

· 综述 ·

自噬在骨关节炎发病和治疗中的作用研究现状[△]

徐伟, 刘达*, 王维, 廖冬发

(西部战区总医院骨科, 四川成都 610083)

摘要: 自噬是机体内高度保守的细胞降解代谢内物质的过程, 其功能是维持细胞内环境稳定, 保护和维持细胞生存。自噬功能障碍与衰老和包括骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 在内的多种退行性疾病有关。因此, 维持细胞自噬稳态和功能十分重要。OA 是一种引起关节软骨不可逆的进行性破坏的退行性疾病, 但目前尚无有效的方法来延缓 OA 的进展。近 10 年来, 越来越多证据表明自噬在 OA 发病中发挥重要作用, 调控自噬活性可以阻止关节软骨退变。鉴于自噬在 OA 中的重要作用, 本文就自噬与 OA 的关系、调控 OA 进展的关键自噬分子和相关信号通路, 以及靶向自噬通路治疗 OA 的药物作一综述。

关键词: 骨关节炎, 软骨细胞, 自噬, 自噬相关基因

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 10-0902-05

Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis // XU Wei, LIU Da, WANG Wei, LIAO Dong-fa. Department of Orthopedics, General Hospital, Western Theater Command of CPLA, Chengdu 610083, China

Abstract: Autophagy is a highly conserved catabolic process induced under cellular stress, which prevents cell damage and promotes survival. Autophagy dysfunction is associated with aging and a variety of degenerative diseases, including osteoarthritis (OA). Therefore, it is very important to maintain autophagy homeostasis and function. OA is a degenerative disease that causes irreversible and progressive destruction of articular cartilage. However, there is no effective method to delay the progression of OA. In the past decade, more and more evidence has shown that autophagy plays important roles in the pathogenesis of OA, and regulating autophagy activity can prevent articular cartilage degeneration. In view of the important role of autophagy in OA, this paper reviews the relationship between autophagy and OA, the key autophagy molecules and related signaling pathways that regulate the progression of OA, as well as related drugs targeting autophagy pathways for the treatment of OA.

Key words: osteoarthritis, chondrocytes, autophagy, autophagy-related gene

自噬是细胞降解细胞内成分、产生能量和小分子供细胞再次使用的过程。自噬对细胞耐受外界恶劣环境刺激 (缺氧、饥饿和病原体等)、清除细胞内错误折叠蛋白质和受损衰老的细胞器, 以及维持细胞内环境稳态非常重要^[1-3]。自噬功能障碍可导致多种疾病的发生, 包括糖尿病、癌症、各种神经退行性、感染性和炎症性疾病等^[4, 5]。关节软骨细胞处于特殊的低氧环境中, 营养物质缺乏, 正常的自噬对于维持软骨细胞生存和功能十分重要^[6]。大量研究发现自噬功能障碍可导致 OA 的发生, 激活自噬可缓解关节软骨退变^[7]。鉴于自噬在 OA 中的重要作用, 本文就自噬在 OA 中的作用和机制作一综述。

1 细胞自噬概述

自噬分为三种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。微自噬是指溶酶体内陷将蛋白质和小的细胞器直接封装到溶酶体中进行降解的过程。分子伴侣介导的自噬是热休克同源蛋白 71 的复合物与特定的蛋白质结合, 引导它们到溶酶体中进行降解的过程。巨自噬则是具有双层膜结构的自噬体包被胞质内成分后与溶酶体融合进行胞内物质降解的过程^[8]。通常所讲的自噬是巨自噬, 这也是目前自噬领域研究最为深入的, 后文中统称为自噬。在正常生理条件下, 细胞只存在着低水平的基础自噬维持细胞内环境稳定。当细胞遭受各种生理和病理刺激时, 则诱导细胞形成大量自噬。自噬根据其不同阶段可以分为起始、延伸、成熟、自噬体与溶酶体融合和降解等几个步骤^[8]。首先, 在各种因素和信号通路的诱导下, 多种

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81802206); 军队保健专项课题面上项目 (编号: 19BJZ11)

作者简介: 徐伟, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 骨关节炎与骨质疏松, (电话) 18716370609, (电子信箱) xuwei8716@163.com

