

综 述

Wnt/ β -catenin 信号通路在类风湿关节炎中的表达

孙莹 邱新萍 孙颂歌

(北京中医医院顺义医院,北京,101300)

摘要 类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是以滑膜炎为主要病理表现的系统性疾病,目前已有研究证实,Wnt/ β -catenin 信号通路是类风湿关节炎发生发展的关键环节。一方面 Wnt/ β -catenin 信号通路活化促进成骨细胞增殖分化,促进骨组织修复;另一方面,成纤维样滑膜细胞中 Wnt/ β -catenin 通路上调,促进成纤维样滑膜细胞增殖,加重软组织增生,破坏骨关节。因此如何通过调节 Wnt/ β -catenin 通路抑制成纤维样滑膜细胞增殖的同时促进骨修复对 RA 治疗具有重要意义。

关键词 Wnt/ β -catenin 信号通路;类风湿关节炎;成骨细胞;滑膜成纤维细胞

Expression of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Knee Joint of Type II Collagen-induced Arthritis Model Rats

Sun Ying, Qiu Xinping, Sun Songge

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital, Beijing 101300, China)

Abstract Rheumatoid arthritis (RA) is a systematic disease characterized by synovitis. It has been confirmed that Wnt/ β -catenin signaling pathway plays a key role in the development of rheumatoid arthritis. On one hand, Wnt/ β -catenin signaling pathway promotes the proliferation and differentiation of osteoblasts, on the other hand, the up-regulated Wnt/ β -catenin signaling pathway in fibroblast like synovial cells can lead to fibroid synovial cells proliferation, proliferation of RA soft tissue and bone damage. Therefore, how to restrain the proliferation of fibroid synovial cells to inhibit the proliferation of synovium, and promote bone repair thought Wnt/ β -catenin signaling pathway is of great significance to RA treatment.

Key Words Wnt/ β -catenin signaling pathway; Rheumatoid arthritis; Osteoblast; Fibroblastlike synoviocytes

中图分类号:R284;R597 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.050

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种常见的风湿免疫性疾病,全球患病率为1%,且患病人数逐年增加^[1]。其主要表现为慢性、进行性、侵袭性的对称性多关节损害,是一种滑膜炎为主要表现的系统性疾病^[2],可造成多关节红、肿、热、痛,甚至畸形,最后导致功能丧失,是一类严重的致残疾病。病程于10年的RA患者中有超过半数不能坚持工作,也因此带来沉重的社会经济负担^[3]。现代医学研究表明,炎性刺激下滑膜成纤维细胞(Synovial Fibroblasts, SFS)增殖,导致关节滑膜炎,同时大量增生的纤维组织侵入软骨及骨组织造成破坏,最终导致骨关节功能不可逆损伤。因此如何抑制SFS增殖,抑制滑膜增生,促进骨修复对RA关节损伤修复具有重要意义。Wnt/ β -catenin 信号通路参与调节细胞的发育以及成熟过程,影响细胞的增殖、分化、迁移及凋亡^[4-5],也是RA发生发展的关键环节,

但其对RA的作用是多重的。一方面Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞的增殖与分化过程中具有重要的促进作用^[6-7]。另一方面,成纤维样滑膜细胞中Wnt/ β -catenin 信号上调,可加重炎性反应,促进成纤维样滑膜细胞(Fibroblast-like Synoviocyte, FLS)增殖,加重RA软组织增生,加重病情^[8]。因此研究Wnt/ β -catenin 信号通路的作用机制及如何在FLS与成骨细胞中双向调节该通路对RA的治疗具有重要意义。

1 RA的研究进展

RA是一种以关节滑膜慢性炎性反应、关节进行性破坏为特征的自身免疫性疾病,严重者可累及心、肺、肾和皮肤、血管等组织,大部分患者病情呈慢性进展性、破坏性。

在急性期,即RA早期,主要表现为炎性渗出、细胞浸润,滑膜充血、水肿、组织疏松,可见中性粒细

基金项目:北京市中医药薪火传承“3+3”工程马万千基层老中医传承工作室(2013-JC-02)

