



软骨细胞线粒体损伤对骨关节炎的影响*

李振伟¹⁾ 侯靖宇¹⁾ 林宇泽¹⁾ 张智奇¹⁾ 刘尚毅¹⁾ 刘晓雯^{1,2)**} 寿康全^{1)**}⁽¹⁾ 三峡大学第一临床医学院&宜昌市中心人民医院骨科, 宜昌 443003;⁽²⁾ 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室&基础医学院, 宜昌 443002)

摘要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的发病机制与机械过载、代谢功能障碍、衰老等多种因素相关, 是一组以关节内软骨细胞凋亡、软骨组织纤维化 (fibrillations)、滑膜炎以及骨赘形成为特征的全关节疾病。目前治疗 OA 的方法包括口服氨基葡萄糖或非甾体类消炎药、关节腔注射透明质酸钠等, 这些方法短时间内难以起效, 需要长期治疗, 医从性较差, 有的只能起到暂时的缓解作用而并不具有软骨细胞保护作用, 甚至有些还会增加罹患心血管疾病和胃肠道疾病的风险。在 OA 发展的晚期, 患者常常因为疼痛以及关节功能障碍不得不接受关节置换的手术治疗。线粒体功能障碍在 OA 的发生发展中具有重要作用。近年来研究表明, 通过靶向改善线粒体生物发生、质量控制、自噬平衡及氧化应激水平, 可保护软骨细胞。因此, 较之传统的治疗方法, 改善线粒体功能是一种具有潜力的 OA 治疗方法。本文收集了近年来线粒体在 OA 中的研究的相关文献, 总结潜在致病因素经线粒体途径对于 OA 发展的影响, 并对相关治疗方法加以阐述, 以期为 OA 提供新的研究和诊疗思路。

关键词 骨关节炎, 软骨细胞, 线粒体损伤**中图分类号** R684.3**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0345

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节内炎症反应和关节退行性病变为特征的全关节疾病, 累及透明软骨、软骨下骨、韧带、关节腔、滑膜和关节周围肌肉, 最终导致关节的结构改变。OA 在亚洲 60 岁以上人群中, 发病率超过 40%, 是主要的致残因素, 患者往往因为疼痛和关节损伤失去劳动能力, 造成沉重的社会负担和医疗负担。由于代谢综合征患病率增加和人口老龄化程度加深, OA 的发病率在逐年上升^[1]。该病的发病机制与多种因素相关, 包括遗传、衰老、异常的应力分布、创伤、炎症和代谢等, 核心在于软骨细胞活力的下降。近年来, 研究表明线粒体功能障碍在 OA 的发展中发挥了重要作用, 而改善线粒体功能可以提高软骨细胞的活力, 是一种具有潜力的 OA 治疗方法。因此, 关注 OA 的发病机制并在此基础上寻找合适的治疗靶点和治疗方式具有重大的临床意义。而异常遗传、异常代谢、过度的机械压力、衰老会导致作为软骨细胞中重要能量来源的线粒体稳态失衡, 发生线粒体损伤, 从而导致线粒体自噬、线粒

体生物发生障碍, 并造成线粒体氧化应激等一系列病理生理变化, 最终引起软骨细胞死亡, 促进 OA 的发展。因此, 针对线粒体功能的相关研究成为 OA 研究的热点内容。

1 软骨细胞中线粒体稳态的影响因素

1.1 线粒体DNA的遗传特性和突变

线粒体单倍群是遗传学上依据线粒体 DNA 差异而定义出来的母系遗传谱系。不同的人群罹患 OA 的概率是不同的, 这可能与线粒体 DNA 的差异有关。国外研究表明, 携带特定基因的人群会更容易罹患 OA, 比如携带单倍群 J、A 的人群比携带 H、U 的人群更容易出现 OA, 中国的相关研究则表明, 携带线粒体单倍群 G 的人群患 OA 的风险较

* 湖北省自然科学基金 (2021CFB488) 和湖北省老年胃癌癌精准防治临床医学中心开放基金 (2022EGC-06) 资助项目。

** 通讯联系人。

寿康全 Tel: 0717-6397199, E-mail: kangquan@ctgu.edu.cn

刘晓雯 Tel: 0717-6397199, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-31, 接受日期: 2024-01-02

高, 而携带单倍群 B 的则显现出更低的 OA 患病率^[2-3]。

单倍群 J 表现出金属蛋白酶 3 和金属蛋白酶 13 水平的增加和过氧化物酶水平的降低, 这说明单倍群 J 的人群的软骨基质更容易发生降解和累积过氧化物^[4-5]。另一项研究也得到类似的结果, 即线粒体单倍群 G 人群的软骨中乳酸的生成量比单倍群 B 人群低 32%, 线粒体膜上的复合体 I 及复合体 III 活性也大于后者, 且前者对复合体 I 抑制剂鱼藤酮的敏感性是后者的 1.4 倍, 这些说明单倍群 G 表现出了代谢模式偏向氧化磷酸化的倾向。同时, 单倍群 G 人群的软骨细胞中超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 的表达水平也会下降, 这些均增加了单倍群 G 人群软骨细胞内活性氧增多的可能性^[3]。

线粒体 DNA 突变的积累是导致人类衰老和退化性疾病的主要因素, 影响线粒体凋亡途径和 OA 软骨细胞的凋亡^[6]。线粒体功能与 OA 的关系可以从 OA 的母系遗传倾向和特定线粒体单倍群对于 OA 的易感性之间的关系得到侧面印证, 提示线粒体内或许隐藏着 OA 的致病基因。据估计, 遗传导致的 OA 占总发病率的 40%~80%, 并且患有原发性 OA 的母亲与其子女尤其是女儿的患病概率呈现出强烈的相关性^[7-8]。因此, 针对线粒体功能障碍, 减少线粒体 DNA (mtDNA) 损伤, 保持线粒体 DNA 的稳定性, 可以优化线粒体功能, 维持软骨细胞的动态平衡。

1.2 线粒体质量控制

线粒体生物发生、线粒体动力学及线粒体自噬共同参与线粒体质量的控制。线粒体的生物发生与线粒体内相关蛋白质转录及线粒体增殖相关, 线粒体动力学包括融合及裂变, 参与各种应激的调节、线粒体质量和数量的控制及细胞内线粒体空间的分布, 线粒体自噬则参与受损线粒体的选择性清除, 在应激条件下介导软骨细胞的凋亡。三者的平衡共同影响软骨细胞的三磷酸腺苷 (ATP) 产生、代谢平衡、应激调节, 对维持软骨细胞线粒体稳态至关重要^[9]。

一磷酸腺苷激活依赖蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是依赖 NAD⁺ 的脱乙酰酶。作为生物能量传感器, AMPK 通过 NAD⁺ 水平的升高而激活, 从而增加乙酰化酶 1/3 (sirtuins 1, SIRT1/3) 活性, AMPK、SIRT1 及 SIRT3 均可激活下游的过氧化物酶体增殖性激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferative

activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)^[10-11]。PGC-1 α 激活几种下游的核转录辅助因子, 调节 mtDNA 的转录, 参与线粒体呼吸链蛋白质的转录和线粒体子代的产生, 维持线粒体功能的稳定。多项研究证明, 线粒体生物发生缺陷与 OA 的发病相关, 其中的关键调控因子 AMPK、SIRT1、SIRT3 和 PGC-1 α 在防治 OA 软骨损伤中起着不可或缺的作用^[9]。

