

骨骼疾病中的铁死亡：骨质疏松治疗靶点

谢恒¹, 顾叶¹, 顾赢楚¹, 吴泽睿¹, 方涛¹, 王秋霏¹, 彭育沁¹, 耿德春², 徐耀增²<https://doi.org/10.12307/2024.286>

投稿日期: 2023-02-23

采用日期: 2023-04-24

修回日期: 2023-05-25

在线日期: 2023-06-10

中图分类号:

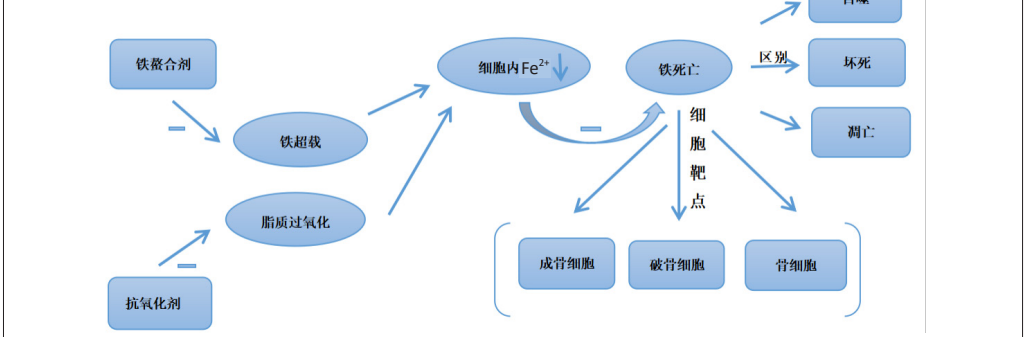
R459.9; R318; R681

文章编号:

2095-4344(2024)16-02613-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 铁死亡在骨质疏松症中的作用



文题释义:

铁死亡: 是一种以脂质活性氧积累为特征的铁依赖性非凋亡细胞死亡模式。过量铁和活性氧的积累可导致细胞死亡, 即铁死亡。
骨质疏松: 是一种全身性骨骼疾病, 其特征是骨密度和质量降低, 骨微结构破坏, 骨脆性增加, 从而使患者骨折发生率增加。

摘要

背景: 随着全球人口的老齡化加剧, 骨质疏松症的发病率不断增加, 了解其发病机制和提出治疗相关的新靶点显得至关重要。最近的研究表明, 铁死亡与一些骨骼疾病的发病机制密切相关, 例如炎性关节炎、骨质疏松症和骨关节炎等。

目的: 通过总结既往关于骨质疏松中铁死亡机制的研究, 为骨质疏松提供新的治疗思路和潜在的治疗靶点。

方法: 由第一作者应用计算机检索2000-2022年出版的文献, 以“铁死亡, 骨质疏松, 成骨细胞, 破骨细胞, 铁螯合剂, 活性氧, 核因子红系2相关因子2, Nrf2, 血红素加氧酶1, HO-1, 谷胱甘肽过氧化物酶4, GPX4”等为中文检索词检索中国知网、万方和维普数据库; 以“ferroptosis, osteoporosis, osteoblasts, osteoclasts, iron chelators, reactive oxygen species, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, heme oxygenase-1, glutathione peroxidase 4”等为英文检索词检索PubMed和Web of Science数据库, 按照入选标准最终共纳入70篇文献。

结果与结论: ①铁死亡与坏死、凋亡和自噬明显不同。在细胞形态和功能方面, 它不具有典型坏死的形态学特征, 它也不具有传统细胞凋亡的特征, 如细胞收缩、染色质凝集、凋亡小体的形成和细胞骨架的解体。与自噬相反, 铁死亡没有形成经典的封闭双层膜结构(自噬液泡)。形态学上, 铁死亡主要表现为线粒体明显收缩, 膜密度增加, 线粒体嵴减少或消失, 这与其他细胞死亡模式不同。②铁超载可通过显著抑制成骨分化和刺激破骨细胞生成来破坏骨稳态, 从而导致骨质疏松。铁超载干扰干细胞向成骨细胞的分化, 导致成骨细胞功能减弱, 体内骨代谢进一步失衡, 从而导致骨质疏松; 在铁超载的刺激下, 破骨细胞骨吸收增强, 骨丢失超过新骨的形成。③铁螯合剂被证明通过抑制破骨细胞活性和刺激成骨细胞的成骨分化而具有骨保护作用, 其潜在机制与抑制破骨细胞分化和促进成骨细胞分化有关; ④抗氧化剂可以防止更多的活性氧产生, 抑制骨吸收, 从而改善骨代谢, 有效预防骨质疏松症的发生。

关键词: 铁死亡; 骨质疏松; 成骨细胞; 破骨细胞; 铁螯合剂; 活性氧; 核因子红系2相关因子2; 血红素加氧酶1; 谷胱甘肽过氧化物酶4; 综述

Ferroptosis in bone diseases: therapeutic targets of osteoporosis

Xie Heng¹, Gu Ye¹, Gu Yingchu¹, Wu Zerui¹, Fang Tao¹, Wang Qiufei¹, Peng Yuqin¹, Geng Dechun², Xu Yaozeng²¹Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Changshu Affiliated Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China;²Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Xie Heng, Master candidate, Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Changshu Affiliated Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Gu Ye, MD, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Changshu First People's Hospital, Changshu Affiliated Hospital of Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: With the aging of the global population, the incidence rate of osteoporosis is also increasing. It is very important to further understand its

¹ 苏州大学附属常熟医院常熟市第一人民医院骨科, 江苏省常熟市 215500; ² 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215006

第一作者: 谢恒, 男, 苏州大学在读硕士, 主要从事关节外科的基础与临床研究。

通讯作者: 顾叶, 博士, 副主任医师, 苏州大学附属常熟医院常熟市第一人民医院骨科, 江苏省常熟市 215500

<https://orcid.org/0009-0002-7126-4102>(谢恒)

基金资助: 江苏省青年医学重点人才资助项目(QNRC2016751), 项目负责人: 耿德春; 江苏省六个一工程资助项目(LQY2016033), 项目负责人: 耿德春; 江苏省科技厅重点研发计划(社会发展)项目(BE2021673, BE2020666), 项目负责人: 顾叶; 苏州市科技局科技发展计划项目(SYSD2022023, SYSD2020013), 项目负责人: 顾叶; 苏州市卫健委临床重点病种诊疗项目(LCZX201824), 项目负责人: 顾叶; 江苏省常熟市科技局科技发展计划项目(CS202119), 项目负责人: 王秋霏; 江苏省常熟市科技局科技发展计划项目(CS201817), 项目负责人: 顾叶; 苏州大学横向课题项目(H200833), 项目负责人: 顾叶

引用本文: 谢恒, 顾叶, 顾赢楚, 吴泽睿, 方涛, 王秋霏, 彭育沁, 耿德春, 徐耀增. 骨骼疾病中的铁死亡: 骨质疏松治疗靶点

[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16):2613-2618.



pathogenesis and propose new therapeutic targets. Recent studies have shown that ferroptosis is closely related to the pathogenesis of some bone diseases, such as inflammatory arthritis, osteoporosis and osteoarthritis.

