

中药天然产物调控 GPX4 在骨性关节炎中的发病机制及研究进展

Research progress of role of natural compounds in regulating GPX4 in osteoarthritis pathogenesis

哈妮¹, 靳子明^{1,2}, 杨昊飞²,
窦霞^{1,2}, 马伟丽¹, 李金生²,
朱旭东², 张建荣²

(1. 甘肃中医药大学附属医院制剂中心, 靳子明全国老药工传承工作室, 甘肃兰州 730000;
2. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃兰州 730000)

HA Ni¹, JIN Zi-ming^{1,2},
YANG Hao-fei², DOU Xia^{1,2},
MA Wei-li¹, LI Jin-sheng²,
ZHU Xu-dong², ZHANG Jian-rong²

(1. Jin Ziming National Old Pharmacist Inheritance Studio, Preparation Center, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省临床医学研究中心建设基金资助项目(18JR2FA009); 甘肃省自然科学基金资助项目(22JR11RA197); 甘肃省科技计划基金资助项目(25YFFA059、22YF7FA103)

作者简介: 哈妮(1988-), 女, 主管药师, 主要从事中药防治慢性疾病的相关研究

通信作者: 靳子明, 主任中药师

MP: 18368901067

E-mail: 18368901067@163.com

摘要: 骨性关节炎(OA)是一种常见的慢性退行性关节疾病, 主要病理改变以关节软骨磨损、退变、炎症反应为主。病理机制主要由关节滑膜产生过多活性氧导致氧化应激、促炎因子产生炎症和软骨细胞死亡所导致。铁死亡是一种与细胞自噬、凋亡不同的细胞死亡类型, 研究表明, 软骨细胞铁死亡加速骨关节炎的发展, 铁死亡主要通过铁沉积与脂质过氧化引起, 通过加重OA的软骨细胞中脂质过氧化及氧化应激、炎症反应增加软骨损伤。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)是一种抗氧化产物, 其通过抑制氧化应激来阻止铁死亡的发生, 减轻OA的进展。中药天然产物因其独特的疗效与广泛的治疗作用而突出, 且已被证明在多种疾病中具有抗氧化和抗炎特性, 从而延缓OA进展。因此, 本文旨在确定中药天然产物通过调控GPX4信号通路减轻软骨细胞铁死亡及其对OA的影响以及潜在的机制, 为临床防治OA的发生发展提供新的思路及策略。

关键词: 中药骨性关节炎; 铁死亡; 炎症; 信号通路; 谷胱甘肽过氧化物酶4

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.21.022

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)21-3132-07

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a common chronic degenerative joint disease, primarily characterized by cartilage wear, degeneration and inflammatory responses. The pathological mechanisms mainly involve excessive reactive oxygen species (ROS) production in synovial membranes causing oxidative stress, pro-inflammatory factors inducing inflammation and cartilage cell death. Ferroptosis, a distinct form of cellular death different from autophagy and apoptosis, has been shown to accelerate OA progression through iron deposition and lipid peroxidation. Enhanced lipid peroxidation and oxidative stress in OA-affected cartilage cells, combined with increased inflammatory responses, exacerbate cartilage damage. Glutathione peroxidase 4 (GPX4), an antioxidant enzyme, inhibits oxidative stress to prevent ferroptosis and slow OA progression. Traditional Chinese medicinal (TCM) natural products have gained prominence due to their unique therapeutic effects and broad-spectrum applications. These compounds have demonstrated antioxidant and anti-inflammatory properties against various diseases, thereby delaying OA progression. This research progress aims to investigate how TCM natural products regulate the GPX4 signaling pathway to mitigate cartilage cell ferroptosis and its impact on OA, exploring potential mechanisms that may provide novel strategies for

clinical prevention and treatment of OA.

Key words: traditional Chinese medicine osteoarthritis; ferroptosis; inflammation; signaling pathway; glutathione peroxidase 4

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种关节退行性疾病,病理改变以软骨变性、磨损退化和继发性骨赘生成为特征^[1]。研究显示,OA 在全球范围内继续升级,影响了全球约 7.6% 的人口,预计到 2050 年将增加 60%^[2]。软骨细胞是参与 OA 发生和发展的主要细胞损伤类型,研究表明,软骨细胞损伤的机制可分为细胞坏死、细胞凋亡和自噬等^[3],软骨细胞的主要功能是维持软骨的完整性,使关节软骨获得足够的负重能量。酰基辅酶 A 合成酶长链成员 4 (acyl-coa synthase long chain member 4, ACSL4) 是长链酰基辅酶 A 合成酶家族的一员,在体内催化酰基辅酶 A 的合成^[4],其参与铁死亡的病理过程。铁死亡是一种新型细胞死亡,其特征是细胞内脂质活性氧异常增加,铁死亡机制在 OA 进展中发挥重要作用。中药天然产物因其独特的疗效与广泛的治疗作用而突出,具有多靶点、多通路、多疗效的优势,在多种慢性疾病中发挥抗炎、抗氧化作用^[5],从而延缓 OA 进展。本文旨在确定中药天然产物通过调控谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 信号通路减轻软骨细胞铁死亡及其对 OA 的影响以及潜在的机制,为临床防治 OA 的发生发展提供新的思路及策略。

