

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220601.1758.004.html\(2022-06-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220601.1758.004.html(2022-06-02))

幽门螺杆菌与胃肠及胃肠外疾病关系的研究进展^{*}

黄翠香^{1,2}, 陈 曦¹综述, 包 郁^{1△}, 李 强³审校

(1. 四川省肿瘤医院内镜诊治部, 成都 610041; 2. 西南医科大学附属医院消化内科, 四川泸州 646000;

3. 四川省肿瘤医院胸外科, 成都 610041)

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)在全世界约 50% 的人口中存在, 在发展中国家感染率达 70% 以上, 已经证实慢性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等疾病与 Hp 感染有关, Hp 感染引起的胃肠外疾病目前也是一个研究热点, 其机制可能涉及炎症反应、自身免疫等多方面。该文就 Hp 感染与部分胃肠疾病、胃肠外疾病的关系及其可能的机制进行综述, 以期临床诊治及早预防提供参考。

[关键词] 幽门螺杆菌; 胃肠疾病; 胃肠外疾病; 相关性; 发病机制; 综述

[中图法分类号] R573 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-3029-05

Advances in the relationship between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases^{*}

HUANG Cuixiang^{1,2}, CHEN Xi¹, BAO Yu^{1△}, LI Qiang³

(1. Department of Endoscopy Center, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou,

Sichuan 646000, China; 3. Department of Thoracic Surgery,

Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] *Helicobacter pylori* (Hp) exists in about 50% of the world's population, and the infection rate in developing countries reaches more than 70%. It has been confirmed that chronic gastritis, gastroduodenal ulcer, gastric cancer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and other diseases are related to Hp infection. Extra-gastrointestinal diseases caused by Hp infection are also a research hotspot at present, and the mechanism may involve inflammation, autoimmunity, and other aspects. This article summarizes the relationship between Hp infection and some gastrointestinal diseases, extra-gastrointestinal diseases, and its possible mechanisms, and provides references for clinical diagnosis and treatment and early prevention.

[Key words] *Helicobacter pylori*; gastrointestinal disease; extra-gastrointestinal disease; correlation; pathogenesis; review

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰染色阴性、微需氧、具有鞭毛、唯一可以在胃酸中存活的细菌, 与慢性胃炎及消化性溃疡关系密切。世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单显示, Hp 属于 I 类致癌物, 可诱发胃癌和淋巴增生性胃淋巴瘤, 其致病机制与 Hp 本身、宿主免疫及环境相互作用密切相关。Hp 可产生多种细胞毒素和毒力因子, 如细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin associated gene, CagA)、空泡细胞毒素 (vacuolating cytotoxin, VacA)、热休克蛋白 (heat shock protein, Hsp)、脂多

糖 (lipopolysaccharide, LPS)、尿素酶等^[1], 产生免疫炎症反应, 对感染组织造成损伤。近年来, 越来越多学者着手研究 Hp 感染及致病机制, 其中 Hp 感染导致胃内疾病的机制方面有很大进展, 但 Hp 感染与胃肠外疾病之间的相关性及其发病机制尚无明确定论, 本文就 Hp 感染与胃肠道及胃肠外部分疾病相关性的研究进展及其可能发病机制进行综述。

1 Hp 感染与胃疾病

澳大利亚学者在人胃黏膜中发现 Hp, 1985 年首次报道志愿者吞服培养的 Hp 后可诱发经组织学证

^{*} 基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFB0408400); 四川省科技厅重点研发项目(2019YFG0517)。 作者简介: 黄翠香(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事消化病学研究。 △ 通信作者, E-mail: baoyu514@163.com。

实的胃炎^[2],2015 年京都共识认定 Hp 胃炎是一种传染病,而从慢性萎缩性胃炎、肠化生、不典型增生到胃癌的整个发展变化过程中, Hp 感染发挥着重要作用^[3]。约 70% 的胃溃疡患者、90% 的十二指肠溃疡患者感染了 Hp^[4], Hp 感染亦是胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤发生、发展的主要原因。

