

# 中医药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路防治肾间质纤维化研究进展

李姗姗<sup>1</sup>, 孙倩<sup>1</sup>, 周荣<sup>1</sup>, 董凯旋<sup>1</sup>, 陈曦<sup>1</sup>, 于小勇<sup>2\*</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医医院, 西安 710003)

**[摘要]** 慢性肾脏病(CKD)已经成为世界范围内的公共健康问题,肾间质纤维化(RIF)是各种CKD重要病理特征和最终病理结果。因此,抗纤维化治疗对于延缓CKD进程,改善CKD患者预后具有重要的现实意义。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号传导途径是一种进化保守的发育信号传导途径,在胚胎发育过程中对器官形成,组织稳态和疾病进展发挥着至关重要的作用。越来越多的研究证实,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是多种肾脏疾病的关键信号通路之一,该信号通路的激活与RIF密切相关,通过特异性调控下游靶基因的表达,如成纤维细胞、锌指转录因子1(Snail1),M2巨噬细胞,基质金属蛋白酶-7(MMP-7),纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),肾素-血管紧张素系统(RAS)而促进肾纤维化,而靶向该信号通路,如Klotho,Dickkopf相关蛋白1(DKK1),分泌型卷曲相关蛋白1(Sfrp1),吡咯氰绿-001(ICG-001)可缓解RIF。此外,RIF中西医病理观不谋而合,中医药基于中医虚实夹杂的病因病机,以补虚、泄浊、解毒、祛瘀及标本兼治等法调控促纤维化介质,多靶点、多层次、多途径进行整体调节,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路而发挥重要肾保护作用。该文综述了Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在RIF中的调控机制及靶向调控该信号通路对肾功能的保护作用,重点探讨了中医药延缓RIF进展的潜在作用,以期防治RIF提供新靶点和新策略。

**[关键词]** 肾间质纤维化; 中医药; Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin); 信号通路; 调控

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0275-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220395

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211202.1412.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-12-05 12:18

## Regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling Pathway in Renal Interstitial Fibrosis by Traditional Chinese Medicine: A Review

LI Shan-shan<sup>1</sup>, SUN Qian<sup>1</sup>, ZHOU Rong<sup>1</sup>, DONG Kai-xuan<sup>1</sup>, CHEN Xi<sup>1</sup>, YU Xiao-yong<sup>2\*</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

2. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

**[Abstract]** Chronic kidney disease (CKD) has become a public health problem worldwide with renal interstitial fibrosis (RIF) serving as the important pathological feature and pathological outcome of various CKD. Therefore, anti-fibrosis therapy has important practical significance for delaying the progression of CKD and improving the prognosis of CKD patients. The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is a conserved signaling pathway through evolution, which plays a vital role in organ formation, tissue homeostasis, and disease progression during embryonic development. A growing body of research has confirmed that the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is one of the key signaling pathways in a variety of kidney diseases and its activation is closely related to RIF. RIF is aggravated by the specific regulation of the expression of downstream target genes, such as fibroblasts, zinc finger transcription factor 1 (Snail1), M2 macrophages, matrix metalloproteinase-7

**[收稿日期]** 20210724(011)

**[基金项目]** 陕西省科技厅社发攻关一般项目(2017SF-298)

**[第一作者]** 李姗姗,在读硕士,从事肾脏病的基础与临床研究,E-mail:1662644801@qq.com

**[通信作者]** \*于小勇,主任医师,硕士生导师,从事肾脏病的基础与临床研究,E-mail:gub70725@126.com

(MMP-7), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and renin-angiotensin system (RAS), and relieved by targeting the signaling pathways, such as Klotho, Dickkopf-related protein 1 (DKK1), secreted frizzled-related protein 1 (Sfrp1), and indocyanine green-001. In addition, the pathological view of RIF in traditional Chinese medicine (TCM) coincides with that in western medicine. Based on the etiology and pathogenesis of TCM in the combination of deficiency and excess, TCM regulates fibrosis-promoting mediators by tonifying deficiency, eliminating turbidity, removing the toxin, resolving stasis, and treating both symptoms and root causes in a multi-target, multi-layer, and multi-pathway manner to inhibit the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and play an important role in renal protection. Therefore, this study reviewed the regulatory mechanism of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in RIF and the protective effect of targeting this signaling pathway on renal function and discussed the potential role of TCM in delaying the progression of RIF, which is expected to provide new targets and strategies for the prevention and treatment of RIF.

