

中药调控铁死亡防治股骨头坏死的相关研究

黄 凯¹, 曾 平^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院骨二科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年5月25日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月26日

摘 要

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种由股骨头血供障碍引发的无菌性骨坏死疾病, 其病理机制尚未完全阐明, 好发于20-40岁的中青年群体, 具有致残率高等特点。近年研究表明, 铁死亡(ferroptosis)作为程序性细胞死亡的形式, 被证实是股骨头坏死病理进展的关键因素, 针对铁死亡的靶向调控策略已成为骨坏死治疗研究的前沿热点。本文就中药干预铁死亡的分子调控网络治疗股骨头坏死研究作一综述。

关键词

股骨头坏死, 铁死亡, 中药

Study on the Regulation of Ferroptosis and Prevention of Femoral Head Necrosis by Traditional Chinese Medicine

Kai Huang, Ping Zeng*

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Orthopedics Department, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: May 25th, 2025; accepted: Jun. 17th, 2025; published: Jun. 26th, 2025

Abstract

Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is an aseptic osteonecrosis disease caused by the blood supply disorder of the femoral head. Its pathological mechanism has not been fully elucidated. Recent

*通讯作者。

文章引用: 黄凯, 曾平. 中药调控铁死亡防治股骨头坏死的相关研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1544-1552.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561885

studies have shown that ferroptosis, as a form of programmed cell death, has been proved to be a key factor in the pathological progression of osteonecrosis of the femoral head. Targeted regulation strategies for ferroptosis have become a research hotspot in the treatment of osteonecrosis. This article reviews the research on the treatment of osteonecrosis of the femoral head with the intervention of traditional Chinese medicine on the molecular regulatory network of ferroptosis.

Keywords

Femoral Head Necrosis, Ferroptosis, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

股骨头坏死是一种难治性且致残率高的骨关节疾病,其发病与酗酒、激素及创伤等因素密切相关。病理进程伴随骨细胞凋亡、骨小梁微结构连续性破坏,并呈现软骨下骨坏死特征,最终进展为软骨下骨塌陷及软骨下骨折[1]。全髋关节置换术(THA)作为全球公认的有效治疗手段,然而其引发的术后感染、假体松动等并发症以及由此产生的远期翻修需求,不仅加重了患者经济负担,也为社会医疗资源分配带来了显著压力。随着研究的深入,铁死亡这种新型的细胞死亡方式,逐渐走入人们的视线,众多学者也不断探索其在 ONFH 中的具体机制。铁死亡是一种于 2012 年由 Dixon 等[2]首次提出的新型程序性细胞死亡方式,其发生机制主要涉及铁代谢紊乱、脂质过氧化及氧化应激等复杂过程。这种细胞死亡方式与已知的细胞死亡类型存在本质差异,具体表现为细胞膜结构的特异性破坏。在 Fe^{3+} 介导下,细胞膜上的不饱和脂肪酸发生氧化反应,导致细胞膜稳定性降低。该过程伴随脂质过氧化作用增强,引发细胞膜流动性异常增加,最终形成膜孔结构并发生破裂。由此产生的醛类、酮类等终末产物进一步加剧细胞膜结构崩解[2]-[4]。

2. 铁死亡

2.1. 铁代谢

铁是机体必不可少的微量元素之一,其在氧运输、能量代谢、DNA 合成及免疫调节等核心生理过程中发挥关键作用[5]。铁元素的肠黏膜吸收主要集中于十二指肠球部至空端空肠隐窝区域,这使得动物源性膳食中的血红素铁成为更高效的铁营养来源[6]。膳食源性三价铁在十二指肠微酸环境中,经催化还原为二价铁[7][8],随后通过质子梯度依赖型二价金属转运体 1 的 H^+ 协同转运机制完成跨膜吸收[9][10]。部分胞内亚铁离子经基底膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)跨膜外排,同步通过膜铁转运蛋白协同亚铁氧化酶催化氧化为高铁形态,随后与血浆转铁蛋白(transferrin, TF)结合形成铁-转铁蛋白复合物[11],形成的内吞小泡酸化, Fe^{2+} 通过 DMT1 转运到细胞质中。生理稳态下,约 70%~80% 的转铁蛋白结合铁经转铁蛋白受体介导的受体介导胞吞作用靶向转运至骨髓红系前体细胞。铁转运蛋白是目前已知唯一非血红素铁输出通道[12]。铁调素(hepcidin)是一种小分子肝源性抗菌肽激素,对系统性铁稳态具有中枢调节作用。hepcidin 通过特异性结合膜铁转运蛋白 FPN 触发其内化及溶酶体途径降解,从而抑制十二指肠上皮细胞与肝巨噬细胞的铁外排功能,最终实现机体铁稳态的动态调控[13]。在细胞水平,主要由铁调节蛋白(iron regulatory proteins, IRPs)对铁稳态实现精准调控[14]。当细胞内铁浓度较低时,IRPs 与铁反应原件(iron-

