

铁死亡在骨关节炎中的作用

王 威¹, 郑小宇^{2*}

(¹重庆市渝北区人民医院骨一科, 重庆 401120;

²重庆医药高等专科学校临床医学院心脑血管教研室, 重庆400000)

摘要: 骨关节炎主要表现为慢性关节退行性改变, 最终可导致关节僵化和功能活动障碍, 然而, 其发病机制并不十分清楚。铁死亡以铁代谢异常及脂质过氧化为主要特征, 是一种新型的细胞程序性死亡形式, 在多种疾病的发生发展中起重要作用。本综述从铁死亡的发生机制出发, 阐述铁死亡对滑膜炎、软骨损坏及细胞外基质降解的影响, 探讨铁死亡在骨关节炎病理生理方面的潜在作用, 以期为骨关节炎的发病机制及治疗策略提供新思路。

关键词: 铁死亡; 骨关节炎; 铁超载; 脂质过氧化; 氧化应激

Role of ferroptosis in osteoarthritis

WANG Wei¹, ZHENG Xiaoyu^{2*}

(¹Department of Orthopedics, People's Hospital of Chongqing Yubei District, Chongqing, 401120, China;

²Department of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, School of Clinical Medicine, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400000, China)

Abstract: Osteoarthritis is characterized by chronic degenerative joint, which can eventually lead to joint stiffness and disability. However, its pathogenesis is not well understood. Ferroptosis, characterized by aberrant iron metabolism and lipid peroxidation, is a new type of programmed cell death. It plays an important role in the onset and development of many diseases. Based on the mechanism of ferroptosis, this review will clarify the effects of ferroptosis on synovitis, cartilage damage and extracellular matrix degradation, and discuss the potential effects of ferroptosis in the pathophysiology of osteoarthritis, expecting provide new ideas for the pathogenesis and treatment strategies about osteoarthritis.

Key Words: ferroptosis; osteoarthritis; iron overload; lipid peroxidation; oxidative stress

铁作为微量元素参与血红蛋白的合成、ATP的产生和氧气的运输等, 是人体进行正常生命活动必需的物质。人体通过对铁的摄入、储存及排出, 将铁水平维持在一定范围内, 铁代谢异常则会引起铁稳态失衡, 从而导致组织器官的病变。研究报道, 细胞内铁超载可通过芬顿(Fenton)反应和哈伯-韦斯(Harbor-Weiss)反应促进活性氧堆积,

形成氧化应激状态, 增加肿瘤、心血管疾病、神经退行性病变和骨关节炎(osteoarthritis, OA)等发生的风险^[1]。

OA是一种常见的退行性疾病, 病因很复杂, 涉及的机制尚不明确。其发病率和致残率均较高, 治疗时间长, 使患者及其家庭承受较重的经济负担与心理压力。近年来, 新型程序性细胞死

收稿日期: 2021-11-10

第一作者: E-mail: 1873832514@qq.com

*通信作者: E-mail: zhengxiaoyucq@126.com

亡在关节软骨中的作用被关注。研究发现,铁死亡及其信号分子表达对OA中软骨基质稳态有重要影响^[2]。本文通过介绍OA和铁死亡的特点,分析铁死亡与OA的关系,探讨铁死亡途径可能成为OA发生发展过程中的潜在靶点,以期为预防和治疗此疾病提供新途径。

1 OA的病理生理特点

OA是一种以关节滑膜炎、关节软骨破坏为特征的退行性疾病,是导致老年人慢性关节疼痛、僵化及残疾的重要原因之一。从1990年至2019年,OA已经影响了全球48%的人口,该疾病致残率较高,会增加家庭和社会的经济负担^[3]。随着我国人口老龄化加剧以及居民的平均寿命延长,OA的发生率也呈逐年上升趋势。关于不同地区OA的患病率统计显示,OA的总患病率为15%,其中,60岁以上的OA患病者高达50%,而75岁以上者则高达80%^[4]。OA的主要危险因素包括年龄、性别、体重、创伤、长年过度劳动及家族史等。然而,其具体的病因和发病机制仍然不是十分清楚,故缺乏确凿有效的治疗方法。OA一直被认为是局部与系统多因素共同作用的结果。最早的病理改变发生于关节软骨表面,软骨细胞在炎症因素的刺激下持续产生细胞因子和蛋白酶,使大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解与丢失,破骨细胞活性增加,软骨下骨变薄、硬化,伴随骨赘与骨囊肿形成。因此,大部分OA病人以滑膜炎和软骨退化为主要表现^[5]。各种炎症介质、蛋白酶、细胞凋亡因子和免疫因素等均参与了该疾病的发生发展^[6,7]。

