DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20221026.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20221026.1352.002

坏死性凋亡与铁死亡在膝骨关节炎中的研究进展

宗亿洲[1],戴 易[1],李 哲[1],延伟伟[1],雷茂锟[1],袁长深[1,2],段 戡[1,2]✉
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530000;2.广西中医药大学一附院东葛院区四肢骨伤科,广西 南宁 530000)

[摘要]膝骨关节炎作为一种中老年人多发的慢性致残性疾病,不仅给患者带来了行动上的困扰,还给其家属带来了巨大的心理及经济负担。目前其治疗手段虽然多样,但疗效不佳,基本以缓解症状为主,且无法干预疾病进展。坏死性凋亡和铁死亡是近年来发现的两种全新的细胞程序性死亡途径,它们对膝骨关节炎的发生发展起着关键作用,也为防治膝骨关节炎提供了新的契机。本文就坏死性凋亡和铁死亡及其在膝骨关节炎中相关研究进行综述。

[关键词]膝骨关节炎;坏死性凋亡;铁死亡;研究;综述
[中图分类号]R684.3 [文献标识码]A [文章编号]1007-1237(2023)21-1675-06

Research progress of necroptosis and ferroptosis in knee osteoarthritis

ZONG Yi-zhou[1], DAI Yi[1], LI Zhe[1], YAN Wei-wei[1], LEI Mao-kun[1], YUAN Chang-shen[1,2], DUAN Kan[1,2]✉
(1. *Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530000, *China*; 2. *Department of Extremities and Orthopedics, Dongge District, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning* 530000, *China*)
[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Science Foundation Regional Fund Project* (82160912)
[*Author*]: *ZONG Yi-zhou, E-mail*: 897462908@qq.com.
[*Correspondence to*]: *DUAN Kan, Chief Physician, Ph.D, E-mail*: *duankan*1001@*sina.com*.
Received: 2022-08-20 *Revised*: 2022-10-22 *JHMU*, 2023;29(21):1675-1680

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Knee osteoarthritis, as a chronic disabling disease, not only brings trouble to the patients, but also brings great psychological and economic burden to their families. Although there are various treatment methods, the curative effect is not good, mainly relieving symptoms, without effective intervention in intervene the disease progression. Necroptosis and ferroptosis are two new pathways of programmed cell death discovered in recent years, they play a key role in the occurrence and development of knee osteoarthritis and also provide a new opportunity for the prevention and treatment of knee osteoarthritis. This article reviews necroptosis and ferroptosis and their related studies in knee osteoarthritis.

[KEYWORDS] Knee osteoarthritis; Necroptosis; Ferroptosis; Research; Review

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以关节软骨磨损、韧带损伤、滑膜炎症及关节缘骨赘生成为主要病理特征的慢性退行性疾病。其临床主要表现为关节肿痛、活动受限等不适,严重者可出现膝关节变形甚或肌萎无力[1]。据流行病学统计[2],KOA影响了全球约6.5亿人,其中40岁以上约占22.9%,并且其发病率与受教育程度呈负相关,给医疗保障系统带来了沉重的负担。目前该病病因尚不明确,多与年龄、体重、创伤及环境变化有关。常用的治疗方法包括适当运动、控制体重、热疗法、消炎止痛、关节注射以及中医手法治疗[3,4],虽然都具有一定的疗效,但不能从根本上解决问题。疾病

[基金项目]国家自然科学基金地区基金项目(82160912)
[作者简介]宗亿洲,E-mail:897462908@qq.com。
[通讯作者]段戡,主任医师,博士,E-mail:duankan1001@sina.com。
[收稿日期]2022-08-20 [修回日期]2022-10-22 网络出版时间:2022-10-27 10:02:02

容易持续恶化，到了末期多采用关节置换，而这常伴随着手术费用高和术后恢复期长等缺点[5]。因此，探索KOA新的具体的治疗方案显得尤为重要。最新研究表明[6]，坏死性凋亡和铁死亡是由基因调控的细胞程序性死亡方式，在KOA的发生发展中发挥着重要的作用，可能是防治KOA的潜在机制。本文就坏死性凋亡与铁死亡及其在KOA中的最新研究进行综述。

