

# 针灸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

(成都中医药大学附属医院,四川 成都 610000)

**摘要:**膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的退行性骨关节疾病,其主要特征包括软骨退化、软骨下骨硬化和滑膜炎。近年来,铁死亡作为一种新发现的非凋亡性细胞死亡方式,在加速KOA的进程中被认为起着至关重要的作用。铁死亡通过促进脂质过氧化、炎症反应和氧化应激的相互作用,导致软骨退化和滑膜炎,其在KOA中的机制探究为疾病治疗提供了新的视角。针灸,这一传统治疗方法,已被研究证实具有通过调节Nrf2信号通路、铁代谢和脂质过氧化来抑制铁死亡的潜在能力。这种调节作用有助于激活抗氧化防御基因,降低氧化应激,减轻炎症反应,并在分子层面上保护软骨细胞。此外,针灸还可能通过影响神经传导路径和中枢机制,有效减轻KOA患者的疼痛感。该文综述了铁死亡的基本概念、触发机制,并探讨了针灸在抑制铁死亡、保护软骨细胞方面的潜在作用。通过深入分析,文章为理解KOA的发病机制提供了新的维度,并为针灸治疗KOA提供了科学依据和新的治疗策略,展现了针灸在现代医学中的新价值和应用前景。

**关键词:**针灸;铁死亡;膝骨关节炎;中医药

**中图分类号:** R245

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.014

## Research Progress on the Inhibition of Ferroptosis by Acupuncture and Moxibustion in the Treatment of Knee Osteoarthritis

DONG Yibo, TANG Rui, YANG Hanxiang, FAN Xiaohong, YU Yang  
(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,  
Chengdu 610000, Sichuan, China)

**Abstract:** Knee osteoarthritis (KOA) is a prevalent degenerative joint disorder characterized by the triad of articular cartilage degeneration, subchondral bone sclerosis, and synovial inflammation. In recent years, ferroptosis is a newly identified form of non-apoptotic cell death, has emerged as a critical player in the acceleration of KOA progression. This process is driven by the interplay of lipid peroxidation, inflammatory responses, and oxidative stress, which together contribute to cartilage degeneration and synovial inflammation. The elucidation of the role of ferroptosis in KOA offers novel insights into disease pathogenesis and therapeutic intervention. Acupuncture, an ancient therapeutic modality, has been demonstrated through research to possess the potential to inhibit ferroptosis by modulating the Nrf2 signaling pathway, iron metabolism, and lipid peroxidation. This regulatory effect facilitates the activation of antioxidant defense genes, reduction of oxidative stress, mitigation of inflammatory responses, and molecular-level protection of chondrocytes. Moreover, acupuncture may alleviate pain in KOA patients by influencing neural conduction pathways and central mechanisms. This review synthesizes the fundamental concepts and triggering mechanisms of ferroptosis and explores the potential role of acupuncture in inhibiting ferroptosis and safeguarding chondrocytes. Through in-depth analysis, this article provides a new perspective on understanding the pathogenesis of KOA and presents scientific evidence and novel therapeutic strategies for the treatment of KOA with acupuncture, highlighting its emerging value and prospects in modern medicine.

