

Wnt 信号通路在骨关节炎致病机制及治疗靶点的研究进展 *

程丽丽¹ 尚双双¹ 戈 扬¹ 汤忠富¹ 徐昌萍¹ 李 明² 黄传兵^{2△}

(¹ 安徽中医药大学第一临床医学院, 合肥 230012; ² 安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230031)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种在中老年群体中发病率较高的慢性退行性关节疾病, 以慢性疼痛为主要表现, 缓解 OA 疼痛也是临床治疗的关键, 然而目前治疗效果普遍欠佳。近年来, 关于 OA 的致病机制及治疗靶点的研究逐渐丰富, 越来越多的研究发现 OA 的发病、疼痛与 Wnt 信号通路密切相关, Wnt 不同配体可通过规范信号通路或非规范信号通路两种途径, 最终影响软骨、软骨下骨、滑膜等, 在骨关节炎发病中发挥网络调节作用。本文就近年来 Wnt 信号通路参与 OA 发生发展以及与该通路相关的治疗靶点研究现状进行综述, 以期缓解 OA 疼痛提供新的治疗思路。

关键词 Wnt 通路; 骨关节炎; 机制; 治疗靶点

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种在老年群体中发病率逐渐增加的慢性疾病, 以关节疼痛、肿胀、活动受限为主要表现, 据统计, 每天有超过 75% 的骨关节炎病人被疼痛所困扰, 严重影响病人的生活质量^[1]。因此缓解 OA 的慢性疼痛是临床治疗的重点, 也是改善病人生活质量的关键。OA 疼痛的发病机制尚不明确, 目前的干预策略无法完全有效缓解 OA 疼痛, 并且长期使用药物治疗伴有显著的不良反应和毒性, 因此对于 OA 致病机制的研究至关重要。现有研究表明, Wnt 蛋白主要在成熟神经元中表达, Wnt 信号失调与中枢神经系统损伤、神经退行性疾病和慢性疼痛有关, Wnt 信号通路已被证明通过直接影响神经、骨骼、软骨和滑膜组织在骨关节炎病理生理学中发挥作用, 此外有研究表明可以通过靶向该病理途径来缓解 OA 慢性疼痛^[2]。例如, 天然拮抗剂、合成和生物药物的抑制剂、生物疗法等已被证明可以通过影响 Wnt 信号传导的病理活性来改善病人临床疼痛。因此通过对 Wnt 信号通路及相关调控机制的研究, 可以进一步了解 OA 的发病机制, 为 OA 的防治提供新思路。因此本文从该角度出发, 对近年来 Wnt 信号通路在 OA 中的致病机制以及与该通路在 OA 治疗中相关靶点的研究现状进行综述。

一、Wnt 信号通路

Wnt 糖蛋白家族由 19 个配体组成, Wnt 调节包

括一个 β -catenin 依赖性 (规范性) 和 2 个 β -catenin 独立途径^[3]。Wnt/ β -catenin 规范信号通路是 Wnt 分泌的糖蛋白跨膜与 Frizzled (Fz) 受体家族的 N 末端富含半胱氨酸的域结合, 而结合中需要 Wnt 配体必须与同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LDL-receptor-related protein, LRP) 5/6 结合激活, 从而导致通路中参与者下游 β -catenin 从细胞内结合复合物 (由糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β), 酪蛋白激酶 1- α (casein kinase, CK1- α), 腺瘤病大肠杆菌 (adenomatous polyposis coli, APC) 和 Axis 抑制蛋白 2 (Axis inhibition protein 2, Axin2) 组成中被释放。其在 Wnt-off 的情况下被磷酸化导致其在蛋白酶体中的降解。或者其在 Wnt-on 的情况下 Fz 受体和 LRP 5/6 在配体结合时被激活, 导致 GSK-3 β 和 Ck1- α 在其细胞质区磷酸化, 抑制了复合物的破坏和细胞质中 β -catenin 的稳定, 后活化的 β -catenin 易位到细胞核中, 结合 T 细胞因子 (T cell factor, TCF)/ 淋巴样增强因子 (lymphoid enhancer factor, LEF) 的转录因子, 将它们从抑制因子转化为激活因子, 导致靶向基因的转录^[4], 见图 1。

