

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.18.009
文章编号: 1005-8982 (2026) 18-0061-07

综述

中医药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在 卵巢癌治疗中的研究进展*

丁宁¹, 孙畅¹, 王浩田¹, 韩延华², 李东琪¹, 匡洪影²

(1. 黑龙江中医药大学 第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学
附属第一医院 妇科二科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 卵巢癌 (OC) 是所有妇科恶性肿瘤中死亡率最高的疾病, 而上皮性卵巢癌 (EOC) 占有卵巢恶性肿瘤的 80%~90%。Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发生、复发、转移、耐药和肿瘤干性维持中起着至关重要的作用。异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路能够促进卵巢癌细胞增殖、迁移与侵袭, 诱导耐药等。中医药通过多靶点多途径调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在治疗卵巢癌中发挥显著优势。中药单体如酚类、萜类、酮类、生物碱类、皂苷类等化合物, 中药复方如扶正抗癌汤、理冲汤能够抑制癌细胞增殖迁移, 提高对化疗药物的敏感性, 延缓卵巢癌病理进展。该文通过综述中医药介导 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗卵巢癌的研究, 以为卵巢癌新药研发和临床应用提供思路。

关键词: 卵巢癌; Wnt/ β -catenin 信号通路; 中医药

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Research progress on regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway in the treatment of ovarian cancer using traditional Chinese medicine*

Ding Ning¹, Sun Chang¹, Wang Hao-tian¹, Han Yan-hua², Li Dong-qi¹, Kuang Hong-ying²

(1. First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Department of Gynecology Department II, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the leading causes of mortality among all gynecological malignancies, with epithelial ovarian cancer accounting for 80%-90% of all ovarian malignancies. The Wnt/ β -catenin signaling pathway plays a crucial role in tumorigenesis, recurrence, metastasis, drug resistance, and the maintenance of tumor stemness. Aberrant activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway can promote ovarian cancer cell proliferation, migration, and invasion, and induce drug resistance. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated significant advantages in the treatment of ovarian cancer by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway through multiple targets and pathways. TCM-derived compounds such as phenols, terpenes, ketones, alkaloids, and saponins, as well as TCM formulas such as Fuzheng Kangai Decoction and Lichong Decoction, can inhibit cancer cell proliferation and migration, enhance sensitivity to chemotherapeutic drugs, and delay pathological progression in ovarian cancer. This article reviews studies on TCM treatment of ovarian cancer through modulation of the Wnt/ β

收稿日期: 2025-10-17

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82174422; 82374509); 黑龙江省自然科学基金 (LH2023H062); 龙江科技英才春雁支持计划项目 (CYCX24002); 中国中西医结合妇产科专项研究基金 (FCK-ZSYTW-08)

[通信作者] 匡洪影, E-mail: hyk20042@sina.com

-catenin signaling pathway, aiming to provide insights for new drug development and clinical application in ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer; Wnt/ β -catenin signaling pathway; traditional Chinese medicine

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是所有妇科恶性肿瘤中病死率最高的疾病, 全世界每年诊断出约 314 000 例 OC 新发病例, 报告约 207 000 例死亡病例, 上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 占有卵巢恶性肿瘤的 80% ~ 90%^[1]。EOC 分为 5 种组织学上不同的亚型: 低级别和高级别浆液性癌 (low/high-grade serous ovarian cancer, LGSC/HGSC)、黏液性肿瘤、子宫内膜样和透明细胞肿瘤, 其中 HGSC 是最常见和最致命的组织学亚型, OC 患者的预后取决于及时诊断、适当的手术切除和全身治疗^[2]。迄今为止, 尽管 OC 治疗进展迅速, 但还没有有效的早期发现策略。OC 早期阶段通常表现出微妙或非特异性症状, 并位于卵巢的腹部深处, 使得早期触诊小肿块具有挑战性, 两者均可导致肿瘤诊断延迟至晚期。此外, 大量临床研究表明, OC 早期影像学 and 血清筛查的阳性率较低, 进一步阻碍了早期发现^[3]。目前的治疗包括手术、细胞减灭术、创新免疫疗法及铂类和紫杉烷类联合化疗, 尽管联合疗法有效, 但仍会产生耐药性^[4]。治疗难治性是 OC 治疗的一个挑战, 导致 OC 频繁复发, 严重影响了患者的生活质量。因此, 确定新的治疗靶点和开发有效的预后标志物仍然是克服耐药性及细胞增殖的巨大挑战。

