

· 论著 ·

Ferrostatin-1 抑制高糖诱导的小鼠 BMSC 铁死亡并防治糖尿病骨质疏松

涂来勇^{1,3} 夏力⁴ 田峰^{1,3} 胡铜^{1,2,3} 吴昊天^{1,2,3} 祖力卡尔·阿地力^{1,2,3} 赵疆^{1,3*}

- 1.新疆维吾尔自治区中医医院,新疆 乌鲁木齐 830099
- 2.新疆医科大学,新疆 乌鲁木齐 830000
- 3.新疆维吾尔自治区中医药研究院,新疆 乌鲁木齐 830000
- 4.武警新疆总队医院外二科,新疆 乌鲁木齐 830000

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1425-06

摘要: **目的** 探讨铁死亡抑制剂对糖尿病骨质疏松模型小鼠的治疗作用。**方法** 体外研究采用 Ferrostatin-1 干预小鼠骨髓间充质干细胞(BMSC)成骨分化,并检测成骨分化及铁死亡标志基因的表达;体内研究采用 Ferrostatin-1 干预糖尿病骨质疏松模型小鼠,并检测小鼠空腹血糖、体重、松质骨相关参数。**结果** 体外研究显示,与对照组相比,高糖环境下,BMSC 的成骨分化能力被抑制,Ferrostatin-1(10 $\mu\text{mol/L}$)能够挽救高糖抑制的成骨分化,差异存在统计学意义。体内研究显示,与对照组相比,Ferrostatin-1 可以有效降低糖尿病模型小鼠的空腹血糖,并增加体重,且差异均有统计学意义。与对照组相比,糖尿病模型鼠骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量下降,且差异有统计学意义;与模型组相比,Ferrostatin-1 治疗组骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量增加,且差异有统计学意义。**结论** Ferrostatin-1 抑制高糖高脂环境下的 BMSC 铁死亡,防治糖尿病性骨质疏松。

关键词: Ferrostatin-1;BMSC;铁死亡;糖尿病性骨质疏松

Ferrostatin-1 inhibits iron death of BMSC induced by high glucose in mice and treats diabetic osteoporosis

TU Laiyong^{1,3}, XIA Li⁴, TIAN Feng^{1,3}, HU Tong^{1,2,3}, WU Haotian^{1,2,3}, ZULICAR · Adili^{1,2,3}, ZHAO Jiang^{1,3*}

- 1.Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830099, China
- 2.Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China
- 3.Xinjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China
4. Second Surgery Department, Xinjiang Armed Police Corps Hospital, Urumqi 830000, China

* Corresponding author: ZHAO Jiang, Email:spinedrzj@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of iron death inhibitor on diabetic osteoporosis model mice. **Methods** Ferrostatin-1 was used to intervene the osteoblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) in vitro, and the expression of osteogenic differentiation and iron death marker genes was detected. Ferrostatin-1 was used to intervene diabetic osteoporosis model mice, and fasting blood glucose, body weight and cancellous bone related parameters were detected. **Results** In vitro study, compared with the control group, the osteogenic differentiation ability of BMSC was inhibited under high glucose, and ferrostatin-1 (10 μm) could rescue the osteogenic differentiation inhibited by high glucose, and the difference was statistically significant. In vivo studies showed that ferrostatin-1 could effectively reduce fasting blood glucose and increase body weight in diabetic mice compared with the control group, and the differences were statistically significant. Compared with the control group, the percentage of trabecular bone area, the width of trabecular bone and the number of trabecular bone in the diabetic model mice decreased, and the differences were statistically significant. Compared with the model group, the percentage of trabecular area, the width of trabecular bone and the number of trabecular bone in the ferrostatin-1 treatment group were increased, and the differences

基金项目: 自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-202135);自治区创新环境(人才、基地)建设专项联合基金(2021D01C213)

* 通信作者: 赵疆,Email:spinedrzj@163.com

were statistically significant. **Conclusion** Ferrostatin-1 inhibits iron death in BMSC under high glucose and fat environment and prevents diabetic osteoporosis.

