{2△} 张 玥² 王 彬²

(1 山东中医药大学 山东 济南 250014; 2 山东中医药大学附属医院周围血管科 山东 济南 250014)

摘要:创面愈合是由炎性细胞、细胞因子等多种因素共同参与,涉及组织修复、再生、重建的一个复杂有序的病理生理过程。皮肤慢性创面的愈合仍然是临床研究的重点与热点,随着分子生物学的发展,对皮肤创面愈合机制的认识也逐渐深入。Wnt 信号通路是一条由 Wnt 蛋白及其受体、调节蛋白等组成的高度保守的信号通路,参与细胞增殖、凋亡、分化等多种生物学过程。Wnt 信号通路作为参与皮肤愈合的信号通路之一,被认为具有调控皮肤及其附属器的发育、诱导皮肤附件的形态发生、调节毛囊的周期生长、促进创面血管新生及上皮重塑等多方面的功能。因此本文试从炎性细胞、成纤维细胞、干细胞、血管新生、表皮新生与毛囊新生等方面对 Wnt 信号通路与皮肤创面愈合的关系作一综述。

关键词:Wnt 蛋白;Wnt 信号通路;创面愈合;机制

中图分类号:R34;R632;Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)11-2173-04

The Relationship Between Wnt Signaling Pathway and Skin Wound Healing*

ZHAO Ya-nan¹, LIU Ming^{2△}, ZHANG Yue², WANG Bin²

(1 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014, China; 2 Department of Vascular Surgery, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014, China)

ABSTRACT: The healing of chronic skin wound, a complicated but orderly pathophysiological process involved many factors such as inflammatory cell and cytokine and related to tissue repair, regeneration and reconstruction, is still an important and hot spot in clinic research. With the development of molecular biology, we have a further understanding about the mechanism of the wound healing. Wnt signaling pathway is a highly conserved pathway consisted of Wnt protein, receptor and regulatory protein, and participate in many process such as cell proliferation, apoptosis, differentiation. As a pathway involved in wound healing, Wnt signaling is considered to regulate and induce the development of skin, appendage and follicles, promote the angiogenesis of wound and epithelia remodeling. By reviewing the literature, we try to reveal the relationship between Wnt signaling pathway and skin wound healing from inflammatory cells, fibroblasts, stem cell, angiogenesis, epidermis and hair follicle regeneration and so on.

Key words: Wnt protein; Wnt signaling pathway; Wound healing; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R34; R632; Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2173-04

前言

创面愈合是指由于致伤因子的作用导致组织缺失后,局部组织通过再生、修复、重建而进行修补的一系列病理生理过程,是一个复杂而有序的过程,是涉及炎性细胞、细胞外基质、血细胞、细胞因子等多种因素的级联反应^[1],其进程主要包括炎症阶段、增殖阶段和重塑阶段^[2]。皮肤创面长期不愈对患者生活及工作均有重大影响,并可增加社会经济负担。随着分子生物学的发展,对皮肤创面愈合机制的认识也逐渐深入。Wnt 信号通路是一条由 Wnt 蛋白及其受体、调节蛋白等组成的高度保守的信号通路,参与细胞增殖、凋亡、分化等多种生物学过程。Wnt 信

号通路被认为是参与皮肤愈合的信号通路之一,因此本文试从炎性细胞、成纤维细胞、干细胞、血管新生、表皮新生与毛囊新生等方面对 Wnt 信号通路与皮肤创面愈合的关系作一综述。

1 Wnt 信号通路简介

Wnt 信号通路是一条高度保守的信号传导通路,从果蝇等低等动物到人类等哺乳动物,其成员都具有高度的同源性。Wnt 基因最早被称为 Int-1 基因^[3],是从鼠类乳腺癌病毒诱导的小鼠乳腺癌中克隆出的原癌基因,后研究发现其与果蝇无翅基因^[4](Wingless, wg)为同源物,因而将二者合称为 Wnt。随着生物技术的发展,发现了大量 Wnt 家族成员,人类基因组中发现了

* 基金项目:山东省自然科学基金联合专项(ZR2012HL14)

