

铁死亡在椎间盘退变和骨关节炎中的作用

熊治林, 孙红, 刘淼, 庄勇

<https://doi.org/10.12307/2023.720>

投稿日期: 2022-10-14

采用日期: 2022-11-17

修回日期: 2022-12-07

在线日期: 2023-01-03

中图分类号:

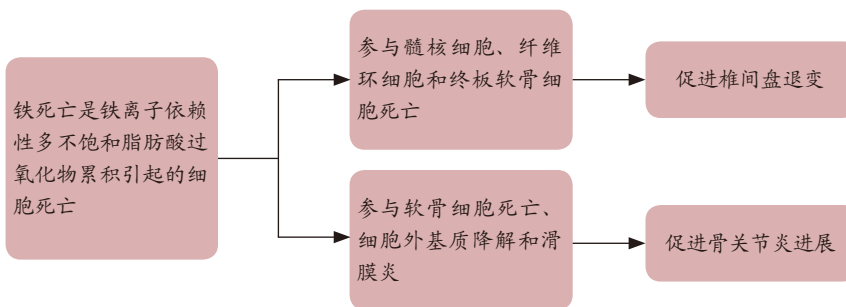
R459.9; R318; R681.5

文章编号:

2095-4344(2023)36-05884-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 铁死亡参与椎间盘退变和骨关节炎的进展



文题释义:

铁死亡: 是一种新近发现的细胞程序性死亡, 区别于凋亡、自噬和焦亡等死亡形式, 其发生与铁离子异常积蓄、氨基酸异常代谢及多不饱和脂肪酸过氧化等因素密切相关。

椎间盘退变: 是脊柱退行性疾病的基础, 是引起腰痛最常见的危险因素。髓核细胞、纤维环细胞及终板软骨细胞的衰老和死亡在椎间盘退变中发挥至关重要的作用。

骨关节炎: 是老年人中发病率最高的退行性关节疾病, 临床表现为关节疼痛、肿胀、活动受限、骨摩擦音, 甚至发展为畸形和残疾, 其病理特征为慢性炎症、关节软骨进行性退变、骨质增生硬化及继发骨赘形成。

摘要

背景: 铁死亡是一种区别于凋亡、自噬和焦亡的程序性死亡, 其发生与铁离子依赖性多不饱和脂肪酸过氧化相关。近几年的研究表明铁死亡与椎间盘退变和骨关节炎的发生发展密切相关。

目的: 总结铁死亡的发生机制及其在椎间盘退变及骨关节炎进展中的作用, 以为椎间盘退变和骨关节炎提供新的治疗策略。

方法: 以PubMed、万方数据和中国知网数据库为文献来源。中文检索词为: “椎间盘退变; 骨关节炎; 髓核; 软骨细胞; 关节软骨; 铁死亡”, 英文检索词为: “intervertebral disc degeneration; osteoarthritis; nucleus pulposus; chondrocyte; articular cartilage; ferroptosis”。最终筛选67篇文章进行综述。

结果与结论: ①铁死亡为新近发现的一种细胞程序性死亡, 其发生机制与铁离子异常积蓄、多不饱和脂肪酸过氧化、氨基酸异常代谢、线粒体功能失调和铁蛋白自噬等因素密切相关。②各种刺激因素如同型半胱氨酸、过氧化氢叔丁醇和柠檬酸铁铵等主要通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶4活性, 引起髓核细胞、纤维环细胞和终板软骨细胞铁死亡, 从而促进椎间盘退变。此外, 铁死亡在椎间盘退变中的作用受miRNA的调控。③铁死亡通过参与软骨细胞丢失、细胞外基质溶解和滑膜炎促进骨关节炎的进展。软骨细胞铁死亡可被豆豉醇、D-甘露糖、虾青素、二甲双胍和淫羊藿苷等所抑制, 而白细胞介素1 β 、柠檬酸铁铵和RNA结合蛋白SND1可加剧铁死亡的发生。④一些针对铁死亡的药物如去铁胺、铁死亡抑制剂等对椎间盘退变和骨关节炎的治疗效果已经在实验中得到验证, 但还未在临床上应用。随着研究不断深入, 抑制铁死亡发生可为椎间盘退变和骨关节炎的治疗和预防提供一种新的有效策略。

关键词: 铁死亡; 椎间盘退变; 骨关节炎; 氧化应激; 脂质过氧化; 软骨细胞; 髓核细胞; 纤维环细胞

Roles of ferroptosis in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis

Xiong Zhilin, Sun Hong, Liu Miao, Zhuang Yong

Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Xiong Zhilin, Master candidate, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Corresponding author: Zhuang Yong, Master's supervisor, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

贵州医科大学附属医院骨科, 贵州省贵阳市 550004

第一作者: 熊治林, 男, 1997年生, 土家族, 贵州医科大学在读硕士, 主要从事脊柱微创的研究。

通讯作者: 庄勇, 硕士生导师, 副主任医师, 贵州医科大学附属医院骨科, 贵州省贵阳市 550004

<https://orcid.org/0000-0002-7729-4567> (熊治林)

基金资助: 贵阳市科技局计划(筑科合同[2018]1-78), 项目负责人: 庄勇; 贵州省卫生健康委科学技术基金(gzwtkj2020-1-120), 项目负责人: 孙红;

贵州医科大学附属医院国家自然科学基金青年基金培育计划项目(gyfynsf-2021-12), 项目负责人: 孙红; 贵州省研究生科研基

金立项课题(黔教合YJSKYJ[2021]157), 项目负责人: 孙红

引用本文: 熊治林, 孙红, 刘淼, 庄勇. 铁死亡在椎间盘退变和骨关节炎中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(36):

5884-5890.



Abstract

BACKGROUND: Ferroptosis is a new type of programmed cell death, distinguished from apoptosis, autophagy and pyroptosis, which is characterized by the iron-dependent accumulation of polyunsaturated fatty acid peroxidation. Studies in recent years have shown that ferroptosis is closely associated with the development of intervertebral disc degeneration and osteoarthritis.

OBJECTIVE: To review the action mechanism of ferroptosis and its role in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis progression, and provide new therapeutic strategies for intervertebral disc degeneration and osteoarthritis.

