

自噬对骨疾病调控作用的研究进展

李璐¹ 张继虹¹ 欧霞¹ 杨帆¹ 王晓凤^{2*}

(¹昆明理工大学医学院, 昆明 650500; ²中国人民解放军联勤保障部队第926医院, 开远 650223)

摘要 骨疾病是指机体因先天或后天性因素破坏正常骨代谢, 导致骨代谢障碍而发生的一类疾病。骨主要由负责骨吸收的破骨细胞和负责骨重建的成骨细胞以及骨细胞构成。正常成人的骨形成量基本等于骨吸收量, 两者处于动态平衡状态, 保证了骨结构和功能的完整性。自噬是一种重要的细胞内清除机制, 通过形成自噬溶酶体降解其所包裹的受损细胞器或蛋白质, 实现细胞代谢和细胞器的更新。自噬相关基因的缺失能够抑制破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨重建, 而药物、肿瘤坏死因子等能够使自噬相关基因过表达导致骨吸收异常增加, 造成骨吸收和骨形成之间的动态平衡失调, 从而引起骨代谢障碍, 形成骨疾病。该文分别就自噬与破骨细胞、成骨细胞以及骨疾病之间的研究进展进行综述, 希望可以为骨疾病的靶向治疗提供新的思路。

关键词 自噬; 骨稳态; 骨疾病

Research Progress in the Regulation of Autophagy on Bone Diseases

LI Lu¹, ZHANG Jihong¹, OU Xia¹, YANG Fan¹, WANG Xiaofeng^{2*}

(¹Medical College, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

²No 926 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Kaiyuan 650223, China)

Abstract Bone disease refers to a kind of disease caused by congenital or acquired factors that destroy normal bone metabolism and then lead to bone metabolism disorder. Bone is mainly composed of osteoclasts responsible for bone resorption, osteoblasts responsible for bone remodeling and osteocytes. The amount of bone formation in a normal adult is basically equal to the amount of bone resorption, and the two are in a dynamic equilibrium state, ensuring the integrity of bone structure and function. As an important intracellular scavenging mechanism, autophagy can realize cell metabolism and organelle renewal by forming autophagy lysosomes to degrade the damaged organelles or proteins it encapsulates. Deletion of autophagy-related genes inhibits bone resorption by osteoclasts and bone remodeling by osteoblasts. Drugs, tumor necrosis factor and other factors can cause these genes to be overexpressed. Due to the abnormal increase of bone resorption, the dynamic balance between bone resorption and bone formation is unbalanced, which eventually leads to the disorder of bone metabolism and bone disease. This article reviews the research progress among autophagy with osteoclasts, osteoblasts and bone diseases, hoping to provide ideas for targeted treatment of bone diseases.

Keywords autophagy; bone homeostasis; bone disease

收稿日期: 2021-03-05 接受日期: 2021-04-22

国家自然科学基金(批准号: 81860389)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13648738491, E-mail: xiaofengwang0813@163.com

Received: March 5, 2021 Accepted: April 22, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81860389)

*Corresponding author. Tel: +86-13648738491, E-mail: xiaofengwang0813@163.com

骨疾病是指机体因先天或后天性因素破坏正常骨代谢,导致骨代谢障碍而发生的一类疾病。常见的骨代谢疾病包括骨质疏松、类风湿性关节炎等,这些与骨代谢异常相关的疾病多伴有慢性疼痛且易发生骨折,严重影响患者生活质量^[1-2]。

骨是高度动态变化的器官,主要由破骨细胞(osteoclast, OC)、成骨细胞(osteoblast, OB)和骨细胞(osteocytes)构成。破骨细胞负责骨吸收,成骨细胞负责骨重建,骨细胞能够对破骨细胞和成骨细胞进行调节^[3]。正常成人的骨形成量基本等于骨吸收量,使骨始终处于代谢平衡状态,从而保证了骨的正常形态和功能。而骨疾病主要是由于骨稳态失调,即破骨细胞和成骨细胞之间的平衡失调导致的^[4],骨吸收量或骨形成量异常的增加或减少,均可导致骨疾病的发生。

自噬(autophagy)在细胞内起“清道夫”作用,可降解细胞内病原体和受损的细胞器,是细胞内细胞器更新的途径之一^[5]。同时它还参与破骨细胞和成骨细胞的分化过程,以及骨细胞对破骨细胞和成骨细胞的调节,进而影响骨的代谢过程。在骨疾病中骨稳态失调主要是由药物、肿瘤坏死因子等因素引起的^[1-2]。它们通过增强自噬使得破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞所介导的骨形成,进而打破骨稳态导致骨疾病的发生。本文主要从自噬与骨相关细胞和骨疾病的发生发展以及研究进展进行综述,希望可以为骨疾病的靶向治疗方式提供思路和指导。

