

假体周围骨溶解中成骨细胞自噬的信号通路

顾赢楚¹, 顾叶¹, 吴泽睿¹, 方涛¹, 王秋霏¹, 陈兵乾¹, 彭育沁¹, 耿德春², 徐耀增²<https://doi.org/10.12307/2023.717>

投稿日期: 2022-10-12

采用日期: 2022-11-25

修回日期: 2022-12-03

在线日期: 2023-01-03

中图分类号:

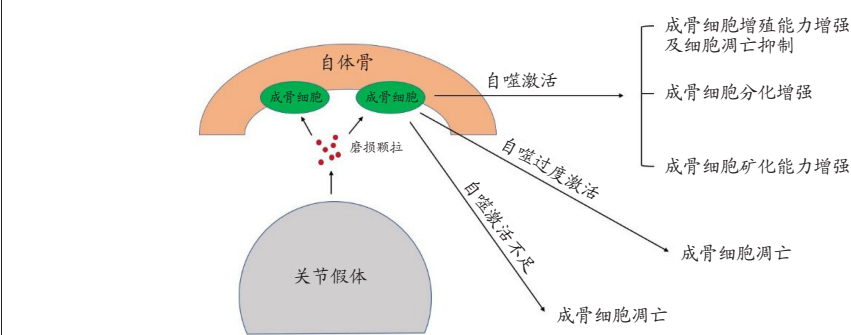
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2023)34-05561-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 假体磨损颗粒会影响自体骨中成骨细胞的自噬功能



文题释义:

假体周围骨溶解: 人工关节置换后由于假体与骨组织之间的微动以及假体各部件之间的长期磨损产生的磨损颗粒, 磨损颗粒会诱导并趋化炎症因子、破坏成骨-破骨平衡, 导致假体周围的骨质溶解, 假体因此发生松动, 最终造成人工关节置换的失败或其使用寿命减短。

细胞自噬: 自噬是一种细胞自我降解的过程, 当细胞处于应激状态或营养缺乏状态时, 其通过“吞噬”自身结构来获取能量以适应环境。自噬可以通过去除错误折叠的蛋白质、清除受损的细胞器来起到“管家”作用。

摘要

背景: 最近的证据表明, 自噬作为一种细胞自我保护机制, 在调节成骨细胞功能和维持成骨细胞稳态方面起着重要作用, 其对假体周围骨溶解的治疗与预后存在重要影响。

目的: 通过总结既往关于成骨细胞自噬机制的研究, 为假体周围骨质溶解提供新的治疗思路和潜在的治疗靶点。

方法: 由第一作者应用计算机检索2015–2022年出版的文献, 以“磨损颗粒、假体周围骨溶解、成骨细胞、信号通路、自噬”等为中文检索词检索中国知网、万方和维普数据库; 以“wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, Aseptic loosening, osteoblast, OB, Signal path, autophagy”等为英文检索词检索 PubMed和Web of Science 数据库, 按照入选标准最终共纳入98篇文章。

结果与结论: ①在假体周围骨溶解中, 磨损颗粒诱导的成骨细胞自噬能力的改变对于疾病的发展及转归有着关键性的作用。②多种信号通路共同介导成骨细胞自噬的过程, 其中关键通路包括AMPK/ULK1/mTOR、核转录因子κB及Pink1/Parkin等, AMPK, mTOR及ULK1三者能够相互调节, 共同维持自噬水平的稳定, 核转录因子κB通路与自噬之间存在复杂的串扰, PINK1及Parkin在受损线粒体膜表面聚积, 诱导线粒体自噬。③多条信号通路之间存在串扰, 相互影响下构成了复杂的自噬网络, 且在不同细胞中, 相同自噬通路的激活可能会带来截然不同的影响。④磨损颗粒诱导的适度的自噬会减少成骨细胞的凋亡, 同时增强其分化及矿化能力, 改善假体周围骨溶解的预后; 反之, 自噬激活的不足或过度都会对成骨细胞带来损害, 推动骨溶解的进展; 因此, 通过药物或者基因靶向调控磨损颗粒诱导的成骨细胞自噬水平可能是假体周围骨溶解治疗的方向之一。

关键词: 磨损颗粒; 假体周围骨溶解; 成骨细胞; 自噬; 信号通路; 综述; AMPK; NF-κB; FoxO3; p62; Beclin-1; Sirt1; PP2Ac; PINK1/Parkin

Signaling pathway of osteoblast autophagy in periprosthetic osteolysis

Gu Yingchu¹, Gu Ye¹, Wu Zerui¹, Fang Tao¹, Wang Qiufei¹, Chen Bingqian¹, Peng Yuqin¹, Geng Dechun², Xu Yaozeng²¹Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Affiliated Changshu Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China;²Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Gu Yingchu, Master, Physician, Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Affiliated Changshu Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

¹ 苏州大学附属常熟医院常熟市第一人民医院骨科, 江苏省常熟市 215500; ² 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215006

第一作者: 顾赢楚, 男, 硕士, 医师, 主要从事关节外科的基础与临床研究。

通讯作者: 顾叶, 博士, 副主任医师, 苏州大学附属常熟医院常熟市第一人民医院骨科, 江苏省常熟市 215500

<https://orcid.org/0000-0002-6267-1614> (顾赢楚); <https://orcid.org/0000-0003-0652-2996> (顾叶)

基金资助: 江苏省青年医学重点人才资助项目(QNRC2016751), 项目负责人: 耿德春; 江苏省六个一工程资助项目(LQY2016033), 项目负责人: 耿德春; 江苏省科技厅重点研发计划(社会发展)项目(BE2021673, BE2020666), 项目负责人: 顾叶; 苏州市科技局科技发展计划项目(SYSD2022023, SYSD2020013), 项目负责人: 顾叶; 苏州市卫健委临床重点病种诊疗项目(LCX201824), 项目负责人: 顾叶; 江苏省常熟市科技局科技发展计划项目(CS202119), 项目负责人: 王秋霏; 江苏省常熟市科技局科技发展计划项目(CS201817), 项目负责人: 顾叶; 苏州大学横向课题项目(H200833), 项目负责人: 顾叶

引用本文: 顾赢楚, 顾叶, 吴泽睿, 方涛, 王秋霏, 陈兵乾, 彭育沁, 耿德春, 徐耀增. 假体周围骨溶解中成骨细胞自噬的信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(34):5561-5569.



Corresponding author: Gu Ye, MD, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Affiliated Changshu Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Recent evidence suggests that autophagy, as a cell self-protection mechanism, plays an important role in regulating osteoblast function and maintaining osteoblast homeostasis. It has an important influence on the treatment and prognosis of periprosthetic osteolysis.

OBJECTIVE: To provide new therapeutic ideas and potential therapeutic targets for periprosthetic osteolysis by summarizing previous studies on the autophagy mechanism of osteoblasts.

METHODS: The first author used the computer to search the articles published from 2015 to 2022. In Chinese, the search terms "wear particles, periprosthetic osteolysis, osteoblasts, signal pathways, autophagy" were used to search the databases of CNKI, WanFang, and VIP. In English, the PubMed and Web of Science databases were retrieved with "wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, aseptic loosening, osteoblast, OB, signal path, autophagy". A total of 98 articles were included according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) In periprosthetic osteolysis, the changes in the autophagy ability of osteoblasts induced by wear particles play a key role in the development and outcome of the disease. (2) A variety of signaling pathways jointly mediate autophagy in osteoblasts, among which the key pathways include AMPK/ULK1/mTOR, nuclear factor- κ B, Pink1/Parkin, etc. AMPK, mTOR, and ULK1 can regulate each other and jointly maintain the stability of the autophagy level. There is a complex crosstalk between the nuclear factor- κ B pathway and autophagy. PINK1 and Parkin are accumulated on the surface of the damaged mitochondrial membrane, inducing autophagy. (3) There is crosstalk among multiple signaling pathways, which form a complex autophagy network under their mutual influence. Moreover, the activation of the same autophagy pathway in different cells may bring about completely opposite effects. (4) Moderate autophagy induced by wear particles can reduce the apoptosis of osteoblasts, enhance their differentiation and mineralization ability, and improve the prognosis of osteolysis around the prosthesis. On the contrary, insufficient or excessive activation of autophagy will cause damage to osteoblasts and promote the progress of osteolysis. Therefore, targeting the level of autophagy of osteoblasts induced by wear particles through drugs or genes may be one of the directions for the treatment of periprosthetic osteolysis.

Key words: wear particle; periprosthetic osteolysis; osteoblast; autophagy; signaling pathway; review; AMPK; NF- κ B; FoxO3; p62; Beclin-1; Sirt1; PP2Ac; PINK1/Parkin

Funding: Youth Medical Key Talent Funding Project of Jiangsu Province, No. QNRC2016751 (to GDC); Six-One Engineering Funded Project of Jiangsu Province, No. LQY2016033 (to GDC); Key Research and Development Program of Jiangsu Provincial Science and Technology Department (Social Development) Project, No. BE2021673, BE2020666 (to GY); Science and Technology Development Program of Suzhou Science and Technology Bureau, No. SYSD2022023, SYSD2020013 (to GY); Clinical Diagnosis and Treatment of Key Diseases of Suzhou Municipal Health Commission, No. LCZX201824 (to GY); Science and Technology Development Project of Science and Technology Bureau of Changshu City of Jiangsu Province, No. CS202119 (to WQF), No. CS201817 (to GY); Horizontal Project of Soochow University, No. H200833 (to GY)

How to cite this article: GU YC, GU Y, WU ZR, FANG T, WANG QF, CHEN BQ, PENG YQ, GENG DC, XU YZ. Signaling pathway of osteoblast autophagy in periprosthetic osteolysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(34):5561-5569.