无翅型 MMTV 整合位点家族 (wingless-type MMTV integration site family, Wnt) 首次发现是在果蝇无翅基因 Wingless 和哺乳动物的 INT1 基因之后。Wnt 信号通路调控许多重要生理病理过程, 如胚胎发育、细胞周期调控、炎症及癌症生长等。经典的 Wnt 通路, 也称为 Wnt/ β -catenin 通路, 涉及 β -catenin 的核易位和通过 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF) 转录因子激活靶基因, 通过自分泌/旁分泌方法将细胞外 Wnt 配体与膜受体结合而激活, 激活后 Wnt 通路诱导 β -catenin 的稳定性并将其转移到细胞核中, 最终促进参与细胞增殖、存活、分化和迁移相关的基因表达^[5-6]。而非经典的 Wnt 通路调节细胞极性和迁移, 两种主要通路形成相互调控的网络。典型的 Wnt/ β -catenin 信号通

路与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 之间呈现相互拮抗且单向调控的关系, 这种关系可形成恶性循环, 相互促进, 从而加剧炎症反应与氧化应激^[7]。Wnt/ β -catenin 途径包括 4 个片段: 细胞外信号、膜片段、细胞质片段和核片段。细胞外信号主要由 Wnt 蛋白介导, 包括 Wnt3a、Wnt1 和 Wnt10b 等; 细胞膜段主要包含 Frizzled (特异性七重跨膜受体 Frizzled 蛋白) 是位于质膜上的跨膜受体, 由 7 个结构域组成, 而低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 是 Wnts 的共受体。细胞质片段主要包括 β -catenin、DVL、糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、AXIN、APC 和酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1)。核段主要包括易位至细胞核的 β -catenin、TCF/LEF 家族成员及 β -catenin 下游靶基因, 如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和原癌基因 c-Myc^[6]。Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发生、复发、转移、耐药和肿瘤干性维持中起着至关重要的作用, 其组成部分发生突变, 通过增加主要靶点 (c-Myc 和细胞周期蛋白 D1) 的表达来促进恶性肿瘤的迁移和侵袭, 控制细胞生长和程序性细胞死亡。失调的信号通路促进癌症干细胞再生、细胞增殖和转移, 在大多数肿瘤中, Wnt/ β -catenin 信号通路表现为异常激活。Wnt 信号的异常激活还通过维持癌症干细胞 (cancer stem cell, CSCs) 群、增强 DNA 损伤修复、促进转录可塑性和促进免疫逃逸, 使癌症对多种治疗方法产生耐药性^[5,8]。

1 Wnt与OC

1.1 细胞迁移与侵袭

肿瘤细胞的转移和侵袭是亟待解决的难题, OC 患者生存率低、病死率高, 主要归因于晚期癌细胞转移的广泛性及多样性。EOC 是导致癌症死亡的常见原因, 腹膜转移现象在 EOC 的进展中普遍存在, 其转移能力强、病死率高。高迁移率组 A1 (high-mobility group AT-hook 1, HMGA1) 上调 Wnt 激动剂受体基因的表达, 诱导 Wnt/ β -catenin 激活

