

骨质疏松症中 HIF-1 α 诱导的骨细胞铁死亡机制研究进展

柳颖¹, 安方玉^{1,2*}, 颜春鲁^{1,2,3}, 王霞霞¹, 孙柏¹, 汪春梅¹, 石瑶¹, 袁灵青¹, 吕栋辉¹, 赵延真¹
(1.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2.甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 兰州 730000; 3.甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

摘要: 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)作为缺氧反应的主要调节因子, 可通过调控成骨-血管耦合、雌激素分泌、糖酵解等过程来调节机体成骨细胞-破骨细胞代谢之间的平衡, 在骨质疏松症的发生发展中发挥重要作用。有研究表明, HIF-1 α 与铁死亡密切相关。铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动下诱发细胞死亡的特殊形式, 与肿瘤及退行性疾病的发生发展也密切相关。近年来的研究也发现, HIF-1 α 诱导的骨细胞铁死亡也参与骨质疏松症的发生。基于此, 本文综述近年来有关 HIF-1 α 对成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞及铁死亡分子调控机制, 为临床诊疗提供更多的参考。

关键词: 骨质疏松症; 缺氧诱导因子-1 α ; 铁死亡; 成骨细胞; 破骨细胞

中图分类号: R683 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)11-1556-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221197

引用本文: 柳颖, 安方玉, 颜春鲁, 等. 骨质疏松症中 HIF-1 α 诱导的骨细胞铁死亡机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1556-1562.

Research Progress on the Mechanism of Ferroptosis by HIF-1 α Induced in Osteocyte of Osteoporosis

LIU Ying¹, AN Fangyu^{1,2*}, YAN Chunlu^{1,2,3}, WANG Xiaxia¹, SUN Bai¹, WANG Chunmei¹, SHI Yao¹, YUAN Lingqing¹, LYU Donghui¹, ZHAO Yanzhen¹(1.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2.Key Laboratory of Molecular Medicine and Chinese Medicine Prevention and Treatment of Major Diseases in Gansu Universities, Lanzhou 730000, China; 3.Gansu Provincial Research Center of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), as the main regulator of hypoxia response, may play an important role in osteoporosis development, which can regulate the balance between osteoblast-osteoclast metabolism by regulating osteoblast-vascular coupling, estrogen secretion, glycolysis and other processes. It has been shown that HIF-1 α is strongly linked with ferroptosis. As a special form of cell death induced by iron-dependent lipid peroxidation, ferroptosis has been implicated in many diseases, such as carcinogenesis, degenerative disease. Recent studies indicated that HIF-1 α induced to ferroptosis of bone cell, which is involved in osteoporosis genesis and development. Based on this, this review focused on advances in the molecular regulation mechanism of osteoblasts, osteoclasts, bone marrow mesenchymal stem cells and ferroptosis by HIF-1 α , in order to provide more references for clinical diagnosis and treatment.

KEYWORDS: osteoporosis; hypoxia inducible factor-1 α ; ferroptosis; osteoblast; osteoclast

骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构退化为特征的进行性系统性骨骼疾病, 在骨微环境中, 骨质量受到成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间平衡的调节^[1], 成骨-破骨失衡是发生骨质疏松的重要原因之一。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)可能在成骨-破骨代谢平衡的调节中发挥着重要作用。HIF-1

是一种具有转录活性的核蛋白, 其活性亚基 HIF-1 α 在细胞氧调控中发挥着不可替代的作用^[2]。成骨细胞和破骨细胞均属于氧感应细胞, 其骨髓腔的骨内膜区和骨骺生长板则为缺氧区域, HIF-1 α 可介导相关信号通路通过调控此缺氧区域影响成骨细胞的增殖与骨形成^[3], 还可以通过调节雌激素分泌、糖酵解途径来促使破骨细胞的激活

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060872); 甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA138); 兰州市卫生健康科技发展项目(2021004); 兰州市科技计划项目(2022-3-22); 甘肃省高等学校青年博士基金项目(2022QB-091)

