

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230906

基于GPX4通路调控细胞铁死亡 探讨中医“瘀证”与骨质疏松症的关系

宋重东¹, 蒋宜伟^{1,2✉}, 麻永胜¹, 周玉英², 郝东昶¹, 刘沛¹, 杨洋¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 中医药在防治骨质疏松症中发挥着重要作用, 多以“虚证”立论, 然而“虚证”与“瘀证”联系紧密, 在骨质疏松症的辨证中应当对“瘀证”同样重视。GPX4通路可抑制人体细胞铁死亡中关键物质细胞内活性氧堆积, 并对细胞铁死亡引起的组织特异性消融起重要调控作用, 是目前研究细胞铁死亡的主要方向。国内外学者针对此通路做了大量研究, 笔者通过查阅相关文献对GPX4通路介导破骨细胞、成骨细胞铁死亡在骨质疏松症中的发病机制, 以及中医“瘀证”理论与GPX4通路调控细胞铁死亡和骨质疏松症之间关系进行总结, 发现GPX4通路调控下破骨细胞及成骨细胞的铁死亡可降低骨吸收和骨形成, 对骨代谢平衡产生影响, 进而导致骨质疏松症发生或加剧病情。“瘀证”理论指导下运用活血化瘀类方药可以干预GPX4通路调控细胞铁死亡, 对“骨代谢稳态”产生积极影响。

【关键词】 细胞铁死亡; 瘀证; 骨质疏松症; 中医药

【引用格式】

宋重东, 蒋宜伟, 麻永胜, 等. 基于GPX4通路调控细胞铁死亡探讨中医“瘀证”与骨质疏松症的关系[J]. 中医药信息, 2023, 40(9): 33-37.

SONG C D, JIANG Y W, MA Y S, et al. Exploration of the relationship between TCM stasis syndrome and osteoporosis based on GPX4 pathway regulation of cell ferroptosis[J]. Information on TCM, 2023, 40(9): 33-37.

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是最常见的骨骼疾病, 是一种以骨量低, 骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病, 分为原发性、继发性和特发性三大类。由于该病的发病过程较为隐匿, 加之人口老龄化, 预计未来OP的患病率将显著升高。OP主要发生在绝经后妇女和老年男性中, 截至2018年, 全球大约2亿人患有OP, 大约890万人骨折由骨质疏松性骨折引起, 这些骨折发生主要在髋部、椎骨和前臂远端, 并呈现高发病率、高病死率和生活质量下降等特点, 不仅归因于骨折本身, 也与合并症的高发生率息息相关^[1], 且其带来的经济负担也越来越重。中医学关于OP的诊疗多从肝、脾、肾三脏虚证着手, 笔者

通过查阅古籍发现, “虚”与“瘀”关系密切, 当联合论治。但是现代医学有关中医“瘀证”的相关研究尚不完善, 从其理论出发治疗OP缺乏强有力的现代医学证据支撑。DIXON等^[2]在2012年首次提出了铁死亡这个概念, 其与既往的细胞凋亡、自噬、坏死、焦亡等细胞死亡形式不同, 是一种铁依赖性的、脂质过氧化反应物堆积的细胞死亡方式。在多种疾病中铁死亡均发挥重要作用。笔者从GPX4通路调控细胞铁死亡研究的角度出发, 将OP与“瘀”之间的联系作一综述, 继而为“虚瘀共治”, 即在传统的补肾、滋肝、健脾的治法上联合活血祛瘀疗法提供新思路。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160916); 兰州市科技计划项目(2021-1-95); 甘肃中医药大学教学研究与改革立项项目(YBXM-29); 甘肃中医药大学中医学一级学科“岐黄英才”导师专项基金项目(2021)

第一作者简介: 宋重东(1998-), 男, 2021级中医骨伤科学专业硕士研究生, 主要研究方向: 中医药防治骨伤科疾病的研究。

✉通信作者简介: 蒋宜伟(1974-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 中医药防治骨伤科疾病的临床与研究。

1 中医学“瘀证”理论与OP辨证机理

1.1 “瘀证”的中医学认识

瘀者,《辞源》释义:“淤,积血之病也”,此释义说明“瘀”的病理状态,《说文解字》曰:“瘀,积血也”,言及“瘀”为病理产物。中医学认为“瘀”可分为血瘀与瘀血,其不仅是一种病症,也是一种病理产物,由各种致病因素而生,在体内已成瘀之后又可滋生他病。

