

Wnt/ β -catenin信号通路与肝组织的相关研究进展

李金凯, 王震侠*

内蒙古医科大学附属医院, 第一临床医学院, 肝胆胰脾外科A区, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

哺乳动物的肝脏具有很强的再生潜能, 损伤后可迅速再生以恢复原有细胞数量。这体现在生理状态下正常分化和病理状态下异常分化, 其背后均是Wnt通路发挥核心作用。在肝脏疾病中被激活的Wnt/ β -catenin通路起到扳机点的作用, 调控下游各基因的表达。本文就Wnt通路在调控肝脏组织再生与分化过程中的影响作一综述, 总结机体拮抗肝炎、肝纤维化和肝癌发生机制, 为临床治疗肝脏疾病提供新靶点及治疗思路。

关键词

Wnt/ β -catenin, 肝脏疾病, 肝再生

Research Progress on the Correlation between Wnt/ β -catenin Signaling Pathway and Liver Tissue

Jinkai Li, Zhenxia Wang*

Department A of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen Surgery, First Clinical Medical College, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

The mammalian liver has a strong regenerative potential and can regenerate rapidly after injury to restore the original number of cells. This is reflected in normal differentiation in physiological

*通讯作者。

state and abnormal differentiation in pathological state, behind which Wnt pathway plays a core role. The Wnt/ β -catenin pathway activated in liver disease acts as a trigger point, regulating the expression of downstream genes. In this paper, the effects of Wnt pathway on the regulation of liver tissue regeneration and differentiation were reviewed, and the mechanisms of antagonism against hepatitis, liver fibrosis and liver cancer were summarized, providing new targets and therapeutic ideas for clinical treatment of liver diseases.

Keywords

Wnt/ β -catenin, Liver Disease, Liver Regeneration

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏作为人体主要的物质代谢器官, 其对人体正常生理功能的实现至关重要, 但肝病已成为威胁健康的杀手。近来, Wnt/ β -catenin 通路在肝脏生长发育中的作用备受关注, 它不仅对正常肝再生发挥重要作用, 同时也参与各种肝脏疾病进程: 在正常肝再生中, 该通路能够促进干细胞的增殖和分化, 有助于修复受损的组织; 然而在某些情况下, 过度活化的 Wnt/ β -catenin 通路可能导致肝硬化、肝癌等疾病的发生和发展。因此, 对 Wnt/ β -catenin 通路在肝脏生长发育及疾病中的作用进行深入研究, 有助于我们更好地理解肝脏病理生理学, 并为相关疾病的治疗提供新的靶点和策略。

2. Wnt/ β -catenin 通路的由来及成员

Wnt/ β -catenin 通路最早从果蝇遗传分析和小鼠乳腺癌模型中发现。它起初被定义为无翅基因(wingless)和整合基因(int), 后发现两者在功能上十分相似, 故统一为 Wnt 基因族[1] [2]。Wnt 通路调控细胞增殖、胚胎发育及组织器官形态的机制十分复杂, 但它在生物进化中很保守, 具有高度同源性。Wnt 通路包括 Wnt 蛋白和 Wnt 通路相关蛋白。后者即胞外因子(Frizzled)家族蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6、Dishevelled 蛋白、 β -catenin、糖原合成酶激酶(GSK-3 β)、核内转录因子(TCF/LEF) [3]。

3. Wnt/ β -catenin 通路启动过程

Wnt 通路极其复杂, 配体与细胞膜表面受体结合激活不同信号转导途径: ① 经典 Wnt 通路即 Wnt/ β -catenin 通路; ② 非经典 Wnt/PCP 通路; ③ 非经典 Wnt/钙离子通路。经典 Wnt 通路中, Wnt 处于激活状态的标志是 β -catenin 调控靶基因转录。当它处于静息状态时, β -catenin 与 Axin-APC-GSK-3 β 等形成降解复合物, 同时发生磷酸化与泛素蛋白(Ub)结合被降解维持胞质内 β -catenin 低水平状态[4]。当胞质中 β -catenin 数量足够多时向细胞核中转移, 与该通路相关蛋白结合以激活胞内信号转导通路, 启动靶基因转录及调节某些特定基因表达[5]。