作者简介:赵亚男(1989-),女,博士,主要研究方向:周围血管疾病的诊断与治疗,电话:15866748417, E-mail:morpheusunday@163.com

△ 通讯作者:刘明, E-mail:liuming404@163.com

(收稿日期:2014-08-06 接受日期:2014-08-28)

19 个 Wnt 基因^[5]。大量的实验研究表明,Wnt 蛋白家族参与很多生物学过程,包括细胞增殖、凋亡、分化^[6],并参与维持干细胞的多潜能性等^[7]。

Wnt 信号传导通路是由 Wnt 蛋白及其受体、调节蛋白等组成的复杂的信号通路,在各种细胞内外因素的调控下,精确地调节着动物的生长和发育。Wnt 信号通路主要有 3 条途径:①经典 Wnt/ β -catenin 通路,又称为经典 Wnt 通路。在正常成熟细胞中,Wnt 通路处于关闭状态,胞浆中几乎没有游离的 β -catenin^[8]。当 Wnt 信号通路被激活时,Wnt 蛋白与细胞表面受体卷曲蛋白(Frizzled, Frz)及低密度脂蛋白相关蛋白 5/6(Lipoprotein receptor-related protein 5/6,LRP5/6)结合,胞内散乱蛋白(Dishevelled,Dsh 或 Dvl)与 Frz 胞内区结合后被磷酸化激活,抑制糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的活性,使得 β -catenin 不能被磷酸化,不能被泛素-蛋白酶体系降解。不能降解的 β -catenin 在胞质内大量积累并进入核内,与转录活化因子(T cell factor/ lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)结合,启动下游靶基因的表达^[9]。② Wnt/PCP 通路,又称平面细胞极性信号通路,主要通过激活 Dsh 下游区、Rac 等,从而激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)来发挥作用,参与细胞极性的建立和细胞骨架重排,调节细胞骨架的不对称分布和上皮细胞的协同极化^[10]。③ Wnt/ Ca^{2+} 通路,此通路主要由 Wnt5a 和 Wnt11 激活,可能通过 G 蛋白激活磷脂酶 C (Phospholipase C,PLC) 和蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC),从而引起细胞内钙离子浓度增加和钙离子敏感信号成分的激活,以调节细胞运动和细胞粘着性^[11]。

2 Wnt 信号通路与创面愈合的关系

随着皮肤组织工程学的发展,许多学者关注到皮肤伤口愈合信号传导通路的研究,Wnt 信号通路作为其中之一,被认为具有调控皮肤及其附属器的发育,诱导皮肤附件的形态发生,调节毛囊的周期生长,促进创面血管新生及上皮重塑等多方面的功能^[12]。Wnt 信号通路可被皮肤损伤激活,并参与到从炎症控制到细胞凋亡的伤口愈合的每一个过程中^[13]。下面,从以下几个方面说明 Wnt 信号通路与创面愈合的关系。

2.1 炎症细胞

炎症阶段作为创伤修复的首要阶段。在损伤后几个小时,炎症反应就开始发生,各种炎症细胞侵入伤口、吞噬细胞碎片并释放生长因子。炎症反应有助于保护受损区域不受外来微生物侵袭,对创口愈合有重要作用。

有报道称,Wnt 在创面愈合中发挥了重要作用,尤其是在炎症参与下^[14]。有研究发现,干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)和脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)作为两个有效的炎症刺激因子,可以导致 Wnt5a 的显著上调^[15]。目前有较多针对于巨噬细胞与 Wnt 信号通路之间关系的研究,巨噬细胞刺激 Wnt 信号通路的直接证据是 Lang 等^[16]发现巨噬细胞可以刺激玻璃体血管的重塑,而巨噬细胞分泌的 Wnt7b 作为一种非常重要的蛋白参与其中。Newman AC 等^[17]认为巨噬细胞和 Wnt 信号通路之间有密切联系,并猜测 Wnt5a 可能是巨噬细胞表型的主要调节因