OBJECTIVE: To summarize the previous studies on the mechanism of ferroptosis in osteoporosis, so as to provide new therapeutic ideas and potential therapeutic targets for osteoporosis.

METHODS: The first author used the computer to search the documents published from 2000 to 2022 in CNKI, WanFang, VIP, PubMed and Web of Science with the key words of "ferroptosis, osteoporosis, osteoblasts, osteoclasts, iron chelators, reactive oxygen species, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, heme oxygenase-1, glutathione peroxidase 4, review" in Chinese and English. A total of 70 articles were finally included according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Ferroptosis is significantly different from necrosis, apoptosis and autophagy. In terms of cell morphology and function, it does not have the morphological characteristics of typical necrosis, nor does it have the characteristics of traditional apoptosis, such as cell contraction, chromatin condensation, the formation of apoptotic bodies and the disintegration of cytoskeleton. Contrary to autophagy, ferroptosis does not form a classical closed bilayer membrane structure (autophagic vacuole). Morphologically, ferroptosis is mainly manifested by obvious contraction of mitochondria, increased membrane density, and reduction or disappearance of mitochondrial cristae, which are different from other cell death modes. Iron overload can destroy bone homeostasis by significantly inhibiting osteogenic differentiation and stimulating osteoclast formation, leading to osteoporosis. Iron overload interferes with the differentiation of stem cells to osteoblasts, leading to a weakened osteoblast function and further imbalance of bone metabolism in the body, which eventually leads to osteoporosis. Stimulated by iron overload, osteoclast bone resorption is enhanced and bone loss exceeds new bone formation. Iron chelators have been proved to have osteoprotective effects by inhibiting osteoclast activity and stimulating osteogenic differentiation of osteoblasts. Its potential mechanism is related to inhibiting osteoclast differentiation and promoting osteoblast differentiation. Antioxidants can prevent reactive oxygen species production and inhibit bone absorption, thus improving bone metabolism and effectively preventing osteoporosis.

Key words: ferroptosis; osteoporosis; osteoblast; osteoclast; iron chelator; reactive oxygen species; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; heme oxygenase-1; glutathione peroxidase 4; review

Funding: Jiangsu Province Young Medical Key Talents Program, No. QNRC2016751 (to GDC); Jiangsu Six-One Project Funding Project, No. LQY2016033 (to GDC); Key Research & Development Plan (Social Development) Project of Jiangsu Provincial Department of Science and Technology, Nos. BE2021673 and BE2020666 (to GY); Science and Technology Development Plan Project of Suzhou Science and Technology Bureau, Nos. SYSD2022023 and SYSD2020013 (to GY); The Diagnosis and Treatment Project of Clinical Key Diseases of Suzhou Municipal Health and Health Commission, No. LCZX201824 (to GY); Science and Technology Plan Projects of Changshu Health Commission, Nos. CS202119 (to WQF) and CS201817 (to GY); Soochow University Horizontal Project, No. H200833 (to GY)

How to cite this article: XIE H, GU Y, GU YC, WU ZR, FANG T, WANG QF, PENG YQ, GENG DC, XU YZ. Ferroptosis in bone diseases: therapeutic targets of osteoporosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(16):2613-2618.

0 引言 Introduction

随着全球人口的老齡化，骨质疏松症的发病率也在增加。骨质疏松症是一种全身性骨疾病，其特征是骨密度和质量降低、骨微结构破坏、骨脆性增加^[1]。骨质疏松症分为两大类：原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症可分为绝经后骨质疏松症、老年性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。目前对骨质疏松症的治疗是有限的，改变已知的危险因素、增加体育锻炼、均衡饮食以及钙和维生素D补充剂是骨质疏松症药物治疗的重要辅助手段^[2-3]。但以上这些并不能单独用作骨质疏松症的治疗，这些因素只能作为一种重要的辅助手段。临床多种药物已被批准用于骨质疏松症的治疗。例如钙联合维生素D、双膦酸盐、雌激素替代疗法、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、甲状旁腺激素、阿仑膦酸盐^[3]。越来越多的人正在经历这个问题，因此解决这一问题迫在眉睫。此外，先前关于自噬、细胞凋亡和骨质疏松症的研究也存在一些不足^[4-5]。铁死亡的发现可能为骨质疏松症的治疗提供一个新的方向。随着对铁死亡的进一步理解，铁死亡被认为是骨质疏松症的一个新因素。TIAN等^[6]通过流式细胞术、荧光显微镜和线粒体膜电位分析细胞内不稳定铁水平，观察到脱铁诱导的体外成骨细胞死亡参与了线粒体凋亡途径。体内铁超载可诱导成骨细胞凋亡和骨质疏松^[7-8]。线粒体凋亡和活性氧诱导的坏死与铁死亡密切相关，导致成骨细胞死亡，从而引起骨质疏松，见图1。此外，有一些专家发现骨质疏松小鼠的成骨细胞和破骨细胞功能等铁死亡特征反映在股骨显微CT测量的骨密度、骨小梁数和骨小梁骨量上^[9]。上述研究表明，铁死亡对骨质疏松有很大的影响。最近，NI等^[10]观察到铁死亡在核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)诱导的破骨细胞分化过程中影响了破骨细胞。在无缺氧的情况下刺激RANKL时，转铁蛋白受体1过表达和下调乌头酶活性诱导的铁蛋白数量显著减少可导致铁死亡。然而，在缺氧条件下，这些关于细胞内铁稳态变化和噬铁细胞寿命激活的现象无法观察到。此外，他们还发现缺氧诱导因子1α在体外缺氧条件下损害自噬通量。二甲氧基雌二醇是一种缺氧诱导因子1α特异性抑制剂，可在体内预防去卵巢诱导的大鼠骨质疏松症，这可能是由于铁死亡标志物如前列腺素内过氧化酶和丙二醛的增加。此外，还有学者通过比较不同年龄小鼠，发现骨髓肌发生铁死亡的有趣现象与铁代谢和脂质过氧化物的变化以及转铁蛋白受体1的不同表达有关。肌肉注射表达转铁蛋白受体1的慢病毒，可促进不同年龄组小鼠骨髓肌再生，抑制铁死亡，从而预防骨质疏松^[11]。LIU等^[12]通过体内骨质疏松动物模型和体外细胞模型进一步阐明了铁死亡与骨质疏松的关系。铁死亡是近年来发现的一种新的细胞死亡形式，其主要特征包括铁超载和活性氧的积累。越来越

