

Wnt/ β -catenin 信号通路在中药治疗结肠息肉中作用的研究进展

张艳丽¹ 周缙鹏¹ 郑淑琼¹ 李玲洁¹ 张继红^{2(通讯作者)}

1.三峡大学健康医学院,湖北 宜昌 443000

2.宜昌市中医医院&湖北省功能性消化系统疾病中医临床医学研究中心,湖北 宜昌 443000

摘要: 结肠息肉在消化道疾病中的发病率越来越高,当然,这和内镜技术的快速发展密不可分,人们对结肠息肉的认识越来越深刻。现代医学研究发现,息肉的发生与 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化紧密相关。中医药在结肠息肉的治疗中具有独到优势,多种单味药如半枝莲、白花蛇舌草、姜黄素、毛兰素、雷公藤红素等,中药复方如半夏泻心汤、黄芩汤、乌梅丸等都可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗结肠息肉及防止息肉的发生,其机制主要是通过抑制 β -catenin 蛋白在细胞核内的异常聚集,从而阻止 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化。

关键词: Wnt/ β -catenin 信号通路; 结肠息肉; 中药

1 Wnt/ β -catenin 信号通路与结肠息肉的关系

1.1 结肠息肉

随着现代生活水平的提高,肠道息肉的发病率逐年年轻化、普遍化,且易复发、难预防。结肠息肉^[1]是指发生在结肠黏膜上皮的,突出至肠腔的息肉样赘生物,既可单发,也可多发,早期病变多为良性,且无明显临床表现,但是随着时间的延长,可能会发生癌变。根据息肉的不同病理特征可将其分为肿瘤性病变(结肠腺瘤)与非肿瘤性病变(错构瘤、炎性及增生性息肉),多数患者自身常常并没有症状表现,通常是在体检或者结肠镜检查时才被发现^[2],部分患者表现可能会有便血、排便习惯改变、腹痛、腹胀等临床表现,可根据息肉的大小、形态、数量以及是否有消化道癌症的家族史等来判断息肉是否具有癌变风险^[3]。结肠息肉的发病机制可能与以下多种因素存在关联,包括幽门螺杆菌感染、慢性炎症、遗传、代谢综合征、便秘、结肠黑变病等^[4-6]。根据 2022 年我国最新的肠道息肉统计数据显示,结肠镜检查中息肉的检出率约为 36.36%;在具备结肠肿瘤家族遗传史、长期饮酒吸烟史、既往有肠息肉病史、排便习惯改变及粪便性状改变、黏液血便、大便隐血试验阳性等高危因素的人群中,息肉检出率显著增高,可以达到 59.33%;值得注意的是,曾有肠道息肉病史的患者,其罹患结直肠癌的风险是无肠道息肉患者的 5 倍^[7]。

现代医学中结肠息肉的首要治疗方法为内镜下手术治疗^[8],随着内镜技术的飞速进步,内镜下切除结肠息肉

的方法日益多样,从传统高频电切的应用到内镜下黏膜切除术(Endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下黏膜剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD)等的不断成熟,可以为不同类型、不同分期的结肠息肉患者提供多种手术方式,但是此类治疗方法容易出现手术后并发症,如胀气、排便困难等,且无法避免结肠息肉的复发,有研究称,息肉复发率高达 67.5%-70%^[9],严重影响患者日常生活^[10]。暂无明确药物可以治疗结肠息肉,有报道称持续低剂量阿司匹林和塞来昔布^[11]、康复新液灌肠^[12]可能对息肉复发有效,但是尚未得到指南的认证和临床认证,因此,研究中药对结肠息肉的治疗作用,具有良好的临床意义。

1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

通常,息肉被称为未明确病理性质的肿瘤^[13],结肠息肉中的腺瘤性息肉被归类于消化道癌前病变,经典演变模式为“腺瘤-癌”^[14],因此人们对于这一类疾病的重视程度日益提高。近年来,在结肠息肉发病机制研究方面取得许多进展,相关探索日益细化,与结肠息肉发生密切相关的信号通路逐渐被科研人员发现和认知,其中 Wnt/ β -catenin 信号通路与结肠息肉发生的相关性较高,并被广泛研究。有研究表明,在息肉中 β -连环蛋白的核表达显著增加,而正常结肠黏膜的核 β -连环蛋白染色很少^[15]。在 Heyu Song 等的研究中发现, HNF1A^{A98V} 变异加上一个 HFD 通过降低 Cdx2 的表达来激活 β -连环蛋白,从而促进结肠息肉的形成^[16]。

