



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.04.010
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(4):449-455.

· 基础研究 ·

Wnt7a 蛋白在胃癌组织中的表达及其与预后的关系

刘博, 赵建国, 夏爱辉, 唐晶, 刘洋, 李永峰, 刘俊

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 胃肠外科, 湖北 武汉 430022)

摘要

目的: Wnt7a 在胃癌组织中的表达及其与胃癌患者临床病理因素及预后的关系。

方法: 收集胃癌切除术组织样本 135 例, 用 Western blot 和免疫组化染色检测 Wnt7a 蛋白在胃癌组织及癌旁组织中的表达。分析 Wnt7a 表达与胃癌患者临床病理因素以及与胃癌患者无瘤生存率及总生存率的关系。

结果: Wnt7a 在胃癌组织中的表达量高于癌旁组织, 其在胃癌组织中的高表达率也明显高于癌旁组织 ($\chi^2=30.5$, $P=0.000$)。Wnt7a 蛋白表达与患者性别、年龄、HP 感染、分化程度和 Lauren 分型无关 ($P>0.05$), 而与 TNM 分期、远处和淋巴结转移有关 ($P<0.05$)。Wnt7a 高表达胃癌患者 1、5 年无瘤生存率及总生存率均明显低于 Wnt7a 低表达胃癌患者 (均 $P<0.01$)。Wnt7a 高表达 ($P=0.01$) 与远处转移 ($P=0.02$) 及为影响胃癌患者无瘤生存率的独立危险因素, 而 Wnt7a 高表达 ($P=0.02$) 与 TNM 分期 ($P=0.03$)、远处转移 ($P<0.01$) 为影响胃癌患者总生存率的独立危险因素。

结论: Wnt7a 蛋白在胃癌组织中高表达, 且与患者恶性病理特征显著相关。Wnt7a 蛋白表达可作为胃癌患者术后生存预后评估的指标之一。

关键词

胃肿瘤; Wnt 蛋白质类; 因素分析, 统计学; 预后
中图分类号: R735.2

Expression of Wnt7a in gastric cancer tissue and its association with prognosis

LIU Bo, ZHAO Jianguo, XIA Aihui, TANG Jin, LIU Yang, LI Yongfeng, LIU Jun

(Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of Wnt7a protein in gastric cancer tissue, and its association with clinicopathologic features and prognosis of the patients.

Methods: The surgical specimens of 135 gastric cancer patients were collected. The Wnt7a protein expressions in gastric cancer tissues and tumor adjacent tissues were determined by Western blot and immunohistochemical staining, respectively. The relationship between Wnt7a protein expression and clinicopathologic characteristics as well as the disease-free survival rate and overall survival rate of the patients were analyzed.

Results: The expression level of Wnt7a protein in gastric cancer tissue was higher than that in tumor adjacent tissue, and the high expression rate of Wnt7a protein in gastric cancer tissue was also significantly higher than that

收稿日期: 2018-09-26; 修订日期: 2019-03-12。

作者简介: 刘博, 华中科技大学同济医学院附属协和医院住院医师, 主要从事胃肠肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 刘俊, Email: Ly8hao@163.com

in tumor adjacent tissue ($\chi^2=30.5, P=0.000$). The Wnt7a protein expression was not associated with sex, age, HP infection, degree of differentiation and Lauren typing (all $P>0.05$), but was significantly associated with TNM stage, distant metastasis and lymph node metastasis (all $P<0.05$). The 1- and 5-years disease-free survival rate of overall survival rate in gastric cancer patients with high Wnt7a expression were significantly lower than those in Wnt7a gastric cancer patients with low Wnt7a expression (all $P<0.01$). High Wnt7a expression ($P=0.01$) and distant metastasis ($P=0.02$) were independent risk factors for disease-free survival rate of gastric cancer patients, while high Wnt7a expression ($P=0.02$) along with TNM stage ($P=0.03$) and distant metastasis ($P<0.01$) were independent risk factors for overall survival rate of gastric cancer patients.

Conclusion: Wnt7a protein is highly expressed in gastric cancer tissue, and high Wnt7a protein expression is significantly associated with malignant pathological features of the patients. Wnt7a protein expression can be used as a predictor for postoperative survival of gastric cancer patients.

