

• 临床研究 •

骨代谢水平与膝骨关节炎疼痛的临床相关性研究

孙镛奇¹, 郭克淳¹, 刘泽中³, 段金帅², 许兵², 骆国钢², 赖宪良², 王萧枫²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310059; 2. 浙江中医药大学附属温州中西医结合医院骨伤科, 浙江 温州 325000; 3. 湘潭市中医医院, 湖南 湘潭 411100)

【摘要】 目的: 探讨骨代谢水平在不同人群之间的差异性及其与膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)疼痛间的关联。方法: 选取 2023 年 1 月至 2023 年 6 月参加体检者 50 例(对照组), 男 26 例, 女 24 例; 年龄 41~65 (52.14±9.04) 岁; 并选取门诊就诊的 50 例 KOA 患者(病例组), 男 19 例, 女 31 例; 年龄 40~65 (53.60±7.76) 岁。比较两组西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index, WOMAC)及骨代谢相关标志物, 如 25 羟基维生素 D[25-hydroxy-cholecalciferol, 25(OH)D]、β-胶原降解产物(β-isomerized type I collagen C-telopeptide breakdown products, β-CTX)、I 型胶原氨基端前肽(total type I procollagen N-terminal propeptide, t-PINP)、骨钙素(osteocalcin, OC)、甲状旁腺激素(parathormone, PTH)水平。采用 Pearson 相关分析比较两组骨代谢相关标志物与 WOMAC 的相关性。结果: 病例组 WOMAC (39.90±2.34) 分, 高于对照组 (3.60±0.57) 分, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组 25 (OH)D、β-CTX、PTH 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。病例组 t-PINP、OC 分别为 (62.90±52.40)、(19.88±10.15) ng·ml⁻¹, 对照组分别为 (38.86±10.82)、(14.90±3.62) ng·ml⁻¹; 病例组 t-PINP、OC 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 病例组 t-PINP 与 WOMAC 疼痛评分呈正向相关性 ($r^2=0.045$, $P<0.01$)。结论: 与健康人群比较, KOA 患者血清中 OC、t-PINP 存在差异, 且 t-PINP 水平和 KOA 患者疼痛症状呈正相关关系, 但 KOA 患者骨代谢水平与其疼痛症状之间的相关机制有待通过基础实验研究以及扩大样本进一步阐明。

【关键词】 膝骨关节炎; 骨代谢水平; 疼痛; 血液; 相关性

中图分类号: R274.9

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240038

Clinical correlation study between bone metabolism level and knee osteoarthritis pain

SUN Yong-qi¹, GUO Ke-chun¹, LIU Ze-zhong³, DUAN Jin-shuai², XU Bing², LUO Guo-gang², LAI Xian-liang², WANG Xiao-feng² (1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310059, Zhejiang, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University Affiliated Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 3. Xiangtan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangtan 411100, Hunan, China)

ABSTRACT **Objective** To investigate the variability of bone metabolism levels among different populations and its association with knee osteoarthritis (KOA) pain. **Methods** A total of 50 people (control group) who participated in physical examination from January 2023 to June 2023 were selected, including 26 males and 24 females, with a mean aged of (52.14±9.04) years old ranging 41 to 65 years old. The other 50 patients with knee osteoarthritis (case group) who attended the outpatient clinic of the Orthopedics and Traumatology Department in the same time period, including 19 males and 31 females, with a mean age of (53.60±7.76) years old ranging 40 to 65 years. The two groups of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and bone metabolism markers, such as 25-hydroxy-cholecalciferol [25 (OH)D], β-isomerized type I collagen C-telopeptide breakdown products (β-CTX), total type I procollagen N-terminal propeptide (t-PINP), osteocalcin (OC), parathormone (PTH) levels were compared. Pearson correlation analysis was used to compare the correlation between two groups of bone metabolism related markers and WOMAC. **Results** The WOMAC score of the case group (39.90±2.34) was higher than that of the control group (3.60±0.57), with significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups of 25 (OH)D, β-CTX and PTH ($P>0.05$). The t-PINP and OC of the case group were (62.90±52.40) and (19.88±10.15) ng·ml⁻¹, respectively, and those of the control group were (38.86±10.82) and (14.90±3.62) ng·ml⁻¹, respectively; the t-PINP and OC of the case group were higher than those of the control group, with significant difference ($P<$

