

## BAMBI 通过 Wnt 通路参与相关疾病发生发展的研究进展

贾哲<sup>1</sup>, 于祥远<sup>1</sup>, 陈斐然<sup>1</sup>, 杨文文<sup>1</sup>, 刘创萍<sup>1</sup> 综述 秦胜花<sup>2</sup> 审校

1. 桂林医学院, 广西 桂林 541001;  
2. 桂林市人民医院健康管理中心, 广西 桂林 541001

**【摘要】** 骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂(BAMBI)是 TGF 超家族信号通路的伪受体, 在机体细胞生长等多个生理病理过程中发挥重要的调控作用。Wnt 信号通路在细胞水平上参与细胞增殖和分化, 在组织水平上参与胚胎发育和分化, 在机体中发挥重要作用。相关研究表明, BAMBI 可通过 Wnt 信号通路促进肿瘤的形成和侵袭, 促进细胞分化, 如促进子宫滋养细胞分化, 维持正常妊娠, 促进肌肉组织和血管的形成; 而与上述结论相反, BAMBI 可通过 Wnt 信号通路抑制肥胖的形成。

**【关键词】** 骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂; Wnt 信号通路; 肿瘤; 肥胖; 胚胎分化

**【中图分类号】** R363.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)18-2402-04

**Research progress of BAMBI participating in the occurrence and development of related diseases through Wnt pathway.** JIA Zhe<sup>1</sup>, YU Xiang-yuan<sup>1</sup>, CHEN Fei-ran<sup>1</sup>, YANG Wen-wen<sup>1</sup>, LIU Chuang-ping<sup>1</sup>, QIN Sheng-hua<sup>2</sup>. 1. Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, CHINA; 2. Health Management Center, Guilin People's Hospital, Guilin 541001, Guangxi, CHINA

**【Abstract】** BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) is a pseudo-receptor of TGF superfamily signaling pathway and plays an important regulatory role in multiple physiological and pathological processes such as cell growth. The Wnt signaling pathway is involved in cell proliferation and differentiation at the cellular level and involved in embryonic development and differentiation at the tissue level, playing an important role in the organism. Relevant studies have shown that BAMBI can promote tumor formation and invasion through Wnt signaling pathway, promote cell differentiation, such as promoting uterine trophoblastic cell differentiation, maintaining normal pregnancy, and promoting the formation of muscle tissue and blood vessels. Contrary to the above conclusions, BAMBI can inhibit the formation of obesity through the Wnt signaling pathway.

**【Key words】** BAMBI; Wnt signaling pathway; Tumor; Obesity; Embryo differentiation

基金项目: 广西自然科学基金(编号: 2016JJA140305); 广西高校大学生创新创业计划项(编号: 201810601004)

通讯作者: 秦胜花, 主任医师, E-mail: 1197844669@qq.com

\*\*\*\*\*

- [21] 欧阳朝祐, 翟爱琴, 王丽娜. 跨上皮快速角膜交联术治疗圆锥角膜的 1 年期疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(5): 390-393.
- [22] 黄金荣, 万春泓, 王雪林, 等. 板层角膜移植术联合快速角膜胶原交联治疗难治性真菌性角膜溃疡[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(11): 1955-1958.
- [23] 郑春晖, 安阳, 吴曦, 等. FS-LASIK 联合快速角膜胶原交联术矫正高度近视的疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(7): 1201-1204.
- [24] HAFEZI F, RANGLEMAN JB. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis [J]. J Refract Surg, 2014, 30(7): 438-439.
- [25] SAID DG, ELALFY MS, GATZIOUFAS Z, et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting [J]. Ophthalmology, 2014, 121(7): 1377-1382.
- [26] VAJPAYEE RB, SHAFI SN, MAHARANA PK, et al. Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(2): 103-107.
- [27] SHARON SSW, CHANT CY, WONGI YH, et al. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series [J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(6): 2635-2638.
- [28] MÜLLER PHILIPP L, LOEFFLER KARIN U, MESSMER E, et al. Histological corneal alterations in keratoconus after crosslinking-expansion of findings [J]. Cornea, 2020, 39(3): 333-341.
- [29] OMARY R, SHEHADEH-MASHOR R. Late onset of persistent, deep stromal haze after corneal cross-linking in a patient with keratoconus [J]. Can J Ophthalmol, 2017, 52(2): e81-e83.
- [30] LAZARIDIS A, TSAMASSIOTIS S, DROUTSAS K, et al. Revisiting the safety of the corneal collagen crosslinking procedure: evaluation of the effect of ultraviolet a radiation on retinal function and structure [J]. Cornea, 2020, 39(2): 237-244.
- [31] SHETTY R, KAWERI L, NUIJTS RM, et al. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking [J]. Bio Med Res Int, 2014, 2014: 340509.
- [32] THEURING A, SPOERL E, PILLUNAT LE, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus. Results after 10-year follow-up [J]. Ophthalmologie, 2015, 112(2): 140-147.
- [33] 朱小敏, 杨松霖, 乔静, 等. 京尼平角膜交联的长期安全性初步研究 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 5-9.
- [34] 乔静, 白静, 荣蓓, 等. 京尼平交联治疗兔大泡性角膜病变的初步研究 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(5): 797-801.

