

独活寄生汤抑制铁死亡治疗膝骨关节炎研究进展

董逸波,唐锐,杨涵翔,樊效鸿,余洋

(成都中医药大学,四川 成都 610000)

摘要:膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是常见的骨关节退行性病变,特征为软骨退变、软骨下骨硬化和滑膜炎症,发病机制复杂。铁死亡通过脂质过氧化、炎症及氧化应激相互作用,导致软骨退化、滑膜炎症等,加速KOA进程。文章从铁超载、氨基酸代谢异常、脂质代谢异常等3个方面归纳总结铁死亡参与基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP-13)的表达、谷氨酸的代谢、脂质过氧化在KOA中的作用和相关机制。该文通过检索PubMed、CNKI、WanFang等数据库近15年来关于独活寄生汤治疗KOA的文献,旨在综述其药理作用和机制,并分析独活寄生汤中的有效成分,综述独活寄生汤对抑制铁死亡作用研究进展,分析独活寄生汤在KOA疾病中的治疗潜力,为中医药治疗KOA提供新思路。

关键词:独活寄生汤;铁死亡;膝骨关节炎;中医药

中图分类号: R289.5; R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 12-0076-06

Research Progress on the Inhibition of Ferroptosis by Duhuo Jisheng Decoction (独活寄生汤) in the Treatment of Knee Osteoarthritis

DONG Yibo, TANG Rui, YANG Hanxiang, FAN Xiaohong, YU Yang

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, Sichuan, China)

基金项目:国家重点研发计划项目(2019YFC1712505);四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023ZD025)

作者简介:董逸波(1998-),男,浙江绍兴人,硕士在读,研究方向:脊柱的中医药研究。

通讯作者:余洋(1987-),男,四川成都人,副主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:脊柱的中医药研究。

- [19] 曾珊珊,伍大华,谢乐,等. 慢性疼痛引起的负性情绪变化及相关脑回路研究[J]. 神经解剖学杂志,2023,39(1): 111-114.
- [20] 罗迪,乔海法,王强,等. 从针刺治神角度谈针刺镇痛[J]. 中国针灸,2023,43(3): 265-268.
- [21] WIECH K, PLONER M, TRACEY I. Neurocognitive aspects of pain perception[J]. Trends Cogn Sci,2008,12(8): 306-313.
- [22] 沈巍,邹蓓蕾,李丹丹,等. 针刺对颈型颈椎病患者疼痛-情感相关脑区fMRI的影响[J]. 中国针灸,2021,41(8): 906-912.
- [23] 方剑乔. 针刺镇痛——全景式的多维度疼痛调控方案[J]. 针刺研究,2018,43(8): 459-466.
- [24] 孙宁,张娜,林璐璐,等. 针刺改善慢性疼痛患者情绪障碍的Meta分析[J]. 中国针灸,2020,40(6): 657-663.
- [25] 沈丹丽,成汇,王刚,等. 加速康复外科与迷走神经功能的保护[J]. 医学研究生学报,2021,34(2): 200-204.
- [26] 于士剑,王雪湖,张琳,等. 针刺联合胸椎旁阻滞用于全麻肋间神经移位术的临床研究[J]. 外科理论与实践,2021,26(6): 537-542.
- [27] 吴辰苏,田环环,王薇. 浅刺夹脊穴治疗急性腰椎间盘突出症临床观察[J]. 中国中医急症,2023,32(10): 1801-1804.
- [28] 肖文迅,刘璐,吕天丽,等. 夹脊穴的针刺应用思路探讨[J]. 北京中医,2022,41(12): 1411-1413.
- [29] 赵耀,王立恒,赵海丰,等. 腰段夹脊穴不同针刺方向对慢性非特异性腰痛疗效研究[J]. 长春中医药大学学报,2023,39(10): 1124-1128.
- [30] 胡锦波,董莉,黄静,等. 肾俞穴解剖结构再探讨[J]. 针灸临床杂志,2022,38(6): 27-30.
- [31] 冯智伟,张重阳,石安妮,等. 基于筋膜探讨“腰背委中求”理论内涵[J]. 中医药导报,2023,29(10): 208-211.
- [32] 邓德万,王彬,周震,等. “腰背委中求”理论的机制研究概况[J]. 上海针灸杂志,2019,38(9): 1075-1078.
- [33] 宫晓洋,周鸿飞,张炳蔚. 针刺治疗抑郁症的选穴特点及腧穴配伍规律[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(3): 147-150,227.
- [34] 李梦玲,张振领,贾红玲,等. 基于数据挖掘技术探析少冲穴1949年前主治优势病症和配伍规律[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(9): 79-83.
- [35] 薛苑,许金森,朱小香,等. 穴位埋线对肝郁脾虚证大鼠HPA轴激素的影响[J]. 山西中医药大学学报,2023,24(6): 622-625,699.
- [36] 赵京生,姜珊.《难经》“五输主病”及其五行观念分析[J]. 中国针灸,2022,42(8): 935-941.
- [37] 张珍珍,杨旭光,陈晓静,等. 基于古代文献探讨阴陵泉临床应用规律[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(6): 982-986.
- [38] 王海玲,杨彝,武百山. 颈源性头痛颈神经后支低温等离子消融对血浆中 β -内啡肽、ACTH及皮质醇的含量的影响[J]. 中国实验诊断学,2020,24(11): 1821-1822.
- [39] 胡小春,马瑞松,周燕,等. 冠心病PCI术后病人皮质醇节律变化及其对支架内再狭窄风险的预测价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(16): 3027-3031.
- [40] 庞静娟,崔利军,杨永涛,等. 抑郁症患者血浆皮质醇与炎症细胞因子、脑源性神经营养因子的关系[J]. 中国健康心理学杂志,2022,30(12): 1767-1771.
- [41] CHOI K W, NA E J, FAVA M, et al. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder[J]. Psychiatry Res,2018,270: 246-252.
- [42] 陈茜,储昕,张玉梅,等. 强迫症患者神经内分泌及免疫功能与心理状况、症状的相关性[J]. 中外医学研究,2023,21(24): 168-171.
- [43] 翟永夷,崔燕红,徐浩坤. 核心稳定运动对慢性非特异性腰痛患者 β -内啡肽和皮质醇水平的影响[J]. 颈腰痛杂志,2021,42(1): 100-102.
- [44] 桂艳鸾,吴纪园. 白癜风患者焦虑抑郁状态与血浆 β -内啡肽水平相关性研究[J]. 现代医药卫生,2021,37(7): 1123-1125.
- [45] 史佳宁,柴瑞佳,黄瑶,等. 益神宁心方对原发性失眠脾两虚型患者唾液褪黑素、皮质醇水平的影响[J]. 中医杂志,2021,62(24): 2157-2163.