Key words: ferrostatin-1; BMSC; iron death; diabetic osteoporosis

糖尿病骨质疏松症(DOP)是持续威胁糖尿病患者骨骼健康的疾病。最近越来越多的证据证实糖脂代谢与铁代谢之间存在着密切的联系^[1-2],DOP的进展常伴有糖脂稳态受损和血浆糖脂代谢产物升高^[3]。铁死亡是一种由不受控制的铁依赖性脂质过氧化引起的细胞程序性死亡的新形式,与其他形式的细胞死亡不同,铁死亡具有独特的生物学特征,如铁积累、脂质过氧化物生成增加以及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)表达下调。因此,铁死亡可能在 DOP 的发病机制中起重要作用。骨髓间充质干细胞(BMSC)的成骨分化潜能与骨骼健康密切相关。然而,关于糖尿病微环境中 BMSC 与铁死亡的关系尚不清楚。

Ferrostatin-1,一种小分子药物,是一种有效的铁蛋白酶抑制剂,也是一种广泛使用的铁死亡抑制剂,具有清除脂质过氧化物的能力。在本研究中,我们建立了 DOP 小鼠模型,在体内和体外实验中,我们都证实了高糖环境诱导的 BMSC 铁死亡在 DOP 中起着至关重要的作用。这些结果为 DOP 的潜在机制提供了见解,并为未来 DOP 治疗策略提出了一个潜在的治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物:SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 30 只。实验在 SPF 级实验室进行。饲养条件:每天光照时间 12 h,温度控制在 22~26 ℃,湿度控制在 45 %~75 %,每日更换清洁、干燥的垫料,小鼠维持饲料及无菌水喂养。伦理编号为 TCMF1-20210521。

1.1.2 试剂:Ferrostatin-1 (Sigma, Sm0583), Cell Counting Kit-8 (CCK-8 试剂盒)、ALP 染色试剂盒、ARS 染色试剂盒均购自碧云天,STZ(链脲菌素, S0130, Sigma),血糖仪(580,鱼跃),血糖试纸(580,鱼跃),引物订购自上海生工生物,引物序列见表 1。

1.2 方法

1.2.1 构建动物模型:选取 30 只 8 周龄健康雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠,体重 23±2 g,小鼠随机分笼后适应性饲养两周。所有小鼠均自由饮用无菌水,均给与足量高脂饲料喂养,饲养间保持清洁干燥,温度控制在 22~25 ℃,湿度控制在 40 %~60 %,造模

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因名称	序列
m-Runx2-F	GGGAACCAAGAAGGCACAGA
m-Runx2-R	CGATGACGAATGCGCCCTAA
m-Gpx4-F	GTTCTGGGCTTGTGTGCAT
m-Gpx4-R	CCTTGGCTGAGAATTCTGTC
m-SLC7A11-F	CATACTCCAGAACACGGGCA
m-SLC7A11-R	GCATACGACACGGCTCCAAA
m-ALP-F	TGGTCACAGCACTTGGTAGC
m-ALP-R	GACGTTCCGATCCTGAGTGG
m-Gapdh-F	CAGGAGAGTGTTCCTCGTCC
m-Gapdh-R	CCCAATACGGCCAAATCCGT

前每周更换小鼠垫料 1 次,糖尿病模型成模后每天更换 1 次垫料,并更换清洁干燥的饲养笼。小鼠适应性饲养 1 周后随机分为 3 组,对照组 6 只,模型组(糖尿病模型鼠)与治疗组(糖尿病模型+Ferrostatin-1)均为 12 只。前期预实验的基础提示,结合小鼠造模过程中的死亡率及最终模型成功率,最终综合成模率约为 60 %。造模前 1 d 晚 8 点开始,所有小鼠禁食,给予足够饮水,次日晨 8 点开始构建模型,模型组及治疗组一次性左下腹腔注射 STZ 100 mg/kg(STZ 冻干粉完全解冻后,溶解于预冷的 1 %柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液),建立胰岛功能损伤模型,对照组给予体重剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。腹腔注射完成后,消毒局部皮肤,转移至清洁干燥的鼠笼,给予足量的水、高脂饲料。1 周后测量空腹血糖。当小鼠出现多饮、多食、多尿、体重下降,空腹血糖≥16.7 mmol/L 表现时,判断为糖尿病模型构建成功。最终选取模型构建成功的 12 只小鼠分为模型组与治疗组。

