

引用:张晨曦,王灵锐,丛珊,罗剑,罗莉.雪莲口服液对胶原诱导关节炎大鼠Wnt信号通路成骨细胞相关因子表达的影响[J].中医药导报,2025,31(8):53-57.

雪莲口服液对胶原诱导关节炎大鼠Wnt信号通路成骨细胞相关因子表达的影响*

张晨曦,王灵锐,丛 珊,罗 剑,罗 莉
(新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的:观察雪莲口服液对胶原诱导关节炎(CIA)大鼠Wnt/β-catenin(β-连环蛋白)信号通路成骨细胞相关因子表达的影响,探讨雪莲口服液对缓解CIA大鼠骨破坏的可能作用机制。方法:将40只SD大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组和雪莲口服液组,每组10只,除正常组外其余各组建立CIA大鼠模型。成模后药物治疗28 d,用关节炎指数评分法(AI)评估关节炎,苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠关节软骨病理改变,Mankin评分(曼金评分)评估软骨损伤程度;酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、IL-6表达水平;免疫组织化学染色法检测关节软骨中β-catenin、Runx2(Runt相关转录因子2)、Tafazzin(TAZ)和Osteocalcin(OCN)蛋白表达水平。结果:给药第2、3、4周时,雪莲口服液组大鼠的AI评分均显著低于模型组,时间因素与分组因素对AI评分的影响存在交互效应,差异有统计学意义($P<0.05$)。雪莲口服液组大鼠的关节软骨病理形态改善,软骨细胞紊乱和潮线破坏减少。雪莲口服液组大鼠Mankin评分低于模型组($P<0.05$)。雪莲口服液组大鼠血清中TNF-α、IL-1β和IL-6水平均低于模型组($P<0.05$),其抗炎效果与阳性药组比较,差异无统计学差异($P>0.05$)。雪莲口服液组大鼠关节软骨中成骨因子β-catenin、Runx2、TAZ及OCN蛋白表达均高于模型组($P<0.05$)。结论:雪莲口服液能够改善CIA大鼠骨破坏和关节炎症状,可能与调节Wnt/β-catenin信号通路成骨因子Runx2、TAZ和OCN蛋白表达有关。

[关键词] 类风湿关节炎;雪莲口服液;Wnt/β-catenin信号通路;成骨因子;胶原诱导关节炎;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)08-0053-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.08.009

Effect of Saussurea involucrata Oral Liquid on Expression of Osteoblast-Related Factors in Wnt Signaling Pathway in Collagen-Induced Arthritis Rats

ZHANG Chenxi, WANG Lingrui, CONG Shan, LUO Jian, LUO Li

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of *Saussurea involucrata* oral liquid on expression of Wnt/β-catenin signal pathway osteoblast-related factors in rats with collagen-induced arthritis (CIA), and to explore the possible mechanism of *Saussurea involucrata* oral liquid in alleviating bone destruction in CIA rats. Methods: Totally 40 SD rats were randomly divided into normal group, model group, positive drug group and *Saussurea involucrata* oral liquid group, 10 rats in each group. CIA rat models were established in all groups except normal group. After 28 days of drug intervention, the arthritis index score (AI score) was used to evaluate the arthritis index, and the pathological changes of articular cartilage were observed by HE staining. The degree of cartilage injury was evaluated by Mankin score, and the levels of tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-6 (IL-6) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The expression of β-catenin, Runx2, Tafazzin (TAZ) and Osteocalcin (OCN) in articular cartilage were detected by immunohistochemistry. Results: At weeks 2, 3, and 4 of administration, the *Saussurea involucrata* oral liquid group showed lower AI scores than model group ($P<0.05$). A statistically significant interaction effect between time and grouping factors on AI scores was observed ($P<0.05$). *Saussurea* treatment improved articular cartilage morphology, reduced chondrocyte disorganization, and mitigated tidemark disruption. The *Saussurea*

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D65)

通信作者:罗莉,女,主任医师,研究方向为中西医结合防治风湿免疫疾病

involuta oral liquid group showed lower Mankin score than model group ($P<0.05$). Saussurea involucrata oral liquid group showed lower serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 than model group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in its anti-inflammatory effect compared to positive drug group ($P>0.05$). Saussurea involucrata oral liquid group showed higher expression of β -catenin, Runx2, TAZ, and OCN than model group ($P<0.05$). Conclusion: Saussurea involucrata oral liquid can ameliorate the symptoms of bone destruction and arthritis in CIA rats, which may be related to regulating the expression of Runx2, TAZ and OCN of Wnt/ β -catenin signal pathway.

