DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0678
文章编号 1671-8852(2025)11-1494-06

SIRT介导的线粒体质量控制在骨关节炎中的研究进展

师 瑞 任洵杉 庄煌铭 周庞虎
武汉大学人民医院骨科 湖北 武汉 430060

摘要 骨关节炎(OA)是骨科常见的慢性退行性关节疾病,对个人和社会均会产生重大影响。OA影响关节的所有部位,其特征是导致细胞死亡和细胞外基质降解。线粒体是能量代谢和氧化还原平衡的传感器,其正常功能在OA的发生和进展中都起着至关重要的作用。SIRT是一类具有酶活性的蛋白质,参与了许多与线粒体代谢有关的通路,同时通过参与多种生理途径影响OA的疾病进展。该文综述了OA中SIRT介导的线粒体质量控制机制,旨在为OA的治疗提供新的靶点和研究方向。

关键词 骨关节炎;SIRT家族;线粒体生物发生;线粒体动力学;线粒体自噬;软骨细胞
中图分类号 R6
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Role of SIRT-mediated mitochondrial quality control in osteoarthritis disease progression

SHI Rui, REN Xunshan, ZHUANG Huangming, ZHOU Panghu
Department of Orthopedics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a common chronic degenerative joint disease that imposes a major burden on individuals and society. OA affects all joint tissues and is characterized by cell death and extracellular matrix degradation. Mitochondria-sensors of energy metabolism and redox homeostasis-are crucial for OA onset and progression. SIRT, a family of NAD^+-dependent enzymes, regulates mitochondrial metabolism and modulate OA progression through multiple signaling pathways. This review summarizes SIRT-mediated mitochondrial quality-control mechanisms in OA to identify novel therapeutic targets and research directions.

Key Words Osteoarthritis; SIRT Family; Mitochondrial Biogenesis; Mitochondrial Dynamics; Mitochondrial Autophagy; Cartilage Cell

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退变为主要特征的慢性疾病,其发病机制复杂,涉及炎症、氧化应激、细胞凋亡及代谢紊乱等多种病理过程。近年来,线粒体功能障碍被认为是OA发生发展的重要机制之一。线粒体作为能量工厂,其质量控制(包括生物合成、动力学和自噬)对

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82372489)
作者简介:师瑞,女,2001—,医学硕士生,主要从事骨关节炎疾病的研究,E-mail:3454692405@qq.com
通信作者:周庞虎,男,1981—,医学博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事骨关节疾病、运动医学、生物材料的研究,E-mail:zhoupanghu@126.com

维持稳态至关重要。SIRT通过调控多种信号通路影响线粒体的质量控制，从而维持线粒体功能并抵抗氧化应激和炎症反应。在OA中，软骨细胞线粒体功能受损会导致能量代谢紊乱和活性氧积累，进而加速软骨退变。因此，SIRT介导的线粒体质量控制机制可能为OA的治疗提供新的靶点。该文综述了SIRT在调控线粒体质量控制中的作用及其在OA中的研究进展，旨在为OA的病理机制研究和临床治疗提供新的思路。

1　线粒体功能障碍与骨关节炎

1.1　线粒体功能在骨关节炎中的作用　OA是老年人口中最常见的慢性退行性关节疾病，也是全球导致残疾的主要原因之一，其较高的发病率和致残率给患者和社会带来了沉重的经济负担[1]。年龄是OA的首要危险因素，其他因素包括女性、既往关节损伤、肥胖、解剖学差异和不良生活方式[2]。关节内炎症和软骨退化是OA的主要病理特征[3]。OA可发生于任何关节内，但更常发生于应力较大的关节内，如膝关节、髋关节。目前，OA的治疗方法有限，主要针对症状管理，并不能阻止疾病的进展或恢复退化的软骨。目前的研究发现，OA中死亡或者是功能障碍的细胞增多，因此，提高软骨细胞的存活率在OA的疾病进展中显得格外重要，而软骨细胞的正常存活与线粒体的功能密切相关。

线粒体是真核细胞代谢和能量产生的细胞器，在维持细胞稳态中起着关键作用。线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）产生ATP，OXPHOS由四种呼吸复合物（Ⅰ至Ⅳ）和ATP合酶（复合物Ⅴ）转导[4]。OA中的线粒体功能障碍不仅会导致电子传递链中复合体Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ和Ⅴ活性的降低，还会引起炎症和IL-1β等炎性细胞因子和活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生[5]；过量的ROS不仅可以影响软骨细胞的功能，还将进一步诱导线粒体DNA（mitochondrial DNA，MtDNA）损伤，并降低MtDNA修复能力[6]。如此恶性循环，从而加速OA的疾病进展。因此，探究线粒体功能障碍在OA疾病中的调节机制尤为重要。