1 坏死性凋亡与KOA

1.1 坏死性凋亡的概述

坏死性凋亡是一种由受体相互作用蛋白激酶1（receptor interacting protein kinase 1，RIPK1）、受体相互作用蛋白激酶3（receptor interacting protein kinase3，RIPK3）介导，以混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）为执行蛋白的新型调节细胞死亡方式[7]。它的发生结合了细胞凋亡和细胞坏死的特征，可以在细胞凋亡受阻时被激活，但区别于细胞凋亡[8]。细胞凋亡是第一个被发现的程序性细胞死亡，其形态学表现为细胞浓缩、细胞核破裂、染色质凝结等，常由死亡受体等激发，通过半胱天冬酶介导产生，是为了让生物体获得更大益处而牺牲特定细胞的积极死亡过程[9]。坏死性凋亡则是一种与细胞凋亡共享上游传导信号的非半胱天冬酶依赖性细胞死亡过程，常表现为类似细胞坏死的细胞学变化，如细胞质半透明化、细胞器肿胀、细胞膜破裂及细胞内容物释放等，并且坏死细胞破裂释放的胞内容物会引发强烈的炎症反应，对周围组织产生不利影响[10]。目前比较有效的坏死性凋亡抑制剂是坏死抑素-1（necrostatin-1，Nec-1），它是在其拮抗剂的化学筛查中被首次发现的，可通过抑制RIPK1的激酶活性来保护细胞免受坏死凋亡[11]。

1.2 坏死性凋亡的产生机制

坏死性凋亡是细胞在环境压力下所产生的一种可调控性反应，通常由多种不同的因素激发，如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、活性氧（reactive oxygen species，ROS）和炎症因子等，其中以TNF-α介导的信号通路研究最为深入。当细胞受到外界环境刺激后，诱导坏死性凋亡的TNF-α释放出来，肿瘤坏死因子受体1（tumor necrosis factor receptor 1，TNFR1）被激活，TNF-α与TNFR1结合并募集RIPK1等多种蛋白质，在细胞膜上形成复合物Ⅰ[12]。正常情况下，复合物Ⅰ中的RIPK1可在经历泛素化修饰后激活核转录因子-kB（nuclear factor -kB，NF-kB）信号通路，进而通过抑制半胱天冬酶-8（caspase-8）的活性来促进炎症产生和维持细胞存活率[7]。而当RIPK1被去泛素化修饰时，作用于NF-kB信号通路蛋白的活性降低，RIPK1从复合物Ⅰ中分离出来，与招募的Caspase-8等蛋白形成复合物Ⅱ，共同介导细胞死亡途径。Caspase-8作为一种调控细胞凋亡和坏死性凋亡的分子开关，在维持机体稳态中扮演着重要角色[13]。当Caspase-8的活性被激发时，它会通过抑制RIPK1、RIPK3的活性形成复合物Ⅱa，促使细胞凋亡的发生；而当Caspase-8的活性受到抑制时，RIPK1、RIPK3的活性较前增高，从而诱导复合物Ⅱb形成，使细胞发生坏死性凋亡[14]。

RIPK1、RIPK3作为坏死性凋亡的特征性蛋白，两者拥有相似的可作为结合位点的RIP同型结构域（RIP homotypic interaction motif，RHIM）。在坏死性通路中，RIPK1首先通过磷酸化被激活，继而被激活的RIPK1通过RHIM结构域与RIPK3结合，两者形成RIPK1/RIPK3复合物，即坏死小体[15]。坏死小体是RIPK3介导MLKL的重要平台[16]。随着坏死小体的形成，RIPK3的磷酸化底物MLKL被聚集，坏死小体中RIPK3作用于MLKL，使其形成磷酸化的多聚体并易位到细胞膜以执行细胞坏死。

