

# 靶向 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制剂研究进展

于彩云, 刘重慧, 魏 涛

(北京联合大学 应用文理学院; 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

**摘 要:** Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路高度复杂, 与 Notch 通路、Hedgehog 通路等都有密切联系, 参与机体胚胎发育、调控生物体细胞增殖、代谢等多个方面。研究发现, 该信号通路的异常激活与肿瘤密切相关。据汤森路透数据库统计发现, 截至 2014-04-24, 共报道 Wnt 信号通路抑制剂 228 个, 主要分为受体抑制剂和胞内小分子抑制剂等。本文综述了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制剂及其调控机制, 旨在为肿瘤预防与治疗提供新素材。

**关键词:** Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 受体抑制剂; 小分子抑制剂

**中图分类号:** R730.54; R979.1

**文献标志码:** A

Wnt 信号通路调节细胞的增殖、分化和凋亡等细胞行为及细胞间相互作用, 在胚胎形成、组织修复等生命过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。研究发现, Wnt 信号通路的异常与人类恶性肿瘤的发生发展密切相关。2014 年, 国家卫生计生委办公厅、总后卫生部科训局通知, Wnt 信号通路已被列入 2015 年度国家“重大新药创新”科技重大专项申报-肿瘤靶向及免疫治疗相关靶点<sup>[2]</sup>。

Wnt 信号通路分为经典 Wnt 信号通路(Wnt/ $\beta$ -catenin pathway)、钙离子信号通路及 PCP 通路<sup>[3]</sup>, 其中经典 Wnt 信号通路在肿瘤研究中最为人深。本文将重点对肿瘤研究中发现的经典 Wnt 信号通路抑制剂进行综述。

## 1 经典 Wnt 信号通路

Wnt 蛋白是一种分泌性糖蛋白, 目前已在哺乳动物体内发现 19 种 Wnt 基因家族成员<sup>[4]</sup>。某些特定的 Wnt 蛋白通过旁分泌或自分泌与细胞膜表面受体, 如卷曲蛋白(Frizzleds, FZD)及其共激活受体——低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LDL receptor related protein, LRP5/6)胞外富含半胱氨酸结构域的部分(CRD)结合, 能够激活经典 Wnt 信号通路<sup>[5,6]</sup>。

这些 Wnt 蛋白及其类似物与 FZD 和 LRP5/6 受体结合, 激活胞内散乱蛋白(Dishevelled, Dsh/Dvl)、DVL 集结轴蛋白(Axin)、糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ), 摧毁由  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、GSK-3 $\beta$ 、Axin、大肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)等组成的降解复合体, 抑制  $\beta$ -catenin 磷酸化, 未被 GSK-3 $\beta$  磷酸化的  $\beta$ -catenin, 逃脱泛素-蛋白酶系统的降解, 在细胞浆中大量积累, 促使  $\beta$ -catenin 进入细胞核并与核内 T 细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴增强因子(Lymphoid enhancer factor, LEF)结合, 形成转录复合体激活靶基因表达<sup>[7]</sup>, 进而调控细胞增殖、分化和凋亡等进程。

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制剂

研究发现, 阻滞异常的 Wnt 信号通路能够起到良好的肿瘤抑制作用, 因此, 筛选得到具有抑制作用的活

收稿日期: 2015-12-09

基金项目: 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室开放课题(ZK70201405)

作者简介: 于彩云(1991-), 女, 山东烟台人, 北京联合大学硕士研究生, 从事功能食品的功能评价方法研究, E-mail: shipinyucaiyunde@163.com.

通信作者: 魏 涛, 教授, E-mail: weitao@buu.edu.cn.

性物质受到了科研人员的关注. 杨臻峥等人报道<sup>[8]</sup>, 通过统计汤森路透数据库, 发现, 截至 2014-04-24, 共报道 Wnt 信号通路抑制剂 228 个, 200 余种处于研发初期生物活性测试阶段, 为具有抗肿瘤活性药物的研发提供了材料. 下面, 针对不同的抑制靶点, 对一些经典 wnt 信号通路抑制剂进行介绍.

