

低氧诱导因子调控软骨形成代谢及自噬凋亡 对骨关节炎影响的研究进展

严铮¹ 吴连国^{2△}

[关键词] 低氧诱导因子;骨关节炎;关节软骨;软骨细胞

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2023)11-0084-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.231118

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是常见的慢性致残性疾病,影响全球数亿人的健康。骨关节炎最主要的特征是关节软骨的退变和磨损,而关节软骨是一种特殊的结缔组织,在生理上缺乏血管,导致其修复能力有限。近年研究表明,低氧诱导因子(Hypoxia-Inducible Factor, HIFs)中的 HIF-1 α 和 HIF-2 α 是维持软骨稳态的关键调控基因,为预防和治疗骨关节炎提供新思路^[1]。本文旨在分析 HIF-1 α 和 HIF-2 α 在软骨形成与代谢中的调节机制,进一步探讨其在骨关节炎中的主要作用。

1 低氧诱导因子概述

低氧诱导因子是一种异源二聚体的低氧诱导 DNA 结合蛋白,属于转录因子 Basic Helix-Loop-Helix (bHLH) 和 PER-ARNT-SIM (PAS) 的家族成员^[2],由 α 亚基和 β 亚基两部分构成。其中 α 亚基主要分为 HIF-1 α 、2 α 、3 α 三种亚型,这三种亚型各司其职,其中 HIF-1 α 和 HIF-2 α 紧密结合,负责识别位于 546 和 143 基因启动子区域的缺氧反应元件(Hypoxia Response Element, HRE)。而 HIF-3 α 作为抑制性 PAS(Per-ARNT-Sim) 结构域蛋白,能对低氧反应起到负调节作用。 β 亚基又称为芳烃受体核转位因子(ARNT),其作为结构亚基在细胞内稳定表达。低氧诱导因子的 α 和 β 亚基在细胞核内结合形成功能性二聚体,在各种辅助因子存在的情况下,就会与 DNA 序列或缺氧反应元件结合,诱导靶基因的表达^[3]。

HIF- α 亚基在常氧的环境中,会识别特定残基进行羟化分解,因此在常氧状态下, HIF- α 常不能被激活。而处于低氧条件下时, HIF- α 的激活结构域会被激活,进而引起细胞一系列耐氧适应性反应^[4]。

2 HIF-1 α 和 HIF-2 α 与软骨形成代谢及自噬凋亡

2.1 HIF-1 α 和 HIF-2 α 影响软骨细胞成熟与分化

HIF-1 α 促进软骨细胞存活及发育,维持软骨细胞内在活性,而 HIF-2 α 起到拮抗作用,抑制软骨细胞成熟和分化。低氧在软骨分化和软骨内骨发育中起着关键作用,主要受低氧/VHL/HIF-1 α 途径调控。软骨内骨发育过程中,低氧环境下软骨细胞的存活与 HIF-1 α 转录活性上调相关, HIF-1 α 能提高缺氧下软骨细胞的存活率,调节细胞形态,增加基质积累,逐步形成生长板^[5]。HIF-1 α 亦参与低氧适应的各种途径,在血管和红细胞生成、糖酵解和软骨细胞代谢中都有重要作用,所以软骨细胞要在低氧环境下发育成熟及分化, HIF-1 α 是不可或缺的^[6]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factors, VEGF)作为 HIF-1 α 下游靶点之一,上调 HIF-1 α 会引起血管内皮生长因子过表达,促进血管生成和软骨细胞发育成熟。HIF-1 α 能对软骨细胞胶原的合成和修饰进行调控, HIF-1 α 信号若长时间表达,葡萄糖糖酵解途径过多,软骨细胞供能不足,则会激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR),减少胶原合成^[7]。而 HIF-2 α 则能抑制软骨细胞成熟,其与 Runx-related Transcription Factor 2(Runx2) 结合,竞争抑制 Runx2 复合体的形成,从而阻碍软骨细胞成熟和分化^[8]。近期研究发现,由 HIF-2 α 所调控的 HIF-2 α -HILPDA 轴会选择性地富集含有多不饱和脂肪酸侧链的脂质,从而诱导细胞铁下垂,激活细胞凋亡途径^[9]。

2.2 HIF-1 α 和 HIF-2 α 影响软骨细胞代谢

HIF-1 α 和 HIF-2 α 通过调节软骨细胞外基质的

基金项目:国家中临床研究基地支撑学科项目

(2020-JDXX-ZC01)

