

# 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 探讨山药多糖对高糖诱导心肌细胞损伤的保护作用

宋俊华, 张 沥, 陈海滨

(长沙市第四医院内分泌科, 湖南长沙 410006)

**摘要:** **目的** 探讨山药多糖通过调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路对高糖诱导心肌细胞损伤的保护作用。**方法** 将 H9c2 细胞随机分为对照组 (5.55 mmol/L 葡萄糖)、高糖组 (33 mmol/L 葡萄糖)、山药多糖组 (33 mmol/L 葡萄糖+0.20 mg/mL 山药多糖)、山药多糖+LiCl (Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活剂) 组 (33 mmol/L 葡萄糖+0.20 mg/mL 山药多糖+40  $\mu$ mol/L LiCl), 培养 48 h 后, CCK-8 法检测各组细胞活力, 流式细胞术检测各组细胞凋亡率, 试剂盒检测各组细胞活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 水平和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, ELISA 法检测各组细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平, Western blot 检测各组细胞中 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、糖原合成激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 高糖组细胞活力、SOD 活性、GSK-3 $\beta$  蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率、ROS、MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平和 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ); 与高糖组比较, 山药多糖组细胞活力、SOD 活性、GSK-3 $\beta$  蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率、ROS、MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平和 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ); 而 LiCl 能逆转山药多糖对心肌细胞损伤的保护作用 ( $P<0.05$ )。**结论** 山药多糖对高糖诱导的心肌细胞损伤具有保护作用, 可以增强细胞活力, 抑制细胞凋亡、氧化应激及炎症因子水平, 该机制与抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。

**关键词:** 山药多糖; 高糖; 心肌细胞; 细胞凋亡; 氧化应激; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2023)02-0626-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.02.051

糖尿病性心肌病是由糖尿病引起的心肌细胞结构和功能受损的一种疾病<sup>[1]</sup>, 该病在糖尿病患者中很常见, 其发生率高达 75%<sup>[2]</sup>。高血糖引起的氧化应激、组织炎症、细胞凋亡被认为是糖尿病性心肌病发病机理和进展的关键<sup>[3]</sup>。因此, 开发抑制糖尿病性心肌病患者氧化应激、组织炎症水平并降低细胞凋亡, 进而降低心肌细胞损伤的治疗方法具有重要意义。山药多糖是山药中有效成分之一, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、增强免疫、降低血糖等作用<sup>[4]</sup>。相关研究报道, 山药多糖在改善脂多糖诱导的心肌细胞损伤中具有重要作用<sup>[5]</sup>, 而 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路作为参与细胞多种生命活动的重要通路之一, 抑制该通路可使高糖诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡率下降<sup>[6]</sup>, 但尚未见山药多糖通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来发挥对高糖诱导心肌细胞损伤的保护作用的报道。因此, 本研究通过构建高糖诱导心肌细胞损伤模型, 观察山药多糖对心肌细胞损伤模型细胞活力、细胞凋亡、氧化应激、炎症因子水平及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的影响, 旨在探索可能的分子机制。

## 1 材料与方 法

1.1 细胞 大鼠心肌细胞 H9c2 (货号 C5045) 购自上海冠导生物工程有限公司。

1.2 试剂与药物 山药多糖 (纯度 $\geq 90\%$ , 货号 SC9990) 购自北京索莱宝科技有限公司; 蛋白提取试剂盒、BCA 试剂盒均购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; ELISA 试剂盒购自上海恪敏生物科技有限公司; 硫代巴比妥酸反应物检测试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司; ROS 检测试剂盒、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 黄嘌呤氧化酶活性测定试剂盒、Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、糖原合成激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )、GAPDH 兔多克隆抗体、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的羊抗兔 IgG 二抗均购自英国 Abcam 公司。

