

博来霉素诱导软骨细胞衰老及基质代谢紊乱的机制研究

李丽娜, 饶利, 赵文婷

四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)老年医学科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 研究 DDR2 对博来霉素诱导的软骨细胞衰老和基质代谢的影响, 并探讨 Nrf2 通路在其中的作用。方法 采用博来霉素建立 PC-276r 软骨细胞衰老模型, 转染 DDR2 干扰质粒, SA- β -Gal 染色和 β -半乳糖苷酶 (β -GAL) 检测方法分析细胞衰老, qPCR 和 Western blot 方法评估细胞衰老标志物 (p16INK4a、p21) 以及基质代谢标记物 (MMP-13 和 COL2A1) 的表达变化; Western blot 检测 Nrf2 的表达水平。此外, 联合 Nrf2 抑制剂 ML385 干预, 探讨 DDR2 对 Nrf2 的调节作用。结果 博来霉素处理显著增加 p16INK4a、p21 的表达和 β -GAL 活性, 且导致 COL2A1 和 Nrf2 的下调、MMP-13 和 DDR2 的上调。在博来霉素诱导的衰老模型细胞中, DDR2 干扰显著减少衰老细胞的数量, 减轻 β -GAL 活性, 降低 p16INK4a 和 p21 的表达, 上调 COL2A1 和 Nrf2, 下调 MMP-13 和 DDR2 水平。ML385 处理则可部分逆转 DDR2 干扰的保护作用。结论 敲低 DDR2 激活 Nrf2 通路显著减轻了博来霉素诱导的软骨细胞衰老及基质代谢紊乱, 表明 DDR2 和 Nrf2 在衰老过程中的重要作用, 且 Nrf2 通路可能在 DDR2 介导的衰老调控中发挥关键作用。

【关键词】 髌突软骨细胞衰老; 博来霉素; DDR2; Nrf2

【中图分类号】 R33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0046-07

Study on the mechanism of bleomycin-induced chondrocyte senescence and matrix metabolism disorder LI Li-na, RAO Li, ZHAO Wen-ting *Department of Gerontology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China*

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of discoidin domain receptor 2 (DDR2) on bleomycin-induced aging and matrix metabolism in chondrocytes, and explore the role of the Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway in this process. **Methods** A PC-276r chondrocyte senescence model was established using bleomycin. Cells were transfected with DDR2-interfering plasmid to knock down DDR2 expression. Cellular senescence was analyzed through senescence-associated β -galactosidase (SA- β -Gal) staining and β -galactosidase (β -GAL) activity assay. The expression changes of senescence markers such as p16INK4a and p21 and matrix metabolism markers such as MMP-13 and COL2A1 were evaluated using quantitative real-time PCR (qPCR) and Western blot. The expression level of Nrf2 was detected by using Western blot. Furthermore, the regulatory role of DDR2 on Nrf2 was investigated through combined intervention with the Nrf2 inhibitor ML385. **Results** Bleomycin treatment significantly increased the expression of p16INK4a and p21, as well as β -GAL activity. It also led to the downregulation of COL2A1 and Nrf2, and the upregulation of MMP-13 and DDR2. In the bleomycin-induced aging model cells, DDR2 interference significantly reduced the number of senescent cells, decreased β -GAL activity, lowered p16INK4a and p21 expression, and upregulated COL2A1 and Nrf2, while downregulating MMP-13 and DDR2 levels. ML385 treatment partially reversed the protective effects of DDR2 interference. **Conclusions** Knockdown of DDR2 and activation of the Nrf2 pathway significantly alleviate bleomycin-induced chondrocyte senescence and matrix metabolism disorders. This indicates the important role of DDR2 and Nrf2 in the aging process. The Nrf2 pathway may play a key role in DDR2-mediated aging regulation.

【Key words】 Chondrocyte aging; Bleomycin; DDR2; Nrf2

慢性衰老是许多退行性疾病的基础, 其中软骨细胞衰老在关节疾病中尤为常见^[1]。颞下颌关节骨关节炎 (temporomandibular joint osteoarthritis, TM-JOA) 作为一种以软骨退化为特征的退行性疾病, 其发生和发展与软骨细胞的衰老密切相关^[2]。TM-JOA 中的软骨细胞衰老通常伴随着基质代谢紊乱, 例如 COL2A1 和 MMP-13 等标志物的表达变化, 这进一步加重了软骨的退化过程^[3]。博来霉素诱导的细胞衰老模型是研究衰老机制的重要工具, 能有效模拟衰老过程^[4]。已有研究表明, 细胞表面受体 DDR2 在衰老过程中发挥关键作用, 通过调控下游信号通路参与软骨基质的降解, 并加重细胞衰