METHODS: PubMed, WanFang and CNKI databases were used as the literature sources. The search terms were "intervertebral disc degeneration; osteoarthritis; nucleus pulposus; chondrocytes; articular cartilage; ferroptosis" in English and Chinese. Finally, 67 articles were screened for this review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Ferroptosis is a newly discovered programmed cell death, whose mechanism is closely related to the factors such as abnormal iron ion accumulation, polyunsaturated fatty acid peroxidation, abnormal amino acid metabolism, mitochondrial dysfunction, and ferritin autophagy. (2) Various stimulation factors such as homocysteine, tert-butyl hydroperoxide and ferric ammonium citrate mainly through inhibiting glutathione peroxidase 4 activity cause ferroptosis of nucleus pulposus cells, annulus fibrosus cells, and chondrocytes of the endplate chondrocytes, thus promoting intervertebral disc degeneration. In addition, the role of ferroptosis in intervertebral disc degeneration is regulated by miRNA. (3) Ferroptosis promotes the progression of osteoarthritis by participating in chondrocyte loss, extracellular matrix lysis, and synovitis. Chondrocyte ferroptosis is inhibited by stigmasterol, D-mannose, astaxanthin, metformin and icariin, while it is exacerbated by interleukin-1 β , ferric ammonium citrate and RNA binding protein SND1. (4) The therapeutic effects of some drugs targeting ferroptosis, such as deferoxamine, ferroptosis inhibitor, on intervertebral disc degeneration and osteoarthritis, have been verified by experiment, but have not been applied clinically. With the deepening of research, inhibiting the occurrence of ferroptosis can provide a new and effective strategy for the treatment and prevention of intervertebral disc degeneration and osteoarthritis.

Key words: ferroptosis; intervertebral disc degeneration; osteoarthritis; oxidative stress; lipid peroxidation; chondrocyte; nucleus pulposus cell; annulus fibrosus cell

Funding: Plan of Guiyang Science and Technology Bureau, No. [2018]1-78 (to ZY); Science and Technology Fund of Guizhou Health Commission, No. gzwjkj2020-1-120 (to SH); Youth Fund Cultivation Program of National Natural Science Foundation of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, No. gyfynsfc-2021-12 (to SH); the Project of Guizhou Postgraduate Scientific Research Fund, No. YISKYJ[2021]157 (to SH)

How to cite this article: XIONG ZL, SUN H, LIU M, ZHUANG Y. Roles of ferroptosis in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(36):5884-5890.

0 引言 Introduction

椎间盘退变和骨关节炎都是最常见且与年龄相关的慢性退行性疾病，是引起残疾和慢性疼痛的2个重要病因。椎间盘退变是脊柱退行性疾病的基础，是引起腰痛最常见的危险因素^[1]，在成年人中大约有4/5的人在某一生中的某个时刻会遭受腰痛，全世界范围内大约有6.37亿人受腰痛影响^[2]。在50岁的人群中约有10%的人患有椎间盘退变，而在70岁的人群中患有椎间盘退变的比例增加到约60%^[3]。椎间盘退变晚期还可引起神经症状如神经根痛、麻木，甚至发展为瘫痪^[4]。骨关节炎是老年人中发病率最高的退行性关节疾病^[5]，在中国超过65岁的老年人中至少有50%的人罹患骨关节炎，其中膝关节炎是世界四大残疾原因之一^[6]。随着人口老龄化和生活方式改变，椎间盘退变和骨关节炎的发病率在逐渐上升。目前针对椎间盘退变和骨关节炎的治疗，包括物理治疗和手术治疗都只是缓解部分症状的对症治疗，暂无有效根治或逆转病情的治疗方法^[7-8]，两者在严重影响患者身心健康的同时给家庭和社会带来了巨大的经济挑战。

椎间盘退变和骨关节炎的发病机制错综复杂，其具体机制现在还未被完全阐明，因此，有必要对椎间盘退变和骨关节炎的发生机制进行深入研究。研究表明，细胞死亡与椎间盘退变和骨关节炎发病机制密切相关，多种细胞死亡形式如凋亡、焦亡和自噬等参与了椎间盘退变与骨关节炎疾病进展^[9-14]。铁死亡是铁离子依赖性多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFAs) 过氧化物累积引起的细胞死亡，区别于凋亡、焦亡和自噬等死亡程序^[15]，主要区别见表1。铁死亡在许多疾病的发生发展中扮演重要角色^[16-18]，如癌症、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤、脑卒中及衰老等。最近的研究证实铁死亡也在椎间盘退变和骨关节炎病理进展中发挥重要作用^[19-20]。文章综述铁死亡的机制及其在椎间盘退变和骨关节炎进展中的作用，以期临床治疗和预防提供新的策略。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2022年10月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2012年1月至2022年10月。

表1 | 常见细胞死亡形式及特征

细胞死亡形式	生化及形态特征	发生机制	主要调节因子
铁死亡	铁和PUFAs过氧化物累积，线粒体体积缩小、嵴模糊不清、外膜破裂、膜密度增加，细胞核膜完整	GSH/GPX4通路介导，铁离子依赖，PUFAs过氧化物蓄积引起细胞膜氧化损伤	GPX4, TFR1, P53, HSPB1, ACSL4, SLC7A11
凋亡	Ca ²⁺ 依赖的内切核酸酶和蛋白酶活化，Caspase激活，核酸规律降解，细胞膜皱缩，染色质边集、DNA降解片段化，凋亡小体	外源性死亡受体Fas/FasL、TNF- α /TNFR1等途径；内源性(线粒体)途径，Caspase通路	Caspase, Bcl-2, Fas, P53
焦亡	NLRP3和Caspase4激活，白细胞介素1 β 和白细胞介素18分泌显著增多；细胞肿胀，细胞膜溶解破裂，染色质凝集	脂多糖等刺激下，炎症小体激活细胞因子，调节Caspase-1/Caspase-11等介导细胞死亡	Caspase-1/4/5/11, 白细胞介素1 β 和白细胞介素18, GSDMD
自噬	PI3KC3-Beclin-1复合物形成，脂质微管相关LC3-II增多，神经酰胺合成增加；大量吞噬泡形成，核膜隆起，核脱落	自噬体形成，与溶酶体融合形成噬溶酶体，内容物降解，过度自噬导致细胞内细胞器或细胞膜稳态破坏	ATG5, DRAM3, TFEB, Beclin-1, ATG7

表注: GPX4为谷胱甘肽过氧化物酶4; PUFAs为多不饱和脂肪酸; GSH为谷胱甘肽; TFR1为转铁蛋白受体1; HSPB1为热休克蛋白B1; ACSL4为长链脂酰辅酶A合成酶4; SLC7A11为溶质载体家族7成员11; Caspase为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶; NLRP3为NOD样受体蛋白3; GSDMD为Gasdermin蛋白D; ATG为自噬相关基因; LC3为微管相关蛋白1轻链3; PI3KC3为III型磷脂酰肌醇3激酶; DRAM3为损伤调节自噬调控基因3; TFEB为转录因子EB; Fas/FasL为凋亡相关蛋白/凋亡相关蛋白配体; TNF- α /TNFR1为肿瘤坏死因子 α /肿瘤坏死因子受体1; Beclin-1为自噬基因

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据库和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 以“椎间盘退变，骨关节炎，髓核，软骨细胞，关节软骨，铁死亡”为中文检索词，以“intervertebral disc degeneration, osteoarthritis, nucleus pulposus, chondrocyte, articular cartilage, ferroptosis”为英文检索词。

1.1.5 检索文献类型 研究原著，综述，病例报告，荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 中英文数据库检索策略，见图1。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①与铁死亡分子机制相关的文献；②铁死亡与椎间盘退变和骨关节炎有关的文献。

