·论著·

槲皮素靶向 PI3K/AKT 信号通路延缓骨髓间充质干细胞衰老*

潘雪洁 陆卉 李磊

(中国科学技术大学附属第一医院创伤骨科,安徽 合肥 230001)

【摘要】 **目的** 探索 PI3K/AKT 信号通路在骨髓间充质干细胞(BMSCs)衰老过程中的作用及其机制。**方法** 比较年轻(2 个月)与老龄(20 个月)SD 大鼠来源 BMSCs 细胞衰老相关表型差异,并探索槲皮素干预老龄 SD 大鼠来源 BMSCs 后细胞衰老表型变化差异,并对槲皮素下游靶信号通路 PI3K/AKT 轴核心分子表达变化进行比较探究其分子机制。**结果** 老龄(20 个月)SD 大鼠来源 BMSCs 呈现细胞衰老状态,β-半乳糖甘酶染色阳性细胞数增多,细胞衰老相关蛋白(p16、p21)表达增高,BMSCs 成骨分化能力降低。使用槲皮素干预后能够显著延缓 BMSCs 的上述细胞衰老表型,进一步机制探索,槲皮素通过降低 PI3K 与 AKT 磷酸化延缓 BMSCs 衰老。**结论** 槲皮素通过调节 PI3K/AKT 信号通路的磷酸化状态,能够有效延缓 BMSCs 的衰老过程。

【关键词】 槲皮素;PI3K/AKT 信号通路;磷酸化;骨髓间充质干细胞;衰老

【中图分类号】 R339.3+8 【文献标志码】 A **DOI**:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.08.004

Quercetin treats/prevents cellular senescence of BMSCs by targeting PI3K/AKT signaling pathway

PAN Xuejie, LU Hui, LI Lei

(*Department of Traumatology and Orthopedics, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei* 230001, *China*)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the role and mechanism of the PI3K/AKT signaling pathway in the aging process of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). **Methods** The aging-related phenotypic differences between BMSCs derived from young (2 months) and old (20 months) SD rats were compared. The changes in aging phenotypes of BMSCs from old SD rats were examined after quercetin intervention, and the expression changes of core molecules in the downstream target signaling pathway PI3K/AKT axis were analyzed to explore the molecular mechanism. **Results** BMSCs derived from old (20 months) SD rats exhibited aging-related phenotypes, including an increased number of β-galactosidase-positive cells, increased expression of aging-related proteins (p16, p21), and reduced osteogenic differentiation capacity. Quercetin intervention significantly delayed the aging phenotypes of BMSCs. Further mechanistic exploration revealed that quercetin delayed BMSC aging by reducing PI3K and AKT phosphorylation. **Conclusion** Quercetin can effectively delay the aging process of BMSCs by regulating the phosphorylation state of the PI3K/AKT signaling pathway, showing important clinical application prospects.

【**Key words**】 Quercetin; PI3K/AKT signaling pathway; Phosphorylation; Bone marrow mesenchymal stem cells; Aging

骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)作为体内最重要的干细胞之一,对于维持骨骼组织的稳态、修复损伤以及参与免疫调节等生理功能具有至关重要的作用[1]。然而,随着年龄的增长和外界环境的影响,BMSCs 的功能逐渐下降,表现为增殖能力减弱、细胞干性丧失以及细胞衰老等现象,这些变化不仅直接影响到骨骼系统的健康,还可能引发多种疾病的发生和发展[2-3]。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2308085QH257);中国博士后科学基金项目(2022M7023046)

通信作者:李磊,E-mail:sdlilei0529@sina.com

引用本文:潘雪洁,陆卉,李磊.槲皮素靶向 PI3K/AKT 信号通路延缓骨髓间充质干细胞衰老[J].西部医学,2025,37(8):1109-1114.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.08.005

