

· 综述 ·

骨性关节炎与2型糖尿病相关性的研究进展

杨鑫¹, 程晴灏², 张福康¹, 张壮壮¹, 樊华¹, 杨永泽¹, 张安任¹, 郭洪章²

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院 甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院骨科四病区, 甘肃 兰州 730000

摘要: 骨性关节炎(OA)是一种以软骨丢失,伴有骨肥大和硬化,以及滑膜炎为特征的骨关节疾病。在过去很长一段时间内,慢性骨老化和机械应力被认为是导致该疾病的单一因素。然而,最近对OA的认识进展还突出了其他危险因素的参与,如2型糖尿病或血脂异常,目前这两者都囊括在代谢综合征(METS)中。高糖暴露对关节组织可表现出局部毒性,从而增加局部氧化应激、蛋白水解酶、细胞因子的产生和晚期糖基化产物(AGE)的聚集,进而加快OA进程。因此,本文将挖掘现有的证据表明OA和糖尿病之间的联系,从而解释糖尿病诱发的OA(代谢性OA)具体发病机制。

关键词: 骨性关节炎; 代谢综合征; 2型糖尿病; 氧化应激

中图分类号: R684.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)02-0295-05

Advances in the study of the association between osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus

YANG Xin*, CHENG Qinghao, ZHANG Fukang, ZHANG Zhuangzhuang, FAN Hua, YANG Yongze, ZHANG Anren, GUO Hongzhang

* The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: GUO Hongzhang, E-mail: hongzhangguo2022@126.com

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a disease of bone and joint characterized by cartilage loss, bone hypertrophy, sclerosis, and synovial inflammation. Chronic bone aging and mechanical stress were considered as the single risk factors that caused the disease for a long time. However, recent advances in understanding OA have highlighted the involvement of other risk factors, such as type 2 diabetes mellitus or dyslipidemia, both of which are now included in the metabolic syndrome (METS). High glucose exposure can cause local toxicity to joint tissues, leading to increased local oxidative stress, protein hydrolases, cytokine production, and aggregation of advanced glycation end-products (AGEs), which in turn accelerates the process of OA. Therefore, this article aims to explore the existing evidence linking OA and diabetes mellitus, to explain the specific pathogenesis of metabolic OA induced by diabetes mellitus.

Keywords: Osteoarthritis; Metabolic syndrome; Type 2 diabetes mellitus; Oxidative stress

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu Province (20JR10RA358)

骨性关节炎(OA)是一种涉及关节组织多种解剖和生理变化的疾病,可导致软骨退化、骨重塑和骨赘形成,这会进一步造成疼痛、僵硬、肿胀和关节功能受限等临床表现^[1]。长期以来,都认为它是一种仅影响透明关节软骨的疾病,而目前研究认为所有关节组织,包括软骨下骨、滑膜、韧带和关节囊,都不同程度地共同参与了这种疾病的发生发展。这种疾病的自然病史的特点是逐步出现疼痛、功能障碍和关节畸形,随着时间的推移,最终会出现严重的残疾,导致生活质量不断下降^[2]。据流行病学研究结果显示,全世界有2.4亿人患有OA症状,其中包括10%的男性和18%的60岁及以上的女性,而

且人数还在不断地增加^[1]。OA已经成为全世界范围内人群肢体致残的主要原因之一^[3]。

在过去很长一段时间内,慢性骨老化和机械应力被认为是导致该疾病的单一因素。然而,最近对OA的认识进展还突出了其他危险因素的参与,如2型糖尿病(T2DM)或血脂异常,目前这两者都包括在代谢综合征(METS)中,从而可以将其定义为一种新的表型,称为代谢性OA,这比肥胖相关的OA范围更加广泛^[3]。肥胖和METS增加了膝关节和髋关节OA的风险,因为超重对这些承重关节有严重的机械性影响^[4]。但是肥胖或METS也增加了手部OA的患病风险^[5],与肥胖症相关的代