2 细胞铁死亡及其发生机制

铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖的新型细胞死亡形式,在形态学、生物化学和遗传学上均与其它类型的细胞程序性死亡,如凋亡、坏死和自噬等有明显差别。2012年,Doxin等^[8]首次报道,癌基因选择性致死复合物爱拉斯汀(erastin)可有效阻碍胱氨酸/谷氨酸反向转运体(system Xc⁻)摄取胱氨酸进而诱导细胞死亡,通过抑制细胞凋亡、自噬和坏死的方式均不能完全逆转erastin引起的细胞死亡,而阻碍细胞摄取铁或使用铁螯合剂则能够

预防此种形式的死亡,由此证实了铁依赖性死亡形式的存在。铁死亡本质上是一种Fe²⁺和活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖性的程序性细胞死亡,其发生机制主要与铁代谢、脂质过氧化和氨基酸代谢等有关。

2.1 铁代谢途径

Fe³⁺通过转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)介导的内吞作用转运至细胞内,在内质网中被前列腺六跨膜上皮抗原3还原为Fe²⁺,经二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)释放入细胞质,储存于铁蛋白和不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中。过量的Fe²⁺可通过细胞膜上的铁转运蛋白(ferroportin 1, FPN1)运出细胞,被氧化成Fe³⁺后与转铁蛋白(transferrin, TF)形成TF-Fe³⁺复合物而循环于血液中。一旦铁的吸收、利用及循环失衡,游离铁大量聚积催化哈伯-韦斯和芬顿反应,导致脂质过氧化及铁死亡形成。研究发现,抑制TfR1的表达可降低细胞内的铁浓度,从而调控铁死亡的发生^[9]。铁蛋白由24条轻链(FTL)和重链(FTH)构成,可储存过量的铁来维持铁平衡。心肌细胞中FTH缺失会促进ROS生成,增加对铁超载相关铁死亡和心肌病的易感性,导致心脏损伤。然而,使用铁死亡抑制剂则可以有效降低此种损伤^[10]。因此,铁代谢途径与铁死亡密切相关,铁稳态改变可调控铁死亡的发生。

2.2 脂质过氧化和氨基酸代谢途径

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是构成细胞膜的主要成分,能够与ROS结合发生脂质过氧化反应。诱导铁死亡的关键物质——磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3的作用下,与PUFAs反应生成PUFA-PE,经非酶促反应或者脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)的催化形成脂质氢过氧化物。LOXs属于含铁酶家族。研究发现,过表达15-LOX能够促进脂质过氧化,发挥氧化作用,诱导细胞铁死亡,抑制15-LOX表达后可减少铁死亡,由此说明,脂质过氧化在铁死亡中起重要作用^[11,12]。LOXs是PUFA-PE发生脂质过氧化及诱导铁死亡的催化剂。寻找方法抑制此途径中的相关催化酶,可能为减少铁死亡发生提供新方向。

System Xc⁻广泛分布于细胞膜的磷脂双分子层,将胱氨酸转运至细胞内形成半胱氨酸,后者是合成谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的必需物质。同时, GSH又是抗氧化酶——谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)发挥功能的必需辅助因子,在GSH的协助下, GPX4才能直接还原磷脂氢氧化物和氧化脂蛋白,保护细胞避免受到氧化应激损伤。靶向敲除GPX4会加剧脂质过氧化,促进细胞铁死亡的发生^[13]。GPX4缺乏的T淋巴细胞会快速发生膜脂质过氧化及铁死亡^[14]。System Xc⁻的重要亚基SLC7A11在人类肿瘤中过表达能够抑制ROS诱导的铁死亡,下调SLC7A11的表达则会影响GPX4的活性,降低细胞抗氧化能力,诱发细胞铁死亡^[15]。由此可知, system Xc⁻/GSH/GPX4轴是组成铁死亡调控途径的核心部分。此外, erasin和RSL3均为铁死亡诱导剂,但诱导铁死亡的潜在机制可能具有一定差异。Erastin通过抑制system Xc⁻的功能,减少了GSH合成并增加其消耗,进一步降低GPX4活性,从而削弱细胞抗氧化能力; RSL3则直接抑制GPX4活性^[16]。探索能够靶向调控system Xc⁻/GSH/GPX4轴的药物,对调节铁死亡有重要意义。

