

骨关节炎软骨细胞程序性死亡类型及其交互关系的研究进展

张广飞¹, 郑宇², 纪焘焘¹, 杨虎¹, 王通¹, 闫泓旭¹, 李豪¹, 田盛²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

摘要 软骨细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)包括细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡、铜死亡及自噬性细胞死亡,在骨关节炎(osteoarthritis, OA)软骨细胞损伤、炎症微环境形成与软骨基质降解等病理变化中起关键作用。OA 的发生和发展受软骨细胞 PCD 的调控,且各类型 PCD 之间存在交互关系,形成了复杂的调控网络。本文对 OA 软骨细胞 PCD 的类型及其交互关系进行了综述,为 OA 的靶向治疗提供了参考和新的思路。

关键词 骨关节炎;软骨细胞;细胞死亡;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的退行性关节疾病,主要侵害关节软骨、软骨下骨和滑膜组织。近年来,OA 对人类健康的影响程度及所造成的医疗费用不断增加。软骨细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)在 OA 的发生发展中起关键作用^[1],其主要类型包括细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡、铜死亡及自噬性细胞死亡^[2-3]。研究显示,PCD 不仅可减少软骨细胞的数量,还可通过诱导炎症级联反应,加剧关节损伤^[4]。探讨软骨细胞 PCD 的机制,对 OA 的靶向治疗具有重要意义。但软骨细胞 PCD 各类型之间的交互调控及其在软骨退变中的协同作用机制尚不明确^[5]。为进一步了解软骨细胞 PCD 的机制,为 OA 的靶向治疗提供参考和新的思路,我们对 OA 软骨细胞 PCD 的类型及其交互关系的研究进展进行综述。

1 软骨细胞 PCD 的类型

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是一种主要由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)-8 和 caspase-9 启动,并由 caspase-3 和 caspase-7 执行的动态级联调控 PCD 过程,在正常生理条件下通常不引发强烈炎症反应^[6]。软骨细胞凋亡的机制主要通过 caspase 级联反应,与线粒体功能障碍、炎症信号通路及表观遗传调控有关。软骨细胞凋亡主要由线粒体功能障碍触发,其机制为活性氧积累导致线粒体膜

电位降低、线粒体 DNA 片段化增加,从而诱导细胞凋亡^[7]。该凋亡过程与 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋白调节线粒体外膜通透性变化和细胞色素 c(cytochrome, Cyt-c)的释放密切相关^[8]。Cyt-c 与凋亡蛋白酶激活因子 1 结合形成凋亡体,激活 caspase-9,进而级联激活下游效应 caspase-3 和 caspase-7,最终导致 DNA 损伤并上调 DNA 损伤响应基因的表达^[9]。caspase-8 剪切 Bid 形成的 cBid 可与线粒体相互作用并诱导线粒体结构改变,是连接外源性与内源性凋亡途径的关键分子^[10]。

Shen 等^[11]研究发现,抑制白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的表达可降低核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)-促分裂原活化的蛋白激酶信号通路活性。反之,促进 IL-1 β 的表达则可激活该通路,而上调微 RNA-217-5p 的表达。Papageorgiou 等^[12]研究发现,微 RNA-217-5p 可通过靶向调控沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)等基因影响炎症反应进程,发挥改善 OA 的作用。Jia 等^[13]研究发现,SIRT1 调节蛋白核苷酸结合蛋白 2 样蛋白可通过抑制 SIRT1 介导的 p53 去乙酰化过程调控细胞凋亡。Peng 等^[14]在表观遗传调控研究中发现,组蛋白去乙酰化酶可通过微 RNA-34a-Bcl-2 信号通路抑制细胞增殖并促进凋亡。微 RNA-34a 通过调控 SIRT1 及 p53、p21 蛋白实现对细胞生长的调节。

1.2 细胞焦亡

细胞焦亡是一种主要由炎症小体激活 caspase-1 介导的促炎症性 PCD,受核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(nucleotide-

基金项目:陕西省中医医院院级“苗圃培育计划”项目(2025-05)

