

· 综述 ·

HIF-1 α 信号通路在股骨头坏死作用的研究现状 Δ

郑鑫达¹, 李波香², 丁晓飞¹, 廖世杰^{1*}

(1. 广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学附属民族医院骨科, 广西南宁 530001)

摘要: 股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是骨科常见的髋部疾病之一, 目前还没有明确的药物可以完全阻止 ONFH 的进展。近年来, HIF-1 α 信号通路在 ONFH 中的研究逐渐增多, 研究发现, HIF-1 α 信号通路在间充质干细胞、内皮祖细胞和软骨细胞中被激活, 进而刺激细胞分泌血管生成和骨修复相关细胞因子, 从而促进 ONFH 的修复。此外许多药物也能够通过激活细胞内 HIF-1 α 信号通路促进 ONFH 的骨修复和血管生成, 在治疗 ONFH 方面具有潜在的应用价值。本文通过综述 HIF-1 α 信号通路在 ONFH 作用的研究现状, 为临床上治疗 ONFH 提供更多的方法和思路。

关键词: HIF-1 α 号通路, 股骨头坏死, 骨修复, 血管生成

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 06-0517-06

Current research on role of HIF-1 α signal pathway in osteonecrosis of femoral head // ZHENG Xin-da¹, LI Bo-xiang², DING Xiao-fei¹, LIAO Shi-jie¹. 1. Department of Traumatic Orthopedics and Hand Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Orthopedics, Ethnic Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530001, China

Abstract: Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is one of the common hip diseases in orthopaedics, and there is no definite drug that can completely prevent the development of ONFH. In recent years, the study on the role of HIF-1 α signaling pathway in ONFH has gradually increased. It has been found that HIF-1 α signaling pathway is activated in mesenchymal stem cells, endothelial progenitor cells and chondrocytes, this in turn stimulates the secretion of angiogenesis and bone repair-related cytokines to promote ONFH repair. In addition, many drugs can also promote bone repair and angiogenesis of ONFH by activating intracellular HIF-1 α signaling pathway, which has potential application value in the treatment of ONFH. In this article, we reviewed the research status of HIF-1 α signal pathway in ONFH, and provided some potential approach and ideas for clinical treatment of ONFH.

Key words: HIF-1 α signaling pathway, osteonecrosis of the femoral head, bone repair, angiogenesis

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是由于股骨头血供中断, 引起骨细胞和骨髓成分缺血死亡, 最终导致股骨头坏死塌陷的疾病^[1]。我国非创伤性 ONFH 的患者数量已经超过 800 万^[2]。根据病因, ONFH 可分为创伤性和非创伤性两大类, 根据年龄又可分为成人 ONFH 和儿童股骨头坏死 (Legg - Calvé - Perthes disease, LCPD)。创伤性 ONFH 的病因明确, 而非创伤性 ONFH 具体发病机制尚不明确, 目前认为可能与激素、酒精等导致的股骨头血供异常、骨细胞坏死引起的股骨头坏死塌陷有关^[3, 4]。一旦股骨头坏死塌陷, 将造成严重的髋部功能障碍。有研究发现, ONFH 的发生发展与缺氧诱导

因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α) 信号通路相关。随着对 HIF-1 α 信号通路研究的深入, 发现其在促进 ONFH 的修复中有重要作用^[5]。本文将综述 HIF-1 α 信号通路在 ONFH 作用的研究现状, 为临床上治疗 ONFH 提供更多思路。

1 HIF-1 α 结构及功能

HIF-1 是具有转录活性的核蛋白, 主要组成部分是 HIF-1 β 亚基和氧高度敏感活性亚基 HIF-1 α 。HIF-1 α 是 HIFs 家族的主要转录因子, HIF-1 α 对氧浓度高度敏感, 在常氧的条件下, HIF-1 α 被脯氨酸

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110090

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82060396;82160809);广西医科大学青年科学基金项目(编号:GXMUYSF202233);广西自然科学基金项目(编号:2023GXNSFAA026342);广西医科大学第一附属医院青年科技启明星计划项目(编号:YYZS2022008)

