

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.01.018

## 自噬在骨质疏松症发病中的作用

靳研<sup>1</sup> 综述 梁秋华<sup>2</sup> 审校( <sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院内分泌科, 济宁 272029)

**摘要** 骨质疏松症是由骨质流失和骨组织结构退化引发的、与衰老相关的疾病,成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收之间的失衡已被证明是骨质疏松症发病的直接原因,骨髓间充质干细胞增殖与分化的改变在一定程度上也导致了骨质疏松症的发生。近年来的研究表明,自噬在对成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞的分化和正常功能过程中发挥着重要的调节作用,一系列的骨质疏松症治疗相关药物被证明是通过调控自噬来发挥其治疗骨质疏松症的作用。本文综述了国内外围绕自噬参与骨质疏松症发生、发展中的作用以及基于调控自噬的骨质疏松症治疗药物,旨在为骨质疏松症的临床防治提供依据。

**关键词** 骨质疏松症;自噬;药物;成骨细胞;破骨细胞;骨髓间充质干细胞

**中图分类号**:R591 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)02-088-04

### The role of autophagy in the pathogenesis of osteoporosis

JIN Yan<sup>1</sup>, LIANG Qiuhua<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract**: Osteoporosis is a disease related to aging caused by bone loss and degradation of bone tissue structure. The imbalance between bone formation by osteoblasts and bone absorption by osteoclasts has been proven to be the direct cause of osteoporosis; In addition, changes in the proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells also contribute to the occurrence of osteoporosis to a certain extent. Recent studies have shown that autophagy plays an important regulatory role in the differentiation and normal function of osteoblasts, osteoclasts, and bone marrow mesenchymal stem cells; A series of drugs related to the treatment of osteoporosis have been proven to exert their therapeutic effects by regulating autophagy. This article reviews the role of autophagy in the occurrence and development of osteoporosis at home and abroad, as well as osteoporosis treatment drugs based on regulating autophagy, aiming to provide a basis for the clinical prevention and treatment of osteoporosis.

**Keywords**: Osteoporosis; Autophagy; Medications; Osteoblasts; Osteoclasts; Bone marrow mesenchymal stem cells

骨质疏松症是一种以骨组织损害为主的全身代谢性疾病,其特征是骨量低、骨组织微结构恶化、骨脆性增加以及易发生骨折,其发生的根本原因是成骨细胞与破骨细胞之间的平衡失调,即骨形成减少或骨吸收增加<sup>[1]</sup>。骨在我们体内是一种代谢活跃的组织,由骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等组成,在生理条件下,骨髓间充质干细胞可以分化为成骨细胞和脂肪细胞,其分化方向受激素、机械刺激、理化因素等相关因素的影响,例如,骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)等促进成骨细胞分化<sup>[2]</sup>,电离辐射等促进脂肪细胞分化<sup>[3]</sup>。成骨细胞的矿化、破骨细胞的溶骨作用以及分

泌一系列因子来调节细胞之间的相互作用,对维持正常的骨稳定性起着非常重要的作用。一项 meta 分析显示中国 60 岁以上的老年人骨质疏松症患病率为 37.7%,80 岁及以上老年人骨质疏松症患病率高达 51.8%<sup>[4]</sup>,不仅给患者带来身体上的疼痛,还可能引起患者的不良情绪并带来心理压力。目前针对骨质疏松症治疗的药物主要是通过刺激骨形成或减少骨吸收来降低骨折风险,例如双膦酸盐、抗核因子- $\kappa$ B 受体激活剂配体 (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL) 单克隆抗体、甲状旁腺激素类似物等<sup>[5]</sup>,然而上述药物的疗效缓慢且部分患者在用药后会产生上消化道不适、头晕、头痛、心悸、轻度高钙血症等一些不良反应,因此,不能提供最理想的治疗,为此寻找安全、高效的治疗措施迫在眉睫。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81400860)

