

· 综述 ·

# Wnt 基因与类风湿性关节炎相关性的研究进展

刘国栋<sup>1</sup>, 伍镛<sup>2\*</sup>

(1. 新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐; 2. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐)

**摘要:** 类风湿性关节炎(RA)是以周身小关节受累为主要特征的自身免疫性疾病,以关节滑膜血管翳形成为主要病理表现,可累及关节软骨与软骨下骨,最终导致关节残废。其发病机制尚未完全阐明,随着对RA研究的深入,其发病机制的有关研究主要集中在滑膜细胞异常的信号转导方面。Wnt信号通路可参与细胞的增殖、分化和凋亡,在RA滑膜炎及骨代谢等方面起重要的调节作用。在RA患者疾病发展过程中,Wnt信号通路在成纤维细胞样滑膜细胞、成骨细胞、破骨细胞中发挥效应,调控炎症反应、软骨细胞的正常分化。

**关键词:** 类风湿性关节炎; Wnt信号通路; 骨代谢; 滑膜炎机制; 综述

**中图分类号:** R684 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.048

**本文引用格式:** 刘国栋,伍镛. Wnt基因与类风湿性关节炎相关性的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(72):118-119,122.

## Research Progress on the Correlation between Wnt Gene and Rheumatoid Arthritis

LIU Guo-dong<sup>1</sup>, WU Di<sup>2\*</sup>

(1. The fourth clinical medical school of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang;

2. Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang)

**ABSTRACT:** Rheumatoid arthritis (RA) is a general small joints involved as the main features of autoimmune disease, joint synovial pannus formation as the main symptoms, can affects the articular cartilage and subchondral bone, eventually leading to joint disability. The pathogenesis of RA is not completely clear. With the in-depth study of RA, the relevant studies on its athogenesis mainly focus on the abnormal signal transduction of synovial cells. Wnt signaling pathway is involved in cell proliferation, differentiation and apoptosis and plays an important regulatory role in RA synovitis and bone metabolism. In the course of disease development of RA patients, Wnt signaling pathway plays a role in fibroblast-like synovial cells, osteoblasts and osteoclasts, regulating inflammation and normal differentiation of chondrocytes.

**KEY WORDS:** Rheumatoid arthritis; Wnt signaling pathway; Bone metabolism; Mechanisms of synovitis; Review

## 0 引言

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以周身小关节受累为特征的自身免疫性疾病,其病理表现多为滑膜炎以及关节周围血管翳形成,进而关节软骨与软骨下骨破坏,最终导致关节残疾。RA的发病率全球为0.5%~1%,我国约为0.42%,我国RA总患病人群约500万,男女患病比例约为1:4,我国RA患者在病程1~5年、5~10年、10~15年及≥15年的致残率分别为18.6%、43.5%、48.1%、61.3%,显示随着病程的延长、残疾及功能受限发生率升高<sup>[1]</sup>。RA合并肺间质病变进展为肺纤维化患者中位生存时间约为2.6年或平均生存时间为3年<sup>[2]</sup>。RA患者心血管事件发生率比正常人群发生率高48%左右<sup>[3]</sup>。RA的发病机制尚不清楚,越来越多的研究表明,Wnt信号通路参与了RA关节滑膜组织炎症发生及异常的骨免疫<sup>[4]</sup>,因而寻找与该病的相关Wnt基因,深入了解RA发病机制,为发现更有效的针对靶点的药物有十分重要的意义。现将Wnt信号通路及RA发病机制相关研究进展综述如下:

## 1 Wnt 信号通路及调节功能

Wnt蛋白家族是由一系列高度保守的Wnt基因编码构成,目前已知哺乳动物至少表达19种Wnt蛋白,其特点是由Wnt基因编码的一类不溶于水的分泌型糖蛋白,长度为350~380个氨基酸,且带有一段24个半胱氨酸残基富集的高度保守信号区域,起始为疏水信号序列,其后含有多个糖基化位点<sup>[5]</sup>。这些蛋白在胚胎发育的过程中呈现独特的表达形式以及不同的功能。Wnt蛋白通过自分泌或旁分泌的不同方式在细胞增殖、形态发生、分化、迁移、存活中发挥积

