

松果菊苷通过 Nrf2/HO-1 通路抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡

梁传财¹, 邱波^{2*}

1. 武汉大学人民医院急诊科, 武汉 430060;

2. 武汉大学人民医院关节外科, 武汉 430060

摘要: 探讨了松果菊苷(echinacoside, ECH)对白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的软骨细胞铁死亡的影响及其作用机制。提取 Wistar 大鼠软骨细胞, 实验分为对照组、IL-1 β 组、ECH+IL-1 β 组、ECH+IL-1 β +Brusatol(Nrf2 抑制剂)组和 ECH+IL-1 β +ZnPP(HO-1 抑制剂)5 组。采用 qPCR 和 Western Blot 技术检测核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, Nrf2)、血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)mRNA 和蛋白表达量。结果显示, 与对照组相比, IL-1 β 组中 Nrf2、HO-1、GPX4 的 mRNA 和蛋白表达量明显降低, ACSL4 的 mRNA 和蛋白表达量明显升高。ECH 组(ECH+IL-1 β)中 Nrf2、HO-1、GPX4 的 mRNA 和蛋白表达量明显升高, ACSL4 的 mRNA 和蛋白表达量明显降低。在 ECH 组加入 Nrf2 抑制剂 Brusatol 或 HO-1 抑制剂 ZnPP 后, 软骨细胞 Nrf2、HO-1 和 GPX4 的 mRNA 和蛋白表达量明显下降, ACSL4 的 mRNA 和蛋白表达量明显升高。Fe²⁺检测试剂盒结果显示: 与对照组相比, IL-1 β 组软骨细胞 Fe²⁺含量明显升高; 与 IL-1 β 组相比, ECH 组(ECH+IL-1 β)软骨细胞 Fe²⁺的含量明显降低, 而在加入 Nrf2 抑制剂 Brusatol 或 HO-1 抑制剂 ZnPP 后软骨细胞 Fe²⁺的含量明显升高。结果表明, 松果菊苷通过 Nrf2/HO-1 通路可明显改善 IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡。

关键词: 骨关节炎; 铁死亡; 松果菊苷; 核因子 E2 相关因子 2; 血红素氧合酶-1

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2025.0043

中图分类号: Q291, R681.3

文献标志码: A

Echinoid Inhibits IL-1 β -induced Chondrocytes Iron Death Through Nrf2/HO-1 Pathway

LIANG Chuancal¹, QIU Bo^{2*}

1. Department of Emergency, Wuhan University Renmin Hospital, Wuhan 430060, China;

2. Department of Orthopedics, Wuhan University Renmin Hospital, Wuhan 430060, China

Abstract: To investigate the protective mechanism of echinacoside (ECH) in interleukin-1 β (IL-1 β)-induced chondrocyte iron death. Wistar mammary rat chondrocytes were extracted, and the experiment was divided into 5 groups: control group, IL-1 β group, ECH+IL-1 β group, ECH+IL-1 β +Brusatol (Nrf2 inhibitor) group and ECH+IL-1 β +ZnPP (HO-1 inhibitor) group. Quantitative PCR (qPCR) and Western Blot were used to detect mRNA and protein expression nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1), esteroyl coenzyme A synthase long-chain family member 4 (ACSL4) and glutathione peroxidase 4 (GPX4), respectively. The results showed that the mRNA and protein expression of Nrf2, HO-1 and GPX4 were significantly reduced in the IL-1 β group, and the mRNA and protein expression of ACSL4 were significantly enhanced compared with the control group. The mRNA and protein expression of cartilage Nrf2, HO-1 and GPX4 were significantly decreased and that of ACSL4 was significantly enhanced by the addition of the Nrf2 inhibitor Brusatol or the HO-1 inhibitor ZnPP in the ECH group. The re-

收稿日期: 2025-03-27; 接受日期: 2025-05-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81071494)。

联系方式: 梁传财 E-mail: 2020283020228@whu.edu.cn; *通信作者 邱波 E-mail: qbtg163@163.com

sults of Fe²⁺ Assay Kit showed that the chondrocyte Fe²⁺ content was significantly higher in the IL-1 β group compared to the control group. The chondrocyte Fe²⁺ content was significantly lower in the ECH group (ECH+IL-1 β) compared to the IL-1 β group, while it was significantly higher in the ECH group after the addition of the Nrf2 inhibitor Brusatol or the HO-1 inhibitor ZnPP. The results suggest that echinoside can significantly improve IL-1 β -induced chondrocyte iron death through Nrf2/HO-1 pathway.

