

假体周围骨溶解中的新型细胞程序性死亡

梁晓龙, 郑 恺, 耿德春, 徐耀增

<https://doi.org/10.12307/2024.065>

投稿日期: 2023-03-04

采用日期: 2023-05-19

修回日期: 2023-06-09

在线日期: 2023-06-26

中图分类号:

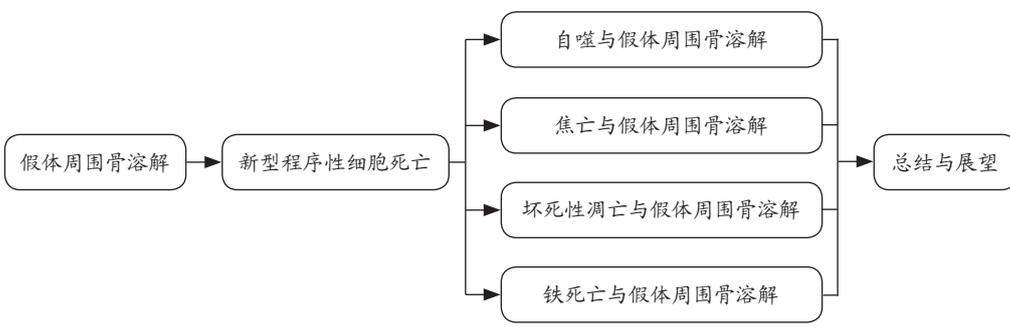
R459.9; R318; R364

文章编号:

2095-4344(2024)21-03393-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 新型细胞程序性死亡在假体周围骨溶解中的机制



文题释义:

假体周围骨溶解: 人工关节置换后由于假体与骨组织之间的微动以及假体各部件之间的长期磨损会产生磨损颗粒, 磨损颗粒会诱导并趋化炎症因子、破坏成骨-破骨平衡, 导致假体周围的骨质溶解, 假体因此发生松动, 最终造成人工关节置换的失败或其使用寿命减短。

细胞程序性死亡: 是一种由基因控制的、主动的细胞死亡过程, 可由细胞内部信号或是由外部环境因素刺激启动, 在生物体的生长发育、组织器官细胞更新、病原体防御和癌症中均具有重要意义。细胞程序性死亡包括细胞凋亡、自噬、焦亡、坏死性凋亡和铁死亡等。

摘要

背景: 最近的研究发现, 在假体周围骨溶解中还发现了除凋亡外的新型细胞程序性死亡途径, 参与了局部慢性炎症的调节以及成骨细胞和破骨细胞病理条件下的转归, 对假体周围骨溶解的治疗和预后有着重要价值。

目的: 通过总结有关新型细胞程序性死亡的研究, 为防治假体周围骨质溶解提供新的思路和策略。

方法: 由第一作者应用计算机检索2005-2022年出版的文献, 以“磨损颗粒, 假体周围骨溶解, 细胞程序性死亡, 凋亡, 自噬, 焦亡, 坏死性凋亡, 铁死亡”等为中文检索词检索中国知网、万方和维普数据库; 以“osteolysis, wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, aseptic loosening, autophagy, regulated cell death, programmed cell death, apoptosis, pyroptosis, autophagic cell death, autophagy, necroptosis, ferroptosis”等为英文检索词检索PubMed和Web of Science数据库, 按照入选标准最终共纳入68篇文章。

结果与结论: ①自噬不足或过度激活都将引起细胞死亡, 抑制成骨功能并促进破骨功能, 引起骨代谢紊乱和骨溶解; ②焦亡在假体周围骨溶解中的研究近年来备受关注, NOD样受体蛋白3炎性小体在局部炎症中扮演着重要角色, 抑制焦亡可有效缓解骨溶解; ③坏死性凋亡在体外已被证明可以抑制成骨细胞和破骨细胞的形成和功能, 从而影响骨吸收和骨破坏过程; ④铁死亡作为一种最新发现的细胞程序性死亡方式, 受到复杂的信号通路和机制调控, 目前尚未完全阐明; ⑤自噬、焦亡、坏死性凋亡及铁死亡在假体周围骨溶解的发生发展中具有重要作用, 其相关信号通路、基因等仍需要更深入的研究。

关键词: 磨损颗粒; 假体周围骨溶解; 细胞程序性死亡; 自噬; 焦亡; 坏死性凋亡; 铁死亡; 综述

Novel programmed cell death in periprosthetic osteolysis

Liang Xiaolong, Zheng Kai, Geng Dechun, Xu Yaozeng

Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China

Liang Xiaolong, Master candidate, Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Xu Yaozeng, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: In addition to apoptosis, recent studies have discovered novel forms of programmed cell death in periprosthetic osteolysis, which is involved in regulating local chronic inflammation and the outcome of osteoblast and osteoclast under pathological conditions. This has an important value for the treatment and prognosis of periprosthetic osteolysis.

OBJECTIVE: To provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of periprosthetic osteolysis by summarizing studies on the novel forms of programmed cell death.

苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215008

第一作者: 梁晓龙, 男, 1997年生, 江苏省扬州市人, 汉族, 苏州大学在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 徐耀增, 博士, 主任医师, 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215008

<https://orcid.org/0000-0001-6551-9469> (梁晓龙)

基金资助: 国家自然科学基金(81873991), 项目负责人: 耿德春

引用本文: 梁晓龙, 郑恺, 耿德春, 徐耀增. 假体周围骨溶解中的新型细胞程序性死亡[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(21):3393-3399.



METHODS: The first author used the computer to search the articles published from 2005 to 2022. Chinese search terms “wear particles, periprosthetic osteolysis, programmed cell death, apoptosis, autophagy, pyroptosis, necrotizing apoptosis, iron death” were used to search the databases of CNKI, WanFang and VIP. English search terms “osteolysis, wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, aseptic loosening, autophagy, regulated cell death, programmed cell death, apoptosis, pyroptosis, autophagic cell death, autophagy, necroptosis, ferroptosis” were used for search in PubMed and Web of Science databases. A total of 68 articles were finally included according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Inadequate or excessive activation of autophagy can cause cell death, inhibit bone formation, and promote bone resorption, leading to bone metabolism disorders and osteolysis. (2) Recent studies have paid close attention to pyroptosis in periprosthetic osteolysis, where the Nod-like receptor, pyrin containing 3 inflammasome plays an important role in local inflammation. Inhibiting pyroptosis can effectively alleviate osteolysis. (3) *In vitro* studies have shown that necroptosis can inhibit the formation and function of osteoblasts and osteoclasts, affecting the process of osteolysis and destruction. (4) Ferroptosis is the newest form of programmed cell death, which is regulated by complex signaling pathways and mechanisms, but is not yet fully understood. (5) Autophagy, pyroptosis, necroptosis, and ferroptosis play important roles in the development of periprosthetic osteolysis, and their associated signaling pathways and genes require further investigation.

Key words: wear particle; periprosthetic osteolysis; programmed cell death; autophagy; pyroptosis; necroptosis; ferroptosis; review

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 81873991 (to GDC)

How to cite this article: LIANG XL, ZHENG K, GENG DC, XU YZ. Novel programmed cell death in periprosthetic osteolysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(21):3393-3399.

