

基于“肾主骨”理论探讨膝骨关节炎中铁死亡机制的中医内涵

黄天强¹, 梁冬波², 曾慧¹, 贾浩宇¹, 石宇昊¹, 朱明星¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第三附属医院, 广西 柳州 545001)

摘要:膝骨关节炎是一种由于膝关节软骨变性而导致关节出现疼痛、肿胀、功能障碍甚至畸形等症状,是中老年常见的疾病之一。随着社会的发展,青年人的发病率也值得社会关注。基于“肾主骨”理论阐述由“肾主骨”诱导铁死亡从而缓解关节软骨膝骨关节炎的发生及发展过程,认为肾主骨与铁死亡促进软骨细胞死亡有共同的作用,丰富膝骨关节炎病理理论,从而为中西医防治骨关节炎进展提供临床、实验思路。

关键词:肾主骨;铁死亡;膝骨关节炎

中图分类号: R274, R684.3

文献标志码: A

文章编号: 2097-5031(2024)01-0053-05

Exploration of the Traditional Chinese Medicine Connotation of Ferroptosis in KOA Based on the Theory of "Kidney Governing Bone"

HUANG Tianqiang¹, LIANG Dongbo², ZENG Hui¹, JIA Haoyu¹, SHI Yuhao¹, ZHU Mingxing¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Liuzhou 545001, Guangxi, China)

Abstract: Knee osteoarthritis is a kind of joint pain, swelling, dysfunction and even deformity caused by degeneration of knee cartilage. It is one of the common diseases of the middle-aged and elderly. With the development of society, the incidence rate of young people also deserves social attention. Based on the theory of "kidney governing bone", this paper expounds the process of inducing ferroptosis by "kidney governing bone" to alleviate the occurrence and development of articular cartilage knee osteoarthritis. It believes that kidney governing bone and ferroptosis have a common role in promoting chondrocyte death, enriching the pathogenesis theory of knee osteoarthritis, so as to provide clinical and experimental ideas for the prevention and treatment of osteoarthritis in Chinese and Western medicine.

Keywords: kidney governing bone; ferroptosis; knee osteoarthritis

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)好发于老年人,是一种以关节间隙变窄、滑膜增厚、骨质增生、软骨细胞凋亡、软骨细胞外基质(extracellular

matrix, ECM)降解、膝关节的退行性改变引起的疾病,以膝关节的疼痛、肿胀、僵硬、活动受限为主要特征,重则骨性关节炎^[1]。KOA的发生与膝关节创

作者简介:黄天强(1996-),男,海南儋州人,医师,硕士在读,研究方向:脊柱关节退行性疾病与骨质疏松的中西医诊治。

通讯作者:梁冬波(1982-),男,广西柳州人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:脊柱关节退行性疾病与骨质疏松的中西医诊治。

E-mail: 1012700702@qq.com。

引用格式:黄天强,梁冬波,曾慧,等.基于“肾主骨”理论探讨膝骨关节炎中铁死亡机制的中医内涵[J].中西医结合慢性病杂志,2024,1(1):53-57.

[51] 吴志豪,曹海霞.支气管哮喘发病机制的研究新进展[J].临床医学进展,2023,13(4):6623-6630.
[52] 顾继昱,李秋艳,倪恬,等.针灸疗程时长与机体自愈能力的相关因素探讨[J].广州中医药大学学报,2022,39(5):1179-1183.
[53] 王未希,陈欢畅,赵梦佳,等.中药免疫调节作用及临床应用的研究进展[J].药物资讯,2020,9(6):197-203.
[54] LUO T, JIA X, FENG W D, et al. Bergapten inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis via promoting mitophagy [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2023, 44(9): 1867-1878.
[55] FENG W D, WANG Y, LUO T, et al. Scoparone suppresses

mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome activation in inflammatory diseases [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2023, 44(6): 1238-1251.
[56] 关玉杰.中西医结合治疗哮喘临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(2):218-219.
[57] 韩雨薇,张媛媛,赖秀英,等.中药对一氧化氮合酶/一氧化氮系统调节作用的研究进展[J].中国药科大学学报,2017,48(1):8-15.
[58] 徐子涵,谢明征,夏士林,等.一流学科背景下中西医多学科交叉研究生人才培养模式的探索[J].中国医药导报,2022,19(7):68-71,84.

