

以“血瘀”理论指导治疗：解读膝骨关节炎“铁超载”的相关机制

曾嘉旭¹, 何琪¹, 陈柏豪¹, 黎淼¹, 黎少聪¹, 杨均政¹, 潘兆丰¹, 王海彬^{1,2}<https://doi.org/10.12307/2024.237>

投稿日期: 2023-03-02

采用日期: 2023-04-06

修回日期: 2023-05-05

在线日期: 2023-05-23

中图分类号:

R459.9; R364; R681

文章编号:

2095-4344(2024)11-01743-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 以“血瘀”的治疗原则减轻铁超载缓解骨关节炎

① “血瘀”理论是中医的重要理论之一, 并且在骨关节炎治疗中起重要作用, 也是近年研究的热点。

② 人体的“血瘀”状态与铁超载在症状、血液流变学等病理表现高度相似, 有强烈的相关性。

③ 铁超载促进了骨关节炎中软骨以及软骨下骨的进行性变, 是治疗的重点所在。

④ 在“血瘀”理论的指导下使用活血类药物, 能够减轻人体铁超载进而缓解骨关节炎的进展。

文题释义:

铁超载: 是指受血液性、遗传性疾病及年龄增长等因素的影响导致铁沉积, 进而使组织损伤的一种典型的系统性疾病, 多涉及内分泌器官(尤其是胰腺、性腺和脑垂体)、肝脏及心脏, 与骨科疾病也具有一定相关性。

血瘀: 指中医辨证中的一种证型。血瘀即血液运行不畅, 有瘀血。血瘀证可见于很多种疾病。一般而言, 凡离开经脉之血不能及时消散和瘀滞于某一处, 或血流不畅、运行受阻、郁积于经脉或器官之内呈凝滞状态, 都称为血瘀。

摘要

背景: 膝骨关节炎多发于中老年人, 是一类严重影响患者的生活质量甚至有致残风险的疾病。因此, 膝骨关节炎的发病机制以及治疗手段已成为研究的焦点。在祖国医学中, 膝骨关节炎常以“痹”论治, 并与中医“血瘀”理论中血行瘀滞、血脉阻络而致之“痹”紧密相关。铁超载是一类因铁代谢紊乱导致的病理状态, 其与中医“血瘀”理论的发病特点、临床表现等高度重合, 是促进膝骨关节炎发展的危险因素。

目的: 基于“血瘀”理论, 就铁超载对软骨代谢以及软骨下骨重建的影响展开综述, 为中医药治疗膝骨关节炎奠定了全新理论基础, 也为探究活血中药干预骨组织后期治疗作用的相关机制提供理论依据。

方法: 通过检索中国知网、万方数据、PubMed及Web of Science数据库获得文献, 中文检索词为“铁死亡, 铁, 铁超载, 骨关节炎, 血瘀”以及英文检索词为“ferroptosis, iron, iron overload, osteoarthritis, TCM”, 最终纳入文献76篇进行综述分析。

结果与结论: ① 文章针对“血瘀”理论治疗膝骨关节炎的潜力进行发掘, 发现“血瘀”是膝骨关节炎进展中至关重要的部分, 表明“血瘀”理论是中医治疗膝骨关节炎的关键所在。② “血瘀”与铁超载在致病因素、临床表现、发病特点上有高度的相似性, 提示了“血瘀”理论治疗铁超载的可能性, 说明铁超载可能是“血瘀”理论治疗膝骨关节炎的重要机制基础, 活血类药物的提取物有着缓解铁超载并治疗膝骨关节炎的作用, 但具体机制尚不明确。③ “血瘀”理论与铁超载的关系及相关机制是未来膝骨关节炎的重要研究方向, 可为中医临床开发新药、创新用法等中医现代化手段提供了理论基础, 对临床有一定的指导意义。

关键词: 血瘀; 膝骨关节炎; 铁超载; 软骨; 软骨下骨; 铁死亡; 中药治疗; 铁代谢; 中医辨证; 活性氧

An insight into the mechanism of iron overload in knee osteoarthritis under the theory of blood stasis

Zeng Jiayu¹, He Qi¹, Chen Bohao¹, Li Miao¹, Li Shaocong¹, Yang Junzheng¹, Pan Zhaofeng¹, Wang Haibin^{1,2}¹First Clinical Medicine School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ²First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Zeng Jiayu, First Clinical Medicine School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Corresponding author: Wang Haibin, MD, Chief physician, First Clinical Medicine School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Knee osteoarthritis is a common disease in middle-aged and elderly people. It is a kind of disease that seriously affects the quality of life of patients and even has the risk of disability. Therefore, the pathogenesis and treatment of knee osteoarthritis have become the focus of research. In Chinese medicine, knee osteoarthritis is often treated as “biness,” which is closely related to “biness” caused by blood stasis and blood vessels blocking collaterals in the theory of “blood stasis” in traditional Chinese medicine. Iron overload is a kind of pathological state caused by iron metabolism disorder, which highly coincides with the pathogenic characteristics and clinical manifestations of the “blood stasis” theory of traditional Chinese medicine, and is a risk factor that promotes the development of knee osteoarthritis.

¹ 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510405; ² 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市 510405

第一作者: 曾嘉旭, 男, 2001年生, 广东省梅州市人, 汉族, 主要从事骨关节炎和骨质疏松研究。

通讯作者: 王海彬, 博士, 主任中医师, 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510405; 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市 510405

<https://orcid.org/0009-0007-5075-4715> (曾嘉旭); <https://orcid.org/0000-0003-2356-6819> (王海彬)

基金资助: 国家自然科学基金(82074462), 项目负责人: 王海彬

引用本文: 曾嘉旭, 何琪, 陈柏豪, 黎淼, 黎少聪, 杨均政, 潘兆丰, 王海彬. 以“血瘀”理论指导治疗: 解读膝骨关节炎“铁超载”的相关机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11):1743-1748.



OBJECTIVE: Based on the “blood stasis” theory, to summarize the effects of iron overload on cartilage metabolism and subchondral bone reconstruction, to lay a new theoretical foundation for the treatment of knee osteoarthritis with traditional Chinese medicine, and to explore the therapeutic effect of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation after interfering with bone tissue.

METHODS: CNKI, WanFang database, PubMed and Web of Science databases were searched for relevant literature. The Chinese search terms were “ferroptosis, iron, iron overload, osteoarthritis, blood stasis” and the English search terms were “ferroptosis, iron, iron overload, osteoarthritis, TCM.” In the end, 76 articles were included for further review.