通信作者:郑宇 E-mail:sxszyyyskzy@163.com

binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体、NF- κ B 信号通路等的调控,细胞焦亡表现为细胞膜形成孔隙、细胞肿胀并最终破裂,伴随 IL-1 β 和 IL-18 等促炎性细胞因子的成熟与释放,从而诱发强烈的炎症反应导致细胞死亡^[15]。Xian 等^[16] 研究发现,在软骨微环境中,Toll 样受体 4 识别危险信号后,可通过钾离子外流或线粒体 DNA 释放等途径激活 NLRP3 炎症小体。活化的炎症小体进一步激活 caspase-1,进而裂解焦毒素 D 并在细胞膜上形成孔道,促使细胞内容物释放,最终引发炎症反应^[17]。滑膜细胞焦亡会直接导致滑膜炎,并参与诱导软骨基质降解,而软骨细胞焦亡会进一步加剧关节软骨炎症反应^[18]。Xie 等^[19] 发现关节异常负荷会导致 Ca²⁺ 内流激活多条炎症通路,导致 NLRP3 炎症小体激活及 IL-1 β 释放。研究表明,通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活或抑制 NF- κ B 信号通路,可有效减少细胞焦亡的发生,进而缓解 OA 的炎症反应和关节损伤^[20]。NLRP3 抑制剂霍洛霉素可逆转 IL-1 β 诱导的软骨基质降解,缓解关节炎^[21]。

1.3 铁死亡

铁死亡是 OA 软骨退变中一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的 PCD,与谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性、铁代谢及氧化应激有关。软骨细胞中的多不饱和脂肪酸,可在脂氧合酶与酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 的催化下,生成过氧化脂质^[22]。铁离子通过 Fenton 反应将脂质过氧化物转化为具有细胞毒性的自由基,直接破坏细胞膜完整性,使细胞膜通透性增高^[23]。转铁蛋白受体 1 介导的铁摄取增加和铁蛋白表达下调,可共同导致细胞内铁离子超载^[24]。核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁自噬可通过溶酶体降解铁蛋白并释放铁离子,直接促进 Fenton 反应^[25]。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 可将 ACSL4 催化多不饱和脂肪酸生成的脂酰辅酶 A,酯化为膜磷脂,增强膜脂质对过氧化的敏感性^[26]。固醇调节元件结合蛋白 1-硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 信号通路异常,则可减少单不饱和脂肪酸合成,降低细胞对脂质过氧化的抵抗能力^[27]。RAS 选择性致死化合物 3 作为 GPX4 共价抑制剂可直接阻断脂质过氧化物清除,诱导铁死亡^[28]。相反,减少游离铁可阻断 Fenton

反应,抑制铁死亡^[29]。研究发现,钙泊三醇可通过抑制 GPX4 介导的铁死亡抑制软骨降解^[30]。

1.4 铜死亡

铜死亡是近年来新发现的一种铜离子依赖性 PCD,其机制与铜离子蓄积干扰线粒体功能及代谢过程有关。铜转运蛋白 1 与铜-转运 ATP 酶 α (copper-transporting ATPases α , ATP7A)、铜-转运 ATP 酶 β 分别调控铜离子的跨膜转运与胞内排出^[31]。ATP7A 表达下调可直接造成软骨细胞内铜离子蓄积^[32]。铜离子可结合三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 中的硫辛酰化蛋白,导致其异常寡聚与沉积,破坏线粒体电子传递链 (electron transport chain, ETC) 功能^[33]。高糖或缺氧微环境可增强 TCA 活性,上调硫辛酰化蛋白的表达,进而提高细胞对铜死亡的敏感性^[34]。铜离子竞争性结合铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 的活性位点,干扰 FDX1 与铁离子的结合,抑制铁硫簇的组装,使依赖铁硫簇的 ETC 蛋白失活,进而引起 ETC 功能障碍与腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 耗竭^[35]。此外,二价铜离子在细胞内可被还原为一价铜离子,后者通过类 Fenton 反应催化生成高毒性的羟基自由基,进而损伤线粒体膜磷脂与线粒体 DNA,破坏线粒体结构与功能^[36-37]。金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 能够螯合铜离子以减轻其毒性,而 OA 慢性炎症微环境可抑制 MT 的表达^[32]。