1.3 坏死性凋亡在KOA中的应用

人们对坏死性凋亡的研究涉及其产生机理和作用机制，也涉及了其在KOA中的应用。Jeon等[17]为了研究RIPK3轴在KOA发病中的作用，通过手术诱导KOA小鼠模型并对比RIPK3表达情况，结果表明在一定范围内KOA的受损程度与RIPK3的表达呈正相关，而当使用RIPK3激酶抑制剂干预时，KOA的进展被中止，因而RIPK3激酶抑制剂可能是治疗OA的潜在临床干预措施。绿唇贻贝（green-lipped mussel，GLM）是一种天然膳食补充剂，具有改善疼痛和保护关节的功能[18]。研究者为了探索GLM在KOA中的作用原理，使其作用于KOA小鼠并观察相应指标，发现GLM是通过降低关节中坏死性凋亡介质RIPK1、RIPK3和MLKL的表达水平来发挥保护KOA的作用[19]。同样，也有研究者在坏死性通路及基因方面找到了治疗KOA的突破口。Zhang[20]和Gong[21]等发现小分子抑制剂VX-11e及AZ-628可以通过降低坏死关键蛋白RIPK3、MLKL的表达来减轻KOA中软骨细胞坏

死性凋亡的发生,进而抑制KOA关节软骨和软骨下骨的丢失。袁长深等[22]发现基因IL1B、MYC、CYBB和EGFR在调控坏死性凋亡中起着关键作用,能够在大鼠KOA软骨中呈显著差异性表达,这是人们在基因层面上找到治疗KOA的一种突破,为今后进一步研究及靶向治疗KOA提供了一种较为可靠的思路。此外,氧化和机械创伤也被证明与骨关节炎中坏死性凋亡有关,根据实验中氧化应激和细胞因子的释放,发现软骨损伤与坏死过程之间可能存在联系,而阻断这些致病的诱发因素和分子机制成为了一种防治骨关节炎的手段,也为治疗KOA提供了一种重要方法[23]。

2 铁死亡与KOA

2.1 铁死亡的概述

铁死亡是一种由铁积累、脂质过氧化和质膜损伤共同引起的新型调节细胞死亡模式。它的发生由铁依赖性磷脂过氧化驱动,涉及了多种生物学过程,如氧化还原反应,铁代谢、脂质和葡萄糖代谢以及多种与疾病相关的信号传导等[24]。铁死亡具有区别于坏死性凋亡的形态学和病理学特征。在形态学上,铁死亡主要表现为线粒体外膜破裂、线粒体皱缩、线粒体脊减少甚至消失。在病理学上,细胞内脂质过氧化物(lipid peroxidation,LPO)和铁的增多是铁死亡的主要特点。LPO作为铁死亡的诱发因素通常是在酯氧合酶、环氧合酶和细胞色素P450等特定酶作用下形成,当其含量增多时会通过调控脂膜的完整性促使铁死亡发生,而细胞内多余的铁常会通过Fenton反应介导ROS的大量产生诱发铁死亡。目前,铁死亡的调节途径大致可分为三类。第一类由谷胱甘肽(glutathione,GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)途径调节,该途径可通过对系统Xc-的抑制来减少GSH的合成,从而抑制GPX4的活性,使细胞抗氧化能力降低发生铁死亡[25]。第二类由铁代谢的调控机制调节,蛋白酶OTUD1可以通过调控与铁蛋白活性相关的OTUD1-IREB2-TFRC通路来增加细胞对铁的吸收,促使细胞产生铁积累[26]。最后,由与脂质代谢的相关途径调节,酰基辅酶A合成酶长链家族成员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 acyl-transferase 3,LPCAT3)可以通过影响多不饱和脂肪酸的活性和跨膜特性来加速细胞中脂质过氧化物的积累和诱导铁死亡的发生[27]。

