

·综述·

铁代谢及其与骨关节炎关系的研究进展

郭州 彭雅文 孙凯 林家民 郭嘉超 王根淳 郭风劲

【摘要】 骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种临床常见的慢性退行性、进展性关节病,是老年人严重关节疼痛、身体残疾和生活质量受损的主要原因。软骨退行性病变在OA的发生、进展过程中起着重要推动作用,是骨科研究领域中的一重要课题。铁是许多生理过程的基本元素,是一种过渡金属,由于其固有的与各种分子交换电子的能力,是维持生命所必需的微量元素。在哺乳动物中,铁主要以血红素的形式存在,包围在有机的原卟啉环中,主要作为蛋白质的辅基。矛盾的是,当与氧的电子交换不受限制并催化活性氧的产生时,游离铁也可能具有细胞毒性。这些生物特性要求铁的代谢被严格控制,以便铁可以用于核心的生物功能,同时防止其细胞毒性作用。本文综述了铁在生物学中的重要作用,铁稳态在全身和细胞中的调节,铁稳态的不平衡是如何导致疾病的,及铁代谢的相关研究进展及其可能对软骨退变的影响。

【关键词】 铁代谢;铁超载;软骨退行性变;骨关节炎

铁是机体必需的微量元素,是许多重要大分子的组成部分,包括参与能量生产、呼吸、DNA合成和新陈代谢的大分子。维持适当的“游离铁”水平是维持体内铁平衡的关键部分,然而过量的“不稳定铁”对细胞或生物体都有潜在的危害,其具有参与氧化-还原反应产生有害自由基的倾向。由于这一双重性质,一系列精密系统严格控制游离铁的浓度,铁浓度的扰动可能是细胞损伤和疾病状态的原因或结果。大量研究表明铁代谢紊乱引起各类组织器官病变,但对关节及软骨细胞中的铁代谢研究相对较少,本文总结了生理及病理状态的铁代谢过程,以及铁代谢与骨质疏松、血友病关节炎、骨关节炎(Osteoarthritis, OA)等关节疾病的关系,并讨论铁超载与OA的相关性。

一、文献检索策略

本文通过中文检索词“铁代谢”“铁超载”“软骨”“软骨细胞”“骨关节炎”以及英文检索词“iron metabolism”“iron overload”“cartilage”“chondrocytes”“osteoarthritis”在中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science等平台进行检索,筛选发表时间为近十年内,共检索到文献1108篇,根据文献纳入与排除标准,最终纳入文献53篇,其中中文文献1篇,英文文献52篇(图1)。

文献纳入标准为:①已正式发表的期刊文献;②文献内容与铁代谢、铁超载、软骨破坏、OA密切相关;③同类研究中质量、证据等级较高的文献;④语言为中文或英文的文献。文献排除标准为:①文献质量、证据等级较低的文献;②学位论文、会议类文献;③非中文及英文的文献;④无法获得全文

的文献。

二、生理过程中的铁代谢

(一)铁的吸收

铁是维持生物体生命的重要微量元素,参与氧的运输和储存及能量代谢,人体所有细胞都需要铁来维持正常功能。铁的正常来源为食物摄入[动物(Fe^{2+})或植物(Fe^{3+})]以及衰老红细胞中血红蛋白(Hb)释放的铁。膳食铁有两种来源,血红素铁和非血红素铁。血红素铁从肉类中获得,比从谷物和蔬菜中获得的非血红素铁更容易被吸收。在肠内,铁吸收的主要部位十二指肠上皮细胞的刷状缘,其上大量表达血红素载体蛋白1(Heme carrier protein, HCP1),HCP1介导了肠细胞对血红素的吸收(图2)。HCP1对血红素的吸收是温度依赖性的,并且受机体铁水平的调节,可以饱和^[1]。非血红素铁的吸收由二价金属转运体(divalent metal transporter,