槲皮素作为一种天然的生物活性化合物，已被广泛研究并证实具有抗氧化、抗炎症、抗肿瘤等多种生物学活性[4-6]。近年来，越来越多的研究发现，槲皮素对于 BMSCs 的功能具有一定的调节作用[7-8]，尤其是在延缓细胞衰老方面表现出潜在的效果[9-10]。然而，关于槲皮素如何影响 BMSCs 的衰老相关表型以及其作用机制的研究仍然相对有限，尤其是在应用方面存在较大的研究空白。因此，本研究旨在探讨槲皮素对 BMSCs 衰老相关表型的影响，最佳浓度及其潜在机制，以期为未来开发治疗手段和干预策略提供更为深入的理论基础和实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞提取与培养 本实验选用 10 只雄性 SD 大鼠(5 只年龄 2 月龄，重量约 200～220 g；5 只年龄 20 月龄，重量约 700～850 g)。饲养条件为温度 20～25 ℃，湿度 50%～60%，光照/黑暗循环 12/12 h，并给予食物和水。脱颈处死后在 70%乙醇中灭菌 15 min，分离股骨和胫骨，使用 10%FBS 完全培养基冲出骨髓分离细胞，然后在 T25 烧瓶中培养。原代细胞在 37 ℃含 5% CO_2 的培养箱中培养至细胞完全融合。每 3 d 更换一次培养基，后续实验使用第 4 至第 6 代的 BMSCs。所有实验均符合本院动物伦理委员会批准(编号：2024-ky031)。

1.2 细胞衰老 β-半乳糖甘酶(β-Galactosidase，β-Gal)染色 吸除培养基后使用 PBS 清洗一次，加入 β-Gal 染色固定液室温固定 15 min，随后吸除细胞固定液使用 PBS 清洗 3 次(每次 3 min)，随后加入适量 β-Gal 染色工作液(1 mL A 液 10 μL，B 液 10 μL，C 液 930 μL，X-Gal 液 50 uL)，37 ℃孵育过液后显微镜下观察。

1.3 qPCR 实验 收集 BMSCs 并使用 PBS 清洗 3 次，使用 RNA 提取试剂盒(南京博雷兹生物科技有限公司)提取 BMSCs 的总 RNA，核酸定量仪测定 RNA 浓度，通过用反转录试剂盒(Vazyme)获得逆转录形成 cDNA。根据 Taq Pro Universal SYBR qPCR Master Mix (Vazyme)说明书，在无酶洁净离心管内依次加入底物 cDNA 与各试剂，轻轻混匀，ABI7900 定量测定系统进行扩增反应，程序设置为 95 ℃ 2 min 1 个循环，94 ℃ 20 s、60 ℃ 20 s、72 ℃ 30 s 40 个循环。扩增结束后，根据溶解曲线，以 GAPDH 作为定量结果分析的内参基因，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法分析各待测样本内各基因相对表达量，实验重复 3 次。引物序列见表 1。

1.4 Western blot 实验 用胰蛋白酶消化 BMSCs 并收集，然后用 RIPA 裂解缓冲液(碧云天，中国)裂解细胞，获得全细胞蛋白提取物。蛋白质样品采用8%(w/v)十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离，并转移到 PVDF 膜(Millipore，USA)上。将膜在阻断液(碧云天，中国)中 RT 阻断 2 h，然后与一抗在 4 ℃下孵育过夜。随后用 Tris 缓冲盐水与 Tween 20 (TBST)洗涤 3 次，继续与二抗在室温下下孵育 2 h。最后使用增强型化学发光(ECL)试剂盒(碧云天，中国)显影膜。

表 1 用于 qRT-PCR 扩增引物序列

Table 1 The qRT-PCR primers sequences

基因	正向(5′-3′)	反向(5′-3′)
p16	TTCTGCTTGCCTCCAGATGAT	AGGAAATGGGATGTTTGTGCC
p21	GACACCACTGGAGGGTGACT	TCCTGTGGGCGGATTAGG
Runx-2	CCGATGGGACCGTGGTT′	CAGCAGAGGCATTTCGTAGCT
OPN	TCCAAGGAGTATAAGCAGCGGGCCA	CTCTTAGGGTCTAGGACTAGCTTCT
OCN	GGTGCAAAGCCCAGCGACTCT	GAAGCCAATGTGGTCCGCTA
PI3K	ACAGGCACAACGACAACATCA	TAAGCCCTAACGCAGACATCC
AKT	CTTCTACGGTGCGGAGATTGT	GTCCTTGTCCAGCATGAGGTT
p-AKT	AAGGACGGGCACATGGTC	GAGGAGCGTGTGGTGGAAT
p-PI3K	AGGCTCCTGGAAGTTTGGC	TCTGGGTGTTGAGGAGGTC