作者简介: 柳颖, 女, 硕士生 E-mail: ly18794792482@163.com

***通信作者:** 安方玉, 女, 硕士, 副教授 E-mail: anfyuwsmh@163.com

和再吸收,从而调控成骨细胞与破骨细胞之间的动态平衡^[4]。此外,在缺氧条件下被激活的 HIF-1 α 可抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[5],同时体内蓄积的 HIF-1 α 可以使骨骼免受 ROS 的伤害^[6],提示 HIF-1 α 可能通过抑制 ROS 的产生来参与骨细胞铁死亡的调控。铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动下诱发细胞死亡的特殊形式,在骨质疏松症中的具体调控机制未明。本文综述了近年来有关 HIF-1 α 对成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)及铁死亡分子调控机制,以期作为骨质疏松症的临床诊疗提供更多的借鉴与参考。

1 HIF-1 α 对骨质疏松症中骨细胞的调控

骨质疏松症是一种全身性的骨代谢疾病,其患病人数多、致伤致残率高,已被公认为世界性公共卫生问题^[7]。其中破骨细胞与成骨细胞之间的平衡是防止骨质疏松症发生的关键因素,而氧对成骨-破骨动态平衡的维持具有重要意义^[8]。已有研究证明,低氧环境可以更好地促进成骨细胞的增殖和破骨细胞的吸收,但具体机制未明。HIF 是机体应对低氧微环境的主要调节因子,包括 HIF-1、HIF-2、HIF-3 3 种蛋白亚型,其中 HIF-1 是一种由 α 亚单位(HIF-1 α)和 β 亚单位(HIF-1 β)组成的异二聚体蛋白质,对缺氧反应比较敏感^[9]。HIF-1 α 在常氧条件下被泛素依赖的蛋白酶体降解,在缺氧条件下被活化^[10]。在低氧环境中, HIF-1 α 可以诱导骨细胞的反应,包括多个基因的激活,并涉及不同的生物过程,如血管生成、糖酵解和细胞生存/增殖,这些都与骨质疏松症的发生密切相关^[11]。

1.1 HIF-1 α 对成骨细胞的调控

HIF-1 α 已经被证明可参与调节成骨-血管耦合过程^[12]。在骨微环境中,骨血管的生成可以促进成骨细胞的分化进而增加骨形成,而成骨细胞可以分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 2, FGF2)等血管生成因子,促进血管内皮细胞增殖分化,促进骨血管的生成。VEGF 作为 HIF-1 α 的下游基因,可以与 VEGF1、VEGF2 受体结合促进骨血管的生成。HIF-1 α 对骨细胞的调节作用受多种因素的影响。常氧状态可促使 HIF-1 α 被泛素蛋白酶体降解,而低氧状态可促使成骨细胞大量分泌 HIF-1 α ,诱发 HIF-1 α 与 HIF-1 β 在细胞核形成二聚体并与调节区的缺氧反

应元件(hypoxia response element, HRE)结合,激活 VEGF 及红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等下游靶基因,从而促进成骨细胞的增殖和骨形成^[13-16]。有研究表明,成骨细胞中的白细胞介素 6(interleukin-1, IL-6)作为另外一种 HIF-1 α 的下游靶基因, HIF-1 α 过表达可显著提高成骨细胞中 IL-6 的水平,外源性 IL-6 可以显著促进成骨细胞的增殖,进一步促进成骨-血管耦合^[17-18]。另有研究发现^[19],过表达的 HIF-1 α 能够缓解缺氧所引起的成骨细胞活性降低及凋亡,而敲除 HIF-1 α 后成骨细胞的活性持续下降,提示 HIF-1 α 可以调控成骨细胞的凋亡和活性。同样, Wan 等^[20]研究结果也发现 HIF-1 α 过表达的小鼠中骨形成与长骨体积均明显增加。Zhang 等^[21]研究还发现慢性间歇性低压低氧(chronic intermittent hypobaric hypoxia, CIHH)处理后,大鼠体内 HIF-1 α 及其下游信号蛋白 VEGF、基质细胞衍生因子(stromal derived factor-1, SDF-1)及趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)表达均增加,并在 CIHH 组愈合组织中发现 Runt 相关转录因子 2(runx related transcription factor 2, Runx2)、成骨细胞钙化早期转录因子和 I 型胶原蛋白表达上调,提示 HIF-1 α /VEGF 可以通过调节血管生成或通过调控 Runx2 等成骨细胞形成蛋白的表达促进骨折愈合。由此可见, HIF-1 α 不仅可以靶向调控 VEGF、IL-6 来促进成骨细胞的增殖和骨形成,还可以抑制缺氧条件下成骨细胞的凋亡,也通过促进骨折状态下成骨细胞形成因子 Runx2 等表达促进骨折的愈合。

