内分泌调控与代谢疾病——前沿进展 DOI：

细胞衰老与线粒体功能障碍在骨质疏松症中的作用机制研究进展

范晓莹，范雪梅，段瑞雪，刘师伟

（山西医科大学第三医院/山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院内分泌科，太原 030032）

【摘 要】骨质疏松症（osteoporosis，OP）是一种与年龄密切相关的全身性骨病，以骨量减少、骨组织微结构损坏、骨脆性增加为特征。随着我国人口老龄化加剧，OP患病率快速上升，已成为严重的公共卫生问题。近年来研究证实，细胞衰老与线粒体功能障碍是驱动年龄相关性OP的两大核心机制，且二者存在深刻的交互对话。骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）衰老通过“成骨-成脂”分化偏移及衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）的旁分泌效应破坏骨微环境；线粒体功能障碍则通过能量代谢紊乱、氧化应激、自噬功能失调及动力学失衡调控成骨细胞与破骨细胞功能。线粒体功能障碍相关衰老（mitochondrial dysfunction-associated senescence，MiDAS）作为关键枢纽，介导二者形成“线粒体功能障碍-MiDAS-细胞衰老-SASP-线粒体功能进一步受损”的恶性循环，加速骨代谢失衡。本文系统梳理细胞衰老与线粒体功能障碍在OP中的作用机制，重点解析MiDAS介导的交互对话，为开发“靶向衰老细胞”或“改善线粒体功能”的新型抗OP疗法提供清晰的理论框架与潜在靶点。

【关键词】骨质疏松症；细胞衰老；线粒体功能障碍

【中图分类号】R681.1 【文献标志码】A

Research advances in the mechanism of action of cell senescence and mitochondrial dysfunction in osteoporosis

Fan Xiaoying，*Fan Xuemei*，*Duan Ruixue*，*Liu Shiwei*

（*Department of Endocrinology*，*The Third Hospital of Shanxi Medical University*，*Shanxi Bethune Hospital*，*Shanxi Academy of Medical Sciences*，*Tongji Shanxi Hospital*）

【**Abstract**】Osteoporosis（OP） is a systemic bone disease closely associated with aging，and it is characterized by low bone mass，deterioration of bone tissue microarchitecture，and increased bone fragility. With the exacerbation of population aging in China，there has been a rapid increase in the prevalence rate of OP，and OP has become a serious public health concern. Recent studies have confirmed that cell senescence and mitochondrial dysfunction are two core mechanisms driving age-related OP，with the presence of profound crosstalk between them. The senescence of bone marrow mesenchymal stem cells disrupts the bone microenvironment through an “osteogenic-adipogenic” differentiation shift and the paracrine effect of the senescence-associated secretory phenotype（SASP），while mitochondrial dysfunction regulates osteoblast and osteoclast function through energy metabolism disorders，oxidative stress，impaired autophagy，and imbalance in mitochondrial dynamics. Mitochondrial dysfunction-associated senescence（MiDAS） acts as a critical hub，mediating the formation of a vicious cycle of “mitochondrial dysfunction→MiDAS→cell senescence→SASP→further mitochondrial impairment”，which accelerates bone metabolic imbalance. This article systematically reviews the mechanism of action of cell senescence and mitochondrial dysfunction in OP，with a focus on dissecting the MiDAS-mediated crosstalk，in order to provide a clear theoretical framework and potential targets for developing novel anti-OP therapies that target senescent cells or improve mitochondrial function.

【**Key words**】osteoporosis；cell senescence；mitochondrial dysfunction

作者介绍：范晓莹，Email：13935769159@163.com，研究方向：骨质疏松症。

通信作者：刘师伟，Email：liushiwei@sxbqeh.com.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82401031）；中西医协同慢病管理研究资助项目（编号：CXZH2024079）。

