

中药基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗膝骨性关节炎的研究进展

李远栋, 杨 琨[#], 王 平, 刘爱峰, 张 超, 卜寒梅, 王俊龙, 张君涛*

天津中医药大学第一附属医院 国家中医药管理局区域中医骨伤科诊疗中心, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: 膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以关节软骨被破坏及软骨下骨重塑为主要病理改变的退行性骨关节疾病, 主要表现为膝关节的疼痛与功能受限, 严重影响患者的生活质量, 对患者及社会产生巨大的医疗负担。至今其发病机制尚不完全清楚。Wnt 信号转导的活化与 KOA 发病机制密切相关, 而当前对 Wnt 信号通路的研究侧重于 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路及其激活或抑制蛋白的表达。近年来, 利用中药通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 KOA 的机制被大量研究。综述近年来中药单体及中药复方调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 KOA 的成果, 进一步为临床运用中药治疗 KOA 提供相关基础研究。

关键词: 中药; 补骨脂素; 青蒿素; 薯蓣皂苷; 大黄素; 膝骨性关节炎; Wnt/ β -catenin 信号通路; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)21-6717-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.030

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine against knee osteoarthritis based on Wnt/ β -catenin signaling pathway

LI Yuan-dong, YANG Kun, WANG Ping, LIU Ai-feng, ZHANG Chao, BU Han-mei, WANG Jun-long, ZHANG Jun-tao

National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Regional Traditional Chinese Medicine Bone Injury Diagnosis and Treatment Center of State Administration of Traditional Chinese Medicine, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a degenerative osteoarthritis with destruction of articular cartilage and remodeling of subchondral bone as the main pathological changes. It is mainly manifested as pain and function limitation of knee joint, which seriously affects patient's quality of life and causes huge medical burden to patients and society. Up to now, its pathogenesis is not fully understood. The activation of Wnt signal transduction is closely related to the pathogenesis of KOA, and the current research on Wnt signaling pathway focuses on the Wnt/ β -catenin signaling pathway and its activation or inhibition protein expression. In recent years, a large number of studies have been conducted on mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of KOA by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway. The recent achievements in the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway by traditional Chinese medicine monomers and traditional Chinese medicine compounds in treatment of KOA are reviewed in this paper, in order to provide basic research for the clinical application of traditional Chinese medicine in treatment of KOA.

Key words: traditional Chinese medicine; psoralen; artemisinin; diosgenin; emodin; knee osteoarthritis; Wnt/ β -catenin signaling pathway; mechanism

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是以关节软骨的进行性降解、软骨下骨的改变、关节边缘的骨赘形成、滑膜组织的炎症和增生、韧带及半

月板变性和关节囊肥大为主要病理变化的骨关节疾病^[1]。主要表现为膝关节的疼痛、僵硬、肿胀及关节功能障碍等症状, 严重影响患者的生活质量。调查

收稿日期: 2021-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074470); 国家自然科学基金资助项目 (81673994); 国家自然科学基金资助项目 (81873316); 国家自然科学基金资助项目 (51573137); 天津市教委科研计划项目 (2019KJ064); 王平劳模创新工作室-天津市教委资助项目 (2016-3); 中医传承工作室-天津卫计委资助项目 (2017-193)

作者简介: 李远栋 (1980—), 男, 吉林人, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为脊柱关节疾病的防治。E-mail: 33724755@qq.com

***通信作者:** 张君涛 (1977—), 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为脊柱关节疾病的基础与临床研究。E-mail: zhangjuntaoliyan@sina.com

#共同第一作者: 杨 琨 (1994—), 男, 河北人, 硕士研究生, 研究方向为脊柱关节疾病的防治。E-mail: wo521kun66@163.com

显示, KOA 约占骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 的 85%, 在世界 60 岁以上的人口中, 约 18% 的女性和 9.6% 的男性患有 KOA 的症状^[2]。KOA 的发病机制尚不能完全阐明, 但研究发现关节软骨细胞的凋亡与 OA 的退变程度明显相关 (图 1)^[3-4]。经典

Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路在细胞增殖调控中具有重要意义, 它以不同的方式调节不同阶段的软骨形成, Wnt 蛋白的表达与关节软骨的退变有密切的关系 (图 2)^[5], 在 KOA 的病理生理中起着至关重要的作用^[6]。

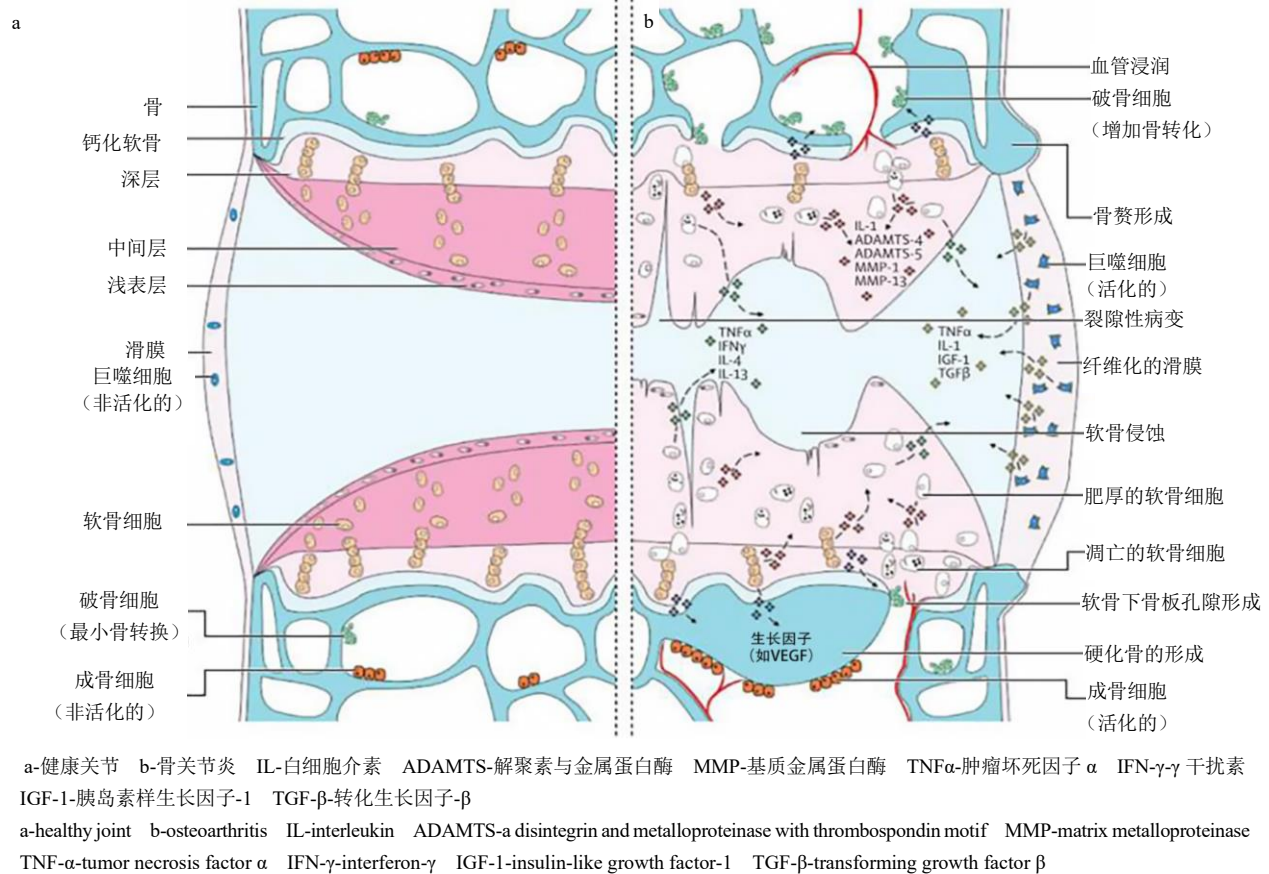


图 1 KOA 的发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of KOA

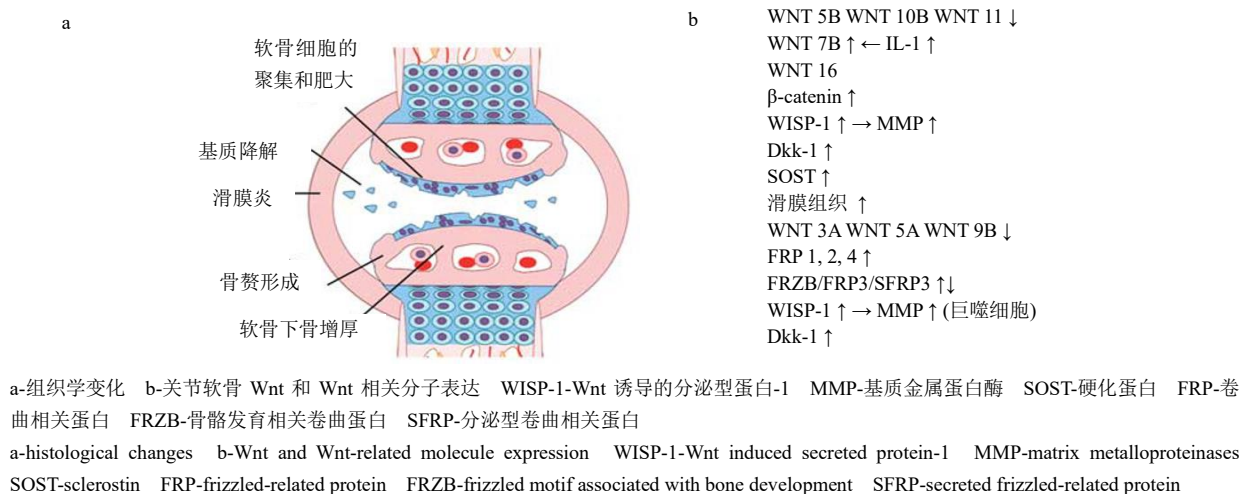


图 2 KOA 的 Wnt 信号通路

Fig. 2 Wnt signaling pathway of KOA

KOA 为中医学中“痹证”“骨痹”“骨痿”等病证范畴。中药治疗 KOA 具有独特的临床优势,并且中药单体有效成分及复方治疗 KOA 的作用机制已成为研究的热点,许多研究者从中药单体、提取物及复方作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路方面进行了广泛探索。本文主要从 Wnt/ β -catenin 信号通路的特性及其与 KOA 之间的关系及中药单体与中药复方调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 KOA 机制方面进行综述。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路溯源与特性