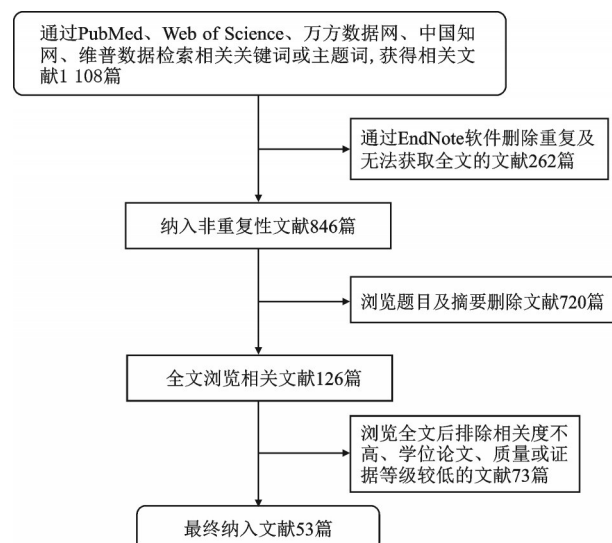


图1 文献筛选流程图

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2020.05.023

基金项目: 国家自然科学基金(81874020)

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 武汉430030

通信作者: 郭风劲, E-mail: guofjdoc@163.com

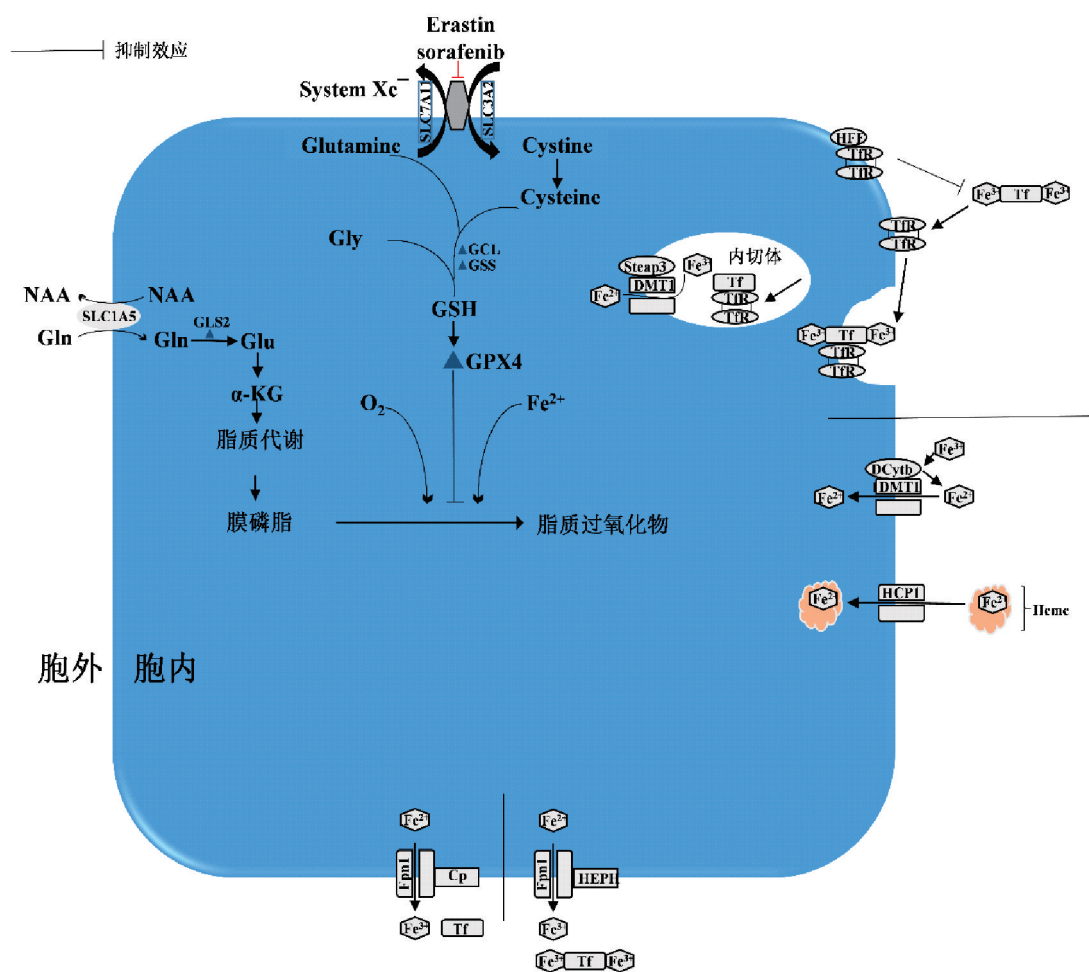


图2 铁代谢与氧化损伤(绘图作者:郭州) 血红素由HCP1摄取,而无机铁(Fe^{3+})通过DCytb1还原成 Fe^{2+} 后,然后通过DMT1主动转运进入肠上皮细胞。 Fe-Tf 和TfR复合物被细胞内吞在内切体的酸性pH下, Fe^{3+} 与Tf分离并通过DMT1从内切体输出,然后Tf-TfR复合物循环回到细胞表面。HFE可以在 Fe-Tf 结合区与TfR相互作用,与 Fe-Tf 竞争性结合TfR,从而阻止 Fe-Tf 的摄取,负调控细胞对Tf结合铁的摄取。胱氨酸通过系统Xc⁻(System Xc⁻)输入以合成谷胱甘肽以及谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione peroxidase 4, Gpx4)的正常功能是细胞存活所必需的,Gpx4活性可防止对细胞致命的脂质ROS的积累

DMT1)介导,DMT1是一种金属离子转运体,具有一系列独特的二价底物,如 Fe^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 等。在正常条件下,DMT1在肠道中的表达水平较低;然而,饮食缺铁导致十二指肠肠细胞DMT1显著增加^[2-3]。