(收稿日期: 2020-07-30)

骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂[bone morphogenetic protein (BMP) and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI]是在筛选与骨形态发生蛋白4信号通路相关基因表达谱时被发现的,并于1999年被命名为BAMBI。BAMBI是一种位于10p11.2-p12.3染色体的跨膜糖蛋白,因其胞外结构域与转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ )家族、激活素、BMP等配体的I型受体胞外结构域高度相似,但胞内缺乏丝氨酸/苏氨酸激酶信号转导结构域,所以也被称为TGF- $\beta$ 伪受体。根据以往的研究,人类BAMBI在人体的多种器官组织中均有表达,包括肝脏、肾脏、肾上腺、前列腺等组织。Wnt信号通路是由配体蛋白质Wnt和膜蛋白受体结合进而激发多个下游通道的信号转导通路。经此通路,细胞外的信号将被传导到细胞内。Wnt信号通路在多细胞生物体轴分化过程中起重要作用。本文拟从BAMBI通过Wnt通路参与肿瘤、肥胖、胚胎分化三个疾病方面进行综述。

## 1 BAMBI与Wnt及其信号通路基本结构组成

1.1 BAMBI基本结构 BAMBI基因定位在10号染色体p11.2-p12.3区域,是一种跨膜蛋白,BAMBI从非洲爪蟾到人类不同物种中高度保守表达。除了BAMBI胞内缺乏丝氨酸/苏氨酸激酶结构域外,BAMBI与TGF- $\beta$ /BMP I型受体(TGFR1/BMPRI)胞外结构域具有高度同源性<sup>[1]</sup>,因此,BAMBI也被称为TGFR1/BMPRI的伪受体。BAMBI作为TGF- $\beta$ 的拮抗剂常常干扰后者与TGF- $\beta$ I、II型受体结合。在斑马鱼、非洲爪蟾、鸟类和小鼠的胚胎发育过程中,BAMBI通过TGF- $\beta$ 和Wnt信号通路与BMP4紧密共表达<sup>[2]</sup>。

1.2 Wnt及其信号通路结构及传导过程 Wnt信号通路最初是在癌症和胚胎发育研究中发现的<sup>[3-4]</sup>。Wnt信号通路包括两大类:(1)经典的Wnt信号通路即依赖 $\beta$ -Catenin信号转导通路;(2)非经典Wnt信号转导通路。其中后者又分为:Wnt/Ca<sup>2+</sup>、Wnt/PCP(平面细胞极性)信号转导通路、Rho GTPase途径和c-Jun氨基末端激酶(JNK)的通路<sup>[5]</sup>。在静息细胞中,游离 $\beta$ -Catenin水平受到蛋白酶体介导的降解过程的严格控制。这种降解复合物有4种关键成分,即肿瘤抑制因子APC(腺瘤性息肉病杆菌)、Axin轴蛋白、GSK-3(丝氨酸/苏氨酸激酶糖原合酶激酶3)、CK-1a(酪蛋白激酶1a)。在没有Wnt配体刺激的情况下, $\beta$ -Catenin被隔离在细胞质中并与上述蛋白酶体复合物结合磷酸化而降解。位于细胞核的TCFs在没有 $\beta$ -Catenin参与下,将招募核辅抑制因子(HDAC、CtBP1和Groucho)并抑制Wnt靶基因表达。而当Wnt配体参与时,Wnt配体与Frizzled卷曲受体(Fzd)、LRP5/6共受体结合,破坏蛋白酶体降解复合物或抑制其形成,同时招募并与散乱蛋白(Dvl)结合, $\beta$ -Catenin进入细胞核,与TCF结