RESULTS AND CONCLUSION: First of all, we explored the potential of the “blood stasis” theory in treating knee osteoarthritis, and found that “blood stasis” is a crucial part in the progress of knee osteoarthritis, indicating that the “blood stasis” theory is the key to the treatment of knee osteoarthritis in traditional Chinese medicine. Secondly, “blood stasis” and iron overload have a high degree of similarity in pathogenic factors, clinical manifestations, and pathogenic characteristics, suggesting the possibility of “blood stasis” theory in treating iron overload. This finding reminds us that iron overload may be an important mechanistic basis for the “blood stasis” theory in the treatment of knee osteoarthritis. The extracts of blood-activating drugs can relieve iron overload and treat knee osteoarthritis, but the specific mechanism is still unclear. Therefore, we believe that the relationship between “blood stasis” theory and iron overload and related mechanisms are important research directions for knee osteoarthritis in the future. The related mechanism of “blood stasis” theory to alleviate iron overload and then treat knee osteoarthritis also provides a theoretical basis for the modernization of traditional Chinese medicine, such as the development of new drugs and innovative usage, and has certain guiding significance for clinical practice.

Key words: blood stasis; knee osteoarthritis; iron overload; cartilage; subchondral bone; ferroptosis; Chinese medicine treatment; iron metabolism; TCM syndrome differentiation; reactive oxygen species

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 82074462 (to WHB)

How to cite this article: ZENG JX, HE Q, CHEN BH, LI M, LI SC, YANG JZ, PAN ZF, WANG HB. An insight into the mechanism of iron overload in knee osteoarthritis under the theory of blood stasis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(11):1743-1748.

0 引言 Introduction

膝关节关节炎是一类多发于中老年人的关节退行性疾病，随着人均寿命的延长以及肥胖人数的增加等因素，膝关节关节炎的发病也在逐年上升^[1]。在病理学改变上，膝关节关节炎以渐进性的关节软骨损伤、软骨下骨病变、滑膜炎及骨赘形成等为主^[2]。在临床上，则主要表现为关节活动受限、局部红肿发烫、刺痛或酸痛不适，活动后加剧等，严重者甚至出现关节畸形^[3]。目前，膝关节关节炎的发病机制尚不明确，因此，现代医学的治疗手段较为局限^[4]。而传统医学理论基于膝关节关节炎的发病机制及病理状态等因素，提出以“痹症”论治膝关节关节炎，在此基础上，又衍生出血行不畅则“不通则痛”“不荣则痛”，应行气活血以畅通经络的论治理念，提出从“血瘀”论治膝关节关节炎的理论。以中医理论为指导，临床上使用中医特色治疗手段如中药汤剂和针灸等，能够达到显著的临床效果^[5-7]。

人体铁代谢系统紊乱是铁超载的主要成因^[8]，铁超载具有较多的并发症，会导致骨关节炎、肝硬化、肝衰竭、心律失常、心力衰竭和糖尿病等多系统的严重疾病^[9-11]，并且导致膝关节关节炎患者的关节置换手术风险上升^[12-13]。人体的血液中富含铁元素，当铁超载发生时，人体内的铁蛋白含量上升，血液黏度上升^[14]，出现骨髓造血功能抑制等反应，其在生理上的表现与“血瘀”证的证候高度符合。

因此，文章针对众多理论基础，以及“血瘀”及铁超载关联性研究以及两者治疗膝关节关节炎机制研究的缺乏，首次从中医的“血瘀”理论出发，探讨了“血瘀”理论与铁超载机制的关联性，同时与膝关节关节炎发展过程中软骨细胞、破骨细胞、间充质干细胞和成骨细胞等组织的相关机制结合，借此引出“血瘀”理论与铁超载相关表型如铁转移蛋白表达的影响，以求发现两者在膝关节关节炎发病过程中关联性，为膝关节关节炎基于“血瘀”理论的辨证思路打下理论基础，并为中医药治疗铁超载膝关节关节炎提供了依据，推动以铁超载为核心展开的“血瘀”理论研究，为膝关节关节炎治疗提供新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人与检索时间 全体作者在 2023 年 3 月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 检索 1988 年 1 月至 2023 年 3 月的相关文献，重点检索 2010 年 1 月至 2023 年 3 月的相关文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据、PubMed 及 Web of Science 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“铁死亡，铁，铁超载，骨关节炎，血瘀”，英文检索词为“ferroptosis, iron, iron overload, osteoarthritis, TCM”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、病例报告和荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 和中国知网数据库检索策略为例，见图 1。

1.1.8 检索文献量 初步检索到文献 681 篇，中文文献 421 篇，英文文

PubMed 数据库	中国知网数据库	
#1ferroptosis [Title/Abstract]	#1 铁死亡	#12 #11 AND #9
#2 iron [Title/Abstract]	#2 铁	#13 #11 AND #10
#3 iron overload [Title/Abstract]	#3 铁超载	#14 #1 in 篇名
#4 osteoarthritis [Title/Abstract]	#4 骨关节炎	#15 #2 in 篇名
#5 TCM [Title/Abstract]	#5 血瘀	#16 #3 in 篇名
#6 #1 OR #2 OR #3	#6 #1 in 摘要	#17 #4 in 篇名
#7 #4 AND #6	#7 #2 in 摘要	#18 #5 in 篇名
#8 #5 AND #6	#8 #3 in 摘要	#19 #14 OR #15 OR #16
#9 #4 AND #5 AND #6	#9 #4 in 摘要	#20 #19 AND #17
	#10 #5 in 摘要	#21 #19 AND #18
	#11 #6 OR #7 OR #8	

图 1 | 中英文文献检索策略图

献 260 篇，其中中国知网与万方数据库重复论文有 374 篇，非重复论文中国知网数据库 23 篇，万方数据库 24 篇；PubMed 及 Web of Science 数据库论文均有重复收录文献，共为 360 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①已正式发表的期刊文献；②文献内容与“关键词”密切相关；③同类研究中质量、证据等级较高（文章影响因子较高，分区靠前，引用量较高，中文为中文核心期刊）的文献；④语言为中文或英文的文献。

1.2.2 排除标准 ①文献质量、证据等级较低的文献；②会议类文献；③非中文及英文的文献；④无法获得全文的文献；⑤与综述内容关联性较低的文献。

1.3 文献质量评估及数据的提取 初步共检索到文献 681 篇，根据入组标准，最终纳入文献 76 篇进行综述，见图 2。

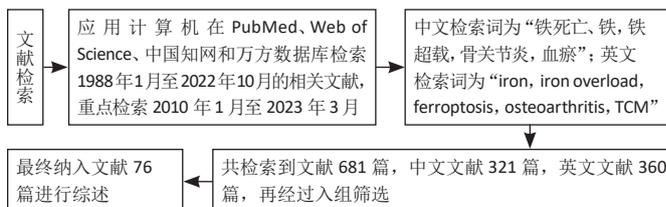


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 膝关节关节炎的中医认识 膝关节关节炎在现代中医学中多以“痹症”或“骨痹”论治。广义的痹，多指病邪侵袭机体，阻滞机体气血运行，使其运行不畅、脏腑气机不利而导致的各种病症，如喉痹、五体痹、食痹等；狭义的痹，则强调人体的肢体、关节的疼痛及屈伸不利等病变^[15]。对于痹症，《素问·痹论》曰：“风寒湿三气杂至，合而为痹也”，认为风、寒、湿三气的外邪是痹症发生的根本原因。所谓痹症，就是“各