2.2 铁死亡的产生机制

目前,研究者对铁死亡产生机制的研究以GSH/GPX4途径介导为主。铁死亡的发生由小分子Erastin诱发,受到包括GSH和GPX4在内的脂质修复酶的潜在调节。GSH是一种由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成的三肽,因为含有巯基结构成为人体内重要的抗氧化剂[28]。Gpx4是一种以GSH为底物的经典铁死亡抑制剂,能够还原GSH将磷脂氢过氧化物转化为脂醇而抑制铁死亡,其活性减少时就会促使铁死亡的发生。当细胞处于炎症刺激、高脂血症或铁超负荷的环境时,位于细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白系统Xc-会在小分子Erastin的作用下活性下降。正常生理下,系统Xc-会以1:1的比例通过细胞膜摄入胱氨酸,并排出谷氨酸来维持细胞氧化应激稳定。当系统Xc-的活性受到抑制时,胱氨酸转移到细胞中的速率下降,以胱氨酸为转化原材料的半胱氨酸生成减少,继而GSH合成下降,Gpx4表达降低。软骨细胞中ROS和脂质-ROS不能由GPX4催化的GSH还原酶反应途径代谢而积累而发生铁死亡[12],[29]。

同时外界环境刺激也会促使细胞内游离铁增多诱发铁死亡。当细胞受到外部刺激时,细胞外Fe^{3+}由细胞膜上转铁蛋白受体1转入到细胞体中,并在金属还原酶前列腺3的跨膜上皮抗原作用下还原为Fe^{2+}[30]。随后,被还原的Fe^{2+}通过二价金属转运蛋白1转运到细胞质中的不稳定铁池中。正常生理下,多余的铁会通过铁转运蛋白转运到细胞外,当铁输出机制受损时就会造成细胞内铁积累。

2.3 铁死亡在KOA中的应用

随着对KOA研究的深入,铁死亡成为治疗KOA新的突破口。Yao等[31]为了研究软骨细胞铁死亡对KOA的影响,利用白细胞介素-1β和柠檬酸铁铵对小鼠膝关节软骨细胞诱导并用铁抑素-1(Ferrostatin-1,Fer-1)处理被诱导的细胞,结果表明软骨细胞铁死亡促进了KOA的进展而Fer-1可以通过抑制铁死亡来阻止KOA进程。Zhou等[32]为了研究具有抗炎效应的D-甘露糖在KOA中是否干扰软骨细胞铁死亡,将其喂服于发生膝关节软骨变性的小鼠,观察到D-甘露糖可以通过抑制软骨细胞对铁死亡的敏感性来缓解骨关节炎的进展。二甲双胍作为目前治疗2型糖尿病的一线药物,被多项研究证明具有适度的抗全身性炎症的作用[33]。Yan[34]

等为了探究二甲双胍对KOA软骨细胞铁死亡的影响，使其作用于被诱导铁死亡的软骨细胞，发现关节软骨损害较前减轻与二甲双胍对铁死亡相关蛋白的抑制有关。在中医药方面，温经通络汤作为桂枝加附子汤的衍生方，可通过多种途径调控血管生成进而抑制感觉神经的生长，对缓解KOA疼痛具有重要的作用[35]。研究者为探究它抑制血管生成的机理，以含药血清作用于脐静脉内皮细胞，发现温经通络汤可通过激活铁死亡通路来减少血管内皮细胞的增殖，也说明了其可以通过调控铁死亡通路来达到治疗KOA的目的[36]。在基因研究方面，有研究者发现铁死亡相关基因*HMOX1*在KOA软骨组织中高表达，并与KOA的严重程度呈正相关，而寻找抑制基因*HMOX1*表达的通路成为治疗KOA的潜在思路[37]。此外，铁螯合剂去铁胺及类胡萝卜素虾青素也被证明可以影响软骨细胞铁死亡的进展，对KOA软骨细胞具有保护作用，其在关节腔内的应用成为研究者治疗KOA较好的方案[38,39]。