[Keywords] rheumatoid arthritis; Saussurea involucrata oral liquid; Wnt β -catenin signaling pathway; osteogenic factor; collagen-induced arthritis; rat

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以滑膜炎为基本病理改变,可引起关节软骨和骨骼进行性破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[1],是目前全世界致残率较高的疾病之一^[2]。RA骨破坏是由于免疫失衡及遗传等多诱因下致使滑膜成纤维细胞增殖活化并产生炎症因子,引起成骨细胞(osteoblast, OB)功能降低和破骨细胞(osteoclast, OC)分化增加,OB与OC平衡紊乱,骨侵蚀大于骨重塑,导致骨破坏形成^[3-4]。Wnt信号通路是成骨细胞分化成熟和发挥作用的主要通路,通过调节成骨细胞相关因子 β -连环蛋白(β -catenin)/Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor2, Runx2)/Tafazzin(TAZ)/Osteocalcin(OCN)蛋白表达,在缓解RA骨破坏的发生发展中发挥重要作用^[5]。LIANG G H等^[6]研究表明,黄酮类化合物能够调节Wnt/ β -catenin信号通路,进一步活化该通路成骨分化的特异性转录因子Runx2,促进成骨细胞分化。黄酮是天山雪莲中最主要的活性化合物,课题组前期研究^[7-8]证实,雪莲口服液可以减轻胶原诱导关节炎(CIA)大鼠关节肿胀度,降低炎症因子表达,改善关节炎症。那么雪莲口服液能否通过影响骨代谢过程,减轻关节软骨损伤,缓解RA骨破坏进程?因此本研究通过明确雪莲口服液对Wnt/ β -catenin信号通路及其下游成骨因子Runx2、TAZ和OCN蛋白表达的影响,初步探索雪莲口服液发挥骨保护作用缓解RA的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取40只鼠龄4~6周的健康雄性SD大鼠,体质量(200 ± 20)g,由新疆医科大学动物实验中心提供[实验动物生产许可证号:SCXK(新)2019-0001,实验动物使用许可证号:SYXK(新)2019-0016]。将大鼠饲养于SPF级屏障系统内,正常昼夜节律,温度(23 ± 2) $^{\circ}$ C,湿度45%,自由摄食饮水,适应性饲养1周。本研究经新疆医科大学动物实验伦理委员会审批(审批号:IACUC20200612-02)。

1.2 药物与试剂 雪莲口服液(新疆天山莲药业有限公司,批号:20190901);雷公藤多苷片(黄石飞云制药有限公司,批号:20200901);免疫级牛II型胶原(美国Chondrex公司,批号:#20022);弗氏完全佐剂(美国Sigma公司,批号:#SLCC6223); β -catenin抗体(英国Abcam公司,批号:ab6302);Runx2抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-1134R);TAZ抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-15504R);OCN抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-0470R);大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,批

号:YX-E201193)。

1.3 主要仪器 酶标仪(美国Thermo公司,型号:Multiskan);病理切片机(德国Leica公司,型号:RM2235);光学显微镜(日本Olympus公司,型号:CH40);组织包埋机(德国Leica公司,型号:EG1150)。

1.4 造模与分组 参阅文献[9]的方法,将牛II型胶原溶解于0.1mol/L的乙酸溶液中制备质量浓度为1.0 mg/L的胶原溶液,后与等体积弗氏完全佐剂充分乳化,制备完成后以0.2 mL/只剂量于尾根部、背部及足跖部皮下多点注射进行初次免疫,初次免疫1周后同样部位再次加强免疫。在完成CIA模型构建后,实验大鼠表现出关节局部肿胀及体质量明显减轻的病理特征,这些表型变化与CIA动物模型成功建立的评判标准^[10]相吻合,从而证实该关节炎动物模型的有效性。

