

· 综述 ·

缺氧诱导因子-1 α /-2 α 在膝骨关节炎的作用 Δ 李培杰^{1,2}, 乔永杰², 曾健康¹, 周胜虎^{2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 解放军联勤保障部队第九四〇医院关节外科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以关节软骨变性、破坏及骨质增生为特征的常见关节疾病。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 是调节细胞对缺氧反应的核转录因子, 对滑膜炎、软骨变性以及骨质自噬等方面发挥着重要作用。HIF-1 α 主要维持软骨细胞的合成与分化, 促进体内关节软骨自噬的平衡。HIF-2 α 则主要通过直接或间接调控各种分解代谢因子, 导致关节软骨变性与降解。HIF-1 α /-2 α 的表达除受氧感受器调节外, 还受多条信号通路的调控, 包括 Wnt/ β -catenin、NF- κ B、AMPK/mTOR、PI3K/Akt、NLRP3、JAK2/STAT3 等。本文综述了调控 HIF-1 α /-2 α 表达的信号通路, 旨在为 KOA 的预防和治疗提供新的见解和思路。

关键词: 膝骨关节炎, 缺氧诱导因子-1 α , 缺氧诱导因子-2 α , 信号通路

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 06-0511-06

Role of hypoxia-inducible factor-1 α /-2 α in knee osteoarthritis // LI Pei-jie^{1,2}, QIAO Yong-jie², ZENG Jian-kang¹, ZHOU Sheng-hu². 1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. The 940th Hospital, Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a common joint disease characterized by destruction of articular cartilage and osteophyte formation. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) are nuclear transcription factors that regulate the cellular response to hypoxia, and play important roles in synovial inflammation, cartilage degeneration, and bone autophagy. HIF-1 α mainly maintains the synthesis and differentiation of chondrocytes and promotes the balance of articular cartilage autophagy in vivo, while HIF-2 α leads to the degeneration and degradation of articular cartilage mainly through the direct or indirect modulation of various catabolic factors. In addition to the regulation of the oxygen receptor, the expression of HIF-1 α /-2 α is regulated by several signaling pathways including Wnt/ β -catenin, NF- κ B, AMPK/mTOR, PI3K/Akt, NLRP3, JAK2/STAT3, and so on. This paper reviews the signaling pathways that regulate the expression of HIF-1 α /-2 α , aiming to provide new insights and ideas for the prevention and treatment of KOA.

Key words: knee osteoarthritis, hypoxia-inducible factor-1 α , hypoxia-inducible factor-2 α , signaling pathway

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以软骨下骨、滑膜等为主的慢性退行性疾病, 严重影响患者的生活质量^[1,2]。由于长期病理过程和众多因素的参与, KOA 病因学仍然不清楚。但已有研究表明^[3], 其发生发展可能与关节内的缺氧状态有关。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 是调节细胞对缺氧反应的核转录因子, 在滑膜炎、软骨退化、软骨破坏和骨自噬中扮演着不同的角色。HIF-1 α 主要促进体内关节软骨自噬的

平衡^[4]。而 HIF-2 α 则主要导致关节软骨的破坏和降解^[5]。随着对信号通路研究的深入, 目前, 发现受 HIF-1 α /-2 α 调控的主要信号通路包括 Wnt/ β -catenin、NF- κ B、AMPK/mTOR、PI3K/Akt、NLRP3、JAK2/STAT3 等^[6-9], 这些信号通路中的效应蛋白有望成为 KOA 治疗的潜在靶点。鉴于 HIF-1 α /-2 α 对 KOA 病情的驱动作用, 本文就 HIF-1 α /-2 α 调控表达的信号通路进行综述, 旨在为 KOA 的防治提供新的思路 and 依据。

DOI:10.20184/j.cnki.issn1005-8478.110108

Δ 基金项目: 甘肃省重点研发计划项目 (编号: 25YFFA064); 甘肃省卫生健康行业科研项目 (编号: GSWSKY2024-20); 联勤保障部队第九四〇医院高层次人才培养工程 (编号: 2024-G3-5); 兰州市科技计划项目 (编号: 2023-2-11; 2023-ZD-1707); 甘肃中医药大学导师专项 (编号: 2023YXKY015)

