

线粒体自噬调节骨重建及药物干预作用的研究进展

王意园^{1,2}, 刘斯仪³, 姜虹会^{1,2}, 普 玫^{1,2}, 刘灿炎⁴, 徐家科^{5,6}

(1. 广西医科大学 再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心, 南宁 530021; 2. 广西医科大学 广西再生医学重点实验室 再生医学研究中心, 南宁 530021; 3. 广西医科大学生命科学研究院, 南宁 530021; 4. 广西医科大学药学院, 南宁 530021; 5. 西澳大利亚大学生物医学科学学院, 珀斯澳大利亚 6009; 6. 中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳 518005)



徐家科, 生物医学博士, 现任中国科学院深圳先进技术研究院计算机辅助药物设计研究中心研究员, 深圳理工大学(筹)杰出教授。曾任斯坦福大学医学院博士后。历任西澳大学教授和再生生物系系主任, 病理和检验科学系 Winthrop 冠名和终身教授, 澳洲和新西兰骨科研究学会主席。2022年、2023年入选斯坦福大学公布的全球前2%顶尖科学家排行榜。2024年被《澳大利亚人报》评为生理学领域第一人。长期致力于骨和关节疾病及再生医学的研究, 包括破骨细胞生物学, 破骨细胞和成骨细胞的分子偶联调节, 以及再生微环境中的血管生成和组织再生机制。2021年, 有关“破骨细胞”的研究在 Expertscape 全球排名列第2位。至2024年1月, 发表SCI论文300余篇, 引用2万余次, H-index 为71。同时入选澳大利亚皇家病理学院之科学学院创始会士, 美国骨矿物研究学会会士及国际骨科学会会士。担任 *Journal of biological chemistry*、*Theranostics*、*Journal of orthopaedic translation* 等杂志的编委。曾获多项学术荣誉包括美国骨矿物研究学会(ASBMR) Career Enhancement Award, 澳洲联邦教育部 Endeavour Executive Award, 西澳洲 Aspire Award, 西澳大学优秀教学奖, 西澳大学—中国合作研究奖, 中华医学会骨科分会海外华人贡献奖等。

摘要 骨重建是一个复杂的过程, 包括骨吸收和骨形成两个相互协调的阶段, 对于预防骨骼老化, 增加骨密度有重要作用。近年来, 研究表明线粒体自噬(mitophagy)在骨吸收和骨形成的过程中起到重要调控作用。线粒体自噬是一种特殊的细胞清理过程, 通过清除受损的线粒体来维持线粒体的正常功能和代谢。随着对线粒体自噬调控机制的深入了解, 结合药物干预的研究, 有望开发出更有效的治疗方法, 以改善骨质疏松等骨科相关疾病患者的生活质量。同时, 这也将为骨科相关疾病的预防和治疗提供新的视角和策略。

关键词 线粒体自噬; 骨重建; 药物干预; 骨科相关疾病

中图分类号: R259 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1483-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.006

Advances in mitochondrial autophagy regulation of bone remodeling and the role of drug intervention

WANG Yiyuan^{1,2}, LIU Siyi³, JIANG Honghui^{1,2}, PU Wen^{1,2}, LIU Canyon⁴, XU Jiake^{5,6}. (1. Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Regenerative Medicine, Research Centre for Regenerative Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Life Sciences Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021; 5. School of Biomedical Sciences, the University of Western Australia, Perth 6009, Australia; 6. Shenzhen Institute of Advanced Technology Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518005, China)

Abstract Bone remodeling is a complex process that includes two mutually coordinated phases of bone resorp-

[基金项目] 深圳市医学研究专项资金项目(No.B2302005)

[通信作者] 徐家科, E-mail: jiake.xu@uwa.edu.au

[收稿日期] 2024-09-10

tion and bone formation, which plays an important role in preventing bone aging and increasing bone density. In recent years, studies have shown that mitochondrial autophagy (mitophagy) plays an important regulatory role in the process of bone resorption and bone formation. Mitochondrial autophagy is a special cellular clearance process that maintains normal mitochondrial function and metabolism by removing damaged mitochondria. With the in-depth understanding of the regulatory mechanisms of mitophagy, combined with the study of drug interventions, it is expected that more effective treatments will be developed to improve the quality of life of patients with orthopedic-related diseases such as osteoporosis. At the same time, it will also provide new perspectives and strategies for the prevention and treatment of orthopedic-related diseases.