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a common degenerative joint disease characterized by cartilage degeneration, subchondral bone sclerosis, and synovial inflammation, with a complex pathogenesis. Ferroptosis, through interactions involving lipid peroxidation, inflammation, and oxidative stress, leads to cartilage degradation, synovial inflammation, and accelerates the progression of KOA. This article summarizes the involvement of ferroptosis in KOA through iron overload, abnormal amino acid metabolism, and abnormal lipid metabolism, focusing on the expression of matrix metalloproteinase 13 (MMP-13), glutamate metabolism, lipid peroxidation, and related mechanisms in KOA. This article aims to review the pharmacological effects and mechanisms of Duhuo Jisheng Decoction (独活寄生汤) in the treatment of KOA by searching PubMed, WOSCC, CNKI, WanFang and other databases in the past 15 years. It also analyzes the active ingredients of Duhuo Jisheng Decoction and reviews the research progress on its inhibitory effect on ferroptosis, assessing the therapeutic potential of Duhuo Jisheng Decoction in KOA and providing new insights for traditional Chinese medicine treatment of KOA.

Keywords: Duhuo Jisheng Decoction (独活寄生汤); ferroptosis; knee osteoarthritis; traditional Chinese medicine

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种可导致残疾的慢性疾病,影响膝关节及其组织。病理主要表现为关节软骨的逐渐破坏,包括软骨损伤、软骨下骨病变、滑膜炎及骨赘形成等^[1]。KOA也是骨关节炎(osteoarthritis, OA)最常见的部位。统计显示到2032年,KOA 45岁以上人群患病率将从13.8%增加到15.7%,KOA约占全世界骨关节炎负担的85%^[2]。

KOA在中医学中属于“骨痹”范畴,病机为筋骨失养,寒湿痹阻。中医学认为骨痹的发生为风寒湿邪内搏于骨所致骨节疼痛、肢体沉重,多因骨髓空虚,致邪气乘隙侵袭^[3]。《张氏医通》和《类证治裁》均有记载:“骨痹,即寒痹、痛痹也。”独活寄生汤最早出自孙思邈的《备急千金要方》,由独活、桑寄生、杜仲、牛膝等15味中药组成,针对骨痹具有祛风湿、补肝肾、强筋骨之效^[4],是治疗骨痹的经典方。至今临床仍广泛应用,疗效确切^[5],独活寄生汤具有抗炎、抗细胞凋亡的作用^[4],其中药单体和复方针对治疗KOA存在多个治疗靶点,为治疗KOA提供了高效安全的中医治疗方式。

1 KOA概述

在KOA过程中,以滑膜炎和关节软骨破坏为特征,软骨成分发生变化,软骨受物理力破坏的易感性增加。随着钙化软骨区的扩大,软骨细胞以及滑膜细胞会产生基质降解产物和促炎介质来刺激增殖和促炎反应^[6]。KOA的病理机制包括炎症成分增加^[7]、机械负荷、代谢改变^[8]和细胞衰老^[9],这些机制表型可能重叠,需要进一步验证。KOA常常伴有其他疾病,根据4项澳大利亚研究汇总,过半数老年KOA患者有高血压病,其次心血管疾病(20%)、血脂异常(19%)、糖尿病(14%)、含抑郁的精神健康障碍(12%)^[10]。37项荟萃分析认为,KOA伴合并症或慢性疾病可预测疼痛将更快恶化^[11]。研究证据表明女性、肥胖、既往膝损伤、膝力线异常等为中强危因素,膝伸肌无力可能为弱危因素^[12]。KOA治疗指南中,非药物方法如教育和自我管理、运动、减肥和步行辅助等被广泛推荐,视为一线治疗^[13-14],药物方法包括非甾体抗炎药(NSAIDs)类^[15]。