近年大量研究探索 Hp 感染导致胃癌相关的分子生物学机制,并获得一些进展。Hp 通过其特定的毒力因子引起胃癌,如 CagA、VacA 和外膜蛋白(HomB、HopQ 和 HopH),可激活多种信号通路,如致病岛(pathogenicity island, PAI)基因编码 CagA 激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B 通路,进一步激活促炎信号途径和白细胞介素(interleukin, IL)-8 的分泌; Hp 通过 HomB 附着于胃上皮细胞,并通过 HopQ 促进 CagA 及 VacA 蛋白转移到细胞中,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路破坏胃上皮细胞的肿瘤抑制机制,也可激活导致细胞增殖的 RAS/MEK/ERK 途径^[5-7],从而导致胃上皮细胞萎缩及异常细胞增殖;同时,也有学者发现 Hp 感染通过 CagA/p-ERK/AUF1 通路下调胃因子 1(recombinant gastrin 1, GKN1)的表达,促进胃癌的发生^[8],从而为胃癌治疗提供潜在靶点。

2 Hp 感染与肠道疾病

2.1 结肠息肉及结肠癌

结肠息肉主要分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉,前者有癌变风险。TEIMOORIAN 等^[9]研究发现,结肠肿瘤性病变患者的 Hp 感染率高于健康人群,故推测结肠肿瘤病变与 Hp 感染之间可能存在相关性。一项荟萃分析表明,结直肠腺瘤、晚期腺瘤和癌症都与 Hp 感染相关^[10]。

近年结肠息肉和结肠癌的发病率呈上升趋势,有研究认为 Hp 感染可通过升高胃泌素水平、减少胃酸导致肠道菌群失调、促进环氧化酵素 2 型表达增加来刺激肿瘤细胞生长、减少肿瘤细胞凋亡,在结肠炎-结肠息肉-结肠癌多阶段的发生、发展过程中起到作用^[11]。目前, Hp 感染与结直肠肿瘤相关性研究仅为初步探讨, Hp 与结直肠肿瘤的具体机制尚需深入研究。

2.2 炎症性肠病

炎症性肠病是一种自身免疫性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,病因不明。近期一项 meta 分析显示,炎症性肠病与 Hp 患病率呈负相关($P < 0.001$),炎症性肠病患者根除 Hp 后复发的可能性是未根除的 1.41 倍($OR = 1.41, 95\% CI: 1.25 \sim$

1.58)^[12]。故推测 Hp 感染是炎症性肠病的保护因素,原因推测是 Hp 下调肠道炎性免疫应答。IL-10 是一种与调节人类肠道免疫反应有关的细胞因子,与维持肠道稳态相关。YAMAMOTO FURUSHO 等^[13]发现血清 IL-10 与 Hp 感染的溃疡性结肠炎患者严重程度之间存在正相关。但也有报道称 Hp 感染与炎症性肠病的发生、发展无关^[14]。

近年炎症性肠病的诊疗越发规范,但诊治困难,需多学科排除诊断,且治疗费用昂贵,若证实 Hp 感染在炎症性肠病发生、发展中的具体作用,对炎症性肠病的诊疗意义重大。但目前尚无研究给出明确结论,尚需大规模流行病学调查及发病机制方面的研究以明确阐明。

3 Hp 感染与胃肠外疾病

自 Hp 被发现以来,其感染及致病机制就是热门研究点,目前发现 Hp 感染也与多种胃肠外疾病相关。

3.1 心血管系统疾病

3.1.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

冠心病是冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。有研究发现, Hp 感染与新发及再发心血管事件呈正相关^[15],其发病基础是促进冠状动脉粥样硬化及冠状动脉斑块的形成^[16]。动脉粥样硬化级联反应的特征是炎症标记物(如高敏 C 反应蛋白和部分 IL,如 IL-8)的表达水平增加, TALARI 等^[17]研究发现, CagA 阳性菌株与高敏 C 反应蛋白产生增高相关。感染 Hp 的 CagA 阳性菌株的患者可能更容易患冠心病,但人体生理功能机能复杂,还需要进一步研究 Hp 感染与冠心病之间的关系。

