

软骨细胞葡萄糖代谢研究的新进展*

魏洁雅, 张德茂, 谢静, 周学东[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 关节软骨是一种缺乏血管分布的组织, 软骨细胞代谢所需的葡萄糖和氧气供应受限。本文对软骨细胞葡萄糖代谢特点及骨关节炎过程中软骨细胞葡萄糖代谢变化的研究新进展进行综述。目前研究发现, 软骨细胞从关节滑液和软骨下骨中获取葡萄糖, 经特定的转运载体家族摄入葡萄糖, 并主要通过糖酵解和线粒体呼吸途径代谢葡萄糖以产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。线粒体呼吸对软骨细胞合成ATP的贡献较小。软骨细胞表现出对糖酵解产能的显著依赖性, 具有Warburg效应和Crabtree效应。在骨关节炎过程中, 软骨细胞葡萄糖代谢紊乱表现为线粒体呼吸进一步受到抑制, 糖酵解过度活跃或出现障碍, ATP总产量减少。然而, 来自滑液和软骨下骨的葡萄糖供应对软骨细胞的重要性尚未明确, 对骨关节炎发生发展过程中软骨细胞糖酵解途径变化的认识仍存在争议。因此, 未来的研究需加强对生理病理条件下软骨细胞葡萄糖代谢特点的探索以期对诊断和治疗骨关节炎提供新方法。

【关键词】 软骨细胞 葡萄糖代谢 糖酵解 骨关节炎

Research Progress in Glucose Metabolism of Chondrocytes WEI Jie-ya, ZHANG De-mao, XIE Jing, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhouxu@scu.edu.cn

【Abstract】 Chondrocytes have a limited supply of glucose and oxygen for metabolism since articular cartilages are relatively avascular. We herein reviewed the characteristics of chondrocyte glucose metabolism and the new research progress in chondrocyte glucose metabolism in the osteoarthritis process. Current research has shown that chondrocytes obtain glucose from synovial fluids and subchondral bones, take in glucose via specific glucose transporters, and metabolize glucose mainly through glycolysis and mitochondrial respiration to produce adenosine triphosphate (ATP). Glucose metabolism in chondrocytes is distinctive because it relies much more on glycolysis rather than mitochondrial respiration for ATP production, and shows Warburg effect and Crabtree effect. In osteoarthritic chondrocytes, the glucose metabolism disorder is presented as further suppression of mitochondrial respiration, over-active or impaired glycolysis, and decreased total production of ATP. However, the significance of the glucose supply for chondrocytes from synovial fluids and subchondral bones remains undefined. There are still disputes in the understanding of the changes in glycolytic pathways in osteoarthritic chondrocytes. Therefore, future research is needed to explore the characteristics of glucose metabolism in normal and osteoarthritic chondrocytes in order to develop new diagnostic and therapeutic strategies for osteoarthritis.

【Key words】 Chondrocytes Glucose metabolism Glycolysis Osteoarthritis

细胞为维持其生命活动而进行新陈代谢, 即通过有序的化学反应完成能量和物质的更新与交换。在各种代谢过程中, 糖代谢, 特别是葡萄糖代谢能够为细胞生命活动提供碳骨架和能量, 其稳态是机体各个组织实现生理功能的基础^[1]。关节软骨的常驻细胞——软骨细胞也主要通过葡萄糖代谢合成细胞外基质成分并产生能量。由于关节软骨缺少血管直接供养, 软骨细胞的葡萄糖和氧气供应受限, 这为其葡萄糖代谢带来了巨大挑战^[2]。软骨细胞葡萄糖代谢紊乱将造成软骨组织结构的异常和功能的丧失^[3]。本文对软骨细胞葡萄糖代谢特点及骨关节炎过程中软骨细胞葡萄糖代谢变化的研究新进展进行综述。

1 细胞内葡萄糖代谢的途径

葡萄糖代谢是机体为吸收和利用葡萄糖而进行有序化学反应的过程。在此过程中, 多数葡萄糖进入糖酵解途径, 经细胞质基质中己糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶、磷酸果糖激酶1、果糖二磷酸醛缩酶、丙酮酸激酶等糖酵解酶的催化转化为丙酮酸, 并生成少量腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)和一定量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)。氧气供应受限时, 丙酮酸由乳酸脱氢酶催化还原为乳酸, 后者经单羧酸转运蛋白被转运至胞外, 完成无氧糖酵解的步骤。氧气供应充足时, 丙酮酸经有氧呼吸完全氧化分解: 丙酮酸首先借助线粒体丙酮酸载体穿过