1.2.2 干预措施:对照组及模型组给予生理盐水腹腔注射,治疗组给予腹腔注射 Ferrostatin-1,剂量为 2.5 μmol/kg,每 2 天 1 次,共持续 8 周。

1.2.3 动态指标检测:模型构建成功后,每日观察小鼠的毛发色泽、活动能力。每周尾静脉采血测血糖 1 次,并测体重 1 次。测血糖前日晚 8 点禁食,给予足够饮水,次日晨 8 点测血糖。测血糖时注意轻柔处理小鼠,避免过度刺激引起血糖波动。

1.2.4 收集标本:完成干预后,过量麻醉处死小鼠。去前正中入路剪开小鼠腹部皮肤,用纱布完整去除小鼠腹腔脏器后,充分暴露脊柱,找到 L₃ 椎体后完

整取出。4%多聚甲醛固定 24 h,脱钙 14 d 后,制作组织切片并按照流程完成 HE 染色。自然风干后显微镜下拍照。Image J 定量。

1.2.5 小鼠 BMSC 的获取:过量麻醉处死小鼠后,完整取出小鼠下肢骨,并剥离软组织充分暴露长骨干。剪去两端骨骺端,收集长骨干至离心管,3 000 r/min 离心 5 min,即可获得骨髓间充质细胞沉淀。含 10%FBS 的完全培养基重悬沉淀,并种板,5 d 后传代,即可获得小鼠 BMSC。本研究采用 P3~P4 代小鼠 BMSC。

1.2.6 小鼠 BMSC 的干预及诱导成骨分化:小鼠 BMSC 按照每孔 5×10^4 的密度种于 12 孔板,24 h 后镜下观察到细胞完全贴壁,3 组均干预 24 h 后更换成骨诱导液。干预方法^[4]:对照组,葡萄糖 (5.5 mmol/L) + BSA (300 μ mol/L);模型组与治疗组:葡萄糖 (25.5 mmol/L) + 棕榈酸 (300 μ mol/L)。治疗组中 Ferrostatin-1 为全程干预。

1.2.7 qPCR 检测相关 mRNA 的表达:按照每孔 2×10^5 的密度将 BMSC 种于 6 孔板,按照实验方案完成干预后,吸去培养基,PBS 洗 3 遍,每孔加入 1 mL Trizol,冰上裂解 10 min,反复吹打后收集转移至 EP 管。严格按照说明书提取 RNA,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因的相对表达量。

1.2.8 ALP 染色:完成成骨诱导 7 d 后,倒掉培养基,PBS 洗两遍,每孔加入 500 μ L 4%多聚甲醛固定 1 h,吸去固定液后 PBS 洗两遍。严格按照说明

书操作,40 μ L A 液加入 1 mL 反应缓冲液,混匀,加入 40 μ L B 液,配置成染色液(现配现用),每孔加入染色液 500 μ L,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min 后吸去染色液,PBS 洗两遍,自然风干后扫描拍照。

1.2.9 骨质量相关指标的检测:骨小梁面积百分数,骨小梁面积/总骨表面积 $\times 100\%$;骨小梁宽度, $(2000/1.199) \times (\text{骨小梁面积}/\text{骨小梁周长})$;骨小梁数量, $(1.199/2) \times (\text{骨小梁周长}/\text{总骨表面积})$ 。

