

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.04.0435

• 综述 •

Wnt/ β -catenin 信号通路在强直性脊柱炎成骨中的研究进展

高丽红, 刘欣, 吴歆, 徐沪济*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院风湿免疫科, 上海 200003

[摘要] 强直性脊柱炎(AS)是以骶髂关节和脊柱关节受累为主的免疫介导的慢性炎症性疾病,其主要病理特点为附着点炎和新骨形成导致关节融合,目前发病机制尚不明确。Wnt 信号通路在正常骨稳态特别是成骨细胞新骨形成中尤为关键,可能在 AS 发病机制中发挥重要作用。研究表明慢性炎症和遗传调控能够通过 Wnt 信号通路共同参与 AS 新骨形成。本文主要就近年来 Wnt/ β -catenin 信号通路在 AS 骨代谢中的影响作一综述。

[关键词] 强直性脊柱炎; Wnt 信号通路; β -连环蛋白; 成骨

[中图分类号] R 593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)04-0435-05

Advances on Wnt/ β -catenin signaling pathway in osteogenesis of ankylosing spondylitis

GAO Li-hong, LIU Xin, WU Xin, XU Hu-ji*

Department of Rheumatology and Immunology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Ankylosing spondylitis (AS) is an immune-mediated chronic inflammatory disease characterized by involvement of sacroiliac and spinal joints. The main pathological features of AS are enthesitis and new bone formation-caused joint fusion, but its pathogenesis is still unclear. Wnt signaling pathway exerts an important effect on the normal bone homeostasis, especially on the formation of osteoblasts, and may contribute to the pathogenesis of AS. Studies have shown that chronic inflammation and genetic regulation participate in the new bone formation of AS through Wnt signaling pathway. This review sums up the effect of Wnt/ β -catenin signaling pathway on bone metabolism of AS in recent years.

[Key words] ankylosing spondylitis; Wnt signaling pathway; β -catenin; osteogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(4): 435-439]

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是脊柱关节炎中最常见的类型,全球发病率为0.1%~1.4%^[1]。AS 是一种免疫介导的慢性炎症性疾病,主要累及骶髂关节和中轴脊柱关节,因其逐渐强直,最终导致关节功能障碍和功能丧失。AS 主要病理特点为脊柱关节和附着点慢性炎症^[2]及新骨形成导致脊柱融合^[3],因此认识慢性炎症与骨形成之间的联系,对于异常新骨形成的治疗至关重要。人类白细胞抗原 B27(human leucocyte antigen B27, HLA-B27)与 AS 发病关系密切^[4],但 AS 并非由单一遗传因素引起,而是多种遗传因素共同作用所致。随着高通量测序技术的发展,研究者们逐渐认识到非编码 RNA 在疾病的发生、发展中具有重要的调控作用。肿瘤坏死因子

(tumor necrosis factor, TNF) α 抑制剂的治疗虽然能够有效控制 AS 炎症相关症状,但其能否减缓影像学进展尚不明确,因此需要进一步探求 AS 骨形成的通路和发生机制,寻找更加有效的治疗靶点。Wnt 蛋白在正常骨稳态特别是成骨细胞新骨形成中发挥着重要作用^[5]。越来越多的证据表明 Wnt 通路在一定程度上受炎症调控,该通路的异常调节是 AS 新骨形成的一个关键因素^[6-7]。本文主要就近年来 Wnt/ β -catenin 通路在 AS 发病机制中的研究进展作一综述。

1 Wnt 蛋白和信号通路

1.1 Wnt 蛋白 Wnt 是一种相对分子质量为 40 000 的蛋白质^[8],目前已知的主要有 19 种

[收稿日期] 2019-02-26 **[接受日期]** 2019-04-02

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(2014CB541802),国家自然科学基金面上项目(31770988)。Supported by National Program on Key Basic Research Project (2014CB541802) and General Program of National Natural Science Foundation of China (31770988)。

[作者简介] 高丽红, 硕士生。E-mail: gaolihong_glh@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871920, E-mail: xuhuji@smmu.edu.cn

Wnt 蛋白^[9]。Wnt 蛋白的翻译在内质网中进行,同时被内质网结合的 *O*-酰基转移酶棕榈酰化^[10];其受体是 7 次跨膜卷曲蛋白和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)^[11]。分泌的 Wnt 蛋白通过释放到细胞外发挥作用,也可以与硫酸肝素表面分子结合后局部保留下来,参与调节各种细胞活动。