**[Keywords]** renal interstitial fibrosis; traditional Chinese medicine; Wnt/ $\beta$ -catenin; signaling pathway; regulation

慢性肾脏病(CKD)影响了全球13%的人口<sup>[1]</sup>,因其高发病率和死亡率,已经成为世界范围的公共健康问题<sup>[2]</sup>。2019年的一项横断面调查显示,我国成年人CKD总体患病率为16.4%<sup>[3]</sup>。肾间质纤维化(RIF)是各种CKD进展至终末期肾病(ESRD)的最终病理过程和病理基础,是一个动态发展的不可逆过程<sup>[4]</sup>。纤维化由于细胞外基质(ECM)的过度沉积,导致组织结构被破坏,器官功能丧失<sup>[5]</sup>。因此,对进行性RIF的干预对于CKD的防治具有重要的临床和现实意义。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路是近年来防治RIF研究热点,Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导途径是一种进化保守的发育信号传导途径,Wnt家族由许多高度保守的基因组成,通过调控基因表达、细胞行为、细胞黏附和细胞极性,在胚胎发育过程中对器官形成,组织稳态和疾病进展发挥着至关重要的作用<sup>[6-7]</sup>。已有研究证实,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在RIF中发挥着重要的作用,而靶向Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路将为防治RIF提供新策略和新方法<sup>[8-9]</sup>。因此,本文综述了Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在RIF中的作用机制,以及潜在的防治靶点的研究进展,以期防治RIF提供新靶点和新策略。

### 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路概述

哺乳动物基因组中,有19个已经鉴定出的编码Wnt基因,其中,16个在肾脏表达<sup>[10]</sup>。由于一些相同功能的Wnt基因在不同的发育过程中也发挥着特定的功能,因此,Wnt通路拥有高度复杂的调控网络<sup>[11]</sup>。Wnt通路分为两个主要分支,其一为典型通路,也被称为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,即 $\beta$ -catenin依赖的信号通路。此外,还有两种非典型通路,

即非 $\beta$ -catenin依赖的信号通路——Wnt/平面细胞极性(PCP)信号通路和Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路<sup>[12]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin途径是导致肾脏疾病的重要信号传导途径之一<sup>[13]</sup>。 $\beta$ -catenin是一种保守的多功能蛋白,在正常功能状态下,通过不断的泛素化和降解,细胞质内 $\beta$ -catenin浓度保持在较低水平。在Wnt配体缺失的情况下, $\beta$ -catenin被“降解复合物”灭活,该蛋白复合物包括糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ),腺瘤性息肉病大肠杆菌(APC),酪蛋白激酶1(CK1),轴蛋白(axin)和散乱蛋白(DVL),然后磷酸化、泛素化,最后被蛋白酶降解<sup>[12]</sup>。在典型的Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导途径中,Wnt配体与Frizzled受体(FZD)和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)相互作用,“降解复合物”被破坏,然后激活细胞内信号传导级联反应,促进非磷酸化 $\beta$ -catenin的积累、易位,而非磷酸化 $\beta$ -catenin在细胞核内通过与转录因子T细胞因子(TCF)/淋巴增强剂结合因子(LEF)共同作用诱导Wnt靶基因的转录<sup>[14-15]</sup>。见图1。

### 2 RIF中Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的作用

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是多种肾脏疾病的关键信号通路之一,在多种肾损伤模型中显著表达<sup>[16-18]</sup>。在RIF中,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路被激活,诱导并加重RIF,而抑制该信号通路则能缓解RIF<sup>[19-21]</sup>,表明Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活在RIF中扮演着重要角色。RIF是一个复杂的生物学过程,但最重要的是炎症反应,ECM的过度沉积及上皮-间充质转化(EMT),Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路则通过一系列的调控机制,促进炎症细胞因子释放,ECM沉积及EMT,最终诱导RIF的发生。而靶向这些途径的