1.2 中医学“瘀证”与OP的联系

中医学虽早有“瘀证”之论,但并无OP的病名,然翻阅医籍可以发现OP当属“骨痹”“骨痿”之类。《素问·痿论篇》云:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。《素问·逆调论篇》云:“太阳气衰,肾脂枯不长;一水不能胜两火,肾者水也,而生于骨,肾不生,则髓不能满,故寒甚至骨也……病名曰骨痹,是人当挛节也。”OP作为一种增龄性骨代谢疾病,在现代临床中表现出的骨痛乏力、脊柱变形、骨折等症状与古籍记载中随着年龄增长肾虚骨枯而出现的一系列症状极为切合。OP的临床症状与“瘀证”之间存在紧密的联系,瘀血致病易生阻滞,气血津液无法濡养周身脏腑及筋骨肌肉,筋骨肌肉也由荣致痿。唐容川曾言“瘀血不去,新血不生”,瘀血已然生成后,积而不行,停留于经络关节处,新血无从生成,进而血虚也进一步加重,虚中夹瘀,不荣而生痛,《证治要诀》曰:“痛则不通,通则不痛。”血瘀阻滞生痛,也进一步加重了骨质疏松的相关症状^[3]。

1.3 “瘀证”与脏腑及OP的关系

历代医家关于“瘀证”多有论著,现代中医普遍认为“瘀”为一个继发性病因,故而多有兼证。如《素问·调经论篇》言:“血有余则怒,不足则恐,血气未并,五藏安定,孙络水溢,则经有留血”,此语说明脏腑安定时,外邪无以扰乱血气,脏腑不安则邪气搅扰孙络,瘀血乃成。“瘀证”与整体联系密切,“瘀”成则兼证存。第一,瘀必兼气滞,中医言血为气之母,气运依赖血载,母瘀而凝塞,子失其载所,无以运行,所以血瘀必有气滞。气机条达依赖肝的疏泄功能,气血畅通与人运动功能密切相关,《素问·五藏生成篇》曰:“肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”气滞血瘀则周身失却血受,影响运动功能,久之而致骨痿。第二,瘀多气虚,气为血之帅,气能摄血且助推血液运行,气虚则无以行血,故而成瘀。《医宗金鉴·内治杂证法》云:“筋骨间作痛者,肝肾之气伤也。”肝肾气虚也是导致OP的重要因素。第三,瘀久必致脏腑虚,中医学认为人无时无刻不处于“变动”之中,“变动”重在气血津液运行,运行通畅则周身皆得以濡养。如“瘀”形成,则脏腑经络都失其养,失去正常功能。OP的病机多责

之于肾,肾精虚衰是主要原因,但脏腑之间互相影响,多脏腑之间病理互相作用导致了OP。肺与肾为相生关系,同时肺虚失却肃降会导致肾不纳气,影响肾封藏功能,肾精不藏则无以生髓,会导致骨痿发生。脾虚无以运化,无法输布精微物质给予周身,如《脾胃论》曰:“脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀。”可见脾虚也会导致OP发生。肝与OP也有着密切联系,《诸病源候论·虚劳诸病上》言:“肝主筋而藏血,肾主骨而生髓,虚劳损血耗髓,故伤筋骨也。”肝肾虚损致使筋骨失用,继而发为骨痿。脏腑虚衰且互相作用,久之变成气血皆虚,津伤液耗的虚证,从而“因瘀致虚”,导致OP的发生或加剧。