2 铁死亡概述

铁死亡是细胞氧化过程中的一种形式,其特征在于膜脂质过氧化产物的堆积以及细胞膜中多不饱和脂肪酸的消耗。与坏死和凋亡等传统细胞死亡模式相比,在遗传和形态学水平上,铁死亡

明显有所不同。其形态学表现包括线粒体嵴的减少、线粒体外膜的破裂,从而导致线粒体功能的障碍^[16-19]。随着对细胞死亡方式研究的不断深入,我们从最初提出铁死亡概念,发展至谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)在调节脂质过氧化过程中扮演关键角色,从而参与铁死亡的调控^[19]。铁过载可抑制成骨细胞的活性,同时促进破骨细胞的活动^[20]。随着研究的深入,我们认识到铁死亡在KOA发展中的重要作用^[21]。在这一过程中,我们发现软骨细胞在铁超载、氨基酸代谢异常以及脂质代谢异常等情况下会发生铁死亡,进而引发和加速骨关节炎的进展^[22]。见图1。

3 铁死亡诱发膝骨关节炎的机制

3.1 铁超载

铁是人体必不可少的元素,对于维持机体正常的生理过程至关重要。然而,一旦体内铁的代谢出现异常,就可能会对健康产生负面影响。在血液中,铁主要以 Fe^{2+} 的形式存在,其主要来源包括红细胞的降解和肠道的吸收。维持铁稳态的关键在于转运蛋白和转铁蛋白受体(TFR),它们各自承担着将 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 运输至细胞外空间和细胞质的重要任务。当 Fe^{3+} 结合到TFR形成复合物后,这一复合物被转移到细胞内部,在那里 Fe^{3+} 被还原成 Fe^{2+} ,并释放到不稳定的铁池中。与此同时,铁转运蛋白(FPN)的作用是将多余的 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} ,以维持铁的平衡状态。铁代谢调节系统确保了细胞内外铁的稳定循环,对于维持人体正常生理功能至关重要^[23-24]。当血清铁蛋白超过1000 $\mu\text{g/L}$ 时,这标志着体内铁离子异常积聚,而这些离子会与过氧化氢(H_2O_2)进行芬顿(fenton)反应^[25-26],从而产生大量的羟基自由基。这些自由基会引发脂质过氧化反应,导致活性氧的积累,最终可能触发铁死亡^[27-28]。

3.1.1 铁超载对软骨细胞损伤

膝关节中的软骨细胞是一种支持性结缔组织,其主要功能在于提供支撑,这些细胞主要由Ⅱ型胶原蛋白组成。软骨细胞在维持关节的正常功能和结构方面发挥着至关重要的作用,除了提供支持外,它们还参与了调节关节的力学特性和维持关节内液体的平衡,从而保护关节免受损伤和磨损^[29]。研究认为亚铁铵柠檬酸盐(FAC)抑制了MMP-13 mRNA的表达,同时以剂量依赖的方式抑制了ATDC5软骨细胞对钙的沉积^[30]。FAC诱导的铁超载显著降低了骨