浙江省中医药现代化专项项目(2021ZX009)

浙江省中医药科技计划重点研究项目(2019ZZ012)

¹ 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州,310053)

² 浙江中医药大学附属第二医院

Δ 通信作者 E-mail:mdwu8535@126.com

合成,维持软骨稳态。Ⅱ型胶原和蛋白多糖由软骨细胞分泌,HIF-1 α 是Ⅱ型胶原和蛋白多糖的重要调控因子。HIF-1 α 表达能够促使转录因子 Sox9 上调,加速Ⅱ型胶原和蛋白多糖的合成^[10]。HIF-1 α 不仅诱导蛋白多糖、Sox9 的表达,同时会降低 COL1A2 和 α -SMA 基因表达,从而抑制低氧诱导软骨细胞再分化过程中成纤维细胞样标记物Ⅰ型和Ⅲ型胶原的表达^[11]。在低氧环境下,拥有 HIF-1 α 转染片段的髓核细胞和软骨细胞合成Ⅱ型胶原、蛋白多糖显著提高,而Ⅰ型胶原、基质金属蛋白酶(MMPs)合成减少^[12]。而在骨关节炎软骨界面的软骨细胞相关研究中,证明了 HIF-2 α 可以上调分解代谢因子 MMP-9 和血管内皮生长因子^[13]。对软骨细胞进行含有 HIF-2 α 的病毒转导或在含有编码 Epas1 的转基因老鼠体内,MMP-3、MMP-12 和 MMP-13 的表达亦有明显增加^[14]。

2.3 HIF-1 α 和 HIF-2 α 影响软骨细胞凋亡和自噬

HIF-1 α 促进软骨细胞自噬,减少细胞凋亡,而 HIF-2 α 抑制软骨细胞自噬,加速其凋亡。骨关节炎软骨细胞的损伤过程是由积聚在线粒体中的细胞活性氧(Reactive Oxygen Species,ROS)调节介导的。当线粒体中活性氧过度积累,则会激活细胞自噬。细胞自噬是一种细胞保存机制,它并不引发细胞死亡,相反促进细胞存活,主要通过回收受损的线粒体来防止进一步的细胞损伤。有研究表明沉默 HIF-1 α 会使软骨细胞自噬标记物 LC3-Ⅱ 水平均降低,并导致 MMP-13 的积累和线粒体损伤。线粒体氧化的增加意味着细胞损伤,从而激活线粒体吞噬诱导的细胞凋亡,因此 HIF-1 α 在维持软骨细胞自噬功能,减少其凋亡中发挥着重要作用^[15]。同时,HIF-1 α 能诱导热休克蛋白(HSP70)的表达,进一步抑制一氧化氮诱导的软骨细胞凋亡,促进软骨细胞外基质合成,提高软骨细胞活性,减少软骨细胞凋亡^[16]。近期研究发现,HIF-1 α 的增加伴随着小鼠和人巨噬细胞中自噬标记物 BNIP3、Beclin-1、LC3-Ⅱ 和 p62 水平的升高,从而促进软骨细胞自噬,限制细胞凋亡途径^[17]。HIF-2 α 则与 HIF-1 α 作用相反,主要起到抑制细胞自噬途径、加速其凋亡的作用。促进 HIF-2 α 的表达可以提高歧化蛋白、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的活性,共同作用降低细胞内活性氧水平,继而抑制自噬剂哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin,mTOR)信号上调,减少软骨细胞的自噬,促进其凋亡^[18]。

2.4 HIF-1 α 和 HIF-2 α 影响软骨成骨

在不同软骨生长发育环境和外界因素下,HIF-1 α 和 HIF-2 α 对软骨成骨的作用亦有所不同,但不可

否认其在软骨成骨中发挥重要作用。HIF-1 α 主要认为是骨形成的正向调节因子,其可以上调血管内皮生长因子表达,促进骨微环境的血管生成,改善血供,加速骨形成^[7]。但也有研究发现,HIF-1 α 能与 Wnt 信号通路拮抗剂硬化蛋白(Sclerostin,SOST)的启动子相结合,激活 SOST 抑制 Wnt 信号通路,降低成骨细胞活性,从而抑制软骨成骨^[19]。HIF-2 α 则可以引起成骨细胞分化的负调控因子 Sox9 的上调,抑制成骨细胞的分化,损害骨的形成^[20]。绝经后因雌激素的缺乏会加速破骨细胞进行骨吸收,这是绝经后骨质疏松的重要因素。研究发现雌激素缺失,会使破骨细胞中 HIF-1 α 趋于稳定,因此使用 HIF-1 α 稳定剂可以一定程度减少绝经后骨流失^[21]。