1.5 自噬性细胞死亡

自噬性细胞死亡由于自噬流阻滞所致,受自噬相关分子、信号通路及细胞应激状态调控。在 OA 病理条件下,持续性应激导致自噬体大量生成,但溶酶体酸化能力下降或蛋白酶活性丧失,造成自噬体-溶酶体融合障碍,导致未降解内容物堆积形成自噬流阻滞^[38-39]。Beclin-1 通过与 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶形成复合体,该复合体通过非经典途径促进微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 脂化。过量 LC3-II 插入膜结构导致细胞膜通透性改变,促使细胞内损伤相关分子模式释放至胞外^[40]。这种异常自噬体累积可直接引发细胞器损伤,最终导致细胞死亡。在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)-AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路中,抑制 mTORC1 或激活 AMPK,能够磷酸化 unc-51 样自噬激活激酶 1

(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 来启动保护性自噬^[41]。然而,在 OA 晚期,IL-1 β 会借助 I κ B 激酶 β -mTORC1 信号通路,使 ULK1 持续磷酸化并处于活化状态,进而推动自噬过度发生^[42]。与此同时,IL-1 β 还能抑制叉头框蛋白 O3a 的转录活性,进一步削弱保护性自噬所发挥的作用^[43]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 可激活 c-Jun 氨基末端激酶-c-Jun 信号通路,上调损伤调节自噬调节因子 1 的表达,促进自噬依赖性细胞死亡^[44]。在活性氧与核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的平衡调节机制里,低水平的活性氧能够激活 Nrf2,诱导抗氧化基因表达,为自噬降解过程提供有力支持^[45]。微 RNA 在自噬调控领域扮演着关键角色。微 RNA-30a 通过靶向抑制 Beclin-1 和自噬相关基因 5 的信使 RNA 翻译过程,降低自噬活性^[46];而微 RNA-145 则通过靶向作用于 ULK1,抑制保护性自噬^[47]。此外,组蛋白去乙酰化酶 6 可对 α -微管蛋白进行去乙酰化修饰,促进自噬体的运输,使用其抑制剂能够有效缓解自噬流阻滞的情况^[48]。当溶酶体 pH 值失衡或者组织蛋白酶活性丧失时,会导致自噬体与溶酶体无法正常融合,使得未降解的内容物在细胞内不断堆积,最终诱发内质网应激和氧化损伤^[49]。需要特别指出的是,Beclin-1 依赖性自噬体生成过量,会过度消耗细胞内的关键细胞器组分,对细胞正常功能产生不利影响。线粒体孔道蛋白亲环蛋白 D 的抑制剂可以阻断线粒体膜电位的崩解,从而抑制自噬依赖性细胞死亡的发生。由于自噬体的大量形成需要消耗大量 ATP,而线粒体功能受损会导致 ATP 合成不足,这极有可能引发细胞代谢崩溃。

2 软骨细胞 PCD 各类型的交互关系

2.1 细胞凋亡与焦亡

细胞凋亡与焦亡的交叉调控核心在于 caspase 酶系的共享与激活。caspase-1 在特定条件下能直接激活 caspase-3 和 caspase-7,连接焦亡与凋亡的执行阶段,导致混合型细胞死亡表型。多种危险信号可以通过死亡受体途径激活 caspase-8,诱发细胞凋亡,同时也能激活 NLRP3 炎症小体,引发细胞焦亡^[6]。Chen 等^[50]研究发现,OA 软骨中,细胞凋亡与焦亡可相互促进、形成恶性循环,初始细胞应激首先诱导软骨细胞发生焦亡,并大量释放 IL-1 β ,IL-1 β 作为核心促炎

性细胞因子可反向作用于软骨细胞,上调促凋亡蛋白表达、抑制抗凋亡蛋白表达,构建促凋亡微环境,促进细胞凋亡。凋亡细胞的次级坏死或释放物作为新的损伤相关分子模式,进一步激活 NLRP3 炎症小体,导致更多细胞焦亡,从而形成一个协同放大炎症反应的环路^[51]。在 OA 软骨细胞中,凋亡与焦亡互为因果,加速细胞丢失和炎症微环境形成。