伤、年龄、性别、骨密度、体重指数等因素密切相关,针对早期的KOA,常以保守治疗为主,西医常运用口服非甾体抗炎药(NSAIDs)以及营养软骨药物(硫酸氨基葡萄糖)、关节腔内注射玻璃酸钠等治疗为主。针对后期的KOA患者,主要通过关节置换等外科手术治疗为主^[2-3]。铁死亡是导致软骨退化的主要因素之一。研究报道指出细胞死亡模式包括细胞凋亡、铁死亡和自噬,在KOA软骨细胞死亡中起关键作用^[4]。KOA发生病理改变时,作为成熟软骨细胞中唯一细胞类型的软骨细胞,可以通过细胞外基质稳态来保护软骨^[5]。

铁死亡是一种铁离子参与的新型细胞死亡形式,与细胞凋亡和坏死性凋亡不同,由铁蓄积和脂质过氧化引起,通过分解脂质来终止细胞生命^[6]。中医认为膝骨关节炎属“痹证”范畴,肾精匮乏,虚气渐生为发病之本,因虚致瘀,留滞局部为发病之“标”。故本文将从“肾主骨”理论出发,结合现代医学探讨铁死亡与膝骨关节炎的关系,更全面地认识KOA的发病机制。

1 基于“肾主骨”理论诠释膝骨关节炎

1.1 肾主骨理论

“肾主骨”理论在中医学的发展过程中已有大量论述,如《素问·宣明五气篇》云:“肾主骨,故肾在体为骨,肾主骨生髓”,《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也;其华在发,其充在骨,为阴中之阴,通于冬气”,表明了精、髓、骨之间关系,即精藏于肾,精生化髓,髓存于骨,精足则骨壮,精乏则骨痹,《内经》言:“男子八岁,肾气实,齿更发长……八八,天葵竭,精少,肾藏衰,形体皆极,则齿发去”则再次强调了,随着年龄增长,肾精、肾气由长到消,形体也随之由壮至竭,充分说明了肾精、肾气的充足与否关系到骨髓的生化,骨失去骨髓的濡养,则发生形体竭,齿发去。

肾主骨理论的实质是充盈肾精,是形体健康生长发育的必备,若肾精亏虚,则骨髓生化减少,进而发展为膝骨关节炎。总的来说肾主骨理论是“肾藏精主骨生髓”理论的精炼。

1.2 肾主骨理论与膝骨关节炎

现代医学认为膝骨关节炎发生的病理是软骨的退变,炎症的发生,半月板的损伤等^[7],虽然KOA发生机制复杂,但软骨的退变是KOA重要致病因素之一,体现有两方面:一方面软骨细胞通过分泌蛋白多糖和多种基质降解酶调节骨代谢反应;另一方面软骨基质通过为软骨细胞提供营养物质及传递信号维持正常生长代谢^[8]。《证治准绳》中指出:“膝痛有

风……有痰积,皆实也,肾虚其本也”,膝关节问题其本质原因是肾虚所致。KOA是一种慢性关节疾病,骨是支持人体的支架,肾精的增长与消减关系到骨骼发育,一旦肾精随时间消减过多,可致腿足羸弱,从而引起一系列重症发生。故“肾主骨”理论被认为是治疗KOA的主要病机及预防此病方向。

肾脏源于间叶中胚层体节外侧的生肾索,而骨骼的中轴骨和四肢骨也分别由轴旁中胚层、侧板中胚层细胞分化发育而来,二者从发育学角度来说有共同的起源,这说明了二者在遗传信息、信号传导通路和基因表达模式上可能具有相似性,可相互作用^[9]。在KOA局部治疗的时候,可加以补肾,这样疾病治愈的效果大幅度增强。

