

· 综述 ·

线粒体质量控制在骨性关节炎软骨细胞的调控作用[△]

钟闻¹, 黄华², 沈彬¹, 斯海波^{1*}

(1. 四川大学华西医院骨科, 四川成都 610041; 2. 川北医学院附属医院骨科, 四川南充 637000)

摘要: 软骨退变是骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 的核心特征, 软骨细胞衰老及其介导的代谢失衡是软骨退变持续进展的重要原因。乙酰化/去乙酰化是线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 的关键机制之一, 主要由去乙酰化酶 (sirtuin, SIRT) 介导。近年发现 MQC 失衡与 OA 软骨细胞衰老及软骨退变密切相关, 而 SIRT1/3 在正常及 OA 软骨细胞中存在差异表达并参与 OA 软骨细胞 MQC 失衡及衰老调控。本文从 SIRT1/3 及细胞衰老角度对 MQC 在 OA 软骨细胞的调控作用做一综述, 以期后续 OA 发病机制及治疗策略探索整理思路和潜在靶点。

关键词: 骨性关节炎, 软骨细胞, 细胞衰老, 去乙酰化酶, 线粒体质量控制

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 18-1688-05

Regulatory role of mitochondrial quality control in osteoarthritic chondrocytes // ZHONG Wen¹, HUANG Hua², SHEN Bin¹, SI Hai-bo¹. 1. Department of Orthopedics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Orthopedics, The Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Abstract: Cartilage degeneration is the core feature of osteoarthritis (OA), while chondrocyte senescence and the related metabolic imbalance are critical reasons for the continuous progression of cartilage degeneration. Acetylation/deacetylation is one of the key mechanisms in mitochondrial quality control (MQC) and is mainly mediated by deacetylase (SIRT). In recent years, it has been found that MQC imbalance is closely related to OA chondrocyte senescence and cartilage degeneration, while SIRT1/3 is differentially expressed in normal and OA chondrocytes, and participates in the regulation of MQC imbalance and senescence of OA chondrocytes. This study reviews the regulatory role of MQC in OA chondrocytes, mainly from the perspective of SIRT1/3 and cellular senescence, to sort out ideas and potential targets for subsequent studies on OA pathogenesis and therapeutics.

Key words: osteoarthritis, chondrocytes, cellular senescence, sirtuin, mitochondrial quality control

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨退变为核心特征的关节病, 而软骨退变与软骨细胞衰老及其介导的代谢失衡密切相关, 抑制软骨细胞衰老或清除衰老软骨细胞 (senescent chondrocytes, SnCCs) 可有效延缓 OA 进展^[1, 2]。乙酰化/去乙酰化是线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 的核心机制之一, 主要由去乙酰化酶 (sirtuin, SIRT) 介导。近年发现 MQC 失衡与 OA 软骨细胞衰老及软骨退变密切相关, 主要的线粒体去乙酰化酶 SIRT1/3 在正常及 OA 软骨细胞中存在差异表达并参与 OA 软骨细胞 MQC 失衡及衰老调控^[3]。本文将从 SIRT1/3 及细胞衰老角度对 MQC 在 OA 软骨细胞的调控作用做一综述, 以期后续 OA 发病机制及治疗策略研究整理思路和潜在靶点。

1 软骨细胞衰老及其介导的代谢失衡是软骨退变持续进展的重要原因

目前全球 OA 患者人数已超过 3 亿, 我国 40 岁以上人群中原发性 OA 的总体患病率已高达 46.3%, 带来巨大的经济和医疗负担^[4]。虽然 OA 的发病机制复杂且未完全阐明, 但软骨退变的核心作用已得到公认。软骨细胞是软骨中唯一的细胞类型, 对软骨稳态起决定性作用。软骨细胞死亡是软骨退变的关键机制之一, 但部分 OA 软骨细胞在死亡前先进入一种不可逆的生长停滞伴表型改变、但保持代谢活性的状态, 称为细胞衰老^[2, 5]。Toh 等^[6]在 OA 病灶周围软骨中发现 SnCCs, Xu 等^[7]发现在小鼠关节腔注射自体衰老细胞可诱导 OA 样改变, 斯海波等^[2]进一步证实