子。另外,有很多证据表明巨噬细胞和 Wnt 信号通路在促进血管新生方面有协同作用,而血管新生也参与到创伤修复的过程中,比如 Newman 等认为 Wnt 信号对促血管再生的过程可以通过巨噬细胞进行调节^[17]。尚有报道^[18]称 Wnt5a 可以促进巨噬细胞产生一些具有促血管新生作用的促炎因子,如 IL-6、IL-8 等。

2.2 成纤维细胞

成纤维细胞可以合成并保持细胞外间质,而且在很多组织中起到提供框架结构的作用。成纤维细胞在伤口愈合中发挥关键作用,尤其在肉芽生成与瘢痕形成中。郑芳等^[19]通过实验发现成纤维细胞的增殖和分泌有利于伤口的修复。而在伤口愈合过程中 Wnt 信号参与了成纤维细胞的增殖,尤其是通过 Wnt/ β -catenin 信号途径。

Carre 等^[20]应用 Wnt3a 腺病毒模拟激活经典 Wnt 信号通路,研究 Wnt 信号通路等在创面愈合与瘢痕形成的关系,结果显示经典 Wnt 信号通路在新生小鼠皮肤创面表达明显增高,激活 Wnt 信号通路后能促进出生后小鼠成纤维细胞增殖,并可使出生后小鼠成纤维细胞中 HAS1 和 Hyal2 基因表达增强,从而显著提高 I 型胶原表达。 β -catenin 已被证明参与到大鼠及人类伤口修复的增殖阶段,认为其对成纤维细胞的运动起调节作用,而异常的 β -catenin 可导致过多的纤维组织及瘢痕形成^[21-24]。有研究发现^[6,25], β -catenin 的磷酸化以及其在细胞质中的积累、向核内的转移、对靶基因转录的调节等可以导致成纤维细胞的增殖、迁移和胶原积累。也有学者认为^[26-28],成纤维细胞内 β -catenin 水平的变化有调节伤口大小、抗张强度及 TGF- β 的作用。

2.3 干细胞

Wnt 信号通路影响干细胞增殖与自我更新,这也与创面愈合密切相关^[29,30]。

Whyte 等^[13]认为在受损区域 Wnt 信号被激活,可动员干细胞进入损伤区域,这些干细胞对组织修复和再生都十分重要,并认为 Wnt 信号通路在伤口的修复过程中可以调节干细胞的招募和分化。间质祖细胞也有助于伤口的修复,间质祖细胞的不同分化阶段被 Wnt 信号通路调节,信号通路活性的改变可以通过影响这些细胞的分化影响修复的进程^[31]。真皮乳头是许多毛发生长相关基因的表达区域,许多实验证实 Wnt 蛋白和生长因子可以通过促进干细胞的迁移刺激真皮乳头^[32]。有报道小剂量的 Wnt 可以诱导间充质干细胞的分化,而大剂量的 Wnt 则抑制间充质干细胞的分化^[33]。Brem 等^[34]认为 β -catenin 激活后的下游靶基因 c-myc 可能与表皮干细胞分化存在某种内在关系,失衡的 c-myc 可能使干细胞耗竭而抑制细胞生长并刺激其终末分,还可导致细胞外骨架物质 K6/K16 蛋白降低,影响细胞迁移,不迁移的终末分化细胞堆积在创周阻碍上皮化形成。Wnt 信号通路的阻断会降低在受损区域中干/祖细胞的招募,而且影响愈合过程中的增殖部分^[35,36],Whyte^[13]猜测其中的原因,认为可能是因为氧浓度变化引起,并推测 HIF-1 α 有可能成为损伤及 Wnt 信号激活的靶点。

