

线粒体结构及功能异常在骨关节炎软骨退变中的作用研究进展

覃文聘 闫舰飞 焦凯

摘要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)为人类最常见的退行性关节疾病,其发病机制目前尚未完全阐明。研究表明线粒体功能异常在人体衰老以及多种退行性疾病的发生、发展中扮演了重要角色。随着对软骨细胞中线粒体结构及功能研究的不断深入,越来越多的研究显示线粒体结构或功能的异常在 OA 软骨退变中发挥重要致病作用。本文将围绕线粒体改变在 OA 发病机制中的作用以及调控线粒体功能阻断或缓解 OA 进展两个方面展开综述。

关键词 骨关节炎 线粒体 自噬

中图分类号 R681

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.039

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是人类最常见的关节退行性疾病,最新的全球疾病负担研究的数据显示全世界大约有2.42亿人罹患骨关节炎^[1]。随着社会人口老龄化,这个数字还在快速上升,由 OA 疾病引起的经济投入占到发达国家 GDP 总量的 1.0%~2.5%^[2,3]。OA 较高的发生率及其所带来的危害使其成为致残的重要原因^[4]。随着疾病的发展,OA 进展到晚期往往需要关节置换,给患者带来极大的痛苦以及沉重的经济负担^[5]。目前认为 OA 发病为多因素共同作用的结果,其致病因素包括异常生物力、遗传因素、细胞老化与凋亡、局部炎症因子、自由基及蛋白酶等。关节软骨退变被认为是 OA 典型的病理特征,由于软骨组织中没有血管和淋巴管,因而软骨细胞被认为生活在缺氧的环境中。线粒体,一个在有氧的条件下进行氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)反应,再经过三羧酸循环、电子传递,最终产生 ATP,为细胞的生命活动提供能量的细胞器,在软骨细胞代谢活动中的作用研究就相对较少,但新近研究显示线粒体结构以及功能异常与 OA 软骨退变的发生、发展关系密切,本文就该领域的最新研究做一综述。

一、OA 中线粒体的改变

1. 线粒体呼吸链(mitochondrial respiratory chain, MRC)损伤:线粒体呼吸链是位于线粒体内膜上的一系列电子和质子传递体系,包括复合体 I 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) - CoQ 氧化还原酶,复合体 II 琥珀酸 - CoQ 氧化还原酶,复合体 III CoQH₂ - 细胞色素 c 氧化还原酶,复合体 IV 细胞色素 c 氧化酶。线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)是质子跨膜转运时形成的跨线粒体内膜的电位,正常的线粒体膜电位是维持线粒体进行氧化磷酸化、产生 ATP 等生理过程的重要前提。Maneiro 等^[6]通过分析呼吸链酶复合物和柠檬酸合成酶(citrate synthase, CS)活性以及线粒体膜电位的变化来评价 OA 软骨细胞与正常软骨细胞线粒体的功能差异,实验中对照组软骨来自无关节病史而且大体正常的人膝关节软骨,OA 组软骨来自准备进行关节置换的股骨头 OA 软骨,结果发现,与对照组关节软骨细胞比较,OA 软骨细胞 CS 活性显著升高,复合体 II 和 III 活性显著降低,复合体 I 及 IV 活性与对照组比较差异无统计学意义。随后,他们通过荧光探针四乙基苯并咪唑碘化物 JC-1 测定线粒体 $\Delta\psi_m$ 的水平,结果发现 OA 软骨细胞具有比对照软骨细胞更低的红绿荧光比率,即 OA 软骨细胞线粒体去极化更为明显,且 $\Delta\psi_m$ 显著降低。上述结果表明 OA 软骨细胞存在 MRC 功能障碍,造成电子传递效率下降进而导致 ATP 合成量下降及 $\Delta\psi_m$ 的降低。

研究表明 MRC 功能障碍可产生更多的漏电子,使得氧自由基增加,高水平的氧自由基可通过脂质氧

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671012,81870787);军队青年培育项目(16QNPI17)

作者单位:710032 西安,军事口腔医学国家重点实验室、口腔疾病国家临床医学研究中心、陕西省口腔疾病国际联合研究中心、中国人民解放军空军军医大学口腔医院关节病科