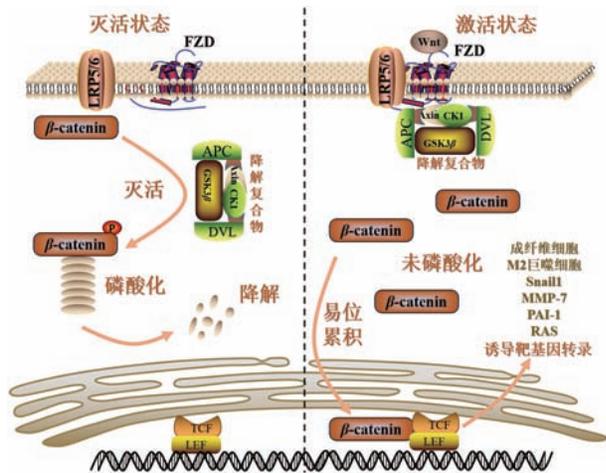


图1 Wnt/β-catenin 信号通路

Fig. 1 Wnt/β-catenin signaling pathway

关键介质就可成为 Wnt/β-catenin 信号通路的下游靶基因。

持续激活的成纤维细胞增加了 ECM 的过度分泌和沉积,是导致肾脏纤维化的主要细胞因子<sup>[12]</sup>。研究发现,肾成纤维细胞是肾脏损伤时肾小管上皮细胞分泌的 Wnt 配体的效应细胞,激活的 Wnt/β-catenin 信号通路能够促进成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞分化,进而分泌纤维连接蛋白(FN)<sup>[22-23]</sup>。锌指转录因子 1(Snail1)是一种在肾脏胚胎发育过程中表达的转录因子,在多种肾脏疾病中均有表达<sup>[24]</sup>,是驱动 EMT 的关键转录因子,其介导的 EMT 过程是引发 RIF 级联反应的关键机制,而非磷酸化的 β-catenin 与 TCF 形成复合物,可驱动 Snail 等 EMT 启动基因的转录<sup>[25-26]</sup>。在肾脏中, M2 巨噬细胞通过直接转化为肌成纤维细胞,促进 RIF 的发生,而这个过程被称为巨噬细胞-肌成纤维细胞过渡(MMT),是慢性炎症向纤维化发展的关键点<sup>[27]</sup>。而过度激活的 Wnt/β-catenin 信号通路可激活巨噬细胞的促炎效应,诱导促炎细胞因子、促纤维化细胞因子释放及细胞黏附分子表达,最终导致 RIF<sup>[28-30]</sup>。基质金属蛋白酶-7(MMP-7)在调节 ECM, EMT 及细胞凋亡等多种细胞过程中起着至关重要的作用<sup>[31]</sup>。在 CKD 进程中,激活的 Wnt/β-catenin 通过上调 MMP-7 等纤维化介质,介导纤维化反应;同时,作为 β-catenin 重要的下游靶标, MMP-7 可在肾脏损伤后激活 Wnt/β-catenin 信号通路,最终两者形成恶性循环,在促 RIF 中协同作用<sup>[32-34]</sup>。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是通过干扰尿激酶型纤溶酶原激活物和组织型纤溶酶原激活物介导的 ECM 和纤维蛋白的降解来抑制纤

维蛋白溶解,促进 ECM 沉积,诱导损伤后 RIF 的发生<sup>[35]</sup>。此外, PAI-1 还可通过参与诱导炎症因子的积累、细胞黏附和迁移等各种细胞过程发挥促纤维化作用<sup>[36]</sup>。研究发现, PAI-1 的启动子区域含有 TCF/LEF 结合位点,激活 β-catenin 信号可上调 PAI-1 表达,而抑制 β-catenin 信号可通过破坏结合位点,下调 PAI-1 表达<sup>[37]</sup>。肾素-血管紧张素系统(RAS)能够在体内和体外诱导多个 Wnt 基因的表达,而过度活跃的 Wnt/β-catenin 可以激活 RAS 介导的炎症反应,诱导肾脏损害,两者之间形成恶性循环,在 RIF 进展中相互作用<sup>[38-39]</sup>。

综上,这些靶基因或者本身是促纤维化关键介质,或是可调控各种促纤维化介质表达,从而激活炎症反应,介导 ECM 沉积和 EMT,在 RIF 中发挥重要作用。Wnt/β-catenin 信号通路通过调控下游靶基因,抑制纤维化进程中主要病理过程,阻断纤维化进展。因此,可以基于此进一步探究和发掘 Wnt/β-catenin 信号通路的下游靶标,以期进一步完善 Wnt/β-catenin 信号通路在 RIF 中的作用机制。

### 3 干预 Wnt/β-catenin 信号通路发挥抗 RIF 作用

鉴于 Wnt/β-catenin 信号通路在 RIF 中的关键作用,抑制该信号通路或许是防治 RIF 潜在靶点和策略。Dickkopf(DKK)家族信号是 Wnt/β-catenin 通路传导的调节因子,其中,对于 Dickkopf 相关蛋白 1(DDK1)的研究较深入,在许多组织中都广泛表达<sup>[40]</sup>。研究发现, DKK1 可有效抑制 UO 小鼠的炎症反应和纤维化<sup>[41]</sup>。DKK1 被证明是 Wnt 的负性调控因子,通过与 LRP5/6 直接结合,阻断脂蛋白受体相关蛋白和 Wnt 蛋白复合物的形成,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路<sup>[40,42]</sup>。Klotho 是一种在正常肾小管上皮中高度表达的单程跨膜蛋白,通过靶向各种细胞因子,在调节氧化应激、纤维化、炎症反应等细胞过程中发挥着至关重要的作用<sup>[43]</sup>。Klotho 的胞外结构域通过与多个 Wnt 配体结合,抑制 Wnt 信号转导,是 Wnt/β-catenin 信号的负性调节剂,而 Klotho 的上调抑制了 Wnt/β-catenin 信号通路的转导,减少了 ECM 的沉积,进而缓解了 RIF<sup>[44]</sup>。人类有 5 种分泌型卷曲相关蛋白(Sfrp1~Sfrp5),这些 Sfrp 富含半胱氨酸(CRD)结构域,且与 FZD 受体的 CRD 结构域具有 30%~50% 的同源性,因此能够与 FZD 竞争性地结合 Wnt 配体,发挥 Wnt 抑制剂的作用<sup>[45]</sup>。Sfrp1 是一种 Wnt/β-catenin 信号的负调节剂,在纤维化疾病中发挥着重要作用<sup>[46]</sup>。吡啶羧绿-001(ICG-001)作为一种小分子 β-catenin 抑制剂与