线粒体融合蛋白 (mitofusins, Mfns) 主要介导线粒体外膜融合, Mfns 上的 HR2 和 GTPase 结构域可以通过反式相互作用拴住两个线粒体外膜。位于 HR2 结构域的两个半胱氨酸可被氧化型谷胱甘肽氧化, 导致两个 Mfns 分子之间形成二硫键, 并形成膜融合所需的寡聚体, 这解释了氧化应激导致线粒体融合的机制。内膜的融合由视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 完成。发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 主要收缩线粒体外膜并招募发动蛋白 2 (dynamin 2, Dnm2) 分裂线粒体, 线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, Mff) 介导 Dnm2 的作用, 其受体是线粒体动力学蛋白 49/51 (mitochondrial dynamics proteins 49/51, MiD49/51)^[9, 12-13]。通常裂变可以通过消除线粒体内受损的成分, 不至于危及整个线粒体, 从而保持线粒体功能的稳定, 而融合有助于线粒体之间的线粒体内内容的混合和交换, 稀释应激成分从而维持线粒体的功能^[14]。线粒体动力学变化持续地处于细胞严密的监督和调节之下, 以保持线粒体的结构和功能的完整性, 并对不断变化的病理生理条件做出反应^[9]。炎症、衰老及应激均会刺激线粒体动力学失衡, 抑制线粒体融合而增加线粒体裂变, 从而引发线粒体质量控制障碍, 导致线粒体功能障碍^[15]。

在应激状态下, 通过线粒体自噬选择性地包裹并降解细胞内受损或功能障碍的线粒体, 维持细胞的正常功能^[16]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) - Parkin 通路介导线粒体自噬。通常情况下, 处于活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及其他应激状态下会发生线粒体功能障碍, 导致线粒体膜电位去极化。去极化增加了 PINK1 在线粒体外膜的聚集, 然后招募并磷酸化 Parkin, Parkin 蛋白酶的空间构象发生改变, 招募自噬受体蛋白, 而后介导线粒体自噬。Parkin 介导的线粒体自噬在 OA 软骨细胞中起着重要作用, 维持 OA 软骨细胞线粒体质量

控制并维持和预防软骨细胞的死亡^[17]。自噬在生理条件下主要涉及轻微的线粒体损伤^[18]，然而在OA软骨细胞中，过度线粒体自噬导致其与线粒体生物发生之间的失衡被打破，从而导致无法产生足够的ATP来调节细胞内钙离子平衡和细胞内的氧化还原状态的稳定，最终导致软骨细胞死亡，加剧OA的进展^[19]。

1.3 细胞质中的钙平衡

钙作为细胞内普遍存在的第二信使，参与了许多细胞过程。生理条件下，线粒体参与细胞内Ca²⁺分布的动态调节，线粒体中Ca²⁺的积累通过调节对Ca²⁺敏感的酶，如NADH、细胞色素c、复合体III和复合体IV的活性来刺激氧化代谢，以促进ATP的合成^[20]。线粒体钙单向转运体(MCU)、钠/钙/锂交换器(NCLX)和钙氢交换器(CHE)是进出线粒体的主要途径，其中MCU的作用是摄取Ca²⁺进入线粒体，膜电位是线粒体钙稳态的主要调节因素^[21]，一直以来线粒体膜电位被认为是Ca²⁺进入线粒体的驱动力。

线粒体中相对较低浓度的Ca²⁺ (<40 μmol/g线粒体)对产生ATP是必不可少的，但高水平的Ca²⁺ (>500 μmol/g线粒体)会导致ATP产生平衡的全面失调。在这两者浓度之间的状态，被称为钙超载(40~500 μmol/g线粒体)^[22]，用细胞凋亡诱导物C2神经酰胺处理细胞可引起内质网Ca²⁺释放，从而导致线粒体形态及功能发生显著变化，包括ATP生成减少和ROS生成增加，目前研究对此现象的解释是由于线粒体Ca²⁺与磷脂的大量结合，会导致线粒体呼吸链复合体II的解体和氧化应激^[23]。而高水平的钙和ROS能激活线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放^[24]。mPTP的持续开放使线粒体不能再保持线粒体的pH梯度和线粒体膜电位，从而导致线粒体肿胀、线粒体膜去极化、膜损伤、ROS过度生成，使得线粒体膜内容物泄露，并引发氧化应激，最终导致细胞凋亡^[25]。

1.4 软骨细胞线粒体中的氧化还原平衡

软骨虽然缺乏血管分布，主要靠关节滑液供应营养物质及氧气，但其细胞线粒体中发生的氧化磷酸化(OXPHOS)可产生25%的ATP，同时也是细胞内ROS的重要来源^[26]。过量ROS导致的氧化应激参与线粒体损伤^[27]，在OA的发病机制中起着关键作用。

生理条件下，细胞内存在一系列氧化还原酶系

统，比如超氧化物歧化酶家族(SODs)、过氧化物酶家族(Prxs)、过氧化氢酶(catalase)、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽系统(GSH/GSSG)，用于维持细胞内的氧化还原稳态^[28]。当线粒体质量控制失调时，ROS的产生会增加，导致线粒体功能障碍，线粒体氧化还原系统失调，ROS清除率降低，进一步增加ROS的产生，形成线粒体氧化应激^[29]。

OA软骨细胞中，线粒体质量下降，数量减少，合成代谢受到抑制，细胞内氧化还原平衡失调，从而导致ROS的过度产生，造成线粒体氧化应激，诱导软骨细胞凋亡，并增强对炎症反应的敏感性，最终导致软骨退变^[30]。OA患者的关节液中ROS诱导的DNA损伤更加明显，血清内抗氧化酶的水平也低于正常人，提示OA的发病与线粒体氧化应激相关^[31-32]。过量的ROS还可破坏线粒体质量控制平衡和线粒体融合裂变平衡，造成线粒体的破裂，线粒体内容物如细胞色素c等释放到胞浆中，促凋亡蛋白p62、天冬氨酸蛋白水解酶3(caspase-3)的裂解产物水平升高，诱导软骨细胞发生线粒体凋亡^[33]。

2 导致软骨细胞发生线粒体损伤的因素

2.1 炎症反应

软骨细胞是OA促炎细胞因子的来源和靶点，软骨细胞及基质中炎症水平的提升会促进大量炎症因子的释放^[34]，从而导致线粒体功能障碍，并增加线粒体膜的通透性，释放线粒体内容物，最终诱导线粒体自噬和软骨细胞的凋亡。并且，在这一过程中还伴随着大量ROS的产生^[32]。炎症刺激可激活NF-κB通路，介导软骨细胞代谢方式发生转变，进一步增加ROS的产生^[35]。过量的ROS作为第二信使，通过激活PI3K/Akt和p38，启动软骨细胞的下游炎症通路，进而启动分解代谢信号，抑制基质合成、细胞迁移和生长因子生物活性，诱导细胞死亡，降解软骨基质^[36-37]。线粒体ROS水平的升高还可进一步活化激活蛋白1(AP1)，导致软骨细胞促炎表型的改变^[38]。

肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素(IL)-1β和IL-6是OA关节中高表达的3种细胞因子，由软骨细胞、滑膜细胞、巨噬细胞和成骨细胞主动产生，在关节软骨基质退变中起关键作用。研究表明，IL-1β处理软骨细胞5 min后可降低线粒体膜电位，从而导致线粒体膜通透性升高，促进促凋亡蛋