极作用。Wnt信号通路的调节失控可引起组织的纤维增生、炎性改变、再生异常、肿瘤和代谢异常<sup>[6]</sup>。一般将Wnt信号通路分为经典信号通路和非经典信号通路:其中经典的Wnt/ $\beta$ -catenin通路是指Wnt分泌性糖蛋白与脂蛋白受体相关蛋白LRP(LRP5、LRP6)及细胞膜上卷曲蛋白受体(Frizzled receptor, Fzd)相结合,迫使胞浆内 $\beta$ -catenin降解受限,从而使 $\beta$ -catenin胞浆中的浓度相应增加并进入细胞核中,与T细胞因子(LEF/TCF)家族的转录因子及淋巴细胞增强因子形成复合物激活转录,Wnt1a、Wnt3a、Wnt7b等都属于Wnt经典信号通路的蛋白;而非经典的Wnt信号通路有Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路和细胞极性(PCP)通路;PCP通路可调节细胞运动和细胞骨架的动态变化,Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路可以促进NFAT基因的转录过程,在上述两个通路中,Wnt蛋白与酪氨酸激酶样孤独受体(Ror2)、Fzd结合,通过Rho家族小G蛋白(包括Rac及RhoA)激活Rho联合蛋白激酶JN和ROCK,从而调控细胞极性及其迁移<sup>[7]</sup>,或使 $\text{Ca}^{2+}$ 释放,钙调蛋白依赖的蛋白激酶II(CamkII)与PKC激活,阻断 $\beta$ -catenin信号通路或参与调节细胞的黏附等<sup>[8]</sup>,或发挥作用于核转录因子NF- $\kappa$ B当中<sup>[9]</sup>,而Wnt5a为非经典通路的代表。

分泌型卷曲蛋白相关蛋白(Secreted frizzled-related protein, sFRP)家族和Dickkopf蛋白(DKK)家族是Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的重要调节因子,其中sFRP作为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的负性调节蛋白。可与Fzd受体竞争性结合Wnt而抑制Wnt配体对信号通路的激活。有研究证实,sFRP的功能减退或缺失都会导致Wnt/ $\beta$ -catenin通路的过度激活<sup>[10]</sup>。且sFRP作为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的负调节剂。能够减少 $\beta$ -catenin在细胞内的过度蓄积,从而降低相关下游基因的表达。DKK蛋白在Wnt信号通路中同样起负调节作用,虽然不能直接与Wnt结合,但DKK可以与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)结合抑制Wnt-Fzd-LRP复合物的出现,从而使Axin-APC-GSK-3 $\beta$ 降解复合体磷酸化,降解 $\beta$ -catenin,从而抑制Wnt信号通路<sup>[11]</sup>。另外,硬骨素

**作者简介:** 刘国栋(1990-),男,研究生在读,研究方向:中西医结合治疗风湿病。

**通讯作者\*:** 伍镛,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:中西医结合治疗风湿病。

(Sclerostin) 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的负性调节蛋白,是一个骨重吸收的保护因子,研究表明 Wnt 共受体 LRP5 的突变会导致骨量的增加或减少,而分泌型 Wnt 拮抗剂硬化蛋白活性改变或失活对其影响较大<sup>[12]</sup>。

