

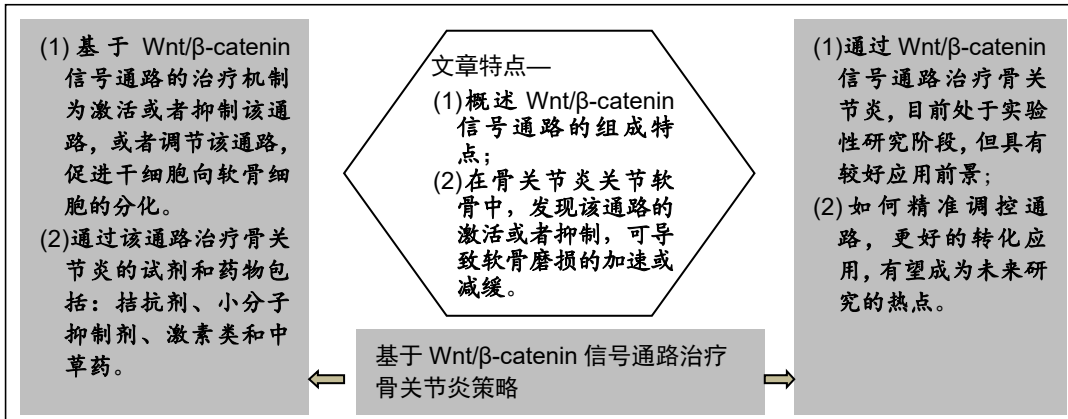
# 基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路治疗骨关节炎研究热点及应用前景

贝涛, 刘军廷, 黄秋霖, 苏伟, 赵劲民(广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 广西壮族自治区南宁市 530021)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2714

ORCID: 0000-0002-9553-7171(贝涛)

文章快速阅读:



贝涛, 男, 1984年生, 河南省平舆县人, 汉族, 广西医科大学在读博士, 主治医师, 主要从事组织工程, 创伤骨科手外科研究。

通讯作者: 赵劲民, 主任医师, 教授, 博士生导师, 广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 广西壮族自治区南宁市 530021

文献标识码:A  
投稿日期: 2019-11-08  
送审日期: 2019-11-14  
采用日期: 2020-01-02  
在线日期: 2020-03-12



## 文题释义:

**Wnt 信号通路:** Wnt 是 Wingless/Integrated 的缩写, 由配体蛋白质 Wnt 和膜蛋白受体结合, 激发的一组下游通道的信号转导的途径, 该信号通路在不同的动物物种间极为相似, 遗传学上具有高度保守性。通过该途径, 细胞表面受体胞内段将活化, 将细胞外的信号传递到细胞内。表现为两种信号传导方式, 分别是胞间交流(旁分泌)和自体细胞交流(自分泌), 经典代表有: Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、平面细胞极性通路(Wnt/PCP 通路)和 Wnt/ $Ca^{2+}$ 通路。

**骨硬化蛋白:** 由 Sost 基因编码, 是一种分泌型半胱氨酸结蛋白, 是 Wnt 受体和低蛋白脂蛋白相关受体蛋白 5/低蛋白脂蛋白相关受体蛋白 6 相关受体的拮抗剂, 作用于通路的上游, 抑制 Wnt 信号通路, 从而起到软骨保护作用。

## 摘要

**背景:** Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨关节炎的发展中起着重要的作用。

**目的:** 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 对骨关节炎的研究进展做一综述。

**方法:** 查阅 PubMed、中国知网和万方数据库, 以“catenin; wnt; osteoarthritis; arthritis; degenerative; arthritides; deformans; pathway; wnt signaling; signaling pathway; wnt signaling pathways; wnt beta catenin signaling pathway; canonical wnt pathway; canonical wnt; 骨关节炎”为检索词, 分别组合检索, 查找 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗骨关节炎的文献, 最终纳入 74 篇文献进行分析。

**结果与结论:** 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗骨关节炎, 主要途径有天然的拮抗剂、小分子抑制剂、激动剂、中草药和药物重新定位等方面。药物作用途径通过激活或者抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 对软骨起到保护作用。通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗骨关节炎, 目前处于实验性研究阶段, 但具有较好应用前景。如何精准调控通路, 更好的转化应用, 有望成为未来研究的热点。

## 关键词:

骨关节炎; Wnt/ $\beta$ -catenin; 信号通路; 软骨

中图分类号: R446; R496; R318

## 基金资助:

广西科技基地和人才专项(桂科 AD17129012), 项目负责人: 赵劲民, 广西大学生创新创业训练计划项目(201910598010), 项目负责人: 黄秋霖

## 缩略语:

分泌型卷曲体相关蛋白 3: secreted frizzled-related protein 3, sFRP3

## Wnt/beta-catenin signaling pathway in the treatment of osteoarthritis: new advances and application prospects

Bei Tao, Liu Junting, Huang Qiulin, Su Wei, Zhao Jinmin (Department of Traumatic Orthopaedics and Hand Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway plays a vital role in the development of osteoarthritis.

**OBJECTIVE:** To review the recent progress of treating osteoarthritis based on the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway.