白Bax和Bak从胞浆流入线粒体,并在线粒体外膜内转变为Bak-Bax寡聚体,促进细胞色素c释放到细胞质中,与细胞凋亡蛋白激活因子1(APAF-1)、caspase-9形成凋亡体复合体,诱导软骨细胞凋亡^[39]。IL-1 β 还可激活PI3K-Akt-mTOR信号,进一步导致软骨细胞内炎症加剧,并诱导产生线粒体功能障碍导致细胞凋亡^[40]。

2.2 营养物质代谢异常

在一项涉及100多万参与者、49项研究的荟萃分析中,研究人员发现2型糖尿病和OA显著相关^[41],糖尿病人群罹患OA的风险大约是非糖尿病的两倍^[42]。最显而易见的原因是局部高糖浓度会导致间充质干细胞向软骨的分化减少,降低在OA中已经减少的软骨组织的再生潜力^[43]。研究表明,高浓度葡萄糖可升高细胞线粒体三羧酸循环的流量,增加还原性氢的产量,导致线粒体内膜两边的质子浓度差过大,从而导致复合体III不能及时的利用处在复合体I/II和III之间传递电子的泛半醌自由基,最终导致线粒体内过多的高能电子与氧气结

合,形成氧自由基^[44]。而且高糖环境的细胞中,连续糖基化反应会产生晚期糖基化终末产物(AGEs),不仅通过在蛋白质之间形成交联复合物破坏软骨基质结构,还通过AGEs受体(RAGE)磷酸化激活NF- κ B、Bax、NADPH氧化酶^[45],增加软骨细胞内超氧阴离子的产生。局部微环境高浓度葡萄糖还可增加线粒体的裂变,这是因为mtDNA编码内膜的电子传递链蛋白质,过量的葡萄糖产生ROS毒性反应,导致mtDNA突变积累,细胞衰老加速^[46]。

软骨细胞脂质代谢异常同样对关节软骨的健康影响至关重要^[47]。研究证明,当软骨细胞暴露在高胆固醇的滑液中时,可能会因为细胞膜流动性的变化和膜脂信号通路的激活而受到损害^[48]。胆固醇在线粒体的积累通常还会影响氧化还原蛋白的活性,如谷胱甘肽氧化还原循环,并增加活性氧的产生以及随后的心磷脂的氧化修饰。此外胆固醇的代谢异常会导致线粒体内膜上电子传递链复合物的组装缺陷,造成线粒体自噬^[49](图1)。

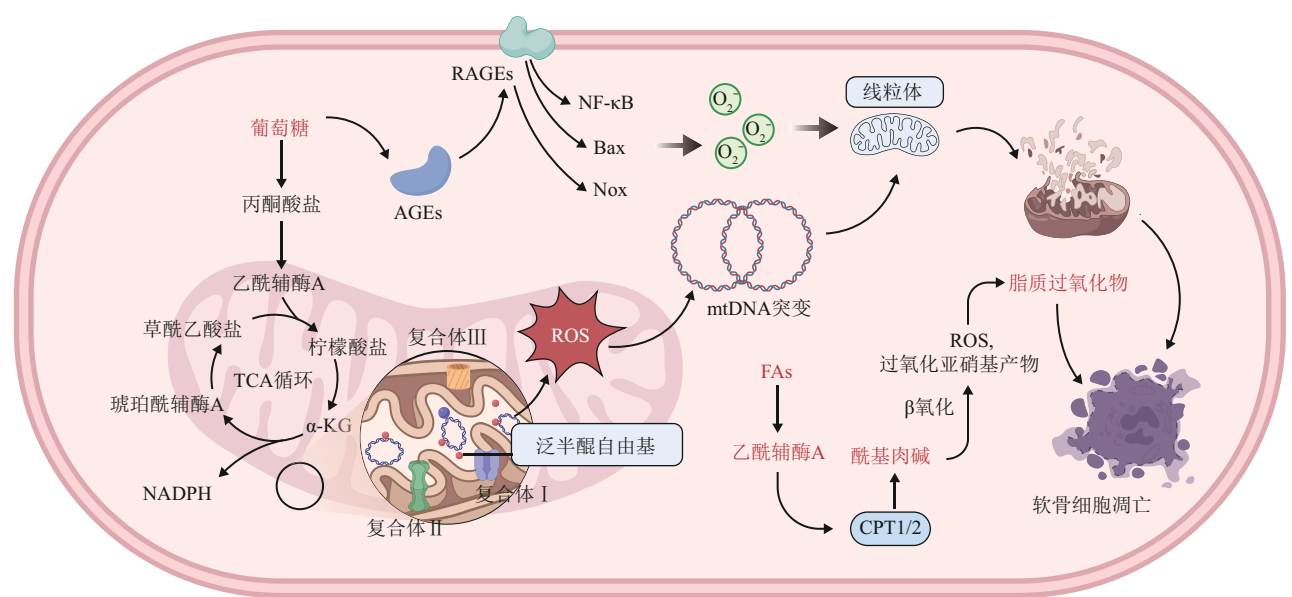


Fig. 1 Oxidative stress of chondrocytes caused by metabolic factors
图1 代谢因素导致软骨细胞氧化应激

高糖不仅会直接导致线粒体通过泛半醌自由基与氧气结合产生过量的ROS,还会产生AGEs与RAGEs结合激活NF- κ B、Bax、NADPH氧化酶,从而导致超氧阴离子的产生,ROS还会损伤mtDNA,导致线粒体自噬加剧。此外,脂质代谢的异常也会导致线粒体氧化应激并导致线粒体自噬的发生。TCA循环:三羧酸循环; α -KG: α -酮戊二酸(α -ketoglutarate);FAS:脂肪酸(fatty acids)。

2.3 衰老

衰老涉及生物和代谢活动的下降,是OA最明显的危险因素,而线粒体功能障碍是衰老的标志之一^[50]。衰老导致线粒体生物发生降低、OXPHOS效率降低、ATP产生的改变和ROS产生的增加^[51]。

衰老导致过PGC-1 α 表达降低。PGC-1 α 是线粒体生物发生的主要调控因子,促进其下游的线粒体转录因子A(TFAM)的表达并调节mtDNA转录并将mtDNA包装成类核,因此当衰老发生时,PGC-1 α 的表达降低到导致的TFAM的转录减少,妨碍线粒体生物发生,导致线粒体电子传输链受损,从而导致OXPHOS受损以及ROS的产生的增多^[52]。通过补充PGC-1 α 可以改善线粒体DNA突变小鼠的衰老表征,弥补线粒体功能障碍^[52]。随着年龄的增长,线粒体的质量控制能力也逐渐下降,可控的线粒体自噬是线粒体应对氧化应激、蛋白质错误折叠、营养匮乏时的手段^[53],但过度的线粒体自噬可能会损害线粒体的功能,进而加速衰老的发展^[54]。

参与清除活性氧的谷胱甘肽(GSH)也随着年龄的增长而减少,导致衰老相关的氧化还原失衡^[55]。GSH中含有丰富的二硫键,二硫键通常由两个半胱氨酸残基中的硫醇基团耦合而成,在GSH的二级和三级结构中充当重要的稳定结构,因此随着氧化还原系统的失衡,二硫键极易受到ROS的氧化修饰,反过来引起GSH的破坏,引发ROS产生的恶性循环。氧化还原自由基理论认为ROS会导致脂质氧化,产生4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE),激活caspase-3、-8和-9,从而下调Bcl2来解除其对Bax活性的抑制,裂解线粒体外膜,释放线粒体内容物,最终诱导软骨细胞亡^[56]。此外,氧化的脂蛋白与凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)结合,通过抑制PI3K/Akt途径导致端粒酶活性降低^[57],使软骨细胞端粒基因组不稳定,进而导致核酸复制能力下降,加剧软骨细胞衰老^[58]。

