

· 综述 ·

丹皮酚在骨关节炎治疗中的研究进展[※]罗 雁^{1,2} 许佳佳^{1,2} 庄莹莹^{1,2} 付长龙^{1,2▲}

摘要 骨关节炎(OA)是一种可累及全关节的复杂疾病,表现为进行性软骨破坏、软骨下重塑和滑膜炎,其特征是软骨细胞外基质(ECM)合成和分解代谢之间的不平衡。丹皮酚具有消炎、镇痛、抗肿瘤、增强免疫功能等多种药理功效,是牡丹皮、徐长卿等传统中药中的主要有效成分。近年来,丹皮酚在骨关节炎中的潜在治疗作用引起了广泛关注。文中综述了丹皮酚治疗 OA 的最新研究进展,梳理迄今为止其调控 OA 发生发展的分子机制,并综合探讨了丹皮酚治疗 OA 的潜在途径,以期对 OA 的预防和治疗提供新的视角和思路。

关键词 骨关节炎;丹皮酚;软骨细胞;炎症因子

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)作为最常见的退行性肌骨系统疾病,其病理机制复杂,涉及关节软骨损伤、基质降解、软骨下骨重塑、炎症反应及软骨细胞凋亡与代谢紊乱等多个环节^[1]。该疾病给患者和社会带来沉重的健康负担^[2]。目前临床治疗策略主要包括早期镇痛、局部病灶清理和晚期关节置换,然而针对早、中期的基础治疗往往难以有效逆转软骨损伤及相关症状^[3],因此开发更有效的治疗手段成为临床亟待解决的问题。

丹皮酚(Paeonol, PAE)是从牡丹根皮和徐长卿全草中提取的主要活性成分,具有广泛的药理作用。值得注意的是,丹皮酚注射液在中国已成功用于炎症疼痛相关疾病的治疗近 50 年^[4]。近年研究表明,炎症反应在 OA 发病机制中起关键作用,多种炎症细胞因子与信号通路的相互作用导致细胞代谢失衡,进而促进 OA 进展^[5,6]。基于此,笔者系统探讨了丹皮酚在 OA 环境下对软骨细胞及软骨组织的作用及其可能的分子机制,旨在为 OA 治疗药物的研发提供新的科学思路和研究方向。

※ 基金项目 陈可冀中西医结合发展基金资助项目(No. CKJ2022008);福建省自然科学基金项目(No. 2022J01370);福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目(No. X2019011-人才)

▲ 通信作者 付长龙,男,医学博士,副研究员。研究方向:骨关节炎基础与临床研究。E-mail: 993001232@qq.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学中西医结合研究院(福建 福州 350122); 2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室(福建 福州 350122)

1 PAE 的药理学作用及临床运用

丹皮酚(PAE)作为一种天然酚类化合物,具有镇痛、镇静、抗炎、抗氧化、神经保护及抑制变态反应等多重药理活性,在关节炎、皮肤炎症、器官损伤、结肠炎及阿尔茨海默病等多种疾病的治疗中发挥重要作用^[7]。丹皮酚临床给药途径主要包括口服和注射,用于缓解发热、头痛、神经痛和肌肉疼痛等炎症和疼痛相关症状,其外用制剂在湿疹、皮炎、皮肤瘙痒、蚊虫叮咬等皮肤疾病治疗以及过敏性鼻炎和感冒预防方面也显示出良好效果^[8]。然而,丹皮酚的临床应用受到水溶性差、代谢快和生物利用度低的限制。为此,研究人员开发了混悬剂、微海绵、树枝状大分子、纳米胶囊和脂质体等新型制剂,显著提高了其溶解度和药理活性^[9,10]。近年来,阿波辛(AP)与丹皮酚(PA)的合成异构体组合 APPA 被证实可显著缓解临床犬骨关节炎的症状,并得到了接受 APPA 治疗的晚期症状性 OA 受试者病例系列结果的支持^[11]。但一项针对膝关节 OA 患者的双盲随机对照试验显示,APPA 800 mg 每日 2 次、持续 28 天的治疗方案未获显著疗效,可能与给药剂量不足或受试者选择偏倚有关^[12]。这些研究表明,丹皮酚及其复方制剂对 OA 的治疗潜力仍需通过更深入的机制研究和临床试验来验证,以期在更广泛的 OA 患者群体中获得确切的临床疗效。

