



# 铁死亡与骨关节病的研究新进展

安可, 周学东<sup>△</sup>

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

**【摘要】** 作为一种新发现的程序性细胞死亡方式,铁死亡与全身多种疾病发生发展密切相关,如消化系统肿瘤、缺血再灌注损伤、骨关节病等。近年来,铁死亡已经成为许多领域的研究热点,为相关疾病防治提供了新思路。其中骨关节病的关节软骨、软骨下骨、滑膜组织等结构病变均被发现与铁超载以及氧化应激有关,提示抑制关节组织细胞铁死亡可能对阻止骨关节病发生发展有积极作用。本文以铁死亡和骨关节病为主题,结合最新研究发现,综述人体铁代谢及细胞铁死亡相关机制的研究动态,分析铁死亡对骨关节病发生发展的影响,并为骨关节病的药物治疗提出新思路。

**【关键词】** 骨关节病 铁死亡 铁超载 脂质过氧化 氧化应激 综述

**Latest Findings on Ferroptosis and Osteoarthropathy** AN Ke, ZHOU Xuedong<sup>△</sup>. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

**【Abstract】** Ferroptosis, a newly-discovered mode of programmed cell death, is closely associated with the development of various diseases throughout the human body, such as tumors of the digestive system, ischemia-reperfusion injury, osteoarthropathy, etc. Therefore, ferroptosis has become a hot research topic in many fields of study in recent years, providing new ideas for the prevention and treatment of relevant diseases. Among them, structural lesions in osteoarthropathies involving articular cartilage, subchondral bone, and synovial tissue have been found to be associated with iron overload, as well as oxidative stress, which suggests that inhibition of ferroptosis in relevant joint tissue cells may have a positive effect in halting the development of osteoarthropathy. Herein, focusing on ferroptosis and osteoarthropathy, we summarized the research developments in mechanisms related to iron metabolism and ferroptosis, analyzed the impact of ferroptosis on the pathogenesis and development of osteoarthropathy, and proposed new ideas for medication therapies of osteoarthropathy, taking into account the latest research findings.

**【Key words】** Osteoarthropathy Ferroptosis Iron overload Lipid peroxidation Oxidative stress Review

铁死亡(ferroptosis)是一种新型铁依赖性细胞程序性死亡方式,在二价铁或含铁氧化酶作用下,细胞膜或细胞器膜上含不饱和脂肪酸长链的磷脂分子过氧化。同时,细胞内抗氧化体系出现异常,主要表现为谷胱甘肽系统的调控核心酶谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低,最终大量脂质过氧化并导致细胞死亡。

骨关节病是最常见的慢性退行性骨相关性疾病,导致关节结构破坏、功能异常,严重影响患者生活质量。新近研究发现,铁死亡与骨关节病之间具有相关性,抑制铁死亡的关节损伤或许可以预防或治疗骨关节病,本文将对铁死亡和骨关节病相关性的研究进展作文献综述。

## 1 人体的铁代谢

铁代谢指铁在生物体内吸收、转运、储存、利用、排

出等一系列过程,代谢过程异常会导致铁在人体内或细胞内的浓度和分布异常,进而引起骨关节病等多种疾病。

在肠道内,非血红素铁被细胞色素B还原酶1(cytochrome B reductase 1, CYBRD1)还原,再由肠道前段细胞高表达的二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)转运入胞。随后可通过基底膜上的膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)进入全身循环,再主要与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合后参与转运,该过程需要多铜亚铁氧化酶(multicopper ferroxidases, MCFs)辅助。MCFs氧化Fe<sup>2+</sup>,促进铁从FPN中释放,并与Tf相结合<sup>[1]</sup>,MCFs主要包括血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)、膜铁转运辅助蛋白(hephaestin, HP)和胎盘铁转运蛋白(zyklopen, ZP),其中HP促进铁在小肠的吸收,CP促进铁在肝脏和中枢神经系统的释放,ZP则与头发发育有关。

在全身循环中,Tf与组织细胞表面的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, Tfr1)结合,通过受体介导的内吞作用形成核内体,而后质子内流使得铁从Tf中释放,再被