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.02.026

基金项目: 甘肃省自然科学基金(20JR10RA358)

通信作者: 郭洪章, E-mail: hongzhangguo2022@126.com

出版日期: 2024-02-20

谢紊乱的发生进一步加剧了肥胖症和 OA 之间的联系。因此认为代谢性疾病可能会对关节组织产生系统性影响,就像动脉粥样硬化一样。在此背景下,最近的两项荟萃分析报告称,无论如何定位,T2DM 都是 OA 的独立危险因素之一^[6-7]。此外,在过去的几年里,体外和体内研究解释了高血糖和胰岛素抵抗(IR)对关节组织的影响。高糖暴露对关节组织可表现出局部毒性,从而增加局部氧化应激、蛋白水解酶、细胞因子的产生和晚期糖基化产物(AGE)的聚集^[8-9]。此外,因为糖尿病患者的滑膜组织存在 IR,所以其可能对胰岛素的抗炎和抗降解作用反应较小^[10]。最后,在 METS 领域,内脏肥胖和 IR 与全身低度炎症状态相关,这可能也参与了 OA 的发展。在这篇综述中,将挖掘现有的证据表明 OA 和糖尿病之间的联系,从而解释糖尿病诱发的 OA(代谢性 OA)具体发病机制。

1 T2DM 与 OA:流行病学相关性

糖尿病和 OA 之间的关系最早是在上个世纪 60 年代被提出的^[11]。目前从所有已发表的文献中得知,OA 和 T2DM 之间确实存在可靠的独立的联系。Schett 等^[12] 2007 年在一项基于人群的大规模研究中证明,T2DM 患者接受膝关节或髋关节置换术治疗 OA 的比率是非糖尿病患者的两倍。除了纳入的受试者数量和长达 20 年的纵向随访外这两项优势外,这项研究的优势还在于混杂因素数量的控制,如年龄、低度炎症状态、体质量指数(BMI)和其他代谢性疾病、体力活动评分和既往关节置换病史等。他们还发现,关节成形术的风险与 T2DM 的病程有关,T2DM 患者存在更多的滑膜炎(即滑膜炎),疼痛也表现的更加明显。

其他一些研究主要集中在血糖值和 OA 上。在 90 年代 Ma 等^[13] 研究发现,与非 OA 患者相比,OA 患者的空腹血糖水平更高。然而,最近的一项横断面研究未能发现 IR 的稳态模型评估、HbA1c 或胰岛素水平与未服用降糖药物的患者的 OA 之间的关联^[14]。

实验研究发现,T2DM 患者发生 OA 的风险更高,OA 人群患糖尿病的风险更高^[6]。然而,纳入的这些研究并没有根据体重进行分类分析,这可能是一个混淆因素。然而在对体重进行分类分析的 12 项研究中,只有 7 项是支持这一结论的,这意味着体重并不能完全解释其相关性。

Frey 等^[15] 的研究却没有发现 T2DM 的持续时间或严重程度与手部 OA 事件之间有任何关联。其可能低估了 OA 和/或糖尿病患者的数量。值得一提的是,关于 1 型糖尿病和 OA 之间具体联系的唯一数据是来自 2016 年 OA 研究学会国际大会的一项未发表的数据。这项研究报告了在 1 型糖尿病和年龄和性别匹配的对照组中,手部 OA 的发生率并没有差异。然而,控制较差的 1 型糖尿病患者却表现出更高的手痛几率^[16]。

2 OA 表型分类

OA 主要的危险因素是年龄、关节创伤/损伤、遗传成分对应的 OA 家族史、肥胖和 METS。Bijlsma 等^[3] 定义了不同的表型,即:与衰老相关的 OA、创伤后 OA、遗传性 OA 和代谢性

