

# 基于肾藏精-骨髓间充质干细胞理论探讨 铁死亡-骨质疏松症的关系

李祥明<sup>1,2</sup>, 黄培鑫<sup>1,2</sup>, 黄桂忠<sup>1,2</sup>

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学附属汕头中医院, 广东 汕头 515041)

**摘要:** 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是由成骨细胞和破骨细胞维持的骨平衡失调引起的一种全身性代谢疾病。中医理论认为,肾精不足、髓生无源、骨骼失养是OP病机的核心。骨髓间充质干细胞具备多向分化的能力,在适当的环境下可直接或间接影响OP的发生发展,其增殖分化与中医的肾藏精理论密切相关。OP的发生发展与铁死亡密切相关。从肾藏精-骨髓间充质干细胞的角度探讨铁死亡与OP的关系,旨在为临床提供新的思路。

**关键词:** 肾藏精;骨髓间充质干细胞;骨质疏松症;铁死亡

中图分类号: R274.9; R683 文献标志码: A 文章编号: 2097-5031(2025)02-0084-06

## Exploring the Relationship Between Ferroptosis and Osteoporosis Based on the Theory of Kidney Essence and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells

LI Xiangming<sup>1,2</sup>, HUANG Peixin<sup>1,2</sup>, HUANG Guizhong<sup>1,2</sup>

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China; 2. Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shantou 515041, Guangdong, China)

**Abstract:** Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic disorder characterized by an imbalance in bone homeostasis maintained by osteoblasts and osteoclasts. According to traditional Chinese medicine theory, inadequacy of kidney essence, deficient marrow generation, and bone malnourishment constitute the core concept of OP pathogenesis. Bone marrow mesenchymal stem cells possess the potential for multipotent differentiation and can directly or indirectly influence the occurrence and progression of OP under suitable conditions, closely linking their proliferation and differentiation to the theory of kidney essence preservation in Chinese medicine. The development of OP is closely related to iron-induced cell death. Therefore, this paper aims to explore the relationship between iron death and OP from the perspective of kidney essence preservation and BMSCs, aiming to provide new insights for clinical practice.

**Keywords:** kidney essence; bone marrow mesenchymal stem cells; osteoporosis; ferroptosis

《素问·痿论篇》指出:“肾藏精主骨生髓”,其暗示了骨质疏松症(osteoporosis, OP)与肾精亏虚的相关性<sup>[1]</sup>。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是一种潜能多向分化的多能干细胞,可以分化成骨、脂肪及软骨等不同种类的细胞,其与肾藏精之间存在紧密关联<sup>[2]</sup>。OP是一种骨骼系统疾病,通常与骨密度降低相关,易导致脊椎和髌部等部位骨折<sup>[3]</sup>。铁死亡作为一种铁依赖的程序性细胞死亡方式,其核心驱动机制是磷脂过氧化<sup>[4]</sup>。现代研究发现铁死亡可能是治疗OP潜在性的作用靶点<sup>[5]</sup>。分析铁死亡在OP中的发生发展机制可以更好地为临床治疗OP提供新靶点和治

疗方向。因此,本文旨在从中医肾藏精-BMSCs理论的角度探讨铁死亡与OP的相关性,阐释中医药干预铁死亡治疗OP的科学内涵,以期为临床防治OP提供新的思路和方向。

### 1 中医肾藏精-BMSCs-OP的关系

#### 1.1 肾藏精-BMSCs

BMSCs是多能干细胞,主要分布在人体骨髓中,具有向成骨方向分化的能力,属于中医“精”“髓”范畴<sup>[6]</sup>。现代医学研究发现在细胞增殖、分化等方面, BMSCs与中医中“肾精”有相似之处,两者几乎涵盖了相同的功能范畴。肾精是父母生殖之精的遗传物质,在胚胎发育过程中扮演重要角色<sup>[7]</sup>。相

作者简介:李祥明(1999-),男,陕西汉中,硕士在读,研究方向:中医骨伤科学。

通讯作者:黄桂忠(1980-),男,广东汕头人,教授、主任医师,硕士,研究方向:中医骨伤科学。E-mail: 14700010@qq.com。

引用格式:李祥明,黄培鑫,黄桂忠. 基于肾藏精-骨髓间充质干细胞理论探讨铁死亡-骨质疏松症的关系[J]. 中西医结合慢性病杂志, 2025, 2(2): 84-88.

