



李伟,医学博士、博士后,主任医师、教授,齐鲁卫生与健康领军人才,山东大学和山东第一医科大学硕士、博士研究生导师及博士后合作导师,山东第一医科大学运动医学系副主任。

曾在美国 Mayo Clinic 医疗机构、德国 Charite 医院、新加坡中央医院及香港玛丽医院的关节外科接受专业培训。

研究方向:从事关节外科及运动医学教研工作,主要领域涉及假体周围感染的早期诊断与治疗,骨关节炎发病机制,骨缺损生物学机制及植入物材料研究,骨组织工程技术及临床转化。作为通讯作者曾在《Science Advances》《Chemical Engineering Journal》等中科院1区期刊发表多篇论著。学术兼职:中国医师协会骨科分会髋关节学组委员;山东省医师协会骨科医师分会关节学组组长;山东省医学会骨科学分会关节外科学组组长;中国老年学和老年医学学会老年骨科分会创新转化学组副组长;中国医师协会骨科医师分会数字骨科学组委员;白求恩公益基金会骨科基层教育委员会常委。

奖项荣誉:曾被评为齐鲁卫生与健康领军人才。获评山东大学优秀毕业生指导教师,山东省优秀学位论文指导教师。

胆固醇代谢在骨关节炎疾病中的作用及研究进展

赵智博^{1,2}, 满振涛², 李伟^{1,2}

(1.山东大学齐鲁医学院,山东 济南 250012; 2.山东第一医科大学附属省立医院关节外科,山东 济南 250021)

摘要:骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种与年龄相关的退行性疾病,长期以来一直与肥胖有关。有研究指出 OA 可能是一种代谢性疾病,因为它不仅累及负重关节也累及非负重关节。新出现的证据表明 OA 中存在着异常的胆固醇代谢。异常的胆固醇代谢途径会伴随着产生一些促炎物质,这些物质对 OA 的发展至关重要。因此调节胆固醇异常代谢的药物可能在 OA 中具有巨大的治疗前景。现着重总结了胆固醇代谢在 OA 疾病中的作用和综合分子机制,提出多角度调控胆固醇代谢可能是临床治疗 OA 疾病的一种有前景的策略。

关键词:骨关节炎;代谢综合征;胆固醇代谢异常;氧化修饰低密度脂蛋白;胆固醇代谢

中图分类号:R687.4+1

文献标志码:A

Role of cholesterol metabolism in osteoarthritis: a review of research progresses

ZHAO Zhibo^{1,2}, MAN Zhentao², LI Wei^{1,2}

(1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease associated with aging and has long been linked to obesity. Some studies suggest that OA might be a metabolic disease, impacting not only weight-bearing joints but also non-weight-bearing joints. Emerging evidence indicates abnormal cholesterol metabolism in osteoarthritis, with pathways leading to the production of pro-inflammatory substances crucial to OA development. Drugs capable of modulating abnormal cholesterol metabolism hold considerable therapeutic promise for OA. This article aims to summarize the role and comprehensive molecular mechanisms of cholesterol metabolism in osteoarthritis and proposes that a multi-faceted regulation of cholesterol metabolism could be a promising strategy for the clinical treatment of osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis; Metabolic syndrome (MetS); Cholesterol metabolism disorder; Oxidized low density lipoprotein; Cholesterol metabolism

人体胆固醇来源包括细胞合成及食物摄取。体内大部分细胞可通过生物合成胆固醇,包括软骨细胞。胆固醇的合成过程发生在细胞质和内质网中,并通过一系列酶促反应产生,其中 ATP 提供能量, NADPH 提供氢原子。胆固醇的合成始于乙酰辅酶 A (Acetyl-CoA), 先合成 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl-CoA, HMG-CoA), 然后是甲羟戊酸、异戊烯基焦磷酸, 最后角鲨烯转化为胆固醇。胆固醇是软骨细胞膜脂质双分子层的重要组成部分, 与相邻的脂类相互作用, 对脂质双分子层的稳定性、流动性和通透性起着不可或缺的作用^[1]。此外, 胆固醇还参与细胞信号转导、免疫反应激活和物质转运。然而过量的胆固醇会降低膜的流动性, 破坏膜的微区, 改变膜蛋白的功能, 最终导致细胞功能障碍和死亡^[2]。已有研究证明, 异常的胆固醇代谢在动脉粥样硬化^[3]、非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[4]、糖尿病^[5]、缺血性脑卒中^[6] 等代谢相关疾病的发病机制中发挥着重要的作用。骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种十分常见的关节疾病, 其主要特征是软骨基质进行性的降解以及其他关节成分的病理变化^[7]。目前已有研究表明, OA 是一种与代谢相关的疾病^[8]。而且胆固醇代谢失调在 OA 的发病机制中也起着关键的作用^[9]。然而, 其更为深入的作用机制及临床应用需要进一步的探索。本文深入总结及探讨胆固醇代谢紊乱导致 OA 的相关分子机制、信号通路及其临床应用。