将40只大鼠随机分为4组(每组10只):正常组、模型组、阳性药组和雪莲口服液组。除正常组外,其余各组均建立CIA大鼠模型。

1.5 给药 正常组和模型组灌胃生理盐水,阳性药组灌胃雷公藤混悬液[雷公藤多苷片20.0 mg/(kg·d)],雪莲口服液组灌胃雪莲口服液(2.0 mL/d),连续给药4周。注:根据人鼠剂量换算公式,单只大鼠雪莲口服液剂量为2.0 mL/d,雷公藤多苷片20 mg/(kg·d)(将雷公藤多苷片制成雷公藤混悬液)。

1.6 观察指标

1.6.1 大鼠关节炎指数评分法(AI)评分 用关节炎指数评分法(AI)评估CIA大鼠成模率,评分时间点:初次免疫后1周、2周(加强免疫)、3周(评估成模率)。同时评估治疗后CIA大鼠关节炎指数:给药后第0周(即初次免疫后第3周)、第1周、第2周、第3周、第4周。评分标准^[11]:0分,无肿胀;1分,1到2个指间关节肿胀或发红;2分,累及3至4个指间关节或1个较大关节;3分,超过4个关节红肿;4分,包含踝关节在内的全部足趾肿胀。AI评分为四肢关节评分总和,AI评分 ≥ 6 分提示造模成功。

1.6.2 苏木精-伊红(HE)染色大鼠踝关节软骨病理形态及Mankin评分(曼金评分) 给药后第4周,利用颈椎脱臼法处死大鼠。取大鼠踝关节,4%多聚甲醛溶液固定24 h,10%EDTA脱钙液脱钙4周,石蜡包埋制备组织切片,苏木精、伊红染液对组织切片进行染色。染色完成后显微镜下观察关节软骨形态,参考文献[12],运用Mankin评分评估软骨损伤及修复程度。

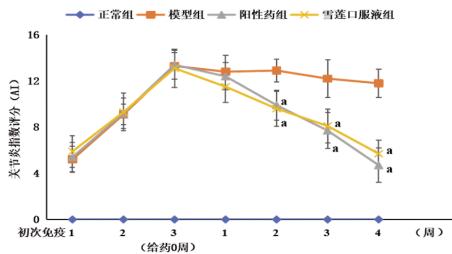
1.6.3 ELISA法测定大鼠血清炎症因子水平 给药后第4周,采用ELISA法测定各组大鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,操作方法依据试剂盒说明进行。

1.6.4 免疫组织化学法测定软骨组织成骨因子表达 给药后第4周,大鼠踝关节组织切片常规脱蜡、水化、抗原修复,3% H₂O₂封闭,山羊血清封闭,后加入抗 β -catenin、Runx2、TAZ和OCN抗体4℃孵育过夜,次日二抗孵育、DAB显色、苏木紫复染、脱水透明封片,显微镜下观察软骨内黄褐色区域为阳性表达区域。使用Image Pro Plus 6.0测量免疫组化染色阳性面积和累积光密度(IOD),以IOD(SUM)/面积(SUM)作为最终测量值。

1.7 统计学方法 采用SPSS Statistics 29.0统计软件进行数据处理,计量资料符合正态分布,采用“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验,重复测量计量资料比较采用重复测量资料方差分析。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠AI评分比较 如图1所示,初次免疫第1、2、3周,模型组、阳性药组与雪莲口服液组大鼠AI评分均>6分,提示CIA模型造模成功。给药前雪莲口服液组与模型组大鼠的AI评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。雪莲口服液组、阳性药组大鼠治疗后不同时间点的AI评分与模型组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),即存在显著时间效应。随着治疗时间延长,阳性药组和雪莲口服液组大鼠的AI评分均逐渐降低(*P*<0.05)。组间整体比较,显示显著分组效应(*P*<0.05),给药第2、3、4周时,阳性组和雪莲口服液组大鼠的AI评分均显著低于模型组(*P*<0.05)。此外,时间与分组的交互效应显著(*P*<0.05),表明阳性组和雪莲口服液组大鼠的AI评分下降幅度显著高于模型组。(见表1)



