

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.0823.002\(2024-01-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240124.0823.002(2024-01-24))

GSK-3 介导的信号通路在类风湿关节炎中的作用的研究进展*

陆 婷¹, 蒋 总¹, 兰维娅¹, 唐 芳^{2△}

(1. 贵州中医药大学, 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科, 贵阳 550003)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)作为一种炎症性疾病,可导致多系统损伤,其中以关节损伤最为常见。RA 的发病机制尚未明确,有研究表明,糖原合成酶激酶 3(GSK-3)与 RA 的发展密切相关。GSK-3 作为一种混杂的蛋白激酶,其不同底物的磷酸化对许多生理和病理产生重大影响,并在多种疾病中失调。GSK-3 参与许多信号通路的调控,并通过不同的方式作用于 RA。研究发现,GSK-3 主要通过 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、磷酸酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、核因子- κ B(NF- κ B)3 条信号通路在 RA 中发挥作用。该文就 GSK-3 与上述 3 条信号通路在 RA 中的发生、发展及作用做一综述。

[关键词] 糖原合成酶激酶 3;信号通路;类风湿关节炎;作用

[中图法分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0451-05

Research progress on the role of GSK-3 mediated signaling pathway in rheumatoid arthritis*

LU Ting¹, JIANG Zong¹, LAN Weiya¹, TANG Fang^{2△}

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA), as an inflammatory disease, can lead to multiple system damage, of which joint damage is the most common. The pathogenesis of RA is not yet clear. Studies have shown that glycogen synthetase kinase 3 (GSK-3) is closely related to the development of RA. As a hybrid protein kinase, the phosphorylation of different substrates of GSK-3 has a significant impact on many physiology and pathology, and is dysregulated in a variety of disease. GSK-3 is involved in the regulation of many signaling pathways and acts on RA in different ways. Studies have found that GSK-3 plays a role in RA mainly through Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways. This article reviews the occurrence, development and role of GSK-3 and the above three signaling pathways in RA.

[Key words] glycogen synthase kinase 3; signal pathway; rheumatoid arthritis; fibroblast synovial cells

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性骨关节疾病,以慢性炎症、滑膜细胞异常增生为特征,可引起关节炎和骨破坏,导致关节功能受限^[1]。在 RA 的发展过程中,许多不同的信号通路发挥着重要作用。因此,对 RA 病理机制的深入研究有助于有效的抗类风湿药物的开发。糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)是一种能诱导和终止炎症的激酶,广泛存在于各种炎症细胞中,参与多种信号通路的调节^[2]。虽然 RA 的发病机制尚不清楚,但研究证实 RA 患者自身免疫活跃,炎

症趋化因子异常刺激,促使炎症因子水平升高而加快 RA 病情进展,而促炎细胞因子的产生主要依赖于 GSK-3 的活性,RA 中观察到的炎症因子与各种促炎介质和转录因子已被证明与 GSK-3 密切相关^[3]。同时也有较多信号通路被异常激活或抑制,其涉及多种蛋白的异常表达,而 GSK-3 就是比较重要的一种,所以 RA 的治疗可能侧重于减少免疫反应和炎症反应^[4]。GSK-3 β 在 RA 中研究较充分,因此本文总结了关于 GSK-3 β 与 RA 的相关炎症因子紧密联系的 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、磷酸酰肌醇 3 激酶

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160917);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目(QZYY-2020-005);贵州省科技厅计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般 435);贵州中医药大学研究生教育创新计划自然科学项目(YCXZRS202212)。△ 通信作者, E-mail: 64550932@qq.com。

(phosphotylinosital 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路机制的探讨,以期 RA 的治疗提供更多的理论依据。