通讯作者:焦凯,副教授,主治医师,博士,电子信箱:kjiao1@fmmu.edu.cn

化作用破坏细胞膜,使细胞发生自溶;其次,氧自由基可以使 DNA 链发生断裂,造成 DNA 碱基的损伤;同时,氧自由基还可阻止透明质酸酶的合成并使其降解,导致关节滑液黏度降低,关节的润滑机制遭到破坏;氧自由基还会影响花生四烯酸的代谢,促进其酶促反应的发生,产生炎性反应。有研究已经证实 MRC 功能障碍会导致软骨细胞发生炎性反应,并上调其 COX-2 和 PGE₂ 的表达^[7]。Reed 等^[8]通过分离培养新生鼠肋软骨细胞,并用不同浓度的氧化应激诱导剂甲萘醌处理细胞 1h 后,分别即刻收集细胞或培养 1 或 24h 后收集细胞,用线粒体超氧化物指示剂 MitoSOX 重悬细胞,通过流式细胞仪分析样品中线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,通过 Southern 法分析 mtDNA 的损伤,通过 Western blot 法分析金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的生成,结果显示,与对照组比较,甲萘醌可显著促进软骨细胞线粒体 ROS 的产生,这种显著的差异甚至在甲萘醌处理后 24h 仍持续存在;mtDNA 的损伤和 MMPs 的产生均随甲萘醌浓度升高而加重。上述结果表明氧化应激的线粒体会生成更多的 ROS,并对 mtDNA 造成损伤且促进 MMPs 表达。

此外,Cillero - Pastor 等^[9]证明了 MRC 功能障碍会造成软骨细胞中 MMPs 的过度表达,进而导致软骨的降解破坏。MMPs 能够降解细胞外基质,其中胶原酶 MMP-1, MMP-8, MMP-13 分别主要以 I、II、III 型胶原为水解底物,间质溶解素 MMP-3 可以降解蛋白聚糖等,因此 MMPs 可以对关节软骨的纤维软骨结构造成破坏,使软骨基质降解,在 OA 的发生和发展中扮演了重要的角色。Cillero - Pastor 等^[9]以正常人膝关节软骨细胞为研究对象,使用 MRC 复合物 V 抑制剂寡霉素处理细胞后,分别使用实时定量 PCR 技术、Western blot 法及 ELISA 等方法研究了 MMPs 的 mRNA 和蛋白质的表达及组织中蛋白多糖的含量变化,结果显示,经处理的软骨细胞 MMP-1 和 MMP-3 mRNA 及蛋白表达水平较溶剂对照组显著上调。他们用同样的方法刺激体外培养的软骨组织块,所获得的结果与细胞水平的结果一致,表明当软骨细胞存在 MRC 功能障碍时,其可通过调节软骨细胞中 MMPs 的表达来促进 OA 软骨退变的进展。

另外,有使用关节软骨的体外研究表明,使用特定的 MRC 抑制剂可抑制蛋白多糖和胶原的合成,如在体外使用鱼藤酮抑制复合物 I 降低了表面和中间软骨的蛋白多糖含量^[10,11]。

2. 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的改变:mtDNA 编码细胞色素 c 氧化酶复合体 (复合体 IV) 催化活性中心的亚单位 (COX I、COX II、COX III) 及 ATP 酶亚单位等蛋白质、多肽和 RNA,控制着线粒体氧化磷酸化和 ATP 的合成等过程。线粒体呼吸链是产生内源性氧自由基的主要场所之一,mtDNA 由于结构和位置的特殊性,使其更容易被氧自由基攻击。氧自由基可以使 DNA 链发生断裂并阻断 DNA 分子的修复以及合成,从而造成 DNA 碱基的损伤。已有研究证实 OA 患者中 mtDNA 损伤要高于正常人而其修复能力则低于正常人^[12]。