**Keywords:** acupuncture; ferroptosis; knee osteoarthritis; traditional Chinese medicine

**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。

- 烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热蕴结证)的疗效及对肝纤维化和血清IL-1 $\beta$ 、内脂素、HO-1水平的影响[J].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(3):56-63.
- [37] 王瑾,张燕玲,江涛,等.茵陈五苓散在抗结核药物性肝损害患者干预中的应用效果研究[J].山西医药杂志,2021,50(19):2742-2744.
- [38] 陈敏,林锦清.五苓散加减治疗乙型肝炎肝硬化腹水临床观察[J].光明中医,2020,35(24):3912-3914.
- [39] 夏本林.加味茵陈五苓散治疗甲型急性黄疸型肝炎的临床疗效分析[J].实用中西医结合临床,2010,10(2):31-32.
- [40] 彭瞰,刘向明,杨东山.升补泽泻汤治疗美尼尔氏病90例临床观察[J].四川中医,2004,22(3):170.
- [41] 杨永忠.加味泽泻汤治疗内耳眩晕症100例[J].实用临床医学,2003,4(5):69-71.
- [42] 邹嘉玉.泽泻汤合五皮散治疗特发性水肿30例[J].中国临床药理学与治疗学,2000,5(3):264-265.
- [43] 薛春柏.加味泽泻汤治愈先天性脑积水[J].四川中医,1994,12(2):41.
- [44] 王卫平.泽泻加味汤治疗发作性嗜睡病18例[J].国医论坛,1997,12(1):15.
- [45] 朱荣强,尤企新.泽泻汤加味治疗渗出性中耳炎86例[J].实用中医药杂志,2002,18(11):19.

膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨关节炎(osteoarthritis, OA)中最为常见的类型,预计到2032年,45岁以上人群中KOA的发病率将从13.8%上升至15.7%。KOA在全球范围内约占所有骨关节炎负担的85%,对全球健康带来了重大挑战<sup>[1]</sup>。在KOA的发生与发展过程中,细胞死亡扮演着至关重要的角色,其中包括细胞凋亡、由线粒体通透性转变引起的坏死、坏死性凋亡、焦亡以及新兴发现的铁死亡等形式<sup>[2]</sup>。铁死亡,作为一种新近识别的细胞死亡方式,其关键特征包括铁代谢紊乱、脂质过氧化的累积以及谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性的下降<sup>[3]</sup>。铁死亡与多种疾病的发生和发展密切相关,包括癌症、心血管疾病、神经退行性疾病及骨关节炎<sup>[4]</sup>。在KOA中,软骨细胞的破坏通常与铁死亡相伴,而针灸已被证实能够有效抑制铁死亡,从而在治疗KOA方面展现出潜力。因此,深入理解铁死亡在KOA病理生理过程中的作用以及与其相关的靶点,有望为针灸治疗KOA提供新的诊断、治疗和预后策略。本文旨在概述铁死亡的基本概念和机制,并综述针灸通过抑制铁死亡在治疗KOA中的作用,旨在为其提供新的研究方向和治疗策略。

## 1 铁死亡

### 1.1 铁死亡定义

铁死亡(ferroptosis)是一种由铁依赖性脂质过氧化作用引起的细胞死亡方式。它的生物学表现在于细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)和GPX4水平的下降会导致GPX4催化的还原代谢反应减缓。在此过程中,二价铁离子通过芬顿反应催化氧化不饱和脂肪酸,产生大量脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS),这些ROS的累积最终触发了铁死亡<sup>[5]</sup>。与坏死和凋亡等传统细胞死亡模式相比,在形态学和遗传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和线粒体外膜的破裂,从而导致线粒体功能的障碍;在遗传学层面,有学者通过线粒体蛋白(shRNA)库进行筛选,发现RPL8、IREB2、ATP5G3、CS、TTC35、ACSF2等基因能调控erastin诱导的细胞铁死亡<sup>[3,6-8]</sup>。

### 1.2 铁死亡发生机制

(1)铁过载:当血清铁蛋白超过1000  $\mu\text{g/L}$ 时,标志着体内铁离子异常积聚,而这些离子会与 $\text{H}_2\text{O}_2$ 进行芬顿(fenton)反应<sup>[9-10]</sup>,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<sup>[11-12]</sup>。(2)系统 $\text{Xc}^-$ -GSH-GPX4路径:erastin通过抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(system  $\text{Xc}^-$ )来减少GSH,从而导致GPX酶失活,导致ROS的积累,从而诱导细胞铁死亡<sup>[8]</sup>。(3)P53相关途径:P53通过抑制SLC7A11基因的表达,降低了细胞内还原型GSH的水平,使得细胞更易受到铁死亡的影响。此外,P53还能通过激活SAT1基因来促进铁死亡,而SAT1的活化进一步加剧了脂质过氧化和铁死亡的过程。P53还能通过促进抗氧化酶GPX4的降解来推动铁死亡的进行。P53在铁死亡中扮演着多重角色,它既可以促进铁死亡的发生,也可以抑制铁死亡,这取

