

张建,王冬,齐天天,等. *PPAR $\gamma$*  基因在骨关节炎中作用机制及其关键信号通路作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 145-152.

Zhang J, Wang D, Qi TT, et al. Research progress in the mechanism and role of key signaling pathways of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene in osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 145-152.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.018

# *PPAR $\gamma$* 基因在骨关节炎中作用机制及其关键信号通路作用的研究进展

张 建<sup>1</sup>, 王 冬<sup>2</sup>, 齐天天<sup>1,3,4</sup>, 吴凉彬<sup>1,3,4</sup>, 杨 琪<sup>1</sup>, 于 斐<sup>5\*</sup>

(1.北京大学深圳医院,广东 深圳 518036;2.滨州市滨城区市立医院,山东 滨州 256600;  
3.骨科生物材料国家地方联合工程研究中心,广东 深圳 518036;4.深圳市骨科疾病与生物材料  
研究重点实验室,广东 深圳 518036;5.深圳市第二人民医院,广东 深圳 518035)

**【摘要】** 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是中老年人中发病率较高的一种慢性退行性疾病,可导致患者关节疼痛、畸形和功能障碍,给患者及家庭造成痛苦。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , *PPAR $\gamma$* ) 是近年来发现的一种配体依赖的转录调节因子,可调控脂肪和糖类代谢、炎症及免疫进程。研究显示,*PPAR $\gamma$*  基因对 OA 软骨退变、滑膜炎、脂肪病变起重要作用,并可通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、Wnt、沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 等信号通路影响 OA 进展。本文就 *PPAR $\gamma$*  基因通过关节相关组织及关键信号通路调控 OA 病变的作用及机制作一综述。

**【关键词】** *PPAR $\gamma$*  基因;骨关节炎;关节组织;信号通路;作用机制

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 11-0145-08

## Research progress in the mechanism and role of key signaling pathways of the peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ gene in osteoarthritis

ZHANG Jian<sup>1</sup>, WANG Dong<sup>2</sup>, QI Tiantian<sup>1,3,4</sup>, WU Liangbin<sup>1,3,4</sup>, YANG Qi<sup>1</sup>, YU Fei<sup>5\*</sup>

(1. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China. 2. Binzhou City Bincheng District Municipal Hospital, Binzhou 256600. 3. National & Local Joint Engineering Research Center of Orthopedic Biomaterials, Shenzhen 518036.  
4. Shenzhen Key Laboratory of Orthopaedic Diseases and Biomaterials Research, Shenzhen 518036.  
5. Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035)

**【Abstract】** Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease with a high incidence rate among middle-aged and elderly people. It can cause joint pain, deformity, and functional impairment, leading to a heavy burden on patients and their families. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (*PPAR $\gamma$* ) is a recently discovered ligand-dependent transcriptional regulatory factor that can regulate fat and carbohydrate metabolism, inflammation, and immune processes. Research has shown that the *PPAR $\gamma$*  gene plays an important role in OA cartilage degeneration, synovitis inflammation, and adipose lesions, and can affect OA progression through signaling pathways such as the AMP-activated protein kinase, Wnt,

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82102076);广东省基础与应用基础研究基金项目 (2022A1515220111, 2022A1515220055, 2021A1515110311)。

**【作者简介】** 张建 (1977—),男,副主任医师,研究方向:周围神经损伤修复。E-mail: fan52099@sohu.com

**【通信作者】** 于斐 (1989—),男,博士,主治医师,研究方向:骨、软骨、周围神经损伤修复。E-mail: oscarfyu@163.com

and sirtuin 1 pathways. This review focuses on the role and mechanism of the *PPAR $\gamma$*  gene in OA, in relation to joint-related tissues and key signaling pathways.

【Keywords】 *PPAR $\gamma$*  gene; osteoarthritis; joint tissues; signaling pathway; mechanism of action

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨退变和继发性骨质增生为病理特征, 受衰老、外伤、肥胖、遗传等因素影响的慢性退行性疾病<sup>[1]</sup>, 可累及关节软骨、滑膜、软骨下骨、肌肉、关节囊等组织, 并多发于髌、膝、脊柱等部位。OA 好发于 50 岁以上的中老年人, 患者多有关节疼痛、僵硬、肿胀、活动障碍等症状<sup>[2]</sup>。骨科医生多对 OA 进行阶梯治疗, 即症状最轻时通过改善患者生活方式和指导其进行体育锻炼等非药物治疗, 症状进一步发展后采用非甾体抗炎药进行药物治疗, 症状严重时则进行关节置换等手术治疗<sup>[3]</sup>。但鉴于 OA 的发病原因并不明确, 临床治疗效果有限。

*PPARs* 是核激素受体家族中的配体激活受体, 分为 *PPAR $\alpha$* 、*PPAR $\beta/\delta$*  和 *PPAR $\gamma$*  三种亚型, 不同亚型 *PPARs* 在染色体定位、机体不同器官中表达及功能调节方面有区别 (表 1), 3 种亚型与自身的配体结合后可引起本身构象变化, 调控其下游靶基因, 并在骨科疾病如 OA<sup>[7]</sup>、骨质疏松<sup>[8]</sup>、周围神经损伤<sup>[9]</sup> 中起重要作用。近年研究提示, 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptors  $\gamma$ , *PPAR $\gamma$* )、第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (*PTEN*)、固醇调节元件结合蛋白 (*SREBPs*) 等基因在 OA 关节功能变化及发病机制的调控中起着重要作用, 成为了 OA 研究领域的热点<sup>[10]</sup>。本文就 *PPARs* 3 种亚型中的 *PPAR $\gamma$*  在