2 铁死亡加速KOA的发生发展

铁作为一种微量元素,在人体内扮演许多关键角色,如红细胞生成、氧气运输、DNA合成、细胞生长等。在生理条件下受到细胞和全身水平的严格调控,因为铁在生物体内具有双面性:适量的铁对于维持正常的生理功能至关重要,过量的铁则可能对人体产生毒性^[10]。铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡方式,正式命名可以追溯到2012年。LIMIN W等^[11]科学家在前期研究的基础上,根据铁死亡的两个核心特性——铁依赖性和氧化损伤性,将Erastin和RAS选择性致死化合物3诱导的一种非凋亡性细胞死亡方式正式命名为铁死亡。关于铁死亡与KOA的相关性逐渐成为研究热点。

研究表明在铁死亡过程中,铁离子(Fe^{2+})起着关键作用,铁离子通过芬顿反应与过氧化氢(H_2O_2)或其他过氧化物反应,生成高度不稳定的羟自由基($OH\cdot$)继而迅速与细胞内的各种分子发生反应,产生共轭二烯,而后产生的4-羟基壬烯酸和丙二醛等积累会破坏细胞膜的完整性、改变膜的物理性质和通透性,最终导致细胞死亡^[11-12]。软骨细胞的死亡可促进KOA的发展,而谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathion peroxidase, GPX4)可通过改变软骨细胞对氧化应激的敏感性从而延缓KOA的进展^[13]。关节软骨主要由细胞外基质和软骨细胞组成,软骨细胞中MMP13表达及胶原蛋白II表达异常可导致关节软骨的损伤,加速KOA的发生^[14]。不仅仅如此,在生活中饮食对于KOA的恢复或加重有一定的影响,过度的能量、脂肪摄入对KOA有害,适当的纤维、铁、钙等摄入,不形成铁蓄积,可对KOA有保护作用^[15]。在KOA发展过程中的许多方面会有铁死亡的参与,因此可干预此疾病的重要信号通路或靶点达到治疗效果,但目前尚无相应成熟的西医治疗。

通过与中医方面研究结合发现,铁死亡造成关节软骨的异常及铁死亡导致肾组织损伤与“肾主骨”理论有相似之处,所以可通过此理论摸索铁死亡在KOA发展中的作用。

3 铁死亡与KOA“肾主骨”理论辨证机理

铁死亡从离子方面解释了铁离子蓄积或脂质过氧化对膝骨关节炎关节软骨的影响,肾主骨理论对KOA预防和治疗有重要意义。铁死亡不仅加速KOA进展,还是KOA病理后期的表达,这与“肾主骨”在该病中承担的角色高度一致,即二者是此病的因果,故可基于中医理论与西医病理、机制在宏观调控及微观调节上的相似性,进一步探究铁死亡和肾主骨的关系。

3.1 铁死亡与肾主骨

肾在肾主骨理论去讨论KOA的方面上是“本”,“标”是“本”出现异常引起的KOA。研究发现铁死亡与“本”的相似点可在以下3个方面体现:①生理:铁是人体必需的微量元素之一,主要参与血红蛋白的合成,通过在血液中的运输和储存形式,影响肾的功能。清代张志聪《侣山堂类辨·辨血》曰:“肾为水脏,主藏精而化血”,肾精、骨髓可化生血液,肾精、骨髓的缺乏,可影响血液的生成,故肾与铁死亡有密切的联系影响。②病理:可通过SLC7A11表达减少、四烯酸脂加氧酶增加等导致铁死亡,进一步加速肾脏细胞的死亡和脱落,引起肾脏结构的破坏和功能的丧失^[16]。③致病特点:铁是机体不可缺少的微量元素,铁死亡往往是机体内的铁离子水平异常升高,导致脂质过氧化反应加剧,进而引发细胞死亡,同样,肾性疾病常伴有铁代谢的紊乱,实质为铁的过载、铁利用减少等异常改变。这种铁代谢的异常改变与铁死亡致病特点相似。