及核易位, 增强卵巢肿瘤疾病的侵袭和迁移能力^[9]。研究发现 Wnt7a 在卵巢恶性肿瘤中大量表达, 但在正常卵巢中不存在, 并且 Wnt7a 可以控制细胞分裂, Wnt7a 敲低后癌细胞在腹膜腔的生长、侵袭和播散率显著降低; 而 Wnt7a 过表达激活 OC 细胞中典型 Wnt/ β -catenin 信号通路, 刺激肿瘤生长和转移^[10]。上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是促进癌症转移的重要分子机制之一。在 EMT 的进展中, 上皮细胞失去上皮特征, 出现间充质特征, 导致细胞间黏附丧失, 具有迁移性和侵袭性, 诱导癌细胞的运动和侵袭增加。EMT 可由多种信号通路引发, 包括 Wnt/ β -catenin 信号通路, 而其信号传导激活是癌症的标志^[11]。一般来说, 高度不稳定的 β -catenin 被蛋白酶体降解, 蛋白酶体由破坏复合物介导。GSK-3 β 是破坏复合物的核心激酶, 负责磷酸化 β -catenin, 这是其蛋白酶体降解的先决条件。GSK-3 β 的活性通常取决于其 Ser9 残基的磷酸化状态。OC 中的丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine protein kinase, Akt) 激活可能导致 GSK-3 β 激活, 触发 Wnt/ β -catenin 信号通路^[12]。研究发现, 肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合物亚基 1B (actin related protein 2/3 complex subunit 1B, ARPC1B) 是编码人类 Arp2/3 蛋白复合物的 7 个亚基之一, ARPC1B 过表达促进了 OC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 敲低 ARPC1B 具有相反的效果。此外, ARPC1B 表达可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 给予 β -catenin 抑制剂 XAV-939 后可以逆转 OC 中由上调的 ARPC1B 引起的恶性过程^[13]。研究表明, 含有三方基序的 46 (tripartite motif-containing 46, TRIM46) 在用 OC 细胞刺激的巨噬细胞 (OC-MQ) 来源的条件培养基处理的 OC 细胞中显著上调。同时高水平 TRIM46 上调 Wnt/ β -catenin 信号传导, 通过靶向 β -连环蛋白破坏复合物的成分, 促进 β -catenin 的稳定和激活, 从而驱动 EMT 相关基因表达并增强癌细胞侵袭性^[14]。

1.2 诱导耐药

EOC 是病死率最高的妇科癌症之一, 化疗耐药的关键机制之一是抑制细胞凋亡, 恶性细胞逃避基底细胞机制并继续增殖; 细胞凋亡的激活剂和抑制剂之间的相互作用会影响化疗诱导的细胞凋亡, 导致内在或获得性化疗耐药。EOC 中

microRNA (miRNA) 异常表达, 并显著促进肿瘤进展、转移和化疗耐药。多种 miRNA 在对化疗敏感和耐药的 EOC 组织及细胞系之间有差异表达, miRNA 的失调可通过 Wnt/ β -catenin 通路中的上游或下游效应子, 调节其活性, 促进化疗耐药, miR-197、miR-1180、miR-92a 能够激活 Wnt 信号, 提高 β -catenin 活性, 增加癌组织对紫杉醇、顺铂等治疗耐药性^[15]。复发性 EOC 主要有 4 种类型: 铂敏感型、铂类耐药型、持续性型和难治型, 后 3 种具有不同程度的化疗耐药性。化学耐药性由多种适应机制驱动, 包括增强的 DNA 损伤修复、药物外排、凋亡逃逸、上皮间充质转化和癌症干细胞持久性^[16]。这些表型的核心是关键信号级联的改变, 如磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B、Wnt/ β -catenin 等。这些途径不仅协调生存和增殖信号传导, 还与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 相互作用, 帮助免疫逃避和基质重塑, 进一步增强耐药性^[17]。泛素特异性肽酶 (ubiquitin specific protease, USP) 的异常调控与肿瘤进展密切相关。顺铂耐药患者肿瘤组织中的 USP43 及组蛋白去乙酰化酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 呈高表达。细胞实验证实, USP43 降低 EOC 细胞顺铂敏感性, USP43 过表达促进 β -catenin 向细胞核累积和易位, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 敲低 HDAC2 后逆转这一现象, Wnt/ β -catenin 抑制剂 ICG-001 和顺铂共处理后发现能够恢复顺铂的促凋亡作用, 提示 USP43 通过激活 HDAC2 的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而降低 EOC 细胞对顺铂的敏感性^[18]。YTH N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein F1, YTHDF1) - 卷曲类受体 7 (Frizzled-7, FZD7) 轴通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 在顺铂耐药中起关键作用。通过多组学分析和实验验证, Miao 等^[19]研究发现, YTHDF1 和 FZD7 之间的相互作用促进了耐药相关基因的表达, 从而增强了肿瘤细胞对顺铂的耐药性, 沉默 YTHDF1 可显著降低 FZD7 的表达, 抑制该通路的激活, 降低耐药相关基因的表达, 从而恢复癌细胞对顺铂的敏感性。