## 2 Wnt 信号通路 & RA 滑膜炎机制

首先,有研究表明:Wnt 信号通路参与 RA 慢性炎症过程<sup>[13]</sup>。成纤维样滑膜细胞 (FLS) 是 RA 最重要的病理特征,FLS 产生炎症因子,促进细胞基质降解,导致软骨和骨的持续性破坏。Xiao CY 等<sup>[14]</sup>研究证实 RA 患者 FLS 中  $\beta$ -catenin 的表达提高,可激活 Wnt 信号通路,可使 RA 患者 FLS 激活。相关研究显示,在 RA 患者滑膜的 FLS 内发现增生大量与骨侵蚀相关的因子,尤其是长期患 RA 患者中,这些因子包括 Wnt7b、IL-1、IL-6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等, TNF- $\alpha$  是 RA 病理机制的核心环节。Du G 等<sup>[15]</sup>研究表明被激活的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导通路将增强 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达,从而促进基质金属蛋白酶 (MMP) 生成,从而导致细胞外基质降解,引起关节软骨的破坏。Lee 等<sup>[16]</sup>研究证实 FLS 的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、CCL-2、CCL-7 和 MMP-9 等炎症因子的表达,可因 Wnt 信号抑制剂分泌型卷曲相关蛋白 5 (Secreted frizzled-related protein 5, sFRP5) 的调节而下调,且 sFRP5 在 RA 患者血清中显示表达下调。Nakamura 等<sup>[17]</sup>研究证明,在 RA 中 Wnt7b 高表达,将 Wnt7b 导入 RA 的 FLS 和成骨细胞 (osteoblast, OB) 中发现 TNF- $\alpha$ 、IL-1 及 IL-6 等相关促炎因子表达上调,上述促炎因子在 RA 发病机制中有显著影响。同样,Manara M 等<sup>[18]</sup>研究发现作为 DKK1 的主要诱导剂之一的 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  阻断剂可阻断 DKK1 的功能。而 DKK1 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制剂,通过减少成骨细胞的数量,使骨量相应减少,间接导致破骨细胞分化,骨吸收加强。RA 患者滑膜中 Wnt1 诱导信号通路蛋白 3 (WISP3) 的表达明显高于骨关节炎患者。在体外实验中, WISP3 可由多种促炎细胞因子诱导产生。Wnt1 蛋白诱导的信号通路能促进细胞黏附、成长和生存。在 RA 患者中, Wnt1 过度表达刺激纤连蛋白和前基质金属蛋白酶 3 的产生。Wnt5a 通过激活成纤维样滑膜细胞中的 PKC 途径,促使 RA 患者的关节内促炎趋化因子产生。Wnt5a/Fzd 复合物被阻断后,能减少 IL-6、IL-15 和 RANKL 的表达,同时还能抑制滑膜的增生<sup>[19]</sup>。Saito T 等<sup>[20]</sup>研究表明,炎症对 Wnt 信号通路也有调控作用,其作用表现在 RA 关节滑膜炎控制后可继有 Wnt 信号通路中的 sFRP1、sFRP2 等负调控因子数量明显减少。

## 3 Wnt 信号通路 & RA 骨代谢

目前越来越多的研究证实 Wnt 信号通路在 RA 骨代谢方面发挥显著的作用。一般来说,正常骨形态结构由两部分组成,分别为成骨细胞 (Osteoblast, OB) 承担的新骨形成和破骨细胞 (Osteoclast, OC) 承担的骨质吸收,这两部分相互作用形成动态平衡的骨形态结构。而 Wnt 信号通路与成骨细胞的发育及分化有紧密联系。经典的 Wnt 信号通路会通过多种途径刺激骨的生成,其在成骨细胞分化的早期,经典通路通过刺激间充质干细胞向成骨细胞前体细胞分化,使其向软骨细胞及脂肪细胞分化能力受限,经典的 Wnt 信号通路还将减少成骨细胞及骨细胞的凋亡达到促进骨生成的目的。Uehara 等<sup>[21]</sup>研究证实非经典 Wnt 信号通路与经典 Wnt 信号通路可影响成骨细胞的生成,可能通过 Wnt5a 产生协同的作用完成。Kato 等的研究发现:低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 基因敲除的小鼠,脊柱中的骨小梁骨密度降低,2 个月大时因明显骨质疏松而发生胫骨骨折。同时分泌型卷曲相关蛋白 1 基因的缺失可能会激活 Wnt 信号通路,从而起到抑