作者简介: 李培杰, 硕士研究生在读, 研究方向: 膝骨关节炎发生发展机制研究, (电子信箱) 1143694907@qq.com

* 通信作者: 周胜虎, (电子信箱) zhoushenghu120@163.com

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 作为一种分泌型蛋白，人体内已鉴定出 19 种 Wnt 蛋白^[10]。其中，Wnt3a 和 Wnt1 作为配体，经过翻译和修饰后激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。Wnt/ β -catenin 是一种高度保守的细胞信号通路，在胚胎发育、细胞增殖和分化中发挥重要作用，该通路的激活由 Wnt 配体与细胞表面受体的结合引起，导致 β -catenin 的稳定和其转位到细胞核^[11]。因此，在细胞核中 β -catenin 与转录因子的相互作用能够调节靶基因的表达，从而参与决定细胞命运和组织稳态。近年来，越来越多的研究表明，Wnt/ β -catenin 在 KOA 的发病和发展中起着重要作用。其中，HIF-1 α 介导的 Wnt/ β -catenin 被认为是促进 KOA 发生发展的重要机制之一^[7]。Bouaziz 等^[12]研究发现，HIF-1 α 是通过抑制 Wnt 典型途径从而抑制 KOA 的发展，该研究通过敲除 HIF-1 α 致 Wnt 典型信号激活，从而加速 KOA 的发生发展，说明 HIF-1 α 的存在对 KOA 来说是一种保护性机制。然而，Li 等^[13]却提出不同观点，他们发现，HIF-1 α 在缺氧环境中可以激活 Wnt/ β -catenin 途径来促进细胞增殖分化。同时，Stegen 等^[14]也指出，在缺氧状态下，HIF-1 α 通过活化 Wnt/ β -catenin 通路，从而促进软骨细胞的炎症反应和凋亡，加速软骨的退化和骨关节炎的进展。因此，在 Wnt/ β -catenin 信号通路中，HIF-1 α 既可以抑制又能激活，这可能取决于不同程度的缺氧状态。一方面，HIF-1 α 可以通过促进 Wnt/ β -catenin 来保护软骨细胞免受炎性损伤。这可能是由于 Wnt/ β -catenin 信号通路能够抑制炎症反应，并促进软骨细胞增殖和分化，从而刺激软骨维持自身稳定，减轻疼痛和滑膜炎等症状。另一方面，过多 Wnt/ β -catenin 活化会加剧软骨细胞凋亡和退行性变，从而损伤软骨组织^[13]。因此，调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达与活化水平对于 KOA 的治疗非常关键。由于 Wnt 的上调和下调都会导致 KOA 的加速发展，因此，在 KOA 的发生发展中，HIF-1 α 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路应受到严格的调控，这需要更深层次的基础实验来探索其机制。

对于 HIF-2 α 来说，HIF-2 α 能够通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性来影响 KOA 的发生发展。HIF-2 α 可以促进 Wnt/ β -catenin 的激活，导致软骨细胞的增殖分化，从而抑制其凋亡和炎症反应^[15]。由此可见，HIF-2 α 也是调节 Wnt/ β -catenin 信号通

路活性的重要因子之一，并且 HIF-2 α 介导的 Wnt/ β -catenin 活化对 KOA 的发生发展可能是一种保护性机制。考虑到 HIF-2 α 通过与 β -catenin 相互作用增强 Wnt 典型途径的活性，HIF-1 α 和 HIF-2 α 的平衡可能是软骨细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键调节因素。因此，进一步研究 Wnt/ β -catenin 在 KOA 中的作用机理以及 HIF-1 α /HIF-2 α 对该信号通路的调控作用，对于开发新的治疗方法具有重要意义。目前的研究重点在于探索如何调控 Wnt/ β -catenin，以减缓 KOA 的进展和抑制炎症反应的发生。一些天然产物和化合物，如黄芪皂苷或黄酮类化合物等^[16, 17]，已被证明可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路，从而达到一定的治疗效果。其中，Sajeev 等^[17]发现，千层纸素可以通过抑制 HIF-1 α 介导 Wnt/ β -catenin 途径，从而延缓 KOA 的发生发展。此外，针对 HIF-1 α /HIF-2 α 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的药物也正在研发中，有望为 KOA 的治疗提供新的思路和方法。因此，抑制 HIF-1 α 或促进 HIF-2 α 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路极有可能成为治疗 KOA 的一种有效策略。