流行病学研究也发现 mtDNA 单倍群类型与 OA 患病风险存在一定的相关性。mtDNA 单倍型群,定义为以 mtDNA 序列中存在一组特定的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 为特征的个体群,是人类 mtDNA 中最常见的遗传突变的结果,并且当人类迁徙到较冷的气候时,它们会受到气候选择的影响^[13]。有研究表明 mtDNA 单倍群 G 的人群发生膝关节 OA 的风险会显著增加,而单倍群 B4 的人群发生膝关节 OA 的风险则相对较低^[14]。王宇等^[15]通过对 187 例膝关节 OA 患者的研究同样发现,mtDNA 单倍群 G 在 OA 患者中出现的频率明显高于对照组,而且病情更为严重,而 mtDNA 单倍群 B 和 B4 在 OA 患者中出现频率则明显较低。Soto - Hermida 等^[16]通过对膝关节骨性关节炎患者 4 年的随访研究发现,在常见的欧洲 mtDNA 单倍群中,mtDNA 单倍群 T 的膝关节软骨厚度和体积与其他 mtDNA 单倍群的变化比较显著减慢,而且变化幅度显著降低,表明 mtDNA 单倍群 T 对 OA 的发生同样具有保护作用。Fernández - Moreno 等^[17]利用具有相同核背景的骨肉瘤细胞系,通过融合来自携带单倍群 J 或 H 的健康供体的血小板来培养线粒体细胞系,其中一个具有单倍群 J (与 OA 低风险相关),另一个具有单倍群 H (与 OA 的高风险相关),在用过氧化氢处理后发现,在 OA 中的软骨细胞存活率单倍群 H 只有单倍群 J 的一半。

对于 mtDNA 单倍型群对 OA 的作用机制仍有待于探究,目前发现 mtDNA 单倍型群对能量产生、NO 的形成有重要影响^[13]。一方面,不同的单倍型群的氧化磷酸化系统 (oxidative phosphorylation system, OXPHOS) 耦合效率存在差异,紧密耦合的 OXPHOS 会产生大量的 ATP 和少量的热量,而部分不耦合的 OXPHOS 则产生少量的 ATP 和大量的热量。单倍型

J和单倍型T,两种被证明对OA的发生有保护作用的mtDNA单倍型群,被描述为姐妹单倍型群,两者均有部分非耦联OXPHOS的特征,并产生较低的ATP和ROS;而单倍型H则有较强的OXPHOS耦联效率和较高的ATP产生量^[18]。另一方面,mtDNA单倍型群会影响细胞内NO的产生。关节软骨内NO能与超氧阴离子结合生成过氧亚硝酸盐,通过酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)信号激活核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2),导致软骨细胞血红蛋白加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)上调,从而损伤DNA、蛋白质、脂类以及染色体端粒,进一步导致细胞质丢失和细胞死亡^[19]。最近研究表明,单倍型J携带者的软骨细胞中NO的产生和一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)mRNA合成降低^[20]。这些研究说明mtDNA单倍型的类型与膝骨关节炎的发生有一定相关性,对mtDNA单倍型的分组可对OA治疗相关的临床试验有所帮助^[21]。

3. 线粒体自噬的异常:自噬是细胞移除自身内部受损的大分子和细胞器、维持其稳态的重要途径,其中线粒体自噬是一种选择性清除受损线粒体的特异性自噬类型^[22]。在应激状态下,当线粒体的融合与分裂已无法降低应激效应时,分裂时产生的膜电位较低的线粒体则会发生线粒体自噬,从而帮助细胞自身去除受损的线粒体。该过程由两种不同的分子途径介导:PTEN诱导激酶1(PTEN induced putative kinase1, Pink1)/Parkin途径以及维BH3结构域蛋白2家族成员(BH3-only member of the Bcl-2 family, Nix)/Bcl-2/腺病毒E1B19kDa相互作用蛋白3样蛋白(adenovirus E1B19kDa interacting protein 3-like, BNIP3L)途径。当线粒体自噬过程出现异常时,就会导致受损线粒体的更新发生障碍以及ROS的过量累积,从而造成细胞的氧化应激损伤。Lopez等^[22]以永生化的软骨细胞TC28a2系细胞作为研究对象,使用线粒体呼吸链复合物V抑制剂寡霉素处理细胞,结果显示寡霉素处理组软骨细胞表达自噬体标志物轻链3膜结合形式II(LC3)斑点较溶剂对照组显著减少,进一步蛋白质印迹分析结果显示,细胞LC3-II的表达在寡霉素处理后24h增加,至48h开始减少。他们认为LC3-II表达的增加可能是早期的应激反应,最终LC3-II表达减少表明在线粒体功能障碍时,自噬激活减少。他们进一步通过构建自噬相关基因Atg5 siRNA的载体进入正常人软骨细胞来抑制线