2.3 其他途径

线粒体是铁、钙、脂质和氨基酸代谢的主要细胞器,线粒体内含有极少量不稳定铁,铁含量增加会破坏线粒体的铁稳态。Chang等^[17]观察到过表达线粒体铁转出蛋白或者使用线粒体透性铁螯合剂可实现保护心肌的作用。另有研究发现,抑制线粒体三羧酸循环或者电子传递链可减轻线粒体膜的超极化与脂质过氧化反应,表明线粒体途径参与了铁死亡^[18]。但是线粒体缺失的细胞对铁死亡依然敏感,暗示线粒体不是铁死亡发生的必要途径^[19]。其他因素,如自噬、铁死亡抑制蛋白1和核因子E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, NRF2)等均被报道参与了铁死亡的调节^[20-22]。对这些相关影响因素的探索,有助于梳理铁死亡的潜在发生机制,为探索铁死亡相关疾病的治疗策略奠定基础。

3 铁死亡在OA中的调控作用

铁稳态的失衡对成骨细胞和破骨细胞的分化

及功能有不利影响,铁超载会干扰骨的形成,诱导骨质丢失,造成骨质疏松的发生^[23]。铁超载动物模型中可观察到大量细胞内铁聚集在股骨头关节软骨和膝关节髌下脂肪垫内,使铁转运蛋白、细胞因子和软骨结构发生改变,是OA早期发生的重要因素^[24]。将铁运送至细胞内的转运蛋白DMT1是造成铁超载的重要原因,使用DMT1抑制剂可减轻炎症反应和ECM降解,延缓OA的进程^[25]。一项长达2年的队列研究发现, OA患者的血清铁蛋白水平高于健康受试者,并且其升高程度与关节腔隙狭窄情况呈正相关^[26]。上述研究提示,铁稳态失衡会促进软骨损害、ECM降解,对OA的发生发展起至关重要的影响。铁平衡失调也会增加细胞内的不稳定铁代谢,导致细胞对铁死亡诱导剂更加敏感,erastine促进细胞内铁聚集和脂质过氧化反应,过量血红素铁及非血红素铁均可直接导致铁死亡。所以,铁超载是引起脂质过氧化物聚集和诱导铁死亡的首要环节,铁死亡被触发后会影响OA的病理生理进程。

3.1 铁死亡与关节软骨退化

软骨细胞是构成关节软骨的重要成份,在OA患者中,软骨细胞数量减少或者肥大增生,是导致关节软骨退行性变的重要因素。关节在炎症刺激下会使软骨细胞处于氧化应激状态,细胞产生大量ROS而成为促发铁死亡的关键因素。将间充质干细胞持续暴露在谷氨酸中,干扰谷氨酸与胱氨酸在细胞上的正常交换,会导致抗氧化剂GSH水平降低, GSH具有消除ROS的功能, GSH水平下降则会抑制间充质干细胞分化为成骨细胞^[27]。同时,过氧化氢处理后的软骨细胞中GSH浓度下降,骨代谢的稳态被破坏造成骨关节炎的形成,使用抗氧化剂后GSH浓度会增加,从而保护氧化应激时的软骨细胞损伤^[28]。上述结果表明, GSH水平对软骨细胞的功能改变有重要影响。GSH是脂质过氧化物清除剂GPX4生成的主要底物, GSH缺乏会导致GPX4失活,而GPX4则是调控铁死亡的核心蛋白。铁死亡发生途径中涉及抗氧化物质GSH和GPX4的生成减少,可能与OA的发病机制中软骨细胞数量减少有关。Yao等^[29]使用铁超载软骨细胞诱导ROS聚集和铁死亡相关蛋白表达,进一步导致软骨细胞死亡,而铁死亡特异性抑制剂铁抑

