

基于铁死亡理论探讨传统中医治疗骨关节炎的研究进展

杨昕宇¹, 廖建青², 郑远志², 魏庆中², 宗泰丞¹, 易红赤^{1*}

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南中医药大学第一附属医院骨三科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

骨关节炎(OA)是一种关节退行性改变为特征的与年龄相关的骨病, OA发生的本质是由于软骨细胞的退变、关节滑膜增生、骨赘形成等导致关节生物力学的改变, 从而引起的关节肿胀、畸形与疼痛。铁死亡作为一种非凋亡性细胞死亡形式, 根本原因是细胞内脂质活性氧和大量铁离子的大量堆积导致细胞结构、功能受损。研究表明OA的发生发展与铁死亡密不可分, 抑制软骨细胞铁死亡可以达到促进软骨细胞增殖, 利用铁死亡机制以清除老化的软骨细胞达到减轻关节炎症反应的效果。本文整理了铁死亡相关的调控机制, 探讨传统中医治疗通过铁死亡理论途径对OA治疗的现状和进展, 为有效治疗OA提供前期理论依据, 未来治疗OA提供新思路。

关键词

铁死亡, 骨关节炎, 中医药, 研究进展

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment of Osteoarthritis Based on the Ferroptosis Theory

Xinyu Yang¹, Jianqing Liao², Yuanzhi Zheng², Qingzhong Wei², Taicheng Zong¹, Hongchi Yi^{1*}

¹First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²The Third Orthopedic Department, The First Affiliated Hospital, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 杨昕宇, 廖建青, 郑远志, 魏庆中, 宗泰丞, 易红赤. 基于铁死亡理论探讨传统中医治疗骨关节炎的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2559-2566. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34365

Abstract

Osteoarthritis (OA) is an age-related bone disease characterized by joint degenerative changes. The essence of OA is the joint biomechanical changes caused by the degeneration of chondrocytes, joint synovial hyperplasia, and osteophyte formation, resulting in joint swelling, deformity and pain. Ferroptosis, as a form of non-apoptotic cell death, is fundamentally due to the damage to cell structure and function caused by the accumulation of lipid reactive oxygen species and a large number of iron ions in the cell. Studies have shown that the occurrence and development of OA are closely related to ferroptosis. Inhibiting the ferroptosis of chondrocytes can promote the proliferation of chondrocytes, and using the ferroptosis mechanism to remove aging chondrocytes can reduce the effect of joint inflammation. This paper sorted out the regulatory mechanism related to ferroptosis and discussed the current status and progress of OA treatment by traditional Chinese medicine through ferroptosis theory. It provides a theoretical basis for the effective treatment of OA in the early stage and a new idea for the future treatment of OA.

Keywords

Ferroptosis, Osteoarthritis, Traditional Chinese Medicine, Research Progress

Copyright © 2024 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

骨关节炎(OA)是一种常见的关节退行性改变,可大致分为两个类型,原发性骨关节炎和继发性骨关节炎,患者症状通常表现为各个关节的退变和炎症改变使得关节活动度减小,慢性疼痛增加,关节软骨的性质改变,这些软骨性质改变后很难恢复,主要症状表现为疼痛、肿胀、关节活动受限及关节畸形等[1]。目前还没有针对 OA 的特效治疗,现有的治疗 OA 症状的药物很大程度上只能缓解症状,缺乏经过科学验证的动物实验和导致 OA 的多因素使得新药的发现和开发更为艰难[2],OA 一直以来也都是世界各国亟需解决的重要健康问题。我国是人口大国,作为骨关节炎患病人数最多的国家之一,为我国的医疗体系带来了巨大的经济负担和挑战。