response element, IRE)结合增强铁摄取相关基因表达[15]。而当铁浓度较高时, IRPs 的活性中心与 Fe-S 簇结合, 加速铁输出, 下调 TfR1 介导的铁摄取[16]。过量的铁能够通过 Fenton 反应来产生大量的活性氧(ROS), 进而对 DNA、蛋白质或者脂质造成损伤, 导致细胞死亡[17]。

2.2. 脂质过氧化

正常生理状态下, 谷胱甘肽(glutathione, GSH)为核心的氧化还原系统精密调控脂质过氧化物的生成与清除, 维持动态平衡。病理条件下, 铁依赖性自由基爆发导致脂质氢过氧化物及活性醛类异常蓄积, 通过破坏膜磷脂双分子层完整性、激活线粒体通透性转换孔及触发凋亡, 最终诱导细胞死亡[18]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)作为脂质过氧化链式反应的终末代谢产物, 其浓度升高不仅反映膜磷脂不饱和脂肪酸氧化损伤程度, 也是评估氧化应激状态及自由基损伤的关键临床生物标志物[19], 能够与多种生物分子如 DNA、氨基酸形成加合物, 非特异性地破坏其功能。

2.3. 抗氧化系统

抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)是调控铁死亡的核心分子开关[20]。GPX4 作为硒依赖性抗氧化酶, 是唯一可修复脂质双层氧化损伤的 GPX 家族成员。核心调控酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 作为哺乳动物中唯一能催化磷脂氢过氧化物还原的关键酶[21][22], 其活性依赖于硒代半胱氨酸催化中心及谷胱甘肽提供的电子传递系统, 同时可协同其他硫醇类物质共同维持膜磷脂稳态[23]。该酶通过特异性识别膜结合态氧化磷脂的特性, 在抑制铁死亡级联反应中发挥不可替代的生物学功能。谷胱甘肽其从头合成由连接酶催化谷氨酸与半胱氨酸缩合生成 γ -谷氨酰半胱氨酸, 随后经谷胱甘肽合成酶添加甘氨酸完成。System Xc⁻通过 1:1 化学计量介导谷氨酸外排与胱氨酸内流, 其抑制时导致胞内胱氨酸摄取量下降, 导致半胱氨酸耗竭及 GSH 合成中断, 致使 GPX4 因 GSH/GSSG 比值失衡而丧失脂质氢过氧化物还原能力。

2.4. 线粒体

线粒体是铁的储存中心与代谢中心, 线粒体作为细胞内铁储存的主要场所, 其铁稳态失衡可通过芬顿反应驱动羟基自由基爆发性生成, 引发特异性脂质过氧化。线粒体是细胞内氧化呼吸的主要场所, 也是 ROS 的主要来源[24][25]。铁死亡进程中, 线粒体呈现特征性超微结构改变, 透射电镜观察显示线粒体体积显著萎缩, 内膜系统崩解, 外膜完整性丧失并伴随膜密度异常增高[26]。