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.18.10

[△]基金项目:四川省科技厅重点研发计划项目(编号:2021YFS0122);国家自然科学基金项目(编号:81802210)

作者简介:钟闻,在读硕士研究生,研究方向:骨性关节炎发病机制及精准诊疗,(电话)18582494128,(电子信箱)zhongwen19940309@163.com

*通信作者:斯海波,(电话)13408682290,(电子信箱)hb.si@163.com

了抑制软骨细胞衰老,可延缓大鼠 OA 进展。

SnCCs 虽保持代谢活性,但表现为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 伴随一系列行为改变。由于丧失了对胰岛素样生长因子 I、转化生长因子 β 、骨形态发生蛋白 6 等多种代谢信号的应答, SnCCs 维持及重塑软骨稳态的能力减弱^[2, 6, 7]。SASP 还可导致细胞外基质 (extra-cellular matrix, ECM) 合成减少, 而多种炎症因子、基质降解酶、血管内皮生长因子等分泌增加, 促进 ECM 降解、软骨下骨硬化和骨赘形成。同时, SASP 分泌的各种刺激因子可诱导邻近细胞衰老并形成恶性循环, 这被认为是即使初始刺激因素消除后软骨细胞衰老仍然持续发生、软骨退变仍持续进展的重要机制^[2, 7]。

此外, OA 早期软骨损伤程度轻且多局限在软骨表层区域, 若能尽早修复, 或许可阻止、延迟甚至部分逆转 OA 进展。结合细胞衰老的不可逆性、SASP 可诱导衰老恶性循环等特点, 早期抑制软骨细胞衰老对 OA 治疗或许更有价值。近年多项研究提示线粒体功能异常参与软骨细胞衰老及软骨退变发生发展, 为 OA 发病机制及治疗策略探索提供了新的切入点。

2 MQC 失衡是 OA 软骨细胞衰老的重要特征和潜在诱因

线粒体形态和功能异常与多种细胞损伤及包括 OA 在内的增龄相关疾病有关。MQC 是机体在长期进化过程中形成的一套完善的线粒体调控机制, 可对线粒体的形态、数量和质量进行多维调控以维持细胞内稳态, 主要包括氧化应激 (oxidative stress, OS)、生物发生、动力学及线粒体自噬等过程。近年发现 MQC 失衡与 OA 软骨细胞衰老密切相关。

2.1 线粒体 OS 与软骨细胞衰老

线粒体氧化磷酸化过程是活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源, ROS 过量产生并超出细胞抗氧化防御能力可引起 OS 损伤, 其中衰老相关异染色质堆积触发的 DNA 损伤反应可诱导细胞衰老并引起细胞/组织的结构性和功能性损伤^[8]。已有研究证实, 退变软骨组织中有过量 ROS 产生, 而且 ROS 堆积又可诱导软骨细胞衰老并促进 OA 进展^[9]。多种抗氧化酶可清除 ROS, 其中具有线粒体特异性超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 不仅是软骨细胞内清除 ROS 的主要抗氧化酶, 同时还可抑制 OA 软骨细胞衰老^[10], 是探索 OA 软骨细胞线粒体 OS 与衰老交互作用的关键靶点之一。

2.2 线粒体生物发生与软骨细胞衰老

线粒体生物发生是细胞内形成新线粒体的过程, 受核基因和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 共同调控。IL-1 β 和 TNF- α 可改变 mtDNA 的完整性, 而 mtDNA 损伤会上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 水平, 并通过激活 OS 诱导软骨细胞衰老及 ECM 降解^[11]。过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator, PGC-1 α) 是线粒体生物发生的主要调控因子, 其表达升高与线粒体生物发生增加相关^[12]。线粒体生物发生受损是 OA 软骨细胞的核心特征之一, 而激活 PGC1 α 可得到明显改善^[13]。同时, 多项研究发现线粒体生物发生与细胞衰老密切相关, 且受 PGC1 α 调控, 但不同细胞/疾病模型间的结果差异大, 甚至相反^[14, 15], 且在软骨细胞中暂无相关报道。