1 胆固醇代谢紊乱: 引发 OA 新的危险因素

高胆固醇血症是许多疾病发病机制中重要的因素, 尤其是在心血管疾病中。许多基于人群的研究发现, 与心血管疾病相关的危险因素和 OA 有着密切的联系。一项由 Hart 等人发起的基于 1 003 名年

龄在 45~64 岁之间的女性的关于中年女性代谢疾病相关危险因素与膝关节炎关系的问卷调查, 经过统计学分析发现高血压、高胆固醇血症和高血糖与膝关节炎存在相关性。另一项大型前瞻性队列研究中, 发现动脉粥样硬化与膝关节和手部关节 OA 之间存在独立的相关性^[10]。而且, 一项来自于英国的基于 376 435 名成年人的孟德尔随机化研究也证明了低密度脂蛋白水平与 OA 风险增加之间存在因果关系^[11]。以上的人群研究表明高胆固醇是 OA 的危险因素。随着骨性关节炎软骨细胞基因组学和蛋白质组学研究的不断发展和深入, 越来越多的研究人员提供了更有力的证据支持胆固醇相关基因在 OA 发病机制中的作用。在最近的一项研究中发现, 与正常人膝关节相比, OA 的软骨中与胆固醇转运相关的分子载脂蛋白 A-1 (apolipoprotein A-1, APOA-1) 和三磷酸腺苷结合盒转运体 1 (ATP-binding cassette transporter-1, ABCA1) 的 mRNA 表达水平显著降低。另外, 肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 的两种亚型, 尤其是 LXR α 和 LXR β , 在骨性关节炎软骨中的 mRNA 表达水平也显著降低^[12]。这些与胆固醇相关的基因在正常软骨和骨性关节炎软骨中的差异表达表明了胆固醇代谢紊乱是引发 OA 新的危险因素。

2 胆固醇代谢紊乱引发 OA 的机制

胆固醇代谢紊乱引发 OA 的机制十分复杂, 根据目前的研究, 整理归纳了以下 4 个方面: 线粒体氧化应激、炎症反应、细胞衰老和胆固醇结晶 (图 1)。

2.1 胆固醇代谢紊乱与线粒体氧化应激

目前的研究表明, 线粒体功能障碍和氧化应激可能是胆固醇诱导的软骨细胞损伤的主要机制。线粒体是细胞内维持稳态、分化、代谢和生存极其重要的细胞器。它们不仅有助于能量的产生, 而且与其他细胞代谢密切相关, 如细胞凋亡诱导、信号级联和

钙缓冲等代谢途径^[13]。目前,已知高血糖、高甘油三酯血症以及高胆固醇血症是导致线粒体功能障碍的相关因素^[14]。而且,越来越多的证据证明,线粒体中胆固醇的异常积累会损害线粒体自身。大量研究表明,异常增多的胆固醇氧化产物(氧化甾醇)与线粒体中的氧化应激过程有关,这些堆积的氧化甾

醇往往会导致线粒体中活性氧分子(mitochondrial reactive oxygen species, MtROS)的过度累积^[15]。在高胆固醇处理的人关节软骨细胞的原代培养中发现线粒体功能障碍和 ROS 产生增加,并且会导致 MMP13 和 RUNX2 增加以及 SOX9 减少,从而加速了 OA 的进程^[16]。