1.2 Wnt 信号通路 Wnt 信号通路分为典型信号通路和非典型信号通路。典型 Wnt 信号通路调控 β -catenin 的表达及其亚细胞定位。在 Wnt 蛋白缺失时, β -catenin 通过泛素依赖的蛋白酶体降解而保持较低水平,此过程受轴抑制蛋白 (axis inhibition protein, Axin)、腺瘤性结肠息肉 (adenomatous polyposis coli, APC) 蛋白、酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α) 和糖原合成激酶 3 α/β (glycogen synthase kinase 3 α/β , GSK3 α/β) 组成的破坏复合物的控制^[12]。这种破坏复合物通过磷酸化 β -catenin 上的特定氨基酸残基发挥作用^[13]。简单地说,在 Wnt 蛋白缺失时,新合成的 β -catenin 在构成上是蛋白水解的靶点,而 Wnt 通过抑制这种降解而发挥作用。Wnt 蛋白与富含半胱氨酸结构域的卷曲蛋白和 LRP5/6 同时形成复合物,从而形成双受体复合物。受体的胞内部分传递结合信息,LRP5/6 胞内尾部与 Axin 结合,导致 β -catenin 与其蛋白复合物分离,激活 β -catenin 信号转导^[5]。 β -Catenin 向细胞核移位,通过结合和调节 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 家族活性起转录共激活作用^[14]。Wnt/ β -catenin 靶基因与细胞谱系或类型有关^[15],但常见的靶点包括通路的正负反馈调控基因、参与细胞周期进程的基因和参与干细胞功能的基因。研究发现 TNF- α 可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[16]。非典型的 Wnt 信号通路独立于 β -catenin,作用于 Rho 家族鸟苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatase, GTPase),控制细胞极性和细胞运动,或通过异三聚体 G 蛋白作用控制 Ca^{2+} 信号^[17]。

硬化蛋白和 Dickkopf (Dkk) 家族的 Dkk1 可与 Wnt 共受体 LRP5/6 结合,抑制 Wnt 信号转导^[18]。Dkk 是一个富含半胱氨酸的蛋白质家族,至少由 4 个成员组成: Dkk1、Dkk2、Dkk3 和 Dkk4。其中,对 Dkk1 的研究最为广泛,目前研究发现 Dkk1 是 Wnt 信号通路的天然抑制剂^[19]。

2 Wnt 信号通路与 AS

AS 的主要特点是骨赘形成导致脊柱融合,同时伴发脊柱骨质疏松,从而增加椎体骨折的风险。虽然目前尚不完全了解 AS 的发病机制,但 Wnt 信号通路是 AS 发展过程中的一个关键途径,它可以通过诱导间充质细胞分化为成骨细胞参与骨形态发生和骨代谢稳态^[20],可能在 AS 新骨形成中发挥重要作用。

2.1 Wnt、炎症与新骨形成 关于炎症与异位新骨形成的关系,目前主要有两种理论。一种理论认为,未知刺激引发的炎症促进骨分解过程。当炎症波动并被间歇性抑制时,骨分解过程被一种以过度反应性成骨为特征的骨合成反应所取代;另一种理论认为炎症和骨形成不耦合,并且独立触发激活炎症和基质细胞^[21]。基质细胞的激活导致骨形成,抑制炎症甚至可能促进骨形成 (“TNF 制动假说”) ^[22]。最近一项研究揭示了这两种理论之间的联系。该研究采用体外细胞培养系统,利用 TNF 在炎症微环境中诱导成骨性 Wnt 蛋白的表达。在炎症水平相对较低的某一疾病阶段,低强度的 TNF 刺激诱导骨形成部位 Wnt 蛋白的持续高表达;随后,Wnt 诱导的成骨以不依赖炎症的方式发生;当炎症水平相对较高时,TNF 水平升高可诱导多种细胞因子如 Dkk1 的表达,并对骨结构产生分解作用,从而克服成骨分子的合成效应;当炎症程度再次降低时,骨形成期又恢复。结果表明炎症是新骨形成的起始因素和制约因素,分解-合成代谢周期由炎症的强度驱动;促炎细胞因子诱导的成骨分子是炎症与新骨形成的关键环节,而炎症强度则是骨形成的开关^[23]。

