

· 综 述 ·

p53 蛋白在骨质疏松中作用的研究进展[△]朱高明¹, 郭艳波^{1,2}, 张加豪¹, 李刚^{1,2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250011)

摘要: 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种中老年人易患的骨代谢性疾病, 以骨密度减低和骨微结构破坏为特征, 伴随着大量的骨丢失, 极易导致身体各部位发生脆性骨折, 造成沉重的家庭及社会负担。因此, 对 OP 基础理论研究及新药物开发具有重要的意义。随着 OP 分子机制研究的不断深入, 相关调控因子陆续被发现, p53 蛋白是细胞内重要的调控因子, 调节着机体内各种细胞的增殖、分化、凋亡、自噬等多个生命过程。越来越多的证据表明, p53 的表达量高低对骨的功能及代谢有着重要的调节作用, 或将成为治疗 OP 等骨代谢疾病的新靶点。

关键词: p53 蛋白, 骨质疏松症, 发病机制, 研究进展

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 08-0738-06

Research progress on role of p53 protein in osteoporosis // ZHU Gao-ming¹, GUO Yan-bo^{1,2}, ZHANG Jia-hao¹, LI Gang^{1,2}. 1. The First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract: Osteoporosis (OP) is a kind of bone metabolic disease usually happened in middle-aged and elderly, characterized by the reduction of bone mineral density and the destruction of bone microstructure. Accompanied by a large number of bone loss, it is easy to lead to fragility fractures in various parts of the body, causing heavy family and social burden. Therefore, it is of great significance to study the basic theory of OP and develop new drugs. With the deepening of research on the molecular mechanism of OP, relevant regulatory factors have been discovered one after another. p53 protein is an important intracellular regulatory factor, regulating the proliferation, differentiation, apoptosis, autophagy and other life processes of various cells in the body. The evidence is growing that p53 plays an important role in regulating the function and metabolism of bone and may become a new target for the treatment of bone metabolic diseases including OP.

Key words: p53 protein, osteoporosis, pathogenesis, research progress

随着我国人口结构的改变, 人口老龄化进程不断加快, 骨质疏松症已经成为我国 50 岁以上人群的重要健康问题, 中老年女性骨质疏松问题尤为严重。据相关数据表明, 截至 2018 年, 我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率为 19.2%, 其中, 女性患病率高达 32.1%, 显著高于同龄男性^[1]。一直以来, p53 基因被誉为“人类基因的守护者”^[2], 目前关于 p53 的研究主要集中于肿瘤及血液系统疾病中。近年来, 随着研究的不断深入, 人们逐渐发现 p53 在骨代谢性疾病的发生发展中同样也扮演着十分重要的角色。大量的研究已表明, 在骨质疏松患者血清中, p53 基因的表达相较于正常组明显升高^[3]。课题组长期致力于骨与关节相关疾病研究, 本文总结了近年来关于 p53 蛋白

在细胞中的代谢机制及其对骨质疏松症疾病的影响, 旨在为骨质疏松症的临床用药提供新的靶向治疗方案。

1 p53 信号

p53 是一种常分布于细胞核、细胞质中的转录因子, 半衰期通常为 15~30 min, 因其在人类癌症疾病中最常改变的基因, 一直是肿瘤学研究的主要焦点, 它可激活多个靶基因的表达, 在调控细胞周期、凋亡、基因组稳定性等方面发挥重要作用。人类 p53 蛋白是由 Tp53 基因编码的分子量为 53 kDa 的蛋白质。目前, 关于 p53 在细胞中全面调控网络及其参与各种

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.08.12

△基金项目: 山东省科技攻关计划项目(编号:2021CXGC010501); 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2020KH012)

作者简介: 朱高明, 2021 级硕士研究生, 研究方向: 骨与关节疾病研究, (电话)15680656736, (电子信箱)15680656736@163.com