* 国家自然科学基金(No. 81670978、No. 81870754)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxu@scu.edu.cn

线粒体膜、进入线粒体基质,进行柠檬酸循环,此过程虽然仅合成少量ATP,但可生成一定量还原型辅酶,包括NADH和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, reduced, FADH₂);NADH和FADH₂随后在线粒体内膜上通过呼吸链向氧气传递电子,完成氧化磷酸化,此过程伴随着大量ATP的合成。

葡萄糖还可进入戊糖磷酸途径,这一途径不涉及ATP的产生与消耗,主要功能是通过产生大量还原型辅酶Ⅱ和5-磷酸核糖、赤藓糖-4-磷酸等前体物质驱动各种代谢反应的发生。此外,部分葡萄糖也能进入糖醛酸途径、多元醇途径、糖原合成途径等进行代谢^[4]。

2 软骨细胞葡萄糖代谢的原料来源

关节软骨是分布于滑膜关节骨面,具有减小摩擦、润滑关节和缓冲压力作用的结缔组织。关节软骨中仅有一种常驻细胞,即软骨细胞,其代谢稳态与软骨组织结构和功能的稳定有关^[2]。在软骨细胞中,葡萄糖代谢为其合成软骨基质提供了ATP和大分子前体物质。由于关节软骨缺乏血管供养,软骨细胞需要从滑液和软骨下骨中获取葡萄糖代谢所需的原料,即葡萄糖和氧气^[2]。

滑液由滑膜微循环形成的血浆超滤液及滑膜细胞的分泌物组成,内含透明质酸、葡萄糖、丙酮酸、乳酸等成分,具有润滑和营养的作用^[5-6]。滑膜微循环表现出毛细血管密度高、位置靠近关节腔、内皮窗孔面向关节腔的特点,有利于营养物质的对流扩散。同时,关节运动中涉及的各种力学载荷也是滑液中的溶质在软骨基质中扩散的独立驱动因素^[7-8]。

灵长类动物自体原位移植研究发现,阻断软骨下骨的营养供应后,软骨短期内虽可依赖滑液维持稳定,长期仍会出现退行性改变,这显示出软骨下骨营养通路的重要性^[9]。与未成熟关节不同,成熟关节中软骨下骨的营养作用存在争议。在成龄兔中,营养物质自软骨下骨向软骨的扩散似乎受到钙化软骨层不同程度的限制;然而,在成龄小鼠钙化软骨层中已经发现存在着大小不一的非钙化区域,体积分数可达22%,是营养物质运输的潜在通道;正常人骨软骨交界区组织化学染色及三维重建结果也显示,延伸的未钙化软骨与钙化软骨呈指状交叉,可直接毗邻软骨下骨或骨髓腔,来自软骨下骨的血管终末分支能够通过交界区的孔隙结构为关节软骨细胞提供营养支持^[10]。

目前,滑液和软骨下骨的营养作用对软骨细胞的重要性备受争议。据报道,软骨下骨为软骨细胞提供的氧气和葡萄糖似乎超过其需求的50%^[11]。切断滑液或软骨

下骨营养供应后,兔关节软骨均出现Ⅱ型胶原、聚集蛋白聚糖表达的减少和基质金属蛋白酶-3表达的增加。但是,切断滑液营养供应后,软骨损伤出现的时间更早、程度更重^[12]。

来自滑液和软骨下骨的氧气和葡萄糖在软骨基质中扩散,其分布呈现出自关节软骨浅层向深层递减的浓度梯度。以往观点认为,浅层软骨氧浓度小于10%,深层软骨氧浓度小于1%。研究发现滑液氧浓度仅为7%,考虑到软骨厚度、细胞密度、细胞耗氧量等众多因素,深层软骨氧浓度一般不会降至1%。正常关节基质代谢需要维持接近5%的氧浓度^[13]。此外,自滑膜毛细血管进入滑液的葡萄糖仅有23.1%被关节软骨消耗^[14],深层软骨细胞周围葡萄糖浓度仅为1 mmol/L^[15]。在生理情况下,这种低氧气和低葡萄糖浓度的微环境为软骨细胞进行葡萄糖代谢带来巨大挑战。