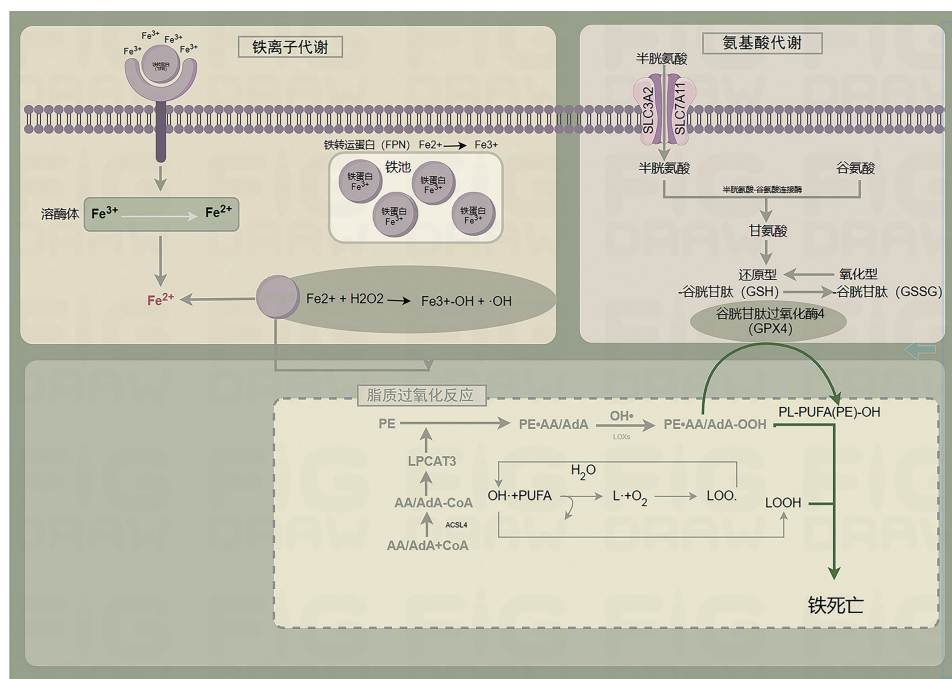


图1 铁死亡发生具体机制

髓来源的间充质干细胞(BMSCs)的活力和增殖能力,这些细胞具有分化为成骨细胞、软骨细胞等多种细胞的能力^[31]。当暴露于50 μmol/L铁时,Hfe-KO小鼠显示出铁代谢标志物和MMP-3表达增加,表明其对细胞内铁积累的敏感性增加以及软骨细胞分解代谢水平更高^[32]。SATO T等^[33]研究显示,OA软骨中的软骨细胞基因表达呈现出明显的区域特异性变化,其中包括MMP13和COL2A1等关键基因。促炎细胞因子通过上调铁进口蛋白TFR1和DMT1,降低铁外流蛋白FPN的表达,干扰细胞铁稳态,导致细胞铁超载。抑制DMT1能够通过阻断MAPK和PI3K/AKT/NF-κB途径,抑制白细胞介素-1β(IL-1β)诱导的炎症反应和细胞外基质(ECM)降解^[34]。IL-1β和FAC均诱导了软骨细胞中反应性氧化物(ROS)和脂质ROS的积累,以及铁死亡相关蛋白表达的变化^[35-36]。钙螯合剂BAPTA乙酰甲酯(BAPTA-AM)抑制了铁进入软骨细胞,抑制了铁超载引起的ROS产生和线粒体功能障碍^[37]。因此,笔者认为在细胞分子水平上,铁超载对软骨细胞的损伤加速了KOA的发展。

3.1.2 铁超载对其他骨组织损伤

由于骨吸收细胞发育过程中,铁的需求增加,铁调节蛋白2通过转录后调节,诱导了转铁蛋白受体1(TfR1)的表达,TfR1介导的铁摄取促进了骨吸收细胞分化和骨吸收活性^[38-39]。亚铁离子促进了受NF-κB配体RANKL诱导的骨吸收细胞OC在RAW264.7细胞和BMMs中的形成,伴随ROS和氧化应激水平的升高^[39]。以上研究表明,铁超载通过增加破骨细胞的化生和活性来促进骨吸收,促进了KOA的发展。

3.2 氨基酸代谢异常

系统Xc⁻促使胱氨酸和谷氨酸在细胞内外以一定比例进行交换,这种系统也被称为半胱氨酸/谷氨酸抗转运体。作为细胞内重要的抗氧化元素,它由轻链SLC7A11(xCT)和重链SLC3A2(4F2hc)

组成,为谷胱甘肽(GSH)的合成提供原料^[40]。胱氨酸在细胞内被降解为半胱氨酸,同时也是维持谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)功能的关键因子。在GPX4存在的情况下,GSH能够有效抑制活性氧的生成^[41]。如果阻断系统Xc⁻的功能,就会减少半胱氨酸的吸收,影响GSH的合成,导致GPX4活性的下调,严重削弱细胞的抗氧化能力,最终导致氧化损伤和铁死亡^[42]。

3.3 氨基酸代谢对KOA影响

关节软骨的形成和功能受到机械力的影响,其中机械敏感离子通道发挥着重要作用,参与调节关节软骨细胞的代谢。这些通道包括基于上皮钠通道(ENaCs)、嘌呤能受体和N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体等,它们对基质蛋白的产生和细胞外基质的合成起着调节作用^[43]。炎症细胞因子IL-1β在OA患者的关节中高度表达。IL-1β在软骨细胞中引起NMDA受体的激活,表现为GluN1的磷酸化增加和细胞内钙离子的增加,同时NMDAR拮抗剂MK801能够阻断这一作用^[44]。NMDA受体是一种对Ca²⁺通透性较高的阳离子通道,在软骨形成中发挥着至关重要的作用。使用ifenprodil或GRIN1 siRNA功能性敲低可以暂时阻断软骨祖细胞的分化。通过重新表达GluN1蛋白,可以完全恢复软骨形成^[45]。在KOA的过程中,半胱氨酸/谷氨酸抗转运体的功能是维持GPX4的稳定性,从而抑制活性氧的产生。还可以阻断NMDA受体的活性,减少GluN1的磷酸化以及细胞内钙离子的释放,从而延缓了KOA的发展。未来治疗KOA的研究可能会集中在如何在软骨细胞中利用GPX4和NMDA受体拮抗剂MK801的作用机制。

