

肌少症与骨关节炎相关分子机制的研究进展

蔺童童¹ 杨发满² (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810016

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810016

【摘要】：骨关节炎与肌少症被认为是老年综合征中的一类共病簇，直接导致老年衰弱、跌倒、失能、心血管恶性事件甚至病死。越来越多证据表明，骨关节炎与肌少症间的关联紧密，共同促发且关联机制复杂。其中包括多分子机制参与，如差异表达基因(DEGs)：FOXO3、CDKN1A、CEBPB等。它们相互串扰、加速进展，并最终导致恶性循环。鉴于目前仍未有切实有效的肌少症治疗策略，本文对这两类疾病内在关联的分子机制的研究进展进行综述，以期找到有效干预方法提供新途径。

【关键词】：骨关节炎；肌少症；差异表达基因；研究进展

DOI:10.12417/2811-051X.25.09.002

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退变为主要特点的退行性关节疾病，以软骨退化、滑膜炎和软骨下骨重塑为主要特征^[1]。OA临床表现为膝关节疼痛、肿胀、屈伸不利以致行走不便等功能障碍，严重者可致畸，甚至丧失关节功能^[2]。肌少症(sarcopenia, SP)是一种随年龄增加而逐渐出现相关的骨骼肌体积和数量减少、骨骼肌功能下降的疾病，其最常见的临床表现包括爬楼梯困难、跌倒等^[3]。除运动减少、营养等因素外，炎症因子^[3]、肌肉干细胞衰老、线粒体功能障碍^[4]、细胞凋亡^[5]等均可能与肌少症的发病相关。临床研究已显示骨关节炎和肌少症之间存在强烈关联，并表明一种情况可导致另一种情况的发生，但关于OA和SP分子机制的证据尚不充分。本文就目前已报道的骨关节炎与肌少症之间共同分子机制进行综述和讨论。

1 OA与肌少症的共同影响因素

1.1 炎症因子

炎症因子是肌少症发生的危险因素之一。随着衰老，机体长期处于慢性炎症状态，血液中的白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子含量增加，引起肌肉分解^[6]。国内外研究表明，TNF- α 能够抑制NMJ(神经肌肉接头)活性，抑制胰岛素/IGF-1功能，抑制肌卫星细胞分化增殖，诱导UPS(泛素-蛋白酶体)及自噬途径活化等多种途径促进肌肉蛋白分解，抑制肌纤维生成，最终刺激肌少症进展过程^[7]。另一方面，慢性滑膜肥大和滑膜低度炎症是OA的公认标志，软骨和软骨下骨中的软骨细胞和成骨细胞可以表达多种炎症介质和受体^[8]。在发炎滑膜中最常见的免疫细胞是巨噬细胞和T细胞^[9]。滑膜巨噬细胞是促炎分子的重要来源，包括基质降解酶、警报素和炎症因子如IL-1和TNF^[10]。研究发现，体外清除OA滑膜细胞中的巨噬细胞可导致炎症因子的强烈减少，以及MMP-1和3的减少^[8]。炎症因子能够诱发OA发生或加剧OA发展，其含量增加与疼痛和关节僵硬正相关^[11]。关节的所有组织都可以产生促炎介质，从而导致OA相关的低度炎症^[8]。

1.2 胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)

近年来，大量流行病学证据表明IR与肌少症之间存在显著关联。IR已被证实通过诱导肌肉衰减在肌少症的发病机制中起重要作用，主要通过以下作用机制：(1)骨骼肌中蛋白质分解代谢增加和蛋白质合成减少；(2)FOXO家族的表达增加，它直接或通过增加蛋白质降解来减弱骨骼肌；(3)骨骼肌细胞中的自噬^[12]。最近，在OA患者中也提出了胰岛素抵抗。IR可通过加快滑膜细胞及软骨细胞的损伤，诱导OA发生。有研究证明，82%的OA患者血清胰岛素浓度升高，而高胰岛素浓度(10-500nM)已被证明能够增加关节软骨降解。血液中胰岛素含量的增加会导致磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)与雷帕霉素靶蛋白(mTOR)处于高激活状态，从而抑制转录因子FOXO激活自噬体，导致自噬体数量减少。