Wnt 信号通路最早是在 20 世纪 80 年代的动物研究中被发现的^[17], 该通路的活化机制主要是依赖于 Wnt 配体与卷曲蛋白 (FZD) 家族的细胞表面受体的相互作用。除上述两种蛋白外, Wnt 信号通路还包括: β -catenin 蛋白、结肠腺瘤性息肉病 (APC) 蛋白、Axis 抑制蛋白、低密度脂蛋白相关受体蛋白 5 (LRP5)、LRP6、松散蛋白 (Dsh), 糖原合成酶激酶 3 (GSK-3)、酪蛋白激酶 1 (CK1) 等。在这些蛋白中, β -catenin 蛋白是 Wnt 信号通路的核心组成部分, 它不仅在维持细胞间黏附以及临近组织的形态结构方面发挥着举足轻重的作用, 而且对细胞正常生理功能及组织稳定状态的维持意义重大。

Wnt 信号通路主要划分为经典 Wnt 信号通路 (Wnt/ β -catenin) 和非经典 Wnt 信号通路。在生物体早期发育阶段, Wnt/ β -catenin 经典信号通路通常处于不活跃状态。当此信号通路被激活, Wnt 配体相关蛋白与 LRP5/6 相结合形成跨膜复合物, 促使 Dsh 发生磷酸化, 磷酸化后的 Dsh 与 Axin 结合, 从而抑制 GSK-3 的激活, 导致 β -catenin 无法完成磷酸化, 使与之相关复合物的降解过程出现异常, 随着细胞质中未被降解的游离 β -catenin 蛋白含量逐渐增加, 积累的 β -catenin 蛋白被 TCF-4 转录因子携带进入细胞核内。在细胞核中, β -catenin 蛋白与转录因子 TCF/LEF 相互作用, 启动 Wnt 通路下游靶基因的转录及相关蛋白的表达, 这一连锁反应会引起细胞增殖失控、细胞黏附力下降、血管新生加速, 同时促进各类炎症介质和纤维化因子的生成, 对肠道形成慢性刺激, 最终导致息肉的产生。

2 单味中药的作用机制

中药药理学迅速发展, 中药单体有效成分的机制研究更加细化, 已有多项研究表明中药单体对肿瘤有显著抑制作用。

半枝莲, 具有清热解毒, 化瘀利尿的作用, 是黄芩属植物半枝莲的干枯全草, 其味辛、苦, 性寒。Wei 等^[18]发现半枝莲乙醇提取物 (EESB) 在体外研究中能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制结直肠癌 (CRC) 异种移植小鼠模型中肿瘤细胞的生长, 其作用机制是阻止 β -catenin 蛋白聚集, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 阻滞细胞周期和繁殖, 达到治疗目的。此外, 1997 年就有报道称端粒酶与结直肠肿瘤息息相关^[19], 过表达的端粒酶蛋白赋予肿瘤细胞无限的繁殖能力, 而在结直肠息肉及结肠炎症性疾病中端粒相对较长, 但是, 当前对于半枝莲能够抑制端粒酶活性仅存在于中药复方研究中^[20], 或许, 在未来, 半枝

莲抑制外周血中端粒酶的活性能够成为结肠息肉研究中的热点。

白花蛇舌草早已有抗肿瘤作用的相关报道, 在成都中医药大学史玉荣等^[21]的研究中发现, 终浓度为 125 $\mu\text{g/ml}$ 、250 $\mu\text{g/ml}$ 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 的白花蛇舌草乙醇提取物和 10 μM IWR-1-endo 可以显著抑制 β -catenin mRNA 表达, 达到抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 起到防止结肠息肉的目的。

研究表明, 姜黄素^[22]可以通过降低促炎因子, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 减少 β -catenin 在细胞核内的异常聚集, 以达到抑制上皮间质转化的进程, 减缓疾病的发展进程。以此为依据, 认为在未来治疗息肉的过程中, 姜黄素具有良好的应用前景。

