

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0121

文章编号 1671-8852(2026)02-0176-05

FOXO 家族蛋白在骨关节炎及其治疗策略中作用的研究进展

张睿君 任洵杉 庄煌铭 周庞虎
武汉大学人民医院骨科 湖北 武汉 430060

摘要 骨关节炎(OA)是滑膜关节的退行性改变,是全球最常见的关节疾病,约影响全球60岁以上10%的男性和18%的女性。OA的特征是关节软骨损失和侵蚀、软骨下骨改变、半月板退变、滑膜炎性反应、骨赘形成,最终导致滑膜关节的结构改变和功能衰竭。OA不是一种单一疾病,而是关节衰竭的最终阶段。目前的药物干预策略主要在于缓解症状,仍缺乏有效的药物延缓疾病进展,导致疾病晚期往往需要关节置换术来恢复运动功能。叉头盒转录因子家族的O亚族(FOXO)最近被证明通过调节自噬、衰老和氧化应激等在软骨细胞功能障碍中发挥保护作用,它们还能调节软骨细胞的生长、成熟和基质代谢。因此,FOXO转录因子能否作为OA的治疗靶点值得思考,该文就FOXO在OA治疗中的作用作一综述。

关键词 FOXO;骨关节炎;细胞自噬;衰老;氧化应激;细胞外基质

中图分类号 R684.7

文献标志码 A

Research progress on the role of FOXO family proteins in osteoarthritis and its treatment strategies

ZHANG Ruijun, REN Xunshan, ZHUANG Huangming, ZHOU Panghu

Department of Orthopedics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative change in synovial joints and is the most common joint disease worldwide, affecting approximately 10% of men and 18% of women over 60 years old. The characteristics of osteoarthritis are loss and erosion of articular cartilage, subchondral bone changes, meniscus degeneration, synovitis, osteophyte formation, ultimately leading to structural changes and functional failure of synovial joints. OA is not a single disease, but the final stage of joint dysfunction. The current drug intervention strategy mainly focuses on relieving symptoms, and there is still a lack of effective drugs to delay disease progression, resulting in the need for joint replacement surgery to restore motor function in the late stages of the disease. The forkhead box transcription factors class O (FOXO) has recently been shown to play a protective role in chondrocyte dysfunction by regulating autophagy, aging, and oxidative stress. They can also regulate chondrocyte growth, maturation, and matrix metabolism. Therefore, it is worth considering whether FOXO transcription factors can be used as therapeutic targets for OA. This article reviews the role of FOXO in OA treatment.

Key Words FOXO; Osteoarthritis; Autophagy; Aging; Oxidative Stress; Extracellular Matrix

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82372489)。

作者简介:张睿君,女,1999—,医学硕士生,主要从事骨关节炎研究,E-mail:zhangrjm1@163.com。

通信作者:周庞虎,E-mail:zhoupanghu@126.com。

叉头盒转录因子家族的O亚族(forkhead box transcription factors class O, FOXO)是一类进化保守的转录因子家族,参与细胞内环境稳定、干细胞维持、肿瘤、代谢和心血管疾病等多种生理和病理过程^[1]。它们包含4个功能结构域:核定位信号结构域、核输出信号结构域、反式激活结构域和叉头结构域^[2]。叉头结构域是FOXO调节作用的主要结构域,通过叉头结构域与DNA相互作用来激活或抑制基因转录^[3]。FOXO因子是胰岛素、生长因子、营养物质和氧化应激刺激的关键下游靶点^[1]。FOXO通过转录激活或抑制下游靶基因,从而在增殖、凋亡、自噬、代谢、炎症、分化和应激抗性中发挥重要作用^[4-5]。这些功能的多样性是通过FOXO蛋白的磷酸化、乙酰化、泛素化等翻译后修饰实现的,这些修饰可以改变FOXO蛋白在细胞质和细胞核定位以及下游转录因子活性^[6]。人类主要表达FOXO1、FOXO3、FOXO4和FOXO6四种FOXO蛋白^[7]。在骨关节炎(osteoarthritis, OA)软骨细胞中,FOXO1、FOXO3和FOXO4基因的转录水平均显著降低,其中,FOXO1与FOXO3表达相对较强,而FOXO4表达非常弱^[8]。FOXO1和FOXO3表达水平降低后,介导重要应激反应基因的表达总体下调,导致更高的软骨细胞损伤水平^[8-9]。因此,FOXO表达的异常导致的病理改变可能在OA的疾病进展中发挥关键作用。该综述将主要讨论FOXO1和FOXO3在OA中的作用与靶向治疗潜力。