0 引言 Introduction

随着全球老龄化人口的增加,接受全关节置换的患者数量在不断增多。作为终末期关节疾病的首选治疗方法,全关节置换可以有效缓解疼痛并重建关节功能,极大提高患者的生活质量^[1]。根据 2000–2014 年的分析数据,到 2030 年,全髋关节置换预计将增长 71%,手术患者达到 635 000 例,全膝关节置换预计将增长 85%,达到 1 260 000 例手术^[2]。然而,全关节置换数量的增加不可避免的会带来一系列的术后并发症,如血栓栓塞、感染、假体周围骨、心肌梗死、充血性心力衰竭、神经血管损伤、假体周围骨溶解、假体不稳定/脱位和僵硬^[3],其中大部分并发症通过术前有效的检查以及术后高质量的护理均可以避免,但假体周围骨溶解仍作为一项难题困扰着广大医务工作者及患者^[4]。在所有报道的关节置换中,假体周围骨溶解也是全关节置换失败的最常见原因。根据英国国家关节置换登记系统的数据,在所有导致髋、膝关节翻修失败的原因中,假体周围骨溶解均居首位,其中髋翻修约为 48.1%,膝翻修约为 39.6%^[5]。假体周围骨溶解的研究虽有 50 多年的历史,其发病机制尚未完全阐明。尽管现有的一些治疗手段在动物模型中取得了较好的干预效果,但鲜有成功应用于临床且疗效显著的案例,因此对于假体周围骨溶解的防治仍需要更多的研究与投入。

随着时间的推移,假体关节表面产生的磨损碎片已成为限制关节植入物存活的主要因素。大量的研究证据表明,慢性低度炎症在假体周围骨溶解的发生发展中扮演了重要的角色,多项体外和体内实验反复证明,人工制备的假体磨损颗粒与免疫细胞接触后,后者可表达促炎因子及趋化因子等物质,在假体周围组织中导致长期的慢性无菌性炎症^[6]。与此同时,破骨细胞也会因炎症而大量生成,成骨细胞的成骨能力会因炎症减弱,多种因素互相促进就构成了假体周围骨溶解的病理生理基础,成骨与破骨细胞的功能紊乱造成的局部骨代谢失衡是主要原因^[7]。

成骨细胞来源于存在于骨髓中的间充质干细胞,该细胞一般黏附于骨表面,其功能主要包括生成骨基质以及调控破骨细胞功能,它们通过 I 型胶原的合成和分泌功能来产生骨基质,并帮助骨基质矿化^[8]。羟基磷灰石构成骨组织的大部分无机成分。在磨损颗粒导致的骨溶解微环境中,成骨细胞表型会发生改变,且相应基因也会发生转变,成骨细胞的骨形成能力因此受损^[9]。有文献指出,磨损颗粒诱导的成骨细胞成骨能力的受损以及骨胶原合成的减少是假体周围骨溶解发生发展的直接原因,并且磨损颗粒所诱导的炎症和氧化应激等可以直接杀伤成骨细胞,导致其数量减少^[10]。

自噬有助于细胞在发育的关键时刻应对营养压力。当细胞处于应激状态或内部营养和能量需求上升或被其他自噬诱导因素干预时,细胞的自噬功能将被激活,并帮助其适应新的环境^[11],并且,自噬在去除错误折叠的蛋白质、清除受损的细胞器以及消除细胞内病原体方面也起着“管家”的作用^[12]。自噬可以在营养或能量缺乏等压力条件下进一步被诱导,以将细胞物质降解为可用于生物合成或能量生产的代谢物,从而使细胞存活。因此,适度的自噬是一种细胞的自我保护机制,而过度的自噬可能是有害的,会造成细胞不可逆的损害^[13]。自噬受一组进化上保守的自噬相关基因调控。自噬始于“自噬体”的形成,自噬体是一种分离的双膜中间细胞器(也称为吞噬体),多余或潜在危险的细胞溶质被隔离在自噬体中并被递送至溶酶体进行降解处理^[14]。已有大量文献证明,自噬是成骨细胞在有害环境中自我保护的有效手段之一,并且在维持骨代谢平衡、成骨细胞增殖、分化及骨形成等过程中起到关键作用^[15]。但同时,过度的自噬会导致成骨细胞的死亡,抑制过度的自噬也成为了治疗骨溶解的潜在手段^[16]。

关于假体周围骨溶解中成骨细胞自噬的主要研究在下表中被列出^[17–24],见表 1。

表 1 | 假体周围骨溶解与自噬的主要研究进展汇总表

第一作者	发表年份	主要结论及意义
蔡燕 ^[17]	2013	聚甲基丙烯酸甲酯颗粒通过诱导自噬参与了假体周围骨溶解的发生及进展
WANG ^[18]	2015	在钴铬钼金属颗粒环境中, 成骨细胞自噬能力增强, 而通过抑制自噬可以减少钴铬钼金属颗粒诱导的成骨细胞凋亡
LIU ^[19]	2016	在钛颗粒环境中, 巨噬细胞自噬能力增强, 并且巨噬细胞诱导的肿瘤坏死因子 α 的表达被促进, 炎症水平提高
WANG ^[20]	2017	在钛颗粒环境中, 骨细胞中干扰素 β 的表达上调, 骨细胞向破骨细胞分化, 而抑制自噬可以减少这一作用
YAN ^[21]	2018	磷酸三钙磨损颗粒可通过激活细胞凋亡和自噬引起假体周围骨细胞的损伤, 从而促进假体周围的骨质溶解和关节无菌松动
LI ^[22]	2018	三氧化二铝颗粒可以诱导成纤维细胞自噬, 从而降低 RANKL 表达。自噬水平的抑制会促进假体周围骨溶解的进展
陈洋 ^[23]	2018	磷酸三钙磨损颗粒可通过 JNK 通路激活假体周围骨细胞的凋亡和自噬, 促进假体周围骨溶解
林琨 ^[24]	2019	原花青素可通过减轻磷酸三钙磨损颗粒诱导的氧化应激反应和自噬来发挥对假体周围骨溶解的保护作用

表注: 表中按年份罗列了假体周围骨溶解中有关于自噬的研究

前人关于假体周围骨溶解中信号通路的研究已有许多, 大部分的研究主要着重于细胞凋亡、炎症和氧化应激等方面, 这当然是影响假体周围骨溶解发生发展的主要因素。而关于自噬的研究也有不少, 其中以破骨细胞的自噬机制占主体, 大部分研究者认为在假体周围骨溶解中, 破骨细胞的作用占主导地位, 这是无可厚非的, 但最新的研究表明, 成骨细胞也同样发挥着重要的作用, 因此深入了解成骨细胞自噬的机制对于治疗假体周围骨溶解有着重要的意义。文章主要综述了成骨细胞自噬在假体周围骨溶解中的作用及相关信号转导通路, 以期对假体周围骨溶解的治疗提供新的思路及潜在治疗靶点。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索者及检索时间 由第一作者于 2022 年 9 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2015–2022 年。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、万方、中国知网和维普数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为 “osteolysis, wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, Aseptic loosening, osteoblast, OB, Signal path, autophagy, Autolysis, Lysosomes, Phagocytosis, Chaperone-Mediated Autophagy, mitophagy, macroautophagy, microautophagy” 等; 中文检索词为 “磨损颗粒、假体周围骨溶解、成骨细胞、信号通路、自噬” 等。

1.1.5 检索文献类型 包括研究原著、综述、述评、经验交流、病例报告、荟萃分析和临床试验。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例, 见图 1。

1.1.7 文献检索量 初步检索到 293 篇文章。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 纳入在假体周围骨溶解中自噬信号通路对成骨细胞的影响及作用机制相关的文献。

1.2.2 排除标准 排除重复性研究及陈旧性文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 对检索到的 293 篇文献阅读文题、摘要后, 经所有作者共同商议后纳入 98 篇进入综述分析, 见表 2。