1.2　线粒体的质量控制途径　线粒体质量控制（mitochondrial quality control，MQC）是协调各种线粒体生物功能的关键机制，主要通过线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬来调节细胞的稳态。越来越多的研究[7]表明，软骨细胞MQC稳态的丧失介导了软骨损伤与OA的疾病进展。拮抗线粒体功能障碍被证实可以抑制软骨细胞凋亡[8]。通过苹果原花青素等药物促进软骨细胞中的线粒体生物发生可以抑制OA的进展[9]。因此，线粒体MQC是OA疾病治疗的关键靶点。

线粒体生物发生的主要调节因子是过氧化物酶体增殖激活受体-γ共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α，PGC-1α），而PGC-1α的激活由腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）和SIRT1介导。PGC-1α通过蛋白-蛋白相互作用增加下游转录因子如核呼吸因子-1（nuclear respiratory factor-1，NRF-1）和核呼吸因子-2（nuclear respiratory factor-2，NRF-2）的转录活性，进而激活线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）从而促进线粒体的复制和转录[10]。研究[11]发现，过表达PGC-1α可导致下游因子NRF-1、NRF-2和TFAM的表达增强，同时增加了线粒体DNA的含量，进而改善OA软骨细胞中线粒体的生物发生进程。而通过下调PGC-1α的表达可限制氧化应激并阻断促分解代谢反应，从而抑制OA中的软骨损伤。

线粒体动力学指线粒体经历着裂变和融合的协调循环以保持其形态、分布和数量的稳定[12]。参与线粒体融合的主要成分是GTP酶的动力蛋白样家族的成员，如线粒体融合蛋白1（mitochondrial fusion 1，MFN1）、线粒体融合蛋白2（mitochondrial fusion 2，MFN2）和视神经萎缩蛋白1（optic atrophy 1，OPA1）[13]。敲低MFN1、MFN2或OPA1的表达，会抑制线粒体融合过程，促进线粒体的裂变[14]。在OA软骨细胞中，线粒体裂变占主导地位，进而导致线粒体能量供给障碍与细胞损伤。相比之下，线粒体融合可以增强线粒体的生物学功能，从而使软骨细胞保持正常功能并抑制细胞凋亡[15]。线粒体裂变由动力蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1，DRP1）、线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor，Mff）和裂变蛋白1（fission protein 1，Fis1）介导。其中，DRP1是线粒体裂变的关键调节因子[12]。DRP1在OA软骨中高度表达，介导了软骨细胞线粒体过度碎裂和细胞凋亡。而抑制DRP1的活性能改善线粒体功能，抑制软骨细胞凋亡和软骨细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解[16]。

线粒体自噬是细胞对异常线粒体的靶向吞噬

和破坏,是维持细胞活力和稳态不可或缺的过程。PINK1-PRKN是研究最多的线粒体自噬通路,PINK1是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶[17],PRKN是一种E3-泛素连接酶。AMPK是PINK1-PRKN通路的上游因子,AMPK的激活可以促进线粒体的自噬,在软骨中起到保护作用[18]。植物同源域指蛋白23(plant homeodomain-finger proteins23,PHF23)通过阻断AMPK控制线粒体自噬,而PHF23敲除可以促进AMPK的激活并增强线粒体自噬[19];而在OA中,线粒体自噬被抑制,受损的线粒体难以被及时清除,进而产生了较多的ROS,加速软骨细胞的氧化损伤和凋亡。

2 SIRT家族及其生物学功能

NAD依赖性蛋白质脱乙酰酶家族Sirtuins(SIRT)于1979年首次在酵母中被发现并被命名为"沉默交配型信息调节因子2"(首次标记为SIRT2)[20],随后得到了学者的广泛关注。1999年,FRYE发现哺乳动物SIRTs能够代谢NAD^+[21],为之后推进SIRT的研究奠定了基础。2000年研究人员[22]证实酵母SIRT2是一种依赖NAD^+的组蛋白去乙酰化酶。到目前为止,在哺乳动物中共有7个SIRT家族的成员(SIRT1~SIRT7)被发现。从亚细胞分布来看,SIRT1、SIRT6和SIRT7主要分布在细胞核中,SIRT3、SIRT4和SIRT5分布在线粒体中,SIRT2主要表达在细胞质中[23]。近年来人们发现SIRT在线粒体功能中发挥越来越重要的作用,同时也有很多靶向SIRT的OA治疗方案开发出来,效果也较为可观,可见SIRT介导的线粒体质量控制可能与骨关节炎的疾病进展密切相关。