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

出版日期: 2023-11-20

前列腺六段跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原,以 $\text{Fe}^{2+}$ 的形式通过DMT1进入细胞质被利用<sup>[2]</sup>。游离铁离子可以进入线粒体中参与代谢,也可以合成铁蛋白(ferritin)后储存在胞内。多余铁离子则通过FPN运出细胞(图1),并与Tf结合从而再次在组织中转运。

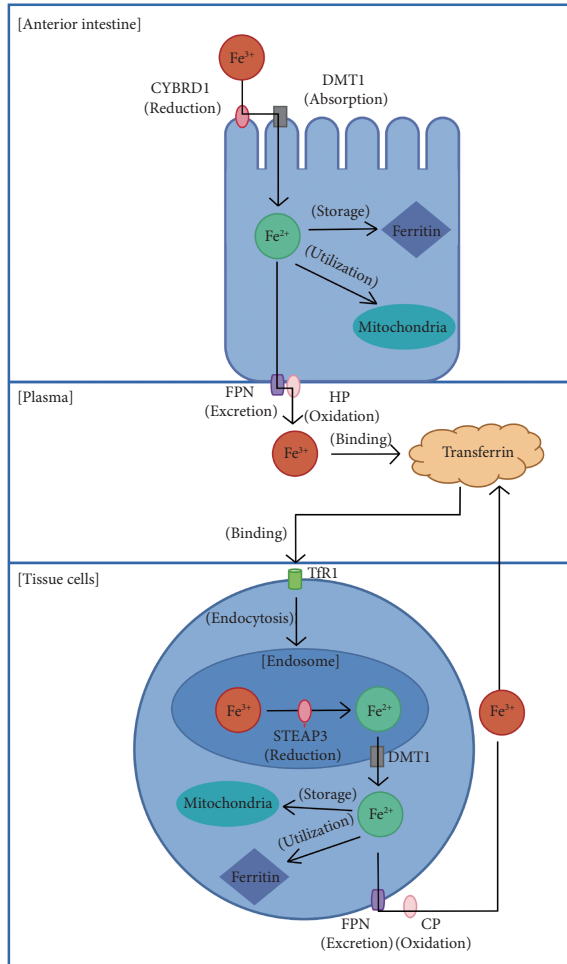


图1 人体铁的吸收和转运

Fig 1 Absorption and transportation of iron in the human body

CYBRD1: cytochrome B reductase 1; DMT1: divalent metal transporter 1; FPN: ferroportin; CP: ceruloplasmin; HP: hephaestin; TfR1: transferrin receptor 1; STEAP3: six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3.

人体内铁元素约三分之二在血红蛋白中参与氧气运输,剩余大部分以铁蛋白形式储存在肝细胞和巨噬细胞内,只有极少量的铁与Tf结合后在血液循环。红细胞在自然衰老或受损后,会被脾脏和肝脏中的巨噬细胞吞噬,由此回收血红蛋白中的铁,并储存在巨噬细胞铁蛋白内。铁需求增加时,铁蛋白自噬并释放铁,再由FPN排出细胞,补充红细胞生成导致的血清铁消耗。红细胞中血红蛋白合成所需要的铁,约90%来源于巨噬细胞对铁的回。

铁在人体的浓度和分布平衡主要由铁调素(hepcidin)

来实现。铁调素与细胞表面FPN结合,借助闭塞或内吞作用,关闭铁离子出胞路径,主要作用于肠细胞和巨噬细胞表面FPN,影响肠道铁吸收以及衰老红细胞中铁回收,最终导致血清铁浓度降低<sup>[3]</sup>。在贫血、缺氧或无效红细胞生成时,铁调素表达减少,提高铁浓度以辅助红细胞加速生成;在机体感染或炎症时,铁调素表达增加,降低铁浓度以限制病原微生物获取铁<sup>[4]</sup>。

## 2 铁死亡的发生机制

铁死亡是一种铁依赖性非凋亡形式的细胞程序性死亡,以铁超载和活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积为主要特征。脂质过氧化作为铁死亡标志,可以通过非酶促自氧化和酶促氧化两条路径产生。前者由不稳定铁池中增多的二价铁经过芬顿反应产生羟基自由基,引发自由基链式反应,致使大量脂质过氧化;后者则可由铁依赖的脂加氧酶催化脂质氧化(图2)<sup>[5]</sup>。

