

· 综述 ·

开放获取

细胞自噬信号通路在骨关节炎发病的作用[△]

孙力¹, 石辉^{2*}, 张磊³

(1. 滨州医学院, 山东滨州 256600; 2. 滨州医学院附属医院关节外科, 山东滨州 256600; 3. 滨州市中心医院关节外科, 山东滨州 251700)

摘要: 骨关节炎是老年常见的一种复杂的多因素退行性关节疾病, 包括且不局限于机械外力、老化等因素, 最终导致关节软骨退化损伤, 是软骨细胞外基质降解和软骨细胞减少为特征的关节疾病。自噬是一种通过溶酶体降解来维持细胞内稳态的机制, 在一定程度上有减缓骨关节炎进展的作用。体内多种信号传导通路可以影响自噬对骨关节炎的作用, 为了探索不同信号通路对自噬的影响, 本团队查阅大量文献, 希望可以发现新的治疗思路。

关键词: 骨性关节炎, 细胞自噬, 生理机制, 应用前景

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 11-0987-05

Role of autophagy signaling pathway in the pathogenesis of osteoarthritis // SUN Li¹, SHI Hui², ZHANG Lei³. Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong, China; 2. Department of Joint Surgery, The Affiliated Hospital, Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong, China; 3. Department of Joint Surgery, Central Hospital of Binzhou City, Binzhou 251700, Shandong, China

Abstract: Osteoarthritis is a common complex and multifactorial degenerative joint disease among the elderly, which is caused by various factors including but not limited to mechanical stress and aging, and is characterized by the degradation of extracellular matrix of chondrocytes and the reduction of chondrocytes. Autophagy is a mechanism that maintains intracellular homeostasis through lysosomal degradation, and it plays a role in slowing down the progression of osteoarthritis to some extent. Various signaling pathways in the body can affect the role of autophagy in osteoarthritis. In order to explore the effects of different signaling pathways on autophagy, this study aims to discover new therapeutic strategies by reviewing a large number of literature.

Key words: osteoarthritis, cellular autophagy, physiological mechanisms, application prospect

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种复杂的多因素的退行性关节疾病, 可分为原发性和继发性, 其特征是软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解和软骨细胞减少^[1]。根据最新流行病学研究, 全球 OA 患者已经超过 5 亿, OA 已经成为严重的国家公共卫生问题^[2]。因此, 研究 OA 的发病机制和抑制措施有重大的科学和临床意义。当前 OA 治疗局限于控制疼痛, 在减少和控制关节炎症和促进受损软骨细胞功能恢复方面, 仍缺乏有效途径来干预。当前已有大量研究表明细胞自噬与 OA 之间有紧密的联系, 本文通过总结不同信号通路对自噬的影响来探索其在 OA 病程中的作用, 以期发现新的治疗思路。

1 自噬

自噬的溶酶体降解途径在细胞、组织和生物体内

平衡中起着重要作用, 并且由进化上保守的自噬相关基因介导, 基因突变会导致自噬功能的失控, 这与多种人类疾病有关, 尤其是神经退行性疾病、炎症性疾病和癌症与自噬失调有着明确的病因联系^[3]。因此, 自噬维持在健康状态是维持细胞活力的基础, 它在生命过程中作为一种质量控制过程, 可帮助细胞在营养匮乏、应激等不利条件下存活。自噬包括选择性自噬的线粒体自噬、核糖体自噬等, 非选择自噬则包括巨自噬与微自噬, 它们之间在降解内容物向溶酶体的传递模式方面有所不同, 且在不同情况下发挥作用^[4]。选择性自噬主要在保护细胞的内部结构发挥功能, 在内外环境的刺激下, 将被识别的特异性结构包裹进自噬体与溶酶体结合, 维持细胞内环境的稳定^[5]。以巨自噬为主的非选择自噬, 可以消除不需要或受损的细胞, 保持细胞的稳定, 也能在细胞饥饿时发挥作用, 为细胞提供必要的营养物质, 巨自噬是最常见的

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110613

[△]基金项目: 山东省省级临床重点专科学科建设项目 (编号: SLCZDZK-0302)

