调控骨髓间充质干细胞成骨分化的 Wnt/β-catenin 信号通路及相关因素

https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2158
投稿日期：2020-03-12
送审日期：2020-03-18
采用日期：2020-04-25
在线日期：2020-08-10
中图分类号：
R459.9；R363.2+1；R394.2
文章编号：
2095-4344(2021)01-00116-07
文献标识码：A

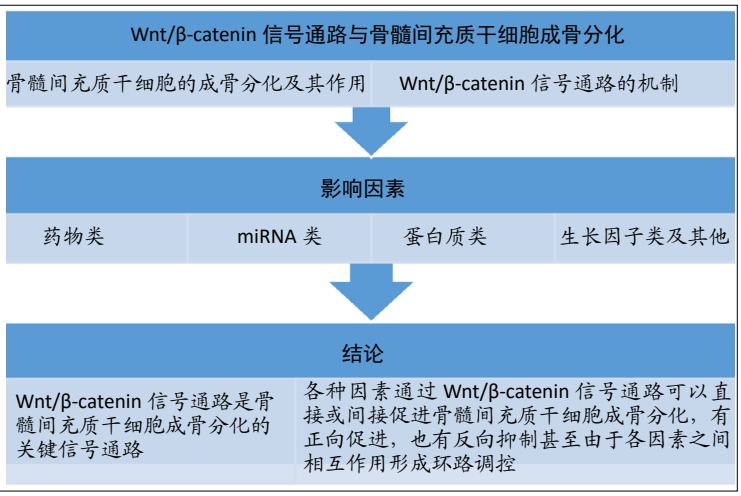
吴 铭[1]，张 岩[2]

文章快速阅读：

文章特点 一

(1) 文章总结了最近5年大部分通过Wnt/β-catenin信号通路干预骨髓间充质干细胞成骨分化的相关因素；

(2) 通过Wnt/β-catenin信号通路的系统综述，可以清楚了解该信号通路的基本作用机制、复杂作用机制和特殊作用机制。



文题释义：

骨髓间充质干细胞：是一种来自于骨髓的间充质干细胞，具有分化形成骨、软骨、脂肪、神经及成肌细胞等多种细胞亚群的功能。Wnt/β-catenin信号通路被激活后启动成骨细胞分化，也能作为种子细胞应用于骨组织修复，为骨质疏松、骨组织损伤带来新的治疗方式。

Wnt/β-catenin信号通路：是Wnt信号转导途径中的一种，该途径会导致β-catenin在细胞质中积累并最终作为属于TCF/ LEF转录因子的转录共激活因子家族易位至细胞核，从而启动下游的骨髓间充质干细胞成骨分化。

摘要

背景：骨髓间充质干细胞诱导成骨而抑制成脂分化是骨质疏松症防治的关键，也是骨组织修复工程种子细胞的来源，Wnt信号通路对骨形成起着重要作用。

目的：综述Wnt/β-catenin信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的相关因素及分子机制。

方法：应用计算机检索 CNKI、PubMed及万方医学数据库建库至 2020年2月发表的相关文献，中文关键词为“骨髓间充质干细胞，骨质疏松，成骨分化，骨细胞，细胞外基质，骨关节炎，Wnt，β-catenin”，英文关键词为“BMSCs，osteoarthritis，Wnt/β-catenin，Wnt”，最终纳入62篇符合标准的文献进行综述。

结果与结论：通过Wnt/β-catenin关键信号通路作用的各种因素可以直接或间接促进骨髓间充质干细胞成骨分化，有正向促进，也有反向抑制甚至由于各因素之间相互作用形成环路调控。Wnt/β-catenin信号通路是骨髓间充质干细胞成骨分化的关键信号通路；通过系统分析骨髓间充质干细胞成骨分化的分子机制为骨组织工程研究提供理论基础，可以更快实现骨组织工程治疗应用。

关键词：干细胞；骨髓间充质干细胞；通路；微小RNA；骨；成骨；细胞外基质；环路调控；骨质疏松；骨关节炎

Related factors regulating osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/β-catenin signaling pathway

Wu Ming[1], Zhang Yan[2]
[1]Postgraduate Training Base, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Ningxia Medical University, Shanghai 200120, China; [2]Department of Orthopedics, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200120, China
Wu Ming, Master candidate, Postgraduate Training Base, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Ningxia Medical University, Shanghai 200120, China
Corresponding author: Zhang Yan, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200120, China

Abstract

BACKGROUND: Bone marrow mesenchymal stem cells induce osteogenesis and inhibit adipocyte differentiation, which is the key to the prevention and treatment of osteoporosis and the source of seed cells for bone tissue repair engineering. Wnt signaling pathway plays an important role in bone formation.
OBJECTIVE: To review the related factors and molecular mechanisms that regulate osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/β-catenin signaling pathway.

[1] 宁夏医科大学上海市浦东新区公利医院研究生培养基地，上海市 200120；[2] 上海市浦东新区公利医院骨科，上海市 200120
第一作者：吴铭，男，1990年生，江西省瑞昌市人，汉族，宁夏医科大学在读硕士，主要从事大骨关节病及骨肿瘤疾病的研究。
通讯作者：张岩，博士，主任医师，上海市浦东新区公利医院骨科，上海市 200120
https://orcid.org/0000-0002-1265-6192(吴铭)
基金资助：国家自然科学基金面上项目 (81772383)，项目负责人：张岩；上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划 (PWRL2019-01)，项目负责人：张岩；浦东新区医学学科建设项目 (PWYts2018-03)，项目负责人：张岩
引用本文：吴铭，张岩 . 调控骨髓间充质干细胞成骨分化的 Wnt/β-catenin 信号通路及相关因素 [J]. 中国组织工程研究，2021，25(1):116-122.