Key words

Stomach Neoplasms; Wnt Proteins; Factor Analysis, Statistical; Prognosis

CLC number: R735.2

胃癌是常见的恶性肿瘤之一，在癌症相关病死率中排第3位^[1-2]。胃癌患者在发现时往往已是晚期，导致预后不佳^[3]。由Wnt家族分泌的糖蛋白触发的信号通路在进化上相对保守，参与细胞增殖、分化调控^[4]。Wnt7a是Wnt家族的一员，广泛表达于人体各种器官，包括肺、睾丸、淋巴结和脑等^[5]。Wnt7a与肿瘤的关系已有报道，如肿瘤细胞分泌的Wnt7a能招募并激活肿瘤相关成纤维细胞营造适合肿瘤生长的微环境，从而促进肿瘤生长及恶性进展^[6]。Wnt7a能够激活Wnt信号通路，导致 β -连环蛋白(β -catenin)入核增加，从而促进膀胱癌细胞侵袭转移^[7]。在子宫内膜癌中，Wnt7a高表达于肿瘤组织中，并与临床分期、淋巴结转移和血管浸润等恶性表型密切相关，高表达Wnt7a的子宫内膜癌患者更易复发，生存预后更差^[8]。与之相反，Wnt7a的抑癌功能在其他肿瘤中也有报道，如在雌激素受体阳性的乳腺癌中，多因素分析发现Wnt7a低表达与乳腺癌患者预后差相关^[9]。然而，Wnt7a在胃癌中的表达及与临床病理参数间的关系并不清楚。本文通过检测Wnt7a在胃癌组织中的表达，分析Wnt7a表达与胃癌患者临床病理因素间的关系及对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2009年1月—2014年12月在华中科技大学附属协和医院行胃癌根治术后标本135例，其中乳

头状腺癌75例，管状腺癌45例，低分化腺癌15例。纳入标准：(1)术前未经放化疗治疗；(2)行胃癌根治性切除术，并经病理医师确诊；(3)有详细完整的病例及随访资料。剔除标准：(1)临床病例或随访资料不全者；(2)合并其他肿瘤者。随访时间截止至2018年3月，共得到胃癌标本135例，分别做成石蜡标本，并保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

1.2 主要试剂

总蛋白提取试剂试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒均购于上海碧云天生物技术有限公司。SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、特超敏ECL化学发光试剂盒、山羊抗小鼠HRP偶联标记的二抗、GAPDH小鼠抗人单克隆抗体均购于成都正能生物技术有限公司；Wnt7a小鼠抗人单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司；即用型免疫组化MaxVisionTM试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 Western blot 法

组织蛋白提取采用总蛋白提取试剂盒按说明书进行。按取0.1 g冻存的组织标本经研磨后加入0.5 mL裂解液(加蛋白酶抑制剂)行冰上裂解1 h, 4 h液(加蛋白酶抑制剂离心10 min), 吸取上清得到总蛋白提取液。BCA法测定蛋白浓度, 将样品作适当稀释后加20 μL 到96孔板的样品孔中, 各孔加入200 μL 样品孔中, 各工作液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 放置1 h。用酶标仪测定A562 nm吸光度, 根据标准曲线计算出蛋白浓度。取30 μg 蛋白样品加入等体积2 \times 电泳加样缓冲液煮沸10 min。经10%浓度的SDS-PAGE凝胶电泳分离, 电泳转印到PVDF膜。5%脱脂奶

粉封闭30 min, 加入一抗Wnt7a (1:300) 或者 GAPDH (1:500) 4 ℃过夜孵育, PBST漂洗3次。室温孵育HRP标记的二抗 (1:1 000) 2 h, 漂洗3次, 采用ECL化学发光试剂盒显影蛋白条带。