作者简介:郑鑫达,在读硕士研究生,研究方向:骨科学,(电子信箱)18820680190@163.com

*通信作者:廖世杰,(电子信箱)gxliashijie@163.com

羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 降解; 在缺氧条件下, PHD 结构域失活, HIF-1 α 逃避降解并在细胞中积累, 然后转运到细胞核中并与 HIF-1 β 发生二聚反应, 从而调节下游转录因子的表达, 促进血管的生成并保护细胞在缺氧环境下的活性^[5]。

2 HIF-1 α 信号通路与 ONFH

ONFH 目前确切的发病机制仍然不清楚, 但血供异常引起骨组织缺氧是其发生的主要原因^[6]。HIF-1 α 是维持细胞氧稳态的重要转录因子, 在缺氧的环境中通过促进多种细胞因子的表达, 调节细胞增殖和血管生成等过程, 在 ONFH 的发生发展中起重要作用^[7]。在激素性股骨头坏死 (steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH) 的过程中, 激素不仅诱导内皮细胞功能障碍, 使股骨头血液循环受阻, 还通过抑制 HIF-1 α 的表达, 导致骨细胞凋亡^[8], 而过表达 HIF-1 α 可以保护骨细胞免受激素诱导凋亡^[9]。这说明了在股骨头缺血坏死过程中, HIF-1 α 相关信号通路可能具有保护骨细胞的作用。在 SANFH 中, 糖皮质激素是通过抑制骨细胞中的 HIF-1 α 信号通路, 降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和成骨因子的表达来减少股骨头血管的生成和骨形成率, 从而使股骨头进一步坏死塌陷^[7]。这些研究结果表明, HIF-1 α 不但参与了 ONFH 的发生发展, 还可能在调控细胞自我修复过程中发挥重要作用。

3 HIF-1 α 信号通路在不同细胞中参与 ONFH 后修复

3.1 间充质干细胞中 HIF-1 α 信号通路参与 ONFH 后修复

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有多向分化潜能且被广泛用于协助组织修复的干细胞。在 ONFH 中, 其本身的 MSCs 无法提供足够的成骨细胞来支持骨再生, 但激活 HIF-1 α 信号通路可以促进 MSCs 在坏死股骨头中的成骨分化和分泌血管生成因子^[10]。研究发现, 缺氧通过激活骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal cells, BMSCs) 内 HIF-1 α / β -catenin 信号通路, 分泌 VEGF 和成骨因子, 促进血管生成和骨再生, 从而促进 ONFH 的修复^[11]。Zhang 等^[12]发现, 过表达 HIF-1 α 的 BMSCs 植入 ONFH 小鼠股骨头中可以上调 BMSCs 内 HIF-1 α /VEGF 轴的表达, 从而促进股骨头血管的生

成和成骨, 有效防止 ONFH 的发展。进一步的研究发现, HIF-1 α 转基因的 BMSCs 能够分泌更多的 HIF-1 α 和 VEGF, 从而具有更强的成骨和血管生成能力^[13]。胡亮等^[14]通过对腺病毒介导的人骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein, BMP-2) 联合突变型 HIF-1 α (Ad-BMP-2-IRES-HIF-1 α mu) 转染 BMSCs 发现, 转染后的 BMSCs 能显著上调 HIF-1 α 和 BMP-2 的表达, 从而增强坏死股骨头的血管生成和成骨分化, 进而实现对 SANFH 的修复作用。将突变体 HIF-1 α 修饰的 BMSCs 植入坏死的股骨头, 能够上调 BMSCs 内 HIF-1 α 、VEGF 的表达, 进而促进骨小梁重建和血管生成, 有助于 ONFH 的修复^[15, 16]。

此外, 脂肪间充质干细胞 (adipose derived stem cell, ADSCs) 也可以通过上调 HIF-1 α 信号通路促进骨形成和血管生成。研究发现, 二甲基草甘醇 (dimethylallylglycine, DMOG) 可以通过激活 ADSCs 内 HIF-1 α 信号通路, 进而促进 ADSCs 的成骨分化并分泌更多的 VEGF, 提高 ADSCs 在治疗 ONFH 中的修复能力^[17]。上述研究表明, MSCs 内 HIF-1 α 信号通路激活后具有更强大的再生能力。改造后的 MSCs 能够增强 HIF-1 α 信号通路的表达, 分泌更高水平的成骨因子和血管生成因子, 在 ONFH 的治疗中有着巨大的应用前景。

