

· 基础研究 ·

甘草酸苷通过下调 Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin 信号通路抑制 UVB 诱导黑素生成的实验研究

周 凌 郭 亮 王 敏 周 伟

摘要 **目的** 探讨甘草酸苷(glycyrrhizic acid, GA)对中波紫外线(ultraviolet radiation b, UVB)照射后黑素细胞黑素生成能力的影响及其可能的作用机制。**方法** 以人表皮黑素细胞为研究对象,分为对照组、紫外线照射组、甘草酸苷干预组(2、5、10 $\mu\text{mol/L}$)5 组。采用比色法检测黑素含量,Western blot 检测细胞环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, Cox-2)、蛋白激酶 B(phosphorylated protein kinase B, p-Akt)、糖原合成激酶 3(glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)、 β -连环蛋白(β -Catenin)、小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)、酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)、酪氨酸酶相关蛋白-1(tyrosinase-related protein-1, TRP-1)、酪氨酸酶相关蛋白-2(tyrosinase-related protein-2, TRP-2)蛋白的表达,免疫荧光染色检测 β -Catenin 蛋白核定位。**结果** 与对照组比较,紫外线照射组显著增加 Cox-2、p-Akt、p-GSK3 β 、 β -Catenin、MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白表达,促使 β -Catenin 向核内转移,增加黑素细胞黑素生成($P < 0.05$)。与紫外线照射组比较,甘草酸苷不同剂量组均能抑制 Cox-2、p-Akt、p-GSK3 β 、 β -Catenin、MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白表达,减少细胞黑素生成($P < 0.05$),并呈剂量依赖性。**结论** 甘草酸苷通过下调 Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin 信号通路抑制紫外线诱导的黑素生成。

关键词 甘草酸苷; 黑素; 环氧合酶-2; β -连环蛋白; 中波紫外线

Glycyrrhizic Acid Suppressed UVB-induced Melanogenesis of Melanocytes via Down-regulating Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin Signal Pathway ZHOU Ling, GUO Liang, WANG Min, and ZHOU Wei Plastic and Cosmetic Department of Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan (430071)

ABSTRACT **Objective** To observe the inhibitory effect of glycyrrhizic acid (GA) on ultraviolet radiation b (UVB)-induced melanogenesis of melanocytes and possible mechanisms. **Methods** Human cutaneous melanocytes were divided into 5 groups, i.e., the control group, UVB group, GA intervention groups (2, 5, and 10 $\mu\text{mol/L}$). The melanin content was detected by colorimetric method. The expressions of cyclooxygenase 2 (Cox-2), phosphorylated protein kinase B (p-Akt), glycogen synthase kinase-3 β (p-GSK3 β), β -Catenin, microphthalmia-associated transcription factor (MITF), tyrosinase (TYR), tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2) were detected by Western blot. Nuclear localization of β -Catenin was measured by immunofluorescent staining. **Results** Compared with the control group, the expressions of Cox-2, p-Akt, p-GSK3 β , β -Catenin, MITF, TYR, TRP-1 and TRP-2 were significantly increased in the UVB-irradiated group. UVB irradiation also promoted β -Catenin to transform into the cell nuclear, and increase melanogenesis of melanocytes ($P < 0.05$). Compared with the UVB-irradiated group, the expressions of Cox-2, p-Akt, p-GSK3 β , β -Catenin, MITF, TYR, TRP-1 and TRP-2 were significantly inhibited, and melanogenesis of melanocytes reduced in a dose dependent way in each GA intervention group ($P < 0.05$). **Conclusion** GA inhibited melanin production through down-regulating Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin signal pathway in UVB-irradiated melanocytes.

KEYWORDS glycyrrhizin; melanin; Cox-2; β -Catenin; ultraviolet radiation b (UVB)

作者单位: 武汉大学中南医院整形美容科(武汉 430071)

通讯作者: 郭 亮, Tel: 027-67813591, E-mail: guoliang@znhospital.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20180903.283

甘草酸苷是从中药甘草提取的单体成分,具有显著的抗炎活性,并被广泛应用于病毒性肝炎、慢性活动性肝炎、肿瘤及多种过敏性疾病的治疗^[1,2]。黄褐斑(melasma)是一种常见的色素沉着性疾病,也称为肝斑。黄褐斑的病因及其发病机制复杂,治疗难度大,复发率高,且主要分布在颜面部,影响容貌,给患者造成严重的精神和心理负担,是皮肤和美容科的常见病,也是疑难病之一。近年来研究显示甘草提取物对黄褐斑等色素增加性疾病有脱色素作用^[3],但甘草酸苷影响色素生成的具体机制目前尚未见深入研究。本研究通过紫外线照射人表皮黑素细胞模型,研究甘草酸苷抑制黑素细胞黑素生成的作用及与环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, Cox-2)/蛋白激酶 B(phosphorylated protein kinase B, p-Akt)/糖原合成激酶 3(glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)/ β -连环蛋白(β -Catenin)信号通路的关系,以期深化对甘草酸苷治疗黄褐斑的病理生理机制的理解。