合进一步形成转录复合物,调节轴蛋白2、细胞周期调节蛋白D1、原癌基因、氧化物酶体增殖物激活受体 $\delta$  (peroxisome proliferator activated receptor- $\delta$ , PPAR $\delta$ )等靶基因的表达<sup>[6]</sup>。另外,GLP1(胰高血糖素样肽)和胰岛素可通过激活 $\beta$ -Catenin参与TCF转录复合物形成,进一步调控上述靶基因的表达。非经典Wnt/ $\beta$ -Catenin信号通路研究较多的是平面细胞极性通路,即Wnt可与Fzd结合招募Dvl,控制细胞成分近、远端分布,在组织内定向分布,影响胚胎细胞运动,调控细胞凋亡<sup>[7]</sup>。Wnt配体与卷曲蛋白结合,招募并增强Dvl蛋白与连接蛋白disheveled相关形态发生激动剂1(disheveled associated activator of morphogenesis 1, DAAM1)的交连,激活WGEF(Rho weak similarity guanine nucleotide exchange factor)或Rho GTPase家族成员Rac1,进而诱导相关蛋白激酶激活,影响细胞形态及骨架重构。Wnt/Ca<sup>2+</sup>信号传导通路即G蛋白三聚体受体-钙离子耦连信号通路,Dvl激活G蛋白三聚体,导致环磷酸腺苷cAMP增加、蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)活化<sup>[8]</sup>,进一步激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC),导致细胞内钙离子释放和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的活化,从而调节细胞黏附、迁移及细胞各种活动<sup>[9]</sup>。

## 2 BAMBI通过Wnt通路参与肿瘤的发生发展

相关研究报告显示,BAMBI可以促进癌细胞的迁移、侵袭和增殖<sup>[10]</sup>。近年来,Wnt信号通路在胚胎发育过程中被证明具有调控生长的作用,其病理作用揭示了几种特定人类癌症与高频率突变之间的关系。高频突变可诱导信号通路的转录激活<sup>[11]</sup>。LUH等<sup>[12]</sup>的实验中与对照组相比,构建的黑色素瘤小鼠模型组表现出:BAMBI蛋白、Wnt信号通路关键因子如Wnt10B、P53、Bcl-2及反映细胞增殖及迁移的TOPflash、 $\beta$ -Catenin因子的高表达,而miR-708、血管内皮生长因子低表达及细胞凋亡率降低。在模拟miR-708并同时干扰BAMBI RNA的黑色素瘤小鼠模型中,上述相关细胞因子及细胞活动呈相反表达趋势。此外,敲除BAMBI基因,细胞增殖和Wnt通路相关因子表达下降。通过上述实验证明:BAMBI在黑素瘤组织中高表达,并可能通过负向调控miR-708,激活Wnt信号通路,从而加速黑素瘤的发生发展。人类BAMBI也可以通过增强其与受体frizzled-5的相互作用来促进Wnt信号<sup>[13]</sup>。在结肠癌及肝癌细胞中,BAMBI的高表达可使细胞生长从TGF- $\beta$ 的调节中逃逸。BAMBI表达也与Toll样受体4与脂多糖介导的肝纤维化有关<sup>[14]</sup>。众所周知,肝脏纤维化在肝癌的发生发展中起重要作用,这也反映了BAMBI与肝癌的关系。c端截短型乙型肝炎病毒(ctHBX)是肝细胞癌(HCC)中经常检测到的病毒HBV整合到宿主的基因组。在LEE等<sup>[15]</sup>的实验中,在肝癌细胞中,ctHBx组对BAMBI的下调程度大于HBx组。HBx