制成骨细胞与骨细胞的程序性凋亡的作用<sup>[22]</sup>。Zhang R 等<sup>[23]</sup>研究提示,  $\beta$ -catenin 可以活化包括 MC3T3-E1、C2C12、2T3 及 3H10T1/2 细胞等各种成骨细胞或成骨细胞前体细胞。Wnt 信号及骨形态发生蛋白 (BMP) 之间的相互作用会对成骨细胞分化、骨形成以及 BMP 活性产生影响。Ming Zhang 等<sup>[24]</sup>发现, BMP-2 通过调控 Wnt 信号 Lrp 5、 $\beta$ -catenin 磷酸化抑制剂的表达和转导通路配体可促进成骨细胞中的  $\beta$ -catenin 表达,还能促进 Wnt3a 表达,并促使成骨细胞分化。而 Wnt3a 通过促进成骨细胞分泌骨保护素 (OPG), 发挥抑制骨吸收的作用。研究发现, Wnts 与  $\beta$ -连环蛋白调控成骨细胞的生存和增殖,通过控制骨保护素的分泌,  $\beta$ -连环蛋白可以调控破骨细胞前体细胞和成骨细胞之间的联系和交流。

最近发现,在一定的生理病理情况下, Wnt 信号通路对骨吸收也有重大影响<sup>[25]</sup>。近年来的研究结果显示,非经典 Wnt 信号通路与破骨细胞的生成密切相关。Moverare-Skrtic S 等<sup>[26]</sup>通过对非经典 Wnt-JNK 通路中的 Ror2 做荧光素酶检测,证明 Wnt16 上调骨保护素 (OPG) 的生成,可通过非经典 Wnt 信号通路实现,从而间接使破骨细胞的生成被抑制。牛梦林等<sup>[27]</sup>发现 Wnt5a 与类风湿性关节炎破坏和关节炎进展相关。Wnt5a 通过调节成骨前体细胞骨保护素 (OPG)、IL-6、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP) 和 JNK 的分泌和表达,可加重骨破坏和加快关节炎进展。此外, Maeda 等<sup>[28]</sup>研究发现, Wnt5a-Ror2 提高破骨细胞生成,可通过激活 Wnt-JNK 通路来提高破骨细胞前体 NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体 (RANK) 相应受体的表达来实现。刘瑞霞等<sup>[29]</sup>研究同样发现, RA 患者外周血中单个核细胞 (PBMC) 表达破骨指标上调,并可能通过 NF- $\kappa$ B 信号通路调节骨的代谢。另有研究显示, DKK1 阻断 Wnt 信号通路表达会诱导破骨细胞分化、促进骨吸收<sup>[30]</sup>。DKK1 被认为是一种重要的介质,与 RA 炎症和骨侵蚀有关,其表达和疾病活动度成一定比例。据此猜测 DKK1 可能作为预测 RA 病情进展的新指标。

## 4 总结

随着科技的不断进步及人们对 RA 研究的深入,其发病机制将会逐渐明朗, Wnt 基因在 RA 滑膜组织及骨免疫方面的作用也将会更加凸显。由此可推测, Wnt 基因可能会为 RA 治疗提供美好的前景,这也可以帮助我们探索出一种改善 FLS 异常激活增殖及骨破坏的方法,为临床上研发治疗 RA 的有效药物提供新的指导,值得进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 57(4): 242.
- [2] Koduri G, Norton S, Young A, Interstitial lung disease has a poor prognosis in the rheumatoid arthritis: results from an inception cohort [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(8): 1483-1489.
- [3] Avina-zubieta J A, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2012, 71(9): 1524.
- [4] Miao CG, Yang YY, He X, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling [J]. Cell Signal, 2013, 25(10): 2069-2078.
- [5] Logan CY, Nusse IL. The Wnt signaling pathway in development and disease [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20(1): 781-810.
- [6] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease [J]. Cell, 2006, 127(3): 469-480.
- [7] Huang C, Rajfur Z, Borchers C, et al. JNK phosphorylates paxillin and regulates cell migration [J]. Nature, 2003, 424(6945): 219-223.
- [8] Semenov MV, Habas R, Macdonald BT, et al. SnapShot: Noncanonical Wnt Signaling Pathways [J]. Cell, 2007, 131(7): 1378.