材料与方法

1 细胞 实验所需皮肤黑素细胞采用原代培养和传代获取:取健康男性包皮环切术后遗弃的皮肤组织,消毒、剪碎后 0.25% 胰酶 4 ℃ 消化 24 h,分离出表皮,取出另以 0.25% 胰酶 37 ℃ 消化 15 min,吹打混匀,200 目筛网过滤获得单细胞悬液,接种于培养皿中,培养 4 h 后,换液去除未贴壁细胞,置于完全 1640 培养基中培养,每 3 天换液 1 次。传至 2~3 代,Masson-Fontana 染色鉴定,获取纯化的正常人表皮黑素细胞进行实验。

2 药物 甘草酸苷(GA)购自 Abcam 公司,10 mg 甘草酸苷用 12 mL 超纯水稀释,过滤除菌,配成浓度为 1 mmol/L 的储存液,分装 -20 ℃ 保存。使用时取培养基稀释成实验所需浓度。

3 仪器与试剂 鼠抗糖原合成激酶 3(GSK3 β),兔抗 p-GSK3 β 、 β -Catenin、磷酸化 β -连环蛋白(p- β -Catenin)、酪氨酸酶(TYR)抗体购自 Santa 公司;兔抗小眼畸形相关转录因子(MITF)、酪氨酸酶相关蛋白-1(TRP-1)、TRP-2、Cox-2、蛋白激酶 B(p-Akt)购自 Abcam 公司,鼠抗 GAPDH 抗体购自中杉金桥生物公司;羊抗鼠及羊抗兔荧光二抗 IR Dye 800 CW(LI-COR Biosciences 公司);DMEM 培养基及小牛血清(GIBCO 公司),其余试剂购自武汉博士德公司。PVDF 膜(美国 Millipore 公司),SDS 凝胶电泳及转印装置(美国 BioRad 公司),Odyssey 凝胶图像处理系统(美国 Gene 公司),小型台式冷冻

离心机(德国 Eppendorf 公司),荧光倒置显微镜(德国 Zeiss 公司)。

4 方法

4.1 乳酸脱氢酶释放实验确定甘草酸苷作用浓度 细胞受损时释放乳酸脱氢酶,测定培养液中乳酸脱氢酶浓度可作为评估细胞损伤的指标。取对数生长期的同一传代黑素细胞,接种至 24 孔板,每孔 5×10^5 个细胞。分为对照组、甘草酸苷分为 2、5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 5 个浓度梯度。作用 48 h 后,每孔取 200 μL 培养液,4 ℃ 1 000 r/min 离心 5 min;取上清对应加入 96 孔板,每个检测孔加入 20 μL ,先后加入 65 μL 丙酮酸磷酸钾缓冲液和 65 μL NADH 溶液,震动混匀后置入酶标仪中,读取 340 nm 处吸光值,计算乳酸脱氢酶释放率,确定实验所用甘草酸苷浓度。

4.2 紫外线照射及甘草酸苷干预 每次实验时取对数生长期的同一传代黑素细胞,接种至 6 孔板,分为对照组、UVB 组、甘草酸苷干预组(分为 2、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 3 个浓度梯度组),每组 3 孔, 1×10^6 细胞/孔,液体量 2 mL/孔。细胞接种 24 h 后,以 0.01 mol/L PBS 换液,UV 照射组及甘草酸苷干预组予以 285~320 nm 波长 UVB 照射,剂量 30 mJ/cm²,照射结束后再以新鲜培养基换液(甘草酸苷干预组分别加用含 2、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度甘草酸苷的培养基)。连续进行 UVB 照射 3 天。末次照射后 24 h 进行检测,同一检测重复 3 次实验^[4]。