Wnts 是人类中至少 19 种不同分泌蛋白的家族,它们影响着大量的生物过程^[7]。20 世纪末, Nusse 和 Varmus 于果蝇胚胎中发现 *wg* 基因,随后发现鼠乳腺瘤病毒整合位点中发现的 *Int-1* 基因与 *Wg* 基因同源,遂命名 *Wnt* 基因家族,而其中的 Wnt/ β -catenin 信号通路是研究者的研究热点。

β -catenin 分布于细胞膜、细胞质和细胞核中,其在细胞增殖、迁移和分化等多种细胞事件中扮演至关重要的作用。Wnt 配体与细胞膜受体蛋白卷曲蛋白 (frizzled, Frz) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白能够激活 Wnt 信号,细胞内轴蛋白 (axis inhibitor, Axin) 作为一个支架蛋白,可以结合多种降解复合物的蛋白质成分,调节细胞内 β -catenin 水平。Wnt 对糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β) 有抑制作用, GSK-3 β 磷酸化可减少 β -catenin 的降解。因而 β -catenin 在细胞质中聚集增多,之后被转运到细胞核^[8-9],并与 T 细胞因子/淋巴增强因子等转录因子结合,诱导靶基因转录激活^[10-11],如细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1),这是 G1/S 转变的积极效应,从而影响相关细胞的增殖分化、调控细胞凋亡和代谢。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路与 OA