注:与模型组比较,^a*P*<0.01。

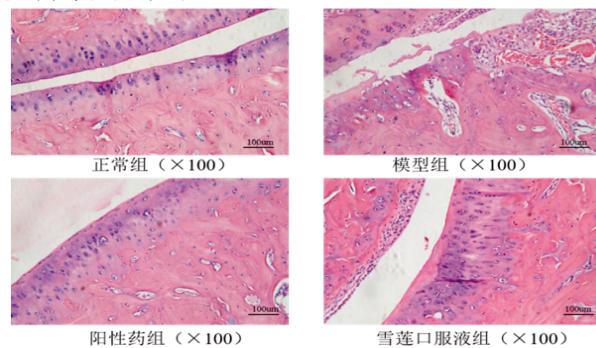
图1 各组大鼠不同时间点AI评分比较

表1 各组大鼠不同时间点AI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

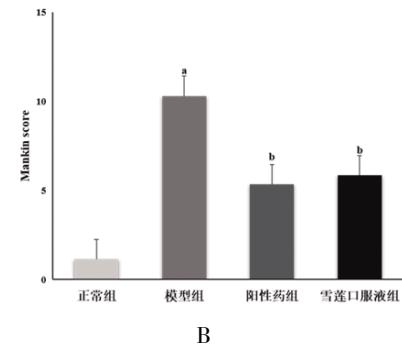
组别	<i>n</i>	给药1周	给药2周	给药3周	给药4周	<i>F</i>	<i>P</i>
模型组	10	12.80±1.30	13.10±1.10	12.20±1.65	11.80±1.40	3.82	0.011
阳性药组	10	12.40±1.25	9.90±1.45	7.70±1.70	4.70±1.45	18.46	0.000
雪莲口服液组	10	11.50±1.35	9.60±1.55	8.10±1.55	5.70±1.30	14.29	0.000
<i>F</i>		3.25	28.74	35.16	73.42		
<i>P</i>		0.049	0.000	0.000	0.000		
<i>t</i> ^a		-2.56	-6.17	-5.95	-10.21		
<i>P</i> ^a		0.020	0.000	0.000	0.000		
<i>t</i> ^b		0.78	-5.34	-6.88	-12.03		
<i>P</i> ^b		0.440	0.000	0.000	0.000		
<i>t</i> ^c		-1.85	-0.63	0.940	1.870		
<i>P</i> ^c		0.080	0.540	0.360	0.070		

注:^a为雪莲口服液组与模型组比较,^b为阳性药组与模型组比较,^c为雪莲口服液组与阳性药组比较;*F*_{时间主效应}=212.57,*P*_{时间主效应}=0.000;*F*_{分组主效应}=67.93,*P*_{分组主效应}=0.000;*F*_{交互效应}=16.84,*P*_{交互效应}=0.000。

2.2 各组大鼠HE染色关节软骨病理形态及Mankin评分比较 如图2所示,正常组大鼠关节软骨染色均匀,软骨结构清晰,表面光滑,细胞排列整齐,潮线完整。模型组大鼠关节软骨细胞紊乱,细胞质肿胀,软骨细胞数量减少,软骨下血管入侵潮线。阳性药组及雪莲口服液组大鼠软骨结构明显改善,软骨细胞数量增多,潮线基本完整。为了更准确评估关节软骨破坏程度,Mankin定量评分结果提示,与正常组比较,模型组大鼠Mankin评分明显升高(*P*<0.01),与模型组比较,雪莲口服液组和阳性药组大鼠Mankin评分均显著下降(*P*<0.01),提示雪莲口服液与阳性药雷公藤均能够减轻CIA大鼠关节软骨破坏程度。(见表2)



A



注:与正常组比较,^a*P*<0.01;与模型组比较,^b*P*<0.01。

图2 各组大鼠关节软骨组织病理学改变(A)及Mankin评分(B)

表2 各组大鼠Mankin评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	Mankin评分
正常组	1.05±0.83
模型组	10.25±1.37 ^a
阳性药组	5.40±1.23 ^b
雪莲口服液组	5.75±1.16 ^b
<i>F</i>	497.32
<i>P</i>	0.000