OA。衰老相关的 OA 主要发生年龄段为 45~65 岁,主要由 AGE、氧化应激、与衰老相关表型、炎症因子引起,好发于手部、膝盖和髋部。创伤后 OA 主要发生于小于 45 岁的中青年,主要由急性机械应力引起,好发于膝关节、脚踝、拇指、肩膀等部位。而遗传性 OA 则可以发生于任何年龄段,主要与基因多态相关因素有关,易表现在手部、髋部、脊柱。代谢性 OA 更容易发生在 65 岁以上的老年人中,脂肪因子、慢性机械应激、高血糖、IR、游离脂肪酸和血脂异常是它的主要致病因素,它可累计全身关节,如膝部、手部和脊柱。这种分类是基于 OA 所涉及的风险因素从而影响不同的人群,事实上,这可能还意味着不同的致病途径,以及未来的特定治疗措施。

3 OA 的病理生理学

OA 被定义为一种复杂的关节疾病,几乎影响了所有的关节组织,包括关节软骨、软骨下骨和滑膜等^[2]。OA 不仅是一种软骨疾病,而且是一种“全关节疾病”。在过去,它被认为是一种“退行性”和“机械性”疾病,但近年来许多研究者发现 OA 与局部和全身的低度炎症状态有关。不同的危险因素最终都会导致生物和/或机械侵袭,影响所有组织和细胞的动态平衡。关节软骨由软骨细胞和细胞外基质组成,其主要负责合成这种细胞外基质。该基质主要由水、蛋白多糖和 2 型胶原蛋白组成。而关节软骨的作用之一是吸收两个活动的骨面之间的应力。在 OA 中,在接受生物或机械应力之后,每个组织中的软骨细胞被激活以及滑膜细胞和成骨细胞产生的促炎介质增加。在这些促炎介质中,细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、氧自由基(ROS)、AGE 和生物活性脂类[前列腺素 E2(PGE2)]是最具代表性的。这种局部炎症会导致将消化软骨基质的所有细胞(即软骨细胞、滑膜细胞和成骨细胞)产生的蛋白水解酶(金属蛋白酶和聚集聚糖酶)的数量增加。此外,软骨细胞因细胞凋亡而去分化和死亡,这会使基质中的 2 型胶原变成 10 型胶原,基质的合成能力也会因此而丧失。生理性软骨是非血管化的,而软骨深层的新生血管生成促进了可溶性介质在软骨下骨和软骨之间的传递,促进了这种血管通道的形成。除软骨破坏外,在胰岛素生长因子和转化生长因子等生长因子的影响下,软骨下骨发生重塑,凝聚和过度生长而产生骨赘。最后,软骨碎片会导致软骨退化的邻近区域发生滑膜炎。

4 T2DM 与 OA 的病理联系

T2DM 主要通过两条途径对 OA 产生致病作用:(1)慢性高血糖,可导致关节组织氧化应激、促炎细胞因子和 AGEs 的过度产生;(2) IR,可在局部发挥作用,但也可通过全身低度炎症状态发挥作用^[17]。IR 状态和肥胖也与游离脂肪酸升高有关,后者可能调节 OA 的进展^[18]。接下来将讨论糖尿病和葡萄糖对关节组织和细胞的影响。

4.1 糖尿病与软骨/软骨细胞 目前人们普遍认为高糖在关节组织中的作用主要涉及软骨细胞和软骨。软骨被定义为一种无神经、非血管化的组织,主要通过关节腔与软骨下骨和滑

液相连,从而接受营养物质^[19]。但是软骨细胞是糖酵解细胞,主要表达 GLUT-1、GLUT-3 和 GLUT-9^[20]这三种葡萄糖转运蛋白(GLUT),可以在正常人体微环境下感知体液中的糖浓度,并适应 GLUT 的表达和膜掺入。在葡萄糖不足的情况下,正常软骨细胞 GLUT-1 的表达和膜掺入均会增强,反之这种表达则会减少。在患有 OA 时,正常软骨细胞的适应局部血糖水平的能力会丧失:这是导致进一步摄取高葡萄糖和潜在的葡萄糖毒性的主要原因^[21]。它们的表达还会在磷酸激酶 C 的 TNF- α 和 IL-1 β 的促炎因子的刺激下升高,但也可由代谢和低氧因素引起^[22],这些因素在 OA 期间共同参与并不断增加。