2 GPX4通路调控铁死亡与骨代谢

2.1 细胞铁死亡

细胞死亡是机体最基本单位层面上的生命终结,细胞死亡对于机体生长发育、内平衡以及预防癌症等细胞增殖性疾病至关重要。2017年细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)^[4]从形态学、生化和功能的角度对细胞死亡进行了新的诠释,从多种途径展开并揭示了协调多种细胞死亡途径的新机制,囊括了多种细胞死亡方式,包括内在凋亡(intrinsic apoptosis)、外在凋亡(extrinsic apoptosis)、线粒体通透性转变(mitochondrial permeability transition, MPT)驱动的坏死(MPT-driven necrosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、焦亡(pyroptosis)、对聚ADP核糖聚合酶1依赖性死亡(parthanatos)、嵌顿细胞死亡(entotic cell death)、中性粒细胞细胞外陷阱细胞死亡(NETotic cell death)、溶酶体依赖性细胞死亡(lysosome-dependent cell death)、自噬依赖性细胞死亡(autophagy-dependent cell death)、免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death)、细胞衰老(cellular senescence)、有丝分裂崩溃(mitotic catastrophe)和铁死亡(ferroptosis)。其中铁死亡是2012年由DIXON等人提出的,定义为由细胞内微环境的特定扰动引发的、引起严重的脂质过氧化,导致细胞内活性氧(reactive oxidative species, ROS)大量堆积和铁依赖的一种新的细胞死亡形式。铁死亡的形态学改变不同于其他细胞死亡方式,通过电子显微镜,可以观察到其呈现坏死性改变:以线粒体改变为主,包括皱缩、膜密度的增加、嵴减少/消失、核大小正常但缺乏染色质聚集、细胞膜起泡与无破裂^[5]。

2.2 GPX4与铁死亡

目前已知引起铁死亡有两大类诱导剂:第一类可以通过胱氨酸-谷氨酸转运蛋白(system XC-)发挥作用,包括柳氮磺胺吡啶和谷氨酸,而第二类可以直接抑制谷

胱甘肽过氧化物酶(GPX)的活性如RSL3和DP17^[6]。ANGELI等^[7]研究发现,由RSL3直接靶向的GPX4通过催化依赖谷胱甘肽的脂质过氧化物还原为脂醇来限制脂质过氧化,从而成为铁死亡的主要内源性抑制剂^[8-9]。越来越多的证据表明GPX4的促生存功能有助于组织发育和维持机体内动态平衡。GPX4^{-/-}小鼠模型表现出胚胎致死性和完全外显性^[6,9-11]。此外GPX4在小鼠体内诱导的铁死亡或组织特异性消融可引起多种病理情况,包括急性肾或肝损伤^[12-13]、神经变性^[14-15],以及对感染的免疫力下降^[16]。SMITH等^[17]发现GPX4的突变导致脊椎干骺端发育不良,这些损伤及病理性改变都可以通过抑制铁死亡来预防或减轻。因此,GPX4是细胞铁死亡最为主要的内源性抑制剂,并且GPX4通路调控铁死亡对多种疾病以及机体内变化产生着重要的影响。

2.3 细胞铁死亡与OP

铁代谢紊乱,包括缺铁和铁过载均可导致OP^[18-21]。OP总属于骨代谢疾病,破骨细胞的骨吸收作用和成骨细胞的骨重建作用之间的平衡共同维持着骨代谢稳态和骨组织完整性^[22]。破骨细胞与成骨细胞如发生铁死亡则均可导致骨代谢稳态失衡,从而导致OP的发生。有研究表明铁离子可通过产生ROS促进破骨细胞分化和骨吸收^[23]。铁螯合剂(desferoxamine, DFO)在体外抑制破骨细胞形成^[24],破骨细胞分化过程中常氧条件下的铁饥饿反应和铁蛋白吞噬证实了GPX4通路介导下铁死亡的参与^[25]。先前的研究表明,铁对骨髓间充质干细胞成骨分化的抑制作用被提出,并且小鼠中的铁过载与致密骨骨祖细胞中铁蛋白增加及Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX)家族中RUNX2水平降低有关^[21]。大剂量地塞米松可通过下调GPX4和system XC-激活成骨细胞诱导铁死亡^[26]。随后的研究发现,高糖诱导的成骨细胞前体细胞系MC3T3-EI中GPX4显著降低,ROS水平升高,线粒体通常更小,管状更少,膜染色更深,内膜折叠明显被破坏。此外,MC3T3-EI细胞分化为成骨细胞和矿化结节形成的能力在高糖环境中降低,在小鼠的成骨细胞中也观察到了类似的现象^[27-28]。从上述研究结果中不难得出结论,破骨细胞的铁死亡会减少骨吸收的发生,而成骨细胞的铁死亡会导致骨形成减少,那么由破骨细胞与成骨细胞共同维系的骨代谢稳态则会失衡,进而导致OP的发生。