两个非规范途径包括 Ca^{2+} 依赖性 (通过钙调蛋白激酶 II 和蛋白激酶 C 传递即 Wnt/ Ca^{2+} 通路) 和平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP) 途径, 两者都有助于细胞骨架组织、细胞分化和通讯的调节^[5]。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81473672); 安徽省高校自然科学基金重点项目 (KJ2020A0395); 安徽省中医工作室建设项目 (中发展 [2022] 5 号); 安徽省高校协同创新项目 (GXXT-2021-085); 安徽省红十字会基金会中医药传承创新发展研究项目 (2021ZYDZ3); 安徽中医药大学 2021 年度校级探索性科研项目 (2021zxts49)

[△] 通信作者 黄传兵 Chuanbinh@163.com

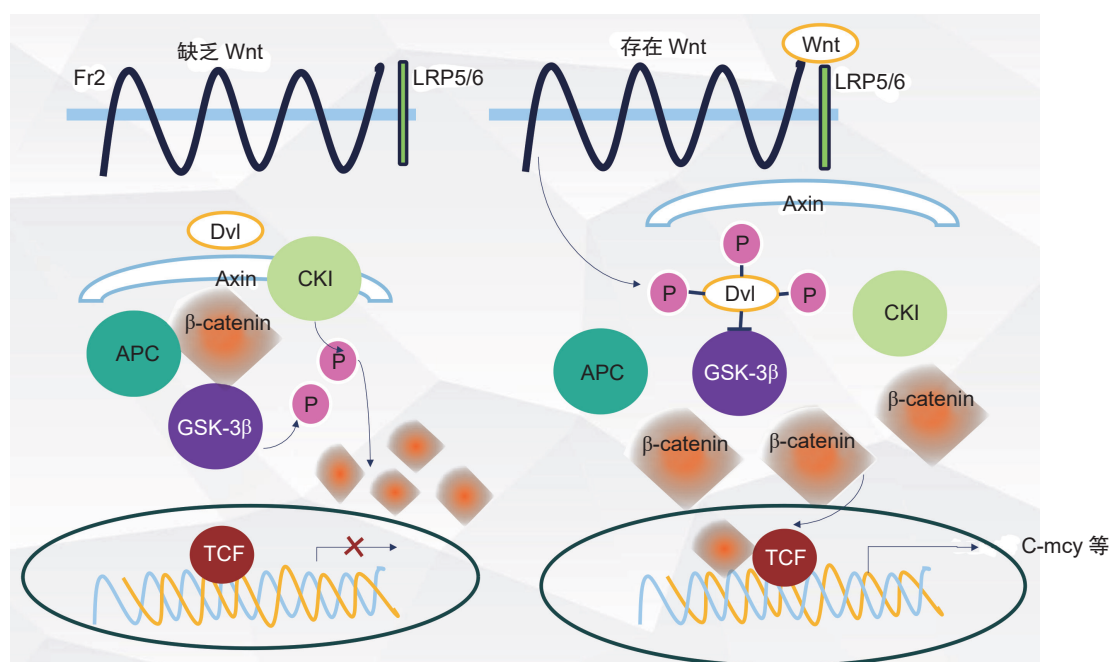


图1 Wnt/β-catenin 信号通路转录机制简图

二、Wnt 信号通路与 OA

近年来国内外学者关于 Wnt 信号通路与 OA 的发病机制进行了大量的研究,研究表明,Wnt 通路中的关键分子,如 β-catenin、APC、GSK-3β、Dishevelled (Dsh) 等结合形成复合体,影响成骨细胞的分裂、分化和成熟,导致骨形成不足^[6]。而 Wnt 下游因子基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),如 MMP-3、MMP-8、MMP-13 和 MMP-13 聚集蛋白聚糖酶等促炎介质参与软骨的退化,及其他促炎因子及介质如前列腺素 E2 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等,会诱导软骨细胞表型的丧失与凋亡^[7]。也有越来越多的证据表明,背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG)、脊髓背角和啮齿动物模仿慢性疼痛的模型中坐骨神经存在 Wnt 信号障碍,Wnt 配体异常可能通过影响炎症反应或者神经传导进而影响慢性疼痛^[8]。

1. Wnt 经典信号通路与 OA

软骨细胞的成熟与凋亡是导致 OA 的关键,Wnt 信号通路通过调节关节软骨细胞外基质的合成与分解,抑制软骨细胞向软骨增殖分化。研究中表明,退行性或骨关节炎软骨 β-catenin 水平升高,β-catenin 过表达可以刺激 MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9、MMP-13 及血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-5 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5, ADAMTS5) 的表达增加,从而导致蛋白聚糖基质的降解,而研究显示 Wnt8a 和 Wnt16 的增加可能通过增加 MMPs 的产生,诱导 OA 的进展^[9]。腓骨蛋白-4 是一种细

胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白,据报道其在人 OA 软骨细胞中异常升高,增加了 β-catenin 和 Wnt3a 的表达,并降低了 GSK-3β 的活化。然而,一种分泌型蛋白 Dickkopf (Dickkopf, Dkk) 其与 Wnt 受体 LRP5/6 结合,诱导快速的细胞内吞,减少细胞膜上的 LRP5/6,进而抑制 Wnt,消除了腓骨蛋白-4 对软骨细胞分化的影响,提示腓骨蛋白-4 激活 Wnt/β-catenin 信号传导,并减弱 ECM 的表达和软骨细胞分化^[10]。

2. Wnt 非经典信号通路与 OA

Huang 等^[11]研究发现,Wnt4、5A、5B、7B 和 Wnt11 是 OA 滑膜中主要表达的非规范性 Wnt 配体,OA 关节中非规范 Wnt 通路被显性激活。其对 OA 和正常软骨微阵列数据的分析中显示,Wnt/Ca²⁺ 通路在 OA 中被激活。同时在体内实验中证明非规范的 Wnt 配体 (Wnt5A、5B、7B) 对 OA 进展有明显的促进作用,并且体外实验结果表明,Wnt5A、5B 和 7B 可以加重滑膜间充质干细胞 (synovial mesenchymal stem cells, SMSC) 衰老,促进 SMSCs 对软骨基质的降解。此外发现 Wnt5B 对 SMSCs 的软骨分化具有显著的抑制作用,并促进了 SMSCs 的纤维化表型。Cao 等^[12]研究证明,Wnt10A 通过 Wnt/Ca²⁺ 通路介导的组蛋白脱乙酰基酶 5 (histone deacetylase, HDAC5) 磷酸化诱导 OA 关节中衰老滑膜干细胞的凋亡,衰老细胞上 Wnt10A 的清除可以通过 HDAC5 的细胞质易位来实现,以诱导细胞凋亡,该途径的调控显著改善了 OA 的再生微环境,



显示出其作为新型改善 OA 药物 (disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) 靶点的潜力。Tong 等^[13]研究发现 Wnt16 在小鼠软骨细胞中的过表达显著抑制了骨骼发育过程中软骨细胞肥大。其研究中向前交叉韧带横断术 (anterior cruciate ligament transection, ACLT) 诱导的 OA 关节内注射 Wnt16 拮抗剂, 随后的细胞和分子分析表明, Wnt16 主要通过适配器相关蛋白复合物 2 亚基 1 (adaptor related protein complex 2 subunit beta 1, AP2b1) 相互作用来激活 PCP 和 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 途径。研究结果表明, Wnt16 激活 PCP/JNK 以抑制软骨细胞肥大, 得出 Wnt16 可能是 OA 治疗的潜在治疗靶点的观点。

三、Wnt 信号通路与 OA 靶点治疗

Wnt 信号通路受到不同抑制剂调节, 包括分泌的卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, SFRP) 1-4 家族、Wnt 抑制剂因子 (Wnt-inhibitor-factor, WIF) 和其他分子, 如 Dickkopf 家族 (Dickkopf, DKK) 和硬化素 (sclerostin, SOST) 的成员, 以及目前研究较多的 Wnt 药理抑制剂、生物疗法 (如富血小板血浆注射) 等, 均靶向 Wnt 通路干预骨关节炎的治疗。

1. 内源性抑制剂

骨细胞产生 SOST, 这是一种内源性 Wnt/ β -catenin 抑制剂, 在维持软骨完整性方面起重要作用, 一项关于 OA 小鼠模型的研究显示, 将 OA 软骨细胞与 SOST 一起培养 48 小时, 结果显示 β -catenin mRNA 表达水平降低, 并且抑制了下游分解代谢效应基因 RUNT 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX-2)、MMP-13、ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 在软骨细胞中的表达水平, 增加了 II 型胶原基因 (collagen type II alpha 1, COL2A1) 的表达量, SOST 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[14]。

2. Wnt 抑制剂因子-1

Wnt 抑制因子 1 (WIF1) 作为一种重要的拮抗因子, 可以在细胞外间隙与 Wnt 相关蛋白相结合, 进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的上游^[15]。Wnt1 诱导信号通路蛋白 2 (WNT1-inducible-signaling pathway protein 2, WISP-2) 表达受软骨细胞分化调控, 并在炎症介质肥大发作时下调, Ruiz-Fernández 等^[16]证明重组人 WISP-2 蛋白降低了白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 介导的软骨细胞分解代谢。WISP-2 的基因沉默增加了分解代谢标志物 MMP-13 和 ADAMTS-5 以及 IL-1 β 在 OA 软骨细胞中以 Wnt/ β -catenin 依赖性方式触发的炎症介质 IL-6 和 IL-8 的诱导。进而发现 WISP-2 可能在调节软骨中细胞外