老^[5]。另一方面, Nrf2 作为调节机体抗氧化反应的关键转录因子, 已被证明其激活能够通过增强细胞防御机制来减缓衰老过程^[6]。然而, DDR2 和 Nrf2 在衰老细胞中的具体作用机制, 尤其是在 TMJJA 中的作用, 尚不完全清楚。

本研究利用博来霉素建立 PC-276r 细胞衰老模型, 并通过转染 DDR2 干扰质粒及使用 Nrf2 抑制剂, 评估其对衰老标志物及软骨基质代谢相关基因的影响。本研究可能为揭示 DDR2 在 TMJJA 软骨衰老中的作用及其潜在的治疗意义提供新的思路。本研究实验于 2024 年 5 月至 2024 年 10 月在四川省人民医院中心实验室进行。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 大鼠髌突软骨细胞 (PC-276r) 购自中国武汉赛奥斯生物公司; DMEM/F-12, 胎牛

血清(FBS), L-Glutamine, 购自 Gibco 公司; 地塞米松、维生素 C、博来霉素购自 Sigma-Aldrich 公司; Nrf2 抑制剂 ML385 购自 Selleck Chemicals 公司; Lipofectamine™ 3000、TRIzol、购自 Invitrogen 公司; SYBR Green qPCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司; BCA 蛋白定量试剂盒、SDS-PAGE 分离试剂、SA-β-Gal 染色试剂盒、β-半乳糖苷酶(β-GAL) 活性检测试剂盒购自中国 Beyotime 公司; PVDF 膜购自 Millipore 公司; ECL 显色试剂购自 Thermo Fisher Scientific 公司; DDR2 抗体(ab124762)、Nrf2 抗体(ab137550)、COL2A1 抗体(ab34712)、MMP-13 抗体(ab39012) 购自 Abcam 公司; p16INK4a 抗体(80772)、p21 抗体(2947) 购自 Cell Signaling Technology 公司; DDR2 干扰质粒和对照质粒购买于苏州泓迅生物科技股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养与模型建立 PC-276r 细胞采用 DMEM/F-12 培养基(含 10%FBS, 2 mM L-谷氨酰胺、50 μg/ml 维生素 C 及 0.1 μM 地塞米松)在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。通过博来霉素(10 μg/ml) 处理 48 小时诱导细胞衰老, 建立体外衰老模型。

1.2.2 实验分组 实验分为 4 组: 对照组(正常细胞)、模型组(博来霉素诱导细胞)、模型+干扰组(转染 DDR2 干扰质粒的模型细胞)、模型+干扰+抑制剂组(DDR2 干扰基础上加入 5 μM ML385)。

1.2.3 质粒转染 采用 Lipofectamine™ 3000 转染试剂将 DDR2 干扰质粒或对照质粒转染至 PC-276r 细胞中。转染后, 培养 24 小时进行后续实验。

1.2.4 SA-β-Gal 染色 按照试剂盒说明书, 6 孔板中培养的细胞吸除细胞培养液, 用 PBS 洗涤 1 次, 加入 1 ml 染色固定液, 室温固定 15 min。吸除固定液, 用 PBS 洗涤细胞 3 次, 每次 3 min。吸除 PBS, 每孔加入 1 ml 的 SA-β-gal 染色液, 于 37°C 染色 16 小时, 普通光学显微镜下观察蓝色染色阳性细胞的比例。

1.2.5 β-GAL 活性检测 细胞干预结束后, 离心收集 1×10^6 个细胞, 加入 1 ml 裂解液, 冰浴, 功率 200 W, 超声 3 s, 间隔 10 s, 重复 30 次, 16000 g, 4 °C 离心 10 min, 取上清置于冰上, 后按照 β-GAL 活性检测试剂盒说明书操作, 在 405 nm 处读取吸光度值。

1.2.6 qRT-PCR 实验 用 TRIzol 试剂提取各组 PC-276r 细胞总 RNA, 通过逆转录获得 cDNA。用 SYBR Green qPCR 试剂盒检测 p16INK4a、p21、COL2A1 和 MMP-13 的 mRNA 水平。所有引物均由生物公司合成。相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

p16INK4a 上游引物: 5'-CCGAGAGGAAG-GCGAACTC-3', p16INK4a 下游引物: 5'-GAAAGT-GTTCGGGGCGTTTG-3'; p21 上游引物: 5'-TGGTGT-TCTGGACCCAATGA-3', p21 下游引物: 5'-GACGACGGCATACTTTGCTC-3'; COL2A1 上游引物: 5'-ACACTGGGAATGTCCTCTGC-3', COL2A1 下游引物: 5'-GGCCCTAATTTTCCACTGGC-3'; MMP-13 上游引物: 5'-TGCTGCATACGAGCATCCAT-3', MMP-13 下游引物: 5'-CCCCGTGCTCTCAAAGT-GAA-3'; GAPDH 上游引物: 5'-ACGGGAAACCCAT-CACCATC-3', GAPDH 下游引物: 5'-ACGACATACTCAGCACCAGC-3'。