3 HIF-1 α 和 HIF-2 α 在骨关节炎治疗中的作用

骨关节炎和软骨细胞的形成发育及分化、软骨细胞代谢、软骨细胞存活和软骨成骨都有密切联系。HIF-1 α 通过调节转录因子 Sox9 的表达影响软骨分化和功能,同时还参与软骨细胞的自噬和凋亡等过程,其主要通过促进软骨细胞分化和软骨成骨、减少软骨细胞凋亡、调节软骨细胞适应低氧环境来保护关节软骨,延缓骨关节炎进展。而 HIF-2 α 作为分解代谢因子,主要通过调节软骨细胞基质合成、诱导分解代谢、促进软骨细胞凋亡,加速骨关节炎进展。

3.1 HIF-1 α 与骨关节炎

HIF-1 α 可以通过维持软骨细胞表型、保持软骨细胞活力和支持缺氧环境软骨细胞代谢等方式,保护关节软骨,延缓骨关节炎进展。HIF-1 α 的稳定能直接上调软骨细胞 Sox9 的表达,促进软骨细胞的增殖和分化,加速Ⅱ型胶原和蛋白多糖的合成,并且其可以促进脯氨酰-4-羟基酶的转录,从而催化胶原羟化,使软骨细胞在低氧下保持蛋白分泌功能,这对骨关节炎软骨的修复和重建有着关键作用。在缺氧对半月板细胞影响的研究中,低氧压下 HIF-1 α 分别在第 7 天和第 14 天稳定并上调了 SOX9 和 COL2A1 的表达^[22]。HIF-1 α 在低氧条件下通过糖酵解维持软骨细胞所需的三磷酸腺苷(ATP)。缺乏 HIF-1 α 的原代软骨细胞中,在长时间低氧环境下,细胞内的游离三磷酸腺苷会显著减少^[23]。关节的过度运动造成的软骨退化磨损也是引起骨关节炎的重要诱因,HIF-1 α 在关节受到机械刺激上调其表达,调控软骨细胞代谢,维持软骨稳态^[24]。HIF-1 α 在软骨细胞代谢方面主要通过低氧诱导因子靶向的 PHD-2,抑制基质金属蛋白酶等分解代谢相关物质合成,起到抗代谢作用,并且可以调节软骨细胞 HSP70、Caspase-8、Beclin 1 和自噬蛋白的表达,抑制软骨细胞凋亡,维持软骨细胞的存活^[16-17,25]。破骨细胞中

HIF-1 α 能通过 AMPK 信号传导维持破骨细胞诱导的钙化软骨基质再吸收,以及上调血管内皮生长因子加速血管生成,为软骨下骨提供血供^[20]。HIF-1 α 沉默的软骨细胞在体外显示出,HIF-1 α 表达失调会引起有丝分裂介导的软骨细胞凋亡,表现为骨关节炎^[15]。HIF-1 α 可以调节软骨细胞形态,增加低氧情况的基质积累,延缓骨关节炎软骨变性^[5]。骨关节炎中的软骨细胞若缺乏 HIF-1 α ,在正常和低氧条件下都不能产生能量和合成底物,从而加速了代谢应激诱导的细胞凋亡。并且 HIF-1 α 可以通过 Runx2 的转录调控在退行性关节软骨的糖酵解代谢自我修复中起到重要作用^[26]。HIF-1 α 能促进血管内皮生长因子生成,从而抑制纤维酶原激活物(Plasminogen Activator,PA)活性,是维持骨关节炎关节软骨基质的关键^[27]。近期研究发现,四妙丸加减剂型能够通过抑制机体炎性反应、进一步调节机体免疫功能来治疗骨关节炎^[28]。《成方便读》中记载:“以邪之所凑,其气必虚,若肝肾不虚湿热绝不流入筋骨。牛膝补肝肾强筋骨,领苍术、黄柏入下焦而祛湿热也。再加苡仁,为四妙丸。”四妙丸由牛膝、苍术、黄柏、薏苡仁四味药组成,有着清热利湿、兼补肝肾的作用,治疗湿热下注所导致的膝骨关节炎有显著的疗效。关于四妙丸对膝骨关节炎作用机制的研究表明:四妙丸可以通过槲皮素、枸杞素、山奈酚等有效活性成分激活 HIF-1 α 信号通路,进而抑制软骨细胞中的 β -连环蛋白转录活性来下调 MMP-13,减缓骨关节炎的进展^[29]。