1.5 CCK-8 实验 将 BMSCs 接种至 96 孔板，终体积为 100 μL，培养箱中预培养(时间 24 h)，加入相应药物到孔板中放入 37 ℃细胞培养箱培养，分别于第 1、3、5、7 天加入 10 μL CCK-8 溶液，培养箱中孵育 2 h 使用酶标仪检测 450 nm 处的吸光值。

1.6 成骨诱导分化实验 成骨分化培养基包括高糖 DMEM (Gibco，美国)，添加 10% FBS，0.1 μM 地塞米松(碧云天，中国)，50 μM 抗坏血酸(碧云天，中国)和 10 mM β-甘油磷酸(Sigma，美国)。待 BMSCs 成骨诱导 7 d，使用 ALP(碧云天，中国)试剂盒进行染色，诱导后第 14 天，用 2%茜素红(ARS)溶液(Sigma，USA)对 BMSCs 富钙细胞外基质进行染色。

1.7 统计学分析 采用 GraphPad Prism 9.5 软件进行分析并绘制统计图，所有数据均进行 3 次独立重复实验，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用单因素方差分析比较两组之间的差异，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老龄 SD 大鼠来源 BMSCs 呈现细胞衰老表型 与年轻组大鼠来源 BMSCs 相比，老龄组大鼠来源 BMSCs 衰老染色 β-Gal 阳性细胞明显增多，且衰老标志物 p16、p21 在蛋白表达水平($P<0.05$)以及 mRNA 水平($P<0.05$)均显著增高，见图 1。提示老龄大鼠来源 BMSCs 呈现典型细胞衰老表型。

2.2 年轻与老龄大鼠来源 BMSCs 成骨分化能力比较 细胞 ARS 与 ALP 染色结果显示，与年轻组大鼠来源 BMSCs 比较，老龄组大鼠来源 BMSCs 成骨分化

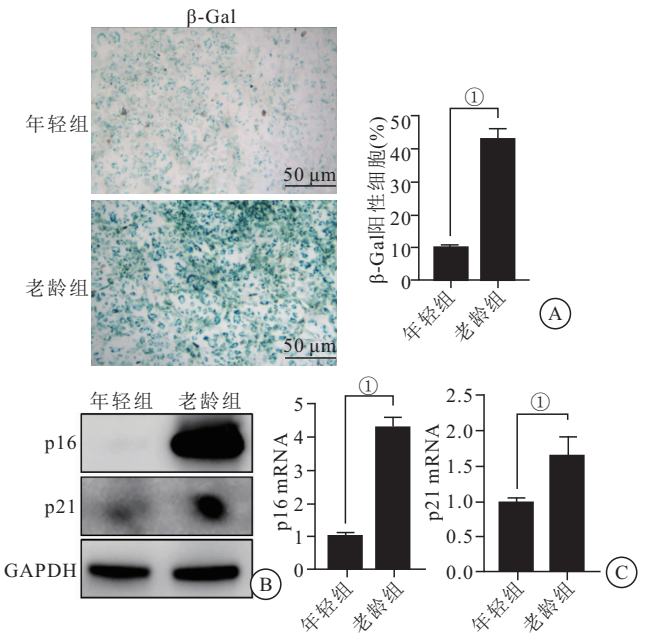

图 1 老龄 SD 大鼠来源 BMSCs 呈现细胞衰老状态

Figure 1 BMSCs derived from aged SD rats exhibit cellular senescence

注：A. 年轻、老龄组来源 BMSCs β-Gal 染色及半定量结果；B. Western blot 检测 BMSCs 中 p16、p21 蛋白表达变化；C. qPCR 检测 p16、p21mRNA 表达水平。组间比较，①$P<0.05$。