(下转第 122 页)

- ed,1998,4(7):844-847.
- [20] 叶朝华,黎卓江,张晓丹.消化性溃疡和慢性非萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J].数理医药学杂志,2018,31(6).
- [21] 秦庆颖,陈柱花.消化性溃疡与幽门螺杆菌感染相关性分析[J].中国医学创新,2013,10(11):130-131.
- [22] 张栋,郭蓉.幽门螺杆菌感染与胃炎、消化性溃疡的关系[J].中国现代药物应用,2016,10(10):46-47.
- [23] Goldman,Bennett,王贤才.西氏内科学[M].第21版.西安:世界图书出版西安公司,2003.
- [24] Feldman M, Scharschmidt RF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal Disease[M]. Philadelphia:WB Saunders,1998:604.
- [25] 房莉.消化性溃疡和慢性非萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(19):2251-2252.
- [26] 宋会颖.幽门螺杆菌相关性消化性溃疡治疗的研究[J].中国卫生产业,2011,8(02-03):7-8.
- [27] 黄珏,徐萍.幽门螺杆菌感染与胃癌前病变的关系[J].医学综述,2012,18(11):1661-1663.
- [28] 杜中红,魏晓萍,惠起源.胃癌前病变变机制及筛查研究进展[J].现代肿瘤医学,2010,18(4):814-816.
- [29] 杨雁华,刘玉萍,程幼夫,等.应用<sup>13</sup>C-尿素呼气试验检测成都市健康体检者胃幽门螺杆菌感染情况分析[J].实用医院临床杂志,2013,10(02):71-73.
- [30] 王峰,姚盼盼,姚芳芳,等.宁波地区体检人群幽门螺杆菌现症感染及血清胃蛋白酶原 I / II 水平调查分析[J].医学研究杂志,2014,43(12):98-101.
- [31] 张利红,程静静,夏和先.幽门螺杆菌感染与慢性胃炎和胃癌的致病机制研究进展[J].国际检验医学杂志,2016,37(22):3165-3167.
- [32] 宗燕.幽门螺杆菌感染与胃癌前病变、胃癌的关系分析[J].影像研究与医学应用,2018,2(10):12-13.
- [33] 苑坤,于燕,齐玲芝.胃黄色瘤 73 例临床病理分析[J].吉林医学,2012,33(32):7067-7068.
- [34] Sekikawa A,Fukui H,Sada R,et al. Gastric atrophy and xanthelasma are markers for predicting the development of early gastric cancer[J]. J Gastroenterol,2016,51(1):35-42.
- [35] 李蕴霞,胡弯弯.胃黄色瘤 25 例临床病理分析[J].中国农村卫生,2015(20):22-23.
- [36] 徐玉松.胃黄色瘤与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J].中国继续医学教育,9(36):16-18.
- [37] Cardin R,Picicchi M,Bortolami M,et al. Oxidative damage in the progression of chronic liver disease to hepatocellular carcinoma: an intricate pathway[J]. World J Gastroenterol,2014,20(12):3078-3086.
- [38] Nomura S,Ida K,Terao S,et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal multicenter prospective study[J]. Dig Endosc,2014,26(6):709-719.
- [39] H. Kanzaki,N. Uedo,R. Ishihara,et al. Comprehensive investigation of arcaea gastricae pattern in gastric corpus using magnifying narrow band imaging endoscopy in patients with chronic atrophic fundic gastritis[J]. Helicobacter,2017,17(3):224-231.
- [40] 徐三平,侯晓华.幽门螺杆菌感染与胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤.内科急危重症杂志,2012,18(5):263-266.
- [41] Nakamura S,Matsumoto T,Iida M,et al.Primary gastrointestinal lymphoma in Japan:a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends [J].Cancer,2013,97:2462-2473.
- [42] 杨建民.幽门螺杆菌与胃黏膜相关淋巴瘤的研究进展[J].中国城乡企业卫生,2016,7(7):47-49.