Keywords: osteoarthritis; iron death; echinoside; nuclear factor E2-related factor 2; heme oxygenase-1

骨关节炎(osteoarthritis, 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^[1]。OA 的主要病理特征包括关节软骨退变、滑膜炎和软骨下骨硬化,外伤和异常机械应力导致的软骨细胞病理性死亡是关节软骨退变的重要原因^[1]。因此,通过抑制软骨细胞死亡来缓解 OA 关节软骨退变仍是当前研究的重点。

细胞死亡是多细胞生物发育的基本特征,是退行性疾病的关键驱动因素^[2]。铁死亡是一种铁依赖性非凋亡性细胞死亡,其特征是谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的失活和脂质活性氧的积累^[3-4]。最新研究表明,GPX4 是铁死亡的关键调节因子,且酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 也是铁死亡的生物标志物^[5]。铁死亡已成为预防多种肿瘤和退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病和肾退化)的有效干预机制^[5],在 OA 病理发生发展中发挥重要作用,抑制铁死亡有助于保护软骨细胞^[6]。研究发现,铁死亡及其信号分子表达对 OA 软骨细胞基质稳态具有重要影响^[7]。在 OA 动物模型中,抑制铁死亡可以缓解 OA 软骨细胞内质网的氧化应激,减轻软骨细胞损伤^[8]。因此,探索 OA 软骨细胞铁死亡的具体机制对于缓解 OA 进展具有重要意义。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2, Nrf2) 是一种在氧化应激下被激活的核心转录因子,对细胞正常的氧化应激至关重要^[9]。Jiang 等^[10]研究表明许多 Nrf2 下游基因参与脂质过氧化和细胞铁死亡的生化反应。Dong 等^[11]发现天麻素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路保护 HT-22 细胞免受谷氨酸诱导的铁死亡^[11]。此外, Nrf2 还可以通过调节细胞铁死亡,进而保护肠道缺血再灌注诱导的急性肺损伤^[12]。然而, Nrf2/HO-1 通路对 OA 软骨细胞铁死亡的影响尚不清楚。

松果菊苷(echinacoside, ECH)是肉苁蓉中一

种常见的天然苯乙醇,具有强大的抗炎、抗衰老和抗氧化特性^[13]。有研究表明, ECH 对 OA 软骨细胞损伤具有保护作用,其作用机制与 ECH 的抗氧化和抗凋亡功能有关^[14]。然而, ECH 是否可以通过抑制铁死亡来保护 OA 软骨细胞仍然未知。本研究探讨了 ECH 在 IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡中的保护机制,以期对 OA 的治疗提供新的见解。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要仪器和试剂 生物显微镜(奥林巴斯);紫外分析仪(北京君意有限公司);多聚甲醛(国药集团);Triton X-100(碧云天);QRT-PCR 仪(ABI 公司);微波炉(LG 公司);Trizol (Ambion 公司);SYBR Green Master Mix (VAZYMED 公司);兔多抗 GAPDH、鼠单抗 Nrf2 和兔多抗 HO-1 (武汉爱博泰克生物技术有限公司);松果菊苷(上海融禾医药科技发展公司,纯度 99%);Nrf2 抑制剂 Brusatol 和 HO-1 抑制剂 ZnPP (南京百鑫德诺生物科技有限公司);0.1% 胰蛋白酶(上海 Beyotime 公司);0.2% 胶原蛋白 II (Sigma 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 软骨细胞的离体与培养 提取 Wistar 大鼠双侧膝关节软骨,在无菌环境下用剪刀剪碎,将软骨在 0.1% 胰蛋白酶中干预 60 min,然后在细胞培养箱中用 0.2% 胶原蛋白 II 干预过夜。收集消化后的细胞,悬浮于 DMEM/F-12 培养基中进行培养,将培养基中的软骨细胞置于细胞培养箱中进行传代。选用第二代软骨细胞进行后续实验。所有的动物都被饲养在无病原体的环境中,自由采食。本研究经武汉大学人民医院实验动物伦理委员会审查并批准(伦理审查编号:WDRM20190517)。

1.2.2 软骨细胞分组和药物干预 软骨细胞分为 5 组。对照组:正常培养 24 h;IL-1 β 组:10 ng·mL⁻¹ IL-1 β 作用软骨细胞 24 h;ECH+IL-1 β 组:80 μ mol·mL⁻¹ 的松果菊苷和 10 ng·mL⁻¹ 的 IL-1 β 共同作用软骨细