4. Wnt/ β -catenin 与肝脏疾病

4.1. Wnt 通路与肝炎

肝炎通常指由病毒、细菌、寄生虫、酒精等破坏肝细胞使肝功受到损害。临床上大多是 HBV, 感染

后导致肝细胞损伤和异常再生反复存在。感染中的 β -catenin 会下调, 提示该通路可能参与此炎症反应: 一是 Wnt 三条途径协同维持促炎和抗炎因子平衡; 二是 β -catenin 抑制核转录因子 NF- κ B 以维持炎症因子平衡。肝切除术后的再生过程可诱发炎症因子高表达损伤肝脏, 若减少其释放可降低肝纤维化发生率[6]。研究发现炎症反应中存在 β -catenin 积聚和 Wnt3a 升高, 这可能是抗炎过程中负反馈调节机制[7]。殷辉发现 Wnt3a 通过降低 IL-12、IL-16 水平调控 Wnt 通路抑制 Toll 样受体介导的肝炎, 提示这可能对肝炎有治疗作用[8]。随着对该通路不断探讨, 若能从分子水平抑制肝炎发展, 将为临床提供治疗新思路。

4.2. Wnt 通路与肝硬化

在肝硬化组织创伤愈合中, 肝细胞形态结构和生理功能不完整, 其再生能力受到抑制[9]。 β -catenin 在此扮演重要角色: 一是调控 Wnt 通路介导肝星状细胞(HSC)生物学行为; 二是与 TGF- β 相互调控而影响肝硬化进展。HSC 活化是肝纤维化形成的关键靶点, 在 HSC 培养基中, 张凤加入外源性 Wnt3a 后发现 HSC 活性显著增加, TCF/LEF 转录子表达上升[10]。若将载有 Wnt 抑制因子-1 的质粒转染 HSC-T6, 转染组 HSC 活性较未转染组显著下降, 同时 β -catenin 表达也下降, 提示可通过下调 Wnt 通路生物学效应抑制 HSC 活化[11]。杨慧玲发现乙肝肝硬化患者中 Wnt-1 和 β -catenin 表达升高, 并与 HBV 感染后肝脏病变进展程度密切相关[12]。这与冯建超的研究相通: 乙肝肝硬化患者血清 β -catenin、Wnt 诱导分泌蛋白水平升高, 同时抑制分子 Dickkopf-1 水平下降, 提示可通过检测其血清水平来判断乙肝肝硬化进展程度[13]。

TGF- β 是肝硬化进展中关键调节因子, 能诱导上皮-间质转化(EMT)及成纤维细胞激活、细胞外基质沉积进而影响肝硬化进展[14]。Smads 是其主要转导途径, 磷酸化后会募集 Smad4 进入细胞核调节 ZEB1、Slug 转录因子, 诱导肝胆管及肝卵圆细胞发生 EMT。Dziaüle 发现 TGF- β 能促进 β -catenin 与 Frizzled7 受体蛋白结合以增强 Wnt 活性, 若使 siRNA 阻断 TGF- β 则可避免肝细胞 EMT 现象[15]。另有研究认为整合素相关激酶(ILK)可能是 TGF- β -Smad 通路下游的效应因子, 故阻断 TGF- β -Smad-ILK 通路任一环节, 理论上均可控制肝纤维化进展[16]。

尽管已发现 Wnt 与肝硬化关系密切: 促进成纤维细胞生长, 参与 HSC 活化及调控 TGF β 。但我们仍需要深入 Wnt 调控肝硬化机制, 对探讨可控制甚至可逆转肝硬化的发生发展具有重要临床意义, 为肝硬化治疗及新药研发提供新思路。

4.3. Wnt 通路与肝胆肿瘤

Nusse 将载有 Wntl 逆转录病毒导入小鼠乳腺细胞导致了肿瘤发生, 从此掀开 Wnt 通路与肿瘤发生研究序幕[17]。Wnt 通路中存在原癌及抑癌基因, 其异常激活会参与肿瘤进展[18]。异常 Wnt 信号会促进肝病的发展及恶化, 肝母细胞瘤、肝细胞癌以及胆管癌中都发现 β -catenin 异常激活[19] [20]。