以其时重感于风寒湿之气也”，西汉《中藏经·论痹》则提出：“痹者，闭也。五脏六腑，感于邪气，乱于真气，闭而不仁，故曰痹。”认为痹症与外感之邪气、内伤之脏腑虚衰均有关联^[16-17]。又见《灵枢·本脏》曰：“经脉者，所以行血气而营阴阳，濡筋骨，利关节者也……血和则经脉流行，利关节者也……血和则经脉流行、营复阴阳、筋骨劲强、关节清利矣”，指出关节的痹症还与气血运行的状态有关，气血运行流畅则关节清利^[18]。基于以上认识，现代学界大致将膝关节炎分为气滞血瘀、风寒湿痹、肝肾亏虚、湿热蕴结、脾阳亏虚等证^[19-20]。并且气血运行的流畅不仅在经典古籍的论述中至关重要，临床上，气滞血瘀型的膝关节炎在诸多证型的膝关节炎中发病率最高^[21]。这昭示着在膝关节炎的临床诊断及治疗方案的选择上，有必要以气血的运行作为出发点。

气血运行的异常与脏腑的虚损有关。脾为气血生化之源、统摄血脉、脾胃虚弱，则气血生化之源、推动统摄无力^[22]，“血瘀”与痰湿搏结，进而导致膝关节炎的发生，脾虚致瘀是膝关节炎发病的重要原因；风寒湿邪气乘虚侵袭人体后，痹阻经络，影响血行，血滞停留为瘀，与痰浊相结，留滞于筋骨关节也可发生膝关节炎^[23]。而现代医学理论则发现：寒冷潮湿环境、过度疲劳及各种原因导致的局部血液循环障碍等都是膝关节炎的危险因素，提示风寒湿凝滞脉络，或过劳而气虚无力推动血行等因素也是膝关节炎的重要影响因素^[24]，而气滞血瘀型的膝关节炎在诸多证型的膝关节炎中发病率最高^[21]。进一步证明瘀血是膝关节炎中重要的致病因素^[25]。因此文章认为，“血瘀”是致痹的重要因素，与膝关节炎具有密切关系。

2.2 铁超载与“血瘀”具有密切的联系

2.2.1 “血瘀”的理论基础 血瘀理论起源于《黄帝内经》，《素问·痹症》曰：“寒邪客于经络之中则血泣，血泣则不通”，《素问·调经论》曰：“血气未并，五藏安定，孙络水溢，则经有留血”，《灵枢·天年》曰：“六十岁，心气始衰，苦忧悲，血气懈惰，故好卧”，提出外感的邪气，人体的衰老，心气的虚衰均是导致血留而不行的原因。东汉张仲景在《金匮要略》中提出：“病人胸满……但欲漱水不欲咽，无寒热，脉微大来迟。腹不满，其人言我满，为有瘀血。”“病者如热状……此为阴伏，是瘀血也”，则首次提出了瘀血概念。而“瘀血”与“血瘀”，又有一定区别，瘀血即“瘀之血”，指的是狭义之瘀，是血液停留于体内，不能及时排出消散形成的“有形之瘀”；血瘀即“血之瘀”，指的是广义之瘀，是痰浊、食滞等各种因素导致血行动力不足，血行不畅而形成的“无形之瘀”^[26-27]。王道明^[28]则认为，“血瘀”与“瘀血”分别代表着疾病在发生发展过程中不同的病变程度，人体气虚无力推动血液运行、气滞不能行血、阴虚煎熬血液等会导致血行缓慢以及血液黏稠等一系列血液流变学改变，即是“血瘀”的病理状态；当病情由浅入深，瘀结凝滞，留滞于脉道中，则发为“瘀血”。综上，“血瘀”是一类逐渐发展的病理状态，内外因素导致的“血瘀”状态若无法及时治疗，便会导致瘀血等一系列病理产物的生成。

在诸多医家研究者共同的研究下，血瘀理论获得了长足的发展，活血化瘀类的方剂如桃红四物汤在加减后也能广泛地运用于骨关节炎、骨质疏松、股骨头坏死等骨科疾病^[29-31]；但是由于人体“血瘀”状态以及活血化瘀类药物影响骨病进程的相关机制仍不明确。因此，进一步探究中医药影响人体“血瘀”状态的机制，为临床提供进一步的指导是十分重要的。

2.2.2 “血瘀”与铁超载的关系 铁超载与骨骼系统、心血管等多系统疾病相关，并与“血瘀”状态呈强烈的关联。铁在生理状态下常保持平衡，膳食中的铁主要经过肠道吸收，并形成铁-转铁蛋白复合物被细胞利用，多余的铁则排出体外，此平衡受到肝细胞产生的铁调素调节^[32]。然而，当患者患有遗传性的血色素沉着相关基因突变或血幼素、铁调素抗茵肽、转铁蛋白受体2突变和铁转运蛋白 SLC40A1 等基因突变时，铁代谢的异常常常会引起肝脏、心脏、骨骼等多处组织的铁超载^[33-34]；而外源性的铁摄入过量如血液疾病如骨髓增生异常综合征、地中海贫血、血红蛋白病等引起的频繁输血或膳食铁过量，则会引起继发性的铁超载^[35]。当人体内铁代谢紊乱，铁过多积累时，会催化有毒自由基的形成，引起细胞氧化应激损伤，引起细胞的异常凋亡。当血铁含量超过转铁蛋白的铁结合能力，便会形成“非转铁蛋白结合铁”。非转铁蛋白结合铁的一小部分称为不稳定血浆铁。不稳定血浆铁具有氧化还原活性和螯合性。它可以穿过质膜，特别容易被各种细胞吸收，例如通过电压门控钙通道

被心肌细胞吸收^[36]。而当心肌细胞发生铁超载时，心肌细胞的功能受损，便会导致心力衰竭，引起人体血行动力的不足，提示着铁超载发生与血液的病理状态改变有着并行不悖的关系。