1.3 肥胖

肥胖是OA及肌少症的公认危险因素。随着年龄增长，脂质及其衍生物在肌肉细胞内和细胞间积累，诱导线粒体功能障碍，干扰脂肪酸 β 氧化，增加活性氧(ROS)的产生，导致脂毒性和胰岛素抵抗，并增强某些炎症因子的分泌^[13]。反之，这些由肌肉分泌的炎症因子可能会加剧脂肪组织萎缩，支持慢性低度炎症，并建立一个恶性循环向全身扩散^[14]。另一方面，关节炎会影响负重和非负重关节，这种全身性炎症是由脂肪组织(如髌下脂肪垫和其他关节细胞)分泌的促炎性脂肪因子诱导的^[8]。与OA相关的主要脂肪因子有瘦素、脂联素、内脂素和脂联素^[15]。肥胖个体的滑液中有较高水平的瘦素、脂联素和脂联素，它们与OA疼痛和进展正相关^[16]。内脂素尤其存在于OA骨赘中，并且主要由关节内的OA软骨细胞分泌。肥胖患者的滑膜炎患病率和严重程度更高^[17]。

2 肌少症与OA的相关分子机制

2.1 FOXO3(转录因子 Forkhead-Box-Protein O3)

人类有四种FOXO蛋白，即FOXO1、FOXO3、FOXO4和FOXO6，FOXO蛋白活性在细胞稳态中发挥关键作用，且

受到严格调控,最重要的调节是PI3K/AKT信号传导通路,其为FOXO活性提供关键的抑制性传入信号。在FOXO蛋白家族中,FOXO1和FOXO3在软骨稳态中起主要作用^[18, 19]。FOXO3不仅对骨骼发育至关重要,而且还可以防止老化引起的软骨损伤^[20],并通过在生长和发育期间维持半月板的稳态来进一步防止OA^[19]。FOXO3参与自噬的调节,自噬活性的减弱是OA发展的重要因素^[21]。自噬涉及清除受损和功能失调的大分子物质和细胞器,是一种细胞稳态机制,在能量和营养调节中起重要作用^[22]。在细胞水平上,自噬失调会导致氧化应激障碍、异常基因表达和细胞异常死亡^[23]。circFOXO3是FOXO基因编码的环状RNA(circRNA),研究结果显示circFOXO3的表达与OA严重程度呈负相关,其表达水平随着OA和炎症的进展而下调。circFOXO3通过靶向FOXO3调节软骨细胞中的细胞增殖、凋亡和细胞外基质(ECM)代谢来预防OA^[18]。CircFOXO3过表达可通过抑制PI3K/AKT通路上调自噬水平^[24]。OA中circFOXO3的调节是通过FOXO3实现的^[18]。因此,强调circFOXO3-FOXO3轴在OA细胞外基质代谢和细胞凋亡中的重要作用将有助于进一步探索circFOXO3机制。FOXO3在保护灵长类动物的肌肉完整性免受衰老影响方面发挥着关键作用,FOXO3及其下游级联反应的失活可能是非人灵长类动物(NHP)骨骼肌退变的基础^[25]。

2.2 CDKN1A (细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1,p21)

p21作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂家族的创始成员之一,其参与多种生物学功能,如细胞周期调节、细胞凋亡、分化、迁移、衰老和细胞死亡的启动^[26]。p21基因缺失的小鼠可出现软骨下骨破坏加剧、骨髓中破骨细胞增多、MMPs蛋白酶表达升高、软骨和滑膜组织中表现出巨噬细胞浸润增强以及炎症标志物表达增加等现象^[27]。其机制可能是IL-1 β 刺激NF- κ B信号传导,并诱导MMP-3和MMP-13表达^[28]。然而,Dickman等人证明敲除p21可导致软骨形成分化的增强^[29]。Karri L.Bertram等人提出,p21在负向调节伤口愈合和软骨生成中发挥作用,调节p21表达可能是诱导内源性软骨修复的可行治疗方法^[30]。Arthur等人提出,p21可能在软骨形成分化/修复方面发挥来自p53(Trp53)介导途径的替代作用^[31]。在肌少症中,p21被认为是骨骼肌细胞衰老和功能下降的一个标志性特征,其诱导的转录程序与衰老程序高度一致,富含DNA损伤反应、细胞周期停滞和炎症信号通路。已有文献报道p21是与肌肉发育相关的重要蛋白质,p21的过度诱导将导致静止卫星细胞的不可逆衰老和肌肉再生受损^[32]。骨骼肌的