CREB结合蛋白(CBP)结合,阻断 $\beta$ -catenin和CBP的协同作用,并减少与TCF的相互作用,从而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin靶基因转录<sup>[47]</sup>。ICG-001还可以同时阻断RAS系统的激活,抑制多个RAS基因在肾脏表达,进而减弱肌成纤维细胞活化、抑制ECM沉积、缓解肾脏炎症反应,最终减轻RIF<sup>[48-49]</sup>。

综上,DDK1, Klotho, Sfrp1, ICG-001作为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗剂,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活,显著延缓纤维化病变,发挥肾脏保护作用,降低CKD的发病率和死亡率,因此可作为RIF的新型治疗靶点,具有广阔前景。Wnt/ $\beta$ -catenin通路是一个级联信号,从Wnt分泌到 $\beta$ -catenin与LEF/TCF形成转录复合物激活下游靶基因的转录与表达,每一级蛋白异常表达都是信号通路激活的关键节点,而靶向每一个关键节点的蛋白,都可能起到调控该信号通路的作用。因此,可作用于FZD受体及LRP5/6共受体,着眼于Wnt分泌,靶向“降解复合物”, $\beta$ -catenin, TCF/LEF等各个关键节点,从而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导,缓解RIF。

#### 4 中医药基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抗RIF

传统医学并无“肾间质纤维化”这一概念,根据其临床表现和特点,可归属于“肾衰竭”“关格”“肾风”等疾病范畴。中医认为RIF的基本病机是本虚标实,以脾肾亏虚为本,痰浊、瘀血、浊毒蓄积为标,尤其以瘀血贯穿疾病的始终。其中“痰”“浊”“瘀”“毒”既是病理产物又是致病因素,与“虚”相互作用,互为因果。治当补虚培本,益肾健脾,泄浊解毒,化瘀通络为法。现代病理研究证实,RIF的本质是微循环病变<sup>[50]</sup>,与中医络病的病理表现有异曲同工之处,肌成纤维细胞过度激活,基质细胞过度增生,ECM过度沉积,微循环持续性受损的RIF过程与中医微型癥积形成过程不谋而合。中医认为,RIF形成的机制是外邪入络-肾络受损,肾络瘀阻-痰、浊、瘀、毒胶着凝滞-久病微型癥积形成-严重者肾络闭塞,阴阳衰败<sup>[51]</sup>。研究表明,肾脏疾病中常用的中药通过抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗纤维化作用,在改善肾功能,延缓CKD进展方面发挥重要作用<sup>[52]</sup>。中药配方通常包含多种草药,而每种草药中含有多种有效成分,可从多靶点、多层次、多途径进行整体调节。

**4.1 补虚** 正所谓“正气存内,邪不可干”,脾肾亏虚是RIF的根本病机,治当补肾健脾,益气补血。黄芪具有补中益气之效:研究发现,黄芪不仅能够稳

定胞浆内GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin复合体,促进 $\beta$ -catenin降解,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导;而且能够作用于Wnt/ $\beta$ -catenin和转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )/Smad信号通路之间的协同效应,抑制EMT<sup>[53]</sup>。此外,黄芪可能通过减少Wnt4/ $\beta$ -catenin及TGF- $\beta_1$ 在肾间质中的表达,延缓DN大鼠减轻肾间质病理损伤,而发挥肾脏保护作用<sup>[54]</sup>。枸杞子滋补肝肾,枸杞多糖通过下调Wnt4, $\beta$ -catenin和TGF- $\beta_1$ 表达,减轻肾间质损伤程度,延缓RIF进程<sup>[55]</sup>。白芍养血柔肝,白芍总苷可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活,对糖尿病大鼠肾脏发挥保护,改善糖尿病大鼠肾功能<sup>[56]</sup>。