1.2.7 Western blot 实验 用 RIPA 裂解液提取各组 PC-276r 细胞蛋白, 蛋白质浓度由 BCA 方法确定。经 SDS-PAGE 分离后转至 PVDF 膜。封闭后, 用 DDR2(1:1000)、Nrf2(1:2000)、p16INK4a(1:2000)、p21(1:2000)、COL2A1(1:1000)、MMP-13(1:1000) 和 GAPDH(1:200000) 抗体孵育过夜。清洗后, 加入 HRP 标记的羊抗鼠或者羊抗兔二抗(1:3000) 孵育 1 小时。用 ECL 显色试剂检测蛋白信号。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。实验独立重复 3 次, 实验结果以均值±标准差表示, 组间差异采用单因素方差分析(ANOVA) 比较, 事后分析采用 Tukey 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 博来霉素对 PC-276r 细胞衰老相关指标的影响 博来霉素处理后模型组的 SA-β-Gal 染色阳性细胞比例显著高于对照组, 且蓝色染色更为明显(图 1a)。此外, 博来霉素处理组的 β-GAL 活性高于对照组, 且差异有统计学意义($P < 0.001$, 图 1b)。qRT-PCR 结果显示, 与对照组比较, 博来霉素诱导的模型组中的衰老标志物(p16INK4a 和 p21) 的 mRNA 表达水平增加($P < 0.001$, 图 1c 和 1d)。Western blot 分析显示, 博来霉素处理组的 p16INK4a 和 p21 蛋白表达水平明显上升($P < 0.001$, 图 1e~1g)。

2.2 博来霉素诱导衰老模型中 COL2A1 和 Nrf2 下调, DDR2 和 MMP-13 上调的表型变化 与对照组, 模型组中 COL2A1 的 mRNA 水平显著下调, 而 MMP-13 的 mRNA 水平显著上调($P < 0.001$, 图 2a 和 2b)。Western blot 分析显示, DDR2 蛋白水平在模型组中显著上调, Nrf2 蛋白水平在模型组中显著下调($P < 0.001$, 图 2c~2e)。

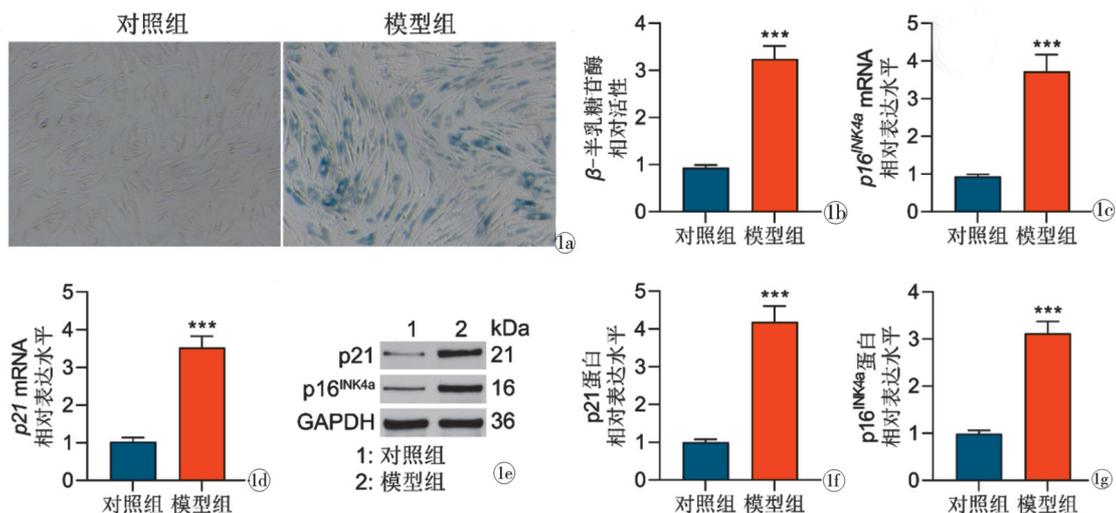


图1 博来霉素诱导的PC-276r细胞衰老模型中衰老相关指标的变化。a, SA-β-Gal染色检测博来霉素诱导的PC-276r细胞衰老特征;b, β-GAL试剂盒检测β-GAL活性;c, d, qRT-PCR检测两组细胞中p16INK4a和p21的mRNA水平;e, Western blot分析p16INK4a和p21蛋白表达;f, g, p16INK4a和p21蛋白的定量分析*** $P < 0.001$