素-1能够减弱上述细胞死亡事件,激活NRF2相关的抗氧化系统。研究结果提示,软骨细胞死亡与铁死亡通路活化有关。在进一步的体外实验中,该团队建立了内侧半月板不稳定的OA小鼠模型,此模型中使用铁死亡诱导剂erastin抑制Ⅱ型胶原在软骨细胞中的表达,同时,GPX4蛋白表达亦降低。通过关节内注射铁抑素-1可增加GPX4和Ⅱ型胶原蛋白的表达,减少软骨降解,减轻OA小鼠的软骨退行性变,说明铁死亡相关的GPX4表达情况对软骨状态有调控作用,可推动OA的病情进展。此外,软骨细胞异常肥大是最终造成关节退行性变的始动因素,铁大量聚集会造成软骨细胞优先向Ⅰ型胶原表达增加的肥大细胞分化,提示铁超载可能调控软骨细胞肥大^[30]。铁超载和铁死亡会干扰关节软骨细胞的正常功能,对OA的发生发展有重要影响。

3.2 铁死亡与滑膜增生

OA患者在软骨变性之前,滑膜可能已经发生显著改变,表现为单核细胞浸润、滑膜层增厚以及炎症细胞因子产生,形成滑膜炎反应。滑膜炎与OA患者的关节疼痛、活动功能降低密切相关。因此,治疗滑膜炎对于改善OA症状有重要意义。滑膜炎反应受到多种因素控制,包括前列腺素、细胞因子,以及滑膜细胞产生的蛋白酶和ROS,其中,ROS是细胞氧化应激反应的触发剂,可损害细胞结构和功能。铁超载激活各种信号通路和含铁蛋白而产生ROS,与不稳定铁和含铁酶共同作用,损伤DNA、脂质与蛋白质的结构与功能,导致细胞死亡。研究发现,滑膜炎、滑膜增生与铁沉积有紧密联系,滑膜中存在铁调节蛋白可以维持滑膜的铁稳态^[31]。铁血友病患者因大量含铁血黄素沉着于骨膜层,促使成纤维细胞增殖形成血友病性滑膜炎^[32]。枸橼酸铁可加速滑膜细胞的DNA合成,刺激细胞增殖,同时,白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-7、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子会增强枸橼酸铁的刺激效果,由此表明,铁对滑膜增生有调控作用,并且与炎症因子的分泌有关^[33]。炎症细胞因子可以直接影响铁死亡核心蛋白GPX4的水平及细胞活性,损害细胞功能,提示铁死亡途径与炎症

反应密切相关。另外,LOXs通过其衍生的促炎代谢产物激活免疫细胞,间接触发铁死亡,再次证实铁死亡与炎症反应的相互影响^[34]。在滑膜炎性增生改变的过程中,炎症反应可激活铁死亡参与OA的病情进展,为后续深入研究OA的发病机制提供了新方向。

3.3 铁死亡与ECM降解

ECM是由蛋白多糖、胶原蛋白、水、矿物质和纤维蛋白共同构成的复杂网络,赋予关节软骨生物力学特性。但是,随着细胞功能的丧失,组织中含水量减少,ECM的组成结构会遭到破坏。在OA的早期阶段,增殖的软骨细胞会干扰ECM的结构成份,明显降低蛋白多糖合成,改变了基质的渗透性和机械顺应力^[35]。在众多影响因素中,炎症因子和蛋白酶是ECM质量和数量发生改变的重要原因。观察铁在糖尿病小鼠伤口愈合中的作用情况提示,铁会强烈刺激胶原蛋白在细胞外沉积,通过氧化应激依赖机制调节ECM的沉积和重塑^[36]。表明铁是维持ECM结构完整性的重要物质。然而,机械损伤或者年龄相关性关节磨损可引起关节软骨、滑膜、软骨下骨和韧带的炎性反应。炎症基因表达诱导基质降解蛋白上调,ECM的炎性碎片加速基质降解,软骨细胞ECM合成下降,促进疾病进程^[37]。研究发现,在IL-1 β 作用下,枸橼酸铁铵会进一步促进对基质有降解作用的基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3)和MMP-13的表达,暗示铁可以增强促炎因子诱导的ECM降解^[25,38]。这种现象可能与IL-1 β 上调铁输入转运体TFR1和DMT1的表达、同时下调铁输出转运体FPN1的表达有关,加剧了软骨细胞中的铁积累。抑制铁转运蛋白DMT1可减轻IL-1 β 导致的炎症反应及ECM降解。由此反映出,铁超载会破坏软骨细胞的ECM平衡,导致软骨损害。铁超载对ECM的不利影响已经得以证实,而关于铁死亡对ECM的作用少有报道。事实上,ECM降解涉及炎症机制及氧化应激反应,炎症因子分泌、炎症通路激活和ROS生成是铁死亡发生的关键环节,同时,铁超载通过改变铁代谢及其下游的脂质过氧化,可诱导铁死亡发生。综上所述,铁死亡与ECM降解有不可分割的联系,但是具体机制有待进一步探索。