4.3.1. 肝母细胞瘤

肝母细胞瘤(HB)是儿童最常见原发性肝脏恶性肿瘤, HB 的 CTNNB1 突变率较高(>50%), 包括 β -catenin 的 GSK3- β 磷酸化基序缺失或突变[21]。 β -catenin 在 HB 细胞阳性率可达 90% 以上, 这可能与上游基因(APC, CTNNB1)发生突变有很大关联, 提示其异常激活与 HB 存在密切关系, 因此临床上常把异常 Wnt 作为 HB 早期检测标志[22]。

HB 分为 C1 和 C2, 它们 β -catenin 突变率相似, 但亚细胞定位不同。 β -catenin 主要在未分化 C2 细胞核内活跃, 而 C1 中主要靠近质膜[23]。张文杰发现这种不同定位会导致下游靶点激活差异: C1 会高表达肝静脉周围区域相关基因, 如 GLUL、RHBG; C2 会高表达 MYCN 和干细胞相关基因。Wnt 通路表达异常的 HB 中可产生胎儿 HB 的 C1 亚型[24] [25]。HB 中 Wnt 和 Hippo 通路关键蛋白 YAP1 在癌组织中

高表达和核定位, 随着 Wnt 激活会加速肿瘤的进展[26]。因此无论是 HB 哪种类型, 都与 Wnt 通路密切相关。

4.3.2. 肝细胞癌

Wnt 通路在肝细胞癌(HCCs)中呈高表达。研究表明至少 20%的 HCCs 患者中存在关键基因突变: CTNNB1 及 AXIN1 突变会使 catenin 更稳定, 促进细胞增殖、分化及迁移等[27] [28]。而且病因差异决定着突变概率: HCV 或非病毒性 HCCs 突变频率高于 HBV; AXIN1 突变在 HBV 相关 HCCs 更高[29]。 β -catenin 异常表达与肝癌病理分级和转移有关, 但对其异常表达定位问题, 现在尚无统一结论。Wnt 通路中非肝硬化较肝硬化 HCCs 更常见, 且更易见到 P53 活性改变[5]。在 HCV 相关 HCCs 中, Wnt 通路改变比酗酒相关 HCCs 更多见, 且存在 RB1 和 P53 调节通路改变[30]。

目前有两种观点存在争议: 一是 β -catenin 突变激活在 HCCs 患者中总体作用以及影响患者预后存在争议, 这可能与 HCCs 增殖活跃及分化程度降低或与 CTNNB1 突变程度有很大关联。HCCs 预后受多种因素影响: 可能取决于非肿瘤组织或肿瘤特征, 但它们如何影响肿瘤表型和病人预后的问题需要更深入研究。二是特异性敲除 β -catenin 后对肝癌发生影响: 理论上当 β -catenin 敲除后, 其化学致癌作用被抑制。但基因敲除鼠在 DEN 干预后 HCCs 发生率及严重程度却升高; 在 DEN 和苯巴比妥诱导下 β -catenin 敲除鼠发生 HCCs 更多, 提示 β -catenin 起到“抑癌基因”作用[31]。在这些实验中抑制 β -catenin 加速炎症、肝硬化及 HCCs 进展。目前大量 β -catenin 调节因子被发现, 但 β -catenin 在 HCCs 复杂机制导致对其靶向治疗不确定性。这需要深入研究这些矛盾功能机制, 才能为临床靶向治疗提供新思路。

4.3.3. 胆管细胞癌

胆管癌(CCA)与 HCCs 相似, Wnt 异常激活现象普遍。目前认为 β -catenin 在 CCA 中发挥作用可能是通过两个途径: (1) β -catenin 结合钙黏着蛋白 E 介导癌细胞黏附转移; (2) β -catenin 启动下游因子 C-myc、Cyclin D1 等在肿瘤胞质内异常积聚以激活该通路促进肿瘤细胞增殖, 这与 CCA 的进展密不可分[32] [33]。EMT 作为这两种途径的共同站点可提高癌细胞的侵袭黏附能力, 在肿瘤进展中发挥重要作用。它也是原位肿瘤向侵袭性转化关键步骤, 肿瘤中出现 EMT 多提示预后不良[34]。Wnt 通路是 EMT 发生转导通路之一, 细胞因子通过 Wnt 作用于靶基因并激活 EMT 相关转录因子, 进而促进下游 EMT 表皮标志物 E-cadherin 表达, 最终使肿瘤获得侵袭转移能力[35]。既然 β -catenin 对 CCA 进展起到重要作用, 理论上可以使用其抑制剂阻断肿瘤发生。