2.2 细胞凋亡与铁死亡

线粒体是细胞凋亡和铁死亡共同的枢纽。铁死亡过程中产生的脂质活性氧会导致线粒体膜电位崩溃和线粒体通透性转换孔开放。在 OA 的炎症和应激环境下,氧化应激反应为铁死亡提供了脂质过氧化底物,会削弱线粒体功能,降低细胞凋亡阈值^[52]。p53 作为关键的上游调控因子,通过双重机制参与细胞死亡调控:一方面可直接上调促凋亡基因的转录表达,启动线粒体依赖性凋亡通路;另一方面能特异性抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体亚基的表达,减少细胞对胱氨酸的摄取,使细胞对铁死亡更敏感^[53]。软骨细胞的命运抉择并非由单一通路决定,而是处于凋亡与铁死亡信号的动态博弈之中。在病理微环境下,软骨细胞可能同时接收到来自上游的多重死亡指令,其最终的死亡方式取决于哪条通路的分子事件率先达到关键执行阈值。抗氧化和保护线粒体可能同时延缓两种死亡进程。

2.3 细胞焦亡与铁死亡

细胞焦亡、铁死亡分别作为剧烈的炎症性死亡和代谢相关的氧化性细胞死亡形式,通过炎症与氧化应激之间的双向正反馈形成协同破坏作用。焦亡可作为上游信号驱动铁死亡发生,活化的 caspase-1 在其中发挥关键调控作用。caspase-1 能够特异性切割 GPX4,使其丧失抗氧化活性。GPX4 是清除脂质过氧化物、维持细胞膜稳态的核心修复酶,其失活会直接导致细胞抗氧化系统崩溃,脂质过氧化物大量蓄积,最终促进并放大铁死亡进程^[54]。Kuang 等^[55]发现焦亡细胞破裂会释放大量的 IL-1 β 等促炎性细胞因子。IL-1 β 通过下游信号通路调控铁死亡相关分子表达,一方面下调胱氨酸/谷氨酸反向转运体的表达,另一方面上调脂氧合酶的表达,这种双重作用共同为铁死亡的发生创造了必要条件。同时,铁死亡可反向促进细胞焦亡进程。Liang 等^[56]研究发现,铁死亡过程中产生的脂质过氧化物及其降解产物可作为损伤相关

分子模式,被模式识别受体特异性识别,进而激活 NLRP3 炎症小体。此外,细胞死亡过程中细胞膜破裂释放的 ATP 等信号分子,能够进一步放大这一炎症激活过程,最终导致 caspase-1 活化并启动焦亡^[54]。

2.4 细胞凋亡与自噬性细胞死亡

细胞凋亡与自噬性细胞死亡在 OA 的进展中相互交织,对软骨细胞的生存和功能产生重要影响。在 OA 的早期阶段,自噬作为一种保护机制被激活,以应对细胞应激和损伤。自噬通过清除受损的线粒体和错误折叠的蛋白质,减轻氧化应激和炎症反应,维持软骨细胞的稳态,从而延缓软骨的退化。随着 OA 的进展,软骨细胞自噬的功能逐渐失调。在晚期 OA 中,软骨细胞自噬相关蛋白的表达显著降低,导致自噬体积累和自噬流受损^[57]。这种功能失调的自噬可能进一步激活凋亡途径,导致软骨细胞的大量死亡。研究表明,自噬与凋亡在 OA 中相互作用复杂^[58]。OA 早期,软骨细胞自噬可能通过调节凋亡相关蛋白,抑制细胞凋亡,保护软骨细胞。OA 晚期,软骨细胞过度自噬可导致蛋白质和细胞器消耗,引发凋亡。应激反应导致凋亡诱导因子释放,加剧软骨细胞死亡。适度的自噬对维持软骨细胞的健康和功能至关重要,而自噬失调和凋亡的激活会加速软骨细胞的死亡和软骨退变。因此,调节自噬和凋亡的平衡可能是治疗 OA 的关键。

2.5 细胞焦亡与自噬性细胞死亡

自噬性细胞死亡对焦亡的调控是负向的,即自噬性细胞死亡是细胞内源性抑制焦亡的关键机制。自噬功能衰退是软骨细胞中 NLRP3 炎症小体过度激活和焦亡发生的重要前提。自噬性细胞死亡通过直接清除炎症小体和内源性损伤相关分子模式及调控促炎性细胞因子分泌等机制遏制细胞焦亡^[55]。在 OA 环境中,衰老、促炎性细胞因子和氧化应激共同抑制了自噬流。细胞自噬功能受损,活化的 NLRP3 和内源性损伤相关分子模式无法有效清除,导致炎症小体激活的阈值大幅降低,使得原本轻微的刺激就足以引发强烈的细胞焦亡反应。而细胞焦亡释放的 IL-1 β 又会进一步抑制细胞自噬性细胞死亡,形成一个恶性循环^[59]。因此,通过药物或生活方式增强细胞自噬功能,被视为抑制软骨细胞焦亡和炎症治疗 OA 的方向。

