

大骨节病发病机制研究现状与未来展望

岳浩^{1,2,3}, 朱新科^{1,2,3}, 孙正明^{1,2,3*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省骨关节疾病基础与临床转化重点实验室, 陕西 西安

³陕西省人民医院骨科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘要

大骨节病(Kashin-Beck Disease, KBD)是一种地方性、慢性、退行性的骨关节病。它的主要病理特征是关节软骨和骺板软骨出现多发性坏死、修复效果差,还会出现继发性退行性改变。这种病主要分布在我国从东北到西南的低硒地区,儿童和青少年是高发人群。病情严重的患者会出现生长发育障碍,甚至终身残疾。虽然科研人员已经研究了几十年,但KBD的发病机制还没完全弄明白。现在大家普遍认为,它是环境因素、营养因素和遗传易感性共同作用的结果。本文会系统梳理KBD发病机制的研究现状,还会对未来的研究方向提出展望。

关键词

大骨节病, 发病机制, 环境因素, 遗传因素, 展望

Current Status and Future Prospect of Research on Pathogenesis of Kashin-Beck Disease

Hao Yue^{1,2,3}, Xinke Zhu^{1,2,3}, Zhengming Sun^{1,2,3*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Key Laboratory of Basic and Clinical Translation for Bone and Joint Diseases in Shaanxi Provincial, Xi'an Shaanxi

³Department of Orthopedics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Kashin-Beck disease (KBD) is a regional endemic, chronic degenerative bone and joint disorder. Its

*通讯作者。

文章引用: 岳浩, 朱新科, 孙正明. 大骨节病发病机制研究现状与未来展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 389-398.
DOI: 10.12677/acm.2025.15113110

primary pathological features include multiple necrotic lesions in articular cartilage and epiphyseal cartilage with poor reparative capacity, accompanied by secondary degenerative changes. This condition predominantly affects low-selenium regions across China from northeastern to southwestern areas, with children and adolescents being the most vulnerable population. Severe cases may lead to growth retardation or even permanent disability. Despite decades of research, the exact pathogenesis of KBD remains incompletely understood. Current consensus suggests it results from the combined effects of environmental factors, nutritional imbalances, and genetic susceptibility. This article systematically reviews the current research status on KBD pathogenesis while proposing future research directions.

Keywords

Kashin-Beck Disease, Pathogenesis, Environmental Factors, Genetic Factors, Prospects

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

KBD 是一种具有地方聚集性的多发性骨关节变形病症,在我国主要流行于东北至西南的狭长区域,涉及黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、山西、陕西、甘肃、四川、青海、西藏等省(自治区)的部分地域,严重威胁当地居民的身体健康和生活质量。KBD 主要影响儿童与青少年群体,其病变主要累及软骨组织,使关节软骨及骺板软骨发生结构变性与细胞坏死,从而引发一系列症状:包括关节疼痛、肿胀增粗、形态异常及活动功能受限,病情严重时还可能出现肢体短小畸形甚至侏儒症[1]。

自从 19 世纪末发现 KBD 以来,各国学者做了大量研究,提出了不少相关学说,像环境低硒学说、粮食真菌毒素中毒学说、饮水有机物中毒学说等[2]。近年来,随着分子生物学、遗传学等技术的发展,科研人员对 KBD 发病机制的研究逐渐深入到细胞和分子层面,这为弄清它的发病机制提供了新的思路和方法。现有研究已经证实,KBD 是环境因素和遗传因素共同作用的结果,但目前它的发病机制还没完全搞清楚[3]。所以,深入研究 KBD 的发病机制,对制定有效的防治策略、控制和消除这种病有重要意义。

2. 环境因素

2.1. 低硒学说

硒是人体必需的微量元素之一,在体内参与多种酶的合成,具有抗氧化、调节免疫、维持细胞正常功能等作用[4]。环境低硒学说认为,KBD 病区土壤、水和粮食中硒含量明显低于非病区,居民长期处于低硒环境中,导致体内硒缺乏,进而影响机体抗氧化系统功能,引起软骨细胞损伤,最终导致 KBD 的发生[5]。

大量流行病学调查结果显示,KBD 的流行与地理环境中的硒含量密切相关。我国 KBD 病区主要分布在低硒地带,病区居民头发、血液和尿液中的硒含量显著低于非病区居民[6]。在低硒地区进行补硒干预后,KBD 的发病率明显降低,病情得到有效控制。例如,陕西省旬邑县 KBD 病区 7~12 岁儿童采用补硒后,KBD 的新发率显著下降[7]。

进一步研究发现,硒缺乏会让人体内像谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)这样的抗氧化酶活性降低。这会使身体清除自由基的能力下降,过多的自由基会攻击软骨细胞膜、蛋白质和核酸等生物大分子,导致软骨细胞受损、死亡[8][9]。同时,硒缺乏还会影响软骨细胞的代谢功能。它会抑