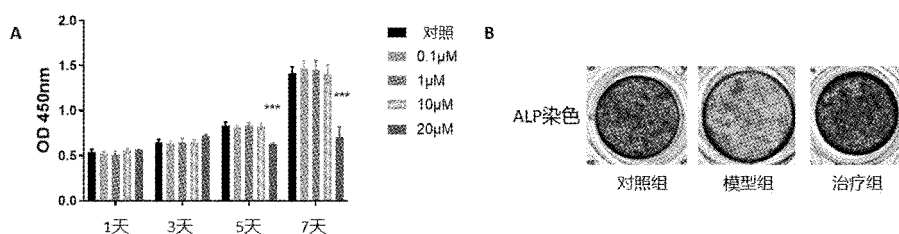
1.3 统计学处理

采用 Graphpad 8.0 完成统计分析及作图。两独立样本采用 t 检验,不符合正态分布或方差不齐时采用非参数检验。多组间比较采用单因素方差分析,多组间比较存在两变量时采用双因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。*: $P < 0.05$; ***: $P < 0.001$; ****: $P < 0.0001$ 。

2 结果

2.1 Ferrostatin-1 促进小鼠 BMSC 成骨分化能力

CCK8 结果显示,当 Ferrostatin-1 在不超过 10 μ mol/L 浓度时对小鼠 BMSC 的增殖能力没有影响,当 Ferrostatin-1 浓度为 20 μ mol/L 时显著抑制小鼠 BMSC 的增殖(图 1A)。ALP 染色显示,高糖高脂环境下, BMSC 的成骨分化能力被显著抑制, Ferrostatin-1 (10 μ mol/L) 能够挽救高糖高脂抑制的成骨分化(图 1B)。



注:A: Ferrostatin-1 对 BMSC 的增殖能力的影响;B: 高糖高脂环境对 BMSC 成骨分化能力的影响及 Ferrostatin-1 的治疗作用。

图 1 Ferrostatin-1 挽救高糖环境抑制的小鼠 BMSC 成骨分化能力

Fig.1 Ferrostatin-1 rescues the osteogenic differentiation ability of mouse BMSC inhibited by high glucose environment

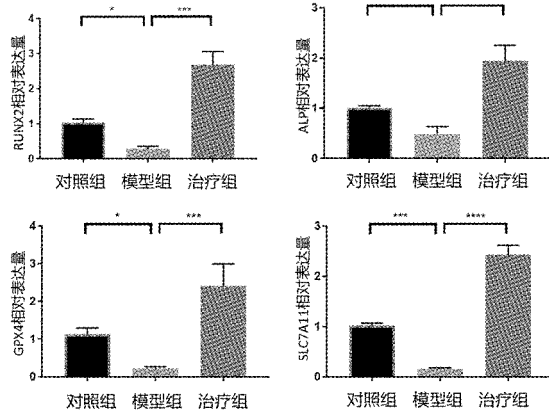
2.2 Ferrostatin-1 促进小鼠 BMSC 成骨分化标志基因的表达

qPCR 结果显示,高糖环境下,成骨分化标志基因 *Runx2*、*ALP* 的表达量被抑制, Ferrostatin-1 促进 *Runx2*、*ALP* 的表达量,且差异均有统计学意义;同时,高糖环境下,铁死亡负相关标志基因 *Gpx4*、*Slc7a11* 的表达量被抑制, Ferrostatin-1 促进 *Gpx4*、*Slc7a11* 的表达量,且差异均有统计学意义。见

图 2。

2.3 Ferrostatin-1 降低糖尿病模型鼠的空腹血糖并增加体重

开始构建小鼠糖尿病模型后,连续 8 周,每周检测 1 次各组小鼠空腹血糖及体重。发现糖尿病模型鼠空腹血糖迅速上升,体重下降明显,且差异均有统计学意义; Ferrostatin-1 可以有效降低糖尿病模型小鼠的空腹血糖,并增加体重,且差异均有统计学意



注:高糖高脂环境下检测 *Runx2*、*ALP*、*Gpx4*、*Slc7a11* 基因的表达及 Ferrostatin-1 的干预效果。

图2 高糖环境下小鼠 BMSC 标志基因的表达及 Ferrostatin-1 的干预作用

Fig.2 Expression of BMSC marker genes in mice under high glucose environment and intervention effect of Ferrostatin-1

义。见图 3。

2.4 Ferrostatin-1 恢复糖尿病模型鼠的骨量

小鼠的椎体骨 HE 染色切片显示,与对照组相比,糖尿病模型鼠骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量下降,且差异有统计学意义;与模型组相比,Ferrostatin-1 治疗组骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量增加,且差异有统计学意义。见图 4。