1.2 HIF-1 α 对破骨细胞的调控

绝经后骨质疏松症雌激素分泌减少可能是 HIF-1 α 对破骨细胞发挥调控作用的关键。有研究表明^[22],雌激素的丢失能够稳定绝经后骨质疏松症破骨细胞中的 HIF-1 α 水平,从而激活绝经后骨质疏松症的骨吸收并促进骨丢失。另有研究表明^[23],绝经后骨质疏松模型小鼠由于雌激素的缺乏,导致无法抑制 HIF-1 α 的表达从而促进破骨细胞的激活^[24],诱发骨质疏松。此外,绝经后骨质疏松症中, HIF-1 α 过表达能够促进成熟破骨细胞骨吸收和促使骨丢失的发生^[25],表明 HIF-1 α 在体内也可以诱发破骨细胞激活和骨丢失增加^[26]。同样,在缺氧条件下, HIF-1 α 通过抑制破骨细胞 VEGF 和血管生成素样蛋白 4 的分泌来刺激破骨细胞分化和再吸收活动^[27-28]。因此, HIF-1 α 是骨

骨质疏松症发生发展中调控破骨细胞过度激活的重要靶标分子,抑制 HIF-1 α 的过表达可能是防治骨质疏松的关键。

另有研究发现^[29], HIF-1 α 还可以通过诱导成熟破骨细胞糖酵解来驱动缺氧条件下的骨吸收。而 HIF-1 α siRNA 通过抑制己糖激酶的抑制剂 2-脱氧葡萄糖来抑制葡萄糖的磷酸化过程从而抑制糖酵解过程,最终阻断缺氧条件下破骨细胞介导的骨吸收的增加^[30]。HIF-1 α 介导的糖酵解过程机制研究及糖酵解关键酶活性的调控机制研究可能是未来骨质疏松症发病机制研究的另一热点。

1.3 HIF-1 α 对 BMSCs 的调控

BMSCs 可以在特定条件下分化为成骨细胞、血管内皮细胞、神经元、脂肪细胞和软骨细胞^[31]。HIF-1 α 可以直接或间接调控 BMSCs 的增殖、迁移以及向成骨分化,以维持骨平衡进而防止骨质疏松的发生。HIF-1 α 也可以通过募集 BMSCs 来参与软骨内骨修复。机体在骨折状态下会阻断 HIF-1 α 的降解,而上调的 HIF-1 α 会激活下游 SDF-1 和 CXCR4 的表达,从而募集 BMSCs 并参与软骨内骨修复^[32-33]。Xue 等^[34]发现抑制 HIF-1 α /SDF1/CXCR4 信号轴是 HIF-1 α 调控机体骨折预后的关键机制,下调 HIF-1 α 也可间接抑制 BMSCs 迁移。HIF-1 α 对骨平衡的调控也可能是通过促进 BMSCs 的增殖、迁移以及向成骨分化来实现的,其对骨

折愈合的调控可能是通过抑制 HIF-1 α /SDF1/CXCR4 信号轴来募集 BMSCs 而达到的。

血管生成也有助于促进 BMSCs 向成骨细胞的分化^[35]。HIF-1 α 可促进 BMSCs 中 VEGF 的分泌,在新生血管和血管生成中发挥重要作用^[36]。H 型血管是最新被发现的一类具有诱导骨形成能力的血管, Gao 等^[37]发现川芎嗪局部给药通过 AMPK-mTORC-HIF-1 α 信号通路直接诱导 H 型血管形成,改善衰老小鼠骨稳态。另有研究发现, HIF-1 α 在 microRNAs 调控骨代谢过程中也发挥了重要的介导作用。过表达的 miR-497~195 簇通过增强 HIF-1 α 活性促进血管形成^[38]。已有研究^[39]证明 Wnt/ β -catenin 信号通路与骨细胞的分化密切相关, miR-675-5p 通过增加 HIF-1 α 表达和激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进 BMSC 向成骨细胞分化^[40],对于骨质疏松的防治具有重要意义。