注:与正常组比较,^a*P*<0.01;与模型组比较,^b*P*<0.01。

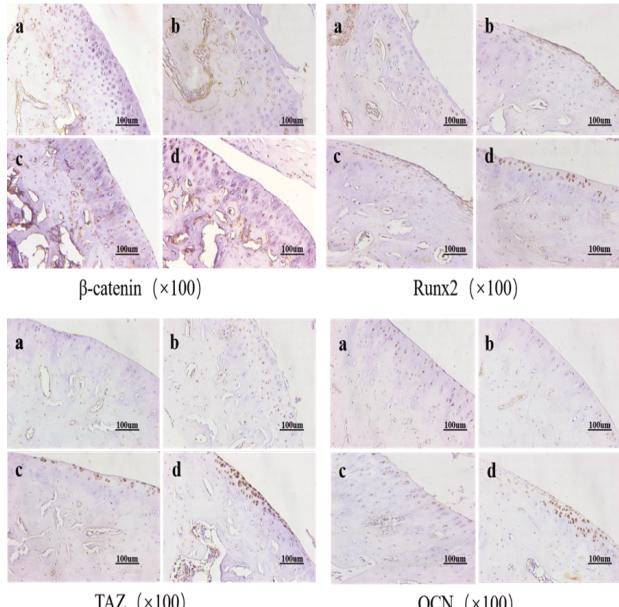
2.3 各组大鼠血清炎症因子表达比较 与正常组比较,模型组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平均显著升高(*P*<0.01);与模型组比较,阳性药组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低(*P*<0.05或*P*<0.01),雪莲口服液组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平显著降低(*P*<0.01);雪莲口服液组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平与阳性药组比较,差异无统计学差异(*P*>0.05)。(见表3)

表3 各组大鼠血清炎症因子表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6
正常组	27.97 \pm 9.86	26.34 \pm 4.54	43.57 \pm 1.55
模型组	91.40 \pm 18.65 ^a	74.17 \pm 15.53 ^a	83.92 \pm 9.19 ^a
阳性药组	54.56 \pm 17.85 ^b	36.32 \pm 10.47 ^c	61.08 \pm 23.40
雪莲口服液组	61.97 \pm 16.12 ^b	39.25 \pm 5.64 ^b	53.30 \pm 8.88 ^b
<i>F</i>	26.59	43.10	16.59
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

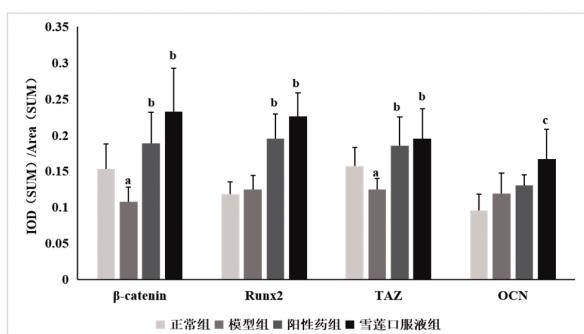
注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

2.4 各组大鼠关节软骨中成骨因子表达比较 软骨中免疫组化阳性反应呈不同深浅的黄褐色染色,随着颜色的加深,阳性反应逐渐增加。(见图3)Image Pro Plus 6.0定量结果显示:模型组大鼠关节软骨组织中成骨因子 β -catenin、TAZ表达量较正常组明显降低($P<0.01$);阳性药组大鼠关节软骨组织成骨因子 β -catenin、Runx2、TAZ表达水平较模型组显著升高($P<0.01$);雪莲口服液组大鼠关节软骨组织成骨因子 β -catenin、Runx2、TAZ、OCN表达水平较模型组显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见图4、表4)