作者简介:孙莹(1986.08—),女,医学博士,医师,中西医结合风湿病,E-mail:sunying1214@sina.com

通信作者:邱新萍(1977.11—),女,医学博士,副主任医师,科研处处长,研究方向:中西医结合风湿病,E-mail:qiu771115@sohu.com

胞、淋巴细胞和单核细胞等渗出。滑膜液中可检测到大量的白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症反应递质。随着病情的进展, 进入慢性期, 这些炎症反应递质并不减退, 反而直接刺激滑膜组织导致其增生。由于慢性滑膜炎中滑膜细胞增殖活跃, 纤维组织、新生血管及炎性细胞一起形成的血管翳会侵入软骨和骨表面, 阻断营养物质摄取, 引起软骨及骨损伤。另一方面关节中的炎症反应递质 TNF- α 等除能直接刺激滑膜和软骨细胞合成 PGE2 和胶原酶, 加重软骨破坏外, 还可以激活自身免疫系统, 促进 RANKL 的高表达, 而 RANKL 可促使破骨细胞前体分化为破骨细胞, 从而对关节造成破坏, 形成虫蚀样改变; 同时可激活炎症反应递质, 进一步激活免疫系统加重 RA 的免疫损伤; 还可通过激活核因子- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 通路直接造成骨破坏^[9]。

进一步研究表明, 效应性 T 细胞辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 受孤核受体 (Receptor-related Orphan Receptor, ROR γ t) 调控分泌的 IL-17, 可促进 RA 的发生, 抑制 ROR γ t 和 IL-17 活性均可起到抑制 RA 关节炎性反应及骨破坏的作用^[10-11]。核因子- κ B 受体活化因子配体 (Receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 表达升高, 而 RANKL 的高表达可促使破骨细胞前体分化为破骨细胞, 从而对关节造成破坏, 同时使骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 失去作用^[12], 进而造成关节软骨和骨组织的破坏^[13-14], RANKL 水平越高, RA 骨破坏程度越严重^[15]。相对于破骨细胞, 成骨细胞 (Osteoblast, OB) 除可产生 OPG 促进骨生成外, 还可在 RANKL 和集落刺激因子 1 (Colony-stimulating factor 1, CSF1) 的刺激下调单核细胞/巨噬细胞谱分化破骨细胞, 调控其活化, 故在骨重塑的过程中其分泌及分化水平对 RA 的进展更重要。而促进 OPG 的表达也是促进骨关节修复的关键。当成骨细胞受到破骨细胞外泌体的干扰时, 分化受到抑制^[16], 进而 OPG 分泌减少, 进而影响骨关节修复。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是复杂的蛋白信号网络, 根据其激发方式不同, 目前将其分为 4 条 Wnt 通路, 分别为经典 Wnt 信号通路 (Canonical Wnt Signaling Pathway) 和非经典 Wnt 信号通路 (Noncanonical Wnt Signaling Pathway) 即 Wnt/c-JNK 通路、蛋白激酶 A 通路 (包括 Ca²⁺ 通路和 p-GTP 酶通路) 以及平面细胞极性通路 (Planar Cell Polarity, PCP)。其中目

前研究最多、最广泛的 Wnt 通路是经典 Wnt 信号通路即 Wnt/ β -catenin 信号通路, 主要包括细胞外因子 (Wnt 配体)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6)、跨膜受体 (Frizzled)、 β 连环蛋白 (β -catenin) 及核内转录因子 (TCFS/LEF) 等一系列蛋白。Wnt 家族配体主要从旁分泌来源, 与靶细胞上表面的 LRP5/6 家族和 Frizzled 家族蛋白相结合, 通过形成二聚体来激活 Wnt 经典通路。 β -catenin 一般情况下可以形成稳定的复合物, 从而与 E-钙粘蛋白参与细胞黏着, 而细胞内 β -catenin 则与糖原合成酶激酶 (Glycogen Synthase Kinase, GSK) 3 β , 结肠腺瘤息肉蛋白 (Adenomatous Polyposis Coli, APC), 轴抑制蛋白 (Axis Inhibitor, Axin) 2 等形成复合物, β -catenin 的 N 端由 GSK-3 β 经磷酸化、泛素化后被酶水解。当 Wnt 配体与细胞表面受体结合, Wnt 经典通路被激活时, 细胞质中游离的 β -catenin 增多, 进入细胞核后, 通过与 Tcf/Lef 家族形成具有逆转录活性的逆转录因子, 来启动 c-Myc 等目的基因^[17]。