2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是免疫和炎症的核心调节因子，在过去的 20 年里，发现 NF- κ B 转录因子是协调生理学免疫和代谢系统的关键节点以及威胁人类健康的主要发病机制，包括癌症、自身免疫性疾病、慢性炎症等^[18]。NF- κ B 是使炎症体激活从而导致代谢失衡的重要信号通路^[19]。Chern 等^[20]在研究中指出，HIF-2 α 通过直接或间接促进 NF- κ B 信号通路的激活，并调控其下游基因表达，如颗粒酶、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症相关分子，增强其软骨组织受到炎症和氧化损伤的敏感性，从而促进早期软骨细胞凋亡和纤维连接组织的生长。因此，HIF-2 α 介导的 NF- κ B 在 KOA 中扮演着重要角色。同时，NF- κ B 的活化也能导致 HIF-2 α 激活，并通过印第安刺猬蛋白 (Indian hedgehog, IHH) 和骨特异性转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 轴，共同激活基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 促使关节软骨细胞呈现肥大分化状态，从而导致 KOA 的发生发展^[4]。因此，活化的 HIF-2 α 通过与位于促软骨分解代谢基因启动子中的 HIF-2 α 结合阈结合来促进软骨基质降解酶的表达，

从而加速 KOA 的进展。有研究表明, HIF-1 α 也可以通过调节 NF- κ B 信号通路的活性来影响 KOA 的发生和发展^[7]。Okada 等^[21] 研究发现, HIF-1 α 通过抑制 NF- κ B 信号通路, 在维持关节软骨方面具有抗代谢功能, 进而抑制软骨细胞的凋亡和炎症反应。此外, 目前的数据表明, HIF-1 α 抑制 NF- κ B 是 HIF-2 α 一个有效的上游信号^[22]。因此, HIF-2 α 作为调节 NF- κ B 信号通路活性的重要因子之一, 与 HIF-1 α 的相互制衡可能是维持关节软骨细胞稳态的重要机制。

目前, HIF-1 α /-2 α 与 NF- κ B 信号通路之间的具体相互作用还需要更进一步的研究来探索。同时, 在治疗上, 适当调控 NF- κ B 的活性可能会成为治疗策略的一个有用手段。Bai 等^[22] 研究发现, 新补骨脂异黄酮 (neobavaisoflavone, NBIF) 通过抑制 NF- κ B/HIF-2 α 轴, 在骨关节炎中具有抗凋亡、抗炎和抗氧化应激的作用, 表明 NBIF 在骨关节炎中具有潜在的治疗作用。此外, 化学修饰的姜黄素通过抑制 NF- κ B/HIF-2 α 途径能够调节软骨细胞凋亡和细胞外机制平衡, 芹菜素通过 NF- κ B 途径抑制 HIF-2 α , 从而阻断软骨炎症发生, 淫羊藿苷通过抑制 NF- κ B/HIF-2 α 来抑制炎症损伤, 从而提高软骨细胞的活力, 这些研究均为 KOA 的治疗提供了新的视角^[23-25]。总的来说, HIF-2 α 介导的 NF- κ B 信号通路在 KOA 发生、发展中起着重要的作用, 但 HIF-1 α 介导的 NF- κ B 对 KOA 的进展可能还需要大量基础实验来证明其效用。未来的研究应进一步探讨 HIF-1 α /-2 α 与 NF- κ B 信号通路之间的相互作用关系, 并发展成为更加有效治疗 KOA 的途径。

3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K 是一种异源二聚体, 由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 共同组成。Akt 是生长因子诱导细胞存活的关键介质, 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。PI3K/Akt 通路在多种细胞转录和迁移 (包括细胞增殖和凋亡) 中发挥着关键作用, 对软骨细胞凋亡极其重要^[26], 其下游 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、BCL2-associated X 的蛋白质 (BCL2-associated X, Bax) 是细胞凋亡的关键调节因子。在细胞稳态中, Bcl-2 和 Bax 通常以异二聚体形式存在, 共同调节细胞凋亡过程^[27]。因此, PI3K/Akt 信号通路活化调节下游因子 Bcl-2 和 Bax 的表达变化, 可能与 KOA 发展进程中软骨细胞的凋亡密切相关。最

