

· 综述 ·

铁死亡在骨关节炎发展中的作用[△]

侯星光¹, 李一鸣¹, 王宇泽^{2*}

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院, 山西太原 030001)

摘要: 骨关节炎是一种涉及关节组织病理变化的常见退行性疾病, 发病机制十分复杂, 涉及机械负荷、损伤、代谢及炎症刺激等方面, 严重影响患者的生活质量。铁死亡作为一种新发现的以脂质过氧化物累积为特征的铁依赖性的细胞死亡方式, 主要涉及铁代谢与氧化还原平衡等机制, 参与了多种退行性疾病的发生发展过程。同时, 关于铁死亡与骨关节炎之间的研究也越来越多, 为深入探索其作用机制提供了大量的证据。因此, 本文综述了铁死亡在关节炎中的发病机制及治疗的研究进展, 旨在为临床治疗骨关节炎提供早期预防策略的可能性, 同时探讨进一步的研究方向和治疗靶点。

关键词: 骨关节炎, 铁死亡, 脂质过氧化, 铁代谢

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 06-0500-06

The role of ferroptosis in pathogenesis of osteoarthritis // HOU Xing-guang¹, LI Yi-ming¹, WANG Yu-ze². 1. The Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Orthopaedics, The Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: Osteoarthritis is a common degenerative disease involving pathological changes in joint tissues, with a complex pathogenesis involving mechanical loading, injury, metabolism and inflammatory stimuli, which seriously affects the quality of life of the patients. Ferroptosis, a newly discovered iron-dependent cell death mode characterized by lipid peroxide accumulation, mainly involves iron metabolism and redox homeostasis, and is involved in pathogenesis of many degenerative diseases. Meanwhile, studies on the association between ferroptosis and osteoarthritis have been increasing, providing a large amount of evidence for in-depth exploration of its mechanism of action. Therefore, this review summarizes the research progress on the pathogenesis and treatment of ferroptosis in osteoarthritis, aiming to find the possibility of providing early prevention strategies for the clinical treatment of osteoarthritis, as well as exploring further research directions and therapeutic targets.

Key words: osteoarthritis, ferroptosis, lipid peroxidation, iron metabolism

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性退行性疾病, 以关节软骨退变、软骨下骨硬化、骨赘形成、滑膜炎等病理改变为主^[1]。传统 OA 的治疗方式包括非手术治疗、减重、药物治疗等, 手术治疗, 如关节置换术等^[2]。然而, 目前尚无有效的治疗方式来降低早期 OA 的发病率。铁死亡是一种以脂质过氧化物累积为特征的铁依赖性细胞死亡, 不同于经典的细胞凋亡、坏死与自噬, 表现为谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的累积^[3]。细胞中表现为线粒体皱缩、膜密度增加、嵴的减少或缺失以及外膜破裂。铁死亡已被研究证实参与许多退行性疾病, 如阿

尔兹海默病和骨关节炎、癌症和脑出血等^[4, 5]。本文将通过综述铁死亡在 OA 发病机制以及在诊疗中作用的研究进展, 为防治 OA 提供新的治疗靶点。

1 铁死亡概述

1.1 铁代谢

铁作为生物机体中不可缺少的微量元素, 参与了血红蛋白合成、氧气运输、脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 合成及能量代谢。然而, 过量的铁能够通过 Fenton 反应来产生大量的 ROS, 进而对 DNA、蛋白质或者脂质造成损伤, 导致细胞死

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110144

△基金项目:山西省科技成果转化引导专项计划项目(编号:202204021301067)

