

Wnt信号通路在骨质疏松中的作用与治疗前景

吴美琳, 高永翔*

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月20日

摘要

本文深入研究了骨质疏松症的定义和流行病学特征, 并综述了Wnt信号通路在维护骨骼健康方面的重要作用。Wnt信号通路通过促进骨细胞分化、骨基质合成以及抑制骨吸收等机制, 对维持骨密度和抗骨质疏松的发展有关键作用。本文还深入探讨了Wnt信号通路与骨质疏松之间的相互关系, 以及其在骨质疏松治疗领域中所面临的潜在机会和挑战。最后, 本文展望了未来的研究方向, 包括个性化治疗策略的开发、药物研发和生物标志物的探索, 以加深对骨质疏松症的理解并提高治疗效果。通过深入研究Wnt信号通路, 将为预防和治疗骨质疏松症提供崭新的机遇和策略。

关键词

Wnt信号通路, 骨质疏松, 骨密度

The Role of the Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis and Its Therapeutic Prospects

Meilin Wu, Yongxiang Gao*

Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 9th, 2023; published: Nov. 20th, 2023

Abstract

This study provides an in-depth examination of the definition and epidemiological characteristics of osteoporosis while comprehensively reviewing the pivotal role of the Wnt signaling pathway in maintaining skeletal health. The Wnt signaling pathway, through mechanisms that include the promotion of osteoblast differentiation, synthesis of bone matrix, and inhibition of bone resorp-

*通讯作者。

tion, plays a crucial role in the preservation of bone density and resistance against osteoporosis. The paper further delves into the interrelation between the Wnt signaling pathway and osteoporosis, as well as the potential opportunities and challenges it encounters in the field of osteoporosis treatment. Finally, the paper provides an outlook on future research directions, encompassing the development of personalized treatment strategies, drug development, and the exploration of biomarkers, aimed at deepening the understanding of osteoporosis and improving treatment efficacy. Through a profound exploration of the Wnt signaling pathway, this paper opens up new prospects and strategies for the prevention and treatment of osteoporosis.

Keywords

Wnt Signaling Pathway, Osteoporosis, Bone Density

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 骨质疏松

定义：骨质疏松是一种骨骼系统疾病，其特征是骨组织的质量和密度下降，导致骨骼变得脆弱、易碎，增加骨折的风险。其通常伴随着骨骼微结构的异常改变，包括骨小梁的破坏和稀疏，骨间质的增加等。相关研究通过 Micro-CT 和 SR-Nano-CT 技术对骨质疏松大鼠的多尺度骨微结构变化进行了分析，研究结果显示，骨质疏松大鼠的骨组织在组织和细胞尺度上都表现出不同程度的微结构变化，在组织尺度上，主要体现为松质骨的丢失；在细胞尺度上，骨陷窝小管网络孔隙显著增大，这将直接影响皮质骨的骨密度[1]。这种疾病主要影响老年人，尤其是女性。骨质疏松也可能由多种因素引起，包括遗传因素、激素变化、营养不良、缺乏运动、药物使用等[2]。

1.2. 流行病学背景

骨质疏松因其与易碎性骨折紧密相连，全球范围内而言仍然是一个极具公共卫生意义的重大问题。随着人口老龄化的加剧，骨折的发病率也在不断上升，对个体的健康和医疗系统都造成了巨大的负担。尽管有预防治疗药物可用，但全球范围内骨质疏松症的发病率及其相关费用仍在不断上升[3]。

2018 年我国发布的首次 OP 流行病学调查结果显示，50 岁以上人群骨质疏松症患病率为 19.2%，其中男性为 6.0%，女性为 32.1%；65 岁以上人群骨质疏松症患病率高达 32.0%，男性为 10.7%，女性为 51.6%，且农村地区患病率高于城市。此外，约有 50% 的女性在绝经后至少经历过一次骨折[4]。

Wnt 信号通路是一种在生物学中广泛存在的调节机制，它在胚胎发育、组织再生和成人器官维持中发挥着关键作用。近年来，研究表明 Wnt 信号通路也在调控骨骼健康方面扮演着重要角色。这个通路可以影响骨细胞的增殖、分化以及骨基质的生成，从而对骨密度和强度产生直接影响[5]。