OA 中作用机制作一综述, 为 OA 研究提供理论支持。

## 1 *PPAR $\gamma$* 基因介绍

*PPARs* 基因最早是在爪蟾中发现<sup>[11]</sup>, 而 *PPAR $\gamma$*  是 *PPARs* 基因家族的亚型之一, 又被称为 *NR1C3*, 根据其启动子和拼接方式的不同, *PPAR $\gamma$*  又可分为 4 种亚型: *PPAR $\gamma$ 1*、*PPAR $\gamma$ 2*、*PPAR $\gamma$ 3* 和 *PPAR $\gamma$ 4*。其中 *PPAR $\gamma$ 1*、3、4 编码的蛋白质相同, 而 *PPAR $\gamma$ 2* 编码蛋白质的 N 端多出 28 个氨基酸残基<sup>[12]</sup>。*PPAR $\gamma$*  本质上是一类配体依赖的转录调节因子, 具有高度保守的 DNA 结合区<sup>[13]</sup>。*PPAR $\gamma$*  与其配体结合后可激活视黄醇 X 受体 (RXR) 形成异质二聚体, 后与 DNA 应答元件-过氧化物酶体增殖体反应元件 (PPREs) 结合, 最终作用于脂肪和糖类代谢、炎症及免疫进程相关的靶基因, 并进一步通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路<sup>[14]</sup>、Wnt 信号通路<sup>[15]</sup>、沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 信号通路<sup>[16]</sup> 等的作用参与软骨、滑膜、软骨下骨、肌肉等组织退变并影响 OA 等骨科疾病的发病进程<sup>[17]</sup>。

## 2 *PPAR $\gamma$* 基因对 OA 相关组织的影响

OA 可以累及关节软骨、滑膜、脂肪等组织, 发病后最重要的病理改变是关节软骨磨损和代谢异常, 并且先发于负重部位的关节软骨。关节周围滑

表 1 *PPARs* 家族 3 种亚型在机体中的分布及功能  
Table 1 Distribution and function of three subtypes of *PPARs* family members in the body

亚型 Subtype	定位 Location	表达部位 Expression site	功能 Function
<i>PPAR<math>\alpha</math></i>	22q12-q13.1	肝、心脏、肾、骨骼肌、血管壁等 Liver, heart, kidney, skeletal muscle, vascular wall, etc.	调控脂肪细胞分化、脂质储存, 维持葡萄糖稳态, 参与炎症等 <sup>[4]</sup> Regulating adipocyte differentiation, lipid storage, maintaining glucose homeostasis, participating in inflammation, etc.
<i>PPAR<math>\beta/\delta</math></i>	6p21.1-21.2	胃、脑、结肠等 Stomach, brain, colon, etc.	调控细胞基础代谢及脂质代谢平衡, 维持巨噬细胞功能等 <sup>[5]</sup> Regulating cellular basal metabolism and lipid metabolism balance, maintaining macrophage function, etc.
<i>PPAR<math>\gamma</math></i>	3p25	心肌、血管平滑肌、脂肪等 Heart muscle, vascular smooth muscle, fat, etc.	调控脂肪细胞分化、脂质代谢, 影响炎症与免疫, 参与衰老进程等 <sup>[6]</sup> Regulating adipocyte differentiation and lipid metabolism, affecting inflammation and immunity, participating in the aging process, etc.

膜等组织也会产生炎症反应,与软骨、软骨下骨相互串扰,形成恶性循环。髌下、髌上脂肪垫等为代表的局部脂肪组织也可因炎症反应及内分泌异常改变等因素潜在地破坏关节稳态。这一过程也伴随着其他组织的改变,如负重部位软骨下骨骨密度增加,非负重部位囊性变,伴关节囊变性增厚、肌肉产生疼痛性保护性挛缩,导致关节出现畸形、脱位<sup>[18]</sup>。因此,PPAR $\gamma$  基因可以作用于关节相关的组织,影响 OA 的病程<sup>[19]</sup>。