1.3 细胞分组及给药 参照文献 [5, 7] 报道及前期预实验结果, 将 H9c2 细胞随机分为对照组、高糖组、山药多糖组、山药多糖+LiCl (Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活剂) 组。对照组以含有 5.55 mmol/L 葡萄糖的培养液培养 48 h, 高糖组以含有 33 mmol/L 葡萄糖的培养液培养 48 h, 山药多糖组以含有 33 mmol/L 葡萄糖和 0.20 mg/mL 山药多糖的培养液培养 48 h, 山药多糖+LiCl 组以含有 33 mmol/L 葡萄糖、0.20 mg/mL 山药多糖和 40  $\mu$ mol/L LiCl 的培养液培养 48 h。

1.4 CCK-8 法检测细胞活力 细胞按“1.3”项下方法处理, 收集各组细胞, 以每孔  $1 \times 10^5$  个的密度接种在 96 孔板

收稿日期: 2021-10-19

作者简介: 宋俊华 (1982—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为糖尿病及其并发症。Tel: 18942552817, E-mail: songjunhuashh@

163.com

中,同时设置只加培养液不加细胞的空白组,每组设置6个复孔,培养72 h后向每孔中加入10 μL CCK-8溶液,37 ℃避光孵育2 h,使用酶标仪检测450 nm波长处的吸光度值,计算细胞活力。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡率 细胞按“1.3”项下方法处理,收集各组细胞(5×10<sup>5</sup>/mL),加入100 μL结合缓冲液,轻轻重悬细胞,再加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL碘化丙啶,将细胞轻轻混合,并在室温下避光孵育10 min,使用流式细胞仪分析检测细胞凋亡率,每组设置6个复孔。

1.6 细胞 ROS、MDA 水平和 SOD 活性检测 细胞按“1.3”项下方法处理,收集各组细胞,分别使用活性氧(ROS)检测试剂盒(荧光探针法)、丙二醛检测试剂盒(硫代巴比妥酸法)、超氧化物歧化酶测定试剂盒(黄嘌呤氧化法)检测细胞 ROS、MDA 水平和 SOD 活性,严格按照试剂盒说明书进行操作,以相对荧光强度(MFI)值代表 ROS 水平,每个样本重复6次实验。

1.7 ELISA 法检测细胞炎症因子 IL-1β、IL-6 水平 细胞按“1.3”项下方法处理,收集各组细胞上清液,采用 ELISA 试剂盒检测上清液中 IL-1β、IL-6 水平,每个样本重复6次实验。

1.8 Western blot 法检测细胞 Wnt3α、β-catenin、GSK-3β 蛋白表达 细胞按“1.3”项下方法处理,收集各组细胞,加入预冷的 RIPA 缓冲液在4 ℃下裂解45 min,使用 BCA 试剂盒对总蛋白进行定量。通过12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质,然后移至 PVDF 膜上,用5%脱脂牛奶室温封闭1 h,与一抗 β-catenin (1:2 000)、Wnt3α (1:1 000)、

GSK-3β (1:3 000)、GAPDH (1:2 500) 在4 ℃下孵育过夜, PBST 洗涤3次,与 HRP 标记的山羊抗兔二抗(1:5 000) 在室温下孵育2 h,使用 ECL 化学发光系统可视化蛋白质条带, Image J 软件量化蛋白质条带,并以 GAPDH 为内参,分析目的蛋白相对表达,每个样本重复6次实验。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理,数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两组间比较采用 SNK-*q* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 山药多糖对细胞活力的影响 与对照组比较,高糖组细胞活力降低(*P*<0.05);与高糖组比较,山药多糖组细胞活力升高(*P*<0.05);与山药多糖组比较,山药多糖+LiCl 组细胞活力降低(*P*<0.05),见表1。

表1 各组细胞活力比较 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	细胞活力/%
对照组	100.00±0.00
高糖组	55.36±3.46*
山药多糖组	80.66±5.67 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	59.58±3.98 <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\**P*<0.05;与高糖组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与山药多糖组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05。

2.2 山药多糖对细胞凋亡率的影响 与对照组比较,高糖组细胞凋亡率升高(*P*<0.05);与高糖组比较,山药多糖组细胞凋亡率降低(*P*<0.05);与山药多糖组比较,山药多糖+LiCl 组细胞凋亡率升高(*P*<0.05),见图1、表2。