“血瘀”是人体生理、生化和免疫等各系统共同作用导致的病理状态，与各类疾病都有密切的关系。铁超载症状中：面部紫黑、肌肤甲错、肢体麻木及舌质紫暗等特点与中医“血瘀证”的临床症状相类似^[37]，提示着两者在症状上的关联。血液是向人体各组织输送营养物质的载体，对人体的新陈代谢，损伤修复等功能起重要作用，“血瘀”表现出的血液流变学失常、凝血-纤溶系统失衡、血管内皮功能障碍等方面的病理性表现极大地影响了人体各组织细胞的生长凋亡^[38]，其中，血液流变学涵盖了如红细胞流变性、血小板流变性、白细胞流变性以及血液血浆内微分子间相互作用的微观上的血液流变性质^[39]。铁超载时，通过血清铁蛋白检测可发现，人体内的铁蛋白含量上升，血液黏度也随之上升^[44]，血液流变学与“血瘀”类似，进一步印证了两者之间的强相关性。基于以上理论依据指出的关联性，SAEIDNIA 等^[40]利用破血行气药姜黄的提取物姜黄素进行了临床随机对照试验，发现姜黄素可有效减轻中间型β-地中海贫血患者的铁过载，提示了“血瘀”理论治疗铁超载在临床的可用性。无独有偶，益母草作为一味活血调经的要药，其主要提取物益母草碱也被发现能够抑制炎症转录因子核转录因子κB的核转位并下调其下游促炎细胞因子——肿瘤坏死因子α和白细胞介素1β，进一步缓解核转录因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)和核转录因子B信号介导的铁超载肝毒性^[41]，也能够通过激活Nrf2核转位抵抗氧化应激损伤和抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核转录因子κB通路介导的炎症基因表达，对大鼠缺血性急性肾损伤起保护作用^[42]。有研究在利用白藜芦醇协同姜黄素治疗接受血液透析的慢性肾病铁超载患者的肌肉以及骨量流失时，发现患者的铁蛋白含量呈降低表现，而白藜芦醇以及姜黄素分别在活血中药虎杖以及郁金香中具有丰富的含量^[43]。赵朋敏等^[44]使用三七制剂血塞通治疗继发性铁超载患者，发现血塞通也能够有效降低铁蛋白的含量。“活血法”及“补肾活血法”治疗慢性再生性贫血合并输血性铁超载的患者，也取得了良好的效果^[45]。马娟娟^[46]使用活血祛瘀的丹参注射液治疗铁超载小鼠，发现丹参能够显著降低铁超载小鼠肝脏内的铁沉积，同时铁超载导致的脂质过氧化也受到抑制，均提示着“血瘀”理论治疗铁超载的优越性。

综上所述，铁超载是血液疾病的重要因素，在生物学上是“血瘀”状态出现的原因之一，“血瘀”与铁超载具有强烈的相似性及关联性，活血化瘀类药物也对铁超载具有一定的治疗作用，提示着“血瘀”理论治疗铁超载相关疾病的可行性。

2.3 铁超载在膝关节炎发展中占重要地位

2.3.1 膝关节炎的发病常伴随铁超载的发生 铁超载是因体内铁代谢调节紊乱，导致体内铁离子异常堆积，进而导致体内脏器的结构和功能损害的病理状态。临床多通过血清铁蛋白检测进行诊断，一般情况下，当血清铁蛋白多次检测均高于1000 μg/L时，能够认为患者确诊铁超载^[47]。当人体细胞发生铁超载时，则易发生芬顿(fenton)反应，造成人体的氧化损伤。且铁的代谢紊乱也与炎症因子的增加乃至炎症的发生息息相关^[48]，如体内免疫调节因子如白细胞介素1, 5, 6, 7等促炎性因子的含量上升。其中，白细胞介素1, 6能够通过诱导铁调素的生成从而调节铁的转运^[49]；铁超载也会导致膝关节炎豚鼠体内白细胞介素6基因相对增加，而白细胞介素6蛋白可调节铁调素的表达，铁调素又会促进转铁蛋白的降解，加重了细胞的铁负载^[50]。因此，从细胞分子层面，分别探究铁超载对关节软骨及软骨下骨的相关机制是至关重要的。

2.3.2 铁超载在膝关节炎进展中对骨组织的影响 膝关节炎中膝关节创伤或机械超载导致微出血或滑膜炎下的滑膜液渗出会导致关节的铁积累^[51]，影响人体关节内的骨组织如软骨、软骨下骨及骨髓间充质干细胞等。

人体关节中的软骨是一类以支持作用为主的结缔组织，主要支架由II型胶原蛋白构成^[4]。研究发现，白细胞介素1β和枸橼酸铁铵(Ferric ammonium citrate, FAC)干预软骨细胞时，两者均可诱导软骨细胞中活性氧、脂质过氧化物的积累和铁死亡相关蛋白的水平上升，且铁死亡诱导剂能够促进软骨细胞基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP13)的表达，抑制II型胶原的表达^[52]。而活性氧上升也能够

影响 BCL2 关联 X 蛋白 (Bcl2 Associated X, Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 等的表达, 进而影响线粒体的活性, 引起软骨细胞凋亡^[53]。这些发现提示了铁超载对膝骨关节炎发展中软骨的退行性改变起重要作用, 这些改变主要与炎症因子增加导致的金属离子转运蛋白异常引起。

软骨下骨的骨小梁在正常关节中起着减震、支持和为关节软骨提供营养和新陈代谢的作用^[54]。铁超载能够促进破骨细胞的分化、激活以及骨吸收效应。转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor protein 1, TFR1) 介导的铁摄取能够促进破骨细胞分化和骨吸收活性, 这一效应与诱导线粒体呼吸、活性氧的产生和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 β (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β , Ppargc1b) 转录有关^[55]; 铁离子也能够催化活性氧的形成, 并通过影响 RAW264.7 细胞和骨髓源性巨噬细胞中的核转录因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 诱导的破骨细胞的形成^[56]。除此之外, 外源性引起的铁超载阻断了 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, Runx2)、骨钙素和碱性磷酸酶的上调, 选择性地抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化^[57]; 对于成骨细胞, 过量铁下调了成熟成骨细胞 Runx2 及其靶蛋白骨钙素和碱性磷酸酶的表达, 这种作用伴随着成骨细胞细胞外基质矿化的减少, 且铁诱导的成骨细胞活性的降低和以及细胞外基质矿化的抑制是由铁诱导的铁蛋白及其铁氧化物酶活性上调导致的^[58]。总而言之, 以上研究表明, 铁超载可以通过促进破骨细胞的化生和增加破骨细胞的活性来促进骨吸收, 提示铁超载加速了膝骨关节炎早期骨质的流失, 促进了膝骨关节炎的发展, 见表 1。

表 1 | 铁超载在膝骨关节炎进展中对骨组织的影响研究汇总

第一作者	发表年份	细胞/动物种类	靶点	生物学效应
YAO ^[52]	2021	软骨细胞	MMP13、Col II	白细胞介素 1 β 和枸橼酸铁铵干预能缓解软骨细胞死亡
WANG ^[53]	2019	软骨细胞	BAX、Bcl-2	铁超载引起的活性氧上升会影响软骨细胞线粒体的活性, 进而诱发凋亡
ISHII ^[55]	2009	破骨细胞	Ppargc1b	TFR1 介导的铁摄取促进破骨细胞分化和骨吸收活性
JIA ^[56]	2012	RAW264.7 细胞、骨髓源性巨噬细胞	RANKL	铁离子能够诱导破骨细胞形成
BALOGH ^[57]	2016	骨髓间充质干细胞	Runx2、OCN、ALP	铁离子抑制了骨髓间充质干细胞成骨分化
ZARJOU ^[58]	2010	成骨细胞	Runx2、OCN、ALP	铁离子引起成骨细胞细胞外基质减少、成骨活性降低、细胞外基质矿化

表注: MMP13 为基质金属蛋白酶 13; Col II 为 II 型胶原; Ppargc1b 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1- β ; TFR1 为转铁蛋白受体 1; RANKL 为核转录因子 κ B 受体活化因子配体; Runx2 为 Runt 相关转录因子 2; OCN 为蛋白骨钙素; ALP 为碱性磷酸酶