制软骨基质中蛋白多糖和胶原的合成,还会促进它们分解,破坏软骨组织结构的完整性,从而引发 KBD [10]。从分子机制来看,低硒会影响多种信号通路。研究发现,在低硒条件下,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路的活性会降低,这会阻碍抗氧化反应相关基因的表达,让细胞抵抗氧化应激的能力下降[9] [11]。另外,低硒还能通过调控 NF- κ B 通路,促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6 (IL-6)等炎症因子的表达,加重软骨的炎症反应[11]。

然而,低硒理论难以全面阐释 KBD 的致病机理。一方面,并非所有低硒地区都会出现 KBD 的流行情况,且在同一低硒地区,也存在部分人群不发病的现象;另一方面,单纯补硒治疗对部分 KBD 患者的疗效并不理想。这提示 KBD 的发生可能还与其他因素有关,低硒可能只是其中一个重要的环境危险因素。

2.2. 真菌毒素中毒学说

这种学说认为,KBD 病区的粮食会被镰刀菌等真菌污染。这些真菌会产生 T-2 毒素、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)等真菌毒素。人们吃了含有这些毒素的粮食后,毒素会通过食物链进入人体,导致软骨细胞受损,进而引发 KBD。研究发现,西藏 KBD 病区砖茶、藏粑粉、牛奶残渣和裸大麦等食品中真菌毒素的检出率和含量明显高于非病区[12]。在体外实验中,T-2 毒素、DON 等真菌毒素可抑制软骨细胞的增殖,诱导软骨细胞凋亡,干扰软骨细胞的正常代谢功能,导致软骨基质合成减少、降解增加,引起软骨病变[13]。在动物实验方面,给小鼠喂食被真菌毒素污染的饲料,可诱导动物出现类似 KBD 的病理改变,如关节软骨变性、坏死、骺板提前闭合等[14]。在西部的陕西和青海地区,将病区居民的主食由当地易受真菌污染的粮食换成无污染的粮食后,KBD 的发病率明显下降,进一步支持了真菌毒素中毒学说[15]。

但这个学说也存在不足。不同地区的 KBD 病区,从粮食中分离出的主要真菌种类和毒素成分不一样。而且在一些不流行 KBD 的地区,粮食中也能检测到较高水平的真菌毒素,却没有出现 KBD 流行的情况。另外,目前还没确定到底哪种真菌毒素是导致 KBD 的关键因素,也不清楚真菌毒素在人体内具体是如何发挥作用的。

2.3. 饮水有机物中毒学说

KBD 病区饮用水中含有大量有机物,如腐殖酸、酚类、苯醌类等,这些有机物在体内代谢过程中可产生有害物质,损伤软骨细胞,导致 KBD 的发生[16]。

研究发现,西藏昌都 KBD 病区饮用水中腐殖质总有机碳含量和非病区样本间未表现显著差异,但病区水中富里酸(FA)的成分以及水中胡敏酸(HA)的成分等类醌成分含量高于非病区[17]。通过对病区饮用水进行净化处理,去除其中的有机物后,KBD 的发病率有所降低。例如,在陕西省永寿县进行的改水防治 KBD 试验中,将病区居民的饮用水源由原来的浅层井水改为深层井水或自来水后,KBD 的发病率显著下降[18]。在实验室研究中,用含有腐殖酸等有机物的饮水喂养小鼠,可导致动物关节软骨出现类似 KBD 的病理改变,如软骨细胞变性、坏死、基质降解等[19][20]。进一步研究发现,腐殖酸等有机物可通过干扰软骨细胞的能量代谢、诱导氧化应激、影响细胞信号转导等途径,损伤软骨细胞[21]。然而,目前对于饮水中有机物的具体致病成分及其作用机制尚不完全清楚,且该学说难以解释 KBD 在同一地区不同村落间的差异分布现象。

3. 遗传因素

虽然环境因素在 KBD 的发病中起着重要作用,但越来越多的研究表明,遗传因素也可能参与了 KBD 的发生发展[22]。不同个体对 KBD 的易感性存在差异,提示遗传因素可能影响机体对环境致病因素的反应。

一些研究通过调查分析 KBD 患者的家系发现,KBD 存在家族聚集现象[23]。KBD 患者亲属的发病几率,明显比普通人群高,这提示遗传因素可能在 KBD 发生中起到关键作用[24]。科研人员借助全基因组关联分析(GWAS)和候选基因筛选等方法,已经找到了多个和 KBD 发病易感性相关的基因区域,像