3. 股骨头坏死与铁死亡

成骨细胞分化过程中, 线粒体能量代谢的增强会引发活性氧的动态变化[27], 这种氧化还原信号具有双重调控特性, 生理水平 ROS 通过激活相关信号轴促进碱性磷酸酶、骨钙素等成骨相关基因表达; 而过量 ROS 则触发线粒体氧化损伤及 Nrf2 抗氧化防御系统的代偿性激活, 导致成骨前体细胞周期阻滞与分化能力衰退。然而过量也可以促进破骨细胞分化[28]。骨重塑细胞群体在氧化应激状态下呈现铁死亡敏感性, 过量 ROS 通过耗竭谷胱甘肽储备, 引发谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性抑制, 致使磷脂氢过氧化物(PLOOHs)清除能力衰竭, 导致细胞膜结构崩解与铁依赖性程序性死亡[29][30]。铁代谢参与骨形成和股骨头坏死的脂质过氧化[31], 铁过载通过抑制间充质干细胞成骨分化和激活破骨生成信号, 双重破坏骨代谢稳态[32]。丁等人[33]研究发现酒精性股骨头坏死大鼠模型中股骨头出现了铁离子异常积累及脂质过氧化物水平上升的现象, 并导致了股骨头的成骨异常。Li 等[34]观察发现, 激素性股骨头坏死大鼠模型呈现铁死亡特征性病理改变, 出现谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性显著抑制, 伴随活性氧堆积、线粒体嵴结构崩解。除了铁死亡现象观察, 章家皓等[35]研究表明, 糖皮质激素可以诱导细胞铁死亡, 从而促进激素性股骨头

坏死的病理进展。研究表明, 柠檬酸铁铵可通过诱导铁过载状态对骨细胞功能产生显著影响。在 MLO-Y4 骨细胞样细胞系及小鼠骨细胞实验中, 该化合物被证实能通过提升细胞内活性氧(ROS)水平触发氧化应激反应, 继而引发铁死亡现象[36]。Jiang 团队[32]在 MC3T3-E1 前成骨细胞模型中发现, 铁死亡抑制剂能够有效阻断铁过载环境下的铁死亡进程, 从而恢复成骨分化能力和矿化功能。铁死亡抑制基因包括 SLC7A11、GPX4、CISD1、NFS1、NRF2、FtMt、TfR1 等, 促进基因包括 p53、VDACs、ACSL4、NCOA4 等[37], 其中 SLC7A11、GPX4、NRF2 在 ONFH 铁死亡研究相对较多。另外梁学振[38]通过生物信息学筛选出 PTGS2 和 STAT3 可能是 ONFH 有关铁死亡的诊断生物标志物。且铁死亡的减少可能与抑制 PTGS2 和 STAT3 相关[39] [40], 然而其相关 ONFH 铁死亡的临床与实验研究相对较少。

4. 中药单体调控铁死亡防治股骨头坏死

4.1. 人参皂苷 Rg1

人参皂苷 Rg1 是人参中的一种主要活性成分, 属于三萜皂苷类化合物。人参皂苷 Rg1 缓解铁死亡的作用机制可能与抑制 IL-6/JAK/STAT3 信号通路改善铁死亡相关[41]。Ye 等[42]研究揭示, 人参皂苷 Rb1 通过抑制股骨头氧化应激反应及促炎因子表达, 调控骨微环境稳态, 进而激活 VEGF/VEGFR2 信号通路驱动血管新生, 最终在糖皮质激素性股骨头坏死(GC-ONFH)中展现出显著的血管保护效应。衡科[43]实验表明, 在大鼠激素股骨头坏死模型中, 人参皂苷 Rg1 的干预能够降低股骨头的空泡陷窝率并减少脂肪组织面积, 有效避免骨量丢失。此外, Rg1 可上调超氧化物歧化酶(SOD)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)、过氧化氢酶(CAT)和过氧化物氧还原蛋白酶(Prdx1)的表达水平, 同时抑制脂质过氧化(LPO)反应, 从而降低氧化应激水平, 抑制激素性股骨头坏死大鼠模型中的脂肪形成过程。

4.2. 槲皮素

槲皮素是一种广泛存在于植物中的天然黄酮类化合物, 属于多酚类物质。Lan 等人[44]发现, 利用过氧化物使小鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)内的活性氧水平升高时, 会触发细胞的铁死亡过程, 与此同时, PI3K、AKT 和 mTOR 的磷酸化水平也会升高。不过, 在经过槲皮素处理的组中, BMSCs 的氧化活力能够维持, 并且成骨相关标志物以及抗氧化基因的表达水平均上调。这些研究结果表明, 槲皮素或许能够通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调节来抑制细胞铁死亡, 从而对股骨头坏死发挥防治作用。