***通信作者:** 李刚, (电话)15666778886, (电子信箱)doctorlee808@163.com

生命过程的具体机制,起到什么样的作用等问题依旧没有明确的答案,其研究热点仍主要集中在调控细胞死亡和维持细胞稳态方面。

正常情况下,人体内 p53 的含量及活性受到 F-box 蛋白 9 (F-box only protein 9, FBXO9)、鼠双微体 2 (murine double minute2, MDM2) 和 MDM2-p53 结合样蛋白 (Mdm2-Like p53-binding protein, MDMX) 等的严格控制,其通过促进 p53 的泛素化而发生降解,使 p53 维持在一个较低的水平。当细胞受到低氧、饥饿、癌变等刺激时,位于 p53 N 端的结合位点被磷酸化,MDM2、MDMX 不能与之结合而泛素化过程受到抑制,细胞内 p53 蛋白水平迅速升高而在细胞内积累。另一方面,积累的 p53 被磷酸化后迅速激活,或甲基化、乙酰化后形成四聚体^[4],调控下游细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1 (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A, p21)、凋亡相关蛋白 PUMA (p53up-regulated modulator of apoptosis)、自噬相关蛋白 Atg10 等的表达^[5],参与调节包括成骨细胞、破骨细胞、间充质干细胞在内的多种细胞的增殖、凋亡、自噬、铁死亡等多个生理过程,从而诱发或加重 OP 等代谢性疾病。

1.1 p53 对细胞周期的调控作用

有丝分裂细胞周期大致可分为 4 个阶段, DNA 合成前期 (G1 期)、DNA 合成期 (S 期)、DNA 合成后期 (G2 期) 以及分裂期 (M 期)。机体内的细胞周期是一个及其复杂的过程,目前关于 p53 调控细胞周期的研究主要集中于经典的 p53-p21-RB 信号通路。p21 作为 p53 下游的第 1 个转录靶点,是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 的结合抑制剂。它能抑制细胞周期蛋白 Cyclin B 等的表达,进一步抑制细胞周期蛋白 D1-CDK4、D2-CDK4 和 E-CDK2 的复合物对视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, RB) 的磷酸化。RB 是细胞周期中阻止蛋白转录的中枢性调节因子。p53 蛋白被激活后,活化的 p53 通过抑制下游的 p21 与其靶蛋白 CDKs 结合,促进 p21 蛋白的转录及与 Cyclin B-CDK 复合物的结合,能促进 RB 蛋白亚磷酸化并抑制其过度磷酸化。亚磷酸化的 RB 蛋白与转录因子 E2F 蛋白家族 E2F1、E2F2、E2F3 等结合,E2F 的转录活性受到抑制,最终导致细胞 G1 期阻滞^[6,7]。除经典途径之外,Cyclin B 是有丝分裂的关键因子,其表达被抑制时,可导致细胞有丝分裂 G2/M 期完全阻滞^[8]。

1.2 p53 对细胞凋亡的调控作用

哺乳动物细胞凋亡主要分为内在途径 (线粒体途径) 和外途径凋亡, p53 也可以通过诱导细胞 DNA 损伤等方式引起细胞凋亡^[4,9]。B 细胞淋巴瘤因子 2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族是内在途径主要调控因子,是一组位于线粒体中的凋亡调控蛋白,包括促进细胞凋亡的 Bax (Bcl-2-like protein 4)、Bak (Bcl-2-like protein 7)、Bid (BH3-interacting domain death agonist)、Bim (Bcl-2-like protein 11) 和抗凋亡 Bcl-2、Bcl-xL (Bcl-2-like protein 1) 及 Bcl-W (Bcl-2-like protein 2)^[10]。Bcl-2 等抗凋亡蛋白通过与 Bax 的结合而抑制促凋亡蛋白 Bax 等的活性,进而减少促凋亡蛋白所引起的细胞凋亡反应。

p53 蛋白可通过多层次影响细胞凋亡。一方面, p53 蛋白可直接激活促凋亡蛋白 Bak, 并抑制或降解 Bcl-2 相关蛋白 (Bcl-2-like protein 3, Mcl1) 和 Bak 复合体的形成,使 Bak 水平增高,促进细胞凋亡。另一方面, p53 蛋白也可与抗凋亡蛋白 Bcl2、Bcl-xl 结合并抑制其活性,减弱其抗凋亡作用。PUMA 是 Bcl-2 的重要结合组分,也是脂肪酸合成酶/肿瘤坏死因子配体超族成员 6 (Fatty acid synthase/Tumor necrosis factor ligand superfamily member 6, Fas / FasL) 信号传导的靶蛋白和细胞凋亡的关键介质^[11], p53 可以通过促进 PUMA 的表达而促进细胞凋亡。此外, p53 还可以直接诱导位于细胞表面的促凋亡受体 Fas 及其配体 FasL 的表达导致细胞凋亡。也有文献提示,在某些特定的情况下, p53 的表达也可下调 Fas 基因的表达而抑制细胞凋亡^[12],但目前相关报道较少,且具体机制有待更深层次的研究。