2.4 “血瘀”减轻铁超载以治疗膝骨关节炎的理论基础

2.4.1 膝骨关节炎与血瘀的辩证关系

“血瘀”而致人体骨骼关节处脉道不通, 关节失于濡养是膝骨关节炎发生发展的一大因素^[59]。历代医家对“骨痹”的临床治疗多为“实则泻之, 虚则补之”, 而“气为血帅, 血为气母”“气行则血行, 气虚则血虚”, 血行不畅, 久而成瘀^[60], 且《素问·举痛论》则曰: “不通则痛”“不荣则痛”“血瘀”也会加重膝骨关节炎的疼痛。除此之外, 瘀血阻滞经络, 妨碍新血的生成, 也会进一步加重血瘀的程度, “旧瘀不去, 新血不生”, 新血不生则关节失养, 导致膝骨关节炎的发生及进一步发展^[61]。《景岳全书》曰: “盖痹者闭也, 以血气为邪所闭, 不得通行而病也。”国医大师周仲瑛极为重视血瘀在膝骨关节炎发病过程中的影响, 强调使用鸡血藤、川芎等药充养血脉并活血祛瘀, 使旧血去而新生血, 营血调畅而“血行风自灭”^[62]。黄磊等^[63]用身痛逐瘀汤敷贴治疗气滞血瘀型膝骨关节炎, 疗效显著; 邱建清等^[64]对气滞血瘀型膝骨关节炎患者的血海、足三里、阴陵泉及阳陵泉等穴位进行针刺配合拔罐治疗, 也取得了良好的效果。在分子生物学方面, 杨帆等^[65]对兔进行膝骨关节炎造模, 并用补肾活血方进行治疗, 发现该方可通过调节转化生长因子 β /骨形成蛋白通路, 进而调节转化生长因子 β 1、骨形成蛋白 4 和骨形成蛋白 7 的分泌以保护受损软骨细胞,

减缓膝骨关节炎的进展; 也有研究表明, 白细胞介素 17 能够分泌到胞外, 激活核转录因子 κ B 分子, 诱导白细胞介素 6 分泌^[66], 进而激活血小板活化因子。白细胞介素 6 和血小板活化因子均为导致瘀血状态的重要因子^[67-68], 且对膝骨关节炎的发展也起重要作用^[69]。

2.4.2 “血瘀”理论减轻铁超载进而治疗膝骨关节炎

在铁超载的治疗方面, 现代铁整合剂疗法种类少且费用高, 不良反应也较大, 这导致了患者的依从性较差, 难以满足临床的需要。中医“血瘀”理论凭其先进的疾病理解以及治疗手段, 在铁超载的治疗上有一定的优势, 并在临床上取得较好的疗效。仇如意等^[37]将中医补肾活血法与常规铁整合剂疗法治疗慢性再生障碍性贫血合并输血相关铁超载的临床效果相比较, 发现补肾活血法可能通过调节白细胞介素 6、白细胞介素 10 对该类疾病起治疗作用, 提示从“血瘀”论治铁超载具有一定的效果。THEPHINLAP 等^[70]将活血类中药提取物姜黄素与去铁胺联合用药, 发现非转铁蛋白结合铁 (non-transferrin-bound-iron, NTBI) 清除率提高, 并能够发挥铁整合以及抗氧化作用。黄芪的主要活性成分黄芪甲苷则能够通过影响铁转运相关的蛋白质 [二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 和 TFR1 等], 并抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 以及核转录因子 κ B 的激活进而减缓铁超载导致的细胞死亡^[71]。而黄芪多糖处理骨髓间充质干细胞时, 能够抑制线粒体活性氧积累, 可显著抑制 FAC 诱导的铁超载引起的同源框蛋白 (NANOG)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (Sex Determining Region Y, Sox2) 和八聚体结合转录因子 4 octamer-binding transcription factor 4, Oct4) 下调以及骨髓间充质干细胞凋亡、衰老、增殖和多能性降低^[72]。

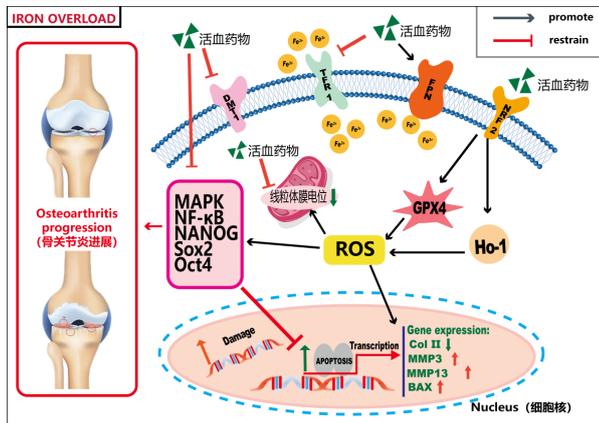
在理论的应用方面, 有研究者联想到黄芪在《日华子本草》的描述: “黄芪助气壮筋骨、长肉补血、破癖、治痼病、瘦瘵、肠风、血崩、带下……产前后一切病, 月候不匀, 消渴, 痰嗽”^[73], 并翻阅典籍发现黄芪补气通滞的特性, 针对黄芪提取物鹰嘴豆素 A 进行了相关研究, 研究显示铁超载时铁输入蛋白 TFR1 表达上升、铁外流蛋白膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 表达减少, 表明铁稳态和铁转运蛋白参与了膝骨关节炎发病机制。而 NRF2 是挽救铁超载中软骨损伤的重要因子, 其能够靶向增加血红素加氧酶 1^[74], 调控谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)^[73]挽救软骨铁死亡。最终得出结论, 鹰嘴豆素 A 可通过抑制 TFR1 和促进 FPN 直接降低细胞内铁浓度, 但也靶向 NRF2/ 胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白 (System xc-)/GPX4 信号通路以清除活性氧, 挽救线粒体膜电位的下降并防止脂质过氧化, 表明了益气活血类药物可能在膝骨关节炎进展过程中调节铁稳态。而中药骨碎补补肾活血的特性, 也推动了对其提取物柚皮素的相关研究, 发现柚皮素减轻了 FAC 和白细胞介素 1 β 共培养引起的细胞活力、细胞凋亡和线粒体膜电位损伤, 增加了丙二醛水平, 降低了 MMP3、MMP13 和 Bax, 并恢复了 II 型胶原蛋白的表达, 并且减轻了铁超载引起的软骨细胞中活性氧和脂肪活性氧的积累, 并上调了抗氧化基因 NRF2 和血红素加氧酶 1^[75]。在动物实验中, 柚皮素减少了膝骨关节炎小鼠的滑膜炎并减轻了软骨损伤和软骨下骨增殖, 有效地验证了“血瘀”理论治疗铁超载的可行性。文章总结了活血药物缓解铁超载治疗膝骨关节炎机制, 见图 3。