4.3. 黄芩素

黄芩素是从中药黄芩里提取出来的一种黄酮类化合物, 具备抗氧化、抗炎、抗过敏、抗肿瘤等诸多药理作用[45]。郭冰清[46]采用 erastin 诱导小鼠 MC3T3-E1 细胞出现铁死亡现象, 当运用一定浓度的黄芩素进行干预后, 发现 GPX4 和 β -catenin 的表达显著提高, 这意味着 Wnt/ β -catenin/GPX4 信号通路调控铁死亡的途径受到了黄芩素的抑制, 进而提升了成骨细胞的活性。马万里[47]用黄芩素干预大鼠激素性股骨头坏死模型发现, 丙二醛水平下调, 且骨体积分数、骨小梁厚度和骨小梁分离度要优于激素股骨头坏死模型。一定程度上可以有效降低股骨头骨坏死率, 能有效预防激素性股骨头坏死的发病。

4.4. 黄芪甲苷

黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分, 兼具免疫增强、抗炎和器官保护作用。李等人[48]研究表明, 黄芪甲苷(As-IV)干预可显著改善 GATA4 通路抑制导致的病理变化, 与单纯 GATA4 干扰组相比, As-IV 联合干预组的骨小梁数量、厚度、骨体积分数及超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性均明显升高, 同时有效降低骨小梁分离度及血清丙二醛水平。这一结果提示, 黄芪甲苷可能通过激活 GATA4 通路减轻

氧化应激损伤, 从而抑制激素相关性股骨头坏死的疾病恶化进程。Shan 等人[49]在糖皮质激素诱导的股骨头坏死患者及模型大鼠的股骨头组织中, 磷酸化 Akt (p-Akt)表达显著降低。而黄芪甲苷(AS-IV)干预能够提升模型大鼠的骨小梁结构完整性及股骨头区域血管密度, 并通过促进 Akt 磷酸化, 上调成骨分化、血管生成相关蛋白及其 mRNA 表达, 同时下调促凋亡因子 Bax、cleaved caspase-3 及细胞色素 c 的水平。进一步机制研究表明, AS-IV 通过激活 Akt/Bad/Bcl-2 和 Akt/Nrf2/HO-1 信号通路, 抑制细胞凋亡与氧化应激反应, 最终实现对糖皮质激素诱导性 ANFH 的预防作用。

4.5. 丹酚酸 B

丹酚酸 B (Sal B)作为丹参的核心活性成分, 兼具抗氧化、抗炎、抗纤维化及抗凋亡特性[50]。马良[51]的研究表明, 高浓度地塞米松可诱导骨髓间充质干细胞凋亡, 并引发线粒体动力学失衡, 表现为过度分裂与融合抑制。进一步研究证实, 地塞米松通过抑制成骨分化、促进成脂分化及诱导过量活性氧生成加剧病理进程。机制研究揭示, 丹酚酸 B 不仅能够清除细胞内异常累积的 ROS, 还可通过增强成骨分化潜能, 修复地塞米松引发的线粒体动力学紊乱, 从而有效逆转细胞凋亡并恢复成骨功能。

4.6. 鹿角多肽

鹿角多肽是鹿角主要活性成分。邵等人[52]研究发现, 地塞米松干预可显著抑制成骨细胞中 SLC7A11 和 GPX4 蛋白的表达, 而鹿角多肽干预组这两种关键蛋白的表达水平均得到显著提升。进一步机制分析显示, 鹿角多肽可有效降低细胞活性氧、丙二醛、细胞内铁离子浓度及脂质过氧化产物水平, 同时恢复谷胱甘肽含量并增强超氧化物歧化酶活性。研究证实, 鹿角多肽可能通过激活 SLC7A11/GPX4 信号通路, 有效抑制地塞米松诱导的成骨细胞铁死亡, 为防治股骨头坏死提供了潜在作用靶点。