* 通信作者: 刘达, (电话) 13348894273, (电子信箱) liuda313@163.com

自噬相关蛋白 (autophagy-related gene, ATG) 被招募到一个称为自噬组装位点的特定亚细胞位置, 形成前自噬体结构, 前自噬体结构聚集形成具有杯状双层膜结构的物质, 称为吞噬泡或隔离膜。随后, 隔离膜伸长成一个球形, 包绕部分胞质, 最终封闭成一个双膜囊泡, 称为自噬体, 从而将吞噬的胞内物质作为“自噬货物”捕获。在清除大多数 ATG 蛋白并沿着微管输送到溶酶体后, 自噬体的外膜与溶酶体膜融合形成自噬性溶酶体。最后溶酶体中的各种酶类物质将自噬体包裹的蛋白质及细胞器等降解供细胞再利用^[2]。

多种信号通路和分子参与自噬的调节, 其中比较重要的是雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和腺苷酸激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 两条通路。mTOR 是自噬的负性调控因子, 在营养充足的条件下, mTOR 通过磷酸化 Unc51 样自噬激活激酶 1 (unc-51-like autophagy activating kinase, ULK1) 抑制自噬的发生。在饥饿条件下, mTOR 信号被抑制, 促进自噬的发生。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) -AKT (蛋白激酶 B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和 AMPK 等多种通路调控 mTOR 活性^[8]。AMPK 信号通路则是自噬的正性调控因子。当 AMPK 激活后, 可磷酸化并激活 ULK1 和 Beclin1-VPS34 复合物, 促进自噬体的诱导形成。其次, AMPK 通过磷酸化和抑制 mTOR 调控相关蛋白 (regulatory associated protein of mTOR, Raptor) 来抑制 mTOR, 进而激活自噬。最后, AMPK 可以激活 TSC1/2 (tuberous sclerosis complex) 复合物活性, 抑制 mTOR 信号, 最终激活自噬^[1]。此外, 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和 FoxO (forkhead box O) 作为 AMPK 下游的信号分子, 已经被证明可以通过去乙酰化 ATG 蛋白 (如 ATG5、ATG7 和 ATG8) 或诱导 ATG 蛋白 (如 Beclin1) 的表达来触发自噬小体的形成, 进而激活自噬^[9]。

2 自噬相关蛋白在 OA 中的表达

关节软骨细胞处于特殊的低氧环境中, 营养物质缺乏, 自噬对于维持软骨细胞生存和功能十分重要。自噬相关蛋白 Beclin1、ULK1 和微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3) 在正常关节软骨中大量表达, 但在 OA 患者关节软骨和软骨细胞中表达水平显著降低^[10, 11]。在 OA 发生

早期阶段, 分解代谢压力可以导致软骨细胞自噬增加, OA 软骨细胞中 LC3 和 Beclin1 mRNA 表达增加^[12]。OA 发生早期, 短暂增加的自噬是对细胞应激的一种代偿反应, 当长时间的应激超过了这种代偿的能力时, 软骨细胞出现损伤无法启动自噬反应可能导致 OA 的发展^[13, 14]。mTOR 在人 OA 软骨以及小鼠和狗 OA 软骨中表达增加, 且 mTOR 表达升高的同时伴随着软骨细胞凋亡增加和自噬关键基因 ATG3、ATG5、ATG12 和 LC3 等表达降低^[15]。Carames 等^[16]采用 GFP-LC3 转基因小鼠研究发现, 膝关节软骨细胞中自噬体的数目和大小在老年小鼠中显著降低, 同时随着年龄增长, ATG5 和 LC3 表达逐渐降低。上述自噬相关蛋白在软骨细胞中的表达变化与既往的共识一致, 即基础自噬活性随着年龄的增加而降低^[17]。

3 自噬功能障碍导致 OA 发生的可能机制

基础自噬活性随着年龄的增长而降低, 自噬蛋白水平和活性的降低导致胞内受损细胞器和大分子的积累, 进而影响软骨细胞的存活和分化功能, 最终导致老年性 OA 的发生^[18]。多项研究发现在动物 OA 模型和人类 OA 软骨细胞中出现线粒体功能障碍^[7]。在老年性及内侧半月板不稳定 (destabilization of the medial meniscus, DMM) 诱导的小鼠 OA 模型中, 出现软骨细胞自噬功能障碍和线粒体功能障碍^[13]。抑制软骨细胞中 Atg5 基因可以增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 并诱导线粒体功能障碍^[14]。鉴于自噬的细胞保护功能之一是清除受损的线粒体和 ROS, 自噬参与 OA 过程的可能机制是自噬功能障碍后受损线粒体堆积, ROS 增加引起^[7, 19]。在 OA 中, ROS 增加导致软骨细胞外基质合成抑制, 影响细胞迁移和生长因子的生物活性, 最终导致软骨细胞死亡和软骨退变^[7]。ROS 诱导的线粒体损伤和内质网应激在 OA 中起关键作用, 其可通过诱导软骨细胞凋亡进而导致 OA 的发生^[20]。上述研究结果表明, 自噬功能障碍可能通过介导 ROS 的产生参与 OA 的发生发展。当自噬被激活时, 软骨细胞内受损的线粒体被移除, 细胞内 ROS 减少, 进而防止 OA 的发生。