粒体的自噬活动,发现线粒体 $\Delta\psi_m$ 降低和ROS产生增加,表明OA软骨细胞存在线粒体自噬缺陷,从而导致功能障碍的线粒体在细胞内异常积累,进而引起软骨细胞代谢功能的紊乱。研究表明,软骨的病理性矿化是OA软骨退变的典型特征,Pei等^[23]研究发现,软骨病理性矿化可能与线粒体自噬活动密切相关,矿化前体非晶态磷酸钙在线粒体中富集后通过囊泡转运至细胞外的过程中存在线粒体的自噬现象。在线粒体中,钙和磷聚集成非晶态磷酸钙,其过度积累会导致Pink1在线粒体膜上的积累,进一步会诱导Parkin从基质转移到功能失调的线粒体上,并以线粒体为靶点启动线粒体自噬,自噬体携带非晶态磷酸钙转运到细胞外,从而启动基质的矿化。

4. 线粒体钙代谢的改变:线粒体不仅是细胞重要的能量代谢场所,同时是一个非常有效的维持细胞内钙离子稳态的缓冲系统。研究显示,线粒体功能和 Ca^{2+} 动力学过程相互调节、密切交织^[26]。线粒体跨膜电位是氧化磷酸化过程的基础,同时也是 Ca^{2+} 进入线粒体的驱动力;线粒体内的 Ca^{2+} 通过调节4种线粒体脱氢酶(丙酮酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、氧化戊二酸脱氢酶和甘油-3-磷酸脱氢酶)的活性,正向调控柠檬酸循环,从而促进线粒体膜电位的产生^[24]。组织学上,细胞基质内 Ca^{2+} 流入线粒体由线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)控制;而流出则由线粒体 Na^+/Ca^{2+} 交换体控制。线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的瞬时开放也被认为是一种额外的 Ca^{2+} 流出模式,与其他蛋白通道共同维持线粒体及细胞内部钙离子的稳态。研究表明,骨关节炎软骨细胞内质网(endoplasmic reticulum, ER)释放的 Ca^{2+} 和(或)由细胞外流入的 Ca^{2+} 增加,会导致线粒体内 Ca^{2+} 浓度增加。增加的线粒体 Ca^{2+} 通过刺激三羧酸循环的酶、氧化磷酸化来促进ATP合成,代谢率的增加会消耗更多的氧气,导致细胞呼吸链电子泄漏和ROS水平增加,从而激发氧化应激损伤,进而促进软骨退变的发生^[25]。另一方面,由于线粒体 Ca^{2+} 超载导致mPTP的开放,进一步造成 $\Delta\psi_m$ 突然下降和细胞色素c、凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)等促凋亡蛋白被释放到细胞质中,这一过程在细胞凋亡中起了关键作用。细胞凋亡可由两种途径造成:由位于细胞膜上的受体识别细胞外信号触发的外在途径和由DNA损伤或氧化应激等内部事件触发的内在途径,线粒体参与外在途径的增强和内

在途径的激活。

二、靶向调控线粒体功能阻断骨关节炎进展

考虑到线粒体结构以及功能异常与 OA 软骨退变的发生、发展关系密切,靶向调节线粒体功能成为治疗 OA 的新思路。Reed 等假设软骨基质降解酶 MMPs 表达水平将随着线粒体产生的 ROS 的减少而降低,因此抑制线粒体 ROS 的产生可起到阻断 OA 软骨退变的作用。他们采用线粒体靶向的抗氧化剂 MitoTempo 处理人骨关节炎软骨细胞,该抗氧化剂具有超氧化物和烷基自由基清除性质。OA 软骨细胞经抗氧化剂处理后,其 MMP3 及 MMP13 的蛋白表达水平较溶剂对照组显著降低,且该效应存在显著的剂量及时间依赖效应,即在本研究条件下,抗氧化剂处理 OA 软骨细胞时间越长,浓度越高, MMP3 及 MMP13 的蛋白表达水平就越低,表明线粒体 ROS 的清除能显著降低 OA 软骨细胞分泌 MMPs,从而发挥阻止 OA 软骨退变进展的作用^[8]。有研究者证实了具有抗氧化活性的脂联素(adiponectin, APN)对 H₂O₂ 诱导的细胞内 ROS 可以清除活性,降低 H₂O₂ 诱导的小鼠成肌细胞毒性,同时 ANP 可以恢复由 H₂O₂ 抑制的成肌细胞的线粒体膜低电位,防止线粒体发生去极化。他们还发现 APN 可以抑制 H₂O₂ 诱导的成肌细胞的线粒体自噬和细胞凋亡,但是关于其在软骨细胞中是否可以发挥同样的作用需要开展进一步研究。

