

· 综述 ·

Wnt/ β -catenin 信号通路在脊柱小关节骨性关节炎中的作用

王嘉琦 江华*

广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 广西 南宁 530021

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1223-05

摘要: 脊柱小关节骨性关节炎是由多种因素导致脊柱小关节的关节软骨发生损伤及退变的骨性关节炎。近来研究显示, Wnt/ β -catenin 信号通路在脊柱小关节骨性关节炎的发生发展过程中发挥着重要的作用, 合适的胞内 Wnt/ β -catenin 表达水平是影响临床表型的重要因素。针对 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂、条件性激活/敲除的研究, 有助于研究人员进一步了解 Wnt/ β -catenin 信号通路在脊柱小关节骨性关节炎发病机制中的作用。本文将对 Wnt/ β -catenin 信号通路及其在骨性关节炎、特别是脊柱小关节骨性关节炎中的最新研究结果和进展进行综述, 并对未来的研究提出展望。

关键词: Wnt/ β -catenin 信号通路; 骨性关节炎; 脊柱小关节骨性关节炎; 抑制剂

The role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in spinal facet joint osteoarthritis

WANG Jiaqi, JIANG Hua*

Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

* Corresponding author; JIANG Hua, Email: drjianghua@163.com

Abstract: The facet joint osteoarthritis is a kind of osteoarthritis which is caused by injured and degraded facet joint articular cartilage due to many factors. Nearly study shows, Wnt/ β -catenin signaling plays an important role in the occurrence and development of facet joint osteoarthritis, and appropriate intracellular expression level of Wnt/ β -catenin signaling is an important factor to clinical phenotype. The study about the inhibitor and conditional activation/knock out of Wnt/ β -catenin signaling can help us further explore the role of Wnt/ β -catenin signaling in pathogenesis of facet joint osteoarthritis. This article reviews the latest study result and progress of Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis, especially in facet joint osteoarthritis and had a prospect for further research.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling; osteoarthritis; facet joint osteoarthritis; inhibitor

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种多因素相互作用导致关节软骨完整性受损,累及软骨下骨和关节边缘骨赘形成的关节疾病。遗传因素和环境因素在 OA 的疾病进程中扮演着重要角色^[1]。近年的研究^[2-3]表明, Wnt/ β -catenin 信号通路可能通过调节关节组织中的软骨细胞、成骨细胞和滑膜细胞的功能,在 OA 发病机制中发挥着独特作用。

脊柱作为人体的承重支柱,其后部连接上下椎体的小关节是骨性关节炎的高发部位。脊柱小关节成对位于脊柱后部,是连接相邻脊柱功能单位之间

的唯一滑膜关节。在解剖结构上,脊柱小关节由相邻椎体上下关节突以及周围的软组织构成关节囊和滑膜,软骨覆盖于关节面,滑液填充于关节腔内;在生物力学上,脊柱小关节独特的解剖结构使其承受脊柱重力,协助脊柱完成前屈和后伸,同时限制脊柱水平方向的旋转。脊柱小关节发生骨性关节炎的原因和膝关节骨性关节炎类似,均与其特殊的结构和功能密切相关。主要表现为软骨的减少、变薄和软骨下骨硬化,软骨细胞肥大、聚集和凋亡增加,骨赘形成,且伴随基质蛋白多糖的减少。同时,患者软骨下骨组织中出现广泛骨形成和血管形成,炎性细胞浸润和破骨细胞活动增强。炎性细胞浸润导致包括生长调节致癌基因 α (GRO α)、可溶性血管细胞粘附分子 1(sICAM-1)、干扰素 γ 、白介素 IL-1 β 、IL-17、

基金项目: 国家自然科学基金(81860406); 广西自然科学基金(2018JJA140082)

* 通信作者: 江华, Email: drjianghua@163.com

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 α 和 IL-17E 等促炎因子增加,以及 IL-10 和 IL-13 等抗炎因子增加^[4]。脊柱小关节骨性关节炎可能不引起椎间盘的退变,而椎间盘退变可能引起脊柱小关节骨性关节炎,因为椎间盘退变改变了脊柱运动节段的生物力学效应^[5]。既往研究^[6]证实,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路相关途径可诱发脊柱小关节骨性关节炎和椎间盘退变。