1.4 免疫组化

免疫组化实验步骤按免疫组化试剂盒步骤进行。石蜡切片于65 ℃烘片2 h, 二甲苯和酒精常规脱蜡至水。3%双氧水灭活内源性过氧化物酶30 min。柠檬酸钠缓冲液微波加热至沸腾抗原修复5 min, 漂洗3次。5%山羊血清封闭30 min后去除多余液体, 加Wnt7a一抗 (1:200) 4 ℃孵育过夜, 漂洗3次。加二抗 (1:500) 室温孵育1 h, 漂洗3次。DAB显色试剂显色, 当目标蛋白出现棕黄色时自来水终止反应, 苏木素复染细胞核。根据显色深浅及阳性细胞百分比分级, Wnt7a表达强度采用组织学评分 (阳性细胞百分比: 0为没有细胞显色或阳性细胞百分数<5%; 1为5%~35%细胞显色; 2为36%~65%细胞显色; 3代表>66%细胞显色。表细胞染色强度: 0为不显色; 1为浅黄色; 2为棕黄色; 3为深褐色。总分 \geq 深分为高表达组, <5分为低表达组)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件。实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计处理采用独立t检验对组间进行比较; 计数资料采用 χ^2 检验。患者总生存率和无瘤生存率均采用Kaplan-Meier分析, 单因素和多因素分析采用Cox回归模型, 统计显著性以

$P < 0.05$ 为标准。

2 结果

2.1 Western blot 检测结果

Western blot结果显示, 胃癌组织中的Wnt7a蛋白表达量在明显高于癌旁组织 (图1)。

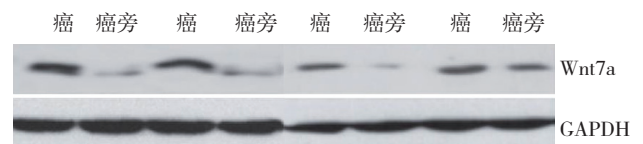


图1 Western blot 检测 Wnt7a 蛋白表达

Figure 1 Determination of Wnt7a protein expression by Western blot

2.2 免疫组化检测结果

Wnt7a低表达于癌旁组织中, 染色强度较浅 (图2A); Wnt7a在胃癌组织中染色强度深, 同时在胃癌组织中Wnt7a的表达也存在差异, 部分胃癌组织中低表达Wnt7a (图2B), 部分胃癌组织高表达Wnt7a, 染色强度深, 主要定位在细胞质, 胞外也着色 (图2C)。胃癌组织Wnt7a低表达40例 (29.6%), 高表达95例 (70.4%), 癌旁组织Wnt7a低表达130例 (96.3%), 高表达5例 (3.7%), 两者差异有统计学意义 ($\chi^2=30.5$, $P=0.00$)。

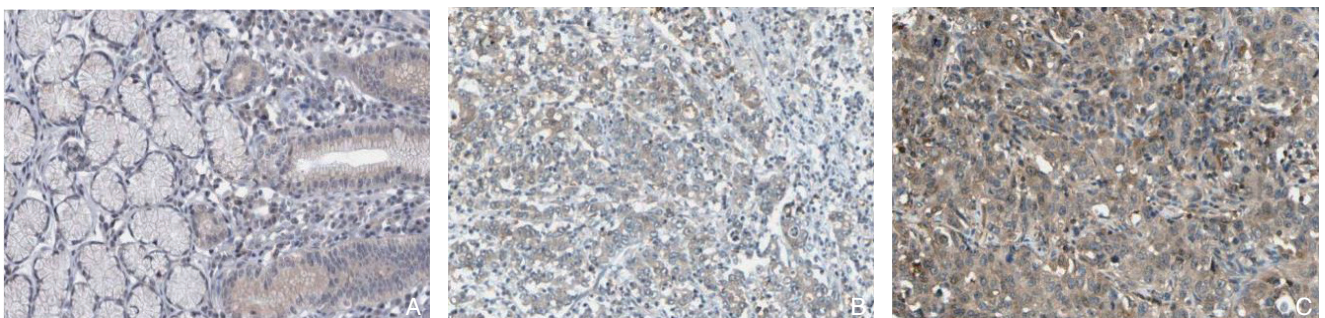


图2 免疫组化检测 Wnt7a 蛋白表达 ($\times 100$) A: 癌旁组织 Wnt7a 低表达; B: 胃癌组织 Wnt7a 低表达; C: 胃癌组织 Wnt7a 高表达