1.3 细胞增殖与糖酵解

增殖是癌症发展和进展的重要组成部分, 主

要表现为细胞周期相关蛋白质的表达或活性改变。肿瘤发展的早期步骤与纤维化反应和有利于癌症干细胞存活和增殖的缺氧环境有关,为了维持其增殖能力,癌细胞通过多种途径改变其代谢状态。“瓦博格效应”是指正常分化的细胞主要依靠线粒体的氧化磷酸化为细胞供能,而大多数肿瘤细胞则依赖有氧糖酵解。在肿瘤细胞中,糖酵解通常过度激活,细胞代谢重编程,主要涉及葡萄糖、脂肪酸、氨基酸和线粒体,糖酵解为肿瘤细胞增殖提供足够的能量和代谢中间体,确保细胞内脂质和核酸等生物大分子的顺利合成,代谢重编程改变特定细胞内和细胞外代谢物的水平或类型,通过调节基因表达、细胞状态和TME来促进肿瘤生长。Wnt调节多种糖酵解酶的转录,包括乳酸脱氢酶A、丙酮酸羧化酶、己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)等^[20-21]。Wnt通过调节癌症干细胞的多功能分化和再生来影响OC的进展和耐药性;癌症干细胞负责肿瘤细胞增殖、化疗耐药和转移的癌细胞群;OC干细胞是肿瘤内小部分细胞,可以适应TME的变化并在化疗的毒性作用下存活^[22]。在Fan等^[23]研究中发现,内皮细胞特异性分子1(endothelial cell-specific molecule 1, ESM1)可通过增强硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase1, SCD1)激活Wnt/ β -catenin信号传导,从而驱动免疫抑制和顺铂耐药,而乳酸作用于上游,对OC细胞中的ESM1具有显著的上调作用,表明乳酸诱导ESM1-SCD1轴激活Wnt/ β -catenin信号通路,抑制抗肿瘤CD8⁺T细胞又称细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)反应,并诱导OC中的顺铂耐药。研究发现,在人OC组织中观察到HK2表达增加;HK2是有氧糖酵解的关键介质,HK2过表达可增强人卵巢癌细胞系OVCA433和SKOV3的增殖活性及肿瘤生长能力,并且HK2可以通过Wnt/ β -catenin信号通路诱导OC细胞中c-Myc和G1/S-特异性周期蛋白-D1(G1/S-specific cyclin-D1, Cyclin D1)表达,从而促进细胞增殖和肿瘤形成^[21]。非编码RNA,尤其是环状RNA(circ RNA)在调节Wnt/ β -catenin信号通路中的关键作用,部分circ RNA的过表达与 β -catenin的激活有关,从而增强肿瘤细胞增殖、侵袭和治疗耐药性^[24]。

2 中药单体通过调控Wnt/ β -catenin信号通路改善OC

2.1 酚类化合物

姜黄素是一种从姜黄植物中提取的多酚,具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化应激等多种药理作用。研究发现姜黄素的抗癌特性与DNA甲基化有关,分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, sFRP)作为Wnt/ β -catenin的负调节因子,在致癌过程中起到关键作用。SFRP5启动子的过甲基化在癌症中沉默表达,与顺铂耐药性和OC整体存活率相关,SFRP5的表达会抑制Wnt信号及小鼠癌细胞的生长。姜黄素通过抑制DNA甲基转移酶活性和蛋白表达来降低DNA甲基化,改善SFRP5表达,并抑制Wnt/ β -catenin通路,改善OC^[25]。白藜芦醇作为一种天然多酚化合物,在抑制肿瘤生长、转移和促进癌细胞的凋亡等方面具有显著的治疗潜力,能够通过多种机制对抗肿瘤细胞。周琦^[26]研究发现随着白藜芦醇浓度的增加,对OC细胞的抑制作用越强,细胞存活率逐渐降低,呈剂量依赖性;同时白藜芦醇和Wnt/ β -catenin通路抑制剂XAV939能够诱导OC细胞的凋亡,并且通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路蛋白的表达,对SKOV3细胞产生抑制作用。

