

本文引文格式:韦柳叶,唐婷,黄金梅,等. Wnt/ β -catenin 信号通路在慢性难愈创面修复中的作用研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 346-349.

【医学综述】

Wnt/ β -catenin 信号通路在慢性难愈创面修复中的作用研究进展

韦柳叶¹, 唐婷¹, 黄金梅¹, 唐乾利^{2,3}

(1. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530001;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院/广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室, 广西 百色 533000)

摘要: 随着我国人口老龄化进程,由各种原因导致的慢性难愈合创面的发病率增加,该病组的发病年龄较高、受累人群广泛、病理机制复杂、临床治疗困难,很大程度降低了患者的生活质量,是亟待解决的医学和社会难题。通过干预细胞信号转导,调节创面组织分子,改变创面组织环境,促进创面修复,已成为临床及实验研究的重要议题。Wnt/ β -catenin 信号转导通路作为一种进化上保守的信号转导,控制着许多重要的胚胎和体细胞过程,如细胞的增殖分化与迁移、血管再生、组织稳态及多种生理过程,是创面损伤修复过程中最重要的信号通路之一。本文就 Wnt/ β -catenin 信号通路在慢性难愈创面修复中的作用机制进行综述,进一步阐明慢性难愈创面的部分修复机制,为该疾病的深入研究及临床用药提供理论依据。

关键词: 慢性难愈合创面; Wnt/ β -catenin 信号通路; 创面修复

中图分类号: R64

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)02-0346-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.031

临床上将经规范治疗1个月或以上仍未愈合或无明显愈合倾向的创面称为慢性难愈创面^[1]。该疾病以慢性炎症为特点,其发病机制复杂,主要由创伤性感染、压力性损伤、代谢性疾病、恶性肿瘤等引起,涉及病种包括下肢静脉血管炎性溃疡、肢体畸形、压疮、糖尿病足溃疡等。因其具有发病机制复杂、涉及人群广泛、治疗周期较长、创面缠绵难愈、日常护理难度大、医疗费用昂贵等多种问题,不但影响患者个人的生活质量,同时也为家庭、社会及医疗系统带来沉重的负担^[2-3]。

创面的愈合是一个高度专业化的动态多阶段过程,通过一系列复杂的机制修复受损组织,创面愈合过程中任意一环节的异常都会导致瘢痕的增生或发展为更易感染的慢性难愈合状态。尽管当下各种治疗方案不断更新和发展,但慢性难愈合创面的临床评估和治疗仍然具有挑战性。近年来,通过干预细胞信号转导通路探究慢性难愈合创面的修复机制已成为研究的热点话题,细胞信号转导通路是机体内错综复杂的、各个环节相互影响的一系列过程,机体内的生理性、病理性

刺激等都需要经过细胞信号转导通路之间的信息连锁反应进行调节。创面修复中的细胞增殖、分化、迁移和凋亡等都是细胞信号转导通路调控的结果,典型的 Wnt/ β -catenin 途径涉及一系列生物活动,包括细胞增殖、分化和凋亡,是皮肤组织创伤修复的关键途径之一^[4],因此本文就经典 Wnt/ β -catenin 信号转导通路的研究,综述慢性难愈创面的部分修复机制,为该疾病的细胞分子研究及临床用药提供理论依据。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路概述

Wnt 基因最初来源于小鼠乳腺癌整合酶-1 和果蝇无翅基因,由于这两个基因和功能蛋白相似,研究人员将这两个术语合并为 Wnt 基因^[5]。Wnt 蛋白在多细胞生物发育过程中均有表达,与大多数哺乳动物基因组一样,人类基因组含有 19 种不同的 Wnt 基因,其长度约为 350~400 个氨基酸。Wnt 信号通路包括非经典通路和经典通路,非经典 Wnt 通路包括 Wnt/ Ca^{2+} 通路和非经典 Wnt-平面细胞极性通路(Wnt-PCP);经典的 Wnt 通路,也称为 Wnt/ β -catenin 通路,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774327);广西中医药大学研究生教育创新计划(桂中医大研[2021]31号, YCXJ2021069);广西医学高层次骨干人才“139”计划培养人选培养专项资助(桂卫科教发[2018]22号)

第一作者简介:韦柳叶(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:普外及中医外治法研究, E-mail:841069085@qq.com

通讯作者简介:唐乾利(1961-),男,医学博士,二级教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合外科学、创面修复的基础与临床研究, E-mail:htmngx@163.com