[通信作者] 梁秋华, E-mail: liangqiuhua\_meta@163.com

## 1 自噬

自噬是一种通过溶酶体系统降解细胞内的蛋白质和细胞器从而维持真核细胞稳态的细胞途径,其不仅可以平衡机体能量来源,还可以清除错误折叠或聚集的蛋白质、清除受损的细胞器等<sup>[6]</sup>,与人体一系列的生理、病理生理进程密切相关。哺乳动物细胞中的自噬主要有 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬<sup>[7]</sup>。巨自噬是我们通常所说的自噬,通过具有双层膜结构的自噬体包裹胞内物质,然后与溶酶体融合形成自溶体从而促进胞浆内物质的降解;微自噬通过溶酶体膜的内陷直接吞没特定的细胞器进而降解吸收;分子伴侣介导的自噬是通过具有 KEFRQ 样基序的蛋白与伴侣蛋白(如 HSP70)结合,借助溶酶体表面溶酶体相关膜蛋白-2A(LAMP-2A)转运体转运到溶酶体进而使得蛋白展开而降解。下文中围绕骨质疏松症展开讨论的均为巨自噬。自噬跟动脉硬化、缺血-再灌注损伤、肌萎缩、急性肾损伤、神经系统变性疾病等<sup>[8]</sup>有关。近年来研究表明自噬与骨质疏松症的发生、发展密切相关,在骨代谢中发挥着一定的作用,自噬参与成骨细胞和破骨细胞的分化等功能,其活性水平的失调影响着骨形成和骨吸收之间的动态平衡<sup>[9]</sup>,此外自噬也可以影响骨髓间充质干细胞的分化方向而直接或间接地参与骨质疏松症的发生、发展<sup>[10]</sup>。

## 2 自噬与骨质疏松症

### 2.1 自噬与成骨细胞

成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞,其分泌骨钙素、碱性磷酸酶、I 型胶原(占骨基质蛋白 90%以上)等细胞外蛋白,随之通过磷酸钙沉积钙化进而促进骨骼的形成<sup>[11]</sup>。RUBCN 是一种自噬负调节因子,在成骨细胞中该因子的缺乏将导致成骨细胞分化和矿化增加,并且与成骨功能相关的关键转录因子表达增加<sup>[12]</sup>,进而可以促进成骨细胞的分化。salubrinal 药物可以通过作用于绝经后骨质疏松症小鼠的成骨细胞,促进内质网应激-自噬轴增强成骨细胞自噬来恢复骨稳态,预防骨质疏松症<sup>[13]</sup>。

接下来将从一些自噬相关的信号通路方面来介绍一些关于骨质疏松症防治的药物。AMPK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,当 AMP/ATP 比率增加时激活进而调节自噬,与真核细胞生长代谢和自噬密切相关。AMPK 信号通路可以通过调节成骨细胞的矿化过程进而形成正常的骨基质,当该通路受损失时,则会影响成骨细胞的增殖与分化能力,骨形成减少,导致骨质疏松症的发生。一些药物则可以通过 AMPK 通路增强成骨细胞自噬,从而改善骨质疏松症。桃叶珊瑚甙可以通过 AMPK 信号通路参与激素性股骨头坏死的自噬过程,增强自噬作用从而阻止激素刺激触发的细胞凋亡级联反应,以避免成骨细胞的凋亡,促进成骨<sup>[14]</sup>。白藜芦醇可以通过转录因子 GATA-1 磷酸化 AMPK $\alpha$  并激活一些未知分子,诱导 GATA-1 转位进入细胞

核,导致自噬相关基因 LC3II 和 ATG7 的表达增加,最终诱导成骨细胞增殖<sup>[15]</sup>。二甲双胍不仅可以作为糖尿病治疗中的一线降血糖药物,其可以通过 AMPK/mTOR 通路促进自噬来抑制糖皮质激素诱导的成骨细胞凋亡<sup>[16]</sup>。这些药物均参与成骨细胞的自噬过程,进而影响成骨细胞的分化、增殖等。