任何环节受到干扰都会导致 Wnt 经典信号通路的失活。Wnt 抑制因子 (Wnt inhibitory factor, Wif) 是细胞外的抑制因子, Wif-1 蛋白和分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, sFRP) 直接与 Wnt 配体相结合, 使 Wnt 配体不能与细胞表面结合, 起到抑制 Wnt 通路传导的作用^[18]。阻黑蛋白-1 (Dickkopf-1, DKK-1) 可与细胞表面 LRP6 直接结合, 竞争性抑制 Wnt 家族配体^[19]。加入 XAV939 抑制 Axin2 分解使 Axin2 持续表达可引起 β -catenin 形成复合物, 起到抑制该通路的作用^[20]。而促进 GSK3 β 分解可调高稳定 β -catenin 的表达, 起到激活 Wnt 经典通路的作用。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路对 RA 的影响

Wnt/ β -catenin 信号通路在 RA 的发病中起到双重作用。一方面 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化可导致滑膜细胞增殖, 促进滑膜增生, 导致骨损害, 破坏关节功能。

3.1 Wnt/ β -catenin 信号通路对滑膜增生的促进作用 RA 的滑膜炎主要表现为 SFS 增殖和显著的组织炎症反应, 进而引起关节红、肿、热、痛等表现。Wnt/ β -catenin 信号通路不仅参与调节 SFS 中炎症反应, 还可引起炎症反应递质如 TNF- α 、IL-1 等的表达, 介导 RA 炎症反应^[21]。实验证实, SFS 的增殖过程中 Wnt1, Wnt5a, Wnt7 表达显著升高, 而下调这些配体可抑制关节中 SFS 增殖^[22]。还有研究证明, RA 的滑膜里层细胞成纤维细胞和内皮细胞中,

Wnt10b 的表达与炎性细胞浸润程度及组织纤维化的程度相平行^[23]。Matzelle 等^[24]在研究变异性关节炎小鼠模型的实验过程中发现,Wnt/ β -catenin 信号通路相关调节蛋白的表达及变化与关节炎症反应的消退是密切相关的,进一步证实了 RA 炎症反应的确能够使 Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活。Xiao 等^[25]通过实验检测发现,在 RA 患者滑膜标本中 β -catenin 的表达水平较关节创伤和骨关节炎患者明显增高。同样 RA 患者滑膜细胞中 β -catenin 的表达也明显高于关节创伤患者滑膜细胞中 β -catenin 水平。因此,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而抑制滑膜炎性反应是治疗 RA 的关键。

3.2 Wnt/ β -catenin 信号通路对骨形成的促进作用

近年来研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路在骨形成中具有重要作用^[26]。除了对骨细胞成熟、分化、凋亡的调控作用外,Wnt/ β -catenin 信号通路激活直接促进骨形成。当 Wnt/ β -catenin 信号通路细胞表面受体 LRP5 基因缺陷引起的 Wnt/ β -catenin 通路失调可导致骨形成障碍,而加强 LRP5 表达则可以通过促进成骨细胞的发育和分化,起到促进骨形成的作用^[27-28]。此外,Wnt 通路还可以通过调节成骨细胞和破骨细胞的平衡达到调节骨形成的作用^[29-30],同时,通过抑制 RANKL 起到抑制破骨细胞分化,抑制骨破坏的作用^[31-32]。

