

· 综 述 ·

铜死亡在骨关节炎的作用

程坤¹, 薛忠书², 代淑红², 陈宁杰^{2*}

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261000; 2. 淄博市中心医院, 山东淄博 255000)

摘要: 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退行性疾病, 其特征是软骨变性、骨碎片形成、软骨下骨重塑和滑膜炎。OA 早期大多采用药物、减肥等治疗, 病情加重后, 则需手术治疗。铜死亡 (cuproptosis) 是近期提出的一种新型细胞死亡方式。铜可直接与三羧酸循环中的脂酰化组分结合, 致使脂酰化蛋白质积累及铁硫簇蛋白丢失, 从而引起蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡。铜死亡的抑制可以影响各种与 OA 发展相关细胞的存活和增殖。本文通过总结铜死亡和调节铜死亡的关键基因与 OA 病理机制的联系及其对多种免疫细胞的影响, 从而寻找治疗 OA 的新方法。

关键词: 铜死亡, 铜死亡相关基因, 骨关节炎

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2025) 21-1957-05

The role of cuproptosis in osteoarthritis // CHENG Kun¹, XUE Zhong-shu², DAI Shu-hong², CHEN Ning-jie^{2*}. 1. Clinical Medicine School, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong, China; 2. Central Hospital of Zibo City, Zibo 255000, Shandong, China

Abstract: Osteoarthritis is a common degenerative disease characterized by cartilage degeneration, osteophyte formation, subchondral bone remodeling and synovial inflammation. Non-operative therapies, such as medications and weight control, are often adopted for the early stages of OA, whereas surgical treatment may be necessary if the condition worsened. Cuproptosis is a new cell death modality proposed recently, in which copper can directly bind to the fatty acylated components of the tricarboxylic acid cycle, resulting in the accumulation of fatty acylated proteins and the loss of iron sulfur tuftin, resulting in protein toxic stress and eventually cell death. Inhibition of cuproptosis can affect the survival and proliferation of various cells associated with OA development. In this paper, we summarize the relationship between cuproptosis and the key genes regulating cuproptosis and the pathological mechanism of OA and its effects on various immune cells, so as to find a new method for the treatment of OA

Key words: cuproptosis, cuproptosis-related genes, osteoarthritis

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨变性、骨碎片形成、软骨下骨重塑和滑膜炎为病理特征的退行性疾病, 其病因包括年龄、肥胖、炎症、机械损伤和遗传^[1]。铜对于生物系统中许多酶的正常运作至关重要, 并在维持细胞正常功能中起着关键作用。铜的代谢紊乱会影响骨骼和关节的健康, 细胞内铜离子的过度积累会导致铜死亡。虽然 OA 发生、发展的细胞分子机制尚未明确, 但大量研究表明铜死亡 (cuproptosis) 在其中扮演了重要的角色^[2]。本文通过综述铜死亡在 OA 的作用, 以寻找新的治疗靶点。

1 铜死亡

铜死亡是由于细胞内铜离子的累积导致。过量的铜直接结合到三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环的脂酰化组分, 影响蛋白质脂酰化, 导致脂酰化相关蛋白聚集及铁硫簇蛋白的丢失, 并最终造成细胞内蛋白毒性应激引起细胞死亡。与此过程相关的基因包括铁氧化还原蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1)、脂肪酸转移酶 1 (lipolytransferase 1, LIPT1)、硫辛酸合成酶 (lipoyl synthase, LIAS)、二氢硫辛酰胺脱氢酶 (dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)、二氢硫辛酰胺转乙酰酶 (dihydrolipoamide acetyltransferase, DLAT)、丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚基 (pyruvate dehydrogenase E1- α 1, PDHA1)、丙酮酸脱氢酶 E1- β 亚基 (pyruvate dehydrogenase E1- β , PDHB)、金属调节转录因子 1

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110770

△基金项目: 山东省自然科学基金青年项目 (编号: ZR2021QH032)

作者简介: 程坤, 在读硕士, 研究方向: 骨关节炎, (电子信箱) chengkun1008@163.com

* 通信作者: 陈宁杰, (电子信箱) chenningjiemd@163.com

(metal-regulatory transcription factor 1, MTF1)、谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A) [3]。