METHODS: CNKI, PubMed and Wanfang Medical Database were retrieved by computer for related literatures published from inception to February 2020. The Chinese key words were "bone marrow mesenchymal stem cells, osteoporosis, osteogenic differentiation, osteocytes, extracellular matrix, osteoarthritis, Wnt, β-catenin". The English key words were "BMSCs, osteoarthritis, Wnt/β-catenin, Wnt". Finally, 62 articles were included in the review.
RESULTS AND CONCLUSION: The relevant factors can directly or indirectly regulate the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through the Wnt/β-catenin signaling pathway. There are positive promotion, negative inhibition and even loop regulation due to the interaction between various factors. The Wnt/β-catenin signaling pathway is a key signal for osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. The systematic analysis of the molecular mechanism of osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells provides a theoretical basis for bone tissue engineering, and can realize the application of bone tissue engineering faster.
Key words: stem cells; bone marrow mesenchymal stem cells; pathway; microRNA; bone; osteogenesis; extracellular matrix; loop regulation; osteoporosis; osteoarthritis

Funding: *the National Natural Science Foundation of China, No.81772383 (to ZY); the Outstanding Leaders Training Program of Pudong Health Bureau of Shanghai, No. PWRL2019-01 (to ZY); the Medical Discipline Construction Project of Pudong New Area, No. PWYts2018-03 (to ZY)*
How to cite this article: *WU M, ZHANG Y. Related factors regulating osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/β-catenin signaling pathway. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2021;25(1):116-122.*

0 引言 Introduction

骨髓间充质干细胞可定向分化为脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞和神经细胞等。骨髓间充质干细胞定向分化的成骨细胞在骨形成、维持和重建中发挥着重要作用[1]。骨髓间充质干细胞分化失衡是引发骨质疏松症的关键，其成脂成骨平衡调控受到许多信号通路的影响[2]。影响骨髓间充质干细胞成骨分化的通路有许多，包括 RANKL/RANK/OPG 信号通路、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路、Smad 信号通路和 Notch 信号通路等，但目前普遍认为骨髓间充质干细胞成骨和成脂分化关键转录因子为 PPARγ、Runx2，Wnt/β-catenin 信号通路是影响骨髓间充质干细胞成骨、成脂分化的关键信号通路[3]。

Wnt/β-catenin 信号通路通过调控骨髓间充质干细胞早期分化的潜能和方向来调节成骨分化能力，一旦骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞系或前体成骨细胞时，Wnt 蛋白与卷曲蛋白以及 LRPs 结合激发了细胞内的信号转导，使 GSK3β 磷酸化而失活，从而能维持 catenin 的稳定。稳定的 catenin 在细胞质内聚集，先转移到细胞核内，后与转录因子 TCF/LEF 结合并启动细胞靶基因 Osterix、DKx-5 和 Runx2 等的转录，从而调控骨髓间充质干细胞分化。通过 Wnt/β-catenin 关键信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的相关因素有很多，已发现的大概有 5 大类，包括药物类、RNA 类、蛋白质类、生长因子类及其他类影响因素。把通过 Wnt/β-catenin 关键信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的相关因素进行分类研究，可以了解更多的关于 Wnt/β-catenin 关键信号通路的分子机制，为骨质疏松症和骨缺损、骨折的治愈研究提供更多的理论支持。以下对不同类别影响因子做一个总结和综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 **文献检索和筛选要求** 应用计算机检索 CNKI、PubMed、万方医学数据库建库至 2020 年 2 月收录的有关 Wnt/β-catenin 信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的文献，中文关键词为"骨髓间充质干细胞，骨质疏松，成骨分化，骨细胞，细胞外基质，骨关节，Wnt，β-catenin"，英文关键词为"BMSCs，osteoarthritis，Wnt/β-catenin，Wnt"，进行全文检索。

1.2 **纳入与排除标准**

纳入标准：①通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的相关研究；②入选文献摘要内容与 Wnt/β-catenin 信号通路、骨髓间充质干细胞成骨高度相关；③文献类型为近 5 年发表的期刊论文、学位论文、综述及经典文献。

排除标准：①与此次综述相关性不强的文献；②重复发表、内容陈旧、发表时间大于 5 年的文献；③无法进行详细资料和数据提供的文献。

1.3 **数据提取** 共检索到文献 430 篇，其中中文 50 篇，英文 380 篇，排除与研究无关及内容陈旧、重复的文献 368 篇，最终纳入 62 篇符合标准的文献进行综述。文献检索流程图见**图 1**。

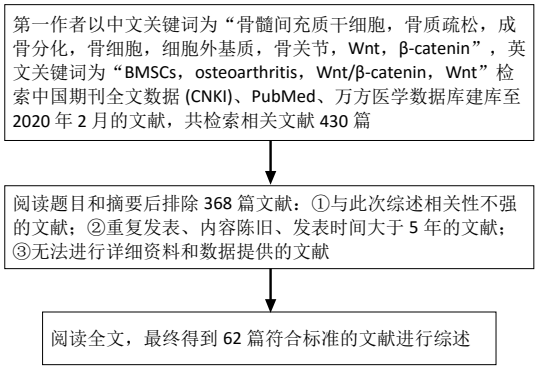


图 1 | 文献筛选流程

2 结果 Results

2.1 **骨髓间充质干细胞的成骨分化及其作用** 骨髓间充质干细胞是成骨前体细胞的主要来源，在一定的诱导条件下可以分化成骨细胞[4]。骨髓间充质干细胞成骨分化能力受损是导致骨再生修复、骨塑建过程失衡的关键因素。目前大多研究都是各种因素对效果的影响，但其分化过程的具体分子调控机制鲜有报道，成为骨髓间充质干细胞临床应用促进骨修复和骨质疏松症防治的主要瓶颈。骨是一个动态的组织，不断地通过成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收实现重建[5]。在正常生理条件下，骨形成和骨吸收紧密耦合，维持骨骼动态平衡并不断更新。在病理情况下，伴随着骨髓的脂肪化，成骨细胞的生成受到抑制，最终引起骨质流失[6]。

2.2 Wnt/β-catenin 信号通路的机制 Wnt/β-catenin 信号通路参与调控多种生物学过程，在骨髓间充质干细胞成骨分化机制中起重要作用。Wnt 胞内信号传递途径是一类重要的传导生长刺激信号的通路，其作用机制是细胞表面基质及其特异性受体的激活，通过下游一系列分子蛋白的磷酸化与去磷酸化来完成 Wnt 信号的传递，当胞外 Wnt 缺乏或者其受体被抑制时，降解复合体与 β-catenin 相互作用，APC 和 Axin 做为支架使 GSK3β 与 β-catenin 结合，β-catenin 能够被 CK1 和 GSK3β 持续性的磷酸化，然后被泛素化降解 [7]；当 Wnt 蛋白与 Frizzled 及 LRP5/6 结合后，通过 Disheveled 产生 Axin 和 Frat-1 抑制蛋白降解复合体的形成，并抑制 GSK3β 的活性，导致 β-catenin 不能被降解而在胞质中堆积转移入细胞核，作为转录共激活子与 TCF 和 LEF 相互作用，开启下游相关基因的表达调控，见图 **2**。