3 软骨细胞的葡萄糖转运

葡萄糖代谢过程中的第一个限速反应是葡萄糖的跨细胞膜转运。葡萄糖转运载体家族(glucose transporters, GLUTs)是一种介导多数哺乳动物细胞以易化扩散方式摄取葡萄糖而不消耗能量的跨膜糖蛋白家族。软骨细胞表达多种GLUTs亚型,如GLUT-1、2、3、4等^[16-17]。软骨细胞基础水平葡萄糖转运主要依赖GLUT-1。基因敲除GLUT-1引发的葡萄糖代谢受损可抑制生长板软骨和关节软骨内的细胞增殖和基质生成,导致长骨发育异常和软骨纤维化^[18-19]。

软骨细胞中的GLUTs对细胞外基质的酸碱度不敏感,但对压力载荷敏感。压力载荷可抑制经GLUTs进行的葡萄糖转运。各种生长因子和细胞因子也可影响软骨细胞中葡萄糖的转运。白细胞介素-1 β 、转化生长因子- β 1、胰岛素样生长因子-1、肿瘤坏死因子- α 等可通过不同机制促进软骨细胞对葡萄糖的摄取^[20]。SHIKHMAN等^[21]认为白细胞介素-1 β 通过激活蛋白激酶C和p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导软骨细胞中GLUT-1的基因表达、蛋白糖基化和膜转位;转化生长因子- β 1可激活蛋白激酶C和细胞外调节蛋白激酶信号通路,其作用与GLUT-1、3、6、8、10的表达和膜转位无关^[22]。有研究发现白细胞介素-1 β 可通过降低GLUTs对葡萄糖的亲合力发挥抑制作用^[23]。

4 软骨细胞葡萄糖代谢的特点

葡萄糖通过GLUTs进入软骨细胞后,主要依赖糖酵解产能。就每分子葡萄糖最终的净产能而言,糖酵解途

径的净收益仅为2分子ATP, 而线粒体有氧呼吸的净收益约为36分子ATP^[4], 因此, 糖酵解产能的效率相对较低。但在软骨细胞中, 糖酵解的快速进行能够弥补其低效率的缺点。目前, 对于糖酵解在软骨细胞能量产生中的贡献率仍未有一致结论, 多数研究认为软骨细胞通过糖酵解产生60%~80%的ATP^[24-25]。与生长板软骨细胞相比, 关节软骨细胞对糖酵解的依赖性更显著, 表现为更低的基础耗氧量和更高的细胞外酸化率^[18]。尽管线粒体呼吸产能较少, 但软骨细胞可利用此过程产生的活性氧维持氧化还原平衡, 这有利于糖酵解产能的持续进行。缺氧条件下, 软骨细胞内线粒体有氧呼吸进一步减弱, 糖酵解速率、胞内ATP水平和胞外乳酸分泌量也显著下降^[26]。

氧气供应足以支持线粒体有氧呼吸时, 软骨细胞仍表现出对糖酵解产能的显著依赖性, 即具有Warburg效应。这种有氧糖酵解现象的发生可能与软骨细胞线粒体数量较少、电子传递链并不完整和低氧微环境对电子传递的损害有关。同时, 有氧糖酵解能够快速满足细胞增殖对ATP和大分子前体物质的需求^[27-28]。LUENGO等^[28]认为, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是糖类、脂类分解和氨基酸、核苷酸合成等代谢反应必需的辅助因子, 有氧糖酵解的发生与细胞对NAD⁺的需求超过对ATP的需求有关。ATP合成酶活性不足时, 线粒体膜电位升高, 线粒体呼吸难以维持, 细胞需要依赖有氧糖酵解产生中间代谢产物和ATP。可溶性腺苷酸环化酶通过调节NADH氧化酶影响线粒体呼吸和胞质NADH/NAD⁺的氧化还原状态, 进而在翻译后水平上协调有氧糖酵解和氧化磷酸化以维持细胞的能量稳态^[29]。

软骨细胞的葡萄糖代谢还表现出亚群的差异性。首先, 与浅层软骨细胞相比, 尽管关节深层软骨细胞线粒体体积密度较小, 但其细胞体积较大, 绝对线粒体体积较大, 因而其本身的氧化磷酸化能力可能较强。其次, 软骨细胞的耗氧量受葡萄糖浓度的影响, 存在Crabtree效应, 即高浓度葡萄糖诱导软骨细胞减少氧气摄入、降低氧化磷酸化水平, 更多地依赖糖酵解产能。由于深层软骨具有更低的葡萄糖浓度, 深层软骨细胞更倾向于增加氧气消耗、增强氧化磷酸化、抑制糖酵解以应对葡萄糖剥夺^[27]。然而, 增强的氧化磷酸化对因糖酵解抑制造成的ATP损失的补偿不足20%^[15]。