3 坏死性凋亡与铁死亡之间的联系

坏死性凋亡与铁死亡是具有较高研究价值的程序性细胞死亡，同属于坏死性细胞死亡。它们虽然是两种不同的细胞死亡方式，但在有些方面却有着十分密切的联系。一方面，它们都受线粒体功能的影响。线粒体对调节细胞存活和死亡具有重要作用，其功能通常与ROS的产生和ATP的消耗有关，当细胞处于应激状态或受到病理侵袭时，负责调控细胞质基质与线粒体物质和离子交换的通道被抑制，细胞内ATP被消耗，ROS产生增加，而产生的ROS既可以促进RIPK1的自磷酸化和RIPK3的募集诱导坏死性凋亡的发生，也可以促进脂质过氧化物的积累发生铁死亡[40,41]。另一方面，坏死性凋亡与铁死亡发生过程中都有Ca^{2+}的参与。Ca^{2+}作为机体骨骼发育重要的矿物质元素，对调节机体生长发育和能量代谢具有重要作用。当细胞受到外在异常刺激后，细胞外大量Ca^{2+}因细胞膜上钙离子通道过度激活而内流，同时加上胞内细胞器中Ca^{2+}释放，Ca^{2+}浓度急聚上升，细胞质中过量的Ca^{2+}向线粒体转移使其出现能量供应障碍和氧化应激而出现细胞死亡[42,43]。最后，它们都可以促进机体产生免疫应答反应。坏死性凋亡途径激活后，坏死细胞膜破裂，释放的胞内容物作为DAMPS刺激周围细胞产生炎症反应，而铁死亡细胞在酯氧合酶和环氧合酶的介导下，通过花生四烯酸代谢也会导致炎性介质释放产生免疫应答反应，同时伴随着大量天然免疫因子释放，如DAMPS等[44]。

4 坏死性凋亡与铁死亡在KOA中的应用

关节软骨细胞作为膝关节软骨唯一的细胞成分，其存活对于膝关节的保护具有重要意义；成骨细胞作为关节骨生成的功能细胞，其失调往往会导致关节骨质增生或骨关节的退化；两者均为膝关节重要的组成部分，当其正常工作时才能防止膝关节病变[45,46]。既往研究者发现关节软骨细胞可以在铁积累环境下通过产生过多的ROS来诱发铁死亡，最新研究证明成骨细胞内过量的铁诱导ROS增多后也可以导致坏死性凋亡的发生，其机理主要是细胞内过多的ROS能够激活RIPK1/RIPK3通路，使细胞内RIPK1、RIPK3表达增加[31,47]。因而，坏死性凋亡与铁死亡均可以在铁积累和ROS增多时介导膝关节病变，而对这两种共同的诱发因素的抑制可能是防治KOA的重要方法。此外，中科院有研究者通过化合物及基因筛查等方法研究细胞坏死性凋亡与铁死亡之间的共同调控机制时，发现加入坏死性凋亡细胞中的小分子2-氨基-5-氯-N，3-二甲基苯甲酰胺（2-amino-5-chloro-N，3-dimethylbenzamide，CDDO）可以通过抑制热休克蛋白90（heat shock protein 90，HSP90）的活性来抑制RIPK1激酶活性，从而降低RIPK1、RIPK3和MLKL的磷酸化，减少坏死性凋亡的发生，而在铁死亡通路中，CDDO通过抑制HSP90的活性来抑制自噬的发生，从而减少GPX4的降解来抑制铁死亡[48]。因此，小分子CDDO能够以蛋白质HSP90为媒介对这两种死亡方式进行有效的控制，对于KOA中同时存在坏死性凋亡和铁死亡时它的相关药物及其他HSP90抑制剂成为较为合适的选择。

5 总结及展望

KOA是临床中常见的肌肉骨骼疾病，其致病因素复杂多样，困扰了许多中老年人。目前的治疗方法虽然较多，却很难有根治之法。随着坏死性凋亡和铁死亡的研究出现，一些新的发现为KOA的治疗开扩了新领域，如RIPK3激酶抑制剂、GLM、Fer-1、D-甘露糖等成为治疗KOA的新的切入点。特别是对坏死性凋亡和铁死亡的联合研究，证明两者之间也存在相同的产生因素和作用靶点，为单一药治疗两种甚至多种因素导致的KOA提供了方向。坏死性凋亡与铁死亡是各具特点又相互联系的两种新型细胞死亡方式，由外在小分子研究到信