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量减少、骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病,其根本病理生理学核心在于骨吸收与骨形成的动态平衡被破坏。随着我国人口老龄化加剧,OP患病率快速上升,已成为重大公共卫生问题。2021年中国OP患病率横断面研究调查显示[1]:OP患病率随年龄增长急剧上升,40~49岁女性骨质疏松症的总体患病率为4.3%,男性患病率为2.4%;50~59岁女性骨质疏松症的总体患病率为16.1%,男性患病率4.6%;60~69岁女性骨质疏松症的总体患病率为37.1%,男性患病率为5.4%。年龄作为OP发生的首要危险因素,其核心致病环节与细胞衰老密切相关。细胞衰老被证实是独立于雌激素不足的驱动OP发生的关键机制。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)作为一类具有多向分化潜能的干细胞,其成骨分化在形成新骨并维持骨代谢平衡中发挥关键作用。随着年龄的增长,BMSCs呈现出一系列衰老相关特征:数量减少,自我更新能力下降,成骨向成脂分化偏移,最终导致骨形成不足和骨髓脂肪积聚[2]。同时,衰老细胞通过分泌的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP),凭借其促炎特性,在年龄相关性骨丢失中发挥关键的旁分泌损伤效应。线粒体作为细胞能量代谢与信号调控枢纽,其功能稳定对于维持成骨细胞(osteoblast,OB)与破骨细胞(osteoclast,OC)的平衡至关重要。线粒体通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation,OXPHOS)产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),并参与细胞凋亡等过程。在微环境中,线粒体功能障碍通过氧化磷酸化异常、活性氧过量产生等途径,直接影响成骨细胞与破骨细胞的分化及功能。2016年Wiley CD等[3]提出线粒体功能障碍相关衰老(mitochondrial dysfunction-associated senescence,MiDAS)的概念,强调线粒体功能异常是驱动衰老的关键因素,二者的交互对话在OP进展中发挥核心作用。

因此,本文系统阐述细胞衰老与线粒体功能障碍在OP中的作用机制,深入剖析MiDAS介导的细胞衰老与线粒体功能障碍交互循环,这对于全面理解骨质疏松症的发病机制具有重要意义,有望为开发“靶向衰老细胞”或“改善线粒体健康”的新型抗OP疗法提供坚实的理论依据。

1 细胞衰老与骨质疏松

细胞衰老一词最初由Leonard Hayflick和Paul Moorhead于1961年提出[4]。其特征是不可逆的细胞周期停滞,并伴随一系列细胞固有功能衰退。它广泛存在于生理过程(胚胎发育、组织修复)和病理过程(衰老相关疾病、癌症)中[4]。细胞衰老可由多种内外源性应激因素触发,其核心机制主要涉及DNA损伤(如基因毒性应激)、复制性衰老(端粒缩短)以及代谢应激(如线粒体功能障碍)等。这些应激信号最终汇集于p53-p21和p16-Rb等关键信号通路的激活,诱导不可逆的细胞周期停滞。部分衰老细胞还具有SASP,通过旁分泌作用重塑组织微环境,影响邻近细胞的功能。当细胞发生衰老后,会有几个重要改变[5]:不可逆的细胞周期停滞,细胞复制能力丢失,细胞周期抑制因子的表达升高;细胞形态与结构改变,细胞体积增大、DNA、蛋白质或脂质等生物大分子损伤;衰老相关生化标志物的出现,包括衰老相关β-半乳糖苷酶,DNA损伤标志物积累;SASP因子大量分泌,促炎因子通过旁分泌途径重塑组织微环境;细胞内代谢紊乱。

1.1 骨髓间充质干细胞衰老与骨质疏松

BMSCs是具有自我更新和多向分化潜能的一类干细胞,在维持骨代谢的平衡中发挥重要作用。其核心功能体现在两方面:一是当其接收到力学刺激或骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins,BMPs)信号时,会分化为成骨细胞参与骨基质合成与矿化,促进骨形成;二是通过精细调控核因子-κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand,RANKL)与骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的表达平衡,间接调控破骨细胞的分化与活性(RANKL与破骨细胞前体表面的受体RANK结合,促进其分化为成熟的破骨细胞,OPG竞争性结合RANKL,抑制破骨细胞形成),从而调控骨吸收[2]。随着年龄增长,BMSCs逐渐出现衰老表型,表现出增殖能力减弱,细胞周期停滞,成骨-成脂分化偏移,导致骨髓中脂肪组织积聚,骨形成减少,骨量减少。骨髓脂肪组织抑制成骨细胞功能,但促进破骨细胞生成。骨髓脂肪细胞通过分泌RANKL及白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)等促炎细胞因子促进破骨细胞生成。同时,衰老的BMSCs通过大量分泌SASP因子,包括多种促炎细胞因子、趋化因子等,进一步破坏骨微环境,抑制成骨细胞分化,促进破骨细胞活性,加速骨吸收。体内研究为此提供了直接证据:从老龄OP模型大鼠中分离出的BMSCs普遍表现出$p16^{Ink4a}$表达增加、线粒体皱缩等典型衰老特征[6],并伴随其成骨分化能力明显受损及SASP因子分泌异常增多[7]。由此说明,BMSCs衰老通过引起“成骨-成脂”分化失衡及SASP因子分泌,破坏骨微环境,驱动年龄相关性OP的发生。因此,靶向干预BMSCs衰老可通过纠正其分化偏移并抑制SASP因子分泌为OP治疗提供新策略。