作者简介:侯星光, 硕士研究生在读, 研究方向:骨科学, (电子信箱)hxg980206@163.com

*通信作者:王宇泽, (电子信箱)Dr_wangyuze@163.com

亡^[6]。因此,人体循环与细胞中的铁被精准调控来维持铁稳态。膳食中的铁主要以三价铁的形式在十二指肠被吸收并且被还原为亚铁,然后通过二价金属转运蛋白 1 (divalent metal ion transporter 1, DMT1) 转运到肠细胞中。随后被铁转运蛋白 1 (ferroportin, FPN1) 输送到血液中,氧化为三价铁并与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合,通过全身循环输送到外周组织。衰老的红细胞被巨噬细胞吞噬,其中的铁通过 FPN 释放到全身的不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 中。当铁超载时,肝脏便会合成分泌一种小循环肽即铁调素,能够诱导十二指肠细胞、肝细胞和巨噬细胞的 FPN 降解,抑制铁输出到循环中来维持系统铁稳态。

血液循环中的铁与转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, Tfr1) 结合后释放出三价铁,还原为亚铁后在 DMT1 的协助下转运到细胞质中与铁蛋白结合。未结合的铁组成了 LIP,成为铁稳态调节的重要部分。铁调节蛋白 1 (iron-regulatory protein, IPR1) 和铁反应元件结合蛋白 2 (iron-responsive element-binding protein 2, IRP2) 是核糖核酸 (ribonucleic Acid, RNA) 结合蛋白,与铁反应元件 (iron responsive elements, IREs) 结合,增加细胞对铁的吸收利用,从而调节细胞的铁稳态^[7]。因此,铁死亡是通过增加铁吸收,减少铁储存,抑制铁的排泄来实现的^[4]。维持铁的稳态十分重要,如何精准调控铁代谢更是进一步的研究目标。

1.2 氧化还原稳态

1.2.1 脂质过氧化

铁与 ROS 相互作用,攻击多不饱和脂肪酸的碳碳双键,并与氧气反应生成脂质自由基。脂质过氧化的主要产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 是脂质过氧化可靠的标志物^[8]。谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 作为细胞中发挥抗氧化作用重要的一部分,由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成。胱氨酸/谷氨酸反转运系统 (Xc-系统) 能够帮助细胞获得半胱氨酸,进而合成 GSH。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 依赖 GSH 通过将脂质过氧化物还原为相应的脂质醇来抑制铁死亡^[9]。长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 能够催化多不饱和脂肪酸,激活脂质过氧化物合成,是调控铁死亡的关键靶标,ACSL4 的抑制剂能够预防细胞的铁死亡^[10]。总之,研究脂质过氧化发生机制将有助于深入了解铁死亡。

1.2.2 线粒体损伤

电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 作为跨膜通道在铁死亡中发挥重要作用,Erastin 作为一种铁死亡诱导剂可以作用于 VDAC 导致线粒体损伤和功能障碍,产生大量的 ROS,最终导致铁死亡^[11]。线粒体自噬通过限制线粒体中铁的积累、清除细胞内受损的线粒体和产生的 ROS 来维持线粒体稳态,展现线粒体自噬在铁死亡过程中的重要作用^[12]。然而,研究线粒体功能障碍与铁死亡之间的关联还不够深入,需要更多的研究来加以证实。

1.2.3 其他通路

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) / 血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 通路是细胞维持氧化还原平衡的重要环节,同样在铁死亡中发挥了关键作用。Nrf2 受 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 严格的调控,当细胞处于氧化应激状态时, Nrf2 激活多种下游的抗氧化途径来维持细胞氧化还原平衡^[13]。首先 Nrf2 可以调节 FPN1 的表达来调节细胞内外的铁离子,增加铁储存来维持铁稳态,同时, Nrf2 还能够通过促进胱氨酸的摄取和 GSH 的合成诱导以及 GPX4 的合成来抑制铁死亡。而 HO-1 作为 Nrf2 的关键下游,可以将含铁血黄素降解为胆绿素、一氧化碳和铁,有助于维持氧化还原的稳态,在细胞防御机制中发挥重要作用^[14]。

铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) / 辅酶 Q10 (coenzyme Q10, Co Q10) / 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 轴在铁死亡中也同样重要,CoQ10 是一种抗氧化剂,参与人体的能量产生。FSP1 可以通过 NADPH 将 CoQ10 还原为泛醇,进而捕获脂质过氧化物来抑制铁死亡,并与 GPX4/GSH 发挥协同作用^[15]。