胞24 h;ECH+IL-1 β +Brusatol组: 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的松果菊苷、10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的IL-1 β 和25 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的Brusatol (Nrf2抑制剂)共同作用细胞24 h;ECH+IL-1 β +ZnPP组: 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的松果菊苷、10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的IL-1 β 和10 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的ZnPP(HO-1抑制剂)共同作用细胞24 h。

1.2.3 蛋白含量检测 利用Western Blot技术测定软骨细胞中Nrf2、HO-1、GPX4和ACSL4的蛋白表达。细胞培养24 h后,加入细胞裂解液裂解软骨细胞并提取蛋白质,用BCA蛋白水平检测试剂盒(中国贝因美)测定目标蛋白含量。随后,对蛋白质进行电泳、转移,在温热的阻断液中浸泡1 h,用5%脱脂奶粉的TBST稀释一抗(Nrf2、HO-1、GPX4和ACSL4稀释比例为1:2 000,GAPDH稀释比例为1:1 000),并孵育过夜。用PBS洗涤混合物,二抗稀释浓度为1:5 000,与膜一起孵育1 h。再次洗涤后,目标蛋白用化学发光法进行检测并显影。GAPDH为标准化内参蛋白。使用Image J软件进行条带量化分析。

1.2.4 基因表达检测 采用qPCR技术检测软骨细胞Nrf2、HO-1、GPX4和ACSL4的mRNA水平。使用TRIzol试剂提取细胞总RNA。使用cDNA合成试剂盒合成互补链DNA。使用SYBR Premix ExTaq试剂盒扩增目标基因。qPCR引物序列如表1所示。

表1 实时定量PCR引物序列

Table 1 Sequences of real-time quantitative PCR primers

目的基因	引物序列(5'→3')
<i>GAPDH</i>	F: 5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3' R: 5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3'
<i>HO-1</i>	F: 5'-ACATCGACAGCCCCACCAAGTTCAA-3' R: 5'-CTGACGAAGTGACGCCATCTGTGAG-3'
<i>Nrf2</i>	F: 5'-TCCTCCTCGCTGGAAAAAGAA-3' R: 5'-AATGTGCTGGCTGTGCTTTA-3'
<i>GPX4</i>	F: 5'-ACCTGGACGCCAAAGTCCTA-3' R: 5'-GTGACGATGCACACGAAACC-3'
<i>ACSL4</i>	F: 5'-CAAGGGAGGCTTTAGGCGAC-3' R: 5'-GCTCACTAAGGACGTCACCG-3'

1.2.5 Fe²⁺含量检测 根据Fe²⁺试剂盒的说明,加入试剂-冰浴超声波破碎细胞,分别处理各个分组细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 静置10 min,加入氯仿100 μL ,混匀后12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,分别取上清置于96孔板,测量593 nm处的吸光度值来计算Fe²⁺含量。

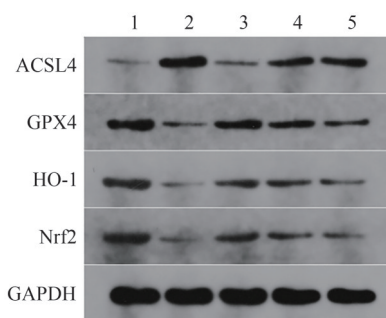
1.2.6 CCK-8检测细胞增殖 将各个分组细胞接种至96孔板中培养4 h,然后添加CCK-8溶液继续培养4 h。使用酶标仪在450 nm波长处测量吸光度值,测定各个分组细胞增殖情况。

1.2.7 数据分析 采用Graphpad Prism 8.0软件进行实验数据统计学分析,所有的实验均重复3次,结果用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。使用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法。 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 Western Blot检测结果

如图1和表2所示,与对照组相比,IL-1 β 组Nrf2、HO-1和GPX4的蛋白表达量明显降低,而ACSL4蛋白表达量明显增强。与IL-1 β 组相比,ECH组(ECH+IL-1 β)中Nrf2、HO-1和GPX4蛋白表达量明显升高,而ACSL4蛋白表达量明显降低。在ECH组中加入Nrf2抑制剂Brusatol或HO-1抑制剂ZnPP后软骨细胞中Nrf2、HO-1和GPX4蛋白表达量明显下降,ACSL4蛋白表达量明显升高。综上实验结果可知,ECH可通过Nrf2/HO-1通路上关键因子的表达,从而抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡。



