

## 胆固醇代谢对骨关节炎发病影响的研究进展

康馨予<sup>1,2</sup>, 张勉<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>军事口腔医学国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病国际联合研究中心, 空军军医大学第三附属医院, 口腔解剖生理学教研室 陕西西安  
<sup>2</sup>空军军医大学基础医学院, 三大队九中队 陕西西安

**【摘要】**骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种与机械应力和衰老相关的关节疾病, 主要表现为关节软骨退行性改变, 严重影响患者生活。近年来, 代谢失衡被证实也是 OA 发生发展的关键危险因素之一, 其中一个重要的代谢风险因素可能是体内的高胆固醇水平。有研究表明, OA 软骨细胞呈现细胞内脂质沉积, 同时 OA 的发生也与调节胆固醇转运的基因表达异常有关。本文通过对 OA 中胆固醇的代谢及这种关联背后的分子机制的讨论, 为骨关节炎的生物过程及治疗提供新的思路。

**【关键词】**胆固醇; 骨关节炎; 代谢

**【基金项目】**陕西省重点研发计划 (2023-YBSF-316)

**【收稿日期】**2023 年 1 月 28 日 **【出刊日期】**2023 年 2 月 28 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230055

### Research progress of the effect of cholesterol metabolism on the pathogenesis of osteoarthritis

Xinyu Kang<sup>1,2</sup>, Mian Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi International Joint Research Center for Oral Diseases, Department of Oral Anatomy and Physiology and TMD, the Third Affiliated Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an, China

<sup>2</sup>School of Basic Medicine, the Air Force Military Medical University, Nine Squadron, Three Brigade, Xi'an, China

**【Abstract】** Osteoarthritis (OA) is a degenerative change of articular cartilage, which seriously affects patients. It is a joint disease related to mechanical stress and aging. In recent years, metabolism has also become one of the key risk factors for the occurrence and development of OA, one of which may be the high cholesterol level in the body. Some studies have shown that OA chondrocytes present intracellular lipid deposition, and the occurrence of OA is related to the expression of genes regulating cholesterol transport. In this paper, we discuss the metabolism of cholesterol in OA and the molecular mechanism behind this association, and provide new ideas for the biological process and treatment of osteoarthritis.

**【Keywords】** Cholesterol; Osteoarthritis; Metabolism

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性退行性关节疾病, 是全球三大主要致残原因之一, 并且由于人口老龄化和肥胖增加, 其全球发病率逐渐上升, 造成巨大的经济负担。OA 作为一种复杂的疾病, 其发生和发展受多种遗传、环境和全身因素影响, 其中, 衰老、肥胖、炎症和代谢因素已被确定为疾病发展的危险因素。近年来研究发现胆固醇水平升高与膝、髌、手和/或全身性 OA 之间呈现正相关关系, 胆固醇代谢

异常对 OA 的影响逐渐得到重视。本文综述了胆固醇相关基因在 OA 中的作用, 以期对骨关节炎的生物过程及治疗提供新的思路。

#### 1 胆固醇代谢基本方式

胆固醇是生物体内细胞膜结构的必需组分, 也是胆汁酸、固醇及类固醇激素的前体, 在人体中有着至关重要的作用, 机体内胆固醇来源于食物摄取及自身的生物合成, 其中后者为胆固醇的主要来源。在体内,

\*通讯作者: 张勉

胆固醇生物合成的主要场所为肝脏, 乙酰辅酶 A (coenzyme A, CoA) 和还原型辅酶II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 是胆固醇合成的基本原料, 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) 是胆固醇合成的关键酶。