**4.2 泄浊** RIF的病位在脾肾,若脾肾亏虚,无力气化则水湿停聚;水病及血,相互交织,炼津为痰;无力排毒则浊毒潴留,治疗当利湿泄浊解毒。雷公藤祛风湿,通络止痛,雷公藤能够下调高糖诱导的肾组织中Wnt/ $\beta$ -catenin信号表达,减轻糖尿病诱导的肾脏损伤<sup>[57]</sup>。虎杖清热利湿解毒,在DN大鼠模型中,白藜芦醇可能通过抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin和TGF- $\beta_1$ /Smad2/3信号通路来发挥肾脏保护作用。同时,能够在一定程度上增强氯沙坦抗纤维化功效<sup>[58]</sup>。大黄泻下攻积、降浊解毒,大黄酸通过下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号表达,减少TGF- $\beta_1$ 的分泌,抑制肾小球系膜细胞增殖,改善糖尿病肾病肾纤维化<sup>[59]</sup>。茯苓利水渗湿,健脾宁心,现代药理研究表明,茯苓具有抗炎、抗氧化及抗纤维化等作用<sup>[60]</sup>。研究表明,从茯苓中分离出来的茯苓酸A,茯苓酸ZC,茯苓酸ZD,茯苓酸ZG,茯苓酸ZH,皆可抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活,表现出肾脏保护作用,延缓RIF进展<sup>[61-63]</sup>。

**4.3 化瘀** 久病正虚,因虚致瘀,久病致瘀,瘀血贯穿RIF全程,治疗当活血化痰通络。丹参活血祛瘀,通经活络:丹参通过抑制血管紧张素II(Ang II)诱导的系膜细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin信号途径激活,进而减少PAI-1表达与FN合成而发挥抗肾小球硬化的作用<sup>[64]</sup>。丹酚酸B可能通过减少 $\beta$ -catenin,磷酸化(p)-GSK-3 $\beta$ 水平,来抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,最终抑制RIF<sup>[65]</sup>。红景天益气活血,红景天苷通过抑制Wnt1/Wnt3a/ $\beta$ -catenin,降低了尿蛋白和白蛋白水平,改善了肾脏结构,同时通过减弱TGF- $\beta_1$ 信号通路传导来预防和减轻T1DM诱导的肾损伤和纤维化<sup>[66]</sup>。

**4.4 标本兼治** RIF病机往往虚实夹杂,错综复杂,需病机兼顾,标本兼治。中药复方基于“整体观念”和“辨证论治”,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路改

善RIF。研究发现,芪参益气滴丸可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin和TGF- $\beta$ /Smad2信号通路,下调多种纤维化介质的表达,减轻ECM的沉积,发挥肾脏保护作用,缓解RIF<sup>[67]</sup>。研究发现<sup>[68]</sup>,清肾补阳方不仅减轻ECM主要成分的过表达,而且通过抑制EMT及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,显著改善肾功能,减轻RIF。真武汤通过抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin信号传导,下调IV型胶原及FN的蛋白表达,改善RIF,保护肾功能<sup>[69]</sup>。研究发现,建中补肾消癥汤通过干预miRNA-139,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,改善RIF,发挥肾保护作用,延缓CKD进展<sup>[70]</sup>。芪红通瘀饮通过下调Wnt1, $\beta$ -catenin及mRNA表达,抑制

信号通路激活,进而改善RIF<sup>[71]</sup>。加味六味地黄汤能够抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin信号通路的活化,同时下调成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)的表达,改善肾功能和肾组织病理<sup>[72]</sup>。清化固肾排毒颗粒通过下调Wnt1, $\beta$ -catenin的表达,改善肾纤维化,发挥保护肾脏作用<sup>[73]</sup>。

从中医理论出发,基于中医虚实夹杂的病因病机,以补虚、泄浊、解毒、祛瘀及标本兼治等法调控促纤维化介质,调节Wnt/ $\beta$ -catenin下游靶基因,从而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,减轻症状,缓解RIF,改善肾功能。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗机制见表1。