3 “活血祛瘀”疗法与GPX4调控细胞铁死亡治疗OP的相关性

GPX4通路调控细胞铁死亡的发现是现代医学和

细胞生物学的一大进展,不但在多领域被广泛应用,而且通过分析铁死亡与OP之间的关系,也为OP的认识与治疗提供了新思路。历代医家及现代中医学治疗OP多以虚证论治,笔者于前文已详述,在传统补虚疗法中增加活血祛瘀的中药应用于OP临床治疗中效果显著,且在多种临床及基础研究中发现,“活血祛瘀”方药可经GPX4通路调控细胞铁死亡进而在疾病治疗中发挥重要作用。

3.1 “活血祛瘀”联合补虚疗法在OP治疗中的应用

在OP诊疗中历代医家多以脏腑亏虚立论,补益脏腑的各类疗法也取得了良好的治疗效果^[29],但脏腑亏虚与“瘀证”之间关系密切,应当联和论治。付仁婷^[30]用自拟补肾活血汤治疗2型糖尿病性骨质疏松患者38例,有效率达91.7%。王金华^[31]采用自拟补肾活血壮骨汤治疗老年骨质疏松性腰痛,有效率达95.31%。汤志利等^[32]用补肾活血汤(熟地黄、杜仲、枸杞子、补骨脂、菟丝子、当归尾、没药、山茱萸、红花、独活及肉苁蓉)治疗绝经后OP,取得了显著效果。张鹏等^[33]采用补肾及活血化瘀中药治疗OP患者,发现活血化瘀中药能够抑制破骨细胞活性而治疗OP,“祛瘀”法治疗有效率79.2%,远高于其他组,能够缓解临床症状,效果明显。以“活血”“祛瘀”联合补虚为治则,施以补肾、活血中药而成的补肾活血方对于治疗多种类型的OP疗效确切^[34-36]。

3.2 “活血祛瘀”疗法与GPX4通路调控细胞铁死亡的关系

有学者研究发现活血解毒法可通过影响GPX4通路调控铁死亡进而治疗脑出血火毒证,而用活血解毒中药醒脑静注射液治疗后能够显著降低脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)大鼠病灶脑组织转铁蛋白受体、IRP-2 mRNA蛋白表达,升高FPN-1 mRNA蛋白表达,对于减轻脑神经损伤和脑组织铁代谢改变等可取得良好效果,从而证实其对ICH大鼠脑组织铁代谢有调控作用^[37]。何信用^[38]采用“活血”“祛瘀”法,使用二陈汤合桃红四物汤含药血清干预氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的细胞氧化损伤及铁死亡后,抗氧化系统相关标志GPX4、GPX4 mRNA等蛋白表达明显上调,表明“活血祛瘀”法对该细胞氧化损伤及铁死亡具有一定抑制作用。“活血祛瘀”类中医药复方对GPX4介导的细胞铁死亡引起的疾病确有疗效,同时,具有活血化瘀功效的单味中药及单体成分在抑制GPX4介导的细胞铁死亡中所发挥的作用也逐步被证实,如中华猕猴桃^[39]、二氢异丹参酮I^[39]、隐丹参酮^[40]、银杏黄酮^[41]等。

综上所述,从“瘀”论治OP具有良好的临床效果,结合GPX4调控细胞铁死亡治疗“瘀证”类疾病相关研究中

发现,经 GPX4 调控细胞铁死亡治疗 OP 或以“活血祛瘀”疗法为基础,因此基于 GPX4 通路调控细胞铁死亡探讨中医“瘀证”与 OP 的关系具有重要的研究意义。

4 总结与展望

OP 作为临床上常见的一种全身代谢性骨病,防治该病的相关研究一直是学界关注的热点和难点。OP 的发病机制复杂,其中铁死亡作为一种重要的细胞死亡方式,在研究和治疗 OP 中意义重大,尤其 GPX4 作为介导细胞铁死亡的关键通路,通过调控成骨细胞及破骨细胞的铁代谢平衡及 ROS 含量,进而维持骨代谢稳态,达到防治 OP 的目的。而中医学在辨证论治 OP 时多以“虚”着眼,通过总结相关研究发现,“瘀证”理论在 OP 防治中十分关键,“活血祛瘀”类方药与 GPX4 通路调控细胞铁死亡具有紧密联系。目前相关报道对 GPX4 介导细胞铁死亡及“瘀证”和 OP 之间的关系尚未阐释清楚,希冀后续更多研究能够阐明中医“活血祛瘀”类方药通过 GPX4 通路调控细胞铁死亡途径防治 OP 的机制,基于 GPX4 通路为临床防治 OP 新药研发提供更多思路及靶点,同时也为中医药防治 OP 提供科学的依据。