PubMed 数据库	中文数据库
#1 Intervertebral disc degeneration [Title/Abstract]	#1 椎间盘退变 [主题 + 关键词 + 摘要]
#2 osteoarthritis [Title/Abstract]	#2 骨关节炎 [主题 + 关键词 + 摘要]
#3 ferroptosis [Title/Abstract]	#3 铁死亡 [主题 + 关键词 + 摘要]
#4 nucleus pulposus [Title/Abstract]	#4 髓核 [主题 + 关键词 + 摘要]
#5 chondrocyte [Title/Abstract]	#5 软骨细胞 [主题 + 关键词 + 摘要]
#6 articular cartilage [Title/Abstract]	#6 关节 [主题 + 关键词 + 摘要]
#7 #1 OR #4	#7 #1 OR #4
#8 #2 OR #5 OR #6	#8 #2 OR #5 OR #6
#9 #3 AND #7	#9 #3 AND #7
#10 #3 AND #8	#10 #3 AND #8

图 1 | 中英文数据库检索策略

1.2.2 排除标准 重复性文献及与研究目的不相关的文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 在中英文数据库中检索出所有文献。根据纳入与排除标准，最终选出 32 篇综述和 35 篇研究原著进行综述，其中英文文献 62 篇，中文文献 5 篇。文献筛选流程见图 2。

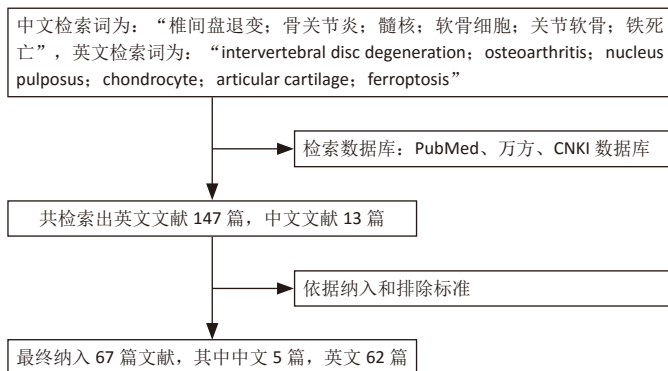
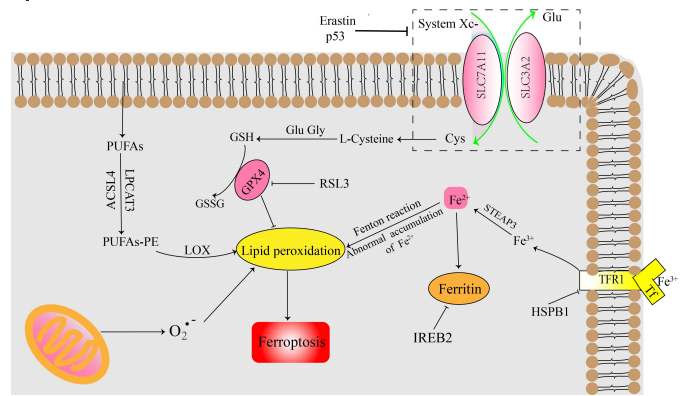


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 铁死亡概述及发生机制 细胞死亡在生物体生命活动中扮演至关重要的角色。细胞死亡根据是否受到自身基因调控分为调控性细胞死亡和偶发性细胞死亡^[21]，其中调控性细胞死亡主要包括凋亡、焦亡和自噬等。随着对细胞死亡机制的深入研究，2012 年 DIXON 等^[22]将铁离子依赖性 PUFAs 过氧化物蓄积引起细胞死亡的方式命名为铁死亡。铁死亡也属于调控性细胞死亡，但在形态学表现和生化特征上区别于其他类型的调控性细胞死亡。铁死亡形态学特征主要表现包括线粒体体积缩小、嵴模糊不清、外膜破裂、膜密度增加，细胞核膜完整^[23]。在生化特征上表现为胱氨酸 / 谷氨酸逆转运体 (cystine/glutamate antiporter system, System Xc) 被抑制、谷胱甘肽合成下降、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性下降、铁离子和 PUFAs 过氧化物蓄积。随着对铁死亡机制的深入研究，发现其发生与铁离子异常积蓄、PUFAs 过氧化和氨基酸异常代谢等因素密切相关，见图 3。

2.1.1 铁代谢与铁死亡 铁是维持哺乳动物正常生长发育的重要微量元素，与多种生命活动密切相关，如通过参与血红蛋白的合成从而参与氧气和二氧化碳的运输^[24]。正常生理情况下，机体通过食物摄入铁和机体内铁循环利用从而保持铁的动态平衡。食物中的铁以二价铁离子形式在十二指肠被吸收，吸收进入黏膜细胞的二价铁离子在铁转运蛋白的转运下进入循环，随即被多铜氧化酶氧化为三价铁离子。循环中的三价铁离子与转铁蛋



图注: System Xc⁻ 为胱氨酸 / 谷氨酸逆转运体; Glu 为谷氨酸; Cys 为胱氨酸; L-cysteine 为半胱氨酸; Gly 为甘氨酸; GSH 为谷胱甘肽; GSSG 为氧化型谷胱甘肽; RSL3 为 Ras 选择性致死小分子 3; GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4; PUFAs 为多不饱和脂肪酸; ACSL4 为酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4; LPCAT3 为溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3; LOX 为脂氧合酶; TF 为转铁蛋白; TFR1 为转铁蛋白受体; STEAP3 为前列腺六跨膜上皮抗原 3; HSPB1 为热休克蛋白 B1; IREB2 为铁反应元件结合蛋白 2; Erastin 为爱拉斯汀; Lipid peroxidation 为脂质过氧化; Ferroptosis 为铁死亡; Ferritin 为铁蛋白; Fenton reaction 为芬顿反应; Abnormal accumulation of Fe²⁺ 为 Fe²⁺ 异常积累

图 3 | 铁死亡发生分子机制

白结合后转运到外周组织^[25]，在位于细胞膜上的转铁蛋白受体 1 的介导下进入外周组织细胞后储存于内体。内体中的三价铁被前列腺六跨膜上皮抗原 3 还原为二价铁离子并在二价金属转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 介导下从内体转运到细胞质^[26]，进入胞质的亚铁离子储存在铁蛋白和不稳定铁池中。铁蛋白由铁蛋白轻链和铁蛋白重链构成，重链中的亚铁氧化酶能将二价铁离子氧化为三价铁离子并储存在铁蛋白中，轻链与铁的矿化和储存相关。铁反应元件结合蛋白 2 基因沉默后能够上调铁蛋白重链和轻链的表达使细胞内铁离子含量下降，从而抑制爱拉斯汀 (erastin)、Ras 选择性致死小分子 3 (RAS-selective lethal small molecule 3, RSL3) 和 RSL5 诱导的铁死亡^[21]。此外，热休克蛋白 B1 可通过抑制转铁蛋白受体 1 表达来降低细胞内铁离子水平，从而抑制铁死亡^[27]。当体内铁代谢平衡被打破时，累积的亚铁离子通过芬顿 (Fenton) 或哈伯·韦斯 (Haber Weiss) 反应产生活性氧，引起 PUFAs 过氧化物蓄积，从而诱导铁死亡发生^[28]。