1 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是一组信号转导途径,由下列成分组成:配体 wnt 蛋白、胞膜受体七次跨膜卷曲蛋白(Frizzled)受体家族、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5、6 (LRP5/6)、Dvl 蛋白、支架蛋白 Axis 抑制蛋白 1、2 (Axin-1、Axin-2)、酪氨酸激酶 1 (CK1)、GSK-3 β 激酶、APC 蛋白组成的多蛋白复合体、 β -catenin 和下游的双向转录因子 TCF/LEF 等^[7-8]。

典型 Wnt/ β -catenin 信号通路是由 wnt 蛋白触发的细胞内信号通路,通过胞膜受体和多蛋白复合体调节 β -catenin 在细胞内的浓度以及分布情况,从而影响细胞核内转录因子,以实现调控下游基因的转录与表达。在 wnt 蛋白处于静止状态时, β -catenin 在细胞内的含量维持在稳定水平,过量的 β -catenin 被 26 S 蛋白酶泛素化且被降解。由 Dvl 蛋白、支架蛋白 Axis 抑制蛋白 1、2 (Axin-1、Axin-2)、酪氨酸激酶 1 (CK1)、GSK-3 β 激酶以及 APC 蛋白组成的破坏复合体介导了这一过程。破坏复合体磷酸化 β -catenin 上特定的氨基酸残基,从而启动 β -catenin 的降解过程,而 β -catenin 基因外显子 3 负责编码这一特定的氨基酸残基。因此,抑制 β -catenin 的磷酸化或沉默 β -catenin 基因外显子 3 即能阻止 β -catenin 的降解过程。当 wnt 结合到作为配体的卷曲蛋白和 LRP5/6 后,卷曲蛋白和 LRP5/6 的胞内部分与 Dvl 蛋白、Axin-1/Axin-2 以及 APC 蛋白发生相互作用,使 β -catenin 从破坏复合体中释放出来,从而使胞内和核内的 β -catenin 含量升高。 β -catenin 在细胞核内与双向转录因子 TCF/LEF 结合,激活 wnt 蛋白目标基因的表达^[7]。Wnt/ β -catenin 信号通路高度保守,参与调节各种细胞的活动,在生长发育过程中起着关键作用^[9]。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂

Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂包括两大类,一类是分泌型卷曲蛋白相关蛋白家族 (secreted

frizzled-related protein family, sFRPs) 以及 wnt 抑制因子 1 (wnt inhibitory factor-1, WIF-1), 其中 sFPR3 是其代表,这类抑制剂主要与 wnt 蛋白结合以影响 wnt 蛋白与受体结合的能力。另一类是 DKK (dickkopf) 家族,主要通过 LRP5/6 结合来影响 Wnt/ β -catenin 信号通路,它还和骨性关节炎发生的风险密切相关^[10]。硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 和 DKK1 蛋白 (dickkopf-1) 能与 wnt 蛋白的受体 LRP5/6 结合,从而抑制 wnt 蛋白与 LRP5/6 的结合和信号传导。其机制可能是硬化蛋白和 DKK1 均结合至 LRP5/6 的第一个 β 螺旋,使 wnt-1 的信号传导受到抑制;DKK1 还能结合到 LRP5/6 的第三个 β 螺旋以抑制 wnt3a 的信号传导^[7,11]。

3 骨性关节炎中的 Wnt/ β -catenin 信号通路

在人类 OA 遗传基因研究中,与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的基因突变常常被认为是 OA 的重要易感基因。编码 sFRP3 的基因 sFrp3 中羧基末端 arg324gly 发生替换后,可导致承重关节 OA 发生率增加^[12-13]。Nakamura 等^[14]在 OA 患者关节软骨、骨和滑膜组织的基因检测中发现,与 wnt 基因相关的 wnt7b 在 OA 发病过程中发挥重要作用。Blom 等^[15]发现 WISP-1 (Wnt1 诱导信号通路蛋白 1) 表达在 OA 患者的组织标本和小鼠动物模型均出现升高。此外,在 OA 患者体内,Wnt/ β -catenin 通路的拮抗剂 DKK1 在血浆和滑液中的表达水平均较正常人群明显降低,且与 OA 影像学分级的严重程度呈负相关关系^[16]。