3 SIRT家族介导的线粒体质量控制与骨关节炎

SIRT1是SIRT家族中最突出和研究最广泛的成员,其基因位于染色体10q22.1上,包含9个外显子和8个内含子,由747个氨基酸残基编码组成[24]。SIRT1可激活PGC-1α,从而促进线粒体的生物发生。若SIRT1缺乏,PGC-1α的活性下降,导致线粒体生物发生受损,从而促进软骨细胞分解代谢反应[25]。SIRT1的激活对软骨细胞合成ECM的能力产生积极影响[26]。同时使用白藜芦醇激活SIRT1可以延缓OA的进展。通过SIRT1激活的AMPK/雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin,mTOR)信号通路可以上调线粒体自噬,从而保护软骨细胞[27]。

SIRT2基因位于染色体19q13.2上,由一个由304个氨基酸组成的催化核心和一个含19个氨基酸残基组成的长螺旋延伸组成[28]。SIRT2通过增强促裂变因子DRP1的磷酸化水平来影响线粒体的动力学[29]。此外,PGC-1α也可以作为SIRT2的靶标,通过抑制线粒体自噬来保护纤维环细胞在氧化应激下免受凋亡[30]。在OA软骨细胞中,SIRT2可以抑制软骨细胞中的氧化应激,从而减轻细胞损伤或凋亡[31]。

SIRT3基因位于11号染色体p15.5上,由399个氨基酸残基组成,这些氨基酸残基在N末端含有一个线粒体靶向结构域,因此SIRT3主要分布于线粒体中。研究[32]发现,SIRT3通过去乙酰化和激活OPA1来调节线粒体动力学,从而减少软骨细胞凋亡。SIRT3还可以间接激活AMPK来上调PGC-1α水平,从而促进软骨细胞中的线粒体生物合成[33]。此外,SIRT3可以使FOXO3去乙酰化,激活PINK1介导的线粒体自噬,从而维持软骨细胞内线粒体裂变与融合的平衡,改善OA进展[34]。通过二甲双胍激活SIRT3-PINK1-PRKN,能够激活线粒体自噬从而减少软骨细胞凋亡。利用天麻素调节SIRT3依赖性的PI3K-AKT通路的磷酸化,能够减缓OA中软骨细胞的衰老和线粒体损伤[35]。

SIRT4基因位于12号染色体的q24.31上,由314个氨基酸残基组成。SIR4可以作为糖酵解和柠檬酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA)之间的检查点。SIRT4表达异常会影响糖酵解和柠檬酸循环之间的平衡,进而导致能量产生不足及线粒体功能也可能受损,进一步影响软骨细胞活性和OA的进展。由于ROS是氧化代谢的副产物,主要来源于线粒体中的OXPHOS和酶促反应(α-甘油磷酸脱氢酶、NADPH-氧化酶、单氨基氧化酶等)[36]。SIRT4被证实能参与调节线粒体中活性氧的产生[37]。过表达SIRT4可以增加线粒体膜电位并减少ROS产生[38],从而抑制软骨细胞的炎症反应。同时外源性SIRT4激活剂能够显著抑制氧化应激和炎症反应[39],从而抑制OA的疾病进展。此外,SIRT4还被证实能够增强线粒体自噬,恢复线粒体功能,并防止软骨细胞衰老[40]。

SIRT5基因位于6号染色体p23上,由310个氨基酸残基组成,结构由14个α螺旋和9个β链组成,还具有锌离子结合结构域和Rossmann折叠结构

域[41]。SIRT5缺乏可抑制软骨细胞的糖酵解，而软骨细胞主要依靠糖酵解来产生大多数细胞所需的ATP[42]。若为软骨细胞供应主要能量的糖酵解过程出现障碍，软骨细胞内一系列代谢过程将会受到影响，从而加速软骨细胞死亡与OA的进展。此外，SIRT5还参与调节线粒体自噬，线粒体自噬标记物BNIP3和PINK1-PARK2信号轴在SIRT5过表达细胞中表达减少，而在SIRT5沉默细胞或用抑制剂处理的细胞中表达增加[43]。SIRT5是一种能量传感器和Drp1抑制剂，从而减少受损线粒体的降解，进一步加剧氧化应激和OA的进展[44]。