综上所述, “血瘀”理论治疗膝骨关节炎是从宏观的辩证论治出发, 以中医血气畅通、经脉和而关节清利的理论为基础, 从阳虚、气虚、痰浊等所致之瘀入手, 利用活血类中药调畅人体气血的平衡, 进而缓解局部关节的损伤。而铁超载在临床表现上不仅与“血瘀”状态高度契合, 更有研究表明活血化瘀之法能够通过减缓铁超载进而缓解疾病。铁超载作为分子生物学层面的调控机制, 与“血瘀”这一宏观理论具有高度的契合性。因此, 应用“血瘀”理论, 运用活血化瘀类中药缓解患者的铁超载状态, 进而治疗膝骨关节炎, 在膝骨关节炎的临床防治上具有很重要的意义。文章总结了“血瘀”理论减轻铁超载进而治疗膝骨关节炎分子研究进展, 见表 2。

3 讨论 Discussion

3.1 膝骨关节炎研究现状以及“血瘀”、铁超载相关研究的匮乏

随着中国人均寿命不断增加, 人口老龄化的趋势也逐渐加重, 膝骨关节炎作为一类多发于中老年人的疾病, 对其进行有效的防治是至关重要的。现代医学虽然对于膝骨关节炎的发病机制进行了深入的探讨, 发现关节软



图注：DMT1为金属离子转运体1；TFR1为转铁蛋白受体1；FPN为膜铁转运蛋白；NRF2为核转录因子E2相关因子2；MAPK为丝裂原活化蛋白激酶；NF-κB为核转录因子κB；NANOG为同源框蛋白NANOG；Sox2为性别决定区Y框蛋白2；Oct4为八聚体结合转录因子4；GPX4为谷胱甘肽过氧化物酶4；HO-1为血红素加氧酶1；Bax为BCL2关联X蛋白；Col II为II型胶原；MMP13为基质金属蛋白酶13；MMP3为基质金属蛋白酶3

图3 | 活血药物缓解铁超载治疗膝骨关节炎机制图

表2 | “血瘀”理论减轻铁超载进而治疗膝骨关节炎分子研究汇总

第一作者	发表年份	药物类型	靶点	生物学效应
仇如意 ^[37]	2021	中医“补肾活血”法，处方为黄芪40g、熟地12g、莼肉12g、鹿角胶烊化12g、白术20g、白芍20g、仙茅10g、仙灵脾10g、肉苁蓉12g、桂枝10g、陈皮8g	白细胞介素6、白细胞介素10	补肾活血法对铁超载起治疗作用
THEPHINLAP ^[70]	2009	姜黄素(姜黄主要活性成分之一)	NTBI	活血中药提取物姜黄素能够发挥铁螯合及抗氧化作用
SONG ^[71]	2021	黄芪甲苷(黄芪主要活性成分之一)	Cav1.2、DMT1、TFR1、HFn、MAPK、NF-κB	黄芪甲苷能够缓解铁超载导致的细胞铁死亡
YANG ^[72]	2016	黄芪多糖(黄芪主要活性成分之一)	NANOG、Sox2和Oct4	黄芪多糖能够抑制铁超载引起的骨髓间充质干细胞凋亡
HE ^[73]	2023	鹰嘴豆素A(黄芪主要活性成分之一)	TFR1、FPN、NRF2/system xc-、GPX4信号通路	鹰嘴豆素A能够降低铁浓度，清除铁超载导致的活性氧增加及脂质过氧化治疗膝骨关节炎
PAN ^[75]	2022	柚皮素(骨碎补主要活性成分之一)	NRF2、HO-1	柚皮素能够缓解铁超载引起的各类损伤，并缓解铁超载程度，进而治疗膝骨关节炎

表注：NTBI为非转铁蛋白结合铁；Cav1.2为L型钙通道蛋白(Cav1.2)；DMT1为二价金属转运蛋白1；TFR1为转铁蛋白受体1；HFn为重链铁蛋白；MAPK为丝裂原活化蛋白激酶；NF-κB为核转录因子κB；NANOG为同源框蛋白NANOG；SOX2为性别决定区Y框蛋白2；Oct4为八聚体结合转录因子4；FPN为八聚体结合转录因子；Nrf2为核转录因子E2相关因子2；system xc-为胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白；GPX4为谷胱甘肽过氧化物酶4；HO-1为血红素加氧酶1

骨细胞稳态可被多种因素如转化生长因子β、Wnt/β-连环蛋白和“印度刺猬”(Indian Hedgehog)信号通路的遗传改变可破坏关节软骨中合成代谢和分解代谢活性之间的平衡，并导致细胞外基质的不可逆降解。在病理机制的改变上，也发现大多数骨关节炎小鼠模型都出现分解代谢酶如MMP13和血小板反应蛋白解整合素金属蛋白酶5的上调，表明这些酶可能作为调节膝骨关节炎进展的潜在治疗靶点。但临床中膝骨关节炎治疗仍然以抗炎止痛等治疗手段为主，对于膝骨关节炎铁超载相关的研究较为匮乏，也导致膝骨关节炎中铁超载的治疗也缺乏相对应的手段。中医药基于对“证”治疗、整体观念及“有诸内必形诸外”等治疗理论先

进性，“血瘀”理论也以“气行则血行”“旧瘀不去，新血不生”等中医特色理论为优势，在临床防治慢性迁延性疾病上得以广泛运用，为膝骨关节炎的治疗提供了新道路，但却从未从铁超载这一病理变化入手，关于中医治疗铁超载膝骨关节炎缺乏基础研究上的支持，也就无法阐明中医药对人体疾病治疗的相关机制。旧的理论无法得到总结研究，新理论的产生也无从推动，因此，如何从祖国医学中汲取优势理论，并借助现代医学的理论进一步阐发，以对膝骨关节炎的发病机制进行探究，是亟待解决的问题。

3.2 “血瘀”理论与铁超载结合治疗膝骨关节炎的独特性 现有的文献多从单纯的铁超载出发围绕缓解铁超载进而治疗骨病的相关机制进行探讨，亦或是单纯的从“血瘀”理论出发，进行中医学理论的综述，未有将中医理论与现代医学膝骨关节炎铁超载病理特点进行综合论述的文章，该课题组首次综合国内外大量相关文献，对铁超载、膝骨关节炎及“血瘀”三者的相关机制作总结探讨，将铁超载与“血瘀”相联系，发现两者在致病因素、临床表现、发病特点上有高度的相似性，且二者均在膝骨关节炎的发生发展中起重要作用。

3.3 “血瘀”与铁超载的辩证关系讨论的局限性 由于铁超载相关机制仍未得到阐明，“血瘀”治疗铁超载的相关机制也未得到证实，尽管已经有铁超载治疗膝骨关节炎的相关研究，但是基于这一机制下活血化瘀类药物的运用仍然一片空白，此综述仅仅基于现有的文献进行了总结讨论，未能得出确切的结论，仍有一定的局限性，需要针对这一理论再进行深层次的挖掘及基础研究。