2. 铁死亡理论的概述

细胞死亡对于人体的正常发育、体内平衡和预防过度增殖性疾病(如癌症)至关重要,很长一段时间我们都认为哺乳动物细胞的死亡分为调节性死亡和意外死亡,调节性死亡的途径有线粒体介导的内源性途径诱导细胞凋亡、受体介导外源性途径诱导细胞凋亡和激活 caspase 依赖性细胞凋亡三条途径介导,但是新发现的铁死亡是一种由细胞内脂质活性氧(L-ROS)堆积[3]引起的铁依赖性的非凋亡性细胞死亡形式,2012 年由 Scott J. Dixon 等[4]第一次提出铁死亡这个专业术语,这种细胞凋亡模式是由名为 erastin [5]的小分子通过抑制胱氨酸/谷氨酸转运受体(XC-系统)对胱氨酸的吸收,从而造成细胞抗氧化防御的空白,最终导致细胞铁依赖氧化性死亡, Yang W S 等[6]发现了谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)的活性降低可以直接调控 12 种铁细胞凋亡诱导剂的致死率,而抑制该过程可能可以使得细胞免于死亡的命运[7] [8]。研究发

现铁死亡不仅与神经系统、肿瘤、血液系统、心脑血管等疾病相关，与骨关节炎也密切相关[9]。

3. 骨关节炎的中医理论

骨关节炎在我国传统医学中并没有找到相对应的病名，但我国传统医学将其归属为：“骨痹”、“痹症”、“历节病”等范畴，“痹证”与“骨痹”的病名最早被记载于《黄帝内经》，其《素问·逆调论》载：“人有身寒，汤火不能热……岐伯曰：是人者，素肾气胜……肾者水也，而生于骨，肾不生则髓不能满，故寒甚至骨也……病名曰骨痹，是人当挛节也”[10]，《素问·痹论》中提到“风寒湿三气杂至，合而为痹也”，说明该病可因风、寒、湿三种邪气侵袭机体，导致体内筋骨失养，筋脉失和，从而出现病痛症状，《素问·上古天真论篇》中提到“七八，肝气衰，筋不能动。八八，天癸竭，精少，肾脏衰，则齿发去，形体皆及。”也说明痹症与年龄相关，患者年老体衰，肝肾亏虚，筋失所养，风寒湿邪乘虚而入，正邪相争，经络痹阻，湿胜伤脾，肝、脾、肾三脏亏虚，正气化生不足，气血不荣，筋不能维持骨节之张弛，关节失滑利，肾虚而髓减，致使筋骨均失所养[11]，从而导致疾病的发生发展。我国传统医学对骨关节炎的治疗，例如中药、针灸(电针)等，具有疗效好，安全性高的特点。随着各种研究的不断深入，各种治疗骨关节炎的机制被人们所发现，尤其是铁死亡浪潮的兴起，使得中医治疗通过干预铁死亡调节治疗各种骨关节炎成为了新的可能。铁死亡与骨关节炎的研究尚未进入成熟阶段，本文旨在将铁超载的调控机制、传统中医通过铁死亡路径治疗骨关节炎相关研究进行整理，为将中医治疗方式的自身优势与铁死亡理论相结合，为骨关节炎的防治开辟新方向。

4. 铁死亡的调控机制

铁死亡主要是细胞内脂质活性氧(L-ROS)堆积引起的铁依赖性死亡，铁死亡其余具体的调控机制目前尚不明确，仍在不断探索中，最新的研究证据提示铁代谢、脂代谢、氨基酸代谢异常、炎症反应、相关自噬以及其他铁死亡诱导剂或抑制剂物质有关。

4.1. 铁代谢紊乱

铁代谢紊乱占据铁死亡的主导地位[12]，铁作为人体内各种细胞均需要的微量元素，机体所需要的铁多来自于食物的获取和衰老红细胞的破坏清除，机体内的铁主要以+2、+3价离子存在于机体中并参加细胞间的运输、组织代谢(由转铁蛋白转运到骨髓中参与造血)等活动。正常生理条件下正二价铁离子(Fe^{2+})通过铜蓝蛋白被氧化为正三价铁离子(Fe^{3+})，一方面 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合形成复合物，最后与细胞表面转铁蛋白受体进入细胞内，继而被溶血磷脂脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3)还原为 Fe^{2+} ， Fe^{2+} 再存储在细胞内的铁蛋白中，或由转铁蛋白转出至细胞外参与下一次机体内的组织代谢，维持机体内铁稳态。当机体内部的铁稳态被打破时，细胞内聚集过量的 Fe^{2+} 通过芬顿(fenton)化学反应与过氧化氢(H_2O_2)或其他过氧化物反应[13]，生成高度不稳定的羟自由基($\text{OH}\cdot$)继而迅速与细胞内的各种分子发生反应，产生共轭二烯(conjugated dienes)，而后产生的 4-羟基壬烯酸和丙二醛等积累会破坏细胞膜的完整性、改变膜的物理性质和通透性，最终诱导细胞铁死亡的发生[14] [15]。