注:1—正常对照组;2—IL-1 β 组;3—ECH+IL-1 β 组;4—ECH+IL-1 β +Brusatol组;5—ECH+IL-1 β +ZnPP组。

图1 不同处理组ACSL4、GPX4、HO-1、Nrf2和GAPDH的蛋白表达量

Fig. 1 The protein expression of ACSL4, GPX4, HO-1, Nrf2 and GAPDH in different treatment groups

2.2 qPCR检测结果

如表3所示,与对照组相比,IL-1 β 组Nrf2、HO-1和GPX4的mRNA表达量明显降低,ACSL4 mRNA表达量明显升高。与IL-1 β 组相比,ECH组

表2 不同处理组软骨细胞 Nrf2、HO-1、GPX4 和 ACSL4 的蛋白表达($\bar{x}\pm s$)Table 2 Protein expression of Nrf2, HO-1, GPX4 and ACSL4 in chondrocytes of different treatment groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	Nrf2	HO-1	GPX4	ACSL4
对照组	0.847 $\pm$ 0.094 [*]	0.861 $\pm$ 0.109 [*]	0.836 $\pm$ 0.101 [*]	0.587 $\pm$ 0.071 [*]
IL-1 β 组	0.381 $\pm$ 0.049	0.458 $\pm$ 0.027	0.402 $\pm$ 0.047	1.373 $\pm$ 0.068
ECH+IL-1 β 组	0.612 $\pm$ 0.034 [*]	0.657 $\pm$ 0.026 [*]	0.632 $\pm$ 0.092 [*]	0.581 $\pm$ 0.076 [*]
ECH+IL-1 β +Brusatol组	0.349 $\pm$ 0.055 [#]	0.367 $\pm$ 0.066 [#]	0.415 $\pm$ 0.071 [#]	0.911 $\pm$ 0.036 [#]
ECH+IL-1 β +ZnPP组	0.363 $\pm$ 0.015 [#]	0.381 $\pm$ 0.014 [#]	0.323 $\pm$ 0.014 [#]	0.935 $\pm$ 0.095 [#]
<i>F</i> 值	45	140	25	59
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:*表示与IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义;#表示与ECH+IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义。

(ECH+IL-1 β) Nrf2、HO-1 和 GPX4 mRNA 表达量明显升高,ACSL4 mRNA 表达量明显降低。在 ECH 组加入 Nrf2 抑制剂 Brusatol 或 HO-1 抑制剂 ZnPP 后软骨 Nrf2、HO-1 和 GPX4 mRNA 的表达量明显

下降,ACSL4 mRNA 的表达明显增强。综上可知,各处理组 mRNA 的表达量与 2.2 中蛋白表达量结果相一致,进一步证实 ECH 可通过 Nrf2/HO-1 通路抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡。

表3 不同处理组软骨细胞 Nrf2、HO-1、GPX4 和 ACSL4 的 mRNA 表达量($\bar{x}\pm s$)Table 3 Expression of Nrf2, HO-1, GPX4 and ACSL4 mRNA in chondrocytes of different treatment groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>Nrf2</i>	<i>HO-1</i>	<i>GPX4</i>	<i>ACSL4</i>
对照组	1.153 $\pm$ 0.107 [*]	1.014 $\pm$ 0.141 [*]	1.019 $\pm$ 0.041 [*]	1.162 $\pm$ 0.151 [*]
IL-1 β 组	0.443 $\pm$ 0.070	0.414 $\pm$ 0.017	0.436 $\pm$ 0.026	3.236 $\pm$ 0.252
ECH+IL-1 β 组	0.906 $\pm$ 0.032 [*]	0.793 $\pm$ 0.051 [*]	0.782 $\pm$ 0.094 [*]	1.64 $\pm$ 0.086 [*]
ECH+IL-1 β +Brusatol组	0.656 $\pm$ 0.075 [#]	0.618 $\pm$ 0.053 [#]	0.611 $\pm$ 0.012 [#]	2.024 $\pm$ 0.246 [#]
ECH+IL-1 β +ZnPP组	0.613 $\pm$ 0.021 [#]	0.585 $\pm$ 0.018 [#]	0.619 $\pm$ 0.031 [#]	2.564 $\pm$ 0.116 [#]
<i>F</i> 值	48	77	51	91
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:*表示与IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义;#表示与ECH+IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义。

2.3 Fe²⁺含量和细胞增殖检测结果

如表4所示,与对照组相比,IL-1 β 组软骨细胞 Fe²⁺含量明显升高,细胞增殖率明显下降。与 IL-1 β 组相比,ECH 组(ECH+IL-1 β)软骨细胞 Fe²⁺的含量明显降低、细胞增殖率显著升高。然而,在