号通路的探讨再到基因靶点的研究，都是KOA治疗研究上的进一步深入，为研究者防治KOA的提供了一些科学理论上的支撑。但应认识到对于坏死性凋亡和铁死亡治疗KOA的研究目前还欠完善，一些相关性研究还处于动物实验阶段，缺乏临床人体实验的证实，并且对如何通过两种程序性死亡方式来防治KOA的具体药物未见报道。此外，不同的细胞死亡模式之间是有一定的联系的，对于不同抑制剂是否能联合应用及使用后的效果还有待科学的实验证明。因此，需要持续的研究来为KOA的治疗提供可行的方法和更多的循证依据。

作者贡献度说明：

宗亿洲：文献查找和文章书写；戴易、李哲、延伟伟、雷茂锟：文章内容修改；袁长深、段戡：文章构思。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020,32(10):1-14.

2 Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies[J]. E Clin Med, 2020, 29-30(9):100587.

3 Ko NY, Chang CN, Cheng CH, et al. Comparative effectiveness of focused extracorporeal versus radial extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis -randomized controlled study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022,19(15):9001.

4 Yin X, Liu Y, Liu W, et al. Blade needle therapy versus conventional acupuncture for knee osteoarthritis: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(30):e29647.

5 谭美丽，汤小梅，刘艳华，等. 老年全膝关节置换术患者参与医疗决策的满意度现状及其影响因素研究[J]. 现代临床护理, 2022,21(2):8-13.

6 Peng JJ, Song WT, Yao F, et al. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: Focus on necroptosis and ferroptosis[J]. Exp Eye Res, 2020,191(2):107922.

7 Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2019,20(1):19-33.

8 Sarcognato S, Jong I, Fabris L, et al. Necroptosis in cholangiocarcinoma[J]. Cells, 2020,9(4):982.

9 Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials[J]. Biosci Rep, 2019,39(1):BSR20180992.

10 杨彩霞，杨敏，王根林，等. TNF-α诱导小鼠乳腺上皮细胞凋亡和程序性坏死研究[J]. 南京农业大学学报, 2022,45(1):147-155.

11 Khoury MK, Gupta K, Franco SR, et al. Necroptosis in the pathophysiology of disease[J]. Am J Pathol, 2020, 190(2):272-285.

12 Yang J, Hu S, Bian Y, et al. Targeting cell death: Pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9(1):789948.

13 Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019,575(7784):683-687.

14 Gong Y, Fan Z, Luo G, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):100.

15 Wang Y, Zhao M, He S, et al. Necroptosis regulates tumor repopulation after radiotherapy *via* RIP1/RIP3/MLKL/JNK/IL8 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019,38(1):461.

16 Meng Y, Sandow JJ, Czabotar PE, et al. The regulation of necroptosis by post-translational modifications[J]. Cell Death Differ, 2021,28(3):861-883.

17 Jeon J, Noh HJ, Lee H, et al. TRIM24-RIP3 axis perturbation accelerates osteoarthritis pathogenesis[J]. Ann Rheum Dis, 2020,79(12):1635-1643.

18 Rialland P, Bichot S, Lussier B, et al. Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis[J]. Can J Vet Res, 2013,77(1):66-74.

19 Jhun J, Na HS, Cho KH, et al. A green-lipped mussel reduces pain behavior and chondrocyte inflammation and attenuated experimental osteoarthritis progression [J]. PLoS One, 2021,16(12):e259130.

20 Zhang W, Zheng X, Gong Y, et al. Vx-11e protects articular cartilage and subchondral bone in osteoarthritis by inhibiting the RIP1/RIP3/MLKL and MAPK signaling pathways[J]. Bioorg Chem, 2022,120(1):105632.

21 Gong Y, Qiu J, Ye J, et al. AZ-628 delays osteoarthritis progression *via* inhibiting the TNF-α-induced chondrocyte necroptosis and regulating osteoclast formation [J]. Int Immunopharmacol, 2022,111(10):109085.