2.3 线粒体动力学与软骨细胞衰老

线粒体动力学通过形成高度连通的管状网络并处于高度融合-分裂的动态过程多重调控其形态、数量、质量及功能^[16]。线粒体动力学紊乱是线粒体功能障碍和细胞死亡的重要诱因, 目前认为线粒体分裂可加速软骨细胞死亡, 而线粒体融合对软骨细胞起一定保护作用^[17]。具有 GTP 酶活性的视神经萎缩相关蛋白 1 (optic atrophy protein-1, OPA1) 是线粒体动力学的关键调控蛋白, 也是线粒体动力学紊乱和功能障碍的重要交汇点, 其表达上调可改善软骨细胞线粒体动力学^[18]。此外, 有研究报道, OPA1 与细胞衰老密切相关^[19], 但在 OA 软骨细胞衰老中暂无报道, 值得进一步探索。

2.4 线粒体自噬与软骨细胞衰老

细胞通过自噬机制选择性地清除损伤线粒体的过程被称为线粒体自噬, 该过程有利于保持线粒体数量和质量稳定以及维持线粒体功能、细胞内环境稳态和促细胞存活。软骨细胞线粒体自噬功能失调与 OA 发生发展之间的密切关系已被广泛证实^[20]。最近两项研究均报道激活线粒体自噬可抑制软骨细胞衰老^[21, 22]。PARKIN 是当前关注较多的线粒体自噬调控因子, 在软骨细胞线粒体自噬稳态维持中发挥重要作用^[23]。同时, PARKIN 介导的线粒体自噬激活也可抑制 OA 软骨细胞衰老^[24], 提示 PARKIN 是探索软骨细胞线粒体自噬与衰老交互作用的重要切入点。

3 SIRT1/3 对软骨细胞 MQC 的调控作用

3.1 SIRT1/3 对软骨细胞线粒体 OS 的调控作用

既往研究证实乙酰化/去乙酰化是线粒体功能的关键调控方式之一, SIRT1/3 是最主要的去乙酰化酶, 对细胞代谢状态高度敏感, 在翻译后水平调控多种线粒体蛋白/酶活性, 从而调节线粒体 OS。OA 相关炎症介质抑制软骨细胞线粒体氧化磷酸化并促进 ROS 生成和 OS 激活, 导致抗氧化酶 SOD2 被过度消耗^[25]。SIRT3 可通过增强 SOD2 抗氧化活性并降低线粒体 ROS 来保护线粒体免受 OS 损伤^[26]。激活 AMPK-SIRT3 通路也可通过增强 SOD2 活性而降低线粒体 OS^[27]。同时, SIRT1 也可抵抗 OS 损伤诱导的软骨细胞死亡^[28]。

3.2 SIRT1/3 对软骨细胞线粒体生物发生的调控作用

OA 软骨细胞的 SIRT1 表达较正常软骨细胞降低, 且与 PGC-1 α 的乙酰化增加有关^[13]。激活 SIRT1/PGC-1 α 途径可促进线粒体生物发生, 并逆转 OA 软骨细胞线粒体功能损伤^[13]。软骨细胞中的 AMPK 在能量缺乏时通过磷酸化被激活, 然后可促进 ATP 生成并激活 SIRT3^[27]。SIRT3 水平在 OA 以及 IL-1 β /TNF- α 干预的软骨细胞中均降低, SIRT3 敲除可引起软骨细胞线粒体功能障碍, 而 SIRT3 激活可保护软骨细胞免受 IL-1 β /TNF- α 诱导的线粒体损伤^[29, 30]。此外, 既往研究发现, SIRT1/3 均可上调 AMPK 表达, 提示 AMPK 和 SIRT1/3 具有形成正反馈环路并调控软骨细胞 MQC 的潜力^[31], 但具体机制还需进一步探索。

3.3 SIRT1/3 对软骨细胞线粒体动力学的调控作用

线粒体是一个动态的细胞器, 可与周围的线粒体融合并分裂成子线粒体。在线粒体动力学过程中, 过度的线粒体碎片化会导致 mtDNA 突变, 导致 ATP 合成减少、ROS 产生过多、线粒体膜电位改变等, 引起线粒体功能障碍^[32]。SIRT3 可以通过 c-Jun N-末端激酶信号通路激活 OPA1 并抑制线粒体外膜蛋白 Fis1 表达^[24, 33]。SIRT3 激活剂可通过 AMPK-PGC-1 α -SIRT3 途径增加 OA 软骨细胞中线粒体动力学关键蛋白(如 Drp1、Fis1 和 MFN2)的表达^[29]。虽然 SIRT1 对软骨细胞线粒体动力学的调控作用已在多种疾病和细胞模型中被证实^[34], 但在软骨细胞中暂无相关报道, 值得进一步探索。