作者简介: 孙力, 硕士研究生, 研究方向: 骨关节炎的基础和临床研究, (电子信箱) 17554370865@163.com

* 通信作者: 石辉, (电子信箱) 13475095025@163.com

自噬类型，下文自噬均代指巨自噬^[6]。

2 自噬对骨关节炎的影响

OA 的病理过程涉及软骨、骨和滑膜组织之间的相互作用。软骨细胞的健康状态是保证软骨功能的关键，但其再生潜力较弱，因此，维持软骨细胞稳态和软骨 ECM 完整性就是保证软骨功能的重要环节。软骨细胞分泌多种合成代谢因子，其中 IL-1 β (interleukin-1 β) 和 TNF- α (tumor necrosis factor- α) 是两种主要的炎症因子，可以由软骨细胞部分参与合成，在 OA 的炎症和降解级联反应中起刺激作用；免疫系统的细胞则分泌抗炎细胞因子 IL-4 (interleukin-4)、IL-10 (interleukin-10) 和 IL-13 (interleukin-13) 等刺激 ECM 的合成，从而促进软骨修复^[7-9]。炎症反应与自噬是紧密相关的复杂反应，自噬的细胞质清除功能可以激活细胞自主炎症反应细胞的抗炎功能，自噬可以调节炎症反应，炎症反应也可以影响细胞的自噬过程^[10]。关节软骨细胞依赖自噬作为维持正常功能和存活的主要机制，有研究表明，在 OA 早期，软骨或软骨细胞自噬明显增加，自噬通过活性氧和细胞凋亡调节 OA 相关基因表达来增强软骨细胞的耐受能力，延缓软骨退变进程，随着 OA 的进展与关节软骨的降解，自噬的程度也逐渐下降^[11, 12]。衰老是 OA 最重要的风险因素之一，在老化过程中，自噬呈现逐渐减少的态势，衰老对 OA 可能并非直接作用影响，而是通过影响自噬来削弱软骨维持自噬等稳态的能力^[13, 14]。

3 自噬的调控机制及在关节炎中的作用

3.1 mTOR 相关信号传导通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 以复合物 I (mTORC1) 和复合物 II (mTORC2) 的形式存在，是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，能协调上游信号与下游效应器，处于细胞生长和代谢的中心，可以接受蛋白激酶 B (AKT)、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、FOXO 转录因子家族、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、结节性硬化蛋白 2 (tuberous sclerosis protein 2, TSC2)、p53 蛋白在内的众多上游信号分子的调控来调节细胞自噬，是 OA 相关研究中最重要自噬负性调控因子^[15, 16]。mTORC1 是自噬的主要调节靶点，会被磷酸化从而活化，抑制 ULK1

和 ATG13 蛋白磷酸化和转录因子 EB 的活性，抑制自噬的发生，间接影响软骨的代谢与调节^[17]。

3.1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路

磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) /AKT/mTOR 信号传导通路是一种最典型的自噬调节途径^[18]，PI3K 分为 I、II、III 型，其中 III 型 PI3K 与苯氯素-1 (Beclin-1) 形成复合物，作为自噬的重要启动位点之一，mTORC1 作为该信号传导通路的下游信号传导组分。该信号通路是细胞内重要的信号传递通路，参与软骨细胞生长、增殖、存活、代谢等多个生物学过程，在软骨的损伤与修复过程中发挥重要作用。有研究表明，在 OA 软骨组织中 PI3K/Akt/mTOR 表达异常升高，促炎因子表达上升，促进软骨退化及结构改变，抑制自噬激活，自噬关键基因表达下降，促凋亡蛋白上调，ECM 合成减少，软骨破坏严重。Xu 等^[19]研究发现通过 SIRT3 的过度表达来抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路，大鼠细胞的炎症、凋亡、线粒体功能障碍和软骨细胞变性发生明显改善。PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为自噬的重要调控机制，通过对自噬过程的抑制作用，维持了细胞的正常代谢和生理功能。然而，在特定的病理状态下，适当抑制该信号通路能够有效诱导自噬，从而促进细胞的自我清除和修复能力，这一发现为相关疾病的治疗提供了新的思路和潜在的靶点，具有重要的研究和临床应用价值。