HLA-DRB1、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、IX 型胶原 $\alpha 1$ 链 (COL9A1)、基质金属蛋白酶 3 (MMP-3) 等。这些基因主要参与软骨代谢、氧化应激、免疫调节等生物学过程[25]-[28]。

基因多态性和 KBD 的易感性关系密切, 某些特定的等位基因可能会增加人体患 KBD 的风险[29]。GPX4 基因会编码谷胱甘肽过氧化物酶 4, 这种酶在抗氧化防御系统中作用重要。研究发现, GPX4 基因多态性可能会影响这种酶的活性, 进而影响人体抵抗氧化应激的能力, 和 KBD 的发病风险相关[28]。COL9A1 基因会编码 IX 型胶原, IX 型胶原是软骨细胞外基质的重要组成部分。COL9A1 基因多态性可能会影响 IX 型胶原的结构和功能, 导致软骨细胞外基质代谢异常, 增加 KBD 的发病风险[26]。MMP-3 基因会编码 MMP-3, 这种酶参与细胞外基质的分解。MMP-3 基因多态性可能会影响它的表达水平和酶活性, 导致软骨基质分解失衡, 和 KBD 的发生发展有关[27]。

但目前发现的和 KBD 相关的基因位点, 对疾病的影响程度比较低, 而且不同研究的结果也存在差异。另外, 科研人员还不清楚遗传因素和环境因素之间具体是如何相互作用的, 这还需要进一步深入研究。

4. 细胞及分子机制

4.1. 软骨细胞凋亡

软骨细胞凋亡在 KBD 的发病机制中起着关键作用。正常情况下, 软骨细胞的增殖和凋亡处于动态平衡状态, 这样才能维持软骨组织的正常结构和功能。在 KBD 患者体内, 因为受到低硒、真菌毒素、饮水有机物污染等环境因素, 以及遗传因素的影响, 软骨细胞凋亡异常增多。这会导致软骨细胞数量减少, 软骨组织的修复能力下降, 进而引发关节软骨病变。

多种因素可诱导 KBD 患者软骨细胞凋亡。当机体处于低硒环境时, 其抗氧化系统功能会减弱, 导致体内自由基大量积聚, 这一过程可触发线粒体介导的细胞凋亡通路, 进而造成软骨细胞发生凋亡[30]。相关研究表明, KBD 患者的软骨细胞存在线粒体膜电位下降、细胞色素 C 释放量增多的现象, 这些变化会进一步激活半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 等与凋亡相关的蛋白酶, 最终导致软骨细胞凋亡[31]。真菌毒素如 T-2 毒素、DON 等也可通过多种途径诱导软骨细胞凋亡。T-2 毒素通过 SMAD2 和 SMAD3 信号通路, 使 SMAD2 和 SMAD3 蛋白水平下降, 进而导致人类软骨细胞发生凋亡[32]。饮水中的有机物如腐殖酸等可通过干扰软骨细胞的能量代谢, 导致细胞内 ATP 水平下降, 激活细胞凋亡信号通路, 诱导软骨细胞凋亡。

此外, 细胞凋亡相关调控因子的异常表达也与 KBD 患者软骨细胞凋亡密切相关。如 Bcl-2 家族蛋白中, 促凋亡蛋白 Bax 表达上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调, 导致 Bax/Bcl-2 比值升高, 促进软骨细胞凋亡[33]。p53 基因作为一种重要的抑癌基因, 在 KBD 患者软骨细胞中表达上调, 可通过激活下游凋亡相关基因, 诱导软骨细胞凋亡[34]。

4.2. 氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内氧化与抗氧化系统失衡, 导致活性氧 (ROS) 生成过多, 氧化程度超出细胞对氧化物的清除能力, 从而引起细胞和组织损伤的一种病理状态[35]。在 KBD 的发病过程中, 氧化应激起着重要作用。

环境因素如低硒、真菌毒素、饮水有机物污染等均可导致机体氧化应激水平升高。低硒可使体内抗氧化酶活性降低, 如 GSH-Px、SOD 等, 导致自由基清除能力下降, ROS 大量积累[36][37]。真菌毒素如 T-2 毒素可诱导细胞内 ROS 生成, 破坏细胞内氧化还原平衡[38]。饮水中的有机物在体内代谢过程中也可产生自由基, 增加氧化应激水平。

氧化应激会通过多种途径损伤软骨细胞。ROS 会攻击软骨细胞膜上的不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化反应, 导致细胞膜的结构和功能受损[39]。同时, ROS 还会氧化蛋白质和核酸, 导致蛋白质变性、酶活

性丧失、DNA 损伤等问题,影响软骨细胞的正常代谢和功能[40]。同时,ROS 还会氧化蛋白质和核酸,导致蛋白质变性、酶活性丧失、DNA 损伤等问题,影响软骨细胞的正常代谢和功能[41]。