1.2 SASP的旁分泌破坏效应

SASP概念是由Krtolica A等[8]于2001年首次提出,是衰老细胞分泌的一组异质性生物活性分子,也是衰老细胞在其组织微环境中发挥旁分泌作用及各种局部和全身生物学功能的主要介质。SASP主要包括促炎细胞因子(如IL-6、IL-8)、趋化因子配体(chemokine ligand,CCL)、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)、转化生长因子(transforming growth factor-beta,TGF-β)以及一些非编码RNA。SASP通过激活免疫系统,促进组织慢性炎症的形成。DNA损伤反应是SASP促进炎症反应的关键启动因素,以核因子κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)通

路，CCAAT/增强子结合蛋白-β（CCAAT/enhancer-binding protein beta，C/EBPβ）通路为核心，p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38-MAPK）通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路深度参与，共同形成一个复杂的调控网络[9]。在骨微环境中，SASP通过旁分泌作用，对各类骨细胞功能产生破坏效应，进而驱动骨质疏松等骨代谢疾病的发展。在BMSCs中，SASP（如IL-1α、IL-6）通过激活NF-κB等通路诱导细胞衰老，并通过细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）传递衰老信号，抑制其成骨分化并促进成脂分化，导致骨形成减少、脂肪积聚增多，破坏骨稳态[10-11]。对于成骨细胞，DNA损伤或化疗等因素通过环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）信号通路或p38 MAPK通路促进SASP组分（IL-6、CCL3）抑制其分化能力，减少骨形成，同时SASP塑造的慢性炎症环境可以招募M1巨噬细胞，后者分泌IL-1β、IL-6、TNF-α进一步削弱成骨功能，促进破骨生成，加速骨吸收[12-13]。在骨细胞中，SASP（TNF、MMP13）不仅直接损害细胞功能，还通过下调TGF-β/Smad3信号间接抑制成骨细胞功能，并通过促进RANKL分泌增强破骨活性；脱氧核糖核酸酶Ⅱ表达降低导致的胞质DNA积累，激活cGAS-STING通路进一步放大SASP的分泌，形成恶性循环[14]。对于破骨细胞，SASP中调控其分化与活化的关键信号巨噬细胞集落刺激因子、RANKL、CCL5直接促进其前体细胞分化和功能活化，衰老细胞来源的EVs也可携带SASP在骨微环境中营造促进破骨生成的炎症环境，加速骨吸收[15-16]。