2.4 血管新生

新生血管为伤口愈合提供充分的血氧供应和营养,以利于肉芽生长和创面愈合,因此血管新生在伤口愈合中发挥了重要作用。而 Wnt 信号通路参与其中。

研究表明,Wnt 信号通路参与了血管内皮细胞的增生调控,在保持内皮细胞和内皮祖细胞的功能中发挥了重要作用^[37]。有报道称^[17]在内皮细胞中激活 Wnt 信号通路有助于血管再生,而 Wnt 信号通路的改变可导致血管的缺损。Wnt1、Wnt3a 和 Wnt5a 都被证明可以控制内皮细胞增殖、迁移、再生和成熟,应用 Wnt 拮抗剂或 siRNA 阻断 Wnt 信号通路后,内皮细胞增殖与迁移受到抑制,而添加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)后可纠正这一阻断现象^[38-41]。Kurayoshi 等^[42]认为 Wnt5a 介导下的 Wnt/Ca²⁺ 信号通路可能通过调节内皮细胞生长而有助于炎性血管新生。据 Franco 推测^[43],Wnt 处于 VEGF-VEGFR 和 Notch 信号通路的上游,在血管萌芽阶段通过控制内皮细胞对低氧信号的响应和 Notch 信号的输出,间接影响内皮细胞的分化。尚有报道^[44]认为 Wnt 能够诱导基质金属蛋白酶的表达,促进细胞外基质降解,有利于尖端细胞识别并建立连接。而血管平滑肌细胞体外实验显示能够促进黏着连接处 β -catenin/钙黏素复合体的降解可以影响内皮细胞向新生血管的迁移^[45]。

2.5 表皮新生与毛囊再生

表皮新生与毛囊再生对伤口的修复有非常重要的作用,而 Wnt 参与了皮肤发展中从真皮发生到皮肤附属器形成的许多过程^[46]。

Fathke 等^[47]研究指出,Wnt 以及 β -catenin 表达增强,表皮细胞的增殖、分化和迁移能力增强,创面愈合加快。有研究^[44]认为 Wnt 经典信号通路可以促进毛囊干细胞的增殖,且促进毛囊干细胞进入细胞周期并根据不同的调控信号向相应的细胞分化,而毛囊干细胞具有多向分化潜能,可分化形成表皮、皮脂腺和毛囊等。Yamaguchi 等^[48]研究显示,皮肤角质形成细胞中 Wnt 信号途径的变化可以影响创伤后皮肤的厚度及色素沉着。Nguyen^[49]研究显示,通过敲除 TCF3 与 TCF4 阻断 Wnt 信号后,小鼠表皮变薄,毛囊发育受阻,创面上皮化功能亦受到显著影响。

Wnt/ β -catenin 在胚胎发生中毛囊的发育中是必须的,而且有助于出生后的毛囊分化^[50]。Wnt 信号在损伤后毛囊再生中有重要作用^[51],如 Langton 等^[52]发现缺乏毛囊的尾部皮肤受伤的大鼠,仍然表现了再上皮化,尽管这个过程被延迟了。Ito 等^[51]研究认为皮肤创伤可以诱导上皮细胞向毛囊干细胞表型转化,参与创伤后毛囊的再生,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可以明显减少创伤后再上皮化过程中的毛囊新生,而此信号通路的激活剂起相反的作用。在皮肤损伤中抑制 Wnt 信号会阻止皮肤附属物的形成,包括毛发、汗腺,会导致皮肤永久性的瘢痕形成^[13]。

2.6 其他

Wnt 信号通路也可能通过与其他信号通路相互作用而促进创面愈合。比如在影响成纤维细胞的增殖与分化方面,有报道称 Wnt/ β -catenin 可以通过上调 TGF- β 1/Smad 信号通路来完