1 GPX4 信号通路

GPX4 是一种抗氧化酶,是铁代谢的关键下游调节因子,主要是通过耗竭谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平抑制脂质过氧化^[6]。GSH 是一种必需的细胞内抗氧化系统,对于消耗 GPX4 的功能是必不可少的,2 者的耗竭是铁死亡发展过程中的特征。通过上调 GPX4 的表达并降低溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的表达,从而增加体内外 GSH/氧化谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 的比例,达到抑制铁死亡的目的^[7]。小豆蔻素、松果菊苷增加了软骨细胞中 SLC7A11、GPX4 的表达调节铁死亡,从而改善 OA 软骨降解^[8]。综上,GPX4 作为抗氧化应激途径的关键调节因子通过调节活性氧的积累干预铁死亡的进展从而减轻 OA 发生发展。

2 GPX4 信号通路 with OA

铁死亡的特征是 GPX4 失活和脂质 ROS 的积累,研究表明,OA 患者软骨变性中铁代谢异常增多,铁超负荷会加速 OA 的进展^[9]。下调 GPX4 的水平后显著抑制聚集聚糖的蛋白表达,通过促进 Nrf2/HO-1 的

信号传导抑制软骨细胞炎症损伤。重要的是,这种调节机制可能与铁死亡有关,Nrf2/HO-1/GPX4 作为经典的铁死亡信号通路,通过促进 GPX4 表达来缓解软骨细胞铁死亡^[10]。

2.1 GPX4/Nrf-2 信号通路 with OA

Nrf2/GPX4 是经典的铁死亡信号通路,Nrf2 是一种关键的抗氧化应激蛋白,可以调节铁死亡相关蛋白的表达;此外,Nrf2 蛋白还对软骨细胞具有抗氧化、抗炎和抗凋亡作用。Keap1/Nrf2 通路的激活促进了抗氧化保护蛋白 HO-1、GPX4 的增加,抑制了脂质过氧化的激活^[11]。泛酸通过增加软骨细胞中 GPX4、Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达抑制氧化应激,减缓 OA 的软骨细胞铁死亡和软骨破坏,通过激活 GPX4/Nrf2 信号通路来实现^[12]。

2.2 SLC7A11/GPX4 信号通路 with OA

靶向上调 SLC7A11 的水平可抑制铁代谢,SLC7A11、GPX4、ACSL4 是导致铁死亡发生的下游调节因子。SLC7A11 通过调控 GSH 的细胞水平来调控铁死亡,下调 SLC7A11 会加速 GSH 的耗竭,造成脂质过氧化物水平升高并引起铁死亡。用 erastin 诱导软骨细胞后发现 SLC7A11、GPX4 的表达受到抑制,软骨细胞中 ROS 的积累增加,进而导致软骨细胞中聚集蛋白聚糖和胶原蛋白 II 的表达显著降低,表明 OA 的发生。在 OA 大鼠中 SLC7A11 蛋白表达下调,沉默 SLC7A11 后导致铁死亡保护相关蛋白 GPX4 的降低,促进 OA 的发生^[13]。以上研究证明,通过激活 SLC7A11/GPX4 信号通路可以有效抑制 OA 的软骨细胞铁死亡进而显著改善 OA 的关节功能。

2.3 其他信号通路 with OA

沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 介导线粒体能量调节,SIRT1 的下调易引起软骨细胞中促炎细胞因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 的增加,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢紊乱和线粒体中 SIRT1 丢失与 OA 进展相关,SIRT1 的过表达通常可以延缓 OA 的进展^[14]。研究表明,激活 SIRT1/GPX4 信号传导逆转了软骨细胞中炎症因子、ROS、Fe²⁺ 表达,改善了 OA 小鼠膝关节软骨的结构损伤^[15]。以上研究表明,通过激活 SIRT1/GPX4 信号传导抑制铁死亡改善了 OA 的进展。

3 中药天然产物调控 GPX4 信号通路防治 OA

3.1 中药天然产物调控 GPX4/Nrf-2 信号通路防治 OA

3.1.1 4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮

4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮(biochanin A, BCA)是一种从黄芪中提取的异黄酮,BCA具有抗炎、抗氧化的药理作用。研究发现^[16],铁诱导小鼠后软骨细胞从88.5%减少到57.2%;正常软骨细胞从71.3%增加到79.6%,BCA减少了铁沉积;BCA保留了更多的蛋白多糖、抑制了透明软骨厚度损失、减轻了软骨细胞紊乱和肥大。此外,铁过载会增加细胞中ROS的产生,从而加速OA的进展。BCA降低脂质ROS水平,Nrf2/HO-1通路是软骨细胞对抗ROS最重要的防线之一。结果表明,BCA干预铁过载小鼠软骨后提高了Nrf2基因的表达,BCA通过激活Nrf2/GPX4途径提高抗氧化途径从而降低ROS和脂质ROS水平。