3.2 内皮祖细胞中 HIF-1 α 信号通路参与 ONFH 后修复

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是血管内皮细胞的前体细胞, 参与 ONFH 修复过程中的血管生成^[18]。HIF-1 α 在维持 EPCs 稳态中起着至关重要的作用, DMOG 可通过抑制 PHD 的酶活性来使 HIF-1 α 在 EPCs 中稳定积累并表达, 从而分泌更多的血管生成因子和成骨因子, 增强 ONFH 的骨重塑并促进新血管的生成^[19, 20]。经过基因工程改造的 EPCs 具有更强的促血管生成作用。如经过 Ad-VEGF-IRES-HIF-1 α mu 载体转染的 EPCs^[21] 和 Ad-BMP-2-IRES-HIF-1 α mu 载体转染的 EPCs^[22], 能够通过激活 HIF-1 α 信号通路, 促进细胞分泌更多的 VEGF、BMP-2 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 来加速 ONFH 的血管生成和骨形成。因此, EPCs 内的 HIF-1 α 信号通路激活, 可通过促进血管生成, 进而促进 ONFH 的修复。

3.3 软骨细胞中 HIF-1 α 信号通路参与 ONFH 后修复

在股骨头发生坏死过程中, 软骨细胞的异常增生可能是导致股骨头畸形愈合的原因^[23], 而软骨细胞

在缺氧环境下的活性受到 HIF-1 α 信号通路的调节。LCPD 是一种特殊类型的 ONFH，好发于 4~8 岁儿童，可导致年轻患者股骨头畸形^[24]。研究发现，LCPD 缺血、缺氧损伤后，会激活骨髓软骨中的 HIF-1 α 信号通路，随后软骨细胞中的 VEGF 分泌增多，促进骨髓软骨的血运重建，这在一定程度上可以改善 LCPD 的微循环^[25, 6]。Zhang 等^[27] 研究发现，LCPD 缺血、缺氧后增加了 HIF-1 α 在软骨细胞中的积累，而 HIF-1 α 又激活了 Sox9 的表达并增强 Sox9 的转录活性，反过来调节软骨细胞在缺氧环境下增殖分化，促进软骨细胞分泌 VEGF，从而有助于修复坏死的股骨头。上述研究表明，在 LCPD 中，缺氧通过激活 HIF-1 α 信号通路来调节股骨头中软骨细胞的存活和分化，进而参与血管生成和骨修复，有助于 LCPD 的修复，为临床上治疗 LCPD 提供了理论依据。

3.4 不同细胞内 HIF-1 α 信号通路的激活促进股骨头血管生成

血管生成是股骨头缺血坏死修复的重要组成部分^[28]。VEGF 蛋白是一种在骨修复中起关键作用的促血管生成生长因子，参与骨修复过程中血管生成。HIF-1 α 是 VEGF 的调控因子，可以通过刺激 VEGF 的表达来参与血管生成的多个环节。Fan 等^[29] 研究发现，3,4-二羟基苯甲酸乙酯 (ethyl 3,4-dihydroxybenzoate, EDHB) 通过增强骨细胞内 HIF-1 α 信号通路的表达，减少糖皮质激素诱导的骨细胞凋亡和上调 VEGF 的表达，从而起到治疗 SANFH 的作用。H 型血管是具有偶联成骨成血管作用的骨内特殊微血管，在 SANFH 大鼠模型中，糖皮质激素诱导 HIF-1 α /VEGF 信号轴的调控障碍，使骨细胞内的 HIF-1 α 的表达下降，进一步导致骨特异性 H 型血管损伤和功能障碍，从而导致股骨头血液微循环障碍，加速 SANFH 的进展^[30]，而上调细胞内 HIF-1 α 信号通路的表达可以促进 H 型血管的生成^[5, 31]，有助于恢复股骨头血供。不同细胞内的 HIF-1 α 信号通路的激活，通过分泌相关成骨因子和血管生成因子，进而促进股骨头坏死的骨修复和血管生成 (图 1)，有望成为治疗 ONFH 的新靶点。