2.1.2 PUFAs 与铁死亡 富含 PUFAs 尤其是花生四烯酸 (Arachidonoyl, AA) 和肾上腺酸 (Adrenoyl, AdA) 的细胞膜、质膜等特别容易发生氧化反应引起 PUFAs 过氧化导致细胞铁死亡的发生^[29]。花生四烯酸和肾上腺酸在长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的催化作用下，与磷脂酰乙醇胺反应生成 AA/AdA-PE。脂氧合酶是一类含铁蛋白酶，其过表达能够使 AA/AdA-PE 发生氧化生成 PUFAs 过氧化物，PUFAs 过氧化物在铁死亡中发挥关键作用。外源加入 PUFAs 可以加速 PUFAs 过氧化物的蓄积从而增加铁死亡敏感性，此外 RSL3 可通过直接抑制 GPX4 活性导致 PUFAs 过氧化物不能被及时清除而蓄积从而诱发细胞铁死亡发生^[30]。相反，通过抑制 ACSL4 和 LPCAT3 活性可减少 PUFAs 过氧化物累积从而抑制铁死亡发生^[31]，同时也可以通过使用抗氧化剂维生素 E 来抑制脂氧合酶，从而抑制 PUFAs 过氧化物生成进而阻止铁死亡进展^[32]。

2.1.3 氨基酸与铁死亡 根据是否能在机体内合成,氨基酸被分为必需氨基酸和非必需氨基酸。无论是必需氨基酸还是非必需氨基酸都在细胞增殖、分化中扮演重要的角色。研究发现氨基酸异常代谢与铁死亡相关^[33]。细胞内的谷氨酸与细胞外的胱氨酸可通过细胞膜表面的 System XC 进行反向 1 : 1 交换^[34]。System XC 由轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2 组成,经 System XC 介导进入细胞的胱氨酸被还原成半胱氨酸,半胱氨酸在 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶、谷胱甘肽合成酶的先后催化下与谷氨酸和甘氨酸合成谷胱甘肽。谷胱甘肽是细胞内重要的还原剂,在保护组织细胞免受氧化发挥重要作用。GPX4 以谷胱甘肽为还原剂将 PUFAs 过氧化物还原为无毒脂质醇。当谷氨酸和胱氨酸在细胞内外异常分布时,谷胱甘肽合成减少,GPX4 活性也相应下降。研究表明爱拉斯汀与 SLC7A11 结合后抑制 System XC 活性,导致细胞外的胱氨酸进入细胞内受到抑制,谷胱甘肽合成受阻,从而使 GPX4 活性下降,导致细胞不能及时清除 PUFAs 过氧化物,从而引发铁死亡^[35]。由此可见氨基酸代谢在铁死亡中尤其重要。

2.1.4 铁死亡其他可能机制 除了铁离子、脂质、氨基酸参与铁死亡的发生机制外,还有其他机制可参与铁死亡发生。线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,在有氧时进行氧化磷酸化产生 ATP,为细胞生命活动提供能量。当线粒体呼吸链损伤时会产生更多漏电子,使活性氧增加,PUFAs 过氧化,从而增加铁死亡敏感性。当抑制线粒体呼吸链时可减轻活性氧水平和 PUFAs 过氧化,表明线粒体的功能紊乱与铁死亡的发生密切相关^[36]。

有研究表明,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid derived2-like2, Nrf2) 和抑癌基因 P53、BAP1、BECN1 可通过对 SLC7A11 的调控来参与铁死亡的发生^[37-39]。此外辅酶 Q10 和铁蛋白自噬也在铁死亡发生中发挥重要作用^[40-41]。随着对铁死亡研究的深入,铁死亡的机制将在不断补充中得到完善。

2.2 铁死亡与椎间盘退变 椎间盘是体内最大的无血管器官^[42],在重力作用下椎间盘细胞处于过度压力、高渗透压、低氧和营养缺乏等恶劣微环境中。因此髓核细胞、纤维环细胞和终板软骨细胞在各种因素影响下极易发生衰老和死亡,其衰老和死亡加速了椎间盘退变进展。

GPX4 是铁死亡发生过程中的明星分子,通常被认为是铁死亡的标志分子,其在谷胱甘肽的参与下能将 PUFAs 过氧化物还原为无毒脂质醇。当各种因素导致 GPX4 活性下降时会导致 PUFAs 过氧化物蓄积而增加铁死亡敏感性,反之亦然^[43]。同型半胱氨酸通过甲硫氨酸循环在基因甲基化过程中起关键作用,ZHANG 等^[44]通过高同型半胱氨酸血症模型小鼠,证实了高同型半胱氨酸血症会导致 GPX4 甲基化,使 GPX4 活性下降从而增加髓核细胞铁死亡敏感性。使用甲基化酶抑制剂 5-杂氮-2-脱氧胞苷和叶酸可抑制 GPX4 甲基化从而缓解高同型半胱氨酸血症诱导的髓核细胞铁死亡。YANG 等^[45]将纤维环细胞和髓核细胞暴露于不同浓度的过氧化氢叔丁醇中来模拟椎间盘退变,结果表明随着过氧化氢叔丁醇浓度的增加纤维环细胞和髓核细胞中的 GPX4 表达下降,纤维环细胞和髓核细胞死亡率增加。外源性加入 GPX4 抑制剂 RSL3 会加剧纤维环细胞和髓核细胞死亡,而铁螯合剂去铁胺或铁死亡抑制剂(Ferrostatin-1, Fer-1)则可抑制这个过程。突出髓核中新血管易发生破裂,导致红细胞外渗使组织暴露在高水平血红素之中,血红素分解代谢增加使活性氧水平上升,GPX4 水平下调,从而诱导髓核细胞铁死亡,这种由血红素诱导的细胞死亡可被去铁胺抑制,证明了血红素通过诱导髓核细胞铁死亡参与椎间盘退变发生^[46]。

软骨终板位于椎间盘纤维环及髓核的上下两缘,营养物质通过软骨终板的渗透而供给髓核,所以软骨终板中软骨细胞的丢失在椎间盘退变中发挥重要的作用^[47]。SHAO 等^[48]的研究发现,淫羊藿苷处理能够使肿瘤坏死因子 α 和过氧化氢叔丁醇刺激的终板软骨细胞中 GPX4、SLC7A11 蛋白水平显著升高,而 Nrf2 敲除可阻断淫羊藿苷介导的 GPX4、SLC7A11 上调,表明淫羊藿苷通过激活 Nrf2 降低终板软骨细胞铁死亡从而缓解椎间盘退变。WANG 等^[49]用不同浓度柠檬酸铁铵处理终板软骨细胞模拟铁超载,铁死亡标志物 GPX4 和 SLC7A11 表达水平与柠檬酸铁铵的浓度呈剂量依赖性下降,而柠檬酸铁铵诱导的 GPX4 和 SLC7A11 下调可被 Fer-1 逆转。因此,铁超载下调 GPX4 和 SLC7A11 水平促进终板软骨细胞铁死亡加剧椎间盘退变。