2.3 敲低DDR2对软骨细胞衰老的影响 SA-β-Gal染色结果显示,博来霉素处理可显著增加衰老细胞的数量;与模型+干扰对照组相比,模型+DDR2干扰组中的染色较为淡薄,显示衰老细胞的数量显著减少(图3a)。β-GAL活性检测结果表明,模型组和模型+干扰对照组的β-GAL活性显著高于对照组,而与模型+干扰对照组相比,模型+DDR2干扰组的β-GAL活性显著降低($P < 0.001$,图3b)。qRT-

PCR结果显示,p16INK4a和p21 mRNA水平在模型组和模型+干扰对照组中显著升高;在模型+DDR2干扰组中p16INK4a和p21的mRNA水平低于模型+干扰对照组($P < 0.01$, $P < 0.001$,图3c和3d)。Western blot结果也表明,DDR2干扰显著降低模型组细胞中p16INK4a和p21蛋白表达水平($P < 0.01$, $P < 0.001$,图3e~3g)。

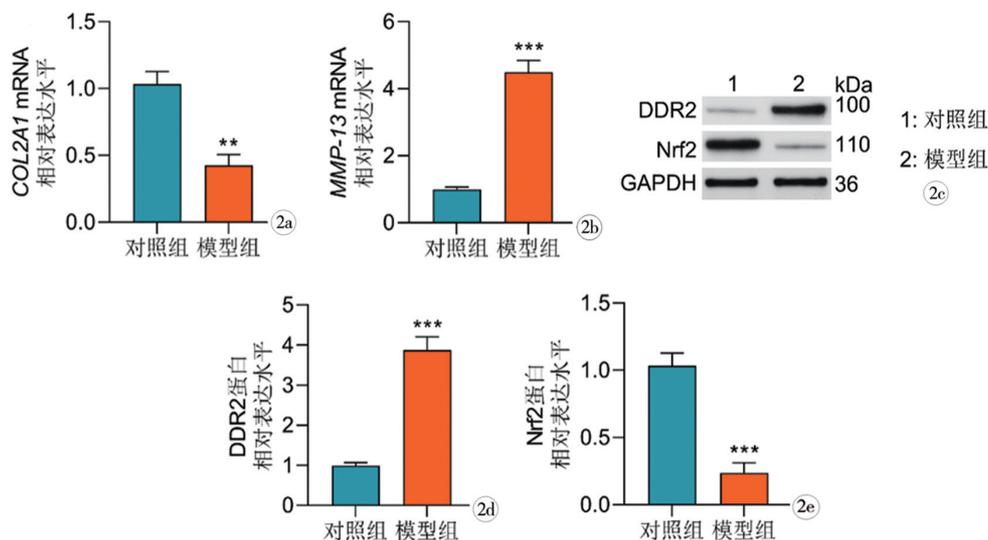


图2 博来霉素诱导衰老模型下PC-276r细胞的COL2A1, MMP-13, DDR2和Nrf2表达变化 a, b, qRT-PCR对照组和模型组中COL2A1和MMP-13的mRNA水平;c, Western blot实验检测两组细胞中DDR2和Nrf2蛋白表达水平;d, e, DDR2和Nrf2蛋白水平的定量分析结果*** $P < 0.001$

2.4 敲低DDR2对衰老软骨细胞中COL2A1、MMP-13、DDR2和Nrf2表达的影响 进一步探讨发现,模型组中COL2A1的mRNA水平显著下调,而MMP-13的mRNA表达显著上调;在模型+DDR2干扰组中,COL2A1的表达显著恢复,MMP-13的表

达显著下降($P < 0.01$, $P < 0.001$,图4a和4b)。此外,模型组中DDR2蛋白表达显著上升,Nrf2蛋白表达下调;而在模型+DDR2干扰组中,DDR2蛋白表达下降,Nrf2的表达上升($P < 0.01$, $P < 0.001$,图4c~4e)。