P53 是一种肿瘤抑制蛋白,在应激条件下通过促进细胞凋亡和修复 DNA 来调节细胞生长和衰老,能够通过多种途径抑制铁死亡^[16]。P53 可通过抑制系统 Xc-摄取胱氨酸,从而调控 GPX4 表达,降低抗氧化能力,最终发生铁死亡^[17]。

2 关节炎的危险因素与铁死亡

年龄、雌激素、机械负荷和滑膜炎是 OA 的危险因素。中老年的 OA 患者可能是因为缺乏铁排泄导

致铁在组织器官中堆积进而导致铁死亡。同时女性发生铁堆积的情况比男性高,可能与绝经后雌激素缺乏有关^[5]。过度机械负荷会导致 OA 的加重,机械刺激激活 Piezol 通路,随后软骨细胞钙离子内流,发生铁死亡。而抑制这一过程,GPX4 的表达增加,铁死亡减轻,并且降低了骨关节炎的严重程度^[18]。另外,多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等也可加重 OA 的严重程度,所以滑膜炎症在 OA 的进展中也很重要,已被证实与铁死亡有关。IL-1 β 刺激细胞出现铁超载、并且抑制 GPX4 和 ROS 的产生。脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的滑膜细胞中铁含量与 MDA 出现升高^[19]。因此,关节炎的危险因素能够通过造成铁死亡的发生进而干预 OA 的发展,铁死亡与 OA 之间是相互影响的。

3 铁死亡与关节炎

OA 与铁死亡有一些共同的特征,包括铁稳态失调、脂质过氧化积累和线粒体功能障碍。Yao 等^[20]首次证实了软骨细胞铁死亡促进 OA 进展,并且发现一种铁螯合剂——去铁胺 (deferrioxamine, DFO),能够逆转 IL-1 β 诱导的基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP3) 和基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 上调,表明铁超载在软骨细胞基质降解中发挥作用从而参与软骨变性。

铁死亡不仅可以引起软骨损伤退变,还会影响软骨下骨的功能,进而在骨关节炎的发生和发展中发挥重要的作用。软骨下骨在正常情况下会进行动态骨重塑,骨重塑稳态由破骨细胞和成骨细胞共同调节。过量的铁可以上调 DMT1 的水平,增加细胞内铁水平和 ROS 的产生,并诱导成骨细胞的自噬和细胞凋亡^[21]。目前对于铁死亡在骨关节炎中的研究才刚开始,需要进行更深入的研究探索铁死亡与关节炎之间的相互作用,期待找到更多的治疗靶点帮助防治 OA。

3.1 铁超载

铁的摄入量与膝关节炎的进展呈 U 形关联,铁的摄入过多或者不足都会加重关节炎的进展^[22]。孟德尔研究显示,血清铁、铁蛋白和转铁蛋白饱和度与膝骨关节炎呈正相关^[23]。同时,OA 患者的关节液中铁离子和血液循环中的血清铁蛋白的水平显著升高,与关节软骨的损伤有关^[24]。在影像学上,较高的血清铁蛋白浓度导致 OA 患者的关节损伤程度比健康对

照组要高^[25]。在使用 IL-1 β 处理软骨细胞后,能够发现铁输入蛋白 TfR1 和 DMT1 增加,而输出蛋白 FPN 减少,最终导致软骨细胞铁超载。使用缺铁饮食诱导容易发生原发性骨关节炎的哈特利豚鼠全身性铁减少,软骨病变被延缓^[4]。还有研究发现,OA 软骨滑液中铁离子浓度高于正常组,并且受损软骨中出现了铁离子积累、GSH 含量减少、GPX4 活性降低和线粒体的形态改变^[26]。由此可见,铁代谢的稳态失调导致铁超载能够进一步使软骨细胞发生铁死亡,通过调节铁的转运与吸收将减轻软骨损伤,延缓 OA 的进展。