在骨修复方面,Wnt 信号通路起到了促进成骨细胞生成,抑制破骨细胞生成从而起到促进骨修复的作用^[33]。研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路配体 Wnt 的缺失可引起严重的骨质疏松^[34],而由 Wnt1 介导的分泌型蛋白 1 (Wnt1-induced secreted protein-1, WISP1) 可调节成骨细胞和破骨细胞的协同作用^[35],Wnt1 可通过提高胞内稳定的 β -catenin 水平提高骨形成基因表达,增加成骨细胞的分化^[36],从而起到促进骨修复作用。研究显示,Wnt3a 也可通过刺激 Wnt 经典通路的活化促进成骨细胞增殖,上调 OPG 表达,还可通过 RANKL 抑制破骨细胞的形成^[37-38]。而 Wnt10a 和 Wnt10b 能通过提高 β -catenin 水平调节干细胞向成骨细胞转化^[40]。国外有学者在骨质疏松动物实验中证实, β -catenin 的稳定性提高 MC3T3-E1、C3H10T1/2 等成骨细胞和成骨细胞活性^[41],促进骨形成,而发育早期抑制 β -catenin 基因表达则引起成骨过程中间充质细胞向软骨细胞而非成骨细胞转化,引发异常的软骨形成^[42-43]。在成骨细胞提高 β -catenin 的稳定性可导致 OPG 表达上调,进而使小鼠患骨硬化症^[44]。在 OA 患者的关

节软骨组织中也发现 β -catenin mRNA 和蛋白表达水平提高^[45],而促进 β -catenin 表达可诱导转基因小鼠出现 OA 症状^[46]。

4 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对 RA 的治疗作用

Wnt/ β -catenin 信号通路在 RA 骨关节损伤及修复的过程中的作用是微妙的。如何选择性促进成骨过程中 Wnt/ β -catenin 信号通路的高表达促进成骨细胞增殖,同时抑制 SFS 中 Wnt/ β -catenin 信号通路的低表达,抑制滑膜纤维细胞增殖,抑制滑膜组织增生成为治疗 RA 的关键。

而近年来越来越多的 RA 治疗研究指向 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制因子 DKK-1。国内临床流行病学研究表明,RA 患者血清中 DKK-1 的表达较健康人显著升高^[47]。在一项 230 例 RA 患者的临床研究中发现,RA 患者血清中 DKK-1 水平与关节液中 DKK-1 水平正相关,与患者红细胞沉降率、C 反应蛋白亦具有相关性^[48]。国外一项临床研究表明,DKK-1 血清水平越高,RA 患者关节功能越差^[49]。动物实验也证实,甲氨蝶呤也可通过抑制 RA 大鼠血清中 DKK-1 的表达水平起到治疗作用^[50]。目前抗 DKK-1 抗体已经应用于 RA 临床治疗的实验当中^[51]。有实验研究表明常用于 RA 治疗的激素地塞米松可增加 DKK-1 表达,抑制 Wnt/ β -catenin 通路,从而引起骨质疏松^[52]。RA 与强直性脊柱炎均属于骨关节受累的免疫性疾病。在一项强直性脊柱炎的研究中发现,AS 患者血清中无明显骨赘增生较有骨赘增生的 DKK-1 水平显著增高^[53],表明抑制 Wnt 通路可减轻骨赘增生。国内也有实验证实,RA 大鼠腹腔注射 Wnt 蛋白家族抗体 Wif-1 后炎症反应递质 IL-6、IL-8 mRNA 及蛋白表达显著下降^[54]。

5 小结

以上研究表明,只有选择性抑制滑膜成纤维细胞的增殖分化,抑制其表达而同时促进,至少不影响成骨细胞成熟分化的药物,才能对 RA 起到更好的治疗作用。因此,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对 RA 的治疗究竟是否有影响仍需要学者们进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (7): 1316-1322.
- [2] Filer A, LSC W, Kemble S, et al. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (12): 2105-2112.
- [3] Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid ar-