涉及 β -catenin-T 细胞因子/淋巴增强因子结合因子 (T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF), β -catenin 是经典 Wnt 信号传导通路的关键调节因子^[6-7]。经典 Wnt/ β -catenin 通路由 4 个部分组成:细胞外信号、膜段、细胞质段和核段。细胞外信号主要由 Wnt 蛋白介导,包括 Wnt1、Wnt3a 和 Wnt5a;细胞膜段主要包含 Wnt 受体卷曲蛋白 (frizzled, FZD) 和低密度脂蛋白相关受体 (lipoprotein-related receptor protein 5/6, LRP5/6);细胞质段主要包括 β -catenin、胞质衔接蛋白 (dishevelled, DVL)、糖原合成酶激酶 (GSK-3 β)、轴抑制蛋白 1 (Axin1)、大肠腺瘤性息肉病 (APC) 和酪蛋白激酶 1 (CK1);核段主要包括易位到细胞核的 β -catenin、TCF/LEF 家族成员和 β -catenin 下游靶基因,如 MMPs 和 c-Myc^[8]。Wnt/ β -catenin 途径的特征是 Wnt 与其核心受体复合物 (由 LRP5 或 LRP6 组成) 和 FZD 蛋白家族的 10 个成员结合,在没有 Wnt 配体的稳定状态下,细胞质 β -catenin 被 GSK3 β 、CK1、Axin 和 APC 组成的复合物磷酸化^[9]。在静息状态下,Axin 是一种支持与 GSK3 β 和 APC 形成复合物的物质,一旦进入复合物,GSK3 β 促进细胞质中 β -catenin 的磷酸化,APC 介导磷酸化的 β -catenin 与细胞质中泛素介导的蛋白水解途径的结合。在 Wnt 蛋白配体存在的情况下,Wnt 结合其核心受体复合体,通过招募胞浆 (Dvl) 蛋白并阻断或破坏 Axin/GSK3/APC 复合体的形成来激活 Wnt 信号转导,从而抑制 β -catenin 的降解,导致 β -catenin 在细胞质中积聚,然后累积的细胞质 β -catenin 转位到细胞核,并与 TCF/LEF 结合,启动 Wnt 靶基因的表达^[10]。

Wnt 是皮肤发育过程中最早出现的分子信号, β -catenin 是经典 Wnt 信号传导的关键调节因子,经典 Wnt/ β -catenin 途径是皮肤损伤修复过程中最重要的信号转导通路之一,在一些哺乳动物组织的自我更新中起着重要作用,对包括细胞增殖、分化和组织稳态等发育过程至关重要^[11]。此外,Wnt 信号通路与细胞代谢和再生、毛囊更新、皮肤创面修复密切相关,经典 Wnt/ β -catenin 信号通路高度参与创面的修复,可以决定细胞增殖、细胞存活和分化^[12-13]。

2 Wnt 信号通路在慢性难愈创面修复中的作用

2.1 抑制炎症反应 炎症是伤口修复的第一阶段,但不良的炎症反应可能触发有害因素的增加,尤其是细菌对创面组织的破坏,可影响创面的愈合进程。慢性炎症是慢性难愈合创面的主要特点,Wnt/ β -catenin 信号通路高度参与促炎细胞的调节,传统的炎性细胞因子和 Wnt 因子控制哺乳动物组织修复和再生的细胞和分子水平^[14]。吕晓玉等^[15]通过对糖尿病创面的研究,发现当 Wnt1、 β -catenin 高表达时,创面中的 TNF-

α 、IL-6 等促炎细胞减少,而 Wnt1、 β -catenin 低表达时,促炎细胞增多,表明激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够在一定程度上减少炎症反应。于泽洋等^[16]的实验研究通过上调 Wnt 及 β -catenin mRNA 和蛋白的表达,可减少大鼠 III 期压疮溃疡的炎症反应,减轻炎性浸润,促进创面修复。说明 Wnt/ β -catenin 信号通路中 Wnt1、 β -catenin 等特异性分子的高表达能够在一定程度上抑制创面组织中的炎症细胞增长,减轻炎症反应。