### 2.1 GPX4的失活

GPX4在细胞内是唯一能够还原脂质体过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶,其作用需要System  $\text{X}_c^-$ -GSH-GPX4通路正常运转:由胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白系统(cystine/glutamate antiporter system  $\text{X}_c^-$ , system  $\text{X}_c^-$ )泵出谷氨酸、摄入胱氨酸,随后胱氨酸被还原为半胱氨酸并参与合成谷胱甘肽(glutathione, GSH);在GSH辅助下,GPX4使脂质过氧化所产生的过氧键变为羟基键,丧失过氧化物活性。铁死亡抑制剂可以作用于该通路的多个靶点:erastin等导致GSH的消耗,而RAS选择性致死化合物3(RAS-selective lethal 3, RSL3)等则使GPX4直接失活<sup>[6]</sup>。

### 2.2 细胞内的铁超载

胞内铁浓度受IREs/IRPs系统调节,在细胞铁浓度较低时,铁调节蛋白(iron regulatory proteins, IRPs)可以结合铁代谢相关mRNA中的铁响应元件(iron-responsive elements, IREs)来调控铁代谢相关基因表达,如抑制铁蛋白和FPN1表达而促进TfR1和DMT1表达,从而减少铁入胞及储存,促进铁释放;在细胞铁浓度较高时,则IRPs失去和IREs结合活性(图2)<sup>[7]</sup>。此外,核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)对铁蛋白的自噬降解,也会增多不稳定铁池中的铁离子(图2)<sup>[8]</sup>;而铁螯合剂则能够结合游离铁离子来抑制铁死亡。

### 2.3 脂质的氧化

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是脂质氧化重要底物<sup>[9]</sup>。游离PUFA经过长链脂酰辅酶A合成酶4(Acyl-CoA synthetase long-chain family 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱基转移酶3(lysophosphatidylcholine