在软骨细胞衰老过程中,AGEs不仅在软骨细胞基质中降低细胞基质的机械强度,还会影响软骨

细胞中一氧化氮合酶的增强子和启动子区域,增加一氧化氮的产量^[59],导致基质金属蛋白酶13(MMP-13)的表达升高,并最终导致软骨细胞蛋白多糖和胶原蛋白的分解增加^[60],加速OA的发展。

2.4 机械因素

有研究证明,骨折过的人群在其骨折后的某个阶段,罹患OA的概率比那些没有骨折过的人群高出4.4%^[61]。而机械相关因素导致的OA约占其总数的12%~22%^[62]。从事农业与建筑行业的人群由于长期繁重地工作活动,OA发病率也较高^[63]。

对于遭受关节内骨折的软骨,关节骨折后关节腔内将会出血,这种富氧环境会导致相对乏氧的软骨细胞内线粒体内膜上的复合体I发生反向电子传递,进而导致氧气和活性电子结合,产生大量的ROS^[64]。受到机械冲击的关节软骨细胞的线粒体在被冲击后数小时内发生线粒体功能障碍,线粒体膜破裂,释放细胞色素c至细胞质中,启动caspase的级联反应,诱导软骨细胞凋亡。使用N-乙酰半胱氨酸(GlyNAC)、鱼藤酮等电子传递链抑制剂,可以使受到机械损伤或处在关节内骨折环境中的软骨细胞线粒体中ROS水平下降,提高软骨细胞存活率^[65]。

高强度负荷会导致软骨组织的软化和结构损伤^[66],并激活软骨细胞及关节其他组织细胞的炎症通路并产生相当量的炎症介质^[67]。首先,过度应力负荷刺激会使得软骨细胞中NADP/NADPH的比率升高,降低磷酸戊糖途径的代谢通量,从而减少核酸复制原料的来源,影响软骨细胞的增殖^[68]。其次,机械负荷会加剧Akt的去磷酸化,导致OA软骨细胞合成代谢受抑制不能产生硫酸糖胺聚糖^[69],降低了软骨组织承载机械负荷的能力,并加剧软骨的磨损。高分子的透明质酸(HMWHA)会因此裂解为低分子透明质酸(LMWHA),而LMWHA则会诱导炎症和血管生成^[70]。在软骨细胞在试图修复细胞外基质的过程中,肥大的软骨细胞和被刺激增殖的滑膜细胞也会释放促炎产物。这些促炎因子的产生也会进一步导致线粒体损伤,加速软骨细胞的伤害^[67](图2)。

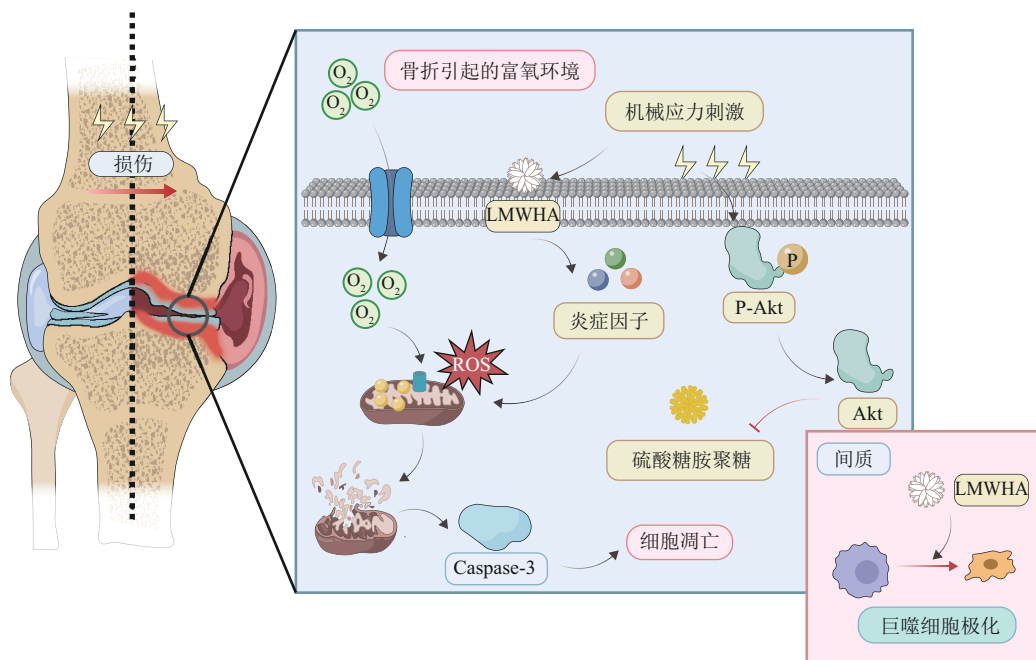


Fig. 2 Oxidative stress in chondrocytes caused by mechanical factors

图2 机械因素导致软骨细胞氧化应激

机械刺激不仅会导致过量LMWHA产生诱导炎症反应, 还加剧Akt去磷酸化导致细胞合成受限。其次骨折引起的线粒体电子传递链发生的反向电子传递导致线粒体氧化应激及线粒体途径的自噬。

3 靶向软骨细胞线粒体治疗OA的研究进展

近年来随着研究的深入, 人们对线粒体功能障碍导致的软骨细胞损伤的认识愈加深刻, 基于该机制治疗OA的研究主要集中在改善线粒体生物发生及质量控制, 降低细胞内氧化应激水平, 大部分研究仍处在实验阶段(表1)。

线粒体生物发生的关键调控因子——AMPK、SIRT1和PGC-1 α , 对于预防OA的软骨损伤和软骨细胞功能障碍是必不可少的。槲皮素通过激活AMPK-SIRT1-PGC-1 α 通路的提高软骨组织中AMPK、SIRT1、PGC-1 α 、核呼吸因子1(Nrf-1)、Nrf-2和TFAM的表达水平, 改善线粒体生物发生能力, 提高了OA软骨细胞的活力^[71]。葛根素是从中药甘葛藤根里提取出的黄酮苷, 通过激活AMPK-PGC-1 α 发挥促进线粒体生物发生作用, 在大鼠OA模型关节软骨的退变的治疗及疼痛症状改善中发挥了较好的疗效^[72]。

线粒体动力学涉及线粒体融合裂变平衡, 无论是过度的融合还是裂变都代表了线粒体的病理状态。SIRT3是一种依赖NAD⁺的蛋白质脱乙酰酶家

族成员, 可通过AMPK-SIRT3途径激活Opa1介导的线粒体融合, 发挥软骨细胞保护作用, 研究表明, 二氢杨梅素可通过AMPK-PGC-1 α -SIRT3通路的激活, 升高Drp1、Fis1及MFN2的表达水平, 平衡线粒体融合裂变, 改善线粒体生物发生, 发挥软骨保护作用^[73]。此外, 成纤维细胞生长因子18可以诱导软骨细胞Opa1、MFN2以及Fis1的表达, 调节线粒体动力学, 恢复IL-1 β 对OA软骨细胞线粒体融合和分裂的抑制作用^[74]。