1.3 衰老细胞的体内积累与靶向干预证据

细胞衰老一直被认为是许多慢性非传染性疾病的重要驱动因素，包括糖尿病、动脉粥样硬化、骨质疏松等[17]。Farr JN等[18]的研究为此提供了直接证据：与年轻个体相比，老年女性骨组织中不仅$p16^{Ink4a}$和$p21^{CIP1/WAF1}$等细胞周期抑制蛋白表达上调，多个SASP相关因子（IL-6等）的表达也显著升高。在老年小鼠中，衰老相关β-半乳糖苷酶活性升高和p16、p21等细胞周期抑制蛋白的表达显著上调，同时在局部骨微环境中SASP因子持续高表达。目前体内实验已经证实，随着年龄的增长，骨骼微环境中大多数细胞，包括BMSCs、成骨细胞、破骨细胞、骨细胞，均可出现细胞衰老表型[19]。这些证据共同提示，细胞衰老不仅伴随骨质疏松的病理过程，更可能主动参与其发生与发展。基于此，靶向清除衰老细胞已成为防治OP的潜在新策略，并在动物模型中得到验证。Farr JN等[20]发现在老年小鼠中使用JAK抑制剂可通过阻断衰老细胞相关的炎症信号通路进一步抑制SASP分泌，从而改善骨微结构。其次，Hambright WS等[21]的研究显示，在老年小鼠或Zmpste24基因敲除（$Zmpste24^{-/-}$）早衰小鼠中使用衰老细胞清除药物（如达沙替尼+槲皮素）选择性清除衰老细胞后，可观察到一系列正向的结构和功能改变：骨形成显著增强，表现为成骨细胞数量与活性增加、骨形成标志物表达上调；骨吸收被抑制，破骨细胞分化与功能减弱；骨微结构明显改善，包括骨小梁数量、厚度及连接性增加，骨密度增加；同时，骨髓脂肪积聚减少，脂肪细胞比例降低。这些变化共同促进了骨稳态的恢复。综上所述，衰老细胞在骨组织中的积累及其分泌的SASP是驱动骨质疏松进展的关键环节。通过药物策略抑制SASP或直接清除衰老细胞，能够有效逆转衰老相关的骨丢失与微结构退化，这为开发靶向衰老细胞的新型抗OP疗法提供了坚实的理论基础。

2 线粒体功能障碍与骨质疏松

研究表明线粒体作为真核细胞能量代谢的核心，不仅通过糖酵解、OXPHOS产生ATP为细胞提供能量，还能通过能量代谢转换、线粒体膜电位变化、细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生和氧化应激等多种机制调控OB、OC、BMSCs的功能，从而影响骨代谢的平衡[22]。线粒体任一环节出现功能障碍，均有可能打破骨形成与骨吸收的平衡，最终导致OP的发生。

2.1 线粒体能量代谢失衡

线粒体能量代谢主要通过OXPHOS生成ATP，为细胞活动提供能量。氧化磷酸化途径在成骨分化和破骨分化中发挥重要作用，与OP的发生密切相关。Snoeck HW[9]发现，BMSCs向成骨细胞分化以及成熟成骨细胞的正常功能高度依赖于高效的线粒体OXPHOS。Shares BH等[23]研究也发现，在成骨分化过程中，细胞耗氧量、内源性ATP水平及线粒体DNA拷贝数均显著增加，提示线粒体生物合成和氧化代谢的增强是成骨分化的能量基础。相反，若使用OXPHOS抑制剂鱼藤酮刺激成骨前体细胞则会严重损害成骨分化标志物的表达与矿化结节形成[24]，从反面验证了OXPHOS的重要性。这些证据共同表明，从糖酵解向OXPHOS的代谢转换是成骨细胞正常分化和行使功能的关键，而这一过程的异常可能是骨形成不足的重要原因。与成骨细胞类似，破骨细胞的分化与成熟同样需要大量能量支持。研究显示，与成骨细胞主要依赖OXPHOS不同，破骨细胞在RANKL诱导下常呈现OXPHOS和糖酵解双重增强的特点[25]。过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1β（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-beta，PGC-1β）作为线粒体生物合成的关键调控因子，其表达在破骨细胞分化时上调，敲低PGC-1β会抑制线粒体基因表达，阻碍破骨细胞生成[26]。Ledesma-Colunga MG等[27]发现抑制OXPHOS同样可有效遏制破骨细胞形成。

综上，线粒体能量代谢异常（成骨细胞OXPHOS不足、破骨细胞代谢过度激活）可直接导致骨形成-骨吸收平衡失衡，促进OP的发生。

2.2 线粒体氧化应激

OXPHOS是ATP合成的主要途径，也是细胞内活性氧的主要产生途径之一。OXPHOS过程可产生大量ROS，生理状

态下，线粒体产生的ROS作为细胞内信号分子参与调控细胞增殖与分化。当OXPHOS功能异常时，ROS过量产生，显著超过细胞清除能力，导致氧化应激，损伤骨细胞结构和功能。Arai M等[28]研究表明，在成骨细胞中，高水平的ROS可诱导细胞凋亡、抑制分化相关基因（如Runt相关转录因子2、BMP2）表达，损害骨形成能力。与之相对，Jin WQ等[29]研究发现，应用抗氧化物（如N-乙酰半胱氨酸）则能有效缓解氧化应激损伤，可部分恢复线粒体功能与成骨分化能力。Srinivasan S等[30]及Agidigbi TS和Kim C[31]研究发现，ROS在破骨细胞中的作用与在成骨细胞中相反，其发挥促进分化与活化的作用，RANKL诱导的破骨生成过程伴有ROS水平升高，而抗氧化剂可抑制此过程。ROS作为RANKL下游的第二信使，激活NF-κB、MAPK等关键信号通路及调控转录因子（如PGC-1β）来促进破骨细胞生成。