## 2.1 PPAR $\gamma$ 对 OA 软骨退变的影响

关节软骨退变是 OA 发生的基础,当 OA 发生时,软骨稳态失衡,颜色淡黄并失去光泽,软骨磨损后表面粗糙并出现局部软化、弹性减弱,随疾病加重软骨脱落暴露软骨下骨<sup>[20]</sup>。因此,软骨退变对 OA 的发生至关重要,而研究 PPAR $\gamma$  基因在其中的作用有利于阐述 OA 病变的发病机制。Chen 等<sup>[21]</sup>构建了持续释放 PPAR $\gamma$  激动剂吡格列酮的软骨靶向纳米胶束,该胶束离体可被软骨细胞快速摄取,抑制双氧水诱导的软骨细胞凋亡及活性氧(ROS)增加,并恢复细胞中线粒体的膜电位,在体可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)表达,并减少 II 型胶原和蛋白聚糖的降解,延缓 OA 病程。Ni 等<sup>[22]</sup>提出使用当归多糖激活 PPAR $\gamma$  后延缓 OA 病程的假说,发现当归多糖能通过 PPAR $\gamma$ /SOD2/ROS 途径在 OA 软骨变化中起作用,这一过程中叔丁基氢过氧化物诱导的软骨细胞中 PPAR $\gamma$  和氧化物歧化酶 2 表达激活,清除活性氧并改善细胞线粒体代谢,提高软骨细胞活力并减轻其凋亡,同时,其减轻了 OA 大鼠的软骨变性,加速细胞外基质合成。也有学者研究口服吡格列酮对手术引起的动物 OA 模型的作用,发现吡格列酮激活 PPAR $\gamma$  不仅延缓了动物 OA 的进展,也抑制了脱铁性贫血标志物酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 的表达,恢复了推定激酶 1/Parkin 依赖性的线粒体自噬,通过改善软骨细胞线粒体功能、抑制其脱铁起到软骨保护作用<sup>[23]</sup>。PPAR $\gamma$  在少见部位的 OA 中也起到重要作用,在颞下颌关节 OA(TMJOA)中,DNA 去甲基化剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5Aza)可通过逆转 PPAR $\gamma$  抑制进而减缓软骨退变,并通过平衡合成、分解代谢因子来平衡软骨稳态,在肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) 诱导的炎症 TMJOA 软骨细胞中 5Aza 也可通过 PPAR $\gamma$  启动子的高甲基化缓软骨细胞的炎症反应,从而为 TMJOA 的治疗提供了新思路<sup>[24]</sup>。骨质疏松性 OA(OPOA)中使用脉

冲电磁场治疗可延缓软骨变性和骨丢失,增加骨密度,这一过程可能与 PPAR $\gamma$  上调、软骨细胞凋亡和炎症的抑制以及自噬障碍改善有关<sup>[25]</sup>。Ikuta 等<sup>[26]</sup>则对少见基因 Kruppel 样锌指转录因子 15(KLF15)在 OA 中的作用进行了探讨,发现 KLF15 敲除可以降低 PPAR $\gamma$ 、MMPs 表达,减少自噬和上调细胞凋亡加重 OA 的进程。

由此可知,PPAR $\gamma$  激活或增多对 OA 软骨退变具有重要的保护作用,其可能通过影响软骨细胞中的 ROS 水平、线粒体功能、细胞脱铁作用、炎症反应等调控软骨细胞的自噬及凋亡过程,引起破坏性酶类分泌变化,进而造成合成代谢产物和分解代谢产物的平衡改变,再影响到软骨细胞外基质的合成及分解代谢,调控 OA 病程。加强 PPAR $\gamma$  对软骨细胞中细胞器功能的影响研究,从软骨细胞功能改变角度讨论 OA 的发病机制,或许是未来的一个研究方向。

## 2.2 PPAR $\gamma$ 对 OA 滑膜炎的影响

传统理念认为 OA 过程中的滑膜病变要晚于软骨组织,但也有学者认为滑膜在 OA 病变中起到始动作用,OA 滑膜变化与类风湿关节炎的滑膜变化不同,滑膜组织可出现增殖型滑膜炎和纤维型滑膜炎两种状态,前者滑膜水肿,关节液增多,后者关节液减少,滑膜组织可被条索状纤维组织代替<sup>[27]</sup>。Harasymowicz 等<sup>[28]</sup>收集了 69 例终末期 OA 患者在全膝关节置换术中的滑膜和髌下脂肪垫,发现肥胖 OA 患者滑膜和髌下脂肪垫中 PPAR $\gamma$  表达水平较瘦 OA 患者低,初步证实了 PPAR $\gamma$  在肥胖 OA 患者炎症诱导 OA 中起作用。Tavallaee 等<sup>[29]</sup>观察到晚期膝 OA 患者滑液中 miRNA-27b-3p 水平增加,并且小鼠膝 OA 滑膜中 miRNA-27b-3p 的表达量也升高,RNA 测序发现 OA 滑膜中 PPAR $\gamma$ /人 ADAM 金属肽酶含血小板反应蛋白 1 基元 8(ADAMTS8)信号轴起到重要作用,并且 miRNA-27b-3p 可影响关键细胞外基质基因表达。Liu 等<sup>[30]</sup>聚焦于 OA 滑膜的巨噬细胞,发现此类巨噬细胞中磷酸甘油酸变位酶 5(PGAM5)表达升高,其团队通过条件性敲除发现,BGAM5 可通过蛋白激酶 B(AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/p38/细胞外调节蛋白激酶(ERK)途径增强巨噬细胞的 M1 型极化,并通过 STAT6-PPAR $\gamma$  途径抑制了巨噬细胞 M2 型极化,为治疗 OA 的靶向巨噬细胞策略提供了见解。Sadatsuki 等<sup>[31]</sup>对一种硫酸乙酰肝素蛋白多糖

perlecan 进行了研究并发现,perlecan 调节性别决定区 Y 框蛋白 9 (*Sox9*) 和 *PPAR $\gamma$*  基因表达是滑膜间充质干细胞向软骨和脂肪分化所必需的,而 perlecan 在软骨-滑膜交界处的滑膜中表达又是膝 OA 骨赘形成不可缺少的。

因此,*PPAR $\gamma$*  是滑膜组织影响 OA 疾病进程的关键靶点,其可能通过对体重等代谢因素调控、滑膜中巨噬细胞极化、滑膜间充质干细胞向其他类型细胞分化以及某些特殊 microRNA 和基因影响自身炎症过程并参与 OA 进展。也由此可知,深入研究 *PPAR $\gamma$*  通过滑膜组织中不同细胞类型对滑膜炎的影响,并探讨转录组层面的改变,能够更快地让研究者理清 OA 的发病机制。