3.4 SIRT1/3 对软骨细胞线粒体自噬的调控作用

SIRT1 激活可通过调控自噬相关基因表达及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化水平触发下游自噬相关级联反应及自噬体形成^[35]。在软骨细胞中, SIRT1 可通过 AMPK/

mTOR 信号通路调控线粒体自噬^[36]。同时, SIRT3 也可通过调控 PARKIN 依赖的线粒体自噬促进软骨细胞存活^[37]。在糖尿病心肌细胞中, SIRT3 可通过去乙酰化 FoxO3A 激活线粒体自噬, 而 SIRT3 缺乏可损害线粒体自噬并诱导细胞衰老^[38], 但这在软骨细胞中暂无报道。因此, SIRT3 是否也可通过 FoxO3A-PARKIN 轴调控 OA 软骨细胞线粒体自噬及衰老也是后续机制研究的良好切入点。

4 重塑 OA 软骨细胞 MQC 稳态的潜在策略

MQC 作为维持线粒体及细胞内环境稳态的新兴机制, 近年证据表明重塑软骨细胞 MQC 稳态是抑制 OA 的潜在策略。SIRT1/3 是调控线粒体功能的主要去乙酰化酶, 下面将以此为切入点总结重塑软骨细胞 MQC 稳态的潜在策略。

4.1 基于 SIRT1 的 OA 软骨细胞 MQC 稳态重塑策略

大量研究表明靶向调控 SIRT1 是重塑 OA 软骨细胞 MQC 稳态、抑制软骨细胞衰老及延缓 OA 进展的潜在策略。比如, 槲皮素通过 AMPK/SIRT1 通路减少软骨细胞内 ROS 堆积及恢复线粒体膜电位, 保护线粒体功能、抑制软骨细胞衰老并延缓 OA 进展^[39]; 17 β -雌二醇通过 SIRT1 介导的 AMPK/mTOR 通路增强软骨细胞线粒体自噬, 维持软骨稳态及抑制 OA^[36]; 花椒毒素通过 SIRT1/NF- κ B 轴在 OA 软骨中发挥抗炎和抗 OS 作用^[40]。同时, 成纤维细胞生长因子 21 可通过 SIRT1/mTOR 通路延缓 OA 软骨细胞衰老、凋亡及 ECM 降解^[41], 葡萄籽原花青素可通过 DPP4-SIRT1 途径抑制软骨细胞衰老和凋亡并延缓 OA 进展^[42], 水飞蓟素可通过 SIRT1 途径修复软骨细胞线粒体活性并延缓软骨细胞衰老^[43]。

4.2 基于 SIRT3 的 OA 软骨细胞 MQC 稳态重塑策略

软骨细胞 SIRT3 缺乏与 OA 发生发展密切相关, 直接上调 SIRT3 可通过 AMPK 途径抑制 OA 软骨细胞线粒体 OS、激活线粒体自噬并改善 mtDNA 的完整性和功能^[27]。同时, 多种药物、分子及基因可通过 SIRT3 调控软骨细胞 MQC 及衰老。比如, SIRT3 激活剂二氢杨梅素可维持软骨细胞线粒体稳态并抵抗软骨退化^[29]、二甲双胍可通过 SIRT3 介导的 PINK1/PARKIN 依赖性线粒体自噬途径抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞线粒体 OS 和 OA 炎性改变^[44]、circFAM160A2 可通过靶向调控 SIRT3 促进软骨细胞线粒体稳定并减少细胞凋亡^[45]。同时, 泛素特异性蛋白酶 3 可通过 SIRT3 抑制 IL-1 β 介导的软骨细胞衰老^[46]。因