“TNF 制动假说”是为了解释在临床环境中 TNF 阻断后新骨形成的增强作用。基于上述结果研究人员推测有效的抗 TNF 治疗会显著降低 TNF 水平,但没有达到正常人群的基线水平^[23]。这种降低的 TNF 水平不再对骨形成产生抑制作用;相反,它增加了成骨性 Wnt 蛋白的表达,并发挥骨诱导作用。这一发现可能在一定程度上解释了 “TNF 制动假说”,但如果非甾体类药物和 TNF 阻断剂自疾病早期开始长期使用,则可能抑制炎症强度,从而破坏对成骨分子的诱导作用。这一发现说明了治疗时间窗和持续时间的重要性^[22,24]。

Wnt 信号传递的复杂性在于不同的 Wnt 蛋白似乎具有相同的功能,如 Wnt3a、Wnt4、Wnt5a、

Wnt5b、Wnt7b、Wnt10b、Wnt11 和 Wnt16b 均具有成骨作用^[23]。研究发现成骨细胞中 Wnt1 的失活会引起小鼠严重的骨质疏松症和自发性骨折;相反,成骨细胞中 Wnt1 的条件性表达可迅速增加成骨细胞的数量和功能,使发育中的幼鼠、成年小鼠和老龄小鼠的骨量迅速增加^[25]。与现有双受体复合物模型^[5]相反,骨量调节过程中传递细胞外 Wnt 信号的共受体 LRP5 的丢失并没有降低 Wnt1 的骨合成效应,这直接证明 Wnt1 功能的发挥不需要 LRP5 共受体^[25]。研究结果表明,多个骨合成途径可以被连续地靶向以刺激骨形成^[25]。Wnt 蛋白在骨形成部位表达,对 Wnt 信号的抑制能显著抑制新骨形成和后凸形成,提示 Wnt 信号在脊柱强直进展中发挥关键作用^[23]。

2.2 Wnt/ β -catenin、微 RNA (microRNA, miRNA) 与 AS 已知 miRNA 是一类内源性非编码 RNA,一般由 18~25 个核苷酸组成^[26]。自身免疫性疾病中特异性 miRNA 表达模式的确定以及对 miRNA 在疾病发病机制中作用的全面认识,使得 miRNA 不仅可能成为新的分子诊断标志物,而且也是治疗自身免疫性疾病的新途径。近年的研究表明,miRNA 对成骨分化上游信号(如骨形态发生蛋白)、成骨分化重要信号通路(如 Wnt 通路)及成骨分化下游基因具有重要调控作用^[27-29]。其中 miRNA-29a 主要通过靶向典型 Wnt/ β -catenin 通路来调控成骨细胞的分化,对糖皮质激素引起的大鼠骨质丢失和脆性增加有保护作用,TNF- α 对 miRNA-29a 的表达有调节作用^[30]。2014 年一项研究首次报道了 AS 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中 miRNA-29a 的表达增加^[31]。近年研究提示 miRNA-29a 主要通过靶向 β -catenin 信号通路抑制剂 Dkk1 和 GSK3 β 激活 β -catenin 信号通路,调控 TNF- α 介导的骨丢失^[32-33]。AS 患者韧带组织中 miRNA-124 表达升高,同时 GSK3 β 的表达受到抑制,进而增强 Wnt/ β -catenin 通路的活性,促进成纤维细胞向成骨细胞分化^[34]。另有研究发现,miRNA-218 可通过特异性靶向多种 Wnt 信号抑制剂[包括硬化蛋白和分泌型卷曲相关蛋白 2 (secreted frizzled-related protein 2, sFRP-2)] 增强 Wnt 信号和 Wnt 靶向的甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)分泌,促进破骨细胞的分化和骨破坏^[35]。有趣的是,成骨细胞可吸收 miRNA-218,从而抑制 I 型胶原的产生,导致骨形成和骨吸收之间的进一步失衡^[35]。