1 GSK-3 概述

GSK-3 最早是从兔骨骼肌中分离得到,并在哺乳动物中鉴定出两种高度同源的 GSK-3,即 GSK-3 α 和 GSK-3 β 。氨基酸序列比较表明,二者在催化区域有 98% 的同源性,而整体同源性约为 85%。GSK-3 α 和 GSK-3 β 在调控和表达上存在一定差异,具有共同或不同的底物和细胞功能,不能完全替代对方,其主要表现在于 N 和 C 端不同,GSK-3 α 和 GSK-3 β 分子量的差异是由 GSK-3 α N 端富含甘氨酸的延伸引起的。而 GSK-3 α 和 GSK-3 β C 端最后 76 个氨基酸的同源性仅为 36%^[2,4]。在调控上,GSK-3 活性被丝氨酸(Ser)21、Ser9 磷酸化而抑制和被苏氨酸(Tyr)279、Tyr216 磷酸化而激活。同时,研究证实 GSK-3 α 敲除小鼠可以存活,但 GSK-3 β 缺失会导致胚胎死亡^[3],表明 GSK-3 α 和 GSK-3 β 的功能不完全相同。

GSK-3 活性受自身磷酸化水平的影响,除最早发现的能调控糖原合成酶的活性外,GSK-3 还作用于众多信号通路和转录因子中,调节细胞的分化、增殖、存活和凋亡^[2]。同时 GSK-3 作为众多信号通路下游的关键因子,可广泛参与细胞过程,如从糖原代谢到血管生成、细胞生存和炎症反应的调节等^[4]。GSK-3 在炎症和免疫疾病中参与调节炎症因子,如白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[3]。

2 不同信号通路对 RA 的影响

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 信号通路与 RA 的发生、发展密切相关。经典信号通路在缺乏 Wnt 配体参与时,GSK-3 β 与轴蛋白/结肠腺瘤样息肉病基因编码的蛋白/酪蛋白激酶 1 形成降解复合体,磷酸化 β -catenin, β -catenin 被泛素蛋白酶识别并降解,抑制 Wnt 信号通路的激活。当 Wnt 配体参与时,其与卷曲蛋白(frizzled, FZD)和单跨膜分子低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein-related protein, LRP)5/LRP6 形成 Wnt/FZD/LRP 复合体,招募散乱蛋白,捕获轴蛋白(Axin)结合的 GSK-3 β 复合物,稳定 β -catenin 并使其进入细胞核,与 T 细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴样增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)转录因子家族相互作用,激活下游靶基因而发挥作用^[5]。

Wnt/ β -catenin 信号通路通过促进细胞增殖、迁移、侵袭和炎症参与 RA 成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblastlike synoviocyte, FLS)的激活,激活的 FLS 可产生和分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等炎症因子,最终导致滑膜炎和关节损伤,而 FLS 产生的炎症因子也能激活 Wnt 信号通路,导致 RA 的炎症反应^[6]。

Wnt5a、Wnt7a、Wnt10b 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的配体,能在 FLS 的增殖过程中大量释放炎症因子,加快 RA 病情进展^[7]。Wnt1 是纤维连接蛋白(fibronectin, Fn)生成的主要 Wnt 配体之一,能够调节 RA-FLS 中 β -catenin 下游 Fn 的表达,而 Fn 提高了 FLS 的生存,从而加重了 RA 的炎症反应^[6]。RA-FLS 作为滑膜组织中参与 RA 发展的主要细胞群,抑制 RA-FLS 的侵袭、迁移和炎症可作为治疗 RA 的手段之一。除炎症作用外,Wnt 信号通路在 RA 成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)的平衡中具有重要的调节作用。(1) Dickkopf-1 (DKK1) 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的拮抗剂在 RA 中能加剧 FLS 介导的炎症、骨破坏和血管生成,当其在 RA 患者的血清和滑膜液中过表达时,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路而抑制 OB 分化,间接使 OC 分化增加,加剧 RA 患者的骨破坏^[7]。(2) Wnt/ β -catenin 信号通路对骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子- κ B 配体受体激活剂(oeceptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达起重要调控作用,Wnt/ β -catenin 信号通路能增强 OPG 的表达,而 RANKL 诱导 OC 生成,OPG 通过阻断 RANKL 与 RANK 的结合抑制 OC 生成,改善 RA 的骨破坏。(3) DKK1 通过抑制 OPG 的过表达,提高 RANKL 水平,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对 OB 和 OC 的调节,保持 RA 骨代谢的稳态^[8]。

RA 的发病机制较复杂,目前仍处于研究阶段,而 Wnt/ β -catenin 信号通路上不同因子通过不同的机制作用于 RA,也从不同方面影响着 RA 的进展及预后。