体外培养方法也显著影响软骨细胞的葡萄糖代谢。在新鲜分离的牛软骨细胞中, 线粒体有氧呼吸产生的ATP低于3%; 在二维培养过程中, 软骨细胞线粒体生物合成增加、耗氧量增加; 1周后, 软骨细胞氧化磷酸化水平提

高98倍, 产生36%的ATP。这种代谢变化先于细胞增殖发生, 因而难以用软骨细胞亚群氧化磷酸化能力和增殖速度的差异进行解释^[30]。与二维培养相比, 三维培养的软骨细胞糖酵解相关基因表达水平较高, 糖酵解终产物乳酸产量较高。糖酵解的活跃似乎有利于体外培养过程中去分化的软骨细胞再分化^[31]。

5 软骨细胞葡萄糖代谢紊乱与骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是累及整个活动性关节的慢性非感染性炎症, 具有软骨破坏、软骨下骨及关节边缘骨质增生、滑膜炎、韧带损伤等病理特征和发病率高、患病率高、就医率低、治愈率低、致残率高等流行病学特点。目前对OA病因的探索涉及年龄、创伤、遗传、解剖、肥胖和代谢等多个方面^[32]。葡萄糖在软骨细胞代谢网络中处于核心位置。软骨细胞内约95%的ATP产自葡萄糖代谢。糖胺聚糖、糖蛋白等软骨基质成分的合成也有赖于葡萄糖代谢提供的前体物质。软骨细胞葡萄糖代谢紊乱破坏软骨组织结构和功能的稳定, 与OA发生发展过程紧密相关^[33]。新近研究认为, OA软骨细胞葡萄糖摄入受限, 线粒体呼吸明显减弱, 糖酵解过度活跃或出现障碍, 细胞内ATP的总生成量严重下降^[25, 34-35]。

OA软骨细胞减少葡萄糖的摄入, 这可能与GLUTs表达减少和葡萄糖供应不足有关^[35]。葡萄糖关节局部注射疗法可增加软骨细胞的葡萄糖供应, 在有效治疗OA方面具有巨大潜力。对于OA软骨细胞而言, 在炎症和基质降解的应激条件下, 充足的葡萄糖供应能够通过维持葡萄糖的摄取、增加糖酵解途径的代谢通量、诱导透明质酸的合成、抑制谷氨酸的分泌等中断炎症循环、促进软骨修复^[36]。同时, 葡萄糖可通过黏着斑激酶/丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外调节蛋白激酶/激活蛋白1信号通路减少基质金属蛋白酶-1的表达, 抑制软骨基质降解^[37]; 通过蛋白激酶Ca/p38丝裂原活化蛋白激酶/微小RNA-141-3p信号通路增加聚集蛋白聚糖表达, 促进软骨基质合成^[38]。然而, OA软骨细胞丧失了根据胞外葡萄糖浓度调节GLUT-1合成和降解的能力, 葡萄糖浓度过高时会诱导氧化应激和炎症反应, 这在糖尿病患者OA软骨细胞凋亡和软骨基质降解中发挥关键作用^[39-40]。

在OA软骨细胞中, 线粒体有氧呼吸受到显著抑制^[25, 34]。可能的原因包括: OA软骨细胞线粒体呼吸链复合体活性降低, 导致氧化应激损伤、细胞生长抑制、细胞凋亡增加、炎性反应和分解代谢增强^[41]。由于腺苷-磷酸激活的蛋白激酶/去乙酰化酶3信号通路被抑制, OA软骨细胞线粒体DNA丧失完整性(如出现4 977 bp大片段基因