基质的周转方面具有相关作用, 并且其下调可能有害地改变 OA 软骨中的炎症环境。因此, WISP-2 可能成为潜在治疗骨关节炎的方法。

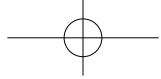
3. Dickkopf

DKK3 是 DKK 家族的成员, 既往研究证明^[17]其通过减少细胞质中的 β -catenin 聚集来负调节 β -catenin 及其下游信号通路。Liang 等^[18]发现在 Wnt/ β -catenin 通路活化后, 在软骨下骨组织中, DKK3 可能通过抑制成骨细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 减少软骨下骨硬化, 同时减少软骨损伤和延缓 OA 进展。Dkk-1 也是一种 Wnt 拮抗剂, 另一项研究中发现^[19], Wnt/ β -catenin 信号传导的激活导致衰老标志物衰老相关- β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal), 肿瘤抑制基因 53 (tumor suppressor protein that protects from DNA damage, p53) 和 p16 的表达增加, 而体内实验表明, DKK1 处理的膝关节软骨中 p53 的表达水平降低, 证明了 DKK1 具有防治软骨细胞衰老的效果, 并可能为靶向治疗 OA 提供新的见解。

4. Wnt 的药理抑制剂

Wnt 途径的新型小分子抑制剂 Adavivint (化工别名 SM046900) 既往已在动物 OA 模型中被证明了有保护软骨的作用^[20]。Yazici 等^[21]使用体外测定来测试 SM04690 对 Wnt 信号传导、软骨发生和软骨分解代谢等这些过程的影响。研究中显示, SM04690 在多次细胞测定中比已发表的 Wnt 抑制剂强 50~500 倍。并通过对软骨中 Wnt 信号传导的功能抑制、基因的表达以及抑制 β -catenin 核定位来证明, 为 SM04690 在 OA 背景下调节 Wnt 途径的能力提供了证据。洛瑞西温特 (lorecivivint, LOR), 这是目前在 III 期临床试验中作为 OA 修饰剂的 β -catenin 依赖性途径的第一个抑制剂。LOR 是一种小分子药物, 通过抑制双特异性蛋白激酶 2 (CDC like kinase 2, CLK2) 和双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 A (dual specificity tyrosine regulated kinase 1A, DYRK1A) 这两种核内激酶调节 Wnt 信号通路和炎症, 并已证明可以有效改善膝关节 OA 受试者的疼痛、功能和潜在关节结构。在碘醋酸钠诱导的大鼠膝关节 OA 模型中, 证实了 Lorecivivint 可抑制炎症, 保护软骨, 并改善疼痛和功能^[22]。

T-614 (伊古拉莫德) 是我国自主研发的小分子靶向药物, T-614 最初被报道为环加氧酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的选择性抑制剂, 其抑制核因子- κ B 和各种炎症细胞因子的活性。Cong 等^[23]在研究中发现低、中、高剂量的 T-614 可以不同程度地降低血清中 MMP13、肿瘤坏死因子 α (tumor ne-



crosis factor, TNF- α) 和 IL-6 的水平。T-614 通过剂量依赖性方式下调软骨组织中 β -catenin 和 MMP13 的 mRNA 和蛋白表达, 相反, 上调了 GSK-3 β 的基因和蛋白表达。从而证明了, T-614 通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低其下游靶基因 MMP-13 的水平, 下调炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达, 从而抑制关节炎症, 控制关节软骨的 KOA 变性。

XAV-939 又称端锚聚合酶 (Tankyrase) 抑制剂, 被证实通过阻断 Wnt 信号通路, 可逆转不同慢性疼痛模型的疼痛和疼痛相关行为, Wnt 信号的异常激活通过促炎细胞因子和趋化因子的表达增加引起慢性疼痛, 并增强脊髓或脑区内 DRG、小胶质细胞和星形胶质细胞中巨噬细胞的活化, 最终导致神经炎症和致敏^[24]。其他研究发现^[25], 在大鼠神经性疼痛模型中, XAV-939 降低了 DRG 中的 IL-1 β 。Wnt 抑制剂降低了大鼠神经性疼痛模型 DRG 中趋化因子配体 2 (chemotaxis ligands, CCL2) 的表达, 而 CCL2 在巨噬细胞迁移和浸润中起关键作用。这些发现表明 Wnt 信号在慢性疼痛产生中的神经免疫调节作用。Wnt 信号的异常上调会导致慢性疼痛, 因此 Wnt 信号传导很可能是慢性疼痛的新靶标。Lietman 等^[26] 在研究中证明, 关节内注射 XAV-939 可显著减少滑膜炎, 减少 I 型胶原蛋白沉积。XAV-939 被证明是 Wnt 信号传导的直接靶标。