表1 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗机制

Table 1 Antagonistic mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

种类	拮抗剂	靶点	作用	参考文献
分子抑制剂	DKK1	结合LRP5/6	抑制Wnt信号转导	[40-42]
	Klotho	结合多个Wnt配体	抑制Wnt信号转导	[44]
	Sfrp1	竞争性地结合Wnt配体	抑制Wnt信号转导	[45-46]
	ICG-001	与CBP结合	阻断 $\beta$ -catenin与CBP的协同作用	[47]
补虚	黄芪	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导及TGF- $\beta_1$ /Smad信号通路之间的协同效应	抑制EMT,肾脏保护	[53-54]
	枸杞多糖	下调Wnt4, $\beta$ -catenin和TGF- $\beta_1$ 表达	减轻肾间质损伤	[55]
	白芍总苷	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路	改善肾功能	[56]
泄浊	雷公藤	下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号表达	减轻肾脏损伤	[57]
	白藜芦醇	抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin和TGF- $\beta_1$ /Smad2/3信号通路	肾脏保护	[58]
	大黄酸	下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号表达	改善肾纤维化	[59]
	茯苓酸	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路	肾脏保护	[61-63]
	丹参	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路	抗肾小球硬化	[64]
化瘀	丹酚酸	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路	延缓肾间质纤维化	[65]
	红景天苷	抑制Wnt1/Wnt3a/ $\beta$ -catenin表达	改善肾脏结构和功能	[66]
	芪参益气滴丸	抑制Wnt/ $\beta$ -catenin和TGF- $\beta$ /Smad2信号通路	肾脏保护	[67]
标本兼治	清肾补阳方	抑制EMT及Wnt/ $\beta$ -catenin表达	改善肾功能	[68]
	真武汤	抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin信号传导	改善肾间质纤维化	[69]
	建中补肾消癥汤	干预miRNA-139,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路	肾脏保护	[70]
	芪红通瘀饮	下调Wnt1, $\beta$ -catenin及mRNA表达	改善肾间质纤维化	[71]
	加味六味地黄丸	抑制Wnt4/ $\beta$ -catenin,下调FGF-23的表达	改善肾功能和肾组织病理	[72]
	清化固肾排毒颗粒	下调Wnt1, $\beta$ -catenin的表达	改善肾纤维化	[73]

## 5 小结和展望

综上,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活在RIF中发挥着至关重要的作用,因此,靶向Wnt/ $\beta$ -catenin可作为防治RIF的新策略。但是近年越来越多的研究显示短暂的Wnt/ $\beta$ -catenin激活在急性肾损伤(AKI)中具有肾脏保护作用,同时在DM治疗中,完全抑制该信号途径并不能获益<sup>[74]</sup>。因此,Wnt/

$\beta$ -catenin信号转导可能在肾脏疾病中具有双重作用,需要更多的研究明确其中机制,探索Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路防治肾脏疾病的平衡点。除了Wnt/ $\beta$ -catenin信号途径外,还有一些在肾纤维化中被激活的信号通路如TGF- $\beta$ ,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ),Notch,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等,深入研究这些信号通路之间在纤维

化中的协同作用,探索调节其相互作用的关键节点,发现潜在治疗靶点。

中药复方成分复杂,活性成分未知,复杂且难以分析,因此,中药防治RIF仍需深入研究;目前,关于中药防治RIF的研究多以基础研究为主,缺乏临床研究及循证依据;近年关于中药的安全性问题也越来越受到关注。因此,未来,需要利用生物信息学、网络药理学和高通量质谱等现代先进技术深入探究中药复杂成分的作用机制,确保其有效性和安全性;并进行高质量的随机对照试验(RCT)实验,为中医药的临床应用提供循证依据。因此,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活可能成为延缓RIF进展的突破点具有广阔前景,但是对于其中很多机制的研究仍然是一个重大挑战。

#### [参考文献]

- [1] HILL N R, FATOBA S T, OKE J L, et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and Meta-analysis[J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e158765.
- [2] CHEN L, YANG T, LU D W, et al. Central role of dysregulation of TGF- $\beta$ /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670-681.
- [3] DUAN J, WANG C, LIU D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10408.
- [4] DJUDJAJ S, BOOR P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 16-36.
- [5] JUN J, LAU L F. Resolution of organ fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 97-107.
- [6] MARCHETTI B. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway governs a full program for dopaminergic neuron survival, neurorescue and regeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3743.
- [7] LI P, ZHANG Y, LIU H. The role of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in the protection process by dexmedetomidine against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116921.
- [8] LIN T, TAO J, CHEN Y, et al. Selenium deficiency leads to changes in renal fibrosis marker proteins and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway components[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, doi: 10.1007/s12011-021-02730-1.
- [9] ZUO Y, LIU Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in kidney fibrosis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 (Suppl 4): 38-43.
- [10] ZHOU D, TAN R J, FU H, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(2): 156-167.
- [11] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [12] SCHUNK S J, FLOEGE J, FLISER D, et al. WNT- $\beta$ -catenin signalling - a versatile player in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17 (3) : 172-184.
- [13] KE B, FAN C, YANG L, et al. Matrix metalloproteinases-7 and kidney fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 21.
- [14] MIAO J, LIU J, NIU J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13004.
- [15] FANG X, HU J, CHEN Y, et al. Dickkopf-3: current knowledge in kidney diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 533344.
- [16] LI Z, ZHOU L, WANG Y, et al. (Pro)renin receptor is an amplifier of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in kidney injury and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (8): 2393-2408.
- [17] MIAO J, LIU J, NIU J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13004.
- [18] LI S Y, HUANG P H, TARNG D C, et al. Four-and-a-Half LIM domains protein 2 is a coactivator of Wnt signaling in diabetic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12): 3072-3084.
- [19] YIU W H, LI Y, LOK S, et al. Protective role of kallistatin in renal fibrosis via modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(3): 429-446.
- [20] SHI M, TIAN P, LIU Z, et al. MicroRNA-27a targets Sfrp1 to induce renal fibrosis in diabetic nephropathy by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signalling [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi: 10.1042/BSR20192794.
- [21] XIE H, MIAO N, XU D, et al. FoxM1 promotes Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation and renal fibrosis via transcriptionally regulating multi-Wnts expressions [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1958-1971.
- [22] LUO C, ZHOU S, ZHOU Z, et al. Wnt9a promotes