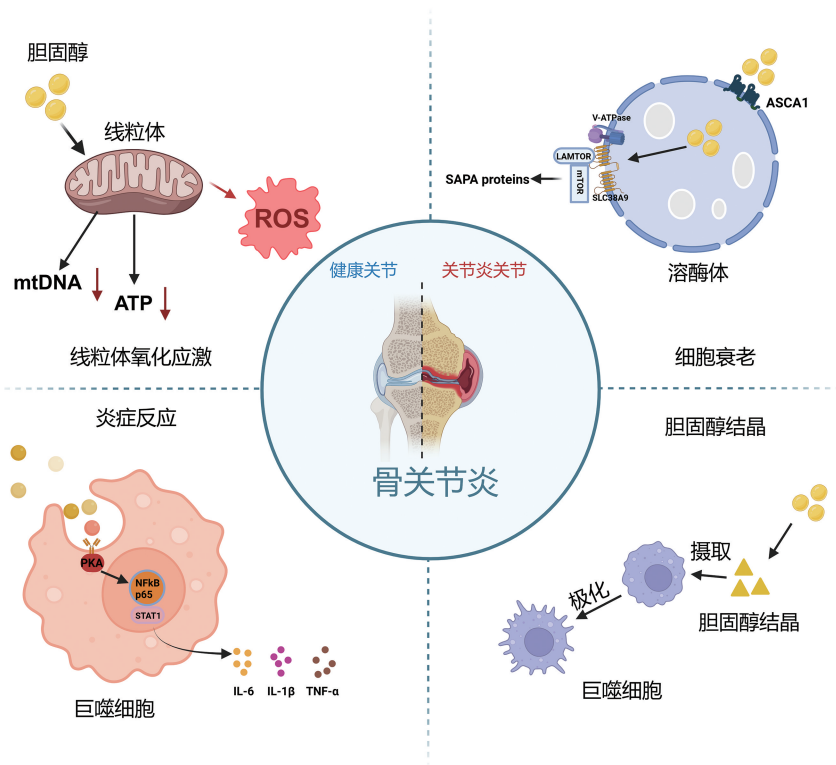


图1 胆固醇代谢紊乱引发 OA 的机制

Figure 1 Mechanisms of cholesterol metabolism disorders causing OA

2.2 胆固醇代谢紊乱与炎症反应

肥胖以及代谢综合征都与慢性炎症有关^[17-18]。最近的一些研究强调了炎症与胆固醇稳态之间的密切联系。大量的骨性关节炎患者伴有滑膜炎的产生,其中滑膜巨噬细胞被认为起关键作用。异常的胆固醇代谢通过激活巨噬细胞极化,导致炎症的产生。研究发现,ABCA1 基因敲除的巨噬细胞内游离胆固醇浓度的增加并伴随着巨噬细胞炎症反应的增强。而且,血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum and glucocorticoid induced kinase 1, SGK1) 的沉默可通过对 ABCA1 表达的调控来缓解 OA 的进展^[19]。转录因子核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是另一种在胆固醇诱导的炎症反应中起重要作用的分子。它的作用是通过激活不同的基因来调节炎症和免疫反应。NF- κ B 是一种氧化还原敏感分子,由自由基触发。大量不同的自由基可能来源于胆固醇的氧化,激活促炎症的 NF- κ B,从而导致炎症^[20]。目前,有研究指出氧化低密度脂蛋白对于胆固醇诱发

OA 十分关键。高水平的 OxLDL 通过清道夫受体 (scavenger receptors, SRs) 被细胞摄取,从而激活滑膜中的细胞,如巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞。这些细胞能够产生炎症和趋化因子,导致炎症加重。另外,氧化低密度脂蛋白刺激软骨细胞分泌基质金属蛋白酶-3,并增加细胞中 ROS、Runx2 和 VEGF 的 mRNA 表达,导致骨关节炎的产生。

2.3 胆固醇代谢紊乱与细胞衰老

胆固醇对细胞生长、增殖和重塑是至关重要的,而且胆固醇代谢的失调与多种年龄相关的人类疾病有关,包括心血管疾病、阿尔茨海默病和 OA^[21-23]。细胞衰老是一种应激激活的生长停滞程序,伴随着独特的细胞重塑,如细胞肥大和促炎分泌体,这被称为衰老相关的分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[24-25]。衰老细胞始终保持较高的 mTORC1 途径的活性,该途径整合了多种营养物质的信号,包括胆固醇,以调节合成代谢程序^[26]。现已发现,衰老细胞的溶酶体中积累胆固醇会维持

衰老相关的分泌表型。细胞衰老与胆固醇运输蛋白 ABCA1 的上调有关,上调的 ABCA1 进入到溶酶体,在溶酶体中作为胆固醇进入的渠道,导致溶酶体中胆固醇的异常积累,并在溶酶体膜上形成富含胆固醇的微区。这种富含胆固醇的微区同样富含哺乳动物靶标雷帕霉素复合体(mammalian target of rapamycin, mTOR),从而激活 mTORC,抑制自噬过程,以增加 SASP 的表达^[27]。

2.4 胆固醇代谢紊乱与胆固醇晶体

胆固醇水溶性极低,在吸收、代谢和排泄过程中易发生异常而结晶,导致各种疾病^[28]。大量研究表明,胆固醇结晶是动脉粥样硬化斑块形成过程中的关键因素和重要组成部分^[29-30]。胆固醇结晶可以引发炎症。胆固醇晶体可以驱动人原代巨噬细胞的代谢重编程和 M1 巨噬细胞极化^[31]。NLRP3 炎症小体是固有免疫重要调节分子,已有研究发现过量

的胆固醇通过形成胆固醇晶体可以直接活化 NLRP3 炎症小体,引发炎症^[32]。而且,研究发现,与正常人膝关节的滑液相比,OA 患者的滑液中含有高浓度的胆固醇和胆固醇晶体^[33]。滑液或滑囊液中胆固醇晶体形成的机制尚不清楚;病因包括高脂蛋白血症和脂蛋白抗体的产生,随后复合物在滑液中沉积,胆固醇生成增加或胆固醇代谢缺陷。胆固醇晶体的存在会导致关节或滑囊受损。综上所述,胆固醇结晶与 OA 有着密切的联系。