Zhong 等^[27] 在体外研究了青蒿素 (artemisinin, ART) 对 IL-1 β 诱导的和 OA 病人来源的软骨细胞的保护性和抗关节炎作用, ART 通过抑制促炎趋化因子和细胞因子 (包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MMP-13) 的表达而表现出有效的抗炎作用。它还显示出有利的软骨保护作用。此外, ART 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 OA 进展和软骨降解, 这表明可以作为 Wnt/ β -catenin 拮抗剂来减少炎症和防止软骨退化。因此, 它可以被开发为 OA 的潜在治疗剂。

唑来膦酸 (zoledronic acid, ZOL) 通过抑制早期 OA 中的 Wnt5a 信号传导来抑制骨吸收, 改善软骨下骨重塑的不平衡, 减少软骨变性, 延缓 OA 进展。此外, ZOL 可以通过手术破坏内侧半月板诱导的 OA 的时空效应延缓 OA 进展并减少软骨变性。早期 OA 中的破骨细胞活性可能与 Wnt5a 信号传导有关, 可能成为治疗 OA 的新策略^[28]。

5. 生物疗法与 Wnt

富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是一种自体血液衍生物, 既往研究显示^[29] 在 PRP 中已经检测到各种生长因子, 例如血小板衍生的生长因子-AB (platelet-derived growth factors, PDGF-AB), 转

化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)。其中, PDGF-AB 和 TGF- β 1 既往已被证实在体外促进软骨细胞增殖和软骨基质分泌, 并加速体内软骨再生。Liu 等^[30] 在新西兰白兔软骨细胞中研究了 PRP 对 Wnt/ β -catenin 通路的影响, 其中一组用 PRP 处理, 另一组用 IL-1 β 处理, 结果显示 PRP 组软骨降解蛋白 II 型胶原羧基端端肽 (cross linked c-telopeptide of type II collagen, CTX-II) 和软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 的浓度较低, 通过电子显微镜观察超微结构异常和软骨细胞增殖增强较少, 推测 PRP 通过释放一系列生长因子和免疫调节分子来调节关节环境, 尤其是在减少局部炎症和促进软骨和滑膜合成代谢等方面起到有益的作用。其中, Wnt/ β -catenin 途径在 OA 中被激活, 并正在成为组织修复和纤维化的调节因子。PRP 可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导来保护由 IL-1 β 激活的软骨细胞。

综上所述, 虽然 Wnt 通路靶点治疗 OA 的药物的基础研究成果可观, 但是目前进入临床研究的药物非常少, 有效性仍有待检验。许多研究基于 OA 相关的临床药物与 Wnt 信号通路作用机制的研究, 这也为目前相关的临床用药阐明其作用机制, 提供更精确靶向治疗, 提高临床疗效。

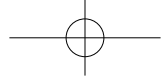
四、总结

目前已经明确 Wnt 通路在骨关节炎关节结构和慢性疼痛的发病机制中起关键作用, 因此, 靶向该途径可能作为缓解 OA 疼痛, 减少骨骼、软骨和滑膜病变的治疗方式。对 Wnt 通路的深入研究明确 OA 发病机制, 为临床治疗 OA 提供新思路、新靶点, 也为治疗 OA 的新药研究提供理论支持。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6):454-459.
- [2] Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(9):53.
- [3] Liu S, Yang H, Hu B, et al. Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5):5057-5062.
- [4] van den Bosch MH, Gleissl TA, Blom AB, et al. Wnts talking with the TGF- β superfamily: WISPer about modulation of osteoarthritis[J]. Rheumatology, 2016, 55(9):1536-1547.