- renal fibrosis by accelerating cellular senescence in tubular epithelial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1238-1256.
- [23] ZHOU D, FU H, ZHANG L, et al. Tubule-derived Wnts are required for fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(8): 2322-2336.
- [24] SIMON-TILLAUX N, HERTIG A. Snail and kidney fibrosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(2): 224-233.
- [25] LIANG G, FANG X, YANG Y, et al. Silencing of CEMIP suppresses Wnt/ $\beta$ -catenin/Snail signaling transduction and inhibits EMT program of colorectal cancer cells[J]. *Acta Histochemica*, 2018, 120(1): 56-63.
- [26] BAI X, GENG J, ZHOU Z, et al. MicroRNA-130b improves renal tubulointerstitial fibrosis via repression of Snail-induced epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20475.
- [27] TANG P M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158.
- [28] WONG D, YIU W H, CHAN K W, et al. Activated renal tubular Wnt/ $\beta$ -catenin signaling triggers renal inflammation during overload proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1367-1383.
- [29] FENG Y, LIANG Y, REN J, et al. Canonical Wnt signaling promotes macrophage proliferation during kidney fibrosis[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2018, 4(2): 95-103.
- [30] FENG Y, REN J, GUI Y, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin-promoted macrophage alternative activation contributes to kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 182-193.
- [31] FU H, ZHOU D, ZHU H, et al. Matrix metalloproteinase-7 protects against acute kidney injury by priming renal tubules for survival and regeneration[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1167-1180.
- [32] TAN R J, LI Y, RUSH B M, et al. Tubular injury triggers podocyte dysfunction by  $\beta$ -catenin-driven release of MMP-7[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e122399.
- [33] LIU Z, TAN R J, LIU Y. The Many faces of matrix metalloproteinase-7 in kidney diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 960.
- [34] ZHOU D, TIAN Y, SUN L, et al. Matrix metalloproteinase-7 is a urinary biomarker and pathogenic mediator of kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 598-611.
- [35] FLEVARIS P, VAUGHAN D. The role of plasminogen activator inhibitor type-1 in fibrosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2): 169-177.
- [36] RABIEIAN R, BOSHTAM M, ZAREEI M, et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 as a regulator of fibrosis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 17-27.
- [37] MALIK S A, MODARAGE K, GOGGOLIDOU P. The role of Wnt signalling in chronic kidney disease (CKD)[J]. *Genes(Basel)*, 2020, 11(5): 496.
- [38] XIAO L, XU B, ZHOU L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin regulates blood pressure and kidney injury in rats[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1313-1322.
- [39] ZHOU L, LIU Y. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(2): 100-106.
- [40] HUANG Y, LIU L, LIU A. Dickkopf-1: current knowledge and related diseases [J]. *Life Sci*, 2018, 209: 249-254.
- [41] JOHNSON B G, REN S, KARACA G, et al. Connective tissue growth factor domain 4 amplifies fibrotic kidney disease through activation of LDL receptor-related protein 6 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1769-1782.
- [42] KLAVDIANOU K, LIOSSIS S, DAOUSSIS D. Dkk1: A key molecule in joint remodelling and fibrosis [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2017, 28(4): 174-182.
- [43] XIA J, CAO W. Epigenetic modifications of Klotho expression in kidney diseases [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(5): 581-592.
- [44] MUÑOZ-CASTAÑEDA J R, RODELO-HAAD C, PENDON-RUIZ DE MIER M V, et al. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease [J]. *Toxins*, 2020, 12(3): 185.
- [45] HSUEH Y C, HODGKINSON C P, GOMEZ J A. The role of Sfrp and DKK proteins in cardiomyocyte development [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(3): e14678.
- [46] HENDERSON J, WILKINSON S, PRZYBORSKI S, et al. microRNA27a-3p mediates reduction of the Wnt antagonist sFRP-1 in systemic sclerosis [J]. *Epigenetics*, 2020, 16(7): 808-817.
- [47] AKCORA B Ö, STORM G, BANSAL R. Inhibition of canonical Wnt signaling pathway by  $\beta$ -catenin/CBP inhibitor ICG-001 ameliorates liver fibrosis in vivo through suppression of stromal CXCL12 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(3): 804-818.
- [48] ZHOU L, LI Y, HAO S, et al. Multiple genes of the renin-