2.6 铁死亡与自噬性细胞死亡

自噬性细胞死亡既能抑制铁死亡,又能在某些情

况下促进铁死亡。Wang 等^[60]研究发现,自噬性细胞死亡能够及时清除功能异常且大量产生活性氧的线粒体,从源头减少脂质过氧化的驱动因素,通过维持细胞内稳态间接抑制铁死亡;同时自噬性细胞死亡还参与调控细胞内铁代谢平衡,避免铁过载,进而抑制铁死亡。

自噬性细胞死亡对铁死亡的促进作用以铁自噬为典型表现。NCOA4 介导的选择性自噬能够特异性识别并降解细胞内主要储铁蛋白——铁蛋白,这一过程导致大量铁离子释放。铁离子通过 Fenton 反应催化生成大量脂质活性氧,直接驱动铁死亡^[61]。炎症信号可能上调软骨细胞中 NCOA4 的表达,促进铁自噬,进而加剧铁死亡。

2.7 铜死亡与其他类型 PCD

铜死亡与细胞凋亡因线粒体功能障碍而关联。Xiong 等^[62]发现,铜死亡破坏 TCA 和氧化磷酸化,阻碍 ATP 生成,导致线粒体膜电位崩溃,诱导细胞凋亡。Cyt-c 释放和 caspase-9 激活可能是铜毒性的下游事件。同时,铜死亡引发的蛋白毒性应激可激活 p53 通路,影响铜稳态。铜离子累积和能量危机共同推动软骨细胞走向混合型死亡。

铜死亡造成的线粒体损伤和 DNA 释放是激活 NLRP3 炎症小体和细胞焦亡的关键步骤。Shi 等^[63]发现,铜暴露会增加线粒体活性氧水平,导致线粒体损伤,并释放线粒体 DNA 进入细胞质;这种损伤激活了环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子,进而促进 NLRP3 炎症小体的组装和焦亡。

铜死亡和铁死亡有共同的驱动因素:氧化应激和代谢重编程^[64]。两者均可导致活性氧增加,虽机制不同,但最终均形成巨大氧化压力,协同破坏细胞结构。软骨细胞的代谢异常,可使其同时表现出对 TCA 的依赖增强,进而升高铜死亡发生风险;并促进脂质合成,为铁死亡提供底物。

铜死亡与自噬性细胞死亡的关系可能是双向的。Xue 等^[65]研究发现,自噬是抵抗铜死亡的关键防御机制,能清除被铜离子破坏的蛋白质,维持蛋白稳态。当铜离子应激过度,自噬也可能被招募来清除铜离子或铜结合蛋白,导致自噬性细胞死亡或与铜死亡合并发生。在 OA 衰老软骨细胞中,自噬功能衰退,清除毒性蛋白聚集体的能力下降,使得细胞对铜死亡的抵抗力减弱。

3 小 结

软骨细胞 PCD 参与 OA 软骨细胞损伤、炎症微环境形成与软骨基质降解等病理变化过程,在 OA 的发生发展中起关键作用。软骨细胞 PCD 的各种类型中,细胞凋亡的关键触发因素是活性氧的过度积累,核心效应分子是 caspase-3 和 caspase-9,主要病理效应是抑制软骨细胞增殖并促进软骨退变;细胞焦亡的核心触发机制是 NLRP3 炎症小体的组装与活化,核心效应分子是 IL-1 β 和焦孔素 D,主要病理效应为触发强烈炎症反应并促进软骨基质降解;铁死亡的关键驱动因素是脂质过氧化的失控积累,GPX4 为核心抑制因子,主要病理效应包括细胞膜通透性增加、钙离子内流及软骨细胞死亡;铜死亡的核心机制是铜离子的线粒体蓄积,FDX1 与其密切相关,主要病理效应为线粒体结构与功能破坏、能量代谢紊乱及软骨细胞存活率下降;自噬性细胞死亡的关键启动因素是溶酶体功能障碍,核心效应分子是 LC3-II,主要病理效应为细胞器损伤、细胞代谢失衡及软骨细胞非凋亡性死亡。软骨细胞 PCD 的各种类型并非独立发生,而是存在复杂的交互关系,形成复杂的调控网络。针对软骨细胞 PCD 的机制,对 OA 实施靶向干预,有望成为 OA 精准治疗的新策略。但软骨细胞 PCD 交互作用的机制复杂,单一靶点干预效果有限,未来需进一步深入探索各类型 PCD 交互作用的机制,解决药物靶向性与安全性问题。