2.2 萜类化合物

萜类化合物是雷公藤中含量最高的化学成分,雷公藤萜类化合物在多种肿瘤细胞株中具有良好的抗肿瘤作用。赵晓娟等^[27]通过细胞实验发现,雷公藤内酯醇(Triptolide, TPT)及 β -catenin抑制剂处理后的SKOV-3细胞存活率、迁移率均逐渐降低;Wnt、 β -catenin、c-Myc、TCF-1、Cyclin D1、MMP-7蛋白及mRNA的表达水平均明显降低,提示TPT可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白的表达,进而抑制SKOV-3细胞迁移。青蒿琥酯作为青蒿素的衍生物,除抗疟活性外,青蒿素及其衍生物还具有显著的广谱抗肿瘤活性。研究发现,不同浓度青蒿琥酯均能显著抑制OC的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。OC细胞中抑凋亡蛋白Bcl-2显著下调,促凋亡蛋白Bax表达显著上调,Wnt/ β -catenin通路相关蛋白 β -catenin、T细胞因子(T cell factor, TCF)-4、c-Myc、Cyclin D1表达下调,表明青蒿琥酯可能通过抑制Wnt/ β -catenin信

号通路促进细胞凋亡, 诱导 OC 细胞铁死亡^[28]。

2.3 酮类化合物

淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 淫羊藿苷是其主要有效成分, 不仅能改善生殖系统的损伤还具有高效抗肿瘤的作用。研究发现, Wnt/ β -catenin 信号通路的下游基因淋巴样增强子结合因子 1、TCF-1 和通路相关基因 c-Myc 的表达水平随着淫羊藿苷 (Icariin, ICA) 药物浓度的升高而降低; ICA 通过上调 miR-1-3p 的表达来抑制 miR-1-3p 的靶蛋白端锚聚合酶 2 表达和阻止 β -catenin 入核, 进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导活性, 发挥其抑制细胞增殖的作用^[29]。巴西苏木素 (Brazilin, BZ) 作为含量最为丰富的高异黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、抗氧化、抑菌、抗动脉粥样硬化和降血糖等多种药理活性^[30]。贾晓晴等^[31]发现, BZ 能升高 Bax 的表达量以及降低 Bcl-2 的表达量, 提示 BZ 能够显著诱导 SKOV3 细胞发生凋亡。c-Myc 和 Cyclin D1 表达均显著升高, 提示巴西苏木素可抑制 SKOV3 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT, 并诱导细胞凋亡, 其作用机制与激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

2.4 生物碱

研究发现百部主要活性成分百部生物碱具有镇咳平喘, 杀虫活性, 逆转肿瘤多药耐药抵抗, 抗病毒, 抗肿瘤等功效。对叶百部碱通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路及上调 Bax/Bcl-2 的表达, 促进 SKOV3 细胞凋亡, 抑制其增殖、迁移与侵袭, 并将细胞阻滞在 S 期, 进而发挥抗肿瘤作用^[32]。苦参碱是中草药苦参等药材的重要活性成分, 其具有抗肿瘤、抗菌等多种药理活性。苦参碱干预的大鼠血清糖类抗原 125、人附睾蛋白 4 水平、罗马风险指数、OC 细胞增殖率、Bcl-2、P53 蛋白相对表达量及 GSK3 β 、 β -catenin 低于模型组, Bax 蛋白相对表达量、OC 细胞凋亡率高于模型组, 苦参碱组较模型组 G0/G1 期明显缩短, G2/M 期明显延长, 苦参碱通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性, 进而改变细胞周期, 抑制癌细胞增殖, 促进癌细胞凋亡, 达到治疗 OC 的效果^[33]。