- angiotensin system are novel targets of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1): 107-120.
- [49] FLOEGE J. Antagonism of canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: taking RAS blockade to the next level?[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1): 3-5.
- [50] 沈金峰,胡芳,黄伟,等. 肾纤维化中医病机与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(11): 1548-1549.
- [51] 沈金峰,罗富里,胡芳,等. 从“Wnt/ $\beta$ -catenin-伏毒”论肾纤维化病因病机[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 70-72.
- [52] ZHAO M, YU Y, WANG R, et al. Mechanisms and efficacy of Chinese herbal medicines in chronic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 619201.
- [53] 俞曼殊. 黄芪调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路干预腹膜间皮细胞表型转化的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [54] 邓文超,方敬爱. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质 Wnt/ $\beta$ -catenin 及 TGF- $\beta_1$  信号通路表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(7): 571-574.
- [55] 周欢. 枸杞多糖在 UUO 大鼠肾间质纤维化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的作用及机制研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2018.
- [56] 常保超,陈卫东,张燕,等. 白芍总苷对 2 型糖尿病大鼠肾组织 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(19): 3829-3835.
- [57] CHANG B, CHEN W, ZHANG Y, et al. Tripterygium wilfordii mitigates hyperglycemia-induced upregulated Wnt/ $\beta$ -catenin expression and kidney injury in diabetic rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3874-3882.
- [58] 肖伟伟,奚悦. 白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 TGF- $\beta_1$ -Smad2/3 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(12): 3033-3038.
- [59] 张涛,朱小军,陈慧,等. 大黄酸对高糖诱导人肾小球系膜细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 蛋白及 TGF- $\beta_1$  表达的影响[J]. *环球中医药*, 2015, 8(S2): 155-156.
- [60] CHEN D Q, FENG Y L, CAO G, et al. Natural products as a source for antifibrosis therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(11): 937-952.
- [61] WANG M, CHEN D Q, CHEN L, et al. Novel inhibitors of the cellular renin-angiotensin system components, poricoic acids, target Smad3 phosphorylation and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway against renal fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13): 2689-2708.
- [62] WANG M, CHEN D Q, CHEN L, et al. Novel RAS inhibitors poricoic acid ZG and poricoic acid ZH attenuate renal fibrosis via a Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and targeted phosphorylation of Smad3 signaling[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(8): 1828-1842.
- [63] WANG M, HU H H, CHEN Y Y, et al. Novel poricoic acids attenuate renal fibrosis through regulating redox signalling and aryl hydrocarbon receptor activation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153323.
- [64] 刘娇娇,孟祥燕,陈凤,等. 丹参对血管紧张素 II 致肾小球系膜细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化干预的影响[J]. *中医药学报*, 2018, 46(2): 44-49.
- [65] 王曼,王新宇,陈叶香,等. 丹酚酸 B 干预肾间质纤维化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(5): 602-607.
- [66] SHATI A A, ALFAIFI M Y. Salidroside protects against diabetes mellitus - induced kidney injury and renal fibrosis by attenuating TGF- $\beta_1$  and Wnt1/3a/ $\beta$ -catenin signalling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(10): 1692-1704.
- [67] ZHANG Q, XIAO X, ZHENG J, et al. Qishen Yiqi dripping pill protects against diabetic nephropathy by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin and transforming growth factor- $\beta$ /Smad signaling pathways in rats [J]. *Front Physiol*, 2021, 11: 613324.
- [68] ZHANG X, FANG J, CHEN Z, et al. Qingshen Buyang formula attenuates renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats via inhibiting EMT and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/5370847.
- [69] LA L, WANG L, QIN F, et al. Zhen-wu-tang ameliorates adenine-induced chronic renal failure in rats: regulation of the canonical Wnt4/ $\beta$ -catenin signaling in the kidneys[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219: 81-90.
- [70] 刘武,丁宁,姜赫,等. miRNA-139 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨建中补肾消癥汤抗肾间质纤维化机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 47-55.
- [71] 李荣荣,马华,田树杰,等. 芪红通瘀饮对肾间质纤维化大鼠肾组织 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 1755-1759.
- [72] 黄仁发,梁群卿,邓鸣,等. 加味六味地黄汤对 UUO 大鼠肾组织 Wnt4/ $\beta$ -catenin 信号通路介导调控 FGF-23 的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(4): 285-289.
- [73] 罗婷,程锦国,姜程曦,等. 清化固肾排毒颗粒对肾纤维化大鼠 Wnt 通路 Wnt1 和  $\beta$ -catenin 表达的影响[J]. *中草药*, 2016, 47(6): 955-962.
- [74] GUO Q, ZHONG W, DUAN A, et al. Protective or deleterious role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in diabetic nephropathy: an unresolved issue [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 151-157.

[责任编辑 王鑫]