3.2 HIF-2 α 与骨关节炎

在骨关节炎进展期,HIF-2 α 亦会相应增加,其在关节软骨中主要作为分解代谢的调控因子,加速关节软骨的破坏,诱发骨关节炎。与 HIF-1 α 相反,HIF-2 α 可以上调 MMP-3/MMP-9/MMP-13、ADAMTS4、Ptgs2、NOS2 蛋白促进分解代谢,导致关节软骨破坏^[13]。HIF-2 α 能间接降低细胞内活性氧水平,抑制自噬剂 mTOR 的信号上调,软骨细胞的自噬减少,加速软骨细胞凋亡过程,诱发骨关节炎^[18]。不仅是 HIF-1 α ,HIF-2 α 亦能使血管内皮生长因子上调,其可能参与了生长板中血管形成和代谢转移的启动,这两个过程对软骨内成骨至关重要^[30]。而 zinc-ZIP8-MTF1 轴会和 HIF-2 α 相互激活基质酶表达,将进一步破坏骨关节炎软骨^[31]。HIF-2 α 能抑制 Runx2 复合体形成,促进软骨细胞凋亡,在抑制软骨细胞成熟同时加速其凋亡,提高了骨关节炎发生的可能性^[8]。机械应力可引起软骨降解,显著增加 NF- κ B、HIF-2 α 和下游降解因子(MMP-13 和 ADAMTS-4)的表达。抑制 p65 会显著降低 HIF-2 α 的活性,进而降低软骨降解及

相关降解因子的表达^[32]。HIF-2 α 能促进原生纤毛丢失,而原生纤毛功能障碍是骨关节炎的重要特征^[33]。近期研究发现,中药姜黄中提取的活性成分姜黄素可以通过抑制 HIF-2 α 的表达,保护关节软骨。实验将大鼠前交叉韧带和内侧半月板切除,在关节腔内注射化学修饰姜黄素(Chemically Modified Curcumin,CMC2.24),结果表明姜黄素可以促进胶原 2a1 的产生来修复软骨组织,并通过抑制 HIF-2 α 减缓软骨细胞凋亡引起骨关节炎软骨破坏^[34]。中药穿心莲的提取物穿心莲内酯也被证明可以抑制核因子 κ B(Nuclear Factor Kappa-B,NF- κ B)途径,导致 IL-1A 诱导的 HIF-2 α 、MMP-9 和 MMP-17 表达显著降低,减轻骨关节炎的炎症反应^[35]。

4 结语

骨关节炎主要以关节软骨变性和消失为主要特征,又因关节软骨生理上缺乏血管并处在低氧环境,导致骨关节软骨破坏后难以重建和修复。HIF-1 α 作为软骨保护因子,在骨关节炎中表达上升,起到减少软骨细胞的凋亡,抑制软骨细胞的分解代谢,积累基质合成,上调血管内皮生长因子促进软骨血管生成等作用,能一定程度延缓骨关节炎的进展。而 HIF-2 α 则作为软骨的分解代谢因子,能够抑制软骨细胞自噬,导致其凋亡,促进软骨细胞的分解代谢,加重关节软骨的破坏,加速了骨关节炎的进展。因此,HIF-1 α 和 HIF-2 α 共同维持着软骨稳态,可作为治疗骨关节炎的新靶点。人工干预促进 HIF-1 α 表达,抑制 HIF-2 α 表达,对于治疗骨关节炎关节软骨破坏有重要意义,为骨关节炎的基因靶向治疗提供了新思路,相对于传统的治疗方式有靶向性、高效性、低风险性等优势。除了骨关节的治疗外,笔者认为低氧诱导因子在软骨移植术后软骨存活和愈合、软骨瘤的基因靶向治疗、骨代谢失常导致的代谢性骨病等治疗方面都有重要的研究价值。