石斛, 素有“养阴圣品”的美名, 其提取物毛兰素^[23], 具有显著的抗肿瘤活性, 可以抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、有效防止肿瘤转移, 在孙一涵开展的关于毛兰素对结肠癌细胞干预机制的探究中发现, 毛兰素可以抑制 β -catenin 蛋白进入细胞核内, 降低 β -catenin/TCF 的转录活性, 同时增强 β -catenin 蛋白的稳定性, 降低下游靶基因的激活。毛兰素具有靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路的潜力, 为结肠癌的治疗提供了新的研究方向

雷公藤红素^[24]是植物雷公藤的三萜类化合物和环氧二萜内酯类化合物, 有研究机制表明, 雷公藤红素通过增强热激因子 1 的表达上调肝激酶 B1 的转录活性, 肝激酶 B1 激活下游分子 AMP 活化蛋白激酶 α , 使 Yes 相关蛋白发生磷酸化, 磷酸化的 Yes 相关蛋白进一步促进泛素化-蛋白酶体途径对 β -catenin 蛋白的降解, 降低其在细胞核内的浓度, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。

除以上中药之外, 其他中药单体, 比如菝葜皂苷、白藜芦醇、青蒿琥酯、大黄素和丹参酮 II A 也具有相似的作用, 都可以抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化, 在此不一一详细介绍。

3 中药复方研究

结肠息肉最早记载于《黄帝内经》中《灵枢 水胀》: “恶气乃起, 息肉内生”。后世将其归属于“肠覃”“肠癖”等范畴,^[25]有医家认为湿热瘀阻是结肠息肉形成的主要证候^[9]。国医大师李佃贵教授指出浊毒内蕴在结肠息肉形成中起着关键作用^[26]。李老指出, 由于生活水平的提高, 人们的饮食结构发生变化, 更多食用高油、高盐、高糖、高脂肪等食物, 且不规则的饮食习惯会损伤脾胃的消化吸收功能, 脾胃运化无力, 水湿在体内难以代谢, 则会停滞体内。随着时间的推移, 最初的湿邪日久形成黏腻

的浊邪，浊邪不断积累化为热邪，热势极盛则转为毒邪，如此发展，终致浊毒蕴结人体；与此同时，现代生活节奏飞快，人们普遍面临较高的精神压力，容易导致情志不畅。而肝主疏泄，情志不畅就会影响肝的疏泄功能，导致气机升降失常，气机逆乱则肝气容易横逆犯胃，肝胃不和，进而导致水湿之邪停滞体内，无法消散，久而久之湿邪郁而化热，热邪持续不解又顺势滋生浊邪，最终同样促成浊毒在体内的蕴积。当浊毒搏结于肠道，为结肠息肉的生成提供了“土壤”。由此，李老认为化浊解毒为根本治疗大法，同时兼有化痰、清热、利湿等。李老在临床治疗息肉病人时，多用黄连、黄芩等清热药，茯苓、白术等健脾化湿，莪术、红藤、延胡索等活血化瘀，半夏、瓜蒌、胆南星等健脾化痰。

黄芩汤（黄芩、芍药、甘草、大枣）源自经典医籍《伤寒论》，该方具有清热止痢，和中止痛的功效，在临床实践中常用于治疗湿热下痢，凭借其显著疗效，被誉为“万世治痢之祖方”。在马旭冉等^[27]人的研究中发现，黄芩汤具有双重调节作用，一方面可以通过稳定 β -catenin 蛋白的突变来阻断泛素-蛋白体的异常降解过程，减少糖原合成酶激酶 3 β （GSK-3 β ）活性亚基的释放，从而抑制 β -catenin 蛋白在细胞核中的异常聚集及磷酸化过程，从而阻碍下游相关靶基因的激活；另一方面黄芩汤还可以通过抑制促炎因子 IL-1 β 的表达来稳定上皮间质转化相关因子 Snail，以此可以在病理状态下有效延缓上皮间质转化进程。实验表明，黄芩汤具备多靶点干预 Wnt 途径及其相关成分的能力，可对异常的上皮间质转化进程予以调节，维持组织内环境稳态，从而达到减少息肉的发展。