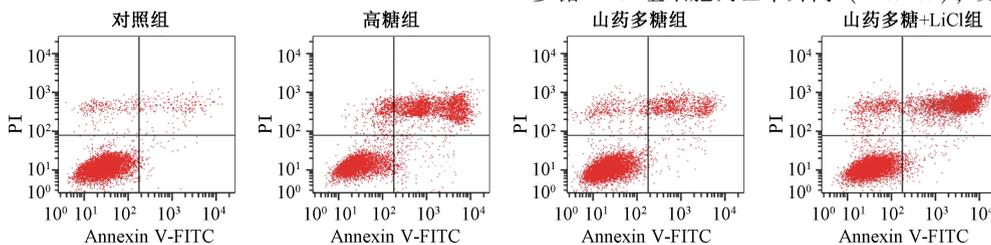


图1 各组细胞凋亡情况流式图

表2 各组细胞凋亡率比较 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	细胞凋亡率/%
对照组	3.26±0.45
高糖组	35.68±4.12*
山药多糖组	11.78±1.23 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	32.44±3.15 <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\**P*<0.05;与高糖组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与山药多糖组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05。

2.3 山药多糖对细胞氧化应激水平的影响 与对照组比较,高糖组细胞 ROS、MDA 水平升高(*P*<0.05),SOD 活性降低(*P*<0.05);与高糖组比较,山药多糖组细胞 ROS、MDA 水平降低(*P*<0.05),SOD 活性升高(*P*<0.05);与山药多糖组比较,山药多糖+LiCl 组细胞 ROS、MDA 水平升高(*P*<0.05),SOD 活性降低(*P*<0.05),见表3。

2.4 山药多糖对细胞上清液中炎症因子水平的影响 与对

表3 各组细胞 ROS、MDA 水平和 SOD 活性比较 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	ROS	SOD/(U·mg <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mg <sup>-1</sup> )
对照组	1.00±0.04	48.56±6.13	1.96±0.21
高糖组	5.36±0.53*	21.22±2.95*	5.23±0.56*
山药多糖组	1.53±0.27 <sup>#</sup>	42.64±5.14 <sup>#</sup>	2.34±0.31 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	4.95±0.51 <sup>△</sup>	23.26±2.87 <sup>△</sup>	5.02±0.61 <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\**P*<0.05;与高糖组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与山药多糖组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05。

对照组比较,高糖组细胞上清液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平升高 ( $P < 0.05$ );与高糖组比较,山药多糖组细胞上清液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平降低 ( $P < 0.05$ );与山药多糖组比较,山药多糖+LiCl 组细胞上清液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平升高 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 各组细胞上清液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	IL-1 $\beta$	IL-6
对照组	19.36 $\pm$ 2.12	32.25 $\pm$ 3.15
高糖组	203.54 $\pm$ 23.54*	285.83 $\pm$ 25.66*
山药多糖组	25.33 $\pm$ 2.46 <sup>#</sup>	41.37 $\pm$ 3.89 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	196.68 $\pm$ 25.62 $\Delta$	267.54 $\pm$ 23.88 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高糖组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与山药多糖组比较, $\Delta$  $P < 0.05$ 。

2.5 山药多糖对细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达的影响 与对照组比较,高糖组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ),GSK-3 $\beta$  蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ );

表 5 各组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	Wnt3 $\alpha$ /GAPDH	$\beta$ -catenin/GAPDH	GSK-3 $\beta$ /GAPDH
对照组	0.35 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.17
高糖组	1.23 $\pm$ 0.18*	1.05 $\pm$ 0.17*	0.23 $\pm$ 0.03*
山药多糖组	0.41 $\pm$ 0.05 <sup>#</sup>	0.36 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>	0.85 $\pm$ 0.16 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	1.12 $\pm$ 0.15 $\Delta$	0.93 $\pm$ 0.10 $\Delta$	0.31 $\pm$ 0.06 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高糖组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与山药多糖组比较, $\Delta$  $P < 0.05$ 。