Chan 等^[17]发现在小鼠和羊的 OA 动物模型以及 OA 患者的软骨中,Wnt/ β -catenin 通路的抑制剂-硬化蛋白的表达升高。在 OA 动物模型的软骨移植治疗中,使用硬化蛋白能抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导,其原理可能是通过降低 Mmp、Adams、Acan 和 Col2a1 基因的表达,进而降低 IL-1 α 介导的聚糖蛋白溶解以实现抑制分解代谢。相反,在 OA 动物模型发生骨硬化的区域中,硬化蛋白显著减少。因此,硬化蛋白在骨赘形成过程中的表达反映了其在抑制 Wnt/ β -catenin 通路介导的软骨下骨形成过程的调节机制^[18]。

在目前关于 OA 的研究中,采用了很多不同的动物造模技术,包括自发、手术、化学诱导以及基因敲除等。在自发 OA 的小鼠 (str/ort 小鼠) 和胶原酶

诱导 OA 的小鼠模型中,其关节软骨和滑膜中的 Wnt 基因以及其相关基因的表达水平均发生明显变化。例如, WISP1 的表达水平显著升高, WISP1 具有调节软骨细胞和巨噬细胞中 MMPs 和聚集酶表达的作用,并可诱导关节软骨的降解^[15]。此外, sfrp3 基因敲除的小鼠更容易被手术或化学诱导而出现 OA 表型^[19-20]。同时, sfrp3 在软骨细胞成熟和长骨发育的调节过程中还发挥着重要作用^[21]。上述结果均表明了 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活在 OA 发生和进展过程中具有重要意义。

基于 OA 小鼠模型探究 Wnt/ β -catenin 信号通路在 OA 病理生理过程中的作用是十分重要的。在 β -catenin(ex3)^{Col2CreER} 小鼠模型中, β -catenin 外显子 3 被敲除后,使其产生稳定融合蛋白,对 GSK-3 β 磷酸化以及随后的泛素化和蛋白酶体的降解都具有抑制作用。由于 β -catenin 的降解被抑制,导致了关节软骨细胞核内的 β -catenin 水平升高,从而导致出现关节软骨的逐渐减少和骨赘的形成等 OA 表型。在 β -catenin(ex3)^{Agc1CreER} 小鼠模型中,同样出现了类似的情况。Zhu 等^[2]证实了 β -catenin 在胞内表达水平过高可导致关节软骨出现 OA 表型。反之亦然, β -catenin 在胞内水平过低也会导致关节软骨出现 OA 表型。TCF 抑制剂 (ICAT) 是一种通过结合 β -catenin 特定结构,进而抑制 β -catenin 与核内 TCF 相互作用的细胞内蛋白。在 Col2-ICAT 转基因小鼠模型中, β -catenin 信号通路在软骨细胞中被特异性抑制,导致生长板软骨细胞发育缓慢以及关节软骨退变^[22-23]。这一系列的发现都表明, Wnt/ β -catenin 信号通路在 OA 发展过程中发挥了关键作用,维持正常的软骨细胞功能需要胞内的 β -catenin 处于稳定而适当的水平,过高或过低的 β -catenin 水平均会导致 OA 的发生与发展。

在 OA 病变初期,均会出现软骨细胞代谢率降低以及软骨细胞的肥大和凋亡^[24]。此时,关节软骨细胞内显示软骨特异性的基因,如 Col2a1 和 aggrecan 等均出现表达水平降低;反映细胞肥大的标记基因如 Runx 2 和 Col10a1 等均出现表达升高;编码分解代谢酶的基因,如 Mmp13、Adamts4 和 Adamts5 等均出现表达升高^[25-26]。软骨细胞中代谢组分合成的减少,分解代谢酶合成的增加,最终导致进行性软骨纤维化和退化。软骨下骨改变和骨赘形成均可出现在 OA 的进展过程中,通过调控 Col2a1 或 Agc1 基因的表达,条件性激活 β -catenin 信号的转基因小鼠可出现严重的软骨退变、软骨下骨侵蚀