4 铁死亡与OA的治疗

进行性关节疼痛是OA的重要特征性症状,治疗OA的过程中以缓解症状与改善功能活动为主要目标。传统方法有调节生活方式、物理治疗、口服或注射药物、辅助治疗和手术等,这些方式能否达到治疗效果取决于病情的严重程度及持续时间,个体化治疗是获得良好治疗效果的重点。目前,一些新的治疗方法被用于OA的治疗,如神经阻滞、间充质干细胞注射、富含血小板血浆注射、抗骨质疏松药物雷奈酸锶的使用等^[39]。这些新的方式为OA治疗提供了更多的选择。然而,由于OA的发病机制不完全明确,尚无公认的改善症状的治疗方法。许多研究从基因调控及病理变化方向入手,发现巨噬细胞、信号通路、细胞因子、酶类、自由基和铁稳态均参与了OA的发生发展过程。其中,铁稳态失衡引起铁超载进而导致铁死亡,破坏滑膜、软骨和ECM等关节的重要组成部分,是促进OA进程的重要环节。铁死亡相关的铁代谢、脂质过氧化及氨基酸途径参与到OA的发生机制中,其中涉及到的关键蛋白或基因可能成为OA治疗的潜在靶点。由于铁死亡与炎症通路及氧化应激反应均密切相关,抗炎药物及抗氧化剂的使用对减少铁死亡发生、保护关节正常结构起着不可忽视的作用,可能有助于缓解OA症状。铁死亡诱导剂和铁螯合剂能够阻止软骨细胞丢失、减少ROS生成及炎症物质分泌,有效抑制铁死亡,为OA的药物治疗提供了更多的选择策略。现有研究发现,部分中药对铁死亡也有调节作用,可作为铁死亡抑制剂,这些中药是否可以应用于OA的治疗,还需要更多研究积累^[40]。探讨铁死亡在OA发生发展中的作用机制,对于了解OA的病理生理特点有重要意义,也为OA的治疗提供了一个全新的探索方向。

5 总结

OA是一种进展缓慢的退行性疾病,发病率和致残率均较高,各种危险因素在OA发展中的具体作用机制尚不十分清楚,制约了其治疗效果。铁作为生命活动中的一种重要组成元素,代谢异常对骨和关节的健康均有不利影响,因此,维持铁

稳态对人体正常骨和软骨组织结构非常重要。铁死亡作为一种新型的细胞死亡形式,在形态学上表现为线粒体膜裂解、浓缩,线粒体嵴减少或消失,可以通过形态学观察,检测细胞内铁水平、活性氧及相关蛋白表达等方式进行鉴别。由于检测方法主要在细胞和蛋白质水平,使当前的相关研究以基础实验为主,缺乏有效的临床数据支持。

随着铁死亡在各类疾病中的作用被广泛研究,铁死亡通过与脂质过氧化、氧化应激和炎症反应相互作用,造成滑膜炎、关节软骨退变和ECM结构紊乱,调控关节软骨细胞与基质稳态,影响OA的病情进展。铁死亡是造成软骨细胞死亡的重要原因,且主要认为与ROS聚集、细胞结构破坏有关,但是其潜在的机制仍然不十分明确,是否涉及其他因素或途径有待深入探讨。对于滑膜增生及ECM降解,更多的研究集中于铁超载的作用,间接反映铁死亡的影响。后续研究需要针对这一问题,寻找铁死亡的直接作用机理。当前,铁死亡对OA的发生发展有多大影响,使用铁螯合剂、抗氧化剂或者铁死亡抑制剂对OA的治疗效果如何,会不会影响其他器官的正常功能,以及中药治疗OA是否有效等,还需要更多的研究证据来揭晓上述问题。通过深入了解铁死亡在OA中的具体作用机制,有助于进一步挖掘OA的病理改变过程,为OA的临床诊疗开辟新方向,为其治疗策略的选择提供新思路。