Keywords mitophagy; bone remodeling; pharmacological interventions; orthopedic-related diseases

线粒体是细胞内的双膜细胞器,在细胞的能量产生、钙稳态的调节、程序性细胞死亡的调节以及细胞增殖和代谢中发挥着重要作用^[1]。线粒体自噬又称线粒体吞噬作用,是细胞内重要的选择性自噬过程,目的是清除受损或老化的线粒体,保证线粒体的质量和数量,使细胞维持正常生理状态^[2]。线粒体自噬在细胞生存和适应环境变化中发挥着重要作用,其功能的变化也与多种骨骼疾病有关,如骨质疏松症和骨关节炎。骨组织是人体内的代谢器官,不仅提供支撑和保护,还参与多种生理功能,如运动、矿物质的储存和释放、血液的形成、内分泌调节等^[3]。骨重建是骨骼自我更新和修复的过程,它涉及两个主要过程:骨吸收和骨形成。从细胞学角度来看,主要有破骨细胞和成骨细胞参与这一过程。正常生理条件下,破骨细胞和成骨细胞的活动处于相对平衡状态,以维持骨量平衡。当破骨细胞活性超过成骨细胞活性时,就会发生骨质流失。这种情况在骨质疏松症中尤为常见。骨质疏松症是一种以骨量减少和骨微结构恶化为特征的疾病,导致骨脆性增加和骨折风险增高^[4]。当成骨细胞的活性超过破骨细胞的时候,通常会发生骨质硬化。在骨质疏松症研究中,线粒体功能障碍已被确定为导致骨质流失的重要因素。线粒体自噬的调节可以影响骨重建,因为它影响骨髓间充质干细胞的分化、成骨细胞的活性和增殖分化以及破骨细胞的凋亡^[5]。越来越多的研究表明,一些药物能够通过调节线粒体自噬来影响骨重建的过程。此外,中药在调节线粒体自噬方面也显示出潜力。研究发现中药的某些成分可以通过调节线粒体自噬影响骨细胞的功能,这为骨质疏松等骨科相关疾病的治疗提供了新策略。由此看来,药物通过调节线粒体自噬来影响骨重建过程中成骨细胞和破骨细胞的活性,从而在骨质疏松症等疾病的预防和治疗中显示出潜在的应用价值。

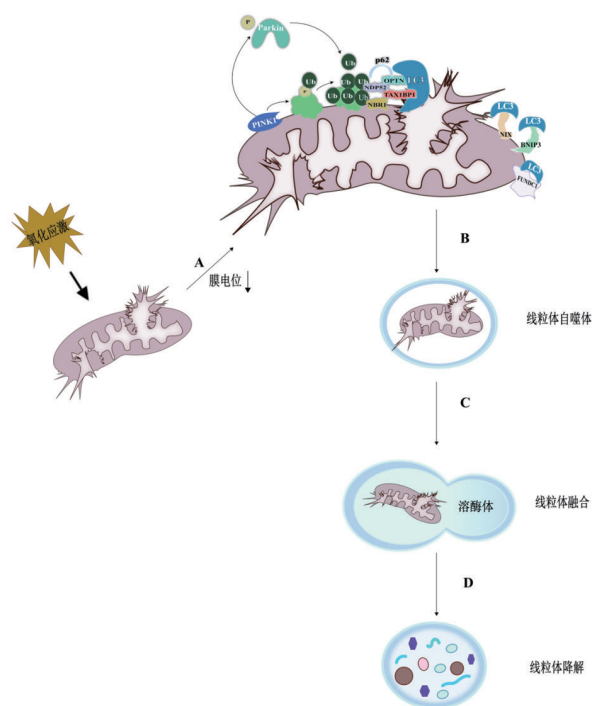
1 线粒体自噬的机制

线粒体是细胞内重要的细胞器,具有自己独特的DNA和蛋白质合成机制,主要负责细胞的能量代谢,因此常被称为“细胞的动力工厂”^[6]。在氧化磷酸化过程中,线粒体产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),它是细胞的主要能量来源。随着时间的推移,线粒体可能会因多种原因(如氧化应激、DNA损伤等)而受损。受损的线粒体会影响细胞的正常功能。因此,2005年Lemasters等^[7]首次提出“线粒体自噬”,认为其是一种自我选择性的自噬过程,专门针对细胞内受损线粒体的降解,以维持正常线粒体的质量和数量,确保细胞的正常生理状态。有研究指出,线粒体自噬通过去除受损或老化的线粒体,帮助细胞维持健康状态,并在各种生理和病理过程中发挥作用^[8]。

线粒体自噬通常受到特定信号通路的调节。目前,线粒体自噬调控机制主要有两种类型:泛素依赖型途径和受体依赖型途径^[9]。泛素依赖型途径主要是PTEN诱导的蛋白激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)信号通路,这是目前线粒体自噬调控机制中研究最广泛的通路。当线粒体受损时,在线粒体膜电位去极化时PINK1在线粒体外膜积累,进而招募并激活Parkin, Parkin介导线粒体外膜蛋白的泛素化,从而招募自噬受体如p62/SQSTM1和NBR1识别泛素化的线粒体,并与自噬体中的LC3蛋白结合,促进受损线粒体与自噬体的结合^[10]。自噬泡与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,受损线粒体最终被溶酶体内的水解酶降解。研究表明,通过PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬可以有效预防细胞损伤^[11]。此外, Wen等^[12]的研究证实了PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬在减轻镉诱导的大脑皮层神经元凋亡中具有神经保护作用。