1.3 p53 对细胞自噬的调控作用

细胞自噬是当细胞受到外界刺激之后,细胞内溶酶体高度活跃,将衰老或受损的细胞器或蛋白降解成小分子化合物并进行重吸收以维持体内稳态的过程^[13],但同时也会导致细胞损伤甚至死亡。该过程受到包括自噬相关蛋白 Atg 家族、微管相关蛋白轻链 3 (LC3)、自噬效应蛋白 (beclin1) 等多种蛋白调控、组织蛋白酶 D (probable aspartic-type endopeptidase CTSD, CTSD) 等多种蛋白调控^[14,15]。p53 对体内细胞的自噬具有双向作用。一方面 p53 可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等信号途径增强自噬^[16],另一方面, p53 能够与 Atg 家族的 Atg2、Atg4 等多种自噬基因结合,增强其活性,诱导细胞自噬^[17]。除此之外, p53 还可与 CTSD 启动子区域的两个 DNA 位点结合,并

促进 CTSD、TGM2 基因的表达, 增强自噬蛋白的降解和自噬小体清除而加快自噬的过程^[18, 19]。近年来有研究报道, p53 可与线粒体途径自噬的关键酶 Parkin 结合而抑制 Parkin 的线粒体易位和 E3 泛素连接酶的激活, 从而破坏 Parkin 介导的线粒体自噬^[20]。

1.4 p53 对铁死亡的调控作用

与前者相比, 铁死亡细胞本来形态及细胞器形态、胞膜结构等方面具有明显差异, 是一种铁依赖性的以胱氨酸吸收减弱、谷胱甘肽合成减少导致的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的活性被抑制, 细胞膜上不饱和脂肪过量表达及脂质过氧化为特征的新型细胞程序性死亡方式^[21]。越来越多的研究发现, p53 可通过各种途径调控铁死亡。p53 可以通过抑制溶质载体家族 7 成员 11 (cystine/glutamate transporter, SLC7A11) 的表达和机体对胱氨酸的摄取^[22], p53 还可激活多氨乙酰化催化酶 (spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1, SAT1) 和谷氨酰胺酶 2 (recombinant glutaminase 2, GLS2) 的表达而促进多胺乙酰化或降解, 细胞膜的稳定性减弱, 最终诱导铁死亡。另一方面, p53 对铁死亡也表现出抑制作用。Xie 等^[23]发现, p53 可以调控二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 在细胞内的定位, 促进 DPP4 向核内转移并抑制其活性, 进而阻止胞膜的 DPP4 依赖相关的脂质过氧化而抑制铁死亡。

除此之外, p53 还可以通过调控细胞衰老、焦亡等方式调控机体各项生命活动及体内的骨量变化。

2 p53 对骨质疏松症的影响

2.1 p53 对成骨细胞的影响

成骨细胞是由骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 增殖分化而来, 可通过合成骨基质蛋白等方式促进骨形成、抑制骨吸收而维持骨稳态。细胞在持续的氧化应激、激素、营养不良等刺激下, 可引起 p53 的异常表达及活化, 成骨关键因子的表达降低, 成骨细胞生成减少, 死亡明显增加。一方面, p53 可通过竞争与成骨细胞特异性转录因子 (Osterix, OSX) 的锌指区紧密结合^[24], 阻止其与转录因子 DLX5 (distal-less homeobox 5) 的相互作用, 抑制 OSX-DLX5 复合物的形成, 进而抑制 OSX 的转录。

p53 还能抑制 OSX 与其下游的靶基因和骨唾液酸蛋白 (bone sialoprotein 2, IBSP)、I 型胶原蛋白 (collagentypeIalpha1, COL1A1) 的结合, 影响骨基质

