综 述

低氧条件下HIF-1α对骨生理中成骨和破骨的影响

范智博[1]，魏绵兴[2]，李胜鸿[1] 综述　徐晓梅[1] 审校
1.西南医科大学附属口腔医院 正畸科(泸州 646000)；2.四川大学华西口腔医院 唇腭裂外科(成都 610041)

【摘　要】骨的吸收、生成及稳态的维持是建立在成骨和破骨事件基础上的，上述这些过程是由多种因子共同参与调控。其中缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)作为低氧的标志物，已被证实参与了多种成骨及破骨过程。各种体内外低氧模型也提供了HIF-1α直接或间接调控成骨及破骨过程的相关证据，但其对成骨及破骨的影响及机制并未得到系统性总结。所以本文对HIF-1α参与成骨、破骨的调控机制及其所涉及的相关临床事件进行了综述。总的来说，低氧条件下HIF-1α主要是通过与成骨及破骨相关基因的缺氧反应元件(hypoxia response element，HRE)结合从而直接参与成骨及破骨过程。除此之外，HIF-1α还可以通过增强糖酵解从而维持成骨及破骨能量的需求，但与此同时酸化的环境会进一步刺激破骨的产生。通过文献回顾，我们发现低氧条件下HIF-1α调控的成骨及破骨两种不同事件可能与低氧的持续时间和浓度有着密切联系，而不同氧条件下所导致的糖酵解的酸化程度可能是决定HIF-1α介导成骨和破骨走向的关键因素。低氧持续时间作为“低氧剂量”的一个组成部分对骨生理反应有着重要影响，同时其激发的HIF亚型转化这一现象对骨生理的影响也至关重要。据此本文通过对低氧下HIF-1α在成骨破骨进程的调控作用进行综述，以期为低氧下骨生理调控的相关机制提供一定的理论参考。

【关键字】低氧；缺氧诱导因子-1α；成骨；破骨
【中图分类号】R336　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.016

Effects of HIF-1α on osteogenesis and osteoblastogenesis in bone physiology under hypoxic conditions

FAN Zhibo[1]，*WEI Mianxing*[2]，*LI Shenghong*[1] reviewing　*XU Xiaomei*[1] checking
1. *Department of Orthodontics，The Affiliated Stomatological Hospital，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；2.*Department of Cleft Lip and Palate Surgery，West China Hospital of Stomatology Sichuan University，Chengdu 610041，China*

【**Abstract**】Bone resorption, formation and homeostasis maintenance are based on osteogenic and osteoclastic phenomenon, which include the regulation of a variety of factors. HIF-1α, as a marker of hypoxia, has been confirmed participating in a variety of process related to osteogenesis and osteoclast. And various vivo and in vitro hypoxia models have further revealed that HIF-1α can regulate bone physiology. These studies provide direct or indirect evidence that HIF-1α regulates osteogenic and osteoclastic events, but the effects of HIF-1α on osteogenesis and osteoclasty have not been systematically summarized. This review summarized the mechanism of regulation of HIF-1α on osteogenesis and osteoclasty and its participation in relevant clinical events. HIF-1α directly participates in osteogenesis and osteoclasty mainly through combing with the hypoxia response element (HRE) of osteogenesis related gene and osteoclast related gene under hypoxia. In addition, HIF-1α can also achieve the energy demand of osteogenic and osteoclastic events by enhancing glycolysis. But at the same time, the acidified environment will further stimulate the actvition of osteoclasts. Through the above review, we found that the two different events of osteogenesis and osteoclast regulated by HIF-1α may be closely related to the duration and concentration of hypoxia, and the acidification degree of glycolysis under different oxygen conditions, mediated by HIF-1α, may be the key factors that determine the trend of osteogenesis and osteoclast. We believe that hypoxia duration, as a part of "hypoxia dose", should have an important impact on bone physiology, which needs more attention in future research. At the same time, in the state of continuous hypoxia, the transformation of HIF subtypes is also worthy of more in-depth study on the impact of bone physiology.Therefore, this article focuses on the effect of HIF-1αon osteogenesis and osteoclasis process under hypoxia, and provide a theoretical basis for the regulation mechanisms of bone physiological changes under hypoxia.