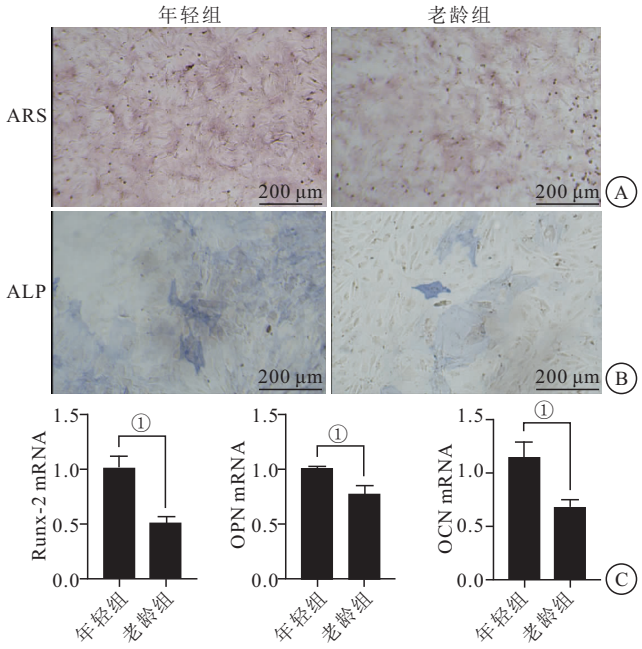

图 2 年轻与老龄来源 BMSCs 成骨分化能力比较

Figure 2 Comparison of osteogenic differentiation capacity between BMSCs derived from young and aged SD rats

注：A. 年轻与老龄组 ARS 染色结果；B. 年轻与老龄组 ALP 染色结果；C. qPCR 检测年轻与衰老来源 BMSCs 成骨相关基因（Runx-2、OPN、OCN）mRNA 表达水平变化。组间比较，①$P<0.05$。

能力显著降低，qPCR 结果显示成骨分化标志物 Runx-2、OPN、OCN 表达明显降低（$P<0.01$），见图 2。

2.3 槲皮素可挽救 BMSCs 衰老表型 使用 CCK-8 实验验证槲皮素细胞毒性，我们后续实验选择 5 uM 槲皮素作用 5 d 作为干预条件。与老龄组比较，老龄组大鼠来源 BMSCs 经过槲皮素作用后，衰老染色 β-Gal 阳性细胞显著降低，且衰老标志物 p16、p21 在蛋白表达水平与 mRNA 水平均显著降低（$P<0.05$），见图 3。提示槲皮素可挽救 BMSCs 细胞衰老表型。

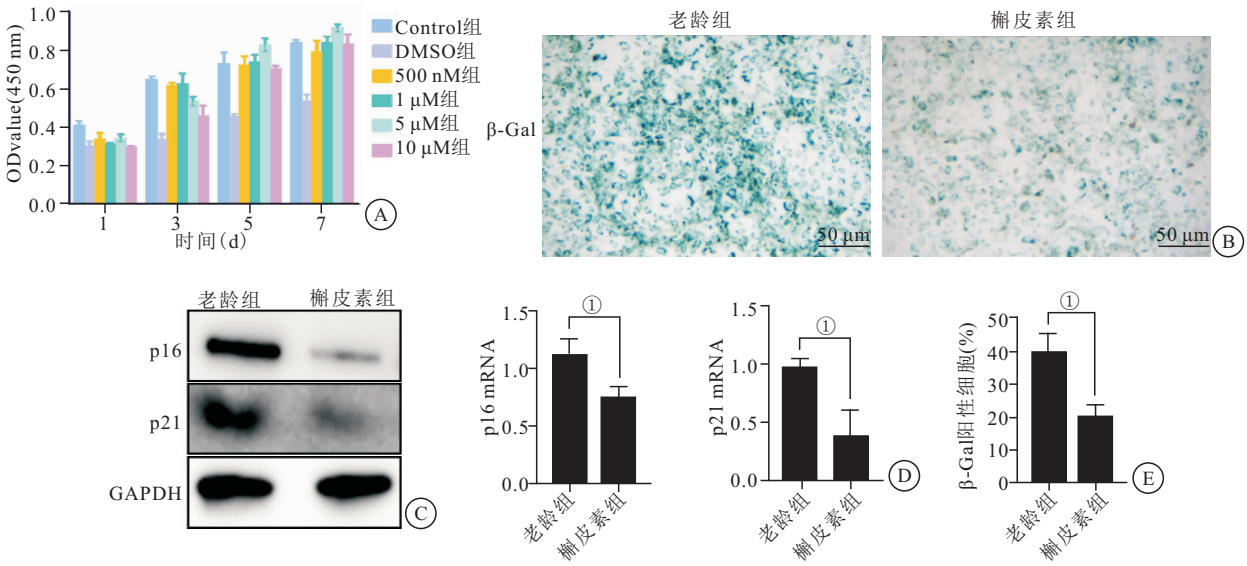

图 3 槲皮素干预后可延缓 BMSCs 衰老表型

Figure 3 Quercetin intervention can delay the phenotype in cellular senescence of BMSCs