4.3 黑素含量测定 收获大约 5×10^6 个细胞,0.01 mol/L PBS 2 $\times$ 5 min,加入含 10% DMSO 的 1 mol/L NaOH 溶液 1 mL,冻融 2 次,加入双蒸水 4 mL 稀释,离心后取上清液加入 96 孔板,每孔加入 100 μL ,每组 8 个复孔,用酶标仪 492 nm 波长测得各孔吸光度值。黑素含量以(实验组吸光度值/空白对照组吸光度值 - 1) $\times$ 5 来计算^[5]。

4.4 蛋白印迹试验 每孔蛋白上样量 30 μg ,电泳、转膜后,5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h;一抗(抗体 1:1 000 稀释;抗 GAPDH 抗体 1:10 000 稀释)4 ℃ 孵育过夜;1 $\times$ TBST 液洗 3 $\times$ 5 min;荧光二抗(羊抗兔 1:10 000,兔抗鼠 1:10 000)室温摇床孵育 1 h;1 $\times$ TBST 液洗 3 $\times$ 10 min;将 PVDF 膜置于 Odyssey 凝胶图像处理系统显影。

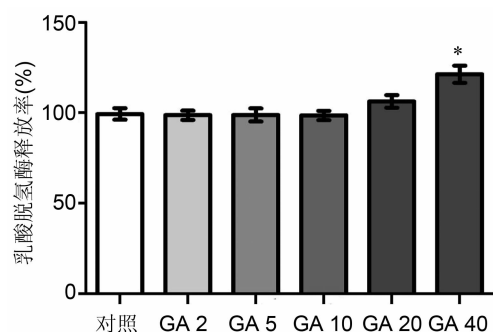
4.5 免疫荧光染色 细胞爬片,2% 多聚甲醛固定 10 min,0.2% triton X-1000 透膜 10 min,0.01 mol/L PBS 洗 3 $\times$ 5 min;2% BSA 室温封闭 1 h;0.01 mol/L PBS 洗 2 $\times$ 5 min;兔抗 β -Catenin (1:200),室温孵育 2 h;0.01 mol/L PBS 洗 3 $\times$

10 min;山羊抗兔 IgG-Alexa 488(1: 500)室温避光保湿 1 h;0.01 mol/L PBS 洗 4 × 5 min;DAPI 封片,置于荧光显微镜采集图像。Image pro plus 6.0 软件进行荧光定量分析。不加一抗的封闭液作为阴性对照。

4.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验分析,多组间比较采用方差分析,检验后采用 Tukey 法进行组间多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

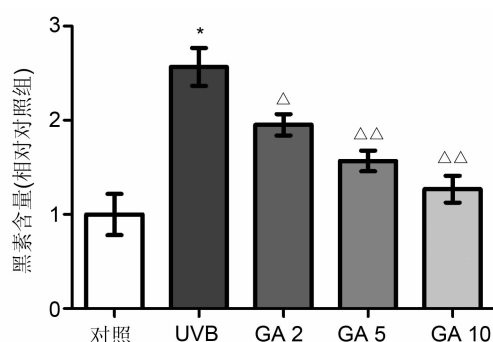
1 不同浓度甘草酸苷对乳酸脱氢酶释放的影响(图 1) 甘草酸苷至 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度,黑素细胞乳酸脱氢酶释放率与对照组比较,差异无统计学意义($F = 6.99, P > 0.05$)。故实验选用甘草酸苷浓度为 2、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 3 个浓度梯度组。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$

图 1 乳酸脱氢酶释放实验

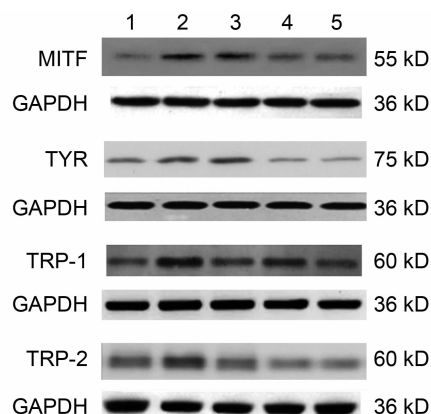
2 各组黑素细胞黑素含量比较(图 2) 与对照组比较,UVB 组黑素细胞黑素含量显著增加($t = 12.91, P < 0.01$);与 UVB 组比较,GA2、GA5、GA10 组紫外线诱导的黑素生成显著减少($F = 87.12, P < 0.05, P < 0.01$)。



注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与 UVB 组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