上述研究为探寻 AS 患者炎症环境中骨代谢受损的机制提供了新思路及新的治疗靶点。

2.3 Dkk、硬化蛋白与 AS 研究证明 Dkk1 可能是 AS 新骨形成过程中的关键角色^[36-38]。Dkk1 通过与 LRP5/6 形成复合物来抑制 Wnt 信号,从而使 LRP5/6 脱离细胞膜^[39]。阻断 Dkk1 可导致关节炎动物模型中骺髌关节融合^[40]。然而不同研究中 Dkk1 水平呈现差异性,可表现为表达升高、正常表达、正常表达但部分失能,甚至表达下降。Diarra 等^[36]发现类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者功能性 Dkk1 水平高于健康对照组,而 AS 患者功能性 Dkk1 水平降低,表明 Dkk1 水平与新骨形成之间存在联系。Daoussis 等^[41]发现,接受抗 TNF- α 治疗的 AS 患者血清 Dkk1 水平显著高于未接受抗 TNF- α 治疗的 AS 患者。尽管血清 Dkk1 水平升高,但 AS 患者血清中 Dkk1 抑制 β -catenin 易位的能力降低,提示 AS 患者 Dkk1 可能不完全发挥功能^[41]。而另一项研究结果显示 AS 患者髋关节滑膜组织中 Dkk1 水平下调,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成纤维细胞增殖和成骨能力^[37]。最近的一项研究为 AS 患者 Dkk1 表达的差异性提供了新证据,该研究结果显示 AS 患者 Dkk1 表达水平的矛盾数据可能与血清甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平的变异性有关,血清 PTH 水平是血清 Dkk1 水平的重要决定因素,可能与 AS 患者骨受累有关。因此,今后对这一问题的研究还应包括 PTH 评估,以便进行更全面的评价^[42]。

硬化蛋白也是一种 Wnt 信号通路抑制剂。检测 RA、AS 和骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者血清和骨细胞中硬化蛋白的水平,发现 AS 患者的硬化蛋白水平明显低于 RA、OA 患者和健康对照者^[43]。另一项研究发现硬化蛋白通过 LRP6 抑制 TNF- α 诱导的慢性炎症,除了典型 Wnt/ β -catenin 信号通路,尚不清楚 LRP6 对其他通路的影响^[44]。此外,成骨细胞中氧传感器脯氨酸羟化酶 2 (prolyl hydroxylase 2, PHD2) 的氧感应通过硬化蛋白的表观遗传负性调控骨量,PHD2 的条件性缺失通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 依赖性下调硬化蛋白激活 Wnt/ β -catenin 信号,从而增加成骨细胞的数目和活性,同时降低破骨细胞生成和骨吸收^[45]。然而血清硬化蛋白水平与放射学进展、临床活动性或实验室数据之间均无显著相关性^[46],因此硬化蛋白可能在 AS 诊断中起重要作用,但仍需要进一步研究证明

硬化蛋白与 AS 疾病活动性和疾病进展的关系, 以提供新的治疗策略。

3 小 结

新骨形成是 AS 的主要病理特点, 也是治疗的难点和挑战。炎症强度与新骨形成的关系对 AS 的临床治疗时机与治疗时间具有重要指导意义, 早期持续地将炎症控制在一定范围内可减弱慢性炎症对成骨的诱导作用。对 Wnt 信号通路抑制剂 Dkk 和硬化蛋白的研究有利于新型药物的开发, 以进一步有效控制 AS 病情进展。对 miRNA 靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路调控新骨形成的研究使人们对 AS 的发病机制有了更清晰的认识, 也为寻找新的生物标志物提供了可能。此外, 代谢组学的深入研究表明肠道微生物及其代谢产物可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨代谢^[47], 但目前仍缺乏对 AS 的相关研究, 这或许为 AS 新骨形成机制的研究提供了新的方向。Wnt/ β -catenin 信号通路在 AS 新骨形成和关节强直过程中发挥重要作用, 认识 Wnt/ β -catenin 信号通路在 AS 新骨形成或强直发生中的分子机制, 明确慢性炎症发生、发展与成骨间的联系, 有望为 AS 的治疗提供新的思路, 极大地改善疾病预后。

[参 考 文 献]