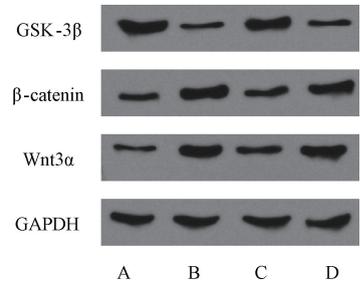
### 3 讨论

糖尿病性心肌病是一种涉及线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应、自噬、细胞凋亡和心肌代谢异常的一种疾病<sup>[8]</sup>。目前普遍认为高糖条件下的氧化应激、炎症反应及细胞凋亡是造成心肌细胞损伤主要原因,同时也是糖尿病性心肌病发病机制之一<sup>[9-10]</sup>。据报道,心肌细胞在受损时会产生大量的 ROS,不仅可诱导细胞凋亡,还能将细胞内的脂质过氧化,造成氧化损伤<sup>[11-13]</sup>。本研究通过葡萄糖诱导心肌细胞损伤模型,发现高糖可诱导心肌细胞损伤。

山药多糖具有调节免疫力、抗衰老、降血糖、降血脂、抗氧化、抗应激等多种功能活性<sup>[14]</sup>。有研究表明,山药多糖可抑制神经元细胞凋亡,改善脑组织抗氧化能力及抑制炎症细胞因子过度表达,进而减少缺血再灌注损伤大鼠脑梗死面积<sup>[15]</sup>;山药多糖还可以对脂多糖诱导的心肌细胞损伤发挥保护作用<sup>[5]</sup>。本研究结果亦表明山药多糖对心肌细胞损伤具有保护作用。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够参与介导机体各种生理病理反应<sup>[16]</sup>。在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中,Wnt3 $\alpha$  是激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的 Wnt 同源物,其能促进一系列蛋白活化最终导致  $\beta$ -catenin 蛋白的大量积累;而 GSK-3 $\beta$  作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的负调控因子,其能够促进  $\beta$ -catenin 的降解,当 GSK-3 $\beta$  不足或者发生障碍时, $\beta$ -catenin 会在细胞质内大量累积<sup>[17-18]</sup>,因此 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  可作为评估 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活性的重要依据。相关研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin 抑制剂 XAV939 通过抑

与高糖组比较,山药多糖组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ),GSK-3 $\beta$  蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ );与山药多糖组比较,山药多糖+LiCl 组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ),GSK-3 $\beta$  蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ),见图 2、表 5。



注:A 为对照组,B 为高糖组,C 为山药多糖组,D 为山药多糖+LiCl 组。

图 2 各组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  蛋白条带图

表 5 各组细胞 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	Wnt3 $\alpha$ /GAPDH	$\beta$ -catenin/GAPDH	GSK-3 $\beta$ /GAPDH
对照组	0.35 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.17
高糖组	1.23 $\pm$ 0.18*	1.05 $\pm$ 0.17*	0.23 $\pm$ 0.03*
山药多糖组	0.41 $\pm$ 0.05 <sup>#</sup>	0.36 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>	0.85 $\pm$ 0.16 <sup>#</sup>
山药多糖+LiCl 组	1.12 $\pm$ 0.15 $\Delta$	0.93 $\pm$ 0.10 $\Delta$	0.31 $\pm$ 0.06 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高糖组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与山药多糖组比较, $\Delta$  $P < 0.05$ 。

制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路降低大鼠心肌组织中促纤维化因子的表达及胶原的浓度并抑制心肌细胞凋亡,进而阻止心肌梗死后心肌纤维化的发生与发展<sup>[19]</sup>;miR-124-3p 抑制剂可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,进一步抑制心肌细胞的凋亡,减轻细胞损伤,减少炎症因子的释放,对缺氧缺血的心肌细胞起到保护作用<sup>[20]</sup>;右美托咪定通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活,降低促凋亡因子 Bax 表达,促进抗凋亡因子 Bcl-2 表达,进而缓解新生大鼠缺氧缺血性脑损伤<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,高糖诱导可通过上调 Wnt3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达,下调 GSK-3 $\beta$  蛋白表达来激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,而山药多糖处理后可抑制该通路的激活。此外,本研究还利用 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活剂 LiCl 处理心肌细胞,结果发现其可逆转山药多糖对高糖诱导的心肌细胞活力、凋亡、炎症因子和氧化应激相关指标的影响,提示山药多糖对高糖诱导心肌细胞损伤的保护作用机制与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关。