成^[1,53];在血管新生方面,Wnt/ β -catenin 也可能与 Notch 信号通路协同作用^[54]。

总之,Wnt 信号通路与创面愈合有密切的关系,它可以通过对多种细胞、多种因子、多种过程的调控来促进创面愈合。对于难愈性创面,很有可能存在 Wnt 信号通路的功能紊乱,而 Wnt 信号通路可能成为新的治疗靶点。比如孙晓磊^[55]观察到,糖尿病大鼠难愈性创面中 Wnt/ β -catenin 信号通路功能低下,应用 Wnt/ β -catenin 信号通路的促进剂后创面明显好转。这为我们治疗难愈性创面提供了新的途径,其具体机制有待于我们进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Lee SH, Zahoor M, Hwang JK, et al. Valproic acid induces cutaneous wound healing in vivo and enhances keratinocyte motility [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48791
- [2] Mendoca RJ, Coutinho-Netto J. Cellular aspects of wound healing[J]. An Bras Dermatol, 2009, 84(3): 257-262
- [3] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. Cell, 1982, 31(1): 99-109
- [4] Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development[J]. Genes Dev, 1997, 11(24): 3286-3305
- [5] Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(7): 468-477
- [6] Igota S, Tosa M, Murakami M, et al. Identification and characterization of Wnt signaling pathway in keloid pathogenesis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(4): 344-354
- [7] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. Cell, 2006, 127: 469-480
- [8] 谢碧琛, 李国利. Wnt 基因 /Wnt 信号通路与乳腺癌[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27(2): 125-129
Xie Bi-chen, Li Guo-li. The relationship between Wnt genes/Wnt signaling pathway and breast cancer [J]. Chinese J Biochem Mol Biol, 2011, 27(2): 125-129
- [9] 孙晓磊, 施森, 何延政. 糖尿病创面难愈机制的研究进展[J]. 西南军医, 2008, 16(5): 92
Sun Xiao-lei, Shi Sen, He Yan-zheng. The research progress of diabetic impaired wound healing [J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China, 2008, 16(5): 92
- [10] Huelsken J, Birchmeier W. New aspects of Wnt signaling pathways in higher vertebrates[J]. Curr Opin GenetDev, 2001, 11(5): 547-553
- [11] Kuhl M, Sheldahl LC, Park M, et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape[J]. Trends Genet, 2000, 16(7): 279-283
- [12] 韩昌鹏, 姜文成, 厉复伦. Wnt 信号通路与创面愈合 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(7): 1257
Han Chang-peng, Jiang Wen-cheng, Li Fu-lun. Wnt signaling pathway and wound healing [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2012, 21(7): 1257
- [13] Whyte JL, Smith AA, Helms JA. Wnt signaling and injury repair[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(8): a008078