DMT1不仅参与了铁在肠内的吸收,而且还参与了Fe-转铁蛋白(transferrin, Tf)通过转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)内吞后铁的释放过程,DMT1对酸性内切体中Tf释放的铁向胞质中输出至关重要(图2)^[4]。值得注意的是,非血红素铁主要是不溶性的 Fe^{3+} 化合物通过DMT1转运前必须还原。此外,在肠区与DMT1同时表达的铁还原酶十二指肠细胞色素B(Duodenal cytochrome B, DCytb)的发现,对肠道铁吸收过程提供了一些启示^[5]。DCytb是抗坏血酸依赖性还原酶,DCytb1可能参与了肠道中 Fe^{3+} 的还原,允许它通过DMT1运输^[5]。图2描述了DMT1和DCytb1在小肠肠细胞中铁吸收的功能模型。

(二)铁的人胞

在非造血细胞中,循环铁与Tf结合,将铁从网织红细胞和肝脏向全身增殖细胞转运,从而控制“不稳定铁”的水

平^[6],并在与TfR结合后通过受体介导的内吞作用导入细胞内^[7]。所以,从这个意义上可以说Tf不仅是铁的转运体,也是游离铁储存池,用于在细胞外隔离铁,直到需要铁,然后让它到达目标组织和细胞。Tf是一种糖蛋白,由肝细胞合成并分泌到血浆中^[8]。Tf由包含双叶的单链组成,包括N-和C-叶,每一叶都有两个结构域,称为N1、N2、C1和C2结构域,叶片由铰链连接,铰链形成一个包含铁结合区的裂口,铁的结合和释放是通过构象变化来协调的^[9]。在酸性pH下,Tf每个叶上两个结构域之间发生54°到63°的旋转,结合铁随即被释放^[10]。人体表达两种不同的TfR,TfR1和TfR2。TfR1每个多肽链有三个主要结构域:蛋白酶样结构域、顶端结构域和螺旋结构域^[11],并由胞外区、跨膜区和细胞质区三部分组成, Fe-Tf 与TfR1螺旋结构域结合,蛋白酶样结构域中的残基也参与了 Fe-Tf 结合^[12]。由于Tf和TfR在肠上皮细胞中不存在,Tf只有在铁从十二指肠肠上皮细胞输出到血液中时,才在铁的转运中发挥重要作用。如图2所示,一旦 Fe-Tf 与TfR1结合,刺激TfR细胞质区的N-末端酪氨酸产生内吞信