LC3连接蛋白在线粒体自噬过程中发挥关键作用。LC3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)是自噬中的关键蛋白,在自噬体的形

成中起核心作用。LC3 接头蛋白主要有 5 种,包括 P62 (sequestosome-1, 又名 SQSTM1/P62)、OPTN (optineurin)、NDP52 (nuclear dot protein 52)、TAX1-BP1 (TAX1 binding protein 1) 和 NBR1 (neighbor of BRCA1 gene protein)。这些接头蛋白都具有 2 个重要的结构域:泛素结合结构域(Ub-binding domain, UBD)和 LC3 相互作用基序(LC3-interacting region, LIR)^[13]。这些接头蛋白充当桥梁,将自噬体靶向泛素分子标记的线粒体,以促进线粒体自噬。P62 蛋白可以通过其 UBA 结构域与泛素化蛋白结合,并通过 LIR 结构域与 LC3 结合,从而促进受损线粒体的选择性降解^[14]。在受体依赖型途径中,BNIP3 和 NIX 是线粒体自噬的两个关键受体。它们通过与 LC3 家族蛋白相互作用,促进受损线粒体的识别和降解。BNIP3 和 NIX 可以通过 LIR 与 LC3 结合,从而标记线粒体进行自噬^[15]。此外,FUNDC1 是一种在低氧条件下发挥作用的线粒体自噬受体,它通过与 LC3 结合促进线粒体的自噬^[16]。总的来说,线粒体自噬在维持细胞内稳态、生理和病理中发挥重要作用,线粒体自噬的机制见图 1。在生理条件下,线粒体自噬有助于清除受损线粒体,维持能量代谢和细胞功能。在病理条件下,通过药物或其他措施影响线粒体自噬,有助于恢复细胞内线粒体的稳态,减轻细胞功能障碍。



A:氧化应激引起线粒体去极化、膜电位降低,导致线粒体受损;B:受损的线粒体通过与自噬体相结合,形成线粒体自噬体;C:线粒体自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体;D:溶酶体降解受损线粒体。

图1 线粒体自噬的机制图

2 线粒体自噬与骨重建

骨重建是一个由破骨细胞去除旧骨,随后由成骨细胞产生新骨的过程。为了满足人体的生长发育和维持骨组织结构的完整性,骨组织必须经历不断的新陈代谢、不断的生长和再生,因此骨重建是一个持续的终生过程^[17]。现有研究表明,线粒体自噬在骨组织代谢过程中发挥重要作用。通过线粒体自噬介导骨组织中的破骨细胞与成骨细胞的活性,继而影响骨吸收与骨形成,干预骨重建是现阶段的研究热门。

2.1 线粒体自噬对破骨细胞的作用

破骨细胞是骨吸收过程中的关键细胞,是由单核/巨噬细胞系的前体细胞融合而成的多核细胞。在生理条件下,破骨细胞通过皱褶缘(ruffled border)释放乳酸和柠檬酸等酸性物质和酶来溶解骨内无机矿物质,进而促进骨基质的有机成分降解,从而移除老化或受损的骨组织^[18]。正常情况下,破骨细胞在骨吸收过程中容易产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),从而促进破骨细胞的分化。线粒体是细胞内消耗氧气的主要细胞器,也是细胞内 ROS 的主要来源^[19]。线粒体自噬本身就是氧化应激的重要来源。过量的 ROS 会导致破骨细胞异常活化,骨重建平衡被打破,容易导致骨质流失,从而引发骨质疏松等疾病。因此,研究线粒体自噬对破骨细胞的作用对于预防和控制相关骨疾病具有重要意义。

微小 RNA(miRNA)是一类内源性的小型非编码 RNA 分子,在骨骼重塑和骨代谢疾病中扮演着重要角色。miR-181a 是一种 miRNA,它在多种生物学过程中发挥作用。miR-181a 可以通过靶向骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的 mRNA,抑制其翻译,从而减少 OPG 的蛋白表达并促进破骨细胞分化^[20]。此外,有研究表明,miR-181a 还可以通过靶向特定基因来影响相关信号通路。例如,miR-181a 的上调可通过抑制椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)小鼠中的肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, TRAIL),来灭活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)途径^[21]。而在 Song 等^[22]研究中 miR-181a 过表达下调了 MEK/

ERK/NF- κ B 通路的激活。Zhu 等^[23]研究发现,上调 miR-181a 的表达可靶向下调 Parkin 的表达,从而减少线粒体自噬,促进破骨细胞存活,从而影响骨重建的稳态。