缺失),线粒体功能受到损害^[42]。同时,OA软骨细胞腺苷-磷酸激活的蛋白激酶/去乙酰化酶1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1α 信号通路也受到抑制,线粒体生物合成明显减少,这进一步阻碍了线粒体有氧呼吸的恢复^[43]。OA软骨细胞的代谢灵活性较正常软骨细胞低,即使在营养胁迫条件下也无法上调线粒体呼吸或降低活性氮、氧的产生速率^[44]。对琼脂糖凝胶包裹的软骨细胞进行生理性压缩的研究也表明,正常软骨细胞在压缩15~30 min的过程中,柠檬酸循环高度活跃;而OA软骨细胞柠檬酸循环活性仅有短暂的增加^[45]。在OA软骨外植体中,使用铁螯合剂去铁胺激活腺苷-磷酸激活的蛋白激酶,能够上调柠檬酸循环相关基因的表达,这说明了通过改善终末期OA软骨细胞对能量代谢底物的利用以修复软骨基质的潜在可能性^[46]。

对于OA过程中软骨细胞糖酵解通量变化的认识存在分歧。PFANDER等^[47]认为OA关节氧气浓度显著降低,可促进缺氧诱导因子-1 α 的表达,其表达丰度与关节OA严重程度相关。在这种更显著的缺氧条件下,OA软骨细胞表现出对糖酵解产能的过度依赖,糖酵解关键酶(如丙酮酸激酶)的表达也受缺氧诱导因子-1 α 影响而显著增加。在OA软骨细胞中,敲低丙酮酸激酶基因可抑制糖酵解、恢复氧化磷酸化,促进总ATP产量的增高,进而限制OA的进展^[48]。也有学者认为OA软骨细胞中ATP水平的下降与严重氧化应激导致的糖酵解酶受损相关^[49]。QU等^[50]发现在OA软骨细胞或炎症介质刺激的软骨细胞中,糖酵解障碍主要与关键调节因子6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶3表达减少有关。过表达6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶3可通过磷酸肌醇-3激酶/蛋白激酶B信号通路提高软骨细胞活力,促进胞外基质的产生与修复。

6 结语

软骨细胞从关节滑液和软骨下骨中获得有限的葡萄糖和氧气以进行葡萄糖代谢。葡萄糖通过GLUTs被转运入软骨细胞后,多数经糖酵解和线粒体呼吸途径产生ATP。线粒体呼吸对软骨细胞合成ATP的贡献较小。软骨细胞表现出对糖酵解产能的显著依赖性,具有Warburg效应和Crabtree效应。在OA过程中,软骨细胞葡萄糖代谢紊乱表现为线粒体呼吸受到抑制,糖酵解过度活跃或出现障碍,ATP总产量减少。来自滑液和软骨下骨的葡萄糖供应对软骨细胞的重要性尚未明确。对OA发生发展过程中软骨细胞糖酵解途径变化的认识仍存在争议。因此,需加强对生理病理条件下软骨细胞葡萄糖代谢特

点和变化的进一步探索,旨在为诊断和治疗OA提供新方法。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] MULUKUTLA B C, YONGKY A, LE T, *et al.* Regulation of glucose metabolism—A perspective from cell bioprocessing. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(8): 638–651.
- [2] MARCONI A, HANCOCK-RONEMUS A, GILLIS J A. Adult chondrogenesis and spontaneous cartilage repair in the skate, *Leucoraja erinacea*. *Elife*, 2020, 9: e53414 [2021-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217701/>. doi: 10.7554/eLife.53414.
- [3] 邵婉珍, 张凤娥, 王森, 等. 糖代谢紊乱对大骨节病软骨细胞功能的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2): 65–69.
- [4] JUDGE A, DODD M S. Metabolism. *Essays Biochem*, 2020, 64(4): 607–647.
- [5] VOLCHENKOV R, DUNG CAO M, ELGSTØEN K B, *et al.* Metabolic profiling of synovial tissue shows altered glucose and choline metabolism in rheumatoid arthritis samples. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(2): 160–161.
- [6] SHARMA K, IVY M, BLOCK D R, *et al.* Comparative analysis of 23 synovial fluid biomarkers for hip and knee periprosthetic joint infection detection. *J Orthop Res*, 2020, 38(12): 2664–2674.
- [7] CULLITON K N, SPEIRS A D. Sliding contact accelerates solute transport into the cartilage surface compared to axial loading. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(9): 1362–1369.
- [8] GRAHAM B T, MOORE A C, BURRIS D L, *et al.* Sliding enhances fluid and solute transport into buried articular cartilage contacts. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): 2100–2107.
- [9] MALININ T, OUELLETTE E A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: A long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(6): 483–491.
- [10] YANG Y, WEI J, LI J, *et al.* Lipid metabolism in cartilage and its diseases: A concise review of the research progress. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(5): 517–527.
- [11] ZHANG T, XIE J, SUN K, *et al.* Physiological oxygen tension modulates soluble growth factor profile after crosstalk between chondrocytes and osteoblasts. *Cell Prolif*, 2016, 49(1): 122–133.
- [12] WANG Y, WEI L, ZENG L, *et al.* Nutrition and degeneration of articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(8): 1751–1762.
- [13] ZHOU S, CUI Z, URBAN J P. Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: A modeling study. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3915–3924.
- [14] LEVICK J R. Microvascular architecture and exchange in synovial joints. *Microcirculation*, 1995, 2(3): 217–233.