OA 是一种常见的软骨退行性改变的疾病,主要由过度的机械压力、炎症和免疫改变引起^[12-13]。虽然还未有明确的发病机制,但多数研究者认为 OA 的发生是关节软骨细胞、软骨外基质、软骨下骨质的合成及降解的平衡被破坏所导致。随着生物化学和遗传学研究在过去 10 年中取得的巨大进展,OA 发病机制中的信号分子和转录因子已经被发现^[14]。典型的 Wnt 信号通路涉及 OA 的发病机制,其中,软骨与软骨下骨的改变被认为是 OA 发生的首要因素,并且研究发现典型的 Wnt 信号通路的激活有助于增加软骨下骨重塑和骨赘形成;同时,软骨与软

骨下骨的病理变化影响着 OA 的发展进程^[15-16]。软骨下骨的广泛重塑致使骨硬化的发生,软骨下终板增厚,虽然还不清楚这种软骨下骨硬化是如何导致 OA,但研究证明 Wnt 信号参与并能够诱导骨硬化^[17]。Dickkopf1 蛋白 (Dkk-1) 是一种分泌蛋白,是与骨吸收密切相关的功能蛋白,在维持骨质平衡过程中有重要作用,且现已证实 Dkk-1 能够抑制 Wnt 信号传导,对 OA 软骨破坏产生保护作用,从而降低骨赘的严重程度来降低 OA 的进展^[18-19]。Wnt/ β -catenin 信号通路对软骨细胞功能的表达至关重要,参与软骨细胞的分化与增殖,通过该通路抑制关节软骨退变的促进因子水平,维持着关节软骨的健康状态^[20]。

研究表明,抑制大鼠软骨细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路可以降低 MMP 的表达,继而减轻软骨炎症^[21]。Xuan 等^[22]研究发现 Wnt/ β -catenin 信号通路可以调节小鼠成年关节软骨表面带中糖蛋白-4 的表达,在关节软骨稳态中起重要作用。研究发现 SM04690 是一种 Wnt 通路的小分子抑制剂,具有作为疾病修饰 OA 慢作用药的潜力,可以诱导成骨基因表达下调,软骨基因表达上调,抑制蛋白酶产生及减少软骨降解,从而改善 OA 进展^[23]。Chen 等^[24]发现通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路可以调控 Cyclin D1 参与 OA 的发病过程。由此推断,调控 Wnt/ β -catenin 信号通路可以维持软骨内的平衡状态, Wnt/ β -catenin 信号通路可能是一种治疗 OA 的理想选择。

3 中药基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 KOA

3.1 中药单体

中药治疗 KOA 多以补益肝肾为主,中药单体治疗 KOA 取得了良好的疗效,研究前景广阔。补骨脂是补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 的干燥成熟果实,补骨脂素是补骨脂的主要活性成分之一,常被用于治疗骨质疏松症、骨肉瘤、骨折和骨软化症,研究已证实补骨脂素可以在体内刺激局部新骨形成并触发骨的形成,可用于预防和治疗 KOA,但影响软骨细胞增殖的确切分子机制仍有待阐明。Zheng 等^[25]研究表明补骨脂素以剂量和时间相关性地方式增强软骨细胞的活力,MTT 实验和药敏实验表明补骨脂素可以通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路促进软骨细胞增殖,并且还发现补骨脂素可以通过增加软骨基质主要成分 II 型胶原蛋白 (type II collagen, Col-II) 的表达,对防止软骨降解具有积极作用,证明补骨脂素是治疗 KOA 的潜在治疗剂。青蒿素是来源于黄花蒿 *Artemisia annua* Linn. 的一种抗疟药,