半夏泻心汤，出自张仲景《伤寒论》，药物组成为半夏、黄芩、干姜、人参、黄连、甘草、大枣 7 味药，具有寒热平调、消痞散结的功效，是辛开苦降治法的代表方，临床上常用于胃肠道疾病，包括功能性消化不良^[28]、慢性胃炎^[29]、溃疡性结肠炎^[30]、结肠癌^[31]等。在蒋一芳关于炎症性肠病的研究中发现^[32]，半夏泻心汤可以降低 β -catenin 的表达，同时增加 E-cadherin、GSK-3 β 蛋白含量，减少 Wnt3a、 β -catenin、annexin A1 和 cyclin D1 的蛋白含量，从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。在息肉的发展过程中，Wnt/ β -catenin 信号通路至关重要，因此，半夏泻心汤同样能够通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化从而起到防治结肠息肉的作用。

乌梅丸能清上热温下寒，能够温脏安蛔，主要用于治疗蛔厥证，现代将其广泛运用于慢性萎缩性胃炎、溃疡性

结肠炎、肠易激综合征、胃食管反流病、肠息肉等疾病中^[33]。在张然等^[34]的实验中发现，在乌梅丸基础上加入白芍、黄芪、枳壳、木香健脾行气补虚等药物，在小鼠肠癌模型实验中，上述药物展现出显著效果，不仅有效抑制肿瘤生长，减小肿瘤体积，还能提高小鼠存活率。后期在对其进行机制研究中发现，乌梅丸抑制小鼠肠癌细胞增殖的的机制与降低 Wnt/ β -catenin 信号通路中相关蛋白的表达水平有关。腺瘤性息肉，被认为是癌前病变，其癌变风险较高，根据中医治未病思想，乌梅丸可通过抑制 Wnt 信号通路的活化达到抑制“息肉→癌”的转变，从而减少息肉癌变风险。

4 结论与展望

近年来，中医药在治疗息肉方面展示的良好疗效，越来越多的研究开始从微观及分子层面探讨其治疗息肉的作用机制，其中，Wnt 信号通路与息肉的关联受到科研人员的广泛关注。本文系统总结了多个单体中药及中药复方制剂对 Wnt/ β -catenin 信号通路的靶向干预机制，有助于明确息肉的发生与 Wnt/ β -catenin 信号通路的潜在关系。中药在临床中取得良好疗效的同时，对于 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白也有调节作用，对于临床指导用药也提供了相关参考和更多思考，说明祖国传统医学对于息肉的治疗方面具有巨大优势。

尽管 Wnt 信号通路与息肉的研究越来越广泛，但仍存在以下问题：1. 中医中许多单味中药及复方对息肉均有治疗作用，远远不止文中论述提及的，因此在以后的研究中，应该将研究方向聚焦于类似药物，阐述清楚两者的关系；2. 研究深度和宽度不够，主要集中于 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究，而忽略了其他信号靶点的研究；3. 在当前的研究领域，以中药为依托的探索已逐步开展。但不可忽视的是，研究视角过度偏向现代医学，致使现代医学与中医的深度融合研究迟迟未能有效推进；4. 已有的研究多是动物实验，缺少临床观察、临床转化。

参考文献：

- [1] 孙靖中. 外科学[M]. 人民卫生出版社, 2007.
- [2] Gu R, Xia Y, Li P, et al. Ferroptosis and its Role in Gastric Cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 860344.
- [3] 杨小毅. 胃肠镜下高频电切联合氩离子电凝术治疗上消化道息肉的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(11): 43-45.
- [4] Fu Z, Shrubsole M J, Smalley W E, et al. Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps[J].