PINK1 是一种在线粒体功能中起关键作用的蛋白,也是线粒体自噬诱导剂,它通过与 Parkin 蛋白的相互作用共同调节线粒体自噬过程。Jang 等^[24]研究发现,PINK1 的缺失容易导致受损线粒体积累,使 ROS 产生增多,从而导致 NFATc1 的核易位增强,增加破骨细胞的活性,从而促进骨吸收。OPG 是肿瘤坏死因子受体超家族成员,它能够抑制破骨细胞的分化、活化,并促进其发生凋亡^[25]。有研究表明,OPG 可以通过 PINK1/Parkin 通路显著增强破骨细胞线粒体自噬^[26]。去乙酰化酶 3 (Sirtuin 3, SIRT3) 是主要的线粒体蛋白脱乙酰酶,能够调节大部分线粒体蛋白赖氨酸乙酰化,在线粒体质量控制中起关键作用^[27]。Ling 等^[28]研究发现,SIRT3 通过使 PINK1 的乙酰化增加,BNIP3 和 NIX 水平降低,从而刺激线粒体自噬促进破骨细胞的形成和功能。

2.2 线粒体自噬对成骨细胞的作用

成骨细胞是由骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)分化而成,是介导骨形成的重要细胞,在维持骨骼健康与修复过程中起关键作用。在正常生理条件下,成骨细胞通过合成和分泌骨基质,包括胶原蛋白和骨钙素诱导钙沉淀,为骨矿化提供基础^[29]。当骨组织受损或断裂时,成骨细胞会大量活跃,促进骨骼的愈合和重塑。线粒体是细胞能量提供的场所,正常情况下,线粒体通过自噬清除受损线粒体,维持细胞稳态。当线粒体自噬异常时,将影响线粒体正常生理功能,对细胞中正常能量供应造成影响。当能量供应不足时,过度氧化应激导致 ROS 积累,阻碍成骨细胞的正常生理功能^[30],对骨形成造成重大影响。因此,研究线粒体自噬对成骨细胞的作用对于骨科相关疾病的预防和治疗具有重要意义。

去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 是主要的线粒体蛋白脱乙酰酶,是线粒体自噬的重要调控因子,能够影响多条通路影响细胞中的线粒体自噬。已有研究表明,通过调控 SIRT1 可以调控骨量,过表达 SIRT1 可以防治年龄相关的骨量丢失^[31]。在成骨细胞中,SIRT1 能够通过与丝氨酸/苏氨酸激酶 AMP-激活蛋白激酶复合物(adenosine 5'-monophosphate

(AMP)-activated protein kinase, AMPK)、叉形头转录因子 O3 (forkhead box O3, FOXO3a) 之间形成上下游关系,调控线粒体自噬。王宇等^[32]探讨了 17 β -雌二醇通过 SIRT1 对成骨细胞线粒体自噬的影响,发现 17 β -雌二醇能够增强 SIRT1 的表达,进而增强 AMPK 与 FOXO3a 的活性,促进成骨细胞的线粒体自噬。Yang 等^[33]发现白藜芦醇可以上调被地塞米松抑制表达的 SIRT1 水平,进而上调成骨细胞的线粒体自噬,干预骨质疏松。另外,研究发现,白藜芦醇通过上调 SIRT1 介导的线粒体自噬是通过 PI3K/AKT/mTOR 通路实现的。

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)是脂质激酶家族的一员,与蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 协同参与调控成骨细胞的线粒体自噬。PI3K 能与 AKT 特异性结合,激活 AKT 并将其从细胞质转移到细胞膜上,进而调节线粒体自噬^[34]。有研究发现,17 β -雌二醇能够通过 PI3K/AKT 信号通路引发小鼠 MC3T3 成骨细胞线粒体自噬,干预骨质疏松的进展^[35]。镁转运蛋白(NIPA2)是对 Mg²⁺ 具有高度选择性的转运蛋白,维持 Mg²⁺ 向细胞内运输^[36]。NIPA2 与 FOXO3a 呈上下游关系,共同参与调控线粒体自噬。现有研究表明,NIPA2 在 II 型糖尿病介导的骨质疏松发病机制有一定关系。Zhao 等^[37]研究发现,NIPA2 可以通过 PGC-1 α /FOXO3a/MMP 通路失活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,从而正向调节 hFOB1.19 成骨细胞的成骨能力。

因此,线粒体自噬与骨重建之间的关系是复杂而重要的。在骨重建中,线粒体自噬通过调节破骨细胞和成骨细胞的功能,对调节骨吸收和骨形成的平衡起着关键作用。具体来说,线粒体自噬和 miRNA,尤其是 miR-181a,通过调节 ROS 水平和靶向关键分子如 OPG,影响破骨细胞的分化和功能^[20-23]。PINK1/Parkin 通路和 SIRT3 在线粒体自噬中起关键作用,影响破骨细胞活性和骨吸收过程^[24-28]。此外,AMPK/FOXO3a 通路和 PI3K/AKT 信号在成骨细胞的线粒体自噬中扮演着关键角色,影响成骨细胞的活性和骨形成过程^[32-35]。这些机制表明,线粒体自噬在骨重建中扮演着重要角色,其调节可能对预防和治疗骨质疏松症等骨科相关疾病具有潜在的临床应用价值。