3.1.2 心房颤动

心房颤动是临床上常见的心律失常之一。YAN 等^[18]的 meta 分析表明,在亚洲和非洲地区, Hp 被认为是心房颤动的危险因素之一。另外,一项关于中国心房颤动患者 Hp 感染的研究将心房颤动患者分为短期心房颤动(<1 年)和长期心房颤动(≥ 1 年)两组,均进行¹³C 尿素呼气试验、高敏 C 反应蛋白和左心房直径的检测,结果表明长期心房颤动组比短期心房颤动组、对照组的 Hp 值明显升高,排除相关混杂因素, Hp 值 $\geq 4\%$ 可作为长期心房颤动的一个独立预测因子^[19]。但 TETTA 等^[20]研究未能发现 Hp 感染与心房颤动之间的相关性,认为 Hp 不太可能被视为心房颤动的危险因素之一。

Hp 感染与心房颤动的具体关系尚无机理方面研究,且心房颤动和 Hp 感染之间的联系仍然存在争议,不排除二者为单纯并存状态,这可能跟纳入的受

试者数量、地域差异有一定的关系。

3.2 呼吸系统疾病

3.2.1 肺癌

肺癌是起源于呼吸上皮细胞的恶性肿瘤,其病因和发病机制仍在进一步研究。Hp 属 I 类致癌物,不仅与胃癌相关,有学者发现也与肺癌关系密切。SA-MAREH 等^[21]对 52 例成年肺癌患者进行血清学、实时荧光定量 PCR 和尿素酶检测探究 Hp 与肺癌之间的关系,结果表明肺癌与 Hp 感染存在关联,但具体的机制仍不清楚。口腔作为 Hp 的胃外储存库,Hp 可从口腔到达肺部,VacA 能够诱导支气管上皮细胞中的 IL-8 产生,Hp 细胞壁的 LPS 也可刺激 IL 和肿瘤坏死因子等促炎因子的生成,导致免疫刺激和慢性炎症,从而促进肺癌的发生^[22]。若 Hp 感染与肺癌的相关性找到了科学依据,Hp 的根治有可能降低肺癌的发生率。

3.2.2 哮喘

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,主要发病机制为气道免疫-炎症机制。一项研究发现,25.6%的哮喘患儿中发现 Hp IgG 血清阳性,而对照组为 44.4%;同时也检测到 Hp IgG 滴度与哮喘严重程度之间存在明显负相关,猜测 Hp 血清阳性可预防儿童哮喘^[23],原因可能是 Hp 的中性粒细胞激活因子可通过增强辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 炎症反应和诱导 T 细胞反应,促进免疫反应由 Th2 向 Th1 转变来预防哮喘发生^[24]。而一项全国性回顾队列研究发现在调整性别、年龄和合并症后, Hp 感染与成人哮喘发病风险增加 1.38 倍,与没有 Hp 感染的受试者相比,患有 Hp 感染的患者患成人哮喘的风险明显更高^[25]。

关于 Hp 感染是否保护或加重哮喘,至今尚无定论,这可能与选用不同样本量、不同年龄等有关。若明确二者的关系,对哮喘的防治具有较大的临床意义。

3.3 血液系统疾病

特发性血小板减少性紫癜是临床上常见的出血性、自身免疫性疾病。RAMACHANDRAN 等^[26]报道了 Hp 在特发性血小板减少性紫癜发生、发展中的作用,发现根除 Hp 治疗后血小板计数得到改善并逐渐正常化;机制可能是菌体细胞壁 Lewis 抗原可引起自身免疫反应, Lewis 抗体非特异性地与血小板结合并诱导血小板减少;也有可能是机体产生相应的抗 Hp 抗体,与血小板表面糖蛋白发生抗原抗体反应,通过分子模拟机制引起血小板数量减少^[27]。

目前根据国内外大量文献总结, Hp 感染与许多血液系统疾病存在相关性,如缺铁性贫血、巨幼细胞贫血、胃 MALT 淋巴瘤等,也有学者对白血病、过敏

性紫癜有研究,但样本量不大、研究尚不深入,未有确切结论。

3.4 肝脏疾病

3.4.1 肝性脑病

肝性脑病是肝硬化最严重的并发症之一,其发病机制涉及氨中毒、假性神经递质形成及色氨酸增多等。目前研究显示, Hp 的感染可能与肝硬化高血氨水平有关,并发现根除 Hp 后可有效降低血氨水平^[28]。其可能机制:(1) Hp 产生的尿素酶将胃液中尿素水解为二氧化碳和氨,肝硬化患者肝功能严重受损,对氨的代谢功能下降,导致血氨蓄积;(2) Hp 改变血清锌水平或尿素酶活性,在胃黏膜内产生大量氨,从而升高血氨,诱导肝性脑病^[29]。但也有研究表明, Hp 升高血氨、根除 Hp 后降低血氨与改善肝性脑病证据不足,患者获益有待考量^[30]。