以其安全性和选择性杀死受伤细胞而闻名,有学者发现基于青蒿素的抗炎活性和抑制 KOA 相关的 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用,推测青蒿素可能对 KOA 有影响。Zhong 等^[26]则采用细胞活力测定、糖胺聚糖分泌、免疫荧光、定量逆转录-聚合酶链反应和 western blotting 等方法,研究青蒿素对白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 诱导的 KOA 患者源性软骨细胞的保护作用 and 抗骨骼活性,发现青蒿素可以通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路缓解 IL-1 β 介导的炎症反应和 KOA 进展。薯蓣皂苷是从黄精 *Polygonatum sibiricum* Delar. ex Redoute 根中提取的天然产物,已有研究证实薯蓣皂苷具有抗炎、调脂、抗癌、保肝等作用。Lu 等^[27]通过在大鼠关节内注射碘乙酸钠建立 KOA 模型,用 Western blotting、定量逆转录-聚合酶链反应和组织学染色法检测薯蓣皂苷的作用,结果显示薯蓣皂苷能通过抑制内质网应激、氧化应激、细胞凋亡和炎症反应,发挥对软骨和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的保护作用。更重要的是,薯蓣皂苷能通过抑制 Wnt/ β -

catenin 信号通路和上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的表达来改善 KOA 的进展,有望成为治疗 KOA 的一种新型天然药物,但还需要进一步的基础研究。大黄素(1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌)是一种从大黄 *Rheum officinale* Baill. 的根和根茎中分离出来的天然蒽醌,被证明具有抗菌、抗癌和抗炎活性。此外,大黄素可抑制多种细胞类型的 MMP-2 和 MMP-9 表达。Ding 等^[28]通过采用大鼠前交叉韧带横断建立大鼠 KOA 的实验模型,关节内注射大黄素,观察大黄素的体内作用,结果显示大黄素可降低 IL-1 β 诱导的核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和 Wnt 信号的激活,从而改善 KOA 的进展。以上研究表明中药单体有效成分不仅可以通过 Wnt 信号抑制炎症反应,降低软骨退化速度,同时还可以促进软骨细胞的增殖分化,修复软骨损伤,这些成果对于研究中药单体有效成分对 KOA 进行靶向精准治疗具有临床指导意义。中药单体通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对 KOA 的调控作用见表 1。

表 1 中药单体通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对 KOA 的调控作用

Table 1 Regulation effect of traditional Chinese medicine monomers on KOA through Wnt/ β -catenin signaling pathway

中药	有效成分	传统功效	作用机制	文献
补骨脂	补骨脂素	补肾助阳、固精缩尿、温脾止泻、 纳气平喘	上调 Wnt-4、Frz-2、 β -catenin 和 Cyclin D1, 下调 GSK-3 β , 促使 Dkk-1 抑制 β -catenin 和 Cyclin D1 的表达	25
青蒿	青蒿素	清热凉血、退热除蒸、解暑截疟	抑制促炎趋化因子和细胞因子的表达, 增加糖胺聚糖沉积	26
黄精	薯蓣皂苷	滋肾润肺、补脾益气	抑制内质网应激、氧化应激、细胞凋亡和炎症反应	27
大黄	大黄素	攻积导滞、泻火凉血、逐瘀通经	抑制 NF- κ B 和 Wnt 通路激活, 抑制 MMP-3、MMP-13 和 聚蛋白多糖酶-4、5 和 Col-II	28

3.2 中药复方

传统中药复方在治疗 KOA 中效果明显,通常采用活血通络、补肾益气的治疗方法,但中药复方的药物成分较为复杂,其中药物有效成分和具体的作用机制还不明确。加味阳和汤常被用于治疗 KOA,前期研究表明加味阳和汤具有保护软骨的作用, Xia 等^[29]通过加味阳和汤干预大鼠模型,测得促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平降低,说明加味阳和汤能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路降低 IL-1 β 诱导的软骨细胞 MMP-3、MMP-13 及细胞凋亡蛋白酶-3、9(Caspase-3、9) 水平,进而保护关节软骨。独活寄生汤因具有补肝肾、益气血、祛风湿和止痹痛之效,常用于治疗以关节肿胀、疼痛为主要临床症