应的, BMSCs源自受精卵内胚胎干细胞的形成,这些干细胞可以进一步分化为各种组织器官的前体细胞,最终形成身体的各种终端细胞,由此可见两者的起源具有相似之处<sup>[8]</sup>。肾精和BMSCs功能相同,主要体现在以下4个方面。

首先,肾精和BMSCs都是构成人体的基本元素。肾精在中医中被视为先天之本,它有助于促进身体的生长发育,以及维持组织和器官的正常结构和功能。现代医学认为由于BMSCs具有强大的增殖和多向分化能力,对于促进组织保持正常结构和推动器官发育的功能具有重要作用<sup>[9]</sup>。

其次,肾精和BMSCs对人体的生长发育起着关键作用。肾精的充盈程度直接影响着人体的生长发育。《素问·上古天真论篇》中云:“女子七岁肾气盛,齿更发长……七七任脉虚,天癸绝。”“丈夫八岁肾气实,发长齿更……八八天癸绝,肾脏衰,形体皆极。”充分描述了肾精与人体生命周期各阶段的关系,强调了肾精与生命活动的密切联系<sup>[6]</sup>。现代医学认为在人体的生长发育过程中, BMSCs扮演着重要角色<sup>[10]</sup>。随着年龄增长, BMSCs数量逐渐增加并在成年后保持相对稳定,但在老年时BMSCs数量会逐渐减少,且其分化能力和生物学功能明显下降,这种变化主要表现是成骨细胞减少导致骨组织不断流失,骨密度降低,从而引发OP及骨关节炎等骨骼疾病。

此外,肾精和BMSCs与骨髓之间存在密切联系。中医讲藏于肾中的精气可以转化为骨髓,进而充养骨骼以此来滋养骨骼的生长,促进骨骼的健康发育,故有“肾精充则骨骼强”。现代医学认为BMSCs主要来源于骨髓<sup>[11]</sup>。在体内一系列调控因素的作用下, BMSCs可以分化为成骨细胞,进一步成熟为骨细胞,从而维持正常的骨骼结构和功能稳态。

最后,肾精和BMSCs与血液生成密切相关。根据中医理论,肾精的充足受到血液的滋养,而血液的形成则依赖于肾中精气的气化,故有“精血同源”一说<sup>[12]</sup>。细胞学中BMSCs和造血干细胞均源自于骨髓,它们相互影响、相互作用,共同构建造血微环境,维持着正常的造血功能<sup>[13]</sup>。

综上所述,从功能与结构角度分析,肾精生物学特性与BMSCs的细胞功能及微观特征具有高度一致性,这可能暗示了在细胞层面上肾精与BMSCs之间的关系。

## 1.2 肾藏精-OP

《素问·痿论篇》中提及“肾主身之骨髓……骨枯而髓减,发为骨痿”,描述了肾藏精与OP病机的

关系<sup>[7]</sup>。《素问·上古天真论篇》论述了肾气盛衰对骨的影响,男女以“八”“七”为周期,直接描述了肾气变化对骨的作用:其一,随着肾气充盛,骨骼逐渐充满;其二,肾气平均,骨髓藏而不泻,故骨骼发挥正常的功能;其三,肾气渐衰,随之则骨的功能逐渐衰退,这3种递进式变化说明了年龄增长与肾精盛衰的关系,以及年老后肾衰引起骨骼功能及结构的衰退的关系,这种增龄从而引起肾衰乃至骨衰三者之间的关系已经表达得十分清楚<sup>[14]</sup>。