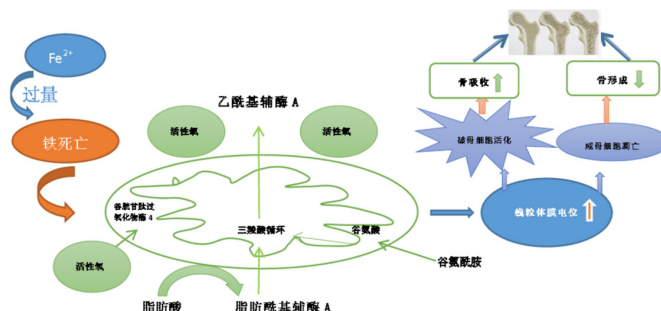


图1 | 铁死亡作用机制图解

多的证据表明，铁死亡与骨质疏松症的发生和发展有关，其调节可以有效预防骨质疏松症。因此，文章从骨质疏松症的发病机制及铁死亡与骨质疏松症之间的关系出发，进一步阐明铁死亡在骨质疏松症中的作用，为治疗骨质疏松症提供了新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索者及检索时间 由第一作者于2022年10月进行检索。
- 1.1.2 检索文献时限 2000-2022年。
- 1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、万方、中国知网和维普数据库。
- 1.1.4 检索词 英文检索词为“ferroptosis, osteoporosis, osteoblasts, osteoclasts, iron chelators, reactive oxygen species, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, heme oxygenase 1, glutathione peroxidase 4”等；中文检索词为“铁死亡, 骨质疏松, 成骨细胞, 破骨细胞, 铁螯合剂, 活性氧, 核因子κ系2相关因子2, Nrf2, 血红素加氧酶1, HO-1, 谷胱甘肽过氧化物酶4, GPX4”等。
- 1.1.5 检索文献类型 包括研究原著、综述、述评、经验交流、病例报告、荟萃分析和临床试验。
- 1.1.6 检索策略 以PubMed数据库检索策略为例，见图2。
- 1.1.7 文献检索量 初步检索到435篇文章。
- 1.2 入选标准 ①铁死亡对成骨细胞及破骨细胞的影响及作用机制的相关文献；②铁死亡与骨质疏松和氧化应激相关研究的文献；③铁死亡调节剂对成骨及破骨作用的相关文献。
- 1.3 排除标准 与文章主题无关的文献，研究质量较差的文献，重复性研究及陈旧性文献。

```
#1 ferroptosis [Title/Abstract]
#2 osteoporosis [Title/Abstract]
#3 osteoblasts [Title/Abstract]
#4 osteoclasts [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 iron chelators [Title/Abstract]
#7 reactive oxygen species [Title/Abstract]
#8 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 [Title/Abstract]
#9 Heme oxygenase-1 [Title/Abstract]
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 glutathione peroxidase 4 [Title/Abstract]
#12 review [Title/Abstract]
#13 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (#10 OR #2 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12)
```

图 2 | PubMed 数据库检索策略

1.4 质量评估 通过计算机检索与手工检索,共检索到 435 篇参考文献。按入选标准进行人工筛选,排除与主题相关性差及重复、陈旧的文献,最终纳入 70 篇文献。纳入研究的文献包括研究原著、综述、临床试验、述论等,见图 3。

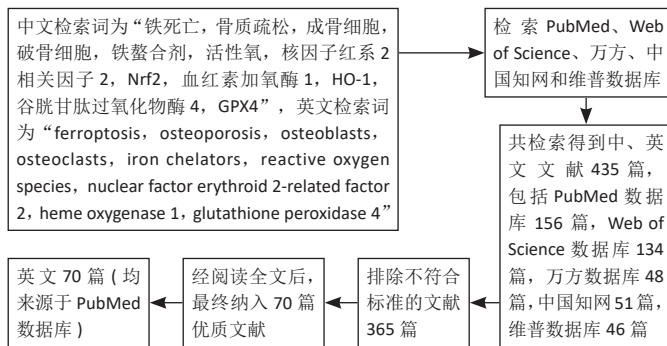


图 3 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 铁死亡与自噬、坏死、凋亡的区别 铁死亡是一种新的细胞死亡模式,其特征是铁介导的脂质过氧化物的积累。2012 年, DIXON 等^[13-14]首次提出了铁死亡的定义,这是一种以脂质活性氧积累为特征的铁依赖性非凋亡细胞死亡模式。铁死亡是一种与凋亡、坏死和自噬不同的铁依赖性新型程序性细胞死亡模式^[13]。在细胞形态学特征方面,线粒体萎缩、线粒体危象减少甚至消失、膜密度增加。在生物学特性方面,胱氨酸摄取减少,谷胱甘肽耗竭,胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白活性抑制,铁离子和活性氧异常聚集。在基因水平上,铁死亡主要受核糖体蛋白 L8、铁反应元件结合蛋白 2、酰基 CoA 合成酶家族成员 2 以及代谢和储存基因 TFRC、ISCU、FTH1、FTL 和 SLC11A2 的调节^[15]。而细胞凋亡的特征是核碎裂、凋亡小体的形成以及促凋亡 B 细胞淋巴瘤 2 等蛋白的激活。它导致线粒体外膜通透性增加和活性氧的产生,从而释放凋亡因子并促进半胱氨酸级联激活^[16-17]。在坏死过程中,质膜破裂、细胞质细胞器肿胀、核小体间 DNA 断裂缺陷、ATP 消耗和损伤相关分子模式释放^[18-19]。自噬的特点是自噬液泡的积累、细胞质空泡化、染色质不凝集、微管相关蛋白 1 轻链 3 转化为微管相关蛋白 2 轻链 3, p62 裂解^[20-21], 见表 1。