在骨质疏松的背景下，Wnt 信号通路的异常活化或失调与疾病的发生和发展密切相关。一些研究表明，骨质疏松患者的骨组织中 Wnt 信号通路的活性可能降低，导致骨细胞的功能受损，进而造成骨密度减少和骨质疏松的发生。此外，一些研究还发现，在骨质疏松中，一些 Wnt 信号通路相关的基因表达也可能发生异常，进一步影响了骨骼细胞的功能。

2. Wnt 信号通路的基本概念

Wnt 信号通路是一个复杂的、进化上保守的信号传导机制, 在细胞增殖、分化、细胞运动以及干细胞微环境维持等多个细胞过程中发挥作用, 已有大量文献记录支持[6]。迄今为止, 已经发现了超过 19 种 Wnt 蛋白(Wnt1、Wnt2、Wnt2b、Wnt3、Wnt4、Wnt5a、Wnt5b、Wnt6、Wnt7a、Wnt8a、Wnt8b、Wnt9a、Wnt9b、Wnt10a、Wnt10b、Wnt11 和 Wnt16) [7], 它们主要分为两类。第一类是经典 Wnt 蛋白, 它们与 FRZ/LRP 结合, 在激活信号通路方面发挥协同作用, 如 Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt8、Wnt8b 和 Wnt10b。另一类是非经典 Wnt 蛋白, 它们与 FRZ 结合以激活异源三聚体 G 蛋白并提高细胞内钙离子水平, 如 Wnt4、Wnt5a、Wnt5b、Wnt6、Wnt7a 和 Wnt11 [8]。

典型的 Wnt 信号通路包含配体(Wnt)、受体(Frizzled、LRP)、 β -连环蛋白、降解复合物(APC、Axin、GSK3)、辅助因子(TCF/LEF、CBP/P300)、下游靶标(MYC、Cyclin D1)等[9] [10]。在典型的 Wnt 信号通路中, Wnt 与细胞膜受体 Frizzled 家族结合[11]。通常情况下, 这个过程由跨膜蛋白 LRP5/6 的协助完成。随后, Frizzled 招募并磷酸化 Dishevelled (Dsh) [12], 而 LRP5/6 则招募 Axin。这些蛋白一起形成一个复合物, 抑制了 β -catenin 的降解[13], 从而使其积累并转移到细胞核[14]。在细胞核中, β -catenin 与转录因子 TCF/LEF 结合[15], 这个复合物调控了涉及细胞增殖、分化、存活和凋亡的多个基因的转录[16]。

3. Wnt 信号通路在骨骼维持中的作用。

到目前为止, 已经发现了三条 Wnt 信号通路, 包括 Wnt/ β -catenin 通路、非 Wnt/ Ca^{2+} 通路和 Wnt 平面细胞极性(PCP)通路[17]。越来越多的研究表明, Wnt 信号通路与骨形成和骨重塑相关[18] [19], 现已发现许多类型的疾病, 如骨质疏松症、骨发育不全等与其相关[20]。

3.1. 促进骨骼细胞分化

Wnt 信号通路通过激活 β -catenin 来促进骨骼干细胞向成骨细胞的分化。激活的 Wnt 信号通路会阻止 β -catenin 的降解, 从而允许其进入细胞核并与转录因子互动, 促使特定基因的表达, 这些基因对于成骨细胞的分化和功能至关重要。