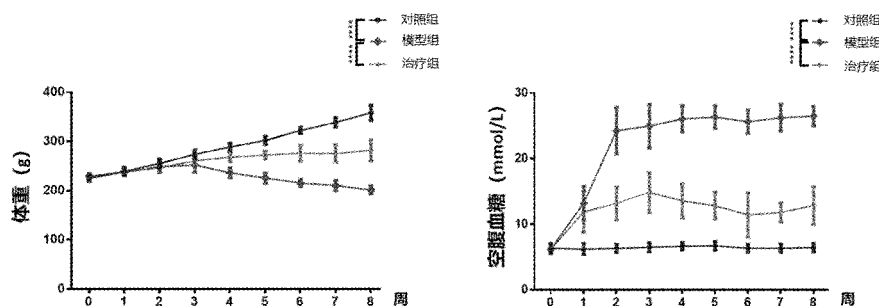
3 讨论

糖尿病骨质疏松是一种继发性骨质疏松,在 1984 年首次报道^[5]。有意思的是,1 型糖尿病可以显著降低骨密度,而 2 型糖尿病更多的是表现出严重的骨微结构恶化,以皮质孔隙度和骨脆性增加为特征。因此,2 型 DOP 的作用机制可能更为复杂,

值得进一步研究。研究显示,采用高脂饮食和 1 周内多次注射低剂量 STZ 建立小鼠 2 型 DOP 模型。研究表明,2 型糖尿病诱导的骨质疏松没有观察到皮质骨相关参数的改变^[6-7]。糖脂毒性可能首先影响最活跃的细胞骨重建区域,即松质骨骨小梁^[8-9]。我们的体内实验表明,糖尿病模型鼠骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量下降,Ferrostatin-1 治疗后糖尿病模型的骨质量相关指标上升(图 4)。

STZ 联合高脂饮食诱导的骨质疏松被认为是由于骨形成受到抑制或者是骨吸收过度激活^[10]。高血糖、高脂血症可直接抑制骨细胞前体细胞的成骨,但具体机制还不清楚。已有文献报道,糖尿病环境中细胞的凋亡处于激活状态^[7,11-12]。因此,维持成骨细胞的活力是稳定骨质量的有效方式。文献表明,糖脂代谢与铁代谢之间存在着密切的联系,DOP 的进展常伴有糖脂稳态受损和血浆糖脂代谢产物升高^[1-2]。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4,GPX4)具有清除脂质氧化产物的能力,已成为细胞铁死亡研究的明星分子,可以作为判断细胞铁死亡的指标^[13]。SLC7A11 介导的胱氨酸摄取在抑制氧化反应,调控细胞存活生物过程中发挥关键作用。本研究中体外实验证实,高糖环境下,BMSC 的成骨分化被抑制,铁死亡的抑制剂能够挽救高糖环境下被抑制的成骨分化(图 1);BMSC 成骨分化过程中铁死亡负相关标志物 *Gpx4*、*Slc7a11* 基因表达量显著下调,Ferrostatin-1 治疗后能够促进 *Gpx4*、*Slc7a11* 上调,成骨分化标志物 *Runx2*、*ALP* 基因表达上调(图 2)。