形成的关键基因的表达而抑制成骨细胞的生理作用^[25]。Zheng 等^[26]在对人成牙本质细胞的 p53 基因进行敲减及过表达时发现, p53 敲减细胞中成牙本质细胞关键基因 Dsp (dentin sialophosphoprotein)、Dmp1 (dentin matrix acidic phosphoprotein 1)、collagen 1 的表达明显升高, 当敲减 p53 上游基因 MDM2 时, 细胞中 Dsp、Dmp1、collagen 1 的量表现出明显降低。

另一方面, p53 能直接促进促凋亡基因 NADPH 氧化酶激活剂 1 (NADPH oxidase activator 1, NOXA) 和 PUMA 的表达, 并使细胞 G1 期阻滞。当 p53 的表达被干扰时, 地塞米松诱导成骨细胞凋亡和细胞周期阻滞作用明显减弱^[27]。p53 也可介导细胞周期检测点激酶 2 (checkpoint kinase 2, Chk2) 引起的 DNA 损伤反应而诱导成骨细胞凋亡^[28]。Chk2 是细胞程序性死亡的重要蛋白激酶, 当 Chk2 被激活时, p53 蛋白被迅速磷酸化, 导致 DNA 损伤而激活焦亡、凋亡、自噬等一系列反应。Chen 等^[29]通过实验模型证明了 p53 蛋白可以被上游的 mTORC1 激活, 导致细胞内 Ca²⁺、Na⁺内流增多, 膜电位去极化, 从而促进细胞衰老。且由于细胞内 Na⁺的增多, 阻碍多种主动运输依赖性的营养物质的吸收, 加剧了细胞的衰老。综上所述, p53 可通过干扰成骨细胞增殖分化过程中的关键信号分子, 并影响细胞周期、促进细胞衰老及凋亡等方式, 抑制体内的成骨分化。

2.2 p53 对破骨细胞的影响

破骨细胞是巨噬细胞前体细胞分化融合形成的多核细胞, 该过程受到巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor 1, M-CSF)、核因子 kb (NF-kb) 受体 RANK 及其激活剂 RANKL 等因子的共同调节^[30]。目前, 关于 p53 对机体破骨细胞的研究主要表现在 p53 能够影响破骨细胞的生命过程。p53 的过度激活, 促使破骨细胞的细胞周期停滞, 增加破骨细胞的凋亡、铁死亡等的风险^[31]。研究已表明, 高剂量的糖皮质激素可以通过激活 p53 信号下调 OPG, 上调 RANKL, 而抑制成骨细胞介导的骨形成以及增加破骨细胞介导的骨吸收。Zauli 等^[32]发现, MDM2 拮抗剂激活 p53 蛋白的磷酸化后, 与对照组相比, S 期停滞细胞的百分比明显增多。此外, p53 也能通过增强破骨细胞内 TSC2 (tuberous sclerosis 2 protein) 的表达, 降低自噬反应, 增强骨保护素 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 的活性, 进而抑制破骨细胞的增殖^[33]。体内实验表明, p53 基因敲除的动物模型中, 其成骨能力显著高于对照组小鼠,

成骨相关基因表达量明显上升，同时，M-CSF、RANK 等破骨诱导因子的表达也相对增强，破骨细胞的生成增多，骨吸收增强^[34]，笔者推测，这可能与 p53 敲除之后，破骨细胞的程序性死亡减少有关，但没有明显的证据证明 p53 直接促进了破骨细胞的增殖和分化。总体上，目前关于 p53 在破骨细胞的作用研究相对较少，p53 蛋白能否直接增强破骨细胞的生成及分化相关基因的表达，而促进骨吸收及其具体机制等一系列问题，仍是未解之谜，还有待更进一步研究。