4.7. 葛根素

葛根素是葛根的核心活性成分。马等人[53]研究显示, 研究发现, 葛根素能够剂量依赖性上调股骨头坏死(ONFH)模型兔股骨组织中 miR-30b-5p 的表达水平(效应随剂量递增而显著提升), 提示其可能通过激活 miR-30b-5p 信号通路抑制氧化应激及凋亡进程。为验证机制关联性, 研究进一步构建高剂量葛根素联合 miR-30b-5p antagomir 的反向干预模型, 结果显示特异性阻断 miR-30b-5p 功能可显著拮抗葛根素对氧化应激标志物及凋亡相关因子的抑制作用。这一互作效应表明, 葛根素可能通过上调 miR-30b-5p 表达来抑制 ONFH 兔氧化应激及细胞凋亡。但其调控线粒体凋亡通路或激活抗氧化酶系统的具体分子机制尚需通过表观遗传调控网络及蛋白互作分析进行系统阐明。

4.8. 淫羊藿苷

淫羊藿苷是淫羊藿主要活性成分, 在骨代谢及神经保护领域潜力显著。汤等人[54]通过构建激素诱导的 BMECs 铁死亡模型, 并采用淫羊藿苷进行干预, 系统检测了铁死亡相关代谢标志物水平。结果显示, 淫羊藿苷干预组中谷胱甘肽含量显著升高, 丙二醛生成及超氧化物歧化酶消耗量显著降低, 同时活性氧及亚铁离子水平均被有效抑制。该研究从铁代谢稳态角度揭示, 淫羊藿苷通过调控 GSH/GPX4 抗氧化轴及铁超载相关通路, 显著减轻铁死亡介导的细胞损伤, 证实其通过抑制铁死亡发挥细胞保护效应的分子机制, 从而缓解股骨头坏死进展。

5. 中药复方

5.1. 右归饮

右归饮是由熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、鹿角胶、杜仲、当归组成, 有温

补肾阳之功。徐等人[55]采用体外构建人血管内皮细胞氧化损伤模型,通过右归饮干预可观察到正常条件下右归饮干预组细胞增殖活性显著增强;在氧化损伤模型中,干预后细胞存活率明显提升,且维持正常细胞形态结构及伪足延伸能力。进一步结果显示,右归饮在激活血管内皮细胞增殖的同时,通过增强 ROS 清除能力、抑制氧化应激标记物蓄积,显著改善氧化损伤应激下细胞功能障碍。基于此,研究提出右归饮对激素性股骨头坏死的防治机制可能涉及通过上调抗氧化酶活性降低血管内皮氧化应激水平,并在组织功能层面通过促进血管新生重建局部微循环。

5.2. 双合汤

双合汤是由桃仁、红花、当归、川芎、生地黄、白芍、陈皮、半夏、茯苓、白芥子、竹沥、甘草组成,有活血化瘀、化痰通络之功效。刘华[56]等研究表明,在酒精性股骨头坏死兔模型中,中、高剂量双合汤干预组表现出显著调控氧化应激及改善微循环的作用,与模型组相比,双合汤中高剂量组血清内皮素-1 (ET-1)和丙二醛水平显著降低,一氧化氮(NO)含量及超氧化物歧化酶活性同步提升。组织病理学分析显示,中剂量组骨髓内血管存在局部管腔狭窄及少量血栓和脂肪栓子,而高剂量组血管内未见明显栓塞现象。进一步量化结果显示,双合汤干预显著降低空骨陷窝率并提升软骨下区血管密度。机制研究表明,双合汤通过恢复 NO/ET-1 动态平衡、增强 SOD 介导的氧自由基清除能力,有效改善氧化应激微环境,同时修复酒精诱导的血管内皮细胞损伤,促进局部血运重建,最终实现对酒精性股骨头坏死的防治作用。

5.3. 补肾通蚀丸

补肾通蚀丸是由水蛭、土鳖虫、三七、骨碎补、姜黄、杜仲、淫羊藿、红参、化橘红组成,有补肾活血之功效。丁等人[33]研究表明,酒精性股骨头坏死大鼠模型存在铁代谢紊乱及氧化应激失衡。模型组血清及骨组织铁超载,伴随丙二醛(MDA)升高及谷胱甘肽(GSH)降低,成骨分化标志物(ALP, OCN, Col-I)的 mRNA 及蛋白表达受抑,提示铁蓄积相关氧化损伤抑制成骨功能。补肾通蚀丸干预后,铁稳态改善,且成骨标志物表达显著回升,其机制可能与减轻铁蓄积、抗氧化应激作用,从而增强酒精性股骨头坏死大鼠股骨头的成骨修复功能。