3 胆固醇代谢紊乱引发 OA 的分子机制

胆固醇代谢紊乱引发 OA 的分子机制十分复杂,目前还没有研究出其确切的分子机制。现对目前已经研究发现的分子机制进行综述(图 2)。

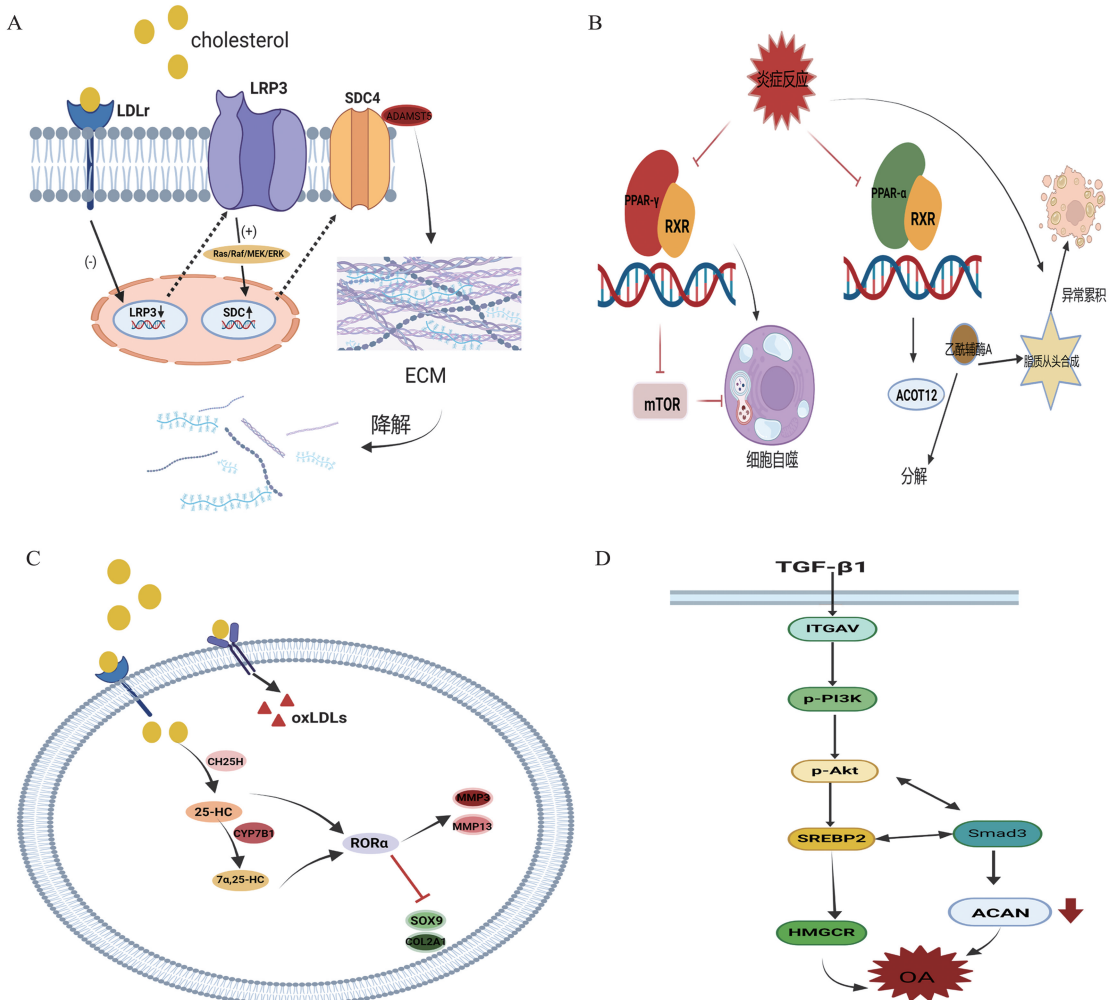


图 2 胆固醇代谢紊乱引发 OA 的分子机制

A: 低密度脂蛋白受体相关蛋白 3; B: 过氧化物酶体增殖物激活受体; C: 胆固醇 25 羟化酶-25 羟基胆固醇 7 α 羟化酶-视黄酸相关孤儿受体 α ; D: 固醇调节元件结合蛋白。

Figure 2 The molecular mechanism of OA caused by cholesterol metabolism disorder

A: LRP3; B: PPARs; C: CH25H-CyP7B1-RoR α ; D: SREBPs.