2.3 p53 对 BMSCs 的影响

BMSCs 成熟到成骨表型是一个多步骤的过程，p53 在该过程的各个阶段起着重要的调节作用，参与调节 BMSCs 的凋亡、衰老、增殖、分化等过程。实验发现，p53 基因敲除后的干细胞增殖率明显高于普通型细胞，p53 基因的敲除可以抑制 PUMA 的激活，改善线粒体功能，有效阻止坏死性凋亡和炎症途径的关键调节因子肿瘤坏死因子受体蛋白激酶 1 (receptor interacting protein kinase, RIPK1) 缺乏引起的 BMSCs 细胞凋亡和坏死^[35]。p53 还能抑制 BMSCs 中 Parkin 的线粒体易位和 Parkin 的 E3 泛素连接酶的激活，从而降低线粒体自噬水平，导致细胞无法有效去除受损的线粒体^[20]，加快 BMSCs 的衰老和凋亡。此外，p53 也参与 BMSCs 的成骨、成血管等分化过程。一方面，p53 可以促进转录因子 Twist 相关蛋白 2 (twist related protein2, TWIST2) 的表达而降低 BMSCs 的成骨分化能力^[36]，TWIST2 是成骨发育过程中的负向调节因子^[37]。p53 还可以直接抑制体内细胞周期蛋白依赖性激酶-2 (cyclin-dependent kinase-2, CDK2)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 及成骨标志基因 RUNX2 相关转录因子 Maf 等的表达，抑制 BMSCs 的成骨分化^[38, 39]。p53 的高表达还能抑制 BMSCs 的成血管分化。Zhang 等^[40] 在研究中表明，当 p53 基因敲除时，人牙髓干细胞的成血管标志物血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、血小板-内皮细胞粘附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31) 等的表达显著增加，干细胞的血管生成分化明显，用 MI-773 诱导人牙髓干细胞内 p53 表达时，成血管标志物 VEGFR2、CD31 明显降低。

3 总结与展望

骨质疏松症目前仍是骨关节疾病中的一大难题，

尽管目前的研究显示 p53 对 BMSCs 以及成骨细胞、破骨细胞的调控作用在某些方面具有同向性，即 p53 不仅可以调控 BMSCs 及成骨细胞周期和凋亡等过程，同时也能调控破骨细胞的周期、促进其凋亡，但对于骨重塑的宏观表型而言，在 p53 基因敲除或抑制的 OP 模型中，其骨的形成量仍远高于骨的吸收量，骨质疏松的相关表现也得到了明显的缓解。目前关于骨质疏松的药物使用方面，多集中于促进骨形成的甲状旁腺激素类似物及抑制骨吸收的双磷酸盐类、雌激素等制剂^[41]，疗效明显，但多为针对性的改善临床症状，并且常伴随着较大的副作用，为患者缓解症状的同时也带来诸多不便，因此，骨质疏松症新药物的开发具有重要的意义。但由于 p53 蛋白分子结构的特殊性，其表面光滑，没有理想的药物结合袋，使 p53 的靶向治疗进展十分缓慢。越来越多的研究发现，淫羊藿、骨碎补等中药能显著调控细胞内 p53 基因的表达，并能明显增强骨形成相关基因 RUNX2、OSX 等的表达^[42]，骨量回升，由此看来，中西医结合疗法或将成为治疗 p53 相关疾病及 OP 的主流方式。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12 (4): 317-318. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2019.04.001.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Diseases of the Chinese Medical Association. China osteoporosis epidemiology survey and "Healthy Bones" specialized action results [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2019, 12 (4): 317-318. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2019.04.001.
- [2] Boutelle AM, Attardi LD. p53 and tumor suppression: It takes a network [J]. Trends Cell Biol, 2021, 31 (4): 298-310. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.12.011.
- [3] Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (12): 2045. DOI: 10.3390/ijms17122045.
- [4] Vaddavalli PL, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging [J]. Trends Genet, 2022, 38 (6): 598-612. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.010.
- [5] 王兵, 王菊芳. MDM2/MDMX 异二聚体及 MDMX 磷酸化调控 p53 的研究进展 [J]. 生命科学, 2020, 32 (5): 446-452. DOI: 10.13376/j.cbls/2020056.
Wang B, Wang JF. Advances in regulation of p53 by MDM2/MDMX heterodimer and MDMX phosphorylation [J]. Chinese Bulletin of Life Science, 2020, 32 (5): 446-452. DOI: 10.13376/j.cbls/2020056.
- [6] Wang H, Guo M, Wei H, et al. Targeting p53 pathways: mecha-