ECH 组加入 Nrf2 抑制剂 Brusatol 或 HO-1 抑制剂 ZnPP 后软骨 Fe²⁺的含量又会显著升高,且细胞增殖率明显下降。综上结果可得出,ECH 可通过 Nrf2/HO-1 通路改善 IL-1 β 诱导的软骨细胞 Fe²⁺沉积,进而抑制细胞铁死亡。

表4 不同处理组软骨细胞的 Fe²⁺含量和增殖能力Table 4 Chondrocyte Fe²⁺ content and proliferative capacity of chondrocytes in different treatment groups

组别	Fe ²⁺ 含量/($\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)	细胞增殖率/%
对照组	110.1 $\pm$ 7.1 [*]	81.3 $\pm$ 5.3 [*]
IL-1 β 组	424.3 $\pm$ 30.4	53.4 $\pm$ 7.1
ECH+IL-1 β 组	266.0 $\pm$ 12.3 [*]	75.9 $\pm$ 4.7 [*]
ECH+IL-1 β +Brusatol组	371.2 $\pm$ 25.1 [#]	60.2 $\pm$ 3.2 [#]
ECH+IL-1 β +ZnPP组	362.5 $\pm$ 21.7 [#]	57.5 $\pm$ 6.2 [#]
<i>F</i> 值	103	68
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05

注:*表示与IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义;#表示与ECH+IL-1 β 组相比,在 $P<0.05$ 水平上有统计学意义。

3 讨论

OA作为最常见的关节疾病,其发病率呈逐年上升趋势^[15]。有研究表明,软骨细胞的死亡在OA的发病机制中起着关键作用^[12]。作为最近发现的一种细胞死亡模式,铁死亡与众多慢性退行性疾病的病理进展有关,如缺血再灌注损伤、脑缺血、中风和癌症^[5]。因此,抑制铁死亡是治疗这些慢性疾病的一种有效方式。然而,铁死亡是否参与OA的进展尚不清楚。在本研究中,我们发现IL-1 β 能够诱导软骨细胞Fe²⁺离子的增加。Sun等^[16]研究表明过量的Fe²⁺可通过细胞膜上的转运铁蛋白运出细胞,被氧化为Fe³⁺后在血液中循环,一旦铁吸收、利用和循环失衡,游离铁大量聚集可导致脂质过氧化和铁死亡的形成。GPX4是铁死亡的关键调节剂,靶向敲除GPX4会加剧脂质过氧化,促进细胞铁死亡的发生^[17]。直接抑制GPX4或通过消耗其底物谷胱甘肽或谷胱甘肽成分(如半胱氨酸)可诱导铁死亡的发生^[18]。ACSL4是一种调节脂质成分的关键酶,有助于铁死亡的发生^[19]。本研究结果发现,IL-1 β 诱导软骨细胞中ACSL4表达量增加,GPX4表达量减少。

ECH具有广泛的药理活性,包括抗炎、抗凋亡和抗氧化应激^[13]。已有研究表明,ECH对OA软骨细胞具有保护作用^[20]。然而,ECH是否对OA软骨细胞铁死亡产生影响仍不清楚。本研究结果表明,ECH可以明显抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞Fe²⁺含量和ACSL4表达,促进GPX4表达,提示ECH可以通过抑制铁死亡来保护IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤。

越来越多的研究表明,ECH可通过激活Nrf2信号传导在疾病发生发展过程中发挥作用^[17,20-21]。Nrf2为内源性诱导防御系统的关键介质,它可以易位到细胞核并与特定的DNA位点结合,从而启动细胞保护基因如HO-1的转录,激活Nrf2可通过抗氧化和抗炎机制来保护OA软骨细胞^[22]。此外,Nrf2是脂质过氧化和铁死亡的缓解剂,异常的Nrf2信号传导会引起细胞脂质过氧化和铁死亡^[23]。HO-1可以将血红素降解为一氧化碳、胆绿素和Fe²⁺,并通过抗凋亡和抗炎作用保护OA软骨细胞^[1]。HO-1可通过铁和抗氧化作用与细胞铁死亡发生关联^[24]。因此,我们推测ECH通过影响

Nrf2/HO-1通路抑制了IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡。本研究结果显示,IL-1 β 刺激软骨细胞后,Nrf2和HO-1的表达显著降低,而加入ECH后,Nrf2和HO-1的表达明显升高,促进了GPX4的表达,抑制了ACSL4的表达。这些结果提示ECH可通过激活Nrf2/HO-1通路来抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡。

