

中医药干预铁死亡治疗骨质疏松症研究进展*

李典¹, 李梦¹, 杨智军¹, 李福伟¹, 毛昭冲¹, 杨风云², 杨文龙²

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330000; 2. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330000

摘要:铁死亡与骨质疏松症等慢性骨科疾病的发生发展联系紧密, 中医药防治骨质疏松症具有独特优势, 可通过调控谷胱甘肽 (glutathione, GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、GTP 环水解酶-1 (guanosine triphosphate cyclohydrolase I, GCH1)-四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4)、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)/CoQ10 等信号通路抑制铁死亡, 发挥调节骨代谢、改善骨微环境、抗氧化及抗炎作用。基于铁死亡相关靶点, 中医药治疗骨质疏松症以调整恢复成骨细胞、破骨细胞及骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 间平衡, 维护骨微环境的稳定为主, 对于骨质疏松症的长期管理和康复至关重要。但中医药干预铁死亡防治骨质疏松症的作用机制尚未明确, 今后需进一步探讨其具体机制, 筛选有效药物, 降低药物毒性, 提高药物的生物利用度, 同时促进研究成果向临床实践转化, 以期为临床治疗提供更为精准的指导。

关键词:骨质疏松症; 铁死亡; 中医药

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.09.315

中图分类号:R274.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)09-1904-06

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention Ferroptosis in Treatment of Osteoporosis

LI Dian¹, LI Meng¹, YANG Zhijun¹, LI Fuwei¹, MAO Zhaochong², YANG Fengyun², YANG Wenlong²

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330000; 2. The Affiliated Hospital to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330000

Abstract:Ferroptosis is closely related to the occurrence and development of chronic orthopedic diseases such as osteoporosis, and traditional Chinese medicine has unique advantages in prevention and treatment of osteoporosis, by regulating glutathione (GSH)/glutathione peroxidase 4 (GPX4), guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GCH1)-tetrahydrobiopterin (BH4) and ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1)/CoQ10 inhibit ferroptosis and play a role in regulating bone metabolism, improving bone microenvironment, antioxidant and anti-inflammatory. Based on ferroptosis-related targets, TCM treatment of osteoporosis is essential for the long-term management and rehabilitation of osteoporosis by adjusting and restoring the balance between osteoblasts, osteoclasts and bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) and maintaining the stability of the bone microenvironment. However, the mechanism of TCM intervention in the prevention and treatment of osteoporosis has not yet been clarified, and it is necessary to further explore its specific mechanism in the future, screen effective drugs, reduce drug toxicity, improve the bioavailability of drugs, and promote the transformation of research results into clinical practice, to provide more accurate guidance for clinical treatment.

Key words:osteoporosis; ferroptosis; traditional Chinese medicine

* **基金项目:**江西省自然科学基金项目 (20232BAB216116); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目 { 国中医药人教函 [2022]75 号 }; 江西省科技厅临床医学研究中心建设项目 (20212BCG74004); 江西省卫健委科技计划项目 { 赣财社指 [2024]8 号 }; 江西省中医药标委会标准化项目 { 赣中医药标字 [2024]1 号 }; 江西省 2023 年大学生创新创业训练计划项目 (S202310412058); 江西省中医优势病种 (膝痹) 培育项目 { 赣财社指 [2023]70 号 }

骨质疏松症是一种慢性进行性骨退化疾病,主要特征为骨量降低及骨组织微结构损坏,骨脆性和骨折风险增加^[1]。在正常骨重塑过程中,骨量和矿物质的稳态主要依靠成骨细胞、破骨细胞来维持,骨骼内稳态的失衡易引起骨质疏松症^[2],主要表现为破骨细胞介导的骨吸收超过成骨细胞介导的骨形成^[3]。铁作为人体所需微量元素,被认为是骨质疏松症的独立危险因素,铁代谢紊乱会增加多种骨骼疾病的发病率,特别是骨质疏松症^[4]。铁代谢在骨稳态中发挥着关键作用,而铁死亡作为程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)的一种,在调节骨代谢中至关重要,主要特点为铁超负荷和活性氧(reactive oxygen species,ROS)的积累,脂质过氧化是关键。现有研究表明,中医药可基于不同机制调节铁死亡从而防治骨质疏松症,具有巨大的潜力,且价格低廉,不良反应少,更适合患者长期应用。本文总结了中医药干预铁死亡防治骨质疏松症的研究进展,以期为防治骨质疏松症的中药研发提供借鉴。