2.5 皂苷类化合物

通关藤 C21 甾体皂苷 (marsdenia tenacissima C21 steroid saponin, MTC21) 是通关藤中的主要有效

成分。MTC21 低、中、高剂量组顺铂 (Cisplatin, DDP) 对 SKOV3/DDP 细胞的半数抑制浓度值均低于模型组, MTC21 各剂量组细胞凋亡率升高, Wnt 和 β -catenin mRNA 及蛋白表达量降低。MTC21 可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路增加 OC 细胞对化疗的敏感性, 诱导癌细胞凋亡^[34]。开口箭的根茎具有清热解毒、祛风除湿、散瘀止痛等功效, 可治疗咽喉肿痛、跌打损伤、毒蛇咬伤等症, 其活性成分抑制多种恶性肿瘤细胞增殖并促进细胞凋亡。开口箭皂苷 (tupistra chinensis baker, STCB) 处理组 OC 细胞增殖抑制和凋亡率、G₀/G₁ 期比例、裂解半胱氨酸蛋白酶 3 和 9 表达水平显著升高。同样, Ki-67、细胞周期蛋白 D1、 β -catenin 和 c-Myc 的表达显著降低。表明 STCB 通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路诱导 G₀/G₁ 期停滞, 抑制细胞增殖, 促进 OC 细胞凋亡^[35]。

2.6 其他化合物

细胞实验证实紫草素可以抑制 OC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡; 动物实验表明紫草素处理后的外泌体可以显著抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长, Ki67、CD163、CD206 和 GAL3 表达明显降低, 同时紫草素可以降低外泌体中半乳糖凝集素-3 含量, 进而抑制受体巨噬细胞中 β -catenin 的核转位, 最终抑制巨噬细胞向 M2 型极化, 发挥抗肿瘤作用^[36]。通过体外培养 SKOV3 细胞, 将去甲斑蝥素作用于 SKOV3 细胞后发现去甲斑蝥素抑制癌细胞增殖, 降低线粒体膜电位, 诱导人癌细胞凋亡, 升高 Bax 的表达水平, 抑制 Bcl-2 蛋白表达水平, 降低 β -catenin 的表达水平^[37]。王泯蓉等^[38]研究发现, 不同浓度的山慈菇多糖处理人卵巢癌 OVCAR5 细胞后, 细胞存活率显著降低, 同时平板克隆实验及蛋白质印迹结果也发现山慈菇多糖呈剂量依赖性显著降低 OC 细胞克隆数, 同时降低核 β -catenin 及 c-Myc 表达水平, 表明山慈菇多糖可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥其抗癌作用。

3 中药复方通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路改善 OC

3.1 扶正抗癌汤

赵海含^[39]发现, 扶正抗癌汤可以抑制 A2780 卵巢癌细胞增殖, 促进 A2780 卵巢癌细胞凋亡, 扶正

抗癌汤中有效成分槲皮素有以上同样效果,与浓度呈正相关;扶正抗癌汤高浓度下调 β -catenin 和 c-Myc 蛋白表达,说明扶正抗癌汤抑制 OC 细胞增殖并诱导其凋亡可能与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

3.2 理冲汤

周锦宏等^[40]发现,与模型组比较,理冲汤干预后小鼠脾脏指数升高,肿瘤指数显著降低,与模型组比较,理冲汤干预后肿瘤组织中 GSK-3 β 、CD4 蛋白及 GSK-3 β mRNA 的表达升高, Wnt-1、MMP-9 蛋白及 Wnt-1、 β -catenin、叉头盒 p3 mRNA 表达降低, CD8⁺T 细胞蛋白表达显著升高, β -catenin 蛋白表达降低。表明理冲汤具有抑制 OC 荷瘤小鼠肿瘤生长的作用,可能与调节 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