表 2 | 文献筛选流程

数据库名称	PubMed	Web of Science	万方	中国知网	维普
文献检索数量	243 篇	178 篇	44 篇	53 篇	62 篇
排除重复文献后合计			293 篇		
阅读文题、摘要后选取			98 篇		

```
#1 "Osteolysis"[Mesh]
#2 "peri*prosthetic osteolysis"[Title/Abstract]
#3 "wear debris"[Title/Abstract]
#4 "wear particles"[Title/Abstract]
#5 "PPOL"[Title/Abstract]
#6 "PIO"[Title/Abstract]
#7 "Aseptic loosening"[Title/Abstract]
#8 "Bone Resorption*" [Title/Abstract]
#9 "Resorption* Bone" [Title/Abstract]
#10 "Osteoclastic Bone Loss*" [Title/Abstract]
#11 "Bone Loss* Osteoclastic"[Title/Abstract]
#12 "Loss* Osteoclastic Bone"[Title/Abstract]
#13 "osteoblast"[Mesh]
#14 "OB"[Title/Abstract]
#15 "Osteocytes"[Title/Abstract]
#16 "osteoclast"[Title/Abstract]
#17 "OC"[Title/Abstract]
#18 "autophagy"[Mesh]
#19 "Autolysis"[Title/Abstract]
#20 "Lysosomes"[Title/Abstract]
#21 "Phagocytosis"[Title/Abstract]
#22 "Chaperone-Mediated Autophagy"[Title/Abstract]
#23 "mitophagy"[Title/Abstract]
#24 "macroautophagy"[Title/Abstract]
#25 "microautophagy"[Title/Abstract]
#26 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
AND (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND (#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
OR #23 OR #24 OR #25)
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

2 结果 Results

为了进一步了解假体周围骨溶解中成骨细胞自噬的机制, 文章总结了调控自噬的信号通路或关键基因, 并对它们进行了分类并简述了其作用机制, 后续将以此展开讨论并论述其在假体周围骨溶解中的作用, 见表 3。

表 3 | 成骨细胞自噬相关信号通路

通路名称	自噬通路	主要作用
AMPK	巨自噬	AMPK, ULK1 和 mTOR 之间相互调节, 稳定细胞自噬水平
核转录因子 κ B		核转录因子 κ B 与自噬之间有着复杂的串扰, 在不同条件下可对自噬产生不同的影响
FOXO3		FOXO3 可以通过诱导自噬来清除细胞中过多的活性氧, 从而减少细胞氧化应激损伤
PP2AC		PP2AC 分别具有调控细胞自噬及调控成骨细胞增殖及分化的能力, 其对于成骨细胞自噬的调控能力还有待进一步证明
P62	自噬货物转运	参与自噬体的形成, 也介导泛素化标记的蛋白向溶酶体的转运
Beclin-1	自噬体形成	通过与不同复合物的结合来介导自噬体的成熟及成核
SIRT1	巨自噬 / 线粒体自噬	通过影响关键自噬基因的表达调控自噬水平, 也参与线粒体自噬的调控
Pink1/Parkin	线粒体自噬	调控线粒体自噬的经典通路, 在去除受损线粒体, 维护细胞正常生理功能方面有重要作用

表注: 共总结了 8 个关于自噬调控的关键信号通路或分子, 按其作用方面进行了分类, 并于表中简述了它们的主要作用。AMPK 为 AMP 依赖的蛋白激酶; ULK1 为丝氨酸 / 苏氨酸激酶类 UNC-51- 激酶 1; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; FoxO3 为叉头盒转录因子 3; p62/SQSTM1 为整合体 1; Beclin-1 为人自噬基因 Beclin-1; Sirt1 为沉默调节蛋白 1; PP2Ac 为蛋白磷酸酶 2A 催化亚基 c; PINK1 为 PTEN 诱导的假定激酶 1; Parkin 为 E3 泛素蛋白连接酶

2.1 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路动态调控成骨细胞自噬水平 AMPK 即 AMP 依赖的蛋白激酶 [Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK], 它是由 α 、 β 和 γ 亚基组成异源三聚体复合物。AMPK 活化可提高分解代谢 (ATP 产生) 途径的速率, 并降低合成代谢 (ATP 利用) 途径的速率。通过这种方式, 它在全身能量代谢中起着重要作用^[25]。在过去几年

中, AMPK 已被确定为线粒体稳态的守护者^[26]。AMPK 激活可通过两种不同机制诱导自噬过程: 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR) 和哺乳动物自噬起始激酶 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 的直接磷酸化, 并且 mTOR 与 ULK1 之间也存在着相互作用关系, 因此 AMPK, mTOR 及 ULK1 可以如三角形般互相激活或抑制^[27]。当能量水平较低或存在饥饿情况时, AMPK 被磷酸化, 激活的 AMPK 通过两种方式抑制 mTOR 的活性: ① AMPK 在其 T1227 和 S1345 位点直接磷酸化 TSC2, 这促进了 TSC1/TSC2 复合物的 GTP 酶活性。TSC1/TSC2 复合物能水解 GTP 并使 RHEB 失活, 导致 RHEB 失去介导 mTORC1 激活的能力。② AMPK 直接磷酸化 RAPTOR 的 Ser772 和 Ser792 位点, 阻碍 RAPTOR 与 mTOR 或 mTOR 底物的结合, 进而抑制 mTOR 信号通路。mTOR 的失活消除了其对 ULK1 在 Ser757 位点的磷酸化抑制, 并诱导了 ULK1 与 AMPK 的结合, 这是 AMPK 增加自噬的主要机制之一^[28]。除此以外, AMPK 可以直接磷酸化 ULK1 多个位点, 以此增加自噬活性^[29]。总之, AMPK 与 mTOR 均可以调控 ULK1, 累积的报告表明, AMPK, mTOR 和 ULK1 之间存在双向调节, 这意味着 AMPK, ULK1 和 mTOR 形成了一个信号三元组, 它们通过互相调节以维持自噬的动态平衡^[30]。AMPK/mTOR/ULK1 信号通路的机制, 见图 2。

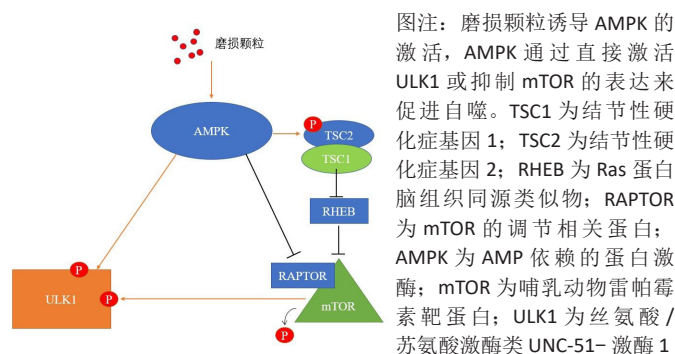


图 2 | AMPK/mTOR/ULK1 信号机制图

AMPK 调控自噬的能力在骨溶解疾病中也能对成骨细胞的功能与活性带来影响。伤口部位的负压引流可以通过激活 AMPK 和调节 ULK1 来增强成骨细胞自噬, 从而促进体外和体内的骨再生^[31]。在人牙髓间充质干细胞的成骨分化中, AMPK 的敲低阻止了早期 mTOR 抑制并减弱了自噬水平, 阻碍了成骨细胞的分化。而 Akt 的抑制可以减少 mTOR 活化并增强自噬水平, 促进成骨细胞分化^[32]。除此以外, 还有许多通过调控 AMPK 表达来影响成骨细胞自噬的药物或基因靶点已被发现^[33-37], 它们在下方表格中被列出, 见表 4。

表 4 | 通过调控 AMPK 的表达影响成骨细胞自噬的药物或基因靶点

第一作者	药物或基因靶点	调控通路	意义
VIDONI ^[33]	白藜芦醇	AMPK/Beclin 1	促进间充质干细胞自噬及成骨分化
XI ^[34]	IGF-I/IGFBP-2	AMPK/ULK1	促进前体成骨细胞细胞的自噬及成骨分化
WANG ^[35]	17 β -雌二醇	SIRT1/AMPK/mTOR	促进成骨细胞自噬及抑制其凋亡
LU ^[36]	牛磺酸上调基因 1 (TUG1)	AMPK/mTOR	促进间充质干细胞自噬及成骨分化
YUE ^[37]	铁糖苷	AMPK	促进成骨细胞自噬及抑制其凋亡

表注: 表中简述了 5 种主要作用于 AMPK 通路的药物或者蛋白分子, 它们均通过激活 AMPK 通路来增强成骨细胞自噬水平, 从而达到促进成骨分化及抑制细胞凋亡等作用, 对假体周围骨溶解的预后有积极作用。IGF-I 为类胰岛素一号生长因子; IGFBP-2 为胰岛素样生长因子结合蛋白 2; TUG1 为牛磺酸上调基因 1; AMPK 为 AMP 依赖的蛋白激酶; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ULK1 为丝氨酸/苏氨酸激酶类 UNC-51- 激酶 1; SIRT1 为沉默调节蛋白 1

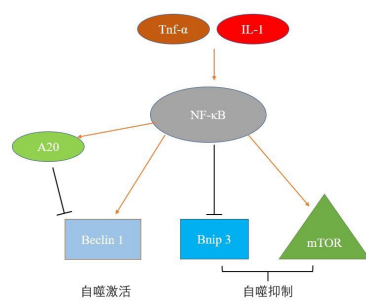
生理条件下, 成骨细胞的自噬维持在基础水平, 当它面临过量的有害刺激如磨损颗粒、氧化应激、炎症等时会提高自身自噬水平以实现自我保护。然而, 大部分情况下成骨细胞的自噬水平不足以对抗外来刺激, 最终导致骨溶解的发生。AMPK 信号通路是磨损颗粒诱导的成骨细胞自噬水平提高的主要途径之一, AMPK 的上调会导致 mTOR 的抑制和 ULK1 的活化, 这两者都会提高成骨细胞的自噬能力, 从而提高成骨细胞面对有害刺激时的自我保护能力。因此, 靶向激活 AMPK 促进自噬已成为治疗假体周围骨质溶解的潜在措施之一。

通讯作者评述:
此部分主要介绍了 AMPK, ULK1, mTOR 之间的信号转导关系, 三者可以互相调节, 构成信号三元组, 以此来维系细胞的正常自噬功能, 从而应对如营养剥夺、氧化应激及炎症等外来刺激。关于该自噬通路在成骨细胞中的作用也给出了一定的证据, AMPK 激活所介导的细胞自噬主要通过清除受损细胞器、回收能量对成骨细胞起到保护作用, 因此通过靶向激活 AMPK 改善假体周围骨溶解的预后是可行的。

2.2 核转录因子 κ B 信号通路与成骨细胞自噬之间存在串扰 核转录因子 κ B 家族成员与反转录病毒癌蛋白 v-Rel 统归为核转录因子 κ B/Rel 蛋白家族, 它们在炎症和免疫反应中起重要作用^[38]。核转录因子 κ B 通过 5 个亚单位的二聚化形成, 包括核转录因子 κ B1 (p50), 核转录因子 κ B2 (p52), RELA (也称为 p65), RELB 和 c-REL^[39]。核转录因子 κ B 激活通过两种主要信号通路发生: 经典和非经典核转录因子 κ B 信号传导。经典途径介导核转录因子 κ B1 p50, RELA 和 c-Rel 的激活, 而非经典核转录因子 κ B 途径选择性激活核转录因子 κ B2 p52 和 RELB^[40]。基于白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 等促炎因子激活核转录因子 κ B 以及核转录因子 κ B 对其他促炎基因的影响, 核转录因子 κ B 被认为是典型的促炎信号通路^[41]。同时, 核转录因子 κ B 的抗凋亡作用使其在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用^[42]。最近的研究表明, 核转录因子 κ B 信号通路和自噬之间存在复杂的串扰^[43]。自噬由核转录因子 κ B 通过其诱导物产生正向或负向控制, 在尤因肉瘤、乳腺癌和白血病细胞中, 肿瘤坏死因子介导的核转录因子 κ B 激活通过活性氧抑制和 mTOR 激活抑制自噬^[44]。