2.2 促进表皮干细胞的增殖 β -catenin 蛋白可增强成纤维细胞、表皮干细胞等相关细胞的增殖、分化,而 GSK-3 β 对 Wnt 信号通路起负调控作用^[17]。刘宏东等^[18]通过检测不同 Wagner 分级糖尿病足溃疡患者的 β -catenin、GSK-3 β 表达,结果显示 Wagner 分级与 β -catenin 水平成负相关,与 GSK-3 β 水平成正相关,认为激活或增强 Wnt/ β -catenin 信号通路可能对糖尿病足溃疡愈合有利。仇莲胤等^[19]研究糖尿病大鼠创面组织发现,未行干预治疗的糖尿病大鼠创面模型中 Wnt/ β -catenin、Cyclin D1、C-myc 蛋白表达较正常组织下降,创面中表皮干细胞数量明显减少,且细胞增殖能力减弱;在对糖尿病大鼠创面进行药物治疗后,创面组织中的 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin mRNA 水平较模型组明显上升, β -catenin 与 β -catenin 核内表达水平增加,GSK-3 β 蛋白表达下降,下游靶基因 C-myc、Cyclin D1 蛋白表达较模型组上升,K19、 β 1 整合素、PCNA 阳性表达较模型组明显增强,说明通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin 等在靶细胞中的表达能够促进表皮干细胞的增殖分化。

2.3 影响毛囊干细胞的增殖、分化和迁移 研究表明毛囊干细胞在修复受损创面、恢复皮肤组织的完整性和功能性等方面具有重要作用^[20],尽管成年毛囊的丢失被认为是永久性的,但研究发现大鼠的全层切除伤口可以通过毛囊的再生而愈合,这一过程需要 Wnt/ β -catenin 信号的参与^[21],高水平活化的 β -catenin 能够显著促进胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 分化为毛囊形态,抑制 β -catenin 下游蛋白 c-Myc 能显著抑制生长期毛囊的发育,而 c-Myc 激活促进了毛发生长^[22]。申倩等^[23]研究发现,在创面修复早期通过上调 β -catenin、LEF1 和 C-myc 的表达能够促进毛囊干细胞的增殖分化,促进创面修复;而杜焯等^[24]的研究也证实 Wnt/ β -catenin 信号转导通路在创面组织和毛囊的再生微环境中起着重要作用,同时有研究表明^[25],Wnt3a 在毛囊基质细胞中广泛表达,当 Wnt3a 表达减少时,会导致毛发收缩。综上说明 Wnt/ β -catenin 信号转导通路的调控能够影响毛囊干细胞的增殖。

2.4 促进血管再生和肉芽组织的生长 新生的毛细血管极大地改变创面的微循环,促进创面新陈代谢,为

创面组织的修复提供丰富的营养物质和氧气;在创面修复过程中,肉芽组织的形成可直接影响创面的愈合和预后,而肉芽组织的本质为丰富的成纤维细胞和大量的新生毛细血管^[26]。血管生成需要许多细胞外和细胞内信号的共同调节,Wnt/ β -catenin 信号通路是协调内皮细胞行为以控制血管形态发生的关键调节系统之一^[27-28]。各种 Wnt 配体可作为短程旁分泌信号介导血管内皮细胞功能和稳态等诸多方面,雷霆等^[29]通过明胶/白芨胶-三七多孔材料调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究,证实 Wnt/ β -catenin 通路中 β -catenin、Rspo3 mRNA 的上调和 GSK-3 β mRNA 的下调表达可以促进糖尿病模型大鼠溃疡创面上的血管生成、肉芽组织生长和胶原纤维沉积,从而加速糖尿病溃疡创面的愈合。内皮细胞和平滑肌细胞是血管重建的重要因素,激活 Wnt/ β -catenin 通路可促进内皮细胞与平滑肌细胞形成与分化^[30],曹华平等^[31]的实验研究发现 Wnt3a 蛋白的应用能够促进伤口肉芽组织的再生与成熟,显著缩短创面愈合时间。有研究^[32]进一步证实 Wnt3a 能够促进内皮细胞的增殖、迁移、分化和存活。此外,Wnt1 能够增加内皮细胞和毛细血管稳定性,Wnt2 在内皮细胞分化和小管形成中具有重要作用^[33-34]。综上,说明 Wnt/ β -catenin 信号通路能够在一定程度上促进血管再生和肉芽组织的生长。