和骨赘形成^[6]。上述研究证明了软骨细胞中表达的 wnt 和 β -catenin 相关蛋白可引发不同的细胞反应,直接或间接的影响 OA 表型的出现。

4 脊柱小关节骨性关节炎中的 Wnt/ β -catenin 信号通路

在 β -catenin(ex3)^{Col2CreER} 转基因小鼠模型和 β -catenin(ex3)^{Agc1CreER} 转基因小鼠模型中,对 2 周龄的实验小鼠应用他莫昔芬,在 3 个月、6 个月和 9 个月时对小鼠模型的脊柱小关节进行评估,结果发现在每一个时间节点上,小鼠的脊柱小关节均出现明显的退变。组织学分析显示,脊柱小关节 OA 和椎间盘退变是同时发生的^[27]。上述研究证实,调控 Wnt/ β -catenin 信号通路可诱导脊柱小关节 OA 和椎间盘退变。

MMP13 是参与软骨降解过程中最重要的金属基质酶之一,而在 OA 患者的软骨细胞中 MMP13 亦呈现高表达^[25]。Neuhold 等^[28]发现在 Mmp13 基因过表达的小鼠中可出现关节软骨退变的症状。Wang 等^[29]在 Mmp13 条件性基因敲除小鼠模型中发现,关节软骨体积和软骨基质分泌增加,软骨细胞凋亡减少;应用特定的 MMP13 抑制剂可减轻 OA 表型的严重程度。同时进一步敲除 β -catenin 基因外显子 3 和 Mmp13 基因,可获得双突变的 β -catenin(ex3)/Mmp13^{Col2CreER} 小鼠模型,表现为 β -catenin 高表达和 Mmp13 缺失。在此类小鼠模型中发现,由 β -catenin 条件性激活所导致的关节退变以及退变产生的疼痛均得到显著缓解,进一步证实 MMP13 在脊柱小关节骨性关节炎的退变中具有关键的效应。在 β -catenin(ex3)^{Col2CreER} | Adamts5^{-/-} 双突变小鼠中, Wang 等观察到了类似的脊柱小关节退变的缓解效应^[27,30]。Mmp13 或 Adamts5 的缺失可显著逆转 β -catenin(ex3)^{Col2CreER} 小鼠的脊柱小关节和椎间盘退变。ADAMTS 蛋白酶家族在 OA 进程中具有促进蛋白聚糖和聚蛋白聚糖消耗的作用。在 β -catenin(ex3)^{Col2CreER} 小鼠模型中, β -catenin 过量表达可导致椎间盘组织 Adamts4 和 Adamts5 基因的表达亦出现升高。在 OA 小鼠模型中,敲除 Adamts5 基因或双敲除 Adamts4 和 Adamts5 基因的可有效防止软骨退化^[26,31]。上述研究提示在基因水平上对金属基质酶等进行调控,可为脊柱小关节骨性关节炎的未来治疗策略奠定理论基础。

5 小结

随着对骨性关节炎研究的深入,其发生和发展过程日益得到重视。脊柱小关节骨性关节炎作为骨性关节炎中的典型代表之一,其发病机制与其他类型的骨性关节炎十分类似,如软骨退变、软骨下骨塌陷和骨赘形成等。目前,关于脊柱小关节骨性关节炎的研究广泛涉及生物力学、分子生物学等方面。Inoue 等^[32]通过观察脊柱小关节在不同负荷条件下的生物力学功能,提出了脊柱小关节骨性关节炎的诱因和疼痛的新解释。Nakamura 等^[33-34]通过对脊柱小关节骨性关节炎软骨进行高通量 miRNA 筛选,发现 miR-181a-5p 和 miR-4454 与脊柱小关节骨性关节炎存在相关性,进一步证实 miR-181a-5p 能通过促进软骨细胞凋亡和分解代谢使小关节面软骨变性、退变。Chen 等^[35]运用生物信息学方法发现 Wnt/ β -catenin 信号通路深度参与脊柱小关节退变的病理生理过程。Wnt/ β -catenin 信号通路在骨性关节炎的病理生理过程中具有重要作用,其相关蛋白参与骨性关节炎的各种调节机制。然而,Wnt/ β -catenin 信号通路是如何激活的,是否还受到其他因素的调节,以及其如何参与软骨细胞、破骨细胞及成骨细胞的重塑机制等问题尚未完全明确,这也将是未来需要继续探索的重要方向之一。