3.1 低密度脂蛋白受体相关蛋白 3

胆固醇代谢紊乱引发 OA 的一个关键因素很可能是细胞内胆固醇流入和流出之间调节的失衡造成的。胆固醇的流入和流出受多种细胞表面受体的调节,包括 CD36、ABCA1 和 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SRB I) 等受体^[1]。高脂饮食小鼠的胆固醇代谢相关基因低密度脂蛋白受体相关蛋白 3 (low density lipo protein receptor-related protein 3, LRP3) 在高脂饮食小鼠体内显著降低。通过体内实验和 LRP3 慢病毒转导的软骨细胞体外实验,证实 LRP3 对软骨细胞细胞外基质代谢有正向调节作用,其下调加剧了软骨的退变。机制研究发现,细胞外基质降解相关基因多配体蛋白聚糖 4 (syndecan-4, SDC4) 作为 LRP3 下游分子靶点,参与调控软骨细胞外基质代谢及 OA 软骨退变进程。如图 2A 所示,高胆固醇抑制软骨细胞中 LRP3 的表达,激活了 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路,从而上调了 SDC4 的表达,SDC4 通过激活 ADAMTS-5 和上调 MMP-3 引起软骨退变^[34]。

3.2 过氧化物酶体增殖物激活受体

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是属于核受体超家族的配体诱导转录因子。现已发现 PPAR 三种亚型:PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2), and PPAR γ (NR1C3)。PPARs 参与细胞多种生理及病理的调控,包括脂质代谢、葡萄糖稳态、细胞分化、增殖、肥胖、癌症和炎症^[35]。已有许多研究表明 PPAR γ 是一种多功能蛋白,具有抗炎、抗凋亡和软骨保护作用^[36-38]。PPAR γ 可直接通过转录调控多个氧化还原相关基因,如血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶,来抑制疾病中的炎症反应^[39]。Vasheghani 等^[40]发现,OA 时,PPAR γ 被激活通过抑制 mTOR 来促进自噬,可以延缓保护软骨免受实验性骨性关节炎的影响。最近一些研究报道,PPAR α 也可通过调节多种信号通路来调节关节软骨的动态平衡,减轻人 OA 软骨的炎症反应^[41-42]。现已研究发现 PPAR α -ACOT12 轴通过调节从头脂肪生成来维持软骨稳态。如图 2B 所示,当 PPAR α 缺乏时,会导致脂质的堆积,这主要是 ACOT12 表达减少引起的。乙酰辅酶 A 硫酯酶 (acyl-CoA thioesterase, ACOTs) 的作用是将脂肪酰辅酶 A 水解成游离的脂肪酸和辅酶 A,促进丙酮酸代谢以及过氧化物和线粒体脂肪酰辅酶 A 的氧化。其中,ACOT12,又称胞

浆乙酰辅酶 A 水解酶,优先水解乙酰辅酶 A 的硫酯键,生成乙酸酯和辅酶 A,通过调控乙酰辅酶 A 来调控脂肪从头合成途径和脂肪酸氧化途径。ACOT12 表达减少导致乙酰辅酶 A 累积,从而刺激脂肪从头合成途径,导致软骨细胞内脂质的堆积,加速了 OA 的进程。

3.3 胆固醇 25 羟化酶-25 羟基胆固醇 7 α 羟化酶-视黄酸相关孤儿受体 α

各种类型的胆固醇羟化酶通过将细胞胆固醇转化为循环氧甾醇来促进肝外组织中的胆固醇代谢,从而调节多种生物过程^[43]。过去几十年的研究表明,氧甾醇不仅是活性代谢物,而且进一步参与免疫反应的调节^[44-45]。低密度脂蛋白是胆固醇从肝脏到细胞的主要载体,一旦通过低密度脂蛋白受体被细胞吸收,溶酶体就会水解低密度脂蛋白以释放胆固醇。胆固醇与软骨细胞 LOX-1 结合的 ox-LDLs 刺激软骨细胞中 ROS 的产生并激活 NF- κ B 炎症通路,从而促进 MMP-1、MMP-9、ADAMTS-5 和 ADAMTS-13 等基质降解酶的表达,从而加速 OA 的进程^[46-47]。最近一项研究发现,软骨细胞中胆固醇代谢的 CH25H-CYP7B1-ROR α 轴是 OA 发病机制的重要分解代谢调节因子。如图 2C 所示,由于 LOX-1 介导的胆固醇的摄取增强,胆固醇羟化酶 (CH25H 和 CYP7B1) 上调以及氧甾醇代谢物的产生增加,OA 软骨细胞的胆固醇水平升高,氧甾醇代谢物进一步激活下游的视黄酸相关孤儿受体 α (retinoid acid receptor related orphan receptor α , ROR α),上调各种基质降解酶,从而导致了软骨的退变^[48]。

3.4 固醇调节元件结合蛋白

固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs) 是调节胆固醇稳态的关键分子,有三种 SREBP 蛋白,SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2。细胞新陈代谢和生长通过 SREBPs 相互联系,形成复杂的调控网络。此外,SREBPs 还参与内质网应激、炎症、自噬和细胞凋亡等多种致病过程。SREBP-2 参与激活胆固醇代谢相关基因,促进胆固醇吸收和合成^[49-50]。如图 2D 所示,在骨性关节炎中,ITGAV 和转化生长因子- β 的上调导致磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 和丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase proteins, Akt) 磷酸化激活,进而导致 SREBP-2 及其靶基因 HMGCR 的过度表达,并伴随着 MMP-13 水平的升高。同时过度表达的 SREBP-2 与 Smad3 结合,导致软骨基质中的糖胺聚糖下调,从而