3.1.2 姜黄素

姜黄素是姜黄根茎中发现的主要化合物,是Nrf2的激活剂之一。临床研究证实了其在减少膝关节损伤、改善OA预后和缓解膝关节疼痛症状方面的有效性^[17]。研究发现,erastin是铁死亡诱导剂,显著上调细胞内丙二醛(malondialdehyde,MDA)和 Fe^{2+} 积累抑制软骨细胞活性^[18]。用 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素干预后发现可以逆转erastin对软骨细胞活性的抑制作用;抑制软骨细胞超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和GSH酶活性($P<0.01$)。 $2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素处理显著降低MDA、 Fe^{2+} 含量($P<0.01$),SOD和GSH酶活性增加。此外, 0.5 、 2 和 $8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素显著抑制细胞中ROS、促铁死亡蛋白ACSL4的表达,增强GPX4、SLC7A11、Nrf2蛋白的表达($P<0.01$)。Nrf2沉默后小鼠膝关节中聚集蛋白聚糖和胶原蛋白II严重丢失^[18]。证明姜黄素通过激活GPX4/Nrf2的信号传导上调胶原II、聚集聚糖、SLC7A11、GPX4的表达水平,导致软骨细胞中 Fe^{2+} 积累减少,并显著逆转erastin诱导的铁死亡,抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP-9)、MMP-3、ACSL4的表达水平延缓软骨细胞的降解。

3.1.3 川续断皂苷VI(asperosaponin VI, AVI)

AVI是一种中药常用于治疗OA的植物,可以通过降低炎症标志物TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的水平来发挥抗OA作用^[19];抑制各种ECM降解酶的活性,并减弱OA病理进展。研究发现,用 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ AVI

干预IL-1 β 诱导的OA软骨细胞,有效地逆转了软骨细胞活力的下降,减少了MMP13、TNF- α 、IL-6、PGE2、 Fe^{2+} 、MDA的积累,增加了胶原蛋白II的表达;同时促进了软骨细胞中GPX4、ACSL4、Nrf2、HO-1的表达^[20]。这些发现表明,AVI通过调节Nrf2/GPX4/HO-1信号轴抑制软骨细胞铁死亡以改善OA的进展。

3.1.4 长春西汀(Vinpocetine, Vin)

Vin是长春胺的合成衍生物,具有抗炎、抗氧化作用。研究表明,Vin有效抑制了叔丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide, TBHP)诱导OA软骨细胞铁死亡和ECM降解,机制为促进了软骨细胞中胶原II、Nrf2、GPX4、HO-1表达上调,逆转了MMP13、ACSL4表达,并显著减少了与铁死亡相关的线粒体损伤;改善了软骨变性、软骨下重塑、滑膜炎和ECM退化^[21]。结果表明,Vin通过激活Nrf2/GPX4通路抑制铁死亡的产生,在OA中的功能及对软骨细胞损伤和疾病进展起作用,为潜在的治疗方法提供了新的理念。

3.1.5 槲皮素(quercetin, QCT)

QCT是一种生物活性化合物,从中药三七和银杏叶中分离出来,具有抗氧化、抗炎和抗菌等多种药理特性^[22]。实验研究表明,用 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ QCT干预人软骨细胞后,减轻了IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤^[23]。此外,QCT处理显著提高了p-AMPK、Nrf2、GSH、Gpx4水平;降低了炎症因子IL-6、TNF- α 、脂质ROS、 Fe^{2+} 和MDA水平;在OA小鼠的软骨组织中,用QCT处理OA小鼠可逆转聚集聚糖和胶原II水平降低和ADAMTS5水平的升高。总体而言,QCT通过激活AMPK/Nrf2/GPX4信号传导抑制软骨细胞铁死亡,从而阻止OA的发展,为QCT在OA中的调控机制提供了新的见解。

3.1.6 京尼平苷酸(geniposidic acid, GPA)

GPA是从杜仲中提取的生物活性化合物,可以抑制炎症和氧化应激^[24]。IL-1 β 刺激软骨细胞后NO、PGE2、MMP1、MMP3的蛋白表达增加,而分别用 12.5 、 25 、 $50\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 剂量的GPA显著降低了软骨细胞中NO、PGE2、MMP1、MMP3、MDA和铁的产生;增加了IL-1 β 刺激软骨细胞中GPX4、GSH的表达,抑制了脂质过氧化和铁沉积。Nrf2是细胞防御氧化应激的转录调节因子,Nrf2的激活可以抑制炎症和铁死亡^[25]。GPA显著增加了OA软骨细胞中Nrf2、HO-1的表达,当Nrf2下调时,GPA对IL-1 β 诱导的炎症和铁死亡的抑制作用被逆转。这些研究表明,GPA可以通过激活Nrf2/GPX4信号通路来缓解小鼠OA的发