3.1.2 AMPK/mTOR 信号传导通路

AMPK 是一个能量敏感的蛋白激酶，通过监测 AMP/ATP 和 ADP/ATP 的比例感知细胞中的能量变化，参与调节细胞的能量代谢和自噬等过程。AMPK 的激活可以抑制 mTORC1 的活性进而促进细胞自噬的进行，并下调蛋白合成等过程，AMPK 的活化可以通过多种方式实现，如缺氧、氧化应激、营养缺乏等刺激均可激活 AMPK，从而减慢 OA 的发展和进展，具有软骨保护作用^[20]。Wang^[21]发现高糖通过 AMPK 途径抑制自噬，同时通过氧化应激诱导软骨细胞自噬，揭示了高血糖对软骨细胞自噬的双重作用。Li^[22]使用二甲双胍作为 AMPK 信号通路的激活剂，减少小鼠基质降解酶的产生并促进软骨细胞合成，发现可以通过激活 AMPK/mTOR 信号通路以影响骨代谢，为 OA 合并糖尿病的患者提供了新的用药理论支撑。AMPK 根据细胞内 ATP 的需求调整对 mTORC1 的调控作用，通过诱导细胞自噬的发生来维持细胞的能量平衡，同时也可以抑制炎症因子的表达，进而起到对软骨的营养支持及保护作用。

在当前的认知中自噬增强有利于 OA 病情的减

缓, 自噬减弱则有利于病情的进展, OA 的软骨中 mTOR 表达增加, 这可能是 mTOR 通过对细胞自噬的负调节来为 OA 的发展创造条件。以上研究均表明 mTOR 相关信号通路是自噬相关细胞信号传导通路中至关重要的组成部分, 且与软骨的生长与修复有明确联系。目前, mTOR 相关信号通路在调控细胞自噬的研究已经较为成熟, 雷帕霉素作为 mTOR 抑制剂也已经被用于多种医疗亚专业的动物与临床实验, 通过其对自噬的调控作用来开发新的临床药物^[23]。但目前在治疗 OA 方面, 还是以动物试验和体外细胞试验为主, 应用于人体的证据相对还较少, 未来仍需关注基础与临床试验。

3.2 其他相关调节

核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 在真核细胞内分布广泛, 可调节多种生化因子、细胞因子及酶等基因表达, 具有多向性转录作用, 在哺乳动物细胞的炎症、分化、增殖和存活过程中起着关键作用。NF- κ B 可以介导许多细胞因子和趋化因子, 可以被 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 激活, 还可以与 NF- κ B 配体结合从而上调 OA 关节软骨细胞基质金属蛋白酶的水平, 减少胶原蛋白和蛋白聚糖的细胞合成, 并在一个正反馈循环增强 NF- κ B 信号, 从而对软骨造成负面影响; NF- κ B 同时是一种细胞内信号通路, 研究表明其在激活时可抑制软骨细胞自噬表达^[24]。Mi^[25] 发现淫羊藿苷通过抑制 NF- κ B 激活自噬, 抑制炎性细胞因子和凋亡, 从而保护软骨, 延缓 OA 的进展。由此可见 NF- κ B 信号传导通路主要通过调节细胞自噬、维持细胞稳态以及调节炎症因子的水平对软骨细胞发挥作用。虽然 NF- κ B 信号通路的作用机制尚未完全明确, 但其与自噬互相作用已经得到证实, 这也是未来该信号通路的重点研究方向。

MAPK/JNK (c-Jun N-terminal kinase) 信号通路在调节细胞自噬过程中也发挥着重要作用。JNK 信号通路能够通过磷酸化调节多种关键分子的功能, 包括 Bcl-2、GABARAP1、mTORC1 等, 在细胞自噬的调控中发挥着关键作用^[26]。具体来说, JNK 信号通路可以通过磷酸化 Bcl-2 蛋白而抑制 Beclin-1 的活性, 从而抑制自噬过程; 同时, JNK 信号通路还能够通过直接磷酸化 GABARAP1 蛋白而促进自噬的发生。Zhou 等^[27] 发现人参皂苷可以通过参与小鼠的 NF- κ B/MAPK 信号传导来促进滑膜中的 M2 巨噬细胞的转化, 抑制软骨下骨破坏, 起到保护软骨的作用。