注:a.正常组;b.模型组;c.阳性药组;d.雪莲口服液组。

图3 各组大鼠关节软骨免疫组织化学染色

图4 各组大鼠成骨因子表达比较 ($\bar{x}\pm s$)表4 各组大鼠成骨因子表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	β -catenin	Runx2	TAZ	OCN
正常组	0.15 \pm 0.04	0.12 \pm 0.02	0.16 \pm 0.03	0.10 \pm 0.02
模型组	0.11 \pm 0.02 ^a	0.12 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02 ^a	0.12 \pm 0.03
阳性药组	0.19 \pm 0.04 ^b	0.20 \pm 0.03 ^b	0.19 \pm 0.04 ^b	0.13 \pm 0.02
雪莲口服液组	0.23 \pm 0.06 ^b	0.23 \pm 0.03 ^b	0.20 \pm 0.04 ^b	0.17 \pm 0.04 ^c
<i>F</i>	28.74	25.89	9.87	11.53
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

RA是一种以骨破坏为突出特点的难治性自身免疫病,成骨-破骨细胞失衡与炎症因子过度表达共同作用最终导致骨破坏形成^[13]。RA骨破坏主要特征是软骨下骨和关节边缘骨的局灶性骨丢失、病变相邻关节周围骨质减少^[14]。本研究中HE染色显示模型组大鼠关节软骨细胞排列紊乱,细胞质肿胀,软骨细胞数量明显减少,潮线完全去除,Mankin评分显著增加,经雪莲口服液治疗后大鼠关节软骨结构破坏的范围和严重程度显著减轻,软骨细胞增生、软骨细胞数量明显增多,Mankin评分显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),这提示雪莲口服液可减轻CIA大鼠关节软骨破坏的范围和严重程度。

Wnt信号通路是调节成骨的经典通路, β -catenin和TAZ是Wnt信号通路中调节成骨细胞分化的关键因子,经典Wnt通路通过调节细胞内 β -catenin水平和 β -catenin的亚细胞定位来触发其在细胞内的信号传导,胞质内 β -catenin和TAZ积聚到一定程度后转移至细胞核内,诱导成骨细胞分化的特异性转录因子Runx2转录激活,共同调控靶基因转录^[15]。Runx2为Runt相关基因家族转录因子,通过与特异性DNA序列结合调节成骨分化,可上调下游成骨标志靶基因OCN的表达^[16],对骨代谢调控和骨发育起关键作用。本研究聚焦于雪莲口服液通过调控Wnt/ β -catenin信号通路改善CIA大鼠骨破坏的机制。结果显示,雪莲口服液显著降低CIA大鼠血清促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平($P<0.05$),并逆转关节软骨病理损伤(Mankin评分降低 $P<0.05$),表明其通过抗炎与骨代谢调控发挥双重保护作用。进一步研究发现,模型组大鼠关节软骨中 β -catenin和TAZ表达显著降低($P<0.05$),提示Wnt通路抑制是骨破坏的关键机制。而雪莲口服液治疗后, β -catenin、TAZ及其下游转录因子Runx2和成骨标志物OCN表达均显著上调($P<0.05$)。经典Wnt通路通过促进 β -catenin和TAZ核转位,激活Runx2以驱动OCN表达^[17],本研究结果与此一致。近期研究证实, β -catenin与TAZ的协同入核可增强成骨分化并抑制破骨活性^[18],进一步支持雪莲口服液通过该通路恢复骨平衡的潜在机制。

Wnt通路不仅在RA骨代谢方面发挥重要作用,与炎症反应亦密切相关^[19]。本研究显示雪莲口服液不仅抑制促炎因子,还可能通过Wnt通路间接调控炎症微环境。例如,Wnt/ β -catenin信号可通过抑制NF- κ B通路减少TNF- α 释放^[20],而本研究中炎症因子与成骨因子的同步改善提示其存在“抗炎-促成骨”双效作用。这一机制与阳性药物雷公藤等传统药物单

纯抑制炎症的策略形成对比,凸显雪莲口服液的多靶点优势。

与既往研究多关注Wnt通路在破骨细胞中的作用不同^[21],本研究首次从成骨细胞角度揭示雪莲口服液的骨保护机制,为RA治疗提供了新方向。未来需进一步明确其活性成分(如黄酮类化合物)对Wnt通路的具体靶点,并通过基因干预实验验证因果关联。