Wnt 信号通路是决定 BMSCs 定向分化为成骨细胞并参与骨形成、发育和重塑的关键[21] [22], 与成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞密切相关[23]。BMSCs 是存在于哺乳动物骨髓基质中的未分化的类似中胚层的细胞, 它们在特定条件下可以分化为不同类型的细胞, 如成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、神经元、脂肪细胞和肌细胞。Wnt 信号通路通过抑制脂肪细胞转录因子和促进成骨细胞转录因子的表达, 诱导骨髓前体细胞分化为成骨细胞[24]。相关研究显示, Wnt3a、Wnt5a、Wnt6、Wnt10a、Wnt10b 和 Wnt16 通过 Wnt/ β -catenin 通路促进 BMSCs 的成骨分化[25] [26] [27] [28]。Zhang 等人发现 Wnt3a 还可以通过 Wnt/ β -catenin 通路促进 ISCAP 的早期成骨分化[29]。研究还表明, Wnt10a 的过表达增加了 β -catenin 的相对表达水平, 然后诱导了成骨分化[24]。

在非经典 Wnt 配体中, 对 Wnt5a 的研究相对较广泛, Wnt5a 能够调节成骨细胞的分化。研究发现, Wnt5a 基因敲除小鼠出现脂肪增多和骨形成受损的情况。这表明 Wnt5a 在骨骼发育和维持过程中具有重要作用, 它参与了成骨细胞分化的调控, 且其缺失可能导致肌骨系统的异常发展[30]。Church 发现, Wnt5a 促使间充质细胞分化成软骨, 并通过不同调节 cyclinD1 的表达来抑制软骨细胞的脂肪成熟[31]。

3.2. 促进合成骨基质

研究显示, 经典 Wnt 信号通路是骨质量的重要调节因子。直接参与 Wnt 信号通路的蛋白质的基因突变可以引起骨骼发育不全, 每种都具有特定的临床特征[5]。体外研究表明, 经典 Wnt 通路不仅在间充质

干细胞的成脂分化过程中发挥作用,还参与调控成骨细胞的增殖和成熟,同时对骨矿化过程产生影响[32]。

Wnt 信号通路对于骨基质合成也有直接影响,它可以调节骨细胞(如成骨细胞和成骨细胞前体细胞)合成骨基质的能力。这包括合成骨组织中的胶原蛋白、骨基质蛋白和矿化物质,这些蛋白负责构建骨骼组织的骨框架,并使其具有强度和耐久性。通过促进骨基质合成,Wnt 信号通路有助于增加骨骼的质量和密度。

3.3. 抑制骨吸收

Wnt 信号通路还能够通过抑制骨吸收过程来维护骨密度。它可以减少骨髓内的成骨细胞(巨噬细胞)的活性,从而减少骨吸收。这有助于维持骨骼的整体质量和密度。

研究显示,Wnt3a 通过与 BMP-9 协同作用,激活 Runx2 促进了骨基质的形成和沉积[33]。沉默 β -catenin 信号会阻止 β -catenin 进入细胞核激活 TCF-1,从而无法激活 Runx2。在成骨细胞发育的后期,Wnt3b 和 β -catenin 的表达增加,RANKL 的活性受到抑制,破骨细胞的数量和活性都减少。

需要注意的是,Wnt 信号通路的过度活跃或异常激活也可能导致骨骼相关疾病,如骨折、骨质疏松症和骨肿瘤等。因此,对 Wnt 信号通路的调控非常重要,可以通过药物干预或其他治疗方法来维护骨骼健康。

4. Wnt 信号通路与骨质疏松的关联

Wnt 信号通路可以调节靶基因的表达,从而维持成骨细胞和破骨细胞的动态平衡。此外,Wnt 信号通路还可以在在一定程度上抑制氧化应激所诱导的骨质疏松的发展[34]。

研究结果显示,在 Wnt1 基因去除小鼠模型中,骨密度降低和自发性骨折更容易发生。相反,在过表达 Wnt1 的骨细胞模型中,骨形成受到刺激,成骨细胞的数量和活性增加。Wnt1 通过影响成骨细胞的数量和活性,以及激活 mTORC1 信号传导,促进了骨骼的生长和骨密度的维持。此外,研究还表明,部分骨质疏松症可能是由于骨细胞中 Wnt1 信号丧失导致 mTORC1 依赖性成骨细胞功能降低所致[35]。