### 2.3 *PPAR $\gamma$* 对 OA 脂肪病变的影响

脂肪组织在关节形成中不可缺少,其可以介导肥胖参与 OA,并为 OA 发病机制的研究及其治疗提供新思路。全身及局部脂肪组织均能够影响 OA 发展进程<sup>[32]</sup>。全身脂肪组织,如皮下、肌间、肌肉内、内脏脂肪组织等,可通过增加全身体重影响关节负重,进而通过机械因素参与 OA 调控,也可通过脂肪浸润入侵至其他组织,加重其他组织退变。局部脂肪组织能够促进滑液分泌,缓冲关节摩擦及压力,其含量增多或减少均可对关节产生不利影响。Bonet 等<sup>[33]</sup>认为,分化信号和转录因子、细胞外基质成分和重塑因子、关节细胞和脂肪组织细胞衍生的介质、缺氧诱导转录因子、脂质、晚期糖基化终产物和 miRNA 等,均是脂肪组织作为参与关节相关细胞功能改变的生物学交叉点分子层面的影响因素。Dragojević 等<sup>[34]</sup>则认为,骨髓中脂肪生成增加可以影响 OA 或 OP,从 OA 或 OP 髌关节置换术患者中获得骨样本,发现 OA 骨中 *PPAR $\gamma$ 2*、脂联素、Runt 相关转录因子 2 (*RUNX2*) 和骨钙素的表达显著高于 OP 骨,证实 OA 脂肪生成和成骨细胞生成高于 OP。也有研究者探讨了早晚期膝 OA 髌下脂肪垫脂肪代谢、能量稳态、脂肪生成和炎症相关基因的差异,发现晚期 OA 患者髌下脂肪垫中,*PPAR- $\gamma$* 、二酰基甘油酰基转移酶 2 (*DGAT2*)、*CD36* 和甲状腺激素反应基因 (*THRSP*) 等脂肪生成基因上调,与早期 OA 组织相比,终末期 *PPAR- $\gamma$ 2* 的蛋白表达是早期的 5.4 倍,*PPAR- $\gamma$ 1* 的蛋白表达比早期高 1.4 倍<sup>[35]</sup>。Kitamura<sup>[36]</sup>实验证实在成年小鼠胫骨建立克隆细胞系 CL-1 中,可自发的表达软骨细胞 (II 型胶原、X 型胶原、聚集蛋白聚糖) 和脂肪细胞 (*PPAR $\gamma$* 、*aP*) 的特

异性基因,将其移植到小鼠皮下可形成软骨组织和脂肪组织,这一过程可被转化生长因子  $\beta$  (*TGF $\beta$* ) 影响,进而证实了骨、软骨、脂肪组织之间关系密切,可为 OA 研究提供工具。

总之,*PPAR $\gamma$*  作为与脂肪组织及脂肪细胞关系密切的因子及标志物,可以影响关节周围细胞向脂肪细胞分化,并在 OA 不同阶段通过调控其亚型表达等一系列方式,调控局部及全身脂肪组织变化,影响 OA 的病变。所以,*PPAR $\gamma$*  介导的细胞脂肪化及脂肪组织增多,可因代谢改变及细胞、组织功能改变调控 OA 进程,这也是骨科学者应该关注的领域。

### 3 *PPAR $\gamma$* 调控 OA 进展的相关机制

当细胞中发生某种反应时,信号可以从细胞内外进行传递,从而使机体可以对细胞发生的变化做出应对,这种信息传递过程便要依靠信号通路。信号通路可以维持正常生理过程,在疾病中起到重要作用,而信号通路有多种,大多数信号通路相互关联,可以影响靶因子参与 OA 等疾病的发生发展<sup>[37]</sup>。*AMPK* 信号通路、*Wnt* 信号通路、*SIRT1* 信号通路是其中比较重要的信号通路,现就这 3 条信号通路进行论述。

#### 3.1 *PPAR $\gamma$* 通过调控 *AMPK* 信号通路影响 OA 进展的相关机制

*AMPK* 信号通路在能量调控中起到重要作用,可感知真核细胞能量状态并在真核生物中普遍表达,可被 5'-磷酸腺苷 (*AMP*) 活化。在生物中,*AMPK* 以三聚体形式存在,包含催化亚基  $\alpha$  和调节亚基  $\beta$ 、 $\gamma$ ,是研究糖尿病和其他代谢性疾病的关键通路。细胞压力、运动和激素等均可以激活该通路,并靶向下游因子作用于 OA 等疾病<sup>[38]</sup>。

中药应用也能参与 *PPAR $\gamma$*  通过 *AMPK* 通路对 OA 的影响,Li 等<sup>[39]</sup>制备了三色散精油纳米乳液,在鉴定出该乳液具体成分的基础上发现,其可以减缓膝 OA 大鼠滑膜组织的炎症细胞浸润和 I 型胶原沉积,而且白细胞介素 *IL-1 $\beta$* 、*IL-18*、瞬时受体电位锚蛋白 1 (*TRPA1*) 表达减少。同时,该乳液增加了 *AMPK* 的磷酸化水平,激活了 *PPAR $\gamma$* 、*PPAR $\gamma$*  共激活因子-1 $\alpha$  (*PGC-1 $\alpha$* ) 以及 *AMPK-mTOR* 信号通路。Ma 等<sup>[40]</sup>探讨了同型半胱氨酸 (*Hcy*) 在 OA 中的作用,发现 *Hcy* 可以降低软骨细胞中 *SIRT1/AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\gamma$*  信号传导,通过调控氧化应激及细