- thritis[J]. *Pharmacoeconomics*,2014,32(9):841-851.
- [4] Zhang L, Liu W, Zhao J, et al. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1860(10):2211-2219.
- [5] Liu X, Chen D, Wu Z, et al. Ghrelin inhibits high glucose-induced 16HBE cells apoptosis by regulating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,477(4):902-907.
- [6] Belinsky GS, Sreekumar B, Andrejcsk JW, et al. Pigment epithelium-derived factor restoration increases bone mass and improves bone plasticity in a model of osteogenesis imperfecta type VI via Wnt3a blockade[J]. *FASEB J*,2016,30(8):2837-2848.
- [7] Tao L, Sheng X, Zhang L, et al. Xanthatin anti-tumor cytotoxicity is mediated via glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin[J]. *Biochem Pharmacol*,2016,115:18-27.
- [8] 王琦,王美美. Wnt 信号途径在类风湿关节炎骨代谢改变中的作用[J]. *中华风湿病学杂志*,2012,16(6):426-429.
- [9] 杨学文,韩曼丽,高峰,等. 雷公藤多苷对胶原诱导性关节炎大鼠 VEGF 基因表达的影响[J]. *临床检验杂志*,2010,28(2):143-146.
- [10] Wällberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*,2002,29(5):875-882.
- [11] Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study [J]. *Arthritis Rheum*,2010,62(4):929-939.
- [12] 刘康,吴风晴,吴连国,等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2015,32(6):652-656.
- [13] Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases [J]. *Immunology*,2011,134(1):8-16.
- [14] Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2015,11(10):562.
- [15] 李敏,吴晓惠,尹耕,等. RANKL/OPG 系统、Dickkopf-1 与类风湿关节炎骨髓水肿的相关研究[J]. *四川大学学报:医学版*,2015,46(2):276-279.
- [16] Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation [J]. *Nat Commun*, 2016,7:10872.
- [17] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin [J]. *EMBO J*,2012,31(12):2714-2736.
- [18] Poggi L, Casarosa S, Carl M. An Eye on the Wnt Inhibitory Factor Wif1 [J]. *Front Cell Dev Biol*,2018,6:167.
- [19] Matoba K, Mihara E, Tamura-Kawakami K, et al. Conformational Freedom of the LRP6 Ectodomain Is Regulated by N-glycosylation and the Binding of the Wnt Antagonist Dkk1 [J]. *Cell Rep*,2017,18(1):32-40.
- [20] Croy HE, Fuller CN, Giannotti J, et al. The Poly (ADP-ribose) Polymerase Enzyme Tankyrase Antagonizes Activity of the β -Catenin Destruction Complex through ADP-ribosylation of Axin and APC2 [J]. *J Biol Chem*,2016,291(24):12747-12760.
- [21] Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*,2010,233(1):233-255.
- [22] Sen M, Lauterbach K, El-Gabalawy H, et al. Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2000,97(6):2791-2796.
- [23] Imai K, Morikawa M, D'Armiento J, et al. Differential expression of WNTs and FRPs in the synovium of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,345(4):1615-1620.
- [24] Matzelle MM, Gallant MA, Condon KW, et al. Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway [J]. *Arthritis Rheum*,2012,64(5):1540-1550.
- [25] Xiao CY, Pan YF, Guo XH, et al. Expression of β -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Scand J Rheumatol*, 2011,40(1):26-33.
- [26] Li J, Yin X, Huang L, et al. Relationships among Bone Quality, Implant Osseointegration, and Wnt Signaling [J]. *J Dent Res*,2017,96(7):822-831.
- [27] Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*,2001,107(4):513-523.
- [28] Chang MK, Kramer I, Keller H, et al. Reversing LRP5-dependent osteoporosis and SOST deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity [J]. *J Bone Miner Res*,2014,29(1):29-42.
- [29] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. *Nat Med*, 2013,19(2):179-192.
- [30] Yoon JK, Lee JS. Cellular signaling and biological functions of R-spondins [J]. *Cell Signal*,2012,24(2):369-377.
- [31] Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states [J]. *J Mol Med (Berl)*,2013,91(1):15-23.
- [32] Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2011,16:21-30.
- [33] Maeda Y, Farina NH, Matzelle MM, et al. Synovium-Derived MicroRNAs Regulate Bone Pathways in Rheumatoid Arthritis [J]. *J Bone Miner Res*,2017,32(3):461-472.
- [34] Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta [J]. *N Engl J Med*, 2013,368(19):1809-1816.
- [35] Maeda A, Ono M, Holmbeck K, et al. WNT1-induced Secreted Protein-1 (WISPI), a Novel Regulator of Bone Turnover and Wnt Signaling [J]. *J Biol Chem*,2015,290(22):14004-14018.
- [36] Kook SH, Heo JS, Lee JC. Crucial roles of canonical Runx2-dependent pathway on Wnt1-induced osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts [J]. *Mol Cell Biochem*,2015,402(1-2):213-223.