3 小结与展望

基于 Wnt/ β -catenin 信号通路促进细胞增殖、分化与迁移等生物学功能,其与慢性难愈合创面的修复具有密切的联系,可通过对创面组织的多种细胞(成纤维细胞、毛囊干细胞、平滑肌细胞、表皮干细胞等),多种细胞因子(TNF- α 、IL-6 等),多个过程(炎症反应、血管再生、细胞增殖、分化与迁移等)的调控来促进创面愈合。本文通过对 Wnt/ β -catenin 信号通路的多方向、多角度研究,阐明了该信号通路在创面修复中的部分机制,了解 Wnt/ β -catenin 在慢性难愈合创面发生和发展中的具体作用,有助于指导小分子药物的准确使用,以最大限度地提高其疗效并使更多患者受益,为临床药物研制及应用提供了新的思路。但各细胞信号转导通路之间相互交汇、信号的转导过程可能会引起连锁反应,因而在慢性创面药物研究中应多靶点、多通路深入,为慢性难愈合创面提供综合全面的理论探究。

参考文献:

[1] 陈端凯,单云龙,唐乾利.从细胞外微环境探讨 MEBT/MEBO 对慢性难愈合创面的修复作用[J].中国烧伤创疡杂志,2019,31(4):236-239.

[2] 刘莉娟,张喜婷,毛启东,等.创面自体富血小板联合血管介入治疗糖尿病足溃疡的疗效分析[J].当代医学,2021,27(32):107-109.

[3] 韦骋,唐乾利,姜艳,等. MEBO 对大鼠慢性难愈合创面中 IL-18 表达的影响[J]. 右江民族医学院学报,2022,44(1):11-15.

[4] ZHANG H, NIE X Q, SHI X J, et al. Regulatory mechanisms of the Wnt/ β -catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers[J]. Front in Pharmacol,2018,9:1114.

[5] 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.

[6] NIEHRS C. The complex world of WNT receptor signaling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2012,13(12):767-779.

[7] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):3.

[8] FOULQUIER S, DASKALOPOULOS EP, LLURRI G, et al. WNT signaling in cardiac and vascular disease [J]. Pharmacol Rev,2018,70(1):68-141.

[9] SHI J, LI F, LUO M H, et al. Distinct roles of Wnt/ β -catenin signaling in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Mediat Inflamm,2017,2017:1-16.

[10] ZHAO H, MING T Q, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target [J]. Mol Cancer,2022,21(1):144.

[11] FOULQUIER S, DASKALOPOULOS E P, LLURI G, et al. WNT signaling in cardiac and vascular disease[J]. Pharmacol Rev,2018,70(1):68-141.

[12] SKRONSKA-WASEK W, MUTZE K, BAARSMA H A, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,196(2):172-185.

[13] TEWARI D, BAWARI S, SHARMA S, et al. Targeting the crosstalk between canonical Wnt/ β -catenin and inflammatory signaling cascades: a novel strategy for cancer prevention and therapy [J]. Pharmacol Ther, 2021, 227:107876.

[14] MA B, HOTTIGER M O. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation [J]. Front Immunol,2016,7:378.

[15] 吕晓玉,王中京.糖尿病足创面中 Wnt/ β -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究[J].海南医学院学报,2019,25(15):1161-1163,1170.

[16] 于泽洋,李天博,王江宁.金鸡毛草提取物经 Wnt/ β -catenin 信号通路促进大鼠 III 期压疮溃疡愈合的作用研究 [J]. 中国中医急症,2021,30(4):612-616.

[17] KAPUSTA P, KONIECZNY P S, HOHENDORFF J, et al. Negative pressure wound therapy affects circulating plasma microRNAs in patients with diabetic foot ulceration [J]. Diabetes Res Clin Pract,2020,165:108251.