## 2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路受体抑制剂

Wnt 蛋白过表达或 Wnt 信号通路的下游组件突变导致过量的  $\beta$ -catenin 进入细胞核与 TCF 片段结合均能激活该信号通路. 研究证明, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的异常激活与肿瘤的发生发展密切相关. 拮抗位于细胞膜基质侧具有起始 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作用的受体 FZD 或 LRP5/6, 是一种可以抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被胞外活性物质激活的方法. 目前, 经报道的, 常见的该类主要抑制剂见表 1.

表 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路受体抑制剂

序号	名称	抑制机制
1	Dickkopf-1(DKK-1) <sup>[9]</sup>	LRP5/6 拮抗剂
2	羟喜树碱(hydroxycamptothecine) <sup>[10]</sup>	诱导抑制剂 DKK-1 mRNA 表达
2	Frizzled related protein(sFRP) <sup>[11-13]</sup>	结合 Wnt 蛋白, 竞争性抑制 Fz 受体, 抑制该信号通路
3	Wnt inhibitory factor-1(WIF-1) <sup>[14]</sup>	与 Wnt 蛋白结合, 阻止 Wnt 与受体结合, 影响其活性
4	Cerberus(CER) <sup>[15]</sup>	与 Wnt 直接或间接相互拮抗
5	沙利霉素(salinomycin) <sup>[16]</sup>	阻滞 LRP6 的磷酸化过程, 并诱导其降解
6	OMP-18R5 <sup>[17]</sup>	靶向分子 FZD 家族, 抑制 Wnt 信号通路

DKK-1(Dickkopf-1)是一种分泌型糖蛋白. 研究发现, DKK-1 能与 LRP5/6、Kremen1/2 形成三聚体, 进而阻断 Wnt 信号向胞内传递<sup>[18]</sup>. 羟喜树碱是一类色氨酸-萜烯生物碱类抗癌药物, 其化学名称为 4-乙基-4, 10-二羟基 1H 吡喃并 [3, 4; 6, 7-吡啶并 (1, 2b) 喹啉-3, 14-(4H, 12H) 二酮. 腊蕾等人<sup>[10]</sup> 研究发现, 抗肿瘤药物羟喜树碱在人肝癌细胞、人大肠癌细胞、人神经胶质瘤细胞中均能够诱导抑制剂 DKK-1 mRNA 的表达, 间接阻滞 Wnt 信号通路. sFRP、WIF-1 和 CER 均属于 Wnt 拮抗物家族, 通过直接与 Wnt 蛋白相连从而阻断 Wnt 信号通路. sFRP 结构与 Fz 受体相似, 具有一个同源的 N-末端 CRD 和 C-末端, 约有 300 个氨基酸残基. 与 Wnt 蛋白结合, 能够竞争性抑制 Fz 受体, 阻遏 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活<sup>[12]</sup>. CER 与半胱氨酸分泌型蛋白家族相关, 能够与 Wnt 直接或间接相互拮抗<sup>[15]</sup>. 沙利霉素是一种聚醚类一元羧酸抗生素, 具有特殊的环状结构. 研究发现<sup>[16]</sup>, 该物质可以选择性作用于乳腺癌干细胞, 杀伤效果高于紫杉醇. 其作用机制为沙利霉素能够阻滞 LRP6 的磷酸化过程, 并诱导其降解, 进而阻遏 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活. 研究发现<sup>[17]</sup>, OMP-18R5 能够靶向 Wnt 信号通路胞外 FZD 家族多个成员, 阻断该信号通路. 体内试验及小鼠肿瘤移植模型试验表明, OMP-18R5 能够抑制人类胰腺癌、肺癌等多种癌症. 图 1, 图 2 为羟喜树碱及沙利霉素的分子结构式.