表 1 | 铁死亡与细胞凋亡、自噬和坏死的对比

细胞死亡类型	形态学特征	其他功能	检测指标
铁死亡	线粒体变小, 线粒体嵴减少	铁离子聚集, 细胞膜破裂	活性氧, PTGS 个; NADPH ↓
自噬	自溶体	细胞核和细胞膜无明显变化	LC3- I → LC3- II
细胞凋亡	细胞变圆, 染色质浓缩碎裂, 细胞质萎缩	细胞收缩, 细胞质流出, 膜空泡	Caspase 酶 ↑; 细胞内钙离子 ↑
坏死	一般性质膜破裂, 细胞质和细胞器肿胀	中度染色质凝集, 溢出细胞成分进入微环境	RIP1, RIP3

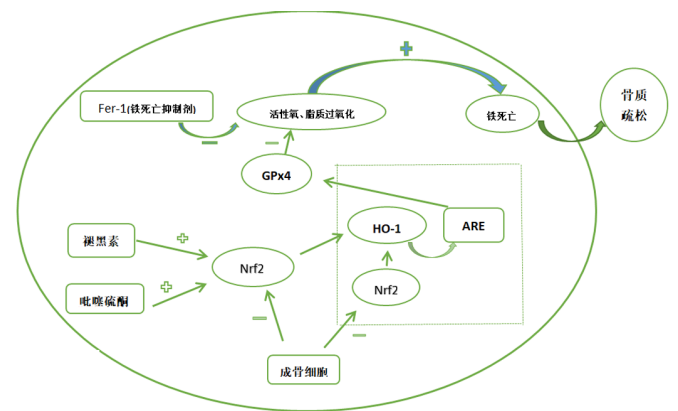
表注: PTGS 为前列腺素内过氧化物合酶; NADPH 为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; LC3- I 为微管相关蛋白 1 轻链 3; LC3- II 为微管相关蛋白 2 轻链 3; Caspase 酶为含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; RIP1 为 RNA 结合蛋白免疫沉淀 1; RIP3 为 RNA 结合蛋白免疫沉淀 3

2.2 骨质疏松靶细胞与铁死亡的关系

2.2.1 铁死亡和成骨细胞 铁稳态的存在对细胞的正常生理功能很重要。研究发现, 骨质疏松与铁稳态密切相关, 细胞内铁稳态主要由多种铁相关蛋白调节, 包括细胞内铁蛋白、二价金属转运蛋白 1、转铁蛋白受体和转铁蛋白^[22]。铁超载是由成骨细胞中二价金属转运蛋白 1 的过度表达引起的, 导致氧化应激反应, 并最终影响成骨细胞的成骨功能, 这在 2 型糖尿病性骨质疏松的发病机制中起着重要作用^[23-25]。MA 等^[9]和 WANG 等^[26]都发现, 高糖可以通过增加双层线粒体膜的密度和减少线粒体嵴来影响成骨细胞的线粒体形态, 并且线粒体形态的这些变化与铁死亡特征一致。高糖还改变成骨功能相关指标, 包括骨保护素和骨钙素的表达减少, 碱性磷酸酶活性降低, 并减少矿化结节的形成^[9, 26]。此外, 高糖还可以增加细胞内活性氧含量, 促进过氧化脂的积累, 并降低细胞中脱铁相关蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达水平, 导致成骨细胞的脱铁和成骨功能下降。先前的研究证实, 核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路直接位于活性氧的下游^[27], 它参与调节抗氧化反应元件依赖基因的转录, 以及平衡氧化介质和维持细胞氧化还原稳态, 因此也被认为是铁死亡的重要调节因子^[28-29]。

研究发现, 内源性抗氧化剂褪黑素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 降低暴露于高糖的 MC3T3-E1 细胞中过氧化脂和活性氧的水平, 增加 GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11 的活性, 并抑制高糖诱导的铁死亡。这反过来又增强了成骨能力, 促进了骨小梁的形成, 增加了骨矿物质密度和相对于总组织体积以及骨小梁数量的骨体积, 并改善了骨微结构。siRNA 敲除 Nrf2 抑制了褪黑素对成骨细胞活性的有益作用。研究表明, Nrf2 信号通路在褪黑素对骨质疏松的干预中发挥了关键作用^[9], 还发现全髋关节置换手术失败和翻修最常见的原因之一是无菌性松动。无菌性松动可能是由植入物表面释放的颗粒诱导的骨溶解引起的, 导致 MC3T3-E1 成骨细胞程序性死亡。

氧化亚铜纳米颗粒通过下 Nrf2- 抗氧化反应元件信号通路和诱导植入物周围骨溶解, 促进成骨细胞的铁死亡。因此, 用铁素抑制素 1 和 Nrf2 激活剂吡嗪硫酮阻断铁死亡显著改善了颗粒植入引起的骨溶解, 这为治疗无菌性松动提供了一种潜在的策略^[30], 见图 4。线粒体铁蛋白 (FtMt) 是一种储存铁离子并具有铁氧化酶活性的蛋白质。它可以减少线粒体中游离 Fe²⁺ 的量, 防止过量 Fe²⁺ 发生芬顿反应, 从而降低活性氧的含量^[31]。WANG 等^[26]发现, 在高糖条件下, 成骨细胞中线粒体二价金属转运蛋白 1 的表达增加导致铁超载, FtMt 的过表达可降低细胞内活性氧水平并抑制成骨细胞的铁死亡。然而, 沉默 FtMt 通过 ROS/PINK1/Parkin 途径诱导线粒体吞噬, 促进了成骨细胞的铁死亡, 加速了骨质疏松的病理过程。总之, 成骨细胞中铁死亡的抑制减缓了骨质疏松的发展。褪黑素可以通过激活 Nrf2/HO-1 途径显著降低铁死亡水平, 从而提高 MC3T3-E1 的成骨能力, 见表 2。



图注: Nrf2 为核因子红系 2 相关因子 2; HO-1 为血红素加氧酶 1; ARE 为抗氧化反应元件; GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4
图 4 | 铁死亡抑制剂及抗氧化剂通过 Nrf2/HO-1、Nrf2/ARE 信号通路发挥作用

表 2 | 通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路来改善骨质疏松

作者	药物	调控通路	意义
MA 等 ^[9]	褪黑素	Nrf2/HO-1	降低细胞内脂质活性氧水平, 提高谷胱甘肽过氧化物酶活性, 抑制高糖诱导的铁死亡效应
KIM 等 ^[32]	叶绿醇	Nrf2/HO-1	抑制活性氧的积累来抑制氧化应激, 同时恢复抗氧化酶
XIAO 等 ^[33]	槲皮素	Nrf2/HO-1	减少活性氧产生来减轻氧化应激损伤, 并且预防铁过载诱导的骨质疏松症