【参考文献】

- [1] AKKAWI I, ZMERLY H. Osteoporosis: current concepts [J]. *Joints*, 2018, 6(2): 122–127.
- [2] 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.
- [3] 谭旭仪, 卢敏, 高书图. 浅析激素性股骨头坏死的“瘀、虚、痰”理论 [J]. *中医药导报*, 2014, 20(16): 7–9.
- [4] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death&Differentiation*, 2018, 25(3): 486–541.
- [5] BERGHE T V, LINKERMANN A, JOUAN-LANHOUE S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways [J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2014, 15(2): 135–147.
- [6] 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.
- [7] ANGELI J P F, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nature cell biology*, 2014, 16(12): 1180–1191.
- [8] BRIGELIUS-FLOHÉ R, MAIORINO M. Glutathione peroxidases [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 2013, 1830(5): 3289–3303.
- [9] SEILER A, SCHNEIDER M, FÖRSTER H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent – and AIF – mediated cell death [J]. *Cell metabolism*, 2008, 8(3): 237–248.
- [10] IMAI H, HIRAO F, SAKAMOTO T, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse PHGPx gene [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, 305(2): 278–286.
- [11] YANT L J, RAN Q, RAO L, et al. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2003, 34(4): 496–502.
- [12] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nature chemical biology*, 2017, 13(1): 91–98.
- [13] CARLSON B A, TOBE R, YEFREMOVA E, et al. Glutathione peroxidase 4 and vitamin E cooperatively prevent hepatocellular degeneration [J]. *Redox biology*, 2016, 9: 22–31.
- [14] HAMBRIGHT W S, FONSECA R S, CHEN L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration [J]. *Redox biology*, 2017, 12: 8–17.
- [15] CHEN L, HAMBRIGHT W S, NA R, et al. Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(47): 28097–28106.
- [16] MATSUSHITA M, FREIGANG S, SCHNEIDER C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(4): 555–568.
- [17] SMITH A C, MEARS A J, BUNKER R, et al. Mutations in the enzyme glutathione peroxidase 4 cause Sedaghatian – type spondylometaphyseal dysplasia [J]. *Journal of medical genetics*, 2014, 51(7): 470–474.
- [18] D’AMELIO P, CRISTOFARO M A, TAMONE C, et al. Role of iron metabolism and oxidative damage in postmenopausal bone loss [J]. *Bone*, 2008, 43(6): 1010–1015.
- [19] OKABE H, SUZUKI T, UEHARA E, et al. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron – overloaded mice [J]. *European journal of haematology*, 2014, 93(2): 118–128.
- [20] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. The effect of abnormal iron metabolism on osteoporosis [J]. *Biological trace element research*, 2020, 195(2): 353–365.
- [21] BALOGH E, TOLNAI E, NAGY JR B, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2016, 1862(9): 1640–1649.
- [22] ZHAO H, ITO Y, CHAPPEL J, et al. Synaptotagmin VII regulates bone remodeling by modulating osteoclast and osteoblast secretion [J]. *Developmental cell*, 2008, 14(6): 914–925.
- [23] JIA P, XU Y J, ZHANG Z L, et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2012, 30(11): 1843–1852.
- [24] ISHII K, FUMOTO T, IWAI K, et al. Coordination of PGC – 1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation [J]. *Nature medicine*, 2009, 15(3): 259–266.
- [25] NI S, YUAN Y, QIAN Z, et al. Hypoxia inhibits RANKL – induced