胞凋亡引起线粒体功能障碍,并通过调控核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等炎症因子影响软骨细胞功能,这一现象也发生在饮食诱导的高同型半胱氨酸血症动物模型中,为靶向软骨降解治疗 OA 提供了思路。也有团队研究了长链非编码 RNA (LncRNA) 对 OA 的影响,发现 LncRNA OIP5-AS1 过表达可以抑制脂多糖 (LPS) 诱导的软骨细胞损伤,并激活线粒体自噬,同时其可与 FUS 相互作用上调  $PPAR\gamma$  mRNA、调节 AMPK/Akt/mTOR 信号传导;而且  $PPAR\gamma$  过表达也可以激活 AMPK/Akt/mTOR 信号通路,同时减轻 LPS 诱导的软骨细胞损伤, $PPAR\gamma$  敲除则逆转了 OIP5-AS1 对细胞线粒体自噬的作用<sup>[41]</sup>。Zhao 等<sup>[42]</sup>则证实,AMPK 被激活后,软骨细胞对促炎因子的分解代谢作用受到抑制,并且 PGC-1 $\alpha$  这个  $PPAR\gamma$  的共激活因子与叉头框蛋白 O3a (FOXO3A) 一起上调软骨细胞中的抗氧化基因。

$PPAR\gamma$  与 AMPK 信号通路关系密切,其可影响 OA 滑膜组织、软骨组织的功能状态,中成药成分、代谢终产物、LncRNA 等都可将三者相互关联, $PPAR\gamma$  可通过 AMPK 信号通路介导炎症、细胞外基质分泌、氧化应激、线粒体等细胞器功能、靶基因表达等参与 OA 发病。在  $PPAR\gamma$  与 AMPK 信号通路的研究中,我们可以关注不同因子刺激后关节相关组织中细胞功能变化,以及  $PPAR\gamma$  与 AMPK 信号通路上下游因子的变化对 OA 发病影响,并因此寻找新的作用靶点。

### 3.2 $PPAR\gamma$ 通过调控 Wnt 信号通路影响 OA 进展的相关机制

Wnt 信号通路家族成员属于高度保守的分泌型糖蛋白,在细胞增殖、分化、迁移、衰老凋亡中起到重要作用。根据信号通路作用不同可分为经典的 Wnt (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路和非经典的 Wnt (Wnt /Planar polarity、Wnt /Ca<sup>2+</sup>) 信号通路,两种通路均与骨、软骨的病理生理状态变化关系密切<sup>[43]</sup>。

Wnt 信号通路是骨稳态调控的重要通路,Bolamperti 等<sup>[44]</sup>分析了女性骨折及女性非骨折 OA 患者的骨骼与血液相匹配的标本,发现与 OA 患者相比,骨折患者标本中 Wnt 通路抑制基因的表达降低, $\beta$  连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 表达量升高,靶向  $PPAR\gamma$  基因的小分子 RNA miR-130a 在 OA 血清中上调,说明  $PPAR\gamma$  及 Wnt 通路可能参与 OA 及骨折过程中的成骨激活。Lu 等<sup>[45]</sup>使用薯蓣皂苷治疗大鼠 OA,发现该药物可通过抑制内质网应激、氧化应激、细

胞凋亡和炎症过程,起到保护关节软骨及软骨细胞外基质的作用,在这一过程中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路受到抑制, $PPAR\gamma$  表达上调。Pasold 等<sup>[46]</sup>构建了 STR/ort 小鼠 OA 动物模型,发现此类小鼠股骨生长板的关节软骨细胞和肥大软骨细胞数量受到影响,体外使用向软骨细胞分化的间充质干细胞 (MSCs) 研究发现, Wnt 拮抗剂分泌的卷曲相关蛋白 1 (*Sfrp1*) 与细胞中  $\beta$ -catenin、Wnt 靶基因  $PPAR\gamma$ 、*RUNX2* 表达相关,进一步说明 *Sfrp1* 下调可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路导致关节软骨早衰及 OA 进展。也有学者证实,核受体超家族成员鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II (COUP-TF II) 在 MSCs 的细胞分化中起重要作用,敲除小鼠中 COUP-TF II 可影响小鼠的骨密度、肌肉质量、软骨及脂肪形成,而 Wnt 信号通路、*RUNX2*、 $PPAR\gamma$  和 *SOX9* 的联合调节可影响 MSCs 的可塑性<sup>[47]</sup>。

MSCs 的多能分化在 OA 病程中起重要的作用,而其分化过程也受到  $PPAR\gamma$  与 Wnt 信号通路的影响。此外,分化后的细胞及细胞器的功能也受两者的影响,通过小分子 RNA、中药等因子的干预,可以调控软骨、软骨下骨、肌肉、脂肪等组织的退变,影响 OA 发病。也因此, $PPAR\gamma$  与 Wnt 信号通路的关系也是 OA 领域的研究热点,结合基因工程技术构建模型细胞或模式动物,在此基础上探讨  $PPAR\gamma$  与 Wnt 信号通路的改变,也能为 OA 治疗提供新思路。

### 3.3 $PPAR\gamma$ 通过调控 SIRT1 信号通路影响 OA 进展的相关机制

*SIRT1* 又被称为长寿基因,是一个具有高度保守核心序列的 III 型去乙酰化酶基因,可通过催化蛋白质赖氨酸  $\epsilon$  位去乙酰化对机体衰老、能量代谢、细胞周期等起到调节作用。*SIRT1* 信号通路可以对软骨细胞的损伤和退变、机体的能量代谢起到重要作用,进而影响 OA 等疾病进程<sup>[48]</sup>。