此外,在慢性高糖环境的影响下,软骨细胞的代谢也会受到不良影响。糖尿病患者的软骨在 IL-1 β 影响下可生成比非糖尿病患者的软骨更多的 IL-6 和 PGE2,还可以减少自噬和两条抗氧化途径的参与,同时也降低了血红素加氧酶的表达^[23]。此外,高糖浓度使小鼠软骨细胞对 IL-1 β 更加敏感,与正常葡萄糖浓度下的 IL-1 β 相比,它可通过氧化应激诱导产生更多的 IL-6 和 PGE2。醛糖还原酶和多元醇途径似乎也可以提高小鼠软骨细胞对 IL-1 β 反应性。高糖暴露还可增加软骨细胞中基质金属蛋白酶的产生,并能减少 II 型胶原的产生。但高糖对软骨细胞的促炎和促降解作用可部分地被过氧化体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂所抑制^[24]。

糖尿病性 OA 可能是由于 AGEs 引起的。它们在高葡萄糖浓度下会在细胞和组织中聚集,并会随着年龄的增加而积聚在 OA 软骨中,从而改变其机械性能(刚性和抵抗力)。在体外,AGEs 通过 Toll 样受体和 AGE 受体刺激软骨细胞的促炎作用和促降解表型。软骨细胞中这些受体的激活会降低 PPAR- γ 的表达,后者则可诱导软骨细胞氧化应激(线粒体活性氧和一氧化氮)和细胞因子释放^[25],以及核因子- κ B 和金属蛋白酶(MAP)激酶通路的激活^[26]。此外,PPAR- γ 激动剂(吡格列酮)也被证明可以减少 STZ 糖尿病小鼠糖尿病诱导的 OA,并可降低全身炎症因子(IL-6 和 AGE)的表达^[27]。

在 T2DM 大鼠模型中,Onur 等^[28]发现糖尿病大鼠可出现自发 OA。然而,在这个模型中,T2DM 大鼠的体重明显高于非糖尿病大鼠。这些结果应该引起人们的关注,即使 Mooney 等^[29]先前的研究表明,无论体重增加多少,由于肥胖小鼠存在全身代谢紊乱和低度炎症,使患有 T2DM 的小鼠和肥胖小鼠的 OA 评分相同。最后,自噬的药理激活剂雷帕霉素在由于 T2DM 小鼠内侧半月板不稳定而导致的 OA 的实验和力学模型中可阻止糖尿病加速的 OA 的发生^[30]。

4.2 糖尿病与滑膜组织 目前高血糖对滑膜的影响方面研究较少。有研究表明高糖通过氧化应激、Akt、PI3K、c-jun 和 AP-1 信号通路增强人体内滑膜成纤维细胞血管内皮生长因子(VEGF)的表达^[31]。已知滑膜血管的异常生长可在局部诱导促炎细胞。一些体内糖尿病模型已经表明:T2DM 模型比非糖尿病模型存在更多的滑膜炎^[32]。Hamada 等^[33]的研究也证实该观点。据世界卫生组织报道,肥胖合并糖尿病小鼠滑膜产生的过多的 TNF- α 会部分介导 T2DM 合并肥胖小鼠在高脂饮食下的自发性 OA。此外,他们还表明,人成纤维样

滑膜细胞(FLS)对胰岛素有反应,并可表达胰岛素相关受体,这能够部分抑制 TNF- α 的促炎和促降解作用。由于糖尿病患者者的 FLS 对胰岛素反应减弱,而由于 IR 状态的存在,糖尿病患者的 FLS 对局部过度产生 TNF- α 会变得更加敏感^[33],所以与非糖尿病患者相比,糖尿病患者 TNF 的表达会有所增加。