胆固醇在肝脏形成极低密度脂蛋白胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C), 使内源性合成的胆固醇能够运输到组织中, 随后, VLDL-C 会被逐步代谢为中间密度脂蛋白胆固醇 (intermediate-density lipoprotein cholesterol, IDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。组织细胞从血浆低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 中摄取胆固醇受两种膜结合转录因子的调节, 即甾醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins, SREBP) -1 和 -2, 固醇调节元件结合蛋白 (Sterol Regulatory Element Binding Proteins, SREBPs) 是调节脂质代谢的转录因子。内流途径主要由 SREBP-2 转录因子激活, 该转录因子转移到细胞核, 诱导胆固醇摄取相关基因的表达, 包括低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) [1, 2], 组织细胞借助细胞膜上的 LDL 受体介导的内吞作用摄取胆固醇进入细胞。胆固醇逆向转运通过高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL), 借助包括 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 和清道夫受体 B 类成员 1 (scavenger receptor class B member 1, SRB1) 在内的受体, 运输到肝脏。胆固醇的主要去路是在肝内被转化成胆汁酸, 平均每天排出 500 毫克胆固醇和胆汁酸, 另外也可随胆汁排出, 或成为合成类固醇激素的原料。

胆固醇对多种疾病发病均有影响, 包括肝病、糖尿病、慢性肾病、阿尔茨海默病、垂体-甲状腺轴功能障碍、免疫障碍等[3]。在骨骼系统中, 骨质疏松症、OA 等疾病也与胆固醇密切相关, 尤其是近年来针对胆固醇在 OA 发病/发展中的作用受到了广泛的关注, 学者们针对胆固醇代谢的各个方面及其在 OA 中的作用进行了大量研究。

## 2 胆固醇内流失衡与 OA

以往 OA 被认为是一种以炎症反应为主的软骨进行性破坏的退行性疾病, 但近年来越来越多的学者将 OA 视为一种代谢性疾病, 并且与胆固醇代谢失衡密切相关。一般认为软骨细胞基本不具备胆固醇的自身合

成能力, 因此软骨中的胆固醇主要来源于关节滑液 (主要由关节滑膜软组织内的血管内液体渗出形成), 软骨细胞对胆固醇的摄取能力 (胆固醇内流) 成为影响其生物学功能的第一个关键。

Kostopoulou, F 等人对 14 例接受全膝关节置换术的原发性 OA 患者的关节软骨标本用 real-time PCR 检测发现基因 SREBP-2 的表达明显升高[4]。他们在另一个实验中, 对 1410 名 OA 患者和健康对照组进行遗传关联分析发现 SREBP-2 基因中的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 1784G>C 可通过上调白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和金属蛋白酶-13 (metalloproteinase-13, MMP-13) 的表达促进 OA 发展, 此外他们还发现与正常软骨细胞相比, SREBP-2、其靶基因 HMGCR、磷酸-磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositol-3-kinase, PI3K)、磷酸-Akt、整合素- $\alpha$ V (Integrin alpha V, ITG $\alpha$ V) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 的 mRNA 和蛋白质表达水平在 OA 软骨细胞中均显著升高, 证明了 SREBP-2 与 OA 发病的相关性[5]。与之相似的是, Qiu 等人发现 SREBP-2 rs2228314 G 变 C 和 C 基因型变异显著增加了膝关节 OA 的风险[6]。以上实验表明胆固醇关键基因 SREBP-2 基因的激活或某些位点的改变可以显著促进 OA 的进展。

有研究表明软骨细胞胆固醇代谢的 CH25H-CYP7B1-ROR $\alpha$  轴是 OA 发病机制的关键分解代谢调节器, 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。在 OA 中, 由于软骨细胞摄取、上调以及氧化甾醇代谢产物的生成增加, 其细胞内的胆固醇水平增加[7]。Kapoor, M. 在小鼠关节组织中通过腺病毒转染过表达胆固醇羟化酶 (CH25H 和 CYP7B1) 可诱导出现实验性 OA, 而敲除或敲低这些羟化酶的表达则可以显著减轻 OA 的发病和发展[8]。该团队还发现胆固醇及其代谢物可上调基质金属蛋白酶 MMP3、MMP12 和 MMP13, 而 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖被 25-羟基胆固醇 (25-hydroxycholesterol, 25-HC) 表达下调, 这些研究证实胆固醇在 OA 软骨细胞中内流增加, 且其代谢产物可导致骨关节炎的发生发展[7]。天然的 LDL 经氧化修饰形成氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL), Simopoulou, T 等人在骨关节炎患者关节液中检测到 oxLDL, 且发现无论是在 OA 软骨的负重区和非负重区, 均可检测到其受体凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density

lipoprotein receptor 1, LOX-1)的表达,但在正常人关节软骨中未检测到 LOX-1 的表达;同时 oxLDL 也显著降低了体外培养关节软骨细胞的活力<sup>[9]</sup>。