Figure 2 Immunohistochemical staining for Wnt7a protein expressions ($\times 100$) A: Low Wnt7a expression in tumor adjacent tissue; B: Low Wnt7a expression in gastric carcinoma tissue; C: High Wnt7a expression in gastric carcinoma tissue

2.3 Wnt7a 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

统计分析结果显示, Wnt7a 表达水平与胃癌患者性别、年龄、HP 感染、分化程度和 Lauren 分型无明显关系 (均 $P > 0.05$), 而与胃癌患者 TNM 分期、远处转移和淋巴结转移明显有关 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 Wnt7a 表达与胃癌患者临床病理因素的关系

Table 1 The relations of Wnt7a expression with clinicopathologic characteristics in gastric cancer patients

因素	低表达组 (n=40)	高表达组 (n=95)	P
性别			
男	21 (52.5)	57 (60.0)	0.42
女	19 (47.5)	38 (40.0)	
年龄 (岁)			
≤ 60	16 (40.0)	40 (42.1)	0.61
> 60	24 (60.0)	55 (57.9)	
HP 感染			
有	28 (70.0)	42 (44.2)	0.09
无	12 (30.0)	53 (55.8)	
分化程度			
低分化	16 (40.0)	42 (44.2)	0.65
中/高分化	24 (60.0)	53 (55.8)	
Lauren 分型			
肠型	22 (55.0)	44 (46.3)	0.35
弥漫型/混合型	18 (45.0)	51 (53.7)	
TNM 分期			
I~II	22 (55.0)	30 (31.6)	0.01
III~IV	18 (45.0)	65 (68.4)	
远处转移			
无	20 (50.0)	15 (15.8)	<0.01
有	20 (50.0)	80 (84.2)	
淋巴结转移			
无	23 (57.5)	35 (36.8)	0.02
有	17 (42.5)	60 (63.2)	

2.4 Wnt7a 表达水平与胃癌患者无瘤生存率和总生存率的关系

Wnt7a 高表达组 1 年无瘤生存率为 70.5%, Wnt7a 低表达组为 83.6%; Wnt7a 高表达组 5 年无瘤生存率为 3.6%, Wnt7a 低表达组为 47.4%, Wnt7a 高表达组 1、5 年无瘤生存率低于 Wnt7a 低表达组 (均 $P < 0.01$) (图 3A); Wnt7a 高表达组 1 年总生存率为 78.1%, Wnt7a 低表达组为 85.1%; Wnt7a 高表达组 5 年总生存率为 17.2%, Wnt7a 低表达组为 60.9%, Wnt7a 高表达组 1、5 年总生存率低于 Wnt7a 低表达组 (均 $P < 0.01$) (图 3B)。

2.5 影响胃癌患者无瘤生存率的危险因素

单因素分析示: TNM 分期 ($P = 0.01$)、远处转移 ($P < 0.01$)、淋巴结转移 ($P = 0.04$) 及 Wnt7a 表达 ($P = 0.02$) 为影响胃癌患者无瘤生存率的因素, 多因素分析示: 远处转移 ($P = 0.02$) 及 Wnt7a 表达 ($P = 0.01$) 为影响胃癌患者无瘤生存率的独立危险因素 (表 2)。

2.6 影响胃癌患者总生存率的危险因素分析

单因素分析示: TNM 分期 ($P = 0.04$)、远处转移 ($P < 0.01$) 及 Wnt7a 表达 ($P < 0.01$) 为影响胃癌患者总生存率的因素, 多因素分析示: TNM 分期 ($P = 0.03$)、远处转移 ($P < 0.01$) 及 Wnt7a 表达 ($P = 0.02$) 为影响胃癌患者总生存率的独立危险因素 (表 3)。