因此，线粒体OXPHOS异常导致的ROS生成与清除失衡，通过“抑制成骨、促进破骨”双向作用打破骨稳态，是OP进展的关键机制之一。

2.3 线粒体自噬

线粒体自噬是选择性清除损伤或功能障碍线粒体的关键质控机制，对于维持线粒体质量和功能至关重要。PTEN诱导假定激酶1（PTEN-induced putative kinase 1，PINK1）是调控线粒体自噬的关键因子，发挥清除衰老、损伤线粒体的作用，其核心通路PINK1/Parkin（parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase，Parkin）介导的线粒体自噬在骨代谢中作用显著。适度的线粒体自噬能及时清除受ROS损伤的线粒体，维持成骨细胞活性和分化潜能。Chen L等[32]研究发现，PINK1敲除小鼠表现出成骨细胞分化能力下降、线粒体形态异常，并加重卵巢切除术诱导的骨丢失。相反，激活线粒体自噬[如通过爱帕琳肽13（Apelin-13）激活AMPK通路]可减轻BMSCs的氧化应激，改善其成骨分化能力，对抗衰老、高糖等因素诱导的OP。线粒体自噬在破骨细胞中的角色较为复杂。适度的线粒体自噬有助于骨细胞分化早期过程，而过度的自噬或自噬缺陷则可能影响其功能与存活。还有研究发现，OPG能显著上调破骨细胞中的PINK1/Parkin的表达，提示OPG可能通过激活PINK1/Parkin通路增强线粒体自噬，参与破骨细胞负向调控。Ling W等[33]研究显示沉默信息调节因子3可通过去乙酰化激活PINK1，促进破骨细胞线粒体自噬，从而抑制过度的骨吸收。

综上，过度的线粒体自噬会影响成骨细胞和破骨细胞的活性与功能，适度增强线粒体自噬或可通过“促进成骨、抑制破骨”为OP的治疗提供新策略。

2.4 线粒体动力学

线粒体动力学是维持线粒体质量控制和功能的核心执行机制。线粒体通过持续的融合与分裂（合称为动力学）维持其形态、分布和功能。融合过程有助于线粒体内容物的交换与功能互补，实现能量的均匀分布；而分裂则有利于受损的线粒体被区隔开，便于自噬等方式清除，并为新的线粒体生物合成提供基础。动力学稳态失衡与OP密切相关。线粒体融合主要由线粒体融合蛋白1/2（mitofusin 1/2，Mfn1/2）和视神经萎缩蛋白1（optic atrophy protein 1，OPA1）介导，分裂则由被招募至线粒体的动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）执行[34]。BMSCs成骨分化常伴随线粒体从片段化向延长、互联转变，提示融合增强可能有利于分化。Gan XQ等[35]研究发现Drp1介导的过度分裂或OPA1、Mfn2表达下调，与氧化应激诱导的成骨细胞功能障碍和凋亡相关。Sikora M等[36]研究同样发现，在衰老或骨质疏松患者的BMSCs中，其线粒体通常呈现显著的片段化，而恢复融合蛋白表达或抑制Drp1过度活化可改善其成骨潜能。破骨细胞分化需要大量能量和活跃的膜转运，其线粒体动力学模式有别于成骨细胞。Jeong S等[37]研究表明，Drp1介导的线粒体分裂对破骨细胞分化是必需的，抑制Drp1可减少破骨细胞形成并减轻骨丢失。相反，Mfn1/2在破骨细胞中的缺失，可能通过影响钙信号及下游转录因子NFATc1活化而改变破骨细胞功能，导致骨表型变化[38]。