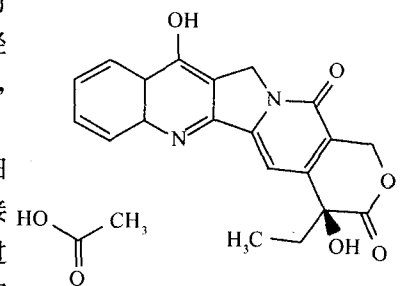


图1 羟喜树碱的分子结构式

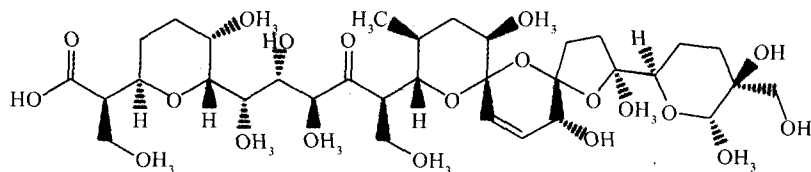


图2 沙利霉素的分子结构式

## 2.2 基于 TCF- $\beta$ -catenin 靶点的小分子抑制剂

从 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作用机制可以看出, 该信号通路激活的关键在于胞质中  $\beta$ -catenin 过剩, 进入细胞核, 并与核内 T 细胞因子/淋巴增强因子结合, 形成转录复合体, 激活靶基因表达. 研究发现, TCF- $\beta$ -catenin 复合体在核内持续存在是癌症的一个普遍特征. 因此, 阻断  $\beta$ -catenin 与 TCF 相互作用是一个相对理想的靶点. 机理研究较为透彻的该类主要抑制剂见表 2.

表2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路小分子抑制剂

序号	抑制剂名称	作用机制
1	伊维菌素 ivermectin <sup>[19]</sup>	降低 $\beta$ -catenin C-末端磷酸化水平
2	缺氧诱导因子 hypoxia inducible factor <sup>[20]</sup>	降低 $\beta$ -catenin 的核内积累、转录活性及其稳定性
3	S-腺苷蛋氨酸 SAME 或甲硫腺苷 MTA <sup>[21]</sup>	降低 $\beta$ -catenin 水平
4	Tribbles 同源物 2(trib2) <sup>[22]</sup>	降低 TCF4 和 $\beta$ -catenin 蛋白质稳定性
5	人参皂苷衍生物 <sup>[23]</sup>	降低 $\beta$ -catenin 的表达水平
6	Claudin-7 <sup>[24]</sup>	降低 $\beta$ -catenin 水平
7	姜黄素(Curcumin) <sup>[25]</sup>	下调 $\beta$ -catenin 水平
8	没食子儿茶素-3-没食子酸酯(Epigallocatechin-3 gallate, EGCG) <sup>[26]</sup>	显著降低 HO-8910 细胞中 $\beta$ -catenin 基因 mRNA 的转录水平和蛋白的表达水平
9	MicroRNA-93 <sup>[27]</sup>	下调 $\beta$ -catenin 水平
10	苏灵大(Sulindac) <sup>[28]</sup>	减少 $\beta$ -catenin 蛋白表达,抑制 $\beta$ -catenin 蛋白进入细胞核,降低核内 $\beta$ -catenin/TCF 转录复合物数量

### 2.2.1 伊维菌素(ivermectin)

Melotti 等人<sup>[19]</sup>研究发现,河盲症药物伊维菌素及其相关大环内酯抑制人类癌细胞的 Wnt-TCF 信号通路。河盲症,即盘尾丝虫病,是一种因旋盘尾丝虫寄生于人体眼部导致的疾病。伊维菌素是一种新型的广谱抗生素类抗寄生虫药,能够增加虫体的抑制性递质  $\gamma$ -氨基丁酸的释放,阻断神经信号的传递,进而杀死寄生虫。伊维菌素能够抑制 Wnt-TCF 靶基因表达,抑制癌细胞增殖,促进各种人癌细胞凋亡。研究发现,伊维菌素主要通过降低  $\beta$ -catenin C-末端磷酸化水平,进而抑制该信号通路。在体内,伊维菌素选择性抑制 TCF 依赖性移植瘤生长且无明显的毒副作用,但不能抑制 TCF 非依赖性移植瘤的生长。伊维菌素结构式见图 3。