6. 小结和展望

铁死亡参与了 ONFH 的发病机制,其中铁死亡的相关机制如铁代谢紊乱、氧化应激和脂质过氧化已被证实。研究表明,许多具有抗氧化的中药在治疗早中期 ONFH 治疗中发挥着重要作用。目前也面临一些问题,中医药的关联研究尚未深入。然而,铁死亡的研究还处于相对早期阶段,铁死亡影响 ONFH 的具体分子机制、具体调控靶点、铁死亡与 ONFH 之间是否存在串扰调控、铁死亡与 ONFH 机制并未深入研究。未来将可进一步通过组学技术、分子机制研究、多中心大样本临床试验等深入研究,进一步为中药治疗股骨头坏死提供临床实验依据,充分发挥中医药的优势,为患者的临床治疗提供行之有效的方案。

基金项目

国家自然科学基金(82160913); 广西中医药大学校级研究生科研创新项目(XYJ23114)。

参考文献

- [1] 白锐, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死病因学机制研究进展[J]. 内蒙古医学杂志 2010, 42(8): 955-958.
- [2] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [3] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2008) Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-Ras-Harboring Cancer Cells. *Chemistry & Biology*, **15**, 234-245.

- <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
- [4] Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A.J., Yang, W.S., Fridman, D.J., *et al.* (2007) RAS-RAF-MEK-Dependent Oxidative Cell Death Involving Voltage-Dependent Anion Channels. *Nature*, **447**, 865-869. <https://doi.org/10.1038/nature05859>
 - [5] Liu, P., Wang, W., Li, Z., Li, Y., Yu, X., Tu, J., *et al.* (2022) Ferroptosis: A New Regulatory Mechanism in Osteoporosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2634431. <https://doi.org/10.1155/2022/2634431>
 - [6] Fang, X., An, P., Wang, H., Wang, X., Shen, X., Li, X., *et al.* (2015) Dietary Intake of Heme Iron and Risk of Cardiovascular Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **25**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.09.002>
 - [7] McKie, A.T., Barrow, D., Latunde-Dada, G.O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., *et al.* (2001) An Iron-Regulated Ferric Reductase Associated with the Absorption of Dietary Iron. *Science*, **291**, 1755-1759. <https://doi.org/10.1126/science.1057206>
 - [8] Gulec, S., Anderson, G.J. and Collins, J.F. (2014) Mechanistic and Regulatory Aspects of Intestinal Iron Absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **307**, G397-G409. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00348.2013>
 - [9] Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., *et al.* (1997) Cloning and Characterization of a Mammalian Proton-Coupled Metal-Ion Transporter. *Nature*, **388**, 482-488. <https://doi.org/10.1038/41343>
 - [10] 陈春梅, 葛品, 郭翀. 人体铁代谢及其调控因素[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(5): 818-823.
 - [11] Chen, H. (2004) Hephaestin Is a Ferroxidase That Maintains Partial Activity in Sex-Linked Anemia Mice. *Blood*, **103**, 3933-3939. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3139>
 - [12] Donovan, A., Brownlie, A., Zhou, Y., Shepard, J., Pratt, S.J., Moynihan, J., *et al.* (2000) Positional Cloning of Zebrafish Ferroportin1 Identifies a Conserved Vertebrate Iron Exporter. *Nature*, **403**, 776-781. <https://doi.org/10.1038/35001596>
 - [13] Donovan, A., Lima, C.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Zon, L.I., Robine, S., *et al.* (2005) The Iron Exporter Ferroportin/Slc40a1 Is Essential for Iron Homeostasis. *Cell Metabolism*, **1**, 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.003>
 - [14] 李红敏, 龙章彪, 韩冰. 铁稳态的维持及铁代谢相关疾病[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 790-792.
 - [15] Iwai, K. (2019) Regulation of Cellular Iron Metabolism: Iron-Dependent Degradation of IRP by SCFFBXL5 Ubiquitin Ligase. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.011>
 - [16] Muckenthaler, M. and Hentze, M.W. (1997) Mechanisms for Posttranscriptional Regulation by Iron-Responsive Elements and Iron Regulatory Proteins. In: Jeanteur, P., Ed., *Cytoplasmic Fate of Messenger RNA*, Springer, 93-115. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60471-3_5
 - [17] Zhang, Y., Huang, X., Qi, B., Sun, C., Sun, K., Liu, N., *et al.* (2022) Ferroptosis and Musculoskeletal Diseases: "Iron Maiden" Cell Death May Be a Promising Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 972753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.972753>
 - [18] Prasad, A., Rossi, C., Manoharan, R.R., Sedlářová, M., Cangeloni, L., Rathi, D., *et al.* (2022) Bioactive Compounds and Their Impact on Protein Modification in Human Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7424. <https://doi.org/10.3390/ijms23137424>
 - [19] Vandemoortele, A., Heynderickx, P.M., Leloup, L. and De Meulenaer, B. (2021) Kinetic Modeling of Malondialdehyde Reactivity in Oil to Simulate Actual Malondialdehyde Formation Upon Lipid Oxidation. *Food Research International*, **140**, Article ID: 110063. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110063>
 - [20] 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.
 - [21] Ursini, F., Maiorino, M., Valente, M., Ferri, L. and Gregolin, C. (1982) Purification from Pig Liver of a Protein Which Protects Liposomes and Biomembranes from Peroxidative Degradation and Exhibits Glutathione Peroxidase Activity on Phosphatidylcholine Hydroperoxides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Lipids and Lipid Metabolism*, **710**, 197-211. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(82\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(82)90150-3)
 - [22] Ursini, F., Maiorino, M. and Gregolin, C. (1985) The Selenoenzyme Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **839**, 62-70. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(85\)90182-5](https://doi.org/10.1016/0304-4165(85)90182-5)
 - [23] Maiorino, M., Conrad, M. and Ursini, F. (2018) GPx4, Lipid Peroxidation, and Cell Death: Discoveries, Rediscoveries, and Open Issues. *Antioxidants & Redox Signaling*, **29**, 61-74.
 - [24] Zong, W., Rabinowitz, J.D. and White, E. (2016) Mitochondria and Cancer. *Molecular Cell*, **61**, 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>