导致骨关节炎的表型^[51]。

4 胆固醇相关的 OA 治疗

通过调控胆固醇的稳态来治疗 OA,可以从许多方面进行,比如饮食控制、体育锻炼和药物治疗等方式。

4.1 饮食控制

饮食是摄入胆固醇的重要途径。饮食策略也可以降低胆固醇水平。限制饱和脂肪酸摄入是降低超重和肥胖者低密度脂蛋白的首要因素。研究表明,被称为“血管清道夫”的植物甾醇和甾烷醇可以降低低密度脂蛋白-胆固醇,它可以抑制胆固醇吸收,减少胆固醇合成,促进胆固醇排泄^[52]。坚果是不饱和脂肪、可溶性纤维和植物甾醇丰富的来源^[53]。食用坚果可以显著降低人体内总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇。合理的饮食结构可以有效地减少胆固醇水平,有利于 OA 的治疗。

4.2 体育锻炼

OA 研究会国际指南建议肥胖者需要进行有效的锻炼和减肥^[54]。有效的锻炼和减肥不仅可以减轻负重,而且可以在保持肌肉质量的同时减少脂肪组织,这有利于 OA 患者疾病的缓解^[55]。因此,饮食和锻炼相结合的减肥计划有利于 OA 的治疗。而且,荟萃分析表明,结合力量、柔韧性和有氧运动的干预措施最有可能改善 OA 的疼痛和功能^[56]。如何进行锻炼,可根据患者的喜好和身体状况进行选择,主要分为水上和陆地运动。由于温水池的浮力、静水压力和温度,温水环境特别适合 OA 患者,而且进行肌肉训练时对于关节和韧带的超负荷或压力最小,推荐每天 0.5~1.0 小时的游泳。而陆上有氧和力量练习在体能、减肥、灵活性和关节稳定方面有许多好处,推荐步骑自行车、椭圆机训练或无负重进行股四头肌训练。

4.3 药物干预

越来越多的胆固醇和 OA 之间的相互联系表明,阻止从头合成胆固醇的他汀类药物可能具有改善疾病的作用^[57]。一项纵向队列研究表明,他汀类药物的使用可降低患膝关节炎的风险^[58]。Azam.H 等^[59]发现,阿托伐他汀可以通过增加抗氧化酶的表达来显著减少高胆固醇诱导的氧化应激和线粒体凋亡,认为阿托伐他汀是一种有前途的药物,可减轻 OA 患者的软骨降解。一项动物实验也证明,辛伐他汀通过阻断 NF- κ B 通路抑制 ROS 生成,减轻 OA 的炎症环境^[60]。以上研究证明了应用他汀类药物可有效的延缓 OA 的进展。也有研究发现中药也可

以通过调节胆固醇代谢治疗 OA。例如何首乌的水提取物,其中的主要活性成分大黄素可与调节胆固醇代谢的蛋白如 APOE、ABCA1、LDLR、APOA1、SCARB1 稳定结合,调节胆固醇代谢,治疗 OA^[61]。另外一些小分子药物也可以调节胆固醇代谢。王培民教授课题组发现 MicroRNA-10a-3p 可以通过抑制 CH25H-CyP7B1-RoR α 轴的上游分子 CH25H 的表达,减少氧甾醇的产生以及抑制下游 ROR α 的表达,从而抑制软骨的降解^[62]。综上所述,调节胆固醇代谢的药物通过纠正代谢紊乱可以治疗 OA,是一种十分有前景的方法。

5 展望

尽管目前 OA 的发病机制已经从多种角度被探讨,包括临床、动物、分子和基因学等,但仍缺乏直接的证据来支持它们之间存在着直接的联系。由于 OA 的病因复杂多变,因此,要有效地预防和控制它,必须综合考虑多种因素。胆固醇代谢紊乱作为骨性关节炎危险因素的观点是近些年提出的,已受到越来越多的关注和兴趣。随着对胆固醇代谢紊乱和 OA 的相关研究进展,人们发现其在 OA 疾病的发生与发展起着至关重要的作用。目前人们对胆固醇代谢紊乱的分子机制及相关通路已经有了初步的认识,但仍存在更多精细调控机制需要我们进一步研究与证实。胆固醇代谢紊乱与 OA 之间的联系,为我们治疗 OA 提供了一条新思路。除了通过改变饮食习惯、服用血脂控制药物和控制体脂摄入量等措施来治疗 OA 外,还可以采取其他的措施,如应用 oxLDL 受体抑制剂、RNA 抑制剂、LXR 激活剂以及其他相关的生物制剂,以期达到更好的治疗效果,这为治疗 OA 开辟了一条新航线。

参考文献:

- [1] Luo J, Yang HY, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 225-245.
- [2] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Prog Lipid Res, 2013, 52(1): 175-191.
- [3] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. Lancet, 2023, 401(10384): 1293-1301.