因此,肾虚是继发OP的核心病机。临床研究表明补肾中药能够明显改善机体骨密度情况,在预防和治疗OP上起到了重要的作用<sup>[15-19]</sup>。因此,肾虚精亏导致生髓无源,不能充养骨骼是OP发生的重要原因,通过运用补肾的中医药手段进行干预,可以改变OP的发生率,故而肾藏精与OP密切相关。

## 1.3 BMSCs-OP

中医认为骨髓由肾中之精所化生,肾中之精是骨髓形成的物质基础,随着人体的生长发育,肾精由初生到盛壮,再到逐渐衰退,骨髓空虚不足以充养骨骼,从而引起OP<sup>[20]</sup>。现代研究表明当BMSCs向成骨分化的能力下降时,会造成成骨细胞的不足,从而导致骨形成下降,发生OP<sup>[21]</sup>。由此可见, BMSCs不足与肾精亏虚两者均是OP发生发展的表现形式。因此,应用补肾类中药等干预措施替代或修复减少的BMSCs将会给OP的治疗带来新思路。而现代研究直接表明骨组织更新的重要途径是BMSCs诱导成骨细胞分化的作用发生<sup>[22]</sup>。此外,研究表明BMSCs的治疗作用主要是由于它们的再生微环境能力和旁分泌效应,这些作用在OP治疗中显示出了巨大的治疗潜力<sup>[23-24]</sup>。通过BMSCs释放的外泌体可以减少成骨细胞的凋亡,同时促进成骨细胞的增殖,可以明显改善OP<sup>[25]</sup>。临床研究表明补肾中药提取物、有效单体或复方均可有效地提高BMSCs的活性,降低其凋亡率,促进其增殖,并诱导其向成骨分化起到治疗和预防OP的作用<sup>[26]</sup>。因此,在OP的发病机制及治疗上, BMSCs发挥着重要的作用。

## 2 中医肾藏精-BMSCs理论与铁死亡

前文中,笔者分析了中医肾藏精理论与西医BMSCs的相关认识。而现代研究表明铁死亡与BMSCs亦存在千丝万缕的联系<sup>[27]</sup>。研究发现5-甲基胞嘧啶核糖核酸甲基转移酶家族成员5-铁蛋白重链/铁蛋白轻链信号通路可介导BMSCs中的铁死亡,该通路关键成分的靶向治疗可能增强细胞对铁死亡的抵抗力并提高移植的BMSCs的存活率<sup>[28]</sup>。研究发现褪黑素能够通过激活磷脂酰肌醇-3激酶/苏

氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白信号通路来抑制大鼠 BMSCs 的铁死亡进程,从而降低糖皮质激素诱导的 OP 发生率<sup>[29]</sup>。体内外实验证实维生素 K2 能通过腺苷酸化蛋白激酶/沉默调节蛋白信号通路明显减弱 BMSCs 的铁死亡,增强其成骨分化能力,从而缓解 2 型糖尿病骨质疏松症的发生<sup>[30]</sup>。研究发现二氢山柰酚 3-鼠李糖苷通过激活核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 信号通路减轻埃拉斯汀诱导的氧化应激损伤,抑制 BMSCs 铁死亡。此外,该化合物对 BMSCs 的成骨分化能力有积极的影响,进一步为骨组织再生提供了潜在的治疗方法<sup>[31]</sup>。研究表明范可尼贫血互补组 D2 蛋白作为一种关键的核蛋白,可通过保护基因组稳定性来预防 BMSCs 中铁死亡相关的 DNA 损伤<sup>[32]</sup>。研究发现范可尼贫血互补组 D2 蛋白来源的细胞外囊泡所携带的 circ\_0072464,可以通过 miR-431/核因子 E2 相关因子 2 调控轴抑制髓核细胞铁死亡,缓解椎间盘退行性变,从而提供了针对椎间盘退行性变的潜在治疗靶点。以上研究表明肾藏精-BMSCs 理论与铁死亡存在密切关联性<sup>[33]</sup>。