2 铜死亡及其相关基因与骨关节炎的关系

近年来有不少研究详细阐述了铜死亡的过程。铜离子载体诱导的细胞死亡主要是由于细胞内铜离子的累积造成的, 依赖线粒体呼吸的细胞对铜离子载体的敏感性极高, 并且铜死亡影响线粒体功能 [3]。线粒体氧化磷酸化过程异常后会产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 过量的 ROS 会进一步加剧细胞的氧化损伤, 从而破坏软骨细胞 [4]。在 OA 的发展中, 滑膜炎是其中的关键病理变化, 被认为是 OA 微环境中潜在的治疗靶点。研究已经证明了铜死亡相关基因 (cuproptosis-related genes, CRGs) 在滑膜炎中的表达水平变化。并且在 OA 期间, 滑膜被许多免疫细胞浸润, 这与 CRGs 的表达相关。这一发现表明铜诱导的细胞凋亡与滑膜炎的发病机制有关, 并强调了其在 OA 滑膜炎的潜在作用 [5-7]。因此, 铜死亡在 OA 进展中扮演了重要的角色。

2.1 CDKN2A 与骨关节炎的潜在联系

CDKN2A 基因是关键的细胞周期调节分子, 并且编码细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 P16 [8]。P16 是细胞衰老的典型标志物, OA 的发生与关节组织中衰老细胞数量的增加有关, 衰老细胞具有多种表达形式, 包括细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶, 这被称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 而衰老相关分泌表型与软骨降解和 OA 有关 [9]。SASP 中的细胞因子白细胞介素-11 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 已经被证明参与 OA 的发展, 特别是通过诱导滑膜炎和改变软骨细胞功能和活力 [10]。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 被认为是 SASP 的主要成分, 滑液中 MCP-1 的水平与 OA 的严重程度呈正相关 [11]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 SASP 的组分, 其在 OA 软骨中表达, 可导致骨赘形成 [12]。此外, SASP 的基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 和 MMP-1 可降解细胞外基质从而影响软骨 [13]。因此, CDKN2A 通过其编码的 P16 与 OA 密切联系, 主要影响了细胞的衰老。

2.2 LIPT1 与骨关节炎的潜在联系

LIPT1 编码的脂肪酸转移酶 1 可以调节硫辛酸 (lipoic acid, LA) 的转运 [14]。LA 参与细胞能量代谢、甘氨酸分解和 TCA 循环。由 LIPT1 编码的脂肪酸转移酶 1 可将 LA 转移到 2-酮酸脱氢酶的 E2 亚基, 此过程对于 TCA 循环及脂肪酸代谢至关重要 [15]。在 OA 中, 脂肪组织会促成软骨下骨的损伤, 特别是游离脂肪酸诱导下分泌的炎症因子驱动的骨破坏 [16]。此外, LIPT1 的突变会损害线粒体蛋白脂酰化和 TCA 循环的代谢 [17]。因此, LIPT1 可能通过参与 TCA 循环并影响线粒体能量代谢来参与 OA。

2.3 PDHA1 和 PDHB 与骨关节炎的潜在联系

PDHA1 和 PDHB 对于维持正常的线粒体代谢至关重要, 主要影响线粒体的三羧酸循环。在线粒体的 TCA 循环中, 会产生大量的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和维持关节软骨、韧带和骨骼等组织所需要的几种氨基酸的前体 [18]。线粒体功能障碍被认为是 OA 中软骨降解发生和发展的介导因素 [19]。糖酵解在 OA 中起着至关重要的作用, 软骨细胞的主要能量来源是糖酵解, 糖酵解紊乱可以导致软骨细胞肥大和细胞外基质降解, 并且越来越多的研究表明, 代谢紊乱是 OA 发生的原因 [20]。糖酵解过程包括多种酶和酶促反应, 其中丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 具有重要作用。PDHA1 和 PDHB 是 PDH 的两种 E1 亚型, 其主要位于细胞的线粒体中, 可催化葡萄糖衍生的丙酮酸转化为乙酰辅酶 A [21]。乙酰辅酶 A 是连接糖酵解和 TCA 循环代谢途径的关键组成部分, 其还可通过调节组蛋白乙酰化来促进炎性细胞因子的表达 [22]。此外, 一项 OA 相关的动物研究表明, 在基质金属蛋白酶的刺激下, 乙酰辅酶 A 的过度积累会进一步加剧 OA 小鼠的炎症 [23]。因此, 可以通过药物靶向调节 TCA 循环和乙酰辅酶 A 的产生, 特别是 PDHA1 和 PDHB 的生物活性, 可以作为一种治疗 OA 的策略。