0 引言 Introduction

全关节置换被认为是治疗各种终末期关节疾病的有效手术方法，可以有效地缓解疼痛，恢复关节活动，并极大改善患者的生活质量。随着全球人口老龄化的发展，接受全关节置换的患者数量在未来几十年将进一步增加，据美国 2000–2014 年患者数据及人口普查信息，预测到 2030 年，初次全髋关节置换数量将增长 129%，达到 850 000 例，而初次全膝关节置换将增长 182%，达到 1 921 000 例^[1]。然而，关节假体的生存寿命长期以来一直是患者和外科医生关注的问题，国民预期寿命的增长也使得关节假体的长期生存越来越重要。尽管目前假体的预期寿命在延长，但仍有一定比例的患者由于术后感染、磨损、松动、脱位、持续性疼痛和骨折等原因，不得不接受翻修手术，其中髋关节置换 5 年翻修率约为 2.51%^[2]，膝关节置换 5 年翻修率约为 7.3%^[3]。此外，翻修手术在缓解疼痛和改善功能方面都不如初次全关节置换术有效，并且费用更高^[4]，失败发生也更早，可能需要进一步翻修^[5]。研究发现，在所有引起髋、膝关节置换失败的原因中，假体周围骨溶解均位居首位^[2, 6]，因此，如何有效地预防及治疗假体周围骨溶解成为了骨科领域的研究重点，以期更好的延长假体寿命。假体周围骨溶解相关研究已进行了 30 多年，然而其具体的发病机制目前仍未完全阐明，需要更多的研究与投入。

临床研究及多项体内外实验发现，由于关节假体各组件间长时期的磨损与微动，假体表面会产生大量的磨损碎片，免疫细胞接触这些磨损碎片后可表达多种趋化因子、促炎细胞因子等物质，引起假体周围组织长期的慢性无菌性炎症。各项强有力的证据表明，慢性低度炎症在假体周围骨溶解的机制中起关键作用^[7, 8]。此外，磨损碎片的来源、形状、粒径、数量、表面电荷等参数都会影响其诱导炎症的强度及类型，且涉及多种细胞（巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞、成纤维细胞等）和炎症因子（肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6、白细胞介素 17、γ-干扰素等）的参与^[9]，诸多因素相互促进，构成了假体周围骨溶解发生发展的病理生理基础。在这种持续的炎症刺激下，局部各种祖细胞及下游谱系细胞的增殖、分化、成熟和死亡都会受到不同程度的影响，引起成骨细胞与破骨细胞的功能紊乱，造成局部骨代谢的严重失衡，进而导致假体周围骨溶解。

程序性细胞死亡是一种受基因调控的主动有序的细胞死亡方式，在多细胞生物中普遍存在，它可以通过发育调节和应激诱导的方式，通过复杂的转录翻译和翻译后蛋白修饰的级联反应过程触发细胞死亡，在生物体生长发育、宿主防御病原体、癌症等一系列生理病理过程中发挥了重要作用^[10]。细胞凋亡是最早发现的一种程序性细胞死亡途径，其发生过程主要由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) 家族介导的级联反应过程实现，其中，caspase-3 被认为是凋亡过程中所特有的关键酶。既往大量的研究发现，细胞凋亡现象在假体周围骨溶解中广泛存在，磨损产生的钴、铬等金属颗粒、聚乙烯和陶瓷磨损颗粒以及骨水泥磨损颗粒均可以诱导细胞凋亡^[11]。尽管细胞发生凋亡时并不会像细胞坏死一样产生炎症，但由于磨损颗粒无法降解，吞噬细胞在清除凋亡小体的过程中也会释放各种炎性递质，累积的磨损颗粒还可进一步引起单核或巨噬细胞的凋亡，加重炎症反应。此

外，磨损颗粒还可诱导成骨细胞发生凋亡，直接影响成骨和破骨的平衡，导致局部骨溶解和骨吸收，而成纤维细胞及破骨细胞的凋亡也广泛参与了假体周围骨溶解的过程^[11-12]。除细胞凋亡以外，随着研究的不断深入，一些新型程序性细胞死亡途径也陆续被发现与假体周围骨溶解有关，包括自噬、焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等等。与细胞凋亡相比，这些新型程序性细胞死亡的过程往往伴随着炎症递质的释放，可能在假体周围骨溶解的慢性炎症网络中扮演着关键角色，值得进一步的关注及研究。因此，文章主要综述了非凋亡的新型程序性细胞死亡途径在假体周围骨溶解中的研究进展，以期防治假体周围骨溶解提供新的思路及策略。

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 由第一作者在 2022 年 10 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2005–2022 年。

1.1.3 检索数据库 检索了 PubMed、Web of Science、万方医学网、中国知网和维普数据库收录的相关文献。

1.1.4 检索词 英文检索词为“osteolysis, wear debris, wear particles, peri*prosthetic osteolysis, PPOL, aseptic loosening, autophagy, regulated cell death, programmed cell death, apoptosis, pyroptosis, autophagic cell death, autophagy, necroptosis, ferroptosis”及其自由词，中文检索词为“磨损颗粒，假体周围骨溶解，细胞程序性死亡，凋亡，自噬，焦亡，坏死性凋亡，铁死亡”等。