### 2.2.2 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor)

Santoyo-Ramos 等人<sup>[20]</sup>探究缺氧诱导因子(HIF)在恶性表型维持和 Wnt 信号中的作用,发现缺氧诱导因子通过阻遏 Wnt 信号传导调控结肠癌细胞的干细胞和恶性肿瘤发生发展。正常情况下, HIF-1 和 HIF-2 $\alpha$  在人类结肠癌细胞中表达,在非恶性肿瘤中不表达。研究发现,敲除不同的 HIF 目的基因亦会对结肠癌细胞中  $\beta$ -catenin 的转录活性产生不同甚至相反的影响。在 SW480 细胞中,敲除 HIF-2 $\alpha$  基因不影响  $\beta$ -catenin 表达水平,但会通过诱导  $\beta$ -catenin 核内积累以增加  $\beta$ -catenin 转录活性,而敲除 HIF-1 $\alpha$  基因会负面影响  $\beta$ -catenin 的转录活性及稳定性,诱导其退出核并通过上皮细胞钙粘蛋白 E-cadherin 阻止其补充到细胞膜上。

### 2.2.3 S-腺苷蛋氨酸 SAME 或甲硫腺苷 MTA

Li 等人<sup>[21]</sup>研究发现, SAME 及其代谢产物 MTA 在实验模型中发挥预防性抗肝癌与结肠癌的作用。溃疡性结肠炎相关癌症模型用 SAME 或 MTA 处理会分别降低 47% 和 78% 总  $\beta$ -catenin 蛋白水平。原位肝癌模型中,通过过度表达蛋氨酸腺苷转移酶 1 $\alpha$  以增加 SAME 水平也会降低 68% 总  $\beta$ -catenin 水平。在肝(HepG2)和结肠癌(SW480, HCT116)组成性激活  $\beta$ -catenin 信号的癌细胞中, SAME 和 MTA 处理通过将  $\beta$  连环蛋白排除出核抑制其活性。但是在肝脏(Huh-7)和结肠癌(RKO)的表达野生型 Wnt/ $\beta$ -catenin 癌细胞中, SAME 和 MTA 通过糖原合成酶激酶 3 $\beta$  依赖机制加速  $\beta$ -catenin 降解。甲硫腺苷化学结构式见图 4。

### 2.2.4 Tribbles 同源物 2(trib2)

Xu 等人<sup>[22]</sup>研究发现, trib2 通过其与泛素 E3 连接酶、 $\beta$ -TrCP、COP1 和 Smad 泛素化调节因子 1(Smurfl)的联系抑制肝癌细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin/TCF4 信号通路。肝癌细胞中, trib2 受 Wnt 信号调节, trib2 通过降低 TCF4 和  $\beta$ -catenin 蛋白质稳定性负向调节 Wnt 活性。且研究发现, trib2 则可以增强 COP1 和 Smurfl 减少 TCF4/ $\beta$ -catenin 表达的效应。

### 2.2.5 人参皂苷衍生物

研究发现,许多人参分离产物具有包括抗氧化,抗癌,抗突变,抗肿瘤等多种生物活性。Bi 等人<sup>[23]</sup>前期研究发现 3 种人参皂苷衍生物具有抗肿瘤活性,能显著抑制人肺癌细胞 A549 和 H460 的生长。经口给药能明显观察到小鼠移植肿瘤的生长得到抑制,但不影响其体重。进一步研究表明,这些化合物在肺癌细胞中可降低  $\beta$ -catenin 及其下游靶基因如细胞周期蛋白 D1, CDK4 和 c-myc 的表达水平,揭示这三种衍生物对肺癌细胞的抗生长活性可能涉及  $\beta$ -catenin 介导的信号通路。