表注: Nrf2 为核因子红细胞 2 相关因子 2; HO-1 为血红素加氧酶 1

氧化亚铜纳米颗粒下调 Nrf2- 抗氧化反应元件信号通路可促进成骨细胞的铁死亡, 这是影响骨溶解的潜在机制。铁素抑制素 1 和吡嗪硫酮的联合应用显著改善了成骨细胞铁死亡和骨溶解的严重程度, 而 FtMt 缺乏通过 ROS/PINK1/Parkin 途径诱导线粒体吞噬, 从而导致成骨细胞的铁死亡, 导致 2 型糖尿病性骨质疏松。这些结果表明 FtMt 可能是 2 型糖尿病性骨质疏松治疗的潜在靶点。

2.2.2 铁死亡和破骨细胞 铁蛋白是一种储存过量细胞铁的蛋白质, 当细胞处于缺铁状态时可能会被降解, 称为“铁蛋白自噬”, 这将增加对细胞内 Fe²⁺ 引起的铁死亡的敏感性^[34]。破骨细胞作为酸分泌细胞和吸收性骨细胞, 含有丰富的线粒体, 以维持高能量需求^[35]。因此, 成熟破骨细胞比其他骨细胞需要更多的细胞内游离铁^[36]。研究发现, 铁蛋白自噬是由铁蛋白重链核受体辅激活因子 4 复合自噬体降解引发的过程。在有氧条件下, 它被核因子 κB 配体的受体激活剂激活。缺铁反应的发生 (转铁蛋白受体 1 升高, 铁蛋白降低) 显著增加了丙二醛水平, 并诱导破骨细胞铁死亡。相反, 缺氧诱导因子 1α 可以减少 RANKL 诱导的铁蛋白自噬和缺氧条件下的自噬通量, 并保护破骨细胞免于铁死亡。体内研究进一步表明, 缺氧诱导因子 1α 特异性抑制剂 2- 甲氧基雌二醇可防止去卵巢小鼠的骨丢失^[40]。研究还发现, 青蒿素及其相关化合物不仅在临床上被用作抗疟药物, 而且还被用作治疗骨质流失的潜在替代药物, 可能的机制是青蒿素化合物在破骨细胞分化过程中显著增加转铁蛋白受体 1 介导的铁摄取。

在酸性内体中, Fe³⁺ 被还原为 Fe²⁺, Fe²⁺ 通过二价金属离子转运体 1 被释放到细胞质中作为易铁池。此外, 青蒿素化合物通过下调 RANKL 诱导的破骨细胞生成所涉及的途径, 选择性地抑制破骨细胞分化, 导致破骨细胞铁死亡^[37]。总之, 青蒿素及其相关化合物在非细胞毒性浓度下显著抑制 RANKL 诱导的骨髓来源巨噬细胞向破骨细胞的分化, 而 2- 甲氧基雌二醇通过上调 RANKL 而诱导铁蛋白自噬。两者都会导致破骨细胞的铁死亡, 减少破骨细胞生成, 并抑制骨吸收, 这可能是骨质疏松的替代治疗方法。尽管青蒿素最初是从青蒿中分离出来的, 并且在疟疾治疗中有很长的安全应用历史, 但仍不清楚青蒿素化合物是否具有不良反应, 如低钙血症。需要进一步的研究来评估与目前用于确保青蒿素疗效和安全性的其他抗骨质疏松药物的可能相互作用。

2.2.3 铁死亡和骨细胞 骨细胞活力的丧失是骨质疏松症的一个致病因素。然而, 骨细胞死亡的机制尚不清楚, 很少有研究以骨细胞为靶细胞来探讨骨质疏松症中铁死亡的机制。最近的一项研究发现, 糖尿病微环境显著增强了体外骨细胞脱铁, 如大量脂质过氧化和铁超载。根据 RNA 测序结果, 骨细胞中 HO-1 表达显著上调。HO-1 对于糖尿病性骨质疏松中的骨细胞铁死亡至关重要^[38]。靶向铁死亡 (注射铁死亡抑制剂 Fer-1) 或 HO-1 (注射锌原卟啉, HO-1 抑制剂) 可以通过破坏脂质过氧化来逆转糖尿病性骨质疏松中的骨细胞死亡, 最终逆转骨丢失。

铁超载诱导 MLO-Y4 骨细胞样细胞和原代骨细胞凋亡。过量的铁显著促进 MLO-Y4 细胞中 RANKL 的表达, 促进破骨细胞分化并增加骨吸收能力^[39]。因此, 不可否认的是, 骨细胞中铁死亡的调控也成为治疗骨质疏松症的新靶点。

2.3 骨质疏松症的新治疗靶点——铁死亡 铁超载和活性氧积累是铁死亡的主要特征, 脂质过氧化是其关键, 因此, 调节铁死亡需要它们作为靶点。例如, 氧化应激诱导的铁死亡涉及椎间盘退变的进展, 椎间盘退变是骨代谢疾病之一。铁超载在过氧叔丁醇诱导的人类髓核细胞铁死亡中起着重要作用^[40]。众所周知, 扁豆醇是一种生物活性化合物, 可以抵抗活性氧并特异性恢复铁蛋白功能, 它的使用可以逆转椎间盘退变的进展, 这表明抑制铁死亡可以减缓椎间盘退变的进程^[41]。作为另一种骨

代谢疾病, 骨质疏松与活性氧的积累有关。类似地, 铁超载也参与骨质疏松的形成。铁超载和活性氧积累是铁死亡的显著特征。因此, 调节铁死亡可以成为骨质疏松症治疗的新目标。见表 3。

表 3 | 调控铁超载及氧化应激从而改善骨质疏松

作者	药物	意义
CHEN 等 ^[42]	去铁胺	抑制体内铁超载, 减弱成骨抑制
JING 等 ^[43]	淫羊藿苷	通过抑制氧化应激来防止铁超载引起的骨质流失
HUANG 等 ^[44]	杨梅苷	减少活性氧和骨吸收细胞因子而具有对骨质疏松症的保护作用
NI 等 ^[40]	缺氧诱导	缺氧抑制 RANKL 诱导的铁蛋白吞噬并保护破骨细胞免受因子 1α 死亡