1 FOXO介导的自噬与OA

自噬是真核细胞增殖、分化和成熟过程中高度保守的自我降解和能量动态循环过程,通过降解细胞质中错误折叠或聚集的蛋白质、受损的细胞器或大分子,为细胞的稳态和存活提供能量和基本物质^[10]。自噬是一个动态的回收系统,它为细胞内环境的更新和平衡提供新的构件和能量^[9]。细胞质物质通过自噬形成自噬体,被运送到溶酶体并在其中降解,产生的新物质被释放回细胞质重新使用,实现物质能量的循环利用^[11]。错误折叠和氧化损伤的蛋白质及功能失调的细胞器(如线粒体)的积累不仅是衰老的表现,也是衰老的缘由,因此,去除失能蛋白和功能不良的细胞器有助于改善细胞功能、延长细胞寿命^[12]。

自噬基因在哺乳动物中为ULK1、Beclin1和

LC3,是自噬途径的三个主要调节因子,在整个自噬过程中发挥着至关重要的作用,并影响着包括OA在内的多种疾病进展^[9]。通过比较股骨颈骨折患者和OA患者的关节样本发现,OA组自噬相关蛋白(包括LC3、Beclin1)高表达^[13]。小鼠腹腔内和关节腔内注射雷帕霉素后可以显著抑制mTOR信号,激活软骨细胞自噬,减轻内侧半月板不稳定诱导小鼠的关节软骨退变^[9]。因此恢复自噬有望恢复受损软骨细胞的功能并减轻OA的发生和进展。

FOXO调控细胞自噬,依靠核FOXO反式激活,控制自噬体形成及与溶酶体融合的基因,胞质FOXO通过与自噬相关蛋白直接相互作用而诱导自噬,不依赖于反式激活^[5]。SIRT1是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)依赖性组蛋白脱乙酰酶,可以导致转录因子FOXO1的去乙酰化,增强其转录活性^[14]。研究^[15]发现,SIRT1依赖性的FOXO转录因子家族成员的激活可以诱导自噬途径成分的表达,其中去乙酰化的FOXO1可以与细胞质中的自噬相关蛋白结合并直接影响自噬。在进一步实验^[16]中,使用IL-1 β 诱导软骨细胞会发生类似OA的变化,软骨细胞FOXO1的mRNA水平以及自噬相关基因ATG7和LC3的mRNA水平均下调,SIRT1蛋白水平显著下调,而用SIRT1激活剂白藜芦醇激活SIRT1依赖的FOXO1后可以拮抗IL-1 β 的影响,促进自噬。这些结果表明FOXO1可以正向调节细胞自噬。此外,GÓMEZ-PUERTO等^[17]发现FOXO3既可正向也可反向调节自噬,人类间充质干细胞向成骨细胞分化过程ROS-MAPK8磷酸化的FOXO3能进入细胞核启动自噬相关基因的表达,促进自噬,维持内环境稳定;而PI3K-Akt磷酸化的FOXO3不能进入细胞核,则会抑制自噬。所有这些研究表明FOXO可以调节细胞自噬,对软骨细胞具有保护作用。