号,复合物即以酸性内切体形式被内吞到细胞中^[13]。有研究发现了一种内切体铁还原酶前列腺六跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, Steap3),与 TfR1 和 DMT1 存在共定位,协助铁的还原与释放^[14]。酸性内切体中 pH 值的变化导致 Fe^{3+} 与 Tf 分离,然后在 Fe^{3+} 被 Steap3 还原为 Fe^{2+} 后,由 DMT1 将铁从内切体输出到胞浆中。TfR2 主要存在于肝细胞、十二指肠和小肠的铁吸收细胞中,TfR2 与 TfR1 功能相似,但对 Fe-Tf 的亲合力低于 TfR1^[15-17]。TfR1 和 TfR2 缺陷会产生不同的表型结果:TfR1 缺陷导致组织铁水平低,而 TfR2 缺陷导致血色素沉着症的发生^[16]。

(三)铁的出胞

跨膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是迄今为止唯一已知的铁出胞通道(图2)。人类的 FPN 全长 571 个氨基酸,含有一个保守的发夹环序列,在十二指肠中极化的肠细胞基底外侧膜、网状内皮细胞的胞浆中以及胎盘的合体滋养细胞的基底膜上大量表达^[5,18]。FPN 也在单核巨噬细胞中特异表达,通过吞噬红细胞在铁的再利用中发挥关键作用^[19]。

因为 FPN 将 Fe^{2+} 运输到血浆中,并且铁必须被氧化以结合到 Tf 中,所以认为 FPN 与充当铁氧化酶的蛋白质协同作用。在肠道细胞,FPN 和亚铁氧化酶(Hephaestin, Heph)协同作用控制铁流出。Heph 是铜蓝蛋白(ceruloplasmin, Cp)的跨膜结合同源物,主要在肠道绒毛中表达,而 Cp 在胶质瘤细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞中表达^[20]。FPN 和 Heph 共定位于十二指肠和小肠的上皮细胞的基底外侧膜,描述 FPN 和 Heph 在肠源性铁从肠细胞输出到血浆中的功能和关联的模式如图 2 所示^[21]。Cp 是 1948 年从猪血清中分离出来的一种多铜氧化酶,具有铁氧化酶活性,并催化 Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+} ^[21](见图 2)。Cp 还可起抗氧化的作用,因为它将 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+} ,从而通过减少 Fenton 反应而减少活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的潜在形成。

铁代谢在软骨中同样具有重要影响,随着年龄的增长,由于人体缺乏铁排泄的主要机制和关节软骨缺乏有效的血液循环,铁在软骨中持续积累,即可能造成关节软骨的铁过载环境^[22]。铁过载可能破坏骨髓微环境,抑制骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的增殖潜能,打破 BMSCs 的分化平衡,从而损害软骨的损伤修复^[23]。另外软骨中的铁积累将促进更多的 ROS 产生,激活巨噬细胞并分泌过量的基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)和促炎细胞因子,导致软骨细胞凋亡甚至破坏软骨^[23-24]。

三、铁代谢的异常调节

(一)铁超载

当细胞内铁超载时,容易发生 fenton 反应产生羟基自由基,促进脂质过氧化,激发细胞铁死亡途径,铁死亡属于一种调节性非凋亡细胞死亡途径^[25]。不同于凋亡、典型的坏死、自噬和其他形式的细胞死亡,铁死亡是一种依赖于铁和 ROS 的细胞死亡形式,由细胞谷胱甘肽(GSH)依赖的抗氧化防御系统失活而触发,并以脂质过氧化为特征,最终导致毒性脂质 ROS(L-ROS)积累而促进细胞死亡^[26-27](图 2)。游离铁从

一开始就参与了铁死亡的过程,铁整合剂、去铁胺可以抑制擦除素(Erastin)诱导的细胞致死性^[26]。过量的脂质过氧化导致铁死亡,细胞中游离铁的补充和还原性谷胱甘肽的耗尽分别加重了这一表型。此外,含有花生四烯酰基和肾上腺素酰基的过氧化磷脂已被证明是铁死亡过程的直接执行者。半胱氨酸耗尽可诱导铁蛋白的降解,铁蛋白将通过核受体辅激活蛋白 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的自噬途径释放 Fe^{3+} ^[28]。因此,铁的可用性、ROS 的产生、谷氨酸过量和半胱氨酸缺乏的协调同步导致铁死亡^[29]。铁如何调节铁死亡信号通路中的上游或下游信号分子,及其在调节各种铁死亡诱导化合物和铁死亡信号通路中的作用仍有待明确阐明。