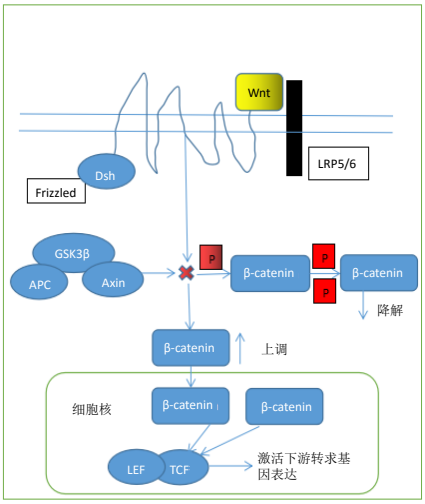


图 2 | Wnt/β-cateninn 信号通路机制运行图

2.3 不同类型影响因素通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的机制 从干细胞的发现到干细胞的分类研究越来越细化，单纯的单因素促进干细胞分化已经不能满足目前的研究和干细胞治疗的需要，只有更细化的研究，通过单因素分析了解他们的机制，从而了解单因素之间的联系，以及各种因素在同一种通道里产生的作用，甚至是激活单一信号通路后又自动启动另一通路的关系，理清这些机制通路的关系，有助于明确干细胞分化机制研究思路，为临床治疗提供更好的方案。

2.4 药物通过 Wnt/β-catenin 信号通路影响骨髓间充质干细胞分化

2.4.1 中药对于骨髓间充质干细胞成骨分化的影响及其机制 传统中药治疗骨质疏松一直缺乏科学证据，随着科学研究的深入，中药治疗骨质疏松的科学证据逐渐增多，并证明 Wnt/β-catenin 信号通路是影响骨髓间充质干细胞成骨、成脂分化的关键信号通路。依香叫等 [8] 研究发现刺老苞根皮含药血清各剂量组可促进原代成骨细胞矿化形成，上调 β-catenin、Frizzed-2 的 mRNA 和蛋白表达，下调 Axin 的 mRNA 和蛋白表达，增强成骨细胞的分化和增殖。罗智等 [9] 研究发现葛根素对成骨细胞的体外增殖活性具有显著促进作用，葛根素能增加碱性磷酸酶 (ALP)、RUNX2 的表达量且呈剂量依赖性，同时通过激活 Wnt/β-catenin 通路来促进骨髓间充质干细胞的成骨分化及增殖。骨碎补活性成分骨碎补黄酮已被证实可上调关键物质 Runx-2 和碱性磷酸酶的表达水平，并在体外促进骨髓间充质干细胞向成骨方向的增殖和分化 [10]。此外，陈云钢等 [11] 采用不同剂量的骨碎补含药血清干预骨髓间充质干细胞的生长过程，结果表明骨碎补含药血清促进了 Wnt/β-catenin 通路活性，使骨髓间充质干细胞向成骨方向分化。李晨睿等 [12] 研究显示原代鼠骨髓间充质干细胞分别经 1，10，50 μmol/L 黄芩苷处理 3 d 后，采用 Western blot 检测 β-catenin 和 Runx2 蛋白表达水平，结果显示黄芩苷仅在 10 μmol/L 浓度下能明显提高 Runx2 的表达，而在不同给药浓度时，黄芩苷均能提高 β-catenin 的蛋白表达。张哲等 [13] 研究显示老鹳草素实验组的 Runx2、β-catenin、Axin2 mRNA 及蛋白表达量较对照组明显上调，GSK-3β 的蛋白和 mRNA 表达较对照组明显下调且呈剂量依赖性。添加 DKK1 后，碱性磷酸酶活性及 OCN 含量明显降低，同时 Runx2、Axin2、β-catenin 的 mRNA 和蛋白表达明显下调，GSK-3β 的 mRNA 和蛋白表达明显上调。老鹳草素能够明显通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进骨髓间充质干细胞的增殖及向成骨方向分化。WEI 等 [14] 研究显示淫羊藿苷在 0.1 mmol/L 浓度显著促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化，通过雌激素受体和二十碳素激活 Wnt/β-catenin 途径可以促进骨髓间充质干细胞成骨分化。李新建 [15] 研究发现补肾活血汤对兔激素过多导致的股骨头坏死有治疗作用，促进骨髓间充质干细胞向成骨分化，而调控骨髓间充质干细胞成骨分化的主要机制是通过增强 Wnt/β-catenin 信号通路中成骨因子 FZD6、Ror2 和 β-catenin 的蛋白和基因表达及抑制 sFRP4、DDK1 的表达来实现的。

2.4.2 西药对于骨髓间充质干细胞成骨及成脂分化的影响及其机制 目前临床上治疗骨质疏松的西药比较少，效果也存在不足，通过对西药治疗骨质疏松症的机制研究，有助于进一步开发出更好的药物。马忠平等 [16] 研究显示在体外贝尼地平能通过增强 Wnt/β-catenin 信号通路的活性使骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化，这对高血压合并骨质疏松症患者而言是一个良好治疗药物，LRP5 和 β-catenin 作为 Wnt/β-catenin 信号通路内关键正性调控蛋白，其表达水平的提高说明 Wnt/β-catenin 信号通路的活性显著增强。ZHAO 等 [17] 研究显示 6– 溴代二异丁酸酯 3′– 肟 (6-Bromoindirubin-3′-oxime，BIO) 上调 GSK3β 磷酸化并抑制其活性，从而激活 Wnt/β-catenin 信号通路，促进犬骨髓间充质干细胞成骨分化，1.0 μmol/L BIO 对骨髓间充质干细胞分化的影响强于 0.5 μmol/L BIO。BIO 上调 GSK3β 磷酸化并抑制其活性从而激活 Wnt/β-catenin 信号通路，促进犬骨髓间充质干细胞成骨分化。ZHU 等 [18] 研究发现 Catalpol 可显著提高骨髓间充质干细胞中的成骨细胞特异性基因表达，增强碱性磷酸酶活性和钙沉积。由 Catalpol 治疗而增强的成骨作用被 Wnt/β-catenin