### 3 胆固醇外流失衡与 OA

胆固醇代谢失衡的第二个重要影响因素是胆固醇外流受阻。肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 是核受体超家族蛋白的成员,与专一性伴侣 9-顺式视黄酸受体  $\alpha$  (retinoic acid receptor alpha, RXR $\alpha$ ) 形成异二聚体, LXR/RXR 异二聚体作为细胞氧化甾醇的传感器可以被 22 (R)-羟基胆固醇等激动剂激活,促进下游调控甾醇和脂肪酸代谢/稳态的基因的表达<sup>[10]</sup>。胆固醇生物合成过程中,氧化甾醇和桥甾醇等前体的积累会诱导 LXR 激活,从而直接激活参与胆固醇流出途径的基因表达,如 ABCA1 和 ABCG1, ABCA1 和 ABCG1 则将多余的胆固醇外流到 HDL 和载脂蛋白 A1 (Apolipoprotein A-1, ApoA1),完成胆固醇从细胞中清除的过程<sup>[11]</sup>。在此过程中,ABCA1 介导细胞内胆固醇向 ApoA1 的初始运输,以形成新生的 HDL 颗粒;ABCG1 则促进胆固醇持续外流至 HDL,以进一步成熟<sup>[12]</sup>。

Hangyuan He 等人发现,内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制因子 (vaspin) 表达降低可通过 miR155/LXR $\alpha$  信号抑制胆固醇流出途径相关分子的表达,而胆固醇流出受到抑制则导致软骨中胆固醇积聚和 OA 的进一步发展<sup>[13]</sup>。Tsezou, A. 等人通过 real-time PCR 和蛋白质印迹检测评估 ABCA1、ApoA1 和 LXR 的 mRNA 表达水平和 ApoA1 蛋白水平,发现 OA 软骨中胆固醇外流基因的表达明显低于正常软骨;其用放射性标记的 [1,2 (n)-3H]胆固醇评估软骨细胞中胆固醇流出,用油红 O 染色评估软骨细胞内脂质积累程度,发现利用 LXR 激动剂 TO-901317 处理 OA 软骨细胞可显著增加 ApoA1 和 ABCA1 表达水平,同时促进软骨细胞内的胆固醇流出,显著减少软骨细胞内的脂质积累,这一结果表明调节胆固醇流出的基因表达受损可能是 OA 的关键促进因素<sup>[14]</sup>。Collins-Racie, L. A. 等人利用微阵列、个体定量逆转录聚合酶链反应分析和定制的人类 NR-TaqMan 低密度阵列,测定 OA 患者关节软骨中核受体 (nuclear receptors, NRs) 及其他相关蛋白的转录水平,并与非 OA 患者的样本进行比较,发现 31 个 NR 中的 23 个在 OA 中显示出显著改变的表达,其中, LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$  及其异二聚体伙伴类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR)  $\alpha$  和  $\beta$  在 OA 软骨中的表达水平均显著较低, LXR 靶基因 ABCG1 和载脂蛋白 D

和 E 也是如此,刺激 LXR 转录活性可抵消 IL-1 对软骨细胞的分解代谢作用<sup>[15]</sup>。Oliverio, F. 等人对 16 名 OA 患者和 33 名健康人的临床研究表明,OA 患者的血清 ApoA1 水平显著降低<sup>[16]</sup>。Zhang, K. 等人证实了 OA 患者的血清 HDL-C 和 ApoA1 水平明显低于匹配的对照组,进一步发现滑液 HDL-C 和 ApoA1 水平与原发性和继发性 OA 的软骨损伤、影像学严重程度和症状严重程度呈负相关<sup>[17]</sup>。