铁离子蓄积是铁死亡另外一个重要特征。LU 等^[50]使用 siFPN 敲除铁转运蛋白时,过氧化氢叔丁醇诱导的髓核细胞铁水平上升、铁死亡加重。而当在过氧化氢叔丁醇诱导的髓核细胞中感染慢病毒质粒(Lenti-FPN)来过表达铁转运蛋白时,过氧化氢叔丁醇诱导的髓核细胞中细胞铁水平下降。此外,在过氧化氢叔丁醇诱导的髓核细胞中感染慢病毒质粒(Lenti-MTF1)过表达金属调控转录因子 1,可上调金属调控转录因子 1 核易位,从而恢复铁转运蛋白的功能。总之,过氧化氢叔丁醇通过降低金属调控转录因子 1 蛋白的核易位使铁转运蛋白表达下调,导致髓核细胞内铁蓄积从而诱导铁死亡发生。桉木醇是一种从中国台湾扁柏中提取而得到的芳香族托酚酮,可增加金属调控转录因子 1 核易位和铁转运蛋白的表达,使细胞内铁水平下降从而抑制铁死亡延缓椎间盘退变。ZHANG 等^[51]发现椎间盘退变的大鼠髓核组织中铁水平显著增加,为了进一步证明铁死亡在椎间盘退变中的作用,对正常和椎间盘退变的髓核进行单细胞 RNA 测序,将髓核中的软骨细胞分为纤维软骨细胞祖细胞、软骨祖细胞、稳态软骨细胞、C₁-C₄ 7 个不同亚群,与正常髓核相比,椎间盘退变髓核中 C₂、C₄、软骨祖细胞和稳态软骨细胞中的铁死亡相关信号上调。

此外,研究发现微小 RNA(micro RNA, miRNA)也可通过调控铁死亡从而参与椎间盘退变病理进展。BIN 等^[52]研究发现白细胞介素 6 处理的髓核细胞中丙二醛、活性氧和 Fe²⁺ 的水平上升,证实了白细胞介素 6 可诱导软骨细胞氧化应激并中断铁稳态导致铁死亡。在其后续的实验中,证明了白细胞介素 6 通过下调 miR-10a-5p 水平,然后去抑制其受体表达,从而诱导细胞氧化应激和干扰铁稳态引起铁死亡发生。而过表达 miR-10a-5p 可下调白细胞介素 6 受体表达,从而缓解白细胞介素 6 诱导的铁死亡。因此,miR-10a-5p/IL-6R 轴在调控髓核细胞铁死亡中发挥重要作用。而去铁胺可通过上调 miR-10a-5p 水平从而下调白细胞介素 6 受体表达来削弱铁死亡。来源于骨髓间充质干细胞外囊泡中的 circ-007246 属于环状 RNA,其可作为竞争性内源性 RNA 与 miR-431 竞争性结合后下调 miR-431 表达。circ-007246 过表达时,髓核细胞中 Nrf2 和 GPX4 的表达升高,而 miR-431 和 ACSL4 的表达降低;当沉默 Nrf2 时, circ-007246 过表达的髓核细胞中 ACSL4 表达升高,而 GPX4 表达降低;所以 circ-007246 通过下调 miR-431 和上调 Nrf2 的水平来抑制髓核细胞铁死亡,从而促进髓核细胞基质合成和增殖,减缓椎间盘退变^[53]。LI 等^[54]研究表明,miR-874-3p 下调可增加转录激活因子 3 的表达水平。上调转录激活因子 3 不仅可以通过抑制 SLC7A11 和增加活性氧产生来增强髓核细胞的铁死亡,而且还可以促进细胞外基质降解和白细胞介素 1 β 分泌,从而加速椎间盘退变进展。因此,miR-874-3p 过表达可负向调节转录激活因子 3,从而抑制髓核细胞铁死亡,缓解椎间盘退变。

近年来研究发现，铁死亡参与了椎间盘退变的进展，其在椎间盘退变中的研究进展见表 2。

表 2 | 铁死亡与椎间盘退变研究的时间发展脉络

发表年份	第一作者	药物或分子	靶点	生物学效应
2020	ZHANG ^[44]	高同型半胱氨酸	GPX4	促进髓核细胞铁死亡
2021	SHAN ^[46]	血红素	GPX4	促进髓核细胞铁死亡
2021	LU ^[50]	桉木醇	FPN	抑制髓核细胞铁死亡
2021	BIN ^[52]	miR-10a-5p	IL-6R	抑制髓核细胞铁死亡
2021	YANG ^[45]	过氧化氢叔丁醇	GPX4	促进纤维环细胞和髓核细胞铁死亡
2022	SHAO ^[48]	淫羊藿苷	Nrf2	抑制软骨终板细胞铁死亡
2022	WANG ^[49]	柠檬酸铁铵	GPX4	促进软骨终板细胞铁死亡
2022	YU ^[53]	circ-007246	miR-431/Nrf2	抑制髓核细胞铁死亡
2022	LI ^[54]	miR-874-3p	ATF3	抑制髓核细胞铁死亡

表注：GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4；Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2；FPN 为铁转运蛋白；ATF3 为转录激活因子 3；IL-6R 为白细胞介素 6 受体

2.3 铁死亡与骨关节炎 骨关节炎是以慢性炎症、关节软骨进行性退变、骨质增生硬化及继发骨赘形成为特征的一种关节疾病^[55]。目前，铁死亡与骨关节炎发生的研究较少，现有的研究表明其可通过调控软骨细胞活性、细胞外基质降解和滑膜炎等病理生理过程，进而参与骨关节炎疾病进程。

软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞类型，铁死亡导致软骨细胞丢失在骨关节炎进展中发挥重要的作用。使用白细胞介素 1 β 、柠檬酸铁铵诱导的骨关节炎细胞模型中，软骨细胞中铁死亡标志分子 GPX4 和 SLC7A11 表达下降，P53 和 ACSL4 表达上升；下调经白细胞介素 1 β 、柠檬酸铁铵诱导的软骨细胞中 Nrf2 水平时，GPX4 的表达水平下降；而通过关节内注射 Fer-1 发现其可以逆转软骨细胞中铁死亡相关蛋白表达的变化，并促进 Nrf2 抗氧化系统激活从而抑制软骨细胞铁死亡延缓骨关节炎，因此 Nrf2 抗氧化系统和铁死亡是相互调控的，但具体机制尚不清楚^[56]。通过分析骨关节炎和非损伤人软骨组织样本中铁死亡调节因子 GPX4、SLC3A2 和 SLC7A11 表达水平，结果显示骨关节炎软骨骨中 GPX4 和 SLC3A2 表达显著降低。进一步用泛半胱天冬酶抑制剂、坏死性凋亡抑制剂、Fer-1 和去铁胺分别处理骨关节炎细胞模型时，发现 Fer-1 和去铁胺可降低细胞内活性氧、PUFAs 过氧化物蓄积，恢复 GPX4 活性，从而抑制软骨细胞铁死亡，而这个过程不能被泛半胱天冬酶抑制剂和坏死性凋亡抑制剂所抑制^[57]。