综上所述, HIF-1 α 通过上调 VEGF、miR-497~195 簇和 IL-6 的表达促使成骨-血管耦合,通过增加 SDF、CXCR4、Runx2、SP7 等成骨细胞形成因子的表达促使骨折愈合,也可在缺乏雌激素或诱导糖酵解时增加破骨细胞的骨吸收。此外, HIF-1 α 通过介导 H 型血管、SDF1/CXCR4 信号轴或 miR-675-5p 直接/间接调控 BMSCs 的增殖、迁移和成骨分化,维持骨平衡,防止骨质疏松的发生。见图 1。

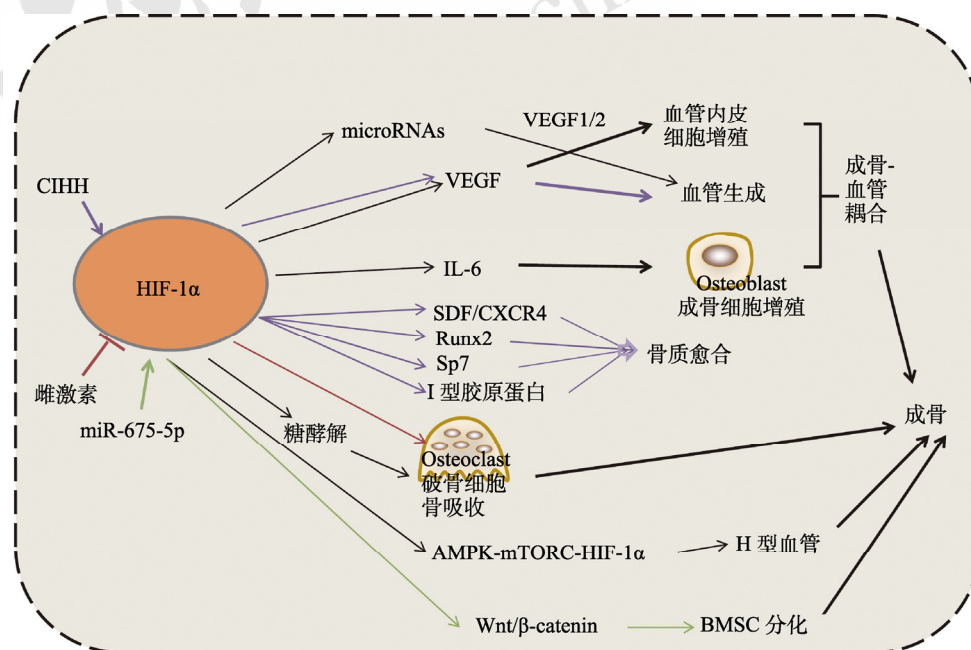


图 1 HIF-1 α 对骨细胞的调控机制

Fig. 1 Regulatory mechanism of HIF-1 α on osteocytes

2 调控 HIF-1 α 诱导骨细胞发生铁死亡的可能机制

缺氧伴随着 ROS 的产生,从而引发氧化应激反应^[41]。HIF-1 α 可以通过对 ROS 的调控来介导机体在缺氧条件下对氧化应激的适应性反应^[42]。铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动下诱发细胞死亡的特殊形式,其调控机制主要涉及铁代谢和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成/代谢^[43]。但是,无论是铁代谢还是 GSH 的合成/代谢都是由于 ROS 水平的上升导致脂质过氧化物的积累,从而最终诱发铁死亡。HIF-1 α 可能在铁死亡中起着非常重要的调节作用。

2.1 HIF-1 α 调控铁代谢与骨细胞铁死亡的关系

铁参与多种重要蛋白酶的合成,是人体生命活动中必不可少的元素^[44]。铁代谢异常引起的铁超载是铁死亡的主要特征之一,铁摄取增加和储存减少引发的铁代谢异常均可导致铁超载,进而促进铁死亡的发生。铁蛋白在细胞内亚铁存在的情况下作为活性氧和毒性铁清除剂来发挥作用,主要参与铁代谢和铁储存^[45]。目前已知的 3 种铁储存蛋白为铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)和线粒体铁蛋白(mitochondrial ferritin, FTMT)^[46]。其中,由核受体辅激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的 FTH 的降解可促进机体常氧条件下游离铁的释放,进而诱导机体脂质过氧化和铁死亡的发生。