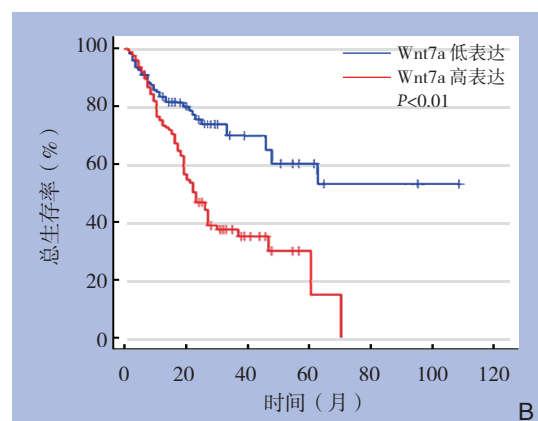
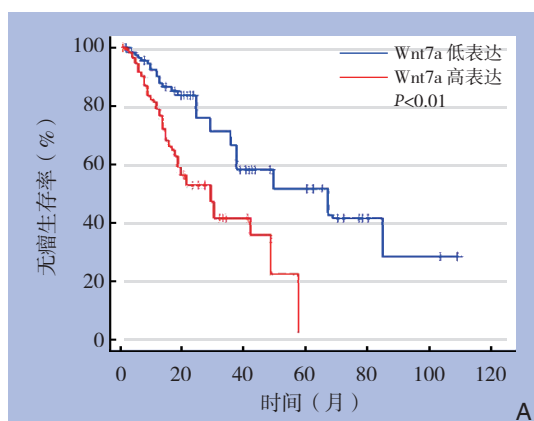


图 3 Wnt7a 高低表达组与低表达组生存曲线

A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 3 The survival curves of groups of Wnt7a high and low expression

A: Disease-free survival curves; B: Overall survival curves

表2 单因素及多因素分析胃癌患者无瘤生存相关危险因素

Table 2 The risk factors for disease-free survival analyzed by univariate and multivariate analyses

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男/女)	1.20 (0.98~1.02)	0.95	—	—
年龄 (>60/≤60)	1.04 (0.68~1.54)	0.58	—	—
HP 感染 (有/无)	1.15 (0.72~1.81)	0.55	—	—
Lauren 分型 (肠型/弥漫型)	1.87 (0.45~4.62)	0.65	—	—
分化程度 (低未/高中)	1.99 (0.57~1.65)	0.89	—	—
TNM (III~IV/I~II)	1.62 (1.12~2.36)	0.01	1.79 (0.98~2.56)	0.93
远处转移 (有/无)	2.89 (1.87~4.66)	<0.01	1.99 (1.37~3.01)	0.02
淋巴结转移 (有/无)	1.78 (1.01~2.83)	0.04	1.13 (0.77~1.89)	0.51
Wnt7a 表达 (高/低)	2.11 (1.25~3.99)	0.02	3.21 (0.63~8.69)	0.01

表3 单因素及多因素分析胃癌患者总生存相关危险因素

Table 3 The risk factors for overall survival analyzed by univariate and multivariate analyses

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男/女)	1.15 (0.66~2.18)	0.63	—	—
年龄 (>60/≤60)	1.09 (0.51~2.22)	0.85	—	—
HP 感染 (有/无)	1.22 (0.62~2.51)	0.57	—	—
Lauren 分型 (肠型/弥漫型)	1.40 (0.75~2.61)	0.19	—	—
分化程度 (低未/高中)	1.12 (0.56~2.55)	0.22	—	—
TNM (III~IV/I~II)	1.76 (1.02~3.06)	0.04	1.73 (1.17~2.26)	0.03
远处转移 (有/无)	2.21 (1.17~3.94)	<0.01	2.81 (1.15~4.33)	<0.01
淋巴结转移 (有/无)	1.13 (0.62~2.45)	0.45	—	—
Wnt7a 表达 (高/低)	1.93 (1.28~2.92)	<0.01	2.50 (1.12~5.04)	0.02

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 每年约有100万例新胃癌病例被确诊, 约70万例死亡, 占全球癌症相关病死率的10%, 已经构成严重的公共卫生安全问题^[2]。胃癌的无进展生存和预后高度依赖于胃癌的早期诊断, 其高病死率与缺乏标准筛查和早期症状缺乏相关。因此, 胃癌早期诊断生物标志物的鉴定对治疗胃癌至关重要。