表注: RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体

2.3.1 铁超载调节 铁整合剂对铁超载引起的骨质疏松症有极好的治疗效果。目前临床上使用的 3 种铁整合剂是去铁胺、去铁酮和去铁罗^[45]。去铁胺在骨质疏松症中的作用机制主要表现为: 首先, 在缺乏 pVHL 的小鼠中, 成骨细胞中的缺氧诱导因子 1α 激活可以显著增加血管生成, 并产生更多的骨, 以响应牵张成骨^[46]。去铁胺是一种缺氧诱导因子 1α 激活剂, 可以增加血管生成和成骨。成骨细胞中缺氧诱导因子通路的条件激活可以增加血管生成和成骨, 并保护小鼠免受去卵巢诱导的骨丢失^[47]。其次, 去铁胺通过 Wnt/β-catenin 信号通路刺激间充质干细胞的骨形成^[48], 并通过 Nrf2 相关因子介导的抗氧化信号通路促进入牙周膜细胞的成骨细胞分化^[49]。最后, 去铁胺逆转了骨质疏松模型中升高的铁水平并降低了铁负荷^[50]。斑马鱼体内的铁超载显著抑制骨形成, 同时伴有成骨细胞特异性基因的表达减少^[42]。铁对成骨细胞和骨形成的不良影响可能与活性氧诱导的氧化应激增加有关, 去铁胺能减少铁过载幼年斑马鱼的氧化应激, 从而促进幼年斑马鱼骨形成。去铁胺可以逆转辐射诱导的铁水平升高和骨小梁退化, 并在体外辐射环境中抑制破骨细胞分化^[51]。

铁蛋白是一种储存铁的蛋白质, 当细胞缺乏铁时, 它会降解产生游离铁。游离铁通过与核受体共激活因子 4 结合传递到早期自噬囊泡, 然后导致其降解并释放到细胞质中^[52]。此外, 线粒体中的铁-硫簇在富氧环境中快速降解^[53], 铁-硫簇的丢失可导致转铁蛋白受体 1 增加和铁蛋白重链减少, 促进铁死亡。破骨细胞是具有丰富线粒体的高能量需求细胞^[54-55]。成熟的破骨细胞需要比其他细胞更多的细胞内游离铁来满足线粒体的生物发生和能量需求。因此, 一旦线粒体铁-硫簇降解, 破骨细胞可能容易发生铁死亡。缺氧可抑制铁蛋白吞噬, 保护破骨细胞免于铁死亡。缺氧诱导因子 1α 抑制剂二甲氧基雌二醇通过促进破骨细胞铁死亡来预防去卵巢诱导的小鼠骨质疏松症。外泌体是细胞间通信的重要媒介, 参与许多生理和病理过程^[56]。内皮细胞的外泌体可以通过抑制铁蛋白依赖性铁死亡, 逆转糖皮质激素引起的成骨抑制^[57-58]。

过量的铁和脂质过氧化在铁死亡中是不可或缺的。游离不稳定的铁和脂质过氧化物通过芬顿反应产生大量活性氧, 从而导致铁死亡。因此, 可以通过调节铁超载以及解决氧化应激来控制铁死亡, 两者是相互关联和互补的。

2.3.2 氧化应激的调节 活性氧的大量积累是铁死亡的重要特征之一, 氧化应激也是骨质疏松的重要致病因素。过量的铁会破坏骨组织的氧化还原平衡, 导致抗氧化剂的减少和脂质过氧化物的积累, 从而影响 DNA 复制并导致细胞死亡。淫羊藿苷具有抗氧化和抗骨质疏松作用。铁超载可通过芬顿反应产生大量活性氧, 诱导成骨细胞凋亡, 抑制成骨细胞分化, 促进破骨细胞分化。口服淫羊藿苷通过逆转这些效应, 显著防止铁超载小鼠的骨质流失^[43], 见图 5。

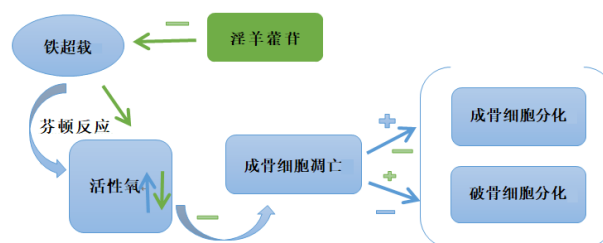


图 5 | 淫羊藿苷作用和机制

不难看出,抗氧化剂可以通过调节铁代谢来维持正常的氧化还原稳态,尤其是在铁过载的情况下。杨梅苷是一种从植物中分离出来的强效抗氧化剂。在氧化应激诱导的细胞损伤模型中加入杨梅苷可降低 RANKL 表达和活性氧产生,降低血清丙二醛水平,并增加谷胱甘肽活性。在动物模型中,它的使用改善了骨骼的微观结构。由此可见杨梅苷对骨质疏松症的治疗作用与调节氧化应激诱导的铁死亡有关^[44]。维生素 C 可以预防骨质疏松^[59],它增加了去卵巢大鼠的成骨基因表达和抗氧化能力^[60-61]。抗氧化剂的使用在骨质疏松症的治疗中起着至关重要的作用。例如,茶多酚的骨保护作用是通过抗氧化或抗炎机制介导的^[62]。假蛋白 A 可以抑制破骨细胞的生成和活性氧水平的升高,防止去卵巢诱导的骨丢失^[63]。最近的一项研究表明,一种新的以 RANKL 为靶点的黄酮苷通过抑制活化 T 细胞核因子 1 和活性氧来预防骨质疏松症^[64]。这些结果表明,抗氧化剂可以防止更多的活性氧产生,抑制骨吸收,从而改善骨代谢,有效预防骨质疏松症的发生。

高糖诱导成骨细胞毒性和脂质过氧化物积累,通过增加活性氧、脂质过氧化和谷胱甘肽耗竭而导致铁死亡。然而,这些效应被铁死亡抑制剂和铁螯合剂逆转^[9]。Nrf2 是活性氧的直接下游,是调节细胞抗氧化反应的关键转录因子,Nrf2 在减轻脂质过氧化和调节铁死亡中发挥关键作用^[28]。在 Nrf2 激活的许多抗氧化酶中,HO-1 具有更好的抗氧化能力并抑制细胞凋亡,HO-1 对于糖尿病微环境诱导的铁死亡至关重要^[38]。通过激活 Nrf2/HO-1 途径,褪黑素可以显著减少 MC3T3-E1 细胞中的铁死亡,并提高成骨能力^[9]。