**METHODS:** An electrical literature retrieval of PubMed, CNKI and WanFang databases was performed to search the literatures concerning the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in the treatment of osteoarthritis. The keywords

Bei Tao, MD candidate, Attending physician, Department of Traumatic Orthopaedics and Hand Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Zhao Jinmin, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Traumatic Orthopaedics and Hand Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

were "catenin; wnt; osteoarthritis; arthritis; degenerative; arthritides; deformans; pathway; wnt signaling; signaling pathway; wnt signaling pathways; wnt beta catenin signaling pathway; canonical wnt pathway; canonical wnt" in English and Chinese, respectively. Finally, 74 articles were included in result analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The potential treatments of osteoarthritis based on the Wnt/ $\beta$ -Catenin signal pathway include natural antagonists, small molecule inhibitors, agonists, traditional Chinese medicine and drug reposition. These drug pathways provide chondroprotective effect via activating or inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. The treatment of osteoarthritis based on the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is currently in the laboratory stage, but it has a great application prospect. How to accurately regulate the pathway and better transfer the research results into the application will become a hotspot in the future.

**Key words:** osteoarthritis; Wnt/ $\beta$ -catenin; signaling pathway; cartilage

**Funding:** Guangxi Key Research and Development Plan, No. guikeAD17129012 (to ZJM); Guangxi University Student Innovation and Entrepreneurship Training Program, No. 201910598010 (to HQL)

## 0 引言 Introduction

骨关节炎又称退行性骨关节病, 临床症状主要表现为疼痛、关节僵硬和功能障碍, 由于发病率较高, 目前已经成为一个全世界公共健康问题<sup>[1-2]</sup>。骨关节炎病理学改变主要为软骨退变、软骨下骨增生、骨赘形成及滑膜增生<sup>[1]</sup>。研究发现骨关节炎患者的关节软骨中, 白细胞介素8、白细胞介素1和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等细胞因子合成增多, 金属蛋白酶类和蛋白聚糖酶类(Aggreganases, ADAMTS)等基质降解酶合成增加, 导致软骨细胞外基质分解, 尤其是II型胶原、蛋白聚糖和糖胺多糖类的分解, 从而导致软骨退变, 出现剥脱、皴裂和软骨下骨外露, 进而出现关节间隙的变窄和导致骨关节炎的发生<sup>[3-4]</sup>。

骨关节炎的诱因有很多因素, 包括年龄、种族、基因、创伤、畸形、炎症、关节不稳定、关节的慢性损伤和先天性疾病等<sup>[5]</sup>。骨关节炎的软骨内合成和分解代谢失衡, 可导致软骨进行性退变, 但发病机制尚未清楚, 信号通路在骨关节炎的发生进展中起重要的作用<sup>[6]</sup>。软骨表型从静息状态向肥大状态转化, 是骨关节炎一个主要的病理学特点, 而这个转换通常伴随着经典的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活<sup>[7-8]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路不仅仅在机体胚胎时期的骨骼关节发生发育中起作用<sup>[9-10]</sup>, 而且对成熟机体的关节软骨、滑膜和成骨细胞起着调节作用<sup>[11-15]</sup>。Wnt信号通路的关键分子(如Wnt16、Wnt2、Wnt3a和Wnt5b)在骨关节炎软骨或者骨膜中发现高表达, 而Wnt信号通路的拮抗剂(如骨硬化蛋白、SMO4690、sFRP、XAV939、C113、DKK1、Sirt1、WISP-1、PKF115-584、PKF118-310和CGP049090等)在骨关节炎软骨表达下调<sup>[16]</sup>。骨硬化蛋白为Wnt信号通路的一个较强的拮抗剂, 该基因敲除小鼠较野生型更容易发生骨关节炎, 而使用骨硬化蛋白治疗后, 则可逆转关节软骨的损伤<sup>[17]</sup>。分泌型卷曲体相关蛋白3(secreted frizzled-related protein 3, sFRP3)的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)证明 Arg324Gly 羟基端替换, 可增加负重关节患骨关节炎的风险, sFRP3基因敲除可增加小鼠对骨关节炎的易感性<sup>[18]</sup>。文章就基于Wnt/ $\beta$ -catenin通路方面治疗骨关节炎进展作一综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者检索文献时限: 1970年1月至

2019年10月的文献。

检索数据库: PubMed、中国知网(CNKI)和万方数据库。

检索途径及策略: 主题词+关键词检索。英文检索策略为: (((catenin) AND wnt)) AND ((osteoarthritis) OR arthritis); (((((((((((osteoarthritis) OR osteoarthrosis) OR osteoarthrosis) OR arthritis, degenerative) OR arthritides, degenerative) OR degenerative arthritides) OR degenerative arthritis) OR osteoarthrosis deformans)) AND (((((((((((((((pathway, wnt signaling) OR pathways, wnt signaling) OR signaling pathway, wnt) OR signaling pathways, wnt) OR wnt signaling pathways) OR wnt pathway) OR pathway, wnt) OR pathways, wnt) OR wnt pathways) OR wnt beta-catenin signaling pathway) OR wnt beta catenin signaling pathway) OR wnt pathway, canonical) OR canonical wnt pathway) OR canonical wnt pathways) OR pathway, canonical wnt) OR pathways, canonical wnt) OR wnt pathways, canonical); CNKI和万方数据库的检索策略为: (Wnt or catenin or Wnt/catenin)and 骨关节炎。