2 PAE 对 OA 的作用

2.1 抗炎症抗降解作用 滑膜内膜的慢性低度炎症在 OA 病理生理过程中占据核心地位,而先天性和适

应性的中枢免疫机制目前被认为在驱动炎症及组织破坏方面扮演了关键角色,尤其是 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子的表达,被广泛认为是推动 OA 发展的主要因素。因此,抑制软骨细胞的炎症反应对于控制或减缓 OA 的进展具有重要意义^[13]。Lou 等^[14]研究发现丹皮酚通过 PI3K/Akt/NF- κ B 通路可有效抑制由 IL-1 β 诱导的炎症反应。在前交叉韧带横断 (ACLT) 动物模型中,通过关节腔内注射丹皮酚可有效改善关节软骨组织学评分,并可拮抗 IL-1 β 介导的基质金属蛋白酶 MMP1、MMP3、MMP13 和炎症因子 COX2、iNOS 的表达,同时促进组织抑制剂 TIMP-1 的基因表达^[15]。Georgia 等^[16]用丹皮酚治疗 CIA 小鼠,发现第 30 天临床关节炎评分平均值降低了 50%,并发现丹皮酚预处理能够成功改善促炎性 TNF- α 的产生,通过类似方式处理后发现 IL-6、IL-1 β 和 MMP-1/MMP-3 的表达也呈现剂量依赖性下调,并强烈抑制 NF- κ B p65 亚基磷酸化和 I κ B α 降解。连续 7 天给 GA 大鼠服用丹皮酚可显著降低大鼠滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平,且细胞核中 p65 的水平 and 滑膜组织中 NF- κ B DNA 结合活性也降低^[17,18]。丹皮酚可抑制 Wnt / β -catenin 通路降低 MMP 并促进软骨形成因子 SOX-9、Col- II 的表达,从而保护 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤^[19]。Scotece 等^[20]研究发现,NUCB2/nesfatin-1 在 OA 患者的人原代软骨细胞中表达增加并有明显的炎性诱导作用,丹皮酚可降低 IL-1 β 诱导的 NUCB2/nesfatin-1 上调,使其表达降低到基线水平。丹皮酚诱导炎症刺激因子 HMGB1 重新定位到细胞核,降低细胞质中的 HMGB1 水平,并抑制了三种典型的促炎信号通路 Jak-STAT、趋化因子和 MAPK 的作用,可能抑制软骨细胞的炎症及凋亡过程^[21,22]。同时,丹皮酚被证实可显著降低软骨细胞中粘附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,因此可减少滑膜中单核细胞炎性聚集^[23]。Zhao 等研究^[24]表明,丹皮酚还可以减轻体内内侧半月板诱导的关节软骨变性的不稳定。此外,丹皮酚已被建议通过 AMPK 通路作为抗炎药,可以调节多个下游靶标如 SIRT1、PGC-1 α 、p53 和 FoxO 因子,而不是直接磷酸化的 NF- κ B 亚基,其在 OA 中是否具有同样的作用值得进一步研究^[25]。

2.2 抗氧化作用 氧化应激在 OA 的发病机制中具有重要作用,软骨细胞内活性氧(ROS)的过量产生和氧化应激的诱导是 OA 发病的主要因素之一。氧化应激水平的升高与胶原蛋白降解、软骨细胞炎症呈正相关^[26]。研究表明,NADPH 氧化酶亚型 NOX2 在 IL-

1 β 孵育时可诱导 ROS 的产生。Liu 等^[27]研究发现,丹皮酚可以显著减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 ROS 的产生。其作用机制可能通过阻断软骨细胞中 NADPH 氧化酶的激活来减少 ROS 的产生,而非清除清除氧化物质^[28,29]。单独使用丹皮酚还可以增强抗氧化剂的表达,减少体外氧化应激和 ROS 的产生^[30]。有研究表明,丹皮酚在吸收后转变为其活性代谢产物 (M2~M11),其中 M3 和 M11 通过阻断 MAPK/ERK1/2 和 p38 的磷酸化和丹皮酚共同发挥抗炎和抗氧化作用^[31]。作为天然抗氧化剂,丹皮酚已被证实通过调控 JAK2/STAT3、Keap1/Nrf2/ARE 等信号通路,增强下游抗氧化剂基因的转录与表达,从而有效减轻酒精诱导的肝组织氧化应激损伤^[32,33]。然而,丹皮酚在 OA 中的抗氧化作用机制尚未明确,仍需更多实验深入研究与探索。