4 以 HIF-1 α 信号通路为靶点的药物治疗 ONFH

4.1 稳定 HIF-1 α 在 ONFH 中表达的药物

ONFH 治疗的关键在于血供的恢复和保持骨细胞在缺氧环境下的活性，激活 HIF-1 α 信号通路、稳定

HIF-1 α 的表达是促进血管生成和骨修复的关键^[5]。EDHB 作为一种抑制 HIF-1 α 降解的 PHD 抑制剂，可以通过 HIF-1 α 途径调节细胞凋亡相关因子，减少激素诱导的骨细胞凋亡，还可以通过激活 HIF-1 α 信号通路上调 VEGF 的表达，从而促进血管生成^[29]。此外，去铁胺 (deferrioxamine, DFO) 也可以通过抑制 PHD 活性来稳定细胞中 HIF-1 α 的表达，激活细胞内 HIF-1 α /VEGF 信号通路，进而增强成骨细胞中 VEGF、BMP-2 和 OCN 的表达，促进股骨头的血管生成和骨形成^[32-34]。DMOG 也可以通过抑制 PHD 的酶活性来稳定 HIF-1 α 的表达，将用 DMOG 处理的 ADSCs 植入 ONFH 坏死区域，发现 DMOG 可以通过增强 HIF-1 α 信号通路的表达来提高 ADSCs 的骨修复能力^[17]。进一步的研究发现，DMOG 可以通过激活 HIF-1 α 信号通路逆转糖皮质激素导致的 EPCs 功能障碍，进而促进股骨头的血管生成和成骨^[20]。

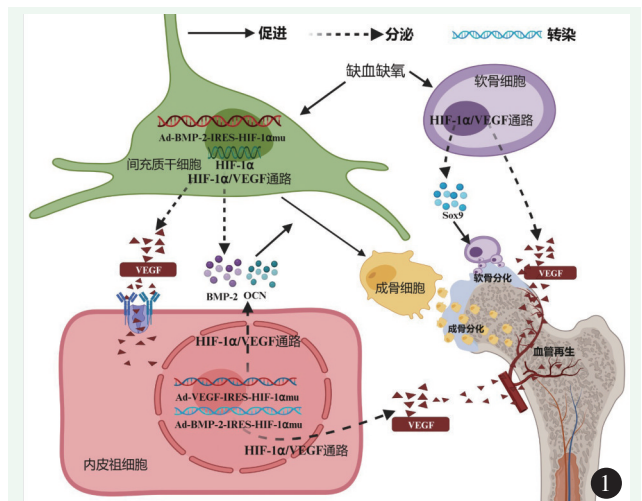


图 1. 不同细胞内 HIF-1 α 信号通路参与修复 ONFH 的作用机制。

Figure 1. Different intracellular HIF-1 α signaling pathways are involved in the mechanism of repairing osteonecrosis of the femoral head.

此外，促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)^[35] 和瘦素^[36] 可以通过激活 HIF-1 α 信号通路来促进骨形成和血管生成，有效改善 ONFH。EPO 和锂制备的复合支架 Li-nHA/GMs/rhEPO，能够同时上调 Wnt 和 HIF-1 α /VEGF 通路，具有改善 SANFH 血供和促进骨形成的作用^[37]。铜锂掺杂的纳米羟基磷灰石 (Cu-Li-nHA) 制备的支架也被证明在修复 ONFH 中具有重要作用^[38]。Cu-Li-nHA 支架通过上调 HIF-1 α /SDF-1 通路，促进股骨头中 BMSCs 归巢并诱导其成骨分化，从而增强股骨头的骨再生能力。

4.2 中药通过 HIF-1 α 信号通路在 ONFH 中的作用

中药治疗 ONFH 已有广泛的研究,近年来有许多中药单体、中药复方通过影响 HIF-1 α 信号通路,而起到治疗 ONFH 的作用。Han 等^[39]研究发现,中药复方骨健散不仅可以通过 HIF-1 α /BNIP3 途径改善 SANFH 的血液循环,还可以促进股骨头分泌 OCN,增强坏死骨的骨吸收和加速新骨的形成。中药复方丹玉固康丸^[40]、桃红四物汤^[41]和中药黄芪的主要活性成分黄芪多糖^[42]和黄芪甲苷 IV^[43]都可以通过激活 HIF-1 α 信号通路,上调 HIF-1 α /VEGF 轴的表达,调控 ONFH 进程中的免疫炎症反应、骨细胞代谢和血液循环,从而达到治疗 ONFH 的作用,成为治疗该疾病的潜在药物。