2 FOXO与衰老

导致OA发生的因素很多,肥胖、关节损伤和遗传等风险因素都与OA发生有关,但最重要的风险因素之一是衰老^[18]。衰老细胞随着生物体的衰老而积累,其特征是永久性细胞周期停滞和释放有害炎症因子到周围微环境中,这一特征称为衰老相关分泌表型。

衰老本身会影响关节软骨维持稳态的能力^[19]。软骨细胞衰老与OA的疾病进展密切相关。研究^[20]

发现将衰老的成纤维细胞移植到小鼠的膝关节中诱导了软骨侵蚀、疼痛增加和活动功能受限,这表明衰老细胞改变了滑膜微环境并诱导 OA 样关节病。KIM 等^[21]构建了一种自组装的超分子抗衰老药物,利用整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 与衰老细胞中的 RGD 肽生物标志物相互作用,可选择性地在衰老线粒体中蓄积的特性,针对过表达整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 的衰老细胞,利用细胞内 ROS 诱导多肽的聚合,形成稳定的纳米结构,选择性诱导衰老细胞凋亡,利用这种方法可使老年小鼠视网膜年轻化和视功能恢复。因此,靶向衰老细胞可能成为 OA 治疗的新策略。

FOXO 在软骨中的表达会随着衰老和 OA 而减少。LEE 等^[22]将 5 个正常人半月板样本和 7 个 OA 人半月板样本进行 RNA 测序比较,结果显示 OA 人半月板中 FOXO1 和 FOXO3 mRNA 水平较低,而 FOXO4 没有显著差异。OA 组 [(72±6) 岁] 中 FOXO1 和 FOXO3 表达低于年轻组。在哺乳动物细胞中,FOXO1 或 FOXO3 的缺失限制了抗氧化剂的表达,从而增强了与衰老相关的氧化应激和细胞损伤^[23]。ZHOU 等^[24]使用泛素特异性蛋白酶 3 上调 SIRT3 并去乙酰化 FOXO3,阻碍了 IL-1 β 诱导的细胞周期停滞,减轻了 IL-1 β 诱导的软骨细胞衰老。因此,从理论上说,促进 FOXO1 和 FOXO3 的表达,可以加快清除关节衰老细胞和减少衰老相关分泌表型表达,可以延缓 OA。

3 FOXO 与氧化应激

活性氧(reactive oxygen species, ROS)被定义为具有氧化反应性质的含氧化合物,是正常细胞代谢的一种副产物,参与多种细胞信号转导过程。OA 关节液中炎性介质高度上调,会刺激 ROS 产生和基质降解酶表达,诱导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解和软骨细胞凋亡^[25]。ROS 通常在细胞中以低水平产生,并且在细胞能量循环和 ECM 代谢的稳态中起着重要作用^[26]。然而,过量的 ROS 与退行性和衰老性疾病密切相关,如 OA、阿尔茨海默病和亨廷顿病。当 ROS 产生过多或机体清除能力下降,机体氧化还原水平失衡,将导致机体发生氧化应激损伤^[27]。所有三种超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)家族成员(SOD1、SOD2 和 SOD3)在人关节软骨中大量表达,但它们的活性在 OA 患者的软骨中显著降低,其中 SOD2 显示出最显著的下降^[28]。这些结果表明活性氧清除减少和 OA 之间存

在相关性,这可能会导致 OA。

在正常情况下,FOXO1 诱导抗氧化基因的表达,FOXO3a 的靶基因包括抗氧化基因、细胞凋亡和细胞周期阻滞基因等,因此,FOXO1 和 FOXO3a 均能被视为抗氧化剂^[23,29]。当机体发生氧化应激时,累积的 ROS 通过激活多种信号通路,使 FOXO3a 发生磷酸化/去磷酸化,乙酰化/去乙酰化等翻译后修饰,从而调控 FOXO3a 的活性与功能^[30]。XIONG 等^[31]通过构建成骨细胞特异性 FOXO1 敲除小鼠,验证了在年轻小鼠中,FOXO1 通过抵抗氧化应激维持细胞氧化还原平衡和正常成骨活性;在老年小鼠中,过量 ROS 使 β -连环蛋白转录转向 FOXO1 介导转录,抑制 Wnt/ β -连环蛋白通路,导致骨丢失和骨缺损愈合延迟。LU 等^[27]提出了用抗氧化剂来预防 ROS 诱导的衰老的策略,这可能是治疗 OA 的有用方法。