再生能力取决于位于肌纤维基底膜和肌膜之间的祖细胞,称为卫星细胞^[33]。衰老骨骼肌中p21的减少延迟了卫星细胞从细胞周期中的退出并使其无法分化,导致肌少症和受损的骨骼肌再生^[34]。

2.3 CEBPB (CCAAT/增强子结合蛋白 β)

C/EBP家族包括C/EBP α 、C/EBP β 、C/EBP δ 、C/EBP ϵ 和C/EBP γ 。C/EBP由一个N末端转录激活结构域、一个中心调节区域和一个高度保守的C末端亮氨酸拉链结构域组成^[35]。据报道,炎症因子如IL-1、IL-6和TNF- α ,能够激活C/EBP β ,响应炎症刺激。在OA软骨中高表达的炎症因子可由软骨细胞产生^[36]。一项研究报告称,IL-1 β 生成的增加可显著导致软骨破坏,并与OA软骨细胞中C/EBP β 表达的上调有关^[37]。此外,IL-1和TNF- α 激活NF- κ B信号通路,C/EBP β 和NF- κ B协同促进骨关节炎的病理发展^[38]。在OA软骨细胞中,C/EBP β 核易位得到促进,炎症反应增强,ECM降解受到刺激。C/EBP β 对于生理性骨生长和软骨内骨化至关重要^[39]。肌源性分化由肌肉调节因子(MRFs)的协调表达和活性控制。C/EBP β 在肌肉干细胞中表达,作为肌源性分化的抑制因子,在肌成纤维细胞中过表达的C/EBP β 会通过直接上调Pax7的表达、抑制MYOD和肌原蛋白以及刺激DNA结合蛋白抑制因子3(ID3)来抑制肌源性分化^[40]。因此,肌肉干细胞中C/EBP β 的表达对于维持静止状态是必需的^[41],其是未分化状态的关键调节因子。在C/EBP β 缺失细胞中,TNF- α 处理后NF- κ B反应减弱,有力地支持了C/EBP β 在促进NF- κ B靶基因染色质可及性方面的作用^[42]。

3 小结与展望

骨关节炎和肌少症作为常见的老年综合征,随着人口老龄化加剧,二者的发病率也必然呈现上升趋势,给家庭及社会带来沉重的医疗负担。炎症因子、胰岛素抵抗、肥胖是OA和肌少症的共同影响因素。肌少症可以诱发OA并加速OA发展,而OA是肌少症发生的危险因素,二者在病理表现和发生机制方面相互影响。尽管大量的研究表明OA与肌少症之间存在很强相关性,但有关两者共同分子机制的研究较少。本文探讨了二者间在常见的枢纽差异表达基因(FOXO3、CDKN1A、CEBPB)方面的研究进展,从多种分子介导途径进一步明确其复杂的机制,有助于研发有效的药物及干预措施,将它们作为共病簇治疗,势必能够促进健康老龄化的实现。当然这两类疾病的发生发展存在复杂性和异质性,仍需不断进行新的基础和临床研究,以期更好地明确其中的作用机制。

参考文献:

- [1] 周思齐,温海燕.DNA甲基化与骨关节炎发病机制研究进展[J].武汉大学学报(医学版),2024,45(11):1396-402.
- [2] 陶盼,刘凡,李智斌.基于炎症因子探讨膝骨关节炎的中医药研究进展[J].河北中医,2024,46(08):1403-8.