参考文献

- [1] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88
- [2] 付长龙,叶锦霞,林洁,等. 新型程序性细胞死亡对骨关节炎软骨基质稳态影响之初探. *风湿病与关节炎*, 2020, 9: 55-57,80
- [3] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a lancet commission. *Lancet*, 2020, 396(10264): 1711-1712
- [4] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状. *微创医学*, 2017, 12(4): 521-524
- [5] Baker K, Grainger A, Niu J, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheumatic Dis*, 2010, 69(10): 1779-1783
- [6] Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of

- molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*, 2013, 527(2): 440-447
- [7] Hoff P, Buttgerit F, Burmester GR, et al. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes. *Int Orthop*, 2013, 37(1): 145-151
- [8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [9] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625
- [10] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486-501
- [11] 周文博, 孔晨飞, 秦高伟, 等. 铁死亡发生机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45: 16-22
- [12] 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
- [13] Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191
- [14] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 555-568
- [15] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [16] Bridges R, Lutgen V, Lobner D, et al. Thinking outside the cleft to understand synaptic activity: contribution of the cystine-glutamate antiporter (System xc⁻) to normal and pathological glutamatergic signaling. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 780-802
- [17] Chang HC, Wu R, Shang M, et al. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(3): 247-267
- [18] Gao M, Yi J, Zhu J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-363.e3
- [19] Gaschler MM, Hu F, Feng H, et al. Determination of the subcellular localization and mechanism of action of ferrostatins in suppressing ferroptosis. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(4): 1013-1020
- [20] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428
- [21] 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
- [22] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): e371
- [23] Balogh E, Paragh G, Jeney V. Influence of iron on bone homeostasis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 107
- [24] 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
- [25] 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
- [26] Kennish L, Attur M, Oh C, et al. Age-dependent ferritin elevations and HFE C282Y mutation as risk factors for symptomatic knee osteoarthritis in males: a longitudinal cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15(1): 8
- [27] Takarada-Iemata M, Takarada T, Nakamura Y, et al. Glutamate preferentially suppresses osteoblastogenesis than adipogenesis through the cystine/glutamate antiporter in mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*, 2011, 226(3): 652-665
- [28] Dycus DL, Au AY, Grzanna MW, et al. Modulation of inflammation and oxidative stress in canine chondrocytes. *Am J Vet Res*, 2013, 74(7): 983-989
- [29] Yao X, Sun K, Yu S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat*, 2021, 27: 33-43
- [30] Simão M, Gavaia PJ, Camacho A, et al. Intracellular iron uptake is favored in *Hfe*-KO mouse primary chondrocytes mimicking an osteoarthritis-related phenotype. *BioFactors*, 2019, 45: biof.1520
- [31] Nieuwenhuizen L, Schutgens REG, van Asbeck BS, et al. Identification and expression of iron regulators in human synovium: evidence for upregulation in haemophilic arthropathy compared to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls. *Haemophilia*, 2013, 19(4): e218-e227
- [32] Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, et al. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: *in vitro* studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*, 2002, 100(3): 912-916
- [33] Nishiya K. Stimulation of human synovial cell DNA synthesis by iron. *J Rheumatol*, 1994, 21(10): 1802-1807
- [34] Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed pharmacother*, 2020, 127: 110108
- [35] Sun Y, Mauerhan DR, Kneisl JS, et al. Histological examination of collagen and proteoglycan changes in osteoarthritic menisci. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 24-32

- [36] Wilkinson HN, Upson SE, Banyard KL, et al. Reduced iron in diabetic wounds: an oxidative stress-dependent role for STEAP3 in extracellular matrix deposition and remodeling. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(11): 2368-2377.e7
- [37] Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 284873
- [38] 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
- [39] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311
- [40] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良. 铁死亡通路与中药干预机制研究进展. *中国中药杂志*, 2018, 43(20): 4019-4026