4 FOXO 与软骨细胞 ECM 合成

关节软骨有两个主要功能:通过在机械负荷下变形来吸收应力,和提供光滑的承重表面以降低关节运动时的摩擦^[32]。关节软骨的功能特性源于软骨细胞中的 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可以分解 II 型胶原蛋白,进而损伤软骨细胞^[33]。

在 OA 早期阶段,为了进行修复,软骨细胞以“簇”的形式增殖,受损区域会形成软骨细胞集群,基质中的生长因子浓度也会升高,基质降解酶(MMPs 和丝氨酸蛋白酶等)合成增加,软骨细胞凋亡增加,ECM 成分合成不足,导致无法形成承受正常机械应力的基质,因此,进入了一个恶性循环^[32]。WANG 等^[34]使用生长因子 IL-1 β 处理 OA 患者软骨细胞,观察到 IL-1 β 处理过的软骨细胞 MMP-13 的表达显著上调,而 II 型胶原的表达下调。敲除 SIRT1 使 FOXO1 转录因子的表达下调后,会导致软骨细胞中 ECM 降解酶标记物 MMP-13 和 ADAMTS5 的蛋白质水平上调,说明 FOXO1 降低会促进 MMPs 的表达,并增强 ECM 的分解^[16]。而在用 SIRT1 激动剂白藜芦醇处理 IL-1 β 诱导软骨细胞后,白藜芦醇会抑制 IL-1 β 带来的变化,将降低 MMP-13 和 ADAMTS5 的蛋白水平^[16]。以上实验说明促进 FOXO1 的转录,可以降低 MMPs 的水平,间接促进 ECM 的生成。

5 靶向FOXO的临床治疗进展

FOXO靶向治疗在临床前研究中展现出了一定的潜力,研究^[35]发现,FOXO3a在急性髓系白血病患者中高表达,且与不良预后紧密相关。其研究鉴定出FOXO3a的小分子抑制剂Gardenoside与mTOR抑制剂雷帕霉素的联合使用,在体内模型中能显著减少急性髓系白血病细胞的肿瘤负担并显著延长生存期。已有团队^[36]构建了FOXO1激动剂PTX和caspase 3的靶向共递送系统,PTX可以上调FOXO1的表达从而抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖,与caspase 3发挥协同作用,可有效促进肺动脉平滑肌细胞的凋亡,抑制肺动脉重构,为肺动脉高压的治疗提供了新方向,但还未进入正式的临床试验阶段。

6 总结与展望

FOXO家族蛋白在OA中被视为潜在治疗靶点,但其靶向治疗仍面临多重挑战。FOXO家族在多种组织,如关节软骨、肝脏、神经组织中广泛表达,且不同组织中其功能存在差异,目前的小分子激活剂、基因编辑等靶向策略难以精准限定在关节软骨细胞,可能导致非靶组织的异常激活或抑制,引发副作用^[4]。FOXO的活性受磷酸化、乙酰化等多种翻译后修饰调控,且与PI3K/Akt、MAPK等其他信号通路存在交叉互作,像Akt抑制剂这类靶向药物,可能非特异性影响其他通路,导致脱靶效应^[6]。OA的治疗需靶向关节腔局部,但现有递送系统如脂质体、纳米颗粒,易被关节液稀释或清除,难以持续富集于软骨细胞。现有递送系统缺乏特异性识别软骨细胞表面标志物的配体,导致递送系统难以精准结合软骨细胞,降低药效^[37]。