4.2. 脂代谢异常

研究发现，脂代谢异常导致 ROS 过量堆积参与了铁死亡的全过程，脂肪酸可分为 3 种，饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸，目前研究表明多不饱和脂肪酸的堆积是铁死亡发生的标志[16]。多不饱和脂肪酸对脂质过氧化反应敏感，在反应环境是氧化的条件下不饱和脂肪酸增加，多不饱和脂肪酸明显增加，会抑制谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)导致 ROS 过量产生与堆积，形成铁死亡的条件[17]。当

机体内的 Fe^{2+} 发生堆积创造氧化环境, 同时 Fe^{2+} 作为有效的催化剂, 发生氧化应激反应, 导致细胞内线粒体、DNA 和细胞膜的损伤[18], 研究发现作为发现最早铁死亡抑制剂, Ferrostatin-1 借助于特异性抑制脂质 ROS 的聚集而特异性阻断铁死亡的发生, 陈芳等[19], 采用抗霉素 A 干预肾近曲小管上皮细胞的氧化磷酸化过程干扰线粒体 ATP 的生成, 符合肾近曲小管上皮细胞缺氧时的损伤过程, 发现铁死亡参与急性肾损伤的过程, 使用 Ferrostatin-1 干预线粒体损伤后近曲小管细胞, 发现其 ROS 堆积量明显下降, 电镜下细胞损伤明显减轻, 为急性肾损伤提供了新思路。

4.3. 氨基酸代谢

细胞膜胱氨酸/谷氨酸转运受体(XC-系统)与铁死亡密切相关, 目前研究认为抑制(XC-系统)可引起胞内谷胱甘肽(GSH)水平下降, 从而间接降低 GPX4 的活性; SLC7A11 是 XC-系统的重要组成部分, 负责将胱氨酸转运入细胞, 合成谷胱甘肽(GSH), GSH 能清除自由基和 ROS, 从而抑制铁死亡。喻浩宸等[20] 柳氮磺吡啶可以通过抑制 GPX4 的表达增加细胞内 ROS 的目的, 从而降低乳腺癌细胞的活力, 最终发生铁死亡, 宣文婷等[21]发现凋亡诱导因子 p53 干预小鼠海马神经元细胞谷氨酸的毒性从而调节 XC-系统表达来达成抑制铁死亡的效果, 从而保护神经不受谷氨酸的损伤。

4.4. 炎症反应

炎症因子: X Yao 等[22]通过使用白细胞介素- 1β (IL- 1β)来模拟炎症, 柠檬酸铁铵(FAC)来模拟铁死亡, 发现铁死亡可以使软骨细胞中基质金属蛋白酶 13 (MMPs13)表达增加和抑制胶原蛋白 II 表达, 发现 IL- 1β 和 FAC 均可以使 ROS 量增加。MMPs13 是一种能降解细胞外基质的锌依赖性内肽酶起过度表达可导致软骨细胞的严重破坏, 抑制 MMPs13 的表达可以达到延缓铁死亡的目的[23]。

4.5. 自噬与铁死亡

研究发现自噬与铁死亡密切相关, 通过某段基因的表达, 或间接调控能影响铁死亡途径, WANG 等[24]报道, 雷帕霉素可能调节 N6-甲基腺苷(m^6A)水平, 决定口腔鳞状细胞癌的自噬通量, 从而影响癌细胞的生物学特性, 同时使用雷帕霉素诱导自噬细胞筛选 m^6A 修饰酶, 在口腔鳞状细胞癌细胞中敲低细胞系中 FTO 的表达, 可以引起真核翻译起始因子 $\gamma 1$ 下调, 从而促进自噬。