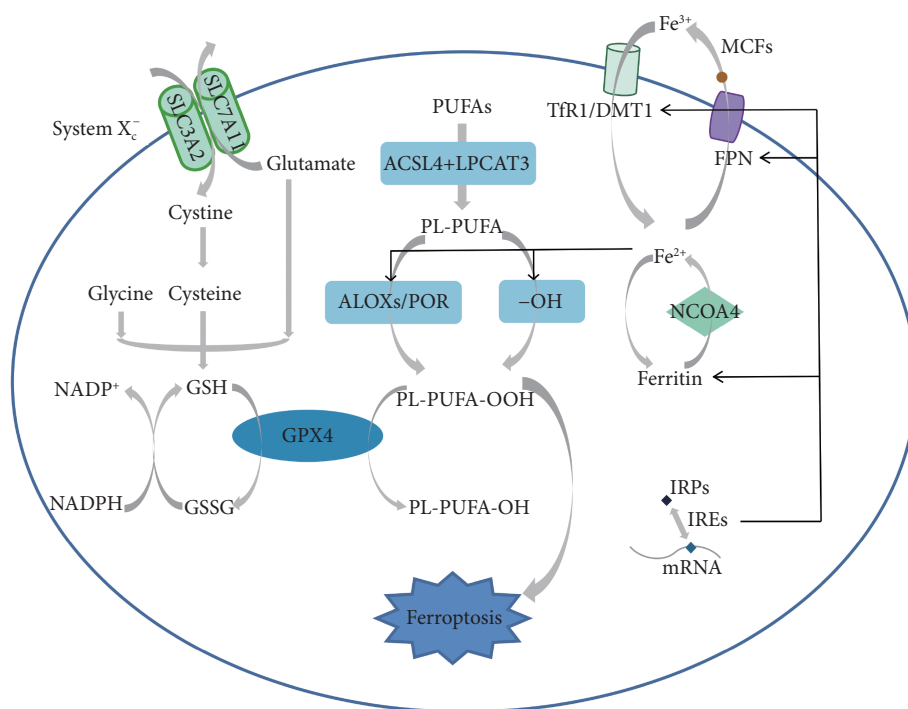


图 2 铁死亡的机制

Fig 2 Mechanisms of ferroptosis

System X<sub>c</sub><sup>-</sup>: cystine/glutamate antiporter system X<sub>c</sub><sup>-</sup>; SLC7A11: solute carrier family 7 member 11; SLC3A2: solute carrier family 3 member 2; NADP<sup>+</sup>: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH: reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; GSH: glutathione; GSSG: oxidized glutathione; GPX4: glutathione peroxidase 4; PUFAs: polyunsaturated fatty acids; ACSL4: Acyl-CoA synthetase long-chain family 4; LPCAT3: lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; PL-PUFA: phospholipid-bound polyunsaturated fatty acids; ALOXs: arachidonic acid lipoxygenases; POR: cytochrome P450 oxidoreductase; TfR1: transferrin receptor 1; DMT1: divalent metal transporter 1; FPN: ferroportin; MCFs: multicopper ferroxidases; NCOA4: nuclear receptor coactivator 4; IRPs: iron regulatory proteins; IREs: iron-responsive elements.

acyltransferase 3, LPCAT3) 的催化酯化成为含磷脂的 PUFA, 再主要经过铁依赖的脂加氧酶(lipoxygenase, LOX) 所氧化后成为铁死亡主要执行者<sup>[9]</sup>。这条依赖ACSL4的过程就是RSL3和erastin所诱导的铁死亡过程。而自由基捕获抗氧化剂(radical trapping antioxidants, RTAs)可以中断氧化连锁反应, 从而抑制铁死亡, 如ferrostatin-1(Fer-1)、liproxstatin-1(Lip-1)、 $\alpha$ -生育酚(即维生素E)、辅酶Q10等<sup>[10]</sup>。独立于上述ACSL4催化路径, *p53*基因也可以通过抑制溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11, 为System X<sub>c</sub><sup>-</sup>功能亚基)转录, 间接激活花生四烯酸-12-脂加氧酶(arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12)功能, 使细胞铁死亡<sup>[11]</sup>。

### 3 铁死亡在骨关节病发生发展中的作用

骨关节病的病理改变涉及全关节结构, 其中关节软骨退化性病变是主要特征, 伴随骨赘生成、软骨下骨硬化以及滑膜炎等改变。在异常生物力学和生物化学环境刺激下, 软骨细胞合成代谢和分解代谢的平衡被打破, 获得骨关节病相关表型并促进病变进展, 如肥大样表型的软

骨细胞产生基质降解产物和促炎介质, 造成软骨破坏, 并使邻近滑膜出现增殖和促炎反应; 而滑膜细胞增生后也会释放促炎介质, 诱导基质降解酶和其他分解代谢介质的表达; 这一过程伴随着组织肥大和血管增生<sup>[12-13]</sup>。至于关节边缘的骨赘生成则与软骨形成及骨化有关, 并受到炎症因素以及关节超负荷的影响<sup>[14]</sup>。此外, 软骨下骨的改变也参与软骨破坏, 主要包括成骨和破骨作用失衡, 以及血管自下而上的入侵<sup>[15]</sup>。目前铁超载被认为是骨关节病危险因素之一, 铁死亡与骨关节病的相关性也被证实, 而关于铁死亡影响骨关节病发生发展的机制仍在不断探索<sup>[16-17]</sup>。

#### 3.1 关节软骨病变

骨关节病关节软骨退化、变性是骨关节病最显著的特征之一, 软骨细胞的代谢平衡与关节软骨的破坏及骨关节病的进展息息相关<sup>[18]</sup>。在骨关节病小鼠的软骨细胞中观察到了一些铁死亡的特征, 如铁代谢异常、脂质过氧化、线粒体功能异常<sup>[19]</sup>; 进一步研究发现, 软骨细胞铁超载会导致其分解代谢增强, 而合成代谢减弱, 进而导致软骨细胞分化异常、细胞肥大、凋亡以及细胞外基质降解<sup>[19]</sup>。