自噬激活可以保护人软骨细胞免受线粒体功能障碍所诱发的级联病理反应。Lopez 等^[22]分别用雷帕霉素复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC-1)靶向选择性抑制剂雷帕霉素和 mTORC-1 和 mTORC-2 抑制剂 Torin 1 预处理 TC28a2 系软骨细胞 4h 诱导自噬,随后在指定的时间内添加线粒体呼吸链复合物 V 抑制剂寡霉素,通过测定自噬体形成标志物轻链 3 膜结合形式 II(LC3-II)分析自噬激活。雷帕霉素处理组的 $\Delta\psi_m$ 增加,并且细胞凋亡水平显著降低($P < 0.05$),用 Torin 1 预处理也可以显著增加 $\Delta\psi_m$ ($P < 0.01$),而且伴随着 ROS 产生和凋亡的显著降低($P < 0.05$),这一结果表明自噬激活对线粒体功能障碍具有保护作用。海藻糖作为一种新型自噬诱导物,Tang 等^[26]研究发现其在叔丁基氢过氧化物(tert-Butyl hydroperoxide, TBHP)处理的小鼠软骨细胞和不稳定的内侧半月板(destabilized medial meniscus, DMM)小鼠 OA 模型中均具有保护作用。进一步研究发现海藻糖可以选择

性地恢复氧化应激诱导的自噬通量破坏和靶向自噬,改善氧化应激介导的线粒体膜电位变化,ATP 水平降低,动态蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP-1)易位至线粒体,以及线粒体和内质网(ER)应激相关凋亡途径中蛋白质上调而具有抗凋亡的作用。

已知 Pink1/Parkin 通路是线粒体自噬的关键通路,当 Pink1 在外线粒体膜上聚集且稳定化后将选择性募集 Parkin,在后者被募集到损伤的线粒体后, Parkin 通过其 E3 泛素连接酶活性促进多种线粒体膜的降解。Ansari 等^[27]通过研究确定了 Parkin 在病理条件下清除损伤、功能失调的线粒体的功能。他们利用 IL-1 β 刺激 OA 软骨细胞未病变区域来模拟病理状况,使用 Amasa 系统转染 Parkin 突变体或野生型质粒,通过测定 $\Delta\psi_m$ 、ROS 水平和 ATG5、Beclin1 蛋白的自噬情况,最终证明在病理情况下, Parkin 可以诱导自噬作用来消除软骨细胞中去极化和损伤的线粒体,保证了线粒体的质量。另外, caspase-9 是线粒体凋亡途径的关键组成部分,对 caspase-9 的抑制也是一种保持细胞活力的可能的方法^[10]。在单侧前交叉韧带横断诱导犬 OA 时,用 caspase-9 抑制剂 Z-lehd-FmK 体外培养的 OA 膝关节软骨细胞凋亡程度明显降低。

综上所述,骨关节炎软骨退变发生过程中存在线粒体功能的异常,主要包括线粒体呼吸链的破坏、线粒体 DNA 的受损、线粒体自噬活动以及钙离子代谢的改变,从而导致软骨细胞氧化应激损伤、基质降解酶 MMPs 过量表达、软骨基质异常钙化以及关节软骨对各种刺激的耐受性显著降低等病理改变,最终导致 OA 的发生和发展。在了解其发病机制的基础上,研究者发现抑制线粒体呼吸链损伤及 ROS 产生、调控线粒体自噬功能能有效减缓 OA 软骨退变的进程。但是目前的研究大都停留在理论研究,为了达到最终 OA 治疗的目标,还需要深入的临床前和临床研究。

参考文献

- 1 Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 386:743-800
- 2 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2163-2196
- 3 Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the