2.3 抑制软骨细胞凋亡 软骨细胞外基质的丢失和异常重塑是骨关节炎的中心病理机制。在正常关节软骨中,软骨细胞的凋亡和增殖处于动态平衡;而在骨关节炎病变过程中,软骨细胞凋亡加剧,细胞外基质降解,进而加速关节软骨的退行性病变^[19]。近年研究表明,抗凋亡蛋白 Bcl-2 可增强细胞对 DNA 损伤因子的耐受性,并抑制化学治疗药物引起的靶细胞凋亡。丹皮酚可通过上调 Bcl-2 基因的表达、下调凋亡蛋白 Bax 基因表达,以时间与剂量依赖性地抑制软骨细胞凋亡,从而延缓 OA 的关节软骨退变和破坏^[34]。研究进一步表明,丹皮酚对损伤关节软骨的修复作用可能与调节 P53 和 Bcl-2 的表达有关,能在一定程度上抑制骨性关节炎软骨细胞的过度凋亡^[35]。此外,Sirtuin 1 (SIRT1) 在降解的软骨中下调,丹皮酚可诱导 SIRT1 的核积累,进而灭活 NF- κ B 信号通路,改善炎性细胞因子分泌,减少 EMC 的降解和软骨细胞凋亡^[36]。这些发现为丹皮酚在 OA 治疗中的应用提供了新的分子机制依据。

2.4 抑制软骨细胞铁死亡 骨关节炎患者关节长期处于慢性炎症状态,这会导致关节软骨内铁的异常分布和代谢紊乱,进而诱导软骨铁死亡的发生^[37]。研究表明,损伤的软骨细胞可抑制软骨细胞中 GPX4 和 SLC7A11 的表达,同时上调 P53 和 ACSL4 的表达而诱导铁死亡,并以液体 ROS 非依赖性方式诱导 MMP13 表达,从而加剧疾病发展^[38]。Cao 等^[39]的研究证实,丹皮酚干预 OA 小鼠模型后,可显著降低细胞内铁/ROS/脂质 ROS 水平,减少细胞凋亡,下调 ACSL4/4-HNE 表达,同时上调 GPx4/SLC7A11 表达,表明丹皮酚是

ACSL4 介导的软骨细胞铁死亡的有效抑制因子。最新研究由 Cong 等^[40]通过同时使用 AMPK 激动剂和 Nrf2 抑制剂证实,丹皮酚可能通过激活 AMPK/Nrf2/GPX4 信号通路来抑制软骨细胞的铁死亡。虽然目前对铁死亡与 OA 的理解主要基于动物和细胞实验研究数据,其临床安全性和有效性评估尚有限,但近年来铁死亡研究显示出其作为创新治疗靶点的潜力^[41]。深入探索铁死亡介导的 OA 治疗策略将具有深远的临床意义。

2.5 抑制破骨细胞生成 软骨下破骨细胞在 OA 发病过程中发挥重要作用,其通过破坏软骨下骨和关节软骨的结构,促进骨基质降解,同时骨基质的降解也为破骨细胞的移动提供途径,进而影响血管生成和软骨下骨的神经支配,最终加速关节软骨损伤并引起关节疼痛^[42]。Su W 等^[43]研究发现,选择性敲除破骨前细胞中的 PDGF-BB 可减弱软骨下骨血管生成,并可消除内侧半月板(DMM)诱导的关节退化和软骨下神经支配。研究表明,丹皮酚治疗可有效抑制小鼠膝关节骨赘的形成,通过减轻软骨厚度的损失和软骨细胞的紊乱,显著改善了关节软骨的破坏^[39]。通过连续 7 天对大鼠进行丹皮酚腹腔注射的实验证实,其可显著降低核因子 κ -B 配体受体激活剂的表达,并通过 Nrf2/NF- κ B/NFATc1 信号通路抑制破骨细胞的生成^[44]。TRAP 染色结果显示,丹皮酚治疗尿酸盐诱导的关节炎后,破骨细胞激活数量明显减少,同时组织中 I κ B α 的水平升高,NF- κ B 活化受到抑制^[45]。早期研究数据表明,丹皮酚通过降低 RANKL 诱导的 ERK、p38 和 NF- κ B 的活化,从而抑制骨髓基质细胞和巨噬细胞的破骨细胞生成^[46]。此外,多项研究表明,自噬在维持骨稳态中发挥着不可或缺的作用,有望成为调节软骨下破骨细胞的新靶点,为 OA 的综合治疗提供新的视角^[47]。

3 小结与展望

丹皮酚通过多靶点、多途径的作用机制,在骨关节炎中表现出显著的抗炎、抗氧化及抗凋亡作用,并可能通过抑制软骨细胞的铁死亡及破骨细胞的生成控制软骨的破坏和整个关节的结构变化。现有研究已初步阐明了丹皮酚调控 OA 发生、发展的复杂分子机制,但仍存在若干关键科学问题有待深入探索:其是否通过调节 miRNA 影响软骨细胞自噬从而发挥其镇痛作用?其促进成骨向分化的具体分子机制如何?其在 OA 软骨内环境的深层次作用机制是什么?这些