4 调控 OA 进展的关键自噬分子和信号通路

多种信号通路和分子参与自噬活性的调节, 进而影响 OA 的发生发展, 其中比较重要的是 mTOR 和

AMPK 两条通路。小鼠软骨细胞特异敲除 mTOR 可以增加软骨细胞自噬活性, 显著降低 DMM 诱导的关节软骨退变、软骨细胞凋亡和滑膜纤维化^[15]。小鼠软骨细胞特异敲除氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 可导致 mTOR 上调和自噬活性降低, 促进软骨细胞凋亡, 加快 DMM 诱导的软骨退变^[21]。发育及 DNA 损伤反应调节基因 1 (regulated in development and DNA damage response, REDD 1) 通过抑制 mTOR 信号, 调控自噬活性和线粒体生物发生参与软骨稳态维持。在老年 OA 软骨中 REDD1 表达降低, 小鼠敲除 REDD1 后加剧了 DMM 诱导的关节软骨退变^[22]。相反, AMPK 信号可以正向调节自噬活性。AMPK 活性降低导致自噬功能障碍、线粒体功能受损、ROS 生成增多, 最终导致 OA 的发生^[9]。白藜芦醇可以通过 AMPK/mTOR 通路激活自噬, 小鼠关节腔内注射白藜芦醇可以抑制软骨细胞分解代谢, 减缓小鼠 DMM 诱导的关节软骨退变^[23]。

FoxO 通过调节自噬活性和蛋白聚糖 4 的表达参与软骨稳态维持, 小鼠软骨细胞特异敲除 FoxO 转录因子可导致 OA 的发生^[24]。OA 患者膝关节半月板 FoxO1 和 FoxO3 的表达较正常对照组显著降低, 小鼠中敲除 FoxO 基因导致自噬和抗氧化基因表达降低, 加速 DMM 诱导的半月板损伤^[25]。SIRT1 在软骨稳态维持中发挥重要作用, 软骨细胞特异敲除 Sirt1 基因可以加速小鼠 DMM 诱导 OA 和老年性 OA 的进展^[26]。在人软骨细胞中, SIRT1 通过与 ATG7 相互作用调节自噬活性, 参与 OA 的发生过程^[27]。OA 患者和正常老年人软骨中 SIRT1 表达较正常年轻人显著降低, 激活 SIRT1 通过去乙酰化自噬蛋白 (Beclin1、ATG5、ATG7 和 LC3) 增加软骨细胞自噬活性^[28]。

软骨细胞处于特殊的低氧环境中, 缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 介导软骨细胞适应这种低氧环境。HIF1 通过磷酸化 AMPK, 进而抑制 mTOR 信号, 最终增强缺氧条件下软骨细胞的自噬活性^[29]。抑制 HIF1 α 降解可促进线粒体自噬, 减少缺氧条件下软骨细胞的凋亡和衰老, 并可缓解 DMM 诱导的小鼠软骨退变^[30]。与 HIF1 α 相反, HIF2 α 可以抑制软骨细胞自噬水平, 促进软骨细胞外基质的降解^[7]。

5 靶向自噬通路治疗 OA 的药物

自噬在 OA 发病中发挥重要作用, 已成为 OA 治

疗的新靶点。多种调节自噬活性药物被用于 OA 的治疗。雷帕霉素 (rapamycin) 是一种抗真菌和免疫抑制剂, 可以特异性地抑制 mTOR 信号。小鼠腹腔内和关节腔内注射 rapamycin 后可以显著抑制 mTOR 信号, 激活软骨细胞自噬, 减轻 DMM 诱导的关节软骨退变^[31, 32]。其他药物如异欧前胡素和 Torin 1 也可以通过抑制 mTOR 通路激活自噬, 维持关节软骨稳态, 减轻关节软骨退变^[33, 34]。