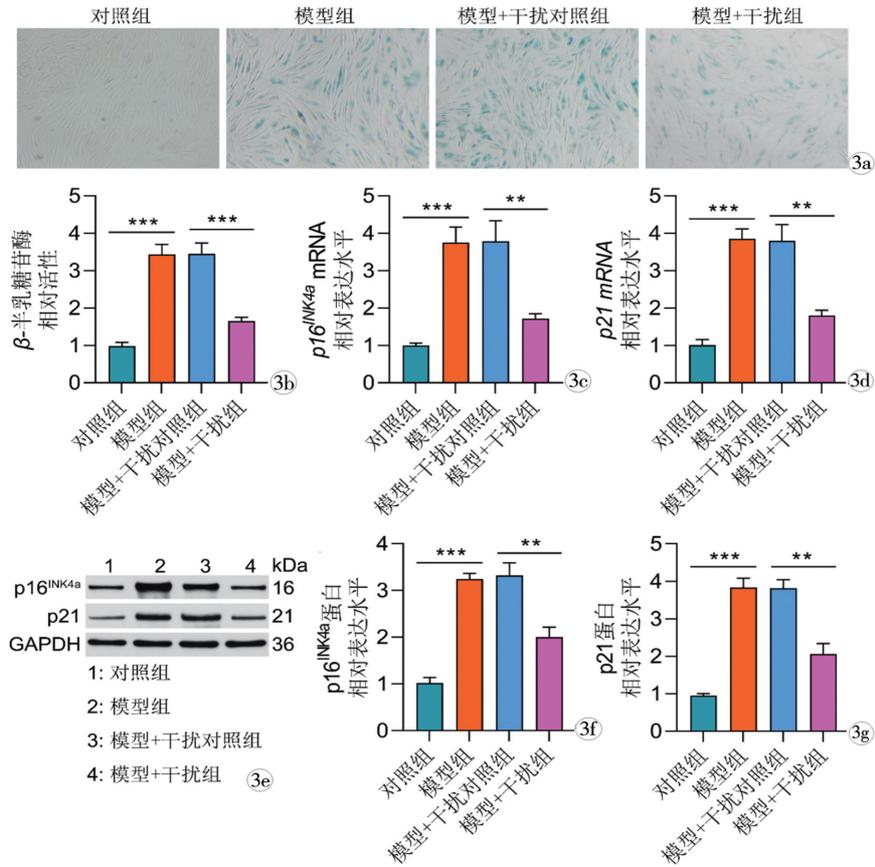


图3 DDR2 干扰对博来霉素诱导衰老模型中 PC-276r 细胞衰老标志物表达的影响 a:SA-β-Gal 染色结果显示各组软骨细胞衰老程度;b:β-GAL 活性测试结果;c,d:qRT-PCR 结果显示四组细胞中 p16INK4a 和 p21 mRNA 水平的变化;e:Western blot 分析不同分组中 p16INK4a 和 p21 蛋白表达水平的变化;f,g:p16INK4a 和 p21 蛋白水平的定量分析 ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