因此,通过开发 PHD 抑制剂、激素、药物、中药以及生物材料复合支架等来激活、稳定 HIF-1 α 信号通路的表达,能够促进 ONFH 的血供恢复、改善股骨头骨骼结构,促进骨形成,为治疗 ONFH 提供一种潜在的方案。各类药物通过 HIF-1 α 信号通路治疗 ONFH 的研究见表 1。

5 小结与展望

目前认为,ONFH 的发病机制可能与血供异常引起骨组织缺氧有关,HIF-1 α 信号通路作为响应细胞内缺氧的主要信号通路,不仅参与了 ONFH 的发展,而且在 ONFH 的治疗修复方面有巨大的应用价值。在 ONFH 中,HIF-1 α 信号通路在间充质干细胞、内皮祖细胞和软骨细胞中被激活,进而刺激细胞分泌血管生成和骨修复相关细胞因子,从而促进 ONFH 的骨修复和血管生成。因此,HIF-1 α 信号通路成为治疗 ONFH 的靶点。此外,许多小分子药物、中药复方和中药单体等能通过激活细胞内 HIF-1 α 信号通路,促进 ONFH 的修复。LCPD 是一种特殊类型的 ONFH,该疾病具有自我修复的能力,这可能与 HIF-1 α 信号通路有关,进一步深入研究其作用机制,寻求更有效地保留股骨头结构的生物治疗方法,避免股骨头畸形愈合对儿童的健康成长至关重要。HIF-1 α 信号通路在 ONFH 中的研究尚处于基础研究阶段,需要更多的临床应用去验证其作用。进一步解析 HIF-1 α 信号通路在 ONFH 中的分子机制,将为防治 ONFH 提供新的思路和策略。

表 1. 各类药物通过 HIF-1 α 信号通路治疗 ONFH 的研究总结

药物	效应分子	作用机制	年份
EDHB	HIF-1 α / VEGF	上调 HIF-1 α 的表达,抑制骨细胞凋亡和促进血管生成	2014 ^[29]
DFO	HIF-1 α / VEGF、 BMP-2、 OCN	上调 HIF-1 α 的表达,促进骨血管生成和骨形成	2020 ^[32] 2015 ^[33] 2020 ^[34]
DMOG	HIF-1 α	上调 HIF-1 α 的表达,促进植入 ONFH 的 ADSCs 的成骨能力和逆转激素导致的 EPCs 的功能障碍	2016 ^[17] 2023 ^[20]
EPO	HIF-1 α / VEGF	上调 HIF-1 α /VEGF 的表达,促进骨血管生成和骨形成	2018 ^[35]
瘦素	HIF-1 α / VEGF	上调 HIF-1 α /VEGF 的表达,促进骨血管生成和骨形成	2015 ^[36]
Li-nHA/ GMs/rhEPO	HIF-1 α / VEGF、Wnt	上调 Wnt 和 HIF-1 α /VEGF 通路,促进骨形成和骨血管生成	2018 ^[37]
Cu-Li-nHA	HIF-1 α / SDF-1	上调 HIF-1 α /SDF-1 通路,促进股骨头中 BMSCs 归巢并诱导其成骨分化	2022 ^[38]
丹玉固康丸	HIF-1 α / VEGF	上调 HIF-1 α /VEGF 的表达,促进骨血管生成和骨形成	2023 ^[40]
骨健散	HIF-1 α / BNIP3、 OCN	上调 HIF-1 α /BNIP3、OCN 的表达,促进股骨头的骨形成和血管生成	2021 ^[39]
桃红四物汤	HIF-1 α / VEGF、 caspase-3、 bcl-2	上调 HIF-1 α /VEGF 的表达,抑制骨细胞的凋亡;抑制了股骨头组织中 caspase-3 的表达,诱导了 bcl-2 的表达,修复 SANFH	2016 ^[41]
黄芪多糖	miR-206/ HIF-1 α / BNIP3	下调 miR-206 的表达,通过激活 HIF-1 α 信号通路,抑制骨细胞凋亡,增加 BNIP3 的表达,从而修复 SANFH	2021 ^[42]
黄芪甲苷 IV	Akt/Runx2、 Akt/HIF-1 α / VEGF	AS-IV 通过 Akt/Runx2 和 Akt/HIF-1 α /VEGF 通路促进骨形成和血管生成,从而修复 SANFH	2023 ^[43]