铁死亡对软骨细胞活性的影响受到多种机制调控。MO 等^[58]研究证实了豆甾醇可通过下调甾醇调节元件结合转录因子 2 来减轻白细胞介素 1 β 诱导的 ATDC5 细胞铁死亡发生。ZHOU 等^[59]学者发现 D-甘露糖处理可上调白细胞介素 1 β 诱导的软骨细胞中 GPX4 和 SLC7A11 水平，缺氧诱导因子 2 α 过表达则可抑制 D-甘露糖的作用，而 Fer-1 可减弱缺氧诱导因子 2 α 过表达对 D-甘露糖的抑制作用，所以 D-甘露糖通过抑制缺氧诱导因子 2 α 来降低软骨细胞铁死亡敏感性从而减轻骨关节炎进展。最近的研究表明骨关节炎大鼠软骨组织中 GPX4 和热休克蛋白家族 A 成员 5 表达水平降低，而葡萄球菌核酸酶样结构蛋白 1(staphylococcal nuclease domain containing 1, SND1) 在骨关节炎中表达升高。进一步研究发现，白细胞介素 1 β 刺激的原代软骨细胞中 SND1 表达增加，增加的 SND1 抑制了热休克蛋白家族 A 成员 5 表达导致 GPX4 降解增加，而敲除 SND1 可上调大鼠软骨中热休克蛋白家族 A 成员 5 水平和增加 GPX4 表达。因此，降低 SND1 的水平可促进热休克蛋白家族 A 成员 5 的表达，从而增加 GPX4 的活性，延缓骨关节炎进展^[60]。虾青素是一种具有抗氧化作用的类

胡萝卜素，其可以通过下调 P53 表达来缓解白细胞介素 1 β 诱导的 SLC7A11、GPX4、谷胱甘肽和铁蛋白的表达下降，从而抑制软骨细胞铁死亡的发生^[61]。

关节软骨的绝大部分成分由细胞外基质组成，抑制铁死亡的发生可减缓细胞外基质降解从而缓解骨关节炎进展。YAO 等^[56]通过关节内注射 Fer-1，发现 Fer-1 可以缓解 II 型胶原降解从而减轻软骨退化和骨关节炎进展，通过进一步研究表明 Fer-1 可减轻白细胞介素 1 β 和柠檬酸铁铵对胶原蛋白 II 的抑制，但是 Fer-1 并不减少白细胞介素 1 β 和柠檬酸铁铵诱导的基质金属蛋白酶 13 表达。而又有研究表明 Fer-1 可以减少白细胞介素 1 β 诱导的基质金属蛋白酶 13 的表达^[60, 62]。除了 Fer-1 可以抑制铁死亡引起的细胞外基质降解外，去铁胺也可逆转爱拉斯汀和白细胞介素 1 β 诱导的基质金属蛋白酶 13 表达上调、胶原蛋白 II 表达下调^[62]。豆甾醇可以通过下调甾醇调节元件结合转录因子 2 来调节基质金属蛋白酶 13、II 型胶原和蛋白多糖的表达水平，从而减轻白细胞介素 1 β 诱导的铁死亡和细胞外基质降解^[58]。二甲双胍治疗也可以部分减轻由关节内注射 Erastin 而导致的蛋白多糖丢失，从而减轻细胞外基质降解，延缓骨关节炎进展^[63]。

骨关节炎另一个重要特征是滑膜炎，滑膜炎会导致软骨退化，还与关节疼痛以及关节功能障碍密切相关^[64]。为了探索铁死亡是否与滑膜炎相关，MIAO 等^[57]检测了骨关节炎患者滑液中铁的水平，结果表明滑液中铁离子水平随着骨关节炎的进展而增加。经过脂多糖诱导的滑膜炎细胞模型中，铁死亡标志分子 GPX4、SLC7A11 和 SLC3A2L 的表达明显下降，淫羊藿苷以浓度依赖性方式上调 GPX4、SLC7A11 和 SLC3A2L 的表达水平；淫羊藿苷还抵消了 RSL3 诱导的滑膜细胞中铁死亡相关蛋白表达、PUFAs 过氧化物和铁离子的蓄积^[65]。JING 等^[66]的研究发现，骨关节炎中的炎症因子通过上调铁输入蛋白转铁蛋白受体 1 和 DMT1，下调铁流出蛋白铁转运蛋白，干扰铁稳态导致铁超载。铁超载可通过上调基质金属蛋白酶 13 的表达，加重炎症反应和细胞外基质降解。抑制 DMT1 可阻断 MAPK 和 PI3K/AKT/NF- κ B 通路，从而抑制铁超载导致的炎症反应和细胞外基质降解。XIA 等^[67]通过生物信息学分析，发现 7 个铁死亡差异表达基因包括 ATF3、IL6、CDKN1A、IL1B、EGR1、JUN 和 CD44 具有良好的诊断特性，可作为骨关节炎中滑膜炎的诊断生物标志物和治疗靶点，进一步阐明了骨关节炎的发病机制。滑膜炎中的炎症反应也可直接激活铁死亡，从而参与骨关节炎疾病进展。

铁死亡与骨关节炎的研究机制及时间发展脉络见表 3。

表 3 | 铁死亡与骨关节炎研究的时间发展脉络

发表年份	第一作者	药物或分子	靶点	生物学效应
2020	JING ^[66]	Dmt1 siRNA	DMT1/MAPK, PI3K/AKT/NF- κ B	抑制骨关节炎和基质降解
2020	YAO ^[56]	Fer-1	Nrf2	抑制软骨细胞铁死亡
2021	MO ^[58]	豆甾醇	SREBF2	抑制软骨细胞铁死亡和基质降解
2021	ZHOU ^[59]	D-甘露糖	HIF-2 α	抑制软骨细胞铁死亡
2021	LUO ^[65]	淫羊藿苷	SLC7A11/GPX4	抑制滑膜细胞铁死亡
2022	LV ^[60]	SND1	HSPA5	促进软骨细胞铁死亡
2022	WANG ^[61]	虾青素	P53/SLC7A11/GPX4	抑制软骨细胞铁死亡
2022	GUO ^[62]	去铁胺	SLC7A11/GPX4	抑制软骨细胞铁死亡和基质降解
2022	YAN ^[63]	二甲双胍	SLC7A11/GPX4	抑制细胞外基质的降解

表注：Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2；SND1 为葡萄球菌核酸酶样结构蛋白 1；SREBF2 为甾醇调节元件结合转录因子 2；HSPA5 为热休克蛋白家族 A 成员；DMT1 为二价金属转运体 1；MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶；PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶；AKT 为苏氨酸激酶；NF- κ B 为核因子 κ B；GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4；SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11；HIF-2 α 为缺氧诱导因子 2 α