- [25] Ashton, T.M., McKenna, W.G., Kunz-Schughart, L.A. and Higgins, G.S. (2018) Oxidative Phosphorylation as an Emerging Target in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2482-2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
- [26] 吕忱聪, 罗再, 黄陈. 线粒体依赖性铁死亡在胃肠肿瘤中的作用及治疗[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(12): 1649-1658.
- [27] Atashi, F., Modarressi, A. and Pepper, M.S. (2015) The Role of Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Adipogenic and Osteogenic Differentiation: A Review. *Stem Cells and Development*, **24**, 1150-1163. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>
- [28] Li, X., Han, Y., Guan, Y., Zhang, L., Bai, C. and Li, Y. (2012) Aluminum Induces Osteoblast Apoptosis through the Oxidative Stress-Mediated JNK Signaling Pathway. *Biological Trace Element Research*, **150**, 502-508. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9523-5>
- [29] Sun, F., Zhou, J.L., Liu, Z.L., Jiang, Z.W. and Peng, H. (2022) Dexamethasone Induces Ferroptosis via P53/SLC7A11/GPX4 Pathway in Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **602**, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.02.112>
- [30] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., et al. (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [31] Balogh, E., Tolnai, E., Nagy, B., Nagy, B., Balla, G., Balla, J., et al. (2016) Iron Overload Inhibits Osteogenic Commitment and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells via the Induction of Ferritin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1862**, 1640-1649. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.06.003>
- [32] Jiang, Z., Wang, H., Qi, G., Jiang, C., Chen, K. and Yan, Z. (2022) Iron Overload-Induced Ferroptosis of Osteoblasts Inhibits Osteogenesis and Promotes Osteoporosis: An *in Vitro* and *in Vivo* Study. *IUBMB Life*, **74**, 1052-1069. <https://doi.org/10.1002/iub.2656>
- [33] 丁强, 刘金富, 田照, 等. 补肾通蚀丸通过调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路介导铁死亡对酒精性股骨头坏死大鼠成骨功能障碍的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2316-2322.
- [34] Li, W., Li, W., Zhang, W., Wang, H., Yu, L., Yang, P., et al. (2023) Exogenous Melatonin Ameliorates Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head by Modulating Ferroptosis through GDF15-Mediated Signaling. *Stem Cell Research & Therapy*, **14**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03371-y>
- [35] 章家皓, 刘予豪, 周驰, 等. 氧化应激促进成骨细胞铁死亡介导激素性股骨头坏死的病理过程[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3202-3208.
- [36] Ma, J., Wang, A., Zhang, H., Liu, B., Geng, Y., Xu, Y., et al. (2022) Iron Overload Induced Osteocytes Apoptosis and Led to Bone Loss in Hepcidin^{-/-} Mice through Increasing Sclerostin and RANKL/OPG. *Bone*, **164**, Article ID: 116511. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116511>
- [37] 孙露露, 刘乃国. 铁死亡相关基因的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2019(5): 354-358.
- [38] 梁学振, 骆帝, 李嘉程, 等. 激素性股骨头坏死中的 PTGS2 和 STAT3: 潜在铁死亡相关诊断生物标志物[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(36): 5898-5904.
- [39] 李家权, 许锦, 谭子富, 等. 黄芩苷通过调控铁死亡减轻 H9c2 细胞缺氧复氧损伤及其机制研究[J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 13-18.
- [40] 汪雪莹. 木犀草素通过 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路诱导非小细胞肺癌铁死亡的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [41] 黄晓蕾, 葛婷婷, 赵俊松, 等. 人参皂苷 Rg1 在 IL-6 诱导的大鼠神经元铁死亡中的作用[J]. 天津医药, 2024, 52(11): 1137-1140.
- [42] Ye, J., Wei, D., Peng, L. and Chang, T. (2019) Ginsenoside Rb1 Prevents Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head through the Bone Morphogenetic Protein-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 3175-3181. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10553>
- [43] 衡科. Rg1 抑制氧化应激预防激素性股骨头坏死的实验研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [44] Lan, D., Qi, S., Yao, C., Li, X., Liu, H., Wang, D., et al. (2022) Quercetin Protects Rat BMSCs from Oxidative Stress via Ferroptosis. *Journal of Molecular Endocrinology*, **69**, 401-413. <https://doi.org/10.1530/jme-22-0086>
- [45] 余诗强, 蒋林树, 熊本海. 黄芩素结构与生物学功能关系研究进展[J]. 动物营养学报, 2021, 33(6): 3106-3114.
- [46] 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]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [47] 马万里, 杨红胜, 屈波, 等. 黄芩素预防大鼠激素性股骨头坏死的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3661-3668.