体外研究显示, 在白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 模拟炎症、柠檬酸铁铵模拟铁超载条件下, 软骨细胞中铁死亡相关蛋白表达水平改变, 如GPX4和SLC7A11表达下降、P53和ACSL4表达升高, 同时软骨细胞中 II 型胶原蛋白表达减少, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-13表达增加(图3)<sup>[16,20]</sup>。体内研究也显示相似结果, 与仅手术诱导不稳定内侧半月板相比, 探究右旋糖酐铁和手术诱导共同建立的铁负荷性骨关节炎小鼠的软骨改变, 可以发现其软骨表面出现更明显的褶皱和缺损, 伴有软骨变薄, 提示软骨磨损更为严重<sup>[20]</sup>。而在骨关节炎小鼠关节内注射铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可以阻止软骨细胞中GPX4和 II 型胶原蛋白表达降低, 减轻软骨变性; 相反, erastin则会抑制软骨细胞中II型胶原蛋白表达<sup>[6]</sup>。多项研究表明铁死亡参与了骨关节炎的发生发展, 但是具体机制尚不清楚。

### 3.2 软骨下骨病变

软骨下骨的微环境稳态也在OA的发生发展中起到重要作用, 如关节软骨和软骨下骨间被证实存在相互作用: 一方面, 软骨下骨异常骨重塑和血管生成会导致关节软骨破坏; 另一方面, 软骨细胞也可以通过RANK-RANKL-OPG信号系统调节软骨下骨的重塑<sup>[15]</sup>。从机制角度而言, 骨重塑的关键在于成骨细胞的骨形成作用和破骨细胞的骨吸收作用的平衡, 而铁浓度过高会形成一种骨形成减少、骨吸收增加的炎性微环境, 最终导致骨质流失<sup>[17]</sup>。铁超载和ROS累积, 可以抑制骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的细胞活性、增殖能力以及成骨分化, 同时干扰成骨细胞的正常代

谢、促进其自噬和凋亡, 最终导致骨形成和矿化减少<sup>[21]</sup>; 而对于破骨细胞, 则促进其分化和激活, 导致骨小梁体积分数和厚度降低, 而间距增加(图3)<sup>[22-23]</sup>。因此, 可以推测铁死亡与软骨下骨的异常骨重塑有关, 进而参与骨关节炎的发生发展。

### 3.3 滑膜病变

骨关节炎的滑膜病变常见且显著, 甚至可以先于软骨病变, 通常与骨关节炎的疼痛、功能障碍等症状有关。其病变局限在软骨病变相邻区域, 表现为滑膜内衬细胞增生、炎细胞浸润、血管增生以及纤维蛋白沉积<sup>[24]</sup>。相比于健康人群, 骨关节炎患者的滑膜液中铁离子水平显著升高, 并在滑膜上发现铁沉积<sup>[25]</sup>。研究发现, 铁可以诱导滑膜细胞以剂量依赖方式增殖, 伴随原癌基因*c-myc*、*mdm2*表达增强, 并刺激滑膜产生促炎细胞因子如IL-1b、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ <sup>[26-27]</sup>。此外, 滑膜巨噬细胞极化为经典活化巨噬细胞(M1型)的过程被发现与铁超载介导的ROS产生以及P53乙酰化有关, 极化后可分泌IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子, 诱导滑膜炎, 并参与软骨组织破坏以及软骨骨赘形成(图3)<sup>[28-29]</sup>。

## 4 铁死亡相关的骨关节炎治疗方式

骨关节炎是一种缓慢进展的疾病, 具有不可逆的结构变化, 并可发展为慢性疼痛表型, 需要早期主动治疗。其治疗目的在于尽可能缓解疾病带来的疼痛, 阻止疾病进展, 改善关节功能障碍, 最终提高患者生活质量。传统治疗方式包括改善生活方式、药物治疗、手术治疗等, 由