通过一项病例对照研究,研究人员选择了 1026 名绝经后的中国妇女,对 Wnt16 和 LRP5 基因的七个多态性进行了基因型分析。他们发现 LRP5 基因的某些多态性与骨质疏松症的风险明显相关,尤其是在 BMI \leq 24 的亚组中。此外,他们观察到两个特定的基因单倍型与骨质疏松症风险有关,而多因子维度缩减分析进一步确认了这些基因的重要性。因此,这项研究得出结论,Wnt16 和 LRP5 基因多态性与中国绝经后妇女的骨质疏松症风险相关,并提供了相关基因和亚组之间的关联信息[36]。

5. 结论

Wnt 信号通路在骨质疏松治疗中的潜力和挑战

总的来说,Wnt 信号通路在骨质疏松的发病机制中扮演着关键的角色,通过影响骨骼的发育、维护和平衡来影响疾病的发展。某些遗传突变或功能异常可能导致 Wnt 信号通路的异常激活或抑制,从而影响骨骼的正常发育和维护。这些突变可能会导致原发性骨质疏松,这是一种由基因突变引起的骨质疏松病变。或一些疾病因素,如炎症性疾病、药物、营养不良等,可以影响 Wnt 信号通路的正常功能,导致骨质疏松的发展。理解 Wnt 信号通路的作用有助于我们更好地理解骨质疏松的病理生理机制,可能为治疗和预防这种疾病提供新的靶点和策略。然而,需要进一步的研究来明确 Wnt 信号通路与骨质疏松之间的详细关联,以及如何利用这一知识来改善患者的临床管理和治疗。

研究已经表明,一些药物和化合物可以激活 Wnt 信号通路,如 Wnt 蛋白、LRP5 激活剂和其他 Wnt 通路调节剂等。目前,这些 Wnt 信号通路相关药物正在进行临床试验,以评估它们在骨质疏松治疗中的

潜在效果和安全性。尽管 Wnt 通路激活可以促进骨生成, 但不适当或过度激活可能导致不良事件, 如骨样化生、肿瘤发生等。因此, 临床试验需要严密监测, 以确保药物的安全性和疗效。总的来说, Wnt 信号通路在骨质疏松治疗中具有潜在的应用前景, 但需要进一步的研究来确定其疗效和安全性。最终, 个体化治疗策略可能有助于更好地满足患者的特定需求和疾病特征。

6. 未来展望

未来研究可进一步探索 Wnt 信号通路在骨质疏松中的分子机制、细化 Wnt 信号通路的不同分支和交叉通路, 以更好地理解其在骨代谢中的作用。这可能包括探索与其他信号通路的相互作用, 如 RANKL、BMP 等。

个体化治疗方法的发展: 基于患者的遗传背景、生活方式和疾病特征, 发展个体化的治疗方法, 以更好地满足不同患者的需求。这可能包括相关的药物治疗、营养和运动方案。

药物开发与临床试验: 继续开发针对 Wnt 信号通路的药物, 并进行更多的临床试验, 以评估它们在骨质疏松治疗中的疗效和安全性。同时, 研究可能会探索新的治疗方法, 如基因治疗或细胞治疗。

生物标志物的发现: 寻找与 Wnt 信号通路活性相关的生物标志物, 这些标志物可以用于诊断骨质疏松、监测疾病进展, 并指导个性化治疗的决策。

在未来, 我们可以期待更多关于 Wnt 信号通路的深入研究, 这将有助于揭示骨质疏松的病理生理机制, 并为治疗和预防这种疾病提供新的方法。同时, 发展个体化的治疗方法和寻找生物标志物也将有助于提高患者的治疗效果和生活质量。总之, Wnt 信号通路的研究将在未来的骨质疏松治疗中发挥重要作用, 为患者提供更好的临床管理和治疗选择。