展,并抑制 IL-1 β 诱导的炎症和铁死亡。

3.1.7 茶黄素-3,3'-二没食子酸盐 (theaflavin-3,3'-digallate, TF3)

TF3 是一种多酚化合物,具有抗癌、抗病毒、抗氧化、抗炎和免疫调节作用。研究发现,用 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ erastin 诱导软骨细胞铁死亡,软骨细胞内 ROS、Fe²⁺、脂质 ROS 的表达增加;铁死亡相关蛋白、铁蛋白重链 1 (FTH-1)、GPX4 的表达降低^[26]。TF3 干预后逆转了 FTH-1、Gpx4、SLC7A11 的表达;在软骨细胞中积累,Fe²⁺ 储存在 FTH1 中,FTH1 参与铁代谢进展;在细胞核和细胞质中观察到 Nrf2 的表达增加。敲低 Nrf2 表达后 SLC7A11、GPX4、FTH1、HO-1 等铁死亡相关蛋白的表达显著下降。然而,TF3 部分逆转了 FTH1、GPX4、HO-1、SLC7A11 的表达。这些数据表明 TF3 防治 OA 的机制为通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路抑制软骨细胞铁死亡。

3.1.8 黄芩苷 (baicalin, BAI)

BAI 是一种具有抗肿瘤、抗氧化和抗炎作用的天然类黄酮。BAI 可以有效改善 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡和 ECM 代谢,并在 OA 的进展中发挥积极作用^[27]。研究表明,用 10 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 IL-1 β 处理软骨细胞 12 h 后,显著降低了软骨细胞的活性,经 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BAI 干预后显著增强了软骨细胞活力^[28]。此外,BAI 逆转了 IL-1 β 诱导的软骨细胞 GPX4、SLC7A11 等铁死亡相关蛋白水平,降低了 P53、ACSL4、ROS、Fe²⁺、MDA 积累 ($P < 0.05$)。BAI 促进了 Nrf2、HO-1 的转录和蛋白表达,促进了抗氧化系统的激活。Nrf2 敲低降低了 BAI 对软骨细胞中铁死亡相关蛋白 GPX4、SLC7A11、P53 和表达的影响,同时促进了 ROS、MDA 的积累。以上结果表明,BAI 可以通过激活 Nrf2/GPX4 的抗氧化系统提高抗氧化水平,从而抑制 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞铁死亡。

3.2 中药天然产物调控 SLC7A11/GPX4 信号通路防治 OA

3.2.1 虾青素 (astaxanthin, ATX)

SLC7A11-GSH-GPX4 轴构成了抵抗铁死亡的防御系统之一,SLC7A11 和 GPX4 的表达增加有利于抑制铁死亡诱导的脂质过氧化^[29]。ATX 是一种具有抗氧化、抗脂质过氧化、抗炎作用的类胡萝卜素。研究表明,用 ATX 干预 IL-1 β 诱导的 OA 软骨后,延缓了脂质 ROS、铁和线粒体铁的水平的表达,促进了抗铁死亡蛋白 SLC7A11、GPX4 的表达,逆转了 IL-1 β 诱导的线粒体萎缩、线粒体嵴的破坏、线粒体膜破裂^[30]。ATX 通过激活 SLC7A11/GPX4 的传导抑制铁

死亡来减轻软骨细胞损伤和 OA 进展。

3.2.2 淫羊藿苷 (icariin, ICA)

ICA 是淫羊藿的主要药理成分,具有补肾强骨的功效,最近的一项研究发现,ICA 可抑制软骨细胞凋亡,促进细胞增殖,并诱导骨髓间充质干细胞的软骨形成^[31]。ICA 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减轻 IL-1 β 诱导的 MMP3 表达的上调,并下调胶原蛋白 II 的表达,促进了软骨细胞自噬,从而缓解了软骨细胞的退变^[32]。用 IL-1 β 刺激软骨细胞 24 h 后显著下调了 GPX4、SLC7A11、GSH 的表达,上调了 P53、ROS、MDA 的表达。ICA 处理显著降低了细胞内 ROS、P53、ROS、MDA 的水平,上调 GPX4、GSH、SLC7A11 表达,可显著恢复胶原蛋白 II 和 GPX4 蛋白表达,可以有效抑制大鼠软骨细胞铁死亡和与 OA 相关的软骨基质降解^[33]。以上研究表明,通过增强 SLC7A11/GPX4 信号传导来减弱 IL-1 β 介导的软骨细胞铁死亡。

3.2.3 麦冬皂苷 (ruscogenin, Rus)