2.2 GSK-3 β 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路

GSK-3 作为关键的调控因子,同时也被多种因子调节。最常见的是 GSK-3 β 结合蛋白,在体内的功能是稳定 β -catenin。Axin 与抗原提呈细胞(antigen-presenting, APC)作为 GSK-3 β 的底物,GSK-3 β 能磷酸化 Axin 并提高其稳定性,同时更有利于 β -catenin 与 APC 之间的相互作用,使 GSK-3 β 磷酸化 β -catenin^[9]。因此,GSK-3 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中主要由 GSK-3 β 参与进行磷酸化,GSK-3 β 在 β -catenin 降解复合体中作为一个关键酶,能够调控 Wnt 信号通路的激活或失活。进一步说明了 GSK-3 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中的中心作用。

微 RNA-26b(miR-26b)在抑制 RA 的滑膜炎中发挥核心作用。研究证实,miR-26b 通过降低 GSK-3 β 水平使 Ser9-GSK-3 β 磷酸化水平下降而提高 β -catenin 和细胞周期蛋白 1(CyclinD1)表达,抑制 Wnt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路,减少 RA-FLS 增殖和炎症因子分泌而抑制 RA 滑膜炎^[10]。氯化锂(LiCl)作为 GSK-3 β 抑制剂,可以增强 GSK-3 β 在 Ser9 位点的磷酸化水平并促进 β -catenin 在核内的积

累,而 7-羟基香豆素(7-HC)在体外阻止 β -catenin 的核转位。LiCl 与 7-HC 联合使用恢复了 β -catenin 信号通路的活性,并抑制 7-HC 对 TNF- α 诱导的 RA-FLS 的抗增殖和促凋亡作用,说明 7-HC 抗 RA 进展是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路介导^[11]。所以,GSK-3 β 通过介导 Wnt/ β -catenin 信号通路可以诱导 RA 的进展,进一步表明 GSK-3 β 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中不可忽视的作用。

2.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K 主要由 p110 催化亚单位和 p85 调节亚单位组成。PI3K 可被 G 蛋白偶联受体和(或)蛋白酪氨酸激酶受体激活,也可被 Ras 蛋白激活。Akt 作为 PI3K 信号通路的下游靶点,当 PI3K 激活后在质膜上将磷脂酰肌醇(4,5)二磷酸[phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate,PIP2]磷酸化并产生磷脂酰肌醇(3,4,5)三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate,PIP3],Akt 的 PH 结构域与 PIP3 结合,PIP3 依赖性激酶-1 在被 PIP3 活化的同时定位于细胞膜,进一步催化 Akt 的 Thr473 和 Thr308 磷酸化,Akt 由此被完全活化,活化的 Akt 使大量下游底物磷酸化,参与调节细胞存活、凋亡、增殖等^[12]。

PI3K/Akt 信号通路在 RA 中参与了多个环节的发生,如调控炎症因子的释放,促进 OB 的生成等。PI3K/Akt 信号通路的异常激活是 RA 的主要调节因子,能诱导 RA 炎症反应的发生,而炎症因子也能通过激活 PI3K/Akt 信号通路来介导 RA 的进展^[8]。PI3K/Akt 可以通过作用于雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制 RA-FLS 自噬,使 FLS 异常增殖,加重 RA 病情^[7]。同时,PI3K/Akt 信号通路抑制剂或者通过上调其内源性负调节蛋白的水平,而抑制 RA-FLS 增殖,缓解 RA 的发展^[11]。RA-FLS 通过产生 TNF- α 、IL-6、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和基质金属蛋白酶诱导炎症反应,导致 PI3K/Akt 信号通路转导异常,引起滑膜炎和 FLS 释放,最终导致 RA 的软骨破坏和骨侵蚀,影响 OB 的分化和生成^[8]。VEGF 作为血管生成的关键调控因子,能诱导 RA 滑膜中的促炎细胞因子产生,而 PI3K/Akt 信号通路在炎症反应及缺氧下能够促进 VEGF 的表达。研究证实,紫草素通过下调 PI3K/Akt 信号通路抑制 VEGF 诱导的血管生成,从而缓解 RA 滑膜炎和血管翳的形成^[13]。通过调控 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白可以诱导 RA-FLS 细胞凋亡,控制 RA 的症状和发展^[11]。PI3K/Akt 信号通路可从不同作用、不同方面缓解 RA 的炎症反应。