4 总结

Wnt/ β -catenin 信号通路在 OC 的发生、发展和耐药中发挥关键作用,抑制此通路可显著抑制癌细胞的增殖、迁移、侵袭及耐药性。癌细胞的迁移与侵袭、细胞增殖、耐药在 OC 的发病过程中起到重要作用,中医药在治疗本病时能够充分发挥优势,通过多靶点、多途径的干预方式,可有效调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而影响 OC 的进程。本综述发现,中药单体如酚类、酮类、生物碱类、萜类、皂苷类等化合物不仅能抑制癌细胞的增殖侵袭,还能诱导细胞凋亡且具有抗耐药性;中药复方也可增强抗肿瘤效果。目前中医药在 OC 的治疗上效果显著,但仍存在一些需要解决的问题,如中药单体的具体作用机制及临床应用提取有效成分仍需进一步研究;中药复方成分多样复杂,如何确认有效成分及最佳的炮制煎煮方法尚需深入研究;研究多集中于动物实验研究,缺乏临床随机对照,存在一定局限性。因此在今后的研究中,继续深入研究中医药对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控机制,以期为准用和个性化治疗提供新的策略。同时,不断开发探寻中药靶向治疗,有序开展临床随机对照试验,加强多中心临床研究证实药物有效性,为 OC 的治疗提供更多元的途径。

参 考 文 献 :

- [1] Bates M, Mohamed B M, Lewis F, et al. Biomarkers in high grade serous ovarian cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(6): 189224.
- [2] Smolarz B, Biernacka K, Hukaszewicz H, et al. Ovarian cancer-epidemiology, classification, pathogenesis, treatment, and estrogen receptors' molecular backgrounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(10): 4611.
- [3] Zhang M, Mo J H, Huang W, et al. The ovarian cancer-associated microbiome contributes to the tumor's inflammatory microenvironment[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1440742.
- [4] Beretta G L, Costantino M, Mirra L, et al. Deubiquitinases in ovarian cancer: role in drug resistance and tumor aggressiveness[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13): 5208-5222.
- [5] Zhao X, Ma Y N, Luo J Y, et al. Blocking the WNT/ β -catenin pathway in cancer treatment: pharmacological targets and drug therapeutic potential[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e35989.
- [6] Song P, Gao Z R, Bao Y G, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 46.
- [7] Yu F Y, Yu C H, Li F F, et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307.
- [8] Pandey P, Khan F, Seifeldin S A, et al. Targeting Wnt/ β -catenin pathway by flavonoids: implication for cancer therapeutics[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2088.
- [9] Li H, Cai L M, Pan Q Z, et al. N⁶-methyladenosine-modified VGLL1 promotes ovarian cancer metastasis through high-mobility group AT-hook 1/Wnt/ β -catenin signaling[J]. *iScience*, 2024, 27(3): 109245.
- [10] Yoshioka S, King M L, Ran S, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ β -catenin pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3): 469-482.
- [11] Zhang C X, Huang R Y J, Sheng G J, et al. Epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell*, 2025, 188(20): 5436-5486.
- [12] Qin L, Lu J, Qian Q H, et al. PNO1 enhances ovarian cancer cell growth, invasion, and stemness via activating the AKT/Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9656.
- [13] Huang J N, Zhou H Q, Tan C C, et al. The overexpression of actin related protein 2/3 complex subunit 1B(ARPC1B) promotes the ovarian cancer progression via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1182677.
- [14] Wang Y Y, Choi M J, Kim J H, et al. Enhanced expression of TRIM46 in ovarian cancer cells induced by tumor-associated macrophages promotes invasion via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cells*, 2025, 14(3): 214.
- [15] Nayak R, Pandey S, Kumar D, et al. Signaling networks and