4.6. 铁死亡相关抑制剂和诱导剂

铁死亡诱导剂最初发现的是 erastin, 后续相继出现其类似物 RSL5 [25], 后有柳氮磺吡啶[26]、索拉非尼、谷氨酸、p53 等[27][28]均可通过 XC-系统引导细胞走向铁死亡。RSL3、FIN56 通过抑制 GPX4 来达到诱导铁死亡的目的。铁死亡抑制剂有抗氧化剂如维生素 E, 黄芩素, liproxtain-1 [29]均可以通过抑制脂质 ROS 来达到抑制铁死亡的效果, 铁螯合剂[30] (例: 细菌代谢产物去铁胺)也具有抑制铁死亡的效果, 其具体作用是通过抑制铁离子传输电子到 O_2 形成 ROS, 减少 ROS 的数量, 从而抑制铁死亡, 热休克蛋白 β -1, 通过减少细胞内铁离子以及抑制脂质 ROS 来减缓铁死亡[31]。

5. 铁死亡参与骨关节炎的病理机制

针对铁死亡的相关调控路径进行研究, 对于中医治疗以及预防铁死亡路径的发生具有重要意义, 铁死亡不仅会导致软骨基质的破坏, 导致机体正常力线的偏移, 疼痛的发生。此外 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路的发现可以使得抑制铁死亡路径出现了新的治疗方向, 激活该通路可能增强软骨细胞的抗氧化能力, 减少 ROS 的积累。以达到防治骨关节炎的目的, 软骨细胞的破坏会导致骨关节炎的发生发展, 当细胞内铁超载会发生 ROS 的大量堆积聚集从而发生铁死亡, 破坏软骨细胞[32], 产生疼痛等症状, 是导致骨关节

炎发生的重要原因,因此探讨中医药对铁死亡的影响,对骨关节炎的防治及理论创新具有重大意义。

6. 中医治疗骨关节炎与铁死亡的关系

随着研究的不断深入,多种中医药治疗骨关节炎的方法被证实可以对铁死亡产生干预作用,中医药治疗对疾病的防治作用可能与铁死亡途径有关,骨关节炎作为痹症类疾病是中医治疗的优势学科。

骨关节炎的中医证型大致分为:寒湿阻络证、痰瘀痹阻证、湿热壅阻证、阴虚内热证、肝肾亏虚证[33],多为风寒湿三种邪气侵袭,郁久化热,或因患者肝肾不足,三气侵袭所致,其相关治法多为祛风除湿,补益肝肾为主,在铁死亡方面的研究骨关节炎中医疗法较多,如单味药,中药复方,外治法等,均有不错的疗效。

6.1. 单味药

黄芩中的黄芩素可能通过 Wnt/ β -catenin 信号传导通路抑制 GPX4 失活来抑制铁死亡[34],黄芩素同时能有效抑制 erastin 诱导的亚铁产生、脂质过氧化和 GPX4 消耗从而引起铁死亡的小鼠发生铁死亡[35],通过抑制脂质过氧化和 GPX4 的消耗推测黄芩素可以促进成骨细胞的增殖或减轻软骨细胞的铁死亡从而达到减轻患者症状的作用,黄芩素可能是铁死亡相关组织损伤的潜在治疗用药。

淫羊藿中的淫羊藿苷可通过 XC-系统抑制铁死亡的发生,有研究表明,淫羊藿苷能够发挥抗氧化作用,具体表现为降低脂质过氧化的生物标志物水平和铁含量,同时增加细胞中的 GPX 水平。此外,淫羊藿苷还可通过激活 Xc-系统,抑制铁死亡,进而减轻细胞死亡[36]。