1.1.5 检索文献类型 文献为综述、基础研究及临床研究。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例，见图 1。

```
#1 "Osteolysis"[Mesh]
#2 "peri*prosthetic osteolysis"[Title/Abstract]
#3 "wear debris"[Title/Abstract]
#4 "wear particles"[Title/Abstract]
#5 "PPOL"[Title/Abstract]
#6 "PIO"[Title/Abstract]
#7 "Aseptic loosening"[Title/Abstract]
#8 "Regulated Cell Death"[Mesh]
#9 "Programmed Cell Death"[Title/Abstract]
#10 "Apoptosis"[Mesh]
#11 "Pyroptosis"[Mesh]
#12 "Autophagic Cell Death"[Mesh]
#13 "Autophagy"[Mesh]
#14 "Necroptosis"[Mesh]
#15 "Ferroptosis"[Mesh]
#16 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.8 检索文献量 初步检索了 259 篇文章。

1.2 检索方法

1.2.1 纳入标准 ①有关细胞程序性死亡在假体周围骨溶解张中的实验性或基础研究；②同一领域中论点、论据可靠的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复性研究及陈旧性文献；②资料无法获取的部分文献。

1.3 数据提取及质量评估 对于检索到的 259 篇文献，通过阅读标题和摘要进行初步筛选，排除与文章主题不相关的文献，经过所有作者共同商议后，最终纳入 68 篇文献进行综述分析，其中中文 6 篇，来源于万方数据库；英文 62 篇，来源于 PubMed 数据库，见表 1。

表 1 | 文献筛选流程

数据库	PubMed	Web of Science	万方	中国知网	维普
文献检索数量	156	136	47	34	27
文献去重后合计	259				
最终选取文献数量	68				

2 结果 Results

2.1 自噬 细胞自吞噬现象最早由 Duve 于 1963 年发现，镜下可见细胞内出现大量泡状结构，即双层膜吞噬泡，吞噬泡内部为细胞胞质及细胞器成分。由于早期对程序性细胞死亡的初步认识，基于上述形态学上的特点，自噬被划分为 II 类程序性细胞死亡。然而，随着时间的推移和研究的深入，人们发现自噬并非一种严格意义上的细胞死亡方式，而是一种为了应对不同形式的应激而发生的适应性过程，包括营养剥夺、生长因子耗竭、感染和缺氧^[13]，以保护细胞免于将要死亡的结局。本质上，自噬可作为一个细胞内动态的回收循环系统，通过自噬泡形成将胞质内物质递送到溶酶体进行降解，并为细胞更新和体内平衡产生新的代谢产物和能量^[14]。因此，适度的自噬可以作为细胞的一种自我保护机制，帮助细胞应对各种复杂的环境刺激并存活，然而，过度的自噬也会适得其反，导致细胞被自身的溶酶体降解，称之为自噬性细胞死亡^[15]。自噬相关基因家族是自噬体形成和自噬溶酶体递送所必需的核心蛋白，目前已研究发现了数十种自噬相关基因分子参与自噬的各个环节(表 2)。此外，自噬也受到多种信号通路的调节，其中磷脂酰肌醇-3 激酶对于早期吞噬泡的形成至关重要^[16]，而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白则对吞噬泡的形成及成熟起抑制作用^[17]。

表 2 | 自噬关键因子

功能	相关蛋白
自噬过程的启动及自噬泡的成核	ULK1、ATG1、FIP200、ATG13、ATG101、VPS34、Beclin 1、ATG14、ATG9、WIPI2
自噬泡的生长	ATG4、TAG7、ATG3、ATG10、ATG9、ATG12-ATG5-ATG16L、PE-ATG8s
吞噬货物的装	Ubiquitin、Cardiolipin and ceramide、p62、OPTN、NBR1、NDP52、PE-LC3
自噬泡的封闭	LC3s、GABARAPs
自噬体的成熟	ATG4、PE-LC3s、PE-GABARAPs
与溶酶体融合	PE-LC3s、PE-GABARAPs、ATG14、Rab GTPase RAB7

自噬已被证明与阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺病、急性肾损伤、肝硬化、糖尿病以及癌症等多种疾病有关，而在骨骼疾病中，由于其对成骨细胞、破骨细胞及软骨细胞分化和功能的影响，自噬在骨关节炎、骨质疏松、骨佩吉特病等疾病中也发挥了重要的作用^[18]。蔡艳等^[19]在聚甲基丙烯酸甲酯颗粒诱导的小鼠颅骨溶解模型中发现自噬关键因子 LC3 和 Beclin1 的表达升高，首次证明了自噬参与了假体周围骨溶解的形成。骨细胞是骨组织中的主要细胞成分，严嘉琦等^[20]使用磷酸三钙磨损颗粒成功诱导了骨溶解并发现了骨细胞自噬水平的上调，而自噬特异性抑制剂 3-MA 的使用增加了骨细胞的凋亡，促进了假体周围骨细胞的损伤。破骨细胞作为唯一的骨吸收细胞，在假体周围骨溶解中扮演者关键角色。体内外实验中发现，钛颗粒通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路促进了巨噬细胞的自噬^[21-22]，使得破骨细胞的数量和功能显著增加，而敲低 Atg5 或使用自噬抑制剂 3-MA 和 LY294002 后均可抑制破骨细胞的形成并降低破骨功能，表明抑制自噬可能是预防和治疗假体周围骨溶解的一种潜在策略^[23-24]。CHU 等^[25]发现泽兰黄酮可通过抑制核因子 κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路及肿瘤坏死因子受体相关因子 6 介导的 Beclin1 泛素化途径，降低破骨细胞自噬的激活，有效减轻钛颗粒诱导

的骨吸收和骨质破坏。最新的研究成果表明，成骨细胞在假体周围骨溶解中也发挥着重要的作用。多项研究发现，磨损颗粒显著上调了成骨细胞中自噬相关蛋白 Atg5、LC3 和 Beclin1 的表达，重楼皂苷 I 可减轻磷酸三钙磨损颗粒诱导的成骨细胞自噬来增强成骨功能^[26]，金丝桃苷通过 P38/MAPK 通路抑制自噬保护成骨细胞免受钛颗粒诱导的损伤^[27]，而铝纳米颗粒和泛素蛋白酶抑制剂可通过抑制核因子 κ B 途径减弱自噬，从而减轻炎症并促进成骨功能^[28]。此外，钛颗粒还诱导增强了成纤维细胞的自噬并增加了 CX3CL1 的表达，促进了局部单核细胞的募集和炎症，进一步加重假体周围骨溶解^[29]。相反，另一研究表明， Al_2O_3 颗粒诱导的成纤维细胞自噬减弱了核因子 κ B 受体活化因子配体的表达，降低自噬水平则进一步促进了骨溶解^[30]。

总的来说，自噬在假体周围骨溶解有着很重要的影响，多种磨损颗粒均可以提高骨细胞、破骨细胞、成骨细胞和成纤维细胞等自噬的水平，这可能是细胞对于磨损颗粒刺激的一种自我保护，但过度的自噬最终加重了局部炎症，打破了骨形成和骨吸收的代谢平衡，进一步促进骨溶解(图 2)。一方面，通过抑制自噬可以有效逆转磨损颗粒诱导的骨溶解，而另一方面，自噬的过度抑制也可能不利于细胞的存活并促进细胞凋亡，因此，如何适度的调节自噬水平可能是治疗假体周围骨溶解的一种潜在策略。

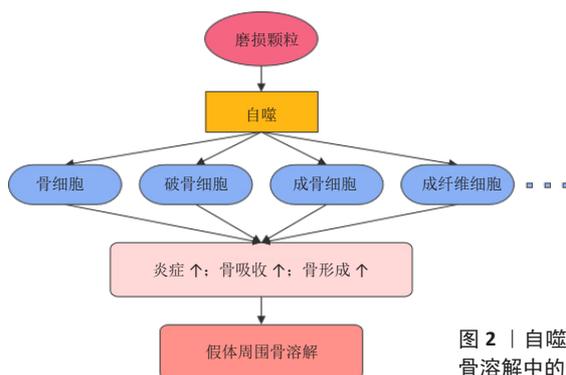
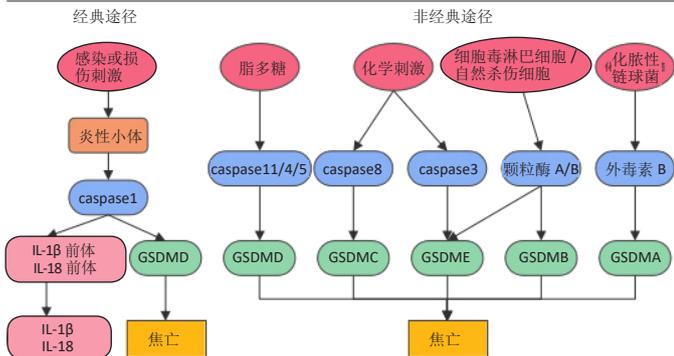


图 2 | 自噬在假体周围骨溶解中的作用