参考文献

- [1] 卢晓君,熊波涵,杨腾云,等. 骨关节炎软骨细胞的新型程序性死亡[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(28): 4571-4576.
- [2] 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.
- [3] 杨虎,郑宇,王通,等. 铜死亡在骨关节炎发生发展中的作用机制及铜靶向治疗策略的应用前景[J]. 中医正骨, 2025, 37(8): 51-55.
- [4] GUAN M, YU Q, ZHOU G, et al. Mechanisms of chondrocyte cell death in osteoarthritis: implications for disease progression and treatment [J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 550.
- [5] 翟传兴. S1PR2 调控软骨细胞焦亡的机制研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [6] DHO S H, CHO M, WOO W, et al. Caspases as master regulators of programmed cell death: apoptosis, pyroptosis and beyond[J]. Exp Mol Med, 2025, 57(6): 1121-1132.
- [7] RIZWAN H, PAL S, SABNAM S, et al. High glucose augments ROS generation regulates mitochondrial dysfunction and apoptosis via stress signalling cascades in keratinocytes[J]. Life Sci, 2020, 241: 117148.
- [8] GLOVER H L, SCHREINER A, DEWSON G, et al. Mitochondria and cell death [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(9): 1434-1446.
- [9] ZACHARIOUDAKIS E, AGIANIAN B, KUMAR M V V, et al. Modulating mitofusins to control mitochondrial function and signaling [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3775.
- [10] SIMPSON D S, PANG J, WEIR A, et al. Interferon- γ primes macrophages for pathogen ligand-induced killing via a caspase-8 and mitochondrial cell death pathway [J]. Immunity, 2022, 55(3): 423-441.
- [11] SHEN Y, TENG L, QU Y, et al. Anti-proliferation and anti-inflammation effects of corilagin in rheumatoid arthritis by downregulating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114791.
- [12] PAPAGEORGIOU A A, ROUSSOS A, PAPATHANASIOU I, et al. MiR-217 regulates SIRT1 expression and promotes inflammatory and apoptotic responses in osteoarthritis [J]. Genes (Basel), 2023, 14(12): 2155.
- [13] JIA X, LIU H, REN X, et al. Nucleolar protein NOC4L inhibits tumorigenesis and progression by attenuating SIRT1-mediated p53 deacetylation [J]. Oncogene, 2022, 41(39): 4474-4484.
- [14] PENG J, LI S J, FU X, et al. Chidamide acts on the histone deacetylase-mediated miR-34a/Bcl-2 axis to regulate NB4 cell line proliferation and apoptosis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(12): 1004-1013.
- [15] CAO D Y, ZHANG Z H, LI R Z, et al. A small molecule inhibitor of caspase-1 inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis to alleviate gouty inflammation [J]. Immunol Lett, 2022, 244: 28-39.
- [16] XIAN H, WATARI K, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling [J]. Immunity, 2022, 55(8): 1370-1385.
- [17] SHI X, SUN Q, HOU Y, et al. Recognition and maturation of IL-18 by caspase-4 noncanonical inflammasome [J]. Nature, 2023, 624(7991): 442-450.