在缺氧条件下, 缺氧诱导因子 1 α 通过核转录因子 κ B 诱导自噬^[45]。在热休克应激下, κ B/核转录因子 κ B 复合物失去稳定性并激活核转录因子 κ B^[46]。核转录因子 κ B 还可以通过调节自噬相关基因的表达和活性来影响自噬。核转录因子 κ B 及其家族成员 p65/RelA 识别并结合 Beclin-1 的启动子, 促进 Beclin-1 基因表达并增强自噬。有趣的是, 核转录因子 κ B 对 Beclin-1 的调节也具有相反的效果。核转录因子 κ B 激活上调 A20 的表达, A20 是一种抑制 Beclin-1 泛素化从而限制自噬的因子^[47]。此外, 核转录因子 κ B 通过调节 Bnip3 来调节自噬。正常情况下, p65 阻止 E2F1 与 Bnip3 启动子结合, 从而抑制 Bnip3 的转录并降低自噬水平。缺氧时核转录因子 κ B 活性降低, 导致 Bnip3 表达水平增加, 并诱导自噬^[48]。图 3 给出了核转录因子 κ B 调控自噬的部分信号传导通路。

一些研究指出, 核转录因子 κ B 信号通路可促进成骨细胞自噬, 从而在调节成骨细胞分化中起重要作用^[49]。无需药物刺激或其他干预, 成骨细胞自身具有一定的基础自噬水平, SN50 作为核转录因子 κ B 通路的阻断剂, 只有在一定的质量浓度 (25 mg/mL) 对自噬起到显著作用, 通过阻断核转录因子 κ B 通路可以显著抑制成骨细胞的自噬水平^[50]。肿瘤坏死因子 α 通过激活 P38 MAPK/核转录因子 κ B 通路, 可促进成骨细胞自噬, 减少股骨头缺血性坏死的成骨细胞凋亡^[51]。低浓度的脂多糖通过成骨细胞中的核转录因子 κ B 信号通路激活自噬并促进细胞增殖, 从而抑



图注：NF-κB 通过诱导 Beclin-1 的表达来诱导自噬；或是抑制 Bnip 3 及促进 mTOR 的表达来抑制自噬。TNF-α 为肿瘤坏死因子 α；IL-1 为白细胞介素 1；A20 为肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3；Bnip 3 为 Bcl-2/E1B-19 kDa 相互作用蛋白 3；mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

图 3 | 核转录因子 κB(NF-κB) 调控自噬信号机制图

制细胞凋亡，加速骨折愈合^[52]。然而，相反的研究表明薯蓣皂苷通过 ASPP2/核转录因子 κB 通路抑制成骨细胞自噬来增强成骨细胞的分化和增殖能力^[53]。

核转录因子 κB 作为经典的炎症通路与自噬之间的存在复杂的串扰，不同条件下对于核转录因子 κB 的干预可能会为成骨细胞的活性及功能带来不同的影响，并且核转录因子 κB 可以调控多种自噬相关基因的表达，核转录因子 κB 通路与细胞自噬关系密切。核转录因子 κB 对自噬的调控因此提供了将炎症和免疫信号传导与细胞死亡和自我吞噬联系起来的机制，但目前关于此方面的研究还不充分，将核转录因子 κB 作为骨溶解疾病的治疗靶点还需要更多的研究证据来阐明其中的潜在机制。

通讯作者评述：

核转录因子 κB 作为炎症经典通路被广泛研究，除此以外，它还具有调控细胞凋亡、细胞周期、细胞增殖等作用，近期的研究表明其与自噬也存在串扰。核转录因子 κB 可以通过调控关键自噬基因来发挥作用，但其具体机制尚未明确，在不同的细胞中核转录因子 κB 激活对自噬的作用不尽相同，这还需要进一步的研究加以证明。磨损颗粒诱导的白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 的上调是激活核转录因子 κB 通路的直接因素，因此核转录因子 κB 对于自噬的调控在假体周围骨溶解的发展及转归中也有着重要的意义，虽然核转录因子 κB 的敲除可以通过减少炎症来抑制细胞凋亡，但这也失去了核转录因子 κB 介导的自噬的保护作用，因此如何合理地调控核转录因子 κB 通路对于假体周围骨溶解的预后具有重要意义。

2.3 FoxO3 通过调控自噬水平来应对成骨细胞氧化应激损伤 在哺乳动物中，FoxO 家族共有 4 位成员，FoxO1，FoxO3，FoxO4 和 FoxO6。FoxOs 最初被确定为胰岛素通路的下游调节因子，已知可与多种靶基因的启动子结合，并控制对细胞稳态至关重要的几个过程，包括细胞能量产生、抗氧化应激和细胞活力和增殖^[54]。FoxO 转录因子的活性可被胰岛素和生长因子信号抑制。在存在胰岛素和胰岛素样生长因子的情况下，PI3K-Akt 信号通路被激活，激酶如 Akt 和 SGK 在 3 个保守残基处直接磷酸化 FoxO 因子，导致 FoxO 结合细胞质蛋白 14-3-3 并抑制其转录活性。而在缺乏胰岛素或生长因子信号的情况下，或在饥饿期间，FoxO 因子转移到细胞核，在那里它们激活一些应激反应或代谢基因的表达^[55]。虽然 FoxO 家族均有诱导自噬的能力，但其中 FoxO3 的作用最为重要。FoxO3 长期以来一直被认为在长寿的分子基础中起着关键作用^[56]。FoxO3 在饥饿时易位到细胞核中，然后诱导参与该过程各个阶段的许多自噬基因的表达，包括 LC3b，Gabarapl1，PI3KII，Ulk1，Atg12，Beclin-1，Atg4b 和 Bnip3，以促进自噬。Toll 样受体 4 (TLR4) 通过 PI3K-FoxO3 途径抑制小胶质细胞的自噬，从而降低其吞噬能力^[57]。

最近，有报道称在成骨细胞中 FoxO3 可以通过调节自噬来影响细胞凋亡^[58]。在间充质干细胞中，需要激活 FoxO3 以诱导自噬，从而减少成骨细胞分化过程中线粒体呼吸增加引起的活性氧水平升高并减少成骨细胞凋亡。有学者研究了人骨髓间充质干细胞的成骨分化，发现 FoxO3 被活性氧激活，这是由线粒

体代谢增加引起的，以获得足够的分化能量。该过程主要依赖于丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8) 诱导的 FoxO3 的 ser294 磷酸化，因此，FoxO3 活化对于通过激活自噬来调控活性氧水平很重要^[59]。

氧化应激损伤导致的成骨细胞内活性氧增加会诱导 FoxO3 的激活，而激活的 FoxO3 可以诱导多种自噬基因的表达，成骨细胞自噬会清除损伤的细胞器并回收能量以减少成骨细胞凋亡，而 FoxO3 的敲除会抑制细胞的自我净化能力。但是，当氧化应激损伤诱导的活性氧超过了 FoxO3 激活所带来的自我净化效果，则无法阻止细胞凋亡。在假体周围骨溶解中，磨损粒子诱导的氧化应激损伤在发病机制中占有重要地位，因此，靶向 FoxO3 从而激活自噬的治疗方法可能对假体周围骨溶解的治疗与预后带来一定的改善。

通讯作者评述：

FoxO3 被活性氧激活以响应氧化应激，然后 FoxO3 诱导的自噬下调增加的活性氧水平作为负反馈回路以确保细胞的正常生理功能，FoxO3 通过调控 LC3 及 Beclin 等发挥作用。因此成骨细胞的自噬对于其应对氧化应激损伤是必要的。磨损颗粒诱导的成骨细胞内活性氧增加一方面会抑制成骨细胞功能，同时还会促进破骨细胞分化增殖，加剧骨溶解。而靶向调控 FoxO3 激活自噬清除过多的活性氧可能会为这一情况带来缓解。

2.4 泛素化货物的运输者——p62 p62(sqstm1) 是一种泛素结合蛋白，参与细胞信号转导、氧化应激和自噬。KOMATSU 等^[60]在 2007 年报告了 p62 和 LC3 之间的关联，表明 p62 在自噬中的作用。p62 是一种多功能蛋白，它由 N 端 Phox-BEM1 结构域(PB1)，锌指结构域，核定位信号(NLS)，输出基序(NES)，LC3 相互作用区(LIR)，Keap1 相互作用区(KIR)和 C 端泛素相关结构域(UBA)组成^[61]。p62 通过 C 端 UBA 结构域或 LIR 结构域输送泛素货物至溶酶体以进行降解^[62]。在自噬过程中，溶酶体自噬的降解导致 sqstm1 水平的降低。相反，自噬抑制蛋白可以稳定 sqstm1 水平^[63]。现在可以理解的是，p62 作为一个适配器发挥作用，结合泛素化的蛋白质聚集体并将它们传递给溶酶体。P62 的转录由各种信号通路介导，如氧化应激(Nrf2)，Ras/MAPK 及 JNK/c-Jun 等^[64]。最近的研究表明，成骨细胞自噬可以通过调节 p62 来介导。大麻素受体 2 型(CNR2)可以通过激活 p62 介导的自噬来诱导成骨分化^[65]。在 2 型糖尿病大鼠中，运动可以下调长链非编码 RNA meg3(meg3)并激活 p62 介导的自噬以促进骨形成^[66]。p62 可以通过 KEAP1-Nrf2 途径参与泛素-蛋白酶体系统(UPS)的调节^[67]。p62 是各种细胞功能的整合中心，包括自噬体的形成和泛素化蛋白质向溶酶体的传递。p62 作为自噬过程中的关键基因之一值得进一步研究。

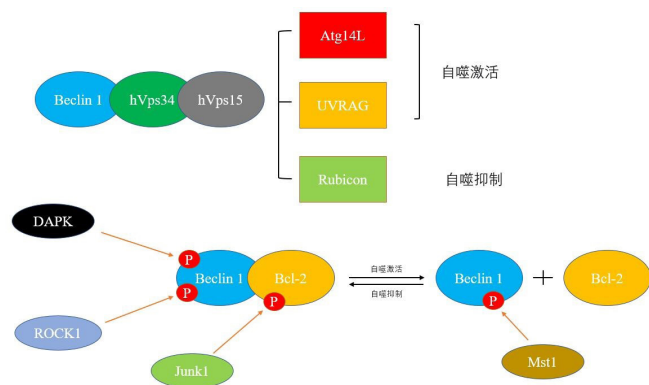
通讯作者评述：

p62 作为泛素化蛋白到自噬体之间的转运载体，对于自噬过程有着重要的作用。除此以外，它还有调控其他自噬通路的作用。p62 还参与泛素-蛋白酶体系统的调控，自噬与泛素-蛋白酶体系统均是细胞蛋白质降解的两大途径，p62 作为二者串扰的关键分子有着重要的研究意义。

2.5 Beclin-1——自噬体形成与成熟的关键参与者 Beclin-1 通过与不同蛋白质形成复合物来调节自噬，这些研究表明，Beclin-1 和 III 类 PI3K(hVps34，hVps15)形成复合物^[68]。Beclin 1-hVps34-hVps15 核心复合物通过与 Atg14L，UVRAG 和 Rubicon 形成不同复合物来调节自噬的启动和内存途径。Beclin 1-hVps34-hVps15-Atg14L 有助于自噬体成核，Beclin 1-hVps34-hVps15-UVRAG 有助于自噬体成熟，Beclin 1-hVps34-hVps15-Rubicon 则会抑制自噬^[69]。除此以外，Beclin 1 与 Bcl-2 的结合也对自噬起着调控作用。Bcl-2/Bcl-xl 与 Beclin 1 的结合会抑制细胞自噬，生

理状态下, Bcl-2/Bcl-xl 可以通过其 BH3 受体结构域与 Beclin-1 的 BH3 结构域结合, Bcl-2-Beclin 1 复合物的动态相互作用在正常范围内调节自噬, 以维持体内平衡^[70]。自噬基因 Beclin-1 的缺失将自噬活性降低到异常水平, 导致营养缺乏和其他应激条件下的细胞死亡; 相反, Bcl-2 的缺失诱导自噬过度活性, 这也可能导致细胞死亡。

c-Jun N 端蛋白激酶 1(JNK1) 可以磷酸化 Bcl-2, 解离 Bcl 2-Beclin 1 复合物并诱导自噬^[71]。死亡诱导激酶 (DAPIK) 的过度表达会使 Beclin-1 的 BH3 结构域的苏氨酸 119 位点磷酸化, 并促进 Beclin-1 和 Bcl-xl 的解离, 从而诱导自噬^[72]。ROCK1 磷酸化 Beclin-1 的 T119 位点, 并导致其与 Bcl-2 分离。ROCK1 基因敲除小鼠的自噬诱导受损。这些结果表明, ROCK1 是 Beclin-1 上游的关键调节器^[73]。Mst1 在应激下诱导并磷酸化 Beclin-1 的 BH3 结构域的 T108 位点。与 T119 的磷酸化相反, T108 的磷酸化增强了 Beclin-1 和 Bcl-2/Bcl-xl 之间的相互作用, 并稳定了 Beclin-1 同二聚体, 这抑制了 Atg14L-Beclin-1-Vps34 复合物的 PI3K 激酶活性, 并最终抑制自噬^[74]。Beclin-1 复合物的组成及其与 Bcl-2 之间的调控机制见图 4。



图注: Beclin-1-hVps34-hVps15 核心复合物通过与 Atg14L 和 UVRAG 形成复合物来促进自噬体的成熟及成核; 通过与 Rubicon 的结合来抑制自噬。Bcl-2 通过与 Beclin-1 的结合来抑制自噬。hVps34 为液泡分选蛋白 VPS34; hVps15 为液泡分选蛋白 VPS15。Atg14L 为 ATG14 自噬相关蛋白; UVRAG 为抗紫外线辐射相关基因蛋白; Rubicon 为卢比肯蛋白; DAPIK 为死亡相关蛋白激酶; ROCK1 为 Rho 相关激酶 1; JNK1 为 c-Jun 氨基端激酶 1; Mst1: STK4 为丝氨酸-苏氨酸激酶 4; Bcl-2 为 B 细胞白血病/淋巴瘤-2 蛋白