3.2 抗氧化应激功能失调

除了铁代谢的失调,氧化还原系统平衡的紊乱同样在 OA 疾病的进展中发挥重要的作用。有研究对比 OA 患者与健康人滑膜细胞中的脂质过氧化的标志物 MDA 和 4-HNE 的表达,发现有脂质过氧化的参与^[27]。而 OA 软骨细胞中的 GSH 耗竭^[28],说明抗氧化应激系统也在 OA 中出现了下调。IL-1 β 模拟关节炎环境炎症刺激,发现软骨细胞中有 ROS 的累积以及铁死亡脂质过氧化物调节相关蛋白 GPX4、ACSL4 的变化,并且促进了铁死亡的发生^[29]。OA 大鼠模型中,同样出现 MDA 和氧化谷胱甘肽升高, GSH 和 GPX4 活性降低^[30]。由此可见,OA 软骨组织的脂质过氧化物清除能力的下降是导致铁死亡的关键。

此外,对于软骨抗氧化系统中还有很多途径在发挥作用。OA 软骨细胞中, Nrf2 激活可抑制 IL-1 β 诱导的线粒体功能障碍、ROS 产生和细胞凋亡^[31]。HO-1 通过抑制 IL-1 β 对细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的促分解代谢作用,减少促炎细胞因子的产生,从而在 OA 软骨细胞中发挥保护作用^[32]。激活软骨细胞的 Nrf2/HO-1 通路可以介导抗氧化作用和促进线粒体吞噬来抑制铁死亡,减轻氧化还原失衡和线粒体功能障碍,进而保护软骨细胞^[33]。Ansari 等^[34]用 IL-1 β 刺激人软骨细胞模拟 OA 病理状况,发现 ROS 生成和线粒体功能障碍并且证明帕金森蛋白 (Parkinson's protein, Parkin) 在 OA 软骨细胞中能够造成线粒体自噬,清除受损的线粒体,使 ROS 水平降低并增加病理条件下的软骨细胞存活率。还有研究发现,CoQ10 抑制了 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞中 MMPs 的产生^[35]。同时一项病例对照研究也发现,患有 OA 的老年患者的 CoQ10 水平略低于对照组,意味着 CoQ10 有助于 OA 患者的抗氧化能力^[36]。在动物对照模型中,老化的软骨要比成熟软骨 P53 水平高,可能预示 OA 发展与年龄及 P53 表达

相关^[37]。氧化还原系统是机体重要的一部分,关于OA软骨出现抗氧化应激功能失调进而发生铁死亡,还有很多复杂的机制需要进一步研究挖掘。

4 治疗

目前,关于OA中抑制铁死亡的治疗方法有铁螯合剂、脂质过氧化抑制剂、铁代谢调节剂和食用多量的多不饱和脂肪酸等^[38]。铁螯合剂可以与循环中和细胞中的铁结合并清除,实现抑制铁死亡的作用。DFO能够通过Nrf2通路抑制软骨细胞的铁死亡,延缓OA进展,同时,关节腔内注射DFO也有同样的效果^[39]。抗氧化剂如维生素E、铁抑素-1(ferrostatin-1, Fer-1)、乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)、甲基巴多索隆(bardoxolone methyl, BM)等能够保护细胞免受脂质ROS和氧化应激的攻击^[38]。铁代谢调节剂,金属调节转录因子1(metal-regulated transcription factor 1, MTF1)可以恢复FPN1的功能,消除过量的铁,抑制铁死亡^[40]。还有一些具有抗炎活性的产物,如D-甘露糖通过抑制缺氧诱导因子2 α (hypoxia inducible factor 2 α , HIF-2 α)诱导的铁死亡,减弱软骨细胞对铁死亡的敏感性,缓解OA进展,从而发挥软骨保护作用^[41]。补充多不饱和脂肪酸也能够防止细胞过氧化从而抑制铁死亡^[42]。尽管如此,抗铁死亡药物对于OA患者的有效性仍不清楚,有必要进一步研究更恰当的用药方式、用量及相关治疗,帮助患者摆脱痛苦。