在KOA中,“标”是骨异常表现,白细胞介素-1 β 或肿瘤坏死因子使铁内流加快等致使软骨细胞铁死亡,使得软骨基质稳态失常。软骨细胞数量的减少和功能的丧失进一步削弱了软骨的修复和再生能力,使关节软骨逐渐变薄、纤维化甚至剥脱^[17]。

3.2 “铁死亡-肾主骨-KOA”机制

根据肾主骨理论,铁死亡不仅跟肾主骨理论特点相似,并且与炎症反应相关密切,也是KOA发展过程中重要的病理机制^[18]。KOA的发病机制是日久肾虚、从化骨弱、外伤所致等,造成骨关节异常发病。从软骨稳态方面来说:年龄、机械应力、炎症刺激等因素使得软骨稳态处于不平稳的状态,造成软骨细胞的紊乱、异常等,促使相关的降解酶高表达,分解胶原蛋白,同时抑制软骨细胞合成细胞外基质,

此过程是该病机重要微观角度^[19]。这与铁死亡诱导软骨细胞衰减、减少极为相似。因此铁死亡通过发挥“肾主骨”的作用,参与到KOA的过程中。

3.2.1 炎症反应

炎症因子:①铁死亡可导致软骨细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达增加和胶原蛋白II表达降低^[14]。MMPs是一类能够降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的锌依赖性内肽酶,其过度表达和激活导致软骨基质的严重破坏、软骨基质中的II型胶原分子裂解,破坏了软骨的完整性和稳定性,最终破坏关节软骨。机体内存在一类称为金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的蛋白质,能够与活化的MMPs结合,减缓软骨基质的破坏速度,保护软骨细胞的稳态^[20]。因此治疗方面可以通过增加、活化TIMPs来平衡MMPs以此延缓KOA进展。②白细胞介素是促炎细胞因子,可通过不同的信号通路和分子机制影响铁死亡^[21]。同时,在KOA上参与炎症过程,过度活化的白细胞介素-1 β ,会造成软骨的破损,白细胞介素-1 β 可促使白细胞介素-6的产生,可加重软骨的损伤^[22]。可通过降低软骨细胞中白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6的表达含量,减轻炎症反应,减缓退变。

3.2.2 信号通路

①核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)/溶质载体家族成员(solute carrier family 7 member, SLC7A11)/GPX4信号通路:Nrf2是一种重要的转录因子,能够响应氧化应激和其他细胞压力,上调抗氧化基因的表达。SLC7A11是System xc-转运蛋白的重要组成部分,负责将胱氨酸转运进入细胞,被用于合成谷胱甘肽(glutathione, GSH),GSH能够清除自由基和脂质过氧化物,从而抑制铁死亡。GPX4是可利用GSH作为底物的酶,能够催化脂质过氧化物的还原,当其失活或表达下调会导致脂质过氧化物的积累,进而引发细胞死亡。Nrf2可上调SLC7A11和GPX4的表达缓解铁死亡^[23-24]。因此激活Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路可能通过增强软骨细胞的抗氧化能力,减少脂质过氧化物的积累,从而抑制软骨细胞的铁死亡,减轻骨关节炎中的软骨破坏。②蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/Nrf2/GPX4信号通路:Akt的激活是通过磷酸化,进一步上调Nrf2/GPX4的表达,从而达到抑制铁死亡作用,保护软骨细胞^[25-26]。Akt活化也可使得Nrf2/GPX4表达,可为临床或实验可提供多种角度用药。③瞬时受体电位通道M7(transient