综上，线粒体动力学稳态失衡（成骨细胞中线粒体过度分裂或融合受损，破骨细胞中分裂过度活化）可直接导致骨形成减弱与骨吸收增强，促进OP的发生发展。未来可通过双向调控线粒体动力学来恢复骨稳态，在成骨细胞中促进融合以增强骨形成，同时在破骨细胞中适度抑制其分裂以减弱骨吸收。

3 线粒体功能障碍与细胞衰老的交互对话：MiDAS

MiDAS是近年来提出的一种由线粒体功能障碍直接触发的特定细胞衰老表型，表明线粒体作为细胞能量和信号枢纽，其功能紊乱不仅是衰老的后果，更是驱动衰老程序的关键上游事件，并与经典的SASP密切相关。

3.1 核心机制

MiDAS的发生并非由单一因素介导，而是由线粒体质量控制、氧化应激、关键代谢物水平改变及应激信号释放等多途径共同驱动，具体核心机制如下：

第一，线粒体质量控制失灵。衰老进程中，线粒体自噬关键启动因子PINK1表达下降，同时p53等蛋白可通过与Parkin相互作用等方式损害其正常功能，导致自噬流通路受损。加之线粒体生物合成减少，使得功能异常的线粒体在细胞内累积，这些去极化的线粒体本身成为持续的衰老信号[39]。第二，氧化应激信号的生成与放大。功能失调的线粒体是过量ROS的主要来源。过量ROS不仅通过DNA损伤诱导衰老，同时，它还作为下游衰老信号通路中的重要信号因子，持续激活下游的p38 MAPK和NF-κB等促炎、促衰老信号通路，增强SASP的分泌。同样，衰老程序本身（p16、p21等）也会反馈性增加细胞内ROS水平。第三，线粒体关键代谢物水平改变。线粒体功能障碍导致关键代谢物（如NAD^+、α-酮戊二酸）水平改变，NAD^+水平降低会抑制依赖NAD^+的

去乙酰化酶SIRT1和SIRT3的活性，影响线粒体自噬和抗氧化防御[40]。同时，这些代谢物的改变可通过影响组蛋白乙酰化、DNA甲基化等表观遗传修饰，从而调控衰老相关基因（p16、p21）和SASP因子的表达。第四，线粒体应激信号的释放与传导。在衰老过程中，部分线粒体的外膜通透性改变导致mtDNA通过BAX/BAK形成的大孔释放到细胞质中，被cGAS识别，进而激活STING通路。cGAS-STING通路的激活是调控SASP产生的关键机制，从而将线粒体的损伤信号放大为全身性炎症衰老反应[41]。

3.2 交互对话引发的恶性循环

MiDAS与经典细胞衰老（尤其是SASP）之间并非单向的因果关系，而是一个相互促进的恶性循环，加速骨组织功能衰退。功能失调的线粒体产生过量ROS并引发代谢紊乱，这些变化可触发p38 MAPK/NF-κB等信号通路，直接上调IL-1α、IL-6、IL-8等SASP因子的表达和分泌。而分泌到微环境中的SASP，通过旁分泌或自分泌途径，与自身或邻近细胞膜上的相应受体结合，激活一系列下游信号，这些信号会反馈性损害线粒体功能，其机制包括：影响线粒体生物合成、加剧氧化应激、干扰动力学平衡。在骨组织中，持续的能量和代谢危机导致BMSCs、成骨细胞分化能力下降，SASP中的RANKL、IL-6等因子直接刺激破骨细胞活化。由MiDAS循环所产生并维持的持续高水平的SASP因子营造的慢性炎症状态，导致骨形成被抑制，骨吸收被促进，骨稳态严重失衡，加速骨质疏松症的发生发展。