状的骨关节疾病,谭敏枝等^[30]采用独活寄生汤对 KOA 大鼠进行关节腔注射,不仅可以改善 KOA 模型大鼠膝关节肿胀程度,而且血清中骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein, BMP-2)、MMP-3、MMP-9 的表达水平也有不同程度降低,说明独活寄生汤可以下调 Wnt/ β -catenin 信号通路,为独活寄生汤治疗 KOA 提供一定的研究借鉴意义。温经通络方以桂枝为君药,具有温经通络、散寒除湿、活血止痛之效,唐芳等^[31]发现温经通络方干预大白兔 KOA 模型,测得 β -catenin、GSK-3 β 蛋白表达水平显著降低, Axin 表达水平显著升高,结果表明温经通络方可通过调控 Axin 水平负性调节 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而抑制软骨细胞中 β -catenin 和 GSK-3 β 表达水平而达到治疗 KOA 的目的。盘龙七

片具有消炎镇痛、通痹止痛、活血化瘀的作用，常被用于治疗肢体疼痛、麻木等症状，朱鹏等^[32]通过选用 SPF 级 8 周龄雄性 SD 大鼠构建 KOA 大鼠模型，发现盘龙七片组 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-13 显著降低，可能通过抑制 Wnt 信号通路活性以缓解 KOA 症状。七厘散主要由秦皮、川贝母、除虫菊酯和龙骨组成，对于 OA 的疗效较佳。宋寒冰等^[33]通过建立 KOA 兔模型，制备七厘散含药血清，实验表明七厘散可以减轻 KOA 模型兔软骨的损伤程度，这种改善作用可能与增加核心结合因子（runt related transcription factor, *Runx2*）、骨钙素（osteocalcin, *OCN*）基因的表达水平以及激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化有关。有学者已发现雌激素可调控 Wnt/ β -catenin 信号通路^[34]，谭志韵等^[35]通过研究发现经切除卵巢以及关节注射的 KOA 模型组中，Wnt-4、 β -catenin 表达上升，GSK-3 β 表达下降，表明此模型中大鼠雌激素的降低可能激活了 Wnt 通路，在予以加味二仙颗粒干预后，Wnt/ β -catenin 信号通路激活被抑制，软骨

ECM 降解和软骨细胞凋亡受到影响，软骨得以保护，KOA 得到有效缓解。郭洁梅等^[36]对模型大鼠 ig 壮骨健膝方，研究表明壮骨健膝方可能通过提高 Dkk-1、分泌型卷曲相关蛋白-3（secreted frizzled-related protein 3, sFRP-3）蛋白的表达水平，抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活，从而对经 IL-1 β 诱导退变的大鼠膝关节软骨细胞起保护作用，揭示了壮骨健膝方保护膝关节退变软骨细胞的可能分子机制，为该方的临床应用提供了进一步的实验依据。以上研究采用中药复方治疗 KOA 的动物模型均取得了良好的治疗效果，通过对 Wnt 信号的调控作用降低炎症因子，增强软骨的修复能力，为运用此类药物治疗 KOA 分子机制的研究奠定了一定的基础。中药复方通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对 KOA 的调控作用见表 2。

4 结语与展望

目前，中药通过 Wnt/ β -catenin 信号通路干预 KOA 相关机制的研究越来越多，无论是中药单体有效成分还是中药复方均可较好地保护软骨细胞，延

表 2 中药复方通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对 KOA 的调控作用

Table 2 Regulation of traditional Chinese medicine compounds on KOA through Wnt/ β -catenin signaling pathway