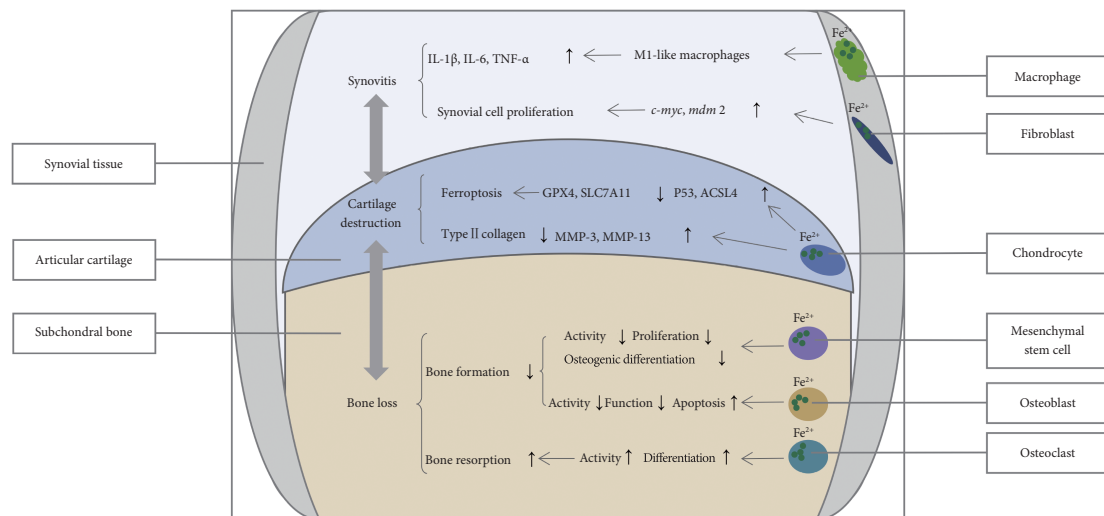


图 3 铁超载与骨关节炎的联系

Fig 3 The association between iron overload and osteoarthropathy

IL: interleukin; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor-alpha; GPX4: glutathione peroxidase 4; SLC7A11: solute carrier family 7 member 11; ACSL4: Acyl-CoA synthetase long-chain family 4; MMP: matrix metalloproteinase.

于个体差异大,所以需要根据患者的疾病进展情况选择具体治疗方式。结合最新研究发现的铁死亡与骨关节炎的相关性,也许可以为骨关节炎药物治疗提供新思路。

铁螯合剂可以结合循环中和细胞内的铁,并允许它们通过尿液或胆汁排出,广泛用于铁超载疾病临床治疗<sup>[30]</sup>。目前临床使用的铁螯合剂有3种,包括去铁胺(deferoxamine, DFO)、去铁酮(deferiprone, DFP)和地拉罗司(deferasirox, DFS)<sup>[31]</sup>,其中DFO被发现可以抑制体外培养的人体骨关节炎软骨组织中II型胶原裂解,伴随MMP-1、MMP-13、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 下调<sup>[32]</sup>。因此,铁螯合剂可能是一种治疗骨关节炎的潜在药物,但由于存在胃肠道疾病、肝毒性、肾毒性等副作用,还需要研发新型铁螯合剂,如纳米螯合剂来降低副作用<sup>[33-34]</sup>。

抗氧化剂可以阻止胞内ROS累积,通过调节细胞氧化水平来抑制铁诱导的成骨细胞和破骨细胞代谢异常,并减轻软骨细胞损伤和软骨变性。淫羊藿苷可激活胞内Nrf2/ARE通路,进而实现软骨保护和抗氧化作用<sup>[35]</sup>;白藜芦醇则可以利用其抗氧化能力减少骨质流失<sup>[36]</sup>;N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)通过抑制ROS生成来阻止铁超载引起的成骨细胞凋亡<sup>[37]</sup>;茶多酚通过抗氧化或抗炎途径增加骨形成、减少骨吸收,实现骨保护作用<sup>[38]</sup>。不过在成为骨关节炎治疗药物之前,还需要更多研究证实其治疗效果以及安全性。

考虑到铁代谢在软骨、骨以及滑膜组织代谢中的重要作用,调节铁代谢相关蛋白或许可以阻止骨关节炎的发生发展。研究发现,生物茶素A(biochanin A, BCA)可以抑制TfR1并促进FPN,直接降低软骨细胞内铁浓度,抑制铁超载引起的线粒体损伤和软骨细胞凋亡<sup>[39]</sup>;而抑制铁调素作用则会增加骨对铁的摄取,激活破骨细胞而抑制成骨细胞活性<sup>[40]</sup>。细胞内铁代谢过程调节可以抑制关节组织细胞铁死亡,不过在发挥疗效的同时,如何避免破坏细胞正常代谢仍然值得进一步探索。