图 2 各组黑素细胞黑素含量比较

3 各组黑素细胞 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白表达比较(图 3,表 1) 与对照组比较,UVB 组黑素细胞 MITF($t = 12.05, P < 0.01$)、TYR($t = 9.10, P < 0.01$)、TRP-1($t = 12.93, P < 0.01$)、TRP-2($t = 10.48, P < 0.01$)蛋白表达显著增加。与 UVB 组比较,GA5、GA10 组能减少 MITF($F = 25.40, P < 0.05$)和 TYR($F = 28.49, P < 0.05$)的蛋白表达。GA2、GA5、GA10 组均能显著减少 TRP-1($F = 36.91, P < 0.05, P < 0.01$)、TRP-2($F = 45.27, P < 0.05, P < 0.01$)蛋白表达。



注:1 为对照组;2 为 UVB 组;3 为 GA2 组;4 为 GA5 组;

5 为 GA10 组;下同

图 3 各组黑素细胞 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白电泳图

4 各组黑素细胞 Cox-2、p-Akt、GSK3 β 、p-GSK3 β 、 β -Catenin、p- β -Catenin 蛋白表达比较(图 4,表 2) 与对照组比较,UVB 组黑素细胞 Cox-2($t = 19.08, P < 0.01$)、p-Akt($t = 15.73, P < 0.01$)、p-GSK3 β ($t = 9.99, P < 0.01$)、 β -Catenin($t = 9.42, P < 0.01$)蛋白表达显著增加,GSK3 β 、p- β -Catenin 蛋白表达减少($t = 7.44, P < 0.01$)。与 UVB 组比较,GA2 组减少 Cox-2 蛋白表达($P < 0.01$),增加 GSK3 β 蛋白表达($P < 0.01$),GA5、GA10 组能显著减少 Cox-2($F = 50.54, P < 0.01$)、p-Akt($F = 42.87, P < 0.01$)、p-GSK3 β ($F = 25.12, P < 0.01$)、 β -Catenin($F = 14.30, P < 0.05, P < 0.01$)蛋白表达,增加 GSK3 β 、p- β -Catenin 蛋白表达($F = 21.80, P < 0.05, P < 0.01$)。

5 各组黑素细胞 β -Catenin 在细胞核内外分布比较(图 5) 与对照组比较,UVB 组黑素细胞细胞质内($t = 8.21, P < 0.01$)及细胞核内($t = 9.11, P < 0.01$) β -Catenin 含量均显著增加;与 UVB 组比较,GA5、GA10 组能减少细胞质内($F = 16.34, P < 0.05, P < 0.01$)及细胞核内($F = 21.82, P < 0.01$) β -Catenin 的表达水平。

表 1 各组黑素细胞 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MITF	TYR	TRP-1	TRP-2
对照	9	1.00 ± 0.22	1.00 ± 0.21	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.22
UVB	9	2.80 ± 0.29*	2.09 ± 0.19*	2.74 ± 0.29*	2.75 ± 0.35*
GA2	9	2.54 ± 0.21	2.02 ± 0.21	2.11 ± 0.16 [△]	2.13 ± 0.20 [△]
GA5	9	2.01 ± 0.25 ^{△△}	1.70 ± 0.20 [△]	1.83 ± 0.21 ^{△△}	1.81 ± 0.19 ^{△△}
GA10	9	1.66 ± 0.24 ^{△△}	1.13 ± 0.19 ^{△△}	1.55 ± 0.10 ^{△△}	1.21 ± 0.18 ^{△△}

注:与对照组比较, * $P < 0.01$;与 UVB 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 各组黑素细胞 Cox-2、p-Akt、GSK3 β 、p-GSK3 β 、 β -Catenin、p- β -Catenin 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cox-2	p-Akt	GSK3 β	p-GSK3 β	β -Catenin	p- β -Catenin
对照	9	1.00 ± 0.17	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.22	1.00 ± 0.17
UVB	9	2.94 ± 0.19*	3.13 ± 0.30*	0.26 ± 0.03*	2.95 ± 0.45*	2.70 ± 0.39*	0.37 ± 0.11*
GA2	9	2.20 ± 0.26 [△]	2.60 ± 0.21	0.39 ± 0.04 [△]	2.46 ± 0.30	2.37 ± 0.35	0.42 ± 0.09
GA5	9	1.89 ± 0.25 ^{△△}	2.07 ± 0.22 ^{△△}	0.55 ± 0.06 ^{△△}	1.86 ± 0.27 ^{△△}	1.93 ± 0.23 [△]	0.71 ± 0.15 [△]
GA10	9	1.51 ± 0.10 ^{△△}	1.69 ± 0.20 ^{△△}	0.74 ± 0.07 ^{△△}	1.55 ± 0.10 ^{△△}	1.58 ± 0.28 ^{△△}	0.84 ± 0.11 ^{△△}