组 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路被激活,通过 T 细胞因子 1 的信号积极地调控 BAMBI。然而 ctHBx 消极监管 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路,造成肝癌的发生发展。在胃癌细胞中,下调 BAMBI 表达阻碍了经典 Wnt 通路中  $\beta$ -Catenin 向核内转移,进而干扰 Wnt 信号通路的传导<sup>[16]</sup>。还有研究报道,BAMBI 过表达使包括骨肉瘤<sup>[17]</sup>、卵巢<sup>[18]</sup>和结肠直肠癌<sup>[19]</sup>在内的多种癌症的恶性程度增加。靶向敲低 BAMBI 或者寻找促进 Wnt 信号通路正向表达的药物将会为肿瘤的防治提供新的思路。

### 3 BAMBI 通过 Wnt 通路参与胚胎分化

Wnt 信号通路在成人组织稳态、干细胞维持、心脏发育和分化、血管生成、心肌肥厚、心力衰竭和衰老等方面具有重要作用<sup>[20]</sup>。此外,Wnt 蛋白在细胞水平上具有多种功能,包括通过不同的机制调控基因表达(进而调控分化)、细胞周期和增殖,以及其他非基因组反应,如细胞迁移和纤毛形成<sup>[21]</sup>。BAMBI 作为 BMP2 和 TGF- $\beta$  受体伪受体,在细胞的增殖、分化、凋亡过程中也发挥着重要作用。适当的细胞滋养层外侵是正常妊娠的前提。人滋养细胞侵袭不足导致胎盘异常发育,导致多种妊娠相关并发症,如子痫前期、宫内生长受限等,均对母亲和胎儿的健康有害<sup>[22]</sup>。在大鼠滋养细胞向巨细胞的分化过程中,细胞周期蛋白 D1 被上调,使其从正常的有丝分裂细胞周期向重复周期过渡<sup>[23]</sup>,类似的细胞周期变化也发生在人类滋养层细胞的侵袭性获取过程中。ZHAO 等<sup>[24]</sup>通过建立未灭活的人类滋养细胞 HTR8/SVneo 和原始的人类滋养层细胞作为研究模型,表明 BMP2 处理增加了 BAMBI mRNA 水平并且激活了 Wnt 信号通路,包括提高了磷酸化 GSK3 $\beta$ ,上调了未磷酸化的  $\beta$ -catenin 及下游的细胞 cyclin D1 水平。上述实验最终证明 BAMBI 在 BMP2 诱导下激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促使人类滋养层细胞侵袭。最近有报道称,BMP2 可上调人颗粒细胞中的 BAMBI<sup>[25]</sup>。BMP2 可以激活并作用于经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路而参与骨形成和肺血管生成<sup>[26]</sup>。此外,BAMBI 在啮齿类动物成肌细胞分化过程中促进典型的 Wnt 信号的传导<sup>[27]</sup>。在犬肾上皮细胞中,BAMBI 上调介导缺氧诱导因子 1 (HIF1) 诱导上皮极性的丧失<sup>[28]</sup>。

### 4 BAMBI 通过 Wnt 通路参与肥胖的发生发展

肥胖状态发生的原因是热量摄入与能量消耗比例的增加,进而导致了现有脂肪细胞肥大和存在脂肪组织的间充质干细胞或前脂肪细胞向新脂肪细胞分化,促使新脂肪细胞增生。RAYKHEL 等<sup>[28]</sup>的基因水平研究中,在 677 名肥胖儿童、青少年以及 529 名消瘦对照受试者中,对 BAMBI 编码区和外显子-1 内含子边界进行突变筛选时,发现了 18 个基因变异,其中 12 个只在肥胖个体中发现,表明 BAMBI 基因在肥胖和消瘦受试者的变异频率不同,差异存在统计学