SIRT6基因位于19号染色体的p13.3，编码由355个氨基酸残基组成的蛋白质。SIRT6可以激活AMPK以维持骨骼肌的代谢稳态，AMPK通过调节线粒体的生物发生来发挥线粒体保护作用[45]，从而延缓OA的发展。SIRT6活性在老化的软骨细胞中显著下降，通过增加软骨细胞中DNA损伤从而促进了OA的进展[46]。SIRT6的过表达可以通过减少炎症反应和软骨细胞衰老来预防OA的发展，因此开发SIRT6的特异性激活剂可能有助于骨关节炎的预防或治疗。在年龄相关的OA小鼠模型中，关节软骨中SIRT6表达降低，从而影响软骨的发育[47-48]。SIRT6调控促合成代谢和促生存的IGF-1/Akt信号通路的活性，该信号轴对保护软骨免受损伤相关或年龄相关的OA具有重要作用。通过漆黄素激活SIRT6被证实可以抑制软骨细胞衰老并减缓OA的进展[49]。

SIRT7是SIRT家族中研究最少的分子。其基因位于17号染色体的q25.3区域。SIRT7在最近的蛋白质组学研究被鉴定为精氨酸甲基化蛋白[50]。SIRT7在精氨酸388(R388)位点被甲基化，从而抑制其去乙酰酶的活性以维持线粒体生物发生[51]。SIRT7可以抑制SOX9的转录活性，而SOX9在软骨细胞分化和软骨形成中起着关键作用[52]。在OA中，退化的软骨中SIRT7被抑制从而影响软骨细胞代谢，而SIRT7的上调激活了软骨细胞自噬并保护了软骨细胞变性，从而延缓OA的进展[53]。SIRT家族各成员在线粒体质量控制和OA作用的研究文献总结见表1。

表1　SIRT家族各成员在线粒体质量控制和OA作用的文献总结

分子名	影响线粒体质量控制进程	在OA中的作用	参考文献
SIRT1	通过增加PGC-1α促进线粒体的生物发生；上调线粒体自噬	促进软骨细胞合成细胞外基质；抑制软骨细胞衰老	[25-27]
SIRT2	通过增强DRP1影响线粒体动力学；作为PGC-1α的靶标影响线粒体自噬	抑制软骨细胞内的氧化应激；保护纤维环细胞	[29-30]
SIRT3	通过激活OAP1影响线粒体动力学；间接影响PGC-1α促进线粒体生物合成；激活PINK1介导的线粒体自噬	减缓软骨细胞的衰老、凋亡和线粒体损伤	[32-34]
SIRT4	参与调节线粒体中ROS的产生；增强线粒体自噬	抑制氧化应激和炎症反应；减缓软骨细胞衰老	[37,40]
SIRT5	调节线粒体自噬和线粒体动力学	维持软骨细胞的正常糖酵解速率	[43-44]
SIRT6	调节线粒体生物发生	减缓炎症反应；抑制软骨细胞衰老	[45]
SIRT7	维持线粒体的生物发生	促进软骨细胞分化和软骨形成，激活软骨细胞自噬	[51]

4　结论

OA是一个全球性疾病，其发病机制至今尚不清楚，而且目前的治疗也倾向于症状管理，对社会对个人都有很大的经济负担，因此让人们及早了解到其发病机制至关重要，从而从源头上减少OA的发生率。本综述表明，线粒体功能障碍是OA发病的关键因素，SIRT家族的一些成员可以调节线粒体功能并介导线粒体稳态，调节软骨细胞代谢，防止软骨细胞衰老，并与OA的预后息息相关。几种靶向SIRT的小分子效应在OA的临床试验和临床前评估中很有前景。然而，OA治疗从实验室到临床的进展需要进一步研究，未来应特别关注SIRT和相关分子途径。未来OA的治疗可以以SIRT作为靶标开发其激动剂或抑制剂，从而达到缓解OA进展的效果。