注:与对照组比较, * $P < 0.01$;与 UVB 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

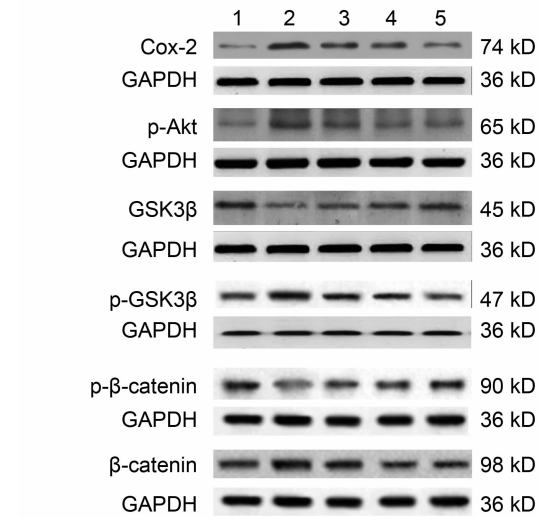


图 4 各组黑素细胞 Cox-2、p-Akt、p-GSK3 β 、GSK3 β 、 β -Catenin、p- β -Catenin 蛋白电泳图

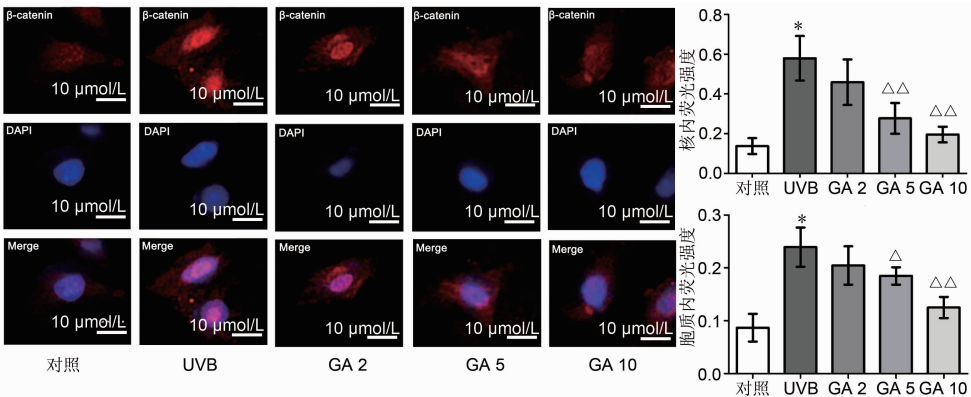
讨 论

黄褐斑属于色素沉着性皮肤病,在亚洲人群中尤

为常见,其病因及发病机制复杂,具有顽固性和复发性的特点。目前研究认为紫外线日晒在其发病机制中占重要地位^[6]。GA 是从甘草植物根茎中提取的活性三萜苷,被广泛用于抗炎、保护肝功能、抗过敏等方面^[2]。近年来在临床前研究和临床应用中,显示甘草提取物对黄褐斑等色素增加性疾病具有脱色素作用^[7,8],但其具体作用机制目前尚未见进一步研究。

黑素生成是一个复杂的过程,涉及一系列复杂的酶和化学催化反应。在这个过程中,L-酪氨酸经过几种醌中间体成为一个复杂的生物聚合物。TYR、TRP-1和 TRP-2 在其中起着关键限速酶的作用。而 MITF 是黑素生成过程中重要的转录因子,参与外界刺激对黑素细胞黑素生成的调控,可以直接调控包括 TYR、TRP-1 和 TRP-2 在内的相关色素基因的转录,促进黑素细胞黑素合成^[9]。

本研究首先对 GA 干预紫外线照射的人表皮黑素细胞后,黑素细胞黑素含量以及 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 蛋白表达量的变化进行了检测。结果显示,紫外



注:与对照组比较, * $P < 0.01$;与 UVB 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图 5 各组黑素细胞 β -Catenin 在细胞核内外分布比较

线照射后,人表皮黑素细胞黑素含量显著升高,而 GA 干预后,可呈剂量依赖性降低紫外线诱导的黑素生成。Western blot 结果显示,紫外线照射后,人表皮黑素细胞 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 表达水平升高,而 GA 干预可降低上述蛋白表达水平,其影响呈剂量依赖性。证实 GA 可减少紫外线诱导的黑素细胞黑素合成。