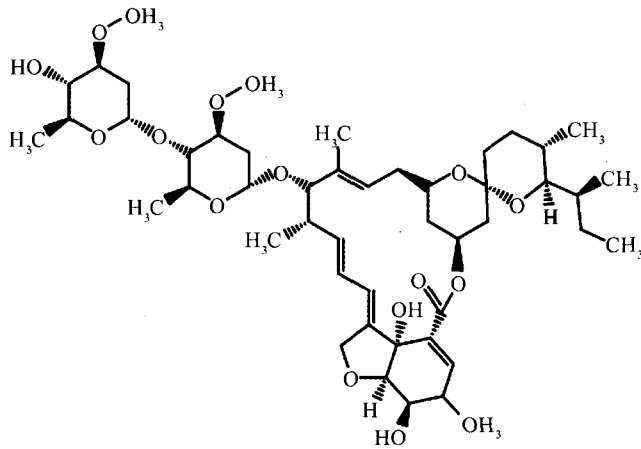


图3 伊维菌素结构式

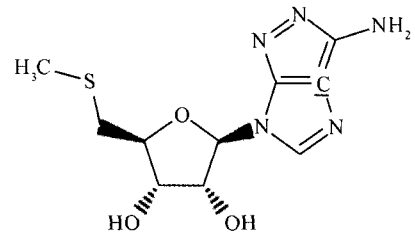


图4 甲硫腺苷化学结构式

### 2.2.6 Claudin-7

鲜于丽等人<sup>[24]</sup>通过免疫组织化学的方法检测了55例乳腺癌组织与20例乳腺良性病变组织中Claudin-7、 $\beta$ -catenin和MT1-mmp的表达情况,发现Claudin-7可能是潜在的肿瘤抑制剂,与 $\beta$ -catenin的表达呈显著负相关。

### 2.2.7 姜黄素(Curcumin)

姜黄素(Curcumin)是一种来源于食用性姜科植物的酸性多酚类物质,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用。李立方等人<sup>[25]</sup>研究发现,姜黄素能够抑制人胰腺癌细胞SW1990且呈剂量依赖性。Western Blot结果显示姜黄素能降低胞质蛋白 $\beta$ -catenin的水平。

### 2.2.8 没食子儿茶素-3-没食子酸酯(Epigallocatechin-3 gallate, EGCG)

EGCG是茶中含量最高的抗氧化剂,具有良好的抗癌药物应用前景。龙丽等人<sup>[26]</sup>研究发现,EGCG可明显抑制人卵巢癌HO-8910细胞的增殖活力;RT-PCR和Western blot检测发现,EGCG可显著降低HO-8910细胞中 $\beta$ -catenin和CyclinD1基因mRNA的转录水平和蛋白的表达水平。

### 2.2.9 MicroRNA-93

Tang等人<sup>[27]</sup>研究发现,MicroRNA-93下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路进而抑制结肠癌发展。与正常结肠粘膜相比,MiR-93在人结肠癌组织和大肠癌细胞株中表达较低。结肠癌细胞中MiR-93强制表达会抑制结肠癌侵袭,迁移,增殖。通过测定Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中靶基因蛋白表达水平,如 $\beta$ -catenin, Axin, c-myc和细胞周期蛋白D1证实MiR-93下调Wnt/ $\beta$ -catenin通路活性。

### 2.2.10 苏灵大(Sulindac)

苏灵大是一种前体药物,需经肝脏代谢或肠道菌群还原后显现消炎、镇痛功效。研究发现<sup>[28]</sup>,该药物既可以减少 $\beta$ -catenin蛋白的表达,又可以抑制 $\beta$ -catenin蛋白进入细胞核,从而降低细胞核内 $\beta$ -catenin/TCF转录复合体数量。