[18] 刘宏东,许翔聪,周冰强,等. Wnt 细胞信号转导蛋白在

- 不同 Wagner 分级糖尿病足溃疡患者的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 933-937.
- [19] 仇莲胤, 阙华发, 屈可伸, 等. 黄芪提取液对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路调控表皮干细胞增殖分化的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2020, 22(7): 2522-2530.
- [20] OJEH N, PASTAR I, TOMIC-CANIC M, et al. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25476-25501.
- [21] SHI Y, SHU B, YANG R H, et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting *c-Myc* and *Hes1* separately[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(1): 120.
- [22] WANG N, YANG T, LI J, et al. The expression and role of c-Myc in mouse hair follicle morphogenesis and cycling[J]. Acta Histochem, 2012, 114(3): 199-206.
- [23] 申倩, 胡佩欣, 钟淑贤, 等. 龟板软膏调控毛囊干细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号通路修复大鼠急性皮肤创面[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(29): 4668-4674.
- [24] 杜焯, 冯自波, 李恭驰, 等. 猪脱细胞真皮基质对小鼠创面毛囊再生中基质细胞衍生因子-1 及 Wnt3a/ β -catenin 信号通路表达的影响[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(1): 26-33.
- [25] KISHIMOTO J, BURGESSON R E, MORGAN B A. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla[J]. Genes Dev, 2000, 14(10): 1181-1185.
- [26] KOLIMI P, NARALA S, NYAVANANDI D, et al. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements[J]. Cells, 2022, 11(15): 2439.
- [27] FRANCO C A, LIEBNER S, GERHARDT H, et al. Vascular morphogenesis: a Wnt for every vessel? [J]. Curr Opin in Genet Dev, 2009, 19(5): 476-483.
- [28] VEERLE A M VAN DE SCHANS, JOS F M SMITS, W MATTHIJS BLANKESTEIJN. The Wnt/frizzled pathway in cardiovascular development and disease: friend or foe? [J]. Eur J of Pharmacol, 2008, 585(2-3): 338-345.
- [29] 雷霆, 余金文, 周军, 等. 明胶/白芨胶-三七多孔材料对糖尿病溃疡大鼠创面修复及 β -catenin, GSK-3 β , RSPO-3 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(19): 2057-2062.
- [30] ZHANG H, ZHANG J K, HUANG X H, et al. The methods and mechanisms to differentiate endothelial-like cells and smooth muscle cells from mesenchymal stem cells for vascularization in vaginal reconstruction [J]. Mol Biotechnol, 2018, 60(6): 396-411.
- [31] 曹华平, 叶涛, 李永忠, 等. Wnt3a 蛋白诱导 BMSC 定向分化并促进大鼠创面修复的实验研究[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(6): 450-456.
- [32] DE JESUS PEREZ V A, ALASTALO T P, WU J C, et al. Bone morphogenetic protein 2 induces pulmonary angiogenesis via Wnt- β -catenin and Wnt-RhoA-Rac1 pathways[J]. J Cell Biol, 2009, 184(1): 83-99.
- [33] CHENG C W, SMITH S K, CHARNOCK-JONES D S. Wnt-1 signaling inhibits human umbilical vein endothelial cell proliferation and alters cell morphology[J]. Exp Cell Res, 2003, 291(2): 415-425.
- [34] KLEIN D, DEMORY A, PERRE F, et al. Wnt2 acts as a cell type-specific, autocrine growth factor in rat hepatic sinusoidal endothelial cells cross-stimulating the VEGF pathway[J]. Hepatology, 2008, 47(3): 1018-1031.

收稿日期: 2022-12-05; 修回日期: 2022-12-30

(上接第 345 页)

参考文献:

- [1] 靳晓霞, 胡惠华, 蔡晓萌, 等. 2003—2013 年河南省孕产妇保健情况综合分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(1): 55-56, 68.
- [2] 卢燕群, 黎君君, 梁旭霞, 等. 广西妇幼健康事业发展十年回顾与展望[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(10): 887-893.
- [3] 韦小飞, 冯启明, 覃娴静, 等. 2017 年广西乡镇卫生院精神卫生工作质量综合评价——基于 TOPSIS 和 RSR[J]. 广西医学, 2020, 42(5): 599-603.
- [4] 马天娇, 李晶华, 张莉, 等. 基于 TOPSIS 法和 RSR 法的长春市某区基层医疗卫生服务质量评价[J]. 医学与社会, 2019, 32(3): 49-52.
- [5] 张涛, 孙立奇, 李书婷, 等. 2010 年~2014 年我国妇幼保健服务的公平性研究[J]. 中国卫生事业管理, 2017, 34(4): 268-270.
- [6] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计提要·2021[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 6.
- [7] 覃娴静, 邓蒙, 冯启明. 2008—2019 年广西孕产妇死亡率变化及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(9): 1687-1690.
- [8] 李连凤, 邹雄, 夏于耘, 等. 2003~2012 年广西壮族自治区孕产妇保健工作质量综合评价分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(23): 3707-3709.
- [9] 黄翠敏, 樊利春, 罗庆, 等. 2003—2014 年海南省孕产妇死亡率与孕产期保健服务关系研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(9): 1600-1602.
- [10] 祝丽玲, 孟繁君, 李佳琳. 我国孕产妇死亡率变化趋势及保健状况主成分分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(5): 613-616.
- [11] 陈锰, 刘兴会, 梁娟. 中国孕产妇死亡率及死亡原因地区差异及对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(12): 1095-1099.

收稿日期: 2023-02-07; 修回日期: 2023-03-11