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 椎间盘退变和骨关节炎的发病机制错综复杂,其具体机制现在仍未被完全阐明。现有的研究表明,铁死亡可通过影响髓核细胞、纤维环细胞、软骨终板细胞以及软骨细胞活性、细胞外基质代谢等生物学过程,从而参与椎间盘退变和骨关节炎疾病进程。尽管在认识铁死亡与椎间盘退变和骨关节炎发生方面取得了一定的进展,但其具体分子机制仍未被完全阐明。此外,体内缺乏铁死亡的精确生物标志物,如 caspase-3 用于细胞凋亡或磷酸化 MLKL 用于坏死性凋亡,以警示细胞中铁死亡的发生。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前,很少有文章对铁死亡在椎间盘退变和骨关节炎中的作用机制进行综述。已经发表的综述大部分只关注铁死亡对细胞活性及细胞外基质的影响,而未对其具体机制进行详细阐述。该综述详细地阐明了引发铁死亡的各种因素,并通过列表将铁死亡与其他细胞程序性死亡的区别显著呈现。其次,该综述系统地总结了各种药物或分子通过调控铁死亡从而影响椎间盘退变和骨关节炎的进展。例如:①高同型半胱氨酸、血红素、过氧化氢叔丁醇、柠檬酸铁铵通过抑制 GPX4 的活性从而增加铁死亡的敏感性,促进椎间盘退变的进展,而槲木醇、淫羊藿苷、miR-10a-5p、circ-007246、miR-874-3p 与特定的靶点结合后可延缓椎间盘退变的进展。② Dmt1 siRNA、Fer-1、豆甾醇、D-甘露糖、淫羊藿苷、虾青素、去铁胺及二甲双胍通过与相应的靶点结合从而缓解骨关节炎的进展, SMD1 与 HSPA5 相互作用后促进骨关节炎。

3.3 综述的局限性 该综述总结了铁死亡在椎间盘退变和骨关节炎进展中的重要作用。铁死亡抑制剂 Fer-1 和铁螯合剂去铁胺可通过干预铁死亡,从而不同程度改善椎间盘退变和骨关节炎。Fer-1 和去铁胺在抑制铁死亡发生的同时,也抑制了其他依赖铁的细胞生命活动。尽管 Fer-1 和去铁胺在动物实验中是安全的,但目前缺乏有效的临床试验,未来需要更特异性针对铁死亡机制的铁死亡药物。

3.4 综述的重要意义 椎间盘退变和骨关节炎都是最常见且与年龄相关的慢性退行性疾病,是引起残疾和慢性疼痛的 2 个重要病因。随着人口老龄化的加重,椎间盘退变和骨关节炎的发病率逐渐上升,在严重影响患者身心健康的同时给社会带来了巨大的经济负担。综述铁死亡在椎间盘退变和骨关节炎中的作用及其局限性,为深入研究椎间盘退变和骨关节炎的发生机制提供新研究方向并为其预防和治疗提供新思路。

3.5 课题专家组对未来的建议 椎间盘退变和骨关节炎的发病率和致残率均较高,暂无有效根治或逆转病情的治疗方法。两者的发病机制错综复杂,各种因素导致的细胞死亡是椎间盘退变和骨关节炎进展的重要原因。铁死亡是一种新近发现的细胞程序性死亡,其以 GPX4 活性受抑制、铁离子和 PUFAs 过氧化物蓄积为特征。铁死亡与多种疾病的发生密切相关,如癌症、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤、脑卒中及衰老,近年的研究表明铁死亡也参与了椎间盘退变和骨关节炎的进展。大量研究证实了各种触发铁死亡的因素,但铁死亡是如何导致细胞死亡的机制研究却很少,并且针对铁死亡的药物如 Fer-1 和去铁胺还停留在动物实验阶段,缺乏有效的临床数据。今后应加强对铁死亡的机制研究及其药物的开发,为椎间盘退变和骨关节炎提供新的治疗方法。

致谢: 感谢贵州医科大学附属医院骨科主任尚显文教授对课题设计和文章写作的指导。

作者贡献: 孙红负责综述思路设计、收集文献资料,熊治林负责撰写文章,庄勇、刘淼进行文献质量评估及全文审校。全体作者都阅读并同意最终文稿。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- CHEN HW, ZHOU JW, ZHANG GZ, et al. Emerging role and therapeutic implication of mTOR signalling in intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif.* 2022:e13338.
- GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858.
- XIN J, WANG Y, ZHENG Z, et al. Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthop Surg.* 2022;14(7):1271-1280.
- TAKEOKA Y, YURUBE T, NISHIDA K. Gene Therapy Approach for Intervertebral Disc Degeneration: An Update. *Neurospine.* 2020;17(1):3-14.
- LUAN L, LIANG Z. Tanshinone IIA protects murine chondrogenic ATDC5 cells from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-203a. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:628-636.
- LANE NE, SHIDARA K, WISE BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(2):209-215.
- 金涛, 刘林, 朱晓燕, 等. 骨关节炎与线粒体异常 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(9):1452-1458.
- LIAO Z, KE W, LIU H, et al. Vasorin-containing small extracellular vesicles retard intervertebral disc degeneration utilizing an injectable thermoresponsive delivery system. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1):420.
- 刘岩路, 胡炜, 艾克拜尔, 等. 抑制半乳糖凝集素 3 促进椎间盘软骨终板细胞凋亡诱导椎间盘退变 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(35):5599-5603.
- HAO X, ZHAO J, JIA L, et al. XMU-MP-1 attenuates osteoarthritis via inhibiting cartilage degradation and chondrocyte apoptosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:998077.
- CHAO-YANG G, PENG C, HAI-HONG Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(6):793-801.
- 张皓博, 赵宇楠, 杨学军. 细胞焦亡在椎间盘退变中的作用及治疗意义 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(9):1445-1451.
- KRITSCHIL R, SCOTT M, SOWA G, et al. Role of autophagy in intervertebral disc degeneration. *J Cell Physiol.* 2022;237(2):1266-1284.
- DUAN R, XIE H, LIU ZZ. The Role of Autophagy in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:608388.
- MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):34.
- JIANG X, STOCKWELL BR, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):266-282.
- YAN HF, ZOU T, TUO QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):49.
- 朱蕊, 曾庆, 黄国志. 铁死亡与脑卒中 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(23):3734-3739.