4 总结与展望

骨质疏松症作为一种与年龄密切相关的骨骼退行性疾病，其发生发展与细胞衰老及线粒体功能障碍两大核心生物学过程密不可分。本综述系统阐述了细胞衰老（BMSCs衰老及SASP旁分泌效应）和线粒体功能障碍（能量代谢紊乱、氧化应激、自噬失调及动力学失衡）在OP中的关键作用机制，并重点描述了它们如何影响成骨细胞、破骨细胞及骨髓间充质干细胞的功能，最终打破骨重塑平衡，导致骨量丢失。此外，除骨细胞外，其他调控骨代谢的细胞如甲状旁腺细胞也可能存在线粒体功能障碍，进而影响骨代谢。Mito T等[42]的研究发现mtDNA突变小鼠模型可表现为低钙血症引起甲状旁腺激素代偿性过度分泌，通过增强骨吸收导致骨质疏松。Mao J和Chen J[43]通过整合多组学分析对尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进症患者甲状旁腺嗜酸细胞进行了深入研究，揭示尿毒症环境下主细胞可向嗜酸细胞发生转分化，以及线粒体生物发生在此过程中发挥的关键作用，这一转变明显增强甲状旁腺素的合成和分泌能力。然而，目前这一领域研究尚不充分，未来还需进一步探索。细胞衰老与线粒体功能障碍并非孤立存在，而是构成了一个相互促进的恶性循环。一方面，细胞衰老伴随线粒体OXPHOS效率下降，ROS过量产生及自噬系统失调，影响细胞的合成代谢和修复能力。另一方面，功能失调的线粒体产生大量ROS和mtDNA等损伤相关分子模式，进一步激活p38 MAPK/NF-κB/cGAS-STING等信号轴，强烈驱动细胞衰老程序及SASP因子分泌。这一循环在骨微环境中不断放大，持续抑制成骨形成并促进破骨吸收。因此，靶向打破MiDAS这一循环，是预防和治疗年龄相关骨质疏松症的潜在途径。目前关于细胞衰老与线粒体功能障碍之间的具体机制及信号通路研究较少，未来研究可致力于深入揭示二者交互作用的分子细节，为防治骨质疏松症提供坚实的理论基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 范晓莹：论文构思，文献搜集，论文撰写；范雪梅：论文构思，修改润色；段瑞雪：修改润色；刘师伟：论文指导

参 考 文 献

[1] Wang LH, Yu W, Yin XJ, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2121106.

[2] Zhang WT, Xie YY, Wang B. Senescence of bone marrow mesenchymal stromal cells: a narrative review of mechanisms, functional consequences, and rejuvenation strategies for age-related disorders[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 17(1): 58.

[3] Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype[J]. Cell Metab, 2016, 23(2): 303-314.

[4] Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1047-1078.

[5] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 75-95.

[6] Sanghani-Kerai A, Osagie-Clouard L, Blunn G, et al. The influence of age and osteoporosis on bone marrow stem cells from rats[J]. Bone Jt Res, 2018, 7(4): 289-297.

[7] Lu J, Zhang Y, Liang JQ, et al. Role of exosomal microRNAs and their crosstalk with oxidative stress in the pathogenesis of osteoporosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6301433.

[8] Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(21): 12072-12077.

[9] Snoeck HW. Mitochondrial regulation of hematopoietic stem cells [J]. Curr Opin Cell Biol, 2017, 49: 91-98.

[10] Tjempakasari A, Suroto H, Santoso D. Mesenchymal stem cell senescence and osteogenesis[J]. Medicina, 2022, 58(1): 61.

[11] Ji XL, Chen HY, Liu BY, et al. Chk2 deletion rescues Bmi1 deficiency-induced mandibular osteoporosis by blocking DNA damage response pathway[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(3): 2220-2232.

[12] Song CY, Hu ZY, Xu DJ, et al. STING signaling in inflammaging: a new target against musculoskeletal diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1227364.

[13] Yao ZT, Murali B, Ren QH, et al. Therapy-induced senescence

drives bone loss[J]. Cancer Res,2020,80(5):1171-1182.

[14] Schurman CA, Verbruggen SW, Alliston T. Disrupted osteocyte connectivity and pericellular fluid flow in bone with aging and defective TGF-β signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2021,118(25):1-11.

[15] Wu CJ, Liu RX, Huan SW, et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther,2022,24(1):59.

[16] Li CJ, Xiao Y, Sun YC, et al. Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging[J]. Cell Metab, 2021, 33(10): 1957-1973. e6.

[17] Fan HN, Qiao Z, Li JT, et al. Recent advances in senescence-associated secretory phenotype and osteoporosis[J]. Heliyon, 2024, 10(4):e25538.

[18] Farr JN, Fraser DG, Wang HT, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(11):1920-1929.

[19] Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone[J]. Bone, 2019, 121:121-133.

[20] Farr JN, Xu M, Weivoda MM, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice[J]. Nat Med,2017,23(9):1072-1079.