1 自噬

自噬起源于希腊语 auto-^[6],由 DE DUVE 在 1963 年 CIBA 基金会关于溶酶体的座谈会上提出^[7]。自噬是许多分解代谢过程的通称,它们通过去除受损和功能异常的细胞器来保持细胞稳态^[8]。在哺乳动物中,根据运送底物至溶酶体方式的不同可以将自噬分为三种,即分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)、微自噬(microautophagy)和巨自噬(macroautophagy)^[9]。在三种自噬类型中,巨自噬与细胞生物学、生理学和疾病的联系最为密切^[4],下面将巨自噬统称为自噬。自噬一般包括四个阶段:细胞质内形成具有双层膜结构的自噬前体;自噬前体包裹目标物质形成自噬体;自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体;自噬溶酶体释放水解酶消化胞内物质^[10]。在降解阶段,细胞内大分子被分解成氨基酸、

脂类、核苷酸和能量,借此实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。

2 自噬对骨稳态的调节作用

骨稳态主要是指破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成处于动态平衡。在生理状态下,破骨细胞能够产生一种名为骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的细胞因子^[11]。OPG 是核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)的竞争性抑制剂,在破骨细胞介导的骨吸收中发挥负反馈调节作用。在生理状态下,破骨细胞分泌的 RANKL 多于 OPG 时,会刺激成骨细胞产生相对应的 OPG,维持骨稳态^[11]。自噬是一个维持细胞稳态的过程,参与多种生理状态的调节,其中就包括对骨稳态的调节。例如:采用自噬激活剂雷帕霉素处理老年骨质疏松症模型小鼠后,骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)中自噬相关蛋白(Beclin1 和 LC3)表达增高;同时,使用雷帕霉素处理 BMSCs 后, BMSCs 分化为成骨的能力提高。这表明自噬激活剂可以促进成骨,减缓老年骨质疏松症模型小鼠的骨质疏松^[12]。采用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤和氯喹处理牙周炎大鼠模型后,自噬相关蛋白(Beclin1 和 LC3)表达降低,破骨细胞的形成遭到抑制,表明在实验性牙周炎中局部使用 3-甲基腺嘌呤和氯喹可以减少牙周炎中的骨吸收^[13]。

2.1 自噬对破骨细胞的调节

破骨细胞是由多个抗酒石酸磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)阳性的单核细胞融合形成的巨大多核细胞^[14-15]。同时,在骨稳态中担任骨吸收功能,其功能是通过含有分泌型溶酶体和肌动蛋白环的褶皱缘来实现的^[16]。褶皱缘可以通过分泌组织蛋白酶 K(cathepsin K, CTSK)降解骨基质。破骨细胞生活在骨骼的表面和内部,生存的局部环境为低氧。低氧环境能够激活低氧诱导因子-1 α 进而使自噬活性升高,同时破骨细胞的分化和骨吸收能力也得到提升^[17]。

2.1.1 自噬对破骨细胞分化的调节 在破骨前体细胞分化成为破骨细胞的过程中,自噬相关蛋白 Beclin1 通过自身的泛素化上调破骨细胞分化所必需的活化 T 细胞核因子 1 蛋白(activated T cell nuclear factor 1 protein, NFATc1),对破骨细胞的分化进行调

节^[18]。

在此分化过程中,肿瘤坏死因子受体相关分子-6作为E3泛素连接酶,介导Beclin1在Lys117位点的泛素化,并与多种结合蛋白相互作用,激活破骨细胞分化所必需的信号通路如JNK和NF- κ B^[19]等。泛素化后的Beclin1能促进RANKL刺激破骨细胞进行分化。在体外实验中,当利用慢病毒转染Beclin1-K117R(即K117处的泛素化能力被消除)到RAW264.7细胞进行诱导成为破骨细胞时,发现TRAP阳性面积和破骨细胞分化的主要调控因子活化T细胞核因子1蛋白(NFATc1)水平减少,即破骨细胞的生成被抑制了^[18]。在敲除Beclin-1的小鼠骨髓巨噬细胞(mouse bone marrow macrophages, BMMs)中,RANKL和NFATc1水平减少^[20]。同时,在敲除Beclin1基因的小鼠中,该小鼠出现皮质骨厚度增加、脾肿大和四肢短小等现象,这是破骨细胞骨吸收功能缺乏的典型表型^[18]。综上所述,在体外和体内实验中敲除Beclin1,均能减弱破骨细胞的形成。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是在破骨细胞分化和形成过程中控制自噬信号通路激活的几种信号传感器之一。OPG是成骨细胞分泌的糖蛋白,与RANKL的受体RANK具有相当高的亲和力,能够和RANK结合进而抑制破骨细胞的分化和骨吸收功能^[11]。研究发现,自噬通过AMP激活的蛋白激酶[adenosine 5-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]/mTOR/核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)信号通路参与OPG和RANK的结合,且OPG能够增强p-AMPK α /AMPK α 和下游结节性硬化复合物2的表达,即p-AMPK α 正调控OPG的表达^[21]。当自噬被抑制时,大量表达的OPG和RANK结合,使得破骨细胞的分化遭受抑制。