图 4 | Beclin-1 介导自噬信号机制图

Beclin-1 因其在自噬过程中的关键作用被鉴定为自噬标志基因, 在成骨细胞的自噬中也是如此。PTH1-34 可通过调控 Beclin-1 的表达来增强成骨细胞的自噬活性, 从而改善成骨细胞的增殖和矿化能力, 减少骨丢失^[75]。目前许多调控成骨细胞自噬的药物在使用后均观察到了 Beclin-1 的表达变化。白藜芦醇治疗可显著改善骨质疏松大鼠的骨质量并降低血清碱性磷酸酶和骨钙素水平。有研究显示, 高剂量白藜芦醇治疗的骨质疏松大鼠成骨细胞中 Beclin-1 的表达增加, 并且白藜芦醇处理增加了地塞米松处理的成骨细胞中 Beclin-1 mRNA 表达, 细胞自噬增加且凋亡受到抑制^[76]。

综上所述, 生理情况下, Beclin-1 与 Bcl-2 动态结合的平衡是维系自噬稳态的重要因素, 磨损颗粒诱导的过度自噬可能通过调控 Beclin-1 与 Bcl-2 的磷酸化水平得以改善, 并且 Beclin-1 是自噬体成熟及成核的关键组成部分, 因此通过干预 Beclin-1 的表达对成骨细胞自噬能力进行调控, 可能会对假体周围骨溶解的治疗有重要意义。

通讯作者评述:

Beclin-1 是组成自噬溶酶体的关键部分, 对于自噬的激活是必要的。Bcl-2 能以竞争性置换的方式调控 Beclin-1 的活性, 从而调节自噬。但在假体周围骨溶解中, Beclin-1 促进的自噬并非都利于成骨细胞活性及功能, Beclin-1 过度激活导致的自噬过度会诱导成骨细胞凋亡, 抑制其矿化能力, 加剧骨溶解。因此, 维系 Beclin-1 与 Bcl-2 动态结合的平衡在假体周围骨溶解的治疗中十分重要。

2.6 Sirt1 通过调控自噬网络中的关键基因来影响自噬 Sirtuin 基因家族是一个高度保守的基因亚科, 它也称为 III 类组蛋白去乙酰化酶^[77]。Sirt1 主要存在于大多数细胞类型的细胞核中。它与细胞凋亡、细胞衰老、内分泌信号转导、糖平衡、衰老和长寿的调控有关^[78]。Sirt1 对巨自噬的调节已被广泛研究。虽然 Sirt1 不是自噬机制的重要组成部分, 但在某些情况下, Sirt1 的激活是诱导自噬的重要步骤^[79]。Sirt1 可通过其对自噬诱导网络的关键成分 (如自噬基因 Atg5, 7 和 8 的产物) 的脱乙酰化直接影响自噬。Sirt1 还通过激活 FoxO 转录因子家族成员诱导自噬途径成分的表达^[80]。有报告称, Sirt1 敲除小鼠的骨量减少, 成骨细胞与破骨细胞的比例不平衡。因此, Sirt1 作为直接调节骨细胞的因子已被许多研究证实。研究发现, Sirt1 敲除小鼠的骨形成能力减弱, 这证明了 Sirt1 在新骨形成中的能力, 厌食症小鼠的胫骨除了由 Sirt1 缺乏引起的骨质流失外, 还显示出增加的骨髓脂肪^[81]。白藜芦醇通过上调 Sirt1 来激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而激活成骨细胞自噬以保护骨质疏松症大鼠的成骨细胞^[76]。有趣的是, Sirt1 在维持线粒体功能方面也有很大作用, 有报道称 Sirt1 可以激活线粒体自噬来清除细胞中病变受损的线粒体, 从而回收能量以提高细胞的生存能力^[82]。

Sirt1 作为细胞防御氧化应激和细胞存活的重要调节因子之一, 可以通过激活细胞自噬来维持细胞的活性。Sirt1 主要通过自噬网络中关键通路的调控来干预自噬过程, 这与它清除衰老细胞、回收能量、抑制细胞凋亡的作用有着重要的联系。除此以外, Sirt1 活性可能对线粒体功能也有重要影响, Sirt1 主要在线粒体受损的细胞中被激活, 参与线粒体自噬的调控, 通过清除损伤线粒体, 回收能量来起到保护作用。因此, Sirt1 可能做得更多, 继续进行 Sirt1 在调控成骨细胞自噬功能方面的研究是合理的, 也是必要的。

通讯作者评述:

Sirt1 是除 FoxO3 外细胞防御氧化应激损伤的又一关键因素, Sirt1 的激活可以增强 FoxO3 清除活性氧的能力, 并且 Sirt1 对于自噬基因网络的调控也有着重要作用。因此, 研究 Sirt1 与 FoxO3 在假体周围骨溶解中对自噬及氧化应激的协同调控有重要意义。除此以外, Sirt1 还通过干预线粒体自噬来调控线粒体稳态, 虽然具体机制目前尚不清楚, 还有待进一步深入研究。

2.7 PP2AC——成骨细胞自噬的潜在调控基因 蛋白质磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种丝氨酸-苏氨酸磷酸酶, 可调节体内磷酸化^[83]。同时, PP2A 是一种三聚体, 由催化亚基 C、结构亚基 A 和调控亚基 B 组成, 其功能主要取决于催化亚基 C 的调控^[84]。在此基础上, PP2A 全酶复合物的多样性为其在细胞内的调节作用提供了多种可能性。以前的文献已经证实它对肿瘤、呼吸系统疾病和神经系统疾病有重要作用。PP2Ac 甲基化水平的调节可以通过 mTORC1/ULK1 信号通路改善 MN2a 细胞中 MN 诱导的异常自噬^[85]。PP2Ac 在牛分枝杆菌感染的巨噬细胞中表达显著增加^[86]。尼罗替尼抑制 PP2Ac 表达后, 可通过 AMPK 信号通路在巨噬细胞中诱导保护性自噬, 从而提高细胞的抗菌能力和存活能力^[87]。牛磺酸通过抑制 PP2Ac 甲基化来阻断线粒体自噬, 从而减少巨噬细胞过度的促炎极化。VDAC1 和 PINK1 是参与 PP2Ac 甲基化介导的线粒体自噬的介质, 是维持 PP2Ac 高

甲基化所必需的^[88]。近年来,许多学者发现PP2A也与骨科疾病有关。OKAMURA等^[88]发现,PP2A的减少通过调节Osterix和其他与骨相关的转录因子来促进成骨细胞的分化。PP2Ac与多种自噬信号通路密切相关,如mTOR/ULK1, PINK1/Parkin和AMPK等,并且能调节成骨细胞的分化和功能。虽然目前还缺乏PP2Ac通过调控成骨细胞自噬干预其生理活性及功能的直接证据,但PP2Ac作为假体周围骨溶解的潜在作用靶点值得进一步深入研究。

通讯作者评述:

PP2Ac是近年来新发现的对自噬有调控作用的分子,在肿瘤、神经系统领域已被证明,但在假体周围骨溶解中对于成骨细胞自噬的调控尚未证明,其调节成骨细胞分化的作用机制还有待进一步阐明。

2.8 PINK1/Parkin——线粒体自噬的经典途径除了非选择性自噬,还有选择性自噬,如线粒体自噬,其是通过以选择性自噬形式降解线粒体,调节线粒体的质量和数量控制。通过特定的线粒体外膜受体或与线粒体表面蛋白质结合的泛素分子促进线粒体自噬,从而在线粒体周围形成自噬体^[89]。线粒体自噬介导的线粒体消除在包括早期胚胎发育、细胞分化、炎症和细胞凋亡在内的许多过程中发挥着重要作用。线粒体自噬以“细胞内管家”的身份对于细胞的增殖分化起到了保护作用^[90]。

Parkin是一种由465个氨基酸组成的蛋白质,基因长度为1.4 MB,是仅次于抗营养蛋白的第二大人类基因,它具有氨基末端泛素结构域和羧基末端环盒。1998年, Parkin被确定为常染色体隐性青少年帕金森病(AR-JP)的致病基因^[91]。PINK1是早发性帕金森病的另一个致病基因,与AR-JP一样,以常染色体隐性遗传的方式遗传^[92],虽然它们具有相同的致病作用,但它们编码的蛋白质具有完全不同的分子功能:一个是蛋白激酶,另一个是泛素连接酶。PINK1/Parkin作为一种经典的线粒体自律途径已被学者广泛研究^[93]。PINK1作为一名检查员平时持续监测线粒体健康,并在线粒体功能受损时迅速做出反应。在健康线粒体中, PINK1在穿过线粒体膜的过程中会被泛素-蛋白酶体系快速降解。相反,受损线粒体由于失去维持跨膜电位的能力而导致PINK1的积累,导致快速的Parkin募集和激活,随后启动线粒体自噬^[94]。在生理状态下, Parkin通过多个分子内相互作用保持在“封闭”状态,使酶处于自动抑制状态, PINK1通过直接磷酸化Parkin的Ubl结构域中的S65位点来激活Parkin^[95]。PINK1/Parkin的缺失在帕金森病的发生和发展中起着重要作用。Parkin和PINK突变都显示出线粒体蛋白更新和线粒体自噬的显著抑制。未能去除受损的线粒体蛋白在帕金森病的发病机制中起重要作用^[96]。

近年来研究称, PINK1/Parkin通路对于成骨细胞的功能也有很重要的影响, Parkin通过激活 β -连环蛋白信号通路来增强自噬并促进骨髓间充质干细胞的成骨细胞分化;相反, Parkin表达的自身调节导致更严重的成骨分化,如间充质干细胞脂肪变性和I型胶原表达减少^[97]。VK2可以通过上调Parkin和其他自噬和线粒体标志物的表达来逆转地塞米松诱导的自噬抑制,从而改善成骨细胞功能^[98]。

线粒体作为细胞的“动力源”主要负责合成能量及介导一系列细胞内过程。线粒体自噬是细胞维护自身正常功能、维系细胞稳态的重要生理过程, PINK1/Parkin通路在其中扮演着重要角色。假体周围骨溶解中成骨细胞的凋亡原因之一即线粒体功能失调导致的线粒体膜去极化和细胞整体氧化应激增加,因此通过调控PINK1/Parkin通路发挥成骨细胞的线粒体自噬功能是其应对磨损颗粒损害的有效措施之一。PINK1/Parkin作为线粒体

自噬的主要通路之一,其与假体周围骨溶解的关系值得进一步研究,并且应当更多地关注PINK1/Parkin通路与其他自噬通路之间的串扰。

通讯作者评述:

PINK1/Parkin作为线粒体自噬的经典通路已被广泛研究,其主要作用是清除受损线粒体、回收能量、维护细胞正常生理功能。其在假体周围骨溶解中的作用也已有证明,接下来的研究应当主要针对PINK1/Parkin与其他自噬通路的串扰,深入挖掘其调控成骨细胞自噬的机制。

3 讨论 Discussion

3.1 既往研究存在的问题目前对于假体周围骨溶解的病理机制尚未能够完全阐明,骨组织中众多细胞的功能及代谢变化均参与其中。成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞,是骨细胞的重要来源,代表了成骨细胞系的最终分化状态,是骨骼中最丰富的细胞类型。因此,成骨细胞的功能与活性变化在假体周围骨溶解的发生发展中举足轻重。自噬作为细胞自我保护、自我净化的手段之一,对于维持成骨细胞功能与活性有着重要的作用。成骨细胞主要负责有机骨样沉积和基质矿化,导致成骨。有很多证据表明,自噬完全参与这些细胞的发育,因此有助于维持骨骼稳态。

自噬活性受损导致成骨细胞失去清除受损细胞器的能力,或者在营养缺乏的状态下不能通过自我吞噬来维持细胞活力,从而导致成骨细胞凋亡,骨重塑平衡中断,导致病理状态和生物材料植入失败。相反,自噬活性的过度激活会导致成骨细胞不可抑制的自我退化,这将导致成骨细胞大量凋亡,同样会损害骨骼稳态。因此,自噬调节已被证明具有改善成骨细胞活性和功能的潜力,在骨代谢疾病中有着重要的作用。

3.2 综述主要内容文章总结并讨论了一些信号通路,这些通路已被证明可以在骨代谢紊乱的生理和病理变化期间调节成骨细胞的自噬。AMPK, mTOR及ULK1能够相互调节,共同维持自噬水平的稳定,从而避免过度的自噬激活。核转录因子 κ B信号通路和自噬之间存在复杂的串扰,在不同的细胞或疾病中,核转录因子 κ B信号通路的激活对于自噬可能存在相反的影响。核转录因子 κ B主要通过影响下游的自噬基因来发挥作用,如Bnip3, Beclin-1和mTOR等。FoxO3主要介导因营养缺乏启动的细胞自噬,其在饥饿时易位到细胞核中,然后诱导参与该过程各个阶段的许多自噬基因的表达,包括LC3b, Ulk1, Atg12, Beclin-1和Bnip3等,以促进自噬。p62和Beclin-1作为形成自噬体的关键部件在自噬的发生与调节中有着重要的地位, p62主要作为一个适配器发挥作用,它可以结合泛素化的蛋白质聚集体并将它们传递给自噬体。Beclin-1通过与不同的分子形成复合物来诱导自噬体的成核与成熟,同时它与Bcl-2的动态结合也对于细胞自噬水平的稳定至关重要。Sirt1主要通过其对自噬诱导网络的关键成分的调节来影响自噬,如Atg5, 7和8, Sirt1还通过激活FoxO转录因子家族成员诱导自噬途径成分的表达。PP2Ac在呼吸系统疾病、肿瘤中与多种自噬信号通路密切相关,如mTOR/ULK1和PINK1/Parkin等,近期研究表明其能够调节成骨细胞的分化和功能,关于其在骨溶解疾病中对于自噬的调控还需要进一步的深入研究加以证明。除此以外,在线粒体自噬调节中, PINK1/Parkin作为经典调控通路已被人们广泛研究, PINK1在受损线粒体外膜上的堆积会导致Parkin的募集从而引发线粒体自噬,这对于细胞调节线粒体的质量和数量有着重要的作用,是细胞在受损后维持功能与活性的关键手段。