注：A. 以 500 nM、1 μM、5 μM、10 μM 浓度槲皮素与老龄来源 BMSCs 培养第 1、3、5 和 7 天的细胞增殖情况；B. 老龄来源与槲皮素干预后 BMSCs β-Gal 染色结果；C. 使用 Western blot 检测槲皮素干预后 BMSCs p21、p16 蛋白表达变化；D. 使用 qPCR 检测槲皮素干预后 BMSCs p21、p16 分子 mRNA 表达水平变化；E. β-Gal 染色半定量结果。组间比较，①$P<0.05$。

2.4　槲皮素可增强老龄来源 BMSCs 成骨分化能力　在比较成骨分化诱导实验中，老龄组大鼠来源 BMSCs 经槲皮素干预后细胞 ARS 及 ALP 染色较老龄组显著增强；成骨分化标志物 Runx-2、OPN、OCN 在 mRNA 水平上表达显著提高（$P<0.05$），见图 4。综上，经槲皮素处理后，衰老 BMSCs 成骨分化能力显著提高。

2.5　槲皮素通过抑制 PI3K/AKT 信号通路延缓 BMSCs 衰老　为进一步探索槲皮素延缓 BMSCs 衰老分子机制，通过 GESA 富集分析发现 PI3K/AKT 信号通路发生显著性变化。我们进一步使用 Western blot 实验进行进一步验证，提示 PI3K/AKT 信号通路在衰老 BMSCs 中表达升高。作为经典 PI3K/AKT 信号通路抑制剂之一[11-14]，我们推测槲皮素可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来延缓 BMSCs 衰老。槲皮素干预衰老 BMSCs 后，PI3K/AKT 信号通路显著被抑制，且使用 PI3K/AKT 信号通路激动剂 740Y-P 后减弱了槲皮素作用衰老 BMSCs 效果，见图 5。综上，槲皮素通过 PI3K/AKT 信号通路延缓 BMSCs 衰老。

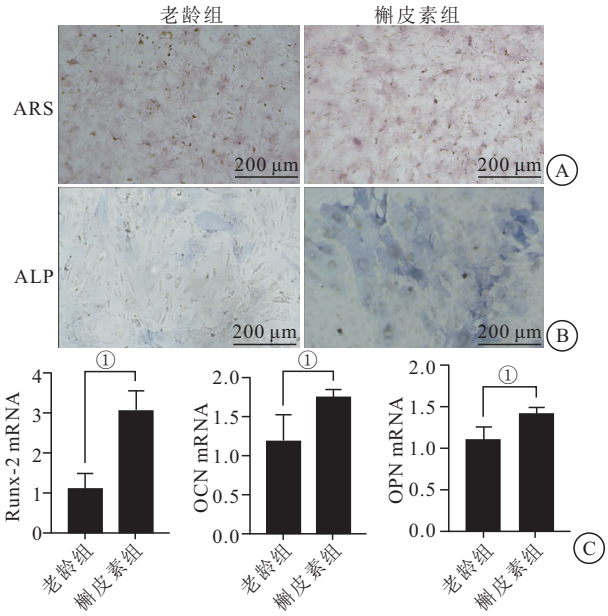

图 4　槲皮素可恢复衰老 BMSCs 成骨分化能力

Figure 4　Quercetin can restore the osteogenic differentiation capacity of senescent BMSCs

注：A. 老龄组与槲皮素干预组 BMSCs ARS 染色结果；B. 老龄组与槲皮素干预组 BMSCs ALP 染色结果；C. qPCR 检测老龄来源与槲皮素干预 BMSCs 成骨相关基因（Runx-2、OPN、OCN）mRNA 表达水平变化。组间比较，①$P<0.05$。