### 3 铁死亡与 OP

OP 的病理发生主要源于骨组织中骨吸收活性增强与骨形成功能减缓的代谢失衡状态。研究表明铁死亡是一种不同于传统的细胞凋亡、坏死和自噬等的细胞死亡方式,其主要特征是细胞内铁离子水平显著升高而引发一系列氧化反应,导致脂质过氧化产物大量堆积和细胞膜损伤。铁死亡在多种疾病中发挥重要作用,尤其在调节 OP 的发生发展方面至关重要<sup>[34]</sup>。

#### 3.1 铁代谢紊乱与 OP

铁是人体必需的微量元素之一。铁离子在人体内以 3 价铁形式与转铁蛋白结合,通过转铁蛋白受体 1 介导的内吞作用进入细胞后被金属还原酶 STEAP3 还原成 2 价铁,参与后续多种生理和生化过程<sup>[35]</sup>。铁代谢异常引起的铁超负荷是诱发铁死亡的主要特征之一。铁代谢在骨稳态中起着关键作用,其与 OP 的发病机制密切相关。研究表明铁过量可能通过促进破骨细胞分化及增强其骨吸收活性,导致骨重塑失衡<sup>[36]</sup>。动物研究发现 1 次/d,持续 8 周将 2 mg/次的右旋糖酐铁注射到 C57/BL6 小鼠生成铁过载小鼠,与安慰剂组相比,铁超负荷组小鼠表现出剂量依赖性组织铁含量增加、骨成分变化以及骨小梁和皮质变薄,并伴有骨吸收增加,铁超负荷组小鼠的活性氧含量增加,血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 浓度升高,这与铁过载相关<sup>[37]</sup>。研究表明建立缺铁饮食诱导的雌性 SD 大鼠模型中,与正

常组对比,缺铁组大鼠骨密度明显降低<sup>[38]</sup>。以上研究表明无论是铁过载还是铁缺乏都与 OP 的发病相关。铁代谢的紊乱与铁死亡息息相关,因此,铁死亡与 OP 之间存在密切关系。

#### 3.2 成骨细胞与 OP

成骨细胞(osteoblast, OB)作为骨形成和重建过程中至关重要的、一种来源于内外骨膜和骨髓基质的始祖细胞。在其分化和矿化过程中虽然需要大量的铁,但过量的铁即铁过载会抑制 OB 分化和矿化,导致 OB 铁死亡<sup>[39]</sup>。研究表明 OB 中存在 ASK1-p38 信号通路,当铁超载时可以激活该通路,从而抑制 OB 的功能,这与 OB 铁死亡有关<sup>[40]</sup>。研究表明淫羊藿苷通过降低铁蛋白转运蛋白 1 的表达并增加谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达,缓解胱氨酸代谢的抑制,从而抑制脂质过氧化和铁代谢,最终减少活性氧的生成,并抑制 OB 的死亡<sup>[41]</sup>。研究表明铁过载会诱导小鼠胚胎 OB 发生铁死亡,进而抑制在体外的 OB 分化和矿化过程<sup>[42]</sup>。此外,铁过载也会导致 OB 铁死亡,使其功能受损,最终导致体内 OP 的发生和发展。研究表明利用高糖高脂喂养建立的糖尿病大鼠模型,与正常组相比,高糖高脂喂养的大鼠血清铁蛋白水平(体内铁储存的生物标志物)显著升高,糖尿病组大鼠骨质丢失骨组织中溶质载体家族 7 成员 11 和 GPX4 的表达明显减弱<sup>[43]</sup>。在 OB 模型中,用高糖和高棕榈酸处理小鼠颅骨前成骨细胞不仅抑制 OB 分化和矿化,还会引发与铁死亡相关的 OB 铁死亡。以上研究表明通过介导不同的信号通路和蛋白质,铁死亡对 OB 的活性、增殖和分化功能发挥着重要的调控作用。此外,铁死亡还可以直接或间接影响 OB,破坏骨稳态,最终导致 OP 的发生。因此,铁死亡与 OP 之间存在密切的关联。