基金项目: 国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局共建重点项目(编号: GZY-ZJ-KJ-23093); 浙江省自然科学基金项目(编号: Y23H270001); 教育部产学研合作协同育人项目(编号: 202102242025); 浙江中医药大学附属医院科研专项(编号: 2021FSYYZZ30)

Fund program: National Administration of Traditional Chinese Medicine (No. GZY-ZJ-KJ-23093)

通信作者: 王萧枫 E-mail: 1139165152@qq.com

Corresponding author: WANG Xiao-feng E-mail: 1139165152@qq.com

0.05)。Pearson correlation analysis showed that t-PINP was positively correlated with WOMAC pain score in the case group ($r^2=0.045, P<0.01$)。 **Conclusion** Bone metabolism levels in the serum of patients with knee osteoarthritis are different from those of healthy people, and the difference between OC and t-PINP is the most obvious, and the concentration of t-PINP levels is positively correlated with pain symptoms in patients with KOA. However, the specific mechanism of correlation between the bone metabolism levels of patients with KOA and their pain symptoms needs to be further elucidated by basic experimental research as well as by enlarging the samples.

KEYWORDS Knee osteoarthritis; Bone metabolism levels; Pain; Blood; Correlation

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以炎性破坏和骨增生为特征的慢性关节骨病^[1]。KOA 病变过程中,破骨细胞活性增强,骨吸收与生成失衡;同时,胶原与蛋白多糖合成减弱、分解代谢增强,关节内骨代谢平衡紊乱,加重软骨、软骨下骨损伤,造成软骨丢失、软骨下骨硬化与骨赘形成,加速 KOA 的进展^[2]。因此,在 KOA 病变过程中,检测骨代谢指标变化可能反映患者 KOA 的病变进展。疼痛是 KOA 最主要的临床症状,是驱动患者就医的最主要原因。本研究通过检测健康人群与 KOA 患者血液样本中骨代谢标志物因子水平并探索二者的差异,探讨健康人群与 KOA 患者骨代谢标志物因子浓度水平的差异以及 KOA 患者骨代谢指标和疼痛症状之间的关系,为临床诊断 KOA、评定治疗 KOA 疗效提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 对照组纳入标准 年龄 40~65 岁;无膝关节疼痛病史,通过西安大略和麦克马斯大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index, WOMAC)^[3]≤2 分确认;未服用影响骨代谢的药物(如糖皮质激素、双膦酸盐、维生素 D 补充剂等);基本属于健康人群。

1.1.2 病例组纳入标准 (1)根据 2023 年中华中医药学会发布的《膝骨关节炎中西医诊疗指南(2023 年版)》诊断标准^[4],网址为 <https://www.cacm.org.cn/wp-content/uploads/2023/06/膝骨关节炎中西医结合诊疗指南.PDF> KOA:①近 1 个月反复膝关节疼痛;②年龄≥50 岁;③晨僵时间≤30 min;④活动时骨擦音(感);⑤X 线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;⑥MRI 示软骨损伤、骨赘形成、软骨下骨髓水肿和(或)囊性变、半月板退行性撕裂、软骨部分或全层缺失。满足①+②+③+④或①+⑤或①+⑥可诊断为 KOA。(2)KOA 临床分期属于早中期^[4]。(3)Kellgren-Lawrence (K-L) 分级为 I-II 级^[5]。(4)年龄 40~65 岁。(5)首诊时曾进行骨代谢标志物检测及 WOMAC 评分^[6]。