3 药物通过线粒体自噬影响骨重建

当线粒体自噬水平异常时,破骨细胞介导的骨吸收大于成骨细胞介导的骨形成,打破了两者的平衡,导致骨稳态被破坏,从而引起骨质疏松、股骨头坏死、骨关节炎等骨科疾病。近年来,随着对线粒体自噬领域的深入研究,发现了许多线粒体自噬与骨重建之间的关联,尤其是部分药物被证实可调节线粒体自噬,在骨重建的过程中可能具有潜在的治疗前景。以下重点阐述了部分药物及其调控线粒体自噬干预骨重建的作用机制。

3.1 药物通过线粒体自噬对破骨细胞的作用

药物在医学领域的应用日益受到重视,特别是在骨代谢相关疾病的治疗中。许多药物如桂枝芍药知母具有显著的生物活性,是中医临床治疗类风湿性关节炎的首选药物^[38]。Yao等^[39]研究发现,桂枝芍药知母颗粒能够作用于ROS/NF- κ B通路,通过促进PINK1/Parkin通路介导的破骨细胞前体线粒体自噬,抑制破骨细胞生成,减轻胶原诱导性关节炎小鼠的骨破坏。绿茶及其活性成分在体内和体外都发挥着抗氧化、抗炎等许多与健康相关的有益作用^[40]。Sarkar等^[41]研究表明,从绿茶中提取的多酚化合物表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)能够显著降低AKT/p38MAPK信号通路的磷酸化活性,抑制线粒体自噬从而抑制破骨细胞分化,发挥抗骨吸收的作用。OPG是由成骨细胞分泌的,参与骨重塑调节的糖蛋白^[42]。OPG通过PINK1/Parkin通路显著增强破骨细胞线粒体自噬水平,影响破骨细胞线粒体功能和形态,并促进了破骨细胞内线粒体自噬体的形成^[26]。此外,OPG能够阻断肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的破骨细胞生成,减少骨吸收^[43]。维生素C是不饱和多羟基醇类有机化合物,在防止骨质流失方面具有重要意义。Zheng等^[44]研究发现,维生素C抑制了骨髓细胞的破骨细胞分化潜力。近年来的研究发现,维生素C能够增强TET家族蛋白的催化活性,特别是TET2。TET2是一种DNA去甲基化酶,能够诱导线粒体自噬,是骨髓生成的重要调节因子^[45]。Yang等^[46]研究表明,TET2通过抑制B细胞淋巴瘤2(BCL2)表达和正向调控自噬基因Beclin1(BECN1)依赖性自噬促进破骨细胞分化,加速卵巢切除小鼠的骨丢失。在未来的药物研发过程中,运用药物通过线粒体自噬作用于破骨细胞的新策略,有望在骨科相关疾病的

治疗中取得更好的效果。

3.2 药物通过线粒体自噬对成骨细胞的作用

药物在骨科相关疾病中的治疗备受关注,这些成分通过影响线粒体自噬,帮助维持成骨细胞内线粒体的健康状态,从而为细胞提供必要的能量和信号传导,这对于骨细胞的生存和功能至关重要。Gu等^[47]发现,人类松果体中分泌的胺类激素褪黑素(melatonin),通过激活SIRT1/PGC-1 α 信号通路,恢复成骨细胞的线粒体功能,增强成骨细胞中受损线粒体的自噬清除,改善骨质疏松症模型中成骨细胞的线粒体功能和骨形成能力。Wang等^[48]发现,一种多酚类化合物白藜芦醇(resveratrol)通过上调SIRT1,抑制地塞米松诱导的成骨细胞线粒体自噬,从而增强成骨细胞的增殖活性。白藜芦醇不仅能够上调丝裂蛋白表达调节线粒体稳定性,延缓成骨细胞衰老,还能够改善成骨细胞内的氧化应激^[49]。Dai等^[50]发现姜黄素(curcumin)是天然酸性多酚类化合物,通过维持线粒体功能和激活AKT-GSK3 β 信号通路,抑制了与氧化应激相关的线粒体自噬过程,保护成骨细胞免受氧化应激的损害。Li等^[51]发现天然酚酸类黄酮化合物鸢尾素(irisin),通过激活SIRT3信号通路增强成骨细胞的线粒体功能和抗氧化能力,减轻糖尿病条件下氧化应激导致的线粒体损伤。此外,鸢尾素促进线粒体自噬过程,清除受损线粒体,有助于骨重建和修复。天然存在的非甾体植物雌激素阿魏酸(ferutinol)具有抗氧化、抗炎、抗增殖和细胞毒性活性^[52]。Maity等^[53]研究发现,阿魏酸通过诱导KLF2通路来介导线粒体自噬,促进线粒体自噬相关蛋白PINK1和Parkin的表达,进而促进成骨细胞分化。此外,阿魏酸还通过增加自噬相关分子的表达来减少氧化应激并改善线粒体功能,从而促进骨髓干细胞(DPSC)的成骨分化^[54]。这些药物通过调节线粒体自噬和增强抗氧化防御机制,有效地维护了成骨细胞的健康与功能,对于改善骨代谢过程和提升骨骼健康具有显著的积极作用,在骨科相关疾病的治疗中展现出了巨大的潜力。