Wnt信号通路家族成员是由WNT基因编码一类高度保守的分泌型糖蛋白, 通过与卷曲受体结合, 调控细胞死亡、增殖、分化^[10]。Wnt7a已被证实多种生物学过程中发挥重要作用, 如再生^[11]、干细胞扩增^[12]及恶性转变^[13]等。Wnt7a在不同肿瘤中的表达状态存在较大差异。在子宫内膜癌中发现Wnt7a与肿瘤患者的总生存时间和无瘤生存时间显著相关, 单因素和多因素分析发现, Wnt7a的表达可作为预测子宫内膜癌患者预后和复发的风险因子^[8]。在卵巢癌研究中发现, 相对于癌旁组织, Wnt7a在卵巢癌组织中高表达, 并与患者预后差相关^[14]。在结肠癌中, Wnt7a高表达于结

肠癌组织中, 并与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期相关。Wnt7a高表达的肿瘤患者无瘤生存时间和总生存时间更短^[15]。除了Wnt7a作为癌基因有文献报道外, 其作为抑癌基因也有文献报道。如在宫颈癌组织和细胞系中, Wnt7a呈低表达状态^[16]。Bikkavilli等^[17]在转基因鼠中发现, 小鼠肺癌发病率升高, 主要由于Wnt7a缺失表达。在白血病中^[18], 发现Wnt7a在白血病中低表达, 高表达Wnt7a的T淋巴细胞能够抑制白血病细胞增殖, 说明Wnt7a具有抑制肿瘤的功能。在肾细胞癌^[19]中, 88%的Wnt7a呈低表达状态, 且过表达Wnt7a可抑制肿瘤细胞增殖和克隆形成能力。在本研究中, 胃癌组织Wnt7a高表达。结合临床病理因素分析发现, Wnt7a高表达与TNM分期、远处及淋巴结转移显著相关, 这与之前在乳腺癌、结肠癌和卵巢癌中的报道一致。生存分析发现, Wnt7a高表达的胃癌患者更易复发, 生存时间更短。多因素分析提示Wnt7a的表达状态可作为预测患者预后的独立危险因素。

当然, 本研究仅限于分析胃癌患者临床病理因素与Wnt7a表达水平的关系, 对机制并未作深入

研究。Wnt7a在不同肿瘤中表达状态存在差异,在机制研究方面,在宫颈癌组织和细胞系中,Wnt7a下调表达的原因是由于其启动子中CpG岛的甲基化所致^[16]。结合已有的报道,肿瘤中低表达的原因可能是由于表观遗传修饰调控,比如启动子DNA的甲基化、mRNA被微小RNA降解等,从而导致细胞衰老和凋亡不受调控,进而促进肿瘤发生发展^[18]。Wnt7a作为抑癌基因的机制方面,Bikkavilli等^[17]发现,Wnt7a通过失活调控细胞衰老的重要调控因子S期蛋白激酶相关蛋白2的活性,从而调控细胞正常衰老和凋亡,一旦WNT7A的表达量异常降低,这一过程被干扰,细胞衰老和凋亡减少,进而导致小鼠肺癌的发生。Wnt7a作为癌基因的机制方面,King等^[20]发现成纤维细胞生长因子1作为Wnt7a/ β -catenin信号通路下游的直接靶分子促进肿瘤的发生。本研究发现Wnt7a的高表达与胃癌的转移显著相关。笔者推测Wnt7a可能参与了胃癌的侵袭转移。结合之前的报道,上皮间质转化在胃癌的侵袭转移中发挥重要作用,而Wnt7a/ β -catenin信号通路能够促进胃癌上皮间质转化发生,从而促进胃癌转移^[21-23]。因此,推测Wnt7a上调表达可能通过促进胃癌上皮间质转化转化,导致胃癌的远处转移。

综上,Wnt7a在胃癌组织中高表达,并与患者恶性病理特征和预后差相关。Wnt7a的表达可作为判断胃癌患者预后不良的独立危险因素。诚然,本研究也存在一定的不足,比如Wnt7a在细胞系中的结果如何,与胃癌侵袭转移的具体分子作用机制还有待后续深入研究。