2.2 焦亡 2001 年 COOKSON 等^[31]正式将感染鼠伤寒沙门氏菌的巨噬细胞中发生的促炎性细胞死亡方式定义为“焦亡”，是一种由炎性小体引发并由 Gasdermin D(GSDMD) 蛋白介导的细胞程序性死亡。根据形态上的特征，焦亡被归类为 III 型程序性细胞死亡，表现为细胞的肿胀，继而发生细胞膜的穿孔或破裂，并释放大量炎症因子，而与细胞凋亡中表现的细胞核破坏不同，发生焦亡的细胞细胞核通常保持完整^[32]。在分子机制上，炎性小体的形成是焦亡发生的起始步骤，主要由 3 个组分构成：富含亮氨酸重复序列的 NOD 样受体，含有半胱氨酸酶募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白以及 caspase 的前体蛋白。根据核心蛋白的不同，炎性小体主要包括 NOD 样受体蛋白 1(Nod-like receptor protein 1, NLRP1)、NLRP3、NLRC4、AIM2 和 Pyrin 等。此外，Gasdermin(GSDM) 蛋白家族在细胞焦亡中起关键作用，主要包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 PIVK^[33]。根据焦亡过程中所依赖的 caspase 蛋白的不同，细胞焦亡又分为经典途径和非经典途径(图 3)。在经典途径中，模式识别受体通过识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式，启动炎性小体的组装，继而招募并活化 caspase1，使其切割 GSDMD 产生具有活性的 N 端和 C 端结构域，其中 GSDMD-N 可嵌入插入细胞膜脂质形成膜孔，导致细胞渗透压破坏、肿胀、破裂并引发焦亡；同时，活化的 caspase1 还作用于白细胞介素 1 β 、白细胞介素 18 前体物质，介导白细胞介素 1 β 、白细胞介素 18 的大量释放，因此具有强大的促炎作用。而在不依赖 caspase1 的非经典途径中，caspase1/4/5 可以直接被脂多糖等激活，切割 GSDMD 介导细胞焦亡^[34]。此外，在特定的化学刺激下，caspase8 和 caspase3 可分别切割 GSDMC 和 GSDME 诱导焦亡^[35-36]，细胞毒淋巴细胞和自然杀伤细胞释放的颗粒酶 A/B 可分别裂解 GSDMB 和 GSDME 促进焦亡，而化脓性链球菌分泌的外毒素 B 可特异性切割 GSDMA 来引发焦亡。

由于焦亡独特的促炎作用，其在各种炎症性疾病中起关键作用，包括心肌炎、慢性阻塞性肺疾病以及各种癌症等等。NLRP3 也被证实主要



图注: caspase1、caspase3、caspase4、caspase5、caspase8、caspase11均属于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族,能够在靶蛋白的特异天冬氨酸残基部位进行切割;GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME:均属于GSDM蛋白家族,包含一个具有活性的N末端结构域和一个具有抑制作用的C末端结构域,可被半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶水解。IL为白细胞介素。

图3 | 焦亡分子机制

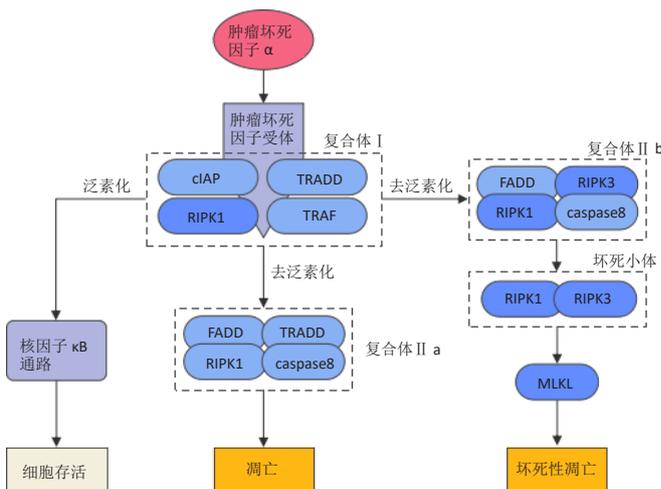
在巨噬细胞/破骨细胞、成骨细胞、树突状细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等中表达^[37]。对发生钛融合器松动的临床样本组织进行分析后发现,植入物的周围存在大量金属颗粒并伴随着纤维组织增生,且植入物周围界膜组织中NLRP3、caspase1和GSDMD表达均显著升高,说明了细胞焦亡也参与了假体周围骨溶解的发生发展^[38]。有关假体周围骨溶解中细胞焦亡的相关研究,见表3。目前认为,巨噬细胞由于吞噬各种磨损颗粒导致了溶酶体破裂和蛋白酶组织蛋白酶B的渗漏,继而激活NLRP3炎症小体并激活细胞焦亡,促进骨溶解^[39]。WU等^[40]发现,钴铬钽颗粒显著上调了巨噬细胞内凋亡相关斑点样蛋白和caspase1的表达,并引发下游白细胞介素1 β 和白细胞介素18的大量释放,而酮体 β -羟基丁酸可通过抑制NLRP3-DSDMD途径来缓解钴铬钽颗粒诱发的焦亡,此外,酮体 β -羟基丁酸还降低了细胞内TRAF6和NFATc1的表达,降低了基质金属蛋白酶9、CTSK和TRAP的水平,抑制了巨噬细胞的破骨分化及骨吸收能力。同一研究小组的另一项实验表明,丙酸盐和丁酸盐还可通过阻碍巨噬细胞中凋亡相关斑点样蛋白寡聚化来抑制NLRP3活化,从而抑制焦亡的进一步发生^[41]。基于上述发现,该团队还通过给予褪黑素调节肠道中某些产生短链脂肪酸细菌的相对丰度,以增加肠道丁酸盐的产生,进而缓解了钛颗粒诱导的小鼠颅骨骨溶解^[42]。另一项研究表明,布鲁顿酪氨酸激酶BTK可促进凋亡相关斑点样蛋白的寡聚化和caspase1的活化,而钛颗粒可以上调其上游长链非编码RNA Neat1在巨噬细胞中的表达,通过si-Neat1可显著抑制核因子 κ B通路和NLRP3的活化,以逆转假体周围骨溶解的发生^[43]。另一方面,成骨细胞在假体周围骨溶解的作用也十分重要。在钛颗粒诱导的大鼠股骨骨溶解模型中,ZHENG等^[44]发现SIRT3的消耗促进了NLRP3的激活,而靶向上调SIRT3显著抑制了NLRP3活化及caspase1、GSDMD、白细胞介素1 β 、白细胞介素18的表达,并通过Wnt/ β -catenin信号通路促进成骨功能,有效减轻了钛颗粒诱导的骨溶解。除此之外,磷酸三钙诱导的小鼠颅骨骨溶解模型表明,磷酸三钙磨损颗粒也上调了焦亡相关分子的表达水平,并证明了活性氧是激活NLRP3炎症小体的关键因素之一,活性氧清除剂的使用则抑制了焦亡及骨溶解的发生^[45]。

2.3 坏死性凋亡 坏死性凋亡是一种非半胱氨酸天冬氨酸酶依赖性的细胞程序性死亡方式,与坏死具有相似的形态特征,表现为胞质和细胞器肿胀、胞膜破裂以及细胞内容物的渗漏^[46]。分子机制上,坏死性凋亡可由多种死亡受体配体诱导,包括肿瘤坏死因子超家族受体、Toll样受体、干扰素受体等,并由受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3和混合谱系激酶结构域介导。其中肿瘤坏死因子诱导的坏死性凋亡途径被研究的最为深入(图4)。当肿瘤坏死因子 α 与细胞表面的肿瘤坏死因子受体1结合后,触发肿瘤坏死因子受体1相关死亡结构域、RIPK1、凋亡抑制蛋白、肿瘤坏死因子受体相关因子等蛋白的募集并形成复合物I,复合物I可通过复杂的模式变化协调下游信号通路,从而决定细胞的存活或死亡。正常情况下,复合物I中的RIPK1可经历泛素化修饰募集转化生长因子 β 活化激酶1、转化生

表3 | 焦亡与假体周围骨溶解的相关研究

第一作者	发表年份	干预对象	磨损颗粒	主要机制及结论
WU ^[42]	2021	巨噬细胞	钛颗粒	口服褪黑素可调节肠道菌群分布增加肠道内丁酸盐的含量,并通过丁酸盐抑制钛颗粒诱导的巨噬细胞焦亡
ZHENG ^[44]	2021	成骨细胞	钛颗粒	上调SIRT3可通过GSK-3 β / β -catenin途径抑制NLRP3细胞的活化并改善体内成骨,抑制钛颗粒诱导的焦亡和成骨抑制
WU ^[40]	2022	巨噬细胞	钴铬钽颗粒	酮体 β -羟基丁酸通过抑制NLRP3-DSDMD减轻了钴铬钽颗粒诱导的巨噬细胞焦亡,并可以抑制破骨分化及成熟缓解骨溶解
WU ^[41]	2022	巨噬细胞	钴铬钽颗粒	丙酸盐和丁酸盐通过抑制凋亡相关斑点样蛋白的寡聚化影响炎症小体的形成,从而减轻了巨噬细胞焦亡
LIN ^[43]	2022	巨噬细胞	钛颗粒	钛颗粒上调了LncRNA Neat1的表达,通过BTK/核因子 κ B途径促进焦亡和巨噬细胞极化,从而诱导小鼠颅骨骨溶解
ZHANG ^[45]	2022	骨细胞	磷酸三钙	磷酸三钙颗粒通过ROS/NLRP3/caspase1信号轴促进颅骨骨细胞的焦亡并导致假体周围骨溶解
龙智生 ^[38]	2023	临床样本	钛颗粒	松动的钛融合器植入物周围界膜组织中高表达NLRP3、caspase1和GSDMD等焦亡相关蛋白

表注:表中按年份罗列了假体周围骨溶解中有关于焦亡的研究。SIRT3:哺乳动物sirtuin蛋白家族的成员,是存在于线粒体中的一种去乙酰化酶;Neat1:核旁斑组转录本1,是一种重要的长链非编码RNA,参与机体免疫、肿瘤调节等生物过程;ROS:活性氧;NLRP3:NOD样受体蛋白3;caspase1:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1;GSDMD:Gasdermin D。



图注: cIAP为凋亡抑制蛋白; TRADD: 肿瘤坏死因子受体1相关死亡结构域; RIPK1: 受体相互作用蛋白激酶1; TRAF: 肿瘤坏死因子受体相关因子; FADD: Fas相关死亡结构域; RIPK3: 受体相互作用蛋白激酶3; caspase8: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8; MLKL: 混合谱系激酶结构域。

图4 | 坏死性凋亡机制