鉴于 Hp 可能通过升高血氨水平促进肝性脑病的发生、发展,加大流行病学调查及临床随机对照试验的样本量,通过动物实验佐证,有助于明确其关系,为根除 Hp 防治肝性脑病提供临床及理论依据。

3.4.2 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病是一种常见的肝脏疾病,是指从单纯性脂肪变性到脂肪性肝炎的各种病变,发病机制被广泛接受的是“多重打击”学说。目前有多项研究表明, Hp 感染与非酒精性脂肪性肝病的发展存在联系,且认为 Hp 感染是非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素^[31-32]。DOULBERIS 等^[32]发现 Hp 感染可能通过肠道微生物群及其代谢物移位进入门脉循环,激活炎症级联反应造成肝功能损伤,影响糖脂代谢,从而影响非酒精性脂肪性肝病的严重程度。目前, Hp 感染与非酒精性脂肪性肝病的具体关系无机制方面的论证,尚需进一步的研究证实根除 Hp 有助于预防和治疗非酒精性脂肪性肝病。

3.5 其他疾病

除以上疾病外,还有较多的胃肠外疾病也被认为与 Hp 感染相关,如阿尔茨海默病等神经系统疾病^[33]、骨质疏松等内分泌系统疾病^[34]、慢性喉炎及其他系统疾病^[35]。

4 小 结

Hp 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃 MALT 淋巴瘤等胃肠疾病的相关性已达成共识,但 Hp 感染与其他胃肠疾病尚无明确相关性,具体的发病机制也无定论,有待进一步研究。任何一种疾病的发生常由多种因素导致, Hp 与冠心病、心房颤动、肺癌、哮喘、特发性血小板减少性紫癜、肝性脑病、非酒精性脂肪性肝病等胃肠外疾病的相关性尚需更大样本量、不同人群甚至不同地域的研究证实,为治疗此

类疾病提供理论依据。

参考文献

- [1] CHMELA M, KUPCMSKAS J. Review: pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (Suppl 1): e12638.
- [2] HOFT S G, NOTO C N, DIPAOLO R J. Two distinct etiologies of gastric cancer: infection and autoimmunity [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 752346.
- [3] SUNG J J Y, COKER O O, CHU E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1572-1580.
- [4] DOVJAK P. Ulcus duodeni, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi und *Helicobacter pylori* [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2017, 50(2): 159-169.
- [5] NEJATI S, KARKHAH A, DARVISH H, et al. Influence of *helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders[J]. *Microb Pathog*, 2018, 117: 43-48.
- [6] ALIPOUR M. Molecular mechanism of *helicobacter pylori*-induced gastric cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(1): 23-30.
- [7] PALRASU M, ZAIKA E, EL-RIFAI W, et al. Bacterial CagA protein compromises tumor suppressor mechanisms in gastric epithelial cells[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2422-2434.
- [8] GUO Y, ZHANG T, SHI Y, et al. *Helicobacter pylori* inhibits GKN1 expression via the CagA/p-ERK/AUF1 pathway[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(1): e12665.
- [9] TEIMOORIAN F, RANAEI M, HAJIAN T K, et al. Association of *helicobacter pylori* infection with colon cancer and adenomatous polyps [J]. *Iran J Pathol*, 2018, 13(3): 325-332.
- [10] CHOI D S, SEO S I, SHIN W G, et al. Risk for colorectal neoplasia in patients with *helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(2): e0012.
- [11] FUJIMORI S. Progress in elucidating the relationship between *helicobacter pylori* infection and intestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(47): 8040-8046.
- [12] ZHONG Y, ZHANG Z, LIN Y, et al. The relationship between *helicobacter pylori* and inflammatory bowel disease [J]. *Arch Iran Med*, 2021, 24(4): 317-325.
- [13] YAMAMOTO FURUSHO J K, FONSECA C G, BARRERA OCHOA C A, et al. Synthesis of interleukin-10 in patients with ulcerative colitis and *helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 4171083.
- [14] ROSANIA R, VON A U, LINK A, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is not associated with the onset of inflammatory bowel diseases. A case-control study [J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2018, 27(2): 119-125.
- [15] RAHMANI Y, MOHAMMADI S, KARIM H, et al. Association of *helicobacter pylori* and coronary heart disease in Iran: a meta-analysis [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2018, 32: 73.
- [16] KRUPA A, GONCIARZ W, RUSEK-WALA P, et al. *Helicobacter pylori* infection acts synergistically with a high-fat diet in the development of a proinflammatory and potentially proatherogenic endothelial cell environment in an experimental model [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3394.
- [17] TALARI H R, MONIRI R, MOLLAGHANBARI M, et al. Evaluating the relationship between *helicobacter pylori* infection and carotid intima-media thickness a cross sectional study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 69: 102659.
- [18] YAN J, SHE Q, ZHANG Y, et al. The Association between arrhythmia and *helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of case-control studies [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(11): 1139.
- [19] WANG D Z, CHEN W, YANG S, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 813-819.
- [20] TETTA C, MOULA A I, MATTEUCCI F, et al. Association between atrial fibrillation and *Helicobacter pylori* [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(7): 730-740.
- [21] SAMAREH F M, HASHEMI BAJGANI S M, SHAFABI A, et al. Detection of *helicobacter*