#### 3.3 破骨细胞与 OP

破骨细胞(osteoclast, OC)是负责骨吸收的主要功能细胞<sup>[44]</sup>。研究表明过量的铁进入细胞内会通过芬顿反应产生活性氧,并进一步激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶信号通路<sup>[45]</sup>。研究表明活性氧自由基/丝裂原活化蛋白激酶/核因子激活的 B 细胞的  $\kappa$ -轻链增强/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 信号通路的激活,可促进糖尿病性 OP 中 OC 介导的骨丢失<sup>[46]</sup>。此外,通过使用铁耦合剂 DFO,可以干预丝裂原活化蛋白激酶信号通路,减少细胞内铁含量,从而抑制 OC 的分化<sup>[47]</sup>。这些研究结果表明铁死亡的发生可能会促进破骨细胞的功能从而引发 OP。同时,在 OC 分化过程中,通过转铁蛋白受体

1介导的转铁蛋白内吞作用,细胞会吸收大量铁,转铁蛋白能增强青蒿琥酯对OC的抑制作用,其机制可能与青蒿琥酯诱导OC铁死亡有关<sup>[48]</sup>。研究表明唑来膦酸可以抑制OC的细胞活力,促进OC铁死亡的发生,进而引起OP<sup>[49]</sup>。以上研究发现铁死亡具有双向调节OC的功能从而引起OP,通过各种干预OC铁死亡的措施,可以抑制OC的分化而引起OP。因此,铁死亡与OP之间存在密切关系。

#### 4 补肾类中药与OP

杜仲,源自杜仲科杜仲树的树皮,是中医中用于补肝肾、增强肌肉和骨骼功能的珍贵药材。续断源自川续断属植物的根部,同样具备补肝肾、强化筋骨、修复骨折损伤的功效。李新春等<sup>[50]</sup>研究显示将杜仲与续断组合使用于去卵巢导致骨质疏松的大鼠模型中,能够显著抑制烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1和p53蛋白的表达,同时提升GPX4和铁蛋白重链的水平,这不仅有助于增加骨密度,还能减轻骨质疏松症状,推测其作用机制可能与抑制铁死亡有关。黄芩素作为黄芩的重要活性成分之一,拥有包括抗氧化、抗炎、提高代谢以及神经保护等多种药理效应。研究表明黄芩素能够有效地预防糖尿病引发的OP,这主要归功于它通过上调溶质载体家族7成员11/GPX4轴来阻止BMSCs的铁死亡,同时促进OB的增殖与分化<sup>[51]</sup>。淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的一种黄酮类化合物,常用于治疗与骨代谢相关的疾病,具有抗骨质疏松和抗癌等多种药理作用。淫羊藿苷通过上调GPX4水平并下调铁蛋白转运蛋白1来抑制脂质过氧化和铁代谢异常,减少活性氧的产生,防止OB的死亡<sup>[52]</sup>。除此之外,它还能通过增加OB中的Runt相关转录因子2和碱性磷酸酶的表达,促进OB的增殖和分化,以延缓OP的发展。补骨生髓方剂包含了骨碎补、补骨脂、狗脊、人参和三七等多种中药材,主要用于补益肝肾和活血化瘀。章轶立等<sup>[53]</sup>研究指出补骨生髓方剂的应用能够提升OP模型大鼠体内血清klotho蛋白水平和超氧化物歧化酶活性,同时铁调素含量上升,铁蛋白含量下降,表明该方剂能够增强OP大鼠的抗氧化能力与缓解铁过载的情况。金天格胶囊的主要成分为人工合成的虎骨粉,有促进气血循环和补肾壮骨的功能。研究发现金天格胶囊能够通过减少转铁蛋白和长链脂酰辅酶A合成酶4的表达,有效控制脂质过氧化和铁过载现象,从而改善OP大鼠模型的骨密度降低和骨小梁微结构损伤<sup>[54]</sup>。以上研究表明补肾类中药通过介导铁死亡途径治疗OP。