检索的文献包括研究原著, 综述, 述评和荟萃分析。

### 1.2 纳入及排除标准

**纳入标准:** 根据文章的研究目的, 纳入关于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的组成特点和基于该信号通路的相关的靶点, 治疗骨关节炎的实验研究、临床研究和综述。

**排除标准:** 重复发表的文献、研究目的无关的文献。

1.3 质量评估 作者共检索到655篇文献, 按相关的纳入和排除标准筛选, 排除重复性研究和相关性较小的文献后, 共纳入74篇文献。文献检索流程图见图1。

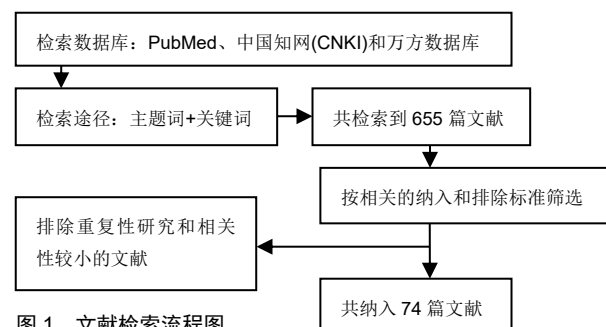


图1 文献检索流程图

## 2 结果 Results

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在胞的分化、胚胎期的骨骼形成、纤维化和关节代谢平衡中起着重要的作用, 该信号通路在骨关节炎发生进展中也起着重要的作用<sup>[19-21]</sup>。基于该信号通路治疗骨关节炎的策略, 主要途径有: 抑制信号通路的活性、部分激动通路的活性或者通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进干细胞向软骨细胞的分化。干预性研究主要集中在通路的小分子抑制剂、激素类、MiRNA、LncRNA、中草药和药物重新定位策略方面。

**2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路组成及调节** Wnt家族属于一个既高度保守, 又相对复杂的信号传导通路, 在细胞的分化、胚胎期的骨骼形成、纤维化和关节代谢平衡中, 起着重要的作用<sup>[22]</sup>。Wnt蛋白可激活不同的信号通路, 包括经典的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及非经典的Wnt通路, 后者包括Wnt/ $Ca^{2+}$ 及Wnt/PCP通路。当没有Wnt信号时,  $\beta$ -catenin在胞浆中保持在一个稳定的水平, 多余的 $\beta$ -catenin则被降解复合体(蛋白激酶1、轴心蛋白、大肠腺瘤样蛋白及糖原合成酶激酶3 $\beta$ 组成)中的糖原合成酶激酶3 $\beta$ 磷酸化, 然后再通过泛素化及蛋白酶体途径降解。当有Wnt信号时, 与其受体结合(主要是卷曲蛋白, Frzb, 及低蛋白脂蛋白相关受体蛋白5或6, 导致复合体降解和破坏。 $\beta$ -catenin主要在胞浆内聚积, 多余的 $\beta$ -catenin进入细胞核内, 与T细胞因子/淋巴增强因子结合, 进而激活Wnt/ $\beta$ -catenin的转录因子, 进而促进相关靶基因的表达, 比如c-Myc、细胞周期蛋白D1, 基质金属蛋白酶3和CD44<sup>[23]</sup>。见图2。

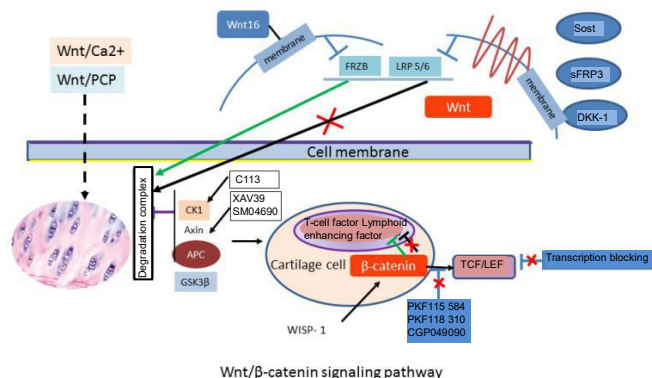


图2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路示意图

**2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与骨关节炎的关系** Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 在胚胎时期的骨骼发育过程起重要作用, 同时也参与成人正常骨和软骨的生理活动<sup>[24]</sup>。在骨关节炎软骨中, 也发现Wnt/ $\beta$ -catenin通路的信号的高表达<sup>[25-26]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活可致金属蛋白酶类及蛋白聚糖酶类(Adamts4和5)表达增加<sup>[7-27]</sup>, 导致细胞外基质的降解, 进而导致关节发展为骨关节炎<sup>[28]</sup>, 但在 $\beta$ -catenin信号受到抑制也可导致骨关节炎的改变<sup>[29]</sup>, 表明Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在骨关节炎的发生机制中的起双重作用, 信号的微调节在维护关节软骨的生理平衡中

起着重要的作用。如何做到精准调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性, 既不让其过度激活产生有害作用, 又不过度抑制其活性而产生副作用, 既能达到对骨关节炎的治疗效果, 又不影响其他系统的功能, 但到目前仍没有一个标准来衡量。