中药复方	组成	传统功效	作用机制	文献
加味阳和汤	熟地黄、鹿角胶、肉桂、炮姜炭、麻黄、白芥子、生甘草	温阳补血、散寒通滞	降低软骨细胞中 MMP-3、MMP-13、Caspase-3、Caspase-9	29
独活寄生汤	独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂、防风、川芎、人参、当归、白芍、熟地黄、甘草	补肝肾、益气血、祛风湿、止痹痛	下调软骨中 Wnt1、Wnt10b、 β -catenin 的基因和蛋白表达，降低血清中 BMP-2、MMP-3、MMP-9 表达	30
温经通络方	桂枝、白术、独活、木瓜、当归、大血藤、透骨草	温经通络、散寒除湿、活血止痛	降低 β -catenin 和 GSK-3 β 蛋白表达，升高 Axin 水平	31
盘龙七片	盘龙七、壮筋丹、五加皮、杜仲、当归、珠子参、青蛙七、过山龙、秦艽、木香、祖师麻、络石藤、川乌、白毛七、铁棒锤、草乌、老鼠七、支柱蓼、红花、没药、竹根七、缬草、伸筋草、牛膝、丹参、羊角七、八里麻、重楼、乳香	消炎镇痛、通痹解结、疗伤止痛、活血化瘀	降低 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-13、Wnt-4 及 β -catenin 水平	32
七厘散	血竭、乳香、没药、红花、儿茶、冰片、人工麝香、朱砂	化瘀消肿、止痛止血	提高 <i>Runx2</i> 、 <i>OCN</i> 、 β -catenin、 <i>Wnt4a</i> mRNA 表达	33
加味二仙颗粒	仙茅（酒制）、淫羊藿、山茱萸、巴戟天（盐制）、熟地黄、黄柏、枳实、龙眼肉、当归、知母、延胡索（醋制）、牡蛎、三七、怀牛膝	补肾壮阳、坚肾益阴、补血和血	降低 <i>Wnt4</i> 、 β -catenin mRNA 表达，提高 <i>GSK-3β</i> mRNA 表达	35
壮骨健膝方	桑寄生、骨碎补、川牛膝、杜仲、独活、土鳖虫、生地黄、秦艽、鹿衔草、肿节风	补肝肾、强筋骨、通络止痛	增加 Dkk-1、sFRP-3 蛋白表达	36

缓疾病的发展,为临床治疗 KOA 提供新的思路。本文总结了基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的中药干预 KOA 的研究进展,目前中药治疗手段包括中药单体和中药复方;中药调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的途径包括上调 Wnt 蛋白及 Wnt 通路关键因子 β -catenin 促进软骨细胞增殖;下调 Wnt 蛋白及 Wnt 通路关键因子 β -catenin,从而起到治疗 KOA 的作用。但目前虽然相关研究越来越多,仍存在一定的不足:中药对 Wnt/ β -catenin 信号通路的双向调节作用还有待进一步研究;中药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路及与其他信号通路的交互作用在 KOA 中的详细机制还有待深入研究;中药单体和中药复方仅仅是部分机制研究,缺乏有效成分及其体内代谢产物具体的作用靶点及对准确作用剂量的量效研究。应对中药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路具体的有效作用成分及相应的靶点进行深入研究,为更加精准地治疗 KOA 提供参考,更好地发挥中药治疗 KOA 的优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen D, Shen J, Zhao W W, *et al.* Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism [J]. *Bone Res*, 2017, 5(1): 1-13.
- [2] Woolf A D, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions [J]. *Bull World Health Organ*, 2003, 81(9): 646-656.
- [3] Kuyinu E L, Narayanan G, Nair L S, *et al.* Animal models of osteoarthritis: Classification, update, and measurement of outcomes [J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11: 19.
- [4] Glyn-Jones S, Palmer A J, Agricola R, *et al.* Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [5] Usami Y, Gunawardena A T, Iwamoto M, *et al.* Wnt signaling in cartilage development and diseases: Lessons from animal studies [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(2): 186-196.
- [6] Sassi N, Laadhar L, Allouche M, *et al.* The roles of canonical and non-canonical Wnt signaling in human de-differentiated articular chondrocytes [J]. *Biotech Histochem*, 2014, 89(1): 53-65.
- [7] Lories R J, Monteagudo S. Review article: Is wnt signaling an attractive target for the treatment of osteoarthritis? [J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(2): 259-270.
- [8] Zeng X, Tamai K, Doble B, *et al.* A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation [J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 873-877.
- [9] Doble B W, Patel S, Wood G A, *et al.* Functional redundancy of GSK-3 α and GSK-3 β in Wnt/ β -catenin signaling shown by using an allelic series of embryonic stem cell lines [J]. *Dev Cell*, 2007, 12(6): 957-971.
- [10] Bougault C, Priam S, Houard X, *et al.* Protective role of frizzled-related protein B on matrix metalloproteinase induction in mouse chondrocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): R137.
- [11] MacDonald B T, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 9-26.
- [12] Komori T. Molecular mechanism of Runx2-dependent bone development [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 168-175.
- [13] Huang J, Zhao L, Chen D. Growth factor signalling in osteoarthritis [J]. *Growth Factors*, 2018, 36(5/6): 187-195.
- [14] Nishimura R, Hata K, Nakamura E, *et al.* Transcriptional network systems in cartilage development and disease [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 353-363.
- [15] Monteagudo S, Lories R J. Cushioning the cartilage: A canonical Wnt restricting matter [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 670-681.
- [16] Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, *et al.* Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3028-3039.
- [17] Blom A B, van Lent P L, van der Kraan P M, *et al.* To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(5): 620-629.
- [18] Oh H, Chun C H, Chun J S. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2568-2578.
- [19] Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, *et al.* Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3028-3039.
- [20] Joiner D M, Less K D, van Wieren E M, *et al.* Heterozygosity for an inactivating mutation in low-density lipoprotein-related receptor 6 (Lrp6) increases osteoarthritis severity in mice after ligament and Meniscus injury [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(10): 1576-1585.
- [21] Xu K, Ma C Y, Xu L H, *et al.* Polygalacic acid inhibits MMPs expression and osteoarthritis via Wnt/ β -catenin and MAPK signal pathways suppression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 246-252.
- [22] Xuan F J, Yano F, Mori D, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 247.