3.4 脂质代谢异常

特定脂质包括游离脂肪酸和顺式不饱和脂肪酸,被认为能够调节细胞的凋亡和非凋亡性细胞死亡途径^[46]。磷酸乙醇胺(PE),尤其是含有花生四烯

酸(AA)或其衍生物的PE,被报道为诱导细胞铁死亡所必需的关键磷脂^[47]。在PE的生物合成中,长链酰辅酶合成酶家族成员4(ACSL4)和赖氨酰磷脂胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)发挥着重要作用^[48]。ACSL4能够催化AA和AdA转化为酰辅酶衍生物,随后由LPCAT3将这些衍生物酯化为磷酸乙醇胺(AA-PE和AdA-PE)^[49]。最后,ALOX15能够直接将AA-PE和AdA-PE氧化为脂质过氧化物,从而参与铁死亡信号的传递^[50]。因此,通过抑制LPCAT3和ACSL4的表达,可以减少脂质过氧化底物的产生,从而可能抑制铁死亡的发生。

3.5 脂质过氧化对KOA的影响

KOA中,滑膜通常会出现炎症,而炎症细胞因子会加重软骨损伤。 ω -3系脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs)和 ω -6系脂肪酸(ω -6 polyunsaturated fatty acids, n-6 PUFAs)分别具有抗炎和促炎作用。n-3 PUFAs及特异性n-3 PUFAs与髌股关节软骨丢失呈负相关,而n-6 PUFAs与滑膜炎呈正相关^[51]。此外,每增加1单位的甘油三酯,临床KOA的患病率和发病风险分别增加了9%和5%^[52]。对于KOA,血脂异常的平均患病率为27.6% $\pm$ 1.4%,KOA与血脂异常之间的关系被证实与血脂异常的风险增加^[53]。因此,通过使用降低血脂药物,抑制脂质过氧化药物如脂溶性抗氧化剂维生素E可以抑制铁死亡对软骨细胞的损伤^[54],从而减少KOA的发生和进展。

综上所述,铁死亡加速了KOA的恶化进程,铁超载通过引发炎症、氧化应激和破坏细胞外基质等方式,导致软骨细胞发生类似KOA的变化,进而加速了KOA的发展。铁的过量扰乱了细胞内的铁代谢,并对软骨细胞功能造成了损害,导致铁和ROS在细胞内积累。这进一步加剧了氧化应激,导致COL2A1的产生减少,最终可能导致铁死亡的程序性细胞死亡形式。氧化应激是由ROS的积累引起的,可以激活线粒体凋亡途径,从而促进MMP的表达,这些酶负责分解软骨。此外,研究还表明,铁死亡过程中ROS的积累可以独立诱导MMP-13的表达,并进一步降低COL2A1的表达水平^[55]。铁超载还会触发炎症因子的表达,这反过来刺激了MMP的合成,特别是MMP-13, MMP-13通过特异性切割COL2A1,在软骨降解过程中发挥着至关重要的作用^[56],而COL2A1则是软骨基质的主要成分,因此其下调可能会加剧基质的降解。而中医药有望干预铁超载、氨基酸代谢异常、脂质代谢异常等代谢过程,减少对软骨细胞的损伤,延缓KOA的进展。

4 独活寄生汤治疗KOA

独活寄生汤方中重用独活为君,除久痹,以祛下焦与筋骨间的风寒湿邪。臣以细辛、防风、秦艽、桂心、细辛除经络留湿;秦艽祛风湿,舒筋络而利关节;桂心温经散寒、通利血脉;防风祛风寒湿邪。本证因痹证日久而见肝肾两虚、气血不足。遂佐入桑寄生、杜仲、牛膝以补益肝肾而强壮筋骨,且桑寄生兼可祛风湿,牛膝尚能活血以通利肢节筋脉;当归、川芎、熟地黄、白芍养血和血,人参、茯苓、甘草健脾益气,以上诸药合用^[57]。正如《素问·逆调论篇》云:“营气虚则不仁,卫气虚则不用,营卫俱虚则不仁且不

用。”KOA其证属正虚邪实,治宜扶正与祛邪兼顾,既应祛散风寒湿邪,又当补益肝肾气血,独活寄生汤具有补肝肾、益气血之功,切合KOA的发病机理,是治疗KOA的经典名方之一^[58]。

5 独活寄生汤抑制铁死亡治疗KOA

5.1 基于网络药理学研究

KOU H Y等^[59]认为独活寄生治疗OA所使用的信号通路包括NF- κ B、PI3K-AKT和TNF通路,槲皮素、阿米碱和 β -谷甾醇和肿瘤坏死因子(TNF)、TP53和NOS2为其治疗靶点之一。余鹏等^[60]认为中药治疗KOA通路集中在铁死亡、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)信号通路、破骨细胞分化、IL-17信号通路等。见表1。

表1 基于网络药理学对独活寄生汤抑制铁死亡的相关信号通路研究

第一作者	抑制铁死亡的相关信号通路
KOU H Y ^[59]	NF- κ B、PI3K-AKT和TNF通路
余鹏 ^[60]	HIF-1信号通路、IL-17信号通路