- [4] Zhang X, Coker OO, Chu ES, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774.
- [5] 唐博, 邵静, 崔静, 等. 2型糖尿病发病与高密度脂蛋白关系的机制研究[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(3): 99-106.
- TANG Bo, SHAO Jing, CUI Jing, et al. A mechanism study on the association of type 2 diabetes and high-density lipoprotein[J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2020, 58(3): 99-106.
- [6] Campbell BCV, De Silva DA, MacLeod MR, et al. Ischaemic stroke[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 70.
- [7] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- [8] Zheng LL, Zhang ZJ, Sheng PY, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249. doi: 10.1016/j.arr.2020.101249.
- [9] Song YF, Liu JJ, Zhao K, et al. Cholesterol-induced toxicity: an integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1911-1925.
- [10] Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 646-651.
- [11] Hindy G, Åkesson KE, Melander O, et al. Cardiometabolic polygenic risk scores and osteoarthritis outcomes: a Mendelian randomization study using data from the malmö diet and cancer study and the UK biobank[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 925-934.
- [12] Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, et al. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(8): 1033-1039.
- [13] Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, et al. Mitochondrial cholesterol: metabolism and impact on redox biology and disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102643. doi: 10.1016/j.redox.2023.102643.
- [14] Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(4): 243-258.
- [15] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401-414.
- [16] Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis[J]. *FASEB J*, 2017, 31(1): 356-367.
- [17] King RJ, Singh PK, Mehla K. The cholesterol pathway: impact on immunity and cancer[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(1): 78-92.
- [18] 李艳, 孙凤娇, 张天然, 等. 高糖、高脂饮食与不同浓度硒对大鼠脂代谢及氧化应激的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(5): 98-106.
- LI Yan, SUN Fengjiao, ZHANG Tianran, et al. Effects of high-sugar, high-fat diet and different concentrations of selenium on lipid metabolism and oxidative stress in rats[J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2020, 58(5): 98-106.
- [19] Wang Z, Ni SF, Zhang HF, et al. Silencing SGK1 alleviates osteoarthritis through epigenetic regulation of CREB1 and ABCA1 expression[J]. *Life Sci*, 2021, 268: 118733. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118733.
- [20] van der Vorst EPC, Theodorou K, Wu YZ, et al. High-density lipoproteins exert pro-inflammatory effects on macrophages via passive cholesterol depletion and PKC-NF- κ B/STAT1-IRF1 signaling[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 197-207.
- [21] Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [22] Dunk MM, Li J, Liu SM, et al. Associations of dietary cholesterol and fat, blood lipids, and risk for dementia in older women vary by APOE genotype[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(12): 5742-5754.
- [23] Perna L, Mons U, Stocker H, et al. High cholesterol levels change the association of biomarkers of neurodegenerative diseases with dementia risk: findings from a population-based cohort[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(7): 2913-2922.
- [24] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23): 1565-1576.
- [25] Coryell PR, Diekmann BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 47-57.
- [26] Shin HR, Citron YR, Wang L, et al. Lysosomal GPCR-like protein LYCHOS signals cholesterol sufficiency to mTORC1[J]. *Science*, 2022, 377(6612): 1290-1298.
- [27] Roh K, Noh J, Kim Y, et al. Lysosomal control of senescence and inflammation through cholesterol partitioning[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(3): 398-413.
- [28] 张杰, 杨求胜, 彭旭聪, 等. 胆固醇结晶相关的疾病以及消除结晶的治疗策略[J]. *中草药*, 2023, 21(7): 1883-1889.
- ZHANG Jie, YANG Qiusheng, PENG Xucong, et al. Cholesterol crystals related diseases and elimination strat-