这些药物(表1)通过调节线粒体自噬和增强抗氧化防御机制,有效地调节了破骨细胞和成骨细胞的功能,这对于改善骨重建过程和骨骼健康具有显著作用,并在骨科相关疾病的治疗中展现出了巨大的潜力。同时,这些研究表明,通过线粒体自噬作用于骨重建过程中的药物策略,有望在骨科相关疾病的治疗中发挥重要作用,为未来药物研发提供了新的方向。

表1 基于线粒体自噬干预骨重建的药物研究					
来源	类别	天然活性成分	作用机制	作用细胞系	参考文献
松果体	胺类激素	褪黑素	激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,恢复成骨细胞的线粒体功能,增强成骨细胞中受损线粒体的自噬清除	骨髓来源 BMSCs	[45]
葡萄、花生	多酚类	白藜芦醇	上调 SIRT1,抑制成骨细胞线粒体自噬,增强成骨细胞的增殖活性	人成骨细胞系 hFob1.19	[46]
姜黄根茎	多酚类	姜黄素	激活 AKT-GSK3 β 信号通路,抑制了与氧化应激相关的线粒体自噬过程,保护成骨细胞免受氧化应激的伤害	人成骨细胞系(Saos-2)	[48]
肌肉	蛋白类激素	鸢尾素	激活 SIRT3 信号通路增强成骨细胞的线粒体功能和抗氧化能力	人成骨细胞系(Saos-2)	[49]
天然萜类化合物	非甾体植物雌激素	阿魏酸	诱导 KLF2 通路来介导线粒体自噬,促进线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 的表达,促进成骨细胞分化	骨髓源性干细胞(Saos-2)	[51]
中药复方	祛湿剂	桂枝芍药知母	作用于 ROS/NF- κ B 通路,促进 PINK1/Parkin 通路介导的破骨细胞前体线粒体自噬,抑制破骨细胞生成	破骨细胞	[37]
绿茶	儿茶素	表没食子儿茶素没食子酸酯	显著降低 AKT/p38MAPK 信号通路的磷酸化活性,抑制线粒体自噬从而抑制破骨细胞分化	RAW264.7cells	[39]
成骨细胞	生长因子受体	OPG	通过 PINK1/Parkin 通路显著增强破骨细胞线粒体自噬水平,促进破骨细胞内线粒体自噬体的形成	BALB/c 小鼠骨髓单核巨噬细胞	[25]
各类果蔬	维生素	维生素 C	抑制了骨髓细胞的破骨细胞分化	破骨细胞	[42, 44]

4 总结与展望

综上所述,线粒体自噬在调节破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成过程中扮演着关键角色,对骨重建具有显著影响。研究表明,线粒体自噬不仅作用于骨细胞的功能,而且其活性可被多酚类和植物雌激素类化合物等药物所调控。这些药物通过干预线粒体自噬的进程,显示出在促进骨重建方面的潜在应用潜力。未来的研究需要深入探索线粒体自噬的调控机制,特别是药物如何通过这一过程影响骨细胞的功能。这将有助于开发新的药物,以更有效地治疗骨质疏松症、骨关节炎等骨科相关疾病。同时,这些研究可能揭示新的治疗靶点,为骨科相关疾病的预防和治疗提供新的视角和策略。

参考文献:

[1] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation[J]. Nature reviews immunology, 2023, 23(3): 159-173.

[2] 胡舒婷, 李欣瑜, 陈 晗, 等. 干扰 ALAS2 表达通过下调

K562 细胞线粒体自噬受体 BNIP3L 影响红系分化[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1710-1717.

[3] EASTELL R, O' NEILL T W, HOFBAUER L C, et al. Postmenopausal osteoporosis[J]. Nature reviews disease primers, 2016, 2: 16069.

[4] MOON Y J, ZHANG Z K, BANG I H, et al. Sirtuin 6 in preosteoclasts suppresses age- and estrogen deficiency-related bone loss by stabilizing estrogen receptor A[J]. Cell death and differentiation, 2019, 26(11): 2358-2370.

[5] 金芳全, 樊成虎, 唐晓栋, 等. 线粒体功能障碍与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(6): 761-767.

[6] SHENG Z H. The interplay of axonal energy homeostasis and mitochondrial trafficking and anchoring[J]. Trends in cell biology, 2017, 27(6): 403-416.