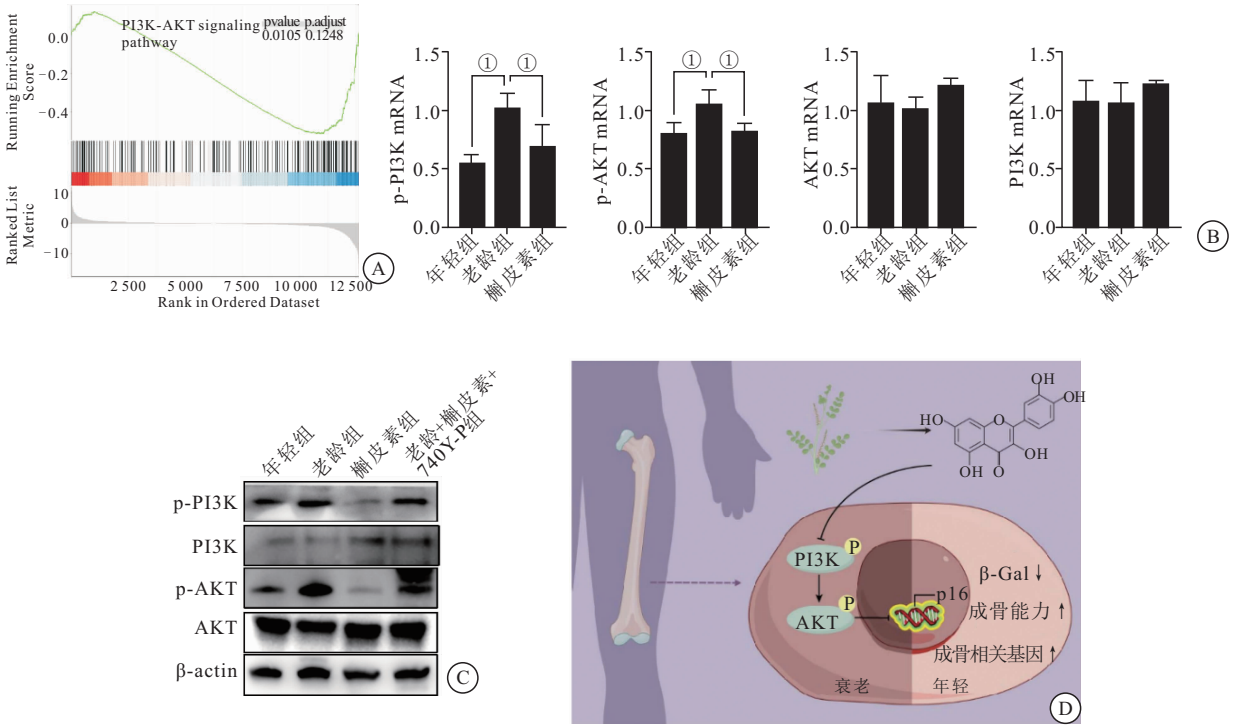

图 5　槲皮素通过降低 PI3K 与 AKT 磷酸化水平延缓 BMSCs 衰老

Figure 5　Quercetin delays the aging of BMSCs by reducing the phosphorylation levels of PI3K and AKT

注：A. PI3K/AKT 信号通路 GSEA 富集图；B. qPCR 检测槲皮素干预后 p-PI3K、p-AKT、AKT、PI3K 在 mRNA 水平表达；C. Western blot 检测年轻、老龄来源 BMSCs p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT 蛋白表达；D. 槲皮素通过促进 PI3K 与 AKT 磷酸化从而延缓 BMSCs 衰老机制图。组间比较，①$P<0.05$。

3　讨论

干细胞具有自我更新和多向分化潜能，在组织修复和再生中发挥着重要作用[15]。然而，随着年龄的增长和外部环境的影响，干细胞功能会逐渐下降，表现为增

殖能力减弱、干性质丧失和细胞衰老等现象[16]。因此，寻找能够延缓干细胞衰老的方法具有重要意义。本研究旨在探讨槲皮素对 BMSCs 衰老相关表型的影响以及最佳干预浓度的探索，为干细胞治疗和组织修复提供新的理论和实验基础。