- pylori in the bronchoalveolar lavage of patients with lung cancer using real-time PCR [J]. Jundishapur J Microbiol, 2016, 9(11): e32144.
- [22] GONZÁLEZ I, ARAYA P, ROJAS A. Helicobacter pylori infection and lung cancer: new insights and future challenges[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(9): 658-662.
- [23] FOUDA E M, KAMEL T B, NABIH E S, et al. Helicobacter pylori seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2018, 46(1): 76-81.
- [24] ZUO Z T, MA Y, SUN Y, et al. The protective effects of helicobacter pylori infection on allergic asthma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(1): 53-64.
- [25] WANG Y C, LIN T Y, SHANG S T, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of adult-onset asthma: a nationwide cohort study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(9): 1587-1594.
- [26] RAMACHANDRAN L, BALOCH L, DJIRDEH T M, et al. Immune thrombocytopenic purpura secondary to helicobacter pylori[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2021, 35(1): 60-61.
- [27] CHMIELA M, GONCIARZ W. Molecular mimicry in helicobacter pylori infections[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(22): 3964-3977.
- [28] 赵景润, 王金燕, 李森林. 幽门螺杆菌与肝性脑病[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(7): 553-556.
- [29] LEVITT D G, LEVITT M D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2018, 11: 193-215.
- [30] ABID S, KAMRAN M, ABID A, et al. Minimal hepatic encephalopathy: effect of h. pylori infection and small intestinal bacterial overgrowth treatment on clinical outcomes [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10079.
- [31] ABO AMER Y E, SABAL A, AHMED R, et al. Relationship between helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a developing country: a cross-sectional study[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 619-625.
- [32] DOULBERIS M, PAPAETHYMIU A, SRIVASTAVA D S, et al. Update on the association between non-alcoholic fatty liver disease and helicobacter pylori infection [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(4): e13737.
- [33] UBERTI A F, CALLAI-SILVA N, GRAHL M V C, et al. Helicobacter pylori urease: potential contributions to Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3091.
- [34] KIM T J, LEE H, MIN Y W, et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3): 657-663.
- [35] PAGIC MATIC I, MATIC I, MASLOVARA S, et al. Helicobacter pylori gastric infection in patients with laryngeal cancer and chronic laryngitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(1): 135-139.

(收稿日期: 2021-12-05 修回日期: 2022-05-10)

(上接第 3028 页)

- [31] CHAN M J, HUANG C C, HU C C, et al. Osteonecrosis of femoral head, an overlooked long-term complication after paraquat intoxication: a retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8827.
- [32] KOIKE M, NOJIRI H, OZAWA Y, et al. Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11722.
- [33] KOBAYASHI K, NOJIRI H, SAITA Y, et al. Mitochondrial superoxide in osteocytes perturbs canalicular networks in the setting of age-related osteoporosis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9148.

(收稿日期: 2021-12-09 修回日期: 2022-05-08)