许多小分子化合物和天然植物成分通过激活 AMPK 在 OA 中发挥保护作用。如小檗碱、槲皮素和白藜芦醇等天然植物成分通过激活 AMPK 信号, 减轻软骨细胞氧化应激和线粒体功能障碍, 从而缓解 DMM 诱导的关节软骨退变^[9]。白藜芦醇也可通过激活 SIRT1 延缓 OA 的进展^[35]。二甲双胍是临床治疗糖尿病的一线药物, 关节腔内注射二甲双胍可以激活 AMPK 信号, 缓解 DMM 诱导的关节软骨退变^[36, 37]。

其他靶向自噬用于治疗 OA 的药物, 如海藻糖可以激活线粒体自噬, 恢复小鼠软骨细胞中因氧化应激导致的自噬功能障碍, 保护软骨细胞免于凋亡, 缓解 DMM 导致的关节软骨退变^[38]。转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 通过启动多个自噬关键基因的表达参与自噬的调节过程, 被认为是调控自噬活性的关键分子, 小鼠关节腔内注射 TFEB 过表达慢病毒载体, 可缓解 DMM 诱导的关节软骨退变, 抑制软骨细胞的凋亡和衰老, 增强自噬活性, 提示 TFEB 是治疗 OA 的潜在靶点^[39]。一些传统的中药也可以靶向自噬治疗 OA, 如透骨消痛胶囊可以通过促进软骨细胞自噬, 进而保护软骨细胞^[40]。

综上所述, 自噬功能障碍是 OA 发生发展的重要驱动因素, 激活自噬可以缓解 OA 软骨退变。鉴于自噬在 OA 发病中的重要作用, 靶向自噬通路为 OA 治疗提供了新的方向。尤其是局部靶向药物递送, 如关节腔内注射自噬激活药物, 成为 OA 治疗的新热点。值得注意的是, OA 发病机制复杂, 自噬并不是决定 OA 发展的唯一因素。OA 进展是整体性的, 与自噬、衰老和凋亡密切相关。目前认为自噬作为一种适应性反应可以减少 OA 早期软骨细胞死亡, 但随着 OA 的进展, 过度自噬也可能导致软骨细胞死亡。在临床应用调控自噬活性药物治疗 OA 之前, 需要对自噬、衰老和凋亡的相互关系及其在 OA 中的作用进行全面的研究。

参考文献

[1] Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the cell biology of

- age-related disease [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20 (12): 1338–1348.
- [2] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (6): 349–364.
- [3] 陈威, 李盛华, 周明旺, 等. 膝骨性关节炎软骨自噬机制研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (13): 1204–1206.
- [4] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 2021: e108863.
- [5] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (16): 1564–1576.
- [6] Valenti MT, Dalle Carbonare L, Zipeto D, et al. Control of the autophagy pathway in osteoarthritis: key regulators, therapeutic targets and therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2700.
- [7] Duan R, Xie H, Liu ZZ. The role of autophagy in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608388.
- [8] 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展 [J]. *生命的化学*, 2018, 38 (2): 38–48.
- [9] Wang JJ, Li JL, Song DY, et al. AMPK: implications in osteoarthritis and therapeutic targets [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (12): 7670–7681.
- [10] Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (3): 791–801.
- [11] 杨飞, 王国栋, 黄蓉, 等. miRNA 在骨关节炎软骨细胞自噬中的调控作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19): 1777–1780.
- [12] Sasaki H, Takayama K, Matsushita T, et al. Autophagy modulates osteoarthritis-related gene expression in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (6): 1920–1928.
- [13] Barranco C. Osteoarthritis: activate autophagy to prevent cartilage degeneration [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11 (3): 127.
- [14] López de Figueroa P, Lotz MK, Blanco FJ, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (4): 966–976.
- [15] Zhang Y, Vasheghani F, Li YH, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (7): 1432–1440.
- [16] Carames B, Olmer M, Kiosses WB, et al. The relationship of autophagy defects to cartilage damage during joint aging in a mouse model [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (6): 1568–1576.
- [17] Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17 (11): 647–661.
- [18] Li YS, Zhang FJ, Zeng C, et al. Autophagy in osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83 (2): 143–148.
- [19] 运行, 魏民, 魏钰. 线粒体自噬机制及其对骨关节炎的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (23): 2166–2169.
- [20] Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132 (1): 73–82.
- [21] Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, et al. PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (3): 569–578.
- [22] Alvarez Garcia O, Matsuzaki T, Olmer M, et al. Regulated in development and DNA damage response 1 deficiency impairs autophagy and mitochondrial biogenesis in articular cartilage and increases the severity of experimental osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69 (7): 1418–1428.
- [23] Qin N, Wei LW, Li WY, et al. Local intra-articular injection of resveratrol delays cartilage degeneration in C57BL/6 mice by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134 (3): 166–174.
- [24] Matsuzaki T, Alvarez-Garcia O, MokuDa S, et al. FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (428): eaan0746.
- [25] Lee KI, Choi S, Matsuzaki T, et al. FOXO1 and FOXO3 transcription factors have unique functions in meniscus development and homeostasis during aging and osteoarthritis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (6): 3135–3143.
- [26] Matsuzaki T, Matsushita T, Takayama K, et al. Disruption of Sirt1 in chondrocytes causes accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress and during ageing in mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (7): 1397–1404.
- [27] Liao FX, Huang F, Ma WG, et al. The new role of sirtuin1 in human osteoarthritis chondrocytes by regulating autophagy [J]. *Cartilage*, 2019, 13 (2_suppl): 1237S–1248S.
- [28] Sacitharan PK, Bou-Gharios G, Edwards JR. SIRT1 directly activates autophagy in human chondrocytes [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6 (1): 41.
- [29] Bohensky J, Leshinsky S, Srinivas V, et al. Chondrocyte autophagy is stimulated by HIF-1 dependent AMPK activation and mTOR suppression [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 (4): 633–642.
- [30] Hu SL, Zhang CW, Ni LB, et al. Stabilization of HIF-1 α alleviates osteoarthritis via enhancing mitophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (6): 481.
- [31] Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, et al. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (4): 575–581.
- [32] Takayama K, Kawakami Y, Kobayashi M, et al. Local intra-articular injection of rapamycin delays articular cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (6): 482.
- [33] Ouyang JY, Jiang HJ, Fang H, et al. Isoimperatorin ameliorates osteoarthritis by downregulating the mammalian target of rapamycin C1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (6): 9636–9644.
- [34] Cheng NT, Guo A, Cui YP. Intra-articular injection of Torin 1 reduces degeneration of articular cartilage in a rabbit osteoarthritis model [J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5 (6): 218–224.
- [35] Deng ZH, Li YS, Liu HF, et al. The roles of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (5): BSR20190189.