[7] KIM I, RODRIGUEZ-ENRIQUEZ S, LEMASTERS J J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy[J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2007, 462(2): 245-253.

[8] KUMAR A A, KELLY D P, CHIRINOS J A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2019, 139(11): 1435-1450.

[9] 李婷婷, 王钦鹏, 刘晓庆, 等. 线粒体自噬对缺血性脑卒中的作用及其机制研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,

- 2024, 41(1): 41-46.
- [10] SHIN W H, PARK J H, CHUNG K C. The central regulator p62 between ubiquitin proteasome system and autophagy and its role in the mitophagy and Parkinson's disease[J]. BMB reports, 2020, 53(1): 56-63.
- [11] ZHANG H T, MI L, WANG T, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy play a protective role in manganese induced apoptosis in SH-SY5Y cells[J]. Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA, 2016, 34: 212-219.
- [12] WEN S Q, WANG L, ZHANG C F, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy modulates cadmium-induced apoptosis in rat cerebral cortical neurons[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2022, 244: 114052.
- [13] 程 婧, 魏 林, 李 苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. 生理学报, 2020, 72(4): 475-487.
- [14] ICHIMURA Y, KUMANOMIDOU T, SOU Y S, et al. Structural basis for sorting mechanism of p62 in selective autophagy[J]. The Journal of biological chemistry, 2008, 283(33): 22847-22857.
- [15] MOYZIS A G, SADOSHIMA J, GUSTAFSSON Å B. Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection[J]. American journal of physiology Heart and circulatory physiology, 2015, 308(3): H183-H192.
- [16] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. Nature cell biology, 2012, 14(2): 177-185.
- [17] 宋方茗, 刘 倩, 徐家科. 骨重建在细胞水平上的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 1867-1881.
- [18] WU X, LI J, ZHANG H W, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents testosterone deficiency-induced osteoporosis by stimulating osteoblastic bone formation and inhibiting osteoclastic bone resorption[J]. American journal of translational research, 2017, 9(3): 1230-1242.
- [19] 吴子菁. 基于Nrf2/ARE信号通路研究抵当汤调节线粒体自噬改善脑出血后神经损伤的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [20] 高 敬, 邵秉一. MiR-181a调控骨髓间充质干细胞中OPG水平及对破骨细胞活性的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(1): 44-51.
- [21] SUN Y P, SHI X Q, PENG X D, et al. MicroRNA-181a exerts anti-inflammatory effects via inhibition of the ERK pathway in mice with intervertebral disc degeneration[J]. Journal of cellular physiology, 2020, 235(3): 2676-2686.
- [22] SONG J Y, YANG S N, YIN R H, et al. MicroRNA-181a regulates the activation of the NLRP3 inflammatory pathway by targeting MEK1 in THP-1 macrophages stimulated by ox-LDL[J]. Journal of cellular biochemistry, 2019, 120(8): 13640-13650.
- [23] 祝震亚, 童 蕾, 陆燕群. MiR-181a调控PINK1/Parkin通路对骨质疏松大鼠破骨细胞线粒体自噬的影响[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(6): 569-578.
- [24] JANG J S, HONG S J, MO S Z, et al. PINK1 restrains periodontitis-induced bone loss by preventing osteoclast mitophagy impairment[J]. Redox biology, 2024, 69: 103023.
- [25] 付应霄. OPG对破骨细胞活性的影响及其信号转导机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2013.
- [26] 刘庆羊. PINK1/Parkin通路在骨保护素调控破骨细胞线粒体自噬中的作用机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2019.
- [27] ZHANG X K, JI R P, LIAO X H, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation[J]. Circulation, 2018, 137(19): 2052-2067.
- [28] LING W, KRAGER K, RICHARDSON K K, et al. Mitochondrial Sirt3 contributes to the bone loss caused by aging or estrogen deficiency[J]. JCI insight, 2021, 6(10): e146728.
- [29] DUDA G N, GEISLER S, CHECA S, et al. The decisive early phase of bone regeneration[J]. Nature reviews rheumatology, 2023, 19(2): 78-95.
- [30] LEE S Y, AN H J, KIM J M, et al. PINK1 deficiency impairs osteoblast differentiation through aberrant mitochondrial homeostasis[J]. Stem cell research & therapy, 2021, 12(1): 589.
- [31] JIN X X, SUN X L, MA X, et al. SIRT1 maintains bone homeostasis by regulating osteoblast glycolysis through GOT1[J]. Cellular and molecular life sciences, 2024, 81(1): 204.
- [32] 王 宇, 罗 鹏, 郝世民, 等. 17 β -雌二醇介导SIRT1对成骨细胞线粒体自噬的影响[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(2): 209-212.
- [33] YANG X H, JIANG T L, WANG Y, et al. The role and mechanism of SIRT1 in resveratrol-regulated osteoblast autophagy in osteoporosis rats[J]. Scientific reports, 2019, 9(1): 18424.
- [34] 施诚龙, 陈 冲, 高永军, 等. PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞自噬中作用及机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(27): 102-105.
- [35] 金 梦. 17 β -E2通过GPER/PI3K/AKT通路调节小鼠M3T3成骨细胞线粒体自噬的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [36] GOYTAIN A, HINES R M, QUAMME G A. Functional characterization of NIPA2, a selective Mg²⁺ transporter [J]. American journal of physiology Cell physiology,