Rus 是一种从中药麦冬中分离出来的生物活性化合物,具有抗炎、抗氧化活性。研究发现,在体内,Rus 对 OA 小鼠表现出保护作用,Rus 可抑制软骨细胞 MMP1、MMP3 的表达;在体外,Rus 通过抑制软骨细胞中 PGE2、NO、MMP1 和 MMP3 的表达缓解软骨细胞炎症的产生和 ECM 的降解^[34]。此外,Rus 抑制 MDA、铁、ROS 的上调以及 GSH、GPX4、铁蛋白、Nrf2 和 SLC7A11 表达的上调来抑制铁死亡的发生;当敲低 Nrf2 的蛋白表达时,Rus 对 IL-1 β 诱导的炎症、MMP 产生和铁死亡的抑制被逆转。总之,Rus 通过促进 Nrf2/SLC7A11/GPX4 的信号传导来抑制软骨细胞铁死亡来减弱 OA 进展。

3.2.4 小豆蔻素 (cardamonin, CAD)

CAD 是一种从生姜家族中提取的化合物,在多种疾病中表现出显著的抗氧化和抗炎特性。最近的研究表明,CAD 可以显著缓解 IL-1 β 诱导的炎症、软骨降解和铁死亡;增加了软骨细胞中胶原 II、SLC7A11、GPX4 的表达抑制了铁死亡机制的产生,降低了 MMP13、iNOS、COX2 的表达缓解 ECM 的降解,促进软骨细胞线粒体形态和功能恢复^[35]。在体内,关节内注射 CAD 显著改善了大鼠 OA 软骨损伤,诱导胶原蛋白 II、SLC7A11 的表达。证明 CAD 通过激活 SLC7A11/GPX4 信号通路调节软骨细胞铁死亡来改善 OA 软骨降解。

3.2.5 芍药素 (paeoniflorin, PAE)

PAE 作为乳芍的主要生物活性成分,具有抗炎、

抗氧化和抗铁作用,可以调节多种疾病的氧化应激和铁死亡。研究发现,使用 PAE 干预铁过载软骨细胞,显著改善软骨细胞活力、恢复基质代谢、减少铁积累和氧化应激;并在铁过载条件下保护线粒体功能^[36]。PAE 下调 p53 并上调 SLC7A11、GPX4 表达,从而抑制铁死亡。在体内,PAE 减轻了软骨下骨质流失和软骨破坏,减少了铁沉积,恢复了 GPX4、Ⅱ型胶原蛋白的表达,同时降低了 MMP13 水平。综上所述,PAE 通过激活 p53/SLC7A11/GPX4 通路抑制铁死亡,从而缓解铁过载诱导的 OA 进展,为铁死亡靶向 OA 治疗提供了新的见解。

3.3 中药天然产物调控其他信号通路防治 OA

羌活醇(notopterol, NP)是一种从中药羌活中提取的生物活性化合物,具有强大的抗炎和抗氧化特性。研究发现,在 OA 小鼠关节腔内注射 NP 显著减轻了疼痛和步态异常,减少了软骨下骨硬化;在体外,用 NP 干预 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞后减少软骨细胞凋亡、ROS 积累,增强 ECM 合成^[37]。在机制上, NP 通过抑制 PI3K/Akt 磷酸化、抑制铁死亡及通过上调 GSH、GPX4 提高抗氧化防止脂质过氧化。NP 抑制 PI3K/Akt/GPX4 信号通路以防止脂质过氧化、抑制铁死亡并保持软骨完整性,从而延缓 OA 进展。

布雷维林 A 是从草药蜈蚣中分离出来的活性成分,具有抗炎和抗肿瘤活性。研究表明,布雷维林 A

显著抑制 IL-1 β 诱导的 MMP1、MMP3、NO、MDA 和铁的产生;增加 GSH、SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX4 和铁蛋白的表达^[38]。布雷维林 A 通过激活 SIRT1/Nrf2/GPX4 信号传导,通过抑制炎症反应和铁死亡来保护小鼠免受 OA 的侵害。

苦柯胺 A(kukoamine A, KuKA)是从枸杞中分离出来的一种生物活性化合物,具有减轻炎症和抑制氧化应激的作用。KuKA 下调 IL-1 β 诱导的 OA 小鼠软骨细胞中 PGE2、NO、iNOS、COX-2 等炎症因子的表达;减弱 IL-1 β 诱导的 MMP1、MMP3 的产生,减少 ECM 降解。同时, KuKA 可逆转 IL-1 β 诱导的 MDA、铁、ROS 表达;KuKA 上调 GSH、GPX4、铁蛋白、SIRT1、Nrf2、HO-1 表达,起到抑制软骨细胞铁死亡的机制^[39]。综上所述, KuKA 可通过激活 SIRT1/GPX4 信号通路抑制软骨细胞炎症和铁死亡,从而抑制 OA 的发展,见表 1。