GPX4 和硒蛋白是一种重要的抗氧化酶,可抑制铁死亡。GPX4 通过将反应性醛还原为醇形式起到抗氧化剂的作用^[65]。硒通过形成第 21 个氨基酸硒半胱氨酸参与 GPX4 合成的分子机制已经阐明^[66]。与铁一样,硒在铁死亡中也起着决定性作用^[67-69]。依布硒是一种具有抗炎和抗氧化特性的无毒有机硒药物,通过调节 RANKL/骨保护素比值抑制破骨细胞的形成,恢复小鼠模型中脂多糖介导的骨丢失^[70]。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献 目前市场上用于治疗骨质疏松症的药物和生物制剂具有一定的临床疗效。阐明铁死亡和骨质疏松的分子机制可以为骨代谢提供实质性的见解,从而为预防和治疗骨质疏松提供新疗法。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章从铁死亡的主要特征出发,以成骨细胞、破骨细胞及骨细胞为靶点,通过减少体内铁超载以及抑制活性氧的产生,从而改善骨质疏松,为今后阐明骨质疏松的新机制和开发治疗骨质疏松的新技术、新药物提供研究思路。

3.3 综述的局限性 目前关于骨质疏松中铁死亡的研究并不充分,仍然需要更加深入的研究。下一步研究应该着重于铁死亡在骨质疏松治疗中的信号通路,以及各信号通路之间的联系,只有这样才能更加深入的了解铁死亡在骨质疏松治疗中扮演的角色。

3.4 综述的重要意义 调节铁死亡可以成为治疗骨质疏松的方法。阐明铁死亡在骨质疏松症中的作用可能为骨代谢研究提供新的思路。

3.5 课题专家组对未来的建议 由于铁死亡是一种新的细胞死亡形式,关于铁死亡的研究还处于起步阶段,其机制和相关信号通路仍需进一步探索,以确定在骨质疏松症治疗中调节铁死亡的新靶点,为骨质疏松症的治疗提供更有效和更好的选择。因此,铁死亡调节有望成为预防和治疗骨质疏松症的一种新疗法。

致谢: 感谢常熟市第一人民医院骨科顾叶主任对文章撰写的指导及修改所做出的贡献,同时感谢苏州大学骨科研究所耿德春教授对文章撰写思路的指导。

作者贡献: 谢恒负责文章撰写及文献搜集;顾叶、耿德春负责文章思路设计及文章修改;方涛、吴泽睿、顾赢楚负责文献搜集;徐耀增、彭育沁、王秋霏负责文章修改。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅

读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- LANE NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
- SRIVASTAVA M, DEAL C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(3):529-555.
- BACCARO LF, CONDE DM, COSTA-PAIVA L, et al. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging.* 2015;10:583-591.
- WEINSTEIN RS, MANOLAGAS SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med.* 2000;108(2):153-164.
- KIM KH, LEE MS. Autophagy--a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):322-337.
- TIAN Q, WU S, DAI Z, et al. Iron overload induced death of osteoblasts in vitro: involvement of the mitochondrial apoptotic pathway. *PeerJ.* 2016;4:e2611.
- TIAN Q, QIN B, GU Y, et al. ROS-Mediated Necroptosis Is Involved in Iron Overload-Induced Osteoblastic Cell Death. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1295382.
- GE W, JIE J, YAO J, et al. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts. *Mol Med Rep.* 2022;25(4):140.
- 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. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9067610.
- NI S, YUAN Y, QIAN Z, et al. Hypoxia inhibits RANKL-induced ferritinophagy and protects osteoclasts from ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2021;169:271-282.
- DING H, CHEN S, PAN X, et al. Transferrin receptor 1 ablation in satellite cells impedes skeletal muscle regeneration through activation of ferroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(3):746-768.
- LIU P, WANG W, LI Z, et al. Ferroptosis: A New Regulatory Mechanism in Osteoporosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2634431.
- DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060-1072.
- DIXON SJ, STOCKWELL BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014;10(1):9-17.
- STOCKWELL BR, FRIEDMANN ANGELI JP, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell.* 2017;171(2):273-285.
- STRASSER A, O'CONNOR L, DIXIT VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:217-245.
- WANG X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 2001;15(22):2922-2933.
- KROEMER G, GALLUZZI L, VANDENABEELE P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009;16(1):3-11.
- VANLANGENAKKER N, VANDEN BERGHE T, VANDENABEELE P. Many stimuli pull the necrotic trigger, an overview. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):75-86.
- BERGMANN A. Autophagy and cell death: no longer at odds. *Cell.* 2007;131(6):1032-1034.
- YANG Y, KLIONSKY DJ. Autophagy and disease: unanswered questions. *Cell Death Differ.* 2020;27(3):858-871.
- LEDESMA-COLUNGA MG, WEIDNER H, VUJIC SPASIC M, et al. Shaping the bone through iron and iron-related proteins. *Semin Hematol.* 2021;58(3):188-200.
- LIU F, ZHANG WL, MENG HZ, et al. Regulation of DMT1 on autophagy and apoptosis in osteoblast. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):275-283.