决于P53在不同细胞类型中的表达和活性状态,以及它的翻译后修饰和与其他蛋白的相互作用<sup>[13-15]</sup>。

### 1.3 铁死亡与KOA的关联

KOA是一种以滑膜炎症和关节软骨破坏为特征的疾病,随着KOA的进展,软骨区域的钙化扩展,软骨细胞和滑膜细胞产生基质降解产物和促炎介质,进一步刺激细胞增殖和促炎反应<sup>[16]</sup>。近期研究通过体外实验模拟铁过载状态,利用初级成骨细胞(OBs)、RAW264.7细胞和骨髓来源的巨噬细胞(BMMs),添加铁铵柠檬酸盐(FAC)来探究铁过载对骨代谢的影响。研究通过评估成骨细胞活性(如碱性磷酸酶ALP染色和活性测定、Alizarin红染色及成骨相关基因表达)和破骨细胞分化与活性(如TRAP染色、破骨相关基因表达及树脂脱钙实验),揭示了铁过载抑制成骨细胞活性并促进破骨细胞分化和活性,这一过程伴随着ROS的增加<sup>[17]</sup>。进一步研究表明,通过抑制精子素/精胺N1-酰基转移酶1(SAT1)和下调花生四烯酸15-脂氧合酶(ALOX15)的表达,激活核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路,可以显著减轻由白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和erastin引发的软骨细胞炎症反应和铁死亡现象,减少活性氧和脂质ROS的累积。此外,ALOX15的抑制也能有效降低IL-1 $\beta$ 诱发的炎症性蛋白表达,并缓解erastin引起的铁死亡相关蛋白表达增加,从而有效减轻软骨细胞的炎症损伤和铁死亡,延缓KOA的病理进程<sup>[18]</sup>。这些发现表明,铁死亡不仅在KOA的病理过程中发挥作用,而且通过调节与铁死亡相关的分子通路,如SAT1-ALOX15轴和Nrf2信号通路,为KOA的治疗提供了新的策略和潜在的治疗靶点。

## 2 针灸对铁死亡的影响

### 2.1 调节Nrf2信号通路

针灸通过刺激特定穴位,如内关、水沟、大肠俞、天枢、大椎、风门和肺俞等,能够激活Sirt1/Nrf2和p62-Keap1-Nrf2等信号通路,促进抗氧化酶和抗氧化防御基因的表达,如血红素氧合酶-1(HO-1)、GPX4、FTH1和SLC7A11,有效降低ROS水平和炎症因子的生成,减轻炎症反应<sup>[19]</sup>。同时,针灸还能调节铁代谢相关蛋白的表达,如转铁蛋白和铁调素,影响铁的生物可用性和分布,抑制铁死亡的发生。特别是在肥胖小鼠模型中,电针刺激相关穴位激活Nrf2/HO-1信号通路,显著提升了抗氧化防御基因的表达,降低促进铁死亡的TFR1基因表达,抑制铁死亡<sup>[20]</sup>。此外,针刺大鼠模型中的百会穴和曲鬓穴,通过激活p62-Keap1-Nrf2信号通路,增强了抗氧化基因的表达,减少氧化应激损伤<sup>[21]</sup>。实验观察还发现,针刺特定穴位能够降低与铁死亡过程密切相关的ACSL4和15-LO1蛋白的表达水平,其疗效与铁死亡抑制剂fer-1相当,显示了针灸在抑制铁死亡方面的潜在治疗价值<sup>[22]</sup>。

### 2.2 调节铁代谢和脂质过氧化

针刺特定穴位,如内关和水沟,已被证实能显著调节与铁死亡相关的分子表达,包括核受体共激活因子4(NCOA4)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)和铁