### 4 胆固醇代谢异常对 OA 软骨细胞的影响

除了作为软骨细胞膜的重要结构分子外,胆固醇还可以调节参与软骨细胞的多种功能,影响 OA 的进展。Villalvilla, A. 等人发现,从食物中摄入的胆固醇对关节软骨影响不明显,相反,胆固醇的生物合成和代谢改变可能与 OA 有关<sup>[18]</sup>。最近的研究则指出胆固醇代谢异常可能是 OA 根本原因<sup>[19]</sup>,会导致软骨出现以下几点改变:

#### 4.1 细胞形态和结构改变

Goyal, N. 等人对 13 例行全膝关节置换术后的 OA 患者股骨关节软骨标本和同年龄组 (对照组) 的股骨关节软骨标本进行电镜观察,发现对照组关节软骨细胞具有分泌细胞的特征,如细胞核突出及细胞器发达;而 OA 患者软骨中存在退行性改变或坏死的软骨细胞,说明骨关节炎关节软骨的超微结构表现发生了改变,进而会对正常的软骨细胞功能产生影响<sup>[20]</sup>。为探讨高胆固醇血症对 OA 进展的影响, Farnaghi, S. 等人通过观察载脂蛋白 E 缺乏 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠和饮食诱导高胆固醇血症 (DIHC) 大鼠的关节软骨,发现高胆固醇血症可造成软骨细胞线粒体功能障碍进而促进 OA 发生发展<sup>[21]</sup>。OA 软骨细胞中的高胆固醇水平可导致膜流动性降低,并阻断与软骨生成基因表达相关的信号级联,最终造成 OA 软骨细胞的退化<sup>[22]</sup>。

#### 4.2 细胞基质合成的影响

Goyal, N. 等人对 13 例行全膝关节置换术后的 OA 患者股骨关节软骨标本和同年龄组 (对照组) 的股骨关节软骨标本进行电镜观察,发现 OA 患者软骨细胞外基质中的脂质沉积以及胞浆内糖原沉积显著增加<sup>[20]</sup>。Triantafylidou 等报道,血浆酶卵磷脂:胆固醇酰基转移酶 (plasma enzyme lecithin:cholesterol acyltransferase, LCAT) 和 ApoA1 基因敲除的小鼠易发生 OA, 关节软骨基质中蛋白多糖含量降低<sup>[23]</sup>。Farnaghi, S. 等人通过观察载脂蛋白 E 缺乏 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠和饮食诱导高胆固醇血症 (DIHC) 大鼠,发现两种模型中的关节软骨均表现出蛋白多糖丢失、胶原和聚蛋白聚糖降解等 OA

样变化<sup>[21]</sup>。

#### 4.3 细胞基质降解因子表达的影响

Triantafylidou 等报道, 接受为期 23 周的以高脂饮食为特点的西式饮食的 LCAT 和 ApoA1 基因敲除小鼠均会发生 OA, 表现为关节软骨中蛋白多糖含量降低和金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 和 MMP-13 水平升高, 组织形态学分析显示 LCAT<sup>-/-</sup> 和 apoA<sup>-/-</sup> 小鼠骨髓中的脂肪细胞数量增加, 这一结果表明西式高脂饮食可以通过改变正常的胆固醇代谢诱导软骨细胞发生脂肪化, 进而促进软骨基质降解分子的表达, 诱发 OA<sup>[23]</sup>。Kyoko Muneshige 等人研究 73 例接受关节镜下肩袖修复术治疗退行性肩袖撕裂的患者, 根据总胆固醇(TC)和甘油三酯水平分为两组, 在手术期间旋转间隔采集滑膜样本, 定量分析 ADAMTS4、ADAMTS5 和 MMPs (MMP-1、3、9 和 13) 的 mRNA 表达水平, 发现高 TC 组 ADAM-TS5 和 MMP1 mRNA 水平显著高于低 TC 组<sup>[24]</sup>。O. Gabay 等人提出 OA 中促炎介质过度表达会导致基质降解酶的合成增加, 如基质金属蛋白酶 (MMP) 和具有血小板反应蛋白基序的去整合素和金属蛋白酶<sup>[25]</sup>。