3.3 综述局限性自噬基因网络是由多条信号通路构建而成,且多条信号通路各自之间还存在串扰,遗憾的是,目前关于自噬

机制的研究还并不充分,仍然需要更加深入的研究。文章综述的成骨细胞自噬信号通路仅是自噬基因网络的一部分,并且每条信号通路的激活及作用方式可能并不止于此。接下来的研究应该着重于不同自噬信号通路之间的串扰关系,只有这样才能更加深入了解复杂的自噬基因网络。

3.4 研究重要性 假体周围骨溶解作为关节置换后的常见病、难治病依然困扰着广大患者,提高成骨细胞的功能与活性对于改善假体周围骨溶解的预后有着十分重要的作用,而自噬的调节已被证明能够减少成骨细胞凋亡,提高其分化及矿化能力。近年来许多研究均证明了自噬调控对于细胞活性与功能的积极作用,通过调节自噬水平改善成骨细胞功能,这可能成为假体周围骨溶解的一种较有前景的治疗方式。

3.5 课题组专家对未来的建议 文章希望通过总结目前最新的自噬信号通路来为假体周围骨溶解的治疗及预后改善提供新的思路及潜在治疗靶点。在接下来的研究中,将着重分析多种自噬信号通路之间的串扰,通过药物干预或者基因靶向调控,将磨损颗粒微环境中成骨细胞的自噬水平调节在一个稳定的范围,既要充分发挥自噬对于成骨细胞的积极作用,又要避免自噬过度激活所带来的损害。

致谢:感谢常熟市第一人民医院骨科顾叶主任对文章撰写的指导及修善所作出的贡献,同时要感谢苏州大学骨科研究所耿德春教授对于文章撰写思路的指导。

作者贡献:文章设计及撰写者为顾赢楚。写作思路指导及文章校审者为顾叶和耿德春。文献及资料收集者为吴泽睿、方涛和王秋霖。文章修改者为徐耀增、陈兵乾和彭育沁。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] TALMO CT, ROBBINS CE, BONO JV. Total joint replacement in the elderly patient. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):517-529.

[2] SLOAN M, PREMKUMAR A, SHETH NP. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(17):1455-1460.

[3] TALMO CT, AGHAZADEH M, BONO JV. Perioperative complications following total joint replacement. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(3):471-487.

[4] PURDUE PE, KOULOUVARIS P, POTTER HG, et al. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;454:251-261.

[5] BLOM AW, HUNT LP, MATHARU GS, et al. The effect of surgical approach in total knee replacement on outcomes. An analysis of 875, 166 elective operations from the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *Knee*. 2021;31:144-157.

[6] OLLIVERE B, WIMHURST JA, CLARK IM, et al. Current concepts in osteolysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(1):10-15.

[7] NOORDIN S, MASRI B. Periprosthetic osteolysis: genetics, mechanisms and potential therapeutic interventions. *Can J Surg*. 2012;55(6):408-417.

[8] KIM JM, LIN C, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073.

[9] VERMES C, GLANT TT, HALLAB NJ, et al. The potential role of the osteoblast in the development of periprosthetic osteolysis: review of in vitro osteoblast responses to wear debris, corrosion products, and cytokines and growth factors. *J Arthroplasty*. 2001;16(8 Suppl 1):95-100.

[10] O'NEILL SC, QUEALLY JM, DEVITT BM, et al. The role of osteoblasts in periprosthetic osteolysis. *Bone Joint J*. 2013;95-B(8):1022-1026.

[11] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(6):349-364.

[12] KIM KH, LEE MS. Autophagy—a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):322-337.

[13] MAIURI MC, ZALCKVAR E, KIMCHI A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):741-752.

[14] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451(7182):1069-1075.

[15] DI GIACOMO V, CATALDI A, SANCILIO S. Biological factors, metals, and biomaterials regulating osteogenesis through autophagy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2789.

[16] MA B, GUAN G, LV Q, et al. Curcumin ameliorates palmitic acid-induced saos-2 cell apoptosis via inhibiting oxidative stress and autophagy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:5563660.

[17] 蔡燕, 施勤, 赵环, 等. 聚甲基丙烯酸甲酯颗粒诱导骨溶解实验研究 [J]. *重庆医学*. 2013;42(34):4160-4161,4165.

[18] WANG Z, LIU N, LIU K, et al. Autophagy mediated CoCrMo particle-induced peri-implant osteolysis by promoting osteoblast apoptosis. *Autophagy*. 2015;11(12):2358-2369.

[19] LIU N, MENG J, WANG Z, et al. Autophagy mediated TiAl₆V₄ particle-induced peri-implant osteolysis by promoting expression of TNF- α . *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(1):133-139.

[20] WANG Z, DENG Z, GAN J, et al. TiAl₆V₄ particles promote osteoclast formation via autophagy-mediated downregulation of interferon-beta in osteocytes. *Acta Biomater*. 2017;48:489-498.

[21] YAN JQ, ZHANG Y, LIU FS, et al. TCP wear particles causes injury of periprosthetic osteocytes in the mouse calvaria. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2018;34(1):83-87.

[22] LI D, WANG C, LI Z, et al. Nano-sized AIO particle-induced autophagy reduces osteolysis in aseptic loosening of total hip arthroplasty by negative feedback regulation of RANKL expression in fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2018;9(8):840.

[23] 陈洋, 宁乐, 杜嘉莉, 等. c-Jun 氨基末端激酶介导的细胞凋亡和自噬参与调控磷酸三钙磨损颗粒诱导的小鼠颅骨假体周围骨细胞死亡 [J]. *解剖学报*. 2018;49(5):605-610.

[24] 林琨, 陈佳豪, 方泽浩, 等. 原花青素对磷酸三钙磨损颗粒所致小鼠颅骨溶解的干预作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*. 2019;35(3):250-255.

[25] CARLING D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;45:31-37.

[26] FRIIS RMN, GLAVES JP, HUAN T, et al. Rewiring AMPK and mitochondrial retrograde signaling for metabolic control of aging and histone acetylation in respiratory-defective cells. *Cell Rep*. 2014;7(2):565-574.

[27] ALERS S, LÖFFLER AS, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol*. 2012;32(1):2-11.

[28] LI Y, CHEN Y. AMPK and Autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:85-108.

[29] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132-141.

[30] WONG PM, PUENTE C, GANLEY IG, et al. The ULK1 complex: sensing nutrient signals for autophagy activation. *Autophagy*. 2013;9(2):124-137.

[31] ZHANG S, XIE Y, YAN F, et al. Negative pressure wound therapy improves bone regeneration by promoting osteogenic differentiation via the AMPK-ULK1-autophagy axis. *Autophagy*. 2022;18(9):2229-2245.