4.3 糖尿病与微血管 糖尿病还可导致微血管改变,这会增加某些骨关节疾病的风险,如肩周炎、上肢肩手综合征和夏科特关节,通常会累及下肢(如脚踝、足骨消失)^[34]。微血管改变的存在似乎更加有助于阐释糖尿病和 OA 之间的联系。软骨下骨有多个动脉入口和静脉出口,在长骨(如髓骨)中,有四个动脉注入,即骨膜动脉、滋养动脉、干骺端动脉和骨骺动脉。特别是长骨的软骨下区域高度血管化,这表明骨质的生长需要很高的营养^[35]。由于糖尿病能够导致相关的微血管改变,所以糖尿病也可能通过这一途径增加 OA 的风险。

4.4 糖尿病与关节组织 在大多数情况下,IR 和 T2DM 是由慢性内脏肥胖和代谢炎症所引起的。膝关节或腕关节 OA 不仅与肥胖有关,手部 OA 也和肥胖有关,它使手部患 OA 的风险也有所增加^[36]。由于肥胖与手部关节炎之间不可能存在机械性联系,所以它启发了肥胖和 OA 之间存在系统性联系的想法。在这一领域已经开发了以下几种机制,首先,肥胖患者的内脏脂肪质量导致细胞因子、脂肪因子和急性期反应物的产生增加,这些物质在 IR 相关的过程中起主要作用^[37]。此外,这种慢性低度代谢性炎症(即间质炎症)可能是 IR 和 OA 之间的联系之一。正如下面所讨论的,炎症介质参与了 OA 的病理生理过程。Griffin 等^[38]用高脂饮食建立了肥胖和 IR 的小鼠模型,并探讨了它们在 OA 发生中的系统作用。在高脂饮食下,小鼠更容易发生自发性 OA,但体重高的、缺乏瘦素的小鼠却不容易发生。这表明,体重对肥胖诱发的 OA 的机械影响并不能解释所有的联系。

瘦素是一种由白色脂肪细胞和软骨细胞合成分泌的多肽蛋白,在体外,瘦素既能够促进软骨细胞的凋亡,也能使软骨细胞中的细胞因子(IL-1 β 和 IL-8)或金属蛋白酶产生增多^[39]。他们还报道,在一个高脂肪饮食的模型中,不降低体重但减少葡萄糖耐量的运动可减少 OA 的进展,这意味着与肥胖相关的 IR 状态与关节损伤有关。

最后,根据最近提出的一个新的视角和目前所假设的理论,微生物组在肥胖和 IR 中的作用已经成为这两种疾病的病理生理学中的关键因素,并可能参与代谢性 OA 的发生发展。事实上,OA 患者的滑膜和血清中脂多糖和脂多糖结合蛋白的比率远远高于非 OA 患者。在高脂饮食的小鼠中,微生物区系的改变与 OA 的严重程度相关^[40]。这些研究可能是微生物区系参与代谢性 OA 的新证据。

5 结论与展望

OA 和 T2DM 之间的流行病学关联远远超出了它们与年龄或肥胖的共同关联。体内和体外动物研究以及对糖尿病患者关节组织的研究都表明 T2DM 是 OA 的另一个危险因素。糖尿病可能通过高血糖和 IR 作用于关节组织,特别是通过氧

化应激,而氧化应激通常是 OA 的治疗靶点。因此代谢性 OA 可以被描述为 OA 的一种亚型,从而在临床上更好地对 OA 进行个性化治疗。然而,还不知道的是糖尿病的控制和预防是否可以调节人类 OA 的发生和发展。还需要进一步探索以便更好地制定个性化诊疗方案。