**2.3 Wnt信号通路的激动剂和抑制剂** Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激动剂较少, 而小分子抑制剂较多。激动剂的典型代表是: Wnt16。文献检索有近300种<sup>[30]</sup>, 多集中在抗肿瘤领域, 以抑制剂研究较为深入, 可作为潜在的治疗骨关节炎药物<sup>[31]</sup>。见图3。



图3 常见 Wnt 信号通路药物和制剂

**2.3.1 Wnt16** 是一个较弱的经典的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激动剂, 作用于通路的上游。Wnt16的基因多态性表明, Wnt16的高表达可降低骨关节炎的风险<sup>[32]</sup>, 其在软骨组织中的过表达可抑制软骨细胞肥大, 而Wnt16的缺乏则加速骨关节炎的进展。关节腔内注射 Ad-Wnt16可明显减轻前交叉韧带切断诱导的膝关节骨关节炎<sup>[33]</sup>。Wnt16有可能成为一个治疗骨关节炎的潜在靶点。

**2.3.2 骨硬化蛋白** 骨硬化蛋白由Sost基因编码, 是一种分泌型半胱氨酸结蛋白, 是Wnt共受体和低蛋白脂蛋白相关受体蛋白5/低蛋白脂蛋白相关受体蛋白6相关受体的拮抗剂, 作用于通路的上游, 抑制Wnt信号通路, 从而起到软骨保护作用<sup>[34]</sup>。骨硬化蛋白能防止健康软骨的降解, 但对已经发生骨关节炎的软骨起不到治疗作用<sup>[35]</sup>。在SOST基因敲除小鼠的骨关节炎模型中, 分解合成代谢失衡, 分解代谢增强, 蛋白聚糖酶及软骨分解代谢标志 Col10A1表达增高, 加速软骨损伤<sup>[36]</sup>, 关节腔内注射重组骨硬化蛋白, 可以降低基质金属蛋白酶的活性和减轻关节软骨损伤<sup>[37]</sup>。

**2.3.3 SM04690** 它是 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的抑制剂, 作用于 CLK2 和 DYRK1A(CDC 样蛋白激酶 2, CDC-like kinase 2, CLK2及双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A, dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A, DYRK1A)<sup>[38]</sup>, 能够促进骨髓间充质干细胞向功能性软骨细胞分化, 在前交叉韧带切断+半

月板部分切除动物模型中,在关节腔中注射可减少关节软骨的损伤,增加软骨的厚度,改善OARSI评分<sup>[39]</sup>。SM04690是目前唯一进入临床试验的小分子抑制剂,关节腔内注射能改善骨关节炎的症状,提高患者生活质量,而且安全、耐受性良好,但其远期效果需要进一步观察验证<sup>[40]</sup>。

**2.3.4 sFRP3** 是由FRZB编码,能竞争性与Wnt配体相结合,在通路上游抑制Wnt信号的激活<sup>[41]</sup>。FRZB基因敲除后,小鼠关节软骨Wnt信号增强,基质分解酶增加,表现为关节软骨破坏加剧<sup>[42]</sup>,而在FRZB过表达细胞中,则增加蛋白聚糖及Col2a1的表达,导致关节软骨破坏的相关分子如Col10A1表达减少。在人的基因组研究表明,FRZB基因位点的Arg324Gly突变,可导致其与Wnt配体结合受阻,导致负重关节更加倾向发生骨关节炎。

**2.3.5 XAV939及C113** 它是特异性的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路小分子抑制剂,作用于通路上游的药物。XAV939做为一个端锚聚合酶,可稳定轴心蛋白,而C113激活蛋白激酶1 $\alpha$ ,稳定 $\beta$ -catenin降解复合物,从而促进 $\beta$ -catenin的降解,达到抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的目的。但这两种小分子抑制剂不影响核因子 $\kappa$ B、转化生长因子 $\beta$ 、骨形态发生蛋白4、转化生长因子 $\alpha$ 、白细胞介素4和Notch信号通路,在内侧半月板失稳(DMM)动物模型中,关节腔内注射可延缓关节炎的进展,促进软骨细胞的增殖修复<sup>[43]</sup>。

**2.3.6 DKK-1** 是天然的Wnt信号拮抗剂,作用于通路上游,可与低蛋白脂蛋白相关受体蛋白5/低蛋白脂蛋白相关受体蛋白6竞争性结合,进而阻止 $\beta$ -catenin向核内转移,从而抑制了Wnt信号的活性。血清Dkk-1水平可做为骨关节炎进展的预测因子<sup>[44]</sup>,该因子与骨关节炎的严重程度相关<sup>[45]</sup>。DKK-1可通过可抑制Wnt信号介导的软骨分解代谢因子表达如基质金属蛋白酶13及Adamts4<sup>[46]</sup>,同时,抑制血管内皮生长因子,从而减轻骨和软骨的损伤,保护软骨,减少骨关节炎的发生<sup>[47]</sup>。