拮抗剂部分逆转。Catalpol 提高了大鼠颅骨缺损模型中骨髓间充质干细胞的骨愈合能力，并在大鼠卵巢切除骨质疏松症模型中减轻了骨丢失。JIANG 等[19]以成骨诱导 2 周的 C57/BL6 小鼠原代骨髓间充质干细胞为研究对象，给予远志皂苷干预后碱性磷酸酶活性、矿化结节和成骨标志物表达增加，Wnt/β-catenin 信号转导增强；进一步制备卵巢切除小鼠模型，给予远志皂苷治疗 3 个月，发现小鼠骨小梁厚度、骨小梁数目、骨密度等骨参数均高于对照组，说明远志皂苷具有治疗绝经后骨质疏松症的潜力。RUSSO 等[20]研究表明番茄红素通过激活 WNT/β-catenin 和 ERK1/2 通路，上调 Saos-2 细胞 RUNX2、碱性磷酸酶、COL1A 表达，下调 RANKL 表达，有助于防止绝经后妇女骨质流失。ZHANG 等[21]研究发现 CTLA4 修饰骨髓间充质干细胞复合脱钙骨基质促进兔桡骨缺损的骨修复效果明显优于单纯脱钙骨基质或未经修饰的骨髓间充质干细胞复合脱钙骨基质，CTLA4 修饰的骨髓间充质干细胞中骨膜蛋白表达明显高于未修饰的骨髓间充质干细胞，提示 CTLA4 通过靶向调控骨膜蛋白的表达激活 Wnt/β-catenin 信号通路提高骨髓间充质干细胞的成骨作用。WANG 等[22]研究发现瑞舒伐他汀组 p-GSK-3β 的蛋白表达水平明显低于对照组，瑞舒伐他汀组 β-catenin 和 cyclin D1 的蛋白表达水平明显高于对照组。MO 等[23]研究显示骨质疏松患者骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞的量明显少于正常骨髓间充质干细胞，而香叶素使这两种骨髓间充质干细胞的成骨分化和增殖能力增强，但骨质疏松性患者的骨髓间充质干细胞对香叶素的反应明显低于正常的骨髓间充质干细胞，另外 β-catenin 在骨质疏松骨髓间充质干细胞中的表达和核蓄积减少，香叶素增加了两种骨髓间充质干细胞的核转运和 β-catenin 的表达。YE 等[24]研究显示 GP-12 通过改变 G_0/G_1 到 S 期以及从 S 到 G_2 /M 期的细胞周期进程来增强成骨细胞增殖，实时定量 PCR 和 Western blot 结果表明 GP-12 通过以剂量依赖方式激活 Wnt/β-catenin 信号通路诱导骨髓间充质干细胞分化和增殖。刘珊等[25]研究显示树豆内酯 A 通过经典的 Wnt/β-catenin 信号通路及 Runx-2、Osterix 转录因子促进人骨髓间充质干细胞的成骨分化。农梦妮等[26]研究发现黄精多糖可促进小鼠骨髓间充干细胞向成骨细胞分化，提示具有潜在的抗骨质疏松作用。黄精多糖上调骨髓间充质干细胞中 β-catenin 的表达和促进 β-catenin 核定位，增强 β-catenin/TCF 的转录活性。因此，黄精多糖通过激活 Wnt/β-catenin 信号传导通路促进体外诱导的骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。

2.5 RNA 通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控骨髓间充质干细胞分化 随着科学技术的发展，调控骨髓间充质干细胞分化的因素越来越精细化。LI 等[27]研究发现 miRNA-291a-3p 可提高骨髓间充质干细胞的细胞活力、成骨分化和碱性磷酸酶活性，而地塞米松对其有抑制作用。当 miRNA-291a-3p-mimics 转染后，成骨基因 Runx2、DMP1 和 ALP 上调，而成脂基因 C/EBPα 和 PPARγ 下调。此外，还证明 miRNA-291a-3p 通过直接抑制 DKK1 mRNA 和蛋白表达，进而激活 Wnt/β-catenin 信号通路，促进骨髓间充质干细胞的成骨分化。XU 等[28]研究发现骨质疏松患者中 miR-889 的表达上调，然而 miR-889 在成骨分化过程中表达下调。与对照组相比，miR-889 模拟物可降低碱性磷酸酶活性和钙沉积，而 miR-889 抑制剂则呈相反趋势。结果表明，miR-889 通过结合 WNT7A 中的 3’UTR 来降低 Wnt/β-catenin 信号通路活性进而负调控骨髓间充质干细胞成骨分化。LI 等[29]研究发现 miR-8485 靶向 GSK3β 抑制 GSK-3β 的表达，并靶向 DACT1 诱导 p-GSK-3β(Ser9)，激活 Wnt/β-catenin 途径。DACT1 是 miR-8485 的另一个靶标，通过调节 GSK3β 抑制 ser9 磷酸化，而没有影响总 GSK3β。因此 miR-8485 也通过 DACT1 调节 GSK3β 的活性来调控骨髓间充质干细胞成骨分化。DAI 等[30]研究发现骨质疏松大鼠胫骨组织 miR-23a-3p 表达显著增加，PGC-1α/WNT/β-catenin 信号通路被抑制。此外，通过靶向 PGC-1α/WNT/β-catenin 信号通路，抑制 miR-23a-3p 的表达可提高细胞增殖活力，抑制细胞凋亡，促进碱性磷酸酶活性和钙结节的形成。LONG 等[31]研究发现 miR-139-5p 表达随人骨髓间充质干细胞成骨分化程度的降低而降低。miR-139-5p 通过阻断碱性磷酸酶活性、Runx2、OCN 和 Col-1 的表达来抑制人骨髓间充质干细胞的成骨分化。miR-139-5p 可能通过 Wnt/β-catenin 途径直接靶向 CTNNB1 和 FZD4 在骨髓间充质干细胞成骨中发挥作用。WANG 等[32]研究发现在人骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 miR-101 的表达增加。miR-101 通过靶向 EZH2 激活人骨髓间充质干细胞中的 Wnt/β-catenin 信号通路。Wnt/β-catenin 信号通路在 miR-101 成骨诱导分化中的作用是促进人骨髓间充质干细胞的分化速度，抑制剂 ICG-001 可以抑制 β-catenin 活性。WANG 等[33]研究发现 miR-128 在大鼠骨髓干细胞成骨分化过程中有不同程度的上调。miR-128 模拟物干预后，碱性磷酸酶活性、基质矿化、成骨标志物的 mRNA 和蛋白水平升高，促进骨髓干细胞成骨分化，而 miR-128 抑制剂处理后则抑制体外成骨分化。在机制上，miR-128 直接作用于 Wnt 信号通路拮抗剂 DKK2，增强了 Wnt/β-catenin 的信号活性。此外，miR-128 对成骨分化的积极作用明显被 DKK2 过度表达所阻断。总之，这些结果表明 miR-128 通过靶向 DKK2 促进大鼠骨髓干细胞成骨分化。SHEN 等[34]研究发现抑制 HOTAIR 表达后碱性磷酸酶活性、成骨标志基因表达和钙化结节数量升高。然而，HOTAIR 过表达却表现出相反的效果。HOTAIR 抑制 Wnt/β-catenin 途径相关蛋白的表达。Wnt 途径拮抗剂 DKK1 部分逆转了 HOTAIR 对 Wnt/β-catenin 的调节作用。实验证明 HOTAIR 通过抑制 Wnt /β-catenin 信号通路抑制了骨髓间充质干细胞成骨分化。WANG 等[35]研究发现高糖可抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化，显著升高 miR-214-3p 的表达。分子生物学研究表明 miR-214-3p 通过靶向 β-catenin 的 3’-UTR 抑制骨髓间充质干细胞成骨分化。miR-214-3p 是 1 型糖尿病小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的关键调控因子。ZHOU 等[36]研究发现 H19 在绝经后骨质疏松症患者血清和卵巢切除小鼠骨髓间充质干细胞中的表达降低，H19 的过表达促进了骨髓间充质干