receptor potential MT, TRPM7)-蛋白激酶Ca (protein kinase C alpha, PRKCa)-NADPH氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)轴: PKCa可通过钙离子活化。TRPM7是非选择性阳离子通道,对Ca²⁺具有高度通透性。NOX4是一种能够产生超氧阴离子等活性氧(ROS)的酶。TRPM7介导的Ca²⁺内流激活PKCa,进而促进NOX4的磷酸化和ROS的产生。ROS的积累最终导致软骨细胞发生铁死亡^[27-28]。虽然目前文献少,但该信号通路已成为潜在的治疗靶点之一,可通过开发针对TRPM7、PKCa或NOX4的特异性抑制剂,为治疗KOA提供更多的方向。

3.2.3 线粒体

线粒体形态和代谢功能损伤,则会引起铁死亡,其主要是主要机制涉及ROS和脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)积累。线粒体膜的脂质过氧化,使得铁超载从而抑制胶原II的活化,同时ROS诱导线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)表达,最终软骨细胞损伤^[29]。基于肾主骨理论,肾与线粒体在能量代谢和维持细胞、组织正常生理功能方面具有一定的相似性,可考虑通过补肾方达到治疗线粒体的功效。

4 基于肾主骨理论防治KOA

KOA作为一种高发病率、高致残率的慢性骨关节疾病,对人类生命健康构成了严重危害。西医常常多种药物联合治疗可延缓疾病的发展,同时也带来了一些不良反应。中医在治疗上有针灸、单味中药或复方等方式,并通过通路、靶点影响KOA疾病的发生发展,具有不良反应小、价格低廉的优势。

4.1 中医外治治疗

研究发现针刺特定穴位,如水沟、大肠俞、天枢、大椎,可激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路,增强抗氧化能力,使得ROS积累下降和炎症因子减少,以达到快速缓解患者的病痛,抑制关节软骨退化,改善患者关节功能^[30]。小针刀疗法是一种结合中医针灸和现代手术刀原理的新型治疗方法,对病变部位进行松解、剥离等操作,可达到缓解疼痛、改善关节功能的目的,再配合温针灸在阳陵泉、血海、足三里穴位益气补血,二者相互配合通过滋补血气达到补肾壮骨的功效^[31]。

4.2 中药治疗

基于肾主骨理论,可从补肾疗骨方面治疗KOA。单味中药:①骨碎补、桑寄生可通过调节信号通路减

轻炎症,促进软骨细胞及基质的合成。②丹参有效成分等能够显著提高软骨细胞内IGF-1m RNA表达,抑制炎症表达,达到保护软骨细胞。③“天癸”源于先天之精,肾为先天之本,天癸与肾有紧密的联系,与现代医学的雌激素相似,杜仲、黄芪两种中药都具有类似雌激素的作用,但杜仲通过增强成骨细胞活性,黄芪通过抑制破骨细胞活性来达到增加骨量的作用^[32]。复方:①青蒿鳖甲汤可提高Nrf2蛋白活化水平,发挥高抗氧化的作用,减少脂质过氧化物的积累,改善疼痛^[33]。②补肾强筋胶囊通过抑制一种多种蛋白质组成的复合体(NLRP3炎症小体),从而发挥抗炎作用,缓解疼痛,同时补肝肾、强筋骨、活血通络^[34]。③金黄膏外敷:白芷、黄柏、鸡血藤等,可缓解炎症症状,改善膝关节疼痛等,同时联合复合超声关节治疗仪,改善局部血液循环,联合中药离子塌渍可发挥中药多靶点特点,增强活血止痛效果^[35]。