**2.3.7 Sirt1** 沉默信息调节因子,位于一种高度保守的哺乳动物细胞中,是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖的III类组蛋白脱乙酰酶,在细胞增殖、凋亡及炎症反应方面起着重要的作用,并参与多种细胞通路的调节<sup>[48]</sup>。Sirt1在骨关节炎软骨中的表达水平与骨关节炎的严重程度呈负相关性<sup>[49]</sup>,白黎芦醇可刺激Sirt1在软骨细胞中的表达增加,Wnt3a, Wnt5a, Wnt7a及 $\beta$ -catenin表达下降,凋亡标志分子Bax, Bcl-2, procaspase-3, -9表达下降<sup>[50]</sup>,基质分解酶基质金属蛋白酶1,基质金属蛋白酶3,基质金属蛋白酶13的表达下降,表明Sirt1在通路上游,抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性及抑制细胞的凋亡,对软骨起保护效应,有可能成为一个治疗骨关节炎的潜在靶点。

**2.3.8 WISP-1** 即Wnt1-诱导的信号通路蛋白1(Wnt1-inducible signaling pathway protein 1, WISP-1)是一种半胱氨酸丰富的分泌型蛋白,Wnt信号通路下游的基因之一,位于染色体8q24.1-8q24.3,由5个外显子和4个内含子组成,它与结缔组织因子同属于CCN家族,与心、肺、肝及肾脏等组织的纤维化密切相关<sup>[51]</sup>。骨关节炎软骨中,可检测到WISP-1的高表达<sup>[52]</sup>,WISP-1可诱导关节炎软骨细胞肥大和退变,可使基质降解酶(基质金属蛋白酶类及ADAMTS类)表达增多,促进软骨基质的降解,进而诱导骨关节炎的发生,而且不依赖于白细胞介素1的介导<sup>[25]</sup>,抑制该基因的活性可抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路的活性达到软骨保护的目的,有望成为治疗骨关节炎的靶点。

**2.3.9 PKF115-584、PKF118-310和CGP049090** 均为小分子抑制剂,主要抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路的下游,能够阻止 $\beta$ -catenin与T细胞因子4结合,阻止 $\beta$ -catenin启动下游的转录因子进而达到抑制Wnt/ $\beta$ -catenin结合。这些小分子抑制剂能够抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素1 $\beta$ 介导的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活,减少基质降解酶的表达(基质金属蛋白酶),进而达到软骨保护作用,但这些小分子抑制剂不能刺激软骨细胞产生细胞基质如ACAN及COL2A1<sup>[53]</sup>。

**2.4 中草药** 中草药是中国特有的资源,也是巨大宝库,在治疗疑难疾病方面有独特的效果。在基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路治疗骨关节炎方面,中国学者做了大量的研究并取得了一定的成果。

**2.4.1 青蒿素** 是在中国传统中草药青蒿中提取出来的有效成分,具有抗疟作用。研究发现青蒿素及其衍生物,除了具有抗疟作用外,还具有抗炎、抗肿瘤、抗免疫反应及抗血吸虫病的作用<sup>[54]</sup>。ZHONG等<sup>[55]</sup>发现青蒿素可通过抑制促炎趋化因子及生化因子如白细胞介素1 $\beta$ ,白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及金属蛋白酶类,具有抗炎作用,可抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,从而具有抗骨关节炎的作用。

**2.4.2 牛膝多糖** 是牛膝根的提取物的活性成分,是治疗骨关节炎的常见药物。与其他抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路不同,它通过上调Wnt-4、Frizzled-2、 $\beta$ -catenin和细胞周期蛋白D1的表达,下调糖原合成酶激酶3 $\beta$ 的表达,激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进 $\beta$ -catenin降解复合物的分解,从而达到稳定 $\beta$ -catenin的作用,同时,还介导 $\beta$ -catenin向核内转移,激活靶基因的表达,增加II型胶原的合成,对软骨具有保护作用<sup>[56]</sup>。

**2.4.3 姜黄素** 是中药姜黄的提取物,具有抗炎、抗氧化、抑菌、抗癌和抗凝等作用,能够促进Wnt2及 $\beta$ -catenin蛋白表达,抑制糖原合成酶激酶3 $\beta$ 的表达,通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进软骨细胞增殖,从而保护软骨<sup>[57]</sup>,但陈琼等<sup>[58]</sup>认为姜黄素通过抑制软骨细

胞增殖,抑制软骨细胞释放基质金属蛋白酶13和白细胞介素6,从而保护软骨。

**2.4.4 其他中医治疗方法** 李洪涛等<sup>[59]</sup>、张媛媛等<sup>[60]</sup>用电针刺大鼠膝关节,发现了在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中,基质降解酶减少,炎症递质(基质金属蛋白酶13及白细胞介素1 $\beta$ )增多,从而保护关节软骨。在传统中医治疗方法上,有学者发现电针疗法、中药方剂或者两者结合治疗骨关节炎,患者症状缓解,关节功能改善,同时,血清中的Wnt-5a、Wnt-3a、 $\beta$ -catenin和骨形态发生蛋白2下降,推测可能是通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,对骨关节炎起到治疗作用<sup>[61]</sup>。

**2.5 药物重新定位** 药物重新定位(Drug Reposition),即药物适应症的新开发,指治疗特定疾病药物,用来治疗另一种疾病,相当于“老药新用”。已知药物已经在临床实践中得到广泛应用,最佳剂量、副作用和不良反应已经非常清楚,能够缩短新药研发时间、降低投资风险。最成功的药物重新定位,典型代表为西地那非和沙立度胺<sup>[62]</sup>。此外,还有氟西汀、维拉帕米、雷帕霉素等药物重新定位,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路活性,减少基质降解酶的表达,从而起到软骨保护作用<sup>[63-65]</sup>。药物重新定位是目前研究的热点之一,还有很多药物有待开发,其通路的具体作用位点还需要深入研究。