细胞的成骨分化。此外，Foxc2 可以与 Wnt4 启动子结合并促进其转录。H19 与 Foxc2 结合，H19/Foxc2 协同调控 Wnt 启动子的表达，H19/Foxc2 通过 Wnt/β-catenin 途径调控骨髓间充质干细胞的成骨分化。吴斯媛 [37] 研究发现 miRNA-590-3p 对骨髓间充质干细胞成骨向分化有促进作用，这一作用与 Wnt/β-catenin 信号通路相关。miR-590-3p 表达水平与成骨相关因子表达水平及矿化沉积呈正相关。miR-590-3p 过表达细胞系中 Wnt/β-catenin 信号通路水平上调，双荧光素酶实验提示 APC 的 3'UTR 是 miR-590-3p 的特异性结合位点。周洁 [38] 发现成骨分化过程中 Runx2 作为成骨特异性转录因子通过与 Dicer 启动子结合，直接调控 Dicer 转录表达。Dicer 在细胞成骨分化中表达增高，并对细胞成骨分化起着正向调节作用。miR-21a-5p 在成骨分化过程中表达增高，抑制其靶基因 PTEN 蛋白表达，使 Akt 和 GSK3β 磷酸化水平升高，GSK3β 磷酸化后从 Axin/APC 复合体分离，使复合体对 β-catenin 的磷酸化作用失活，胞内 β-catenin 堆积增多，转运入核与转录因子结合共同调控成骨相关基因表达。

2.6 蛋白类通过 Wnt/β-catenin 信号通路影响骨髓间充质干细胞分化 蛋白质是人体的重要组成物质之一，广泛参与人类各种生命活动，目前在骨髓间充质干细胞成骨分化的研究中特别稀少，近几年才开始逐渐增多，尤其是 TMEM18 的发现证明了成骨分化可以负方向调节。SEN 等 [39] 研究表明 β-catenin 可以与 EZH2 增强子启动子结合，EZH2 是 PRC2 复合物的关键组分，它催化组蛋白甲基化。当 EZH2 被抑制，β-catenin 的抗分化效应消失，说明调节 EZH2 活性是 β-catenin 对骨髓间充质干细胞保持多能性的关键因子。SHEN 等 [40] 研究表明在卵巢切除小鼠骨组织中 FOXF1 表达增加，在骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 FOXF1 表达降低。在体外 FOXF1 基因敲低显著增加成骨细胞特异基因的表达、碱性磷酸酶活性和矿化能力。此外，siFoxf1 激活了 Wnt/β-catenin 信号通路。Foxf1 表达水平与绝经后骨质疏松患者骨组织中骨量减少和骨形成呈负相关，Foxf1 基因敲除显著促进人骨髓间充质干细胞成骨分化。彭杨茜子等 [41] 研究发现人 Rspo1 诱导的 LRP6 磷酸化可被 LRP6 的拮抗剂 DKK1 抑制。hRspo1 与低浓度的 Wnt3a 可协同增强 β-catenin 的稳定和 LRP6 磷酸化，而 Rspo1 缺失则严重影响 Rspo1 依赖的 Wnt/β-catenin 信号通路激活。Rspo1 与 LGR4/5 结合并通过其传递信号激活 Wnt 信号通路。GERLACH 等 [42] 将单跨膜蛋白 TMEM59 鉴定为 FZD、LRP6 的相互作用体和 Wnt 信号的阳性调节因子。TMEM59 通过膜内相互作用促进多聚 Wnt-FZD 组装体的形成，随后这些 Wnt-FZD-TMEM59 簇与 LRP6 融合形成成熟的 Wnt 信号体。Wnt 信号体积聚在细胞质中并转移至细胞核内激活靶基因的表达。KIM 等 [43] 研究表明 Tmem64 是通过 SERCA2 依赖性 Ca^{2+} 信号传导介导破骨细胞分化的阳性调节因子，但其在成骨细胞中的确切作用尚未被证实。随后，JEONG 等 [44] 研究发现敲除 Tmem64 基因可显著促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化且抑制向脂肪细胞分化。相反，Tmem64 过表达抑制成骨和加速脂肪形成。Wnt 关键信号分子 β-catenin 在 Tmem64 缺陷细胞中的表达显著增加，其核移位增强。在体外共转染实验和 BAT-Gal 报告基因小鼠体内实验中 Tmem64 的引入显著抑制了 β-catenin 介导的转录活性。这些结果表明，Tmem64 通过 Wnt/β-catenin 信号通路调节间充质细胞谱系分配中起重要作用。ZHANG 等 [45] 研究发现大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导后 Tmem18 表达显著下调。机制分析表明，TMEM18 基因敲除增强了 β-catenin 的表达，促进了其核移位。TMEM18 通过下调 β-catenin 表达在骨髓间充质干细胞成骨分化中起到抑制作用。LIU 等 [46] 首次报道了未羧化骨钙素通过 Erk-Smad/β-catenin 信号途径促进小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化，强调了未羧化骨钙素作为一种激素促进骨髓间充质干细胞成骨分化的重要性，表明该激素可能有助于骨质疏松和骨折愈合的治疗。

