

细胞死亡在骨关节炎中的研究进展

翟传兴¹, 赵 晟¹, 张泽浩¹, 孙兆丰¹, 王国栋², 张元民^{2*}

¹单位济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院关节与运动医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

摘 要

新的研究表明, 骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发展与预后可以受到各种细胞死亡的机制和细胞因子类型的调控。因此, 为了更好地了解OA的发病机制和其进展, 为此本文阐述了各种细胞因子、细胞死亡的过程和OA之间的作用机制, 本文阐述了细胞焦亡、铁死亡(ferroptosis)和细胞凋亡的细胞形态特征和分子机制, 并回顾了近年来有关细胞死亡在OA中的作用机制的相关报道和研究。

关键词

细胞焦亡, 细胞凋亡, 铁死亡, 骨关节炎

Research Advances in Cell Death in Osteoarthritis

Chuanxing Zhai¹, Sheng Zhao¹, Zehao Zhang¹, Zhaofeng Sun¹, Guodong Wang², Yuanmin Zhang^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Joint and Sports Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 24th, 2023

Abstract

New research suggests that the development and prognosis of osteoarthritis can be regulated by various mechanisms of cell death and cytokine types. Therefore, in order to better understand the pathogenesis and progression of osteoarthritis, this paper elaborates the mechanism between various cytokines, the process of cell death and osteoarthritis, the cell morphological character-

*通讯作者。

文章引用: 翟传兴, 赵晟, 张泽浩, 孙兆丰, 王国栋, 张元民. 细胞死亡在骨关节炎中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4454-4458. DOI: 10.12677/acm.2023.133639

ristics and molecular mechanisms of pyroptosis, ferroptosis and apoptosis, and reviews the relevant reports and studies on the mechanism of cell death in osteoarthritis in recent years.

Keywords

Pyroptosis, Apoptosis, Ferroptosis, Osteoarthritis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细胞的死亡在机体的发育中起着至关重要的作用,其维持生物体内的平衡,以防止各种疾病的发展。由于细胞死亡的调节方式不同,所以细胞死亡可以分为两种形式,分别为程序性死亡和非程序性死亡。首先,程序性细胞死亡可分为裂解性细胞死亡和非裂解性细胞死亡[1]。非裂解性细胞死亡主要是指细胞凋亡,细胞凋亡不是一件被动的过程,而是主动过程,它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等的作用,它可以产生被吞噬细胞清除的吞噬体,而不涉及各种炎症反应[2]。其次,非程序性细胞死亡通常指的是细胞坏死,细胞坏死指的是长期以来细胞坏死被认为是因病理而产生的被动死亡,如细胞在极端环境中由于物理或化学刺激而导致的不可逆转的细胞损伤和最终的细胞死亡的过程[3]。最后,Dixon等[4]提出,一种新的细胞死亡类型称为铁死亡,铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化引起的程序性细胞死亡[5]。已有研究发现[6],不同类型的细胞死亡与多种慢性病的发展及预后息息相关。其中不同类型的细胞死亡对OA的影响已成为一个新的研究热点[7]。本综述旨在总结OA的发病机制,并探讨细胞死亡的具体过程,其包括细胞焦亡、细胞凋亡和铁死亡。

2. 骨关节炎

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种常见而复杂的慢性疾病,OA的发病与关节内部有关,其中涉及透明关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉的结构变化[8]。促进软骨生成的前体细胞是一种向软骨细胞分化的间充质干细胞,也被称为软骨前体细胞[9]。关节软骨是由软骨细胞和细胞外基质所组成的。软骨细胞是关节软骨基质中唯一的细胞成分,其中没有血管和神经,关节周围组织和软骨的损伤是引起OA的一个重要因素,此外Sanchez等[10]研究发现,成骨细胞可以表达炎症细胞因子和降解酶,从而会增加外部的机械刺激和对软骨细胞的损伤,从而使OA进一步加重。

3. 细胞焦亡

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种程序性细胞死亡,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。有研究发现,软骨细胞焦亡导致软骨细胞受损是引发OA的关键因素[11],并有研究体外分离大鼠软骨细胞并用过氧化氢(H₂O₂)模拟OA,证明软骨细胞焦亡参与体外OA的发生[12]。

这种形式的细胞死亡具有细胞凋亡的共同特征,如染色质凝集、DNA片段化和半胱氨酸、天冬氨酸特异性蛋白酶的活性依赖[13]。在OA中,软骨滑膜细胞受免疫系统刺激后,导致软骨表面NLRP3炎性小体和白介素1受体(IL-1 β)释放增加,从而进一步加剧了炎性细胞因子的产生,使细胞焦亡的进程进一