意义;证明 BAMBI 与肥胖之间存在一定联系<sup>[29]</sup>。在 LUO 等<sup>[30]</sup>的试验中表明,在饮食诱导肥胖的小鼠模型中,BAMBI 表达水平降低。另观察到,用成纤维细胞生长因子-1 (FGF-1) 处理细胞分化时,BAMBI 表达降低。FGF-1 是由脂肪来源的微血管内皮细胞分泌的旁分泌因子,通过 FGF-1 受体 1/成纤维细胞生长因子受体底物 2 (FRS2)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径促进人前脂肪细胞的脂肪生成<sup>[31]</sup>。FGF-1 致脂作用的一个关键因素是在诱导分化之前,FGF-1 能够通过诱导主要致脂调节因子-过氧化物酶体增殖激活受体 g (PPARg) 的表达来促进脂肪生成的“启动”<sup>[31]</sup>。典型的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路通过抑制 PPARg 表达的诱导来维持前脂肪细胞处于未分化增殖状态。已有研究证明,BAMBI 是典型的 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路的正向调节因子<sup>[32]</sup>。BAMBI 敲除降低了 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路的传导,其证据是  $\beta$ -catenin 蛋白的降低抑制 Wnt 介导的糖原合酶激酶 3 (GSK3) 表达,进而保护蛋白酶体不被降解,与此同时,降低脂肪细胞 TCF-4 mRNA 合成,从而使前脂肪细胞处于未分化状态。以上相关实验表明,BAMBI 作为脂肪生成的一个强有力的负调控因子,它影响人类前脂肪细胞的分化。此外,在人类非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者中,BAMBI 蛋白水平与患者体质指数(BMI)呈负相关<sup>[33]</sup>。以上说明,BAMBI 可能通过经典  $\beta$ -catenin 通路负向调节脂肪形成,从而为治疗肥胖提供分子水平策略。

### 5 小结

综上相关资料表明,BAMBI 通过参与 Wnt 信号通路促进肿瘤的形成、侵袭及促进胚胎分化,起正向作用,而对脂肪的生成及肥胖则作用相反。BAMBI 通过 Wnt 信号通路参与上述疾病的发生发展。靶向干预 BAMBI 及 Wnt 信号通路相关因子可能是干预或治疗上述疾病的一个新思路。但具体应用需要更进一步的基础和临床实验。

### 参考文献

- [1] SEKIYA T, ODA T, MATSUURA K, et al. Transcriptional regulation of the TGF-beta pseudoreceptor BAMBI by TGF-beta signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320: 680-684.
- [2] XI Q, HE W, ZHANG XHF, et al. Massagué J. Genome-wide impact of the BRG1 SWI/SNF chromatin remodeler on the transforming growth factor beta transcriptional program [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 1146-1155.
- [3] KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Lessons from hereditary colorectal cancer [J]. *Cell*, 1996, 87: 159-170.
- [4] MCMAHON AP, MOON RT. Ectopic expression of the protooncogene int-1 in *Xenopus* embryos leads to duplication of the embryonic axis [J]. *Cell*, 1989, 58: 1075-1084.
- [5] EISENMANN DM. Wnt signaling [J]. *Worm Book*, 2005, 25: 1-17.
- [6] 严丽,李清怀,冀宏,等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在甲状腺乳头状癌