研究表明,KBD 患者体内氧化应激标志物如 4-羟基壬烯酸(4HNE)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)等水平升高,抗氧化酶活性降低,提示患者存在氧化应激损伤[42]。通过给予抗氧化剂治疗,可减轻 KBD 患者体内的氧化应激水平,缓解软骨细胞损伤和病情发展。

4.3. 细胞外基质代谢异常

软骨细胞外基质主要由蛋白聚糖、糖蛋白及其他非胶原蛋白构成,是一层薄薄的物质,紧贴在细胞膜上并包裹着软骨细胞,其代谢平衡对于维持软骨组织的正常结构和功能至关重要[43]。在 KBD 患者中,由于软骨细胞功能受损,导致细胞外基质代谢异常,表现为合成减少、降解增加,从而引起软骨组织的破坏和关节畸形[44]。

在胶原代谢方面,KBD 患者软骨中Ⅱ型胶原、Ⅸ型胶原、Ⅹ型胶原等的表达减少,而基质金属蛋白酶(MMPs)如 MMP-1、MMP-3、MMP-13 等的表达和活性升高,MMPs 可特异性地降解胶原纤维,导致胶原网络结构破坏[45]-[47]。研究发现,KBD 患者软骨组织中 MMP-1、MMP-13 的 mRNA 和蛋白表达水平平均显著高于正常对照组,且与病情严重程度相关[48]。

在蛋白多糖代谢过程中,糖代谢异常会对 KBD 软骨细胞产生多方面影响。它会抑制Ⅱ型胶原与蛋白多糖的合成水平,同时促使细胞凋亡加剧及氧化应激反应增强,这些变化共同作用,最终对软骨细胞的正常功能产生不利影响[49]。

此外,细胞外基质代谢异常还与细胞因子和生长因子的调节失衡有关。如转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)等生长因子可促进软骨细胞外基质的合成,而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子则可抑制其合成,促进其降解[50] [51]。在 KBD 患者中,这些细胞因子和生长因子的表达和分泌失衡,进一步加剧了细胞外基质代谢异常。

4.4. 炎症反应

炎症反应在 KBD 的发生发展过程中也起着重要作用。环境因素和遗传因素会激活人体的免疫系统,促使身体释放多种炎症因子,引发炎症反应,进而损伤软骨细胞和软骨组织。

研究发现,KBD 患者的血清和关节液中,TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-6 (IL-6)等炎症因子的水平会升高[52]。这些炎症因子会通过多种机制影响软骨细胞及组织。其中,TNF- α 会通过蛋白质间的相互作用,促使软骨细胞凋亡,同时还会阻碍软骨基质的生成,最终造成软骨结构损伤。IL-1 β 会启动核因子- κ B (NF- κ B)信号传导途径,促进炎症因子的合成与分泌,进而加重炎症反应。另外,它还会降低软骨细胞的增殖活性,促使软骨细胞向肥大状态及终末分化阶段转变,干扰软骨组织的正常生长与修复[53]。IL-6 会通过与受体结合,激活 JAK/STAT 信号通路,调节细胞的增殖、分化和凋亡,参与 KBD 的发病过程[54]。

此外,炎症反应还可导致滑膜组织增生、血管翳形成,进一步侵犯和破坏关节软骨和软骨下骨,加重关节畸形和功能障碍[55]。在 KBD 患者的滑膜组织中,可观察到大量炎症细胞浸润,滑膜细胞增生,血管翳形成等病理改变[56]。

5. 联合作用机制

尽管环境低硒、真菌毒素、饮水有机物以及遗传易感性等单一因素均被证实与大骨节病的发生相关,但任何单一学说均难以完满解释 KBD 复杂多样的流行病学特征与病理改变。本章节旨在批判性评述各主要学说的优势与局限,并在此基础上,尝试构建一个多因素、多环节、交互作用的整合性发病机制假说模型,以更全面地揭示 KBD 的发病全貌。

5.1. 单一因素学说的批判性评述

5.1.1. 环境因素学说

低硒学说：优势在于明确了硒缺乏与 KBD 病区地理分布的强关联，补硒干预(如陕西旬邑县儿童补硒后新发率下降)及分子层面研究(低硒导致 GSH-Px、SOD 活性降低，Nrf2 通路抑制)均证实其对软骨细胞的损伤作用。但该学说无法解释非所有低硒地区均流行 KBD 部分患者单纯补硒疗效不佳的现象，说明低硒是致病基础条件，而非唯一驱动因素。