[32] PANTOVIC A, KRSTIC A, JANJETOVIC K, et al. Coordinated time-dependent modulation of AMPK/Akt/mTOR signaling and autophagy controls osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Bone*. 2013;52(1):524-531.

[33] VIDONI C, FERRARESI A, SECOMANDI E, et al. Autophagy drives osteogenic differentiation of human gingival mesenchymal stem cells. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):98.

[34] XI G, ROSEN CJ, CLEMMONS DR. IGF-I and IGFBP-2 stimulate AMPK activation and autophagy, which are required for osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2016;157(1):268-281.

[35] WANG Y, MEI R, HAO S, et al. Up-regulation of SIRT1 induced by 17 β -estradiol promotes autophagy and inhibits apoptosis in osteoblasts. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(20):23652-23671.

[36] LU DG, LU MJ, YAO SH, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by regulating the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Biomed Res*. 2021;42(6):239-246.

[37] YUE C, JIN H, ZHANG X, et al. Aucubin prevents steroid-induced osteoblast apoptosis by enhancing autophagy via AMPK activation. *J Cell Mol Med*. 2021;25(21):10175-10184.

[38] SUN SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545-558.

[39] HAYDEN MS, GHOSH S. Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*. 2008;132(3):344-362.

[40] SUN SC. Non-canonical NF- κ B signaling pathway. *Cell Res*. 2011;21(1):71-85.

- [41] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a001651.
- [42] HOESEL B, SCHMID JA. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer.* 2013;12:86.
- [43] VERZELLA D, PESCATORE A, CAPECE D, et al. Life, death, and autophagy in cancer: NF-kB turns up everywhere. *Cell Death Dis.* 2020;11(3):210.
- [44] DJAVAHERI-MERGNY M, AMELOTTI M, MATHIEU J, et al. Regulation of autophagy by Nf-kappaB transcription factor and reactive oxygen species. *Autophagy.* 2007;3(4):390-392.
- [45] MARTINEZ-OUTSCHOORN UE, WHITAKER-MENEZES D, PAVLIDES S, et al. The autophagic tumor stroma model of cancer or "battery-operated tumor growth": a simple solution to the autophagy paradox. *Cell Cycle.* 2010;9(21):4297-4306.
- [46] NIVON M, RICHEL E, CODOGNO P, et al. Autophagy activation by Nf-kappaB is essential for cell survival after heat shock. *Autophagy.* 2009;5(6):766-783.
- [47] TROCOLI A, DJAVAHERI-MERGNY M. The complex interplay between autophagy and NF-kB signaling pathways in cancer cells. *Am J Cancer Res.* 2011;1(5):629-649.
- [48] SHAW J, YURKOVA N, ZHANG T, et al. Antagonism of E2F-1 regulated Bnip3 transcription by NF-kappaB is essential for basal cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(52):20734-20739.
- [49] ZHANG L, SUN Y, XU W, et al. Baicalin inhibits Salmonella typhimurium-induced inflammation and mediates autophagy through TLR4/MAPK/NF-kB signalling pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128(2):241-255.
- [50] QIN H, XU HZ, GONG YQ. Mechanism of NF-kB signaling pathway and autophagy in the regulation of osteoblast differentiation. *Mol Membr Biol.* 2016;33(6-8):138-144.
- [51] ZHENG LW, WANG WC, MAO XZ, et al. TNF- α regulates the early development of avascular necrosis of the femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 MAPK/NF-kB signaling pathway. *Cell Biol Int.* 2020;44(9):1881-1889.
- [52] XU MX, SUN XX, LI W, et al. LPS at low concentration promotes the fracture healing through regulating the autophagy of osteoblasts via NF-kB signal pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(6):1569-1579.
- [53] ZHU C, BAO N, CHEN S, et al. Dioscin enhances osteoblastic cell differentiation and proliferation by inhibiting cell autophagy via the ASPP2/NF-kB pathway. *Mol Med Rep.* 2017;16(4):4922-4926.
- [54] LINK W. Introduction to FOXO Biology. *Methods Mol Biol.* 2019;1890:1-9.
- [55] BHARDWAJ G, PENNIMAN CM, JENA J, et al. Insulin and IGF-1 receptors regulate complex I-dependent mitochondrial bioenergetics and supercomplexes via FoxOs in muscle. *J Clin Invest.* 2021;131(18):e146415.
- [56] MORRIS BJ, WILLCOX DC, DONLON TA, et al. FOXO3: a major gene for human longevity--a mini-review. *Gerontology.* 2015;61(6):515-525.
- [57] LEE JW, NAM H, KIM LE, et al. TLR4 (toll-like receptor 4) activation suppresses autophagy through inhibition of FOXO3 and impairs phagocytic capacity of microglia. *Autophagy.* 2019;15(5):753-770.
- [58] FITZWALTER BE, THORBURN A. FOXO3 links autophagy to apoptosis. *Autophagy.* 2018;14(8):1467-1468.
- [59] GÓMEZ-PUERTO MC, VERHAGEN LP, BRAAT AK, et al. Activation of autophagy by FOXO3 regulates redox homeostasis during osteogenic differentiation. *Autophagy.* 2016;12(10):1804-1816.
- [60] KOMATSU M, WAGURI S, KOIKE M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell.* 2007;131(6):1149-1163.
- [61] LIN X, LI S, ZHAO Y, et al. Interaction domains of p62: a bridge between p62 and selective autophagy. *DNA Cell Biol.* 2013;32(5):220-227.
- [62] MYEKU N, FIGUEIREDO-PEREIRA ME. Dynamics of the degradation of ubiquitinated proteins by proteasomes and autophagy: association with sequestosome 1/p62. *J Biol Chem.* 2011;286(25):22426-22440.
- [63] KATSURAGI Y, ICHIMURA Y, KOMATSU M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J.* 2015;282(24):4672-4678.