- [18] 周绪昌,曹红,徐玥,等. 细胞焦亡在骨关节炎中的作用机制研究进展[J]. 生命科学,2022,34(4):401-408.
- [19] XIE Y, HANG L. Mechanical gated ion channel Piezo1: Function, and role in macrophage inflammatory response[J]. *Innate Immun*, 2024, 30(2/3/4):32-39.
- [20] KARMAKAR V, CHAIN M, MAJIE A, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome as a novel therapeutic target for osteoarthritis[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(2):461-484.
- [21] PAN D, YIN P, LI L, et al. Holomycin, a novel NLRP3 inhibitor, attenuates cartilage degeneration and inflammation in osteoarthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 657:59-68.
- [22] CHEN H, CHEN L, WANG W. Mechanisms and active substances of targeting lipid peroxidation in ferroptosis regulation[J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13(5):2502-2518.
- [23] 高英,段继周. Fenton 反应及其参与的光催化体系的机理研究进展[J]. 装备环境工程, 2019, 16(9):79-83.
- [24] CHEN L, MA Y, MA X, et al. TFEB regulates cellular labile iron and prevents ferroptosis in a TFR1-dependent manner[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208:445-457.
- [25] ZHOU H, ZHOU Y L, MAO J A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is involved in ionizing radiation-induced ferroptosis of intestinal epithelial cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 55:102413.
- [26] ZHANG H L, HU B X, LI Z L, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1):88-98.
- [27] WEN Y A, XIONG X, ZAYTSEVA Y Y, et al. Downregulation of SREBP inhibits tumor growth and initiation by altering cellular metabolism in colon cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):265.
- [28] RANDOLPH J T, O'CONNOR M J, HAN F, et al. Discovery of a potent chloroacetamide gpx4 inhibitor with bioavailability to enable target engagement in mice, a potential tool compound for inducing ferroptosis in vivo[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(6):3852-3865.
- [29] FENG W, XIAO Y, ZHAO C, et al. New deferric amine compounds efficiently chelate excess iron to treat iron overload disorders and to prevent ferroptosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(29):e2202679.
- [30] YANG Z, JIANG W, XIONG C, et al. Calcipotriol suppresses GPX4-mediated ferroptosis in OA chondrocytes by blocking the TGF- β 1 pathway[J]. *Cytokine*, 2023, 171:156382.
- [31] 唐彬,张薇,付新录,等. Wilson 病模型 TX 小鼠 Cu²⁺ 代谢相关转运因子的观察[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(10):1265-1270.
- [32] 鲍丙溪,刘健,万磊,等. 新风胶囊通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制骨关节炎 CD4⁺T 与软骨细胞共培养的免疫炎症[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(4):483-494.
- [33] CHEN L, LIU D, TAN Y. Research progress in cuproptosis in liver cancer[J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2023, 48(9):1368-1376.
- [34] CHEN L, MIN J, WANG F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):378.
- [35] HUO S, WANG Q, SHI W, et al. ATF3/SPI1/SLC31A1 Signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1412.
- [36] XU W, SUO A, ALDAI A J M, et al. Hollow calcium/copper bimetallic amplifier for cuproptosis/paraptosis/apoptosis cancer therapy via cascade reinforcement of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(43):30053-30068.
- [37] GUO Z, GAO X, LU J, et al. Apoptosis and paraptosis induced by disulfiram-loaded Ca²⁺/Cu²⁺ dual-ions nano trap for breast cancer treatment[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(9):6975-6989.
- [38] PENG K, ZHAO G, ZHAO H, et al. The autophagy protein ATG-9 regulates lysosome function and integrity[J]. *J Cell Biol*, 2025, 224(6):202405087.
- [39] WANG H, ZHOU J, LU Y, et al. The interplay between autophagy and programmed cell death in osteoarthritis: insights into mechanisms and therapeutic targets[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(8):4627-4646.
- [40] IRIONDO M N, ETXANIZ A, VARELA Y R, et al. Effect of ATG12-ATG5-ATG16L1 autophagy E3-like complex on the ability of LC3/GABARAP proteins to induce vesicle tethering and fusion[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2):56.
- [41] HOLCZER M, HAJDU B, LÖRINCZ T, et al. Fine-tuning of AMPK-ULK1-mTORC1 regulatory triangle is crucial for autophagy oscillation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17803.
- [42] CHEN Y, PAN X, ZHAO J, et al. Icariin alleviates osteoarthritis through PI3K/Akt/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):204.
- [43] 戴瑶瑶,舒梦琦,魏汝恒,等. 脑血管内皮细胞自噬的发