全身性铁超载中,原发性铁超载疾病通常是遗传性血色素沉着症的先导病例^[30],继发性铁超载通常是由于体内引入过多的铁,例如铁负荷性贫血(地中海贫血、先天性促红细胞生成性贫血、铁母细胞性贫血、骨髓增生异常综合征等),以及输血或其他继发性铁超载^[31-32]。在这些疾病中,循环中的铁超过转铁蛋白的缓冲能力,导致在肝脏、心脏和内分泌腺中吸收高活性形式的非转铁蛋白结合铁(non-transferrin bound iron, NTBI),过量的铁导致组织氧化损伤和器官功能障碍,导致肝硬化、心肌病、糖尿病和其他内分泌疾病。

遗传性血色素沉着症是由于编码铁调素(Hepcidin)本身的基因(HAMP)突变或 Hepcidin 表达的主要诱导者的基因突变,如血色素沉着症蛋白(hemochromatosis protein, HFE),TFR2,或血幼素(hemochromatosis protein 2, HFE2,也称为 HJV)^[33]。这导致不适当的低 Hepcidin 水平,不受调节的 FPN 活性,以及无法抑制饮食中铁的吸收和巨噬细胞的铁释放,导致铁在各组织中积累。铁负荷性贫血是以无效的红细胞生成成为特征性疾病,造成 Hepcidin 抑制,继而引起膳食中铁的高吸收和继发性铁超载^[31]。一个典型的例子是 β -地中海贫血,其中 β -珠蛋白合成的异常导致成熟红细胞的毒性和凋亡,导致贫血。这刺激了促红细胞生成素的产生和未成熟红系前体的扩张,但红细胞生成仍然无效,贫血持续存在。扩大的红系前体群体分泌过量的红系调节因子,通常抑制 Hepcidin 以增加用于红细胞生产的铁的可用性,从而导致过量的铁吸收和铁超载。

(二)铁缺乏

铁缺乏症是指在明显缺铁性贫血之前的持续而无进展的铁储存减少。最广为人知的缺铁临床表现是贫血,缺铁性贫血是一种更严重的情况,低水平的铁与贫血和小细胞低色素红细胞的存在有关。根据世界卫生组织的数据,贫血影响着世界上近四分之一的人口,其中 50% 的病例可归因于缺铁^[34]。缺铁性贫血的主要健康后果包括增加孕产妇和儿童死亡率的风险,损害儿童的认知和身体发育,降低成年人的体能和工作效率,以及老年人的认知下降。

慢性病贫血或炎症性贫血以循环铁水平降低为特征,尽管体内铁总量充足或更高,但限制了红细胞生成,这与许多慢性疾病相关,包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤和慢性肾脏

病^[35]。在这些疾病中,炎症细胞因子如IL-6可以通过激活JAK/STAT3途径以诱导Hepcidin的转录,从而下调FPN的表达或与 Fe^{3+} 竞争性结合FPN,抑制膳食铁吸收和巨噬细胞铁循环^[36]。

四、骨与软组织的铁代谢及其与软骨破坏的关系

越来越多的相关研究表明,许多骨软骨疾病与异常铁代谢密切相关。在衰老过程中,由于人体中缺乏铁排泄的主要机制,铁在各组织器官中积累。通过血清铁蛋白(SF)浓度估计的机体储存铁在女性更年期和男性青春期后迅速增加,年龄相关的铁积累已被证实是绝经后骨质疏松症的一种新的致病因素^[37]。铁也参与了以铁超载为特征的疾病中骨质疏松症的发展,例如遗传性血色沉着症和 β -地中海贫血等^[38]。铁超载可以通过Fenton反应产生过量的ROS,打破细胞中的抗氧化和促氧化剂平衡,导致DNA、蛋白质和脂质损伤,诱导成骨细胞凋亡,抑制成骨细胞的成骨分化^[39]。此外,铁还可以促进破骨细胞分化和骨吸收,严重损害了小鼠的骨髓微环境,扰乱了BMSCs的增殖潜能和分化平衡^[40]。BMSCs是位于骨髓腔内的成体干细胞。它们具有自我更新和多分化的能力,在身体的发育、衰退和疾病中起着至关重要的作用。在不同诱导因素的影响下,BMSCs可以分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等。此外,它们在骨和软骨的发展和重建、损伤修复和组织再生方面具有重要的潜力。因此,BMSCs与OA的发生和发展密切相关^[41]。此外,已有结果表明,铁超载产生ROS,阻断PI3K/AKT和JAK/STAT3信号通路,激活p38-MAPK通路,继而诱导成骨细胞系MC3T3-E1细胞G1期阻滞和自噬,干扰骨形成及骨与软骨的正常发育^[42]。