非编码 RNA (non-codingRNA, ncRNA) 是指经 DNA 转录, 缺少有效的开放阅读框或包含了高密度

的终止子, 不具备翻译能力的 RNA, ncRNA 曾被认为不具有实际功能, 但越来越多的研究表明 ncRNA 是具有功能的 RNA 分子, 可以参与染色质修饰、转录调节、剪切加工和 RNA 稳定性调节等过程^[28-31]。这些 ncRNA 包括 microRNA、miRNA、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA)。Cai^[32] 发现 miR-27a 可以靶向 PI3K 基因的 3'-UTR, 使 PI3K 基因沉默, miR-27a 可能通过 PI3K 的 3'-UTR 来抑制 PI3K/Akt/mTOR 传导通路, 从而增强自噬保护软骨细胞, 这表明 miRNA 具有靶向调控软骨细胞自噬以治疗 OA 的临床潜力。Zhang^[33] 发现 lncRNA 可以通过调节 miR-150-5p/AKT3 轴来促进 OA 进程, Jia^[34] 发现 circRNA-MSR 通过靶向结合 miR-761 调节 FBXO21 的表达以抑制软骨细胞自噬, 表明 lncRNA 与 circRNA 可以结合 miRNA 间接影响骨关节中细胞自噬的调控。相较于其他信号传导通路, ncRNA 参与 OA 中自噬的机制尚未完全清晰, 对其如何调控自噬发挥作用的研究相对较少且不够深入, 后续可进行更多探索以发掘新的治疗思路。

还有不少研究者探寻其他信号传导通路调节的自噬对 OA 的影响, Lin 等^[35] 抑制 FBXO21 的表达, 通过抑制 JUN/FBXO21/ERK 轴可以提高自噬来调节 OA 细胞凋亡和软骨基质代谢。Liu 等^[36] 通过尼古丁刺激 α 7-nAChRs/mTOR 信号传导通路, 可以抑制膝关节的疼痛并延缓软骨的降解, 并在介导细胞凋亡和自噬之间的平衡中发挥潜在作用。Dong 等^[37] 发现通过芝麻素激活 PINK/Parkin 信号传导通路可以增强线粒体自噬并改善线粒体稳态, 进而起到缓解 OA 的作用。Fang 等^[38] 通过促进 FUNDC1/PFKP 信号传导通路来诱导软骨细胞线粒体自噬, 缓解了软骨细胞变性。目前针对自噬不同信号传导通路的调节方式了解不一, 此类研究相对较少同时也更碎片化, 缺少相关信号通路的系统研究, 这些调控细胞自噬方面具有多样性, 它们利用不同的信号传导通路或调节基因的表达来调控细胞自噬的过程, 并通过调节细胞凋亡、软骨基质代谢、线粒体稳态等方式在 OA 中发挥作用。

4 小 结

细胞自噬是一个复杂的过程, 受多种信号传导通路调节, 对于关节内稳态平衡有着重要的意义, 与 OA 的发病存在着密切联系, 这意味着自噬的调控在 OA 的治疗中具有重大价值。但是 OA 与细胞自噬之

间的关系并不是简单的线性关系, 正面来看, 自噬清除细胞内的氧化应激物质和炎性介质等有害物质, 减少炎症反应和 OA 症状; 但是相对的, 自噬固有的调节细胞凋亡和细胞周期等功能在过度激活的情况下, 也会促进 OA 的病程进展。目前的研究正在尝试从调控自噬传导通路着手, 来逆转或是减缓 OA 的病程进展。本文在自噬对 OA 发病调控机制做了相对更全面的概述, 但是自噬在 OA 发病机制中的作用机制和细胞自噬的信号传导通路仍未完全清楚, 但其作用机制会被不断发现, 已证实有效于 OA 治疗的手段在不同应用场景下也会产生不可预料的副反应, 所以后续还需要更深入的研究, 完善构建自噬信号传导通路的功能认知, 为未来 OA 的治疗探索新的途径。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 孙力: 课题设计、实施和论文写作、采集分析及解释数据; 石辉: 指导、支持性贡献、文章审阅和获取研究经费; 张磊: 指导、支持性贡献、文章审阅和提供行政及技术或材料支持