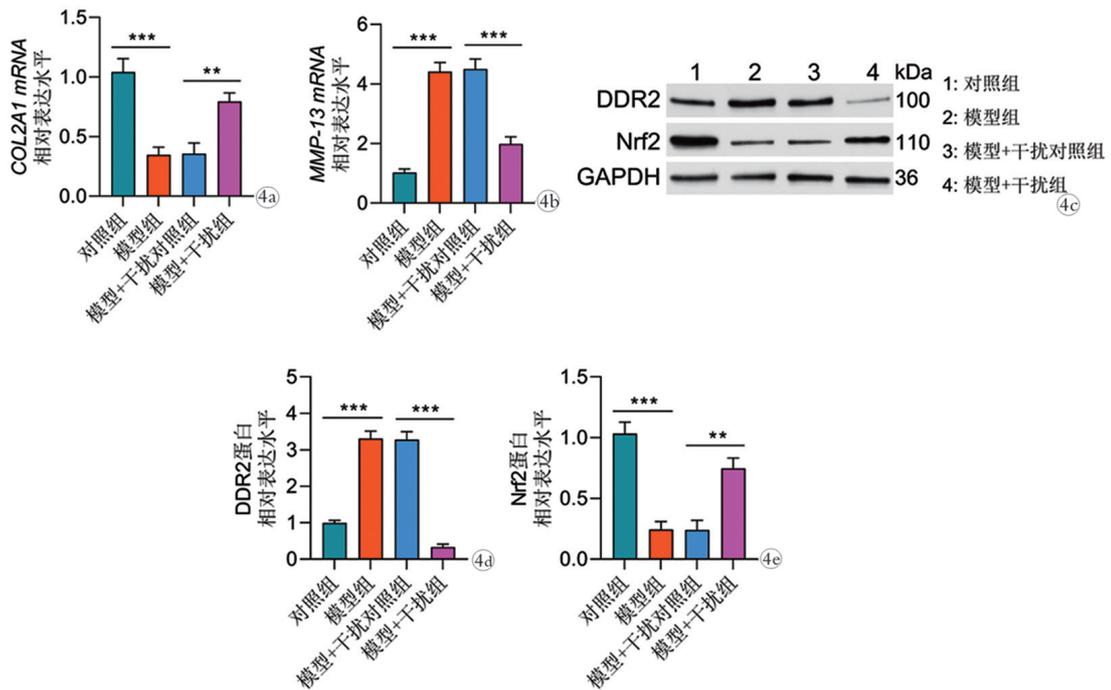


图4 DDR2 干扰对博来霉素诱导衰老模型中软骨细胞 COL2A1、MMP-13、DDR2 和 Nrf2 表达的影响 a,b:qRT-PCR 检测 DDR2 干扰对衰老细胞中 COL2A1 和 MMP-13 的 mRNA 水平变化;c:Western blot 分析显示不同实验组中 DDR2 和 Nrf2 蛋白水平;d,e:DDR2 和 Nrf2 蛋白水平的定量结果 ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

2.5 DDR2 干扰联合 Nrf2 抑制对博来霉素诱导衰老 PC-276r 细胞的影响 DDR2 干扰显著减少衰老 PC-276r 细胞中的蓝色染色区域和 β -GAL 活性,而在加入 ML385 后,蓝色染色区域和 β -GAL 活性较模型+DDR2 干扰组显著增加($P<0.01, P<0.001$,图 5a 和 5b)。此外,DDR2 干扰显著降低 p16INK4a 和 p21 的 mRNA 及蛋白水平;在模型+DDR2 干扰+ML385 组中,p16INK4a 和 p21 水平较模型+DDR2 干扰组有所回升,但仍显著低于模型组($P<0.05$,

$P<0.01, P<0.001$,图 5c ~ 图 5g)。进一步分析发现,DDR2 干扰显著上调 COL2A1 mRNA 水平,降低 MMP-13 mRNA 水平;而 ML385 处理部分逆转 DDR2 干扰对 COL2A1 和 MMP-13 表达的调控作用($P<0.01, P<0.001$,图 5h 和 5i)。Western blot 结果显示,DDR2 干扰能够恢复模型组中下调的 Nrf2 蛋白水平,但加入 ML385 后,Nrf2 蛋白的表达显著抑制,几乎不表达($P<0.01, P<0.001$,图 5e 和 5j)。