参考文献

- [1] 岑海鹏, 宫赫, 李晨晨, 等. 多尺度分析骨质疏松大鼠骨微结构变化[J]. 医用生物力学, 2023, 38(3): 514-520.
- [2] 章振林, 金小岚, 夏维波. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)要点解读[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 411-412.
- [3] Cole, Z.A., Dennison, E.M. and Cooper, C. (2008) Osteoporosis Epidemiology Update. *Current Rheumatology Reports*, **10**, 92-96. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0017-6>
- [4] 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
- [5] Huybrechts, Y., Mortier, G., Boudin, E., et al. (2020) WNT Signaling and Bone: Lessons from Skeletal Dysplasias and Disorders. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, Article No. 165. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00165>
- [6] Ghosh, N., Hossain, U., Mandal, A., et al. (2019) The Wnt Signaling Pathway: A Potential Therapeutic Target against Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1443**, 54-74. <https://doi.org/10.1111/nyas.14027>
- [7] Hayat, R., Manzoor, M. and Hussain, A. (2022) Wnt Signaling Pathway: A Comprehensive Review. *Cell Biology International*, **46**, 863-877. <https://doi.org/10.1002/cbin.11797>
- [8] Bänziger, C., Soldini, D., Schütt, C., et al. (2006) Wntless, a Conserved Membrane Protein Dedicated to the Secretion of Wnt Proteins from Signaling Cells. *Cell*, **125**, 509-522. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.049>
- [9] Finkbeiner, M.G., Sawan, C., Ouzounova, M., et al. (2008) HAT Cofactor TRRAP Mediates Beta-Catenin Ubiquitination on the Chromatin and the Regulation of the Canonical Wnt Pathway. *Cell Cycle*, **7**, 3908-3914. <https://doi.org/10.4161/cc.7.24.7354>
- [10] Wu, C. and Nusse, R. (2002) Ligand Receptor Interactions in the Wnt Signaling Pathway in Drosophila. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 41762-41769. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207850200>
- [11] He, X., Saint-Jeannet, J., Wang, Y., et al. (1997) A Member of the Frizzled Protein Family Mediating Axis Induction by Wnt-5A. *Science*, **275**, 1652-1654. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1652>
- [12] Krasnow, R.E., Wong, L.L. and Adler, P.N. (1995) Dishevelled Is a Component of the Frizzled Signaling Pathway in Drosophila. *Development (Cambridge)*, **121**, 4095-4102. <https://doi.org/10.1242/dev.121.12.4095>
- [13] Cselenyi, C.S., Jernigan, K.K., Tahinci, E., et al. (2008) LRP6 Transduces a Canonical Wnt Signal Independently of