本研究探究了ECH对IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡的影响及机制,但仅验证了Nrf2/HO-1信号在ECH中的作用,是否有其他信号通路参与ECH保护OA尚不清楚。未来将进一步验证其他信号通路的具体机制以及ECH的功能是否可以作为IL-1 β 诱导软骨细胞的切入点,为OA的治疗提供一定的理论支持。

参 考 文 献

- [1] HE M, ZHONG X, LI Z, *et al.*. Progress in the treatment of knee osteoarthritis with high tibial osteotomy: a systematic review[J/OL]. *Syst. Rev.*, 2021, 10(1): 56[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01601-z>.
- [2] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis[J]. *Trends. Cell Biol.*, 2020, 30(6): 478-490.
- [3] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2021, 22(4): 266-282.
- [4] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al.*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [5] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, *et al.*. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [6] YAN J, FENG G, MA L, *et al.*. Metformin alleviates osteoarthritis in mice by inhibiting chondrocyte ferroptosis and improving subchondral osteosclerosis and angiogenesis[J/OL]. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2022, 17(1): 333[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03225-y>.
- [7] GUO Z, LIN J, SUN K, *et al.*. Corrigendum: deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway [J]. *Front. Pharmacol.*, 2023, 14: 1199951 [2025-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199951>.
- [8] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, *et al.*. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [9] STEWART J D, HENGSTLER J G, BOLT H M. Control of oxidative stress by the Keap1-Nrf2 pathway[J/OL]. *Arch. Toxicol.*, 2011, 85(4): 239[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0694-1>.
- [10] JIANG T, CHENG H, SU J, *et al.*. Gastrodin protects against

- glutamate-induced ferroptosis in HT-22 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J/OL]. *Toxicol. Vitro*, 2020, 62: 104715[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104715>.
- [11] DONG H, QIANG Z, CHAI D, *et al.*. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion *via* regulating SLC7A11 and HO-1[J]. *Aging*, 2020, 12(13): 12943-12959.
- [12] DING Q H, YE C Y, CHEN E M, *et al.*. Emodin ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling *in-vitro* and *in-vivo*[J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, 61: 222-230.
- [13] LIANG Y, WANG Y, ZHANG Y, *et al.*. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2023, 14(7): 434[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05972-0>.
- [14] LIN Z, TENG C, NI L, *et al.*. Echinacoside upregulates Sirt1 to suppress endoplasmic reticulum stress and inhibit extracellular matrix degradation *in vitro* and ameliorates osteoarthritis *in vivo*[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 2021: 3137066 [2025-05-06]. <https://doi.org/10.1155/2021/3137066>.
- [15] VINCENT T L. Mechanoflamination in osteoarthritis pathogenesis[J/OL]. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2019, 49(Suppl 3): 36-38.
- [16] SUN X, OU Z, XIE M, *et al.*. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625.
- [17] SGARBOSSA A, BOSCO M, PRESSI G, *et al.*. Phenylpropanoid glycosides from plant cell cultures induce heme oxygenase 1 gene expression in a human keratinocyte cell line by affecting the balance of NRF2 and BACH1 transcription factors[J]. *Chem. Biol. Interact.*, 2012, 199(2): 87-95.
- [18] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, *et al.*. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [19] LI Y, FENG D, WANG Z, *et al.*. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ.*, 2019, 26(11): 2284-2299.
- [20] TAN Z, ZHANG B. Echinacoside alleviates osteoarthritis in rats by activating the Nrf2-HO-1 signaling pathway[J]. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2022, 44(6): 850-859.
- [21] ZHANG F, YAN Y, PENG W, *et al.*. PARK7 promotes repair in early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing resistance to stress-induced apoptosis in bone marrow mesenchymal stem cells *via* regulation of the Nrf2 signaling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2021, 12(10): 940[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04226-1>.
- [22] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J/OL]. *Redox Biol.*, 2019, 23: 101107[2025-05-06]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101107>.
- [23] ZHANG M, ZHANG R, ZHENG T, *et al.*. Xanthohumol attenuated inflammation and ECM degradation by mediating HO-1/C/EBP β pathway in osteoarthritis chondrocytes[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12: 680585[2025-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.680585>.
- [24] ANDREAS M, OESER C, MKAINZ F, *et al.*. Intravenous heme arginate induces HO-1 (heme oxygenase-1) in the human heart[J]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2018, 38(11): 2755-2762.