蛋白重链1(FTH1),从而抑制铁蛋白吞噬作用的过度激活。这一机制有助于降低游离铁离子( $Fe^{2+}$ )和丙二醛(MDA)的水平,减轻氧化应激和细胞损伤,对抗铁死亡的过程<sup>[23]</sup>。在“通督启神”针法中,针对百会、印堂及水沟的电针刺刺激,不仅显著提升了超氧化物歧化酶(SOD)的活性和GPX4 mRNA的表达水平,还降低了MDA水平和海马区域前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)mRNA的表达,表明电针可能通过减轻脂质过氧化作用,对铁死亡产生积极影响<sup>[24]</sup>。此外,液相色谱-质谱分析显示,电针治疗能够恢复大鼠周围皮肤的脂质代谢物,包括磷脂、溶血磷脂、甘油酯等。Western blot技术和生化分析进一步证实了GPX4、FTH1、SOD和GSH-PX的提高以及MDA的降低<sup>[20]</sup>。针刺大鼠的百会透至曲鬓穴位成功激活了NFE2L2信号通路,促进了NFE2L2蛋白向细胞核的转移,并增强了HO-1及GPX4的表达水平,有效抑制了铁死亡的进程。同时,该治疗还通过减缓MDA和ROS的积聚,缓解了脂质过氧化的损伤。针灸的抗炎作用也不容忽视,它通过减少炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的产生,显著缓解了炎症反应<sup>[25]</sup>。总体而言,针灸通过调节与铁死亡相关的分子通路和脂质代谢,减轻氧化应激和炎症,但穴位的选择和刺激手法目前暂无统一标准,仍需要进一步探讨。

### 3 针刺治疗KOA的潜在机制

#### 3.1 针刺对炎症反应的调节作用

在一项随机对照试验中,对108名膝骨关节炎患者进行了分组治疗,其中一组采用曲池穴联合局部穴位的手法针刺治疗。结果显示,该治疗组在视觉模拟评分(VAS)、西氏-奥克兰-麦克马斯(WOMAC)功能评分和疼痛量表评分上均有显著改善。此外,该治疗还激活了体内的抗炎途径,促进了抗炎细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)的释放,并抑制了促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的产生,有效减少了炎症介质的生成和释放,从而缓解了炎症反应<sup>[26]</sup>。另一项针对68名KOA患者的研究将患者分为短刺组和常规针刺组。研究发现,短刺组在WOMAC、VAS评分以及炎症因子水平[包括TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和前列腺素E2(PGE2)]和滑膜厚度、关节腔内积液方面表现更佳,显著改善了患者的膝关节功能,减轻了疼痛和炎症反应,减少了关节腔内积液,疗效优于常规针刺。短刺治疗对于瘀血阻滞证的膝关节骨关节炎患者以及血清炎症因子水平具有积极影响<sup>[27]</sup>。在另一项针对60名轻中度KOA患者的随机对照试验中,患者被分为火针组和毫针刺组。研究结果表明,火针治疗后,患者血清中的基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和白细胞介素-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )含量有所升高。这一现象可能是由于火针治疗促进了局部炎症反应的良性调整,通过破坏原有的病理状态,发挥了抗炎和缓解疼痛的作用。因此,火针治疗对于轻中度膝骨关节炎患者及相关血清炎症细胞因子水平具有潜在的治疗效果<sup>[28]</sup>。尽管针灸被证实能够降低血清中的炎症因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等的水平,但其具体的作用机

制尚未完全阐明。需要更深入的研究来揭示针灸如何调节免疫系统和炎症途径。

#### 3.2 针刺对软骨细胞的保护作用

经过对KOA模型兔实施改进型拔河针灸(BHZF)治疗的研究,发现该方法对软骨细胞具有显著的保护效果。这些效果主要表现在降低关节肿胀,减少软骨的机械压力;维持关节软骨细胞的正常形态,减缓软骨基质的分解;以及促进巨噬细胞从促炎型向抗炎型的转变,通过调节相关因子的表达来减轻炎症对软骨细胞的影响,并促进软骨的修复<sup>[29]</sup>。此外,电针治疗还被认为能够激活Pink1-Parkin介导的线粒体自噬途径,清除受损线粒体,减缓软骨基质的降解。这一过程涉及线粒体自噬的激活、Pink1-Parkin信号通路的上调,以及线粒体形态和功能的改善<sup>[30]</sup>。