#### 4.4 细胞炎性因子表达的影响

胆固醇代谢障碍可导致 oxLDL 的堆积, 而 oxLDL 已被证明在动脉粥样硬化的发展过程中起重要作用。在 OA 中, oxLDL 可能涉及滑膜炎、软骨破坏和骨变形等过程, oxLDL 可以激活滑膜细胞, 如巨噬细胞、内皮细胞和滑膜成纤维细胞, 导致生长因子、MMP 和促炎细胞因子的释放<sup>[26]</sup>。Kapoor, M. 等人提出 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 似乎是参与 OA 病理生理学的主要促炎细胞因子<sup>[8]</sup>。Amy L. McNulty 等人通过测量正常和自发性 OA 豚鼠膝关节滑液中 IL-1 的两种亚型的浓度, 发现 OA 豚鼠的滑膜、软骨下骨和软骨中检测到的 IL-1 $\beta$  水平升高<sup>[27]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  刺激金属蛋白酶等蛋白水解酶的产生, 并诱导 IL-6 等其他介质的产生<sup>[28]</sup>。

#### 4.5 细胞死亡/存活的影响

IL-1 $\beta$  通常用作软骨细胞体外炎症模型的诱导剂, 其处理的软骨细胞可通过 CH25H 的表达增加了 25-HC 的产生, 而 25-HC 则降低了软骨细胞的活性, 增加了核浓缩的软骨细胞和凋亡细胞的比例<sup>[29]</sup>。在用 25-HC 处理的软骨细胞中, 死亡配体介导的外源性和线粒体依赖的内源性凋亡途径增加了 caspase-3 的活性和表达, 25-HC 不仅诱导胱天蛋白酶依赖性凋亡, 而且还可诱导离体培养的大鼠膝关节软骨细胞蛋白多糖的损失<sup>[29]</sup>。

这些研究表明, 25-HC 可能是 OA 的一种代谢病理因素, OA 是由炎症状态下关节软骨中进行性软骨细胞死亡介导的, 与胆固醇代谢异常密切相关<sup>[29]</sup>。与之相呼应的是, Zhiqiang Wei 等人通过测定用 IL-1 $\beta$  或 IL-1 $\beta$  加沃利池乳杆菌处理的小鼠软骨细胞中 caspase-3 和 caspase-9 的活性, 发现 IL-1 $\beta$  处理显著增强了 caspase-3 和 caspase-9 蛋白酶的活性, 进而诱导细胞凋亡、炎症反应和细胞外基质的降解<sup>[30]</sup>。

### 5 总结

作为脂质成分之一, 胆固醇在正常的代谢途径下发挥重要作用, 然而在 OA 中, 胆固醇内流及外流途径均发生改变, 进而可导致软骨细胞形态及功能出现改变, 促进 OA 的发生和发展。在这一过程中还涉及一系列基因表达及分子的改变, 针对胆固醇代谢途径进行相应干预有望成为治疗 OA 的新靶点。

### 参考文献

- [1] Adams CM, Reitz J, De Brabander JK, et al. Cholesterol and 25-hydroxycholesterol inhibit activation of SREBPs by different mechanisms, both involving SCAP and Insigs[J]. *BiolChem*, 2004, 279(50):52772-52780.
- [2] Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87:783-807.
- [3] Song Y, Liu J, 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.
- [4] Kostopoulou F, Malizos KN, Papatheanasiou I, et al. MicroRNA-33a regulates cholesterol synthesis and cholesterol efflux-related genes in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):42.
- [5] Kostopoulou F, Gkretsi V, Malizos KN, et al. Central role of SREBP-2 in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e35753.
- [6] Qiu XM, Jin CT, Wang W. Association between single nucleotide polymorphisms of sterol regulatory element binding protein-2 gene and risk of knee osteoarthritis in a Chinese Han population[J]. *Int Med Res*, 2014, 42(2): 320-328.
- [7] Choi WS, Lee G, Song WH, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR $\alpha$  axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 254-258.