4 讨论

综上所述,OA 的发病机制复杂多样,近年来随着大量研究人员的不断深入,揭示了与铁死亡相关的信号通路 GPX4 在 OA 发病机制中的重要作用。GPX4 是抗氧化系统中的重要信号通路,其通过激活抗氧化还原系统抑制脂质过氧化从而抑制铁死亡,本文主要通过介绍 GPX4 相关信号通路与 OA 的联系及中医药调控 GPX4 相关信号通路防治 OA 的发生发展。

表 1 中药天然产物调控谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的作用机制表

Table 1 Mechanism of glutathione peroxidase 4 (GPX4) regulation by natural products from traditional Chinese medicine

GPX4 核心通路	中药成分	作用机制	作用靶点
GPX4/Nrf2	4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮 ^[16]	抗氧化应激	Nrf2、HO-1、GPX4
	黄芩苷 ^[18]	抗氧化应激	GPX4、SLC7A11、P53、Nrf2
	姜黄素 ^[20]	抑制软骨细胞铁死亡	GPX4、SLC7A11、Nrf2
	川续断皂苷 VI ^[21]	抑制软骨细胞铁死亡	Nrf2、GPX4、HO-1
	长春西汀 ^[23]	抑制软骨细胞铁死亡	Nrf2、GPX4、HO-1
	槲皮素 ^[25]	抑制软骨细胞铁死亡	AMPK、Nrf2、GPX4
	京尼平苷酸 ^[26]	抑制软骨细胞铁死亡	Nrf2、GPX4、HO-1
	茶黄素-3,3'-二没食子酸盐 ^[28]	抑制软骨细胞铁死亡	GPX4、HO-1、SLC7A11
	虾青素 ^[30]	抑制软骨细胞铁死亡	SLC7A11、GPX4
SLC7A11/GPX4	淫羊藿苷 ^[32]	抑制软骨细胞铁死亡	GPX4、GSH、SLC7A11
	麦冬皂苷 ^[34]	抑制软骨细胞铁死亡	GSH、GPX4、Nrf2 和 SLC7A11
	小豆蔻素 ^[35]	抑制软骨细胞铁死亡	SLC7A11、GPX4
	芍药素 ^[36]	抑制软骨细胞铁死亡	P53、SLC7A11、GPX4
PI3K/Akt/GPX4	羌活醇 ^[37]	抗氧化应激	PI3K、Akt、GSH、GPX4
SIRT1/Nrf2/GPX4	布雷维林 A ^[38]	抑制软骨细胞炎症和铁亡	GSH、SIRT1、Nrf2、HO-1、GPX4
SIRT1/GPX4	苦柯胺 A ^[39]	抑制软骨细胞炎症和铁亡	GSH、GPX4、SIRT1、Nrf2、HO-1

GPX4: Glutathione peroxidase 4; Nrf2: Nuclear factor 2-related factor 2; SLC7A11: Solute carrier family 7 member 11; PI3K: Phosphatidylinositol-3 kinase; Akt: Protein kinase B; SIRT1: Silent information regulator 1; HO-1: Heme oxygenase 1; AMPK: Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase; GSH: Glutathione.

GPX4 是抗过氧化物防御的基础,是铁代谢的关键下游调节因子,主要是通过抑制脂质过氧化的能力,受到 GSH 蛋白的影响,然而目前关于 GPX4 防治 OA 的研究仅局限于动物及细胞实验,临床实践上还缺乏具体数据,因此,在未来开展高级别的临床安全性研究,以全面评估 GPX4 激动药的安全性和有效性显得尤为重要。先通过介绍 SLC7A11/GPX4 信号通路、GPX4/Nrf-2 信号通路、SIRT1/GPX4 信号传导如何调控铁死亡来介导 OA 的发病机制,进而介绍中药天然产物如何调节上述信号通路延缓 OA 的发生发展,黄芩苷、茶黄素-3,3'-二没食子酸盐、槲皮素、川续断皂苷 VI、姜黄素等中药有效成分通过激活 GPX4 相关信号通路来干预铁死亡的进展,改善软骨细胞铁死亡和氧化损伤,减轻炎性小体表达和软骨细胞凋亡,从而减轻 OA 的软骨破坏,为新的治疗方法提供新思路。

另外,在 OA 的治疗中,中药有效成分凭借多靶点、多途径、多效应的特点彰显出独特价值。若能通过更多实验与临床研究,理清中医药借助 GPX4 发挥治疗作用的具体机制,将为 OA 的中医药治疗开辟新的靶点和思路。中医药所具备的多效性优势,不仅能弥补现代医学在该领域的短板,还能为 OA 的综合诊疗提供更全面的应对方案。

参考文献:

- [1] RUBIO J E, SCANZELLO C, FELSON D T, *et al.* Correlation between senescence - associated secretory phenotypes factors in synovial fluid and serum and structural changes in osteoarthritis [J]. *Eur J Rheumatol*, 2019,7(1):44—45.
- [2] COURTIES A, KOUKI I, SOLIMAN N, *et al.* Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024,32(11):1397—1404.
- [3] JIANG S, LIU Y, XU B, *et al.* Noncoding RNAs: New regulatory code in chondrocyte apoptosis and autophagy [J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11 (4): e1584. 2020 - 01 - 10 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925936/>.
- [4] CHENG J, FAN Y Q, LIU B H, *et al.* ACSL4 suppresses glioma cells proliferation via activating ferroptosis[J]. *Oncol Rep*, 2020,43(1):147—158.
- [5] WANG H, LI Y, BIAN Y, *et al.* Potential hepatoprotective effects of cistanche deserticola Y. C. Ma: Integrated phytochemical analysis using UPLC - Q - TOF - MS/MS, target network analysis, and experimental assessment [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: e1018572. 2022 - 10 - 12 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313288/>.
- [6] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2020,152: e175—e185. 2020 - 05 - 20 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165281/>.
- [7] GONG Y, WANG Y, LI Y, *et al.* Curculigoside, a traditional Chinese medicine monomer, ameliorates oxidative stress in Alzheimer's disease mouse model via suppressing ferroptosis[J]. *Phytother Res*, 2024,38(5):2462—2481.
- [8] GONG Z, WANG Y, LI L, *et al.* Cardamonin alleviates chondrocytes inflammation and cartilage degradation of osteoarthritis by inhibiting ferroptosis via p53 pathway [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174: e113644. 2023 - 01 - 31 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36731815/>.
- [9] YANG T, YANG X, WANG G, *et al.* Unraveling the crucial role of SDF - 1 in osteoarthritis progression: IL6/HIF - 1 α positive feedback and chondrocyte ferroptosis [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: e114400. 2025 - 04 - 16 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40058106/>.
- [10] ZHOU X, YANG Y, QIU X, *et al.* Antioxidant taurine inhibits chondrocyte ferroptosis through upregulation of OGT/Gpx4 signaling in osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection [J]. *J Adv Res*, 2025,77(11):551—567.
- [11] MIAO Y, CHEN Y, XUE F, *et al.* Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J/OL]. *EBioMedicine*, 2022, 76: e103847. 2022 - 02 - 02 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101656/>.
- [12] LIU Y, WANG Y, CHENG S, *et al.* Pantothenic acid alleviates osteoarthritis progression by inhibiting inflammatory response and ferroptosis through the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2025, 413: e111494. 2025 - 05 - 25 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40157627/>.
- [13] WANG D, FANG Y, LIN L, *et al.* Upregulating miR - 181b promotes ferroptosis in osteoarthritic chondrocytes by inhibiting SLC7A11[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023,24(1):862.
- [14] ZHANG Y, LIU Y, HOU M, *et al.* Reprogramming of mitochondrial respiratory chain complex by targeting SIRT3 - COX4I2 axis attenuates osteoarthritis progression[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (10): e2206144. 2023 - 01 - 22 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36683245/>.
- [15] SHI J, CHEN L, WANG X, *et al.* KLF2 inhibits ferroptosis and improves mitochondrial dysfunction in chondrocyte through SIRT1/GPX4 signaling to improve osteoarthritis [J/OL]. *Drug Dev Res*, 2024,85(7):e70015. 2024 - 11 - 07 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39527654/>.
- [16] HE Q, YANG J, PAN Z, *et al.* Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc - /GPX4 axis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023,157:e113915. 2023 - 11 - 12 [2025 - 08 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379122/>.
- [17] LOPRESTI A L, SMITH S J, JACKSON - MICHEL S, *et al.* An investigation into the effects of a curcumin extract (Curcugen) on osteoarthritis pain of the knee: A randomised, double - blind, placebo - controlled study[J]. *Nutrients*, 2021,14(1):41.
- [18] ZHOU Y, JIA Z, WANG J, *et al.* Curcumin reverses erastin - induced chondrocyte ferroptosis by upregulating Nrf2 [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9 (10): e20163. 2023 - 09 - 20 [2025 - 08 - 01].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37771529/>.
- [19] HU C, CHEN W, YANG Y, *et al.* An exploratory metabolomic study reveals the dipsacus asper – achyranthes bidentate herb pair against osteoarthritis by modulating imbalance in polyunsaturated fatty acids and energy metabolism[J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024,245; e116196. 2024 – 08 – 01 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38723559/>.
- [20] ZHANG Z, YUAN D, JIN X, *et al.* Asperosaponin VI suppresses ferroptosis in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by modulating the Nrf2/GPX4/HO – 1 signaling pathway [J/OL]. *Front Pharmacol*. 2025,16;e1539092. 2025 – 02 – 28 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40093317/>.