Qu 等<sup>[49]</sup>也研究了 MSCs 成脂肪及成软骨分化过程,发现鸟嘌呤核苷酸交换因子 *Vav1* 在 MSCs 中高表达,细胞中 *Vav1* 缺失可导致 MSCs 成软骨细胞分化能力减弱、成脂肪细胞分化能力增强;动物中 *Vav1* 缺失可导致小鼠软骨组织减少、脂肪含量增加,这可能是由于 *SIRT1* 影响  $PPAR\gamma$  和 *SOX9* 的乙酰化过程,并进一步影响下游因子造成。因此,软骨组织和脂肪组织的生成受到  $PPAR\gamma$  与 *SIRT1* 信号通路的影响,而两者含量的多少可以影响 OA 病程。Abed 等<sup>[50]</sup>获得了 OA 患者与正常尸检人群的

骨软骨组织,发现 SIRT1 在 OA 患者软骨下骨中表达减少,而原代培养的 OA 成骨细胞中,PPAR $\gamma$  的表达不随 SIRT1 特异性激动剂白藜芦醇剂量增加而变化,而其矿化能力、Wnt3a 因子等的表达量变化。因此,PPAR $\gamma$  及 SIRT1 信号通路在不同关节组织中表达量有所区别,对不同刺激物的反应也不同。也有学者认为,AMPK/SIRT1/PPAR $\gamma$ /PGC1 $\alpha$  信号轴在 OA 脂质代谢中起到重要作用,其通过维持线粒体功能、调节能量代谢、细胞内环境维稳、防止细胞自噬和凋亡等方式延缓 OA 进程<sup>[51]</sup>。而 Huang 等<sup>[52]</sup>实验证实,晚期糖基化终产物(AGEs)可通过 PPAR $\gamma$ /AMPK/SIRT1 信号通路诱导人关节软骨细胞中的炎症反应,AGEs 可增加此细胞中炎症因子表达,以浓度和时间依赖的方式抑制 AMPK 磷酸化水平及 SIRT1 表达,AMPK 和 SIRT1 的激动剂或拮抗剂分别消除和增强 AGEs 诱导的炎症。

与其他通路类似,PPAR $\gamma$  与 SIRT1 信号通路参与 OA 进程时也是通过影响软骨、脂肪、软骨下骨等关节组织的变化造成的,细胞因子、药物、代谢终产物等可以通过 SIRT1 信号通路的去乙酰化作用调控靶基因的表达,并影响关节周围组织细胞的功能状态。SIRT1 信号通路与机体衰老关系密切,而 OA

是一种老龄化疾病,PPAR $\gamma$  又可以调控 SIRT1 信号通路,三者之间形成了一个网络,通过对 PPAR $\gamma$  与 SIRT1 信号通路的研究,能够明确 OA 发病中的组织细胞变化,并针对性地提出治疗措施。

#### 4 结语与展望

随着世界范围内人口老龄化进程加剧,慢性退行性疾病 OA 患者数量逐步增多,对其研究迫在眉睫。作为核激素受体家族中的配体激活受体亚型之一,PPAR $\gamma$  可通过 AMPK 信号通路、Wnt 信号通路、SIRT1 信号通路等调控关节相关组织变化,如产生软骨退变、滑膜炎、脂肪病变等,并参与 OA 疾病进程(图 1)。在以往的研究中,学者多关注 PPAR $\gamma$  对 OA 关节单一组织的影响,而关节本身是一个多组织构成的整体,不同组织之间存在串扰,通过基因编辑、高通量技术、生物材料构建等新颖的方法,调控 PPAR $\gamma$  基因在关节多组织中的表达,从整体层面探讨多组织退变或炎症在 OA 发病中的作用机制,也许会是未来研究的一个方向。也只有全面了解 OA 发病机制的基础上,才能够给骨科医生带来更多的理论支持,为非手术治疗终末 OA 提供便利,也更好地造福患者。

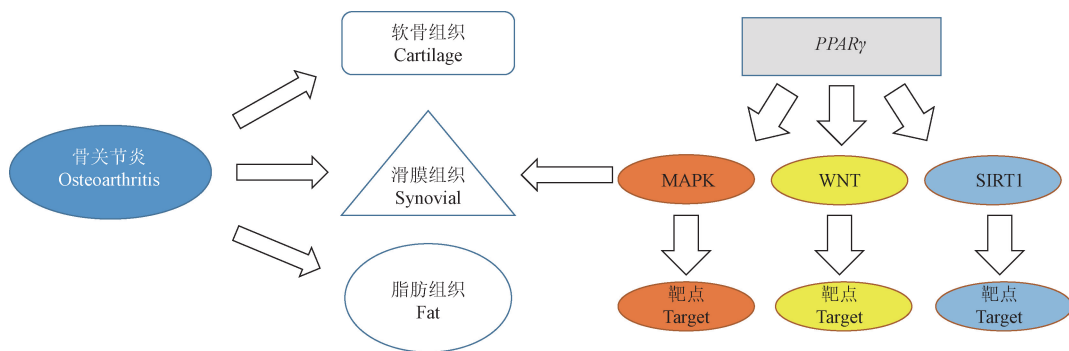


图 1 PPAR $\gamma$  介导信号通路对 OA 组织的影响

Figure 1 Effect of PPAR $\gamma$ -mediated signaling pathway on OA tissue

#### 参考文献:

[ 1 ] SAMPATH S J P, VENKATESAN V, GHOSH S, et al. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis-an updated review [J]. Curr Obes Rep, 2023, 12(3): 308-331.