综上所述,山药多糖对高糖诱导的心肌细胞损伤具有保护作用,其可增强细胞活力,抑制细胞凋亡、氧化应激及炎症因子水平,该机制与抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关,可为临床上糖尿病性心肌病的治疗提供参考依据。

### 参考文献:

[ 1 ] Yang Z, Wang M, Zhang Y C, et al. Metformin ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the PK2/PKR pathway [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 425.  
[ 2 ] Jia G H, Hill M A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: An

- update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638.
- [ 3 ] Liu X D, Li Y G, Wang G Y, *et al.* Metformin protects high glucose cultured cardiomyocytes from oxidative stress by promoting NDUFA13 expression and mitochondrial biogenesis via the AMPK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5262-5270.
- [ 4 ] 王瑞娇, 马凡怡. 山药多糖的研究进展[J]. *化学研究*, 2019, 30(5): 547-550.
- [ 5 ] 邢 若, 王 鹏, 李兴杰. 山药多糖对 LPS 诱导的心肌 H9c2 细胞炎症因子表达和细胞凋亡的影响及机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(6): 683-688.
- [ 6 ] 王 记, 陆玉琴, 赵信科, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号在高糖诱导 H9c2 心肌细胞损伤与凋亡中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(12): 1955-1960.
- [ 7 ] 陈万宏, 刘东伟, 黄圣明. 桦木酸通过激活磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子 E2 相关因子 2 信号通路和高糖诱导的 H9c2 心肌细胞损伤关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(12): 917-921.
- [ 8 ] Zhang W, Xu W T, Feng Y, *et al.* Non-coding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5859-5867.
- [ 9 ] Yang Z, Wu Y, Wang L, *et al.* Prokineticin 2 (PK2) rescues cardiomyocytes from high glucose/high palmitic acid-induced damage by regulating the AKT/GSK3 $\beta$  pathway *in vitro* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3163629.
- [ 10 ] Zhang H L, Chen X, Zong B B, *et al.* Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [ 11 ] 杨 涛, 许美霞, 刘 涛, 等. 灯盏花素调控 miR-499 对脂多糖所致心肌 H9c2 细胞损伤的保护机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1328-1332.
- [ 12 ] Jing R, Zhou Z M, Kuang F, *et al.* microRNA-99a reduces lipopolysaccharide-induced oxidative injury by activating notch pathway in H9c2 cells [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(3): 422-427.
- [ 13 ] Pang J J, Peng H, Wang S Y, *et al.* Mitochondrial ALDH2 protects against lipopolysaccharide-induced myocardial contractile dysfunction by suppression of ER stress and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1627-1641.
- [ 14 ] 彭 新, 牛 乐, 周 宁, 等. 山药多糖功能活性及新产品开发研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2020, 41(17): 204-209.
- [ 15 ] 彭啸宇, 石 峥, 梁 晨, 等. 山药多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 60-63.
- [ 16 ] 庞学丰, 李玉玲, 吴燕红, 等. 寒痹康汤对胶原诱导性关节炎大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 BMP/Smad 信号通路的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(3): 1-5; 15.
- [ 17 ] 谢璟璐, 伍雪英, 李 倩, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨白芍总苷对多发性硬化模型大鼠神经系统的保护作用[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(1): 78-82; 87.
- [ 18 ] Kondratiuk I, Łęski S, Urbańska M, *et al.* GSK-3 $\beta$  and MMP-9 cooperate in the control of dendritic spine morphology[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 200-211.
- [ 19 ] 张 翥, 陶亮亮, 刘品刚, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 抑制剂 XAV939 对心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. *岭南心血管病杂志*, 2021, 27(2): 214-218.
- [ 20 ] 马彦娟, 任 芳, 李 闯, 等. miRNA-124-3p 抑制剂通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调节缺氧缺糖心肌细胞凋亡的研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(3): 378-382.
- [ 21 ] 罗 洁, 曹 洪, 石小桥. 右美托咪定通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减轻新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(3): 267-270.