黄芪中的鹰嘴豆芽素 A(BCA)、槲皮素均具有抑制铁死亡的作用,BCA 是从黄芪中分离出的一种新型生物活性多功能天然化合物,主要是通过挽救铁超载导致的软骨细胞死亡,缓解患者症状,具有保护软骨细胞的作用,BCA 还可减少软骨细胞线粒体损伤,细胞内铁、过量的 ROS 堆积在用不同浓度的 BCA 后可恢复[37]。黄芪在骨关节炎软骨细胞中表现出合成代谢作用并抑制分解代谢,CHEN 等[38]通过体外、体内实验证实槲皮素通过调节 NRF2/HO-1 通路,从而减少软骨细胞铁死亡的发生。槲皮素改善了实验软骨细胞的分解代谢指标,降低了 GPX4 和 SLC7A11,这些指标的改变和铁死亡抑制剂的作用效果类似,此外王浩等[39]通过 erastin 诱导的 C28/I2 软骨细胞证实了槲皮素可以明显提高软骨细胞活性,降低细胞毒性。降低铁死亡相关蛋白的表达,升高 GPX4 的表达,同时抑制软骨细胞脂质 ROS 的产生。

姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的天然多酚化合物,陈凡等[40]发现姜黄素可能通过过氧化还原酶 6 (Prdx6)的上调实现负性调控 ROS-ASK1 轴活化,清除脂质 ROS,抑制骨关节炎软骨细胞铁死亡,发挥姜黄素对骨关节炎的保护作用。姜黄素具有强大的抗炎和抗氧化作用,减少 ROS 的产生,抑制铁死亡的发生,可能通过 NRF2 信号通路来抑制 erastin 诱导的软骨细胞死亡[41]。朱仁弟等[42]发现使用 erastin 诱导的铁死亡细胞模型中使用金雀根可以使细胞活力恢复,降低氧化应激反应,其可能通过阻断 TRPM7 抑制软骨细胞铁死亡。

短叶老鹤草素 A 是从短叶老鹤草中提取的一类抗癌物质,可能通过抑制炎症介质的产生,如肿瘤坏死因子- α 、白介素- 1β 来减轻关节炎症,短叶老鹤草素 A 具有抗氧化活性,它能提高抗氧化酶的活性,RUAN 等[43]发现经过短叶老鹤草素 A 治疗后 MDA 和铁含量均下降,因其具有的抗氧化活性导致细胞内抗氧化能力提高,脂质 ROS 堆积减少。在 DMM 诱导的小鼠 OA 模型中显著减缓 OA 的发展进程,此外该研究发现 SIRT1 抑制剂阻止了短叶老鹤草素 A 对白介素- 1β 诱导的炎症和铁死亡的抑制,可以看出,短叶老鹤草素 A 通过调节 SIRT1/NRF2/GPX4 信号通路传导抑制炎症反应和铁死亡,保护 OA 软骨细胞。

6.2. 中药复方

临床上已有大量方剂用于治疗各种证型的骨关节炎,① 钱佳佳等[44]通过 ACLT 诱导的膝骨关节炎

小鼠模型证实 4%温经通络汤含药血清可能与凋亡过程负调控、铁死亡、细胞外基质结合等通路有关，同时温经通络汤还可降低造模 KOA 小鼠软骨中的炎症介质表达。② 青蒿鳖甲汤出自《温病条辨》，其功效可养阴透热，缓解膝关节炎后期疼痛症状，有研究表明青蒿鳖甲汤可通过提高 nrf2 蛋白活化水平，上调 HO-1 基因的表达发挥其抗氧化活性作用达到抑制铁死亡的目的[45]。③ 独活寄生汤出自孙思邈的《备急千金要方》，具有祛风湿、抗炎、补肝肾的作用，一直用于治疗风湿痹症相关疾病[46]，其中张斌山[47]通过 124 例病例观察发现独活寄生汤对关节液中的炎症因子表达及抑制细胞氧化应激有关，主要抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ，关节液中 SOD 升高有效抑制细胞氧化应激，此外许丽梅等[48]推测独活寄生汤可能从铁死亡角度通过抑制炎症因子改善软骨退变，延缓骨关节炎进程，治疗骨性关节炎。