#### 5 讨论

近年来,随着对中医药宝库的深度挖掘,中医药干预OP的独特优势在全国乃至全球日渐突出,笔者从理论上讨论了肾藏精-BMSCs、铁死亡与OP之间的相关性,这不失为中医药理论防治OP提供了一条可行性思路,但目前仍有不足之处。补肾类中药通过分子机制BMSCs介入铁死亡发生从而改善OP的具体机制尚不清楚,临床治疗上尚未出现关联性极强的数据。多项研究表明铁死亡在OP的发生中起着重要作用,但其具体机制也尚不清楚,在OP的治疗中,应考虑铁死亡在OB与OC之间的相互作用。BMSCs在治疗骨质疏松症方面显示出了巨大的潜力。这种治疗方法可能会在未来为中医药开发提供新思路。

#### 参考文献

- [1] 李宁,谢兴文,陈欣. “肾主骨、生髓”理论在骨质疏松症研究中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(4): 70-72.
- [2] IVANOVSKA I L, SHIN J W, SWIFT J, et al. Stem cell mechanobiology: diverse lessons from bone marrow [J]. Trends in Cell Biology, 2015, 25(9): 523-532.
- [3] BIJLSMA A Y, MESKERS C G M, WESTENDORP R G J, et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia [J]. Ageing Research Reviews, 2012, 11(2): 320-324.
- [4] 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.
- [5] GAO Z, CHEN Z, XIONG Z, et al. Ferroptosis—a new target of osteoporosis [J]. Experimental Gerontology, 2022, 165(2): 111836.
- [6] 赖满香,廖利平,谭玮璐,等. “肾精-骨质疏松-骨髓间充质干细胞”理论探讨[J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 100-103.
- [7] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等. 从BMSCs探讨“肾主骨生髓”理论指导下中医药治疗骨质疏松症的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1205-1207, 1218.
- [8] 张进,徐志伟,史亚飞,等. 基于干细胞的“脏腑之精”理论内涵研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(5): 364-367.
- [9] KIM E J, KIM N, CHO S G. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation [J]. Experimental and Molecular Medicine, 2013, 45(1): e2.
- [10] PIERCE J L, BEGUN D L, WESTENDORF J J, et al. Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow [J]. Bone, 2019, 118(5): 2-7.
- [11] QADIR A, LIANG S, WU Z, et al. Senile Osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(1): 349.
- [12] 陈伟国,王想福,叶丙霖,等. 基于“精血同源”理论探讨绝经后骨质疏松症防治进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(11): 139-142.
- [13] DAZZI F, RAMASAMY R, GLENNIE S, et al. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis [J]. Blood Reviews, 2006, 20(3): 161-171.
- [14] 王智民,郑洪新. 中医“肾主骨”之理论内涵及临床意义[J].