【**Key words**】Hypoxia；HIF-1α；Osteogenesis；Osteoclastic

诸多研究表明缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α)在机体中扮演着重要角色，除了参与了糖代谢[1]、肿瘤的发展[2]、免疫反应[3]等，还与成骨和破骨有着密切的联系[4]。正常生理状态下成骨与破骨事件一直处于动态平衡的状态，但当机体环境发生变化或者受外部刺激的影响而使其中一方呈现优

基金项目：四川省科技厅科技计划联合创新专项项目(2022YFS0634-B3)；四川省医学会项目(S23016)
通信作者：徐晓梅，E-mail：xuxiaomei@swmu.edu.cn
引用本文：范智博，魏绵兴，李胜鸿，等.低氧条件下HIF-1α对骨生理中成骨和破骨的影响[J].西南医科大学学报，2024,47(1)：80-86.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.016

势时，便会导致骨质的增生或者吸收。这种不对等的状态在骨的发育、骨折的愈合、正畸牙的移动（图1）以及肿瘤的转移中均有体现，且在这些事件中均可观察到低氧条件存在的踪迹。而作为低氧标志物的HIF-1α也被证明在这些成骨及破骨过程中发挥着重要的作用。本文将从HIF-1α的角度出发，分析低氧条件下HIF-1α对骨生理中成骨和破骨的影响。

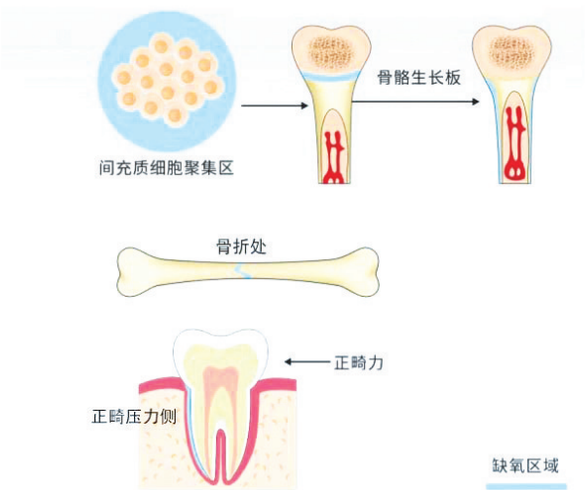


图1 骨发育、骨折愈合以及正畸牙移动中的低氧区域

Figure 1 Hypoxic areas in bone development, fracture healing, and orthodontic tooth movement

1 不同氧浓度与低氧时间下HIF-1α的特性

研究表明，HIF家族主要包括了3个亚型：HIF-1、HIF-2和HIF-3[5]。它们是由β亚基和氧敏感α亚基组成的异源二聚体转录因子[6]。HIF-1是目前HIF家族中研究较多的因子，其α亚基中包含一个基本的DNA结合域(C-TAD)和一个保守的NH_2端结构域(N-TAD)。而在HIF-1α亚基上的N-TAD区域还含有一个氧依赖结构域（oxygen-dependent degradation, ODD），它是位于PAS（Per ARNT Sim）结构域羧基末端的200个氨基酸(人类HIF-1α蛋白的826个氨基酸中400 ~ 600个残基)的功能域，并介导了HIF-1α蛋白降解的O_2依赖降解途径[7-8]。由于HIF-1α结构的特点导致HIF-1α在不同的氧浓度下会展现出不同的特性。