哺乳动物雷帕霉素蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,有两个不同的蛋白复合物的催化亚基即 mTOR1 和 mTOR2,是细胞生长、增殖和自噬的主要参与者。在成骨细胞中,mTOR 信号通路的异常活化抑制自噬,导致成骨细胞功能受损。因此,可以通过抑制该通路在一定程度上恢复成骨细胞自噬能力,促进成骨能力,改善骨质疏松症。知母皂苷 BII,一种从知母根茎中分离得到的甾体皂苷,通过抑制成骨细胞中 mTOR/NF $\kappa$ B 信号传导,激活自噬,从而减轻高糖诱导的氧化应激和凋亡,促进成骨细胞的分化<sup>[17]</sup>。1,25(OH) $_2$ D $_3$  可以通过抑制 mTOR 信号通路进而激活自噬,以促进其增殖、分化和矿化<sup>[18]</sup>,为骨质疏松症的防治提供了新的线索和实验依据。

有一些药物通过自噬影响成骨细胞分化,但是尚未明确其发挥作用的具体信号通路。例如在糖皮质激素诱导的骨质疏松症中,维生素 K2 可以显著减弱糖皮质激素诱导的 LC3-II 等自噬标志物的下调<sup>[19]</sup>,从而恢复自噬和有丝分裂过程以及正常的成骨细胞活性,进而改善骨质疏松症患者的临床结局,为维生素 K 在机体通过自噬发挥抗骨质疏松作用提供了一定的依据,也为维生素 K 在临床应用上提供了一个更多的可能。一些中草药如熊果苷可以通过自噬激活可促进成骨细胞的分化和矿化<sup>[20]</sup>,从而抵御糖皮质激素诱导的骨质疏松症,但尚未明确其具体通路,仍需要进一步的研究。

### 2.2 自噬与破骨细胞

破骨细胞来源于造血干细胞,通过褶皱的边界释放酸性和蛋白水解酶到骨基质中从而吸收具有较大表面积的松质骨来降解骨骼,维持矿物质稳态。目前已经证实一些自噬相关蛋白存在褶皱的边界中,该处自噬相关蛋白的缺失将会降低破骨细胞的吸收能力<sup>[11]</sup>。如在体外敲除自噬相关蛋白 ATG5 基因或使用自噬抑制剂可以抑制破骨细胞的分化,并降低破骨细胞相关基因的表达;在体内抑制自噬会抑制骨溶解和破骨细胞生成<sup>[21]</sup>。

自噬在破骨细胞分化中起着重要的作用,探讨药物通过自噬影响破骨细胞分化对骨质疏松症治疗具有一定的必要性。RANKL 是破骨细胞增殖和突变的不可或缺的造血因子,在破骨细胞活动中具有一定的调节作用,能够促进破骨细胞的分化从而增强骨吸收能力;同时其也参与细胞的自噬过程,诱导自噬相关蛋白的表达,增强自噬。因此,可以通过抑制 RANKL 信号通路抑制破骨细胞的自噬进而降低破骨细胞的活跃,从而减少骨吸收能力来治疗骨质疏松症。丹参通过 RANKL 通路参与调控自噬这一过程来抑制

破骨细胞分化<sup>[22]</sup>,从而有助于预防骨质疏松症的发生。RANKL 参与调控破骨细胞的自噬过程,对于骨骼健康和骨质疾病的预防和治疗具有重要的意义,未来的研究可以进一步探讨 RANKL 与自噬之间的关系,为骨质疏松症的研究提供新的思路和突破口。

mTOR 信号通路负调控细胞自噬,而研究发现自噬在破骨细胞的生成过程中被激活,因此 mTOR 信号通路的增强可以抑制自噬从而抑制破骨细胞生成,进而降低骨吸收能力,一些药物可通过该通路参与破骨细胞自噬过程影响破骨细胞分化。苔黑酚葡萄糖苷(Orcinol Glucoside, OG)通过激活 mTOR 和 Nrf2/Keap1 信号通路,减轻氧化应激和破骨细胞自噬<sup>[23]</sup>,从而预防老年性骨质疏松症。人参皂苷 Rb2 在体内可通过调节 mTOR 介导的自噬信号通路抑制破骨细胞分化<sup>[24]</sup>,进而影响骨质疾病的发生和发展。因此,进一步研究 mTOR 在破骨细胞中的作用,有助于深入了解骨骼代谢和疾病的机制,为开发新的治疗方法和药物提供参考。