1.1.3 对照组及病例组排除标准 合并风湿、类风

湿关节炎或其他骨关节疾病;合并有骨质疏松症、骨软化症、成骨不全、Paget 骨病等其他代谢性骨科疾病者;合并有库欣综合征、克罗恩病等可能引起继发性骨代谢改变患者;6 个月内接受过关节腔注射、物理治疗或其他可能影响骨代谢的干预措施;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统严重疾病及精神病者。

1.2 临床资料

本研究严格遵循横断面研究的方法,选取 2023 年 1 月至 2023 年 6 月门诊就诊患者(病例组)与同期参加体检的健康人群(对照组)。通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)对两组人群的人口学特征进行 1:1 匹配,匹配容差设定为 0.02。初始筛查体检人群共 82 例,其中 32 例因膝关节影像学异常、骨代谢指标异常或合并其他排除标准被剔除,最终匹配成功对照组 50 例和病例组 50 例。病例组男 19 例,女 31 例;年龄 40~65 (53.60±7.76) 岁;身体质量指数(body mass index, BMI)为 (23.47±2.52) kg·m⁻²;合并高血压 21 例,高脂血症 18 例,糖尿病 7 例;K-L 分级,0 级 14 例,Ⅰ级 27 例,Ⅱ级 9 例。对照组男 26 例,女 24 例;年龄 41~65 (52.14±9.04) 岁;BMI (22.71±2.42) kg·m⁻²;高血压 19 例,高脂血症 13 例,糖尿病 6 例;女性绝经 10 例,未绝经 14 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。每位参与者均已告知并签署相关知情同意书。本研究已取得温州市中西医结合医院伦理委员会的批准(批件号:2022-K080)。

1.3 观察项目与方法

1.3.1 WOMAC 评分 包括疼痛、僵硬、关节功能 3 个方面。

1.3.2 骨代谢相关标志物 晨起抽取空腹肘静脉血样本,采用 COBAS e601 自动分析仪(罗氏诊断,德国)通过电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测以下指标:25 羟维生素 D [(25-hydroxy-cholecalciferol, 25(OH)D]、β-胶原降解产物(β-isomerized type I collagen C-telopeptide breakdown products, β-CTX), I 型胶原氨基端前肽(total type I procollagen N-terminal propeptide, t-PINP), 骨钙素(osteocalcin, OC)和甲状旁腺激素(parathormone, PTH)。

表 1 病例组与对照组治疗前一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data before treatment between case group and control group

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	BMI($\bar{x}\pm s$)/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	性别/例			侧别/侧			病程($\bar{x}\pm s$)/月	K-L 分级/例			高血压/例	高血脂/例	糖尿病/例	女性绝经/例
				女	男		左	右	双		0 级	I 级	II 级				
对照组	50	52.14 $\pm$ 9.04	22.71 $\pm$ 2.42	24	26									19	13	6	10
病例组	50	53.60 $\pm$ 7.76	23.47 $\pm$ 2.52	31	19		19	17	14	19.00 $\pm$ 2.73	14	27	9	21	18	7	18
检验值		$t=0.87$	$t=1.53$	$\chi^2=1.98$										$\chi^2=0.17$	$\chi^2=1.17$	$\chi^2=0.09$	$\chi^2=1.46$
P 值		0.39	0.13	0.16										0.68	0.28	0.77	0.23

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。年龄、BMI、25 (OH)D、t-PINP、 β -CTX、OC、PTH 及 WOMAC 等符合正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组设计定量资料 t 检验。性别、患肢侧别、既往病史及绝经等定性资料比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数检验骨代谢相关标志物与 WOMAC 疼痛评分之间的相关性。采用 GraphPad Prism 8 软件绘制(版本号:GraphPad Prism 8.0.2)图形。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WOMAC 比较