步加快[14]。此外, Wang 等[15]研究发现, 外源性基质细胞衍生因子-1 通过激活 AMPK 信号通路进而使得 NLRP3 炎症小体受到抑制, 从而抑制 OA 滑膜细胞的生理进程。其次, P2X7R 基因介导钠离子, 钙离子内流和钾离子外流, 并参与多种炎症反应和不同的细胞死亡机制[16], 活化的 P2X7R 基因通过 NF- κ B/NLRP3 信号通路来促进 OA 软骨细胞外基质的降解和炎症反应进而加重 OA 的相关症状[17]。此外, 中医药在 OA 治疗中的运用也逐渐增多。例如, Yu 等[18]研究发现莫罗尼昔可以显著抑制 NF- κ B 信号通路, 减少了 NLRP3 的表达, 保护软骨基质免受降解, 从而抑制了细胞焦亡的发生, 进而延缓了 OA 的进展。同时, Yan [19]等发现甘草酮 A 通过抑制 NLRP3 炎症小体抑制了软骨细胞的焦亡, 使得 OA 的进展得到了进一步的延缓。总体而言, 炎性小体 NLRP3 及其调节因子在细胞焦亡的作用表明 NLRP3 可能是诊断和监测 OA 的一个有前途的生物标志物。NLRP3 的靶向治疗为今后 OA 的治疗提供了良好的理论依据。

4. 铁死亡

铁死亡是一种新发现的细胞死亡形式, 它不同于传统的细胞死亡程序, 即由铁依赖和致命的脂质过氧化引起的坏死、凋亡和焦亡[5]。铁死亡的过程也与脂质过氧化标志物的积累有关, 最近的研究表明, 转铁蛋白受体的激活可能是铁死亡的一个潜在标志[20]。越来越多的实验证据表明, 过量的铁会导致氧化组织损伤和器官功能障碍, 从而导致肝硬化, 心肌病, 糖尿病和其他疾病的发生[21] [22] [23]。此外, 铁死亡在肝细胞癌治疗中的作用也一直是研究的热点, 比如 Urano 等研究发现, 铁抑制剂和抗血管生成药物的结合可以通过诱导细胞周期停滞和细胞凋亡来增强索拉非尼的肿瘤杀伤作用[24]。

Yao 等[25]通过小鼠膝关节软骨细胞的动物模型, 研究发现铁死亡促进了软骨细胞 MMP13 的表达, 同时抑制了 II 型胶原的表达, 进而使 OA 的进展加快。与此同时, 在脂多糖诱导的 OA 细胞模型中, 淫羊藿苷可降低铁转运因子的表达, 并激活 XC-/Gpx4 信号转导通路, 从而抑制铁死亡, 这为治疗 OA 提供了一种新的思路[26]。更多的研究表明, 铁死亡在癌症、炎症性疾病和慢性疾病的发展中起着非常重要的作用, 其中, 在 OA 中, 高浓度的铁可以促进关节退变, 加快 OA 的发展。

5. 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞在特定的生理或病理条件下被激活的主动的、生理性的死亡过程。细胞凋亡是由自身损害生物体的内在遗传机制调节的[26]。细胞凋亡在生物体的发育分化、免疫调节、维持组织稳定性等方面具有广泛的生物学功能。这一过程还涉及去除多余或有害细胞和预防癌症[27]。近年来对 OA 关节软骨细胞凋亡的研究主要集中在炎症反应[28]、信号通路[29]和靶点调控[30]等方面。

IL-1 β 是一种重要的炎症因子, 属于白介素 1 家族, 在 OA 的发病机制中起关键作用[31]。IL-1 β 通过刺激肿瘤坏死因子、Fas 相关死亡区域的蛋白的表达从而来促进关节软骨细胞的凋亡[32]。最近的研究表明, LINC00623/miR-101/HRAS 信号转导通路通过 MAPK 信号通路来调控 OA 软骨细胞的凋亡、衰老和细胞外基质的降解[33]。此外, Cai 等[34]研究表明 miR-27A 是人类软骨细胞中 PI3K-Akt-mTOR 传导通路的调节因子, 可能与 OA 的进展有关。与此同时, Shajahan 等[35]发现 C-Jun 氨基末端激酶可通过磷酸化 C-Jun 和上调 Fas/FasL 信号通路相关蛋白的表达来加快细胞凋亡的进程。相反, C-Jun 氨基末端激酶通过诱导相关抗凋亡蛋白的磷酸化和失活从而来促进 OA 的细胞凋亡。目前, 随着越来越多的信号通路参与其中, 细胞凋亡是 OA 研究的一个重要焦点。所以, 进一步阐明细胞凋亡和非编码 RNA 各自的作用可能对 OA 的治疗提供新的思路。