6.3. 中医外治

① 针灸是我国传统治疗中的一大特色，具有历史悠久、低廉有效、操作简单等优点，针灸可以通过刺激特定穴位，如水沟、内关、天枢等，调节 nrf2 信号通路，促进抗氧化酶和抗氧化防御基因的表达，有效降低细胞内 ROS 水平和炎症因子的产生[49]，以减轻症状。② 推拿手法，刘渊等[50]发现使用推拿手法——足阳明经筋手法治疗膝关节骨性关节炎发现患者关节液中 GPX4、ROS 及 GSH 等与铁死亡相关因子均具有改善效果，证实推拿手法对 KOA 患者在铁死亡理论上有一定的治疗作用。③ 电针治疗，李路等[51]通过电针针刺大鼠的三阴交和足三里穴推测电针治疗可以调节铁代谢异常，调控细胞内铁蛋白含量，总铁结合力等，来抑制铁死亡的发生。

7. 小结与展望

铁死亡在骨关节炎的发生发展中起到重要作用，两者联系紧密。基于铁死亡理论治疗骨关节炎有着双面性，一是抑制正常的软骨细胞走向铁死亡，二是通过促进铁死亡以清除老化的软骨细胞以促进新生软骨细胞产生，维持关节正常生理活动，中医治疗骨关节炎的作用机制多种多样，可以通过多种途径对骨关节炎的发生发展进行干预，而目前我国对于中医治疗骨关节炎的研究还处在探索阶段，因此，笔者建议在未来的相关研究中应：① 加强中药复方对于骨关节炎的治疗与研究，筛选出有效方剂，指导后期临床治疗，通过网络药理学明确有效药物和靶点，利于后期探索在铁死亡理论中指导治疗骨关节炎的方向。② 临床治疗和动物、细胞实验的相结合，通过基础实验得出的有效成分等，可以通过临床治疗得到相应的数据明确后期基础实验的方向。③ 通过网络药理学或 Meta 分析组建关于骨关节炎治疗相关信号通路信息网，为未来治疗骨关节炎提供依据，以开发新药为有效治疗 OA 提供前期理论依据，利于后期对于骨性关节炎的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Piva, S.R., Susko, A.M., Khoja, S.S., Josbeno, D.A., Fitzgerald, G.K. and Toledo, F.G.S. (2015) Links between Osteoarthritis and Diabetes: Implications for Management from a Physical Activity Perspective. *Clinics in Geriatric Medicine*, **31**, 67-87. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.019>
- [2] Global Burden of Disease Collaborative Network (2020) Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results.
- [3] Zhao, Y., Li, Y., Zhang, R., Wang, F., Wang, T. and Jiao, Y. (2020) The Role of Erastin in Ferroptosis and Its Prospects in Cancer Therapy. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 5429-5441. <https://doi.org/10.2147/ott.s254995>
- [4] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., et al. (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by Gpx4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [5] Dolma, S., Lessnick, S.L., Hahn, W.C. and Stockwell, B.R. (2003) Identification of Genotype-Selective Antitumor Agents Using Synthetic Lethal Chemical Screening in Engineered Human Tumor Cells. *Cancer Cell*, **3**, 285-296. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00050-3)
- [6] Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J. and Rudolph, K.A. (2005) Osteoarthritis—An Untreatable Disease?