- 生机制及其在缺血性脑卒中病理过程中的作用研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(1): 129 - 133.
- [44] 陈梓润, 朱骏哲, 钱景康, 等. 阿尔茨海默病与神经炎症: TNF- α 的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(7): 1127 - 1133.
- [45] MARTINEZ-CANTON M, GALVAN-ALVAREZ V, MARTIN-RINCON M, et al. Unlocking peak performance: The role of Nrf2 in enhancing exercise outcomes and training adaptation in humans[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 168 - 181.
- [46] 苏培渊, 杨清, 付兵, 等. miR-30a 通过靶向调控 Beclin-1、ATG5 影响食管癌细胞自噬及增殖过程[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(24): 3013 - 3019.
- [47] 路艳, 朴宗方, 李建玲, 等. 舒芬太尼通过上调 microRNA-145 促进自噬和改善缺血再灌注诱导的急性肾损伤[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(10): 1315 - 1323.
- [48] LIANG T, QI C, LAI Y, et al. HDAC6-mediated α -tubulin deacetylation suppresses autophagy and enhances motility of podocytes in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11558 - 11572.
- [49] KAO W C, CHEN J C, LIU P C, et al. The role of autophagy in osteoarthritic cartilage[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1452.
- [50] CHEN J, LIU Z, SUN H, et al. MiR-203a-3p attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes by regulating the MYD88/NF- κ B pathway to alleviate osteoarthritis progression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 14457 - 14472.
- [51] JIANG Y, QIANG Z, LIU Y, et al. Diverse functions of NLRP3 inflammasome in PANoptosis and diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 389.
- [52] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQ QI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110452.
- [53] LIU Y, ZHANG Z, FANG Y, et al. Ferroptosis in osteoarthritis: current understanding[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 8471 - 8486.
- [54] SHENG W, LIAO S, WANG D, et al. The role of ferroptosis in osteoarthritis: progress and prospects[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 733: 150683.
- [55] KUANG S, SHENG W, MENG J, et al. Pyroptosis-related crosstalk in osteoarthritis: macrophages, fibroblast-like synoviocytes and chondrocytes[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 47: 223 - 234.
- [56] LIANG J J, FRASER I D C, BRYANT C E. Lipid regulation of NLRP3 inflammasome activity through organelle stress[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(9): 807 - 823.
- [57] LUO P, GAO F, NIU D, et al. The role of autophagy in chondrocyte metabolism and osteoarthritis: a comprehensive research review[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5171602.
- [58] LV X, ZHAO T, DAI Y, et al. New insights into the interplay between autophagy and cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1089668.
- [59] TONG L, YU H, HUANG X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 60.
- [60] WANG W, MA Z, FENG X, et al. TfR1 mediated iron metabolism dysfunction as a potential therapeutic target for osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 71.
- [61] LIU Y, SONG C, GAO S, et al. Chondrocyte ferritinophagy as a molecular mechanism of arthritis—a narrative review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(1): 1021 - 1033.
- [62] XIONG C, LING H, HAO Q, et al. Cuproptosis: p53-regulated metabolic cell death? [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(4): 876 - 884.
- [63] SHI W, ZHOU Q, LU L, et al. Copper induced cytosolic escape of mitochondrial DNA and activation of cGAS-STING-NLRP3 pathway-dependent pyroptosis in C8-D1A cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117085.
- [64] YU Q, XIAO Y, GUAN M, et al. Copper metabolism in osteoarthritis and its relation to oxidative stress and ferroptosis in chondrocytes[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1472492.
- [65] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175 - 2195.

(收稿日期: 2026-01-05 本文编辑: 杨雅)

(上接第 39 页)

- [22] ZHAI H, ZHANG N, MO D, et al. CCL20 is a potential therapeutic target associated with immune infiltration in breast cancer[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(8): 3000605231171762.
- [23] 贾筠, 杜望磊, 肖广智, 等. 类风湿关节炎血清趋化因子 RNAKL 及 25-羟维生素 D 水平与疾病进展的相关性分析[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1826 - 1831.
- [24] ZHANG Y, LIU D, VITHRAN D T A, et al. CC chemokines and receptors in osteoarthritis: new insights and potential targets[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 113.

(收稿日期: 2025-05-16 本文编辑: 李晓乐)