[21] Hambright WS, Mu XD, Gao XQ, et al. The senolytic drug fisetin attenuates bone degeneration in the Zmpste24-/- progeria mouse model [J]. J Osteoporos,2023,2023(1):5572754.

[22] Yan WH, Diao S, Fan ZP. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther,2021,12(1):140.

[23] Shares BH, Busch M, White N, et al. Active mitochondria support osteogenic differentiation by stimulating β-catenin acetylation[J]. J Biol Chem,2018,293(41):16019-16027.

[24] Gao J, Feng ZH, Wang XQ, et al. SIRT3/SOD2 maintains osteoblast differentiation and bone formation by regulating mitochondrial stress[J]. Cell Death Differ,2018,25(2):229-240.

[25] Lemma S, Sboarina M, Porporato PE, et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 79:168-180.

[26] Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation[J]. Nat Med,2009,15(3):259-266.

[27] Ledesma-Colunga MG, Passin V, Lademann F, et al. Novel insights into osteoclast energy metabolism[J]. Curr Osteoporos Rep,2023,21(6):660-669.

[28] Arai M, Shibata Y, Pugdee K, et al. Effects of reactive oxygen species (ROS) on antioxidant system and osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells[J]. IUBMB Life,2007,59(1):27-33.

[29] Jin WQ, Zhu XQ, Yao F, et al. Cytoprotective effect of Fufang Lurong Jiangu capsule against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in bone marrow stromal cell-derived osteoblasts through the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2020,121:109676.

[30] Srinivasan S, Koenigstein A, Joseph J, et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in osteoclast differentiation[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1192(1):245-252.

[31] Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):3576.

[32] Chen L, Shi X, Xie J, et al. Apelin-13 induces mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to suppress intracellular oxidative stress and ameliorate osteoporosis by activation of AMPK signaling pathway[J]. Free Radic Biol Med,2021,163:356-368.

[33] Ling W, Krager K, Richardson KK, et al. Mitochondrial Sirt3 contributes to the bone loss caused by aging or estrogen deficiency[J]. JCI Insight,2021,6(10):e146728.

[34] von der Malsburg A, Sapp GM, Zuccaro KE, et al. Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1[J]. Nature,2023,620(7976):1101-1108.

[35] Gan XQ, Huang SB, Yu Q, et al. Blockade of Drp1 rescues oxidative stress-induced osteoblast dysfunction[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,468(4):719-725.

[36] Sikora M, Śmieszek A, Pielok A, et al. MiR-21-5p regulates the dynamic of mitochondria network and rejuvenates the senile phenotype of bone marrow stromal cells (BMSCs) isolated from osteoporotic SAM/P6 mice[J]. Stem Cell Res Ther,2023,14(1):54.

[37] Jeong S, Seong JH, Kang JH, et al. Dynamin-related protein 1 positively regulates osteoclast differentiation and bone loss[J]. FEBS Lett,2021,595(1):58-67.

[38] Ballard A, Zeng R, Zarei A, et al. The tethering function of mitofusin2 controls osteoclast differentiation by modulating the Ca^{2+}-NFATc1 axis[J]. J Biol Chem,2020,295(19):6629-6640.

[39] Chapman J, Fielder E, Passos JF. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship[J]. FEBS Lett, 2019,593(13):1566-1579.

[40] Nacarelli T, Lau L, Fukumoto T, et al. NAD^+ metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome[J]. Nat Cell Biol, 2019,21(3):397-407.

[41] Victorelli S, Salmonowicz H, Chapman J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP[J]. Nature,2023,622(7983):627-636.

[42] Mito T, Tani H, Suzuki M, et al. Mito-miceΔ and mitochondrial DNA mutator mice as models of human osteoporosis caused not by aging but by hyperparathyroidism[J]. Exp Anim,2018,67(4):509-516.

[43] Mao JP, Chen J. Unraveling the mystery of parathyroid oxyphil cells in uremic SHPT: ongoing challenges and multi-omics advances[J]. J Mol Cell Biol,2026:mjaf061.

(收稿:2026-04-05;修回:2026-05-10;录用:2026-05-20)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

范晓堂,范雪梅,段瑞雪,等.细胞衰老与线粒体功能障碍在骨质疏松症中的作用机制研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-6.