6. 讨论

OA 是一种复杂的慢性疾病, 受年龄、性别、体重、机械损伤和关节畸形的等多种因素的影响。目前

治疗 OA 的药理学方法大多是姑息性的, 手术仍然是患者的最终选择。随着对 OA 病因和发病机制认识的深入, 越来越多的潜在靶点用于疾病的预防, 发展及预后。OA 的发病机制与不同细胞死亡类型之间的关系可能仍是未来研究的重点。铁死亡是一种铁依赖的、非凋亡性的细胞死亡形式, 不同于细胞凋亡、细胞焦亡或细胞坏死。铁死亡的主要特征是脂质过氧化和铁负荷过重。铁死亡的发生涉及多个基因的表达和调控, 具有复杂的信号通路和机制, 目前尚未完全阐明。目前已有的研究还不能完全证明铁死亡与各种疾病的关系, 还需要在这一领域进行更多的研究。综上所述, 细胞焦亡、铁死亡和细胞凋亡在 OA 的发生发展中起着重要作用。相信随着研究的深入, 我们应充分发挥细胞死亡在未来临床应用上的潜力, 从而推动医学事业的不断进步。

基金项目

国家自然科学基金(81871814)。

参考文献

- [1] Jorgensen, I., Rayamajhi, M. and Miao, E.A. (2017) Programmed Cell Death as a Defence against Infection. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 151-164. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.147>
- [2] Fuchs, Y. and Steller, H. (2011) Programmed Cell Death in Animal Development and Disease. *Cell*, **147**, 742-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.033>
- [3] Majno, G. and Joris, I. (1995) Apoptosis, Oncosis, and Necrosis. An Overview of Cell Death. *The American Journal of Pathology*, **146**, 3-15.
- [4] Dixon, S.J., et al. (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [5] Dixon, S.J. and Stockwell, B.R. (2014) The Role of Iron and Reactive Oxygen Species in Cell Death. *Nature Chemical Biology*, **10**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>
- [6] Zhou, H., et al. (2016) IRAKM-Mincle Axis Links Cell Death to Inflammation: Pathophysiological Implications for Chronic Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, **64**, 1978-1993. <https://doi.org/10.1002/hep.28811>
- [7] Hosseinzadeh, A., et al. (2016) Apoptosis Signaling Pathways in Osteoarthritis and Possible Protective Role of Melatonin. *Journal of Pineal Research*, **61**, 411-425. <https://doi.org/10.1111/jpi.12362>
- [8] Martel-Pelletier, J., et al. (2016) Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- [9] Koelling, S., et al. (2009) Migratory Chondrogenic Progenitor Cells from Repair Tissue during the Later Stages of Human Osteoarthritis. *Cell Stem Cell*, **4**, 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.01.015>
- [10] Sanchez, C., et al. (2012) Regulation of Subchondral Bone Osteoblast Metabolism by Cyclic Compression. *Arthritis & Rheumatology*, **64**, 1193-1203. <https://doi.org/10.1002/art.33445>
- [11] An, S., et al. (2020) Pyroptosis Plays a Role in Osteoarthritis. *Aging and Disease*, **11**, 1146-1157. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1127>
- [12] Liu, G., et al. (2020) USP7 Inhibition Alleviates H₂O₂-Induced Injury in Chondrocytes via Inhibiting NOX4/NLRP3 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 617270. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617270>
- [13] Zychlinsky, A., Prevost, M.C. and Sansonetti, P.J. (1992) *Shigella flexneri* Induces Apoptosis in Infected Macrophages. *Nature*, **358**, 167-169. <https://doi.org/10.1038/358167a0>
- [14] Man, S.M. and Kanneganti, T.D. (2015) Regulation of Inflammasome Activation. *Immunological Reviews*, **265**, 6-21. <https://doi.org/10.1111/imr.12296>
- [15] Wang, S., et al. (2021) Exogenous Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1) Suppresses the NLRP3 Inflammasome and Inhibits Pyroptosis in Synoviocytes from Osteoarthritic Joints via Activation of the AMPK Signaling Pathway. *Inflammopharmacology*, **29**, 695-704. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00814-x>
- [16] Bartlett, R., Stokes, L. and Sluyter, R. (2014) The P2X7 Receptor Channel: Recent Developments and the Use of P2X7 Antagonists in Models of Disease. *Pharmacological Reviews*, **66**, 638-675. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008003>
- [17] Li, Z., et al. (2021) P2X7 Receptor Induces Pyroptotic Inflammation and Cartilage Degradation in Osteoarthritis via NF-kappaB/NLRP3 Crosstalk. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 8868361.