两组 WOMAC 比较,差异有统计学意义($t=15.064, P<0.01$)。见表 2。

2.2 骨代谢相关标志物水平比较

病例组 OC、t-PINP 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);而两组 25 (OH)D、 β -CTX、PTH 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 骨代谢相关标志物水平与 KOA 疼痛相关性

对两组差异有统计学意义的骨代谢相关标志物与 WOMAC 疼痛评分进行相关性分析,结果发现仅 t-PINP 与 WOMAC 疼痛评分具有相关性,其中病例组中 t-PINP 浓度水平与其疼痛程度呈正相关($r^2=0.045, P<0.01$),而对照组无相关性($r^2=0.001, P=0.91$);两组 OC 未见相关性。见图 1。

3 讨论

3.1 血清 t-PINP、OC 与 KOA 的早期诊断

KOA 以疼痛、关节软骨变性、软骨下骨硬化以

表 2 病例组与对照组 WOMAC 评分比较

Tab.2 Comparison of WOMAC scores between case group and control group

组别	例数	WOMAC 评分($\bar{x}\pm s$)/分			
		疼痛	僵硬	功能	总分
对照组	50	0.81 $\pm$ 0.11	0.5 $\pm$ 0.07	2.38 $\pm$ 0.40	3.60 $\pm$ 0.57
病例组	50	7.98 $\pm$ 3.31	4.24 $\pm$ 0.2	27.68 $\pm$ 1.64	39.90 $\pm$ 2.34
t 值		15.06	14.936	15.036	15.064
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

及骨赘形成为主要临床特征^[7]。软骨细胞及软骨下骨损伤,软骨重塑失衡;破骨细胞活性增强,骨稳态失衡,加之慢性、持续性炎症存在,最终使得膝关节内各结构发生不可逆性病理改变,加剧 KOA 的病变进展^[8]。有研究表明在健康人群中,OC 是成骨细胞合成和分泌的一种非胶原分子,其参与骨矿化与骨形成^[9],而在 KOA 患者中,OC 反映了非胶原骨的多种降解级联反应,与骨吸收相关^[10-11]。血清 t-PINP 是在 I 型胶原合成过程中产生的,与 KOA 患者骨赘的发生发展过程相关^[12]。因此,通过早期监测血液中骨代谢水平的改变,可能有助于 KOA 的早期诊治与干预。

本研究比较健康人群与 KOA 患者间的血清骨代谢相关标志物水平差异,结果发现 KOA 患者中 OC 与 t-PINP 水平高于健康人群($P<0.01$),表明 KOA 患者血清 OC、t-PINP 浓度的升高可能是膝关节退变的预兆。但需注意的是,病例组包含早中期 KOA 患者(K-L 分级 I-II 级),而晚期患者的骨代

表 3 病例组与对照组骨代谢相关标志物比较

Tab.3 Comparison of bone metabolism-related markers between case group and control group

组别	例数	OC($\bar{x}\pm s$)/($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)	t-PINP($\bar{x}\pm s$)/($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)	β -CTX($\bar{x}\pm s$)/($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)	25(OH)D($\bar{x}\pm s$)/($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)	PTH($\bar{x}\pm s$)/($\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$)
对照组	50	14.90 $\pm$ 3.62	38.86 $\pm$ 10.82	0.38 $\pm$ 0.14	25.88 $\pm$ 6.33	43.58 $\pm$ 16.77
病例组	50	19.88 $\pm$ 10.15	62.90 $\pm$ 52.40	0.52 $\pm$ 0.50	24.56 $\pm$ 5.38	46.58 $\pm$ 18.05
t 值		3.27	3.18	1.93	1.12	0.87
P 值		<0.01	<0.01	0.057	0.265	0.390