1 铁死亡机制

铁死亡是一种铁依赖性调节性细胞死亡形式,在形态、生物和遗传学上区别于细胞凋亡、细胞坏死和细胞自噬,最初由 Doxin 等^[5]提出。铁死亡在多个水平上受到调节,包括铁代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、抗氧化系统等。具体而言,游离铁的毒性、抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione,GSH)的耗竭、对膜脂质氧化损伤的积累在铁死亡中至关重要。

1.1 铁代谢 铁代谢在骨稳态中至关重要。铁代谢紊乱会干扰骨细胞间原有的功能平衡,影响骨吸收及骨形成,形成骨质疏松的病理状态。铁超载是主要生化特征之一,食物中的铁主要为铁离子(Fe^{3+}),可与血清中的转铁蛋白(transferrin,TF)结合,然后通过细胞膜中的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1,TFR1)识别。被 TFR1 接收后, Fe^{3+} 通过细胞核内的六跨膜上皮抗原前列腺 3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3,STEAP3)金属还原酶还原为亚铁离子(Fe^{2+}),随后,通过溶质载体家族 11 成员 2(SLC11A2/DMT1)从细胞核内释放到细胞质中^[6]。铁蛋白具有抗铁死亡的作用,包括铁蛋白轻链和 FTH1,溶酶体可降解铁蛋白,以提高游离铁水平。核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4,NCOA4)过表达可增加铁蛋白降解,减少铁储存,促进铁死亡^[7]。最后,铁泵蛋白(ferroportin,FPN)将铁从细胞中排出。阻

断细胞膜中的铁释放能够增加对铁死亡的敏感性。研究表明,铁螯合剂可通过促进铁排泄、清除血浆游离铁、减少组织中堆积的铁从而治疗铁超载,常见的铁螯合剂有去铁胺(desferrioxamine,DFO)、去铁酮和地拉罗司等^[8]。

1.2 氨基酸代谢 氨基酸代谢与铁死亡密切相关。谷氨酸(glutamate,Glu)、谷氨酰胺(glutamine,Gln)是铁死亡的重要调节因子^[9]。L 谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase,L-Grn)的摄取主要依赖于受体 SLC38A1、SLC1A5。研究表明,L-Gln 的有效导入对于细胞死亡至关重要^[10]。而在 Gln 分解的下游,Glu 通过转氨酶 GOT1 介导的转氨作用产生 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α KG), α KG 的增加通过两条途径促进铁死亡:一是 α KG 刺激二氢脂酰胺脱氢酶(dihydroacrylamide dehydrogenase,DLD)产生线粒体 ROS,在胱氨酸剥夺诱导的铁死亡过程中提高局部铁水平^[11];二是线粒体中的 α KG 介导柠檬酸的生成,柠檬酸通过 ATP 柠檬酸裂合酶(ATP-citrate lyase,ACL)在胞质中生成乙酰辅酶 A(acetyl-CoA),CoA 是由乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)合成脂肪酸的代谢前体^[12]。因此, α KG 是通过产生脂质 ROS 或脂质诱导铁死亡的代谢中间体。