- [21] WANG J, YANG J, FANG Y, *et al.* Vinpocetine protects against osteoarthritis by inhibiting ferroptosis and extracellular matrix degradation *via* activation of the Nrf2/GPX4 pathway [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 135; e156115. 2024 – 09 – 30 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39368343/>.
- [22] QI W, QI W, XIONG D, *et al.* Quercetin: Its antioxidant mechanism, mntibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy[J]. *Molecules*,2022,27(19): 6545.
- [23] DONG S, LI X, XU G, *et al.* Quercetin attenuates the symptoms of osteoarthritis *in vitro* and *in vivo* by suppressing ferroptosis *via* activation of AMPK/Nrf2/Gpx4 signaling[J]. *Mol Med Rep*,2025, 31(3):60.
- [24] TAMURA T, ZHAI R, TAKEMURA T, *et al.* Anti – inflammatory effects of geniposidic acid on porphyromonas gingivalis – induced periodontitis in mice[J]. *Biomedicines*, 2022,10(12):3096.
- [25] SUN J, SONG X, WANG C, *et al.* Geniposidic acid alleviates osteoarthritis progression through inhibiting inflammation and chondrocytes ferroptosis[J/OL]. *J Cell Mol Med*,2024,28(8): e18228. 2024 – 04 – 28 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38520209/>.
- [26] XU C, NI S, XU N, *et al.* Theaflavin – 3,3' – Digallate inhibits erastin – induced chondrocytes ferroptosis *via* the Nrf2/GPX4 signaling pathway in osteoarthritis[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022;e3531995. 2022 – 11 – 17 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439689/>.
- [27] YANG X, ZHANG Q, GAO Z, *et al.* Baicalin alleviates IL – 1 β – induced inflammatory injury *via* down – regulating miR – 126 in chondrocytes [J/OL]. *Biomed Pharmacother*. 2018, 99; e184—e190. 2018 – 03 – 18 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331857/>.
- [28] LIU J, ZHOU H, CHEN J, *et al.* Baicalin inhibits IL – 1 β – induced ferroptosis in human osteoarthritis chondrocytes by activating Nrf – 2 signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*,2024, 19(1):23.
- [29] WANG Y, WU S, LI Q, *et al.* Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases and strokes[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2300325. 2023 – 08 – 10 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37341302/>.
- [30] WANG X, LIU Z, PENG P, *et al.* Astaxanthin attenuates osteoarthritis progression *via* inhibiting ferroptosis and regulating mitochondrial function in chondrocytes[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2022,366; e110148. 2022 – 10 – 01 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084724/>.
- [31] WANG F, YANG Z, HE W, *et al.* Effects of icariin on the proliferation and osteogenic differentiation of human amniotic mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020,15(1):578.
- [32] TANG Y, LI Y, XIN D, *et al.* Icariin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Bioengineered*,2021,12(1):2984—2999.
- [33] XIAO J, LUO C, LI A, *et al.* Icariin inhibits chondrocyte ferroptosis and alleviates osteoarthritis by enhancing the SLC7A11/GPX4 signaling [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133; e112010. 2024 – 05 – 30 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38636375/>.
- [34] RUAN Q, WANG C, ZHANG Y, *et al.* Ruscogenin attenuates cartilage destruction in osteoarthritis through suppressing chondrocyte ferroptosis *via* Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J/OL]. *Chem Biol Interact*,2024,388; e110835. 2024 – 01 – 25 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38122922/>.
- [35] GONG Z, WANG Y, LI L, *et al.* Cardamonin alleviates chondrocytes inflammation and cartilage degradation of osteoarthritis by inhibiting ferroptosis *via* p53 pathway [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174; e113644. 2023 – 01 – 31 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36731815/>.
- [36] WU B, LUO Z, CHEN Z, *et al.* Paeoniflorin mitigates iron overload – induced osteoarthritis by suppressing chondrocyte ferroptosis *via* the p53/SLC7A11/GPX4 pathway [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162; e115111. 2025 – 06 – 19 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40540898/>.
- [37] ZHOU X, PAN Y, LI J, *et al.* Notopterol mitigates osteoarthritis progression and relieves pain in mice by inhibiting PI3K/Akt/GPX4 – mediated ferroptosis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*,2025, 151; e114323. 2025 – 04 – 04 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40020461/>.
- [38] RUAN Q, WANG C, ZHANG Y, *et al.* Brevilin A attenuates cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting inflammation and ferroptosis *via* SIRT1/Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023,124(Pt B):110924.
- [39] SUN J, ZHANG Y, WANG C, *et al.* Kukoamine A protects mice against osteoarthritis by inhibiting chondrocyte inflammation and ferroptosis *via* SIRT1/GPX4 signaling pathway [J/OL]. *Life Sci*, 2023,332; e122117. 2023 – 11 – 01 [2025 – 08 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741321/>.

(收稿日期 2025 – 08 – 10)