- Am J Epidemiol, 2012,176(9):766–776.
- [5]Oines M, Helsingen L M, Bretthauer M, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017,31(4):419–424.
- [6]徐莹,张金华,刘志平.大肠息肉发病相关危险因素 Logistic 分析[J].临床消化病杂志,2017,29(6):379–382.
- [7]Yang J Y, Jie Z, Mathews A, et al. Intestinal Epithelial TBK1 Prevents Differentiation of T-helper 17 Cells and Tumorigenesis in Mice[J]. Gastroenterology, 2020,159(5):1793–1806.
- [8]Zauber A G, Winawer S J, O'Brien M J, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths[J]. N Engl J Med, 2012,366(8):687–696.
- [9]贾馥华,屈亚威,刘海峰.结直肠腺瘤切除术后复发情况及相关影响因素分析[J].中华灾害救援医学, 2019,7(1):27–30.
- [10]Bader J E, Enos R T, Velazquez K T, et al. Macrophage depletion using clodronate liposomes decreases tumorigenesis and alters gut microbiota in the AOM/DSS mouse model of colon cancer[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018,314(1):G22–G31.
- [11]Veettil S K, Lim K G, Ching S M, et al. Effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials[J]. BMC Cancer, 2017,17(1):763.
- [12]贾彦超,冀春丽,程帅,等.康复新液直肠滴入治疗对结直肠息肉黏膜下切除术后肠道恢复情况及复发的影响[J].现代中医药,2020,40(5):67–69.
- [13]关聪聪,张秀莲.胃肠镜下氩离子电凝术治疗消化道息肉的临床研究[J].微创医学,2020,15(6):715–717,750.
- [14]火龙,龚雨萍.大肠息肉的中医药研究近况[J].中医临床研究,2014(5):147–148.
- [15]Heyu Song, Ricky A. Sontz M J V, Julia M. Morris, et al. High-fat diet plus HNF1A variant promotes polyps by activating[J]. 2023.
- [16]Heyu Song E M S J. High-fat diet plus HNF1A variant promotes polyps by activating[J]. Gastroenterology Genetics, 2023.
- [17]Nusse R, Varmus H E. 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.
- [18]Wei L H, Lin J M, Chu J F, et al. Scutellaria barbata D. Don inhibits colorectal cancer growth via suppression of Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Chin J Integr Med, 2017,23(11):858–863.
- [19]Engelhardt M, Drullinsky P, Guillem J, et al. Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 1997,3(11):1931–1941.
- [20]李伟,梁慧,谢胜军.肠复方对晚期大肠癌患者外周血 CK20mRNA、端粒酶表达的影响[J].中医杂志,2017,58(11):941–945.
- [21]史玉荣,徐海波,石梦莹,等.白花蛇舌草通过 Wnt 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化[J].中药药理与临床,2015,31(1):133–136.
- [22]Lu Y, Zhang R, Zhang X, et al. Curcumin may reverse 5-fluorouracil resistance on colonic cancer cells by regulating TET1–NKD–Wnt signal pathway to inhibit the EMT progress[J]. Biomed Pharmacother, 2020,129:110381.
- [23]孙一涵.石斛提取物毛兰素对人结直肠癌细胞的干预作用及机制研究[D].长春中医药大学中医外科学,2021.
- [24]王術人.雷公藤红素抑制结直肠癌生长的机制研究[D].北京协和医学院;中国医学科学院;清华大学医学部;北京协和医学院中国医学科学院细胞生物学,2017.
- [25]四部丛刊_黄帝素問靈樞經[M].
- [26]李佃贵.中医浊毒论[M].人民卫生出版社,2016.
- [27]杨伟鹏,马旭冉,王敦方,冯雪.基于 Wnt 信号通路研究黄芩.化与细胞周期进程的作用机制 [J].中草药,2023.
- [28]周嘉培,王小平,曹志群,等.半夏泻心汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究 [J].世界中医药,2021,16(17):2576–2581.
- [29]赵玉舒.半夏泻心汤加减治疗寒热错杂证慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效分析 [J].中国现代药物应用,2023,17(13):148–150.
- [30]魏振兴,李建国,周锦都.半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎临床观察[J].光明中医,2022,37(13):2289–2292.
- [31]王遥,韦梦铃,严然,等.半夏泻心汤治疗结肠癌的研究进展[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(5):78–82.
- [32]赵梓亦,蒋义芳,黄渝清,胡艳娥,杨懿.半夏泻心汤调控

Wnt_β-感染的炎症相关性结肠癌研究[J].中国中药杂志,2023.

[33]任娜,韩秀珍,刘澍澍,等.乌梅丸及其单味药有效成分在消化系统疾病中的研究进展[J].中华中医药学刊,2024.

[34]张然,李素娟,陈正彦,等.基于 Wnt 通路加味乌梅丸对结肠癌的抑制机制[J].世界中医药,2018,13(8):1972-1975.

作者简介: 张艳丽 (1997-), 女, 土家族, 湖北宜昌,

硕士研究生, 三峡大学健康医学院, 研究方向: 脾胃病科方向。通讯作者: 张继红 (1967-), 女, 汉族, 湖北宜昌, 硕士研究生学历, 宜昌市中医医院, 研究方向: 消化系统基础与临床研究

基金项目: 宜昌市中医医院湖北省功能性消化系统疾病中医临床医学研究中心。