目前OA的药物治疗仍以症状改善为主,尚缺乏有效的延缓骨关节炎进展药物。非甾体抗炎药起效快,能快速止痛抗炎,口服或外用便利,但仅对症状缓解疼痛无法阻止OA进展,全身使用有胃肠、心血管风险,长期用可能加速软骨降解^[38]。

靶向FOXO药物优势是可能从自噬、衰老和氧化应激等机制上调控OA的炎症和软骨退变,实现疾病修饰,核心挑战在于特异性、脱靶效应和递送系统。因此,靶向FOXO的药物研究仍有待进一步的研究。

参考文献

- [1] SANTOS B F, GRENHO I, MARTEL P J, et al. FOXO family isoforms[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):702.
- [2] YUE J J, AOBULIKASIMU A, SUN W C, et al. Targeted regulation of FoxO1 in chondrocytes prevents age-related osteoarthritis *via* autophagy mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(11): 3075-3082.
- [3] GUI T, BURGERING B M T. FOXOs: Masters of the equilibrium[J]. *Febs J*, 2022, 289(24): 7918-7939.
- [4] JIRAMONGKOL Y, LAM E W. FOXO transcription factor family in cancer and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 681-709.
- [5] CHENG Z Y. The FoxO-autophagy axis in health and disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(9): 658-671.
- [6] DE ISLA N, CHARIF N, STOLTZ J F. Are FoxO transcription factors implicated in osteoarthritis? Influence of Diacerhein[J]. *Biomed Mater Eng*, 2010, 20(3): 227-233.
- [7] CALISSI G, LAM E W, LINK W. Therapeutic strategies targeting FOXO transcription factors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 21-38.
- [8] 赵济宇, 王少伟. 叉头框转录因子O1信号通路与骨代谢[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(9): 1923-1930.
- [9] ZHAO J Y, WANG S W. Forkhead box transcription factor O1 signaling pathway in bone metabolism[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(9): 1923-1930.
- [9] 徐伟, 刘达, 王维, 等. 自噬在骨关节炎发病和治疗中的作用研究现状[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(10): 902-905.
- [10] XU W, LIU D, WANG W, et al. Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis[J]. *Orthop J China*, 2022, 30(10): 902-905.
- [10] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
- [11] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [12] GUO Y F, SU T, YANG M, et al. The role of autophagy in bone homeostasis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4152-4173.
- [13] 廖法学, 马广文, 常俊, 等. 自噬在骨关节炎软骨细胞退变中的表达变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(8): 1077-1080.
- [14] LIAO F X, MA G W, CHANG J, et al. Autophagy expression in chondrocytes from a degenerate of osteoarthritis[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2015, 50(8): 1077-1080.
- [14] HUANG W, CHENG C, SHAN W S, et al. Knock-down of SGK1 alleviates the IL-1 β -induced chondro-