鸢尾素(Irisin)可以发挥线粒体保护作用。通过在IL-1 β 处理的软骨细胞培养基中添加Irisin发现, 其能改善线粒体膜电位水平、过氧化氢酶水平和ATP产生, 从而减轻炎症状态下软骨细胞的活性氧产生、线粒体融合、线粒体自噬, 而体内实验也证明了关节内注射Irisin可以延缓OA的进展, 进一步研究表明, Irisin通过激活SIRT3从而发挥上述作用^[15]。通过激活SIRT3可以抑制PI3K-Akt-mTOR细胞信号通路, 从而改善线粒体自噬, 改善氧化应激, 抑制炎症反应, 保护软骨细胞^[40]。此外, 最新研究被发现, 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线抗高血糖药物, 是线粒体电子传递链复合体I的阻断剂, 可以降低ATP水平, 提高AMP/ATP

比率, 进而增加 AMPK 激活和减少 ROS 产生^[75], 激活 AMPK-PGC-1 α 通路促进软骨细胞的增殖能力和线粒体的活性, 抑制 mTOR 信号分子, 从而抑制炎症、调节细胞自噬、拮抗线粒体氧化应激和降低疼痛水平, 保护软骨细胞, 达到治疗效果^[76]。

通过直接为机体补充 GSH 也可治疗衰老相关的 OA, 为老年人中补充甘氨酸和 N-乙酰半胱氨酸可改善谷胱甘肽缺乏症、氧化应激和线粒体功能障碍, 改善 OA 的症状^[77]。间充质干细胞来源的外泌体也可以通过调节谷氨酰胺代谢来补充 GSH 用以治疗 OA, 细胞实验表明, 通过间充质干细胞外泌体治疗的 OA 软骨细胞存活率明显升高, 其炎症因子、GSH/GSSG 的表达均高于未经治疗的 OA 软骨细胞, 并且经外泌体治疗的 OA 大鼠也有了不同程度的症状缓解^[78]。

植物多酚如鞣花酸 (EA)、单宁酸等具有强大的抗氧化特性, 近年来也经常被应用于 OA 的研究。许多常见的水果如葡萄、樱桃、苹果、石榴、橙子是非常丰富的植物多酚来源, 这些化合物具有强大的抗炎和抗氧化特性。植物多酚的抗氧化特性依赖于其抑制促氧化剂基因的表达, 促进抗氧化基因如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的表达。体外研究表明, EA 可抑制 OA 软骨细胞中一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶 2 (COX-2)、一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、前列腺素 E2 (PGE2) 和 IL-6 的表达, 并下调 IL-1 β 刺激的 MMP-13 和血小板反应蛋白基粒 5 (ADAMTS-5) 的表达, 降低 ROS 的产生, 上调 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖的表达, 达到抗炎抗氧化并促软骨细胞存活的治疗效果^[79]。而体内实验表明, 连续 4 周口服 EA 可通过抑制 NF- κ B 信号通路逆转膝 OA 大鼠的膝关节损伤, 经过治疗后的大鼠关节切片的国际骨关节炎研究协会 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 评分表现出优于空白对照组^[79]。

单宁酸具有丰富的酚羟基, 有抗炎和清除 ROS 的能力, 和大多数其他多酚类物质一样单宁酸可与金属离子发生螯合反应, 使其配位复合物的组装变得非常简单, 只需几分钟时间, 单宁酸就可以通过金属离子进行自我聚合, 从而在各种金属材料表面形成一个黏性涂层。因此单宁酸在生物材料

领域具有广泛前景。基于此, 有学者采用一步法制备具有单宁酸/Sr²⁺ 包覆的蚕丝/氧化石墨烯基半月板支架, 其具有抗炎、降低活性氧、促进细胞迁移和促进细胞外基质分泌等功能, 对延缓 OA 进展具有重要意义^[80]。

目前针对 ROS 响应的给药系统, 已经被广泛研究。其中由硫代酮连接剂、聚乙二醇聚合物及含有二硒化物组成的纳米级聚合物最具有代表性, 因其对内源性活性氧的敏感性和响应能力极高, 可对浓度低至 50~100 μ mol/L 的内源性活性氧做出反应, 且这种材料具有良好的生物相容性, 对巨噬细胞具有免疫豁免效应。这种纳米材料的直径能够小到足以穿透致密软骨基质的程度, 因此用这种材料封装的疏水性药物如地塞米松, 可以达到良好的治疗效果。聚丙交酯-聚乙交酯微球 (PLGA) 包含乙醇、Fe²⁺、碳酸氢钠以及地塞米松 (DEX)。OA 关节内过量的 ROS 会引发 Fenton 反应, 在 Fe²⁺ 的催化下将乙醇转化为乙酸。因此, 碳酸氢钠被分解生成 CO₂ 气体, 随后使 PLGA 外壳胀裂, 释放出地塞米松, 用这种方法治疗 OA 取得了不错的效果^[81]。

也有基于 ROS 反应的硫代酮 (TK) 材料在动物实验中取得了不错的诊疗效果。该研究将被软骨靶向多肽修饰的聚乙二醇 (PEG) 与近红外成像分子用 TK 相互连接, 制成一种称之为 TKCP 的胶束, 该胶束可以自行组装, 形成包裹 DEX 的纳米微球, 研究人员标记为 TKCP@DEX。该纳米微球可以智能地“开启”以响应过量的 ROS, 并在正常关节中“关闭”。通过应用不同剂量的 ROS 诱导剂和 ROS 抑制剂, 该纳米探针可以根据 OA 严重程度发出 ROS 依赖性荧光, 临床上有助于精确的疾病分类。TKCP@DEX 可以有效响应 ROS 和缓释 DEX, 从而显著减少 OA 关节中的软骨损伤^[82]。

还有一种 pH 和 ROS 双响应的、按需释放药物的新型可脱壳核交联聚合物胶束。该多功能胶束由精心设计的两亲性三嵌段聚乙二醇化聚氨酯自组装而成, 在亲水疏水界面处采用酸不稳定的缩醛接头, 侧反应性含溴聚氨酯作为疏水嵌段, 然后通过氧化可裂解的二硒化物键进行后交联。当暴露于酸性 pH (0~5.0) 和 50 mmol/L H₂O₂ 条件下时, 该聚合物均可发生解离^[83], 是极具 OA 治疗潜力的药物, 但目前该材料还未应用于动物和细胞实验。

Table 1 The drugs and materials related with mitochondria in OA
表1 防治OA的线粒体相关的药物及材料

药物或材料	机制	效果
槲皮素 ^[68]	AMPK ↑、SIRT1 ↑、PGC-1α、Nrf-1/2 ↑、TFAM ↑	促进线粒体生物发生
葛根素 ^[69]	AMPK-PGC-1α ↑	促进线粒体生物发生
二氢杨梅素 ^[70]	AMPK-PGC-1α-SIRT3、Drp1 ↑、Fis1 ↑、MFN2 ↑	促进线粒体生物发生 平衡线粒体动力学
成纤维细胞生长因子18 ^[74]	Opa1 ↑、MFN2 ↑、Fis1 ↑	平衡线粒体动力学
鸢尾素 ^[72]	SIRT3 ↑	改善线粒体膜电位水平、调节线粒体自噬
二甲双胍 ^[73]	AMPK-PGC-1α ↑、mTOR ↓	促进线粒体生物发生、调节细胞自噬、抑制炎症水平
GSH ^[75]	GSH/GSSG ↑	改善氧化应激 延缓衰老
鞣花酸 ^[77-78]	iNOS ↓、COX-2 ↓、NO ↓、TNF-α ↓、PGE2 ↓、 IL-6 ↓、MMP-13 ↓、ADAMTS-5 ↓、ROS ↓、NF-κB	抗炎、抗氧化应激 保护软骨
单宁酸/Sr ²⁺ 包覆的蚕丝/氧化石墨烯基半月板支架 ^[79]	单宁酸发挥抗氧化应激作用, 蚕丝/氧化石墨烯基半月板支架促进软骨细胞迁移	抗炎、抗氧化 促进细胞迁移
聚丙交酯-聚乙交酯微球 (PLGA) ^[80]	微球内发生Fenton反应, CO ₂ 涨破微球释放DEX	响应ROS释放地塞米松发挥抗炎作用
TKCP@DEX ^[81]	TK响应ROS后释放荧光和DEX	根据OA严重程度发出荧光作用、响应ROS释放地塞米松发挥抗炎作用
两亲性三嵌段聚乙二醇化聚氨酯 ^[82]	在H ₂ O ₂ 响应下解聚	响应ROS释放吲哚美辛发挥抗炎作用