1.3 脂质代谢 细胞脂质和脂质代谢在铁死亡的调节中起着核心作用^[13]。脂质代谢包含脂质合成、过氧化、储存、降解、转运、 β -氧化和膜修复机制^[14]。脂质合成即酰基辅酶 a 合成酶长链 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lyso-PL acyl-transferases 3,LPCAT3)调控多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,PUFAs)的产生,此为发生铁死亡的关键。相反,ACSL3 和甾基辅酶 a 去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase,SCD)有助于单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids,MUFAs)的合成,导致铁死亡抗性增加。脂质过氧化是花生四烯酸脂氧合酶(arachidonate lipoxygenase,ALOXs)催化氧气立体定向插入 PUFAs 中,从而促进铁死亡。细胞色素 P450 氧化还原酶(cytochrome P450 oxidoreductase,POR)和细胞色素 b5 还原酶(cytochrome b5 reductase 1,CYB5R1)也通过将电子从 NAD(P)H 转移到氧气中,产生过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2),从而促进铁脱铁。

1.4 抗氧化系统机制 铁死亡的本质是由氧化应

激诱导的脂质过氧化物的铁依赖性积累,而系统 xc - 谷胱甘肽(glutathione, GSH) - 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 途径是主要的铁死亡预防系统。同时,其他抗氧化系统也参与调节铁死亡,包括转硫途径、甲羟戊酸途径、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) - 辅酶 Q10 途径、二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) - 二氢泛醌 (ubiquinol, Co-QH2) 途径和 GTP 环水解酶 - 1 (guanosine triphosphate cyclohydrolase I, GCH1) - 四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 途径。细胞通过内源性机制产生各种抗氧化剂,如 GSH、辅酶 Q10、BH4、多巴胺和褪黑素,保护自己免受铁超载损伤^[14]。其中, GSH 和辅酶 Q10 抗氧化系统在预防铁死亡中起着主要作用。

System xc - /GPX4: 系统 xc - 属于异二聚体氨基酸转运体家族,由轻链亚基 SLC7A11 和重链亚基 SLC3A2 两个亚基组成^[15]。系统 xc - 锚定在膜上,以 1 : 1 的比例交换细胞内谷氨酸和细胞外半胱氨酸。当胱氨酸进入细胞,它就会被还原成半胱氨酸,并通过谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL)、谷胱甘肽合酶与谷氨酸、甘氨酸结合成 GSH。GPX4 可以使三肽 GSH 作为辅助因子将氧化应激期间形成的脂质氢过氧化物转化为无毒脂质醇,以维持细胞的正常运行。而系统 xc - 被抑制时, GSH 合成减少, GPX4 失活,诱导细胞发生铁死亡,该途径是参与调节铁死亡的重要抗氧化系统。

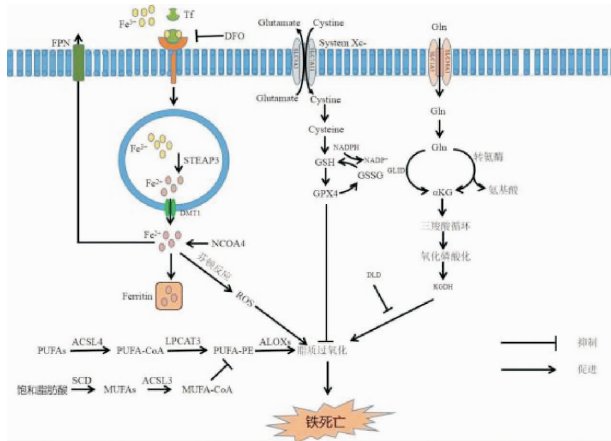


图 1 铁死亡调控机制

2 铁死亡与骨质疏松

2.1 铁死亡与骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) BMSCs 的成骨分化在骨重塑中至关重要。Song 等^[16]研究发现,