长因子 β 活化激酶1结合蛋白2和转化生长因子 β 活化激酶1结合蛋白3,进一步激活核因子 κ B信号通路并促进细胞的存活,而当RIPK1被去泛素化修饰时,RIPK1可被释放出来并参与复合物II的形成,而复合物II的类型 and caspase8的状态将决定细胞向凋亡或坏死性凋亡的转变^[47]。其中RIPK1、TRADD、Fas相关死亡结构域和caspase8可形成复合物II a,促使细胞发生凋亡,而caspase8被抑制后,RIPK1、RIPK3、FADD和caspase8组成的复合物II b可诱导细胞发生坏死性凋亡^[48]。随着复合物II b的形成,RIPK1可发生自磷酸化被激活,并通过其RIP同型结构域与RIPK3相互作用形成RIPK1/RIPK3二聚体,即坏死小体,随后坏死小体中磷酸化的RIPK3可作用于其功能底物混合谱系激酶结构域,促进混合谱系激酶结构域寡聚化并转移到质膜上,从而引起质膜透化和完整性丧失,发生细胞坏死性凋亡^[49]。这一过程可以被Nec-1靶向与RIPK1相互作用从而特异性抑制坏死性凋亡^[49]。总之,RIPK1的磷酸化对于坏死小体的组装和激活至关重要,而RIPK3则是坏死性凋亡不可或缺的关键因子,决定了细胞发生坏死性凋亡的易感性^[50],并最终由混合谱系激酶结构域执行。

肿瘤坏死因子 α 是诱导细胞坏死性凋亡的主要细胞因子,临床研究发现,在全髌关节置换术后发生了假体周围骨溶解的患者相较于对照组,血清中肿瘤坏死因子 α 的水平显著增高^[51],而抗肿瘤坏死因子 α 疗法也是目前临床防治假体周围骨溶解最有潜力的方法之一^[52]。尽管如此,在假体周围骨溶解中是否发生了坏死性凋亡以及其具体作用机制有待进一步研究。在体外实验中发现,肿瘤坏死因子 α 诱导的成骨细胞死亡同时存在凋亡和坏死性凋亡,并可以相互转变,同时应用肿瘤坏死因子 α 和 caspase 8 特异性抑制剂 Z-IETD-FMK 促使细胞发生坏死性凋亡,并可被 Nec-1 逆转^[53]。在破骨细胞的研究中发现,抑制 RIPK1 泛素化从而激活 RIPK1 诱导坏死性凋亡后,人破骨细胞表现出较低的稳定性和活力,表明坏死性凋亡抑制了破骨细胞的形成^[54]。此外,在 RIPK3 缺陷小鼠中,观察到骨干小梁化程度急剧降低,抗酒石酸酸性磷酸酶染色的骨切片结果也表明, RIPK3 缺陷动物骨骼中的破骨细胞总数显著增加^[55]。上述研究表明,坏死性凋亡可以降低破骨细胞的数目和功能,抑制骨吸收,相反,成骨细胞的坏死性凋亡则会导致骨形成减少。因此,进一步研究阐明坏死性凋亡在假体周围骨溶解中的作用及机制,可以为防治假体周围骨溶解提供新的策略。

2.4 铁死亡 铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡方式,于 2012 年由 Dixon 团队正式提出并命名,其特征是铁依赖性脂质过氧化的积累。在形态学表现上,不同于细胞凋亡和其他形式的细胞程序性死亡,铁死亡以线粒体表现为主,体现为线粒体明显萎缩,膜密度增加和线粒体嵴的减少或消失^[56]。铁死亡的发生与铁代谢和脂质调节密切相关,而对于铁死亡的调控机制(图 5),目前主要分为 3 类:①谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4) 途径: GPX4 是铁死亡的关键调节蛋白,通过将谷胱甘肽氧化使得细胞毒性脂质过氧化物还原为相应的醇,以防止脂质过氧化物的蓄积从而诱导铁死亡。由 SLC7A11 和 SLC3A2 两个亚基组成的胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白系统 Xc⁻ 负责从胞外摄入胱氨酸,胱氨酸在胞内被还原为半胱氨酸并参与谷胱甘肽的合成^[56],任何因素引起的谷胱甘肽合成降低也将影响 GPX4 的活性,导致细胞抗氧化能力降低和铁死亡。②铁代谢调控途径:铁是体内重要的微量元素,在氧的运输、电子传递、DNA 合成等过程中发挥重要作用。正常生理情况下, Fe³⁺ 通过转铁蛋白进入细胞并被金属还原酶 STEAP3 还原为 Fe²⁺,并主要以铁蛋白形式贮存,只有一小部分游离 Fe²⁺ 发挥作用,多余的 Fe²⁺ 可经过铜蓝蛋白氧化形成 Fe³⁺ 后再次通过转铁蛋白转运至胞外从而维持细胞内的铁稳态。当铁代谢过程发生紊乱时,如铁摄入的增加、铁蛋白的过度降解、铁排出的抑制等都将导致胞内游离铁离子蓄积,继而通过芬顿反应产生大量羟自由基,导致膜磷脂发生损伤,并最终引起细胞铁死亡^[58-59]。③脂质代谢调节途径:脂质过氧化是铁死亡的标志,涉及复杂的脂质代谢过程,其中酰基辅酶 A 合成酶 4 介导长链脂肪酸和辅酶 A 的酯化反应,是决定铁死亡敏感性的关键因素。酰基辅酶 A 合成酶 4 将花生四烯酸等多不饱和脂肪酸转化为脂酰辅酶 A,并将其掺入细胞膜脂质^[60]。随后,多种过氧化物酶如脂氧合酶、环氧合酶和细胞色素 P450 等介导了脂质的过氧化,由铁离子芬顿反应产生的自由基也可以导致非酶依赖性的脂质过氧化^[61]。

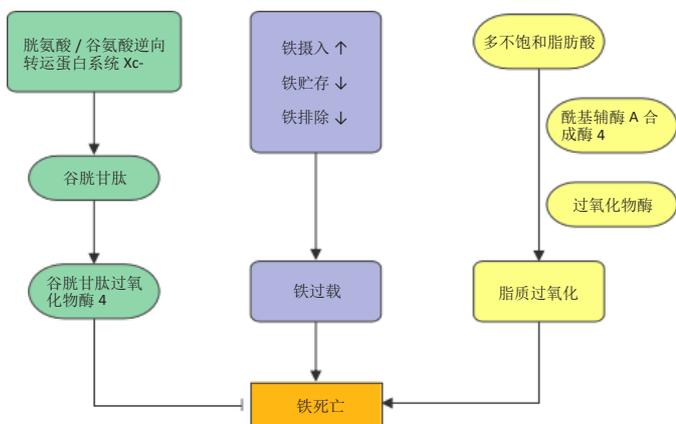


图 5 | 铁死亡相关机制

在铁死亡发现后的 10 年里,多种疾病或器官损伤被报道与铁死亡有关,包括 Sedaghatian 型椎干骺端发育不良、多器官功能障碍综合征、视网膜变性、神经变性、自身免疫疾病、肿瘤等等^[62],在骨质疏松、骨关节炎和骨肉瘤等骨科疾病中也被证实铁死亡的存在和意义^[63-65]。在假体周围骨溶解领域,铁死亡的作用及机制研究也正在成为人民日益关注的热点。通过分析临床假体周围骨溶解样本, XU 等^[66]发现松动假体周围骨组织成骨相关指标及 Gpx4、Slc7a11 的 mRNA 表达显著下降,提示了铁死亡的激活和成骨细胞的抑制。该团队进一步发现钴铬钼纳米颗粒可以通过下调 Nrf2-ARE 信号通路诱导成骨细胞发生铁死亡,表现出线粒体皱缩、线粒体嵴消失等典型电镜改变,并伴随 Gpx4、Slc7a11 蛋白水平上调和酰基辅酶 A 合成酶 4、环氧合酶 2 的下调,同时,丙二醛作为脂质过氧化作用的最终产物,其表达在钴铬钼颗粒干预后也显著增加。此外,铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 通过逆转成骨细胞的铁死亡,有效提高了成骨功能,明显改善了钴铬钼颗粒诱导的骨溶解。此外,其他研究还发现,细胞内铁过载不仅可以抑制成骨细胞的活性及功能^[67],还可以通过上调核因子 κ B 通路和氧化应激促进单核细胞向破骨细胞分化,刺激破骨细胞活性^[68],从而导致骨稳态失衡。但是假体周围骨溶解时是否存在铁过载还需要进一步明确,对于铁死亡在假体周围骨溶解中的作用及机制还需要进一步深入研究。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往研究存在的问题 假体周围骨溶解的病理机制复杂,目前尚未完全阐明,临床上还缺乏有效的手段以预防和治疗假体周围骨溶解。随着对假体周围骨溶解病因和发病机制研究的不断深入,越来越多的潜在靶点被发现并被应用于预防和治疗骨溶解的发生和进展。假体周围骨溶解的发病机制和磨损颗粒诱导的不同细胞死亡类型之间的关系一直备受关注,其中细胞凋亡是最早也研究最为深入的一种细胞程序性死亡方式,但随着自噬、焦亡、坏死性凋亡及铁死亡等重点新型细胞程序性死亡的发现,它们在假体周围骨溶解中的作用及机制研究可能成为未来研究的重点。与凋亡温和的死亡过程不同,焦亡、坏死性凋亡和铁死亡等过程均伴随着强烈的炎症反应,可能参与促进了假体周围骨溶解局部组织的慢性炎症,因此,需要进一步探索假体周围骨溶解与细胞死亡之间的关系,为临床有效防止假体周围骨溶解提供理论基础。

3.2 综述主要内容 文章总结并讨论了除细胞凋亡外的新型细胞程序性死亡在假体周围骨溶解中的研究,包括自噬、焦亡、坏死性凋亡及铁死亡。自噬目前被认为是一种细胞的保护机制,自噬的不足或过度激活都将引起细胞死亡,促进成骨功能降低和破骨功能的活跃,从而引起骨代谢紊乱和骨溶解。焦亡在假体周围骨溶解中的研究近年来备受关注,尤其是 NLRP3 炎性小体在局部炎症中扮演着重要角色,而焦亡的抑制均表现出良好的干预效果。坏死性凋亡在体外已被证明可以抑制成骨细胞和破骨细胞的形成和功能,从而影响骨吸收和骨破坏过程。铁死亡作为一种最新发现的细胞程序性死亡方式,受到复杂的信号通路和机制调控,目前尚未完全阐明。总之,自噬、焦亡、坏死性凋亡及铁死亡在假体周围骨溶解的发生发展中具有重要作用,其相关信号通路、基因等仍需要更深入的研究。

3.3 综述的局限性 随着新型细胞程序性死亡方式的陆续发现,相关性的研究在假体周围骨溶解中尚未得到广泛的开展,尤其是坏死性凋亡和铁死亡,而最新的一种称为铜死亡的程序性死亡方式,目前在假体周围骨溶解中还没有任何报道,因此仍然需要进一步的研究及持续关注。另一方面,多种程序性死亡之间也并非独立的,彼此之间存在着广泛和复杂的串扰,并可以相互转化,因此单一研究一种程序性死亡在假体周围骨溶解中的作用可能并不充分,需要更加深入的研究以了解复杂的细胞死亡通路。