2.1.2 自噬对破骨细胞迁移的调节 破骨细胞是一种特殊的骨吸收细胞,同时骨吸收是一个循环的过程。破骨细胞在局部完成骨吸收后,需要进行去极化并向邻近的区域迁移,极化,使骨吸收进入下一个过程,所以迁移功能对骨吸收非常重要。破骨细胞是一种特殊的骨吸收细胞,破骨细胞进行骨吸收时,需要将肌动蛋白环带组成一个密封区域,以此作为骨表面上破骨细胞的附着位点^[22]。密封区域随后发展成褶皱的边界,为CTSK提供了释放位点^[23]。致密的带状肌动蛋白环由足小体形成,研究表明,足小

体的分解中LC3通过和细胞分裂周期蛋白42作用,介导适配器蛋白整合素活化蛋白3调节破骨细胞的迁移^[24]。破骨细胞因为缺乏LC3造成足小体的数目和肌动蛋白环的厚度增加,导致旧的足小体堆积。旧的足小体堆积会造成足小体的功能障碍,并影响破骨细胞吸收骨的能力^[25]。综上所述,抑制LC3表达能够使肌动蛋白环的形成能力、CTSK的释放水平以及骨吸收活性降低^[26]。

2.1.3 自噬对破骨细胞吸收的调节 破骨前体细胞分化成为破骨细胞后,在骨稳态中主要行使骨吸收功能。在骨吸收过程中,骨吸收所需的CTSK受自噬相关蛋白(recombinant autophagy related protein 5, ATG5)调节。ATG5的缺失影响溶酶体关联膜蛋白1(recombinant lysosomal associated membrane protein 1, LAMP1)进入肌动蛋白环的过程,使得CTSK减少,骨吸收能力受损^[27]。

同时在ATG5缺失的细胞中,出现大量的溶酶体和晚期胞内体融合形成的杂交体,导致细胞内的杂交体出现大量堆积,溶酶体不能再生。溶酶体再生受阻,使得破骨细胞分泌降解骨基质的CTSK降低,骨吸收能力减弱。在体外实验中发现,ATG5和ATG7的缺失影响了CTSK和LAMP1进入肌动蛋白环的过程,使骨吸收凹陷体积和面积减小,破骨细胞的骨吸收功能减弱^[27]。在敲除ATG5和ATG7的小鼠模型中也得到了同样的结果,即骨吸收凹陷深度和体积减小^[28]。而且敲除小鼠和ATG5^{fllox/fllox}、ATG7^{fllox/fllox}小鼠相比,骨吸收功能减弱导致骨量有所增加^[29]。对ATG5^{fllox/fllox}和ATG7^{fllox/fllox}小鼠采取自噬抑制剂氯喹(chloroquine, CQ)治疗之后,破骨细胞生成减少,同时NFATc1、TRAP和CTSK的表达也降低^[28,30]。综上所述,在体外实验和在体内实验中,敲除ATG5和ATG7,均能减弱破骨细胞的骨吸收功能。

2.2 自噬对成骨细胞的调节

成骨细胞由BMSC分化而来^[31]。在骨重建中主要是矿化细胞外基质形成新骨。在矿化过程中,基质囊泡可作为一个运输载体,把矿化原材料运输至细胞外。而自噬体作为运输载体,参与成骨细胞矿化过程^[29]。

2.2.1 自噬对成骨细胞分化的调节 在体外实验中,使用siRNA抑制小鼠BMSCs中ATG5、ATG7、Beclin-1的表达后,BMSCs细胞自噬水平显著降低。同时,细胞钙化结节的数量显著减少,这表明自噬参