- [15] HEYWOOD H K, KNIGHT M M, LEE D A. Both superficial and deep zone articular chondrocyte subpopulations exhibit the Crabtree effect but have different basal oxygen consumption rates. *J Cell Physiol*, 2010, 223(3): 630–639.
- [16] HOLLANDER J M, ZENG L. The emerging role of glucose metabolism in cartilage development. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(2): 59–69.
- [17] ZHU S B, XU Y Q, GAO H, *et al*. NF- κ B inhibitor QNZ protects human chondrocyte degeneration by promoting glucose uptake through Glut4 activation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4642–4651.
- [18] WANG C, YING J, NIU X, *et al*. Deletion of Glut1 in early postnatal cartilage reprograms chondrocytes toward enhanced glutamine oxidation. *Bone Res*, 2021, 9(1): 38 [2021-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382841/>. doi: 10.1038/s41413-021-00153-1.
- [19] LEE S Y, ABEL E D, LONG F. Glucose metabolism induced by BMP signaling is essential for murine skeletal development. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4831 [2021-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240091/>. doi: 10.1038/s41467-018-07316-5.
- [20] PHILLIPS T, FERRAZ I, BELL S, *et al*. Differential regulation of the GLUT1 and GLUT3 glucose transporters by growth factors and pro-inflammatory cytokines in equine articular chondrocytes. *Vet J*, 2005, 169(2): 216–222.
- [21] SHIKHMAN A R, BRINSON D C, VALBRACHT J, *et al*. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*, 2001, 167(12): 7001–7008.
- [22] SHIKHMAN A R, BRINSON D C, LOTZ M K. Distinct pathways regulate facilitated glucose transport in human articular chondrocytes during anabolic and catabolic responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286(6): E980–985.
- [23] WINDHABER R A, WILKINS R J, MEREDITH D. Functional characterisation of glucose transport in bovine articular chondrocytes. *Pflugers Arch*, 2003, 446(5): 572–577.
- [24] STEGEN S, LAPERRE K, EELEN G, *et al*. HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes. *Nature*, 2019, 565(7740): 511–515.
- [25] TERABE K, OHASHI Y, TSUCHIYA S, *et al*. Chondroprotective effects of 4-methylumbelliferone and hyaluronan synthase-2 overexpression involve changes in chondrocyte energy metabolism. *J Biol Chem*, 2019, 294(47): 17799–17817.
- [26] LEE R B, URBAN J P. Functional replacement of oxygen by other oxidants in articular cartilage. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(12): 3190–3200.
- [27] 张宇标, 李皓桓. 软骨细胞能量代谢的瓦氏效应和Crabtree效应. *医学综述*, 2019, 25(7): 1277–1281.
- [28] LUENGO A, LI Z, GUI D Y, *et al*. Increased demand for NAD(+) relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 691–707.e696.
- [29] CHANG J C, GO S, GILGLIONI E H, *et al*. Soluble adenylyl cyclase regulates the cytosolic NADH/NAD(+) redox state and the bioenergetic switch between glycolysis and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(4): 148367 [2021-09-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272820302176?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.bbabi.2020.148367.
- [30] HEYWOOD H K, LEE D A. Monolayer expansion induces an oxidative metabolism and ROS in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(2): 224–229.
- [31] KO K W, CHOI B, PARK S, *et al*. Down-regulation of transglutaminase 2 stimulates redifferentiation of dedifferentiated chondrocytes through enhancing glucose metabolism. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2359 [2021-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713328/>. doi: 10.3390/ijms18112359.
- [32] ASPDEN R M, SAUNDERS F R. Osteoarthritis as an organ disease: From the cradle to the grave. *Eur Cell Mater*, 2019, 37: 74–87.
- [33] ANDERSON J R, CHOKESUWATTANASKUL S, PHELAN M M, *et al*. ¹H NMR metabolomics identifies underlying inflammatory pathology in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial joints. *J Proteome Res*, 2018, 17(11): 3780–3790.
- [34] OHASHI Y, TAKAHASHI N, TERABE K, *et al*. Metabolic reprogramming in chondrocytes to promote mitochondrial respiration reduces downstream features of osteoarthritis. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15131 [2021-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302637/>. doi: 10.1038/s41598-021-94611-9.
- [35] KONG P, CHEN R, ZOU F Q, *et al*. HIF-1 α repairs degenerative chondrocyte glycolytic metabolism by the transcriptional regulation of Runx2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1206–1214.
- [36] ROTTER SOPASAKIS V, WICKELGREN R, SUKONINA V, *et al*. Elevated glucose levels preserve glucose uptake, hyaluronan production, and low glutamate release following interleukin-1 β stimulation of differentiated chondrocytes. *Cartilage*, 2019, 10(4): 491–503.
- [37] WU T J, LIN C Y, TSAI C H, *et al*. Glucose suppresses IL-1 β -induced MMP-1 expression through the FAK, MEK, ERK, and AP-1 signaling pathways. *Environ Toxicol*, 2018, 33(10): 1061–1068.
- [38] WU T J, FONG Y C, LIN C Y, *et al*. Glucose enhances aggrecan expression in chondrocytes via the PKCa/p38-miR141-3p signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6878–6887.
- [39] HOSSEINZADEH A, BAHRAMPOUR JUYBARI K, KAMARUL T, *et al*. Protective effects of atorvastatin on high glucose-induced oxidative stress and mitochondrial apoptotic signaling pathways in cultured chondrocytes. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(2): 153–162.
- [40] HUA L, WANG F Q, DU H W, *et al*. Upregulation of caspase-3 by high glucose in chondrocyte involves the cytoskeleton aggregation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 5925–5932.
- [41] BLANCO F J, REGO I, RUIZ-ROMERO C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(3): 161–169.
- [42] CHEN L Y, WANG Y, TERKELTAUB R, *et al*. Activation of AMPK-SIRT3 signaling is chondroprotective by preserving mitochondrial DNA integrity and function. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(11): 1539–1550.
- [43] ALVAREZ-GARCIA O, MATSUZAKI T, OLMER M, *et al*. Regulated in development and DNA damage response 1 deficiency impairs autophagy and mitochondrial biogenesis in articular cartilage and