近, Fernandez-Torres 等^[7] 报道 HIF-1 α 通过 PI3K/AKT 调控软骨细胞的凋亡, 从而影响 KOA 的发生、发展。相关研究表明, HIF-1 α 的表达可以上调 PI3K/Akt, 促进成骨细胞的血管生成相关因子表达, 从而改善软骨细胞缺氧环境, 延缓 KOA 的进程^[28]。此外, 抑制 HIF-1 α 的活性可以明显下调 AKT 的表达, 这意味着 PI3K/Akt 在 KOA 软骨下骨质血管生成的重要性。那么, 对于寻找 HIF-1 α 介导的 PI3K/AKT 靶点有关药物来治疗 KOA 便成为了研究热点与难点。据报道, 三碘甲状腺原氨酸通过介导 HIF-1 α 上调 PI3K/AKT 信号通路有效增加成骨细胞中血管生成相关因子的表达, 从而延缓 KOA 的发生发展, 白藜芦醇通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 增加软骨细胞外基质合成, 从而起到保护关节软骨的作用^[28, 29]。另外, 千层纸素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 导致 IL-1 β 诱导的 II 型胶原和聚集素降解的逆转, 从而减弱关节软骨中的炎症反应^[30]。这些研究表明, 通过药物等介导的 PI3K/AKT 信号通路靶点可以有效抑制 KOA 的发生、发展。但对于 HIF-2 α 介导的 PI3K/Akt 信号通路至今还没有相关研究能够有效说明其机理。因此, 研究 HIF-1 α /-2 α 介导的 PI3K/AKT 信号通路相关机制, 从而找到其最新靶点药物来延缓 KOA 进展是极其迫切的任务。

4 其他信号转导通路

4.1 AMPK/mTOR 信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种保守的异质三聚体蛋白激酶, 能够通过影响细胞物质代谢的多个环节维持细胞能量供求平衡, 被称为人体代谢的“总开关”和“能量感受器”^[31]。而雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 参与蛋白质合成并调节自噬, 在细胞代谢、生长、应激等过程中具有重要地位^[32]。mTOR 激酶是自噬中的一个关键抑制分子。激活 mTOR 的途径, 如 AKT, 能抑制自噬。而抑制 mTOR 的途径, 如 AMPK 和 TP53, 能促进自噬。越来越多的研究表明, 调控 AMPK/mTOR 信号通路对软骨具有保护效应^[33]。其中, 由于骨关节炎中软骨细胞微环境的变化, HIF-1 α 介导的 AMPK 激活和 mTOR 抑制容易引起软骨细胞的自噬。Wang 等^[34] 研究发现, 在异常应力、氧化应激等因素的作用下, 软骨细胞可激活 AMPK, 阻断 mTOR 的磷酸化, 从而保护软骨细胞并抑制其炎

症反应。同时,在关节腔内通过注射白藜芦醇可以提高 HIF-1 α 的表达,活化 AMPK,抑制关节软骨 mTOR 磷酸化,从而促进软骨细胞自噬,延缓 KOA 软骨的退化^[34]。此外,白藜芦醇还平衡了 HIF-1 α 与 HIF-2 α 的表达,从而调节关节软骨分解代谢蛋白酶,这对 KOA 的发生发展至关重要。因此, HIF-1 α 通过介导 AMPK/mTOR 信号通路,促进自噬,减少炎症反应,对 KOA 来说可能是一种潜在的治疗靶点。

4.2 HIF-1 α /NLRP3 信号通路

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 是 KOA 疾病转归中密切相关的炎性小体,它参与 KOA 软骨破坏和滑膜纤维化^[36]。NLRP3 炎性小体通过含有 Caspase 募集域的适配蛋白凋亡相关斑点样蛋白组装炎症体复合体,并驱动 Caspase-1 介导的炎症反应来影响膝关节滑膜纤维化,在 KOA 发生发展中起着关键作用。Zhang 等^[8]指出, HIF-1 α 介导了膝关节滑膜纤维化,并作为 NLRP3 炎症体的激活剂,这说明 HIF-1 α 可诱导缺氧时 NLRP3 炎性小体的激活,从而导致 KOA 的软骨破坏和滑膜纤维化。HIF-1 α /NLRP3 作为 KOA 发生发展密切相关的炎性信号转导通路之一,抑制炎性小体 NLRP3 的激活可以改善 KOA 的软骨破坏、滑膜纤维化以及炎症反应。Li 等^[37]研究发现,酪蛋白通过抑制 HIF-1 α /NLRP3 的激活从而改善一碘乙酸诱导的 KOA 滑膜炎和纤维化。因此,酪蛋白可能是一种潜在通过介导 HIF-1 α /NLRP3 信号通路来治疗 KOA 的策略。同时,从黄荆提取物中分离出来的一种无毒、天然的小分子银杏叶苷也可以通过抑制 HIF-1 α 的积聚和 NLRP3 炎性小体的激活来减少 KOA 的纤维化^[38]。因此,抑制 HIF-1 α /NLRP3 信号通路的活化可能是一种延缓 KOA 发生发展的方法。