5.2 动物实验以及临床试验研究

铁离子超载可加速软骨细胞分解代谢相关因子MMP-13等的表达,同时降低软骨细胞合成代谢因子聚集蛋白聚糖的表达^[32],抑制II型胶原蛋白的合成^[36]。HIF-1在软骨分化过程中扮演重要角色,能够促使间充质干细胞向软骨细胞分化^[61]。然而,铁超载可能导致HIF-1失活,从而降低软骨细胞的分化能力。另外,IL-1 β 也可导致脂质过氧化物及其降解产物的积累,进而诱导铁死亡^[62]。独活寄生汤通过抑制膝关节中的Notch1信号及其后续NLRP3激活显著减少了KOA小鼠的炎症和软骨降解^[63]。廖烨明等^[64]进行了针对独活寄生汤加减治疗KOA的随机对照试验,结果显示对照组的TNF、超敏C反应蛋白和IL-6等血清炎症因子以及MMP-13均有明显下降的趋势。见表2。

表2 基于动物实验和临床试验对独活寄生汤抑制铁死亡的研究

第一作者	研究方法	结论
廖烨明 ^[64]	对照组(n=38,予硫酸氨基葡萄糖片),观察组(n=38,予独活寄生汤),比较两组临床效果	肿瘤坏死因子、超敏C反应蛋白和白细胞介素-6等血清炎症因子以及MMP-13均有明显下降的趋势
SIMÃO M ^[32]	从新生Hfe-KO小鼠中分离出来的关节软骨细胞对高铁浓度的反应	铁离子超载可加速软骨细胞分解代谢相关因子MMP-13等的表达、降低软骨细胞合成代谢因子聚集蛋白聚糖的表达、抑制II型胶原蛋白的合成

5.3 独活寄生汤中主要成分

独活寄生汤含有黄酮类、香豆素类、甾体类和多糖类等多种化合物^[65]。其中,黄酮类成分主要存在于独活、秦艽、杜仲、肉桂等草药中。黄酮类的代表木犀草素能够降低大鼠血清中的炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α ,调节Th1/Th2平衡和Th17/Treg平衡,同时抑制P2X4信号通路^[66]。槲皮素则通过调节NF- κ B信号通路,减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎症细胞因子的生成,抑制细胞外基质的降解^[67]。香豆素类成分存在于独活和防风中,主要

作用靶点为IL-1 β 和IL-6^[68]。甾体类成分主要存在于牛膝、杜仲、桑寄生等中药中,起到抗炎抗氧化作用。多糖类化合物主要以牛膝为代表,能够降低KOA中骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的含量^[69],抑制OA大鼠的炎症和氧化应激损伤,促进糖胺多糖(glycosaminoglycans, GAG)的合成^[70],从而促进软骨修复。见表3。

表3 独活寄生汤中的主要成分及在治疗KOA中的作用

主要成分	相关中药	作用
黄酮类成分 ^[66]	独活、秦艽、杜仲、肉桂	抑制炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达;调节Th1/Th2平衡和Th17/Treg平衡;抑制P2X4信号通路,减轻炎症反应
香豆素类成分 ^[68]	独活、防风	降低IL-1 β 和IL-6细胞因子生成,缓解炎症反应
甾体类成分	牛膝、杜仲、桑寄生	抗炎抗氧化
多糖类化合物 ^[69]	牛膝	抑制炎症和氧化应激损伤,促进糖胺多糖合成

6 总结和展望

铁死亡是软骨细胞铁超载、氨基酸代谢异常和脂质代谢异常等3个方面的结果^[71-72]。通过铁代谢异常、GPX4、活性氧水平及脂质过氧化等途径,软骨细胞最终发生铁死亡,从而促进了KOA的进展。铁死亡在KOA的后期也显著表达,表明它不仅是KOA的病理基础之一,还是其重要的危险因素。近年来,对KOA的软骨细胞等死亡方式进行了持续探索,但KOA的病理基础仍未完全阐明,且多数研究集中在动物实验上,缺乏高质量临床实验。将铁死亡作为一个切入点,通过抑制铁超载、炎症因子和氧化应激等途径,来改善软骨细胞的状况,对延缓KOA的进程具有重要意义。独活寄生汤中的黄酮类、香豆素类、甾体类和多糖类等化合物,作用于铁死亡的多种靶点,能参与MMP-13的表达、谷氨酸的代谢、脂质过氧化等,进而保护软骨细胞,延缓KOA发展。独活寄生汤治疗KOA不仅能缓解患者的经济负担,但目前对独活寄生汤整体复方的研究较少,值得进一步探索。这为独活寄生汤治疗KOA提供了一个新的有效思路 and 科研支持。◆

参考文献

[1] 张荣, 张向东, 赵明宇, 等. 膝关节关节炎发病机制及治疗进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(5): 68-72.

[2] TURKIEWICZ A, PETERSSON I F, BJÖRK J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: A population-based study with projections to year 2032[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(11): 1826-1832.

[3] 郑允彬, 姚爱娜, 贺金亮, 等. 膝骨性关节炎“重治在筋”[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1649-1653.

[4] 李慧, 马玉环, 王圣杰, 等. 独活寄生汤抑制炎症介导软骨细胞基质降解的机制研究[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(12): 5-8, 26.