- [3] JIN H,XIE W,HE M,et al.Pyroptosis and Sarcopenia:Frontier Perspective of Disease Mechanism[J].Cells,2022,11(7):
- [4] MELLE R H,GIOTTO O S,MARQUES E B,et al.Insights into Pathogenesis,Nutritional and Drug Approach in Sarcopenia:A Systematic Review[J].Biomedicine,2023,11(1):
- [5] SHIGEHARA K,KATO Y,IZUMI K,et al.Relationship between Testosterone and Sarcopenia in Older-Adult Men:A Narrative Review[J].J Clin Med,2022,11(20):
- [6] BODINE S C,BAEHR L M.Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1[J].Am J Physiol Endocrinol Metab,2014,307(6):E469-84.
- [7] 张金磊,孔令俊,李想,et al.TNF- α 在肌少症发生发展中的机制浅析[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(09):1367-71.
- [8] DE ROOVER A,ESCRIBANO-NÚÑEZ A,MONTEAGUDO S,et al.Fundamentals of osteoarthritis:Inflammatory mediators in osteoarthritis[J].Osteoarthritis Cartilage,2023,31(10):1303-11.
- [9] VAN DEN BOSCH M H J,VAN LENT P,VAN DER KRAAN P M.Identifying effector molecules,cells,and cytokines of innate immunity in OA[J].Osteoarthritis Cartilage,2020,28(5):532-43.
- [10] WU C L,HARASYMOWICZ N S,KLIMAK M A,et al.The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair[J].Osteoarthritis Cartilage,2020,28(5):544-54.
- [11] SAKURAI Y,FUJITA M,KAWASAKI S,et al.Contribution of synovial macrophages to rat advanced osteoarthritis pain resistant to cyclooxygenase inhibitors[J].Pain,2019,160(4):895-907.
- [12] LIU Z J,ZHU C F.Causal relationship between insulin resistance and sarcopenia[J].Diabetol Metab Syndr,2023,15(1):46.
- [13] AGGARWAL A,COSTA M J,RIVERO-GUTIERREZ B,et al.The Circadian Clock Regulates Adipogenesis by a Per3 Crosstalk Pathway to Klf15[J].Cell Rep,2017,21(9):2367-75.
- [14] LI C W,YU K,SHYH-CHANG N,et al.Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass:descriptive review[J].J Cachexia Sarcopenia Muscle,2022,13(2):781-94.
- [15] GOMEZ R,LAGO F,GOMEZ-REINO J,et al.Adipokines in the skeleton:influence on cartilage function and joint degenerative diseases[J].J Mol Endocrinol,2009,43(1):11-8.
- [16] ASPDEN R M.Obesity punches above its weight in osteoarthritis[J].Nat Rev Rheumatol,2011,7(1):65-8.
- [17] TU C,HE J,WU B,et al.An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis[J].Cytokine,2019,113(1-12).
- [18] ZHAO C,LI X,SUN G,et al.CircFOXO3 protects against osteoarthritis by targeting its parental gene FOXO3 and activating PI3K/AKT-mediated autophagy[J].Cell Death Dis,2022,13(11):932.
- [19] LEE K I,CHOI S,MATSUZAKI T,et al.FOXO1 and FOXO3 transcription factors have unique functions in meniscus development and homeostasis during aging and osteoarthritis[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2020,117(6):3135-43.
- [20] <FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis.pdf>[J].
- [21] YANG Z,HUANG C,WEN X,et al.Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion[J].Mol Ther,2022,30(3):1275-87.
- [22] CARAMÉS B,HASEGAWA A,TANIGUCHI N,et al.Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis[J].Ann Rheum Dis,2012,71(4):575-81.
- [23] GOUTAS A,SYRROU C,PAPATHANASIOU I,et al.The autophagic response to oxidative stress in osteoarthritic chondrocytes is deregulated[J].Free Radic Biol Med,2018,126(122-32).
- [24] YANG H,WEN Y,ZHANG M,et al.MTORC1 coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint[J].Autophagy,2020,16(2):271-88.
- [25] JING Y,ZUO Y,YU Y,et al.Single-nucleus profiling unveils a geroprotective role of the FOXO3 in primate skeletal muscle

aging[J].Protein Cell,2023,14(7):497-512.