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 郑鑫达:课题设计与实施、论文写作;李波香:课题设计与指导、对研究的实施和论文的写作进行指并提出批判性意见、支持性贡献;丁晓飞:课题设计与讨论、文章审阅;廖世杰:

课题设计与讨论、文章审阅、对研究的实施和论文的写作进行指导并提出批判性意见、获取研究经费、提供行政和材料支持、支持性贡献

参考文献

- [1] Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment [J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4 (3) : 85–97. DOI: 10.1302/2058–5241.4.180036.
- [2] Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 21: 100–10. DOI: 10.1016/j.jot.2019.12.004.
- [3] Konarski W, Poboży T, Śliwczynski A, et al. Avascular necrosis of femoral head—overview and current state of the art [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (12) : 7348. DOI: 10.3390/ijerph19127348.
- [4] 田心保, 林瑞珠, 朱宁. 激素性股骨头缺血性坏死的发病机制 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10) : 915–919. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.10.11.
Tian XB, Lin RZ, Zhu N. Pathogenesis of steroid-induced avascular necrosis of femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (10) : 915–919. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.10.11.
- [5] Chen W, Wu P, Yu F, et al. HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases [J]. *Cells*, 2022, 11 (22) : 3552. DOI: 10.3390/cells11223552.
- [6] 郑昊天, 王晓萍, 柳海平, 等. PI3K/AKT 信号通路在非创伤股骨头坏死的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (17) : 1592–1596. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.17.10.
Zheng HT, Wang XP, Liu HP, et al. Role of PI3K / Akt signaling pathway in non-traumatic necrosis of femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (17) : 1592–1596. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.17.10.
- [7] Weinstein RS, Hogan EA, Borrelli MJ, et al. The pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (11) : 3817–3831. DOI: 10.1210/en.2017–00662.
- [8] 孙懿, 赵海燕, 成杰, 等. 激素性股骨头坏死发生机制的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (1) : 58–62. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.01.11.
Sun Y, Zhao HY, Cheng J, et al. Research progress on the mechanism of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (1) : 58–62. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.01.11.
- [9] Xu K, Lu C, Ren X, et al. Overexpression of HIF-1 α enhances the protective effect of mitophagy on steroid-induced osteocytes apoptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (11) : 2123–2137. DOI: 10.1002/tox.23327.
- [10] 廖红兴, 张志辉, 刘展亮, 等. 低氧诱导因子 1 α 与骨形态发生蛋白 6 协同过表达骨髓间充质干细胞在低氧环境下的成骨和成血管效应 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23 (17) : 2644–2650. DOI: 10.3969/j.issn.2095–4344.1701.
- [11] Liao HX, Zhang ZH, Liu ZL, et al. Osteogenic and angiogenic ability of bone marrow mesenchymal stem cells synergistically over-expressing hypoxia-inducible factor-1 α and bone morphogenetic protein-6 genes under hypoxia [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2019, 23 (17) : 2644–2650. DOI: 10.3969/j.issn.2095–4344.1701.
- [12] Zhao H, Yeersheng R, Xia Y, et al. Hypoxia enhanced bone regeneration through the HIF-1 α / β -catenin pathway in femoral head osteonecrosis [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 362 (1) : 78–91. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.03.005.
- [13] Zhang XX, Liang X, Li SR, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing hif-1 α prevented the progression of glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of femoral heads in mice [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221082687. DOI: 10.1177/09636897221082687.
- [14] Ding H, Gao YS, Hu C, et al. HIF-1 α transgenic bone marrow cells can promote tissue repair in cases of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5) : e63628. DOI: 10.1371/journal.pone.0063628.
- [15] 胡亮, 王军海, 王志烈, 等. 骨形态发生蛋白 2 联合突变型低氧诱导因子 1 α 修复激素性股骨头缺血性坏死 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22 (28) : 4440–4446. DOI: 10.3969/j.issn.2095–4344.0193.
Hu L, Wang JH, Wang ZL, et al. Combination of bone morphogenetic protein 2 and mutant hypoxia-inducible factor 1 α repairs steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2018, 22 (28) : 4440–4446. DOI: 10.3969/j.issn.2095–4344.0193.
- [16] Shu P, Sun DL, Shu ZX, et al. Therapeutic applications of genes and gene-engineered mesenchymal stem cells for femoral head necrosis [J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31 (5–6) : 286–96. DOI: 10.1089/hum.2019.306.
- [17] Li H, Liu D, Li C, et al. Exosomes secreted from mutant-HIF-1 α -modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbit [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41 (12) : 1379–1390. DOI: 10.1002/cbin.10869.
- [18] Zhu ZH, Song WQ, Zhang CQ, et al. Dimethylxaloylglycine increases bone repair capacity of adipose-derived stem cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (5) : 2843–2850. DOI: 10.3892/etm.2016.3698.
- [19] Feng Y, Yang SH, Xiao BJ, et al. Decreased in the number and function of circulation endothelial progenitor cells in patients with avascular necrosis of the femoral head [J]. *Bone*, 2010, 46 (1) : 32–40. DOI: 10.1016/j.bone.2009.09.001.
- [20] Takaku M, Tomita S, Kurobe H, et al. Systemic preconditioning by a prolyl hydroxylase inhibitor promotes prevention of skin flap necrosis via HIF-1-induced bone marrow-derived cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8) : e42964. DOI: 10.1371/journal.pone.0042964.
- [21] Shao W, Li Z, Wang B, et al. Dimethylxaloylglycine attenuates steroid-associated endothelial progenitor cell impairment and osteonecrosis of the femoral head by regulating the hif-1 α signaling pathway [J]. *Biomedicine*, 2023, 11 (4) : 992. DOI: 10.3390/bio