**2.6 类固醇激素类** 激素作为类固醇类药物的典型代表,在骨关节炎治疗中有着悠久的历史。由于激素具有强大的抗炎作用,被广泛用在运动系统慢性损伤中,比如抗炎、解热、镇痛和局部封闭治疗。常用的激素类药物有短效和长效激素,后者代表地塞米松和脱氢表雄酮。地塞米松可通过下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性,抑制ATCD5细胞向软骨细胞的分化,从而损伤关节软骨<sup>[66]</sup>。脱氢表雄酮是一个由肾上腺合成的一个19个碳原子的类固醇激素,证实具有软骨保护作用,能调节软骨的合成代谢,体内动物实验显示,减缓创伤后的关节软骨损伤,其机制不清楚,可能的机制为抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,但是否有其他的机制参与,需要进一步研究<sup>[67]</sup>。

除上述药物外,还有一些其他药物如甲状旁腺素134、降钙素、miRNAs、GDF5、骨形态发生蛋白家族、一氧化氮、低氧诱导因子和G蛋白耦联受体家庭<sup>[68-73]</sup>,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的某一关键分子,从而起到软骨保护作用。比如,细胞周期蛋白D1为该通路的下游分子,与骨关节炎的严重程度呈负相关,能通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,有可能促进软骨细胞的增殖,减少凋亡,从而减少骨关节炎的发生<sup>[74]</sup>。

### 3 结论与展望 Conclusions and prospects

早期骨关节炎,没有非常特效的治疗方法。在病变的早期,软骨出现代谢平衡紊乱,此时,关节软骨无破坏,膝关节无形变。早期如能进行有效的干预,有望取

得较满意的效果。骨关节炎的发病机制相当复杂,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是发病机制中较为重要的机制之一。其他骨关节炎有关的信号通路如转化生长因子 $\beta$ 、Notch、Hippo-YAP、MAPKs、p38、ERK1/2等,也有学者在研究。

Wnt信号通路的小分子抑制剂在实验研究方面,取得了较好的效果,但目前的研究大多还在实验室阶段,到临床应用还有一定的距离。目前,只有SM04690进入了II期临床试验阶段。此类药物需要关节腔内注射,给患者的应用带来不便,研究一种应用方便的口服制剂也是一个重要的方向。开发通过Wnt信号通路作用骨关节炎的药物,实现膝关节早期治疗,将从科研到临床的转化的重大突破,也是未来的研究方向。

中草药治疗骨关节炎的机制比较复杂,有可能出现双向调节或不同作用位点起作用,即在同一个通路,抑制其活性起作用,也可通过抑制激活该通路的某个作用位点起作用。此外,是否同时对其他信号通路如转化生长因子 $\beta$ 、Notch等通路也起到类似作用,是否存在不同信号通路的相互作用还需要进一步研究和探讨。目前研究显示,中草药对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路有抑制作用,具体的抑制位点还需要深入研究。Wnt信号通路的小分子抑制剂和中草药等,有望成为治疗早期骨关节炎的有效手段,将来在临床应用方面,需要更多样本和开展多中心随机对照临床试验,进一步的在实践中验证。

**作者贡献:** 综述设计为第一作者和通讯作者,资料收集为全体作者,第一作者成文,通讯作者审校。

**经费支持:** 该文章接受了“广西科技基地和人才专项(桂科AD17129012),广西大学生创新创业训练计划项目(201910598010)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] LOESER RF, GOLDRING SR, SCANZELLO CR, et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(6):1697-1707.
- [2] ZHOU Y, WANG T, HAMILTON JL, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling in Osteoarthritis and in Other Forms of Arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19(9).