- [1] SCHETT G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 649: 114-121.
- [2] BARALIAKOS X, BRAUN J. Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14: 422-427.
- [3] HAROON N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34: 1003-1007.
- [4] CHEN B, LI J, HE C, LI D, TONG W, ZOU Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 1943-1951.
- [5] XIE W, ZHOU L, LI S, HUI T, CHEN D. Wnt/ β -catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2016, 1364: 25-31.
- [6] HEILAND G R, APPEL H, PODDUBNY D, ZWERINA J, HUEBER A, HAIBEL H, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 572-574.
- [7] MAGREY M N, KHAN M A. The paradox of bone formation and bone loss in ankylosing spondylitis: evolving new concepts of bone formation and future trends in management[J/OL]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19: 17. doi: 10.1007/s11926-017-0644-x.
- [8] STEINHART Z, ANGERS S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis[J/OL]. *Development*, 2018, 145. pii: dev146589. doi: 10.1242/dev.146589.
- [9] NUSSE R. An ancient cluster of Wnt paralogues[J/OL]. *Trends Genet*, 2001, 17: 443. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02349-6.
- [10] WILLERT K, BROWN J, DANENBERG E, DUNCAN A W, WEISSMAN I L, REYA T, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors[J]. *Nature*, 2003, 423: 448-452.
- [11] LORIES R J, CORR M, LANE N E. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9: 328-339.
- [12] STAMOS J L, WEIS W I. The β -catenin destruction complex[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5: a007898. doi: 10.1101/cshperspect.a007898.
- [13] ABERLE H, BAUER A, STAPPERT J, KISPERS A, KEMLER R. β -catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *EMBO J*, 1997, 16: 3797-3804.
- [14] BEHRENS J, VON KRIES J P, KÜHL M, BRUHN L, WEDLICH D, GROSSCHEDL R, et al. Functional interaction of β -catenin with the transcription factor LEF-1[J]. *Nature*, 1996, 382: 638-642.
- [15] NAKAMURA Y, DE PAIVA ALVES E, VEENSTRA G J, HOPPLER S. Tissue- and stage-specific Wnt target gene expression is controlled subsequent to β -catenin recruitment to cis-regulatory modules[J]. *Development*, 2016, 143: 1914-1925.
- [16] JANG J, JUNG Y, CHAE S, CHUNG S I, KIM S M, YOON Y. WNT/ β -catenin pathway modulates the TNF- α -induced inflammatory response in bronchial epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484: 442-449.
- [17] ANGERS S, MOON R T. Proximal events in Wnt signal transduction[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 468-477.
- [18] NIU C C, LIN S S, YUAN L J, CHEN L H, YANG C Y, CHUNG A N, et al. Correlation of blood bone turnover biomarkers and Wnt signaling antagonists with AS, DISH, OPLL, and OYL[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18: 61. doi: 10.1186/s12891-017-1425-4.
- [19] BAFICO A, LIU G, YANIV A, GAZIT A, AARONSON S A. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 683-686.
- [20] CORR M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 759-762.
- [21] SCHETT G, STOLINA M, DWYER D, ZACK D, UDERHARDT S, KRÖNKE G, et al. Tumor necrosis factor α and RANKL blockade cannot halt bony spur formation in experimental inflammatory arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 2644-2654.
- [22] BARALIAKOS X, HAIBEL H, LISTING J, SIEPER J, BRAUN J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis[J].