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
Xu W, Liu D, Wang W, et al. Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (10): 902-905. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- [2] 北京医学会骨科学分会关节外科学组. 老年骨关节炎及骨质疏松症诊断与治疗社区管理专家共识 (2023 版) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (3): 484-493. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0699.
Joint Surgery Group of Beijing Medical Association Orthopaedic Branch. Expert Consensus on Community Management of Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis and Osteoporosis in the Elderly (Version 2023) [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2023, 14 (3): 484-493. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0699.
- [3] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. Cell, 2019, 176 (1-2): 11-42. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
- [4] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases [J]. EMBO J, 2021, 40 (19): e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863.
- [5] Chen YB. Autophagy and its role in pulmonary hypertension [J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31 (8): 1027-1033. DOI: 10.1007/s40520-018-1063-1.
- [6] Diekman BO, Loeser RF. Aging and the emerging role of cellular senescence in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32 (4): 365-371. DOI: 10.1016/j.joca.2023.11.018.
- [7] 钱琨, 于晨曦, 李毅, 等. 运动处方在膝骨性关节炎应用的进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (19): 1773-1777. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.19.08.
- [8] Qian K, Yu CX, Li Y, et al. Progression in application of exercise prescription for knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (19): 1773-1777. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.19.08.
- [9] Wan Y, Shen K, Yu H, et al. Baicalein limits osteoarthritis development by inhibiting chondrocyte ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 196: 108-120. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.006.
- [10] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (9): 20560-20575. DOI: 10.3390/ijms160920560.
- [11] 黄威, 尹宗生. 炎症与骨关节炎软骨退变 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (5): 448-452. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.
Huang W, Yin ZS. Inflammation and cartilage degeneration in osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2019, 27 (5): 448-452. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.
- [12] Wang J, Zhang Y, Cao J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance [J]. Autophagy, 2023, 19 (9): 2409-2427. DOI: 10.1080/15548627.2023.2186112.
- [13] Li H, Wang D, Yuan Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19 (1): 248. DOI: 10.1186/s13075-017-1454-2.
- [14] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Physical activity ameliorates cartilage degeneration in a rat model of aging: A study on lubricin expression [J]. Scand J Med Sci Sports, 2015, 25 (2): e222-e230. DOI: 10.1111/sms.12290.
- [15] 杨慧霞, 揭育祺, 白志刚, 等. LncRNA MALAT1 在衰老大鼠心肌缺血后处理自噬水平降低中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27 (20): 3173-3179. DOI: 10.12307/2023.478.
Yang HX, Jie YZ, Bai ZG, et al. Role of LncRNA MALAT1 in myocardial autophagy reduction in aging rats after ischemic postconditioning [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27 (20): 3173-3179. DOI: 10.12307/2023.478.
- [16] 汝少国, 朱增光, 崔鹏飞. 细胞自噬与应激反应 [J]. 中国海洋大学学报 (自然科学版), 2022, 52 (7): 1-13. DOI: 10.16441/j.cnki.hdx.20210192.
Ru SG, Zhu ZG, Cui PF. Cellular autophagy and stress response [J]. Academic Journal of Ocean University of China, 2022, 52 (7): 1-13. DOI: 10.16441/j.cnki.hdx.20210192.
- [17] Tang L, Ding J, Yang K, et al. New insights into the mechanisms and therapeutic strategies of chondrocyte autophagy in osteoarthritis [J/OL]. J Mol Med (Berl), 2024. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00109-024-02473-1.
- [18] Xu Z, Han X, Ou D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104 (2): 575-587. DOI: 10.1007/s00253-019-10257-8.
- [19] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, aging and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21 (4): 183-