真菌毒素中毒学说：西藏病区食品中真菌毒素检出率高、体外实验(T-2 毒素诱导软骨细胞凋亡)及动物模型(小鼠喂食污染饲料出现类似 KBD 病变)均提供了直接证据，且病区换用无污染粮食后发病率下降进一步支撑其合理性。但不同病区真菌毒素种类差异大，非病区也存在高浓度毒素却无 KBD 流行，且关键致病毒素及体内作用靶点未明确，难以独立构建致病链条。

饮水有机物中毒学说：发现病区饮用水中富里酸、胡敏酸等类醌成分含量更高，改水(如陕西永寿县换用深层井水)后发病率降低，且腐殖酸可干扰软骨细胞能量代谢。但该学说无法解释同一地区不同村落发病差异，且具体致病有机物成分及代谢途径未明确，理论完整性不足。

5.1.2. 遗传因素学说

遗传因素研究通过家系调查发现 KBD 存在家族聚集性，全基因组关联分析筛选出 HLA-DRB1、GPX4、COL9A1 等易感基因，证实基因多态性(如 GPX4 酶活性差异、COL9A1 胶原结构异常)影响个体对环境因素的易感性。但现有相关基因位点对疾病影响程度低，不同研究结果存在差异，且未明确遗传与环境因素的交互模式，无法独立解释 KBD 的地方性流行特征。

5.2. 整合性 KBD 发病机制假说模型

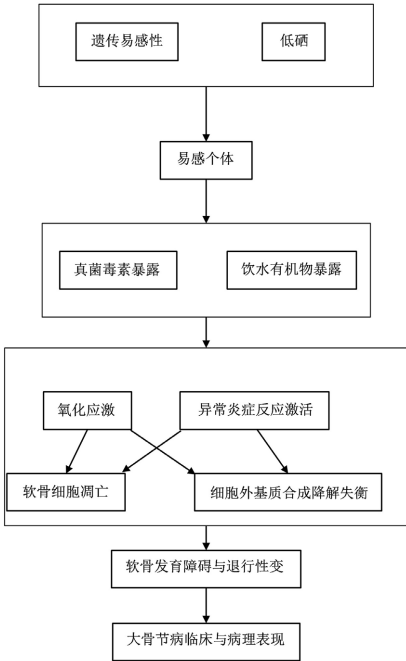


Figure 1. KBD pathogenesis hypothesis model mechanism diagram

图 1. KBD 发病机制假说模型机制图

基于上述研究，提出遗传 - 环境交互致病机制整合假说模型。个体先存在遗传易感或基础生理缺陷，

后续暴露于特定环境因素，二者叠加突破机体防御阈值，最终引发疾病。以低硒为基础诱因削弱机体防御，以真菌毒素或饮水有机物为触发因子直接损伤软骨，以遗传易感基因为放大条件加剧损伤，三者交互激活氧化应激、细胞凋亡、基质代谢异常及炎症反应，最终导致 KBD。相关发病机制如图 1 所示。

6. 未来展望

虽然目前在 KBD 发病机制的研究上取得了一定进展，但还有很多问题需要进一步深入研究。

未来，随着高通量测序技术、蛋白质组学技术、代谢组学技术等多组学技术的快速发展，科研人员可以把这些技术应用到 KBD 的研究中。从基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等多个层面，全面分析 KBD 患者和正常人之间的差异。筛选出更多和 KBD 发病相关的基因、蛋白质和代谢产物，深入研究它们的作用机制，为弄清 KBD 的发病机制提供新的线索。

科研人员可以利用单细胞测序技术揭示 KBD 早期病变中软骨细胞异质性及驱动细胞凋亡的关键亚群；设计前瞻性队列研究，在特定遗传背景(如 GPX4 风险基因型携带者)人群中，定量评估真菌毒素暴露与 KBD 发病风险的交互作用；利用软骨类器官与 CRISPR 技术，验证铁死亡在 KBD 软骨坏死中的因果关系，全面揭示 KBD 的发病机制。