medicines11040992.

- [21] 胡亮, 王军海, 王志烈, 等. 血管内皮生长因子联合突变型低氧诱导因子 1 α 的促血管生成作用 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (3) : 378–383. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1024.
- Hu L, Wang JH, Wang ZL, et al. Vascular endothelial growth factor combined with mutant hypoxia-inducible factor 1 α promotes angiogenesis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2019, 23 (3) : 378–383. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1024.
- [22] Liu D, Hu L, Zhang Z, et al. Construction of human BMP2-IRES-HIF1 α mu adenovirus expression vector and its expression in mesenchymal stem cells [J]. Mol Med Rep, 2013, 7 (2) : 659–663. DOI: 10.3892/mmr.2012.1237.
- [23] Wang QR, Yang ZY, Zhang WL, et al. Abnormal hyperplasia of chondrocytes in a rat model of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26 (18) : 6536–6549. DOI: 10.26355/eurrev_202209_29752.
- [24] Rodríguez-Olivas AO, Hernández-Zamora E, Reyes-Maldonado E. Legg-Calvé-Perthes disease overview [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17 (1) : 125. DOI: 10.1186/s13023-022-02275-z.
- [25] Kim HK, Bian H, Aya-Ay J, et al. Hypoxia and HIF-1 α expression in the epiphyseal cartilage following ischemic injury to the immature femoral head [J]. Bone, 2009, 45 (2) : 280–288. DOI: 10.1016/j.bone.2009.03.665.
- [26] Zhang C, Li Y, Cornelia R, et al. Regulation of VEGF expression by HIF-1 α in the femoral head cartilage following ischemia osteonecrosis [J]. Sci Rep, 2012, 2: 650. DOI: 10.1038/srep00650.
- [27] Zhang C, Yang F, Cornelia R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 is a positive regulator of Sox9 activity in femoral head osteonecrosis [J]. Bone, 2011, 48 (3) : 507–513. DOI: 10.1016/j.bone.2010.10.06.
- [28] Singh M, Singh B, Sharma K, et al. A molecular troika of angiogenesis, coagulopathy and endothelial dysfunction in the pathology of avascular necrosis of femoral head: a comprehensive review [J]. Cells, 2023, 12 (18) : 2278. DOI: 10.3390/cells12182278.
- [29] Fan L, Li J, Yu Z, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor prevents steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits by promoting angiogenesis and inhibiting apoptosis [J]. PLoS One, 2014, 9 (9) : e107774. DOI: 10.1371/journal.pone.0107774.
- [30] 于海洋, 卢增鹏, 汪海燕, 等. 激素性股骨头坏死中 Hif-1 α /VEGF 信号轴和 H 型血管改变的实验研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30 (6) : 759–766. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.004.
- Yu HY, Lu ZP, Wang HY, et al. Changes of Hif-1 α /VEGF signal axis and H-type vessels in steroid-induced necrosis of femoral head [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2022, 30 (6) : 759–766. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.004.
- [31] 唐生平, 廖世杰, 刘建宏, 等. 非编码 RNA 在骨 H 型血管生成中的调控作用 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2023, 37 (8) : 1042–1048. DOI: 10.7507/1002-1892.202304032.
- Tang SP, Liao SJ, Liu JH, et al. Regulation of non-coding RNA in type H vessels angiogenesis of bone [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2023, 37 (8) : 1042–1048. DOI: 10.7507/1002-1892.202304032.