参考文献

- [1] YANG M, ZHU L. Osteoimmunology: The crosstalk between T cells, B cells, and osteoclasts in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2688.
- [2] 曹星星,苗喜云,曹玉举,等.中医药调控NF-κB信号通路治疗类风湿关节炎四肢关节破坏的研究进展[J].中医药导报,2024,30(12):94-98,102.
- [3] LI X Y, LU X C, FAN D P, et al. Synergistic effects of erzhi pill combined with methotrexate on osteoblasts mediated via the Wnt1/LRP5/β-catenin signaling pathway in collagen-induced arthritis rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:228.
- [4] ZHANG Y, WANG J Y, WANG H, et al. An alcohol extract prepared from the male flower of Eucommia ulmoides Oliv. promotes synovioocyte apoptosis and ameliorates bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):113.
- [5] LIU F Y, WANG M Q, LIU M M, et al. Therapeutic effects of shikonin on adjuvant-induced arthritis in rats and cellular inflammation, migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes via blocking the activation of Wnt/β-catenin pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116:154857.
- [6] LIANG G H, ZHAO J L, PAN J K, et al. Network pharmacology identifies fisetin as a treatment for osteoporosis that activates the Wnt/β-catenin signaling pathway in BMSCs[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):312.
- [7] 王灵锐,丛珊,王钰铭,等.天山雪莲口服液对类风湿关节炎的治疗作用及其机制研究[J].中国免疫学杂志,2022,38(15):1829-1832,1837.
- [8] 罗剑,王灵锐,丛珊,等.雪莲口服液影响肠道菌群改善关节炎大鼠关节炎症及细胞因子表达的机制[J].中华中医药杂志,2024,39(3):1226-1231.
- [9] FAN K J, WU J, WANG Q S, et al. Metformin inhibits inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritis in rats[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(23): 1565.
- [10] MIYOSHI M, LIU S. Collagen-induced arthritis models[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1868:3-7.
- [11] KORANI M, JAMSHIDI M. The effect of aqueous extract of *Trachyspermum ammi* seeds and ibuprofen on inflammatory gene expression in the cartilage tissue of rats with collagen-induced arthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13:133-139.
- [12] CONG S, MENG Y, WANG L R, et al. T-614 attenuates knee osteoarthritis via regulating Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):403.
- [13] 马茹,陶庆文,鄢泽然,等.Wnt/β-连环蛋白通路在类风湿关节炎骨破坏发病机制中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2021,25(11):766-769.
- [14] 黄娅琪,徐俊,谢有琼,等.从RANK/RANKL/OPG信号通路探讨四仙逐痹汤减轻CIA模型大鼠骨破坏的作用机制[J].时珍国医国药,2023,34(9):2091-2094.
- [15] ZHAO L L, XIANG S Y, TANG C, et al. Sclerostin transduced bone marrow mesenchymal stem cells promote fracture healing in rats through the Wnt/β-catenin signal pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2024, 33(15-16):438-447.
- [16] SHEN W X, GUAN Y Y, WU R M, et al. Protective effects of Wang-Bi tablet on bone destruction in collagen-induced arthritis by regulating osteoclast-osteoblast functions[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238:111861.
- [17] ASTONE M, TESORIERO C, SCHIAVONE M, et al. Wnt/β-catenin signaling regulates Yap/taz activity during embryonic development in zebrafish[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10005.
- [18] KIDA J, HATA K J, NAKAMURA E, et al. Interaction of LEF1 with TAZ is necessary for the osteoblastogenic activity of Wnt3a[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10375.
- [19] GANESAN R, RASOOL M. Fibroblast-like synoviocytes-dependent effector molecules as a critical mediator for rheumatoid arthritis: Current status and future directions[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1):20-30.
- [20] WANG Y X, YIN Z, ZHANG N, et al. miR-125a-3p inhibits cell proliferation and inflammation responses in fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis by mediating the Wnt/β-catenin and NF-κB pathways via targeting MAST3[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2021, 21(4):560-567.
- [21] RIITANO G, SPINELLI F, MANGANELLI V, et al. Wnt signaling as a translational target in rheumatoid and psoriatic arthritis[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):158.

(收稿日期:2025-01-05 编辑:刘国华)