基金项目

陕西省科技创新团队(2024RS-CXTD-60)。

参考文献

- [1] Guo, X., Ma, W.-J., Zhang, F., Ren, F.-L., Qu, C.-J. and Lammi, M.J. (2014) Recent Advances in the Research of an Endemic Osteochondropathy in China: Kashin-Beck Disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, **22**, 1774-1783. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.07.023>
- [2] Sudre, P. and Mathieu, F. (2001) Kashin-Beck Disease: From Etiology to Prevention or from Prevention to Etiology? *International Orthopaedics*, **25**, 175-179. <https://doi.org/10.1007/s002640000179>
- [3] 领兄, 任海娟, 李添添, 曹艳红. 大骨节病易感基因及环境应答基因研究新进展[J]. 中华地方病学杂志, 2018, 37(3): 254-258.
- [4] Alexander, J. and Olsen, A. (2023) Selenium—A Scoping Review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*, **67**, Article 10320. <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10320>
- [5] Yao, Y.F., Pei, F.X., Li, X.B., Yang, J., Shen, B., Zhou, Z.K., et al. (2012) Preventive Effects of Supplemental Selenium and Selenium Plus Iodine on Bone and Cartilage Development in Rats Fed with Diet from Kashin-Beck Disease Endemic Area. *Biological Trace Element Research*, **146**, 199-206. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9232-5>
- [6] 王婧, 李海蓉, 杨林生, 等. 西藏昌都地区环境硒分布特征及其与大骨节病的关系[J]. 地理研究, 2017, 36(2): 383-390.
- [7] 李小颖, 王旭东, 安小芳, 等. 在大骨节病区示范点采取预防措施防治大骨节病效果研究[J]. 中国地方病防治, 2024, 39(1): 1-4.
- [8] 栾依霖. 缺硒通过 gga-miR-138-5p 靶向 SelM 激活的线粒体通路诱导软骨细胞凋亡[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019.
- [9] Cui, Y., Liao, Y., Chen, Y., Zhao, X., Zhang, Y., Wang, H., et al. (2024) Low Expression of Selenoprotein S Induces Oxidative Damage in Cartilages. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **85**, Article 127492. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127492>
- [10] Liu, L., Luo, P., Wen, P. and Xu, P. (2024) Effects of Selenium and Iodine on Kashin-Beck Disease: An Updated Review. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1402559. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1402559>
- [11] Cheng, H., Yen, C., Huang, L., Hu, Y., Huang, T., Hsieh, B., et al. (2024) Selenium Lessens Osteoarthritis by Protecting Articular Chondrocytes from Oxidative Damage through NRF2 and NF-κB Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2511. <https://doi.org/10.3390/ijms25052511>
- [12] Jiang, T., Yan, J., Tan, H., Pu, Z., Wang, O., Liu, T., et al. (2024) Prevalence of T-2 Toxin in the Food and Beverages of Residents Living in a Kashin-Beck-Disease Area of Qamdo, Tibet. *Nutrients*, **16**, Article 1449.