Ni 等^[47]发现,使用 HIF-1 α 特异性抑制剂(2ME2)治疗去卵巢切除术(ovariectomy, OVX)小鼠,在其骨髓中发现铁死亡标记物抗黑色素瘤分化相关基因(melanoma differentiation associated gene, MDA)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)和 Fe²⁺明显增加, FTH 水平下调,从而增加铁蛋白噬菌体,诱导破骨细胞发生铁死亡,进而防止 OVX 小鼠的骨丢失;此项研究同时发现,敲除 HIF-1 α 基因能够明显增加缺氧条件下的亚铁水平,从而增加破骨细胞发生铁死亡的可能。此外, HIF-1 α 可以抑制成熟破骨细胞线粒体产生 ROS,保护破骨细胞以抵抗氧化应激,进而避免铁死亡的发生^[48-49]。暴露于氧气中线粒体的铁硫簇(iron-sulfur cluster, ISC)会发生降解,降解的 ISC 导致线粒体铁与脂质过氧化物的蓄积,进一步增加了破骨细胞铁死亡的敏感度,最终导致破骨细胞铁死亡的发生^[50]。上述结

果提示,铁蛋白沉积以及脂质过氧化物的蓄积诱导了破骨细胞铁死亡的发生,延续了骨质疏松症的发生发展,其中 HIF-1 α 发挥了关键调控作用。

2.2 HIF-1 α 调控 GSH 的合成/代谢与骨细胞铁死亡的关系

GSH 是细胞中主要的非酶抗氧化物,由谷氨酸、半胱氨酸以及甘氨酸缩合而成^[51]。谷氨酰胺(glutamine, GLN)是 GSH 的重要前体, GLN 在谷氨酰胺酶的催化下生成谷氨酸。近年来, HIF 对 GSH 的调控逐渐引起人们的关注。据报道,在骨再生模型中, HIF-1 α 刺激 GLN 介导的 GSH 的合成,减少了 ROS 的损害,进而提高成骨细胞的存活,防止成骨细胞发生铁死亡。在骨缺损部位的缺氧和缺血环境下, HIF-1 α 通过调节 GLN 代谢和葡萄糖代谢提升骨细胞的存活率^[52],但是否能够抑制骨细胞的铁死亡尚未有报道。因此, HIF-1 α 和 GSH 的调节是相互的, HIF-1 α 既可以通过刺激 GSH 的合成防止成骨细胞发生铁死亡,而 GSH 的前体 GLN 又可以增强 HIF-1 α 表达来提升骨细胞的存活率。此外, HIF-1 α 也可促进 GLN 转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG),通过三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环为机体提供能量^[53]。因此, HIF-1 α 对于 GSH 调节也可以通过氨基酸代谢来实现。

过氧化物酶 4(oxidase 4, GPX4)作为铁死亡的特异性调节因子,广泛分布于皮质骨和松质骨,在 GSH 作用下, GPX4 具有抑制脂质过氧化和保护细胞免受铁死亡的作用^[54],而铁死亡激活剂 RSL3 可通过抑制 GPX4 的活性来阻断 GSH 的脂质过氧化物还原反应,导致脂质 ROS 大量蓄积从而使细胞发生铁死亡^[55-56]。此外,高糖也可以增加糖尿病合并骨质疏松患者机体细胞内 ROS 水平,降低其细胞内 GPX4 的表达水平^[57]。所以,在成骨细胞中, HIF-1 α 可能通过促进 GSH 的合成调控 GPX4,从而间接抑制成骨细胞铁死亡,但目前尚未证明 HIF-1 α 是否可以直接调控 GPX4 来抑制成骨细胞铁死亡。

综上所述, NCOA4 介导的 FTH 的降解能够促进机体常氧条件下游离铁的释放,诱导机体脂质过氧化和铁死亡的发生,而 HIF-1 α 通过减少缺氧条件下的亚铁水平,抑制了破骨细胞铁死亡的发生。除此之外, HIF-1 α 抑制使 ROS 产生促使拥有大量线粒体的破骨细胞发生脂质过氧化,导致破骨细胞铁