系统性荟萃分析表明,针灸治疗可能通过抑制p38MAPK途径中的细胞因子表达,减轻软骨细胞外基质的降解,并调节线粒体途径中的细胞因子以抑制软骨细胞凋亡<sup>[31]</sup>。在Sprague-Dawley大鼠的骨关节炎模型中,针灸通过上调SIRT1的表达来延缓软骨退化,降低软骨细胞凋亡率,抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活,并促进软骨基质的合成<sup>[32]</sup>。综上,针刺治疗KOA对软骨细胞的作用主要包括:(1)上调抗凋亡基因Bcl-2和下调促凋亡基因Bax。(2)激活自噬相关分子,如ATG和LC3,来提高自噬活性,这有助于减轻软骨破坏并促进软骨细胞的修复。(3)抑制免疫细胞释放炎症因子和蛋白水解酶间接抑制软骨细胞外基质(ECM)分解,同时促进ECM合成。(4)改善OA微环境。(5)激活以AMPK-SIRT1/SIRT3为主导的线粒体信号通路,促进线粒体生成,降低氧化应激,恢复线粒体自噬。(6)外泌体中的生物学活性物质(如microRNA、lncRNA)来调节软骨细胞的生物学功能。但外泌体在软骨修复和再生中的作用是一个新兴的研究领域,针灸如何通过影响外泌体来调控软骨细胞的功能和软骨修复的过程还有待进一步研究。

#### 3.3 针刺对疼痛感知和神经传导的影响

在针对221例KOA患者的随机对照试验(RCT)中,针灸作为一种传统治疗方法,通过刺激特定的穴位,显示出对大脑疼痛调节区域的显著影响。这些区域包括腹侧导水管周围灰质(vIPAG)以及与之功能连接的其他大脑区域,如右侧背外侧前额叶皮层(DLPFC)和右侧角回。研究发现,vIPAG的功能连接性增强与KOA患者膝痛强度的减轻密切相关,这表明针灸可能通过调节与认知控制、注意力和情绪重评价相关的大脑区域来发挥其减轻疼痛的作用。此外,患者对治疗的期望和信念也被发现能够激活与奖赏和疼痛调节相关的大脑网络。针灸可能通过激活下行疼痛调节系统(DPMS),即中枢神经系统中负责调节疼痛感知的关键系统来减轻疼痛。这表明针灸的作用可能不仅仅局限于局部的抗炎和镇痛效应,还可能通过中枢机制调节疼痛感知<sup>[33]</sup>。在另一项针对100名KOA患者的RCT实验中,通过针刺局部和远端穴位,并结合功能性磁共振成像(fMRI)

及生物化学分析,研究者发现针刺能够激活从脊髓到大脑的神经传导路径,特别是刺激中脑的脑啡肽能和5-羟色胺能神经元。这种刺激导致了中枢神经系统和血浆中 $\beta$ -内啡肽、脑啡肽、5-羟色胺和去甲肾上腺素等物质水平的增加,这些物质具有抗炎和免疫调节作用,有助于减轻疼痛和改善关节功能,针刺产生的 $\beta$ -内啡肽,因其显著的镇痛和抗炎效果,对缓解KOA患者的症状起到了重要作用<sup>[34]</sup>。尽管针灸被认为可以通过调节大脑中与疼痛相关的区域来减轻疼痛,但目前对于针灸如何具体影响神经传导路径的理解仍然有限,需要更多的神经影像学研究来揭示针灸对大脑功能连接的具体影响。