- [24] MENG HZ, ZHANG WL, LIU F, et al. Advanced Glycation End Products Affect Osteoblast Proliferation and Function by Modulating Autophagy Via the Receptor of Advanced Glycation End Products/Raf Protein/Mitogen-activated Protein Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase/ Extracellular Signal-regulated Kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) Pathway. *J Biol Chem.* 2015;290(47):28189-28199.
- [25] ZHANG WL, MENG HZ, YANG MW. Regulation of DMT1 on Bone Microstructure in Type 2 Diabetes. *Int J Med Sci.* 2015;12(5):441-449.
- [26] WANG X, MA H, SUN J, et al. Mitochondrial Ferritin Deficiency Promotes Osteoblastic Ferroptosis Via Mitophagy in Type 2 Diabetic Osteoporosis. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(1):298-307.
- [27] ZHANG DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev.* 2006;38(4):769-789.
- [28] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.* 2019;23:101107.
- [29] SONG X, LONG D. Nrf2 and Ferroptosis: A New Research Direction for Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2020;14:267.
- [30] XU Y, SANG W, ZHONG Y, et al. CoCrMo-Nanoparticles induced peri-implant osteolysis by promoting osteoblast ferroptosis via regulating Nrf2-ARE signalling pathway. *Cell Prolif.* 2021;54(12):e13142.
- [31] LEVI S, CORSI B, BOSISIO M, et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem.* 2001;276(27):24437-24440.
- [32] KIM EN, TRANG NM, KANG H, et al. Phytol Suppresses Osteoclast Differentiation and Oxidative Stress through Nrf2/HO-1 Regulation in RANKL-Induced RAW264.7 Cells. *Cells.* 2022;11(22):3596.
- [33] XIAO J, ZHANG G, CHEN B, et al. Quercetin protects against iron overload-induced osteoporosis through activating the Nrf2/HO-1 pathway. *Life Sci.* 2023;322:121326.
- [34] QIN Y, QIAO Y, WANG D, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: Mechanisms and potential applications. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111872.
- [35] ARNETT TR, ORRIS IR. Metabolic properties of the osteoclast. *Bone.* 2018; 115:25-30.
- [36] ISHII KA, FUMOTO T, IWAI K, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nat Med.* 2009;15(3):259-266.
- [37] ZHANG J. The osteoprotective effects of artemisinin compounds and the possible mechanisms associated with intracellular iron: A review of in vivo and in vitro studies. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;76:103358.
- [38] YANG Y, LIN Y, WANG M, et al. Targeting ferroptosis suppresses osteocyte glucolipotoxicity and alleviates diabetic osteoporosis. *Bone Res.* 2022;10(1):26.
- [39] YANG J, DONG D, LUO X, et al. Iron Overload-Induced Osteocyte Apoptosis Stimulates Osteoclast Differentiation Through Increasing Osteocytic RANKL Production In Vitro. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):499-509.
- [40] YANG RZ, XU WN, ZHENG HL, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2725-2739.
- [41] LU S, SONG Y, LUO R, et al. Ferroportin-Dependent Iron Homeostasis Protects against Oxidative Stress-Induced Nucleus Pulposus Cell Ferroptosis and Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration In Vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6670497.
- [42] CHEN B, YAN YL, LIU C, et al. Therapeutic effect of deferoxamine on iron overload-induced inhibition of osteogenesis in a zebrafish model. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(3):353-360.
- [43] JING X, DU T, CHEN K, et al. Icarin protects against iron overload-induced bone loss via suppressing oxidative stress. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):10123-10137.
- [44] HUANG Q, GAO B, WANG L, et al. Protective effects of myricitrin against osteoporosis via reducing reactive oxygen species and bone-resorbing cytokines. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;280(3):550-560.
- [45] WU D, WEN X, LIU W, et al. Comparison of the effects of deferasirox, deferoxamine, and combination of deferasirox and deferoxamine on an aplastic anemia mouse model complicated with iron overload. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1081-1091.
- [46] WAN C, GILBERT SR, WANG Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(2):686-691.
- [47] ZHAO Q, SHEN X, ZHANG W, et al. Mice with increased angiogenesis and osteogenesis due to conditional activation of HIF pathway in osteoblasts are protected from ovariectomy induced bone loss. *Bone.* 2012;50(3):763-770.
- [48] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. The Effect of Abnormal Iron Metabolism on Osteoporosis. *Biol Trace Elem Res.* 2020;195(2):353-365.
- [49] CHUNG JH, KIM YS, NOH K, et al. Deferoxamine promotes osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells via the nuclear factor erythroid 2-related factor-mediated antioxidant signaling pathway. *J Periodontol Res.* 2014;49(5):563-573.
- [50] XU Z, SUN W, LI Y, et al. The regulation of iron metabolism by hepcidin contributes to unloading-induced bone loss. *Bone.* 2017;94:152-161.
- [51] ZHANG J, ZHENG L, WANG Z, et al. Lowering iron level protects against bone loss in focally irradiated and contralateral femurs through distinct mechanisms. *Bone.* 2019;120:50-60.
- [52] DOWDLE WE, NYFELER B, NAGEL J, et al. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nat Cell Biol.* 2014;16(11):1069-1079.
- [53] ALVAREZ SW, SVIDERSKIY VO, TERZI EM, et al. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature.* 2017; 551(7682):639-643.
- [54] LEMMA S, SBOARINA M, PORPORATO PE, et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;79:168-180.
- [55] LI B, LEE WC, SONG C, et al. Both aerobic glycolysis and mitochondrial respiration are required for osteoclast differentiation. *FASEB J.* 2020;34(8): 11058-11067.
- [56] WORTZEL I, DROR S, KENIFIC CM, et al. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell.* 2019;49(3):347-360.
- [57] 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. *Sci Rep.* 2019;9(1):16130.
- [58] YANG RZ, XU WN, ZHENG HL, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts. *J Cell Physiol.* 2021;236(9):6691-6705.
- [59] FINCK H, HART AR, JENNINGS A, et al. Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence. *Nutr Res Rev.* 2014; 27(2):268-283.
- [60] DEYHIM F, STRONG K, DEYHIM N, et al. Vitamin C reverses bone loss in an osteopenic rat model of osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2018;88(1-2): 58-64.
- [61] SZARKA A, KAPUY O, LÓRINCZ T, et al. Vitamin C and Cell Death. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(11):831-844.
- [62] SHEN CL, CHYU MC, WANG JS. Tea and bone health: steps forward in translational nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6 Suppl):1694S-1699S.
- [63] CHEN K, QIU P, YUAN Y, et al. Pseurotin A Inhibits Osteoclastogenesis and Prevents Ovariectomized-Induced Bone Loss by Suppressing Reactive Oxygen Species. *Theranostics.* 2019;9(6):1634-1650.
- [64] HONG G, CHEN Z, HAN X, et al. A novel RANKL-targeted flavonoid glycoside prevents osteoporosis through inhibiting NFATc1 and reactive oxygen species. *Clin Transl Med.* 2021;11(5):e392.
- [65] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature.* 2019;575(7784):688-692.
- [66] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. *Cell.* 2018;172(3): 409-422.e21.
- [67] CONRAD M, PRONETH B. Selenium: Tracing Another Essential Element of Ferroptotic Cell Death. *Cell Chem Biol.* 2020;27(4):409-419.
- [68] ALIM I, CAULFIELD JT, CHEN Y, et al. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. *Cell.* 2019;177(5): 1262-1279.e25.
- [69] DOUGALL WC. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):326-335.
- [70] BAEK JM, KIM JY, YOON KH, et al. Ebselen Is a Potential Anti-Osteoporosis Agent by Suppressing Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand-Induced Osteoclast Differentiation In vitro and Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Destruction In vivo. *Int J Biol Sci.* 2016;12(5):478-488.

(责任编辑: MZH, ZN, WL, LWJ)