有研究证实黑素细胞在非活跃状态下可以表达 Cox-2,而在紫外线照射等应激情况下 Cox-2 表达量会增高^[10]。亦有研究显示,GA 能抑制寄生虫感染时 Cox-2 介导的炎症反应^[11]。目前已知,Cox-2 可促进花生四烯酸合成前列腺素 E,进而促进 Akt 磷酸化^[12]。磷酸化的 Akt 可促使 GSK3 β 磷酸化^[13]。GSK3 β 是 β -Catenin 通路中的关键蛋白,可与腺瘤性息肉病基因 (adenomatous polyposis coli, APC) 和 Axin 形成蛋白复合物 APC/Axin/GSK3 β ,将磷酸基团加到 β -Catenin N 端的丝氨酸/苏氨酸残基上,磷酸化的 β -Catenin 经泛素化共价修饰后,被蛋白酶体降解,使胞质内的 β -Catenin 维持在低水平^[14]。而当 GSK3 β 被 p-Akt 磷酸化时,APC/Axin/GSK3 β 功能受抑制, β -Catenin 不能及时被降解,积累在细胞质中,当细胞质中 β -Catenin 蛋白积累到一定水平后,可进入细胞核内并调节增殖、黏附、分化、和生存等细胞过程^[15]。MITF 启动子的激活及蛋白表达亦受 β -Catenin 调控^[16]。因此,上述研究结果提示,通过调节 Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin 通路很可能是 GA 影响黑素细胞黑素生成的重要机制。

综上所述,GA 作为中药甘草的提取物,具有良好的药物安全性。GA 抑制紫外线诱导黑素生成的作用,可能是与其通过下调 Cox-2/Akt/GSK3 β / β -Catenin 信号通路,进而减少 MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 表达有关。这一结果有助于加深对药物治疗机制的认识和理解,为 GA 用于黄褐斑等色素沉着疾病的临床治疗提供实验依据。但黑素生成是一个复杂的过程,在 GA 减少黑素生成过程中,是否有其他信号通路的参与还有待于进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al. Glycyrrhizic acid suppresses TYR 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression *in vivo* [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80(4-5): 441-447.
- [2] Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid [J]. Nat Prod Commun, 2013, 8(3): 415-418.
- [3] Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehen-

sive update: part II [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(4): 699-714.

- [4] Gu WJ, Ma HJ, Zhao G, et al. Additive effect of heat on the UVB-induced tyrosinase activation and melanogenesis via ERK/p38/MITF pathway in human epidermal melanocytes [J]. Arch Dermatol Res, 2014, 306(6): 583-590.
- [5] Weinstein GD, Nigra TP, Poehi PE, et al. Topical tretinoin for treatment of photo damaged skin—A multicenter study [J]. Arch Dermatol, 1991, 127(5): 659-665.
- [6] Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2009, 22(1): 42-65.
- [7] Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC, et al. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations [J]. Am J Clin Dermatol, 2011, 12(2): 87-99.
- [8] 黄伟. 甘草提取物美白膏治疗黄褐斑的临床研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013: 1-37.
- [9] Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis [J]. Cell Signal, 2017, 40: 99-115.
- [10] Kim JY, Shin JY, Kim MR, et al. siRNA-mediated knock-down of Cox-2 in melanocytes suppresses melanogenesis [J]. Exp Dermatol, 2012, 21(6): 420-425.
- [11] Yu JY, Ha JY, Kim KM, et al. Anti-Inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver [J]. Molecules, 2015, 20(7): 13041-13054.
- [12] Cheng Y, Li Y, Liu D, et al. miR-137 effects on gastric carcinogenesis are mediated by targeting Cox-2 activated PI3K/AKT signaling pathway [J]. FEBS Lett, 2014, 588(17): 327432-327481.
- [13] Bishnupuri KS, Sainathan SK, Bishnupuri K, et al. Reg4-induced mitogenesis involves Akt-GSK3 β - β -Catenin-TCF-4 signaling in human colorectal cancer [J]. Mol Carcinogenesis, 2014, 53(1): 169-180.
- [14] Voronkov A, Krauss S. Wnt/beta-catenin signaling and small molecule inhibitors [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(4): 634-664.
- [15] Stewart DJ. Wnt signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): djt356.
- [16] Yun CY, You ST, Kim JH, et al. p21-activated kinase 4 critically regulates melanogenesis via activation of the CREB/MITF and β -Catenin/MITF pathways [J]. J Invest Dermatol, 2016, 135(5): 1385-1394.

(收稿: 2018-03-08 在线: 2018-11-04)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