- 中华中医药学刊,2013,31(7):1553-1554.
- [15] 陈欣,闫文,谢兴文,等.中药干预microRNAs相关信号通路防治骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(8):1208-1214.
- [16] 李凯,宋敏,刘路,等.补肾中药通过调控MAPK信号通路防治骨质疏松症的研究进展[J].中药新药与临床药理,2022,33(12):1733-1738.
- [17] 孙立亚,奚悦.中药通过调控骨代谢相关信号通路治疗糖尿病骨质疏松的研究进展[J].中成药,2022,44(8):2580-2586.
- [18] 肖亚平,曾杰,焦琳娜,等.补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J].中国中药杂志,2018,43(1):21-30.
- [19] 杨浩东,谢兴文,李宁,等.中药调控Notch信号通路治疗骨质疏松症的研究[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(2):263-267.
- [20] 谢兴文,李建国,李宁,等.基于“益肾生髓”理论探讨绝经后骨质疏松症的病机及临床治疗[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(11):1635-1638.
- [21] PINO A M, ROSEN C J, RODRÍGUEZ J P. In osteoporosis, differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) improves bone marrow adipogenesis [J]. *Biological Research*, 2012, 45(3): 279-287.
- [22] JIANG Y, ZHANG P, ZHANG X, et al. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis [J]. *Cell Proliferation*, 2021, 54(1): e12956.
- [23] NIMIRITSKY P, EREMICHEV R, ALEXANDRUSHKINA N, et al. Unveiling mesenchymal stromal cells' organizing function in regeneration [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4): 823.
- [24] LINERO I, CHAPARRO O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(9): e107001.
- [25] XIE Y. Bone marrow stem cells derived exosomes improve osteoporosis by promoting osteoblast proliferation and inhibiting cell apoptosis [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(3): 1214-1220.
- [26] 张骞予,杨鹤祥,楼家晖.补肾中药诱导骨髓间充质干细胞增殖分化防治骨质疏松的研究进展[J].中华中医药学刊,2020,38(3):193-195.
- [27] LAN D, YAO C, LI X, et al. Tocopherol attenuates the oxidative stress of BMSCs by inhibiting ferroptosis through the PI3k/AKT/mTOR pathway [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10(2): 938520.
- [28] LIU J, REN Z, YANG L, et al. The NSUN5-FTH1/FTL pathway mediates ferroptosis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 99.
- [29] 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]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 1-2.
- [30] JIN C, TAN K, YAO Z, et al. A novel anti-osteoporosis mechanism of vk2: interfering with ferroptosis via AMPK/SIRT1 pathway in type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(6): 2745-2761.
- [31] HUANG L, BIAN M, LU S, et al. Engeletin alleviates erastin-induced oxidative stress and protects against ferroptosis via Nrf2/Keap1 pathway in bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Tissue and Cell*, 2023, 82(10): 102040.
- [32] SONG X, XIE Y, KANG R, et al. FANCD2 protects against bone marrow injury from ferroptosis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 480(3): 443-449.
- [33] YU X, XU H, LIU Q, et al. Shuttled by bone mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles inhibits nucleus pulposus cell ferroptosis to relieve intervertebral disc degeneration [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 10-12.
- [34] 胡新力,王政,韩迪,等.铁死亡与骨质疏松[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(3):444-446,468.
- [35] 秦金然,王亮,王礼宁,等.铁死亡在骨代谢功能细胞中的机制与展望[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(12):1813-1818,1825.
- [36] JENEY V. Clinical impact and cellular mechanisms of iron overload-associated bone loss [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8(2): 77.
- [37] TSAY J, YANG Z, ROSS F P, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress [J]. *Blood*, 2010, 116(14): 2582-2589.
- [38] PARELMAN M, STOECKER B, BAKER A, et al. Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2006, 231(4): 378-386.
- [39] WIRSIG K, BACOVA J, RICHTER R F, et al. Cellular response of advanced triple cultures of human osteocytes, osteoblasts and osteoclasts to high sulfated hyaluronan (sHA3) [J]. *Materials Today Bio*, 2024, 25(4): 101006.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] JIANG Z, WANG H, QI G, et al. Iron overload-induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: an in vitro and in vivo study [J]. *IUBMB Life*, 2022, 74(11): 1052-1069.
- [43] LIN Y, SHEN X, KE Y, et al. Activation of osteoblast ferroptosis via the METTL3/ASK1-p38 signaling pathway in high glucose and high fat (HGHF)-induced diabetic bone loss [J]. *The FASEB Journal*, 2022, 36(3): 10-16.
- [44] CHARLES J F, ALIPRANTIS A O. Osteoclasts: more than 'bone eaters' [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, 20(8): 449-459.
- [45] MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer [J]. *Journal of Hematology and Oncology*, 2019, 12(1): 34.
- [46] YANAN A, HAIFENG Z, CHAO W, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- $\kappa$ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. *The FASEB Journal*, 2019, 33(11): 28.
- [47] PAUL B T, MANZ D H, TORTI F M, et al. Mitochondria and iron: current questions [J]. *Expert Review of Hematology*, 2017, 10(1): 65-79.
- [48] JIN Y, WU S, ZHANG L, et al. Artesunate inhibits osteoclast differentiation by inducing ferroptosis and prevents iron overload-induced bone loss [J]. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2023, 132(2): 144-153.
- [49] QU X, SUN Z, WANG Y, et al. Zoledronic acid promotes osteoclasts ferroptosis by inhibiting FBXO9-mediated p53 ubiquitination and degradation [J]. *Peer J*, 2021, 9(6): e12510.