4.3 中西医治疗

目前治疗方式多数以中西医结合为主,单一的治疗方式相对于中西医结合效果较弱。同时可根据不同阶段采取不同的联合治疗方式。在前期:可采取功能锻炼及针灸、外治等预防性治疗;在中期:影像学Kellgren-Lawrence分级为II-III级,可选择针灸、中药熏洗等,同时配上NSAIDs止痛药、软骨保护剂,控制症状及缓解疼痛;在后期:Kellgren-Lawrence分级通常为II-III级,口服NSAIDs药物后膝关节症状不能完全缓解。因此可以选择针灸、中药熏洗及外敷等,配合中药内服,病变严重则需要行关节镜清理术、截骨矫形术、单髁置换术等,术后注意功能锻炼,以促膝关节恢复。在晚期:Kellgren-Lawrence分级为IV级,保守治疗效果差,下肢肌肉萎缩,行全膝关节置换术,术后配合针灸、中药外敷等^[36]。

5 小结和展望

肾、铁死亡在KOA的发病过程中起重要作用,相互之间联系密切,在肾主骨中医学理论指导下,充分运用了辨证施治原则,并且通过调控铁死亡在诊治KOA中发挥着重要作用。中医治疗骨痹历史悠久,特别强调了肾主骨治疗骨痹的优势,本文基于中西医结合的辨证施治原则,结合现代生物学的研究成果,提出了“肾主骨-铁死亡”这一概念,并探讨了其与KOA之间的关系,旨在为未来治疗KOA提供理论支持。因此,笔者建议在未来的相关研究中应:一是加强对中医药复方的研究,并且筛选有效复方,用现代分离和分析技术,明确复方中的主要活性成分、