- Nature Reviews Drug Discovery*, **4**, 331-344. <https://doi.org/10.1038/nrd1693>
- [7] 刘诗卉, 李冬冬, 张宏坤, 等. 细胞死亡在 NAFLD 发生发展中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(16): 1578-1582.
- [8] Vabulas, R.M. (2021) Ferroptosis-Related Flavoproteins: Their Function and Stability. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 430. <https://doi.org/10.3390/ijms22010430>
- [9] 郑苏莹, 方泽浩, 金晶, 等. 铁死亡的调控机制及其在血液系统疾病中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(6): 1165-1173.
- [10] 张玉莲, 桑希生. 浅析历节病与骨痹[J]. 中医药学报, 2011, 39(1): 5-7.
- [11] 张伟冬. 基于“益肾活血除痹法”探讨腰腿痛宁胶囊治疗骨关节炎的临床和实验研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [12] Dixon, S.J. and Stockwell, B.R. (2013) The Role of Iron and Reactive Oxygen Species in Cell Death. *Nature Chemical Biology*, **10**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>
- [13] Gao, M., Monian, P., Quadri, N., Ramasamy, R. and Jiang, X. (2015) Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Molecular Cell*, **59**, 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.06.011>
- [14] Feng, H., Schorpp, K., Jin, J., Yozwiak, C.E., Hoffstrom, B.G., Decker, A.M., *et al.* (2020) Transferrin Receptor Is a Specific Ferroptosis Marker. *Cell Reports*, **30**, 3411-3423.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.049>
- [15] 文皓楠, 王凯, 海云翔, 等. 铁死亡在骨代谢中的调控机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4): 625-629.
- [16] Mortensen, M.S., Ruiz, J. and Watts, J.L. (2023) Polyunsaturated Fatty Acids Drive Lipid Peroxidation during Ferroptosis. *Cells*, **12**, Article No. 804. <https://doi.org/10.3390/cells12050804>
- [17] Ayala, A., Muñoz, M.F. and Argüelles, S. (2014) Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, Article ID: 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- [18] Nimse, S.B. and Pal, D. (2015) Free Radicals, Natural Antioxidants, and Their Reaction Mechanisms. *RSC Advances*, **5**, 27986-28006. <https://doi.org/10.1039/c4ra13315c>
- [19] 陈芳, 胡韬韬, 陈丹, 等. 抗霉素诱导肾小管上皮细胞铁死亡的实验研究[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 320-323.
- [20] 喻浩宸, 陈锐, 郭世朋, 等. 柳氮磺吡啶诱导乳腺癌 ZR-75-1 细胞发生铁死亡及其机制研究[J]. 肿瘤, 2018, 38(10): 933-941.
- [21] 宣文婷, 杨泽勇, 季雅茹, 等. p53 抑制铁死亡抵抗 HT22 细胞谷氨酸神经毒性[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 654-660.
- [22] 王嘉璐, 熊昌源, 陈建锋, 等. 电针对膝关节炎软骨细胞的作用机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(4): 114-117, 122.
- [23] Yao, X., Sun, K., Yu, S., Luo, J., Guo, J., Lin, J., *et al.* (2021) Chondrocyte Ferroptosis Contribute to the Progression of Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Translation*, **27**, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.09.006>
- [24] Wang, F., Liao, Y., Zhang, M., Zhu, Y., Wang, W., Cai, H., *et al.* (2021) N6-Methyladenosine Demethyltransferase Fto-Mediated Autophagy in Malignant Development of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oncogene*, **40**, 3885-3898. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01820-7>
- [25] Tang, D., Chen, X., Kang, R. and Kroemer, G. (2020) Ferroptosis: Molecular Mechanisms and Health Implications. *Cell Research*, **31**, 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- [26] 喻浩宸. 柳氮磺吡啶诱导乳腺癌细胞发生铁死亡及其机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [27] Mancuso, R.I., Foglio, M.A. and Olalla Saad, S.T. (2020) Artemisinin-Type Drugs for the Treatment of Hematological Malignancies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **87**, 1-22. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04170-5>
- [28] 杨霞, 宁宗. 铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(12): 125-129.
- [29] Xie, Y., Song, X., Sun, X., Huang, J., Zhong, M., Lotze, M.T., *et al.* (2016) Identification of Baicalein as a Ferroptosis Inhibitor by Natural Product Library Screening. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **473**, 775-780. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.052>
- [30] Bogdan, A.R., Miyazawa, M., Hashimoto, K. and Tsuji, Y. (2016) Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 274-286. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.11.012>
- [31] Sun, X., Ou, Z., Xie, M., Kang, R., Fan, Y., Niu, X., *et al.* (2015) HSPB1 as a Novel Regulator of Ferroptotic Cancer