4 总结与展望

衰老、遗传、创伤、应力刺激被认为会导致OA的发生, OA的发病与关节软骨细胞的死亡密切相关。而无论是直接的还是间接的原因, 各种致病因素都会导致线粒体质量控制的障碍以及线粒体内部氧化还原系统失衡, 从而产生线粒体生物发生障碍、线粒体膜电位水平异常、电子传递链障碍、钙超载等问题, 这些问题共同的后果就是会导致ROS过量产生。而这一后果又会导致线粒体膜电位的丧失, 加剧线粒体裂变甚至线粒体自噬的发生, 最终表现为软骨细胞线粒体功能障碍, 从而使得软骨细胞发生能量缺乏、细胞自噬、并加重炎症反应。

目前针对OA软骨细胞线粒体功能障碍本身的研究大都停留在细胞层面, 通过改善线粒体动力学, 纠正线粒体质量控制, 避免线粒体氧化应激及自噬的发生来治疗OA。其中针对“长寿分子”SIRT3的研究最具有前景, 而基于此通路实验的药物在体内体外实验都验证了上述的观点。线粒体功能障碍的另一大后果则是线粒体氧化应激, 这不难理解最近的研究将ROS作为治疗OA的理想靶点。ROS增加不仅会对蛋白质、脂质和DNA造成氧化损伤直接导致细胞死亡增加, 还会改变细胞的信号

通路, 诱导软骨细胞的衰老和凋亡。ROS还可能与炎症因子相互作用, 造成ROS产生的瀑布效应, 导致局部的连锁反应。而多酚类药物兼具抗炎、抗氧化作用, 在细胞和在动物实验中针对OA的短期治疗也验证了其治疗价值, 且多酚类药物酚羟基丰富, 对于设计生物材料具有诸多便利性。

但上述药物的不足之处在于生物多肽及多酚类药物很难通过胃肠道吸收, 而关节内注射这些药物的半衰期通常较短, 药物在关节腔内停留的时间不长, 因此需要频繁注射, 且疗效也仅仅是延缓OA的发展, 这与传统的关节腔注射玻璃酸钠治疗或封闭治疗相比并不具有明显的优势。目前生物材料领域对于自组装水凝胶微球材料的研究正如火如荼地展开, 水凝胶微球大多具有分子响应和缓释功效, 可以那些让半衰期短及容易被滑膜吸收的药物延长其在关节腔内的停留时间。并且可以通过改性、化学修饰、静电吸附等手段赋予载药体系诸如软骨亲和、ROS响应、pH响应及分子成像等特性, 这赋予了OA治疗极大的探索空间。

基于此, 我们可以通过对传统的关节腔内注射药物——透明质酸钠改性, 用ROS响应的化学键将其与多酚类药物连接, 让这种新型材料在OA关节腔内缓慢裂解, 释放出透明质酸钠及多酚类药物, 这种材料将兼具关节腔润滑、抗炎和抗氧化功

能, 相比传统的关节腔注射治疗更具优势。因此, 我们认为未来针对OA治疗的研究还需要与材料学科加强合作, 以期尽早开发出可供临床使用的新型药物。

参 考 文 献

- [1] Vina E R, Kwok C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, **30**(2): 160-167
- [2] Fang H, Liu X, Shen L, *et al.* Role of mtDNA haplogroups in the prevalence of knee osteoarthritis in a southern Chinese population. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(2): 2646-2659
- [3] Fang H, Zhang F, Li F, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups modify the risk of osteoarthritis by altering mitochondrial function and intracellular mitochondrial signals. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1862**(4): 829-836
- [4] Rego-Perez I, Fernandez-Moreno M, Deberg M, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and serum levels of proteolytic enzymes in patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**(4): 646-652
- [5] Fernandez-Moreno M, Soto-Hermida A, Pertega S, *et al.* Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups and serum levels of anti-oxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, **12**: 264
- [6] Linnane A W, Marzuki S, Ozawa T, *et al.* Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*, 1989, **1**(8639): 642-645
- [7] Weldingh E, Johnsen M B, Hagen K B, *et al.* The maternal and paternal effects on clinically and surgically defined osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2019, **71**(11): 1844-1848
- [8] van Meurs J B. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, **25**(2): 181-189
- [9] Liu D, Cai Z J, Yang Y T, *et al.* Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic targets. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, **30**(3): 395-405
- [10] Herzig S, Shaw R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(2): 121-135
- [11] He Y, Wu Z, Xu L, *et al.* The role of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in osteoarthritis. *Cell Mol Life Sci*, 2020, **77**(19): 3729-3743
- [12] Pagliuso A, Cossart P, Stavru F. The ever-growing complexity of the mitochondrial fission machinery. *Cell Mol Life Sci*, 2018, **75**(3): 355-374
- [13] Cao Y L, Meng S, Chen Y, *et al.* MFN1 structures reveal nucleotide-triggered dimerization critical for mitochondrial fusion. *Nature*, 2017, **542**(7641): 372-376
- [14] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 333
- [15] Wang F S, Kuo C W, Ko J Y, *et al.* Irisin mitigates oxidative stress, chondrocyte dysfunction and osteoarthritis development through regulating mitochondrial integrity and autophagy. *Antioxidants (Basel)*, 2020, **9**(9): 810
- [16] Bharath L P, Agrawal M, McCambridge G, *et al.* Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab*, 2020, **32**(1): 44-55
- [17] Ansari M Y, Khan N M, Ahmad I, *et al.* Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, **26**(8): 1087-1097
- [18] Jiao H, Jiang D, Hu X, *et al.* Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process. *Cell*, 2021, **184**(11): 2896-2910
- [19] Andreux P A, Houtkooper R H, Auwerx J. Pharmacological approaches to restore mitochondrial function. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**(6): 465-483
- [20] Surmeli N B, Muskens F M, Marletta M A. The influence of nitric oxide on soluble guanylate cyclase regulation by nucleotides: role of the pseudosymmetric site. *J Biol Chem*, 2015, **290**(25): 15570-15580
- [21] Walkon L L, Strubbe-Rivera J O, Bazil J N. Calcium overload and mitochondrial metabolism. *Biomolecules*, 2022, **12**(12): 1891
- [22] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, *et al.* Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium*, 2018, **69**: 62-72
- [23] Antoniel M, Giorgio V, Fogolari F, *et al.* The oligomycin-sensitivity conferring protein of mitochondrial ATP synthase: emerging new roles in mitochondrial pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(5): 7513-7536
- [24] Singh B K, Tripathi M, Pandey P K, *et al.* Nimesulide aggravates redox imbalance and calcium dependent mitochondrial permeability transition leading to dysfunction *in vitro*. *Toxicology*, 2010, **275**(1-3): 1-9
- [25] Zheng L, Zhang Z, Sheng P, *et al.* The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*, 2021, **66**: 101249
- [26] Akhmedov A T, Marin-Garcia J. Mitochondrial DNA maintenance: an appraisal. *Mol Cell Biochem*, 2015, **409**(1-2): 283-305
- [27] Bolduc J A, Collins J A, Loeser R F. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 2019, **132**: 73-82
- [28] Wang D K, Zheng H L, Zhou W S, *et al.* Mitochondrial dysfunction in oxidative stress-mediated intervertebral disc degeneration. *Orthop Surg*, 2022, **14**(8): 1569-1582
- [29] Wang Y, Zhao X, Lotz M, *et al.* Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible via peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha. *Arthritis Rheumatol*, 2015, **67**(8): 2141-2153
- [30] Fernandez-Moreno M, Rego-Perez I, Blanco F J. Is osteoarthritis a mitochondrial disease? What is the evidence. *Curr Opin*