- [23] Wang Y D, Fan X H, Xing L, *et al.* Wnt signaling: A promising target for osteoarthritis therapy [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 97.
- [24] Chen Y Y, Chen Y, Wang W C, *et al.* Cyclin D1 regulates osteoarthritis chondrocyte apoptosis via WNT3/ β -catenin signalling [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1971-1977.
- [25] Zheng W W, Lin P D, Ma Y H, *et al.* Psoralen promotes the expression of cyclin D1 in chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1377-1384.
- [26] Zhong G, Liang R M, Yao J, *et al.* Artemisinin ameliorates osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2575-2590.
- [27] Lu J W, Zhang T W, Sun H J, *et al.* Protective effects of dioscin against cartilage destruction in a monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1029-1038.
- [28] Ding Q H, Ye C Y, Chen E M, *et al.* Emodin ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling *in-vitro* and *in-vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 222-230.
- [29] Xia H, Cao D, Yang F, *et al.* Jiawei Yanghe decoction ameliorates cartilage degradation *in vitro* and *vivo* via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109708.
- [30] 谭敏枝, 刘俊. 独活寄生汤对膝骨关节炎模型大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(5): 8-12.
- [31] 唐芳, 马武开, 周静, 等. 温经通络方对兔膝关节软骨细胞中 β -catenin、Axin 及 GSK-3 β 蛋白表达水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1747-1750.
- [32] 朱鹏, 薛欣, 赵晨, 等. 盘龙七片对膝骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用及对 Wnt 通路的调控机制 [J]. 西部医学, 2020, 32(8): 1110-1114.
- [33] 宋寒冰, 刘家兴, 王革强, 等. 七厘散治疗兔膝关节炎及其相关分子机制研究 [J]. 陕西中医, 2021, 42(1): 18-22.
- [34] Wang F S, Ko J Y, Lin C L, *et al.* Knocking down dickkopf-1 alleviates estrogen deficiency induction of bone loss. A histomorphological study in ovariectomized rats [J]. *Bone*, 2007, 40(2): 485-492.
- [35] 谭志韵, 罗汉文, 涂泽松, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨加味二仙颗粒治疗 KOA 的作用 [J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(1): 85-88.
- [36] 郭洁梅, 陈秀明, 陈鹏, 等. 壮骨健膝方含药血清对经 IL-1 β 诱导的大鼠膝关节退变软骨细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制因子蛋白表达的影响 [J]. 福建中医药, 2021, 52(2): 18-20.

[责任编辑 崔艳丽]