- [19] YANG J, HU S, BIAN Y, et al. Targeting Cell Death: Pyroptosis, Ferroptosis, Apoptosis and Necroptosis in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 9:789948.
- [20] OHNISHI T, IWASAKI N, SUDO H. Causes of and Molecular Targets for the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration: A Review. *Cells.* 2022;11(3):394.
- [21] TANG D, KANG R, BERGHE TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019;29(5):347-364.
- [22] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060-1072.
- [23] GAN B. Mitochondrial regulation of ferroptosis. *J Cell Biol.* 2021;220(9): e202105043.
- [24] BOGDAN AR, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, et al. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):274-286.
- [25] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and Transferrin Regulate Ferroptosis. *Mol Cell.* 2015;59(2):298-308.
- [26] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31(2):107-125.
- [27] GAO M, MONIAN P, JIANG X. Metabolism and iron signaling in ferroptotic cell death. *Oncotarget.* 2015;6(34):35145-35146.
- [28] FISCHBACHER A, VON SONNTAG C, SCHMIDT TC. Hydroxyl radical yields in the Fenton process under various pH, ligand concentrations and hydrogen peroxide/Fe(II) ratios. *Chemosphere.* 2017;182:738-744.
- [29] YANG WS, KIM KJ, GASCHLER MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(34):E4966-E4975.
- [30] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell.* 2014;156(1-2):317-331.
- [31] FENG H, STOCKWELL BR. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol.* 2018;16(5):e2006203.
- [32] KAGAN VE, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2017;13(1):81-90.
- [33] ANGELI JPF, SHAH R, PRATT DA, et al. Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(5):489-498.
- [34] PITMAN KE, ALLURI SR, KRISTIAN A, et al. Influx rate of 18F-fluoroaminosuber acid reflects cystine/glutamate antiporter expression in tumour xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(10):2190-2198.
- [35] CHEN L, LI X, LIU L, et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-γ-lyase function. *Oncol Rep.* 2015;33(3):1465-1474.
- [36] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of Mitochondria in Ferroptosis. *Mol Cell.* 2019;73(2):354-363.e3.
- [37] XIE Y, ZHU S, SONG X, et al. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity. *Cell Rep.* 2017;20(7):1692-1704.
- [38] ZHANG Y, KOPPULA P, GAN B. Regulation of H2A ubiquitination and SLC7A11 expression by BAP1 and PRC1. *Cell Cycle.* 2019;18(8):773-783.
- [39] FAN Z, WIRTH AK, CHEN D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis.* 2017;6(8):e371.
- [40] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature.* 2019;575(7784): 688-692.
- [41] MANCIAS JD, WANG X, GYGI SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature.* 2014; 509(7498):105-109.
- [42] BOUBRIAK OA, WATSON N, SIVAN SS, et al. Factors regulating viable cell density in the intervertebral disc: blood supply in relation to disc height. *J Anat.* 2013;222(3):341-348.
- [43] WEI Y, LV H, SHAIKH AB, et al. Directly targeting glutathione peroxidase 4 may be more effective than disrupting glutathione on ferroptosis-based cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2020;1864(4):129539.
- [44] ZHANG X, HUANG Z, XIE Z, et al. Homocysteine induces oxidative stress and ferroptosis of nucleus pulposus via enhancing methylation of GPX4. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:552-565.
- [45] YANG RZ, XU WN, ZHENG HL, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis. *J Cell Physiol.* 2021; 236(4):2725-2739.
- [46] SHAN L, XU X, ZHANG J, et al. Increased hemoglobin and heme in MALDI-TOF MS analysis induce ferroptosis and promote degeneration of herniated human nucleus pulposus. *Mol Med.* 2021;27(1):103.
- [47] 张艳琳, 黄国付, 邹璟, 等. 终板软骨细胞衰老在腰椎间盘突出退变中的研究进展 [J]. *医学研究杂志.* 2022,51(7):173-176.
- [48] SHAO Y, SUN L, YANG G, et al. Icaritin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration via activating Nrf2/HO-1 pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:937502.
- [49] WANG W, JING X, DU T, et al. Iron overload promotes intervertebral disc degeneration via inducing oxidative stress and ferroptosis in endplate chondrocytes. *Free Radic Biol Med.* 2022;190:234-246.
- [50] LU S, SONG Y, LUO R, et al. Ferroptin-Dependent Iron Homeostasis Protects against Oxidative Stress-Induced Nucleus Pulposus Cell Ferroptosis and Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration In Vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6670497.
- [51] ZHANG Y, HAN S, KONG M, et al. Single-cell RNA-seq analysis identifies unique chondrocyte subsets and reveals involvement of ferroptosis in human intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(9):1324-1334.
- [52] BIN S, XIN L, LIN Z, et al. Targeting miR-10a-5p/IL-6R axis for reducing IL-6-induced cartilage cell ferroptosis. *Exp Mol Pathol.* 2021;118:104570.
- [53] YU X, XU H, LIU Q, et al. circ_0072464 Shuttled by Bone Mesenchymal Stem Cell-Secreted Extracellular Vesicles Inhibits Nucleus Pulposus Cell Ferroptosis to Relieve Intervertebral Disc Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2948090.
- [54] LI Y, PAN D, WANG X, et al. Silencing ATF3 Might Delay TBHP-Induced Intervertebral Disc Degeneration by Repressing NPC Ferroptosis, Apoptosis, and ECM Degradation. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022: 4235126.
- [55] FINDLAY DM, ATKINS GJ. Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):127-134.
- [56] YAO X, SUN K, YU S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat.* 2020;27:33-43.
- [57] MIAO Y, CHEN Y, XUE F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression. *EBioMedicine.* 2022;76: 103847.
- [58] MO Z, XU P, LI H. Stigmasterol alleviates interleukin-1β-induced chondrocyte injury by down-regulating sterol regulatory element binding transcription factor 2 to regulate ferroptosis. *Bioengineered.* 2021;12(2):9332-9340.
- [59] ZHOU X, ZHENG Y, SUN W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2α-dependent manner. *Cell Prolif.* 2021;54(11):e13134.
- [60] LV M, CAI Y, HOU W, et al. The RNA-binding protein SND1 promotes the degradation of GPX4 by destabilizing the HSPA5 mRNA and suppressing HSPA5 expression, promoting ferroptosis in osteoarthritis chondrocytes. *Inflamm Res.* 2022;71(4):461-472.
- [61] WANG X, LIU Z, PENG P, et al. Astaxanthin attenuates osteoarthritis progression via inhibiting ferroptosis and regulating mitochondrial function in chondrocytes. *Chem Biol Interact.* 2022;366:110148.
- [62] GUO Z, LIN J, SUN K, et al. Deferoxamine Alleviates Osteoarthritis by Inhibiting Chondrocyte Ferroptosis and Activating the Nrf2 Pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:791376.
- [63] YAN J, FENG G, MA L, et al. Metformin alleviates osteoarthritis in mice by inhibiting chondrocyte ferroptosis and improving subchondral osteosclerosis and angiogenesis. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):333.
- [64] SCANZELLO CR, GOLDRING SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone.* 2012;51(2):249-257.
- [65] LUO H, ZHANG R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):72.
- [66] JING X, LIN J, DU T, et al. Iron Overload Is Associated With Accelerated Progression of Osteoarthritis: The Role of DMT1 Mediated Iron Homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:594509.
- [67] XIA L, GONG N. Identification and verification of ferroptosis-related genes in the synovial tissue of osteoarthritis using bioinformatics analysis. *Front Mol Biosci.* 2022;9:992044.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)