3.4 课题组专家对未来的建议 文章希望通过总结目前有关新型程序性细胞死亡的研究来为假体周围骨溶解的预防和治疗提供新的干预靶点及策略。在接下来的研究中,各种新型细胞程序性死亡方式仍需要进一步的研究以明确其在假体周围骨溶解中的作用机制,需要注意的是,即使是同一种程序性死亡方式,作用于不同的细胞后对于骨代谢的平衡也可能产生不一样的效果。此外,着重分析多种死亡方式之间的关系和串扰

也将是研究的重点,有利于进一步调控局部细胞的状态及功能,为假体周围骨溶解的治疗提供更多的理论基础。

致谢:感谢苏州大学附属第一医院骨科徐耀增主任对文章撰写的指导所做出的贡献,同时要感谢苏州大学骨科研究所耿德春教授对于文章撰写思路的指导。

作者贡献:文章设计者、资料收集者及撰写者均为梁晓龙,写作思路指导及文章校审者为徐耀增和耿德春,文章修改者为郑恺。

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:该文章撰写遵守了《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

[1] SINGH JA, YU S, CHEN L, et al. Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020–2040 Using the National Inpatient Sample. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1134-1140.

[2] BURKE NG, GIBBONS JP, CASSAR-GHEITI AJ, et al. Total hip replacement—the cause of failure in patients under 50 years old? *Ir J Med Sci.* 2019; 188(3):879-883.

[3] CHARETTE RS, SLOAN M, DEANGELIS RD, et al. Higher Rate of Early Revision Following Primary Total Knee Arthroplasty in Patients Under Age 55: A Cautionary Tale. *J Arthroplasty.* 2019;34(12):2918-2924.

[4] WEBER M, RENKAWITZ T, VOELLNER F, et al. Revision Surgery in Total Joint Replacement Is Cost-Intensive. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8987104.

[5] HUNT LP, WHITEHOUSE MR, BESWICK A, et al. Implications of Introducing New Technology: Comparative Survivorship Modeling of Metal-on-Metal Hip Replacements and Contemporary Alternatives in the National Joint Registry. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(3):189-196.

[6] CHALMERS BP, SYKU M, JOSEPH AD, et al. High Rate of Re-Revision in Patients Less Than 55 Years of Age Undergoing Aseptic Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021;36(7):2348-2352.

[7] GALLO J, GOODMAN SB, KONTTINEN YT, et al. Osteolysis around total knee arthroplasty: A review of pathogenetic mechanisms. *Acta Biomater.* 2013; 9(9):8046-8058.

[8] GALLO J, GOODMAN SB, KONTTINEN YT, et al. Particle disease: Biologic mechanisms of periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. *Innate Immun.* 2013;19(2):213-224.

[9] GOODMAN SB, GALLO J. Periprosthetic Osteolysis: Mechanisms, Prevention and Treatment. *J Clin Med.* 2019;8(12):2091.

[10] BEDOUI S, HEROLD MJ, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):678-695.

[11] 刘国印, 赵建宁, 王瑞. 磨损微粒诱导细胞凋亡与无菌性松动的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2013,26(9):791-796.

[12] 蒋营军, 吴连国. 人工关节置换术后磨损颗粒与假体周围骨溶解的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2016,29(10):968-972.

[13] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):349-364.

[14] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell.* 2011;147(4):728-741.

[15] NAH J, ZABLOCKI D, SADOSHIMA J. The role of autophagic cell death in cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;173:16-24.

[16] HURLEY JH, YOUNG LN. Mechanisms of Autophagy Initiation. *Annual Review of Biochemistry.* 2017;86(1):225-244.

[17] KIM YC, GUAN KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest.* 2015;125(1):25-32.

[18] KLIONSKY DJ, PETRONI G, AMARAVADI RK, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863.

[19] 蔡燕, 施勤, 赵环, 等. 聚甲基丙烯酸甲酯颗粒诱导骨溶解实验研究 [J]. *重庆医学*, 2013,42(34):4160-4161+4165.

[20] 严嘉琦, 张云, 刘方舒, 等. 磷酸三钙磨损颗粒诱导小鼠假体周围骨细胞损伤的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2018,34(1):83-87.

[21] XIAN G, CHEN W, GU M, et al. Titanium particles induce apoptosis by promoting autophagy in macrophages via the PI3K/Akt signaling pathway. *J Biomed Mater Res A.* 2020;108(9):1792-1805.

[22] WANG L, GAO Z, ZHANG J, et al. Netrin-1 regulates ERK1/2 signaling pathway and autophagy activation in wear particle-induced osteoclastogenesis. *Cell Biol Int.* 2021;45(3):612-622.

[23] CHEN W, XIAN G, GU M, et al. Autophagy inhibitors 3-MA and LY294002 repress osteoclastogenesis and titanium particle-stimulated osteolysis. *Biomater Sci.* 2021;9(14):4922-4935.