FA 互补基团 D2 (FANCD2) 可通过调节铁代谢及脂质过氧化抑制 erastin (胱氨酸 - 谷氨酸反转运蛋白 xCT 的抑制剂) 诱导的 BMSCs 铁死亡。另有研究表明,铁超载可抑制 Wnt 信号通路,下调 Runx2 的表达,使 BMSCs 发生铁死亡,破坏其向成骨细胞的分化^[17-18]。铁超载亦可通过抑制 FOXO、Hedgehog 信号通路从而诱导 BMSCs 产生 ROS,影响 BMSCs 成骨分化过程,减少骨形成^[19-20]。此外,在高糖微环境诱发 ROS 及脂质过氧化产物累积可引起 BMSCs 成骨分化及增殖活性降低,促使细胞发生铁死亡^[21]。体外实验发现,地塞米松可诱导 BMSCs 铁死亡,而褪黑素、生育酚可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 BMSCs 铁死亡^[22-23]。BMSCs 具有多向分化潜力,铁死亡的发生与多种信号通路相关,亟须深入研究,以期治疗 OP 药物的研发提供新思路。

2.2 铁死亡与成骨细胞 铁超负荷可破坏成骨细胞的代谢平衡,诱导细胞凋亡,此为骨质流失和骨质疏松症的主要原因之一。铁超负荷可下调转录因子 Runx2 及其靶向碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和骨钙素 (osteonectogenin, OPG) 的表达从而抑制成骨作用,促进成骨细胞铁死亡^[20]。Xia 等^[24]研究表明,铁超负荷可通过下调 PI3K/AKT/FOX3a/DUSP14 信号通路从而抑制成骨细胞的生长和矿化,并在增殖 G1 期阻止细胞周期以损害成骨细胞分化^[25],而去铁胺及抑铁素 - 1 可改善这一状态^[26]。同样,Ge 等^[27]研究发现,晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 可通过诱导细胞铁死亡破坏成骨细胞的功能。转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 参与高糖诱导的成骨细胞铁死亡,可通过抑制 SLC7A11 表达,减弱 xc - 系统的活性及功能,从而阻碍胱氨酸/谷氨酸的转运,导致 GPX4 失活,诱发铁死亡^[28]。赵恒伍等^[29]研究发现,枸橼酸铁铵可显著抑制成骨细胞的成骨功能,与 ASK1 - p38 通路的激活有关,且可促进成骨细胞的铁死亡。Ma 等^[30]研究发现,褪黑激素可通过 Nrf2/HO - 1 途径于体内、体外显著抑制铁死亡,改善成骨细胞的成骨能力。

2.3 铁死亡与破骨细胞 破骨细胞由单核细胞、巨噬细胞谱系的造血前体分化及融合形成,主要通过巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M - CSF)、RANKL 的受体激活剂两种细胞因子诱导^[31],其增殖及活化的调节多依赖 OPG/RANKL/RANK 信号通路^[32]。有研究表明,Fe³⁺ 能够产生 ROS,促进破骨细胞分化及骨吸收,通过氧

化应激促进 RANKL 诱导的破骨细胞在 RAW264.7 细胞及骨髓来源的巨噬细胞中形成^[33]。Ni 等^[34]研究发现,在常氧条件下,铁饥饿反应(转铁蛋白受体 1 增加、铁蛋白减少)受到 RANKL 刺激,可诱导铁死亡,而缺氧可抑制 RANKL 诱导的铁蛋白吞噬,保护破骨细胞免受铁死亡。双膦酸盐作为一种抗骨质疏松常用药,其抑制破骨细胞生长的作用机制尚未明确,Qu 等^[35]发现唑来膦酸可降低 Fe²⁺、ROS、丙二醛(malondialdehyde,MDA)及 GPX4、GSH 水平,触发 FBXO9 介导的 p53 泛素化及降解,诱导破骨细胞铁死亡。