- Rheumatol, 2022, **34**(1): 46-53
- [31] Lepetsos P, Papavassiliou A G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1862**(4): 576-591
- [32] Tang Q, Zheng G, Feng Z, *et al.* Trehalose ameliorates oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress *via* selective autophagy stimulation and autophagic flux restoration in osteoarthritis development. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(10): e3081
- [33] Charlier E, Relic B, Deroyer C, *et al.* Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(12): 2146
- [34] Arra M, Swarnkar G, Ke K, *et al.* LDHA-mediated ROS generation in chondrocytes is a potential therapeutic target for osteoarthritis. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3427
- [35] Forsyth C B, Cole A, Murphy G, *et al.* Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **60**(9): 1118-1124
- [36] Yu S M, Kim S J. Withaferin A-caused production of intracellular reactive oxygen species modulates apoptosis *via* PI3K/Akt and JNK kinase in rabbit articular chondrocytes. *J Korean Med Sci*, 2014, **29**(8): 1042-1053
- [37] Yin W, Park J I, Loeser R F. Oxidative stress inhibits insulin-like growth factor-I induction of chondrocyte proteoglycan synthesis through differential regulation of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt and MEK-ERK MAPK signaling pathways. *J Biol Chem*, 2009, **284**(46): 31972-31981
- [38] Zhang W, Wu J, Zhang F, *et al.* Lower range of molecular weight of xanthan gum inhibits apoptosis of chondrocytes through MAPK signaling pathways. *Int J Biol Macromol*, 2019, **130**: 79-87
- [39] Xu K, He Y, Moqbel S, *et al.* SIRT3 ameliorates osteoarthritis *via* regulating chondrocyte autophagy and apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Int J Biol Macromol*, 2021, **175**: 351-360
- [40] Louati K, Vidal C, Berenbaum F, *et al.* Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*, 2015, **1**(1): e77
- [41] Eymard F, Parsons C, Edwards M H, *et al.* Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, **23**(6): 851-859
- [42] Nielen J T, de Vries F, Dagnelie P C, *et al.* Use of thiazolidinediones and the risk of elective hip or knee replacement: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, **81**(2): 370-378
- [43] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 2010, **107**(9): 1058-1070
- [44] Li J S, Ji T, Su S L, *et al.* Mulberry leaves ameliorate diabetes *via* regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF-kappaB pathway. *J Ethnopharmacol*, 2022, **283**: 114713
- [45] Picard M, Turnbull D M. Linking the metabolic state and mitochondrial DNA in chronic disease, health, and aging. *Diabetes*, 2013, **62**(3): 672-678
- [46] Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, *et al.* Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*, 2017, **31**(1): 356-367
- [47] Oliviero F, Lo N A, Bernardi D, *et al.* A comparative study of serum and synovial fluid lipoprotein levels in patients with various arthritides. *Clin Chim Acta*, 2012, **413**(1-2): 303-307
- [48] Goicoechea L, Conde D L R L, Torres S, *et al.* Mitochondrial cholesterol: metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol*, 2023, **61**: 102643
- [49] Yu D, Peat G, Bedson J, *et al.* Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, **54**(11): 2051-2060
- [50] Macedo A, Da S A, Munoz V R, *et al.* Mitochondrial dysfunction plays an essential role in remodeling aging adipose tissue. *Mech Ageing Dev*, 2021, **200**: 111598
- [51] Guo Y, Guan T, Shafiq K, *et al.* Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing Res Rev*, 2023, **88**: 101955
- [52] Tyrrell D J, Blin M G, Song J, *et al.* Aging impairs mitochondrial function and mitophagy and elevates interleukin 6 within the cerebral vasculature. *J Am Heart Assoc*, 2020, **9**(23): e17820
- [53] Yamamuro T, Kawabata T, Fukuhara A, *et al.* Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders *via* excess autophagy. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4150
- [54] Piccinini G, Minetti G, Balduini C, *et al.* Oxidation state of glutathione and membrane proteins in human red cells of different age. *Mech Ageing Dev*, 1995, **78**(1): 15-26
- [55] Vaillancourt F, Fahmi H, Shi Q, *et al.* 4-Hydroxynonenal induces apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathione-S-transferase. *Arthritis Res Ther*, 2008, **10**(5): R107
- [56] Zushi S, Akagi M, Kishimoto H, *et al.* Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**(10): 3007-3016
- [57] Jones D P. Redox theory of aging. *Redox Biol*, 2015, **5**: 71-79
- [58] Nah S S, Choi I Y, Lee C K, *et al.* Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, **47**(4): 425-431
- [59] Yammani R R, Carlson C S, Bresnick A R, *et al.* Increase in production of matrix metalloproteinase 13 by human articular chondrocytes due to stimulation with S100A4: role of the receptor for advanced glycation end products. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**(9): 2901-2911
- [60] Jacob L, Kostev K. Osteoarthritis and the incidence of fracture in the United Kingdom: a retrospective cohort study of 258, 696 patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, **29**(2): 215-221
- [61] Dell'Isola A, Allan R, Smith S L, *et al.* Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, **17**(1): 425
- [62] Harris E C, Coggon D. HIP osteoarthritis and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, **29**(3): 462-482
- [63] Chouchani E T, Pell V R, Gaude E, *et al.* Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 2014, **515**(7527): 431-435