铁在诱导几种促炎细胞因子的表达中也发挥关键作用,关节内促炎性细胞因子与抗炎细胞因子维持着动态平衡,共同维护关节软骨的生理代谢。促炎性细胞因子与抗炎细胞因子的动态失衡即引起关节软骨的代谢异常,从而导致关节软骨变形、丢失及再生异常,最终导致膝关节正常结构破坏。促炎性细胞因子也称前炎性细胞因子,是一类内源性多肽,主要由免疫系统细胞生成,具有多种强大的生物学效应,可介导多种免疫反应。目前发现的OA促炎性细胞因子主要包括白细胞介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-15、IL-17及IL-18等^[43]。这些炎症因子将促进软骨细胞凋亡,破坏软骨外基质(ECM),加速OA中软骨的退行性病理改变(图3)^[24]。并且铁通过参与调控c-myc和mdm2等关键基因的表达而参与滑膜血管翳生长的启动,这些基因负责滑膜细胞增殖,促进血管性滑膜炎的发生发展^[44]。

血友病关节损伤是一种典型的铁超载导致的关节病变。同一关节(靶关节)反复出血导致关节进行性损害和血友病关节病的发展,导致疼痛、畸形和残疾。血友病关节病的发病机制是多因素的,包括退行性软骨介导的和炎症滑膜介导的病理过程,这一概念类似于OA中发现的退行性关节损伤以及类风湿性关节炎中的炎症过程。这些过程最终导致纤维化和关节破坏。关节内出血可能首先影响正常的无血管关节软骨,因为铁催化的活性氧中间体(ROI)诱导软骨细胞凋亡,对骨转换的两个生物标志物-软骨低聚基质蛋白(一种组织特异性非胶原基质蛋白)和Ⅱ型胶原的分析证实,关节软骨是血源性关节病发展的早期目标^[38,45-46]。当关节出血复发或严重时,大量含铁血黄素(一种铁储存复合物)沉积



图3 血友病病人血液引起关节损伤机制的示意图(绘图作者:郭州) 铁(Fe^{2+})与过氧化氢(H_2O_2)的相互作用、巨噬细胞(M ϕ /M ϕ)的激活、基质金属蛋白酶(MMP)和促炎细胞因子的作用是关节软骨破坏和滑膜炎过程中的关键调控点

到滑膜中,超过了滑膜将其吸收分解并转移到全身循环的能力。随着铁的积累,将介导氧化应激和炎症,滑膜的正常生理代谢特性发生改变,含铁血黄素的滑膜产生炎症介质,从而产生关节内细胞因子风暴,诱导慢性滑膜炎的增殖性疾病发生,细胞因子将增加单核细胞对转铁蛋白结合铁和非转铁蛋白结合铁的摄取,并增加滑膜成纤维细胞对转铁蛋白结合的铁的摄取^[47],这种增加的铁摄取加速了出血-滑膜炎-出血的恶性循环。然后增殖性滑膜炎扩展到关节软骨表面,软骨基质被从肥大的滑膜、软骨细胞和血管内组织释放的结缔组织蛋白酶降解,最终导致破坏性关节炎^[48]。