3 中医药干预铁死亡

3.1 中药单体 自青蒿素被发现,中医药越来越受到重视,中药活性成分相关研究热度高涨。张志达^[36]通过对糖尿病性骨质疏松与铁死亡机制的研究发现,黄芩素可通过上调 SLC7A11/GPX4 轴抑制 BMSCs 铁死亡,促进 BMSCs 增殖和成骨分化,同时促进成骨细胞增殖,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路上调 GPX4 从而抑制铁死亡^[37]。另有研究发现,人参内中药单体 Rg3 能通过调控 GPX4 促进 hBMSCs 的成骨分化^[38]。Lan 等^[39]研究发现,槲皮素可上调成骨相关基因及蛋白(ALP、OPN、Runx2 等)的表达,下调 ROS 水平,上调抗氧化基因表达,通过 PI3K/AKT/mTOR 途径抑制铁死亡,在 H₂O₂ 的刺激下维持 BMSCs 的活力及成骨细胞分化。淫羊藿苷可通过逆转 FPN1 过表达从而调节成骨细胞铁死亡,促进其增殖及分化^[40]。青蒿琥酯可通过诱导铁死亡抑制铁摄取刺激的破骨细胞分化^[41]。Yang 等^[42]发现,黄芪多糖可通过阻碍线粒体 ROS 积累显著抑制枸橼酸铁铵诱导的铁超负荷所致细胞凋亡、衰老,抑制 BMSCs 的增殖及多能性降低。仙茅苷可缓解铁超负荷引起的氧化应激所致骨质流失。白藜芦醇可抑制超铁负荷成骨细胞 p66shc(线粒体中重要的氧化还原状态感知蛋白)的磷酸化,提高 FOXO1 水平,恢复氧化还原稳态,还可降低细胞中 OPG/RANKL 比例,显著抑制破骨细胞形成^[43]。

3.2 中药复方 Hao 等^[44]基于网络药理学研究青娥丸治疗 OP 的潜在靶基因,通过实验验证了青娥丸可通过 PI3K/AKT 通路及 ATM 抑制铁死亡,促进细胞存活,从而治疗骨质疏松症。章轶立等^[45]研究发现,补骨生髓方(补骨脂、骨碎补、狗脊、人参、三七等)可调控骨质疏松大鼠体内氧化应激及铁蓄积水平,可能是通过调控细胞铁死亡抗骨质疏松的。

金天格胶囊作为抗骨质疏松药,张弛等^[46]研究其作用机制发现,金天格胶囊可通过下调 CREB 结合蛋白抑制脂质过氧化和铁蓄积,负调控铁死亡,改善骨质疏松症大鼠的骨量减少及骨小梁微结构破坏。李新春等^[47]研究发现,杜仲-续断药对可显著抑制 NOX1、p53 蛋白表达,提高 GPX4、FTH1 蛋白表达,其机制可能与抑制细胞铁死亡相关。

3.3 其他 Geng 等^[48]研究发现,电针可以降低小鼠卵巢中 Fe²⁺、GSH、抗超氧化物活性及 SOD 水平,抑制小鼠卵巢氧化应激及铁死亡,而卵巢功能早衰与骨质疏松密切相关,可见电针具有潜在的干预铁死亡的功效。同样,丁奕栋等^[49]研究发现,脉冲磁疗可有效减少成骨细胞铁死亡,主要是通过调控“磁疗-外泌体-铁蛋白”轴,对铁稳态、细胞内运输和骨质疏松症均有一定影响。

4 总结及展望

骨质疏松作为一种具有高致残率的慢性疾病,其特征是骨密度降低和骨骼微结构退化,导致骨折风险显著增加^[50]。目前市场上的药物能够在一定程度上缓解骨质疏松症状,但它们也伴随着一些不良反应,如肝肾功能损害、消化道不适、颌骨坏死以及潜在的恶性肿瘤风险。随着铁死亡相关研究的深入,我们充分挖掘中医药在治疗骨质疏松症方面独特的优势,包括中药单体、复方、电针和脉冲磁疗等;同样,中医药丰富的内在机制在临床上显示出确切的疗效,主要通过 GSH/GPX4、GCH1/BH4、FSP1/CoQ10 等通路发挥调节骨代谢、改善骨微环境、抗氧化和抗炎作用。在治疗过程中,基于铁死亡相关靶点,中医药注重调整和恢复成骨细胞、破骨细胞以及 BMSCs 之间的平衡,同时维护骨微环境的稳定,这对于骨质疏松症的长期管理和康复至关重要。未来,中医药干预铁死亡防治骨质疏松症的研究将继续深化,如探索其作用机制、筛选有效药物、降低药物毒性、提高药物的生物利用度以及促进研究成果向临床实践的转化,以期发掘更多安全、有效的治疗策略,为临床治疗提供更为精准的指导。

参考文献:

[1]COMPSTON J E,MCCLUNG M R,LESLIE W D. Osteoporosis[J]. Lancet,2019,393(10169):364-376.
[2]WEINSTEIN R S,MANOLAGAS S C. Apoptosis and osteoporosis. [J]. The American journal of medicine,2000,108(2):153-164.