#### 4 针灸联合治疗KOA

##### 4.1 灸法治疗KOA

在针对膝关节骨关节炎患者的多个随机对照试验中,激光艾灸(LM)治疗显示出积极效果。通过对392名KOA患者进行的双盲、安慰剂对照、多中心随机试验,发现LM治疗组在4周和12周后的步行时间显著缩短,并且能有效降低关节软骨中的基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平,减少滑膜中的炎症因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平,同时血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平的增加有助于关节软骨的保护和修复。此外,LM可能通过抑制脊髓微胶质细胞的活化来减轻KOA疼痛<sup>[35]</sup>。在比较激光艾灸与传统艾灸的92名KOA患者的随机对照试验中,结果显示两种治疗方法在疼痛评分改善上无显著差异,但激光艾灸因其较少的不良事件显示出潜在的安全性优势<sup>[36]</sup>。另一项针对90名KOA患者的随机对照试验中,手持艾灸组在缓解疼痛、改善关节功能和减少关节炎症反应方面表现出最佳效果<sup>[37]</sup>。这些研究结果表明,灸法治疗是KOA治疗的有效手段,具有减轻疼痛、改善关节功能和降低炎症反应的潜力;但灸法也存在烟污染、烫伤意外和依赖人力操作等问题,激光艾灸的发明可能解决上述问题,但疗效需要更多的验证。

##### 4.2 其他针法治疗KOA

在探讨KOA的治疗方案时,中药熏蒸蒸汽疗法(CHFST)与针灸的联合应用已显示出一定的治疗潜力。近期的RCT研究表明,这种综合治疗手段可能引发协同效应,从而显著提高治疗效果。中药蒸汽的温暖刺激被认为有助于扩张皮肤毛孔,促进气血流通,进而增强针灸疗效。此外,针灸对人体的调节作用可能促进中药成分在体内的吸收和利用,进一步提升治疗效果<sup>[38]</sup>。另一方面,埋线针(thread embedding acupuncture, TEA)作为另一种针灸技术,也在KOA治疗领域展现了其价值。在一项针对14个膝关节区域(包括股外侧肌、股内侧肌、内侧副韧带等)的RCT试验中,研究者评估了TEA对KOA疼痛的缓解效果。结果显示,TEA在改善VAS、短形疼痛评估问卷(SF-MPQ)和WOMAC评分方面,以及在血液学和生化测试安全性方面与针刺治疗具有相似的疗效<sup>[39]</sup>。研究中使用了不同剂量的CHFST,未来的研究可以探索最佳剂量和治疗方案,埋线针的假对照组和盲法的不完全实施可能导致研究结果的

偏倚。

##### 4.3 联合现代理论治疗KOA

在治疗KOA的临床研究中,中医三联康复疗法表现出显著的治疗效果。这种疗法结合了电针、中药熏洗和传统锻炼,如太极、八段锦和易筋经,显著改善了患者的Lequesne指数、疼痛评分、肌肉力量、膝关节周长和症状定量评分。其作用机制在于促进血液循环,延缓疾病进程,抑制软骨破坏,并促进炎症物质的吸收和肿胀的消除,同时产生缓解疼痛的物质,改善运动功能<sup>[40]</sup>。此外,一项针对阳虚寒凝型KOA患者的研究中,督灸联合温针灸显示出最佳疗效,尤其在降低VAS和WOMAC评分以及减少髌上积液方面。这种疗法通过针刺和艾灸的结合,刺激特定穴位,利用温热刺激达到温经散寒、祛风除湿和活血行气的效果。督灸作用于特定的经络,通过热效应和药物化学效应刺激相关区域,调节脏腑功能,协调全身阴阳平衡<sup>[41]</sup>。另一项研究中,基于“肌腱、骨骼和肌肉均衡影响”(EITBM)理论的针灸结合运动疗法在改善疼痛评分、功能评分、膝关节活动范围以及降低炎症因子水平方面效果优于传统选穴加运动疗法,证实了其作为KOA治疗的有效替代疗法的潜力<sup>[42]</sup>。这些研究结果表明,中医三联康复疗法和基于EITBM理论的针灸结合运动疗法为KOA患者提供了有效的治疗选择;但仍需要考虑如何将中医治疗方法与现代康复技术相结合。