2.7 生长因子通过 Wnt/β-catenin 信号通路影响骨髓间充质干细胞分化 生长因子是促进人类生长发育的一个重要影响因素，促进人类各种组织的生长其中包括骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化，作用机制也是复杂多样化。ZHANG 等 [47] 研究发现 IGFBP7 的过表达增强了骨特异性基因和蛋白的表达，而 IGFBP7 的敲低则降低了成骨特异性基因和蛋白的表达。此外，β-catenin 水平通过 IGFBP7 的过度表达或细胞外 IGFBP7 蛋白的加入而上调，通过 IGFBP7 的耗竭而降低。特异性 Wnt/β-catenin 信号抑制剂可部分抑制 IGFBP7 过表达引起成骨分化。通过影像学、生物力学和组织学分析证明，IGFBP7 过表达的骨髓间充质干细胞能够促进骨愈合。这些发现表明 IGFBP7 通过 Wnt/β-catenin 信号通路部分调控骨髓间充质干细胞的成骨分化。LIANG 等 [48] 研究发现 TIMP-1 敲低上调了 β-catenin 和 cyclin D1 蛋白表达。在成骨分化过程中，TIMP-1 敲低可增加碱性磷酸酶活性、钙结节沉积。TIMP-1 通过 Wnt/β-catenin 信号通路在骨髓间充质干细胞增殖和成骨过程中至少部分发挥负调控作用。WU 等 [49] 研究发现 Ad-BMP2/EGFP 转染兔骨髓间充质干细胞后碱性磷酸酶活性增加，促进钙结节形成和Ⅰ型胶原表达，β-catenin、cyclin D1、Runx2 和 c-myc 的表达上调，GSK3β 的表达明显降低。Ad-BMP2/EGFP 过表达通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路增强兔骨髓间充质干细胞成骨分化能力。LUO 等 [50] 研究显示 Runx1 通过经典的 Wnt/β-catenin 途径促进骨髓间充质干细胞成骨分化，同时抑制其脂肪生成，这为成骨细胞的发育提供了新的见解。陈杨 [51] 研究表明转染外源性 Runx2 质粒减弱了高糖对骨髓间充质干细胞成骨分化的抑制作用。高糖环境可通过 PI3K/AKT 通路使 p-GSK3β 降低，抑制 Wnt 通路中 β-catenin 表达，使骨髓间充质干细胞成骨能力下降，转染 Runx2 后可一定程度上逆转这种效应。ZHAO 等 [52] 采用胫骨单皮质缺损模型，研究 MSR1 在体内膜内骨化过程中的作用。MSR1 介导的 PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin 信号增强了共培养系统中骨髓间充质干细胞成骨分化的能力，还发现 PGC1α 是 MSR1 激活 PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin 途径的靶基因，该途

径通过增强线粒体氧化磷酸化促进 M2 样细胞极化。因此，靶向 MSR1 可能是一种新的骨折修复治疗策略。SCHIAVONE 等 [53] 研究发现尿黑酸的沉积与 Wnt/β-catenin 信号通路的失调密切相关，为仍然缺乏已知治疗方法的黑尿症疾病提供可能的治疗策略。王潇丽等 [54] 研究表明尿酸可通过促进 Wnt-3a/β-catenin 信号通路进而促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖和分化，具有浓度依赖性。岳辰等 [55] 研究表明 DKK-1 基因沉默通过特异性抑制 DKK-1 过表达而重新激活 Wnt/β-catenin 信号通路，减少成脂基因 PPAR-γ2 的表达、增加成骨基因 RUNX2 的表达，抑制骨髓间充质干细胞成脂分化，促进骨髓间充质干细胞成骨分化。任磊等 [56] 研究表明 Wnt/β-Catenin 激活的骨细胞其自身的 Jag1、Jag2、Dll4 mRNA 表达较对照组显著升高，与骨髓间充质干细胞共培养后成骨转录因子 Runx2、成骨分化特异标志物 ALP、Osteocalcin mRNA 的表达较野生型明显升高，加入 DAPT 后显著下降，骨细胞调控骨的代谢是通过激活 Wnt/β-Catenin 信号通路来增强 Notch 信号进而促进骨髓间充质干细胞成骨分化。何鹏 [57] 研究表明降钙素基因相关肽能显著提高 MC3T3-E1 细胞成骨有关基因及 Wnt/β-catenin 信号通路相关基因的表达，Western blot 结果提示降钙素基因相关肽可以显著促进 β-catenin 的表达及其核内聚集，而降钙素基因相关肽受体拮抗剂与 DKK1 显著抑制这一作用。陈坤 [58] 研究表明 Vaspin 通过 Wnt/β-catenin 信号通路上调 Runx2 表达进而促进骨髓间充质干细胞成骨分化且呈剂量依赖性。加入阻断剂 DKK 后 β-catenin 表达量明显下降。齐奇 [59] 研究表明组蛋白去甲基化酶 KDM4A 具有促进骨髓间充质干细胞成骨分化的能力。β-catenin 靶向抑制 Kdm4a 的转录，KDM4A/Wnt/β-catenin 形成调节环路共同调节骨髓间充质干细胞的分化。

3 总结与展望 Summary and prospects

综上综述，Wnt/β-catenin 信号通路是骨髓间充质干细胞成骨分化的关键信号通路；骨髓间充质干细胞通过 Wnt/β-catenin 关键信号通路作用的各种因素可以直接或间接作用促进成骨分化，有正向促进，也有反向抑制甚至由于各因素之间相互作用导致互相影响形成环路调控。影响 Wnt/β-catenin 通路的因素较为复杂，某些可能引起改变的成分尚未有确切的分析，他们是否能相互共同促进成骨分化，其配置比例及更深层次的细胞信号通路也还需要发掘。骨髓间充质干细胞不但具有成骨分化活性，在基因与细胞治疗方面也具有广泛的应用前景 [60]。骨髓间充质干细胞在特定条件下可增殖并分化为成骨细胞，但骨髓间充质干细胞的分化能力随年龄增加而不断减弱，在骨髓中含量很低 [61]；骨髓间充质干细胞在骨组织工程中的应用已取得较大的进展 [62]。因此，通过 Wnt/β-catenin 调控骨髓间充质干细胞成骨分化机制还有待更进一步的探究，为骨组织工程提供理论基础，早日实现骨髓间充质干细胞分化的骨组织工程治疗应用。

致谢：感谢张岩老师在撰写论文过程中给予的悉心指导，感谢老师的理解、支持与帮助。

作者贡献：通讯作者负责综述构思设计，第一作者负责文章写作校对，第一作者参与文献收集、分析总结，通讯作者负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持：该文章接受了“国家自然科学基金面上项目 (81772383)，上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划 (PWRL2019-01) 及浦东新区医学学科建设项目 (PWYts2018-03)”的资助。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中不存在利益冲突。

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] BATEMAN ME, STRONG AL, MCLACHLAN JA, et al. The Effects of Endocrine Disruptors on Adipogenesis and Osteogenesis in Mesenchymal Stem Cells: A Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;7:171.