- [14] Kannan L, Kis-Toth K, Yoshiya K, et al. R-spondin3 prevents mesenteric ischemia/reperfusion-induced tissue damage by tightening endothelium and preventing vascular leakage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(35): 14348-14353
- [15] Pereira C, Schaer DJ, Bachli EB, et al. Wnt5A/CaMKII signaling contributes to the inflammatory response of macrophages and is a target for the antiinflammatory action of activated protein C and interleukin-10 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (3): 504-510
- [16] Lobov IB, Rao S, Carroll TJ, et al. WNT7b mediates macrophage-induced programmed cell death in patterning of the vasculature[J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 417-421
- [17] Newman AC, Hughes CC. Macrophages and angiogenesis: a role for Wnt signaling[J]. *Vasc Cell*, 2012, 4(1): 13
- [18] Rosell A, Arai K, Lok J, et al. Interleukin-1 β augments angiogenic responses of murine endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 933-943
- [19] 郑芳, 孙宝存. 成纤维细胞在伤口愈合中的变化及其作用[J]. *局解手术学杂志*, 1997, Z00: 22-23
- Zheng Fang, Sun Bao-cun. The change and function of fibroblasts in wound healing [J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 1997, Z00: 22-23
- [20] Carre AL, James AW, MacLeod L, et al. Interaction of wingless protein (Wnt), transforming growth factor- β 1, and hyaluronan production in fetal and postnatal fibroblasts [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(1): 74-88
- [21] Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting development pathways for regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(12): 2059-2081
- [22] Cheon SS, Cheah AY, Turley S, et al. beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (10): 6973-6978
- [23] Cheon S, Poon R, Yu C, et al. Prolonged beta-catenin stabilization and tcf-dependent transcriptional activation in hyperplastic cutaneous wounds[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(3): 416-425
- [24] Chua AW, Gan SU, Ting Y, et al. Keloid fibroblasts are more sensitive to Wnt3a treatment in terms of elevated cellular growth and fibronectin expression[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 64(3): 199-209
- [25] Maki H. Origins of spontaneous mutations: specificity and directionality of base-substitution, frameshift, and sequence-substitution mutageneses [J]. *Annu Rev Genet*, 2002, 36: 279-303
- [26] Gumng A, Uddin F, Hill RP, et al. Beta-catenin is a mediator of the response of fibroblasts to irradiation [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 248-255
- [27] Liu J, Wang Y, Pan Q, et al. Wnt/ β -catenin pathway forms a negative feedback loop during TGF- β 1 induced human normal skin fibroblast-to-myofibroblast transition[J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 65(1): 38-49
- [28] Cheon SS, Wei Q, Gurung A, et al. Beta-catenin regulates wound size and mediates the effect of TGF- β 1 in cutaneous healing [J]. *The FASEB Journal*, 2006, 20(6): 692-701
- [29] Fleming HE, Janzen V, Lo CC, et al. Wnt signaling in the niche enforces hematopoietic stem cell quiescence and is necessary to preserve self-renewal in vivo[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(3): 274-283
- [30] Sue NS, Mahmoudi T, Li VS, et al. MAP3K1 functionally interacts with Axin1 in the canonical Wnt signalling pathway [J]. *Biol Chem*, 2010, 391(2-3): 171-180
- [31] Alman BA, Kelley SP, Nam D. Heal thyself: using endogenous regeneration to repair bone [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2011, 17(6): 431-436
- [32] Dhurat R, Sukesh M, Avhad G, et al. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study[J]. *Int J Trichology*, 2013, 5(1): 6-11
- [33] 何欢, 彭维杰. β -catenin 的研究进展 [J]. *实用临床医学*, 2010, 11 (10): 120-123
- He Huan, Peng Wei-jie. The research progress of beta-catenin [J]. *Practical Clinical Medicine*, 2010, 11(10): 120-123
- [34] Brem H, Stojadinovic O, Diegelmann RF, et al. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement [J]. *Mol Med*, 2007, 13(1-2): 30-39
- [35] Ramachandran R, Zhao XF, Goldman D. Ascl1a/Dkk/ β -catenin signaling pathway is necessary and glycogen synthase kinase-3 β inhibition is sufficient for zebrafish retina regeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108(38): 15858-15863
- [36] Stoick-Cooper CL, Weidinger G, Riehle KJ, et al. Distinct Wnt signaling pathways have opposing roles in appendage regeneration[J]. *Development*, 2007, 134(3): 479-489
- [37] 邓显, 何延政, 施森, 等. 糖尿病下肢缺血后侧支血管新生能力受损机制的研究进展[J]. *西南军医*, 2011, 13(1): 83-85
- Deng Xian, He Yan-zheng, Shi Sen, et al. The research of impaired angiogenesis mechanism in the ischemia limb of diabetes mellitus[J]. *Journal of Military Surgeon in Southwest China*, 2011, 13(1): 83-85
- [38] Goodwin AM, Kitajewski J, D'Amore PA. Wnt1 and Wnt5a affect endothelial proliferation and capillary length; Wnt2 does not [J]. *Growth Factors*, 2007, 25(1): 25-32
- [39] Ezan J, Leroux L, Barandon L, et al. FrzA/sFRP-1, a secreted antagonist of the Wnt-Frizzled pathway, controls vascular cell proliferation in vitro and in vivo [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(4): 731-738
- [40] Masckauchan TN, Agalliu D, Vorontchikhina M, et al. Wnt5a signaling induces proliferation and survival of endothelial cells in vitro and expression of MMP-1 and Tie-2[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17 (12): 5163-5172
- [41] Cheng CW, Yeh JC, Fan TP, et al. Wnt5a-mediated non-canonical Wnt signalling regulates human endothelial cell proliferation and migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365(2): 285-290
- [42] Kurayoshi M, Oue N, Yamamoto H, et al. Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10439-10448