OA 也被称为退行性关节炎,常发生于中老年人,通常包括关节软骨的进行性丢失,并伴有关节软骨的修复,软骨下骨的重塑和硬化,软骨下骨囊肿和边缘骨赘的形成。病理上,该病的特征是裂隙或局灶性糜烂性软骨损伤,软骨丢失和破坏。虽然 OA 被认为是一种非炎症性关节炎,但对其机制仍知之甚少。一些研究报告说,与其他年龄段相比,老年人中高铁储存的发生率更高,这一转变在老年女性中比在男性中更为明显,一定程度上是由于她们的生殖功能停止(没有与月经或怀孕相关的铁损失)^[49]。目前,已有研究证实 OA 病人滑液铁浓度明显高于类风湿关节炎病人和健康人($P < 0.05$)^[50]。并且发现在 HFE 基因敲除的遗传性血色素沉着症小鼠模型中,铁超载与其骨关节炎的加速进展有关^[51]。骨关节炎是 HFE 型血色素沉着症病人最常见的并发症之一,但其发生和发展的机制仍不完全清楚。从新生 HFE 基因敲除小鼠分离的关节软骨细胞原代培养对高铁浓度的反应的证据表明,C57BL/6 野生型小鼠和 HFE 基因敲除小鼠来源的软骨细胞在暴露于 50 μM 铁时,都会发展出 OA 相关表型的特征,如金属蛋白酶表达增加,细胞外基质产生减少,以及软骨蛋白聚糖表达水平降低^[52]。此外,HFE 基因敲除小鼠软骨细胞中铁代谢标志物和 MMP3 的表达也增加,表明细胞内铁蓄积的易感性增加。总而言之,高浓度的铁会损害软骨细胞的新陈代谢,可促进软骨细胞建立与 OA 相关的表型^[22]。铁超载促进了软骨细胞的抗氧化反应,在关节损伤和/或创伤时,表现出全身铁超载的病人可能会出现关节软骨退化,伴随着 OA 的进展^[53]。

因此可以推测铁超载直接或间接地参与 OA 的关节软骨破坏、滑膜破坏和软骨下骨硬化的病理变化过程。

五、总结

综上所述,铁代谢参与全身各个组织器官的生理代谢或病理生理过程,其调控机制复杂,涉及转录、翻译及蛋白质间相互作用多个水平的调节,并且需要依赖于肝脏、小肠、血液循环等多系统的协同作用。铁代谢异常可作为疾病的原因或结果见于各系统或全身性的代谢疾病、老年性疾病、慢性炎症、肿瘤等各类常见疾病。在骨关节炎疾病中,铁超载可以参与炎症反应、扰乱 BMSCs 的增殖潜能和分化平衡、损害软骨细胞的新陈代谢、激发氧化应激反应从而促进软骨细胞的凋亡、ECM 的降解等,导致骨质疏松、软骨破坏等病理改变。关于铁代谢与 OA 发展过程的关联机制尚未进行明确阐述。

但随着年龄的增长,由于人体缺乏铁排泄的主要机制和关节软骨缺乏有效的血液循环,铁在软骨中持续积累。我们可以推测中老年 OA 病人的退行性软骨改变与关节中铁超载引起的软骨破坏相关。由于铁代谢分子机制的复杂性,目前人们对铁超载引起骨软骨损伤的相关作用机制及信号分子的研究仍相对缺乏,需要进一步的研究来阐明关节损伤的确切机制,为开发新的策略来预防或扭转铁过载相关软骨破坏和 OA 提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter[J]. *Cell*, 2005, 122(5): 789-801.
- [2] Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, et al. Cellular and sub-cellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron[J]. *Blood*, 1999, 93(12): 4406-4417.
- [3] Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 19906-19912.
- [4] Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter[J]. *Nature*, 1997, 388(6641): 482-488.
- [5] McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation[J]. *Mol Cell*, 2000, 5(2): 299-309.
- [6] Thorstensen K, Romslo I. The role of transferrin in the mechanism of cellular iron uptake[J]. *Biochem J*, 1990, 271(1): 1-9.
- [7] Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin[J]. *Semin Hematol*, 1998, 35(1): 35-54.
- [8] Aisen P, Leibman A, Zweier J. Stoichiometric and site characteristics of the binding of iron to human transferrin[J]. *J Biol Chem*, 1978, 253(6): 1930-1937.
- [9] Grossmann JG, Neu M, Evans RW, et al. Metal-induced conformational changes in transferrins[J]. *J Mol Biol*, 1993, 229(3): 585-590.
- [10] Gerstein M, Anderson BF, Norris GE, et al. Domain closure in lactoferrin. Two hinges produce a see-saw motion between alternative close-packed interfaces[J]. *J Mol Biol*, 1993, 234(2): 357-372.
- [11] Lawrence CM, Ray S, Babyonyshev M, et al. Crystal structure of the ectodomain of human transferrin receptor[J]. *Science*, 1999, 286(5440): 779-782.
- [12] Giannetti AM, Snow PM, Zak O, et al. Mechanism for multiple ligand recognition by the human transferrin receptor[J]. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): E51.
- [13] Collawn JF, Stangel M, Kuhn LA, et al. Transferrin receptor internalization sequence YXRF implicates a tight turn as the structural recognition motif for endocytosis[J]. *Cell*, 1990, 63(5): 1061-1072.
- [14] Harris ZL, Davis-Kaplan SR, Gitlin JD, et al. A fungal multicopper oxidase restores iron homeostasis in aceruloplasminemia [J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4672-4673.
- [15] Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(30): 20826-20832.
- [16] Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 14-15.