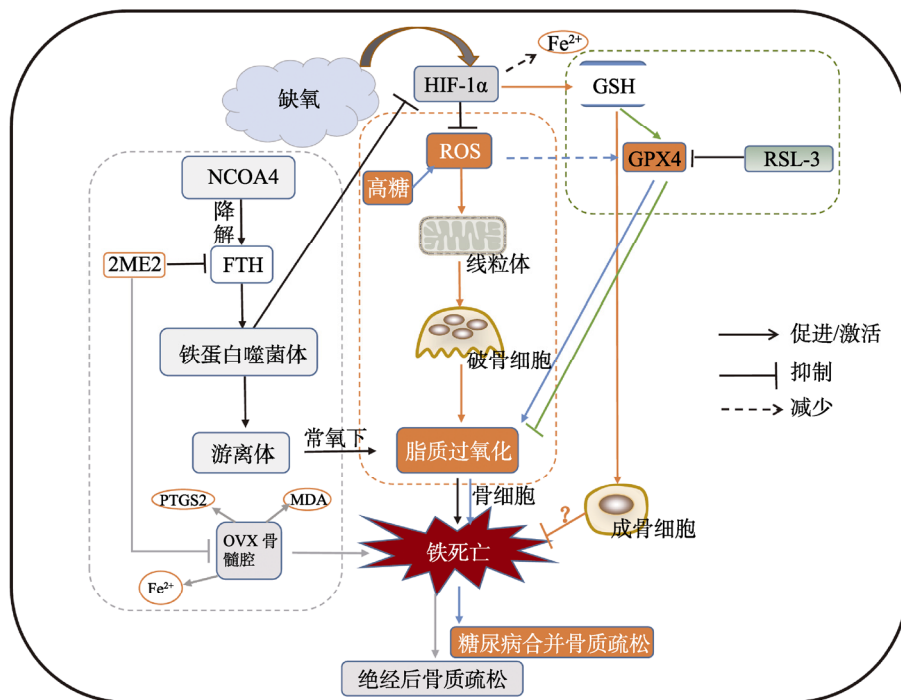


图 2 HIF-1 α 调控骨质疏松铁死亡的机制

Fig. 2 Mechanism of HIF-1 α regulating ferroptosis in osteoporosis

死亡。HIF-1 α 还可以通过促进 GSH 的合成来调控 GPX4 间接地抑制成骨细胞铁死亡。而高糖增加了 ROS 水平，降低其细胞内 GPX4 的表达水平致使细胞发生铁死亡。另有研究证实，在 2ME2 治疗 OVX 小鼠骨髓中的铁死亡标记物 MDA、PTGS2 和 Fe²⁺明显增加，提示在绝经后骨质疏松症 2ME2 治疗中可能存在铁死亡的发生。见图 2。

3 讨论与展望

随着全球老龄化人口的快速增长，骨质疏松症的发病率逐年增加，揭示骨质疏松的发生机制日益成为研究者关注的焦点。已有研究显示，HIF-1 α 可以通过 VEGF、IL-6 等来促进成骨-血管耦合，也可以通过诱导糖降解来促进破骨细胞的重吸收，还可以通过增强 SDF-1、CXCR4 以及 miRNAs 的表达来促进 BMSC 的迁移和向成骨的分化，以维持骨平衡，防止骨质疏松的发生。此外，HIF-1 α 还与铁死亡关系密切，HIF-1 α 通过调节铁代谢诱导绝经后骨质疏松破骨细胞的分化，通过刺激 GSH 的合成及减少 ROS 的产生，避免成骨细胞和破骨细胞铁死亡的发生。但是，骨质疏松铁死亡的相关分子机制研究仍处于起步阶段，尤其是 HIF-1 α 介导的骨质疏松症中骨细胞铁死亡的具体分子机制也缺乏实验证据。因此，未来仍需要进一步研究铁死亡与 HIF-1 α 对骨质疏松症的

靶向调控分子，以筛选针对骨质疏松症防治的靶向药物和新的药物靶点。

REFERENCES

- [1] WANG L J, YOU X L, ZHANG L L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 16.
- [2] WANG S H, CHEN T Y, ZHAO Y, et al. Research progress of the correlation between HIF-1 α in bone vascular and bone metabolism and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis(中国骨质疏松杂志), 2021, 27(9): 1373-1378.
- [3] WANG Y, WAN C, DENG L F, et al. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development[J]. J Clin Invest, 2007, 117(6): 1616-1626.
- [4] MARONI P, BENDINELLI P, MATTEUCCI E, et al. Osteolytic bone metastasis is hampered by impinging on the interplay among autophagy, anoikis and ossification[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(1): e1005.
- [5] CHENG J, YANG H L, GU C J, et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1 α /ROS/VEGF[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 945-955.
- [6] YELLOWLEY C E, GENETOS D C. Hypoxia signaling in the skeleton: Implications for bone health[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(1): 26-35.
- [7] CHEN F, ZHANG Y, XU L, et al. Research progress of traditional Chinese and western medicine in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Her Med(医药导报), 2021, 40(9): 1216-1220.
- [8] CROTTI T N, DHARMAPATNI A A S S K, ALIAS E, et al. Osteoimmunology: Major and costimulatory pathway