[3] GAO Y, PATIL S, JIA J. The development of molecular biology of osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8182.

[4] GAO Z H, CHEN Z Y, XIONG Z F, et al. Ferroptosis – A new target of osteoporosis [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 165: 111836.

[5] 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.

[6] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107 – 125.

[7] HOU W, XIE Y C, SONG X X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425 – 1428.

[8] ZHANG J, ZHAO H, YAO G, et al. Therapeutic potential of iron chelators on osteoporosis and their cellular mechanisms [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 137: 111380.

[9] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298 – 308.

[10] SEAN ESSLINGER C, CYBULSKI K A, RHODERICK J F. Ngamma – aryl glutamine analogues as probes of the ASCT2 neutral amino acid transporter binding site [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(4): 1111 – 1118.

[11] SHIN D, LEE J, YOU J H, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase regulates cystine deprivation – induced ferroptosis in head and neck cancer [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101418.

[12] LEE H, ZANDKARIMI F, ZHANG Y L, et al. Energy – stress – mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 225 – 234.

[13] ZHENG J S, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920 – 937.

[14] LIN Z, LIU J, KANG R, et al. Lipid metabolism in ferroptosis. [J]. *Advanced biology*, 2021, 5(8): e2100396.

[15] LIU J, KANG R, TANG D L. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038 – 7050.

[16] SONG X X, XIE Y C, KANG R, et al. FANCD2 protects against bone marrow injury from ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 443 – 449.

[17] LUO C, XU W J, TANG X, et al. Canonical Wnt signaling works downstream of iron overload to prevent ferroptosis from damaging osteoblast differentiation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188: 337 – 350.

[18] 高焱, 刘功稳, 李光飞, 等. 中老年体检人群血清铁蛋白增加与骨量变化的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1059 – 1066.

[19] 黄蕾. 铁过载损伤中高危骨髓增生异常综合征患者骨髓间充质干细胞及促进转白的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.

[20] BALOGH E, TOLNAI E, NAGY B J, et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1640 – 1649.

[21] 张希, 邵高海. 高糖通过诱导铁死亡抑制骨髓基质细胞成骨分化[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(9): 1810 – 1817.

[22] LI M, YANG N, HAO L, et al. Melatonin inhibits the ferroptosis pathway in rat bone marrow mesenchymal stem cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling axis to attenuate steroid – induced osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8223737.

[23] LAN D M, YAO C, LI X, et al. Tocopherol attenuates the oxidative stress of BMSCs by inhibiting ferroptosis through the PI3k/AKT/mTOR pathway[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 938520.

[24] XIA D M, WU J H, XING M, et al. Iron overload threatens the growth of osteoblast cells via inhibiting the PI3K/AKT/FOXO3a/DUSP14 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 15668 – 15677.

[25] CEN W J, FENG Y, LI S S, et al. Iron overload induces G1 phase arrest and autophagy in murine preosteoblast cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6779 – 6789.

[26] JIANG Z X, WANG H, QI G B, et al. Iron overload – induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: an in vitro and in vivo study[J]. *IU-BMB Life*, 2022, 74(11): 1052 – 1069.

[27] GE W W, JIE J, YAO J, et al. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(4): 140.

[28] 赵延涛. ATF3 在 2 型糖尿病骨质疏松成骨细胞铁死亡中的作用与机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.

[29] 赵恒伍, 王文娟, 陈胜武. 铁超载通过 ASK1 – p38 通路介导的铁死亡途径抑制成骨细胞功能[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(6): 530 – 534.