- <https://doi.org/10.1155/2021/8868361>
- [18] Yu, H., *et al.* (2021) Morroniside Attenuates Apoptosis and Pyroptosis of Chondrocytes and Ameliorates Osteoarthritic Development by Inhibiting NF-kappaB Signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, **266**, Article ID: 113447. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113447>
- [19] Yan, Z., *et al.* (2020) Activating Nrf2 Signalling Alleviates Osteoarthritis Development by Inhibiting Inflammasome Activation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 13046-13057. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15905>
- [20] Stockwell, B.R., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [21] Fang, X., *et al.* (2020) Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circulation Research*, **127**, 486-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316509>
- [22] Yu, Y., *et al.* (2020) Hepatic Transferrin Plays a Role in Systemic Iron Homeostasis and Liver Ferroptosis. *Blood*, **136**, 726-739. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002907>
- [23] Stockwell, B.R., Jiang, X. and Gu, W. (2020) Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends in Cell Biology*, **30**, 478-490. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009>
- [24] Urano, S., *et al.* (2016) Iron Depletion Enhances the Effect of Sorafenib in Hepatocarcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, **17**, 648-656. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1177677>
- [25] Yao, X., *et al.* (2021) Chondrocyte Ferroptosis Contribute to the Progression of Osteoarthritis. *The Journal of Orthopaedic Translation*, **27**, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.09.006>
- [26] Luo, H. and Zhang, R. (2021) Icariin Enhances Cell Survival in Lipopolysaccharide-Induced Synoviocytes by Suppressing Ferroptosis via the Xc-/GPX4 Axis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, 72. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9504>
- [27] Luke, J.J., Van De Wetering, C.I. and Knudson, C.M. (2003) Lymphoma Development in Bax Transgenic Mice Is Inhibited by Bcl-2 and Associated with Chromosomal Instability. *Cell Death & Differentiation*, **10**, 740-748. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401233>
- [28] Jorgensen, A., Kjaer, M. and Heinemeier, K.M. (2017) The Effect of Aging and Mechanical Loading on the Metabolism of Articular Cartilage. *The Journal of Rheumatology*, **44**, 410-417. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160226>
- [29] Lu, R., *et al.* (2023) Mulberroside A Alleviates Osteoarthritis via Restoring Impaired Autophagy and Suppressing MAPK/NF-kappaB/PI3K-AKT-mTOR Signaling Pathways. *iScience*, **26**, Article ID: 105936. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.105936>
- [30] Latourte, A., Kloppenburg, M. and Richette, P. (2020) Emerging Pharmaceutical Therapies for Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 673-688. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00518-6>
- [31] Chevalier, X., Conrozier, T. and Richette, P. (2011) Desperately Looking for the Right Target in Osteoarthritis: The Anti-IL-1 Strategy. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, 124. <https://doi.org/10.1186/ar3436>
- [32] Qin, J., *et al.* (2013) Response to “TNF/TNFR Signal Transduction Pathway-Mediated Anti-Apoptosis and Anti-Inflammatory Effects of Sodium Ferulate on IL-1beta-Induced Rat Osteoarthritis Chondrocytes *in Vitro*”—Authors’ Reply. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, 409. <https://doi.org/10.1186/ar4227>
- [33] Lu, G., *et al.* (2020) LINC00623/miR-101/HRAS Axis Modulates IL-1beta-Mediated ECM Degradation, Apoptosis and Senescence of Osteoarthritis Chondrocytes. *Aging (Albany NY)*, **12**, 3218-3237. <https://doi.org/10.18632/aging.102801>
- [34] Cai, C., *et al.* (2019) MiR-27a Promotes the Autophagy and Apoptosis of IL-1beta Treated-Articular Chondrocytes in Osteoarthritis through PI3K/AKT/mTOR Signaling. *Aging (Albany NY)*, **11**, 6371-6384. <https://doi.org/10.18632/aging.102194>
- [35] Shajahan, A.N., *et al.* (2012) Tyrosine-Phosphorylated Caveolin-1 (Tyr-14) Increases Sensitivity to Paclitaxel by Inhibiting BCL2 and BCLxL Proteins via c-Jun N-Terminal Kinase (JNK). *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 17682-17692. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.304022>