参考文献

- [1] GUO H, HUANG J, LIANG Y, et al. Focusing on the hypoxia-inducible factor pathway: role, regulation, and therapy for osteoarthritis[J]. European Journal of Medical Research, 2022, 27(1): 288.
- [2] BRACKEN C P, WHITELAW M L, PEET D J. The hypoxia-inducible factors: key transcriptional regulators of hypoxic responses[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2003, 60(7): 1376-1393.
- [3] KALINICHENKO S V, KOROBKO I V, SHEPELEV M V. Combination of ARE and HRE cis-regulatory elements elevates the activity of tumor-specific hTERT promoter[J]. Molekuliarnai Biologiya, 2021, 55(4): 606-616.
- [4] WANG X, WEI L, LI Q, et al. HIF-1 α protects osteo-

- blasts from ROS-induced apoptosis [J]. *Free Radical Research*, 2022, 56(2): 143-153.
- [5] YAO Q, KHAN M P, MERCERON C, et al. Suppressing mitochondrial respiration is critical for hypoxia tolerance in the fetal growth plate[J]. *Developmental Cell*, 2019, 49(5): 748-763.
 - [6] STEGEN S, LAPERRÉ K, EELÉN G, et al. HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes[J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 511-515.
 - [7] CHE X, PARK N R, JIN X, et al. Hypoxia-inducible factor 2 α is a novel inhibitor of chondrocyte maturation[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(10): 6963-6973.
 - [8] ZHOU X, ZHENG Y, SUN W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2 α -dependent manner[J]. *Cell Proliferation*, 2021, 54(11): e13134.
 - [9] ZOU Y, PALTE M J, DEIK A A, et al. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1617.
 - [10] CALEJO I, COSTA-ALMEIDA R, REIS R L, et al. In vitro temporal HIF-mediated deposition of osteochondrogenic matrix governed by hypoxia and osteogenic factors synergy[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(5): 3991-4007.
 - [11] ZHANG Y, BIAN Y, WANG Y, et al. HIF-1 α is necessary for activation and tumour-promotion effect of cancer-associated fibroblasts in lung cancer[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(12): 5457-5469.
 - [12] KIM J W, AN H J, YEO H, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway has the protective effect of intervertebral disc degeneration[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11355.
 - [13] KOVÁCS B, VAJDA E, NAGY E E. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(18): 4653.
 - [14] LEE S Y, PARK K H, LEE G, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α mediates senescence-associated intrinsic mechanisms of age-related bone loss[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2021, 53(4): 591-604.
 - [15] LU J, PENG Y, ZOU J, et al. Hypoxia inducible factor-1 α is a regulator of autophagy in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cartilage*, 2021, 13(2 suppl): 1030s-1040s.
 - [16] LUO S Y, WANG J Q, LIU C, et al. HIF-1 α /HSP70 signaling pathway regulates redox homeostasis and apoptosis in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) under environmental hypoxia [J]. *Zoological Research*, 2021, 42(6): 746-760.
 - [17] WANG X, DE CARVALHO RIBEIRO M, IRACHETA-VELLVE A, et al. Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1 α contributes to impaired autophagic flux in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology (Baltimore)*, 2019, 69(2): 545-563.
 - [18] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 9765.
 - [19] CHICANA B, DONHAM C, MILLAN A J, et al. Wnt antagonists in hematopoietic and immune cell fate: implications for osteoporosis therapies[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2019, 17(2): 49-58.
 - [20] MERCERON C, RANGANATHAN K, WANG E, et al. Hypoxia-inducible factor 2 α is a negative regulator of osteoblastogenesis and bone mass accrual[J]. *Bone Research*, 2019, 7: 7.
 - [21] LI L, LI A, ZHU L, et al. Roxadustat promotes osteoblast differentiation and prevents estrogen deficiency-induced bone loss by stabilizing HIF-1 α and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2022, 17(1): 286.
 - [22] HERRERA MILLAR V R, MANGIIVINI L, POLITO U, et al. Hypoxia as a stimulus for the maturation of meniscal cells: highway to novel tissue engineering strategies? [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(13): 6905.
 - [23] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology[J]. *The Journal of Physiology*, 2021, 599(1): 23-37.
 - [24] SHIMOMURA S, INOUE H, ARAI Y, et al. Mechanical stimulation of chondrocytes regulates HIF-1 α under hypoxic conditions[J]. *Tissue & Cell*, 2021, 71: 101574.
 - [25] KO S H, NAUTA A C, MORRISON S D, et al. PHD-2 suppression in mesenchymal stromal cells enhances wound healing [J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2018, 141(1): 55e-67e.
 - [26] KONG P, CHEN R, ZOU F Q, et al. HIF-1 α repairs degenerative chondrocyte glycolytic metabolism by the transcriptional regulation of Runx2[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, 25(3): 1206-1214.
 - [27] JENY F, BERNAUDIN J F, VALEYRE D, et al. Hypoxia promotes a mixed inflammatory-fibrotic macrophages phenotype in active sarcoidosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 719009.
 - [28] 吴越, 刘维. 基于网络药理学探讨四妙丸治疗骨关节炎的作用机制[J]. *世界中医药*, 2020, 15(23): 3604-3611.
 - [29] HUANG Z, SHI X, LI X, et al. Network pharmacology approach to uncover the mechanism governing the effect of simiao powder on knee osteoarthritis [J]. *BioMed Research International*, 2020: 6971503.
 - [30] QIN Q, LIU Y, YANG Z, et al. Hypoxia-inducible factors