[ 2 ] DUONG V, OO W M, DING C, et al. Evaluation and treatment of knee pain: a review [J]. JAMA, 2023, 330(16): 1568-1580.

[ 3 ] KARASAVVIDIS T, PAGAN MOLDEHNER C A, HADDAD F S, et al. Current concepts in alignment in total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2023, 38(7 Suppl 2): S29-S37.

[ 4 ] PU Y, CHENG C K, ZHANG H, et al. Molecular mechanisms and therapeutic perspectives of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists in cardiovascular health and disease [J]. Med Res Rev, 2023, 43(6): 2086-2114.

[ 5 ] GAETE P V, NIEVES-BARRETO L D, GUATIBONZA-GARCÍA V, et al. Medium-chain fatty acids modify macrophage expression of metabolic and inflammatory genes in a PPAR  $\beta/\delta$ -dependent manner [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11573.

[ 6 ] YU L, GAO Y, AARON N, et al. A glimpse of the connection between PPAR $\gamma$  and macrophage [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1254317.

[ 7 ] PASCUAL-GARRIDO C, KIKUCHI K, CLOHISY J C, et al.

- Revealing a natural model of pre-osteoarthritis of the hip through study of femoroacetabular impingement [J]. *HSS J*, 2023, 19(4): 434–441.
- [ 8 ] KIM J S, KIM J W, YEE J, et al. Interactive associations between *PPAR $\gamma$*  and *PPARGC1A* and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7): 1035.
- [ 9 ] YANG Y, HE Z, WU S. Ursolic acid alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy through *PPAR $\gamma$*  activation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 484: 116883.
- [10] YUAN H, YI N, LI D, et al. *PPAR $\gamma$*  regulates osteoarthritis chondrocytes apoptosis through caspase-3 dependent mitochondrial pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11237.
- [11] ISSEMAN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645–650.
- [12] 李利平, 付方明. *PPAR $\gamma$*  研究进展 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(1): 29–32.  
LI L P, FU F M. Progress in the study of *PPAR $\gamma$*  [J]. *Endocrinology*, 2003, 23(1): 29–32.
- [13] JANANI C, RANJITHA KUMARI B D. *PPAR* gamma gene—a review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1): 46–50.
- [14] SHEN J, LIU Y, WANG Q, et al. Integrated network pharmacology, transcriptomics, and metabolomics analysis to reveal the mechanism of salt *Eucommia* cortex in the treatment of chronic kidney disease mineral bone disorders *via* the *PPARG/AMPK* signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116590.
- [15] SARDAR A, GAUTAM S, SINHA S, et al. Nanoparticles of naturally occurring *PPAR- $\gamma$*  inhibitor betulinic acid ameliorates bone marrow adiposity and pathological bone loss in ovariectomized rats *via* *Wnt/ $\beta$ -catenin* pathway [J]. *Life Sci*, 2022, 309: 121020.
- [16] XIE H, CAO L, YE L, et al. MicroRNA-29b-3p/sirtuin-1/peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  suppress osteogenic differentiation [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(2): 109–120.
- [17] FENG Z, HUANG Q, ZHANG X, et al. *PPAR- $\gamma$*  activation alleviates osteoarthritis through both the *Nrf2/NLRP3* and *PGC-1 $\alpha$ / $\Delta\psi_m$*  pathways by inhibiting pyroptosis [J]. *PPAR Res*, 2023, 2023: 2523536.
- [18] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293–311.
- [19] CHEN X, ZHU X, DONG J, et al. Reversal of epigenetic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  suppression by diacerein alleviates oxidative stress and osteoarthritis in mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1/2/3): 40–53.
- [20] FUJII Y, LIU L, YAGASAKI L, et al. Cartilage homeostasis and osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6316.
- [21] CHEN J, XU W, DAI T, et al. Pioglitazone-loaded cartilage-targeted nanomicelles (Pio@C-HA-DOs) for osteoarthritis treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5871–5890.
- [22] NI S, YI N, YUAN H, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide improves mitochondrial metabolism of osteoarthritis chondrocytes through *PPAR $\gamma$ /SOD2/ROS* pathways [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 5394–5406.
- [23] XUE X, DAI T, CHEN J, et al. *PPAR $\gamma$*  activation suppresses chondrocyte ferroptosis through mitophagy in osteoarthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 620.
- [24] HUA B, QIU J, YE X, et al. Epigenetic *PPAR $\gamma$*  preservation attenuates temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111014.
- [25] LIU J, ZHOU J, HUANG X, et al. Protective effects of pulsed electromagnetic field therapy attenuates autophagy and apoptosis in osteoporotic osteoarthritis model rats by activating *PPAR $\gamma$*  [J]. *Electromagn Biol Med*, 2024, 43(1/2): 61–70.
- [26] IKUTA K, HAYASHI S, KIKUCHI K, et al. Krüppel-like factor 15 deficiency exacerbates osteoarthritis through reduced expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024, 32(1): 28–40.
- [27] SANCHEZ-LOPEZ E, CORAS R, TORRES A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(5): 258–275.
- [28] HARASYMOWICZ N S, CLEMENT N D, AZFER A, et al. Regional differences between perisynovial and infrapatellar adipose tissue depots and their response to class II and class III obesity in patients with osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1396–1406.
- [29] TAVALLAEE G, LIVELY S, ROCKEL J S, et al. Contribution of microRNA-27b-3p to synovial fibrotic responses in knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(12): 1928–1942.
- [30] LIU Y, HAO R, LV J, et al. Targeted knockdown of *PGAM5* in synovial macrophages efficiently alleviates osteoarthritis [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 15.
- [31] SADATSUKI R, KANEKO H, KINOSHITA M, et al. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of *Sox9* gene expression [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4): 837–846.
- [32] GULER M, ALI S, JACQUES C. Osteoarthritis and obesity: Crucial role of adipose tissue [J]. *Med Sci*, 2022, 38(8/9): 749–751.
- [33] BONET M L, GRANADOS N, PALOU A. Molecular players at the intersection of obesity and osteoarthritis [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(14): 2103–2128.
- [34] DRAGOJEVIĆ J, LOGAR D B, KOMADINA R, et al. Osteoblastogenesis and adipogenesis are higher in osteoarthritic than in osteoporotic bone tissue [J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(5): 392–397.
- [35] GANDHI R, TAKAHASHI M, VIRTANEN C, et al. Microarray analysis of the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: relationship with joint inflammation [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38