203. DOI: 10.1038/s41580-019-0199-y.
- [19] Xu K, He Y, Moqbel S, et al. SIRT3 ameliorates osteoarthritis via regulating chondrocyte autophagy and apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 175: 351-360. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.029.
- [20] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18) : 9765. DOI: 10.3390/ijms22189765.
- [21] Wang B, Shi Y, Chen J, et al. High glucose suppresses autophagy through the AMPK pathway while it induces autophagy via oxidative stress in chondrocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6) : 506. DOI: 10.1038/s41419-021-03791-9.
- [22] Li J, Zhang B, Liu WX, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (5) : 635-645. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216713.
- [23] Wang H, Liu Y, Wang D, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases [J]. *Cells*, 2019, 8 (12) : 1597. DOI: 10.3390/cells8121597.
- [24] Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1) : 56. DOI: 10.1038/s41392-023-01330-w.
- [25] Mi B, Wang J, Liu Y, et al. Icarin activates autophagy via down-regulation of the NF-kappaB signaling-mediated apoptosis in chondrocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 605. DOI: 10.3389/fphar.2018.00605.
- [26] Wei Y, Pattingre S, Sinha S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy [J]. *Mol Cell*, 2008, 30 (6) : 678-688. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.06.001.
- [27] Zhou F, Mei J, Han X, et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF-kappaB/MAPK signaling and protecting chondrocytes [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9 (5) : 973-985. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.015.
- [28] Zhang H, Li X, Li Y, et al. CREB ameliorates osteoarthritis progression through regulating chondrocytes autophagy via the miR-373/METTL3/TFEB axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 778941. DOI: 10.3389/fcell.2021.778941.
- [29] Zhao S, Xiu G, Wang J, et al. Engineering exosomes derived from subcutaneous fat MSCs specially promote cartilage repair as miR-199a-3p delivery vehicles in Osteoarthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1) : 341. DOI: 10.1186/s12951-023-02086-9.
- [30] Tian F, Wang J, Zhang Z, et al. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis [J]. *Biol Res*, 2020, 53 (1) : 9. DOI: 10.1186/s40659-020-00275-6.
- [31] Zhang H, Zheng W, Li D, et al. miR-146a-5p promotes chondrocyte apoptosis and inhibits autophagy of osteoarthritis by targeting NUMB [J]. *Cartilage*, 2021, 13 (2_suppl) : 1467S-1477S. DOI: 10.1177/19476035211023550.
- [32] Cai C, Min S, Yan B, et al. MiR-27a promotes the autophagy and apoptosis of IL-1beta treated-articular chondrocytes in osteoarthritis through PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (16) : 6371-6384. DOI: 10.18632/aging.102194.
- [33] Zhang Y, Wang F, Chen G, et al. LncRNA MALAT1 promotes osteoarthritis by modulating miR-150-5p/AKT3 axis [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 54. DOI: 10.1186/s13578-019-0302-2.
- [34] Jia Z, Liu J, Wang J. circRNA-MSR regulates the expression of FBXO21 to inhibit chondrocyte autophagy by targeting miR-761 in osteoarthritis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38 (12) : 1168-1177. DOI: 10.1002/kjm2.12604.
- [35] Lin Z, Miao J, Zhang T, et al. JUNB-FBXO21-ERK axis promotes cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting autophagy [J]. *Aging Cell*, 2021, 20 (2) : e13306. DOI: 10.1111/ace1.13306.
- [36] Liu Y, Xu S, Zhang H, et al. Stimulation of alpha7-nAChRs coordinates autophagy and apoptosis signaling in experimental knee osteoarthritis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5) : 448. DOI: 10.1038/s41419-021-03726-4.
- [37] Dong M, Zhang T, Liang X, et al. Sesamin alleviates lipid accumulation induced by oleic acid via PINK1/Parkin-mediated mitophagy in HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 708: 149815. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.149815.
- [38] Fang G, Wen X, Jiang Z, et al. FUNDC1/PFKFB3-mediated mitophagy induced by KD025 ameliorates cartilage degeneration in osteoarthritis [J]. *Mol Ther*, 2023, 31 (12) : 3594-3612. DOI: 10.1016/j.ymlthe.2023.10.016.

(收稿:2024-08-18 修回:2024-12-10)

(同行评议专家: 刘海涛, 崔华安, 曹鑫)

(本文编辑: 宁桦)