## 2.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路其他类型抑制剂

Wnt-C59是一种高效的wnt信号调节剂。Wnt-C59的作用机制类似于IWP-2, IWP-3和IWP-4,主要通过选择性抑制wnt蛋白棕榈酰化作用,从而阻断wnt蛋白分泌和功能发挥。蒋嘉辉等人研究发现<sup>[29]</sup>,Wnt-C59可能通过抑制 $\beta$ -catenin入核,抑制其下游相关基因转录进而保护病理性心肌细胞肥大。

陈侃侃等人研究发现<sup>[30]</sup>,热休克蛋白抑制剂17-AAG能够抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖,推测该过程可能与该抑制剂能下调Wnt/ $\beta$ -catenin通路活性有关。

## 3 结 语

Wnt信号通路与人体多个部位肿瘤的发生发展密切相关,多篇文献报道对该信号通路进行抑制有可能

抑制肿瘤的生长。近年来,随着对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的作用机制、靶点、及功能的深入研究, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作为治疗肿瘤的靶点越来越受到科研人员的关注,然而,到目前为止,基于该信号通路的抗肿瘤临床药物却甚少。基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的复杂性和开放性,很多报道的抑制剂都还停留在活性测定和机制研究阶段,进展寥寥。随着国家“重大新药创新”科技重大专项申报的公布,我们相信这定会促进该信号通路及肿瘤治疗的前进。

### 参 考 文 献

- [1] Takebe N, Harris P J, Warren R Q, et al. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(2): 97-106.
- [2] 国家卫生计生委办公厅、总后卫生部科训局发布“关于申报重大新药创制科技重大专项 2015 年课题的通知”[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 08: 250.
- [3] Young T, Poobalan Y, Tan E K, et al. The PDZ domain protein Mcc is a novel effector of non-canonical Wnt signaling during convergence and extension in zebrafish[J]. *Development*, 2014, 141(18): 3505-3516.
- [4] Tomas M, Yvonne J E. Extracellular modulators of Wnt signalling[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2014, 29: 77-84.
- [5] 林玉芳, 沈卫东. 以胰腺为靶点治疗糖尿病的相关信号通路[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(24): 3600-3607.
- [6] Erin L S, Darrell W B. Estrogen regulation of Dkk1 and Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling in neurodegenerative disease[J]. *Brain research*, 2013, 1514: 63-74.
- [7] Kavanagh D H, Savage D A, Patterson C C, et al. Haplotype association analysis of genes within the WNT signalling pathways in diabetic nephropathy[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14: 126.
- [8] 杨臻峰, 邢爱敏, 郑晓南, 等. 国家“重大新药创制”科技重大专项重点关注靶点分析解读——Wnt 通路[J]. *药学进展*, 2014, 06: 472-480.
- [9] Mao B, Wu W, Li Y, et al. LDL-receptor-related protein 6 is a receptor for Dickkopf proteins[J]. *Nature*, 2001, 411: 321-325.
- [10] 腊 蕾, 班 武, 饶进军, 等. 化疗药羟喜树碱诱导 Wnt 信号通路抑制剂 DKK-1 的表达作用[J]. *南方医科大学学报*, 2008(04): 623-626.
- [11] Enomoto-Iwamoto M, Kitagaki J, Koyama E, et al. The wnt antagonist Frzb-1 regulates chondrocyte maturation and long bone development during limb skeletogenesis[J]. *Dev Biol*, 2002, 251(1): 142-156.
- [12] Hsieh M, Mulders S M, Friis R R, et al. Expression and localization of secreted frizzled-related protein-4 in the rodent ovary: evidence for selective up-regulation in luteinized granulosa cells[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(10): 4597-4606.
- [13] Leimeister C, Bach A, Gessler M. Developmental expression patterns of mouse sFRP genes encoding members of the secreted frizzled related protein family[J]. *Mech Dev*, 1998, 75(1/2): 29-42.
- [14] Hsieh J C, Kodjabachian L, Rebbert M L, et al. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities[J]. *Nature*, 1999, 398: 431-436.
- [15] Katoh Y, Katoh M. Comparative integromics on VEGF family members[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(6): 1585-1589.
- [16] Lu D, Carson D A. Inhibition of Wnt signaling and cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(8): 587.
- [17] Gurney A, Axelrod F, Bond C J, et al. Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(29): 11717-22.
- [18] 赵 衡, 敖军平, 李锦军. Dkk-1 在肿瘤中的研究进展[J]. *生命科学*, 2010(09): 869-872.
- [19] Melotti A, Mas C, Kuciak M, et al. The river blindness drug Ivermectin and related macrocyclic lactones inhibit WNT-TCF pathway responses in human cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(10): 1263-78.
- [20] Santoyo-Ramos P, Likhatcheva M, Garcia-Zepeda E A, et al. Hypoxia-inducible factors modulate the stemness and malignancy of colon cancer cells by playing opposite roles in canonical wnt signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112580.
- [21] Li T W H, Peng H, Yang H, et al. S-Adenosylmethionine and Methylthioadenosine Inhibit  $\beta$ -Catenin Signaling by Multiple Mechanisms in Liver and Colon Cancer[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87(1): 77-86.
- [22] Xu S, Tong M, Huang J, et al. TRIB2 inhibits Wnt/ $\beta$ -Catenin/TCF4 signaling through its associated ubiquitin E3 ligases,  $\beta$ -TrCP, COP1 and Smurf1, in liver cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(23): 4334-4341.
- [23] Bi X, Xia X, Mou T, et al. Anti-tumor activity of three ginsenoside derivatives in lung cancer is associated with Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 742: 145-152.
- [24] 鲜于丽, 代凌云, 吴毅平, 等. Claudin-7、 $\beta$ -catenin、和 MT1-mmp 在乳腺癌中的表达及意义[J]. *肿瘤*, 2009, 29(9): 864-867.
- [25] 李立方, 苏银玲, 任学群. 姜黄素抑制 Wnt 信号通路对人胰腺癌细胞增殖凋亡的影响[J]. *商丘师范学院学报*, 2014(03): 81-85.
- [26] 龙 丽, 唐良苕. 绿茶提取物表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对卵 HO-8910 细胞增殖及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关基因表达的影响[J]. *中国生物制品学志*, 2012(09): 1165-1170.
- [27] Tang Q, Zou Z, Zou C, et al. MicroRNA-93 suppress colorectal cancer development via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway downregulating[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1701-1710.