- MiRNA crosstalk in ovarian cancer chemoresistance[J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 185.
- [16] Jin H J, Wang L Q, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 213-234.
- [17] Atwani R, Nagare R P, Rogers A, et al. Integrin-linked kinase-frizzled 7 interaction maintains cancer stem cells to drive platinum resistance in ovarian cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 156.
- [18] Pei L P, Zhao F, Zhang Y. USP43 impairs cisplatin sensitivity in epithelial ovarian cancer through HDAC2-dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(1/2): 210-228.
- [19] Miao J T, Jiang X Y, Wang S Y. YTHDF1-mediated m6A modification promotes cisplatin resistance in ovarian cancer via the FZD7/Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Apoptosis*, 2025, 30(5/6): 1525-1546.
- [20] Yue S W, Liu H L, Su H F, et al. m6A-regulated tumor glycolysis: new advances in epigenetics and metabolism[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 137.
- [21] Liu X, Zuo X H, Sun X L, et al. Hexokinase 2 promotes cell proliferation and tumor formation through the Wnt/ β -catenin pathway-mediated cyclin D1/c-myc upregulation in epithelial ovarian cancer[J]. *J Cancer*, 2022, 13(8): 2559-2569.
- [22] Zhang Y Q, Wang Y N, Valdivia A, et al. DOT1 L regulates ovarian cancer stem cells by activating β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(2): 140-154.
- [23] Fan Z W, Ye M Z, Liu D, et al. Lactate drives the ESM1-SCD1 axis to inhibit the antitumor CD8⁺ T-cell response by activating the Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer cells and inducing cisplatin resistance[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112461.
- [24] Kahkesh S, Hedayati N, Rahimzadeh P, et al. The function of circular RNAs in regulating Wnt/ β -catenin signaling: an innovative therapeutic strategy for breast and gynecological cancers[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 270: 155944.
- [25] Liu X P, Qi M M, Li X D, et al. Curcumin: a natural organic component that plays a multi-faceted role in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 47.
- [26] 周琦. 白藜芦醇通过 Wnt/ β -catenin 通路对人卵巢癌细胞的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2024.
- [27] 赵晓娟, 胡律江, 郭晓秋, 等. 基于 wnt/ β -catenin 通路探讨雷公藤内酯醇调控人卵巢癌 SKOV-3 细胞迁移机制[J]. *今日药学*, 2023, 33(12): 906-910.
- [28] 丁娜. 青蒿琥酯通过调节卵巢癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导铁死亡[D]. 南充: 川北医学院, 2024.
- [29] 龙孟莎. 淫羊藿苷通过 miR-1-3p 负调控 Wnt/ β -Catenin 信号通路抗卵巢癌的机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2023.
- [30] 班纪芳, 王卓溪, 王贺, 等. 巴西苏木素药理作用及机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5342-5353.
- [31] 贾晓晴, 佟晓哲. 巴西苏木素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路调控卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9): 1237-1241.
- [32] 何石燕, 英菲雨, 夏星, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探究对叶百部碱抗卵巢癌的作用机制[J]. *中草药*, 2024, 55(17): 5887-5897.
- [33] 王亚萍. 苦参碱对卵巢癌大鼠的干预效果及对 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(8): 1495-1499.
- [34] 李观荣, 刘黎蓝, 彭素娟, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探究通关藤 C21 甾体皂苷改善卵巢癌细胞顺铂耐药的分子机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(11): 2012-2017.
- [35] Ji X L, Yang C C, Xie J, et al. Effect of saponin from *tupistra chinensis baker* on proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(8): 1780-1786.
- [36] 汪敏. 紫草素阻断外泌体传递 GAL3 介导 β -catenin 信号转导抑制 M2 巨噬细胞极化对卵巢癌的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [37] 赵月淳, 王英, 郜梦婷, 等. 去甲斑蝥素干预 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡[J]. *沈阳医学院学报*, 2024, 26(4): 346-350.
- [38] 王泯蓉, 张勇, 沈娟. 山慈菇多糖对人卵巢癌细胞增殖和上皮间质转化的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(13): 1899-1903.
- [39] 赵海含. 扶正抗癌汤对卵巢癌 A2780 细胞增殖与凋亡作用的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [40] 周锦宏, 吴小兰, 张嘉恒, 等. 理冲汤对卵巢癌荷瘤小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(5): 754-763.

(李科 编辑)

本文引用格式: 丁宁, 孙畅, 王浩田, 等. 中医药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(18): 61-67.

Cite this article as: Ding N, Sun C, Wang H T, et al. Research progress on regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway in the treatment of ovarian cancer using traditional Chinese medicine[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(18): 61-67.