与BMSCs的分化过程^[29,32]。此外,该研究还发现在切除卵巢小鼠的BMSCs和骨髓中,自噬水平均显著下降。使用雷帕霉素干预卵巢切除小鼠一个月后,小鼠的骨量和骨密度均显著增加。这表明自噬可能参与调控BMSCs向成骨细胞分化的过程。

2.2.2 自噬对成骨细胞矿化的调节 在成骨细胞矿化形成细胞外基质时,成骨细胞特征性分泌物Ocn和I型胶原蛋白(collagen-I, COL-I)会大量表达。因为Ocn在促进骨组织中矿物质沉积方面起着重要作用, COL-I是原始成骨细胞合成的细胞外基质^[33]。自噬相关蛋白通过上调Ocn和COL-I的表达,能够增强成骨细胞的矿化能力。

在MC3T3-E1细胞中, AMPK激活后, LC3、Ocn以及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达得到上调,同时成骨细胞的矿化能力也得到了增强^[34]。加入AMPK的抑制剂Compound C后,蛋白p-AMPK、LC3以及成骨细胞相关因子Runx2、Ocn、ALP水平和成骨细胞的矿化面积变小。但是,在加入AMPK的激动剂AICAR后,上述情况得到了逆转,证明AMPK通过激活自噬可以增强成骨细胞的矿化能力^[35]。在对ATG5^{flox-flox} Coll1A-Cre⁻和ATG5^{flox-flox} Coll1A-Cre⁺小鼠的颅盖进行培养时,发现ATG5^{flox-flox} Coll1A-Cre⁺小鼠的颅盖培养物中的矿化面积减少^[34]。同时ATG5^{flox-flox} Coll1A-Cre⁺小鼠骨小梁的骨量和宽度,以及骨小梁的数量都呈现下降趋势^[29]。这证实了ATG5失活会降低成骨细胞矿化能力,从而导致骨量降低。

2.3 自噬对骨细胞的调节

骨细胞是骨组织中含量最丰富的细胞,约占骨组织的95%^[36]。它主要通过成骨细胞矿化形成,形态也由成骨细胞原来的长方形转变为树突状^[37]。骨细胞的寿命取决于骨转换率,即破骨细胞吸收骨和成骨细胞形成骨的比例,并且通过细胞投射网络相互连接,对骨稳态进行调节^[38]。

自噬参与骨细胞稳态的维持。在大鼠和人的皮质骨中,许多骨细胞均表现出点状的LC3分布,这是自噬体形成的标志。且在未受刺激的状态下,分化程度较低的MLO-A5细胞LC3表达水平较低,并存在一些自噬泡。相反,分化程度更高的MLO-Y4细胞LC3表达水平较高,同时存在大量的自噬体^[39]。用自噬激动剂雷帕霉素处理后,骨细胞中ATG5、ATG7、LC3的表达增多,p62减少。同时RANKL和骨矿化沉积率(mineral apposition rate, MAR)提高^[40]。

MAR代表的是成骨细胞生成基质的速率,因此MAR可以代表成骨细胞的活性^[41]。即前骨细胞系(MLO-A5)细胞和骨样细胞系(MLO-Y4)细胞分化为骨细胞后,骨细胞的自噬水平更高。

研究发现,在使用Dmp1(牙本质基质蛋白1)-Cre转基因小鼠特异性敲除骨细胞中的ATG7时,LC3减少,p62增加。证明通过使用Dmp1-Cre转基因删除ATG7,可有效抑制骨细胞中的自噬。与对照组相比,条件性敲除ATG7小鼠(鼠龄约6个月)所有骨骼骨量均降低,脊柱和股骨的松质骨体积减少。此外,条件性敲除ATG7小鼠的破骨细胞数量降低了约50%,成骨细胞的数量也降低了。一方面,骨细胞遭到缺氧或糖皮质激素(glucocorticoid, GC)刺激,自噬能够缓解这些刺激,进而保护骨细胞^[39]。另一方面,当骨细胞和成骨细胞中的自噬遭受抑制时会导致骨代谢紊乱^[42]。

综合上述研究发现,ATG5、ATG7、LC3、Beclin-1等自噬相关基因都是维持破骨细胞、成骨细胞和骨细胞分化和正常生理功能必不可少的(图1)。

3 自噬对骨疾病的调节

自噬是一个保持细胞稳态的过程,它依赖溶酶体清除过量或功能障碍的细胞来维持细胞稳态^[8]。但是,当细胞面临各种刺激时,自噬还可参与到包括癌症、心血管疾病和骨疾病在内的多种疾病的发生发展中^[43-45]。骨疾病主要是由于骨稳态失调导致的^[1-2],即通过自噬调节破骨细胞的骨吸收功能和成骨细胞的骨形成能力,诱导骨疾病的发生(图2)。