[5] LIU L, XU L, WANG S, et al. Confirmation of inhibitingTLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway by Duhuo Jisheng Decoction on osteoarthritis: A network pharmacology approach-integrated experimental study[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 784822.

[6] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.

[7] SCANZELLO C R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(1): 79-85.

[8] COURTIES A, SELAM J, BERENBAUM F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(2): 214-222.

[9] JEON O H, KIM C, LABERGE R M, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment[J]. Nat Med, 2017, 23(6): 775-781.

[10] RUTHERFORD G, HUSSAIN R, TAIT K. Pattern of multimorbidity in middle-aged and older-aged people with mild intellectual disability in Australia[J]. J Appl Res Intellect Disabil, 2024, 37(3): e13215.

[11] CALDERS P, VAN GINCKEL A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 47(6): 805-813.

[12] SILVERWOOD V, BLAGOJEVIC-BUCKNALL M, JINKS C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(4): 507-515.

[13] NELSON A E, ALLEN K D, GOLIGHTLY Y M, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 43(6): 701-712.

[14] BLOCK J A. Osteoarthritis: OA guidelines: Improving care or merely codifying practice?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(6): 324-326.

[15] KHAN M, BHANDARI M. Cochrane in CORR®: Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2018, 476(7): 1391.

[16] 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.

[17] VABULAS R M. Ferroptosis-related flavoproteins: Their function and stability[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1): 22010430.

[18] KANG Y, ZHU R, LI S, et al. Erythropoietin inhibits ferroptosis and ameliorates neurological function after spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(4): 881-888.

[19] 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.

[20] XIAO W, BEIBEI F, GUANGSI S, et al. Iron overload increases osteoclastogenesis and aggravates the effects of ovariectomy on bone mass[J]. J Endocrinol, 2015, 226(3): 121-134.

[21] NUGZAR O, ZANDMAN-GODDARD G, OZ H, et al. The role of ferritin and adiponectin as predictors of cartilage damage assessed by arthroscopy in patients with symptomatic knee osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(5): 662-668.

[22] 汪天喜, 李振文. 膝关节镜清理术联合中药离子导入治疗膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 111-112.

[23] GAO M, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 298-308.

[24] QU L, HE X, TANG Q, et al. Iron metabolism, ferroptosis, and lncRNA in cancer: Knowns and unknowns[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(10): 844-862.

[25] SHANDER A, BERTH U, BETTA J, et al. Iron overload and toxicity: implications for anesthesiologists[J]. J Clin Anesth, 2012, 24(5): 419-425.

[26] NEMETH E, VALORE E V, TERRITO M, et al. Hcpidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein[J]. Blood, 2003, 101(7): 2461-2463.

[27] HAO S, LIANG B, HUANG Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5405-5411.

[28] MUCKENTHALER M U, RIVELLA S, HENTZE M W, et al. A red carpet for iron metabolism[J]. Cell, 2017, 168(3): 344-