SOX17 作为 Wnt 抑制剂, 在人 CCA 细胞系中过表达时会增加细胞氧化应激和凋亡, 抑制细胞迁移从而降低细胞成瘤能力[36]。姜海涛[37]等在体外研究发现 β -catenin 抑制剂可通过促凋亡作用抑制 CCA, 进一步证实了这种推论。

5. 展望

由上述可见 Wnt 通路对肝脏再生分化起着重要作用, Wnt 和 β -catenin 等关键因子的变化会影响下游靶基因表达, 进而导致疾病的发生发展。但目前人类对其认识仍是冰山一角, 我们必须清楚了解其正常激活与异常激活机制, 才能使其在细胞增殖、干细胞治疗及肝细胞移植中发挥作用, 为临床上治疗肝脏疾病提供新靶点及治疗思路。同时了解该通路在癌前状态下异常激活机制也可能为癌症治疗提供新的靶点, 以达到早期治疗癌症的目的。

基金项目

内蒙古自治区医疗卫生科技计划项目 Wnt/ β -catenin 信号通路调控人肝硬化组织中肝卵圆细胞介导肝

脏再生的相关研究。(编号: 202201311)

参考文献

- [1] Sharma, R.P. and Chopra, V.L. (1976) Effect of the *wingless* (wg^1) Mutation on Wing and Haltere Development in *Drosophila melanogaster*. *Developmental Biology*, **48**, 461-465. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(76\)90108-1](https://doi.org/10.1016/0012-1606(76)90108-1)
- [2] Roel, N. (2001) An Ancient Cluster of Wnt Paraloques. *Trend in Genetics*, **17**, 443. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(01\)02349-6](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02349-6)
- [3] 张宁芳, 高鹏飞, 成志敏. Wnt 信号通路对细胞增殖的调控[J]. 生命科学, 2018, 30(5): 551-558.
- [4] 王奎淞, 张秋菊, 魏书瑶, 等. 舒肝和络醒脾方对肝纤维化模型大鼠肝组织 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2265-2272.
- [5] 田宇佳, 魏铭, 赵辉. Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤干细胞中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(8): 831-837.
- [6] 冯志强, 郭玉明, 等. 行肝切除术肝细胞癌患者炎症指标水平变化及与预后的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(9): 891-895.
- [7] 周丹, 于洋, 安洋, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯通过 Wnt/ β -catenin 信号通路改善免疫性肝炎小鼠肝损伤[J]. 解剖学研究, 2020, 42(1): 38-43.
- [8] 殷辉, 毛重山, 曾艳丽, 李威, 康谊. Wnt3a 在 Toll 样受体 3 介导的肝脏炎症中作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(6): 596-600.
- [9] 樊爽. 人乙型肝炎肝硬化组织中 Wnt1 的表达对肝卵圆细胞介导肝脏再生的影响[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [10] Zhang, F., Wang, F. and He, J. (2021) Regulation of Hepatic Stellate Cell Contraction and Cirrhotic Portal Hypertension by Wnt/ β -catenin Signalling via Interaction with Gli1. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 2246-2265. <https://doi.org/10.1111/bph.15289>
- [11] Katoh, M. (2018) Multi-Layered Prevention and Treatment of Chronic Inflammation, Organ Fibrosis and Cancer Associated with Canonical WNT/ β -catenin Signaling Activation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 713-725. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3689>
- [12] 杨慧玲, 刘小静, 秦丽君, 等. 乙型肝炎病毒感染对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 976-980.
- [13] 冯建超, 周进学, 李庆军. Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白在乙型肝炎肝纤维化进程中的临床意义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(9): 794-798.
- [14] 王丽惠. TGF- β 1 诱导大鼠肝星状细胞-T6 细胞系活化及上皮间质转化的研究[D]: [硕士学位论文]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- [15] Działo, E., Czepiel, M. and Tkacz, K. (2021) Wnt/ β -catenin Signaling Promotes TGF- β -Mediated Activation of Human Cardiac Fibroblasts by Enhancing IL-11 Production. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10072. <https://doi.org/10.3390/ijms221810072>
- [16] 余亚平, 陈芝芸. 肝纤维化发生上皮—间质转化(EMT)的分子机制研究进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(18): 2886-2888. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2019.18.010>
- [17] Nusse, R. and Varmus, H.E. (1982) Many Tumors Induced by the Mouse Mammary Tumor Virus Contain a Provirus Integrated in the Same Region of the Host Genome. *Cell*, **31**, 99-109. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90409-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90409-3)
- [18] 叶善平. miR-557 通过靶向 RAB10 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝癌进展的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [19] Fu, X., Zhu, X. and Qin, F. (2022) *Linc00210* Drives Wnt/ β -catenin Signaling Activation and Liver Tumor Progression through CTNNBIP1-Dependent Manner. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01633-6>
- [20] 杨茂, 邹清亮, 程丽. Wnt- β -catenin 信号在肝脏发育再生和肝癌发生中的作用[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(5): 669-672, 676.
- [21] 冉玉. 儿童肝母细胞瘤临床特征、诊治疗效及预后危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [22] 闵茜. β -catenin 与 Yes 相关蛋白 1 在肝母细胞瘤发生中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [23] 张财源, 李金凝, 刘欢欢. PRETEXT 分期系统对儿童肝母细胞瘤病理学分型和疗效评估的价值分析[J]. 实用肝