参考文献

[1] HERMANN W, LAMBOVA S, MULLER-LADNER U. Current treatment options for

osteoarthritis[J]. Curr Rheumatol Rev, 2018, 14(2): 108-116.
[2] HERRERO-BEAUMONT G, ROMAN-BLAS J A, CASTAÑEDA S, et al. Primary osteoarthritis no longer primary: Three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics[J]. Seminars in Arthritis & Rheumatism, 2009, 39(2):71-80.
[3] YUNUS M H M, NORDIN A, KAMAL H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis[J]. Medicina, 2020, 56(11): 614.
[4] KREMER L S, REHLING P. Coordinating mitochondrial translation with assembly of the OXPHOS complexes[J]. Hum Mol Genet, 2024, 33(R1): R47-R52.
[5] WANG Y, ZHAO X L, LOTZ M, et al. Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible *via* peroxisome proliferator - activated receptor γ coactivator 1α[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(8): 2141-2153.
[6] ADAM M S, ZHUANG H M, REN X S, et al. The metabolic characteristics and changes of chondrocytes *in vivo* and *in vitro* in osteoarthritis[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1393550.
[7] LIU D, CAI Z J, YANG Y T, et al. Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: New insights and potential therapeutic targets[J]. Osteoarthr Cartil, 2022, 30(3): 395-405.
[8] WANG B, SHAO Z X, GU M B, et al. Hydrogen sulfide protects against IL-1β-induced inflammation and mitochondrial dysfunction-related apoptosis in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6): 4369-4386.
[9] MASUDA I, KOIKE M, NAKASHIMA S, et al. Apple procyanidins promote mitochondrial biogenesis and proteoglycan biosynthesis in chondrocytes[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7229.
[10] UITTENBOGAARD M, CHIARAMELLO A. Mitochondrial biogenesis: A therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(35): 5574-5593.
[11] ZHAO X L, PETURSSON F, VIOLLET B, et al. Peroxisome proliferator - activated receptor γ coactivator 1α and FoxO3A mediate chondroprotection by AMP-activated protein kinase[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 3073-3082.
[12] TILOKANI L, NAGASHIMA S, PAUPE V, et al. Mitochondrial dynamics: Overview of molecular mechanisms[J]. Essays Biochem, 2018, 62(3): 341-360.
[13] YAPA N M B, LISNYAK V, RELJIC B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. FEBS Lett, 2021, 595(8): 1184-1204.
[14] YU R, LIU T, JIN SB, et al. MIEF1/2 orchestrate mitochondrial dynamics through direct engagement with both the fission and fusion machineries[J]. BMC Biol, 2021, 19(1): 229.
[15] MAO X J, FU P F, WANG L L, et al. Mitochondria: Potential targets for osteoarthritis[J]. Front Med, 2020, 7: 581402.
[16] ANSARI M Y, NOVAK K, HAQQI T M. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 315-328.
[17] JANG J S, HONG S J, MO S Z, et al. PINK1 restrains periodontitis-induced bone loss by preventing osteoclast mitophagy impairment[J]. Redox Biol, 2024, 69: 103023.
[18] CAO H, ZHOU X, XU B, et al. Advances in the study of mitophagy in osteoarthritis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(3): 197-211.
[19] MAIMAITIJUMA T, YU J H, REN Y L, et al. PHF23 negatively regulates the autophagy of chondrocytes in osteoarthritis[J]. Life Sci, 2020, 253: 117750.
[20] ZHOU L, PINHO R, GU Y D, et al. The role of SIRT3 in exercise and aging[J]. Cells, 2022, 11(16): 2596.
[21] FRYE R A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 260(1): 273-279.
[22] IMAI S I, ARMSTRONG C M, KAEBERLEIN M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase[J]. Nature, 2000, 403(6771): 795-800.
[23] WANG Y, YANG J Q, HONG T T, et al. SIRT2: Controversy and multiple roles in disease and physiology [J]. Ageing Res Rev, 2019, 55: 100961.
[24] YANG Y S, LIU Y, WANG Y W, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 831168.
[25] TANG B L. SIRT1 and the mitochondria[J]. Mol Cells, 2016, 39(2): 87-95.
[26] CAON I, PARNIGONI A, VIOLA M, et al. Cell energy metabolism and hyaluronan synthesis[J]. J Histochem Cytochem, 2021, 69(1): 35-47.
[27] MEI R H, LOU P, YOU G C, et al. 17β-estradiol induces mitophagy upregulation to protect chondrocytes *via* the SIRT1-mediated AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 615250.
[28] JIN J, HE B, ZHANG X, et al. SIRT2 reverses 4-Oxononanoyl lysine modification on histones[J]. J Am Chem Soc, 2016,138(38): 12304-12307.
[29] CHA Y, KIM T, JEON J, et al. SIRT2 regulates mitochondrial dynamics and reprogramming via MEK1-ERK-DRP1 and AKT1-DRP1 axes[J]. Cell