- [8] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1):33-42.
- [9] Simopoulou T, Malizos KN, Tsezou A. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(4):605-612.
- [10] Edwards PA, Kennedy MA, Mak PA. LXRs; oxysterol-activated nuclear receptors that regulate genes controlling lipid homeostasis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38(4):249-256.
- [11] Gentili C, Tutolo G, Pianezzi A, et al. Cholesterol secretion and homeostasis in chondrocytes: a liver X receptor and retinoid X receptor heterodimer mediates apolipoprotein A1 expression[J]. *Matrix Biol*, 2005, 24(1):35-44.
- [12] Yu XH, Tang CK. ABCA1, ABCG1, and Cholesterol Homeostasis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1377:95-107.
- [13] He H, Lu M, Shi H, et al. Vaspin regulated cartilage cholesterol metabolism through miR155/LXR $\alpha$  and participated in the occurrence of osteoarthritis in rats[J]. *Life Sci*, 2021, 269:119096.
- [14] 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.
- [15] Collins-Racie LA, Yang Z, Arai M, et al. Global analysis of nuclear receptor expression and dysregulation in human osteoarthritic articular cartilage: reduced LXR signaling contributes to catabolic metabolism typical of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(7):832-842.
- [16] Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, et al. Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(1):79-83.
- [17] Zhang K, Ji Y, Dai H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Synovial Fluid: Potential Predictors of Disease Severity of Primary Knee Osteoarthritis[J]. *Cartilage*, 2021, 13(1\_suppl): 1465S-1473S.
- [18] Villalvilla A, Larrañaga-Vera A, Lamuedra A, et al. Modulation of the Inflammatory Process by Hypercholesterolemia in Osteoarthritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:566250.
- [19] Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(2):133-140.
- [20] Goyal N, Gupta M, Joshi K. Ultrastructure of chondrocytes in osteoarthritic femoral articular cartilage[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2013, 11(43):221-225.
- [21] Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis[J]. *FASEB*, 2017, 31(1): 356-367.
- [22] Arai Y, Choi B, Kim BJ, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) counters osteoarthritis by regulating intracellular cholesterol levels and membrane fluidity of degenerated chondrocytes[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(8):3178-3189.
- [23] Triantaphyllidou IE, Kalyvioti E, Karavia E, et al. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(2):322-330.
- [24] Muneshige K, Uchida K, Kenmoku T, et al. Elevation of MMP1 and ADAMTS5 mRNA expression in glenohumeral synovia of patients with hypercholesterolemia[J]. *Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):97.
- [25] Gabay O, Sanchez C, Salvat C, et al. Stigmasterol: a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1):106-116.
- [26] de Munter W, van der Kraan PM, van den Berg WB, et al. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis?[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1):16-24.
- [27] McNulty AL, Rothfus NE, Leddy HA, et al. Synovial fluid concentrations and relative potency of interleukin-1 alpha and beta in cartilage and meniscus degradation[J]. *Orthop Res*, 2013, 31(7):1039-1045.
- [28] Fernandes MT, Fernandes KB, Marquez AS, et al.

- Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2):316-320.
- [29] Seo YS, Cho IA, Kim TH, et al. Oxysterol 25-hydroxycholesterol as a metabolic pathophysiological factors of osteoarthritis induces apoptosis in primary rat chondrocytes[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2020, 24(3):249-257.
- [30] Wei Z, Dong C, Guan L, Wang Y, et al. A metabolic exploration of the protective effect of *Ligusticum wallichii* on IL-1 $\beta$ -injured mouse chondrocytes[J]. *Chin Med*, 2020, 15:12.

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**