[26] FANG C,ZHU S,ZHONG R,et al.CDKN1A regulation on chondrogenic differentiation of human chondrocytes in osteoarthritis through single-cell and bulk sequencing analysis[J].Heliyon,2024,10(5):e27466.

[27] KIHARA S,HAYASHI S,HASHIMOTO S,et al.Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor-1-Deficient Mice are Susceptible to Osteoarthritis Associated with Enhanced Inflammation[J].J Bone Miner Res,2017,32(5):991-1001.

[28] MENGSHOL J A,VINCENTI M P,COON C I,et al.Interleukin-1 induction of collagenase 3(matrix metalloproteinase 13)gene expression in chondrocytes requires p38,c-Jun N-terminal kinase,and nuclear factor kappaB:differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3[J].Arthritis Rheum,2000,43(4):801-11.

[29] DIEKMAN B O,THAKORE P I,O'CONNOR S K,et al.Knockdown of the cell cycle inhibitor p21 enhances cartilage formation by induced pluripotent stem cells[J].Tissue Eng Part A,2015,21(7-8):1261-74.

[30] BERTRAM K L,NARENDRA N,TAILOR P,et al.17-DMAG regulates p21 expression to induce chondrogenesis in vitro and in vivo[J].Dis Model Mech,2018,11(10):

[31] ARTHUR L M,DEMAREST R M,CLARK L,et al.Epimorphic regeneration in mice is p53-independent[J].Cell Cycle,2010,9(18):3667-73.

[32] ENGLUND D A,JOLLIFFE A,AVERSA Z,et al.p21 induces a senescence program and skeletal muscle dysfunction[J].Mol Metab,2023,67(101652).

[33] MILLÁN-ZAMBRANO G,BURTON A,BANNISTER A J,et al.Histone post-translational modifications-cause and consequence of genome function[J].Nat Rev Genet,2022,23(9):563-80.

[34] XU Q,LI J,WU Y,et al.Colorectal Cancer Chemotherapy Drug Bevacizumab May Induce Muscle Atrophy Through CDKN1A and TIMP4[J].Front Oncol,2022,12(897495).

[35] VAN DER KRIEKEN S E,POPEIJUS H E,MENSINK R P,et al.CCAAT/enhancer binding protein beta in relation to ER stress,inflammation,and metabolic disturbances[J].Biomed Res Int,2015,2015(324815).

[36] ANSARI M Y,AHMAD N,HAQQI T M.Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis:Role of polyphenols[J].Biomed Pharmacother,2020,129(110452).

[37] NISHIMURA R,HATA K,TAKAHATA Y,et al.Role of Signal Transduction Pathways and Transcription Factors in Cartilage and Joint Diseases[J].Int J Mol Sci,2020,21(4):

[38] MATSUSAKA T,FUJIKAWA K,NISHIO Y,et al.Transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B synergistically activate transcription of the inflammatory cytokines,interleukin 6 and interleukin 8[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1993,90(21):10193-7.

[39] KRONENBERG H M.Developmental regulation of the growth plate[J].Nature,2003,423(6937):332-6.

[40] STEINMANN S,COULIBALY A,OHNEISER J,et al.Interaction and cooperation of the CCAAT-box enhancer-binding protein β (C/EBP β) with the homeodomain-interacting protein kinase 2(Hipk2)[J].J Biol Chem,2013,288(31):22257-69.

[41] NAKAJIMA T,KINOSHITA S,SASAGAWA T,et al.Phosphorylation at threonine-235 by a ras-dependent mitogen-activated protein kinase cascade is essential for transcription factor NF-IL6[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1993,90(6):2207-11.

[42] ALSUDAIS H,WIPER-BERGERON N.From quiescence to repair:C/EBP β as a regulator of muscle stem cell function in health and disease[J].Febs j,2022,289(21):6518-30.