2.4 GSK-3 介导的 PI3K/Akt 信号通路

GSK-3 作为 PI3K/Akt 途径的下游成分,当 PI3K/Akt 激活时使 Ser21 处的 GSK-3 α 和 Ser9 处的 GSK-3 β 磷酸化,导致 GSK-3 失活。在特定情况下

Akt 和 GSK-3 可以协同调控信号通路,GSK-3 也可以调节一些 GSK-3 抑制激酶的作用。这种双向性的研究主要集中在 Akt 和 GSK-3 的相互作用中,Akt 不仅抑制 GSK-3,而且 GSK-3 也可以调控 Akt,如 GSK-3 α 还可以通过 Ser312-Akt 调控位点的磷酸化抑制 Akt 的活性^[14]。IL-10 是一种抑制炎症基因表达的免疫抑制细胞因子,PI3K/Akt 信号通路能诱导其产生,而 Akt 下游的 GSK-3 激酶作为 IL-10 的抑制剂,当 GSK-3 磷酸化和失活时使 IL-10 从 GSK-3 的抑制中释放出来并过表达,抑制促炎细胞因子,增强抗炎机制,缓解 RA 的炎症反应^[15]。

SHARMA 等^[16]通过药理实验证实,小檗枸杞提取物(BLFE)和小檗碱的 PI3K、Akt 激活均减弱,而 GSK-3 β 激活仅在 BLFE 和小檗碱给药组观察到抑制。GSK-3 β 在 PI3K/Akt 信号通路中能改善 RA 的临床症状,为 PI3K/Akt-GSK-3 信号通路治疗 RA 提供了新的方向及理论依据。

2.5 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种由 3 个亚基[p65、p50 和抑制剂 kappa B(I κ B)]组成的转录因子,多种细胞内外刺激可直接或间接激活 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 信号通路由两种途径进行激活:(1)典型的 NF- κ B 信号通路由促炎信号(细胞因子受体,如 IL-1R 和 TNF- α 家族)、Toll 样受体(TLR)和淋巴细胞受体参与激活。其传导的关键是三聚体 I κ B 激酶复合物对 I κ B α 的磷酸化,以释放 RelA:p50 二聚体,使其易位到细胞核以激活靶基因。(2)非典型的 NF- κ B 信号通路,由 NF- κ B 的必要调节蛋白(NEMO)和催化激酶亚基(IKK β)独立的 IKK α 二聚体复合物介导,从而间接激活与之相关的其他细胞途径,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、免疫球蛋白(Rho)等^[17]。NF- κ B 信号通路被认为是细胞因子与炎症反应之间的桥梁,而 RA 作为一种炎症相关疾病与 NF- κ B 信号通路的过度激活有关^[18]。NF- κ B 信号通路作为 RA 的主要炎症途径之一,在所有细胞类型中普遍表达和被激活,并与其他信号通路之间相互作用,在调节炎症、免疫和细胞增殖、分化、生存方面发挥着关键作用。高度激活的 NF- κ B 信号通路可诱导多种促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生,从而加速 RA 的进展。而促炎细胞因子的上调也可以通过正反馈调节 NF- κ B 信号通路的激活,形成恶性循环,加速 RA 的发展^[19]。

活化的 NF- κ B 信号通路可促进 FLS 增殖,增强其侵袭、浸润能力。在 RA 的滑膜炎环境中,FLS 凋亡异常是 RA 滑膜增生的主要因素。凋亡异常的 FLS 进一步聚集并黏附在软骨和骨上,加剧关节软骨和骨的破坏^[18]。而 NF- κ B 信号通路的过度激活会导致 RA 中 FLS 凋亡异常,相反,抑制 NF- κ B 可明显减轻炎症反应^[20]。药理实验证实,早期 RA 患者的炎症