- [64] Martin J A, McCabe D, Walter M, *et al.* N-acetylcysteine inhibits post-impact chondrocyte death in osteochondral explants. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, **91**(8): 1890-1897
- [65] Vazquez K J, Andreae J T, Henak C R. Cartilage-on-cartilage cyclic loading induces mechanical and structural damage. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2019, **98**: 262-267
- [66] Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, **7**(1): 50-56
- [67] Jutila AA, Zignego DL, Hwang B K, *et al.* Candidate mediators of chondrocyte mechanotransduction *via* targeted and untargeted metabolomic measurements. *Arch Biochem Biophys*, 2014, **545**: 116-123
- [68] Holledge M M, Millward-Sadler S J, Nuki G, *et al.* Mechanical regulation of proteoglycan synthesis in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes--roles for alpha5 and alphaVbeta5 integrins. *Biorheology*, 2008, **45**(3-4): 275-288
- [69] Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: a key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules*, 2021, **11**(10): 1518
- [70] Qiu L, Luo Y, Chen X. Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis *via* upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats. *Biomed Pharmacother*, 2018, **103**: 1585-1591
- [71] Wang L, Shan H, Wang B, *et al.* Puerarin attenuates osteoarthritis *via* upregulating AMP-activated protein kinase/proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 signaling pathway in osteoarthritis rats. *Pharmacology*, 2018, **102**(3-4): 117-125
- [72] Wang J, Wang K, Huang C, *et al.* SIRT3 activation by dihydromyricetin suppresses chondrocytes degeneration *via* maintaining mitochondrial homeostasis. *Int J Biol Sci*, 2018, **14**(13): 1873-1882
- [73] Yao X, Zhang J, Jing X, *et al.* Fibroblast growth factor 18 exerts anti-osteoarthritic effects through PI3K-AKT signaling and mitochondrial fusion and fission. *Pharmacol Res*, 2019, **139**: 314-324
- [74] Mohammed I, Hollenberg M D, Ding H, *et al.* A critical review of the evidence that metformin is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, **12**: 718942
- [75] Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: current perspectives. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 952560
- [76] Kumar P, Liu C, Suliburk J, *et al.* Supplementing glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, **78**(1): 75-89
- [77] Jiang K, Jiang T, Chen Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes modulate chondrocyte glutamine metabolism to alleviate osteoarthritis progression. *Mediators Inflamm*, 2021, **2021**: 2979124
- [78] Zhu W, Tang H, Li J, *et al.* Ellagic acid attenuates interleukin-1beta-induced oxidative stress and exerts protective effects on chondrocytes through the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway. *Bioengineered*, 2022, **13**(4): 9233-9247
- [79] Lin Z, Lin C, Fu C, *et al.* The protective effect of ellagic acid (EA) in osteoarthritis: an *in vitro* and *in vivo* study. *Biomed Pharmacother*, 2020, **125**: 109845
- [80] Li Y, Chen M, Yan J, *et al.* Tannic acid/Sr(2+)-coated silk/graphene oxide-based meniscus scaffold with anti-inflammatory and anti-ROS functions for cartilage protection and delaying osteoarthritis. *Acta Biomater*, 2021, **126**: 119-131
- [81] Chung M F, Chia W T, Wan W L, *et al.* Controlled release of an anti-inflammatory drug using an ultrasensitive ROS-responsive gas-generating carrier for localized inflammation inhibition. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(39): 12462-12465
- [82] Shen C, Gao M, Chen H, *et al.* Reactive oxygen species (ROS)-responsive nanoprobe for bioimaging and targeting therapy of osteoarthritis. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 395
- [83] Cheng X, Li Q, Sun X, *et al.* Well-defined shell-sheddable core-crosslinked micelles with pH and oxidation dual-response for on-demand drug delivery. *Polymers (Basel)*, 2023, **15**(9): 1990

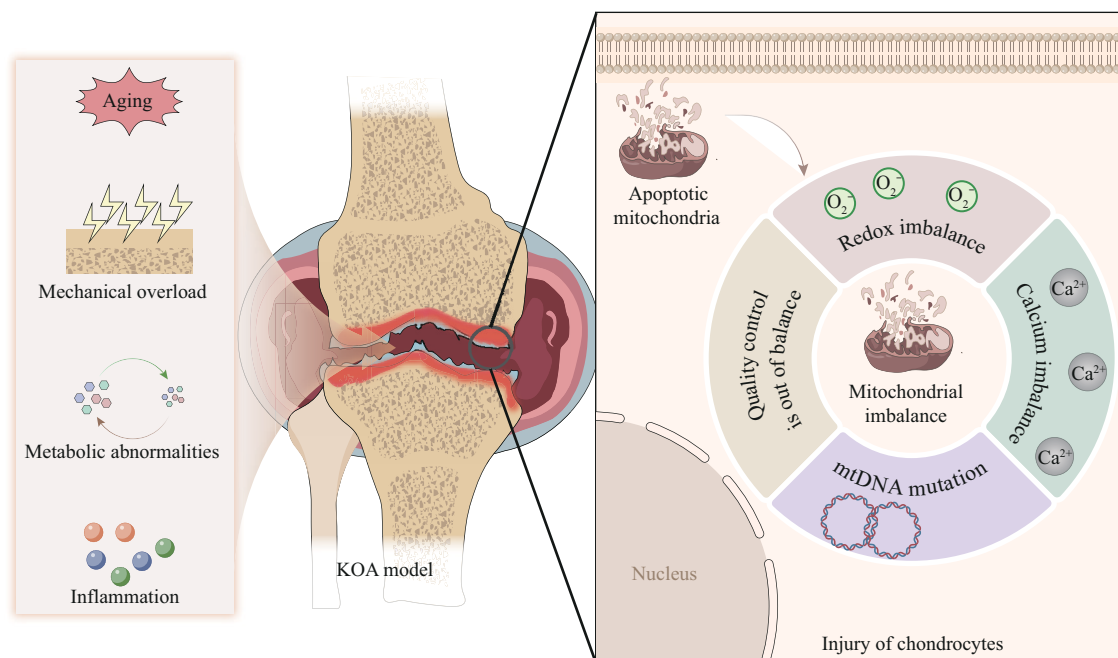
The Effect of Mitochondrial Damage in Chondrocytes on Osteoarthritis*

LI Zhen-Wei¹⁾, HOU Jing-Yu¹⁾, LIN Yu-Ze¹⁾, ZHANG Zhi-Qi¹⁾, LIU Shang-Yi¹⁾,
LIU Xiao-Wen^{1,2)**}, SHOU Kang-Quan^{1)**}

⁽¹⁾Department of Orthopedic, the First College of Clinical Medical Sciences, China Three Gorges University & Yichang Central People's Hospital,
Yichang 443003, China;

⁽²⁾Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy & College of Basic Medical Sciences,
China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Graphical abstract



Abstract The pathogenesis of osteoarthritis (OA) is related to a variety of factors such as mechanical overload, metabolic dysfunction, aging, *etc.*, and is a group of total joint diseases characterized by intra-articular chondrocyte apoptosis, cartilage fibrillations, synovial inflammation, and osteophyte formation. At present, the treatment methods for osteoarthritis include glucosamine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, intra-articular injection of sodium hyaluronate, *etc.*, which are difficult to take effect in a short period of time and require long-

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Hubei Province (2021CFB488) and Open Fund of Hubei Provincial Clinical Research Center for Precise Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer in the Elderly (2022EGC-06).

** Corresponding author.

SHOU Kang-Quan. Tel: 86-717-6397199, E-mail: kangquan@ctgu.edu.cn

LIU Xiao-Wen. Tel: 86-717-6397199, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

Received: August 31, 2023 Accepted: January 2, 2024

term treatment, so the patients struggle to adhere to doctor's advice. Some methods can only provide temporary relief without chondrocyte protection, and some even increase the risk of cardiovascular disease and gastrointestinal disease. In the advanced stages of OA, patients often have to undergo joint replacement surgery due to pain and joint dysfunction. Mitochondrial dysfunction plays an important role in the development of OA. It is possible to improve mitochondrial biogenesis, quality control, autophagy balance, and oxidative stress levels, thereby exerting a protective effect on chondrocytes in OA. Therefore, compared to traditional treatments, improving mitochondrial function may be a potential treatment for OA. Here, we collected relevant literature on mitochondrial research in OA in recent years, summarized the potential pathogenic factors that affect the development of OA through mitochondrial pathways, and elaborated on relevant treatment methods, in order to provide new diagnostic and therapeutic ideas for the research field of osteoarthritis.

Key words osteoarthritis, chondrocyte, mitochondrial damage

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0345