[2] BAGHERI L, PELLATI A, RIZZO P,et al. Notch pathway is active during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by pulsed electromagnetic fields. J Tissue Eng Regen Med. 2018;12(2):304-315.

[3] ZHAO C, LI Y, WANG X, et al. The Effect of Uniaxial Mechanical Stretch on Wnt/β-Catenin Pathway in Bone Mesenchymal Stem Cells. J Craniofac Surg. 2017;28(1):113-117.

[4] ZHANG S, CHEN X, HU Y, et al. All-trans retinoic acid modulates Wnt3A-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via activating the PI3K/AKT/GSK3β signalling pathway. Mol Cell Endocrinol. 2016;422:243-253.

[5] SHAO J, ZHANG Y, YANG T, et al. HIF-1α disturbs osteoblasts and osteoclasts coupling in bone remodeling by up-regulating OPG expression. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2015;51(8):808-814.

[6] CHEN Q, SHOU P, ZHENG C,et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? Cell Death Differ. 2016;23(7): 1128-1139.

[7] NIZIOLEK PJ, MACDONALD BT, KEDLAYA R, et al. High Bone Mass-Causing Mutant LRP5 Receptors Are Resistant to Endogenous Inhibitors In Vivo. J Bone Miner Res. 2015;30(10):1822-1830.

[8] 依香叫 , 李金诚 , 王松月 , 等 . 刺老苞根皮含药血清对原代成骨细胞 Wnt/β-catenin 信号通路的影响 [J]. 中国中药杂志 , 2017, 42(14): 2749-2753.

[9] 罗智 , 史可测 , 田锋 . 葛根素对成骨细胞体外增殖及 Wnt/β-catenin 信号通路表达的影响 [J]. 海南医学院学报 ,2017,23(10):1319-1321, 1325.

[10] 齐鹏飞 , 尹文哲 , 孙奇峰 , 等 . 失重下骨碎补总黄酮抑制 JNK 通路促间充质干细胞增殖的研究 [J]. 中医学报 ,2016,31(11):1742-1745.

[11] 陈云刚 , 谭国庆 , 任维龙 , 等 . 骨碎补含药血清经 wnt/β-catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 中国药理学通报 ,2017,33(6):830-836.

[12] 李晨睿 , 孟志远 , 牛银波 , 等 . 黄芩苷通过 Wnt/β-catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的促进作用 [J]. 中国药理学通报 ,2015,31(7):919-924.

[13] 张哲 , 徐秀娟 , 刘欣 , 等 . 老鹳草素通过 Wnt/β-catenin 信号通路影响小鼠骨髓基质干细胞的增殖和成骨分化 [J]. 中华中医药学刊 , 2017,35(1):215-218.

[14] WEI Q, ZHANG J, HONG G, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by activating the ERα-Wnt/β-catenin signaling pathway. Biomed Pharmacother. 2016;84: 931-939.