2.4 FDX1 与骨关节炎的潜在联系

FDX1 是铁氧化还原蛋白家族的成员, 其通过铁氧还蛋白还原酶将电子从还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-hydrogen, NADPH) 转移到线粒体细胞色素 P450, 并参与类固醇和维生素 D 的代谢 [24]。此外, FDX1 还影响免疫细胞 (例如单核细胞、M1/M2 巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、肥大细胞、B 细胞、调节性 T 细胞、CD4+T 细胞、NK 细胞等) 和免疫相关基因 (例如 CXCL16、CD40、NRP1 等), 并且与 DNA

和 RNA 甲基化显著相关^[25-27]。FDX1 基因与葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢也密切相关，还可促进 ATP 的生成，敲除 FDX1 后改善了线粒体的代谢功能障碍，进而减少了炎症反应^[28]。上述的所有基因和细胞都与 OA 有关。因此，FDX1 可能通过代谢、免疫细胞、免疫相关基因和化学修饰参与 OA。

2.5 DLAT 与骨关节炎的潜在联系

DLAT 是葡萄糖分解代谢途径中丙酮酸脱氢酶复合体 (pyruvate dehydrogenase complex, PDHc) 的 E2 亚基，在将丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 中起关键催化作用^[21]。E4 转录因子 1 (E4 transcription factor 1, E4F1) 是参与控制线粒体功能、细胞周期和增殖的关键基因，其可以通过 P53 基因与 OA 相互作用^[29, 30]。E4F1 可以调控 PDHc 中的 DLAT，这两个因素可能协同调节 OA 的发病机制^[31]。沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIRT2) 通过控制 FoxO1 (Forkhead box O1) 来调节自噬活性参与软骨稳态维持，敲除 FoxO1 会导致 OA 的发生^[32, 33]。SIRT2 可以催化 DLAT 去脂酰化并调节细胞中 PDH 活性，从而影响线粒体代谢^[34]。因此，DLAT 可能主要通过调节 PDHc 中丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化和线粒体代谢来影响 OA 的发展。

2.6 GLS 与骨关节炎的潜在联系

谷氨酰胺是一种非必需氨基酸，在细胞的正常代谢过程中起着重要作用。谷氨酰胺代谢已成为许多细胞病理过程中的关键调节过程^[35]。它能影响软骨细胞的功能，当 OA 软骨细胞中葡萄糖和谷氨酰胺代谢失衡时会导致细胞死亡，其机制可能是代谢失衡导致氧化应激和蛋白质 O-糖基化，从而诱发参与软骨细胞肥大和基质降解的基因。谷氨酰胺代谢由 GLS 启动，GLS 的活性由两种蛋白质异构体编码，即谷氨酰胺酶 1 (glutaminase 1, GLS1) 和谷氨酰胺酶 2 (glutaminase 2, GLS2)，它们是负责谷氨酰胺分解代谢的主要酶。GLS1 具有调节骨髓间充质基质细胞 (bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs) 增殖和成骨细胞分化的作用，其机制可能是因为抑制 GLS 会显著降低下游代谢产物 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 的含量，而 α -KG 的产生对于 BMSCs 的增殖和分化至关重要^[36]。GLS1 抑制可以减少 T 细胞亚群分泌的细胞因子 IL-17 和 TNF- α ^[37]。IL-17 和 TNF- α 之间的协同作用已被证明可以激活促炎介质的产生，从而促进早期炎症发展为慢性关节炎，IL-17 在 OA 的发病机制中起关键作用，并与 OA 患者的关节疼痛密切相关^[38]。谷氨酰胺代谢能够通过谷氨

酰胺分解产生的 α -KG 和谷氨酰胺-尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺途径调节巨噬细胞的 M2 表型极化^[39]。在 OA 患者和小鼠模型中发现巨噬细胞大量极化为促炎 M1 表型，随后分泌各种炎症介质和分解代谢细胞因子以加速 OA 疾病的发展，而抗炎 M2 表型巨噬细胞已经被证明可以缓解滑膜炎并有助于维持促进软骨生成的关节内微环境，从而缓解疼痛和改善结构^[40]。因此，GLS 主要通过谷氨酰胺代谢影响细胞功能，从而影响骨关节炎的发展进程。