- <https://doi.org/10.3390/nu16101449>
- [13] 曹峻岭, 熊咏民, 张矢远, 莫东旭. 真菌毒素 DON、T-2 和 NIV 对培养软骨细胞作用的实验研究[J]. 中国地方病防治杂志, 1995(2): 69-71+126-129.
- [14] Hao, S., Yao, C., Meng, P., Jia, Y., Li, L., Zhang, C., *et al.* (2024) HT-2 Mycotoxin and Selenium Deficiency: Effects on Femur Development and Integrity in Young Mice. *Toxicon*, **245**, Article 107767. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107767>
- [15] 全国大骨节病监测组. 2006 年全国大骨节病病情监测总结报告[J]. 中国地方病学杂志, 2007, 26(6): 646-648.
- [16] Ying, G., Jia, Y. and Luan, R. (2007) Research Advance on Relation between Humic Acid and Chondrocyte Injuries. *Journal of Hygiene Research*, **36**, 238-241.
- [17] 蒋咏, 高顶学, 毛学文, 等. 基于 PARAFAC 分析的西藏昌都大骨节病地区水体腐殖质性质研究[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2019, 55(4): 717-726.
- [18] 陈存生. 不同层深井水对大骨节病的预防效果[J]. 中国地方病防治杂志, 1987(5): 307-309.
- [19] 朱少华, Fietzek, P.P. 腐殖酸对 NMRI 鼠关节软骨粘弹性的影响[J]. 中国地方病学杂志, 2004(3): 31-32.
- [20] 朱少华, Fietzek, P.P. 腐殖酸对鼠关节软骨胶原分子直径的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2004(4): 441-444.
- [21] 应桂英, 贾勇, 栾荣生. 腐植酸与软骨损伤关系的研究进展[J]. 卫生研究, 2007(2): 238-241.
- [22] Zhou, A., Wang, J., Jia, A., Zhang, Q., Duoqi, Z., Yu, Z., *et al.* (2025) Identification of Energy Metabolism and M6a-Related Gene Clusters in Kashin-Beck Disease Based on Bioinformatics Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **26**, Article No. 697. <https://doi.org/10.1186/s12891-025-08922-3>
- [23] 张伟. 大骨节病的群体遗传学调查[J]. 遗传与疾病, 1987(3): 183-184.
- [24] 张迪, 熊咏民. 遗传与表观遗传及其相互作用在大骨节病中的研究进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39(4): 357-360.
- [25] Yang, Z., Xu, Y., Luo, H., Ma, X., Wang, Q., Wang, Y., *et al.* (2014) Whole-Exome Sequencing for the Identification of Susceptibility Genes of Kashin-Beck Disease. *PLOS ONE*, **9**, e92298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092298>
- [26] Shi, X., Zhang, F., Lv, A., Wen, Y. and Guo, X. (2015) COL9A1 Gene Polymorphism Is Associated with Kashin-Beck Disease in a Northwest Chinese Han Population. *PLOS ONE*, **10**, e0120365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120365>
- [27] Shi, B., Guo, X., Iv, A., Zhang, Z. and Shi, X. (2022) Polymorphism of MMP-3 Gene and Imbalance Expression of MMP-3 / TIMP-1 in Articular Cartilage Are Associated with an Endemic Osteochondropathy, Kashin- Beck Disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04952-9>
- [28] Hong Du, X., Xia Dai, X., Xia Song, R., Zhen Zou, X., Yan Sun, W., Yan Mo, X., *et al.* (2012) SNP and mRNA Expression for Glutathione Peroxidase 4 in Kashin-Beck Disease. *British Journal of Nutrition*, **107**, 164-169. <https://doi.org/10.1017/s0007114511002704>
- [29] Li, P., Wu, C., Guo, X., Wen, Y., Liu, L., Liang, X., *et al.* (2021) Integrative Analysis of Genome-Wide Association Studies and DNA Methylation Profile Identified Genetic Control Genes of DNA Methylation for Kashin-Beck Disease. *CARTILAGE*, **13**, 780S-788S. <https://doi.org/10.1177/1947603519858748>
- [30] Wang, C., Chen, S., Yuan, Y., Li, S., Lv, X., Wu, Y., *et al.* (2024) Selenium Deficiency and T-2 Toxin Trigger Ferroptosis in Cartilage from Kashin-Beck Diseases. *Medical Hypotheses*, **192**, Article 111469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2024.111469>
- [31] Liu, J.T., Guo, X., Ma, W.J., Zhang, Y.G., Xu, P., Yao, J.F., *et al.* (2010) Mitochondrial Function Is Altered in Articular Chondrocytes of an Endemic Osteoarthritis, Kashin-Beck Disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, **18**, 1218-1226. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.07.003>
- [32] He, Y., Shi, Y., Zhang, Y., Zhang, R., Cao, L., Liu, Y., *et al.* (2023) T-2 Toxin-Induced Chondrocyte Apoptosis Contributes to Growth Plate Damage through Smad2 and Smad3 Signaling. *Toxicon*, **232**, Article 107193. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107193>
- [33] 王世捷, 郭雄, 陈静宏, 等. 大骨节病与骨关节炎患者软骨细胞凋亡及其机制的比较研究[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(7): 927-930.
- [34] Guo, L., Zhuo, Y., Lu, C., Guo, H., Chen, Z., Wu, G., *et al.* (2024) The N-Terminal Fragment of Histone Deacetylase 4 (1-669aa) Promotes Chondrocyte Apoptosis via the P53-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70135. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70135>
- [35] Zhang, J., Wei, Y., Yue, Y., Jiao, H., Wu, Y., Fu, W., *et al.* (2024) RIPK4 Promotes Oxidative Stress and Ferroptotic Death through the Downregulation of Acsml1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2410628121.