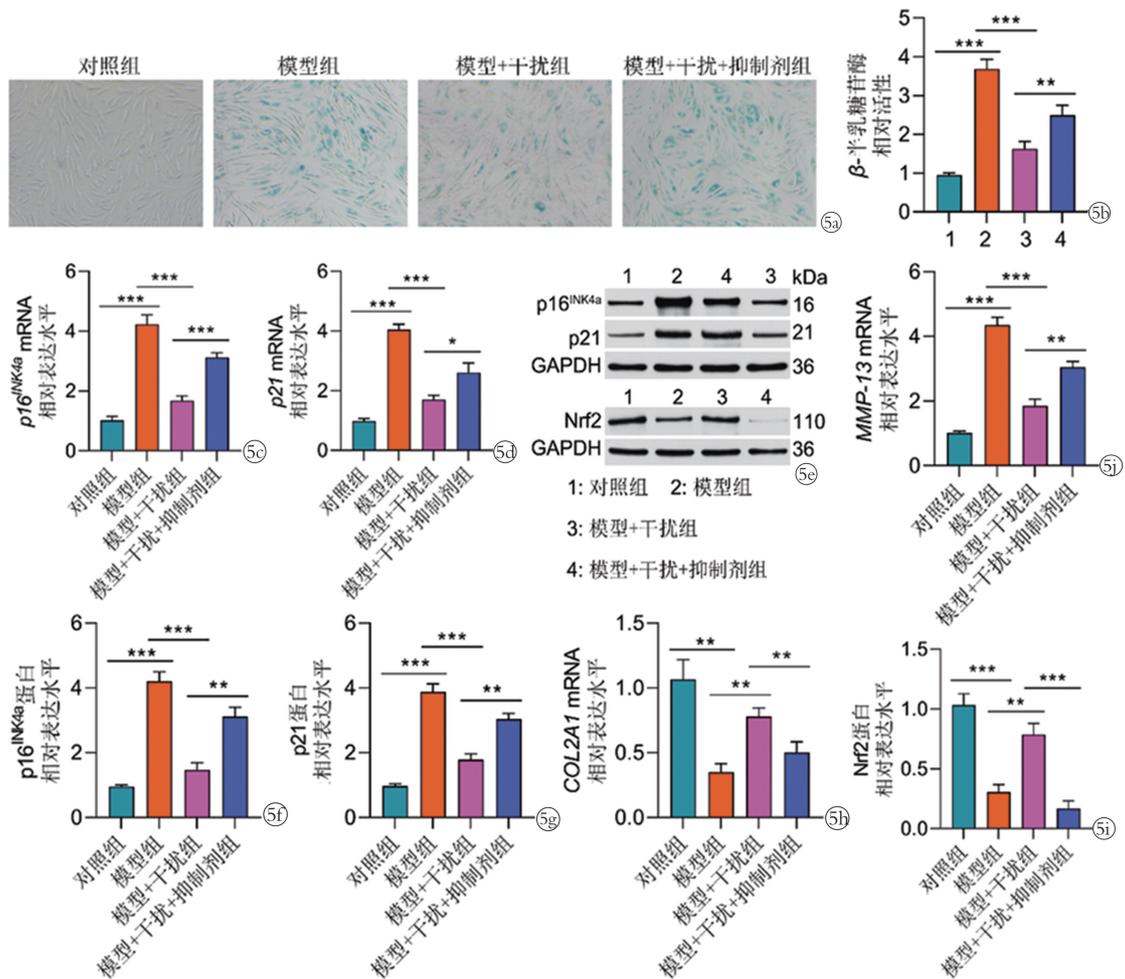


图 5 DDR2 干扰联合 Nrf2 抑制对博来霉素诱导衰老 PC-276r 细胞的影响 a;SA- β -Gal 染色结果显示各组细胞的衰老情况;b; β -GAL 活性检测结果;c,d;p16INK4a 和 p21 的 mRNA 表达水平的 qRT-PCR 结果;e:p16INK4a,p21 和 Nrf2 蛋白的 Western blot 分析;f,g;p16INK4a 和 p21 蛋白的定量分析;h,i:COL2A1 和 MMP-13 mRNA 表达的 qRT-PCR 分析;j:Nrf2 蛋白的定量分析

3 讨论

慢性细胞衰老在多种退行性疾病的发病机制中起至关重要的作用,其中软骨细胞衰老是一个突出的特征^[7]。在关节疾病中,特别是 TMJOA,软骨细胞衰老被认为是疾病发展的重要因素之一。衰老的软骨细胞不仅表现为基质代谢紊乱,还促进了炎症反应的发生。博来霉素作为一种已知的衰老诱导剂,能够有效诱导大鼠髌突软骨细胞衰老^[8]。

本研究利用博来霉素建立了 PC-276r 大鼠髌突软骨细胞衰老模型,旨在探讨 DDR2 干扰对衰老标志物和软骨基质代谢的影响。研究结果表明,博来霉素诱导的衰老显著改变了 PC-276r 细胞的几个关键生物学特征,包括衰老标志物的增加、软骨基质成分的失调以及抗氧化防御机制的受损。

细胞衰老是导致衰老和年龄相关疾病的关键过程^[9]。本研究结果显示,博来霉素可有效诱导

PC-276r 细胞衰老,这一现象与 TMJOA 中软骨细胞衰老的变化相吻合。 β -GAL 活性的增强进一步证实了这一点, β -GAL 活性是细胞衰老的公认标志^[10]。在细胞衰老的关键标志物和调节因子中,p16INK4a 和 p21 是参与调控细胞周期进程和衰老的两个关键蛋白^[11]。p16INK4a 是一种公认的肿瘤抑制蛋白,主要通过抑制 CDK4/6 的活性发挥作用^[12]。在衰老细胞中,p16INK4a 是衰老相关分泌表型(SASP)的关键调节因子,SASP 的特征是产生促炎细胞因子、生长因子和基质重塑酶^[13]。目前,p16INK4a 的积累被认为是许多组织衰老的标志,包括软骨细胞。p21 作为另一种细胞周期抑制因子,在软骨等组织中,p21 的激活可导致细胞增殖潜能的丧失和衰老细胞的积累^[14,15]。本研究结果显示,博来霉素可以上调 p16INK4a 和 p21 的表达,进一步表明博来霉素处理组细胞表现出典型的衰老表型,与 TMJOA 患者中软骨细胞衰老的特征一致。