- ferritinophagy and protects osteoclasts from ferroptosis [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 169: 271 – 282.
- [26] LU J, YANG J, ZHENG Y, et al. Extracellular vesicles from endothelial progenitor cells prevent steroid-induced osteoporosis by suppressing the ferroptotic pathway in mouse osteoblasts based on bioinformatics evidence [J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 1 – 18.
- [27] MA H, WANG X, ZHANG W, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 4(12): 9067610.
- [28] WANG X D, MA H D, SUN J, et al. Mitochondrial ferritin deficiency promotes osteoblastic ferroptosis via mitophagy in Type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Biological trace element research*, 2022, 200(1): 298 – 307.
- [29] 柴勇, 赵宏艳, 刘红, 等. 基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(3): 302 – 304.
- [30] 付仁婷. 补肾活血方治疗2型糖尿病性骨质疏松患者的临床疗效 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021: 30 – 34.
- [31] 王金华. 自拟补肾活血壮骨汤治疗老年骨质疏松性腰痛 128 例临床研究 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(24): 121 – 122, 130.
- [32] 汤志利, 欧阳建江, 徐鑫. 补肾活血汤治疗绝经后骨质疏松症的临床效果评价 [J]. *江西医药*, 2021, 56(6): 854 – 855.
- [33] 张鹏, 罗伟. 从虚瘀论治对骨质疏松骨代谢指标 PINP CTX 影响的研究 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(9): 1024 – 1026.
- [34] 李智奎, 孔俊博, 赵王林. 补肾活血方辅助治疗对绝经后骨质疏松患者炎症因子及骨代谢指标的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9): 1901 – 1904.
- [35] 周洁, 林松青, 王彬. 补肾活血方治疗老年性骨质疏松症 35 例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(5): 11 – 13.
- [36] 吴海艳, 王旭. 参芪补肾活血方治疗糖尿病性骨质疏松的临床观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(11): 2314 – 2317.
- [37] 周玉嘉. 基于 GPX4 通路调控铁死亡探讨活解毒法治疗脑出血火毒证机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021: 76 – 90.
- [38] 何信用. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗 AS 的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021: 54 – 67.
- [39] LIN Y S, SHEN Y C, WU C Y, et al. Danshen improves survival of patients with breast cancer and dihydroisotanshinone I induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2019, 10: 1226.
- [40] 刘金丽, 佟雷, 罗焯, 等. 隐丹参酮可能具有诱导人肝癌 HepG2 细胞铁死亡的作用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(3): 366 – 370.
- [41] LOU J S, ZHAO L P, HUANG Z H, et al. Ginkgetin derived from *Ginkgo biloba* leaves enhances the therapeutic effect of cisplatin via ferroptosis-mediated disruption of the Nrf2/HO-1 axis in EGFR wild-type non-small-cell lung cancer [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153370.

(收稿日期: 2022 – 12 – 07)

Exploration of the Relationship between TCM Stasis Syndrome and Osteoporosis Based on GPX4 Pathway Regulation of Cell Ferroptosis

SONG Chongdong¹, JIANG Yiwei^{1,2✉}, MA Yongsheng¹, ZHOU Yuying²,
HAO Dongchang¹, LIU Pei¹, YANG Yang¹

(1. *Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*; 2. *Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China*)

【Abstract】 Traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in the prevention and treatment of osteoporosis. TCM theory on this is mostly based on ‘deficiency syndrome’. However, ‘deficiency syndrome’ is closely related to ‘stasis syndrome’, and equal attention should be paid to “blood stasis syndrome” in the syndrome differentiation of osteoporosis. GPX4 pathway can inhibit the accumulation of intracellular reactive oxygen species, which is the key substance in human cell ferroptosis, plays an important regulatory role in tissue-specific ablation caused by cell ferroptosis, and is currently the main direction for studying cell ferroptosis. Scholars at home and abroad have done a lot of research on this pathway. The author reviewed the literature on the pathogenesis of GPX4 pathway-mediated osteoclast and osteoblast ferroptosis in osteoporosis, and summarized the relationship of TCM ‘stasis syndrome’ theory and GPX4 pathway regulation of cell ferroptosis with osteoporosis. It was found that ferroptosis of osteoclasts and osteoblasts under the regulation of GPX4 pathway can reduce bone resorption and bone formation, affecting the balance of bone metabolism, and leading to osteoporosis or aggravation of the disease. Under the guidance of the theory of ‘stasis syndrome’, the use of blood-activating and stasis-resolving prescriptions can interfere with the GPX4 pathway and regulate cell ferroptosis, which has a positive impact on ‘bone metabolism homeostasis’.

【Key words】 Ferroptosis; Stasis syndrome; Osteoporosis; Traditional Chinese medicine