- [37] Albers J, Keller J, Baranowsky A, et al. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):537-549.
- [38] Santiago F, Oguma J, Brown AM, et al. Noncanonical Wnt signaling promotes osteoclast differentiation and is facilitated by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1):223-230.
- [39] Yu B, Chang J, Liu Y, et al. Wnt4 signaling prevents skeletal aging and inflammation by inhibiting nuclear factor- κ B [J]. *Nat Med*, 2014, 20(9):1009-1017.
- [40] Cawthorn WP, Bree AJ, Yao Y, et al. Wnt6, Wnt10a and Wnt10b inhibit adipogenesis and stimulate osteoblastogenesis through a β -catenin-dependent mechanism [J]. *Bone*, 2012, 50(2):477-489.
- [41] Zhang R, Oyajobi BO, Harris SE, et al. Wnt/ β -catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts [J]. *Bone*, 2013, 52(1):145-156.
- [42] 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 [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(1):12-21.
- [43] Miclea RL, Karperien M, Bosch CA, et al. Adenomatous polyposis coli-mediated control of beta-catenin is essential for both chondrogenic and osteogenic differentiation of skeletal precursors [J]. *BMC Dev Biol*, 2009, 9:26.
- [44] Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation [J]. *Dev Cell*, 2005, 8(5):751-764.
- [45] Dell'Accio F, De Bari C, Eltawil NM, et al. Identification of the molecular response of articular cartilage to injury, by microarray screening: Wnt-16 expression and signaling after injury and in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5):1410-1421.
- [46] Zhu M, Chen M, Zuscik M, et al. Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7):2053-2064.
- [47] Wang SY, Liu YY, Ye H, et al. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(5):821-827.
- [48] 马晓旭, 李春, 左瑜, 等. Dickkopf-1 与抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 在类风湿关节炎骨破坏中的意义 [J]. *中日友好医院学报*, 2014, 28(3):134-138.
- [49] Santos AM, Saldarriaga EL, Giraldo-Bustos R, et al. Dickkopf 1 protein circulating levels as a possible biomarker of functional disability and chronic damage in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(3):795-801.
- [50] Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(12):2313-2315.
- [51] Chang MK, Kramer I, Keller H, et al. Reversing LRP5-dependent osteoporosis and SOST deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1):29-42.
- [52] Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts; novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(1):259-264.
- [53] Heiland GR, Appel H, Poddubny D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4):572-574.
- [54] 李里, 宫亮, 高薇. WNT 信号通路对类风湿关节炎中炎症因子的影响 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(11):2033-2036.

(2018-06-08 收稿 责任编辑:杨觉雄)

第二十八次全国中西医结合肝病学术会议(2019)征文通知(第一轮)

中国中西医结合学会肝病专业委员会 2019 年学术年会——“第 28 次全国中西医结合肝病学术会议”拟于 2019 年 9 月中旬在天津市举行。会议将以常见慢性肝病(慢性病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、脂肪性肝病、酒精性肝病、胆汁淤积与自身免疫性肝病、药物性肝病及代谢性肝病)的中西医结合防治研究进展和临床经验总结为重点展开交流与讨论,并将邀请国内知名专家做特邀报告。参会代表将获国家级继续教育学分。

征文要求:

(1)提交 500-1000 字中英文摘要。摘要须按照“目的、方法、结果、结论”格式撰写,用于会刊印刷(注意结果中提供重要的数据资料)。另提交中文论文全文(用于评审优秀论文)。写明作者姓名,单位名称、电子邮箱、地址及邮编。通

过电子邮件发送至 zgzyxjhgxbx@126.com。本次征文不接受纸质文稿。

(2)投稿论文文本格式如下:中文标题用黑体、小四号字体,作者姓名及单位用楷体小五,正文宋体五号,1.5 倍行距,英文及数字用 Times New Roman 字体。

(3)已在学术刊物公开发表过的论文,不再受理。

(4)征文截稿日期:2019 年 7 月 20 日。

会议筹备组联系人:张华 13524968650、陆伟 19922616845。

欢迎肝病防治领域的广大临床和科研工作者踊跃投稿!

中国中西医结合学会肝病专业委员会
2019 年 02 月 25 日