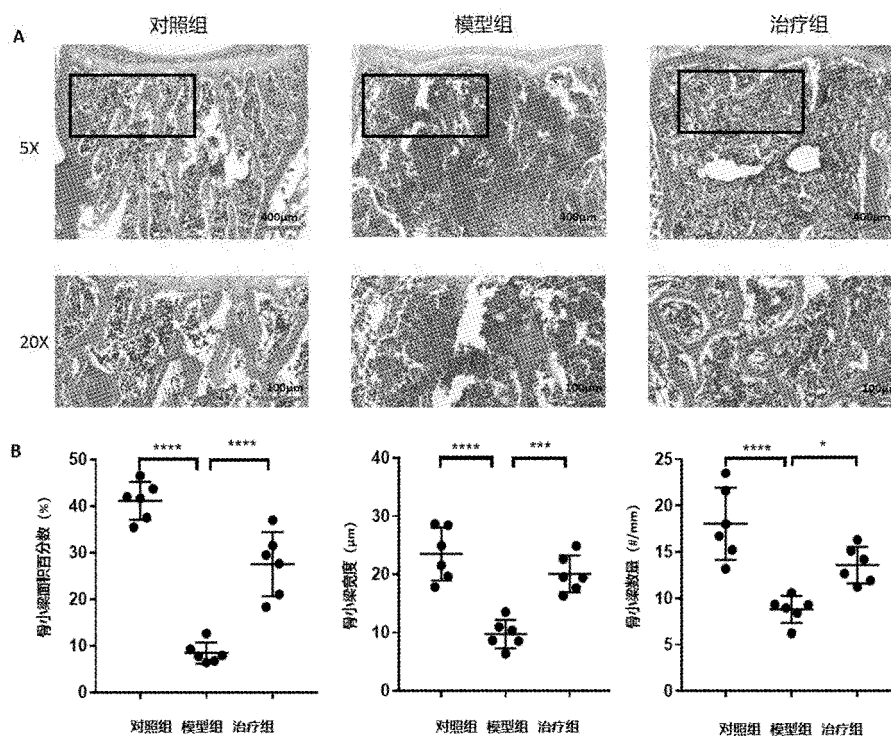
铁死亡是细胞焦亡、凋亡、自噬、坏死等多种细胞死亡机制之一。铁是人体必需的微量元素,是生命所必需的物质,在氧转运、酶促反应、免疫反应等多种生物化学过程中发挥着重要作用。已经有研究



注:左图代表对照组、模型组、治疗组小鼠的体重,右图代表各组小鼠的空腹血糖。

图3 Ferrostatin-1 降低糖尿病模型鼠的空腹血糖并增加体重

Fig.3 Ferrostatin-1 reduces Glucose test#Fasting blood sugar and gains weight in diabetes model rats



注:A:小鼠椎体骨组织切片 HE 染色;B:骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量的量化。

图 4 Ferrostatin-1 恢复糖尿病模型鼠的骨量

Fig.4 Ferrostatin-1 restores bone mass of diabetes model rats

关注到骨质疏松与铁死亡之间的联系^[14],其中糖尿病骨质疏松是热点之一。Song 等^[15]发现 FANCD2 可抑制 erastin 诱导的 BMSC 铁死亡, FANCD2 可减少铁死亡过程中的铁积累和脂质过氧化。研究表明,铁蛋白抑制 BMSC 成骨分化,小鼠铁超载与骨细胞中铁蛋白升高和 RUNX2 水平降低有关^[16-17]。进一步的研究发现,高糖诱导的 MC3T3 细胞中 GPX4 表达被抑制,氧化应激水平升高,线粒体普遍更小,膜染色较深,内膜折叠明显中断,线粒体碎片化明显^[6]。此外,在高糖环境下,MC3T3 向成骨细胞分化和矿化结节形成的能力降低,在小鼠成骨细胞中也观察到类似的现象^[18]。骨质疏松是糖尿病患者的常见并发症。有研究认为,高血糖引起的氧化应激反应和胶原蛋白中晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的积累,是导致骨形成减少的主要因素^[19-20]。铁是一种强氧化剂,能够促进活性氧自由基的产生。铁代谢指标可直接或间接影响 2 型糖尿病的发生发展^[21-22]。铁死亡过程产生大量氧化应激产物,激活 ROS,导致脂质过氧化物的积累和细胞损伤^[23-24]。有研究观察到,成骨细胞铁死亡发生时,GPX4、骨钙素 (ALP)、碱性磷酸酶 (ALP) 和骨保护素 (OPG) 的表达降低,矿化结节减少,ROS 水平增加,脂质过氧

化增加^[10,18]。当使用铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 治疗时,能够挽救铁死亡。褪黑素,是一种用途广泛的抗氧化药物,通过激活 Nrf2 相关信号通路,在体内实验和体外实验中显著降低了铁死亡水平,提高了 MC3T3-E1 的成骨能力^[6]。本研究中发现, Ferrostatin-1 治疗能够提高糖尿病模型造成的体重下降,同时可以降低糖尿病模型小鼠的空腹血糖。体内实验显示, Ferrostatin-1 治疗后,糖尿病模型小鼠骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数量增加。