我们还发现,博来霉素诱导的 PC-276r 软骨细胞中关键软骨基质成分出现失调,例如 COL2A1 表达下调和 MMP-13 表达上调。COL2A1 降解和 MMP-13 活性增强反映了衰老软骨细胞的分解代谢状态^[16,17]。已有研究表明,DDR2 在衰老软骨细胞中上调,并参与细胞外基质(ECM)的降解^[18],从而加重软骨组织的损伤。在 TMJOA 中,DDR2 的上调可能促使软骨基质的进一步降解,加剧关节退化。Nrf2 作为抗氧化反应的关键转录因子,其下调可加剧细胞的氧化应激反应,进而加速衰老过程^[19]。我们的结果证明,博来霉素诱导的 PC-276r 衰老细胞中 DDR2 显著上调,而 Nrf2 表达降低,表明 DDR2 和 Nrf2 与软骨细胞衰老相关。

为研究 DDR2 在软骨细胞衰老中的作用,本研究用靶向 DDR2 的短发夹 RNA(shRNA)转染 PC-276r 细胞来干扰 DDR2。结果显示,DDR2 干扰显著下调 PC-276r 衰老细胞中的衰老标志物,这一作用进一步支持 DDR2 在 TMJOA 软骨细胞衰老中的关键角色。其中,DDR2 干扰组的 SA- β -Gal 染色和 β -GAL 活性明显低于模型组。此外,干扰 DDR2 后,p16INK4a 和 p21 水平显著降低。这些结果表明,DDR2 在驱动应激条件下软骨细胞的衰老中起关键作用,抑制 DDR2 可缓解这些细胞的衰老相关变化。

此外,DDR2 干扰可上调 COL2A1,下调 MMP-13,表明 DDR2 干扰可改善与衰老相关的分解代谢过程。我们还发现,DDR2 干扰导致模型细胞中

Nrf2 表达增加。Nrf2 是细胞抵抗氧化应激的关键因子,其激活对减缓衰老过程至关重要。进一步研究发现,使用 Nrf2 抑制剂(ML385)处理 DDR2 干扰的衰老细胞可显著逆转 DDR2 干扰的效果,这进一步表明 Nrf2 激活对 DDR2 干扰恢复软骨基质稳态的作用是必需的。Western blot 结果也证实,ML385 处理显著降低了 Nrf2 的水平,提示 Nrf2 是 DDR2 信号通路的关键下游靶点,抑制 Nrf2 可逆转 DDR2 干扰的保护作用。

本研究仍存在一定的局限性。首先,缺少动物实验验证,未来的研究应通过建立动物模型来验证 DDR2 和 Nrf2 通路在衰老过程中的关键作用。其次,尽管我们观察到 DDR2 干扰能恢复 Nrf2 的表达,但具体的分子机制仍需要进一步探讨。

综上所述,DDR2 通过调控 Nrf2 通路减轻博来霉素诱导的 PC-276r 细胞衰老及基质代谢紊乱,为衰老相关性关节疾病的治疗开辟了新的潜在靶点,尤其在 TMJOA 的治疗中具有重要应用前景。

【参考文献】

- [1] Chen X, Gong W, Shao X, et al. METTL3-mediated m6A modification of ATG7 regulates autophagy-GATA4 axis to promote cellular senescence and osteoarthritis progression[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2022, 81(1): 85-97.
- [2] 陈一晗,张善勇,丁昱,等. 颞下颌关节骨关节炎分子致病机制的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(7): 1-5.
- [3] Wen S, Santander J, Barria D, et al. Epigenetic biomarkers in temporomandibular joint osteoarthritis: an emerging target in treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3668.
- [4] Stöckl S, Reichart J, Zborilova M, et al. Semaphorin 3A-Neuropilin-1 signaling modulates MMP13 expression in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14180.
- [5] Xiao L, Liu C, Wang B, et al. Targeting discoidin domain receptor 2 for the development of disease-modifying osteoarthritis drugs[J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_suppl): 1285S-91S.
- [6] Yu C, Xiao JH. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 2021(1): 6635460.
- [7] Ramasamy TS, Yee YM, Khan IM. Chondrocyte aging: the molecular determinants and therapeutic opportunities[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 625497.
- [8] Zeng Q, Gong Y, Zhu N, et al. Lipids and lipid metabolism in cellular senescence: emerging targets for age-related diseases[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 97: 102294.
- [9] Miwa S, Kashyap S, Chini E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e158447.
- [10] 马珂,洪诗瑶,张燕红,等. 小鼠成纤维细胞衰老模型建立[J]. *心肺血管病杂志*, 2024, 43(6): 643-648.