- [5] Bengoa-Vergniory N, Kypta RM. Canonical and noncanonical Wnt signaling in neural stem/progenitor cells[J]. *Cell and Mol Life Sci*, 2015, 72(21):4157-4172.
- [6] Chen D, Shen J, Zhao W, *et al.* Osteoarthritis:toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. *Bone Res*, 2017, 5(1):1-13.
- [7] Li W, Xiong Y, Chen W, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling may induce senescence of chondrocytes in osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3):2631-2638.
- [8] Zhou YQ, Tian XB, Tian YK, *et al.* Wnt signaling: a prospective therapeutic target for chronic pain[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 231:107984.
- [9] Mh VDB, Blom AB, Fa VDL, *et al.* Brief report: induction of matrix metalloproteinase expression by synovial Wnt signaling and association with disease progression in early symptomatic osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10):1978-1983.
- [10] Lei S, Ning G, Luo Z, *et al.* Fibulin-4 reduces extracellular matrix production and suppresses chondrocyte differentiation via DKK1-mediated canonical Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 99:293-299.
- [11] Huang J, Chen C, Liang C, *et al.* Dysregulation of the Wnt signaling pathway and synovial stem cell dysfunction in osteoarthritis development[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(7):401-413.
- [12] Cao X, Wang XX, Zhang WX, *et al.* WNT10A induces apoptosis of senescent synovial resident stem cells through Wnt/calcium pathway-mediated HDAC5 phosphorylation in OA joints[J]. *Bone*, 2021, 150:116006.
- [13] Tong W, Zeng Y, Chow DHK, *et al.* Wnt16 attenuates osteoarthritis progression through a PCP/JNK-mTORC1-PTHrP cascade[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4):551-561.
- [14] Chin KY, Ekeuku SO, Pang KL. Sclerostin in the development of osteoarthritis: a mini review[J]. *Malays J Pathol*, 2022, 44(1):1-18.
- [15] Zhu Z, Bai X, Wang H, *et al.* A study on the mechanism of Wnt inhibitory factor 1 in osteoarthritis[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(4):898-906.
- [16] Ruiz-Fernández C, González-Rodríguez M, Abella V, *et al.* WISP-2 modulates the induction of inflammatory mediators and cartilage catabolism in chondrocytes[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(9):989-999.
- [17] Uribe D, Cardona A, Esposti DD, *et al.* Antiproliferative effects of epigenetic modifier drugs through E-cadherin up-regulation in liver cancer cell lines[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17:444-460.
- [18] Liang X, Jin Q, Yang X, *et al.* Dickkopf 3 and β catenin play opposite roles in the Wnt/ β catenin pathway during the abnormal subchondral bone formation of human knee osteoarthritis[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(4):48.
- [19] Li W, Xiong Y, Chen W, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling may induce senescence of chondrocytes in osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3):2631-2638.
- [20] Hua B, Qiu J, Ye X, *et al.* Intra-articular injection of a novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, upregulates Wnt16 expression and reduces disease progression in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Bone*, 2022, 158:116372.
- [21] Yazici TE, McAlindon R, Fleischmann A, *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[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2017, 25(10):1598-1606.
- [22] Yazici Y, McAlindon TE, Gibofsky A, *et al.* Lorecivivint, a novel intraarticular CDC-like kinase 2 and dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A inhibitor and Wnt pathway modulator for the treatment of knee osteoarthritis: a phase II randomized trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72:1694-1706.
- [23] Cong S, Meng Y, Wang L, *et al.* T-614 attenuates knee osteoarthritis via regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):403.
- [24] Resham K, Sharma SS. Pharmacologic inhibition of porcupine, disheveled, and beta-catenin in Wnt signaling pathway ameliorates diabetic peripheral neuropathy in rats[J]. *J Pain*, 2019, 20:1338-1352.
- [25] Kim HK, Bae J, Lee SH, *et al.* Blockers of Wnt3a, Wnt10a, or beta-catenin prevent chemotherapy-induced neuropathic pain in vivo[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18:60-614.
- [26] Lietman C, Wu B, Lechner S, *et al.* Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3):e96308.
- [27] Zhong G, Liang R, Yao J, *et al.* Artemisinin ameliorates osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -Catenin signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6):2575-2590.
- [28] Ding D, Wang L, Yan J, *et al.* Zoledronic acid generates a spatiotemporal effect to attenuate osteoarthritis by inhibiting potential Wnt5a-associated abnormal subchondral bone resorption[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7):e0271485.
- [29] Stewart K, Pabbruwe M, Dickinson S, *et al.* The effect of growth factor treatment on meniscal chondrocyte proliferation and differentiation on polyglycolic acid scaffolds[J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(2):271-280.
- [30] Liu X, Wang L, Ma C, *et al.* Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):470.