- field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(3): 303 - 313
- 4 Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis; literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 160 - 167
 - 5 Cram P, Lu X, Kates SL, et al. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among medicare beneficiaries, 1991 - 2010 [J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1227 - 1236
 - 6 Maneiro E, Martin MA, de Andres MC, et al. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(3): 700 - 708
 - 7 Cillero - Pastor B, Martin MA, Arenas J, et al. Effect of nitric oxide on mitochondrial activity of human synovial cells[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 42
 - 8 Reed KN, Wilson G, Pearsall A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species in cartilage matrix destruction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 397(1 - 2): 195 - 201
 - 9 Cillero - Pastor B, Rego - Perez I, Oreiro N, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction modulates metalloproteases - 1, -3 and -13 in human normal chondrocytes in culture[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 235
 - 10 Blanco FJ, Rego I, Ruiz - Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(3): 161 - 169
 - 11 Lopez - Armada MJ, Carames B, Martin MA, et al. Mitochondrial activity is modulated by TNF alpha and IL - 1beta in normal human chondrocyte cells[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2006, 14(10): 1011 - 1022
 - 12 Grishko VI, Ho R, Wilson GL, et al. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2009, 17(1): 107 - 113
 - 13 Rego - Perez I, Fernandez - Moreno M, Soto - Hermida A, et al. Mitochondrial genetics and osteoarthritis[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2013, 5: 360 - 368
 - 14 Fang H, Zhang F, Li F, et al. Mitochondrial DNA haplogroups modify the risk of osteoarthritis by altering mitochondrial function and intracellular mitochondrial signals [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4): 829 - 836
 - 15 王宇,柳云恩,刘欣伟,等. 线粒体 DNA 单倍群对膝关节骨性关节炎发病率的影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2015, 3(6): 327 - 332
 - 16 Soto - Hermida A, Fernández - Moreno M, Oreiro N, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups influence the progression of knee osteoarthritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112735
 - 17 Fernández - Moreno M, Soto - Hermida A, Vázquez - Mosquera ME, et al. Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1114 - 1122
 - 18 Ruiz - Pesini E, Lapena AC, Diez - Sanchez C, et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(3): 682 - 696
 - 19 Wu L, Liu H, Li L, et al. Mitochondrial pathology in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(7): 710 - 719
 - 20 Fernandez - Moreno M, Tamayo M, Soto - Hermida A, et al. mtDNA haplogroup J modulates telomere length and nitric oxide production [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 283
 - 21 Valdes AM, Goldring MB. Mitochondrial DNA haplogroups and ageing mechanisms in osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 939 - 941
 - 22 Lopez DFP, Lotz MK, Blanco FJ, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 966 - 976
 - 23 Pei DD, Sun JL, Zhu CH, et al. Contribution of mitophagy to cell - mediated mineralization: revisiting a 50 - year - old conundrum [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(10): 1800873
 - 24 Bravo - Sagua R, Rodriguez AE, Kuzmicic J, et al. Cell death and survival through the endoplasmic reticulum - mitochondrial axis [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(2): 317 - 329
 - 25 Gorlach A, Bertram K, Hudcovova S, et al. Calcium and ROS: a mutual interplay[J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 260 - 271
 - 26 Tang Q, Zheng G, Feng Z, et al. Trehalose ameliorates oxidative stress - mediated mitochondrial dysfunction and ER stress via selective autophagy stimulation and autophagic flux restoration in osteoarthritis development [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3081
 - 27 Ansari MY, Khan NM, Ahmad I, et al. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2018, 26(8): 1087 - 1097

(收稿日期:2019 - 09 - 07)

(修回日期:2019 - 10 - 01)

(上接第 155 页)

- 14 Miyamoto Y, Sakane F, Hashimoto K. N - cadherin - based adherens junction regulates the maintenance, proliferation, and differentiation of neural progenitor cells during development [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(3): 183 - 192
- 15 Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, et al. Vimentin on the move: new developments in cell migration [J]. *F1000 Res*, 2018, 15: 7
- 16 Mariana LG, Camila SP, Carolina HT, et al. Proteomic analysis of ovarian cancer cells during epithelial - mesenchymal transition (EMT) induced by epidermal growth factor (EGF) reveals mechanisms of cell cycle control [J]. *J Proteom*, 2017, 82(5): 529 - 541
- 17 沈孝青,程文俊. 上皮间质转化在卵巢癌中的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(5): 378 - 380
- 18 刘天怡,李佩玲. 基质金属蛋白酶 - 9 及其相关因子与卵巢癌的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(8): 1159 - 1162
- 19 张言,陈琦. 基质金属蛋白酶与卵巢癌发生、发展关系的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(12): 1257 - 1261

(收稿日期:2019 - 10 - 10)

(修回日期:2019 - 10 - 20)