signaling in osteogenesis and skeletal repair[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23 (19): 11201.

[31] KIM H E,RHEE J,PARK S,et al. Upregulation of Atrogin-1/FBXO32 is not necessary for cartilage destruction in mouse models of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage,2017,25(3):397-400.

[32] LI W,WU N,WANG J,et al. Role of HIF-2 α /NF- κ B pathway in mechanical stress-induced temporomandibular joint osteoarthritis[J]. Oral Diseases,2022,28(8):2239-2247.

[33] YANG Q,ZHOU Y,CAI P,et al. Up-regulated HIF-2 α contributes to the osteoarthritis development through me-

diating the primary cilia loss[J]. International Immunopharmacology,2019,75:105762.

[34] 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]. Journal of Molecular Medicine,2020,98(10):1479-1491.

[35] BURGOS R A, ALARCÓN P, QUIROGA J, et al. Andrographolide, an anti-inflammatory multitarget drug: all roads lead to cellular metabolism[J]. Molecules, 2020, 26 (1):5.

(收稿日期:2023-01-09)

(上接第 83 页)

成,已丧失治疗良机,故本病当早诊断、早治疗,以免贻误治疗时机。

[名老中医简介]

李堪印,教授、主任医师,第二批全国名老中医药专家学术继承工作指导老师,陕西省名老中医,国家中医药管理局立项建设传承工作室国家级名老中医之一。历任陕西省卫生技术中医高级职称评审委员会委员,陕西省中医学会理事,陕西省中医、中西医结合学会骨伤专业委员会主任委员,中国中医药文化博览会(1990 年)特诊专家。

参考文献

[1] 宫树一,王景续,穆胜凯. 微小 RNA-34a 对强直性脊柱炎滑膜成纤维细胞成骨分化的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(9):1-4.

[2] 张斌斌,郑新. 强直性脊柱炎髋关节病变的 MRI 表现及受累相关因素分析[J]. 医学影像学杂志,2019,29(3):477-480.

[3] 许坤,张洁帆,陈元川,等. 退肿通痹汤治疗膝骨关节炎积液性滑膜炎(脾失健运证)的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(12):26-31.

[4] 元唯安,詹红生,杜国庆. 论“筋主骨从”观念在慢性筋骨病损诊疗中的临床意义[J]. 上海中医药杂志,2019,53 (9):12-15.

[5] 王志强,宫彩霞,李振彬. 强直性脊柱炎病理性新骨形成机制研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(6):83-88.

[6] 孙玉信,高州青. 对“肝主筋”的认识及临床应用体会[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(11):1608-1610.

[7] 许月,刘春燕,陈晟. 筋痹与骨痹关系缕析[J]. 中华中医药杂志,2023,38(1):174-177.

[8] 朱俊,柴旭斌,王彦金,等. 芍药甘草汤治疗大鼠脊髓损伤后肌痉挛的药物配比研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2023,31(5):7-11.

[9] 杨春昆,朱勤伟,潘清泉,等. “血不利则为水”的机制探讨及临床应用[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(2):213-216.

[10] 陈斌,袁普卫,康武林,等. 黄芪桂枝五物汤在骨伤科的应用进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2015,23(5):71-74.

(收稿日期:2023-02-04)