- egies[J]. *Central South Pharmacy*, 2023, 21(7): 1883-1889.
- [29] Shi CX, Kim T, Steiger S, et al. Crystal clots as therapeutic target in cholesterol crystal embolism [J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 37-52.
- [30] Speer T, Dimmeler S, Schunk SJ, et al. Targeting innate immunity-driven inflammation in CKD and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(12): 762-778.
- [31] O'Rourke SA, Neto NGB, Devilly E, et al. Cholesterol crystals drive metabolic reprogramming and M1 macrophage polarisation in primary human macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 352: 35-45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.015.
- [32] Guo CS, Chi ZX, Jiang DL, et al. Cholesterol homeostatic regulator SCAP-SREBP2 integrates NLRP3 inflammasome activation and cholesterol biosynthetic signaling in macrophages[J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 842-856.
- [33] Niyonzima N, Bakke SS, Gregersen I, et al. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis [J]. *EBioMedicine*, 2020, 60: 102985. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102985.
- [34] Cao CX, Shi YY, Zhang X, et al. Cholesterol-induced LRP3 downregulation promotes cartilage degeneration in osteoarthritis by targeting Syndecan-4[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7139.
- [35] Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPAR-gamma in metabolism, immunity, and cancer: unified and diverse mechanisms of action[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 624112. doi:10.3389/fendo.2021.624112.
- [36] Chen XR, Zhu XB, Dong J, et al. Reversal of epigenetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ suppression by diacerein alleviates oxidative stress and osteoarthritis in mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1): 40-53.
- [37] 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.
- [38] Kim J, Ryu G, Seo J, et al. 5-aminosalicylic acid suppresses osteoarthritis through the OSCAR-PPAR γ axis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1024.
- [39] Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12): 809-823.
- [40] Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, et al. PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 569-578.
- [41] Park S, Baek IJ, Ryu JH, et al. PPAR α -ACOT12 axis is responsible for maintaining cartilage homeostasis through modulating de novo lipogenesis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3.
- [42] Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, et al. Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 760-802.
- [43] Nazih H, Bard JM. Cholesterol, oxysterols and LXRs in breast cancer pathophysiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1356.
- [44] Duc D, Vigne S, Pot C. Oxysterols in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4522.
- [45] Yanagisawa R, He CQ, Asai A, et al. The impacts of cholesterol, oxysterols, and cholesterol lowering dietary compounds on the immune system [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12236.
- [46] He YH, Liu TT. Oxidized low-density lipoprotein regulates macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110338. doi:10.1016/j.intimp.2023.110338
- [47] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 734.
- [48] Choi WS, Lee G, Song WH, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis [J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 254-258.
- [49] Romani P, Brian I, Santinon G, et al. Extracellular matrix mechanical cues regulate lipid metabolism through Lipin-1 and SREBP [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(3): 338-347.
- [50] Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism; convergent physiology-divergent pathophysiology [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730.
- [51] Kostopoulou F, Gkretsi V, Malizos KN, et al. Central role of SREBP-2 in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): 35753.
- [52] Poli A, Marangoni F, Corsini A, et al. Phytosterols, cholesterol control, and cardiovascular disease [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2810.
- [53] Ros E, Singh A, O'Keefe JH. Nuts: natural pleiotropic nutraceuticals [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3269.
- [54] Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66.
- [55] Safran-Norton CE, Sullivan JK, Irrgang JJ, et al. A consensus-based process identifying physical therapy and exercise treatments for patients with degenerative meniscal tears and knee OA: the TeMPO physical therapy interventions and home exercise program [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 514.

- [56] Nelligan RK, Hinman RS, Kasza J, et al. Effects of a self-directed web-based strengthening exercise and physical activity program supported by automated text messages for people with knee osteoarthritis; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(6): 776-785.
- [57] Heidari B, Babaei M, Yosefghahri B. Prevention of osteoarthritis progression by statins, targeting metabolic and inflammatory aspects; a review [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2021, 32(3): 227-236.
- [58] Sarmanova A, Doherty M, Kuo CF, et al. Statin use and risk of joint replacement due to osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a propensity-score matched longitudinal cohort study [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(10): 2898-2907.
- [59] Hosseinzadeh A, Bahrapour 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]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(2): 153-162.
- [60] Yu SM, Han Y, Kim SJ. Simvastatin abolishes nitric oxide- and reactive oxygen species-induced cyclooxygenase-2 expression by blocking the nuclear factor κ B pathway in rabbit articular chondrocytes [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(10): 2153-2162.
- [61] Li LQ, Xu HY, Qu LH, et al. Water extracts of *Polygonum Multiflorum* Thunb. and its active component emodin relieves osteoarthritis by regulating cholesterol metabolism and suppressing chondrocyte inflammation [J]. *Acupunct Herb Med*, 2023, 3(2): 96-106.
- [62] Li XC, Zhang L, Shi XQ, et al. MicroRNA-10a-3p improves cartilage degeneration by regulating CH25H-CYP7B1-ROR α mediated cholesterol metabolism in knee osteoarthritis rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690181. doi:10.3389/fphar.2021.690181.

(编辑:李伟)

读者·作者·编者

量和单位

单位符号可以与非物理量的单位(例如件、台、人等)的汉字构成组合形式的单位。例如:件/d(件每天)。在一个组合单位符号中,斜线不应多于一条。例如:mg/kg/d应写为mg/(kg·d)或mg·kg⁻¹·d⁻¹。表示离心加速作用时,应以重力加速度(g)的倍数的形式表达。例如:6 000×g离心10 min。或者在给出离心机转速的同时给出离心半径。例如:离心半径8 cm,12 000 r/min离心10 min。不能把ppm、pphm、ppb等缩写词作为单位使用。

(本刊编辑部)