综上所述，OA 与铜死亡显著相关。铜死亡是一种由铜诱导的新型细胞死亡形式，与细胞凋亡、铁死亡及自噬等其他细胞死亡途径不同的是过量的铜结合到 TCA 循环的组分中引起细胞死亡，从而在 OA 的发展中起调节作用。研究人员已经确定了 CRGs 在 OA 中的潜在的重要作用，其中的一些关键基因与 OA 的发展有关：CDKN2A 通过编码 P16 参与 OA 的细胞衰老；LIPT1 通过影响线粒体能量代谢参与 OA；PDHA1 和 PDHB 调节线粒体稳态影响 OA；FDX1 可能通过代谢、免疫细胞、免疫相关基因和化学修饰参与 OA；DLAT 通过调节 PDHc 中丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化和线粒体代谢影响 OA；GLS 主要通过影响谷氨酰胺代谢参与 OA 的发展。然而，由于生物学证据和试验验证不足，这些研究只能间接证明铜死亡与 OA 的联系。铜死亡的发现加深了临床医生对 OA 及其潜在分子机制的理解。铜可以通过铜离子载体输送到细胞中，从而影响细胞内铜的代谢。未来的研究可以集中在降低细胞铜水平或抑制铜转运蛋白的方向上来。然而，对铜死亡及其相关基因的深入研究需要精心设计的试验，这具有极大的挑战性。尽管如此，这仍是一个具有巨大潜力的研究方向。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 程坤：采集数据、起草文章、文章审阅、获取研究经费；薛忠书、代淑红、陈宇杰：文章审阅、获取研究经费、指导

参考文献

- [1] 苑龙, 郑海艺, 李森, 等. Mir-145 体内转染对小鼠骨关节炎模型的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (18): 1674-1679. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.18.09.
Yuan L, Zheng HY, Li S, et al. Effect of transfection of mirna-145 in vivo on the articular cartilage of osteoarthritis model in mice [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (18): 1674-1679. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.18.09.
- [2] Han J, Luo J, Wang C, et al. Roles and mechanisms of copper homeostasis and cuproptosis in osteoarticular diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116570. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.11

- 6570.
- [3] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated tca cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375 (6586): 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- [4] 张梓宁, 邓荣辉, 付江楠, 等. 骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (15): 1401–1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
- Zang ZN, Deng RH, Fu JN, et al. Research progress on the role of oxidative stress and related interventions in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (15): 1401–1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
- [5] Wang W, Chen Z, Hua Y. Bioinformatics prediction and experimental validation identify a novel cuproptosis-related gene signature in human synovial inflammation during osteoarthritis progression [J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (1): 127. DOI: 10.3390/biom13010127.
- [6] Chang B, Hu Z, Chen L, et al. Development and validation of cuproptosis-related genes in synovitis during osteoarthritis progress [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1090596. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1090596.
- [7] Nong J, Lu G, Huang Y, et al. Identification of cuproptosis-related subtypes, characterization of immune microenvironment infiltration, and development of a prognosis model for osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178794. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1178794.
- [8] Hatzistergos KE, Williams AR, Dykxhoorn D, et al. Tumor suppressors rb1 and cdkn2a cooperatively regulate cell-cycle progression and differentiation during cardiomyocyte development and repair [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (8): 1184–1197. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314063.
- [9] 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. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.09.
- Xu W, Liao DF, Wang J, et al. Research progress on the role of cellular senescence in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (15): 1386–1390. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.09.
- [10] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7 (1): 33–42. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.196.
- [11] Li L, Jiang BE. Serum and synovial fluid chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1 concentrations correlates with symptomatic severity in patients with knee osteoarthritis [J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52 (Pt 2): 276–282. DOI: 10.1177/0004563214545117.
- [12] Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31 (11): 1920–1929. DOI: 10.1002/jbmr.2892.
- [13] Philipot D, Guerit D, Platano D, et al. P16INK4a and its regulator mir-24 link senescence and chondrocyte terminal differentiation-associated matrix remodeling in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (1): R58. DOI: 10.1186/ar4494.
- [14] Li Y, Zeng X. A novel cuproptosis-related prognostic gene signature and validation of differential expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1081952. DOI: 10.3389/fphar.2022.1081952.
- [15] Fan X, Chen H, Jiang F, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes in immune infiltration in ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1077178. DOI: 10.3389/fneur.2022.1077178.
- [16] Frommer KW, Hasseli R, Schaffler A, et al. Free fatty acids in bone pathophysiology of rheumatic diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2757. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02757.
- [17] Ni M, Solmonson A, Pan C, et al. Functional assessment of lipoyltransferase-1 deficiency in cells, mice, and humans [J]. *Cell Rep*, 2019, 27 (5): 1376–1386. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.005.
- [18] Blanco FJ, June RK. Cartilage metabolism, mitochondria, and osteoarthritis [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2020, 28 (6): e242–e244. DOI: 10.5435/JAAOS-D-19-00442.
- [19] Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7 (3): 161–169. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.213.
- [20] Tan C, Li L, Han J, et al. A new strategy for osteoarthritis therapy: Inhibition of glycolysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1057229. DOI: 10.3389/fphar.2022.1057229.
- [21] 李亚青, 樊慧杰, 张明智, 等. 丙酮酸脱氢酶与肿瘤 [J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41 (9): 1040–1044. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.09.018.
- Li YQ, Fan HJ, Zhang MZ, et al. Pyruvate dehydrogenase and tumor [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2014, 41 (9): 1040–1044. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.09.018.
- [22] Langston PK, Nambu A, Jung J, et al. Glycerol phosphate shuttle enzyme GPD2 regulates macrophage inflammatory responses [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (9): 1186–1195. DOI: 10.1038/s41590-019-0453-7.
- [23] Park S, Baek IJ, Ryu JH, et al. Pparalpha-aco12 axis is responsible for maintaining cartilage homeostasis through modulating de novo lipogenesis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 3. DOI: 10.1038/s41467-021-27738-y.
- [24] Sheftel AD, Stehling O, Pierik AJ, et al. Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (26): 11775–11780. DOI: 10.1073/pnas.1004250107.
- [25] Yang L, Zhang Y, Wang Y, et al. Ferredoxin 1 is a cuproptosis-key gene responsible for tumor immunity and drug sensitivity: A pan-cancer analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938134. DOI: 10.3389/fphar.2022.938134.
- [26] Xiao C, Yang L, Jin L, et al. Prognostic and immunological role of cuproptosis-related protein FDX1 in pan-cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 962028. DOI: 10.3389/fgene.2022.962028.