槲皮素是黄酮醇类黄酮基团中的一种多酚化合物，常见于蔬菜、水果和饮料中，已被证实具有多种生物学活性，包括抗氧化、抗炎症和抗衰老等[14,17]。槲皮素是一种亲脂性化合物，可以穿过细胞膜并激活化学预防中的多种细胞内信号通路[17]，通过交换电子来减少 ROS[18]。此外，槲皮素有可能通过抑制致癌物质（如 MAPK、JAK-STAT 和 PI3K-AKT）中的重要信号通路来发挥抗癌作用[19]。槲皮素表面功能化的磁铁矿纳米颗粒消除了氧化剂诱导的衰老人成纤维细胞，这些成纤维细胞伴有衰老相关的促炎因子（IL-8 和 IFN-β）降低和 AMP 活化蛋白激酶活性升高[20]。此外，50 μM 槲皮素加 250 nM 达沙替尼 48 h，是一种抗衰老混合物，在小干扰 RNA 的帮助下可有效杀死衰老细胞[21]。Xu 等[22]研究报道，抗衰老药物混合物（1 μM 达沙替尼＋ 20 μM 槲皮素 48 h）减少了自然发生的衰老细胞数量，并且是人脂肪组织外植体中与虚弱相关的促炎细胞因子分泌，且间歇口服抗衰老药物可提高老年小鼠的健康和寿命。本研究结果表明，小剂量（5 μM）槲皮素处理显著延缓了 BMSCs 的衰老过程，表现出多方面的保护作用。首先，我们观察到小剂量槲皮素处理显著降低了 BMSCs 的 β-Gal 染色阳性细胞数以及细胞衰老标志物 p16 以及 p21 的表达，这提示槲皮素可挽救 BMSCs 细胞衰老表型；其次，我们观察到小剂量槲皮素处理有助于维持 BMSCs 的成骨分化能力。成骨分化是 BMSCs 的重要表型之一[23-24]，与其在骨骼肌肉系统组织修复和再生中的功能密切相关。本结果研究表明，小剂量槲皮素可以维持 BMSCs 的成骨分化表型，从而有助于其在组织修复过程中的作用。这为小剂量槲皮素作为干细胞治疗的潜在药物提供了重要的理论支持。

近年来，越来越多的证据表明 PI3K/AKT 信号通路参与调控干细胞自我更新、分化和命运转变[25]。H_2O_2 反复刺激诱导的前体脂肪细胞过早衰老模型中 PI3K/AKT 信号通路活性明显增强，当 PI3K/AKT 信号通路活性被抑制后，衰老相关的分泌表型及衰老相关指标的表达明显受到抑制，前体脂肪细胞的衰老进程被有效抑制[26]。因此，PI3K/AKT 信号通路与机体老化与细胞衰老密切相关，与本研究结果与之一致。但本研究也存在一些局限性；首先，本研究仅在体外细胞水平进行了实验，尚未在动物模型或临床试验中进行验证；其次，本研究仅探讨了小剂量槲皮素对 BMSCs 衰老的影响，尚未深入探讨其在组织修复和再生中的应用效果。因此，尚需进一步研究其在体内的效果和安全性。未来可以进一步开展动物实验和临床试验，验证槲皮素在组织修复中的作用机制和临床价值。

4 结论

本研究证实了 5 μM 槲皮素对 BMSCs 衰老相关表型的延缓作用，并初步验证可能与 PI3K/AKT 信号通路有关。这些发现为小剂量槲皮素作为一种潜在的治疗手段，用于延缓 BMSCs 衰老并促进组织修复提供了理论依据和实验基础。然而，仍需要进一步的研究来验证其临床应用的可行性和安全性。

【参考文献】

[1] LIU F, YUAN Y, BAI L, *et al*. LRRc17 controls BMSC senescence via mitophagy and inhibits the therapeutic effect of BMSCs on ovariectomy-induced bone loss[J]. Redox Biol, 2021, 43: 101963.

[2] LI G C, ZHU Q Q, WANG B J, *et al*. Rejuvenation of senescent bone marrow mesenchymal stromal cells by pulsed triboelectric stimulation[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18): e2100964.

[3] YANG F, YANG L, LI Y, *et al*. Melatonin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload-induced aberrant differentiation and senescence[J]. J Pineal Res, 2017, 63(3). DOI: 10.1111/jpi.12422.