- Id1/PI3K/Akt/NFkB/survivin signalling pathway in promoting the proliferation of endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1-2): 135-145
- [17] Guha M, Xia F, Raskett CM, et al. Caspase 2-mediated tumor suppression involves survivin gene silencing [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (9): 1280-1292
- [18] Fan L, Hussey EK, Dobbins RL, et al. Role of Hypoxia-inducible factor-1 alpha and Survivin in colorectal carcinoma progression. [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(11): 1057-1064
- [19] Mamori S, Kobelt P, Helmling S, et al. Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anti-cancer drug under hypoxic culture condition [J]. *World J. Gastroenterol*, 2007, 13 (40): 5306-5311
- [20] Kanwar J, Moulin A, Demange L, et al. Targeting survivin in cancer: patent review [J]. *Expert Opin.Ther. Pat*, 2010, 20(12): 1723-1737
- [21] Dario C. Altieri A, Moller DE. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8 (1): 61-70
- [22] Bolton MA, Ian W, Power SE, et al. Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation [J]. *Mol BiolCell*, 2002, 13(9): 3064-3077
- [23] Guo S, Lee J, Song KS, et al. Specific delivery of therapeutic RNAs to cancer cells via the dimerization mechanism of phi29 motor Prna [J]. *Human gene Therapy*, 2005, 16(9): 1097-1099
- [24] Johnson ME, Howeah EW, Weitzberg M, et al. Survivin:A Bifunctional Inhibitor of Apoptosis [J]. *ProteinLJ. Vel Pathot*, 2004, 41(17): 599-607
- [25] Merritt WM, Bar-Eli M, Sood AK. The dicey role of Dicer : implications for RNAi therapy [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (7): 2571-2574
- [26] Marzia, Pennati, Marco, et al. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled pronuses and open questions [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (6): 1133-1139
- [27] Evan GI, Vousden KH, Hauptman J. Proliferation , cell cycle and apoptosis in cancer [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 342-348
- [28] Plescia J, Salz W, Xia, et al. Rational design of shepherdin,a novel anticancer agent [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(5): 457-468

(上接第 2176 页)

- [43] Franco CA, Liebner S, Gerhardt H. Vascular morphogenesis: a Wnt for every vessel[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(5): 476-483
- [44] 郭超伟, 宋凯, 李萍. Notch 和 Wnt 信号通路在血管形成中的协同调控作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 26(6): 523-530
- Guo Chao-wei, Song Kai, Li Ping. Notch and Wnt cooperatively regulate angiogenesis[J]. *Chinese J Bionchem Mol Biol*, 2010, 26(6): 523-530
- [45] 黄莺, 马依彤. Wnt 信号通路在冠心病中的作用研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2008, 11(2): 358-359
- Huang Ying, Ma Yi-tong. The research between Wnt signaling pathway and coronary heart disease[J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2008, 11 (2): 358-359
- [46] Widelitz RB. Wnt signaling in skin organogenesis[J]. *Organogenesis*, 2008, 4(2): 123-133
- [47] Fathke C, Wilson L, Shah K, et al. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing [J]. *BMC Cell Biol*, 2006, 7: 4
- [48] Yamaguchi Y, Pasaron T, Hoashi T, et al. Diekkopf I (DKKI) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/ beta-catenin signaling in keratinocytes [J]. *FASEB J*, 2008, 22(4): 1009-1020
- [49] Nguyen H, Merrill BJ, Polak L, et al. Tcf3 and Tcf4 are essential for long-term homeostasis of skin epithelia [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1068-1075
- [50] Watt FM, Jensen KB. Epidermal stem cell diversity and quiescence [J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(5): 260-267
- [51] Ito M, Yang Z, Andl T, et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding[J]. *Nature*, 2007, 447 (7142): 316-320
- [52] Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1311-1318
- [53] Carthy JM, Garmaroudi FS. Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF-β signaling through SMAD2 in a β-catenin-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19809
- [54] Corada M, Nyqvist D, Orsenigo F, et al. The Wnt/beta-catenin pathway modulates vascular remodeling and specification by upregulating Dll4/Notch signaling[J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 938-949
- [55] 孙晓磊. Wnt/β-catenin 信号通路功能低下在糖尿病合并创面难愈中的作用[D]. 泸州: 泸州医学院, 2009: 1-4
- Sun Xiao-lei. The role of Wnt/ beta-catenin signaling pathway hypofunction in diabetic patients with impaired wound healing[D]. Lu Zhou: Luzhou Medical College, 2009: 1-4