【参 考 文 献】

- [1] Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism [J]. Bone Research, 2017, 5: 16044.
- [2] 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]. Journal of Bone and Mineral Research, 2009, 24(1): 12-21.
- [3] 陈清河, 陈闻佳, 曾维铨. 骨质疏松合并骨关节炎患者血清中 Wnt 通路调节因子研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 12(25): 1721-1724, 1729.
- [4] Netzer C, Urech K, Hugle T, et al. Characterization of subchondral bone histopathology of facet joint osteoarthritis in lumbar spinal stenosis [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2016, 34(8): 1475-1480.
- [5] Netzer C, Distel P, Wolfram U, et al. Comparative analysis of bone structural parameters reveals subchondral cortical plate resorption and increased trabecular bone remodeling in human facet joint osteoarthritis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(3): 845.
- [6] Wu Q, Zhu M, Rosier RN, et al. Beta-catenin, cartilage, and osteoarthritis [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1192: 344-350.
- [7] Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease [J]. Cell, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [8] 徐伟丽, 牛玲玲, 王文侠, 等. 经典 Wnt 信号通路对骨代谢的调节作用 [J]. 中国骨质疏松杂志 2016, 22(3): 376-380.
- [9] Veltri A, Lang C, Lien WH. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells [J]. Stem Cells, 2018, 36(1): 22-35.
- [10] Bravo D, Saldaz A, Shogren KL, et al. Decreased local and systemic levels of sFRP3 protein in osteosarcoma patients [J]. Gene, 2018, 674: 1-7.
- [11] Bourhis E, Tam C, Franke Y, et al. Reconstitution of a frizzled8. Wnt3a.LRP6 signaling complex reveals multiple Wnt and Dkk1 binding sites on LRP6 [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(12): 9172-9179.
- [12] Loughlin J, Dowling B, Chapman K, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(26): 9757-9762.
- [13] Min JL, Meulenbelt I, Riyazi N, et al. Association of the Frizzled-related protein gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites [J]. Arthritis & Rheumatology, 2005, 52(4): 1077-1080.
- [14] Nakamura Y, Nawata M, Wakitani S. Expression profiles and functional analyses of Wnt-related genes in human joint disorders [J]. American Journal of Pathology, 2005, 167(1): 97-105.
- [15] 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 [J]. Arthritis & Rheumatology, 2009, 60(2): 501-512.
- [16] Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) in plasma and synovial fluid is inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis patients [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010, 11: 257.
- [17] Chan BY, Fuller ES, Russell AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2011, 19(7): 874-885.
- [18] Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases [J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2014, 6(2): 48-57.
- [19] Lories RJ, Peeters J, Bakker A, et al. Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice [J]. Arthritis & Rheumatology, 2007, 56(12): 4095-4103.
- [20] Thyssen S, Luyten FP, Lories RJ. Loss of Frzb and Sfrp1 differentially affects joint homeostasis in instability-induced osteoarthritis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(2): 275-279.