5 小结和展望

骨关节炎发病率极高,给患者造成了很大的困扰与负担。因骨关节炎具有复杂的病理机制,在临床上早期预防、诊断和治疗显得十分困难,积极探索新的治疗方式,有利于改善关节炎患者的生活质量与预后。铁死亡作为新发现的一种细胞的死亡方式,参与了多种退行性疾病的发生与发展,具有十分巨大的临床价值。本综述总结了铁死亡的机制,铁死亡与关节炎发生发展过程中的作用以及可能的治疗方式。然而,铁死亡与关节炎复杂的机制与发病机制之间的串扰现今还未明确,需要进一步完善铁死亡调控因子之间的关系网,以寻找更合适的指标来帮助诊断及防治早期关节炎。同时,铁作为人体必需的微量元素,精准地调控铁死亡而不影响机体正常的生理活动也是亟待解决的问题。总之,深

刻理解铁死亡在骨科疾病中的作用机制,将有助于关节炎的早期诊断与治疗。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 侯星光:收集文献、采集及分析和解释数据、起草文章;李一鸣:采集数据;王宇泽:文章审阅、获取研究经费、指导、支持性贡献

参考文献

- [1] 黄威,尹宗生.炎症与骨关节炎软骨退变[J].中国矫形外科杂志,2019,27(5):448-452. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.
Huang W, Yin ZS. Inflammation and cartilage degeneration in osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2019, 27 (5) : 448-452. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.
- [2] Liu Z, Zhuang Y, Fang L, et al. Breakthrough of extracellular vesicles in pathogenesis, diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Bioact Mater, 2023, 22: 423-452. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.012.
- [3] 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.
- [4] Ru Q, Li Y, Xie W, et al. Fighting age-related orthopedic diseases: focusing on ferroptosis [J]. Bone Res, 2023, 11 (1) : 12. DOI: 10.1038/s41413-023-00247-y.
- [5] Cai C, Hu W, Chu T. Interplay between iron overload and osteoarthritis: clinical significance and cellular mechanisms [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 9: 817104. DOI: 10.3389/fcell.2021.817104.
- [6] Zhang Y, Huang X, Qi B, et al. Ferroptosis and musculoskeletal diseases: "Iron Maiden" cell death may be a promising therapeutic target [J]. Front Immunol, 2022, 13: 972753. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972753.
- [7] Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25 (2) : 133-155. DOI: 10.1038/s41580-023-00648-1.
- [8] Zhang S, Xu J, Si H, et al. The role played by ferroptosis in osteoarthritis: evidence based on iron dyshomeostasis and lipid peroxidation [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11 (9) : 1668. DOI: 10.3390/antiox11091668.
- [9] Liu Y, Wan Y, Jiang Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878 (3) : 188890. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188890.
- [10] Zhang F, Yan Y, Cai Y, et al. Current insights into the functional roles of ferroptosis in musculoskeletal diseases and therapeutic implications [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1112751. DOI: 10.3389/fcell.2023.1112751.
- [11] DeHart DN, Fang D, Heslop K, et al. Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells [J]. Bio-