问题的解答将推动丹皮酚从基础研究向临床应用的转化。未来研究应着重于优化给药系统和剂型以提高生物利用度,开展规范的临床试验验证疗效和安全性,并探索其与其他治疗手段的协同效应,从而为 OA 患者提供更有效的治疗选择,实现减轻病痛、改善生活质量的治疗目标。

参考文献

- [1]魏晓涛,何志军,刘涛,等.中药干预炎症细胞因子在骨关节炎中的作用研究进展[J].风湿病与关节炎,2024,13(6):64-68.
- [2]吴昊天,林剑浩.骨关节炎疾病负担与危害[J].协和医学杂志,2025,16(1):5-12.
- [3]章晓云,曾浩,孟林.膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(1):50-58.
- [4]祁建宏,董芳旭.丹皮酚现代药理作用及其机制研究进展[J].北京联合大学学报,2023,37(2):72-78.
- [5]DE ROOVER A, ESCRIBANO-NUNEZ A, MONTEAGUDO S, et al. Fundamentals of osteoarthritis: inflammatory mediators in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(10):1303-1311.
- [6]VAN DEN BOSCH M H J, BLOM A B, VAN DER KRAAN P M. Inflammation in osteoarthritis: our view on its presence and involvement in disease development over the years[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(4): 355-364.
- [7]ZHANG L, LI D, LIU L. Paeonol: pharmacological effects and mechanisms of action[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72:413-421.
- [8]JU J, SONG T, SHI J, et al. Investigation of paeonol in dermatological diseases: an animal study review[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1450816.
- [9]张毅,薛美玲,王会盈,等.丹皮酚分析检测的研究进展[J].化工与医药工程,2024,45(2):60-64.
- [10]ADKI K M, KULKARNI Y A. Chemistry, pharmacokinetics, pharmacology and recent novel drug delivery systems of paeonol[J]. Life Sci, 2020, 250:117544.
- [11]LARKINS N, CROSS A, HAWKES J, et al. Efficacy and safety of the combination of apocynin and paeonol (appa) in patients with osteoarthritis: an uncontrolled patient case series[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(Suppl 1):1742.
- [12]BIHLET A R, BYRJALSEN I, ANDERSEN J R, et al. The efficacy and safety of a fixed-dose combination of apocynin and paeonol, APPA, in symptomatic knee OA: a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(7):952-962.
- [13]COACCIOLI S, SARZI-PUTTINI P, ZIS P, et al. Osteoarthritis: new insight on its pathophysiology[J]. J Clin Med, 2022, 11(20):6013..
- [14]LOU Y, WANG C, TANG Q, et al. Paeonol inhibits il-1 β -induced inflammation via pi3k/akt/nf-kappab pathways: in vivo and vitro studies[J]. Inflammation, 2017, 40(5):1698-1706.
- [15]蒋利锋.丹皮酚在骨性关节炎中的作用及其机制研究[D].杭州:浙江大学,2017.
- [16]DELIGIANNIDOU G, GOUGOULA V, BEZIRTZOGLU E, et al. The role of natural products in rheumatoid arthritis: current knowledge of basic