4.3 JAK2/STAT3 信号通路

JAK2 是一种酪氨酸激酶,与细胞生长、存活和炎症反应等多个信号通路相关。而 STAT 被称为“信号转导子和转录激活子”,其蛋白有 7 种亚型,其中 STAT3 作为 JAK2 的下游基因,能够被 p-JAK2 诱导表达和磷酸化活化^[39]。JAK2/STAT3 作为重要表达调控信号通路之一,细胞因子和一些特定基因通过 JAK2 直接与受体耦合,STAT3 的酪氨酸残基被磷酸化并以二聚体的形式被传递到细胞核中完成表达,而 p-STAT3 能够诱导细胞周期蛋白 D1、Bcl-2 表达,并参与细胞增殖与凋亡^[40]。因此, JAK2/STAT3 在 KOA 软骨细胞增殖与凋亡过程中起着关键调控作

用。Zhu 等^[9]研究表明, JAK2 与 HIF-1 α 相互作用,并在 KOA 中激活,活化的 JAK2 进一步激活 STAT3 蛋白,从而导致炎症因子(如 IL-1 β 和 TNF- α) 的释放,加速 KOA 的发展。该研究还发现,抑制 JAK2/STAT3 还可以抑制 HIF-1 α 的过度表达,从而减轻 KOA 的炎症反应与关节损伤。因此, HIF-1 α 通过激活 JAK2/STAT3 来调节 KOA 病理过程炎症和免疫反应的启动和发展,并在骨代谢中发挥重要作用。同时,缺氧诱导的 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白能够被 JAK2 的 AG490 抑制剂显著抑制,从而减少炎症因子 IL-18 和 TNF- α 的分泌^[9]。由此可见, JAK2/STAT3 的激活受缺氧环境的影响,从而导致细胞炎症因子表达增加,加剧炎症反应。因此, JAK2/STAT3 信号通路被认为是 KOA 潜在的治疗靶点,可以通过抑制 HIF-1 α 的过度激活来改善 KOA 的病理进程。

5 总结与展望

信号通路在 KOA 方面的研究已取得一定进展,其活化或下调对于 KOA 的发生发展都起着至关重要的作用。而 HIF-1 α /-2 α 是调控 KOA 信号通路的重要转录因子,通过增加 HIF-1 α 的积聚来增强软骨的稳定性以及抑制 HIF-2 α 的活性来减少细胞外基质的降解,可能是治疗 KOA 最有前景的方法。因此,维持 KOA 关节软骨基质的最佳代谢平衡,并进一步深入研究信号通路在 KOA 中的作用机制,可以为 KOA 开发新的治疗策略提供理论基础和治疗思路。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李培杰:课题设计、实施和论文写作、采集分析和解释数据、统计分析、提供行政及技术或材料支持;乔永杰:采集数据、论文审阅、提供行政及技术或材料支持;曾健康:采集分析和解释数据、统计分析、提供行政及技术或材料支持;周胜虎:分析和解释数据、论文审阅及提供行政及技术或材料支持、支持性贡献

参考文献

- [1] Dantas LO, Salvini TF, McAlindon TE. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy [J]. Braz J Phys Ther, 2021, 25 (2): 135-146. DOI: 10.1016/j.bjpt.2020. 08.004.
- [2] 王森,唐胜斌,刘欣欣,等. 身体锻炼对轻中度膝骨性关节炎生活质量的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (18): 1651-1656. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.18.04.
- Wang M, Tang SB, Liu XX, et al. Effect of physical exercise on quality of life and clinical presentations of mild to moderate knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (18):