可使用氨甲蝶呤(MTX)来治疗,MTX 治疗由 NF- κ B 信号通路介导,MTX 可以通过增加 RA 患者 NF- κ B 抑制物 A20(TNFAIP3)的表达来抑制巨噬细胞的炎症反应^[21]。而泼尼松龙是一种合成糖皮质激素,通过 NF- κ B 信号通路抑制炎症基因激活,临床上用于缓解 RA 的炎症治疗^[22]。可见,临床上通过药物来抑制 NF- κ B 信号通路,或者通过该通路抑制相关炎症因子的表达,进一步改善 RA 的进展。

2.6 GSK-3 介导的 NF- κ B 信号通路

RA 患者炎症细胞因子表达较高,它们既是 NF- κ B 信号通路的靶基因,又是激活因子。TNF- α 能够调节 GSK-3,促进 NF- κ B 信号通路反馈抑制,使炎症细胞因子减少。而 GSK-3 β 参与多种事件,如激活 NF- κ B 信号通路、阻止 I κ B 的降解、抑制 p65 的核转位及降低 p65 的磷酸化水平^[4]。说明抑制 GSK-3 β 可抑制 NF- κ B 信号通路的激活。而 GSK-3 β 可以选择性激活 NF- κ B 信号通路,如 NF- κ B 介导的 IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达需要 GSK-3 β 才能有效表达,而 I κ B α 和巨噬细胞炎症蛋白-2 则不需要。GSK-3 β 对 NF- κ B 信号通路诱导的基因表达的这种选择性作用可能有助于 GSK-3 抑制剂的抗炎作用,同时表明 GSK-3 的抑制不会干扰 NF- κ B 信号通路的所有作用^[23]。

研究发现,在 RA 小鼠模型中随着 NF- κ B 信号通路的激活,炎症细胞因子表达增加,使用 GSK-3 β 抑制剂 TDZD-8 后,下调了 RA-FLS 中 NF- κ B 信号通路,抑制了 c-Jun N 末端激酶(JNK)、c-Jun、活化转录因子(ATF)2 和 p38 的表达,从而抑制 RA 的炎症反应^[24]。NF- κ B 信号通路是一种有效的炎症因子和转录因子,在胶原诱导性关节炎(CIA)的动物模型中 GSK-3 β 和 NF- κ B 信号通路的同时激活是 RA 动物炎症和滑膜增殖过程中的主要关键因素,在 RA 动物模型中,GSK-3 β 的抑制通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活提供保护^[20]。药理实验表明,阿托伐他汀和槲皮素的联合治疗进一步促进了 miR-26b 和 miR-20a 表达的升高,从而抑制 GSK-3 β /NF- κ B/活化的 NOD 样受体蛋白 3(NLRP-3)信号通路,导致促炎细胞因子的减少,在 RA 中发挥抗炎作用^[25]。

NF- κ B 信号通路可以被一个或多个复杂的信号通路激活,这些信号通路之间也可以相互影响。GSK-3 β 对 NF- κ B 信号通路具有不同的调节作用,主要以其对 RA 炎症作用为主,但相关实验研究较少,所以在 RA 中的作用机制需进一步探讨。

3 小 结

RA 发病机制复杂,目前仍不能明确其发病机制。而信号通路为 RA 的治疗提供了明确的治疗靶点,Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt 及 NF- κ B 信号通路与炎症因子相互作用共同促进 RA 的发展。GSK-3 作为一