此外,还有研究表明同一种药物作用于不同的细胞可以产生一样的结果。山奈酚不仅可以通过激活骨形成中成骨细胞的自噬,还可以通过抑制骨吸收中破骨细胞的自噬<sup>[25]</sup>,因此通过平衡骨形成和骨吸收过程中细胞的自噬水平,可以维持骨骼结构的稳定和功能的正常,对于稳定骨质代谢、预防和治疗骨质疏松具有重要意义。

### 2.3 自噬与骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞与骨质疏松症有着密切关系。骨髓间充质干细胞可以分化为成骨细胞和脂肪细胞等,其在分化方向能力上的高低在一定程度上影响了机体骨量的多少<sup>[26]</sup>。而骨髓间充质干细胞分化与自噬有关,Scara3 基因则就是通过自噬来调节骨髓间充质干细胞在成骨细胞和脂肪细胞分化之间的转化<sup>[27]</sup>,进而影响骨量多少。肿瘤抑制素 M 受体不仅可以通过 RANKL 途径促进破骨细胞分化,还可以通过 ERK 介导的自噬信号调节骨髓间充质干细胞成骨分化<sup>[28]</sup>,通过对成骨细胞和破骨细胞双重调节来共同促进骨内稳态。自噬在骨髓间充质干细胞的作用将会影响其后续的分化,益母草可以通过影响 PI3K/Akt/mTOR 通路激活骨髓基质干细胞自噬<sup>[29]</sup>,进而促进成骨细胞的分化。这对于骨代谢的稳态具有一定的作用,为骨质疏松疾病的治疗提供了一个治疗靶点。还有一些药物是通过自噬过程发挥作用但尚未明确机制的具体通路,例如维生素 D 通过激活自噬作用促进骨髓间充质干细胞的成骨分化并防止卵巢切除小鼠的骨丢失<sup>[30]</sup>,维生素 D 是众所周知促进钙盐沉积和新生骨生成的药物,然而关于其影响骨髓间充质干细胞中自噬的具体分子机制尚未明确,未来需要更多的研究去探讨。