关于铁死亡与糖尿病骨质疏松的研究还处于初级阶段,关于糖尿病骨质疏松中铁死亡的具体机制、靶点分子和直接相关的信号通路尚不清楚。本研究通过构建糖尿病骨质疏松小鼠模型,在体内实验,提示了铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 在体内可以增加体重、降低血糖、增加骨小梁相关参数;在体外实验,能够抑制铁死亡相关基因的表达,促进成骨分化相关基因的表达,促进 BMSC 的成骨分化。这些新发现的表型及相关的分子靶点有待进一步研究,以开发有效的治疗方法。本研究将有助于确定糖尿病骨质疏松与铁死亡之间的关系,对进一步认识和有效治疗糖尿病骨质疏松有指导作用。

【 参 考 文 献 】

- [1] Zhang Z, Funcke JB, Zi Z, et al. Adipocyte iron levels impinge on a fat-gut crosstalk to regulate intestinal lipid absorption and mediate protection from obesity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1624-1639.
- [2] Wang X, Fang X, Zheng W, et al. Genetic support of a causal relationship between iron status and type 2 diabetes: a mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4641-e4651.
- [3] 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]. *Oxidat Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9067610.
- [4] Yang Y, Lin Y, Wang M, et al. Targeting ferroptosis suppresses osteocyte glucolipotoxicity and alleviates diabetic osteoporosis[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 26.
- [5] Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary osteoporosis[J]. *Endoc Rev*, 2022, 43(2): 240-313.
- [6] Ma HD, Wang XD, Zhang WL, 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*, 2022, 2022: 9067610.
- [7] Zhang WL, Meng HZ, Yang MW. Regulation of DMT1 on bone microstructure in type 2 diabetes[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(5): 441-449.
- [8] Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 198-205.
- [9] Kellee MM, Lauren GK, Michael RR, et al. Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(6): 624-634.
- [10] Xu YM, Sang WL, Zhong YM, et al. CoCrMo-Nanoparticles induced peri-implant osteolysis by promoting osteoblast ferroptosis via regulating Nrf2-ARE signalling pathway[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(12): e13142.
- [11] Gearty SV, Dündar F, Zumbo P, et al. An autoimmune stem-like CD8 T cell population drives type 1 diabetes[J]. *Nature*, 2022, 602(7895): 156-161.
- [12] Lee KL, Chan JY, Liang C, et al. XBP1 maintains beta cell identity, represses beta-to-alpha cell transdifferentiation and protects against diabetic beta cell failure during metabolic stress in mice[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(6): 984-996.
- [13] Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression[J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [14] 付长龙, 梅阳阳, 李西海, 等. H 型血管铁死亡对骨质疏松性骨关节炎的影响及调节机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 139-142.
- [15] Song X, Xie Y, Kang R, et al. FANCD2 protects against bone marrow injury from ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 443-449.
- [16] Balogh E, Tolnai E, Jr Nagy B, 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.
- [17] 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.
- [18] Wang X, Ma H, Sun J, et al. Mitochondrial ferritin deficiency promotes osteoblastic ferroptosis via mitophagy in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(1): 298-307.
- [19] Anagnostis P, Paschou SA, Gkekakos NN, et al. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Endocrine*, 2018, 60(3): 373-383.
- [20] Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 787-795.
- [21] Li D, Jiang CJ, Mei GB, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β Cells in type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2954.
- [22] Abdul Y, Li W, Ward R, et al. Deferoxamine treatment prevents post-stroke vasoregression and neurovascular unit remodeling leading to improved functional outcomes in type 2 male diabetic rats: role of endothelial ferroptosis[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(4): 615-630.
- [23] Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [24] Wei S, Qiu T, Yao X, et al. Arsenic induces pancreatic dysfunction and ferroptosis via mitochondrial ROS-autophagy-lysosomal pathway[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 384: 121390.

(收稿日期: 2022-06-08; 修回日期: 2022-0-17)