-
- [48] 李鹏飞, 刘宏鹏, 李琳琳, 等. 黄芪甲苷通过 GATA4 途径调控内质网应激对激素性股骨头缺血坏死大鼠的作用机制[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(10): 1340-1347.
- [49] Shan, H., Lin, Y., Yin, F., Pan, C., Hou, J., Wu, T., *et al.* (2023) Effects of Astragaloside IV on Glucocorticoid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head via Regulating Akt-Related Pathways. *Cell Proliferation*, **56**, e13485. <https://doi.org/10.1111/cpr.13485>
- [50] Cao, W., Guo, X., Zheng, H., Li, D., Jia, G. and Wang, J. (2012) Current Progress of Research on Pharmacologic Actions of Salvianolic Acid B. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **18**, 316-320. <https://doi.org/10.1007/s11655-012-1052-8>
- [51] 马良. 丹酚酸 B 保护地塞米松诱导的骨髓间充质干细胞线粒体动力学紊乱促进成骨[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [52] 邵学坤, 王成, 王仪, 等. 鹿角多肽调控 SLC7A11/GPX4 轴抑制地塞米松诱导的成骨细胞铁死亡[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(14): 2875-2881.
- [53] 马曼华, 王珊, 孟东方. 葛根素调控 miR-30b-5p 表达抑制类固醇诱导的兔股骨头坏死[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1724-1729, 1736.
- [54] 汤建成, 张悦, 姜睿琛, 等. 淫羊藿苷对激素诱导大鼠骨微血管内皮细胞铁死亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 131-140.
- [55] 徐涛涛, 金红婷, 廖菲, 等. 右归饮含药血清促进人血管内皮细胞增殖及抗氧化损伤的作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(8): 933-938.
- [56] 刘华, 魏爱淳, 秦广珍, 等. 双合汤对酒精性股骨头坏死兔微循环的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(29): 39-43.