- [30] Pettine K, Suzuki R, Sand T, et al. Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up [J]. *Int Orthop*, 2016, 40 (1) : 135-140.
- [31] Pettine KA, Murphy MB, Suzuki RK, et al. Percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate cells significantly reduces lumbar discogenic pain through 12 months [J]. *Stem Cells*, 2015, 33 (1) : 146-156.
- [32] Barakat AH, Elwell VA, Lam KS. Stem cell therapy in discogenic back pain [J]. *J Spine Surg*, 2019, 5 (4) : 561-583.
- [33] Chen P, Ning L, Qiu P, et al. Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13 (4) : 682-693.
- [34] Frauchiger DA, Heeb SR, May RD, et al. Differentiation of MSC and annulus fibrosus cells on genetically engineered silk fleece-membrane-composites enriched for GDF-6 or TGF- β 3 [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36 (5) : 1324-1333.
- [35] 周逸驰, 张丹, 张沛, 等. 海藻酸钠复合多能诱导干细胞修复椎间盘研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (9) : 830-834.
- [36] Norbertczak HT, Ingham E, Fermor HL, et al. Decellularized intervertebral discs: a potential replacement for degenerate human discs [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26 (11) : 565-576.
- [37] Vadalà G, De Strobel F, Bernardini M, et al. The transpedicular approach for the study of intervertebral disc regeneration strategies: in vivo characterization [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22 (Suppl 6) : S972-978.

(收稿:2021-04-01 修回:2021-09-17)

(同行评议专家: 孙其志)

(本文编辑: 宁 桦)

(上接 905 页)

- [36] Feng XF, Pan JY, Li JY, et al. Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR [J]. *Aging*, 2020, 12 (2) : 1087-1103.
- [37] Li J, Zhang B, Liu WX, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signaling [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (5) : 635-645.
- [38] Tang Q, Zheng G, Feng ZH, et al. Trehalose ameliorates oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress via selective autophagy stimulation and autophagic flux restoration in osteoarthritis development [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (10) : e3081.
- [39] Zheng G, Zhan Y, Li XB, et al. TFEB, a potential therapeutic target for osteoarthritis via autophagy regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9) : 858.
- [40] 马涛, 张晓刚, 赵永利, 等. 骨性关节炎软骨细胞自噬中医药研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27 (3) : 142-145.

(收稿:2021-05-01 修回:2021-10-08)

(同行评议专家: 李 颖)

(本文编辑: 宁 桦)