- 361.
- [29] TAKEDA R, MATSUMOTO T, OMATA Y, et al. Changes in knee joint destruction patterns among patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty in recent decades[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(9): 2341–2352.
- [30] OHNO T, HASHIMOTO N, MITSUI K, et al. Iron overload inhibits calcification and differentiation of ATDC5 cells[J]. J Biochem, 2012, 151(1): 109–114.
- [31] YANG F, YAN G, LI Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuated iron overload-induced dysfunction of mesenchymal stem cells via suppressing mitochondrial ROS[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1369–1379.
- [32] SIMÃO M, GAVAIA P J, CAMACHO A, et al. Intracellular iron uptake is favored in Hfe-KO mouse primary chondrocytes mimicking an osteoarthritis-related phenotype[J]. Biofactors, 2019, 45(4): 583–597.
- [33] SATO T, KONOMI K, YAMASAKI S, et al. Comparative analysis of gene expression profiles in intact and damaged regions of human osteoarthritic cartilage[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(3): 808–817.
- [34] JING X, LIN J, DU T, et al. Iron overload is associated with accelerated progression of osteoarthritis: The role of DMT1 mediated iron homeostasis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 594509.
- [35] ZHENG L, ZHANG Z, SHENG P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 66: 101249.
- [36] 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]. J Cell Mol Med, 2021, 25(12): 5671–5680.
- [37] JING X, WANG Q, DU T, et al. Calcium chelator BAPTA-AM protects against iron overload-induced chondrocyte mitochondrial dysfunction and cartilage degeneration[J]. Int J Mol Med, 2021, 48(4): 5029.
- [38] ISHII K A, FUMOTO T, IWAI K, et al. Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation[J]. Nat Med, 2009, 15(3): 259–266.
- [39] BALOGH E, TOLNAI E, NAGY B, J R, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(9): 1640–1649.
- [40] TU H, TANG L J, LUO X J, et al. Insights into the novel function of system Xc⁻ in regulated cell death[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1650–1662.
- [41] MATSUSHITA M, FREIGANG S, SCHNEIDER C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. J Exp Med, 2015, 212(4): 555–568.
- [42] RABITHA R, SHIVANI S, SHOWKET Y, et al. Ferroptosis regulates key signaling pathways in gastrointestinal tumors: Underlying mechanisms and therapeutic strategies[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(16): 2433–2451.
- [43] ZHANG K, WANG L, LIU Z, et al. Mechanosensory and mechanotransductive processes mediated by ion channels in articular chondrocytes: Potential therapeutic targets for osteoarthritis[J]. Channels(Austin), 2021, 15(1): 339–359.
- [44] LI H, LU Y F, CHEN H, et al. Dysregulation of metallothionein and circadian genes in human hepatocellular carcinoma[J]. Chronobiol Int, 2017, 34(2): 192–202.
- [45] MATTA C, JUHÁSZ T, FODOR J, et al. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor expression and function is required for early chondrogenesis[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 166.
- [46] MAGTANONG L, KO P J, DIXON S J. Emerging roles for lipids in non-apoptotic cell death[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(7): 1099–1109.
- [47] WENZEL S E, TYURINA Y Y, ZHAO J, et al. PEBP1 warden ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals[J]. Cell, 2017, 171(3): 628–641, e26.
- [48] BEATTY A, SINGH T, TYURINA Y Y, et al. Ferroptotic cell death triggered by conjugated linolenic acids is mediated by ACSL1[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2244.
- [49] CHEN D, TAVANA O, CHU B, et al. NRF2 is a major target of ARF in p53-independent tumor suppression[J]. Mol Cell, 2017, 68(1): 224–232, e4.
- [50] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: Death by lipid peroxidation[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(3): 165–176.
- [51] XU Y, YANG Z, DAI T, et al. Characteristics and time points to inhibit ferroptosis in human osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21592.
- [52] 安可, 周学东. 铁死亡与骨关节病的研究新进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(6): 1294–1299.
- [53] BAUDART P, LOUATI K, MARCELLI C, et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: A systematic literature review and meta-analysis[J]. RMD Open, 2017, 3(2): e000442.
- [54] MA T L, CHEN J X, ZHU P, et al. Focus on ferroptosis regulation: Exploring novel mechanisms and applications of ferroptosis regulator[J]. Life Sci, 2022, 307: 120868.
- [55] KARIM A, BAJBOUJ K, SHAFARIN J, et al. Iron overload induces oxidative stress, cell cycle arrest and apoptosis in chondrocytes[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 821014.
- [56] BRESGEN N, ECKL P M. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism[J]. Biomolecules, 2015, 5(2): 808–847.
- [57] 许丽梅, 董丹宇, 薛维嫻, 等. 从铁死亡探讨独活寄生汤防治骨关节炎的机制[J]. 中医学报, 2023, 38(12): 2554–2559.
- [58] 李西海, 刘献祥. 骨关节炎的核心病机——本痿标痹[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1248–1249, 1252.
- [59] KOU H Y, MA J. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Duhuo-Jisheng pair against osteoarthritis[J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 2024:475.
- [60] 余鹏, 王咪, 沈锦涛, 等. 基于生物信息学探讨中药调节软骨细胞铁死亡干预膝骨性关节炎[J]. 中医学报, 2023, 38(3): 466–473.
- [61] YAO X, SUN K, YU S, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis[J]. J Orthop Translat, 2021, 27: 33–43.
- [62] TAHEEM D K, FOYT D A, LOAIZA S, et al. Differential regulation of human bone marrow mesenchymal stromal cell chondrogenesis by hypoxia inducible factor-1 α hydroxylase inhibitors[J]. Stem Cells, 2018, 36(9): 1380–1392.
- [63] CHEN W J, ZHUANG Y, PENG W, et al. Du Huo Ji Sheng Tang inhibits Notch1 signaling and subsequent NLRP3 activation to alleviate cartilage degradation in KOA mice[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 80.
- [64] 廖烨明, 周显添, 陈健斌, 等. 独活寄生汤加減治疗膝关节炎性关节患者的效果评估[J]. 中医临床研究, 2020, 12(5): 90–92.
- [65] 侯成志, 李秋月, 魏戎, 等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(11): 1843–1846.
- [66] 施凤超. 木犀草素抗骨关节炎的作用机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [67] 于维汉, 何耀华. 槲皮素在治疗骨关节炎中作用机制的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(6): 477–480.
- [68] 任建敏. 食物中植物甾醇生理活性及药理作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2015, 36(22): 389–393, 399.
- [69] 方芳, 邹来勇, 汤群珍, 等. 牛膝多糖对兔膝关节骨性关节炎修复的影响[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 749–750, 755.
- [70] 许晓伟, 王凯. 人參多糖联合塞来昔布对骨关节炎大鼠的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(4): 437–440.
- [71] 赵勇, 谭艳, 夏方妹, 等. 芪箭消癆方治疗气虚血瘀型桥本甲状腺炎的疗效及对铁死亡标志物GPX4、LPO、COX-2的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 190–194.
- [72] 张琦, 赵磊, 左韬. 六味地黄汤对碘酸钠诱导的年龄相关性黄斑变性大鼠视网膜组织铁死亡通路影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12): 35–39.