- Ann Rheum Dis, 2014, 73: 710-715.
- [23] LI X, WANG J, ZHAN Z, LI S, ZHENG Z, WANG T, et al. Inflammation intensity-dependent expression of osteoinductive Wnt proteins is critical for ectopic new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70: 1056-1070.
- [24] DUBASH S, MCGONAGLE D, MARZO-ORTEGA H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2018, 9: 77-87.
- [25] LUTHER J, YORGAN T A, ROLVIEN T, ULSAMER L, KOEHNE T, LIAO N, et al. Wnt1 is an Lrp5-independent bone-anabolic Wnt ligand[J/OL]. Sci Transl Med, 2018, 10: pii: eaau7137. doi: 10.1126/scitranslmed.aau7137.
- [26] GANGARAJU V K, LIN H. MicroRNAs: key regulators of stem cells[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10: 116-125.
- [27] HATA A, KANG H. Functions of the bone morphogenetic protein signaling pathway through microRNAs (review) [J]. Int J Mol Med, 2015, 35: 563-568.
- [28] KANG H, HATA A. The role of microRNAs in cell fate determination of mesenchymal stem cells: balancing adipogenesis and osteogenesis[J]. BMB Rep, 2015, 48: 319-323.
- [29] ARFAT Y, XIAO W Z, AHMAD M, ZHAO F, LI D J, SUN Y L, et al. Role of microRNAs in osteoblasts differentiation and bone disorders[J]. Curr Med Chem, 2015, 22: 748-758.
- [30] MOHAMMADI H, HEMMATZADEH M, BABAIE F, GOWHARI SHABGAH A, AZIZI G, HOSSEINI F, et al. MicroRNA implications in the etiopathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233: 5564-5573.
- [31] HUANG J, SONG G, YIN Z, LUO X, YE Z. Elevated miR-29a expression is not correlated with disease activity index in PBMCs of patients with ankylosing spondylitis[J]. Mod Rheumatol, 2014, 24: 331-334.
- [32] LI C, ZHANG P, GU J. miR-29a modulates tumor necrosis factor- α -induced osteogenic inhibition by targeting Wnt antagonists[J]. Dev Growth Differ, 2015, 57: 264-273.
- [33] HUANG J, SONG G, YIN Z, FU Z, YE Z. MiR-29a and messenger RNA expression of bone turnover markers in canonical Wnt pathway in patients with ankylosing spondylitis[J]. Clin Lab, 2017, 63: 955-960.
- [34] TANG S L, HUANG Q H, WU L G, LIU C, CAI A L. MiR-124 regulates osteoblast differentiation through GSK-3 β in ankylosing spondylitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22: 6616-6624.
- [35] LIU X, CAO M, PALOMARES M, WU X, LI A, YAN W, et al. Metastatic breast cancer cells overexpress and secrete miR-218 to regulate type I collagen deposition by osteoblasts[J/OL]. Breast Cancer Res, 2018, 20: 127. doi: 10.1186/s13058-018-1059-y.
- [36] DIARRA D, STOLINA M, POLZER K, ZWERINA J, OMINSKY M S, DWYER D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling[J]. Nat Med, 2007, 13: 156-163.
- [37] ZOU Y C, YANG X W, YUAN S G, ZHANG P, YE Y L, LI Y K. Downregulation of dickkopf-1 enhances the proliferation and osteogenic potential of fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis patients via the Wnt/ β -catenin signaling pathway *in vitro*[J]. Connect Tissue Res, 2016, 57: 200-211.
- [38] KLAVDIANOU K, LIOSSIS S, SAKKAS L, DAOUSSIS D. The role of Dickkopf-1 in joint remodeling and fibrosis: a link connecting spondyloarthropathies and scleroderma?[J]. Semin Arthritis Rheum, 2017, 46: 430-438.
- [39] PIETRZYK B, SMERTKA M, CHUDEK J. Sclerostin: intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26: 1283-1291.
- [40] UDERHARDT S, DIARRA D, KATZENBEISSER J, DAVID J P, ZWERINA J, RICHARDS W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 592-597.
- [41] DAOUSSIS D, LIOSSIS S N, SOLOMOU E E, TSANAKTSI A, BOUNIA K, KARAMPETSOU M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 150-158.
- [42] ORSOLINI G, ADAMI G, ROSSINI M, GHELLERE F, CAIMMI C, FASSIO A, et al. Parathyroid hormone is a determinant of serum Dickkopf-1 levels in ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37: 3093-3098.
- [43] APPEL H, RUIZ-HEILAND G, LISTING J, ZWERINA J, HERRMANN M, MUELLER R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60: 3257-3262.
- [44] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, BÖTTCHER M, CROMME C, KÖNIG U, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction[J/OL]. Sci Transl Med, 2016, 8: 330ra35. doi: 10.1126/scitranslmed.aac4351.
- [45] STEGEN S, STOCKMANS I, MOERMANS K, THIENPONT B, MAXWELL P H, CARMELIET P, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin[J/OL]. Nat Commun, 2018, 9: 2557. doi: 10.1038/s41467-018-04679-7.
- [46] PERROTTA F M, CECCARELLI F, BARBATI C, COLASANTI T, DE SOCIO A, SCRIFIGNANO S, et al. Serum sclerostin as a possible biomarker in ankylosing spondylitis: a case-control study[J/OL]. J Immunol Res, 2018, 2018: 9101964. doi: 10.1155/2018/9101964.
- [47] TYAGI A M, YU M, DARBY T M, VACCARO C, LI J Y, OWENS J A, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression [J/OL]. Immunity, 2018, 49: 1116-31.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.013.