- chem Pharmacol, 2018, 148: 155–162. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.12.022.
- [12] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9) : 2054–2081. DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918.
- [13] 陈海伟, 刘明强, 张广智, 等. 核因子 E2 相关因子 2 在椎间盘退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (4) : 337–342. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.04.11.
- Chen HW, Liu MQ, Zhang GZ, et al. Role of nuclear factor E2 related factor 2 in intervertebral disc degeneration [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (4) : 337–342. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.04.11.
- [14] Chiang SK, Chen SE, Chang LC. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20 (1) : 39. DOI: 10.3390/ijms20010039.
- [15] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1) : 49. DOI: 10.1038/s41392–020–00428–9.
- [16] 朱高明, 郭艳波, 张加豪, 等. p53 蛋白在骨质疏松中作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32 (8) : 738–743. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2024.08.12.
- Zhu GM, Guo YB, Zhang JH, et al. Research progress on role of p53 protein in osteoporosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2024, 32 (8) : 738–743. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2024.08.12.
- [17] Liu X, Wang T, Wang W, et al. Emerging potential therapeutic targets of ferroptosis in skeletal diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1–19. DOI: 10.1155/2022/3112388.
- [18] Wang S, Li W, Zhang P, et al. Mechanical overloading induces GPX4–regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx [J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 63–75. DOI: 10.1016/j.jare.2022.01.004.
- [19] Luo H, Zhang R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide–induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc–/GPX4 axis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 21 (1) : 72. DOI: 10.3892/etm.2020.9504.
- [20] Yao X, Sun K, Yu S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Translat*, 2021, 27: 33–43. DOI: 10.1016/j.jot.2020.09.006.
- [21] Liu F, Zhang WL, Meng HZ, et al. Regulation of DMT1 on autophagy and apoptosis in osteoblast [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14 (3) : 275–283. DOI: 10.7150/ijms.17860.
- [22] Wu L, Si H, Zeng Y, et al. Association between iron intake and progression of knee osteoarthritis [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (8) : 1674. DOI: 10.3390/nu14081674.
- [23] Xu J, Zhang S, Tian Y, et al. Genetic causal association between iron status and osteoarthritis: a two–sample mendelian randomization [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (18) : 3683. DOI: 10.3390/nu14183683.
- [24] 吴亚洲, 赵海燕, 王文己. 骨关节炎中软骨细胞铁死亡的研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2023, 44 (5) : 295–299. DOI: 10.3969/j.issn.1673–7083.2023.05.006.
- Wu YZ, Zhao HY, Wang WJ. Research progress of chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis [J]. *International Journal of Orthopaedics*, 2023, 44 (5) : 295–299. DOI: 10.3969/j.issn.1673–7083.2023.05.006.
- [25] Kennish L, Attur M, Oh C, et al. Age–dependent ferritin elevations and HFE C282Y mutation as risk factors for symptomatic knee osteoarthritis in males: a longitudinal cohort study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15 (1) : 8. DOI: 10.1186/1471–2474–15–8.
- [26] Zhang XD, Liu ZY, Wang MS, et al. Mechanisms and regulations of ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269451. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1269451.
- [27] Riegger J, Schoppa A, Ruths L, et al. Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: a narrative review [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28 (1) : 76. DOI: 10.1186/s11658–023–00489–y.
- [28] Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4’s dual functions to osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103847.
- [29] Feng S, Tang D, Wang Y, et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4 (1) : 33. DOI: 10.1186/s43556–023–00142–2.
- [30] Yang G, Sun S, Wang J, et al. S–allylmercaptocysteine targets Nrf2 in osteoarthritis treatment through NOX4/NF– κ B pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4533–4546. DOI: 10.2147/DDDT.S258973.
- [31] Khan NM, Ahmad I, Haqqi TM. Nrf2/ARE pathway attenuates oxidative and apoptotic response in human osteoarthritis chondrocytes by activating ERK1/2/ELK1–P70S6K–P90RSK signaling axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 159–171. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.013.
- [32] Wei Y, Jia J, Jin X, et al. Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (1) : 1493–1498. DOI: 10.3892/mmr.2017.8036.
- [33] Shao Y, Sun L, Yang G, et al. Icaritin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration via activating Nrf–2/HO–1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937502. DOI: 10.3389/fphar.2022.937502.
- [34] Ansari MY, Khan NM, Ahmad I, et al. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26 (8) : 1087–1097. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.020.
- [35] Li X, Guo Y, Huang S, et al. Coenzyme Q10 prevents the interleukin–1 beta induced inflammatory response via inhibition of MAPK signaling pathways in rat articular chondrocytes [J]. *Drug Dev Res*, 2017, 78 (8) : 403–410. DOI: 10.1002/ddr.21412.
- [36] Chang PS, Yen CH, Huang YY, et al. Associations between coenzyme Q10 status, oxidative stress, and muscle strength and endurance in patients with osteoarthritis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (12) : 1275. DOI: 10.3390/antiox9121275.