含量及靶点,利于后续探索铁死亡在调节KOA中的有效性;二是将临床研究与基础实验相结合,将基础动物实验中的指标引入到临床观察和检测中,结合临床数据与基础实验数据;三是开展与铁死亡相关的KOA信号通路之间的交互作用研究,筛选出与KOA铁死亡密切相关的关键信号通路。在此基础上构建KOA铁死亡相关信号通路的网络模型,为未来药物及医疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [2] 孙利昆, 张迅杰, 刘志燕, 等. 11种干预措施治疗膝关节炎的疗效评价[J]. 天津中医药, 2018, 35(2): 116-121.
- [3] KIZAKI K, SHANMUGARAJ A, YAMASHITA F, et al. Total knee arthroplasty using patient-specific instrumentation for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 561.
- [4] ZHU R, WANG Y, OUYANG Z, et al. Targeting regulated chondrocyte death in osteoarthritis therapy [J]. Biochem Pharmacol, 2023, 215(9): 115707.
- [5] BLANCO F J, LÓPEZ-ARMADA M J, Maneiro E. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis [J]. Mitochondrion, 2004, 4: 71528.
- [6] AI-HETTY H, ABDULAMEER S J, ALGHAZALI M W, et al. The role of ferroptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Membr Biol. 2023, 256(6): 223-228.
- [7] 胡笑桑, 李惠菁, 吕君玲, 等. 不同月龄豚鼠自发膝关节炎过程中全膝关节的病理变化[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(11): 2218-2224.
- [8] 李慧, 何晓娟, 贾良良, 等. 肾主骨髓与膝关节炎筋骨失养的关系[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(2): 48-51.
- [9] 谢院生, 魏凯, 尹智炜. 用现代医学诠释中医“肾主骨”的科学内涵[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 471-474.
- [10] LIMIN W, HAIBO S, YI Z, et al. Association between iron intake and progression of knee osteoarthritis [J]. Nutrients, 2022, 14(8): 1674.
- [11] FENG H, SCHORPP K, JIN J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker [J]. Cell Reports, 2020, 30(10): 3411-3423, e7.
- [12] 文皓楠, 王凯, 海云翔, 等. 铁死亡在骨代谢中的调控机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4): 625-629.
- [13] YU M, YIWEI C, FENG X, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. EBio Medicine, 2022, 76: 103847.
- [14] XUDONG Y, KAI S, SHENGNAN Y, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis [J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2021: 2733-2743.
- [15] 阮光峰. 血清标志物及饮食摄入与膝关节炎的相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [16] 孙佳宾, 岳明豪, 刘赞, 等. 铁死亡相关机制及其在肾脏相关疾病中的研究进展[J]. 激光生物学报, 2021, 30(4): 289-295.
- [17] 刘建军, 齐伟, 安文博, 等. 程序性细胞死亡对骨关节炎软骨基质稳态的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2024, 33(2): 184-189.
- [18] NÚRIA O, JESSICA L, ELENA S, et al. Inflammatory response to bacterial lipopolysaccharide drives iron accumulation in human adipocytes [J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2023, 166: 115428.
- [19] 牛鲁豫, 张涛, 李嘉萌, 等. 软骨稳态与骨关节炎关系的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(4): 377-384.
- [20] 王嘉璐, 熊昌源, 陈建锋, 等. 电针对膝关节炎软骨细胞的作用机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(4): 114-117.
- [21] FEI H, SHIJIE L, YANKUN Y, et al. Interleukin-6 promotes ferroptosis in bronchial epithelial cells by inducing reactive oxygen species-dependent lipid peroxidation and disrupting iron homeostasis [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5279-5288.
- [22] 朱磊, 周正新, 韩士鼎, 等. 水飞蓟宾对白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(24): 3004-3008.
- [23] 丁强, 刘金富, 田照, 等. 补肾通髓丸通过调控Nrf2/SLC7A11/GPX4通路介导铁死亡对酒精性股骨头坏死大鼠成骨功能障碍的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2316-2322.
- [24] QING R, CUIJIE W, YUNFENG Z, et al. Ruscogenin attenuates cartilage destruction in osteoarthritis through suppressing chondrocyte ferroptosis via Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. Chemo-Biological Interactions, 2024, 388: 110835.
- [25] CHEN F, YIFAN W, SHAOJIAO L, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 289: 115021.
- [26] 沈锦涛, 华茂奇, 张北, 等. 基于Akt/Nrf2/GPX4信号通路探究养血柔筋方含药血清对IL-1 β 致大鼠退变软骨细胞铁死亡的影响[J]. 中药材, 2024(7): 1793-1799.
- [27] RENPENG Z, YONG C, SHUFANG L, et al. TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC α -NOX4 axis [J]. Redox biology, 2022, 55(Suppl C): 102411.
- [28] 徐明飞, 张怡, 康如意, 等. EFHD2调节NOX4/ROS通路启动糖代谢重编程促进乳腺癌进展的机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 66-75.
- [29] 程园园, 黄传兵, 朱雅文, 等. 从“肝肾-线粒体”关联探讨铁死亡与骨关节炎相关性[J/OL]. 中国骨质疏松杂志, 1-12 [2024-10-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3701.R.20240625.0927.002.html>.
- [30] 董逸波, 唐锐, 杨涵翔, 等. 针灸抑制铁死亡治疗膝关节炎的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 1-9 [2024-10-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240816.1534.024.html>.
- [31] 覃家春. 温针灸联合小针刀对膝关节骨关节炎寒湿证的临床疗效[J]. 中国医学创新, 2024, 21(5): 88-92.
- [32] 杨浩宇, 王世坤, 杨东元, 等. 补肾活血中药治疗膝骨性关节炎与骨质疏松症“共病”机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(11): 3898-3905.
- [33] 韩升龙, 孔令俊, 李万潭, 等. 中药单体及复方干预膝骨性关节炎疼痛相关信号通路研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(10): 1490-1495.
- [34] 王毅. 补肾强筋胶囊治疗KOA的临床疗效及改善滑膜炎和纤维化的机制研究[D]. 广州, 广州中医药大学, 2023.
- [35] 蔡飞燕. 中药离子塌渍联合金黄膏外敷对膝骨性关节炎患者关节功能及日常生活能力的影响[J]. 罕见疾病杂志, 2024, 31(8): 121-122.
- [36] 黄和涛, 杨伟毅, 潘建科, 等. 刘军教授中西医结合阶梯辨治膝骨性关节炎经验[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(21): 95-99.