- in vitro and in vivo research[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4):599.
- [17] GUO Z, YE G, TANG C, et al. Exploring effect of herbal monomers in treating gouty arthritis based on nuclear factor- κ B signaling: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(5):e37089.
- [18] CHEN G, JIA P, YIN Z, et al. Paeonol ameliorates monosodium urate-induced arthritis in rats through inhibiting nuclear factor- κ B-mediated proinflammatory cytokine production [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(11):2971-2978.
- [19] 吴成武, 王伟, 汤休书, 等. 徐长卿丹皮酚通过调控 Wnt/ β -catenin 通路保护 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23):5346-5351.
- [20] SCOTECE M, CONDE J, ABELLA V, et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(5):653-660.
- [21] 齐鑫, 张晓刚, 于海洋, 等. HMGB1 在调节骨关节炎软骨细胞功能中的作用机制 [J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(1):141-146.
- [22] LEI H, WEN Q, LI H, et al. Paeonol Inhibits Lipopolysaccharide-Induced HMGB1 Translocation from the Nucleus to the Cytoplasm in RAW264.7 Cells [J]. *Inflammation*, 2016, 39(3):1177-1187.
- [23] WANG Q, XU X, KANG Z, et al. Paeonol prevents IL-1 β -induced inflammatory response and degradation of type II collagen in human primary chondrocytes [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):2139-2145.
- [24] ZHAO T, WANG S, LIU W, et al. Clinical efficacy of Yiqi Yangxue formula on knee osteoarthritis and unraveling therapeutic mechanism through plasma metabolites in rats [J]. *Front Genet*, 2023, 14:1096616.
- [25] CHEN J, CHENG C, CHEN J, et al. Cynanchum paniculatum and its major active constituents for inflammatory-related diseases: a review of traditional use, multiple pathway modulations, and clinical applications [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:7259686.
- [26] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQQI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110452.
- [27] LIU M, ZHONG S, KONG R, et al. Paeonol alleviates interleukin-1 β -induced inflammatory responses in chondrocytes during osteoarthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:914-921.
- [28] PING M, XIAO W, MO L, et al. Paeonol attenuates advanced oxidation protein product-induced oxidative stress injury in THP-1 macrophages [J]. *Pharmacology*, 2014, 93(5-6):286-295.
- [29] FERNANDEZ-MORENO M, HERMIDA-GOMEZ T, LARKINS N, et al. Anti-inflammatory activity of APPA (apocynin and paeonol) in human articular chondrocytes [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(1):118.
- [30] CHEN Y, CHEN J, TSAI C, et al. Protective effects of paeonol against cognitive impairment in lung diseases [J]. *J Pharmacol Sci*, 2024, 155(3):101-112.
- [31] JIN X, WANG J, XIA Z, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative activities of paeonol and its metabolites through blocking MAPK/ERK/p38 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2016, 39(1):434-446.
- [32] 刘岩, 张磊, 安硕, 等. 丹皮酚通过调控动脉粥样硬化中的 miR-152-3p/ASPH 轴抑制氧化低密度脂蛋白诱发的小鼠血管内皮细胞凋亡、炎症反应和氧化应激 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2024, 41(9):1244-1253.
- [33] 刘玲玲, 张鲁宁, 姜胜男, 等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨丹皮酚改善酒精性肝、脑损伤小鼠氧化应激损伤与炎症的作用机制 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(2):73-80.
- [34] 吴琪, 何敢想, 胡燕芬, 等. 丹皮酚致兔膝关节软骨细胞凋亡及相关蛋白 Bcl-2、Bax mRNA 表达的时间与剂量效应研究 [J]. *中国药房*, 2016, 27(10):1337-1340.
- [35] ZHOU X, XIA W, ZHANG Y, et al. Cynanchum paniculatum (Bunge) Kitag. ex H. Hara: a review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260:112994.
- [36] SHANG P, LIU Y, JIA J. Paeonol inhibits inflammatory response and protects chondrocytes by upregulating sirtuin 1 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(4):283-290.
- [37] 王丽娟, 孟美辰, 王志远, 等. 铁死亡在关节疾病中的作用及研究进展 [J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2024, 45(10):628-631.
- [38] A X Y, A K S, B S Y, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis [J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2021, 27:33-43.
- [39] CAO S, WEI Y, XIONG A, et al. Paeonol inhibits ACSL4 to protect chondrocytes from ferroptosis and ameliorates osteoarthritis progression [J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2025, 50:1-13.
- [40] GONG SHUWEI L S J X. Paeonol ameliorates ferroptosis and inflammation in chondrocytes through AMPK/Nrf2/GPX4 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:161.
- [41] CAO S, WEI Y, YUE Y, et al. Targeting ferroptosis unveils a new era for traditional Chinese medicine: a scientific metrology study [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1366852.
- [42] CHEN W, WANG Q, TAO H, et al. Subchondral osteoclasts and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic avenues [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(4):499-512.
- [43] SU W, LIU G, LIU X, et al. Angiogenesis stimulated by elevated PDGF-BB in subchondral bone contributes to osteoarthritis development [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(8):e135678.
- [44] LI J, LI Y, PAN S, et al. Paeonol attenuates ligation-induced periodontitis in rats by inhibiting osteoclastogenesis via regulating Nrf2/NF- κ B/NFATc1 signaling pathway [J]. *Biochimie*, 2019, 156:129-137.
- [45] 陈刚, 殷钟意, 郑旭煦. 丹皮酚改善大鼠痛风性关节炎与调节核因子 κ B 活化的关系研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(12):1730-1735.
- [46] TSAI H, LIN H, FONG Y, et al. Paeonol inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by inhibiting ERK, p38 and NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1):124-133.
- [47] WANG J, ZHANG Y, CAO J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance [J]. *Autophagy*, 2023, 19(9):2409-2427.

(收稿日期:2025-02-21)

(本文编辑:金冠羽)