种能够调节多种靶分子丝氨酸和苏氨酸氨基酸残基磷酸化的激酶,参与许多细胞调节过程,并在多个不同的信号通路中有助于缓解炎症。而使用 GSK-3 β 抑制剂作用于特定信号通路可抑制 RA 的炎症反应,表明抑制 GSK-3 β 可以有效治疗 RA,为治疗 RA 提供了新的方向,但其安全性还需要大量的临床研究进一步评估。GSK-3 β 在 RA 中研究较充分的是其抗炎作用,而 GSK-3 β 对其他风湿病的具体作用机制研究较少,还需进一步研究,以期对风湿病的治疗提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] GUTIERREZ M J, DESIDERIO S V, WANG N Y, et al. Soluble markers of antibody secreting cell function as predictors of infection risk in rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:3658215.
- [2] LEONIE H M, MAREIKE D K, KORBINIAN B, et al. GSK3: a kinase balancing promotion and resolution of inflammation[J]. *Cells*, 2020, 9(4):820.
- [3] BOISSIER M C, SEMERANO L, CHALLAL S, et al. Rheumatoid arthritis: from auto-immunity to synovitis and joint destruction[J]. *Autoimmun*, 2012, 39:222-228.
- [4] TAKAHASHI Y F. Glycogen synthase kinase-3 inhibitor as a multi-targeting anti-rheumatoid drug[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165:207-213.
- [5] SCHAEFER K N, PEIFER M. Wnt/ β -catenin signaling regulation and a role for biomolecular condensates[J]. *Dev Cell*, 2019, 48(4):429-444.
- [6] LIGQ Y X, FANG Y, LIU F, et al. MALAT1-driven inhibition of Wnt signal impedes proliferation and inflammation in fibroblast-like synoviocytes through CTNNB1 promoter methylation in rheumatoid arthritis[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(8):1008-1022.
- [7] MAHMOUD D E, KAABACHI W, SASSI N, et al. SFRP5 enhances Wnt5a induced-inflammation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:663683.
- [8] ZHENG L, HU F, BIAN W, et al. Dickkopf-1 perpetuated synovial fibroblast activation and synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(10):4279-4288.

- [9] TORTELOTE G G, REIS R R, DE A M, et al. Complexity of the Wnt/beta catenin pathway: searching for an activation model[J]. *Cell Signal*, 2017, 40:30-43.
- [10] SUN J, YAN P, CHEN Y, et al. MicroRNA-26b inhibits cell proliferation and cytokine secretion in human RASF cells via the Wnt/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10:72.
- [11] CAI L, ZONG P, ZHUO M Y, et al. 7-Hydroxycoumarin mitigates the severity of collagen-induced arthritis in rats by inhibiting proliferation and inducing apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via suppression of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 94:153841.
- [12] 刘琼, 李永乐, 董平, 等. PI3K/Akt 信号通路与类风湿关节炎相关性探讨[J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(3):62-66.
- [13] LIANG Y, LI H, GONG X, et al. Long Non-coding RNA THRIL mediates cell growth and inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes by activating PI3K/Akt signals in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3):1044-1053.
- [14] JIE L, RONG S T, ZHUO S, et al. Nuclear factor- κ B in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(12):1627-1635.
- [15] ELENONORE B, STEVEN F, GRIECO, et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 148:114-131.
- [16] SHARMA A, TIRPUDE N V, BHARRDWAJ N, et al. Berberis lycium fruit extract and its phytoconstituents berberine and rutin mitigate collagen-CFA-induced arthritis (CIA) via improving GSK3 β /STAT/Akt/MAPKs/NF- κ B signaling axis mediated oxi-inflammation and joint articular damage in murine model[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2):655-666.
- [17] YAO Z, GETTING S J, LOCKE I C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation [J]. *Cells*, 2021, 11(1):132.
- [18] IICHOVSKA D, BARROW D M. An overview of the NF- κ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF- κ B ligand RANKL and related nutritional interventions [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20 (2): 102741.
- [19] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (24):6275.
- [20] YU J, ZHOU P. The advances of methotrexate resistance in rheumatoid arthritis [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(5):1183-1193.
- [21] FERREIRA J F, AHMED MOHAMED A A, EMERY P. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North A*, 2016, 42 (1):33-46.
- [22] JONSSON M K, KANTYKA T, FALKOWSKI K, et al. Peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) activity in early rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 49(2):1-9.
- [23] KWON Y J, YOON C H, LEE S W, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β suppresses inflammatory responses in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and collagen-induced arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(3):240-246.
- [24] DAWOOD A F, YOUNES S, ALZAMIL N M, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β protects against collagen type II-induced arthritis associated with the inhibition of miR155/24 and inflammation and upregulation of apoptosis in rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 128(3):679-687.
- [25] PATEL S, WERSTUCK G H. Macrophage function and the role of GSK3 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2206.

(收稿日期:2023-08-18 修回日期:2023-11-22)

(编辑:唐 璞)