- [32] Jing X, Du T, Yang X, et al. Desferoxamine protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via activating HIF-1 α expression [J]. J Cell Physiol, 2020, 235 (12) : 9864–9875. DOI: 10.1002/jcp.29799.
- [33] Li J, Fan L, Yu Z, et al. The effect of deferoxamine on angiogenesis and bone repair in steroid-induced osteonecrosis of rabbit femoral heads [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240 (2) : 273–280. DOI: 10.1177/1535370214553906.
- [34] Sheng H, Lao Y, Zhang S, et al. Combined pharmacotherapy with alendronate and desferoxamine regulate the bone resorption and bone regeneration for preventing glucocorticoids-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3120458. DOI: 10.1155/2020/3120458.
- [35] Li D, Hu Q, Tan G, et al. Erythropoietin enhances bone repair effects via the hypoxia-inducible factor signal pathway in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Am J Med Sci, 2018, 355 (6) : 597–606. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.03.010.
- [36] Zhou L, Jang KY, Moon YJ, et al. Leptin ameliorates ischemic necrosis of the femoral head in rats with obesity induced by a high-fat diet [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9397. DOI: 10.1038/srep09397.
- [37] Li D, Xie X, Yang Z, et al. Enhanced bone defect repairing effects in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head using a porous nano-lithium-hydroxyapatite/gelatin microsphere/erythropoietin composite scaffold [J]. Biomater Sci, 2018, 6 (3) : 519–537. DOI: 10.1039/c7bm00975e.
- [38] Li Q, Yang Z, Wei Z, et al. Copper-lithium-doped nanohydroxyapatite modulates mesenchymal stem cells homing to treat glucocorticoids-related osteonecrosis of the femoral head [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 916562. DOI: 10.3389/fbioe.2022.916562.
- [39] Han J, Chai Y, Zhang XY, et al. Gujiansan ameliorates avascular necrosis of the femoral head by regulating autophagy via the HIF-1A/BNIP3 pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6683007. DOI: 10.1155/2021/6683007.
- [40] Guo Y, Li W, Cao Y, et al. Analysis of the potential biological mechanisms of Danyu Gukang Pill against osteonecrosis of the femoral head based on network pharmacology [J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23 (1) : 28. DOI: 10.1186/s12906-023-03843-x.
- [41] Wu J, Yao L, Wang B, et al. Tao-Hong-Si-Wu Decoction ameliorates steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by regulating the HIF-1 α pathway and cell apoptosis [J]. Biosci Trends, 2016, 10 (5) : 410–7. DOI: 10.5582/bst.2016.01099.
- [42] Zhang SY, Wang F, Zeng XJ, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of femoral head through miR-206/HIF-1 α /BNIP3 axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37 (12) : 1089–100. DOI: 10.1002/kjm.12426.
- [43] Shan H, Lin Y, Yin F, et al. Effects of astragaloside IV on glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head via regulating Akt-related pathways [J]. Cell Prolif, 2023: e13485. DOI: 10.1111/cpr.13485.

(收稿:2024-01-29 修回:2024-10-25)
(同行评议专家: 陈锋, 李宏宇)
(本文编辑: 宁桦)