- (9): 1966–1972.
- [36] KITAMURA H. Establishment of a bipotent cell line CL-1 which differentiates into chondrocytes and adipocytes from adult mouse [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(1): 25–37.
- [37] DENG Z, CHEN F, LIU Y, et al. Losartan protects against osteoarthritis by repressing the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway *via* upregulation of PPAR $\gamma$  [J]. *J Orthop Translat*, 2021, 29: 30–41.
- [38] LIAO T, MEI W, ZHANG L, et al. L-carnitine alleviates synovitis in knee osteoarthritis by regulating lipid accumulation and mitochondrial function through the AMPK-ACC-CPT1 signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 386.
- [39] LI M, ZHANG L, LIU Z, et al. Sane powder essential oil nanoemulsion negatively regulates TRPA1 by AMPK/mTOR signaling in synovitis: knee osteoarthritis rat model and fibroblast-like synoviocyte isolates [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 4736670.
- [40] MA C H, CHUIA Y C, WU C H, et al. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of SIRT1/AMPK pathway: a possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 504–512.
- [41] SUN Z, TANG J, YOU T, et al. lncRNA OIP5-AS1 promotes mitophagy to alleviate osteoarthritis by upregulating PPAR- $\gamma$  to activate the AMPK/Akt/mTOR pathway [J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34(6): 1265–1276.
- [42] ZHAO X, TERKELTAUB R, LOTZ M, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibits chondrocyte catabolic response to pro-inflammatory cytokines and up-regulates anti-oxidant genes *via* PPAR $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) and forkhead box O factor 3 (FOXO3A) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20: S44–S45.
- [43] TONUTTI A, GRANATA V, MARRELLA V, et al. The role of WNT and IL-1 signaling in osteoarthritis: therapeutic implications for platelet-rich plasma therapy [J]. *Front Aging*, 2023, 4: 1201019.
- [44] BOLAMPERTI S, VILLA I, SPINELLO A, et al. Evidence for altered canonical Wnt signaling in the trabecular bone of elderly postmenopausal women with fragility femoral fracture [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8169614.
- [45] LU J, ZHANG T, SUN H, et al. Protective effects of dioscin against cartilage destruction in a monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1029–1038.
- [46] PASOLD J, OSTERBERG A, PETERS K, et al. Reduced expression of Sfrp1 during chondrogenesis and in articular chondrocytes correlates with osteoarthritis in STR/ort mice [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(5): 649–659.
- [47] XIE X, QIN J, LIN S H, et al. Nuclear receptor chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TF II) modulates mesenchymal cell commitment and differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(36): 14843–14848.
- [48] PAPAGEORGIOU A A, ROUSSOS A, PAPATHANASIOU I, et al. MiR-217 regulates SIRT1 expression and promotes inflammatory and apoptotic responses in osteoarthritis [J]. *Genes*, 2023, 14(12): 2155.
- [49] QU P, WANG L, MIN Y, et al. Vav1 regulates mesenchymal stem cell differentiation decision between adipocyte and chondrocyte *via* Sirt1 [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(7): 1934–1946.
- [50] ABED É, DELALANDRE A, LAJEUNESSE D. Beneficial effect of resveratrol on phenotypic features and activity of osteoarthritic osteoblasts [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 151.
- [51] 梁传财, 易鹏, 邱波. AMPK/SIRT1/PPAR $\gamma$ /PGC1 $\alpha$  轴及其相关因子在骨关节炎脂质代谢中的作用 [J]. *生物技术进展*, 2021, 11(6): 718–723.
- LIANG C C, YI P, QIU B. Effects of AMPK/SIRT1/PPAR $\gamma$ /PGC1 $\alpha$  axis and related factors on lipid metabolism in osteoarthritis [J]. *Curr Biotechnol*, 2021, 11(6): 718–723.
- [52] HUANG H, WANG Z J, ZHANG H B, et al. The function of PPAR $\gamma$ /AMPK/SIRT-1 pathway in inflammatory response of human articular chondrocytes stimulated by advanced glycation end products [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1303–1309.

[收稿日期]2024-05-28