参考文献

- [1] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] Liu K, Wan J, Bei Y, et al. Prognostic impact of different histological types on gastric adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(4):881-887. doi: 10.1007/s12253-017-0198-2.
- [4] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20:781-810. doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126.
- [5] Wu DJ, Jiang YS, He RZ, et al. High expression of WNT7A predicts poor prognosis and promote tumor metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15792. doi: 10.1038/s41598-018-34094-3.
- [6] Avgustinova A, Iravani M, Robertson D, et al. Tumour cell-derived Wnt7a recruits and activates fibroblasts to promote tumour aggressiveness[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10305. doi: 10.1038/ncomms10305.
- [7] Huang X, Zhu H, Gao Z, et al. Wnt7a activates canonical Wnt signaling, promotes bladder cancer cell invasion, and is suppressed by miR-370-3p[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(18):6693-6706. doi: 10.1074/jbc.RA118.001689.
- [8] Liu Y, Meng F, Xu Y, et al. Overexpression of Wnt7a is associated with tumor progression and unfavorable prognosis in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2):304-311. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827c7708.
- [9] Yi K, Min KW, Wi YC, et al. Wnt7a Deficiency Could Predict Worse Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(4):361-367. doi: 10.4048/jbc.2017.20.4.361.
- [10] Teo R, Möhrle F, Plickert G, et al. An evolutionary conserved role of Wnt signaling in stem cell fate decision[J]. *Dev Biol*, 2006, 289(1):91-99. doi: 10.1016/j.ydbio.2005.10.009.
- [11] Miyoshi H, Ajima R, Luo C T, et al. Wnt5a potentiates TGF- β signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury[J]. *Science*, 2012, 338(6103):108-113. doi: 10.1126/science.1223821.
- [12] Moreno-Estellés M, González-Gómez P, Hortigüela R, et al. Symmetric expansion of neural stem cells from the adult olfactory bulb is driven by astrocytes via WNT7A[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(12):2796-2809. doi: 10.1002/stem.1243.
- [13] Stewart DJ. Wnt signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1):djt356. doi: 10.1093/jnci/djt356.
- [14] Zhang XL, Peng CJ, Peng J, et al. Prognostic role of Wnt7a expression in ovarian carcinoma patients[J]. *Neoplasma*, 2010, 57(6):545-551.
- [15] Wang Y, Wei J, Zhang S, et al. Overexpression of Wnt7a protein predicts poor survival in patients with colorectal carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(11):8781-8787. doi: 10.1007/s13277-015-3633-6.
- [16] Ramos-Solano M, Meza-Canales ID, Torres-Reyes LA, et al.

- Expression of WNT genes in cervical cancer-derived cells: Implication of WNT7A in cell proliferation and migration[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 335(1):39–50. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.05.001.
- [17] Bikkavilli RK, Avasarala S, Van Scoyk M, et al. Wnt7a is a novel inducer of β -catenin-independent tumor-suppressive cellular senescence in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(42):5317–5328. doi: 10.1038/onc.2015.2.
- [18] Ochoa-Hernández AB, Ramos-Solano M, Meza-Canales ID, et al. Peripheral T-lymphocytes express WNT7A and its restoration in leukemia-derived lymphoblasts inhibits cell proliferation[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:60. doi: 10.1186/1471–2407–12–60.
- [19] Kondratov AG, Kvasha SM, Stoliar LA, et al. Alterations of the WNT7A gene in clear cell renal cell carcinomas[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47012. doi: 10.1371/journal.pone.0047012.
- [20] King ML, Lindberg ME, Stodden GR, et al. WNT7A/ β -catenin signaling induces FGF1 and influences sensitivity to niclosamide in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(26):3452–3462. doi: 10.1038/onc.2014.277.
- [21] Huang L, Wu RL, Xu AM. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(11):2141–2158.
- [22] Jin S, Wu X. Aspirin inhibits colon cancer cell line migration through regulating epithelial mesenchymal transition via Wnt signaling[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5):4675–4682. doi: 10.3892/ol.2019.10089.
- [23] Chiu HC, Li CJ, Yiang GT, et al. Epithelial to Mesenchymal Transition and Cell Biology of Molecular Regulation in Endometrial Carcinogenesis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4). pii: E439. doi: 10.3390/jcm8040439.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘博, 赵建国, 夏爱辉, 等. Wnt7a蛋白在胃癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(4):449–455. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.04.010

Cite this article as: Liu B, Zhao JG, Xia AH, et al. Expression of Wnt7a in gastric cancer tissue and its association with prognosis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(4):449–455. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.04.010

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部