注:OC,骨钙素;t-PINP,I 型胶原氨基端前肽; β -CTX, β -胶原降解产物;25(OH)D,25 羟维生素 D;PTH,甲状旁腺激素。

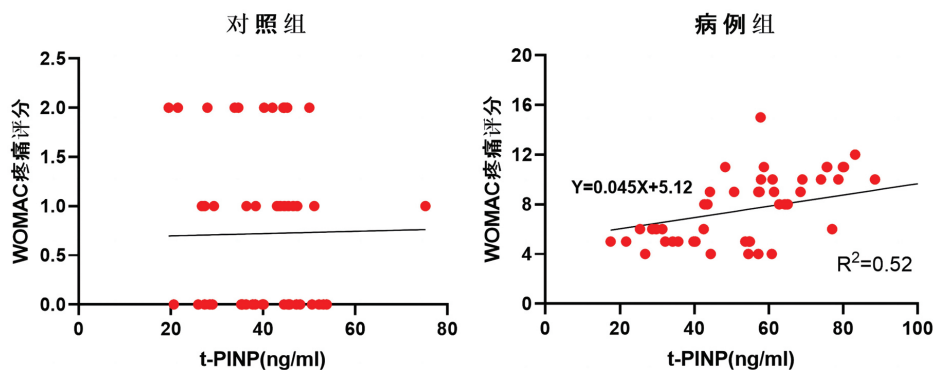


图1 t-PINP 浓度与 WOMAC 疼痛评分的相关性

Fig.1 Correlation of t-PINP concentration with WOMAC pain score

谢特征可能因骨重塑稳态的完全失衡而有所不同。因此,OC 与 t-PINP 的升高可能反映了 KOA 病变过程中骨代谢的阶段变化,但尚不能明确其单独作为早期诊断标志物的特异性。未来研究需纳入更多分期的患者(如 K-L 分级Ⅲ-Ⅳ级),以验证这些标志物在不同阶段的动态变化及其诊断价值。

3.2 血清 t-PINP 水平与 KOA 疼痛的相关性

既往研究^[13]表明 KOA 的疼痛来源为滑膜、软骨下骨和骨膜的小直径痛觉神经元,而软骨下骨作为 KOA 恶性循环的起始点^[14],其骨代谢改变过程可通过软骨细胞产生的分解因子改变了自身代谢活动,致使软骨发生代谢性改变,引起关节疼痛的变化^[15-17]。且随着 KOA 病变进一步发展,软骨下骨骨代谢活动进一步恶化,导致其力学性能发生改变,无法吸收施加于关节上的力量负荷,同时伴随软骨降解,无法吸收生理与物理力量负荷,软骨下骨与软骨磨损进一步加重^[9,18],如此恶性循环下,进一步加重痛觉刺激,压痛/疼痛更加严重。本研究结果发现病例组 t-PINP 水平与疼痛程度具有显著相关性,相反,在对照组中未见相关性。笔者认为,血清 t-PINP 作为与 KOA 疼痛相关的代谢标志物,其与软骨下骨存在密切关联,软骨下骨代谢的异常,导致血清中 t-PINP 的升高,引起疼痛的加重。因此,在疾病的早期阶段软骨下骨的骨代谢变化在 KOA 病理生理学中扮演着不可忽视的角色。

值得一提的是,本研究未发现 OC 水平与 KOA 疼痛的相关性。研究^[10]表明,在 KOA 的病变进展中,骨的矿化及骨的非胶原部分的降解先于骨的胶原降解,而 OC 在疾病早期参与了骨的矿化,笔者认为在疾病产生以后,血清 OC 水平达到一个平衡,KOA 的进一步恶化依赖于骨的胶原降解,表现为 t-PINP 的持续升高,然而,这还需要进一步实验验证。本研究病例组均为早中期患者,t-PINP 与疼痛的相关性可能反映早期骨代谢紊乱对症状的影响,但其在晚期