- <https://doi.org/10.1073/pnas.2410628121>
- [36] Xu, T., Chen, T., Shi, X., Ding, J., Chen, S. and Lin, H. (2024) Co-Exposure of Bisphenol A and Selenium Deficiency Induces Pyroptosis via ROS/NLRP3 Pathway in Chicken Spleen. *Poultry Science*, **103**, Article 104150. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.104150>
 - [37] Wang, K., Shi, X., Lin, H., Xu, T. and Xu, S. (2025) Selenium Deficiency Exacerbates ROS/ER Stress Mediated Pyroptosis and Ferroptosis Induced by Bisphenol a in Chickens Thymus. *Journal of Environmental Sciences*, **148**, 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2024.01.002>
 - [38] Chen, X., Mu, P., Zhu, L., Mao, X., Chen, S., Zhong, H., *et al.* (2021) T-2 Toxin Induces Oxidative Stress at Low Doses via Atf3 δ zip2a/2b-Mediated Ubiquitination and Degradation of NRF2. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7936. <https://doi.org/10.3390/ijms22157936>
 - [39] 齐昕, 陈幼楠, 马芸瑄, 邢龙飞, 崔永奇, 郭长青. 针刀对膝关节骨关节炎兔软骨细胞脂质过氧化的影响[J]. 针刺研究, 2025, 50(4): 402-410.
 - [40] 李振伟, 侯靖宇, 林宇泽, 等. 软骨细胞线粒体损伤对骨关节炎的影响[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(7): 1576-1588.
 - [41] Iantomasi, T., Aurilia, C., Donati, S., *et al.* (2025) Oxidative Stress, MicroRNAs, and Long Non-Coding RNAs in Osteoarthritis Pathogenesis: Cross-Talk and Molecular Mechanisms Involved. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 6428.
 - [42] 王伟, 陈静宏, 于伯泉, 等. 自由基氧化损伤与大骨节病的相关性研究[C]//中华医学会. 第七次全国地方病学术会议论文集. 2011: 10-11.
 - [43] Karpiński, R., Prus, A., Baj, J., Radej, S., Prządka, M., Krakowski, P., *et al.* (2025) Articular Cartilage: Structure, Biomechanics, and the Potential of Conventional and Advanced Diagnostics. *Applied Sciences*, **15**, Article 6896. <https://doi.org/10.3390/app15126896>
 - [44] Ning, Y., Zhang, P., Zhang, F., Chen, S., Liu, Y., Chen, F., *et al.* (2022) Abnormal Expression of TSG-6 Disturbs Extracellular Matrix Homeostasis in Chondrocytes from Endemic Osteoarthritis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1064565. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1064565>
 - [45] Zhang, A., Cao, J., Yang, B., Chen, J., Zhang, Z., Li, S., *et al.* (2010) Effects of Moniliformin and Selenium on Human Articular Cartilage Metabolism and Their Potential Relationships to the Pathogenesis of Kashin-Beck Disease. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, **11**, 200-208. <https://doi.org/10.1631/jzus.b0900074>
 - [46] Hwang, I., Youm, Y., Cho, S., Choi, S., Bae, M., Park, S., *et al.* (2018) Synovial Fluid Levels of TWEAK and Matrix Metalloproteinase 1 in Patients with Osteoarthritis, and Associations with Disease Severity. *Journal of Orthopaedic Surgery*, **26**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/2309499018760112>
 - [47] Claassen, H., Steffen, R., Hassenpflug, J., Varoga, D., Wruck, C.J., Brandenburg, L.O., *et al.* (2010) 17 β -Estradiol Reduces Expression of MMP-1, -3, and -13 in Human Primary Articular Chondrocytes from Female Patients Cultured in a Three Dimensional Alginate System. *Cell and Tissue Research*, **342**, 283-293. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1062-9>
 - [48] 陈静宏, 曹峻岭, 王治伦, 等. 基质金属蛋白酶与大骨节病的相关性研究[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(4): 357-362.
 - [49] 邵婉珍, 张凤娥, 王森, 郭雄, 吴翠艳. 糖代谢紊乱对大骨节病软骨细胞功能的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(2): 221-225,270.
 - [50] Zhou, Q., Liu, J., Wan, L., Zhu, Y., Qi, Y. and Hu, Y. (2024) Xinfeng Capsule Alleviates Interleukin-1 β -Induced Chondrocyte Inflammation and Extracellular Matrix Degradation by Regulating the miR-502-5p/TRAF2/NF- κ B Axis. *Journal of Southern Medical University*, **44**, 108-118.
 - [51] Tu, P., Guo, Y., Zheng, S., Pan, Y., Wang, L. and Ma, Y. (2019) Research Progress on Signaling Molecules Involved in Articular Cartilage Repair. *Journal of Biomedical Engineering*, **36**, 343-348.
 - [52] Zhou, X., Wang, Z., Chen, J., Wang, W., Song, D., Li, S., *et al.* (2014) Increased Levels of IL-6, IL-1 β , and TNF-A in Kashin-Beck Disease and Rats Induced by T-2 Toxin and Selenium Deficiency. *Rheumatology International*, **34**, 995-1004. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2862-5>
 - [53] Liu, J., Cheng, J., Zhou, H., Zuo, Q. and Liu, F. (2024) CRNDE Alleviates IL-1 β -Induced Chondrocyte Damage by Modulating miR-31/NF- κ B Pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **19**, Article No. 860. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05182-0>
 - [54] Eitner, A., König, C., Kohler, F.C., Hofmann, G.O., Wildemann, B., Aurich, M., *et al.* (2024) Importance of IL-6 Trans-Signaling and High Autocrine IL-6 Production in Human Osteoarthritic Chondrocyte Metabolism. *Osteoarthritis and*

- Cartilage*, **32**, 561-573. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.02.006>
- [55] Zhou, Y., Yang, X., Liu, J., Yang, M., Ye, C. and Zhu, L. (2023) Carboxyamidotriazole Alleviates Pannus Formation and Cartilage Erosion in Rats with Adjuvant Arthritis. *Heliyon*, **9**, e20105. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20105>
- [56] Cai, D., Hu, Z., Zhu, Y., Ma, X., Wang, C., Wang, C., *et al.* (2025) CXCL8 and GZMB Genes Promote Cartilaginous and Synovial Lesion Formation via NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Kaschin-Beck Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article 167921. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167921>