- 1651-1656. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.18.04.
- [3] Guo Y, Xu Y, He M, et al. Acupotomy improves synovial hypoxia, synovitis and angiogenesis in KOA rabbits [J]. *J Pain Res*, 2023, 16: 749-760. DOI: 10.2147/JPR.S396955.
- [4] Guo H, Huang J, Liang Y, et al. Focusing on the hypoxia-inducible factor pathway: role, regulation, and therapy for osteoarthritis [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27 (1): 288. DOI: 10.1186/s 40001-022-00926-2.
- [5] 吴文彬, 荣杰生. 低氧诱导因子 2 α 可能作为治疗骨关节炎的一个新靶点 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25 (6): 884-888. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.033.
- Wu WB, Rong JS. Hypoxia-inducible factor 2 α may be a new target for the treatment of osteoarthritis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2019, 25 (6): 884-888. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.06.033.
- [6] Xi Y, Huang X, Tan G, et al. Protective effects of Erdosteine on interleukin-1 β -stimulated inflammation via inhibiting the activation of MAPK, NF- κ B, and Wnt/ β -catenin signaling pathways in rat osteoarthritis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 172925. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172925.
- [7] Fernandez-Torres J, Martinez-Nava GA, Zamudio-Cuevas Y, et al. Impact of the gene-gene interactions related to the HIF-1 α signaling pathway with the knee osteoarthritis development [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38 (10): 2897-2907. DOI: 10.1007/s10067-019-04635-w.
- [8] Zhang L, Zhang L, Huang Z, et al. Increased HIF-1 α in knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synovio-cyte pyroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6326517. DOI: 10.1155/2019/6326517.
- [9] Zhu J, Tang Y, Wu Q, et al. HIF-1 α facilitates osteocyte-mediated osteoclastogenesis by activating JAK2/STAT3 pathway in vitro [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11): 21182-21192. DOI: 10.1002/jcp.28721.
- [10] Kusserow A, Pang K, Sturm C, et al. Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone [J]. *Nature*, 2005, 433 (7022): 156-160. DOI: 10.1038/nature03158.
- [11] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 3. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
- [12] Bouaziz W, Sigaux J, Modrowski D, et al. Interaction of HIF1 α and β -catenin inhibits matrix metalloproteinase 13 expression and prevents cartilage damage in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (19): 5453-5458. DOI: 10.1073/pnas.1514854113.
- [13] Li F, Tan Q, Li F, et al. Hypoxia-induced Wnt/ β -catenin signaling activation in subchondral bone osteoblasts leads to an osteoarthritis-like phenotype of chondrocytes in articular cartilage [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1057154. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1057154.
- [14] Stegen S, Stockmans I, Moermans K, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 2557. DOI: 10.1038/s41467-018-04679-7.
- [15] Hao L, Ma C, Li Z, et al. Effects of type II collagen hydrolysates on osteoarthritis through the NF- κ B, Wnt/ β -catenin and MAPK pathways [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (3): 1192-1205. DOI: 10.1039/d1fo03414f.
- [16] 罗春艳, 吴建民, 李宁. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的黄芪皂苷治疗膝骨关节炎机制研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (14): 1915-1918. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.14.036.
- Luo CY, Wu JM, Li N. Advances in the mechanism of astragalus saponin in the treatment of knee osteoarthritis based on Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 37 (14): 1915-1918. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.14.036.
- [17] Sajeev A, Hegde M, Girisa S, et al. Oroxylin A: a promising flavonoid for prevention and treatment of chronic diseases [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (9): 1185. DOI: 10.3390/biom12091185.
- [18] Capece D, Verzella D, Flati I, et al. NF- κ B: blending metabolism, immunity, and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43 (9): 757-775. DOI: 10.1016/j.it.2022.07.004.
- [19] 尤从新, 骆文生, 陈威, 等. NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10.
- You CX, Luo WS, Chen W, et al. Role of NF- κ B signal pathway in knee osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10.
- [20] Chern CM, Zhou H, Wang YH, et al. Osthole ameliorates cartilage degradation by downregulation of NF- κ B and HIF-2 α pathways in an osteoarthritis murine model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867: 172799. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172799.
- [21] Okada K, Mori D, Makii Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 5425. DOI: 10.1038/s41598-020-62463-4.
- [22] Bai J, Liu T, Ren M, et al. Neobavaisoflavone improves medial collateral ligament-induced osteoarthritis through repressing the nuclear factor- κ B/hypoxia-inducible factor-2 α axis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73 (5): 257639168. DOI: 10.26402/jpp.2022.5.08.
- [23] Zhou Y, Ming J, Deng M, et al. Chemically modified curcumin (CMC2.24) alleviates osteoarthritis progression by restoring cartilage homeostasis and inhibiting chondrocyte apoptosis via the NF- κ B/HIF-2 α axis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98 (10): 1479-1491. DOI: 10.1007/s00109-020-01972-1.
- [24] Cho C, Kang LJ, Jang D, et al. Cirsium japonicum var. maackii and apigenin block Hif-2 α -induced osteoarthritic cartilage destruction [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (8): 5369-5379. DOI: 10.1111/jcmm.14418.
- [25] Wang P, Meng Q, Wang W, et al. Icaritin inhibits the inflammation through down-regulating NF- κ B/HIF-2 α signal pathways in chon-