(上接第 119 页)

- [9] 胡蓉,廖端芳,覃丽.Wnt5a 与动脉粥样硬化的研究进展[J].现代生物医学进展,2012,(17):3354-3357.
- [10] Elzi DJ,Song M,Hakala K,et al.Wnt antagonist SFRP 1 functions as a secreted mediator of senescence[J].Mol Cell Biol,2012,32(21):4.
- [11] 韩金祥.骨分子生物学[M].北京:科学出版社,2010.
- [12] 刘超,肖涟波.Wnt 信号通路类风湿关节炎的相关性研究进展[J].安徽医药,2013,17(01):6-8.
- [13] 邓琳,唐友国,朱红斌,等.类风湿关节炎患者特异性标记物与肺间质病变的关系[J].中国全科医学,2010,13(30):3364-3366.
- [14] Xiao CY,Pan YF,Guo XH,et al.Expression of  $\beta$ -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J].Scandinavian Journal of Rheumatology,2011,40(1):26-33.
- [15] Du G,Song Y,Wei L,et al.Osthole inhibits proliferation and induces catabolism in rat chondrocytes and cartilage tissue[J].Cell Physiol Biochem,2015,36(6):2480-2493.
- [16] Kwon YJ1, Lee SW, Park YB, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulation of c-Jun N-terminal kinase[J]. Rheumatology,2014:24.
- [17] Nakamura Y,Nawata M,Wakitani S.Expression profiles and functional analyses of wnt-related genes in human joint disorders[J].Am J Pathol,2005,167(1):97-105.
- [18] Manara M,Sinaglia L.Bone and TNF in rheumatoid arthritis: clinical implications[J].RmdOpen,2015,1(11):e000065.
- [19] 刘超,肖涟波.Wnt 信号通路类风湿关节炎的相关性研究进展[J].安徽医药,2013,17(01):6-8.
- [20] Saito T, Mitomi H, Imamhasan A, et al. Downregulation of sFRP-2 by epigenetic silencing activates the  $\beta$ -catenin/Wnt signaling pathway in esophageal basaloid squamous cell carcinoma[J].Virchows Archiv An International Journal of Pathology,2014,464(2):135-43.
- [21] Uehara S.Noncanonical Wnt5a enhances Wnt/ $\beta$ -catenin signaling during osteoblastogenesis[J].Scientific Reports,2014,4:4493.
- [22] 刘艳玲,李方兵,赵曦.Wnt 信号通路在成骨细胞中的作用:成骨还是破骨? [J].中国组织工程研究,2014,18(33):5366-5371.
- [23] Zhang R, Oyajobi B O, Harris S E, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts[J]. Bone,2013,52(1):145.
- [24] Ming Zhang, Ying Yan, Yongbin Lim, et al. BMP-2 Modulates  $\beta$ -Catenin Signaling Through Stimulation of Lrp5 Expression and Inhibition of  $\beta$ -TrCP Expression in Osteoblasts[J].J Cell Biochem.2009,108(4):896-905.
- [25] Maeda K,Takahashi N,Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during Physiological and pathological state[J].J Mol Med (Berl),2013,91(1):15-23.
- [26] Moverare-Skrtic S, Henning P, Liu X, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures[J]. Nature medicine,2014,20(11):1279-1288.
- [27] 牛梦林,佟玉龙,曹伟,等.Wnt5a 对成骨前体细胞分泌和分化功能的影响[J].微生物学免疫学进展,2016,44(02):10-15.
- [28] Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis[J].Nature Medicine,2012,18(3):405.
- [29] 刘瑞霞,崔婷,宋冬明,等.类风湿关节炎患者骨代谢相关基因表达及信号通路的变化[J].江苏大学学报(医学版),2016,(4):328-332.
- [30] 沈佳怡,徐涛涛,陆超锋,等.Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路拮抗蛋白 DKK1 在骨骼发育和骨代谢中的作用[J].浙江中医药大学学报,2015,39(04):325-328.