3.4 “血瘀”理论与铁超载理论在膝骨关节炎治疗中的重要意义 文章总结了“血瘀”减轻铁超载治疗膝骨关节炎的理论机制，见图4。



图注：膝骨关节炎发病过程中产生的炎症因子会加重关节铁超载，而铁超载也相对应会对软骨、软骨下骨产生破坏作用，加剧膝骨关节炎的进展，而在“血瘀”理论指导下使用活血类中药，能够治疗铁超载，进而对膝骨关节炎也产生治疗作用

图4 | “血瘀”减轻铁超载治疗膝骨关节炎理论示意图

中医治病讲究“辨证论治”“有是证则用是方”，在临床实践中常常发挥着不可小觑的作用。对于膝骨关节炎的致病因素，《医林改错》中强调了“瘀血致痹”这一理论，认为“瘀”是膝骨关节炎的一大致病因素，并强调从“血瘀”论治膝骨关节炎^[76]，但现代医学研究中，虽有从“血瘀”理论出发治疗膝骨关节炎的案例，却未对“血瘀”状态的产生给出合理的解释，也少有提及造成这一状态的病理机制。所以，推动“血瘀”机制的发掘，同时也为铁超载影响膝骨关节炎的相关生物学机制寻找中医的合理解释是一大难点，此发现为中医基于“活血化瘀”法治疗铁超载，在补益肝肾药物中佐以活血通络，或在祛风除湿药物中注重养血活血，血气平衡，进而治疗膝骨关节炎的诊疗方法提供了一定的理论基础，也将为今后的研究提供了一大的方向，若能够将中医的“血瘀”理论与现代科学的铁超载的相关指标有机结合，在极验证中医科学性的同时，也为探明治疗膝骨关节炎的中药创新起到了重要作用，临床及基础研究将不仅仅局限于经验用药，而能够基于现有的实验验证结果探索更多经济好用的实用药材，抑或是针对“血瘀”这一病理表现，在关节内置入活血化瘀类中药缓释纳米材料，长期改善“血瘀”状态，进而延缓骨关节炎的进展，降低临床治疗成本，提升临床治疗效果。

3.5 小结及展望 该综述总结了近年来“血瘀”理论、膝骨关节炎及铁超载的前沿研究，并进行了有机整理探讨，发现了“血瘀”与铁超载的

内在联系，并将二者与膝骨关节炎的发病机制、治疗方案相结合进行了讨论，提示“血瘀”理论是临床上减缓铁超载进而治疗膝骨关节炎不可或缺的部分，与此同时，铁超载膝骨关节炎的机制探讨也是中医明晰“血瘀”理论相关机制的关键所在。此次探讨可为临床研究及基础研究提供一定的思路，提出的中药缓释材料等见解也为中医基础研究提供了全新的思路，为将来中医治疗膝骨关节炎的药物、方剂的选择提供了一定的参考价值，有利于提高膝骨关节炎中医治疗的临床效果。

致谢：感谢广州中医药大学第一附属医院骨伤中心主任王海彬对课题设计及文章写作的指导。

作者贡献：曾嘉旭和何琪负责综述思路设计并收集文献资料。曾嘉旭、陈柏豪、黎焱和黎少聪负责撰写文章。杨均政和潘兆丰进行文献质量评估及全文审核。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进行编辑、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：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

[1] BIJLSMA JW, BERENBAUM F, LAFEBER FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-2126.

[2] 张荣, 张向东, 赵明宇. 膝骨关节炎发病机制及治疗进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2019,8(5):68-72.

[3] 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎)[J]. *康复学报*, 2019,29(3):1-7.

[4] GLYN-JONES S, PALMER AJ, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376-387.

[5] 张荆柳, 莫廷, 罗声水, 等. 方氏头皮针飞针治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. *光明中医*, 2021,36(10):1664-1666.

[6] 王宏任, 聂晨旭, 魏吉村. 中药外敷治疗膝骨关节炎临床效果研究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021,19(3):108-110.

[7] 谢文鹏, 张永奎, 梁延琛, 等. 苍膝通痹胶囊治疗膝骨关节炎临床研究 [J]. *山东中医杂志*, 2021,40(8):817-821,848.

[8] SIAH CW, TRINDER D, OLYNYK JK. Iron overload. *Clin Chim Acta*. 2005;358(1-2):24-36.

[9] SIKORSKA K, BERNAT A, WRÓBLEWSKA A. Molecular pathogenesis and clinical consequences of iron overload in liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016;15(5):461-479.

[10] HÜBSCHER SG. Iron overload, inflammation and fibrosis in genetic haemochromatosis. *J Hepatol*. 2003;38(4):521-525.

[11] PALMER WC, VISHNU P, SANCHEZ W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med*. 2018;33(12):2230-2236.

[12] SAHINBEGOVIC E, DALLOS T, AIGNER E, et al. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med*. 2010;123(7):659-662.

[13] KRÖNER PT, MARETH KF, WIJARNPRECHA K, et al. Hereditary hemochromatosis is associated with increased use of joint replacement surgery: results of a nationwide analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):360-365.

[14] DEWEY KG, OAKS BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694s-1702s.

[15] 梁振科. 辨证中医证治规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.

[16] 刘健, 万磊. 华佗《中藏经》辨证理论的临床与实验依据 [J]. *风湿病与关节炎*, 2012,1(5):36-41.

[17] 谢林, 施杞. 《中藏经》骨痹辨析 [J]. *中国中医骨伤科*, 1999,7(3):54.

[18] 姜玉宝. 《黄帝内经》痹病理论源流与应用研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.

[19] 童培建. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018,98(45):3653-3658.

[20] CHEN WH, LIU XX, TONG PJ, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: chinese medicine expert consensus (2015). *Chin J Integr Med*. 2016,22(2):150-153.

[21] 葛伟韬. 基于真实世界的膝骨性关节炎中医证候规律研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.

[22] 孙艳秋, 文建庭, 方妍妍, 等. 刘健教授从脾论治骨关节炎痹证学术经验 [J]. *风湿病与关节炎*, 2018,7(10):42-44.

[23] 徐鹏刚. 王素芝学术思想及补肾通络方治疗膝骨关节炎临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.

[24] 许成燕, 陈军香, 王教明, 等. 中国人膝骨关节炎危险因素 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021,21(7):772-778.

[25] 王长峰. 针灸治疗痹证的古代文献研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[26] 陆文生, 徐元鸿. 瘀血与血瘀之我见 [J]. *四川中医*, 1990(5):54.

[27] 何文彬. “瘀血”与“血瘀”辨 [J]. *北京中医药大学学报*, 2000,23(6):14-15.

[28] 王道明. 活血化瘀与血瘀之我见 [J]. *陕西中医学院学报*, 1997(1):20-21.

[29] 吴磊磊, 张俊忠. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨关节炎作用机制研究 [J]. *现代中医药*, 2021,41(5):10.

[30] 莫嘉浩, 史佩玉, 邢万里, 等. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨质疏松作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2021,41(22):6.

[31] 石祺允, 李无阴, 张颖, 等. 桃红四物汤加减治疗股骨头坏死的临床研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2021,55(4):97-100.