患者中的变化仍需探索。

综上,KOA 患者血清 t-PINP 与 OC 水平高于正常人群。血清 t-PINP 水平可反映 KOA 的疼痛程度,临床通过监测血液 t-PINP 水平可辅助判断 KOA 患者病变程度,同时,也可作为 KOA 患者疼痛程度评判的检验参考指标。但鉴于本研究样本来源为早中期 KOA 患者,未纳入晚期患者,OC 与 t-PINP 在疾病早期诊断中的特异性仍需进一步验证,后续可通过扩大样本量、纳入不同分期患者及基础实验研究,阐明骨代谢标志物在 KOA 进展中的动态变化及其与疼痛症状的具体机制。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] DU X, LIU Z Y, TAO X X, et al. Research progress on the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. Orthop Surg, 2023, 15(9): 2213-2224.
- [2] LIN T, LIU Z M, JI W, et al. Effects of knee debridement with flurbiprofen on knee function, inflammatory levels, and bone metabolism activity in patients with knee osteoarthritis[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 8031360.
- [3] BELLAMY N, BUCHANAN W W, GOLDSMITH C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [4] RIBEIRO I C, COIMBRA A M V, COSTALLAT B L, et al. Relationship between radiological severity and physical and mental health in elderly individuals with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 187.
- [5] DUFFAUT C J, GOLDMAN J, MILLER E M. Clinical evaluation of the knee arthritis patient[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2023, 26(1): 100876.
- [6] KIM K I, LEE M C, LEE J H, et al. Clinical efficacy and safety of the intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Sports Med, 2023, 51(9): 2243-2253.
- [7] PARK D R, KIM J, KIM G M, et al. Osteoclast-associated receptor

- blockade prevents articular cartilage destruction via chondrocyte apoptosis regulation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4343.
- [8] OTA S, CHIBA D, SASAKI E, et al. Symptomatic bone marrow lesions induced by reduced bone mineral density in middle-aged women: a cross-sectional Japanese population study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):113.
- [9] ZHANG Y P, ZHANG B, LI W Q, et al. Effects of joint irrigation combined with ozone injection on bone metabolism, inflammatory factors, and joint function in knee osteoarthritis[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(1):213-222.
- [10] KUMM J, TAMM A, LINTROP M, et al. Diagnostic and prognostic value of bone biomarkers in progressive knee osteoarthritis: a 6-year follow-up study in middle-aged subjects[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2013, 21(6):815-822.
- [11] JORDAN J M. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management[J]. *Jama*, 2008, 299(15):1840.
- [12] 桑阳, 邹明, 岳建彪. 血清 HDL/LDL 和 t-PINP/ β -CTX 与老年女性骨质疏松性椎体骨折相关性研究[J]. *中国骨伤*, 2024, 37(6):565-570.
- SANG Y, ZOU M, YUE J B. Correlation between serum HDL/LDL and t-PINP/ β -CTX and osteoporotic vertebral fractures in elderly women[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2024, 37(6):565-570. Chinese.
- [13] BERTEAU J P. Knee pain from osteoarthritis: pathogenesis, risk factors, and recent evidence on physical therapy interventions[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12):3252.
- [14] NEOGI T. Clinical significance of bone changes in osteoarthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(4):259-267.
- [15] CHEN X L, GUO Y, JUAN L U, et al. Acupotomy ameliorates subchondral bone absorption and mechanical properties in rabbits with knee osteoarthritis by regulating bone morphogenetic protein 2-Smad1 pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(4):734-743.
- [16] FANG H, HUANG L S, WELCH I, et al. Early changes of articular cartilage and subchondral bone in the DMM mouse model of osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2855.
- [17] AMINI M, MAJID NAZEMI S, LANOVAZ J L, et al. Individual and combined effects of OA-related subchondral bone alterations on proximal tibial surface stiffness: a parametric finite element modeling study[J]. *Med Eng Phys*, 2015, 37(8):783-791.
- [18] WIELAND H A, MICHAELIS M, KIRSCHBAUM B J, et al. Osteoarthritis: an untreatable disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4:331-344.

(收稿日期:2025-02-10 本文编辑:李宜)