目前骨质疏松临床药物常见副作用,寻找更加安全且有效的药物是重中之重。而这些天然药物是我们的待选之项,其与自噬的关系密不可分,这将为治疗骨质疏松症等一

些骨代谢异常疾病提供了一个更多的选择。

### 3 未来与展望

目前关于骨质疏松症的治疗是一个复杂且长期的过程,成骨细胞、破骨细胞以及骨髓间充质干细胞参与了骨质疏松症的形成,为此探讨一些药物通过自噬作用于上述 3 种细胞的机制作为防治骨质疏松症发生的一个突破点。首先,自噬对成骨细胞的作用可以促进骨形成,以提高骨密度和预防骨质疏松症。其次,对于破骨细胞,降低自噬抑制其活性进而减少骨质吸收和预防骨质疏松症发生的风险。最后,自噬可以影响骨髓干细胞的增殖和分化,对于骨骼再生和修复具有重要作用。本综述为临床上骨质疏松症的治疗提供了更多的选择,药物之间不同的作用机制为多种药物联合使用提供了新选择。然而,目前还存在着两个问题:一是部分药物通过自噬的作用的通路机制尚未明确;二是如何评价自噬增强促进成骨细胞分化和自噬抑制减弱破骨细胞分化间的研究仍需要更多的研究支持。为解决这些问题需要大量的后续研究探索进而明确。随着对自噬研究的不断深入,自噬在成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞中的作用具有广泛的展望和应用前景,未来会有更多、更安全的抗骨质疏松症药物被发现,为诊治骨质疏松症提供更多的思路,将进一步探讨其潜在的临床意义和治疗应用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] Wu D, Li L, Wen Z, et al. Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 668. DOI: 10.1186/s12967-023-04563-z.
- [2] Yuan W, Liu W, Zhang Y, et al. Reduced APPL1 impairs osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by facilitating MGP expression to disrupt the BMP2 pathway in osteoporosis [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(6): 104823. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104823.
- [3] Islam MS, Stemig ME, Takahashi Y, et al. Radiation response of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and human pluripotent stem cells [J]. *J Radiat Res*, 2015, 56(2): 269-277. DOI: 10.1093/jrr/rm098.
- [4] 朱洁云, 高敏, 宋秋韵, 等. 中国老年人骨质疏松患病率的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 346-353. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.083.
- [5] Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults [J]. *Lancet*, 2022, 399(10329): 1080-1092. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5.
- [6] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles; recent research advances [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 222-256. DOI: 10.7150/thno.49860.
- [7] 吕莹, 相龙全. 自噬与非小细胞肺癌耐药 [J]. *济宁医学院学报*, 2024, 47(1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2023.01.014.