[15] 李新建 . 基于 Wnt/β-catenin 信号通路探讨补肾活血汤调控激素性股骨头缺血坏死 BMSCs 成骨 - 成脂分化的机制 [D]. 福州 : 福建中医药大学 ,2016.
[16] 马忠平 , 黄健 , 张志峰 , 等 . 贝尼地平对小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化体外研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2016, 22(4):423-427.
[17] ZHAO XE, YANG Z, GAO Z, et al. 6-Bromoindirubin-3'-oxime promotes osteogenic differentiation of canine BMSCs through inhibition of GSK3β activity and activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway. An Acad Bras Cienc. 2019;91(1):e20180459.
[18] ZHU Y, WANG Y, JIA Y,et al. Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/β-catenin pathway. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):37.
[19] JIANG HJ, TIAN XG, HUANG SB, et al. Tenuigenin promotes the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. Cell Tissue Res. 2017;367(2):257-267.
[20] RUSSO C, FERRO Y, MAUROTTI S, et al. Lycopene and bone: an in vitro investigation and a pilot prospective clinical study. J Transl Med. 2020;18(1):43.
[21] ZHANG F, LUO K, RONG Z, et al. Periostin Upregulates Wnt/β-Catenin Signaling to Promote the Osteogenesis of CTLA4-Modified Human Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells. Sci Rep. 2017;7:41634.
[22] WANG BX, LI KP, YU T, et al. Rosuvastatin promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in the rat model of osteoporosis by the Wnt/β-catenin signal. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(22):10161-10168.
[23] MO J, YANG R, LI F, et al. Geraniin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) via activating β-catenin: a comparative study between BMSCs from normal and osteoporotic rats. J Nat Med. 2019;73(1):262-272.
[24] YE M, ZHANG C, ZHU L, et al. Yak (Bos grunniens) bones collagen-derived peptides stimulate osteoblastic proliferation and differentiation via the activation of Wnt/β-catenin signaling pathway. J Sci Food Agric. 2020;100(6):2600-2609.
[25] 刘珊 . 树豆内酯 A 调节 Wnt/β-catenin/runx-2 信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化的作用研究 [D]. 广州 : 广州中医药大学 , 2016.
[26] 农梦妮 . 基于 Wnt/β-catenin 信号通路研究黄精多糖促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化及其作用机制 [D]. 南宁 : 广西医科大学 , 2016.
[27] LI ZH, HU H, ZHANG XY, et al. MiR-291a-3p regulates the BMSCs differentiation via targeting DKK1 in dexamethasone-induced osteoporosis. Kaohsiung J Med Sci. 2020;36(1):35-42.
[28] XU G, DING Z, SHI HF. The mechanism of miR-889 regulates osteogenesis in human bone marrow mesenchymal stem cells. J Orthop Surg Res. 2019;14(1):366.
[29] LI Z, WANG Y, XIANG S, et al. Chondrocytes-derived exosomal miR-8485 regulated the Wnt/β-catenin pathways to promote chondrogenic differentiation of BMSCs. Biochem Biophys Res Commun. 2020;523(2):506-513.
[30] DAI Y, ZHENG C, LI H. Inhibition of miR-23a-3p promotes osteoblast proliferation and differentiation. J Cell Biochem. 2019 Nov 6. doi: 10.1002/jcb.29497. Online ahead of print.
[31] LONG H, SUN B, CHENG L, et al. miR-139-5p Represses BMSC Osteogenesis via Targeting Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. DNA Cell Biol. 2017;36(8):715-724.
[32] WANG H, MENG Y, CUI Q, et al. MiR-101 Targets the EZH2/Wnt/β-Catenin the Pathway to Promote the Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. Sci Rep. 2016;6:36988.
[33] WANG C, QIAO X, ZHANG Z, et al. MiR-128 promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in rat by targeting DKK2. Biosci Rep. 2020;40(2):BSR20182121.
[34] SHEN JJ, ZHANG CH, CHEN ZW, et al. LncRNA HOTAIR inhibited osteogenic differentiation of BMSCs by regulating Wnt/β-catenin pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(17):7232-7246.
[35] WANG R, ZHANG Y, JIN F, et al. High-glucose-induced miR-214-3p inhibits BMSCs osteogenic differentiation in type 1 diabetes mellitus. Cell Death Discov. 2019;5:143.
[36] ZHOU P, LI Y, DI R, et al. H19 and Foxc2 synergistically promotes osteogenic differentiation of BMSCs via Wnt-β-catenin pathway. J Cell Physiol. 2019;234(8):13799-13806.
[37] 吴斯媛 . MiR-590-3p 在人间充质干细胞成骨向分化过程中的作用及机制研究 [D]. 广州 : 南方医科大学 , 2017.
[38] 周洁 . 核酸内切酶 Dicer1 在成骨分化中的作用及其上游转录调控机制研究 [D]. 重庆 : 重庆医科大学 ,2017.
[39] SEN B, PARADISE CR, XIE Z, et al. β-Catenin Preserves the Stem State of Murine Bone Marrow Stromal Cells Through Activation of EZH2. J Bone Miner Res. 2020 Feb 5. doi: 10.1002/jbmr.3975. Online ahead of print.
[40] SHEN G, REN H, SHANG Q, et al. Foxf1 knockdown promotes BMSC osteogenesis in part by activating the Wnt/β-catenin signalling pathway and prevents ovariectomy-induced bone loss. EBioMedicine. 2020;52:102626.
[41] 彭杨茜子 , 刘庆梅 , 马彦云 , 等 . Rspo1 通过 Wnt/β-catenin 信号通路调节成骨细胞分化的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2015,21(4): 504-507.
[42] GERLACH JP, JORDENS I, TAURIELLO DVF, et al. TMEM59 potentiates Wnt signaling by promoting signalosome formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(17):E3996-E4005.
[43] KIM H, KIM T, JEONG BC, et al. Tmem64 modulates calcium signaling during RANKL-mediated osteoclast differentiation. Cell Metab. 2013; 17(2):249-260.
[44] JEONG BC, KIM TS, KIM HS, et al. Transmembrane protein 64 reciprocally regulates osteoblast and adipocyte differentiation by modulating Wnt/β-catenin signaling. Bone. 2015;78:165-173.
[45] ZHANG Y, WANG H, YIN T,et al. TMEM18 inhibits osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inactivating β-catenin. Exp Cell Res. 2019;383(1):111491.
[46] LIU Z, YANG J. Uncarboxylated osteocalcin promotes osteogenic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells by activating the Erk-Smad/β-catenin signalling pathways. Cell Biochem Funct. 2020;38(1):87-96.
[47] ZHANG W, CHEN E, CHEN M, et al. IGFBP7 regulates the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via Wnt/β-catenin signaling pathway. FASEB J. 2018;32(4):2280-2291.
[48] LIANG T, GAO W, ZHU L, et al. TIMP-1 inhibits proliferation and osteogenic differentiation of hBMSCs through Wnt/β-catenin signaling. Biosci Rep. 2019;39(1):BSR20181290.
[49] WU CC, WANG F, RONG S, et al. Enhancement of osteogenesis of rabbit bone marrow derived mesenchymal stem cells by transfection of human BMP-2 and EGFP recombinant adenovirus via Wnt signaling pathway. Exp Ther Med. 2018;16(5):4030-4036.
[50] LUO Y, ZHANG Y, MIAO G,et al. Runx1 regulates osteogenic differentiation of BMSCs by inhibiting adipogenesis through Wnt/β-catenin pathway. Arch Oral Biol. 2019;97:176-184.
[51] 陈杨 . Runx2 对高糖环境下干细胞成骨分化作用和机制的初步研究 [D]. 重庆 : 重庆医科大学 , 2017.
[52] ZHAO SJ, KONG FQ, JIE J, et al. Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin pathway. Theranostics. 2020;10(1):17-35.
[53] SCHIAVONE ML, MILLUCCI L, BERNARDINI G, et al. Homogentisic acid affects human osteoblastic functionality by oxidative stress and alteration of the Wnt/β-catenin signaling pathway. J Cell Physiol. 2020 Jan 28. doi: 10.1002/jcp.29575. Online ahead of print.
[54] 王潇丽 , 徐丽丽 , 杨乃龙 . 尿酸对人骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 Wnt 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究 ,2015,19(28): 4472-4477.
[55] 岳辰 , 张雪 , 温阳阳 , 等 . siRNA 慢病毒载体介导 DKK-1 基因沉默对骨髓间充质干细胞分化影响的实验研究 [J]. 中华骨与关节外科杂志 ,2018,11(2):137-142,150.
[56] 任磊 , 代光明 , 林枭 , 等 . 骨细胞 Wnt/β-Catenin 通过 Notch 信号促进 BMSCs 成骨分化 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2018,24(5): 600-605.
[57] 何鹏 . CGRP 对 MC3T3-E1 细胞成骨分化的影响及 Wnt/β-catenin 信号通路在其中的作用 [D]. 长沙 : 湖南师范大学 ,2016.
[58] 陈坤 . Wnt/β-catenin 信号通路对 vaspin 介导的大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [D]. 太原 : 山西医科大学 , 2016.
[59] 齐奇 . 组蛋白去甲基化酶 KDM4A 调控骨髓基质干细胞成脂 / 成骨分化的作用和机制研究 [D]. 天津 : 天津医科大学 , 2018.
[60] LIU X, BAO C, XU HHK, et al. Osteoprotegerin gene-modified BMSCs with hydroxyapatite scaffold for treating critical-sized mandibular defects in ovariectomized osteoporotic rats. Acta Biomater. 2016;42: 378-388.
[61] HASEGAWA A, YONEZAWA T, TANIGUCHI N, et al. Role of Fibulin 3 in Aging-Related Joint Changes and Osteoarthritis Pathogenesis in Human and Mouse Knee Cartilage. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):576-585.
[62] CHEN K, ZHANG C, WANG L, et al. Progress on strategies to promote vascularization in bone tissue engineering. Zhongguo Gu Shang. 2015; 28(4):383-388.