- expression associated with chronic inflammatory induced bone loss[J]. *J Immunol Res*, 2015(2015): 281287.
- [9] LIU Y, LI S, QIU N, et al. Structural modification and SAR study of 3-aryl-5-pyrazol-1, 2, 4-oxadiazole derivatives as HIF-1 inhibitor[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(10): 1153-1160.
 - [10] SINGH A, WILSON J W, SCHOFIELD C J, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase inhibitors induce autophagy and have a protective effect in an *in-vitro* ischaemia model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1597.
 - [11] NAKAYAMA K, KATAOKA N. Regulation of gene expression under hypoxic conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3278.
 - [12] CHEN D F, TIAN W, LI Y, et al. Osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) and HIF-1 α cooperatively regulate gene expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(1): 176-181.
 - [13] WANG G L, SEMENZA G L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(9): 4304-4308.
 - [14] SEMENZA G L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019(59): 379-403.
 - [15] HUANG L E, GU J, SCHAU M, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂ dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(14): 7987-7992.
 - [16] ZHANG S H, YUAN Y, ZOU J. Research progress of hypoxia-inducible factor 1 α in angiogenesis of bone microenvironment[J]. *Chin J Osteoporosis(中国骨质疏松杂志)*, 2020, 26(8): 1201-1206.
 - [17] NIU X L, CHEN Y M, QI L, et al. Hypoxia regulates aneogenic-osteogenic coupling process via up-regulating IL-6 and IL-8 in human osteoblastic cells through hypoxia-inducible factor-1 α pathway[J]. *Cytokine*, 2019(113): 117-127.
 - [18] JIN Y T, QI L, NIU X R, et al. Research on mechanism of salidroside activating HIF-1 signaling pathway to promote MOB proliferation[J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2022, 38(2): 190-195.
 - [19] XU G C, XUE M M, WANG H Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α antagonizes the hypoxia-mediated osteoblast cell viability reduction by inhibiting apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1801-1806.
 - [20] WAN C, SHAO J, GILBERT S R, et al. Role of HIF-1 α in skeletal development[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010(1192): 322-326.
 - [21] ZHANG L, JIN L, GUO J L, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia enhances bone fracture healing[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020(11): 582670.
 - [22] MIYAUCHI Y, SATO Y, KOBAYASHI T, et al. HIF1 α is required for osteoclast activation by estrogen deficiency in postmenopausal osteoporosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16568-16573.
 - [23] SIBONGA J D, LOTINUN S, EVANS G L, et al. Dose-response effects of 2-methoxyestradiol on estrogen target tissues in the ovariectomized rat[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(3): 785-792.
 - [24] DELMAS P D. Treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Lancet*, 2002, 359(9322): 2018-2026.
 - [25] ULLRICH N, SCHRÖDER A, BAUER M, et al. The role of HIF-1 α in nicotine-induced root and bone resorption during orthodontic tooth movement[J]. *Eur J Orthod*, 2021, 43(5): 516-526.
 - [26] AL HADI H, SMERDON G R, FOX S W. Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(11): 1839-1844.
 - [27] NIIDA S, KAKU M, AMANO H, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(2): 293-298.
 - [28] KNOWLES H J, CLETON-JANSEN A M, KORSCHING E, et al. Hypoxia-inducible factor regulates osteoclast-mediated bone resorption: Role of angiopoietin-like 4[J]. *FASEB J*, 2010, 24(12): 4648-4659.
 - [29] KNOWLES H J. Distinct roles for the hypoxia-inducible transcription factors HIF-1 α and HIF-2 α in human osteoclast formation and function[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21072.
 - [30] ZHANG D S, LI J, WANG F Z, et al. 2-Deoxy-D-glucose targeting of glucose metabolism in cancer cells as a potential therapy[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 176-183.
 - [31] COWAN C M, SHI Y Y, AALAMI O O, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(5): 560-567.
 - [32] ARAKURA M, LEE S Y, TAKAHARA S, et al. Altered expression of SDF-1 and CXCR4 during fracture healing in diabetes mellitus[J]. *International Orthopaedics (SICOT)*, 2017, 41(6): 1211-1217.
 - [33] LIU X Q, ZHOU C L, LI Y J, et al. SDF-1 promotes endochondral bone repair during fracture healing at the traumatic brain injury condition[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54077.
 - [34] XUE Y H, LI Z K, WANG Y, et al. Role of the HIF-1 α /SDF-1/CXCR4 signaling axis in accelerated fracture healing after craniocerebral injury[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2767-2774.
 - [35] ZHANG J K, PAN J, JING W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(9): e12874.
 - [36] YUAN X Y, LUO Q Q, SHEN L H, et al. Hypoxic preconditioning enhances the differentiation of bone marrow stromal cells into mature oligodendrocytes via the mTOR/HIF-1 α /VEGF pathway in traumatic brain injury[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(7): e01675.
 - [37] GAO B, LIN X S, JING H, et al. Local delivery of tetramethylpyrazine eliminates the senescent phenotype of bone marrow mesenchymal stromal cells and creates an anti-inflammatory and angiogenic environment in aging mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(3): e12741.
 - [38] YANG M, LI C J, SUN X, et al. MiR-497-195 cluster regulates angiogenesis during coupling with osteogenesis by maintaining endothelial Notch and HIF-1 α activity[J]. *Nat Commun*, 2017(8): 16003.