- nisms, structures, and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1) : 92. DOI: 10.1038/s41392-023-01347-1.
- [7] Shmulevich R, Krizhanovsky V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (4) : 324-334. DOI: 10.1089/ars.2020.8043.
- [8] Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (5) : 946-960. DOI: 10.1038/s41418-022-00988-z.
- [9] Eischen CM. Genome stability requires p53 [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6 (6) . DOI: 10.1101/cshperspect.a026096.
- [10] Chaudhry GE, Akim AM, Sung YY, et al. Cancer and Apoptosis [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2543: 191-210. DOI: 10.1007/978-1-0716-2553-8-16.
- [11] Tan S, Xu M, Ke B, et al. IL-6-driven FasL promotes NF-kappaBp65/PUMA-mediated apoptosis in portal hypertensive gastropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (10) : 748. DOI: 10.1038/s41419-019-1954-x.
- [12] Qian B, Qi X, Bai Y, et al. The p53 signaling pathway of the large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) responds to acute cold stress: evidence via spatiotemporal expression analysis of p53, p21, MDM2, IGF-1, Gadd45, Fas, and Akt [J]. *Peer J*, 2020, 8: e10532. DOI: 10.7717/peerj.10532.
- [13] 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. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- Xu W, Liu D, Wang W, et al. Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (10) : 902-905. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- [14] Salazar G, Cullen A, Huang J, et al. SQSTM1/p62 and PPARC1A/PGC-1alpha at the interface of autophagy and vascular senescence [J]. *Autophagy*, 2020, 16 (6) : 1092-1110. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659612.
- [15] 闫炳翰, 李志超, 苏辉, 等. 中药单体靶向自噬治疗骨关节炎的作用机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (4) : 627-632. DOI: 10.12307/2023.950.
- Yan BH, Li ZC, Su H, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine monomers in the treatment of osteoarthritis by targeting autophagy [J]. *Orthopedic Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28 (4) : 627-632. DOI: 10.12307/2023.950.
- [16] Shi Y, Norberg E, Vakifahmetoglu-Norberg H. Mutant p53 as a regulator and target of autophagy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 607149. DOI: 10.3389/fonc.2020.607149.
- [17] Kenzelmann BD, Spano MS, Bieging KT, et al. Global genomic profiling reveals an extensive p53-regulated autophagy program contributing to key p53 responses [J]. *Genes Dev*, 2013, 27 (9) : 1016-1031. DOI: 10.1101/gad.212282.112.
- [18] Yeo SY, Itahana Y, Guo AK, et al. Transglutaminase 2 contributes to a Tp53-induced autophagy program to prevent oncogenic transformation [J]. *Elife*, 2016, 5: e7101. DOI: 10.7554/eLife.07101.
- [19] Zheng W, Chen Q, Wang C, et al. Inhibition of Cathepsin D (CTSD) enhances radiosensitivity of glioblastoma cells by attenuating autophagy [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59 (6) : 651-660. DOI: 10.1002/mc.23194.
- [20] Zhang F, Peng W, Zhang J, et al. p53 and Parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (1) : 42. DOI: 10.1038/s41419-020-2238-1.
- [21] 闵楚惟, 谷文光. Erastin 诱导细胞铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (1) : 48-51. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.09.
- Min CW, Gu WG. Role of erastin in ferroptosis and its application in cancer treatment [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (1) : 48-51. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.09.
- [22] Liu J, Zhang C, Wang J, et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21) . DOI: 10.3390/ijms21218387.
- [23] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (7) : 1692-1704. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.074.
- [24] Hojo H, Ohba S, He X, et al. Sp7/osterix is restricted to bone-forming vertebrates where it acts as a DLX co-factor in osteoblast specification [J]. *Dev Cell*, 2016, 37 (3) : 238-253. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.04.002.
- [25] Artigas N, Gamez B, Cubillos-Rojas M, et al. p53 inhibits SP7/osterix activity in the transcriptional program of osteoblast differentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24 (12) : 2022-2031. DOI: 10.1038/cdd.2017.113.
- [26] Zheng H, Yang G, Fu J, et al. Mdm2 promotes odontoblast-like differentiation by ubiquitinating DLX3 and p53 [J]. *J Dent Res*, 2020, 99 (3) : 320-328. DOI: 10.1177/0022034519893672.
- [27] Zhen YF, Wang GD, Zhu LQ, et al. p53 dependent mitochondrial permeability transition pore opening is required for dexamethasone-induced death of osteoblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229 (10) : 1475-1483. DOI: 10.1002/jcp.24589.
- [28] Zhu J, Zhao T, Zhu L, et al. Dexamethasone promotes osteoblast apoptosis through the Chk2/p53 signaling pathway [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31 (12) : 1365-1374. DOI: 10.17219/acem/152150.
- [29] Chen A, Jin J, Cheng S, et al. mTORC1 induces plasma membrane depolarization and promotes preosteoblast senescence by regulating the sodium channel SCN1a [J]. *Bone Res*, 2022, 10 (1) : 25. DOI: 10.1038/s41413-022-00204-1.
- [30] 丛晔昊, 孙水. 骨重塑在关节假体松动作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (7) : 639-643. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.07.12.
- Cong YH, Sun S. Research progress in the role of bone remodeling on aseptic loosening of prosthesis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (7) : 639-643. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.07.12.
- [31] Qu X, Sun Z, Wang Y, et al. Zoledronic acid promotes osteoclasts