- 2008, 295(4): C944-C953.
- [37] ZHAO W, ZHANG W L, MA H D, et al. NIP2 regulates osteoblast function by modulating mitophagy in type 2 diabetes osteoporosis[J]. Scientific reports, 2020, 10(1): 3078.
- [38] ZHANG Q, PENG W, WEI S J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction possesses anti-arthritis effects on type II collagen-induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblasts[J]. Bio-medicine & pharmacotherapy, 2019, 118: 109367.
- [39] YAO H, XIANG L, HUANG Y C, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu Granules attenuate bone destruction in mice with collagen-induced arthritis by promoting mitophagy of osteoclast precursors to inhibit osteoclastogenesis[J]. Phyto-medicine: international journal of phytotherapy and phyto-pharmacology, 2023, 118: 154967.
- [40] BLASIAK J, CHOJNACKI J, SZCZEPANSKA J, et al. Epigallocatechin-3-gallate, an active green tea component to support anti-VEGFA therapy in wet age-related macular degeneration[J]. Nutrients, 2023, 15(15): 3358.
- [41] SARKAR J, DAS M, HOWLADER M S I, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits osteoclastic differentiation by modulating mitophagy and mitochondrial functions[J]. Cell death & disease, 2022, 13(10): 908.
- [42] DUTKA M, BOBIŃSKI R, WOJAKOWSKI W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases [J]. Heart failure reviews, 2022, 27(4): 1395-1411.
- [43] MARAHLEH A, KITAURA H, OHORI F, et al. TNF- α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation[J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 2925.
- [44] ZHENG L Z, WANG J L, XU J K, et al. Magnesium and vitamin C supplementation attenuates steroid-associated osteonecrosis in a rat model[J]. Biomaterials, 2020, 238: 119828.
- [45] CONG B Y, ZHANG Q, CAO X T. The function and regulation of TET2 in innate immunity and inflammation[J]. Protein & cell, 2021, 12(3): 165-173.
- [46] YANG C, TAO H Q, ZHANG H F, et al. TET2 regulates osteoclastogenesis by modulating autophagy in OVX-induced bone loss[J]. Autophagy, 2022, 18(12): 2817-2829.
- [47] GU C, ZHOU Q, HU X Y, et al. Melatonin rescues the mitochondrial function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and improves the repair of osteoporotic bone defect in ovariectomized rats[J]. Journal of pineal research, 2024, 76(1): e12924.
- [48] 王帆, 王鹏皓. 白藜芦醇介导 SIRT1 干预地塞米松诱导成骨细胞线粒体自噬的研究[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(2): 97-102.
- [49] LV Y J, YANG Y, SUI B D, et al. Resveratrol counteracts bone loss via mitofilin-mediated osteogenic improvement of mesenchymal stem cells in senescence-accelerated mice [J]. Theranostics, 2018, 8(9): 2387-2406.
- [50] DAI P P, MAO Y X, SUN X Y, et al. Attenuation of oxidative stress-induced osteoblast apoptosis by curcumin is associated with preservation of mitochondrial functions and increased akt-GSK3 β signaling[J]. Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 2017, 41(2): 661-677.
- [51] LI G Y, JIAN Z X, WANG H, et al. Irisin promotes osteogenesis by modulating oxidative stress and mitophagy through SIRT3 signaling under diabetic conditions[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022, 2022: 3319056.
- [52] MACRÌ R, MUSOLINO V, GLIOZZI M, et al. Ferula L. plant extracts and dose-dependent activity of natural sesquiterpene ferutinin: from antioxidant potential to cytotoxic effects[J]. Molecules, 2020, 25(23): 5768.
- [53] MAITY J, BARTHELS D, SARKAR J, et al. Ferutinin induces osteoblast differentiation of DPSCs via induction of KLF2 and autophagy/mitophagy[J]. Cell death & disease, 2022, 13(5): 452.
- [54] MAITY J, DEB M, GREENE C, et al. KLF2 regulates dental pulp-derived stem cell differentiation through the induction of mitophagy and altering mitochondrial metabolism[J]. Redox biology, 2020, 36: 101622.

本文引用格式:

王意园, 刘斯仪, 姜虹会, 等. 线粒体自噬调节骨重建及药物干预作用的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1483-1490. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.006

WANG Y Y, LIU S Y, JIANG H H, et al. Advances in mitochondrial autophagy regulation of bone remodeling and the role of drug intervention[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(11): 1483-1490. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.006