- [39] CHEN Q, SUO Y, LIN N. "Eucommia Ulmoides-Angelica Sinensis" ameliorate osteoarthritis through the regulation of MMP-13 via Wnt/ β -catenin signaling[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(7): 775-783.
- [40] COSTA V, RAIMONDI L, CONIGLIARO A, et al. Hypoxia-inducible factor 1A may regulate the commitment of mesenchymal stromal cells toward angio-osteogenesis by mirna-675-5P[J]. Cytotherapy, 2017, 19(12): 1412-1425.
- [41] SMITH K A, WAYPA G B, SCHUMACKER P T. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells[J]. Redox Biol, 2017(13): 228-234.
- [42] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factor 1: Regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2011, 1813(7): 1263-1268.
- [43] ZHOU J, LI F, ZHU X Y, et al. Research progress on the role of HIFs-PHDs oxygen-sensing pathway in cellular ferroptosis[J]. Acta Physiol Sin, 2021, 73(6): 1017-1024.
- [44] NAKAMURA T, NAGURO I, ICHIJO H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2019, 1863(9): 1398-1409.
- [45] FANG X X, CAI Z X, WANG H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis[J]. Circ Res, 2020, 127(4): 486-501.
- [46] AROSIO P, ELIA L, POLI M. Ferritin, cellular iron storage and regulation[J]. IUBMB Life, 2017, 69(6): 414-422.
- [47] NI S, YUAN Y, QIAN Z, et al. Hypoxia inhibits RANKL-induced ferritinophagy and protects osteoclasts from ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021(169): 271-282.
- [48] LI H S, ZHOU Y N, LI L, et al. HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria[J]. Redox Biol, 2019(25): 101109.
- [49] ARNETT T R, ORRIS I R. Metabolic properties of the osteoclast[J]. Bone, 2018(115): 25-30.
- [50] FUHRMANN D C, MONDORF A, BEIFUß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis[J]. Redox Biol, 2020(36): 101670.
- [51] GORRINI C, HARRIS I S, MAK T W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(12): 931-947.
- [52] LI K X, ZHENG Y, WANG X M. The potential relationship between HIF-1 α and amino acid metabolism after hypoxic ischemia and dual effects on neurons[J]. Front Neurosci, 2021(15): 676553.
- [53] STEGEN S, LAPERRE K, EELEN G, et al. HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes[J]. Nature, 2019, 565(7740): 511-515.
- [54] SUN Y T, CHEN P, ZHAI B T, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation[J]. Biomedicine Pharmacother, 2020(127): 110108.
- [55] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [56] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.
- [57] MA H D, WANG X D, ZHANG W L, 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, 2020(2020): 9067610.

收稿日期: 2022-04-06

(本文责编: 曹粤锋)