- [64] PUISSANT A, FENOUILLE N, AUBERGER P. When autophagy meets cancer through p62/SQSTM1. *Am J Cancer Res.* 2012;2(4):397-413.
- [65] XU A, YANG Y, SHAO Y, et al. Activation of cannabinoid receptor type 2-induced osteogenic differentiation involves autophagy induction and p62-mediated Nrf2 deactivation. *Cell Commun Signal.* 2020;18(1):9.
- [66] CHEN X, YANG K, JIN X, et al. Bone autophagy: a potential way of exercise-mediated Meg3/P62/Runx2 pathway to regulate bone formation in T2DM mice. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:2753-2764.
- [67] LIU WJ, YE L, HUANG WF, et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:29.
- [68] HURLEY JH, YOUNG LN. Mechanisms of autophagy initiation. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:225-244.
- [69] XU HD, QIN ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1206:109-126.
- [70] KANG R, ZEH HJ, LOTZE MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ.* 2011;18(4):571-580.
- [71] WEI Y, PATTINGRE S, SINHA S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell.* 2008;30(6):678-688.
- [72] LEVIN-SALOMON V, BIALIK S, KIMCHI A. DAP-kinase and autophagy. *Apoptosis.* 2014;19(2):346-356.
- [73] GURKAR AU, CHU K, RAJ L, et al. Identification of ROCK1 kinase as a critical regulator of Beclin1-mediated autophagy during metabolic stress. *Nat Commun.* 2013;4:2189.
- [74] MAEJIMA Y, KYOI S, ZHAI P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2. *Nat Med.* 2013;19(11):1478-1488.
- [75] WU H, XUE Y, ZHANG Y, et al. PTH1-34 promotes osteoblast formation through Beclin1-dependent autophagic activation. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(4):572-582.
- [76] YANG X, JIANG T, WANG Y, et al. The role and mechanism of sirt1 in resveratrol-regulated osteoblast autophagy in osteoporosis rats. *Sci Rep.* 2019;9(1):18424.
- [77] BRACHMANN CB, SHERMAN JM, DEVINE SE, et al. The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev.* 1995;9(23):2888-2902.
- [78] TANG BL. Sirt1 and the mitochondria. *Mol Cells.* 2016;39(2):87-95.
- [79] WANG L, XU C, JOHANSEN T, et al. SIRT1- a new mammalian substrate of nuclear autophagy. *Autophagy.* 2021;17(2):593-595.
- [80] NG F, TANG BL. Sirtuins' modulation of autophagy. *J Cell Physiol.* 2013;128(2):2262-2270.
- [81] LOUVET L, LETERME D, DELPLACE S, et al. Sirtuin 1 deficiency decreases bone mass and increases bone marrow adiposity in a mouse model of chronic energy deficiency. *Bone.* 2020;136:115361.
- [82] SHAO Z, DOU S, ZHU J, et al. Apelin-36 protects HT22 cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction by promoting SIRT1-mediated PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Neurotox Res.* 2021;39(3):740-753.
- [83] DZULKO M, PONS M, HENKE A, et al. The PP2A subunit PR130 is a key regulator of cell development and oncogenic transformation. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874(2):188453.
- [84] MAZHAR S, LEONARD D, SOSA A, et al. Challenges and reinterpretation of antibody-based research on phosphorylation of Tyr307 on PP2Ac. *Cell Rep.* 2020;30(9):3164-3170.e3.
- [85] XU Y, WEI L, TANG S, et al. Regulation PP2Ac methylation ameliorating autophagy dysfunction caused by Mn is associated with mTORC1/ULK1 pathway. *Food Chem Toxicol.* 2021;156:112441.
- [86] HUSSAIN T, ZHAO D, SHAH SZA, et al. PP2Ac modulates AMPK-mediated induction of autophagy in mycobacterium bovis-infected macrophages. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6030.
- [87] MENG L, LU C, WU B, et al. Taurine antagonizes macrophages M1 polarization by mitophagy-glycolysis switch blockage via dragging SAM-PP2Ac transmethylation. *Front Immunol.* 2021;12:648913.
- [88] OKAMURA H, YOSHIDA K, MORIMOTO H, et al. Role of protein phosphatase 2A in osteoblast differentiation and function. *J Clin Med.* 2017;6(3):23.
- [89] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J.* 2021;40(3):e104705.
- [90] LOU G, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection. *Trends Mol Med.* 2020;26(1):8-20.
- [91] PICKRELL AM, YOULE RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron.* 2015;85(2):257-273.
- [92] SINGLETON AB, FARRER MJ, BONIFATI V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013;28(1):14-23.
- [93] NARDIN A, SCHREFFER E, ZIVIANI E. Counteracting PINK/Parkin deficiency in the activation of mitophagy: a potential therapeutic intervention for Parkinson's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(3):250-259.
- [94] NGUYEN TN, PADMAN BS, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol.* 2016;26(10):733-744.
- [95] BINGOL B, SHENG M. Mechanisms of mitophagy: PINK1, Parkin, USP30 and beyond. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:210-222.
- [96] WANG B, ABRAHAM N, GAO G, et al. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.* 2016;5:19.
- [97] ZHANG W, HOU W, CHEN M, et al. Upregulation of parkin accelerates osteoblastic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and bone regeneration by enhancing autophagy and β -catenin signaling. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:576104.
- [98] CHEN L, SHI X, WENG SJ, et al. Vitamin K2 can rescue the dexamethasone-induced downregulation of osteoblast autophagy and mitophagy thereby restoring osteoblast function in vitro and in vivo. *Front Pharmacol.* 2020;11:1209.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)