- 中的表达及意义[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(6): 663-667, 745.
- [7] HENDERSON DJ, CHAUDHRY B. Getting to the heart of planar cell polarity signaling [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011, 91: 460-467.
- [8] WITZE ES, LITMAN ES, ARGAST GM, et al. Wnt5a control of cell polarity and directional movement by polarized redistribution of adhesion receptors [J]. Science, 2008, 320: 365-369.
- [9] ABOU ZIKI MD, MANI A. Wnt signaling, a novel pathway regulating blood pressure? State of the art review [J]. Atherosclerosis, 2017, 262: 171-178.
- [10] ZHANG Q, SHI XE, SONG C, et al. BAMBI promotes C2C12 myogenic differentiation by enhancing Wnt/betaCatenin signaling [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17734-17745.
- [11] TAIPALE J, BEACHY PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways incancer [J]. Nature, 2001, 411(6835): 349-354.
- [12] LUH J, YAN J, JINP Y, et al. Mechanism of microRNA-708 targeting BAMBI in cell proliferation, migration, and apoptosis in mice with melanoma via the Wnt and TGF- $\beta$  signaling pathways [J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17: 1533034618756784.
- [13] LIN Z, GAO C, NING Y, et al. The pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor positively modulates Wnt/beta-catenin signaling [J]. J Biol Chem, 2008, 283: 33053-33058.
- [14] SEKI E, DE MINICIS S, OSTERREICHER CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis [J]. Nat Med, 2007, 13: 1324-1332.
- [15] LEE S, LEE MJ, ZHANG J, et al. C-terminal-truncated HBV X promotes hepato-oncogenesis through inhibition of tumor-suppressive  $\beta$ -catenin/BAMBI signaling [J]. Exp Mol Med, 2016, 48(12): e275.
- [16] LIU K, SONG XL, MA H, et al. Knockdown of BAMBI inhibits beta-catenin and transforming growth factor beta to suppress metastasis of gastric cancer cells [J]. Mol Med Rep, 10(2): 874-880.
- [17] ZHOU L, PARK J, JANG KY, et al. The overexpression of BAMBI and its involvement in the growth and invasion of human osteosarcoma cells [J]. OncolRep, 2013, 30(3): 1315-1322.
- [18] PIL SD, WITTINGER M, PETZ M, et al. BAMBI is overexpressed in ovarian cancer and co-translocates with Smads into the nucleus upon TGF-beta treatment [J]. Gynecol Oncol, 2010, 117(2): 189-197.
- [19] 冯进武, 吴发明, 刘朝奇. 结肠癌中TLRs、Wnt/ $\beta$ -catenin的表达与肿瘤的相关性研究[J]. 海南医学, 2016, 27(2): 254-256.
- [20] FUERER C, NUSSE R. Lentiviral vectors to probe and manipulate the Wnt signaling pathway [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9370.
- [21] RAO TP, KUHL M. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more [J]. Circ Res, 2010, 106(12): 1798-1806.
- [22] YUAN H, LIU H, LIU Z. Genetic variants in Hippo pathway genes YAP1, TEAD1 and TEAD4 are associated with melanoma-14 Technology in Cancer Research & Treatment-specific survival [J]. Int J Cancer, 2015, 137(3): 638-645.
- [23] MACAULEY A, CROSSJC, WERB Z. Reprogramming the cell cycle for endoreduplication in rodent trophoblast cells [J]. Mol Biol Cell, 1998, 9(4): 795-807.
- [24] ZHAO HJ, CHANG HM, KLAUSEN C, et al. Bone morphogenetic protein 2 induces the activation of WNT/ $\beta$ -catenin signaling and human trophoblast invasion through up-regulating BAMBI [J]. Cell Signal, 2020, 67: 109489.
- [25] BAI L, CHANGHM, CHENG JC, et al. SMAD1/5 mediates bone morphogenetic protein 2-induced up regulation of BAMBI expression in human granulosa-lutein cells [J]. Cell Signal, 2017, 37: 52-61.
- [26] DE JESUS PEREZVA, ALASTALO TP, WU JC, et al. Bone morphogenetic protein 2 induces pulmonary angiogenesis via Wnt-beta-catenin and Wnt-RhoA-Rac1 pathways [J]. J Cell Biol, 2009, 184(1): 83-99.
- [27] RAO TP, KUHL M. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more [J]. Circ Res, 2010, 106(12):1798-1806.
- [28] RAYKHEL I, MOAFI F, MYLLYMAKI SM, et al. BAMBI is a novel HIF1 dependent modulator of TGF beta-mediated disruption of cell polarity during hypoxia [J]. J Cell Sci, 2018, 131(10): jcs210906.
- [29] VAN CAMP JK, DE FREITAS F, ZEGERS D, et al. Investigation of common and rare genetic variation in the BAMBI genomic region in light of human obesity [J]. Endocrine, 2016, 52(2): 277-286.
- [30] LUO X, HUTLEY LJ, WEBSTER JA, et al. Identification of BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) as a potent negative regulator of adipogenesis and modulator of autocrine/paracrine adipogenic factors [J]. Diabetes, 2012, 61(1): 124-136.
- [31] WIDBERG CH, NEWELL FS, BACHMANN AW, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key regulator of early adipogenic events in human preadipocytes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296: E121-E131.
- [32] LIN Z, GAO C, NING Y, et al. The pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor positively modulates Wnt/beta-catenin signaling [J]. J Biol Chem, 2008, 283: 33053-33058.
- [33] WANNINGER J, NEUMEIER M, BAUER S, et al. Adiponectin induces the transforming growth factor decoy receptor BAMBI in human hepatocytes [J]. FEBS Lett, 2011, 585(9): 1338-1344.

(收稿日期:2020-05-26)