- Axin Degradation by Inhibiting GSK3's Phosphorylation of β -Catenin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 8032-80377. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803025105>
- [14] Salomon, D., Sacco, P.A., Roy, S.G., *et al.* (1997) Regulation of β -Catenin Levels and Localization by Overexpression of Plakoglobin and Inhibition of the Ubiquitin-Proteasome System. *The Journal of Cell Biology*, **139**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1083/jcb.139.5.1325>
- [15] Wodarz, A. and Nusse, R. (1998) Mechanisms of Wnt Signaling in Development. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **14**, 59-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.14.1.59>
- [16] Shimizu, T., Kagawa, T., Inoue, T., *et al.* (2008) Stabilized β -Catenin Functions through TCF/LEF Proteins and the Notch/RBP- κ Complex To Promote Proliferation and Suppress Differentiation of Neural Precursor Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 7427-7441. <https://doi.org/10.1128/MCB.01962-07>
- [17] Vuong, L.T. and Mlodzik, M. (2022) Different Strategies by Distinct Wnt-Signaling Pathways in Activating a Nuclear Transcriptional Response. *Current Topics in Developmental Biology*, **149**, 59-89. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2022.02.008>
- [18] Yang, R.B., Lin, F.F., Yang, J., *et al.* (2022) Retraction Note: Overexpression of CAV3 Facilitates Bone Formation via the Wnt Signaling Pathway in Osteoporotic Rats. *Endocrine*, **76**, 751. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03032-9>
- [19] Chagay, N.B., Khayt, G.Y., Vdovina, T.M., *et al.* (2021) Cystic Fibrosis Being a Polyendocrine Disease (Review). *Problems of Endocrinology (Mosk)*, **67**, 28-39. <https://doi.org/10.14341/probl12694>
- [20] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., *et al.* (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- [21] Amjadi-Moheb, F. and Akhavan-Niaki, H. (2019) Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis: Epigenetic Regulation, Interaction with Other Signaling Pathways, and Therapeutic Promises. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 14641-14650. <https://doi.org/10.1002/jcp.28207>
- [22] Teufel, S. and Hartmann, C. (2019) Wnt-Signaling in Skeletal Development. *Current Topics in Developmental Biology*, **133**, 235-279. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.010>
- [23] 代光明, 任磊, 陈虹, 等. 下调骨细胞 TGF- β /Smad4 信号可抑制小鼠 BMSCs 成骨及破骨分化[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(6): 786-791.
- [24] Zhang, X., Li, H., Chen, F., *et al.* (2021) Icariin Regulates miR-23a-3p-Mediated Osteogenic Differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ β -Catenin Pathways in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **29**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.10.009>
- [25] Visweswaran, M., Pohl, S., Arfuso, F., *et al.* (2015) Multi-Lineage Differentiation of Mesenchymal Stem Cells—To Wnt, or Not Wnt. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **68**, 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.09.008>
- [26] Pan, F., Shao, J., Shi, C., *et al.* (2021) Apigenin Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Accelerates Bone Fracture Healing via Activating Wnt/ β -Catenin Signaling. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, **320**, E760-E771. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00543.2019>
- [27] Liang, Y., Liu, X., Zhou, R., *et al.* (2021) Chaetocin Promotes Osteogenic Differentiation via Modulating Wnt/Beta-Catenin Signaling in Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells International*, **2021**, Article ID: 8888416. <https://doi.org/10.1155/2021/8888416>
- [28] Lademann, F., Tsourdi, E., Hofbauer, L.C., *et al.* (2020) Thyroid Hormone Actions and Bone Remodeling—The Role of the Wnt Signaling Pathway. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **128**, 450-454. <https://doi.org/10.1055/a-1088-1215>
- [29] Zhang, H., Wang, J., Deng, F., *et al.* (2015) Canonical Wnt Signaling Acts Synergistically on BMP9-Induced Osteo/Odontoblastic Differentiation of Stem Cells of Dental Apical Papilla (SCAPs). *Biomaterials*, **39**, 145-154. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.11.007>
- [30] Kamizaki, K., Endo, M., Minami, Y., *et al.* (2021) Role of Noncanonical Wnt Ligands and Ror-Family Receptor Tyrosine Kinases in the Development, Regeneration, and Diseases of the Musculoskeletal System. *Developmental Dynamics*, **250**, 27-38. <https://doi.org/10.1002/dvdy.151>
- [31] Church, V., Nohno, T., Linker, C., *et al.* (2002) Wnt Regulation of Chondrocyte Differentiation. *Journal of Cell Science*, **115**, 4809-4818. <https://doi.org/10.1242/jcs.00152>
- [32] de Winter, T. and Nusse, R. (2021) Running against the Wnt: How Wnt/beta-Catenin Suppresses Adipogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 627429. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.627429>
- [33] Liang, K., Du, Y., Chen, L., *et al.* (2020) Contrary Roles of Wnt/beta-Catenin Signaling in BMP9-Induced Osteogenic and Adipogenic Differentiation of 3T3-L1 Preadipocytes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **78**, 347-356.

<https://doi.org/10.1007/s12013-020-00935-0>

- [34] Li, Y., Wu, B., Liang, J., *et al.* (2019) Isopsoralen Ameliorates H₂O₂-Induced Damage in Osteoblasts via Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 1899-1906. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7741>
- [35] Joeng, K.S., Lee, Y.C., Lim, J., *et al.* (2017) Osteocyte-Specific WNT1 Regulates Osteoblast Function during Bone Homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 2678-2688. <https://doi.org/10.1172/JCI92617>
- [36] Yang, Z., Liu, J., Fu, J., *et al.* (2022) Associations between WNT Signaling Pathway-Related Gene Polymorphisms and Risks of Osteoporosis Development in Chinese Postmenopausal Women: A Case-Control Study. *Climacteric*, **25**, 257-263. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1941848>