3.1 骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性代谢类骨疾病^[46],其特征是骨量减少,骨脆性和对骨折的敏感性增加。糖皮质激素诱发的骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)是继发性骨质疏松症中的最常见的一类^[2]。

研究发现,GIOP患者的松质骨中成骨细胞数量显著减少,并伴有骨小梁宽度和骨小梁面积减小^[47]。GC能够使自噬调节因子蛋白FIP200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa, FIP200)、LC3、Beclin-1表达降低,进而直接下调成骨细胞相关表达因子Runx2、Colla、Ocn的表达,导致骨形成减少,从而引起骨矿物质密度快速下降^[40,48]。不仅在GIOP的患者中GC能够通过自噬影响骨量,在动物模型和细胞水平GC也能够影响骨量。体外培养破骨前体细胞在地

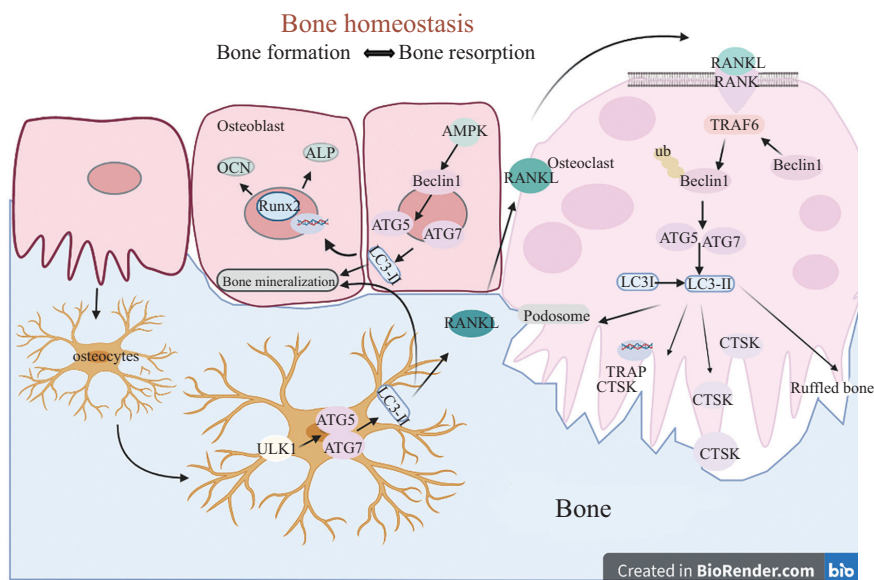


图1 自噬相关因子对破骨细胞、成骨细胞和骨细胞的影响

Fig.1 The effects of autophagy-related factors on osteoclasts, osteoblasts and osteocytes

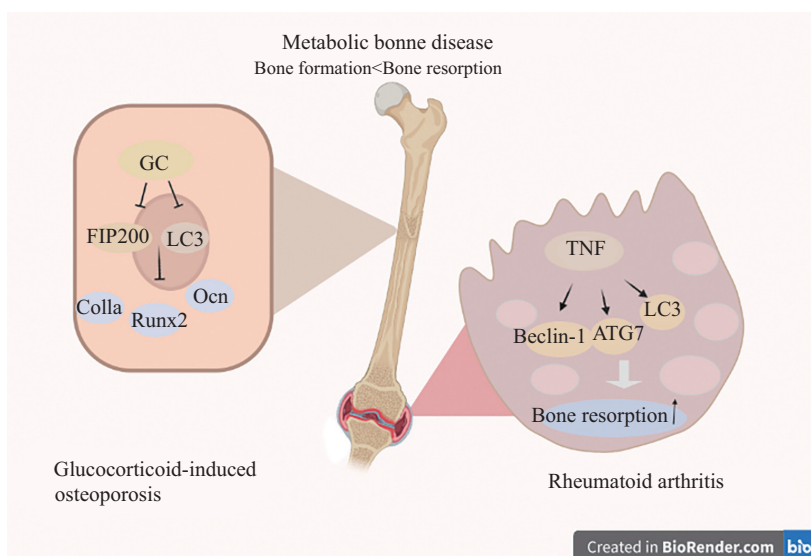


图2 自噬在骨疾病中的调控

Fig.2 Regulation of autophagy on bone diseases

塞米松 (dexamethasone, DEX) 处理后, PI3K/Akt/mTOR 信号相关蛋白 p-Akt、p-mTOR、p-P70S6K 以及自噬相关蛋白 Beclin-1 的水平开始升高, TRAP 染色显示, DEX 组 OC 相对表面积更大, OC 的骨吸收能力增强^[49]。同时研究发现, 抑制自噬可改善糖皮质激素和卵巢切除术引起的骨丢失^[28]。在体内实验中, 用 DEX 处理的小鼠也得到了同样的结论。并且在加入自噬激动剂雷帕霉素后, 自噬相关蛋白 LC3、Beclin-1 表达升高, OB 相关表达因子 Runx2、Colla、Ocn 的表达上调,