- cyte anabolic and catabolic imbalance by activating FoxO1-mediated autophagy in human chondrocytes[J]. FEBS J, 2020, 287(1): 94-107.
- [15] ZHANG X H, JIA L, LIN X N, et al. The FOXO1-SIRT1 axis in ankylosing spondylitis: A cross-platform regulator linking immunometabolism, oxidative stress, and bone remodeling[J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(10): 103878.
- [16] XU M, QIAN Z, ZHANG Y, et al. Sirt1 alleviates osteoarthritis *via* promoting FoxO1 nucleo-cytoplasm shuttling to facilitate autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111893.
- [17] GÓMEZ-PUERTO M C, VERHAGEN L P, BRAAT A K, et al. Activation of autophagy by FOXO3 regulates redox homeostasis during osteogenic differentiation[J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1804-1816.
- [18] CORYELL P R, DIEKMAN B O, LOESER R F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(1): 47-57.
- [19] CHAWLA S, MAINARDI A, MAJUMDER N, et al. Chondrocyte hypertrophy in osteoarthritis: Mechanistic studies and models for the identification of new therapeutic strategies[J]. Cells, 2022, 11(24): 4034.
- [20] XU M, BRADLEY E W, WEIVODA M M, et al. Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(6): 780-785.
- [21] KIM S, CHAE J B, KIM D, et al. Supramolecular senolytics *via* intracellular oligomerization of peptides in response to elevated reactive oxygen species levels in aging cells[J]. J Am Chem Soc, 2023, 145(40): 21991-22008.
- [22] LEE K I, CHOI S, MATSUZAKI T, et al. FOXO1 and FOXO3 transcription factors have unique functions in meniscus development and homeostasis during aging and osteoarthritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(6): 3135-3143.
- [23] ZHOU P, DENG F, YANG Z, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits oxidative stress-induced ovarian granulosa cell injury through Akt-FoxO1 interaction[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(11): 2301-2315.
- [24] ZHOU Q, WANG W, WU J, et al. Ubiquitin-specific protease 3 attenuates interleukin-1 β -mediated chondrocyte senescence by deacetylating forkhead box O-3 *via* sirtuin-3[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 2017-2027.
- [25] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQQI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110452.
- [26] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative stress in cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 38(2): 167-197.
- [27] LU H L, WEI J H, LIU K Y, et al. Radical-scavenging and subchondral bone-regenerating nanomedicine for osteoarthritis treatment[J]. ACS Nano, 2023, 17(6): 6131-6146.
- [28] CHEN X, LI J B, KANG R, et al. Ferroptosis: Machinery and regulation[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [29] KIM M E, KIM D H, LEE J S. FoxO transcription factors: Applicability as a novel immune cell regulators and therapeutic targets in oxidative stress-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11877.
- [30] WANG X J, SHEN T L, LIAN J, et al. Resveratrol reduces ROS-induced ferroptosis by activating SIRT3 and compensating the GSH/GPX4 pathway[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 137.
- [31] XIONG Y, ZHANG Y X, ZHOU F, et al. FOXO1 differentially regulates bone formation in young and aged mice[J]. Cell Signal, 2022, 99: 110438.
- [32] HODGKINSON T, KELLY D C, CURTIN C M, et al. Mechanosignalling in cartilage: An emerging target for the treatment of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(2): 67-84.
- [33] 赵连兴, 杜欣瑞, 王国强, 等. 基质金属蛋白酶 13 在靶向治疗骨关节炎的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(3): 413-417.
- ZHAO L X, DU X R, WANG G Q, et al. Research progress on the treatment of osteoarthritis by targeting matrix metalloproteinase 13[J]. Chin J Osteoporos, 2024, 30(3): 413-417.
- [34] WANG L, XU H, LI X, et al. Cucurbitacin E reduces IL-1 β -induced inflammation and cartilage degeneration by inhibiting the PI3K/Akt pathway in osteoarthritic chondrocytes[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 880.
- [35] CHEN Z, GUO Q, HUANG S C, et al. Overcoming adaptive resistance in AML by synergistically targeting FOXO3A-GNG7-mTOR axis with FOXO3A inhibitor Gardenoside and rapamycin[J]. Genes Dis, 2024, 11(1): 397-412.
- [36] LI B B, TENG C, YU H L, et al. Alleviating experimental pulmonary hypertension *via* co-delivering FoxO1 stimulus and apoptosis activator to hyperproliferating pulmonary arteries[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6): 2369-2382.
- [37] MAO L W, WU W, WANG M, et al. Targeted treatment for osteoarthritis: Drugs and delivery system[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 1861-1876.
- [38] DERWICH M, MITUS-KENIG M, PAWLOWSKA E. Orally administered NSAIDs-general characteristics and usage in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis—A narrative review[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(3): 219.

(2025-02-14 收稿)

编辑 沈建国