22 袁长深，官岩兵，李哲，等. 骨关节炎坏死性凋亡关键基因的筛选与验证[J]. 中国组织工程研究, 2023,27(5):695-700.

23 Riegger J, Brenner RE. Evidence of necroptosis in osteoarthritic disease: Investigation of blunt mechanical impact as possible trigger in regulated necrosis[J]. Cell Death Dis, 2019,10(10):683.

24 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021,22(4):266-282.

25 Wang J, Liu Y, Wang Y, et al. The cross-link between ferroptosis and kidney diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021(3):6654887.

26 Song J, Liu T, Yin Y, et al. The deubiquitinase OTUD1 enhances iron transport and potentiates host antitumor immunity[J]. EMBO Rep, 2021,22(2):e51162.

27 Proneth B, Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. Cell Death Differ, 2019,26(1):14-24.

28 Zhao Y, Li Y, Zhang R, et al. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy[J]. Onco Targets Ther, 2020,13(11):5429-5441.

29 Xu T, Ding W, Ji X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy[J]. J Cell Mol Med, 2019,23(8):4900-4912.

30 Zhao L, Zhou X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. Cancer Commun (Lond), 2022,42(2):88-116.

31 Yao X, Sun K, Yu S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis[J]. J Orthop Translat, 2021,27(17):33-43.

32 Zhou X, Zheng Y, Sun W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2α-dependent manner[J]. Cell Prolif, 2021,54(11):e13134.

33 Liu Z, Tang W, Liu J, et al. A novel sprayable thermosensitive hydrogel coupled with zinc modified metformin promotes the healing of skin wound[J]. Bioact Mater, 2023,20(1):610-626.

34 Yan J, Feng G, Ma L, et al. Metformin alleviates osteoarthritis in mice by inhibiting chondrocyte ferroptosis and improving subchondral osteosclerosis and angiogenesis [J]. J Orthop Surg Res, 2022,17(1):333.

35 许奇，钱佳佳，许炜民，等. 温经通络汤对膝骨关节炎模型小鼠VEGF/VEGFR2/ERK1/2信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2021,27(13):28-34.

36 钱佳佳. 基于蛋白组学研究温经通络汤调控血管新生治疗膝骨关节炎的作用机制[D]. 南京中医药大学，2021.

37 顾思源，陈晔，施晓健，等. 铁死亡相关基因HMOX1在骨关节炎软骨中的初步研究[J]. 南通大学学报(医学版)，2021,41(5):422-424.

38 Guo Z, Lin J, Sun K, et al. Deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway[J]. Front Pharmacol, 2022,13(5):791376.

39 Wang X, Liu Z, Peng P, et al. Astaxanthin attenuates osteoarthritis progression *via* inhibiting ferroptosis and regulating mitochondrial function in chondrocytes [J]. Chem Biol Interact, 2022(1):110148.

40 Yao X, Li W, Fang D, et al. Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells[J]. Adv Sci (Weinh), 2021,8(22):e2100997.

41 Tian C, Liu Y, Li Z, et al. Mitochondria related cell death modalities and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2022,10(7):832356.

42 Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, et al. Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis, autophagy, cell proliferation, and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(21):8323.

43 Ren H, Zhao X, Li W, et al. Calcium signaling in plant programmed cell death[J]. Cells, 2021,10(5):1089.

44 陈梦，戴海明. 细胞程序性死亡与炎症发生[J]. 中国细胞生物学学报，2020,42(12):2205-2214.

45 Liu Y, Molchanov V, Yang T. Enzymatic machinery of ubiquitin and ubiquitin-like modification systems in chondrocyte homeostasis and osteoarthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021,23(8):62.

46 Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. Connect Tissue Res, 2018,59(2):99-107.

47 张松，陈松峰，田青，等. 活性氧介导铁过载诱导成骨细胞坏死性凋亡的调控机制[J]. 中华实验外科杂志，2022,39(2):312-315.

48 Wu Z, Geng Y, Lu X, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019,116(8):2996-3005.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