- [3] 王超华,朱梅. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与骨关节炎[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(2):122-126.
- [4] WU Q, ZHU M, ROSIER RN, et al.  $\beta$ -catenin, cartilage, and osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192(1):344-350.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [6] 王华敏,宓铁群,刚嘉鸿.信号通路在膝骨关节炎实验研究中的进展[J].中国组织工程研究,2016,20(2):267-272.
- [7] YUASA T, OTANI T, KOIKE T, et al. Wnt/beta-catenin signaling stimulates matrix catabolic genes and activity in articular chondrocytes: its possible role in joint degeneration. *Lab Invest*.2008;88(3):264-274.
- [8] VAN DEN BOSCH MH, BLOM AB, SLOETJES AW, et al. Induction of Canonical Wnt Signaling by Synovial Overexpression of Selected Wnts Leads to Protease Activity and Early Osteoarthritis-Like Cartilage Damage. *Am J Pathol*. 2015;185(7):1970-1980.
- [9] GUO X, DAY TF, JIANG X, et al. Wnt/beta-catenin signaling is sufficient and necessary for synovial joint formation. *Genes Dev*. 2004;18(19):2404-2417.
- [10] SPATER D, HILL TP, GRUBER M, et al. Role of canonical Wnt-signalling in joint formation. *Eur Cell Mater*. 2006;12:71-80.
- [11] MONTEAGUDO S, LORIES RJ. Cushioning the cartilage: a canonical Wnt restricting matter. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(11):670-681.
- [12] JI Q, XU X, KANG L, et al. Hematopoietic PBX-interacting protein mediates cartilage degeneration during the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Commun*. 2019;10(1):313.
- [13] USAMI Y, GUNAWARDENA AT, IWAMOTO M, et al. Wnt signaling in cartilage development and diseases: lessons from animal studies. *Lab Invest*. 2016;96(2):186-196.
- [14] JOHNSON ML, KAMEL MA. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):376-382.
- [15] WANG Y, FAN X, XING L, et al. Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy. *Cell Commun Signal*. 2019; 17(1):97.
- [16] LORIES RJ, CORR M, LANE NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(6):328-39.
- [17] BOUAZIZ W, FUNCK-BRENTANO T, LIN H, et al. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via beta-catenin-dependent and -independent Wnt pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:24.
- [18] THYSEN S, LUYTEN FP, LORIES RJ. Loss of Frzb and Sfrp1 differentially affects joint homeostasis in instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(2):275-279.
- [19] DAY TF, GUO X, GARRETT-BEAL L, et al. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell*. 2005;8(5):739-750.
- [20] CORR M. Wnt- $\beta$ -catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008; 4(10):550-556.
- [21] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*.2012;149(6):1192-1205.
- [22] YANO F, KUGIMIYA F, OHBA S, et al. The canonical Wnt signaling pathway promotes chondrocyte differentiation in a Sox9-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(4):1300-1308.
- [23] NG LF, KAUR P, BUNNAG N, et al. WNT Signaling in Disease. *Cells*. 2019;8(8). pii: E826.
- [24] CADIGAN KM, NUSSE R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*.1997;11(24): 3286-3305.
- [25] BLOM AB, BROCKBANK SM, VAN LENT PL, et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):501-512.
- [26] RYU JH. Regulation of the chondrocyte phenotype by beta-catenin. *Development*. 2002;129(23):5541-5550.
- [27] WANG MN, SAMPSON ER, JIN HT, et al. MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(1).
- [28] ZHU M, TANG D, WU Q, et al. Activation of  $\beta$ -Catenin Signaling in Articular Chondrocytes Leads to Osteoarthritis-Like Phenotype in Adult  $\beta$ -Catenin Conditional Activation Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(1):12-21.
- [29] ZHU M, CHEN M, ZUSCIK M, et al. Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2053-264.
- [30] 于彩云,刘重慧,魏涛.靶向Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制剂研究进展[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2016;44(2):125-130.
- [31] ONUORA S. Wnt inhibitor shows potential as a DMOAD. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(11):634.
- [32] HUANG Y, JIANG L, YANG H, et al. Variations of Wnt/beta-catenin pathway-related genes in susceptibility to knee osteoarthritis: A three-centre case-control study. *J Cell Mol Med*. 2019;23(12):8246-8257.
- [33] TONG W, ZENG Y, CHOW DHK, et al. Wnt16 attenuates osteoarthritis progression through a PCP/JNK-mTORC1-PTHrP cascade. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):551-561.
- [34] CHAN BY, FULLER ES, RUSSELL AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(7):874-885.
- [35] WU J, MA L, WU L, et al. Wnt- $\beta$ -catenin signaling pathway inhibition by sclerostin may protect against degradation in healthy but not osteoarthritic cartilage. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(5):2423-2432.
- [36] BOUAZIZ W, FUNCK-BRENTANO T, LIN H, et al. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via  $\beta$ -catenin-dependent and -independent Wnt pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):24.
- [37] CHANG JC, CHRISTIANSEN BA, MURUGESH DK, et al. SOST/Sclerostin Improves Posttraumatic Osteoarthritis and Inhibits MMP2/3 Expression After Injury. *J Bone Miner Res*. 2018;33(6):1105-1113.
- [38] DESHMUKH V, O'GREEN AL, BOSSARD C, et al. Modulation of the Wnt pathway through inhibition of CLK2 and DYRK1A by lorecivint as a novel, potentially disease-modifying approach for knee osteoarthritis treatment. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(9):1347-1360.
- [39] DESHMUKH V, HU H, BARROGA C, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(1):18-27.
- [40] YAZICI Y, MCALINDON TE, FLEISCHMANN R, et al. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(10):1598-1606.