- [28] Stein U, Arlt F, Smith J, et al. Intervening in  $\beta$ -catenin signaling by sulindac inhibits S100A4 - dependent colon cancer metastasis[J]. *Neoplasia*, 2011, 13(2):131-144.
- [29] 蒋嘉辉, 王伟, 杨德忠, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制剂 Wnt-C59 对病理性心肌肥大的治疗作用及其机制[J]. *中华高血压杂志*, 2015(02):154-160.
- [30] 陈侃侃, 何正梅, 丁邦和, 等. 热休克蛋白抑制剂 17-AAG 通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016(01):117-121.

## Research Progress of Targeted Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling Pathway Inhibitors

YU Caiyun, LIU Chonghui, WEI Tao

(Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Function Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is highly complex, and has a close relationship with Notch pathway, Hedgehog pathway and so on. It is involved in the development of organism, the proliferation and metabolism of biological cells. It is found that the abnormal activation of the signal pathway is closely related to tumor. According to Thomson Reuters database, as of April 24, 2014, a total of 228 inhibitors of Wnt signaling pathway were reported, which were mainly divided into receptor inhibitors and intracellular small molecule inhibitors. In this paper, we reviewed the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway inhibitor and its regulation mechanism, which aims to provide new material for tumor prevention and treatment.

**Keywords:** Wnt/ $\beta$ -catenin pathway; receptor inhibitors; small molecule inhibitors