[24] CHEN J, YAO Y, WANG Y, et al. Autophagy triggered by the ROS/ERK signaling pathway protects mouse embryonic palatal cells from apoptosis induced by nicotine. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(54):81909-81922.

[25] CHU B, CHEN S, ZHENG X, et al. Nepetin inhibits osteoclastogenesis by inhibiting RANKL-induced activation of NF- κ B and MAPK signalling pathway, and autophagy. *J Cell Mol Med.* 2020;24(24):14366-14380.

[26] 董凡赫, 寿今豪, 陈宇峰, 等. 重楼皂苷 I 通过抑制自噬减轻磷酸三钙磨损颗粒诱导成骨细胞损伤的实验研究 [J]. *中草药*, 2020,51(9): 2501-2508.

[27] ZHANG Q, ZHANG XF. Hyperoside decreases the apoptosis and autophagy rates of osteoblast MC3T3-E1 cells by regulating TNF-like weak inducer of apoptosis and the p38mitogen activated protein kinase pathway. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):41-50.

[28] ZHANG Z, FU X, XU L, et al. Nanosized Alumina Particle and Proteasome Inhibitor Bortezomib Prevented inflammation and Osteolysis Induced by Titanium Particle via Autophagy and NF- κ B Signaling. *Sci Rep.* 2020;10(1): 5562.

[29] WU W, WANG L, MAO YQ, et al. Impaired Autophagy in the Fibroblasts by Titanium Particles Increased the Release of CX3CL1 and Promoted the Chemotactic Migration of Monocytes. *Inflammation.* 2020;43(2):673-685.

[30] LI D, WANG C, LI Z, et al. Nano-sized Al₂O₃ particle-induced autophagy reduces osteolysis in aseptic loosening of total hip arthroplasty by negative feedback regulation of RANKL expression in fibroblasts. *Cell Death Dis.* 2018; 9(8):840.

[31] COOKSON BT, BRENNAN MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends in Microbiology.* 2001;9(3):113-114.

[32] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541.

[33] XUE W, CUI D, QIU Y. Research Progress of Pyroptosis in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:872471.

[34] MAN SM, KARKI R, KANNEGANTI TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017;277(1):61-75.

[35] NEWTON K, WICKLIFFE KE, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase-8 determines plasticity between cell death pathways. *Nature.* 2019;575(7784): 679-682.

[36] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature.* 2017;547(7661): 99-103.

[37] ZHONG Y, KINIO A, SALEH M. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases. *Front Immunol.* 2013;4:333.

[38] 龙智生, 扶流祥, 龚飞鹏, 等. 细胞焦亡相关蛋白在钽融合器松动周围组织中的表达及意义 [J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(25): 4057-4062.

- [39] SON HS, LEE J, LEE HI, et al. Benzydamine inhibits osteoclast differentiation and bone resorption via down-regulation of interleukin-1 β expression. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(3):462-474.
- [40] WU Y, TENG Y, ZHANG C, et al. The ketone body β -hydroxybutyrate alleviates CoCrMo alloy particles induced osteolysis by regulating NLRP3 inflammasome and osteoclast differentiation. *J Nanobiotechnology*. 2022; 20:120.
- [41] WU YL, ZHANG CH, TENG Y, et al. Propionate and butyrate attenuate macrophage pyroptosis and osteoclastogenesis induced by CoCrMo alloy particles. *Mil Med Res*. 2022;9:46.
- [42] WU Y, HE F, ZHANG C, et al. Melatonin alleviates titanium nanoparticles induced osteolysis via activation of butyrate/GPR109A signaling pathway. *J Nanobiotechnology*. 2021;19:170.
- [43] LIN S, WEN Z, LI S, et al. LncRNA Neat1 promotes the macrophage inflammatory response and acts as a therapeutic target in titanium particle-induced osteolysis. *Acta Biomater*. 2022;142:345-360.
- [44] ZHENG K, BAI J, LI N, et al. Protective effects of sirtuin 3 on titanium particle-induced osteogenic inhibition by regulating the NLRP3 inflammasome via the GSK-3 β / β -catenin signalling pathway. *Bioact Mater*. 2021;6(10):3343-3357.