利益冲突 无

作者贡献声明 杨鑫:文献查阅及文章撰写;程晴灏、杨永泽、张安任:文章修改;张福康、张壮壮、樊华:资料分析;郭洪章:选题设计、文章审核

参考文献

- [1] Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2022, 30(2): 184-195.
- [2] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1): 1-18.
- [3] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- [4] Cheng KY, Strotmeyer ES, Kado DM, et al. The association of metabolic syndrome and obesity with clinical hip osteoarthritis in the study of osteoporotic fractures and the osteoporotic fractures in men study cohorts [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2023, 5(3): 115-123.
- [5] Mohajer B, Kwee RM, Guermazi A, et al. Metabolic syndrome and osteoarthritis distribution in the hand joints: a propensity score matching analysis from the osteoarthritis initiative [J]. *J Rheumatol*, 2021, 48: 1608-1615.
- [6] Louati K, Vidal C, Berenbaum F, et al. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis [J]. *RMD Open*, 2015, 1(1): e000077.
- [7] Williams MF, London DA, Husni EM, et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Complicat*, 2016, 30(5): 944-950.
- [8] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [9] Suzuki A, Yabu A, Nakamura H. Advanced glycation end products in musculoskeletal system and disorders [J]. *Methods*, 2022, 203: 179-186.
- [10] Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 18.
- [11] Waite H, Nevinny D, Rosenthal J, et al. Association of osteoarthritis and diabetes mellitus [J]. *Tufts Folia Med*, 1961, 7: 13-19.
- [12] Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): 403-409.
- [13] Ma C, Cutolo M. Plasma glucose concentration in symptomatic osteoarthritis: a clinical and epidemiological survey [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1990, 8(3): 251-257.
- [14] Rogers-Soeder TS, Lane NE, Walimbe M, et al. Association of diabetes mellitus and biomarkers of abnormal glucose metabolism with incident radiographic knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(1): 98-106.
- [15] Frey N, Hügle T, Jick SS, et al. Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(9): 1535-1540.
- [16] Magnusson K, Bech Holte K, Juel NG, et al. Long term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features-The Dialong hand study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177118.
- [17] Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(1): 9-19.
- [18] Zeddou M. Osteoarthritis is a low-grade inflammatory disease: obesity's involvement and herbal treatment [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 1-11.
- [19] 陈俊, 张娜玲, 邹冰, 等. 糖尿病和高糖血症在骨性关节炎中的作用 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(7): 590-593.
- [19] Chen, Zhang NL, Zou B, et al. Role of diabetes or hyperglycemia in osteoarthritis [J]. *J Reg Anat Oper Surg*, 2020, 29(7): 590-593.
- [20] Arponen M, Jalava N, Widjaja N, et al. Glucose transporters GLUT1, GLUT3, and GLUT4 have different effects on osteoblast proliferation and metabolism [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1035516.
- [21] Wu XX, Fan XW, Crawford R, et al. The metabolic landscape in osteoarthritis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(4): 1166.
- [22] Mohetaer D, Cao L, Wang Y. Oxymatrine protects chondrocytes against IL-1 β -triggered apoptosis *in vitro* and inhibits osteoarthritis in mice model [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022: 1-10.
- [23] Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(35): 14505-14515.
- [24] Liu PL, Diao JY, Wang Q, et al. Cartilage damage pathological characteristics of diabetic neuropathic osteoarthropathy [J]. *Anal Cell Pathol*, 2023, 2023: 1-13.
- [25] He CP, Chen C, Jiang XC, et al. The role of AGEs in pathogenesis of cartilage destruction in osteoarthritis [J]. *Bone Joint Res*, 2022, 11(5): 292-300.
- [26] Wang J, Wang G, Sun GW. Role of PPAR α in down-regulating AGE-induced TGF- β and MMP-9 expressions in chondrocytes [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 1-11.
- [27] Zhu XB, Chen F, Lu K, et al. PPAR γ preservation via promoter demethylation alleviates osteoarthritis in mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1420-1429.
- [28] Onur T, Wu R, Metz L, et al. Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Bone Joint Res*, 2014, 3(6): 203-211.
- [29] Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, et al. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6): R198.
- [30] Xu G, Wang J, Ma L, et al. Local intra-articular injection of rapam-