骨形成得到恢复^[50]。GC 不仅仅通过自噬直接下调相关表达 OB 因子, 也可以通过抑制自噬减弱 OC 功能, 间接抑制骨形成。在使用 DEX 治疗中, 发现 DEX 可以通过小 GTP 酶的 Rho 家族成员 RhoA、Rac 相关的 C3 肉毒素底物 Rac1、Vav3 抑制肌动蛋白环的凝结, 使得 OC 骨吸收能力、OB 的矿物附着率、OB 细胞数、骨形成能力以及血清骨钙素降低^[49]。

3.2 类风湿关节炎

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种

慢性免疫性疾病^[1],在类风湿关节炎中,由成纤维样滑膜细胞中的促炎症因子和RANKL介导破骨细胞分化,激活骨吸收。同时有研究报道,自噬与RA中成纤维细胞样滑膜细胞的存活以及软骨降解有关^[1]。

在RA患者中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)被认为是RA发病的关键因素,它在发炎的滑膜中大量表达并可增强自噬,进而促进破骨细胞生成^[51]。体外结果显示:TNF- α 处理过的鼠源破骨细胞能够上调ATG7、Beclin-1、LC3-II的表达^[52]。敲除ATG7或通过使用自噬抑制剂巴弗洛霉素A1,发现TRAP阳性的细胞数量和破骨细胞相关基因(如NFATC1、ACP5和CTSK)表达降低,严重破坏破骨细胞分化^[53-54]。在实验性关节小鼠模型中,其破骨细胞中ATG7和Beclin-1的表达上调,破骨细胞数量增加,关节遭到破坏,类似于人类RA^[52]。抑制自噬可以阻止小鼠巨噬细胞向破骨细胞分化,减少RA小鼠模型中的骨侵蚀和破骨细胞数量^[52]。

在RA中,自噬水平的改变不仅表现于成纤维样滑膜细胞,也表现于软骨细胞。软骨细胞参与的局部炎症在类风湿性关节炎中起着关键作用,可能导致软骨修复机制的损伤,造成软骨破坏^[55]。FENG等^[56]发现,青蒿琥酯通过软骨细胞中的PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制软骨细胞增殖和促进自噬。这表明在RA中可以通过相关药物调控自噬,对类风湿性关节炎进行治疗。

4 展望

自噬能够从不同的方面影响破骨细胞、成骨细胞和骨细胞的活性,进而造成骨代谢异常。破骨细胞和成骨细胞是骨的重要组成部分。成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞,是骨细胞的重要来源。然而,来源于造血干细胞的破骨细胞是唯一一种负责骨吸收的细胞。成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收之间动态平衡是骨重塑的两个主要过程。自噬能够显著影响破骨细胞、成骨细胞和骨细胞的功能以及生存能力。另外,还有多种因素,如TNF- α ^[28,40,47-49]、GC^[8,29,34,43-44]等参与调控细胞自噬。有证据表明,TNF- α 通过增强自噬诱导破骨细胞生成^[28]。在体外使用CQ或敲低ATG5抑制自噬,使破骨细胞和成骨细胞的功能明显减弱。相比之下,虽然对自噬和骨疾病相关通路的研究较少,但已有研究表明,AMPK可以通过抑制ATG7、Beclin-1、LC3-II进而抑制成

骨细胞中Runx2、OPG、Ocn等基因的表达,使得成骨细胞的矿化能力变弱。因此,未来需要更多的研究来阐明AMPK蛋白在骨代谢紊乱中的作用。到目前为止,还没有有效的药物治疗能够预防或抑制骨代谢紊乱。对于晚期和严重的骨代谢疾病,如全髋关节置换术后无菌性松动,手术翻修仍是唯一的治疗方法。针对骨疾病的治疗方法有很多,但是都面临着治疗周期长、反复感染、费用高等问题。本文对一些已被证实骨代谢生理病理变化过程中,对成骨细胞和破骨细胞具有调节作用的自噬信号通路进行了综述。了解自噬对于骨疾病中相关细胞的调控,为骨疾病的治疗提供思路。

参考文献 (References)