(下转第 1248 页)

- [21] Shih TT, Chang CJ, Hsu CY, et al. Correlation of bone marrow lipid water content with bone mineral density on the lumbar spine [J]. *Spine*, 2004, 29(24):2844-2850.
- [22] Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression [J]. *Diabetes*, 2003, 52(7):1779-1785.
- [23] Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone [J]. *Endocrinology*, 2009, 150:3603-3610.
- [24] Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling [J]. *Bone*, 2008, 42(4):606-615.
- [25] Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling [J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2006, 8:455-498.
- [26] Pollock NK, Laing EM, Baile CA, et al. Lewis RD: Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(5):1530-1538.
- [27] Weiler HA, Janzen L, Green K, et al. Yuen KC: Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age [J]. *Bone*, 2000, 27(2):203-207.
- [28] Couling A, Jones IE, Taylor RW, et al. Manning PJ: Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study [J]. *J Pediatr*, 2001, 139(4):509-515.
- [29] Hamrick MW, Pennington C, Newton D, et al. Isaacs C: Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine [J]. *Bone*, 2004, 34(3):376-383.
- [30] Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2006, 46(8):621-628.
- [31] Cao JJ, Gregoire BR, Gao H. High-fat diet decreases cancellous bone mass but has no effect on cortical bone mass in the tibia in mice [J]. *Bone*, 2009, 44(6):1097-1104.
- [32] Kyung TW, Lee JE, Phan TV, et al. Choi HS: Osteoclastogenesis by bone marrow-derived macrophages is enhanced in obese mice [J]. *J Nutr*, 2009, 139(3):502-506.
- [33] Halade GV, Rahman MM, Williams PJ. High fat diet-induced animal model of age-associated obesity and osteoporosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 18:352-356.
- [34] Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(1):35-43.
- [35] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med*, 2002, 8(7):731-737.
- [36] Oliveira MC, Julia V, Fons AJ, et al. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity [J]. *Nutrition*, 2020, 70:56-57.

(收稿日期: 2020-08-23; 修回日期: 2020-09-05)

(上接第 1226 页)

- [21] Enomoto-Iwamoto M, Kitagaki J, Koyama E, et al. The Wnt antagonist Frzb-1 regulates chondrocyte maturation and long bone development during limb skeletogenesis [J]. *Developmental Biology*, 2002, 251(1):142-156.
- [22] Zhu M, Chen M, Zuscik M, et al. Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2008, 58(7):2053-2064.
- [23] Chen M, Zhu M, Awad H, et al. Inhibition of beta-catenin signaling causes defects in postnatal cartilage development [J]. *Journal of Cell Science*, 2008, 121(Pt 9):1455-1465.
- [24] Dao DY, Jonason JH, Zhang Y, et al. Cartilage-specific beta-catenin signaling regulates chondrocyte maturation, generation of ossification centers, and perichondrial bone formation during skeletal development [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27(8):1680-1694.
- [25] Roach HI, Yamada N, Cheung KS, et al. Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2005, 52(10):3110-3124.
- [26] Majumdar MK, Askew R, Schelling S, et al. Double-knockout of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in mice results in physiologically normal animals and prevents the progression of osteoarthritis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2007, 56(11):3670-3674.
- [27] Wang M, Tang D, Shu B, et al. Conditional activation of beta-catenin signaling in mice leads to severe defects in intervertebral disc tissue [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2012, 64(8):2611-2623.
- [28] Neuhold LA, Killar L, Zhao W, et al. Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107(1):35-44.
- [29] Wang M, Sampson ER, Jin H, et al. MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2013, 15(1):R5.
- [30] Wang M, Li S, Xie W, et al. Activation of beta-catenin signalling leads to temporomandibular joint defects [J]. *European Cells & Materials*, 2014, 28:223-235.
- [31] Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis [J]. *Nature*, 2005, 434(7033):644-648.
- [32] Inoue N, Orias AAE, Segami K. Biomechanics of the lumbar facet joint [J]. *Spine Surgery and Related Research*, 2020, 4(1):1-7.
- [33] Nakamura A, Rampersaud YR, Sharma A, et al. Identification of microRNA-181a-5p and microRNA-4454 as mediators of facet cartilage degeneration [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(12):e86820.
- [34] Nakamura A, Rampersaud YR, Nakamura S, et al. microRNA-181a-5p antisense oligonucleotides attenuate osteoarthritis in facet and knee joints [J]. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 2019, 78(1):111-121.
- [35] Chen C, Cui S, Li W, et al. Ingenuity pathway analysis of human facet joint tissues: Insight into facet joint osteoarthritis [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 19(4):2997-3008.

(收稿日期: 2020-07-27; 修回日期: 2020-10-20)