Rep, 2021, 37(13): 110155.
[30] SUN K, JING X Z, GUO J C, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2082-2092.
[31] LIU Y K, ZHANG Z A, LIU C, et al. Sirtuins in osteoarthritis: Current understanding[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1140653.
[32] WANG F S, KUO C W, KO J Y, et al. Irisin mitigates oxidative stress, chondrocyte dysfunction and osteoarthritis development through regulating mitochondrial integrity and autophagy[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(9): 810.
[33] CHEN L Y, WANG Y, TERKELTAUB R, et al. Activation of AMPK-SIRT3 signaling is chondroprotective by preserving mitochondrial DNA integrity and function[J]. Osteoarthr Cartil, 2018, 26(11): 1539-1550.
[34] JI Z J, LIU G H, QU J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging[J]. J Genet Genomics, 2022, 49(4): 287-298.
[35] ZHANG Y B, JIN W Y, CHEN J W, et al. Gastrodin alleviates rat chondrocyte senescence and mitochondrial dysfunction through Sirt3[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110022.
[36] TOMASELLI D, STEEGBORN C, MAI A, et al. SIRT4: A multifaceted enzyme at the crossroads of mitochondrial metabolism and cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 474.
[37] HAN Y M, ZHOU S, COETZEE S, et al. SIRT4 and its roles in energy and redox metabolism in health, disease and during exercise[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1006.
[38] SHI J X, WANG Q J, LI H, et al. SIRT4 overexpression protects against diabetic nephropathy by inhibiting podocyte apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 342-348.
[39] DAI Y E, LIU S X, LI J, et al. SIRT4 suppresses the inflammatory response and oxidative stress in osteoarthritis[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(5): 1965-1975.
[40] LIN S, WU B, HU X, et al. Sirtuin 4 (SIRT4) downregulation contributes to chondrocyte senescence and osteoarthritis via mediating mitochondrial dysfunction[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(4): 1256-1278.
[41] YANG L, MA X, HE Y, et al. Sirtuin 5: A review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors[J]. Sci China Life Sci, 2017, 60(3): 249-256.
[42] ZHU S, BATUSHANSKY A, JOPKIEWICZ A, et al. SIRT5 deficiency causes posttranslational protein malonylation and dysregulated cellular metabolism in chondrocytes under obesity conditions[J]. Cartilage, 2021, 13(2_suppl): 1185s-1199s.
[43] POLLETTA L, VERNUCCI E, CARNEVALE I, et al. SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy[J]. Autophagy, 2015, 11(2): 253-270.
[44] ZOU R J, SHI W T, TAO J, et al. SIRT5 and post-translational protein modifications: A potential therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury with regard to mitochondrial dynamics and oxidative metabolism[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818: 410-418.
[45] FAN Y, YANG Q, YANG Y, et al. SIRT6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 701-713.
[46] COLLINS J A, KIM C J, COLEMAN A, et al. Cartilage-specific SIRT6 deficiency represses IGF-1 and enhances osteoarthritis severity in mice[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(11): 1464-1473.
[47] WU Y S, CHEN L W, WANG Y, et al. Overexpression of Sirtuin 6 suppresses cellular senescence and NF-κB mediated inflammatory responses in osteoarthritis development[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17602.
[48] JI M L, JIANG H, LI Z, et al. SIRT6 attenuates chondrocyte senescence and osteoarthritis progression [J]. Nat Commun, 2022, 13: 7658.
[49] WANG X Z, LI X Y, ZHOU J L, et al. Fisetin suppresses chondrocyte senescence and attenuates osteoarthritis progression by targeting sirtuin 6[J]. Chem Biol Interact, 2024, 390: 110890.
[50] GEOGHEGAN V, GUO A L, TRUDGIAN D, et al. Comprehensive identification of arginine methylation in primary T cells reveals regulatory roles in cell signalling[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6758.
[51] YAN W W, LIANG Y L, ZHANG Q X, et al. Arginine methylation of SIRT7 couples glucose sensing with mitochondria biogenesis[J]. EMBO Rep, 2018, 19 (12): e46377.
[52] FUJII Y, LIU L, YAGASAKI L, et al. Cartilage homeostasis and osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (11): 6316.
[53] WU S Y, DU Y C, YUE C F. SIRT7 protects chondrocytes degeneration in osteoarthritis *via* autophagy activation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18): 9246-9255.

（2024-09-05 收稿）
编辑　沈建国