## 5 小结

由于人体缺乏铁排出机制,随着年龄增长会出现全身性铁超载。虽然铁超载被认为是骨关节炎危险因素,但骨关节炎患者关节内的铁浓度能否导致相关病理过程的出现还未可知。仅靠全身铁超载并不能引发骨关节炎,还需要其他危险因素使关节组织暴露于高浓度铁环境中,如与微血管出血相关的机械应力、炎症、氧化应激等因素<sup>[17,19]</sup>。因此,在预防关节组织铁死亡的同时,还可以考虑如何预防相关危险因素发生,避免关节组织暴露在高浓度铁环境下。

以往对骨关节炎的研究多集中在软骨上,然而软骨并不受神经支配,反而是软骨下骨的血管神经侵入和滑膜炎被发现有与疼痛有关,因此,未来可以更多地从滑膜和骨的角度出发来探究骨关节炎治疗方式<sup>[41]</sup>。目前骨关节炎药物治疗多为姑息性治疗,更有治疗效果的药物还有待研发,希望未来可以从多角度出发,更多地探究治疗骨关节炎的可能性,尽可能实现骨关节炎的早期诊疗,以防止不可逆性结构破坏。

\* \* \*

**作者贡献声明** 安可负责论文构思和初稿写作,周学东负责论文构思和审阅与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] HELMAN S L, ZHOU J, FUQUA B K, *et al.* The biology of mammalian multi-copper ferroxidases. *Biomaterials*, 2023, 36(2): 263-281. doi: 10.1007/s10534-022-00370-z.
- [2] ANDERSON G J, FRAZER D M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(Suppl 6): 1559s-1566s. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
- [3] ASCHEMEYER S, QIAO B, STEFANOVA D, *et al.* Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*, 2018, 131(8): 899-910. doi: 10.1182/blood-2017-05-786590.
- [4] WANG C Y, BABITT J L. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood*, 2019, 133(1): 18-29. doi: 10.1182/blood-2018-06-815894.
- [5] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, *et al.* Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843.
- [6] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [7] GAO G, LI J, ZHANG Y, *et al.* Cellular iron metabolism and regulation. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173: 21-32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5\_2.
- [8] HOU W, XIE Y, SONG X, *et al.* Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428. doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
- [9] KAGAN V E, MAO G, QU F, *et al.* Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 81-90. doi: 10.1038/nchembio.2238.
- [10] CHEN X, LI J, KANG R, *et al.* Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081. doi: 10.1080/15548627.2020.1810918.
- [11] CHU B, KON N, CHEN D, *et al.* ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 579-591. doi: 10.1038/s41556-019-0305-6.
- [12] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30417-9.
- [13] SINGH P, MARCU K B, GOLDRING M B, *et al.* Phenotypic instability