[32] ABBOUD S, HAILE DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000;275(26):1906-19912.

[33] VAN VULPEN LF, ROSENDAAL G, VAN ASBECK BS, et al. The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia. *J Clin Pathol*. 2015;68(8):592-600.

[34] FEDER JN, GNIRKE A, THOMAS W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13(4):399-408.

[35] BRISSOT P, TROADEC MB, LORÉAL O, et al. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol*. 2019;26(1):80-88.

[36] GATTERMANN N, MUCKENTHALER MU, KULOZIK AE, et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(49):847-856.

[37] 仇如意, 叶宝生, 侯佳慧, 等. “补肾活血”法治疗慢性再生障碍性贫血患者输血相关性铁负荷过载的效果分析 [J]. *中国输血杂志*, 2021,34(7):720-724.

[38] 何浩强, 陈光, 高嘉良, 等. 气滞血瘀证生物学基础研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2019,34(9):4167-4171.

[39] 刘剑刚, 史大卓. 影响血液流变学的活血化瘀中药药物研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2004,14(1):133-137.

[40] SAEIDNIA M, FAZELI P, ERFANI M, et al. The effect of curcumin on iron overload in patients with beta-thalassemia intermedia. *Clin Lab*. 2022. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210629.

[41] SALAMA SA, ABDEL-BAKKY MS, MOHAMED AA. Upregulation of Nrf2 signaling and suppression of ferroptosis and NF-κB pathway by leonurine attenuate iron overload-induced hepatotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2022;356:109875.

[42] HAN L, CHEN A, LIU L, et al. Leonurine preconditioning attenuates ischemic acute kidney injury in rats by promoting Nrf2 nuclear translocation and suppressing TLR4/NF-κB pathway. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2022;70(1):66-73.

[43] MURILLO ORTIZ BO, FUENTES PRECIADO AR, RAMIREZ EMILIANO J, et al. Recovery of bone and muscle mass in patients with chronic kidney disease and iron overload on hemodialysis and taking combined supplementation with curcumin and resveratrol. *Clin Interv Aging*. 2019;14:2055-2062.

[44] 赵朋敏, 邱海侠, 李元章, 等. 血塞通治疗继发性铁过载的疗效观察 [J]. *结直肠肛门外科*, 2021,27(S1):83.

[45] WU D J, YE BD, HU ZP, et al. Bone marrow angiogenesis in patients presenting with differential Chinese medicine syndrome: correlation with the clinico-pathological features of aplastic anemia. *Chin J Integr Med*. 2013;19(12):905-912.

[46] 马娟娟. 丹参对铁超载小鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.

[47] SHANDER A, BERTH U, BETTA J, et al. Iron overload and toxicity: implications for anesthesiologists. *J Clin Anesth*. 2012;24(5):419-425.

[48] NEMETH E, VALORE EV, TERRITO M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461-2463.

[49] LEITCH HA, BUCKSTEIN R, ZHU N, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. *Leuk Res*. 2018;74:21-41.

[50] BURTON LH, RADAKOVICH LB, MAROLF AJ, et al. Systemic iron overload exacerbates osteoarthritis in the strain 13 guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(9):1265-1275.

[51] 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.

[52] YAO X, SUN K, YU S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat*. 2021;27:33-43.

[53] WANG BW, JIANG Y, YAO ZL, et al. Aucubin protects chondrocytes against α - $\text{Fe}(\text{OH})_2$ -induced apoptosis in vitro and inhibits osteoarthritis in mice model. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3529-3538.

[54] SHARMA AR, JAGGA S, LEE SS, et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19805-19830.

[55] ISHII KA, FUMOTO T, IWAI K, et al. Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat Med*. 2009;15(3):259-266.

[56] JIA P, XU Y, ZHANG ZL, et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. *J Orthop Res*. 2012;30(11):1843-1852.

[57] BALOGH E, TOLNAI E, NAGY B, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(9):1640-1649.

[58] ZARJOU A, JENEY V, AROSIO P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):164-172.

[59] 刘晓兰. 浅谈瘀血证治 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010,8(1):118.

[60] 卢红蓉, 胡镜清. “瘀血”与“血瘀”辨析 [J]. *中华中医药杂志*, 2017,32(2):426-428.

[61] 周聪, 喻嵘, 谭艳, 等. 血痹病机与黄芪桂枝五物汤的理论探讨 [J]. *中国医药导报*, 2020,17(9):127-129, 133.

[62] 朱红, 方樑, 周学平. 国医大师周仲瑛养血活血法治疗骨关节炎经验撷菁 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2021,45(11):1192-1196.

[63] 黄磊, 张涛, 石可松, 等. 身痛逐瘀汤敷贴治疗气滞血瘀型膝骨关节炎的临床观察 [J]. *中国民间疗法*, 2021,29(7):76-78.

[64] 邱建清, 刘淑如, 林倩琳, 等. 针刺联合拔罐运动疗法治疗气滞血瘀型膝骨关节炎: 随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2019,39(5):462-466.

[65] 杨帆, 徐江喜, 常冰, 等. 补肾活血法对膝骨关节炎兔的 TGF- β /BMPs 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018,33(12):5401-5405.

[66] YAO Z, FANSLW W C, SELDIN MF, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*. 1995;3(6):811-821.

[67] LIN CY, YANG YH, LEE CC, et al. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(6):476-482.

[68] HERRERO-BEAUMONT G, EGIDO J. PAF, a potent proinflammatory mediator, looking for its role in the pathogenesis of joint damage. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(4):211-213.

[69] KAPOOR M, MARTEL-PELLETIER J, LAJEUNESSE D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):33-42.

[70] THEPHINLAP C, PHISALAPHONG C, FUCHAROEN S, et al. Efficacy of curcuminoids in alleviation of iron overload and lipid peroxidation in thalassemic mice. *Med Chem*. 2009;5(5):474-482.

[71] SONG Q, ZHAO Y, YANG Y, et al. Astragaloside IV protects against retinal iron overload toxicity through iron regulation and the inhibition of MAPKs and NF- κ B activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;410:115361.

[72] YANG F, YAN G, LI Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuated iron overload-induced dysfunction of mesenchymal stem cells via suppressing mitochondrial ROS. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(4):1369-1379.

[73] HE Q, YANG J, PAN Z, et al. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis. *Biomed Pharmacother*. 2023;157:113915.

[74] ZHOU X, ZHANG Y, HOU M, et al. Melatonin prevents cartilage degradation in early-stage osteoarthritis through activation of miR-146a/NRF2/HO-1 axis. *J Bone Miner Res*. 2022;37(5):1056-1072.

[75] PAN Z, HE Q, ZENG J, et al. Naringenin protects against iron overload-induced osteoarthritis by suppressing oxidative stress. *Phytomedicine*. 2022;105:154330.

[76] 孙振新, 杨宇, 朱玲玲, 等. 中医药治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017,19(1):111-114.

(责任编辑: WJ, ZN, WL, LWJ)