- Cell Death. *Oncogene*, **34**, 5617-5625. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.32>
- [32] Ruan, Q., Wang, C., Zhang, Y. and Sun, J. (2024) Ruscogenin Attenuates Cartilage Destruction in Osteoarthritis through Suppressing Chondrocyte Ferroptosis via Nrf2/SLC7A11/GPX4 Signaling Pathway. *Chemico-Biological Interactions*, **388**, Article ID: 110835. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110835>
- [33] 王福林, 郝仲德. 中医分型辨治配合综合治疗骨性关节炎的临床研究[C]//甘肃省中医药学会. 甘肃省中医药学会 2009 年学术研讨会论文专辑. 定西: 定西市中医院, 2009: 4.
- [34] 郭冰清. 黄芩素对 erastin 诱导成骨细胞铁死亡的影响及潜在机制[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [35] Lapchak, P.A., Maher, P., Schubert, D. and Zivin, J.A. (2007) Baicalein, an Antioxidant 12/15-Lipoxygenase Inhibitor Improves Clinical Rating Scores Following Multiple Infarct Embolic Strokes. *Neuroscience*, **150**, 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.09.033>
- [36] Luo, H. and Zhang, R. (2021) Icaritin Enhances Cell Survival in Lipopolysaccharide Induced Synoviocytes by Suppressing Ferroptosis via the Xc-/GPX4 Axis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 72.
- [37] He, Q., Yang, J., Pan, Z., Zhang, G., Chen, B., Li, S., et al. (2023) Biochanin a Protects against Iron Overload Associated Knee Osteoarthritis via Regulating Iron Levels and Nrf2/System Xc-/GPX4 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article ID: 113915. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113915>
- [38] Chen, K., Yu, Y., Wang, Y., Zhu, Y., Qin, C., Xu, J., et al. (2024) Systematic Pharmacology and Experimental Validation to Reveal the Alleviation of *Astragalus membranaceus* Regulating Ferroptosis in Osteoarthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 259-275. <https://doi.org/10.2147/dddt.s441350>
- [39] 王浩, 周富丽, 朱仁弟, 等. 槲皮素对 Erastin 诱导的软骨细胞铁死亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(10): 1945-1952.
- [40] 陈凡, 周富丽, 陈勇, 等. 姜黄素可能通过上调 Prdx6 蛋白表达抑制软骨细胞铁死亡[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(12): 2106-2112.
- [41] Zhou, Y., Jia, Z., Wang, J., Huang, S., Yang, S., Xiao, S., et al. (2023) Curcumin Reverses Erastin-Induced Chondrocyte Ferroptosis by Upregulating Nrf2. *Heliyon*, **9**, e20163. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20163>
- [42] 朱仁弟, 屈彪, 周仁鹏, 等. 金雀根通过阻断 TRPM7 抑制 Erastin 诱导的软骨细胞铁死亡[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(7): 800-808.
- [43] Ruan, Q., Wang, C., Zhang, Y. and Sun, J. (2023) Brevilin a Attenuates Cartilage Destruction in Osteoarthritis Mouse Model by Inhibiting Inflammation and Ferroptosis via SIRT1/Nrf2/GPX4 Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **124**, Article ID: 110924. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110924>
- [44] 钱佳佳. 基于蛋白组学研究温经通络汤调控血管新生治疗膝骨关节炎的作用机制[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [45] Li, Z., Dai, A., Yang, M., Chen, S., Deng, Z. and Li, L. (2022) P38mapk Signaling Pathway in Osteoarthritis: Pathological and Therapeutic Aspects. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 723-734. <https://doi.org/10.2147/jir.s348491>
- [46] 王爱武, 刘娅, 雒琪, 等. 独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 61-64.
- [47] 张斌山. 独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中炎症因子、氧化应激及脂肪细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 186-191.
- [48] 许丽梅, 董丹宇, 薛维嫫, 等. 从铁死亡探讨独活寄生汤防治骨关节炎的机制[J]. 中医学报, 2023, 38(12): 2554-2559.
- [49] Xu, J., Ruan, Z., Guo, Z., Hou, L., Wang, G., Zheng, Z., et al. (2024) Inhibition of SAT1 Alleviates Chondrocyte Inflammation and Ferroptosis by Repressing ALOX15 Expression and Activating the Nrf2 Pathway. *Bone & Joint Research*, **13**, 110-123. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.133.bjr-2023-0250.r1>
- [50] 刘渊, 邓健, 孙雪莲, 等. 足阳明经筋手法治疗对膝关节骨性关节炎患者股四头肌力学性能及软骨细胞铁死亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5504-5507.
- [51] 李路, 张立德. 电针双侧足三里、三阴交穴治疗脾气虚证大鼠和对机体铁代谢影响实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 81-85.