- ferroptosis by inhibiting FBXO9-mediated p53 ubiquitination and degradation [J]. Peer J, 2021, 9: e12510. DOI: 10.7717/peerj.12510.
- [32] Zauli G, Rimondi E, Corallini F, et al. MDM2 antagonist Nutlin-3 suppresses the proliferation and differentiation of human pre-osteoclasts through a p53-dependent pathway [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22 (10): 1621-1630. DOI: 10.1359/jbmr.070618.
- [33] Tong X, Gu J, Chen M, et al. p53 positively regulates osteoprotegerin-mediated inhibition of osteoclastogenesis by downregulating TSC2-induced autophagy in vitro [J]. Differentiation, 2020, 114: 58-66. DOI: 10.1016/j.diff.2020.06.002.
- [34] Minami A, Ogino M, Nakano N, et al. Roles of oncogenes and tumor-suppressor genes in osteoclastogenesis (Review) [J]. Int J Mol Med, 2017, 39 (2): 261-267. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2847.
- [35] Tian Q, Cao C, Qiu W, et al. RIPK1 coordinates bone marrow mesenchymal stem cell survival by maintaining mitochondrial homeostasis via p53 [J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 5540149. DOI: 10.1155/2021/5540149.
- [36] Xia C, Jiang T, Wang Y, et al. The p53/miR-145a axis promotes cellular senescence and inhibits osteogenic differentiation by targeting Cbfb in mesenchymal stem cells [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 609186. DOI: 10.3389/fendo.2020.609186.
- [37] Boregowda SV, Krishnappa V, Strivelli J, et al. Basal p53 expression is indispensable for mesenchymal stem cell integrity [J]. Cell Death Differ, 2018, 25 (4): 679-692. DOI: 10.1038/s41418-017-0004-4.
- [38] Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, et al. MAF promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (10): 3455-3465. DOI: 10.1172/JCI42528.
- [39] Yang X, Zhou Z, Mao Z, et al. Role of p53 deficiency in socket healing after tooth extractions [J]. J Mol Histol, 2020, 51 (1): 55-65. DOI: 10.1007/s10735-020-09856-x.
- [40] Zhang Z, Oh M, Sasaki JI, et al. Inverse and reciprocal regulation of p53/p21 and Bmi-1 modulates vasculogenic differentiation of dental pulp stem cells [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (7): 644. DOI: 10.1038/s41419-021-03925-z.
- [41] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (14): 1671-1691. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121. Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (14): 1671-1691. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- [42] 蔡叶, 王明飞, 张磊, 等. 淫羊藿苷对衰老骨髓间充质干细胞成骨的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (2): 162-167. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.02.002. Cai Y, Wang MF, Zhang L, et al. Effects of icariin on osteogenesis of aging bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29 (2): 162-167. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.02.002.

(收稿: 2023-05-14 修回: 2023-09-25)
(同行评议专家: 王明飞, 王磊, 王文波)
(本文编辑: 宁桦)