- 脏病杂志, 2018, 21(4): 505-508.
- [24] 张文杰. LINC00665 通过调控经典 Wnt/ β -catenin 通路对肝母细胞瘤的增殖与凋亡的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [25] 程珍. miR-139-3p 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝母细胞瘤迁移、侵袭的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [26] 许飞, 张进, 马端. Hippo/YAP 和 Wnt/ β -catenin 通路的对话[J]. 遗传, 2014, 36(2): 95-102.
- [27] Yang, F., Fang, E. and Mei, H. (2019) *Cis-Acting circ-CTNNB1 Promotes β -catenin Signaling and Cancer Progression via DDX3-Mediated Transactivation of YY1*. *Cancer Research*, **79**, 557-571. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1559>
- [28] Liang, B., Wang, H. and Qiao, Y. (2022) Differential Requirement of Hippo Cascade during *CTNNB1* or *AXIN1* Mutation-Driven Hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, **77**, 1929-1942. <https://doi.org/10.1002/hep.32693>
- [29] Li, J., Quan, H. and Liu, Q. (2013) Alterations of Axis Inhibition Protein 1 (*AXIN1*) in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma and Overexpression of *AXIN1* Induces Apoptosis in Hepatocellular Cancer Cells. *Oncology Research*, **20**, 281-288. <https://doi.org/10.3727/096504013X13639794277608>
- [30] Kakehashi, A., Stefanov, V.E. and Kawada, N. (2017) Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 434. <https://doi.org/10.3390/ijms18020434>
- [31] Connor, F., Rayner, T.F., Santoyo-Lopez, J., *et al.* (2018) Mutational Landscape of a Chemically-Induced Mouse Model of Liver Cancer. *Journal of Hepatology*, **69**, 840-850. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.009>
- [32] Gu, M.J. and Choi, J.H. (2012) Clinicopathological Significance of E-Cadherin, β -catenin and Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, **59**, 1241-1244. <https://doi.org/10.5754/hge11881>
- [33] Song, F., Chen, F.Y. and Wu, S.Y. (2021) Mucin 1 Promotes Tumor Progression through Activating Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer*, **12**, 6937-6947. <https://doi.org/10.7150/jca.63235>
- [34] Xue, W., Dong, B. and Zhao, Y. (2021) Upregulation of TTYH3 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition through Wnt/ β -catenin Signaling and Inhibits Apoptosis in Cholangiocarcinoma. *Cellular Oncology*, **44**, 1351-1361. <https://doi.org/10.1007/s13402-021-00642-9>
- [35] Deng, X., Jiang, P. and Chen, J. (2020) GATA6 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis through MUC1/ β -catenin Pathway in Cholangiocarcinoma. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 860. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03070-z>
- [36] Merino-Azpirtarte, M., Lozano, E. and Bujanda, L. (2017) SOX17 Regulates Cholangiocyte Differentiation and Acts as a Tumor Suppressor in Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, **67**, 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.017>
- [37] 姜海涛, 张顺, 任燕萍. NS-398 和 DHA 联合抑制 β -catenin、c-myc 对胆管癌 QBC939 细胞凋亡的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5): 416-419.