[4] DE OLIVEIRA M R, NABAVI S M, BRAIDY N, *et al*. Quercetin and the mitochondria: a mechanistic view[J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(5): 532-549.

[5] MILADPOUR B, RASTI M, OWJI A A, *et al*. Quercetin potentiates transdifferentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into the beta cells in vitro[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(5): 513-521.

[6] ZHOU Y N, WU Y Q, JIANG X Q, *et al*. The effect of quercetin on the osteogenesic differentiation and angiogenic factor expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129605.

[7] WANG N, WANG L Y, YANG J H, *et al*. Quercetin promotes osteogenic differentiation and antioxidant responses of mouse bone mesenchymal stem cells through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. Phytother Res, 2021, 35(5): 2639-2650.

[8] BIAN W, XIAO S Q, YANG L, *et al*. Quercetin promotes bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation through the H19/miR-625-5p axis to activate the Wnt/β-catenin pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 243.

[9] GENG L L, LIU Z P, WANG S, *et al*. Low-dose quercetin positively regulates mouse healthspan[J]. Protein Cell, 2019, 10(10): 770-775.

[10] GENG L L, LIU Z P, ZHANG W Q, *et al*. Chemical screen identifies a geroprotective role of quercetin in premature aging[J]. Protein

Cell, 2019, 10(6): 417-435.

[11] LI G, REN Y W, LI E M, *et al*. Quercetin inhibits mesothelial-mesenchymal transition and alleviates postoperative peritoneal adhesions by blocking the TGF-β1/PI3K/AKT pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117242.

[12] ZHU M L, ZHOU X F, ZHAO J P. Quercetin prevents alcohol-induced liver injury through targeting of PI3K/Akt/nuclear factor-κB and STAT 3 signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 6169-6175.

[13] JIA X L, GU M D, DAI J Q, *et al*. Quercetin attenuates Pseudomonas aeruginosa-induced acute lung inflammation by inhibiting PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway[J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(2): 1059-1076.

[14] WU W J, WU X H, QIU L X, *et al*. Quercetin influences intestinal dysbacteriosis and delays alveolar epithelial cell senescence by regulating PTEN/PI3K/AKT signaling in pulmonary fibrosis[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397(7): 4809-4822.

[15] PAWELEC G, PICARD E, BUENO V, *et al*. MDSCs, ageing and inflammageing[J]. Cell Immunol, 2021, 362: 104297.

[16] BAKER N, BOYETTE L B, TUAN R S. Characterization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in aging[J]. Bone, 2015, 70: 37-47.

[17] MASSI A, BORTOLINI O, RAGNO D, *et al*. Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents[J]. Molecules, 2017, 22(8): 1270.

[18] 高露洋, 罗丹, 王文军. 槲皮素通过 p53-p21-Rb 通路缓解慢性阻塞性肺疾病的肺衰老[J]. 西部医学, 2024, 36(2): 217-221, 227.

[19] KHAN F, NIAZ K, MAQBOOL F, *et al*. Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: an update[J]. Nutrients, 2016, 8(9): 529.

[20] LI W, QIN L, FENG R N, *et al*. Emerging senolytic agents derived from natural products[J]. Mech Ageing Dev, 2019, 181: 1-6.

[21] ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, *et al*. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs[J]. Aging Cell, 2015, 14(4): 644-658.

[22] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, *et al*. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1246-1256.

[23] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, *et al*. Cellular senescence: defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827.

[24] IWATA T, MIZUNO N, ISHIDA S, *et al*. Functional regulatory mechanisms underlying bone marrow mesenchymal stem cell senescence during cell passages[J]. Cell Biochem Biophys, 2021, 79(2): 321-336.

[25] 张秀群, 伍欣, 覃婷, 等. SHP-2 对人绒毛膜滋养层细胞增殖、侵袭、迁移和 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 636-641.

[26] KUMAR R, SHARMA A, KUMARI A, *et al*. Epigallocatechin gallate suppresses premature senescence of preadipocytes by inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and induces senescent cell death by regulation of Bax/Bcl-2 pathway[J]. Biogerontology, 2019, 20(2): 171-189.

(收稿日期:2024-02-29;修回日期:2025-05-10;编辑:黎仕娟)