- [45] ZHANG Y, YAN M, NIU W, et al. Tricalcium phosphate particles promote pyroptotic death of calvaria osteocytes through the ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling axis in amouse osteolysis model. *Int Immunopharmacol*. 2022; 107:108699.
- [46] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN FKM, et al. Necroptosis: Mechanisms and Relevance to Disease. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:103-130.
- [47] JACO I, ANNIBALDI A, LALAOUI N, et al. MK2 Phosphorylates RIPK1 to Prevent TNF-Induced Cell Death. *Mol Cell*. 2017;66(5):698-710.e5.
- [48] HU X, WANG Z, KONG C, et al. Necroptosis: A new target for prevention of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1032614.
- [49] CAI Z, JITKAEW S, ZHAO J, et al. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. *Nat Cell Biol*. 2014;16(1):55-65.
- [50] MOUJALLED DM, COOK WD, OKAMOTO T, et al. TNF can activate RIPK3 and cause programmed necrosis in the absence of RIPK1. *Cell Death Dis*. 2013;4(1):e465-e465.
- [51] CHAGANTI RK, PURDUE E, SCULCO TP, et al. Elevation of Serum Tumor Necrosis Factor α in Patients with Periprosthetic Osteolysis: A Case-Control Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(2):584-589.
- [52] SCHWARZ EM, LOONEY RJ, O'KEEFE RJ. Anti-TNF- α therapy as a clinical intervention for periprosthetic osteolysis. *Arthritis Res*. 2000;2(3):165-168.
- [53] SHI G, JIA P, CHEN H, et al. Necroptosis occurs in osteoblasts during tumor necrosis factor- α stimulation and caspase-8 inhibition. *Braz J Med Biol Res*. 2018;52(1):e7844.
- [54] MOEN IN, WESTHRIN M, HÅLAND E, et al. Smac-mimetics reduce numbers and viability of human osteoclasts. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):36.
- [55] MULLIN BH, TICKNER J, ZHU K, et al. Characterisation of genetic regulatory effects for osteoporosis risk variants in human osteoclasts. *Genome Biol*. 2020;21(1):80.
- [56] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Non-Apoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072.
- [57] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, et al. Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1-2):317-331.
- [58] WANG YQ, CHANG SY, WU Q, et al. The Protective Role of Mitochondrial Ferritin on Erastin-Induced Ferroptosis. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:308.
- [59] GENG N, SHI BJ, LI SL, et al. Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3826-3836.
- [60] DOLL S, PRONETH B, TYURINA YY, et al. Acl4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nat Chem Biol*. 2017;13(1): 91.
- [61] CLEMENTE SM, MARTÍNEZ-COSTA OH, MONSALVE M, et al. Targeting Lipid Peroxidation for Cancer Treatment. *Molecules*. 2020;25(21):5144.
- [62] STOCKWELL BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*. 2022;185(14):2401-2421.
- [63] JENEY V. Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. *Front Pharmacol*. 2017;8:77.
- [64] JING X, DU T, LI T, et al. The detrimental effect of iron on OA chondrocytes: Importance of pro-inflammatory cytokines induced iron influx and oxidative stress. *J Cell Mol Med*. 2021;25(12):5671-5680.
- [65] NI S, KUANG Y, YUAN Y, et al. Mitochondrion-mediated iron accumulation promotes carcinogenesis and Warburg effect through reactive oxygen species in osteosarcoma. *Cancer Cell Int*. 2020;20(1):399.
- [66] XU Y, SANG W, ZHONG Y, et al. CoCrMo-Nanoparticles induced peri-implant osteolysis by promoting osteoblast ferroptosis via regulating Nrf2-ARE signalling pathway. *Cell Prolif*. 2021;54(12):e13142.
- [67] DOYARD M, FATIH N, MONNIER A, et al. Iron excess limits HHIPL-2 gene expression and decreases osteoblastic activity in human MG-63 cells. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2435-2445.
- [68] 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.

(责任编辑: LUY, GD, ZN, QY)