#### 5 总结

综上所述,铁死亡作为一种新兴的细胞死亡方式受到了越来越多的关注。虽然其生理功能尚不完全明确,但在骨关节炎的发展中,尤其是在膝骨关节炎中,铁死亡的作用日益凸显。铁超载可引发氧化应激,抑制成骨细胞活性,并促进破骨细胞的分化和活性。针灸显示出其在调节Nrf2信号通路、调控铁代谢和抑制脂质过氧化方面的保护作用,对关节软骨起到保护效果。众多新发现的铁死亡调控因子为理解其调节机制和潜在的治疗靶点提供了新的视角,为未来治疗膝骨关节炎指引了研究方向。然而,目前研究中存在的问题在于观察指标主要基于针灸治疗引起的疾病变化,而非特异的生物标志物来判断铁死亡状态。因此,未来研究需要鉴定更多有效的标志物,以确认针灸如何通过抑制铁死亡来保护软骨细胞。◆

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] ZHANG W, LIU Y, ZHOU J, et al. Chicoric acid advanced PAQR3 ubiquitination to ameliorate ferroptosis in diabetes nephropathy through the relieving of the interaction between PAQR3 and P110 $\alpha$  pathway [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2024, 46(1): 2326021.
- [3] 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.
- [4] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [5] 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.
- [6] VABULAS R M. Ferroptosis-Related Flavoproteins: Their Function and Stability[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 430.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] SHANDER A, BERTH U, BETTA J, et al. Iron overload and toxicity: implications for anesthesiologists[J]. *J Clin Anesth*, 2012, 24(5): 419-425.
- [10] NEMETH E, VALORE E V, TERRITO M, et al. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2461-2463.
- [11] HAO S, LIANG B, HUANG Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5405-5411.
- [12] MUCKENTHALER M U, RIVELLA S, HENTZE M W, et al. A Red Carpet for Iron Metabolism[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 344-361.
- [13] TAN Z, HUANG H, SUN W, et al. Current progress of ferroptosis study in ovarian cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 966007.
- [14] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [15] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [16] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [17] 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.
- [18] XU J, RUAN Z, GUO Z, et al. Inhibition of SAT1 alleviates chondrocyte inflammation and ferroptosis by repressing ALOX15 expression and activating the Nrf2 pathway[J]. *Bone Joint Res*, 2024, 13(3): 110-123.
- [19] SHEN J, HAO C, YUAN S, et al. Acupuncture alleviates CUMS-induced depression-like behaviors of rats by regulating oxidative stress, neuroinflammation and ferroptosis[J]. *Brain Res*, 2024, 1826: 148715.
- [20] DU W, WANG Z, DONG Y, et al. Electroacupuncture promotes skin wound repair by improving lipid metabolism and inhibiting ferroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(16): 2308-2320.
- [21] LI M Y, DAI X H, YU X P, et al. Scalp Acupuncture Protects Against Neuronal Ferroptosis by Activating The p62-Keap1-Nrf2 Pathway in Rat Models of Intracranial Haemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1): 82-96.
- [22] TANG W, QIN J, ZHOU Y, et al. Regulation of ferroptosis and ACSL4-15LO1 pathway contributed to the anti-asthma effect of acupuncture[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109670.
- [23] XINCHANG Z, ZHENG H, PEIYAN H, et al. Mechanism of acupuncture in attenuating cerebral ischaemia-reperfusion injury based on nuclear receptor coactivator 4 mediated ferritinophagy[J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(2): 345-352.
- [24] LI Y T, CHEN Y, GAO X M, et al. Effect of "Tongdu Qishen" acupuncture on expressions of ferroptosis-related factors in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 Mice[J]. *Zhenci Yanjiu*, 2023, 48(12): 1236-1241.
- [25] KONG Y, LI S, ZHANG M, et al. Acupuncture Ameliorates Neuronal Cell Death, Inflammation, and Ferroptosis and Downregulated miR-23a-3p After Intracerebral Hemorrhage in Rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1863-1875.