此, 靶向调控 SIRT3 也是重塑 OA 软骨细胞 MQC 稳态及抑制软骨细胞衰老的重要策略。

5 总结与展望

综上所述, 软骨细胞衰老及其介导的代谢失衡是软骨退变持续发生的重要原因之一, 而 MQC 失衡是 OA 软骨细胞衰老的重要特征和潜在诱因。SIRT1/3 是调控软骨细胞 MQC 的主要去乙酰化酶, 也是重塑 OA 软骨细胞 MQC 稳态、抑制软骨细胞衰老及延缓 OA 进展的重要靶点。本文虽然从 SIRT1/3 及细胞衰老角度总结了 MQC 在 OA 软骨细胞的关键调控作用, 但涉及具体机制仍远未阐明, 后续深入研究这些问题将有助于丰富 OA 发病机制理论并为 OA 治疗策略研究提供了新的思路和靶点。

利益冲突 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突; 课题经费没有影响文章观点。

作者贡献声明 钟闻、黄华: 文献检索、资料归纳整理和文章撰写; 沈彬、斯海波: 综述设计及逻辑把控。

参考文献

- [1] 徐伟, 廖冬发, 王娟, 等. 细胞衰老在骨关节炎中作用的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (15): 1386-1390.
- [2] Si HB, Yang TM, Li L, et al. miR-140 attenuates the progression of early-stage osteoarthritis by retarding chondrocyte senescence [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 15-30.
- [3] Liu D, Cai ZJ, Yang YT, et al. Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic targets [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30 (3): 395-405.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年病临床医学研究中心 (湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南 (2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41 (18): 1291-1314.
- [5] 李兰, 梁明玮, 陆燕蓉, 等. miR-140 对早期骨关节炎软骨细胞衰老的调控作用及机制 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (3): 252-259.
- [6] Toh WS, Britberg M, Farr J, et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis [J]. Acta Orthop, 2016, 87 (sup363): 6-14.
- [7] Xu M, Bradley EW, Weivoda MM, et al. Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72 (6): 780-785.
- [8] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22 (2): 75-95.
- [9] Chen H, Tu M, Liu S, et al. Dendrobine alleviates cellular senescence and osteoarthritis via the ROS/NF- κ B Axis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (3): 2365.
- [10] Shao JH, Fu QW, Li LX, et al. Prx II reduces oxidative stress and cell senescence in chondrocytes by activating the p16-CDK4/6-pRb-E2F signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (7): 3448-3458.
- [11] Reed KN, Wilson G, Pearsall A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species in cartilage matrix destruction [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 397 (1-2): 195-201.
- [12] Zu YX, Lu HY, Liu WW, et al. Jiang Gui Fang activated interscapular brown adipose tissue and induced epididymal white adipose tissue browning through the PPAR γ /SIRT1-PGC1 α pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112271.
- [13] Wang Y, Zhao X, Lotz M, et al. Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible via peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67 (8): 2141-2153.
- [14] Summer R, Shaghghi H, Schriener D, et al. Activation of the mTORC1/PGC-1 axis promotes mitochondrial biogenesis and induces cellular senescence in the lung epithelium [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316 (6): L1049-L1060.
- [15] Mao GX, Xu XG, Wang SY, et al. Salidroside delays cellular senescence by stimulating mitochondrial biogenesis partly through a miR-22/SIRT-1 pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5276096.
- [16] Yoo SM, Jung YK. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics [J]. Mol Cells, 2018, 41 (1): 18-26.
- [17] Ansari MY, Novak K, Haqqi TM. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30 (2): 315-328.
- [18] Zhang J, Hao X, Chi R, et al. Moderate mechanical stress suppresses the IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis by regulating mitochondrial dynamics [J]. J Cell Physiol, 2021, 236 (11): 7504-7515.
- [19] Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the pivotal role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases and senescence [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 905072.
- [20] 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.
- [21] Jiang N, Xing B, Peng R, et al. Inhibition of Cpt1 α alleviates oxidative stress-induced chondrocyte senescence via regulating mitochondrial dysfunction and activating mitophagy [J]. Mech Ageing Dev, 2022, 205: 111688.
- [22] Shang J, Lin N, Peng R, et al. Inhibition of Klf10 attenuates oxidative stress-induced senescence of chondrocytes via modulating mitophagy [J]. Molecules, 2023, 28 (3): 924.
- [23] Ansari MY, Khan NM, Ahmad I, et al. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26 (8): 1087-1097.
- [24] Sun K, Jing X, Guo J, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases [J]. Autophagy, 2021, 17 (9): 2082-2092.