- [17] Liu H, Kang H, Song C, et al. Urolithin A inhibits the catabolic effect of TNF α on nucleus pulposus cell and alleviates intervertebral disc degeneration[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1043.
- [18] Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter[J]. *Nature*, 2000, 403(6771): 776-781.
- [19] Yang F, Liu XB, Quinones M, et al. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39786-39791.
- [20] Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 27144-27148.
- [21] Osaki S. Kinetic studies of ferrous ion oxidation with crystalline human ferroxidase (ceruloplasmin)[J]. *J Biol Chem*, 1966, 241(21): 5053-5059.
- [22] Simão M, Gavaia PJ, 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.
- [23] Yao X, Jing X, Guo J, et al. Icaritin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload induced dysfunction through mitochondrial fusion and fission, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 163.
- [24] Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(7): 63.
- [25] Dixon SJ. Ferroptosis: bug or feature?[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 150-157.
- [26] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [27] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331.
- [28] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [29] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-1900.
- [30] Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(1): 31-43.
- [31] Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4): 512-523.
- [32] Pietrangelo A. Iron and the liver[J]. *Liver Int*, 2016, 36 Suppl 1: 116-123.
- [33] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(1): 77-82.
- [34] McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005[J]. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444-454.
- [35] Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(3): 189-197.
- [36] Verbon EH, Trapet PL, Stringlis IA, et al. Iron and immunity[J]. *Annu Rev Phytopathol*, 2017, 55: 355-375.
- [37] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Age-associated iron accumulation in bone: implications for postmenopausal osteoporosis and a new target for prevention and treatment by chelation[J]. *Biometals*, 2006, 19(3): 245-251.
- [38] Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(4): 549-555.
- [39] Jing X, Du T, Chen K, et al. Icaritin protects against iron overload-induced bone loss *via* suppressing oxidative stress[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10123-10137.
- [40] Zhang Y, Zhai W, Zhao M, et al. Effects of iron overload on the bone marrow microenvironment in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120219.
- [41] Chen HO, Zhang L, Tang ZY, et al. MiR-485-5p promotes the development of osteoarthritis by inhibiting cartilage differentiation in BMSCs[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3294-3302.
- [42] Cen WJ, Feng Y, Li SS, et al. Iron overload induces G1 phase arrest and autophagy in murine preosteoblast cells[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6779-6789.
- [43] 黄庆恩, 黎金焕, 立春, 等. 膝关节炎炎症性细胞因子的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(11): 74-76, 80.
- [44] Mendonça R, Silveira AA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(9): 665-678.
- [45] Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy[J]. *Haemophilia*, 2006, 12 Suppl 3: 117-121.
- [46] Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX-II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(12): 1609-1614.
- [47] Telfer JF, Brock JH. Proinflammatory cytokines increase iron uptake into human monocytes and synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2004, 10(4): BR91-BR95.
- [48] Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 1895-1902.
- [49] Lane DJ, Jansson PJ, Richardson DR. Bonnie and Clyde: Vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(5): 1150-1152.
- [50] Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, et al. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 106(2): 123-132.
- [51] Camacho A, Simão M, Ea HK, et al. Iron overload in a murine model of hereditary hemochromatosis is associated with accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 494-502.
- [52] Chehade S, Adams PC. Severe hemochromatosis arthropathy in the absence of iron overload[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 1064-1065.
- [53] Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1347-1359.

(收稿日期: 2020-01-07)

(本文编辑: 龚哲妮)