- [1] BOTTINI N, FIRESTEIN G S. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(1): 24-33.
- [2] CHOTIYARNWONG P, MCCLOSKEY E V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(8): 437-47.
- [3] WANG S, DENG Z, MA Y, et al. The role of autophagy and mitophagy in bone metabolic disorders [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2675-91.
- [4] YIN X, ZHOU C, LI J, et al. Autophagy in bone homeostasis and the onset of osteoporosis [J]. *Bone Res*, 2019, doi:10.1038/s41413-019-0058-7.
- [5] CUERVO A M, BERGAMINI E, BRUNK U T, et al. Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells [J]. *Autophagy*, 2005, 1(3): 131-40.
- [6] LEVINE B, KLIONSKY D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy [J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-77.
- [7] DE DUVE C, PRESSMAN B C, GIANETTO R, et al. Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue [J]. *Biochem J*, 1955, 60(4): 604-17.
- [8] WESCH N, KIRKIN V, ROGOV V V. Atg8-family proteins-structural features and molecular interactions in autophagy and beyond [J]. *Cells*, 2020, doi: 10.3390/cells9092008.
- [9] DONG S, AGUIRRE-HERNANDEZ C, SCRIVO A, et al. Monitoring spatiotemporal changes in chaperone-mediated autophagy *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2020, doi: 10.1038/s41467-019014164-4.
- [10] ZHANG H, BAEHRECKE E H. Eaten alive: novel insights into autophagy from multicellular model systems [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(7): 376-87.
- [11] KOBAYASHI Y, UDAGAWA N, TAKAHASHI N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2009, 19(1): 61-72.
- [12] MA Y, QI M, AN Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging [J]. *Aging Cell*, 2018, doi: 10.1111/acel.12709.
- [13] HE S, ZHOU Q, LUO B, et al. Chloroquine and 3-methyladenine