- [41] JONES SE, JOMARY C. Secreted Frizzled-related proteins: searching for relationships and patterns. *Bioessays*. 2002; 24(9):811-820.
- [42] LORIES RJU, PEETERS J, BAKKER A, et al. Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12): 4095-4103.
- [43] LIETMAN C, WU B, LECHNER S, et al. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis. *JCI Insight*. 2018;3(3). pii: 96308.
- [44] MIN S, WANG C, LU W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF-alpha in knee osteoarthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10): 2351-2358.
- [45] HONSAWEK S, TANAVALLEE A, YUKTANANDANA P, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) in plasma and synovial fluid is inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:257.
- [46] OH H, CHUN CH, CHUN JS. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2568-2578.
- [47] FUNCK-BRENTANO T, BOUAZIZ W, MARTY C, et al. Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(11):3028-3039.
- [48] 王晓凯,张志成,孙天胜. SIRT1的生理作用及调控机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(24):7315-7318.
- [49] LI Y, XIAO W, WU P, et al. The expression of SIRT1 in articular cartilage of patients with knee osteoarthritis and its correlation with disease severity. *J Orthop Surg Res*. 2016; 11(1):144.
- [50] HE DS, HU XJ, YAN YQ, et al. Underlying mechanism of Sirt1 on apoptosis and extracellular matrix degradation of osteoarthritis chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2017;16(1): 845-850.
- [51] 钟翔,彭婷,涂月菊,等. WISP-1在IgA肾病患者中的表达与肾间质纤维化的关系[J]. 中华肾脏病杂志,2017,33(9):649-655.
- [52] VAN DEN BOSCH MHJ, RAMOS YFM, den Hollander W, et al. Increased WISP1 expression in human osteoarthritic articular cartilage is epigenetically regulated and decreases cartilage matrix production. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6): 1065-1074.
- [53] LANDMAN EB, MICLEA RL, VAN BLITTERSWIJK CA, et al. Small molecule inhibitors of WNT/beta-catenin signaling block IL-1beta- and TNFalpha-induced cartilage degradation. *Arthritis Res Ther*.2013;15(4):R93.
- [54] 鄢德洪,徐美晨,王婧惠,等.青蒿素类药物靶标及其免疫调节抗肿瘤机制研究进展[J]. 免疫学杂志,2018,34(8):713-21.
- [55] ZHONG G, LIANG R, YAO J, et al. Artemisinin Ameliorates Osteoarthritis by Inhibiting the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;51(6): 2575-2590.
- [56] WENG X, LIN P, LIU F, et al. Achyranthes bidentata polysaccharides activate the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation. *Int J Mol Med*. 2014; 34(4):1045- 1050.
- [57] 马勇,王礼宁,郭杨,等.姜黄素通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进软骨细胞增殖的研究[J].广州中医药大学学报,2017,34(1): 90-95.
- [58] 陈琼,赵明才,陈悦,等. 姜黄素对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌 MMP-13,IL-6的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(5): 459-61.
- [59] 李洪涛,刘昊,杨方军,等. 针对膝关节骨性关节炎大鼠关节软骨中Wnt3a、 $\beta$ -catenin蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志.2017, 33(3):65-68.
- [60] 张媛媛,李西海,吴明霞.电针调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制大鼠膝骨关节炎软骨退变的研究[J].中国针灸,2019,39(10): 1081-1086.
- [61] 谢晚晴,郑洪新.基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的中医药干预骨关节炎的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018;24(5):664-670.
- [62] 崔建梅,尹大力.药物重新定位策略在新药发现中的应用与进展 [J].中国药理学杂志,2005,40(20):8-10.
- [63] TAKAMATSU A, OHKAWARA B, ITO M, et al. Verapamil protects against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/beta-catenin signaling. *PLoS One*. 2014;9(3): e92699.
- [64] MA L, LIU Y, ZHAO X, et al. Rapamycin attenuates articular cartilage degeneration by inhibiting  $\beta$ -catenin in a murine model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res*.2019;60(5): 452-462.
- [65] MIYAMOTO K, OHKAWARA B, ITO M, et al. Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/beta-catenin signaling. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184388.
- [66] NAITO M, OHASHI A, TAKAHASHI T. Dexamethasone inhibits chondrocyte differentiation by suppression of Wnt/beta-catenin signaling in the chondrogenic cell line ATDC5. *Histochem Cell Biol*. 2015;144(3):261-272.
- [67] HUANG K, WU LD. Dehydroepiandrosterone: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoarthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;183:27-38.
- [68] BAI M, GE L, CHEN H, et al. Calcitonin protects rat chondrocytes from IL-1 $\beta$  injury via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):2079-2085.
- [69] MA L, WU J, JIN QH. The association between parathyroid hormone 134 and the Wnt/betacatenin signaling pathway in a rat model of osteoarthritis. *Mol Med Rep*. 2017;16(6): 8799-8807.
- [70] ZHANG Y, HUANG X, YUAN Y. MicroRNA-410 promotes chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells through down-regulating Wnt3a. *Am J Transl Res*. 2017;9(1):136-145.
- [71] BOUAZIZ W, SIGAUX J, MODROWSKI D, et al. Interaction of HIF1alpha and beta-catenin inhibits matrix metalloproteinase 13 expression and prevents cartilage damage in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(19):5453-5458.
- [72] SUN Y, WANG F, SUN X, et al. CX3CR1 regulates osteoarthritis chondrocyte proliferation and apoptosis via Wnt/beta-catenin signaling. *Biomed Pharmacother*. 2017;96: 1317-1323.
- [73] ZHONG L, SCHIVO S, HUANG X, et al. Nitric Oxide Mediates Crosstalk between Interleukin 1beta and WNT Signaling in Primary Human Chondrocytes by Reducing DKK1 and FRZB Expression. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11). pii: E2491.
- [74] CHEN YY, CHEN Y, WANG WC, et al. Cyclin D1 regulates osteoarthritis chondrocyte apoptosis via WNT3/beta-catenin signalling. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1): 1971-1977.