- ycin inhibits NLRP3 activity and prevents osteoarthritis in mouse DMM models[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(4): 168–175.
- [31] Tsai CH, Chiang YC, Chen HT, et al. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2013, 1830(3): 2649–2658.
- [32] Ribeiro M, López de Figueroa P, Nogueira-Recalde U, et al. Diabetes-accelerated experimental osteoarthritis is prevented by autophagy activation[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(12): 2116–2125.
- [33] Hamada D, Maynard R, Schott E, et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1392–1402.
- [34] Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, et al. Osteoarthritis and type 2 diabetes: from pathogenetic factors to therapeutic intervention [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(3): e3254.
- [35] Hussain SM, Dawson C, Wang YY, et al. Vascular pathology and osteoarthritis: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(5): 748–760.
- [36] Jiang LY, Xie XH, Wang YD, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12): 1244–1254.
- [37] Wu HZ, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549–1564.
- [38] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, et al. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 2935–2944.
- [39] Huang ZM, Du SH, Huang LG, et al. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(7): 1246–1253.
- [40] Huang ZY, Stabler T, Pei FX, et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(10): 1769–1775.

收稿日期:2023-07-12 修回日期:2023-08-13 编辑:王海琴

(上接第 294 页)

- [44] Martinez AB, de Almeida F, Marques S, et al. Molecular approaches for spinal cord injury treatment [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 23.
- [45] Liu X, Xia T, Fang YR, et al. Overcoming the blood-brain barrier by using a multistage exosome delivery system to inhibit central nervous system lymphoma [J]. *Nanomed*, 2022, 41: 102523.
- [46] Sung SE, Seo MS, Kim YI, et al. Human epidural AD - MSC exosomes improve function recovery after spinal cord injury in rats [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 678.
- [47] Zhao CL, Zhou X, Qiu JE, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit complement activation in rats with spinal cord injury [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 3693–3704.
- [48] Lankford KL, Arroyo EJ, Nazimek K, et al. Intravenously delivered mesenchymal stem cell-derived exosomes target M2-type macrophages in the injured spinal cord [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190358.
- [49] Li C, Jiao GJ, Wu WL, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit neuronal apoptosis and promote motor function recovery via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(11): 1373–1383.
- [50] Kirnaz S, Capadona C, Wong T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration [J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: 264–273.
- [51] Pennicooke B, Moriguchi Y, Hussain I, et al. Biological treatment approaches for degenerative disc disease: a review of clinical trials and future directions [J]. *Cureus*, 2016, 8(11): e892.
- [52] Hu YQ, Huang LA, Shen M, et al. Pioglitazone protects compression-mediated apoptosis in nucleus pulposus mesenchymal stem cells by suppressing oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1–14.
- [53] Wang CL, Guo S, Gu QW, et al. Exosomes: a promising therapeutic strategy for intervertebral disc degeneration [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 163: 111806.
- [54] Lyu FJ, Cui HW, Pan HH, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions [J]. *Bone Res*, 2021, 9: 7.
- [55] Xiao QA, Zhao Z, Teng Y, et al. BMSC-derived exosomes alleviate intervertebral disc degeneration by modulating AKT/mTOR-mediated autophagy of nucleus pulposus cells [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1–12.
- [56] Zhang F, Zhao XL, Shen HX, et al. Molecular mechanisms of cell death in intervertebral disc degeneration (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(6): 1439–1448.
- [57] Li ZQ, Kong L, Liu C, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate IL-1 β -induced annulus fibrosus cell damage [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6): 693–700.
- [58] Hu YQ, Tao RY, Wang LF, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells alleviate compression-induced nucleus pulposus cell apoptosis by inhibiting oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1–12.
- [59] Cheng XF, Zhang GY, Zhang LA, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 *via* exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2018, 22(1): 261–276.
- [60] 刘霞,徐婷,吴敏.外泌体在自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2023, 36(2): 238–241.
- Liu X, Xu T, Wu M. Research progress of exosomes in autoimmune diseases [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(2): 238–241.

收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-06-18 编辑:王国品