- drocytes [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (11) : 3107. DOI: 10.1042/BSR20203107.
- [26] 李田洋, 郑曙光. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨关节炎中的作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31 (20) : 58-63. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.011.
- Li TY, Zheng SG. Role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31 (20) : 58-63. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.011.
- [27] Chen NY, Lu K, Yuan JM, et al. 3-Arylamino-quinoline-2-carboxamides inhibit the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways to activate P53 and induce apoptosis [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 114: 105101. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105101.
- [28] Li L, Pang Y, Zhang L, et al. Triiodothyronine potentiates angiogenesis-related factor expression through PI3K/AKT signaling pathway in human osteoarthritic osteoblasts [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23 (6) : 819-825. DOI: 10.22038/ijbms.2020.43634.10252.
- [29] 林健静, 曾晖, 肖德明, 等. 白藜芦醇激活 PI3K/Akt 信号通路对软骨细胞细胞外基质合成的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25 (13) : 1220-1224. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.13.14.
- Lin JJ, Zeng H, Xiao DM, et al. Influence of resveratrol on extracellular matrix synthesis of chondrocytes via activating PI3K/Akt pathway [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2017, 25 (13) : 1220-1224. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.13.14.
- [30] Zhang Y, Weng Q, Chen J, et al. Oroxylin A attenuates IL-1 β -induced inflammatory reaction via inhibiting the activation of the ERK and PI3K/AKT signaling pathways in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (4) : 388. DOI: 10.3892/etm.2021.19819.
- [31] Gonzalez A, Hall MN, Lin SC, et al. AMPK and TOR: The Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (3) : 472-492. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.01.015.
- [32] 徐伟, 刘达, 王维, 等. 自噬在骨关节炎发病和治疗中的作用研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10) : 902-905. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- Xu W, Liu D, Wang W, et al. Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (10) : 902-905. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- [33] Chen YC, Zhang L, Li EN, et al. Association of the insulin-like growth factor-1 single nucleotide polymorphisms rs35767, rs2288377, and rs5742612 with osteoporosis risk: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (51) : e9231. DOI: 10.1097/MD.00000000000009231.
- [34] Wang C, Gao Y, Zhang Z, et al. Safflower yellow alleviates osteoarthritis and prevents inflammation by inhibiting PGE2 release and regulating NF- κ B/SIRT1/AMPK signaling pathways [J]. *Phyto-medicine*, 2020, 78: 153305. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153305.
- [35] Qin N, Wei L, Li W, et al. Local intra-articular injection of resveratrol delays cartilage degeneration in C57BL/6 mice by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134 (3) : 166-174. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.06.002.
- [36] McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26 (5) : 612-619. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.901.
- [37] Li X, Mei W, Huang Z, et al. Casticin suppresses monoiodoacetic acid-induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF-1 α /NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106745. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106745.
- [38] Zhang L, Li X, Zhang H, et al. Agnuside alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis through the inhibition of HIF-1 α and NLRP3 inflammasome [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5534614. DOI: 10.1155/2021/5534614.
- [39] 宋国瑞, 张晨, 刘子歌, 等. JAK2-STAT3 信号通路介导骨关节炎发病机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26 (7) : 1278-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.07.007.
- Song GR, Zhang C, Liu ZG, et al. Research progress of pathogenesis of JAK2-STAT3 signaling pathway mediating osteoarthritis [J]. *Medical Recapitulate*, 2020, 26 (7) : 1278-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.07.007.
- [40] 高伟静, 林朋朝. 黄芪多糖通过 JAK2/STAT3 通路调控人膝关节软骨细胞增殖与凋亡 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51 (2) : 67-71. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.00.016.
- Gao WJ, Lin PC. Astragalus polysaccharide regulates the proliferation and apoptosis of human knee osteoarthritis chondrocytes through JAK2/STAT3 pathway [J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51 (2) : 67-71. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.00.016.

(收稿:2024-02-03 修回:2024-08-14)

(同行评议专家:柳超,刘侃,汉华,郭洪章)

(本文编辑:宁桦)