- [26] WANG P, WANG L Y, XIE S M, et al. Effect of moxibustion for "nourishing the kidney and benefiting the marrow" on knee osteoarthritis[J]. *Zhenci Yanjiu*, 2024, 49(2): 171-176.
- [27] QIU M L, SUN K L, ZHONG J W, et al. Short needling for knee osteoarthritis with blood stasis obstruction and its effect on serum inflammatory factors[J]. *Zhongguo Zhenjiu*, 2022, 42(7): 733-738.
- [28] FU Y B, CHEN J W, LI B, et al. Effect of fire needling on mild to moderate knee osteoarthritis and related serum inflammatory cytokines[J]. *Zhongguo Zhenjiu*, 2021, 41(5): 493-497.
- [29] YAN J, JIANG S, MA J, et al. Use of the improved tug-of-war acupuncture for promoting cartilage repair by inducing macrophage polarization in knee osteoarthritis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e25495.
- [30] XING L, CHEN X, GUO C, et al. Electroacupuncture Exerts Chondroprotective Effect in Knee Osteoarthritis of Rabbits Through the Mitophagy Pathway[J]. *J Pain Res*, 2023, 16: 2871-2882.
- [31] YE J N, SU C G, JIANG Y Q, et al. Effects of acupuncture on cartilage p38MAPK and mitochondrial pathways in animal model of knee osteoarthritis: A systematic evaluation and meta-analysis[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1098311.
- [32] LIU H, ZHANG T, LIU M, et al. Acupuncture Delays Cartilage Degeneration through Upregulating SIRT1 Expression in Rats with Osteoarthritis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2470182.
- [33] ATALAY S G, DURMUS A, GEZGINASLAN Ö. The Effect of Acupuncture and Physiotherapy on Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(3): E269-E278.
- [34] ZHOU J, ZENG F, CHENG S, et al. Modulation effects of different treatments on periaqueductal gray resting state functional connectivity in knee osteoarthritis knee pain patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(7): 1965-1980.
- [35] CHEN L, ZHAO L, CHENG K, et al. Effect of 10.6- $\mu$ m CO<sub>2</sub> laser moxibustion on the fastest 15-m walking time in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, sham-controlled, multi-site randomized trial[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 891.
- [36] FANG J, HUANG Z, WANG X, et al. Comparison of 10.6  $\mu$ m Laser Moxibustion with Traditional Moxibustion in Knee Osteoarthritic Therapy: A Randomized Noninferiority Clinical Trial[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2021, 39(7): 492-498.
- [37] LIU J W, TIAN N, PENG Y Y, et al. Heat-sensitive moxibustion of different suspension moxibustion methods and imitation moxibustion apparatus on moxibustion sensation and clinical efficacy in knee osteoarthritis[J]. *Zhongguo Zhenjiu*, 2021, 41(10): 1063-1068.
- [38] VENUTI A J, CHIU J P, YU K C, et al. Chinese Herbal Fumigation Steam Therapy and Acupuncture in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Three-armed, Randomized, Controlled Trial[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(2): 243-257.
- [39] WOO S H, LEE H J, PARK Y K, et al. Efficacy and safety of thread embedding acupuncture for knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(31): e29306.
- [40] GUO J M, XIAO Y, CAI T Y, et al. Chinese Medicine Involving Triple Rehabilitation Therapy for Knee Osteoarthritis in 696 Outpatients: A Multi-Center, Randomized Controlled Trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(10): 729-736.
- [41] HONG X E, ZHANG L Y, LIN W, et al. Governor vessel moxibustion combined with warming acupuncture for knee osteoarthritis with yang deficiency and cold congelation based on the supporting-yang theory[J]. *Zhongguo Zhenjiu*, 2022, 42(12): 1357-1362.
- [42] YANG J, LAN X, CAI Q, et al. Exercise Plus Acupuncture on Consensus Acupoints Versus Acupoints Selected by the Theory of Equal Impact on Tendons, Bones, and Muscles for Knee Osteoarthritis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(5): 262-267.