- [ 8 ] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases [ J ]. *EMBO J*, 2021, 40 ( 19 ) : e108863. DOI: 10. 15252/embj. 2021108863.
- [ 9 ] Guo YF, Su T, Yang M, et al. The role of autophagy in bone homeostasis [ J ]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 ( 6 ) : 4152-4173. DOI: 10. 1002/jcp. 30111.
- [ 10 ] Liu ZZ, Hong CG, Hu WB, et al. Autophagy receptor OPTN ( optineurin ) regulates mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance during aging by clearing FABP3 [ J ]. *Autophagy*, 2021, 17 ( 10 ) : 2766-2782. DOI: 10. 1080/15548627. 2020. 1839286.
- [ 11 ] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [ J ]. *Cells*, 2020, 9 ( 9 ) : 2073. DOI: 10. 3390/cells9092073.
- [ 12 ] Yoshida G, Kawabata T, Takamatsu H, et al. Degradation of the NOTCH intracellular domain by elevated autophagy in osteoblasts promotes osteoblast differentiation and alleviates osteoporosis [ J ]. *Autophagy*, 2022, 18 ( 10 ) : 2323-2332. DOI: 10. 1080/15548627. 2021. 2017587.
- [ 13 ] Li J, Li X, Liu D, et al. eIF2 $\alpha$  signaling regulates autophagy of osteoblasts and the development of osteoclasts in OVX mice [ J ]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 ( 12 ) : 921. DOI: 10. 1038/s41419-019-2159-z.
- [ 14 ] Yue C, Jin H, Zhang X, et al. Aucubin prevents steroid-induced osteoblast apoptosis by enhancing autophagy via AMPK activation [ J ]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2021, 25 ( 21 ) : 10175-10184. DOI: 10. 1111/jcmm. 16954.
- [ 15 ] Liu X, Tao J, Yao Y, et al. Resveratrol induces proliferation in preosteoblast cell MC3T3-E1 via GATA-1 activating autophagy [ J ]. *Acta Biochim Biophys Sin ( Shanghai )*, 2021, 53 ( 11 ) : 1495-1504. DOI: 10. 1093/abbs/gmab135.
- [ 16 ] Guo X, Liang M. Metformin alleviates dexamethasone-induced apoptosis by regulating autophagy via AMPK/mTOR/p70S6K in osteoblasts [ J ]. *Exp Cell Res*, 2022, 415 ( 1 ) : 113120. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2022. 113120.
- [ 17 ] Wang N, Xu P, Wu R, et al. Timosaponin BII improved osteoporosis caused by hyperglycemia through promoting autophagy of osteoblasts via suppressing the mTOR/NF $\kappa$ B signaling pathway [ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171 : 112-123. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2021. 05. 014.
- [ 18 ] 李希宁, 刘重斌, 高喜仁, 等. 1, 25 二羟维生素 D3 通过抑制 mTOR 通路而激活自噬以促进大鼠成骨细胞增殖和分化 [ J ]. *营养学报*, 2021, 43 ( 1 ) : 71-78, 85, 96. DOI: 10. 13325/j. cnki. acta. nutr. sin. 2021. 01. 008.
- [ 19 ] Chen L, Shi X, Weng SJ, et al. Vitamin K2 can rescue the dexamethasone-induced downregulation of osteoblast autophagy and mitophagy thereby restoring osteoblast function in vitro and in vivo [ J ]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 : 1209. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 01209.
- [ 20 ] Zhang Y, Li M, Liu Z, et al. Arbutin ameliorates glucocorticoid-induced osteoporosis through activating autophagy in osteoblasts [ J ]. *Exp Biol Med ( Maywood )*, 2021, 246 ( 14 ) : 1650-1659. DOI: 10. 1177/15353702211002136.
- [ 21 ] Chen W, Xian G, Gu M, et al. Autophagy inhibitors 3-MA and LY294002 repress osteoclastogenesis and titanium particle-stimulated osteolysis [ J ]. *Biomaterials science*, 2021, 9 ( 14 ) : 4922-4935. DOI: 10. 1039/d1bm00691f.
- [ 22 ] Qin H, Zhao W, Jiao Y, et al. Aqueous extract of salvia miltiorrhiza bunge-radix puerariae herb pair attenuates osteoporosis in ovariectomized rats through suppressing osteoclast differentiation [ J ]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 : 581049. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 581049.
- [ 23 ] Gong W, Liu M, Zhang Q, et al. Orcinol glucoside improves senile osteoporosis through attenuating oxidative stress and autophagy of osteoclast via activating Nrf2/Keap1 and mTOR signaling pathway [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022 : 5410377. DOI: 10. 1155/2022/5410377.
- [ 24 ] 柳嘉伟, 苏柯, 黄鑫, 等. 人参皂苷 Rb2 体内抑制破骨细胞的作用及其机制研究 [ J ]. *中国骨与关节杂志*, 2020, 9 ( 4 ) : 293-298. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-252X. 2020. 09. 011.
- [ 25 ] Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. The osteoprotective effects of kaempferol; the evidence from in vivo and in vitro studies [ J ]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13 : 3497-3514. DOI: 10. 2147/DDDT. S227738.
- [ 26 ] He M, Lei H, He X, et al. METTL14 regulates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via inducing autophagy through m6A/IGF2BPs/Beclin-1 signal axis [ J ]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11 ( 9 ) : 987-1001. DOI: 10. 1093/stcltm/szac049.
- [ 27 ] Chen P, Hu B, Xie L Q, et al. Scara3 regulates bone marrow mesenchymal stem cell fate switch between osteoblasts and adipocytes by promoting Foxo1 [ J ]. *Cell Prolif*, 2021, 54 ( 8 ) : e13095. DOI: 10. 1111/cpr. 13095.
- [ 28 ] Zhou J, Yang J, Dong Y, et al. Oncostatin M receptor regulates osteoblast differentiation via extracellular signal-regulated kinase/autophagy signaling [ J ]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 ( 1 ) : 278. DOI: 10. 1186/s13287-022-02958-1.
- [ 29 ] Zhao B, Peng Q, Poon E, et al. Leonurine promotes the osteoblast differentiation of rat BMSCs by activation of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway [ J ]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9 : 615191. DOI: 10. 3389/fbioe. 2021. 615191.
- [ 30 ] He Q, Qin R, Glowacki J, et al. Synergistic stimulation of osteoblast differentiation of rat mesenchymal stem cells by leptin and 25(OH)D3 is mediated by inhibition of chaperone-mediated autophagy [ J ]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 ( 1 ) : 557. DOI: 10. 1186/s13287-021-02623-z.

( 收稿日期 2023-12-09 )

( 本文编辑: 石俊强 )