(下转 510 页)

- volved in antigen presentation and activation of human dendritic cells [J]. *Blood*, 2004, 104 (5) : 1386-1395. DOI: 10.1182/blood-2024-03-0850.
- [31] Schultz HS, Nitze LM, Zeuthen LH, et al. Collagen induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells by signaling through osteoclast-associated receptor [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (7) : 3169-3179. DOI: 10.4049/jimmunol.1402800.
- [32] Zhang M, Zhou Q, Liang QQ, et al. IGF-1 regulation of type II collagen and MMP-13 expression in rat endplate chondrocytes via distinct signaling pathways [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (1) : 100-106. DOI: 10.1016/j.joca.2008.05.007.
- [33] 赖圳登, 张雷, 赵建宁. 间充质干细胞外泌体对软骨修复作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- Lai ZD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing articular cartilage defects [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [34] 杨飞, 王国栋, 黄蓉, 等. miRNA 在骨关节炎软骨细胞自噬中的调控作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (19) : 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- Yang F, Wang GD, Huang R, et al. Regulations of miRNA on chondrocytes autophagy in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (19) : 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- [35] Dai J, Dong R, Han X, et al. Osteoclast-derived exosomal let-7a-5p targets Smad2 to promote the hypertrophic differentiation of chondrocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319 (1) : C21-C33. DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2020.
- [36] Wen X, Li X, Tang Y, et al. Chondrocyte FGFR3 regulates bone mass by inhibiting osteogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (48) : 24912-24921. DOI: 10.1074/jbc.M116.730093.
- [37] Wang B, Jin H, Zhu M, et al. Chondrocyte β -catenin signaling regulates postnatal bone remodeling through modulation of osteoclast formation in a murine model [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (1) : 107-120. DOI: 10.1002/art.38195.
- [38] Wang B, Jin H, Shu B, et al. Chondrocytes-specific expression of osteoprotegerin modulates osteoclast formation in metaphyseal bone [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13667. DOI: 10.1038/srep13667.
- [39] Cao Y, Jansen ID, Sprangers S, et al. IL-1 β differently stimulates proliferation and multinucleation of distinct mouse bone marrow osteoclast precursor subsets [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100 (3) : 513-523. DOI: 10.1189/jlb.1A1215-543R.
- [40] Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 3451. DOI: 10.1038/s41598-017-03759-w.
- [41] Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction [J]. *J Exp Med*, 2000, 191 (2) : 275-286. DOI: 10.1084/jem.191.2.275.
- [42] Tang Q, Su YW, Fan CM, et al. Release of CXCL12 from apoptotic skeletal cells contributes to bone growth defects following dexamethasone therapy in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (8) : 1612-1613. DOI: 10.1002/jbmr.4034.
- (收稿:2024-01-26 修回:2024-10-18)
(同行评议专家: 袁普卫, 王丹)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 504 页)

- [37] Todd Allen R, Robertson CM, Harwood FL, et al. Characterization of mature vs aged rabbit articular cartilage: analysis of cell density, apoptosis-related gene expression and mechanisms controlling chondrocyte apoptosis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12 (11) : 917-923. DOI: 10.1016/j.joca.2004.08.003.
- [38] Xiang W, Zheng Q, Liu A, et al. Recent therapeutic strategies for excessive chondrocyte death in osteoarthritis: a review [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15 (6) : 1437-1453. DOI: 10.1111/os.13718.
- [39] Guo Z, Lin J, Sun K, et al. Deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 791376. DOI: 10.3389/fphar.2022.791376.
- [40] Lu S, Song Y, Luo R, et al. Ferroportin-dependent iron homeostasis protects against oxidative stress-induced nucleus pulposus cell ferroptosis and ameliorates intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-18. DOI: 10.1155/2021/6670497.
- [41] Zhou X, Zheng Y, Sun W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2 α -dependent manner [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (11) : E13134. DOI: 10.1111/cpr.13134.
- [42] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (34) : E4966-E4975. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
- (收稿:2024-02-26 修回:2024-06-21)
(同行评议专家: 江水华, 郝东升, 王俊瑞)
(本文编辑: 宁桦)