- [25] Hu SL, Wang K, Shi YF, et al. Downregulating Akt/NF- κ B signaling and its antioxidant activity with Loureirin A for alleviating the progression of osteoarthritis: in vitro and vivo studies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 105953.
- [26] Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 48.
- [27] Chen LY, Wang Y, Terkeltaub R, et al. Activation of AMPK-SIRT3 signaling is chondroprotective by preserving mitochondrial DNA integrity and function [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26 (11): 1539-1550.
- [28] D'Adamo S, Cetrullo S, Guidotti S, et al. Hydroxytyrosol modulates the levels of microRNA-9 and its target sirtuin-1 thereby counteracting oxidative stress-induced chondrocyte death [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25 (4): 600-610.
- [29] Wang J, Wang K, Huang C, et al. SIRT3 activation by dihydromyricetin suppresses chondrocytes degeneration via maintaining mitochondrial homeostasis [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14 (13): 1873-1882.
- [30] Zhang Z, Li M, Ma X, et al. GADD45beta-1 attenuates oxidative stress and apoptosis via Sirt3-mediated inhibition of ER stress in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 296: 76-82.
- [31] Chen Y, Wu YY, Si HB, et al. Mechanistic insights into AMPK-SIRT3 positive feedback loop-mediated chondrocyte mitochondrial quality control in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105497.
- [32] Singh M, Denny H, Smith C, et al. Presynaptic loss of dynamin-related protein 1 impairs synaptic vesicle release and recycling at the mouse calyx of Held [J]. *J Physiol-London*, 2018, 596 (24): 6263-6287.
- [33] Ihenacho UK, Meacham KA, Harwig MC, et al. Mitochondrial fission protein 1: emerging roles in rrganellar form and function in health and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 660095.
- [34] Yao Y, Chen T, Wu H, et al. Melatonin attenuates bisphenol A-induced colon injury by dual targeting mitochondrial dynamics and Nrf2 antioxidant system via activation of SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 195: 13-22.
- [35] 徐伟, 刘达, 王维, 等. 自噬在骨关节炎发病和治疗中的作用研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10): 902-905, 910.
- [36] Mei R, Lou P, You G, et al. 17 β -Estradiol induces mitophagy up-regulation to protect chondrocytes via the SIRT1-mediated AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 615250.
- [37] Xin R, Xu Y, Long D, et al. Mitochondic acid-5 inhibits reactive oxygen species production and improves human chondrocyte survival by upregulating SIRT3-mediated, parkin-dependent mitophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911716.
- [38] Yu W, Gao B, Li N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (8): 1973-1983.
- [39] Qiu L, Luo Y, Chen X. Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis via upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1585-1591.
- [40] Li J, Zhang Z, Qiu J, et al. 8-Methoxypsoralen has anti-inflammatory and antioxidant roles in osteoarthritis through SIRT1/NF-kappaB pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692424.
- [41] Lu H, Jia C, Wu D, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) alleviates senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the SIRT1-mTOR signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (10): 865.
- [42] Wang Z, Yan K, Ge G, et al. Exosomes derived from miR-155-5p-overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37 (1): 85-96.
- [43] Wu WT, Chen YR, Lu DH, et al. Silymarin modulates catabolic cytokine expression through Sirt1 and SOX9 in human articular chondrocytes [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1): 147.
- [44] Wang C, Yang Y, Zhang Y, et al. Protective effects of metformin against osteoarthritis through upregulation of SIRT3-mediated PINK1/Parkin-dependent mitophagy in primary chondrocytes [J]. *Biosci Trends*, 2019, 12 (6): 605-612.
- [45] Bao J, Lin C, Zhou X, et al. circFAM160A2 promotes mitochondrial stabilization and apoptosis reduction in osteoarthritis chondrocytes by targeting miR-505-3p and SIRT3 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5712280.
- [46] Zhou Q, Wang W, Wu J, et al. Ubiquitin-specific protease 3 attenuates interleukin-1 β -mediated chondrocyte senescence by deacetylating forkhead box O-3 via sirtuin-3 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 2017-2027.

(收稿:2022-08-09 修回:2023-03-03)
(同行评议专家:李宏宇, 李丹)
(本文编辑:宁桦)