[30] MA H D, WANG X D, ZHANG W L, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO – 1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9067610.

[31] LEMMA S, SBOARINA M, PORPORATO P E, et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79: 168 – 180.

[32] HOFBAUER L C, KUHNE C A, VIERECK V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2004, 4(3): 268 – 275.

[33] 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]. J Orthop Res, 2012, 30(11): 1843 – 1852.

[34] NI S, YUAN Y, QIAN Z, et al. Hypoxia inhibits RANKL – induced ferritinophagy and protects osteoclasts from ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 271 – 282.

[35] QU X Z, SUN Z Q, WANG Y, et al. Zoledronic acid promotes osteoclasts ferroptosis by inhibiting FBXO9 – mediated p53 ubiquitination and degradation [J]. PeerJ, 2021, 9: e12510.

[36] 张志达. 黄芩素调控 SLC7A11/GPX4 轴抑制铁死亡预防糖尿病性骨质疏松的机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[37] 郭冰清. 黄芩素对 erastin 诱导成骨细胞铁死亡的影响及潜在机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[38] 郑嘉乾. 股骨头 GPX4 含量及人参皂苷 Rg3 调控 GPX4 对 MSCs 成骨分化的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[39] LAN D M, QI S C, YAO C, et al. Quercetin protects rat BMSCs from oxidative stress via ferroptosis [J]. J Mol Endocrinol, 2022, 69(3): 401 – 413.

[40] 付殷, 刘宇洲, 胡晓阳, 等. 基于铁死亡通路研究淫羊藿苷对大鼠成骨细胞增殖分化的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2100 – 2103.

[41] JIN Y Q, WU S G, ZHANG L Y, et al. Artesunate inhibits osteoclast differentiation by inducing ferroptosis and prevents iron overload – induced bone loss [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2023, 132(2): 144 – 153.

[42] YANG F, YAN G, LI Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuated iron overload – induced dysfunction of mesenchymal stem cells via suppressing mitochondrial ROS [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1369 – 1379.

[43] ZHAO L, WANG Y, WANG Z J, et al. Effects of dietary resveratrol on excess – iron – induced bone loss via antioxidant character [J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(11): 1174 – 1182.

[44] HAO J, BEI J X, LI Z H, et al. Qing’e pill inhibits osteoblast ferroptosis via ATM serine/threonine kinase (ATM) and the PI3K/AKT pathway in primary osteoporosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 902102.

[45] 章轶立, 方圣杰, 李秋月, 等. 补骨生髓方对骨质疏松症模型大鼠氧化应激及铁死亡相关指标的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 75 – 79.

[46] 张驰, 章晓云, 柴源, 等. 金天格胶囊治疗维甲酸诱导骨质疏松大鼠的蛋白质组学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5634 – 5641.

[47] 李新春, 胡万钧, 甘发荣, 等. 杜仲 – 续断药对通过调控铁死亡途径对去卵巢骨质疏松症大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 103 – 106, 284 – 285.

[48] GENG Z X, NIE X L, LING L L, et al. Electroacupuncture may inhibit oxidative stress of premature ovarian failure mice by regulating intestinal microbiota [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4362317.

[49] 丁奕栋, 刘功稳, 张辉, 等. 脉冲磁疗对成骨细胞铁死亡的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(3): 264 – 269.

[50] 谢希, 高曦, 娄宏君, 等. 骨质疏松症的骨免疫机制及中药单体干预研究 [J]. 中医学报, 2023, 38(12): 2590 – 2597.

收稿日期: 2024 – 04 – 17

作者简介: 李典 (1998 –), 男, 江西南昌人, 硕士研究生, 研究方向: 骨与关节损伤、骨慢性疾病。

通信作者: 杨文龙 (1989 –), 男, 江西南昌人, 副主任医师, 研究方向: 骨与关节损伤、骨伤科教育改革研究。E – mail: y378759501@163.com

编辑: 吴楠