- attenuates periodontal inflammation and bone loss in experimental periodontitis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 220-30.
- [14] TAKEGAHARA N, KIM H, MIZUNO H, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL)-induced incomplete cytokinesis in the polyploidization of osteoclasts [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(7): 3439-54.
- [15] GYORI D S, MOCSAI A. Osteoclast signal transduction during bone metastasis formation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, doi:10.3389/fcell.2020.00507.
- [16] VAANANEN H K, HENTUNEN T, LAKKAKORPI P, et al. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption [J]. *Ann Chir Gynaecol*, 1988, 77(5/6): 193-6.
- [17] KNOWLES H J, ATHANASOU N A. Acute hypoxia and osteoclast activity: a balance between enhanced resorption and increased apoptosis [J]. *J Pathol*, 2009, 218(2): 256-64.
- [18] ARAI A, KIM S, GOLDSHTEYN V, et al. Beclin1 modulates bone homeostasis by regulating osteoclast and chondrocyte differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(9): 1753-66.
- [19] LIN S, ZHAO X L, WANG Z. TANK-binding kinase 1 mediates osteoclast differentiation by regulating NF-kappaB, MAPK and Akt signaling pathways [J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, doi: 10.1111/imcb.12401.
- [20] CHUNG Y H, JANG Y, CHOI B, et al. Beclin-1 is required for RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(12): 1963-71.
- [21] TONG X, GU J, SONG R, et al. Osteoprotegerin inhibit osteoclast differentiation and bone resorption by enhancing autophagy via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2018, doi: 10.1002/jcb.27468.
- [22] DESTAING O, SALTEL F, GEMINARD J C, et al. Podosomes display actin turnover and dynamic self-organization in osteoclasts expressing actin-green fluorescent protein [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(2): 407-16.
- [23] KODAMA J, KAITO T. Osteoclast multinucleation: review of current literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21165685.
- [24] CHUNG Y H, YOON S Y, CHOI B, et al. Microtubule-associated protein light chain 3 regulates Cdc42-dependent actin ring formation in osteoclast [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(6): 989-97.
- [25] ZHANG Y, CUI Y, WANG L, et al. Autophagy promotes osteoclast podosome disassembly and cell motility through the interaction of kindlin3 with LC3 [J]. *Cell Signal*, 2020, doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109505.
- [26] BESTEBROER J, V'KOVSKI P, MAUTHE M, et al. Hidden behind autophagy: the unconventional roles of ATG proteins [J]. *Traffic*, 2013, 14(10): 1029-41.
- [27] DESELM C J, MILLER B C, ZOU W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(5): 966-74.
- [28] LIN N Y, CHEN C W, KAGWIRIA R, et al. Inactivation of autophagy ameliorates glucocorticoid-induced and ovariectomy-induced bone loss [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1203-10.
- [29] NOLLET M, SANTUCCI-DARMANIN S, BREUIL V, et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1965-77.
- [30] XIU Y, XU H, ZHAO C, et al. Chloroquine reduces osteoclastogenesis in murine osteoporosis by preventing TRAF3 degradation [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 297-310.
- [31] NUSCHKE A, RODRIGUES M, STOLZ D B, et al. Human mesenchymal stem cells/multipotent stromal cells consume accumulated autophagosomes early in differentiation [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(6): 140.
- [32] WENG Y M, KE C R, KONG J Z, et al. The significant role of ATG5 in the maintenance of normal functions of Mc3T3-E1 osteoblast [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1224-32.
- [33] KOMORI T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(5): 1233-9.
- [34] LI Y, SU J, SUN W, et al. AMP-activated protein kinase stimulates osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2535-44.
- [35] PIELES O, HARTMANN M, MORSCZEK C. AMP-activated protein kinase and the down-stream activated process of autophagy regulate the osteogenic differentiation of human dental follicle cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104951.
- [36] MANOLAGAS S C, PARFITT A M. What old means to bone [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(6): 369-74.
- [37] MULLEN C A, HAUGH M G, SCHAFFLER M B, et al. Osteocyte differentiation is regulated by extracellular matrix stiffness and intercellular separation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2013, doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.06.013.
- [38] BONEWALD L F. The amazing osteocyte [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 229-38.
- [39] ZAHM A M, BOHENSKY J, ADAMS C S, et al. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors [J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, doi: 10.1159/000324647.
- [40] LUO D, REN H, LI T, et al. Rapamycin reduces severity of senile osteoporosis by activating osteocyte autophagy [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3): 1093-101.
- [41] DEMPSTER D W, COMPSTON J E, DREZNER M K, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(1): 2-17.
- [42] ONAL M, PIEMONTESE M, XIONG J, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17432-40.
- [43] GAO J, CHEN X, SHAN C, et al. Autophagy in cardiovascular diseases: role of noncoding RNAs [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, doi: 10.1016/j.omtn.2020.10.039.
- [44] LIN C J, TSAO Y N, SHU C W. Autophagy modulation as a potential targeted cancer therapy: from drug repurposing to new drug development [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(3): 166-71.
- [45] XU T, YUAN Y, HE C, et al. Construction and evaluation of a risk score model for autophagy-related genes in esophageal adenocarcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2021, doi: 10.12659/MSM.927850.
- [46] HARDY R S, ZHOU H, SEIBEL M J, et al. Glucocorticoids and bone: consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 519-48.
- [47] WEINSTEIN R S, JILKA R L, PARFITT A M, et al. Inhibition

- of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(2): 274-82.
- [48] WANG W, ZHANG L M, GUO C, et al. Resveratrol promotes osteoblastic differentiation in a rat model of postmenopausal osteoporosis by regulating autophagy [J]. *Nutr Metab*, 2020, doi: 10.1186/s12986-020-00449-9.
- [49] FU L, WU W, SUN X, et al. Glucocorticoids enhanced osteoclast autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(1): 60-71.
- [50] CHEN L, SHI X, WENG S J, et al. Vitamin K2 can rescue the dexamethasone-induced downregulation of osteoblast autophagy and mitophagy thereby restoring osteoblast function *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.01209.
- [51] LIN N Y, STEFANICA A, DISTLER J H. Autophagy: a key pathway of TNF-induced inflammatory bone loss [J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1253-5.
- [52] LIN N Y, BEYER C, GIESSL A, et al. Autophagy regulates TNF α -mediated joint destruction in experimental arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 761-8.
- [53] LI J, LI X, LIU D, et al. eIF2 α signaling regulates autophagy of osteoblasts and the development of osteoclasts in OVX mice [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 921.
- [54] MATSUMOTO N, NAKANISHI-MATSUI M. Proton pumping V-ATPase inhibitor bafilomycin A1 affects Rab7 lysosomal localization and abolishes anterograde trafficking of osteoclast secretory lysosomes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(3): 421-6.
- [55] ROHNER E, MATZIOLIS G, PERKA C, et al. Inflammatory synovial fluid microenvironment drives primary human chondrocytes to actively take part in inflammatory joint diseases [J]. *Immunol Res*, 2012, 52(3): 169-75.
- [56] FENG F B, QIU H Y. Effects of artesunate on chondrocyte proliferation, apoptosis and autophagy through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rat models with rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi:10.1016/j.biopha.2018.03.142.