- increases the severity of experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1418–1428.
- [44] JUNE R K, LIU-BRYAN R, LONG F, *et al.* Emerging role of metabolic signaling in synovial joint remodeling and osteoarthritis. *J Orthop Res*, 2016, 34(12): 2048–2058.
- [45] JUTILA A A, ZIGNEGO D L, HWANG B K, *et al.* Candidate mediators of chondrocyte mechanotransduction via targeted and untargeted metabolomic measurements. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 545: 116–123.
- [46] TCHETINA E V, MARKOVA G A, POOLE A R, *et al.* Deferoxamine suppresses collagen cleavage and protease, cytokine, and COL10A1 expression and upregulates AMPK and Krebs cycle genes in human osteoarthritic cartilage. *Int J Rheumatol*, 2016, 2016: 6432867[2021-09-25]. <https://doi.org/10.1155/2016/6432867>.
- [47] PFANDER D, CRAMER T, SWOBODA B. Hypoxia and HIF-1alpha in osteoarthritis. *Int Orthop*, 2005, 29(1): 6–9.
- [48] YANG X, CHEN W, ZHAO X, *et al.* Pyruvate kinase M2 modulates the glycolysis of chondrocyte and extracellular matrix in osteoarthritis. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(3): 271–277.
- [49] HUANG L W, HUANG T C, HU Y C, *et al.* Zinc protects chondrocytes from monosodium iodoacetate-induced damage by enhancing ATP and mitophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(1): 50–56.
- [50] QU J, LU D, GUO H, *et al.* PFKFB3 modulates glycolytic metabolism and alleviates endoplasmic reticulum stress in human osteoarthritis cartilage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(3): 312–318.

(2021-09-29收稿, 2021-10-08修回)

编辑 吕熙

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、临床指南、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号。如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有较强创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <http://ykxb.scu.edu.cn/>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部