- [27] Zhang C, Zeng Y, Guo X, et al. Pan-cancer analyses confirmed the cuproptosis-related gene FDX1 as an immunotherapy predictor and prognostic biomarker [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 923737. DOI: 10.3389/fgene.2022.923737.
- [28] Zhang Z, Ma Y, Guo X, et al. FDX1 can impact the prognosis and mediate the metabolism of lung adenocarcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 749134. DOI: 10.3389/fphar.2021.749134.
- [29] Rodier G, Kirsh O, Baraibar M, et al. The transcription factor E4F1 coordinates CHK1-dependent check-point and mitochondrial functions [J]. *Cell Rep*, 2015, 11 (2): 220-233. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.03.024.
- [30] Ma W, Tan X, Xie Z, et al. P53: a key target in the development of osteoarthritis [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66 (1): 1-10. DOI: 10.1007/s12033-023-00736-9.
- [31] Lacroix M, Rodier G, Kirsh O, et al. E4F1 controls a transcriptional program essential for pyruvate dehydrogenase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (39): 10998-11003. DOI: 10.1073/pnas.1602754113.
- [32] Liu Y, Zhang Z, Liu C, et al. Sirtuins in osteoarthritis: Current understanding [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1140653. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140653.
- [33] 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. 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, 910. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- [34] Xie Y, Chen L, Wang R, et al. Chemical probes reveal sirt2's new function as a robust "eraser" of lysine lipoylation [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141 (46): 18428-18436. DOI: 10.1021/jacs.9b06913.
- [35] Yu Y, Newman H, Shen L, et al. Glutamine metabolism regulates proliferation and lineage allocation in skeletal stem cells [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (4): 966-978. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.016.
- [36] Stegen S, Cornelis F, Stockmans I, et al. Altered glucose and glutamine metabolism drives chondrocytes dysfunction in osteoarthritis [J]. *Bone Rep*, 2022, 16: 101413. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101413.
- [37] Sener Z, Cedervik FH, Volchenkov R, et al. T helper cell activation and expansion is sensitive to glutaminase inhibition under both hypoxic and normoxic conditions [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0160291. DOI: 10.1371/journal.pone.0160291.
- [38] Xiao J, Zhang P, Cai FL, et al. IL-17 in osteoarthritis: a narrative review [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220747. DOI: 10.1515/biol-2022-0747.
- [39] Ren W, Xia Y, Chen S, et al. Glutamine metabolism in macrophages: A novel target for obesity/type 2 diabetes [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10 (2): 321-330. DOI: 10.1093/advances/nmy084.
- [40] Liu R, Zhou Y, Chen H, et al. Membrane vesicles from *Lactobacillus johnsonii* delay osteoarthritis progression via modulating macrophage glutamine synthetase/mTORC1 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115204. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115204.
- (收稿:2024-10-30 修回:2025-04-02)
(同行评议专家: 苏郁, 于国平, 孙茂庚, 王维军)
(本文编辑: 宁桦)