- of chondrocytes in osteoarthritis: on a path to hypertrophy. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1442(1): 17–34. doi: 10.1111/nyas.13930.
- [14] HSIA A W, EMAMI A J, TARKE F D, *et al.* Osteophytes and fracture calluses share developmental milestones and are diminished by unloading. *J Orthop Res*, 2018, 36(2): 699–710. doi: 10.1002/jor.23779.
- [15] HU Y, CHEN X, WANG S, *et al.* Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone Res*, 2021, 9(1): 20. doi: 10.1038/s41413-021-00147-z.
- [16] YAO X, SUN K, YU S, *et al.* Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat*, 2021, 27: 33–43. doi: 10.1016/j.jot.2020.09.006.
- [17] SIMÃO M, CANCELA M L. Musculoskeletal complications associated with pathological iron toxicity and its molecular mechanisms. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(2): 747–759. doi: 10.1042/bst20200672.
- [18] ZHENG L, ZHANG Z, SHENG P, *et al.* The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249. doi: 10.1016/j.arr.2020.101249.
- [19] SUN K, GUO Z, HOU L C, *et al.* Iron homeostasis in arthropathies: From pathogenesis to therapeutic potential. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101481. doi: 10.1016/j.arr.2021.101481.
- [20] PAN Z, HE Q, ZENG J, *et al.* Naringenin protects against iron overload-induced osteoarthritis by suppressing oxidative stress. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154330. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154330.
- [21] LIU F, ZHANG W L, MENG H Z, *et al.* Regulation of DMT1 on autophagy and apoptosis in osteoblast. *Int J Med Sci*, 2017, 14(3): 275–283. doi: 10.7150/ijms.17860.
- [22] ISHII K A, FUMOTO T, IWAI K, *et al.* Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat Med*, 2009, 15(3): 259–266. doi: 10.1038/nm.1910.
- [23] YANG J, DONG D, LUO X, *et al.* Iron overload-induced osteocyte apoptosis stimulates osteoclast differentiation through increasing osteocytic rankl production *in vitro*. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(5): 499–509. doi: 10.1007/s00223-020-00735-x.
- [24] SELLAM J, BERENBAUM F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625–635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- [25] YAZAR M, SARBAN S, KOCYIGIT A, *et al.* Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 106(2): 123–132. doi: 10.1385/bter:106:2:123.
- [26] NIEUWENHUIZEN L, SCHUTGENS R E, Van ASBECK B S, *et al.* Identification and expression of iron regulators in human synovium: evidence for upregulation in haemophilic arthropathy compared to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls. *Haemophilia*, 2013, 19(4): e218–227. doi: 10.1111/hae.12208.
- [27] HAKOBYAN N, KAZARIAN T, JABBAR A A, *et al.* Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of *mdm2* oncogene. *Blood*, 2004, 104(7): 2060–2064. doi: 10.1182/blood-2003-12-4231.
- [28] WU C L, HARASYMOWICZ N S, KLIMAK M A, *et al.* The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 544–554. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.007.
- [29] ZHOU Y, QUE K T, ZHANG Z, *et al.* Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4012–4022. doi: 10.1002/cam4.1670.
- [30] Di MAGGIO R, MAGGIO A. The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major. *Br J Haematol*, 2017, 178(5): 676–688. doi: 10.1111/bjh.14712.
- [31] RODRIGUES DEMORAIS T, GAMBERO A. Iron chelators in obesity therapy--old drugs from a new perspective? *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172614. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172614.
- [32] TCHETINA E V, MARKOVA G A, POOLE A R, *et al.* Deferoxamine suppresses collagen cleavage and protease, cytokine, and COL10A1 expression and upregulates AMPK and Krebs cycle genes in human osteoarthritic cartilage. *Eur J Pharmacol*, 2016, 2016: 6432867. doi: 10.1155/2016/6432867.
- [33] KALANAKY S, HAFIZI M, SAFARI S, *et al.* TLc-A, the leading nanochelating-based nanochelator, reduces iron overload *in vitro* and *in vivo*. *Int J Hematol*, 2016, 103(3): 274–282. doi: 10.1007/s12185-015-1932-8.
- [34] YU L, HE M, LIU S, *et al.* Fluorescent egg white-based carbon dots as a high-sensitivity iron chelator for the therapy of nonalcoholic fatty liver disease by iron overload in zebrafish. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(46): 54677–54689. doi: 10.1021/acsmi.1c14674.
- [35] ZUO S, ZOU W, WU R M, *et al.* Icarin alleviates IL-1β-induced matrix degradation by activating the NRF2/ARE pathway in human chondrocytes. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3949–3961. doi: 10.2147/dddt.S203094.
- [36] ZHAO L, WANG Y, WANG Z, *et al.* Effects of dietary resveratrol on excess-iron-induced bone loss via antioxidative character. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11): 1174–1182. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.009.
- [37] TIAN Q, WU S, DAI Z, *et al.* Iron overload induced death of osteoblasts *in vitro*: involvement of the mitochondrial apoptotic pathway. *Peer J*, 2016, 4: e2611. doi: 10.7717/peerj.2611.
- [38] SHEN C L, CHYU M C, WANG J S. Tea and bone health: steps forward in translational nutrition. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(6 Suppl): 1694s–1699s. doi: 10.3945/ajcn.113.058255.
- [39] WU D Q, ZHONG H M, DING Q H, *et al.* Protective effects of biochanin A on articular cartilage: in vitro and in vivo studies. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 444. doi: 10.1186/1472-6882-14-444.
- [40] XU Z, SUN W, LI Y, *et al.* The regulation of iron metabolism by hepcidin contributes to unloading-induced bone loss. *Bone*, 2017, 94: 152–161. doi: 10.1016/j.bone.2016.09.023.
- [41] O'NEILL T, FELSON D. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(5): 611–616. doi: 10.1007/s11914-018-0477-1.

(2022-08-16收稿, 2023-03-21修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文遵循知识共享署名-非商业性使用

4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表

的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有