1.1 不同氧浓度下HIF-1α的特性

当细胞处于常氧状态时HIF-1α会降解，这一特性也使得HIF-1α成为了低氧的标志物。在常氧状态下HIF-1α主要是通过C-TAD的羟基化及ODD的乙酰化和羟基化而进一步诱导其活性的降低甚至降解。在常氧状态时，HIF-1α C-TAD内的一个保守的天冬酰胺残基会在缺氧诱导因子-1抑制因子（factor inhibiting HIF-1,FIH-1）和氧的共同作用下发生羟基化，导致C-TAD活性降低从而影响HIF-1α α亚基的活性。而由于HIF-1α的C-TAD比HIF-2α对FIH-1的抵抗力更低[9]，这使得HIF-1α相较于其他亚型在常氧状态下的活性更容易受到影响。除此之外，在常氧条件下HIF-1α的ODD中的脯氨酸残基在脯氨酸羟化酶（pyruvatedehydrogenase, PHD）的作用下还会被选择性地羟化，并且其多肽段内赖氨酸还会发生乙酰化。而羟化和乙酰化后的HIF-1α会以Fe^{3+}、O_2、α-酮戊二酸和抗坏血酸等作为底物[10-11]，使肿瘤抑制蛋白(von-Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)能够结合α亚基上的ODD。而VHL作为E3泛素连接酶复合体的底物识别成分[12]，会通过与延伸蛋白C结合，再进一步与E3泛素连接酶的延伸蛋白B、结构蛋白CUL2（cullin 2 polypeptide）及亚基RBX1（Ring-box protein 1）结合进而诱导HIF-1α发生泛素化并使HIF-1α通过泛素-蛋白酶体(26S)途径被26S蛋白酶体降解[8,13]。正由于在常氧状态时存在着这种降解途径，故HIF-1α在常氧的状态下降解非常迅速，其半衰期只有5 min [10]（图2A）。

而在中度低氧时由于HIF-1α在细胞内的降解减少，使HIF-1α在细胞内能稳定存在，其还可以通过与下游基因的HRE（hypoxia response element）区域结合而进一步发挥调控作用。中度低氧时HIF-1α的降解减少主要是因为N-乙酰基转移酶 (N-acetyltransferase2, NAT2)的表达减少，从而使HIF-1α的乙酰化减少。此外，磷酸化后的HIF-1α还会通过与HIF-1β结合从而转位至胞核内再与CREB（cAMP-response element binding protein）结合蛋白(CBP)/p300相互作用，从而形成有活性的HIF。而HIF-1α只在核内表达也证实了HIF-1α存在着核内转位这一特点[14]。与此同时HIF-1β还会促进HIF-1α的磷酸化[6-7]。有活性的HIF-1生成后即会与靶基因上的特定区域结合从而发挥作用，这个特定的区域被称为缺氧响应元件(hypoxia response elements, HRE)[15-16]。常见的与骨生理有关的靶基因包括了葡萄糖转运体1（glucose transporter-1,GLUT-1）、骨保护素（osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG）、血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等[5]。

研究表明靶基因的HRE区域通常为增强子，当HIF-1α与靶基因的HRE区域结合后可以通过顺式相互作用调控其相邻的启动子的表达[17]，且在靶基因的HIF-1α结合区域与靶基因启动子之间还存在长期相互作用（图2B）[18]。在这种中度低氧条件下HIF-1α通过与靶基因HRE区域结合的调控方式参与了机体的多种生理活动，如在椎间盘内、组织损伤处及肿瘤内部均存在缺氧区域，而HIF-1α参与了椎间盘内稳态的维持[19]、组织损伤的修复[20]及肿瘤的发展[21]。

当细胞处于重度低氧时HIF-1α对下游基因的调控作用便会被抑制。这主要是因为重度低氧的状态会使HIF-1α去磷酸化并使p53稳定，从而诱导Bcl2相关

蛋白X(BCL-2-associated X protein,Bax)介导的细胞色素c从线粒体释放并进一步激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cystine-containing aspirate-specific proteases,caspases),而被激活的caspases便会引起HIF-1β的裂解,且其还可以促进HIF-1α的去磷酸化(图2C)[7]。HIF-1β的裂解会导致有活性的HIF-1的产生被抑制从而间接抑制了HIF-1α对其它基因的调控作用。

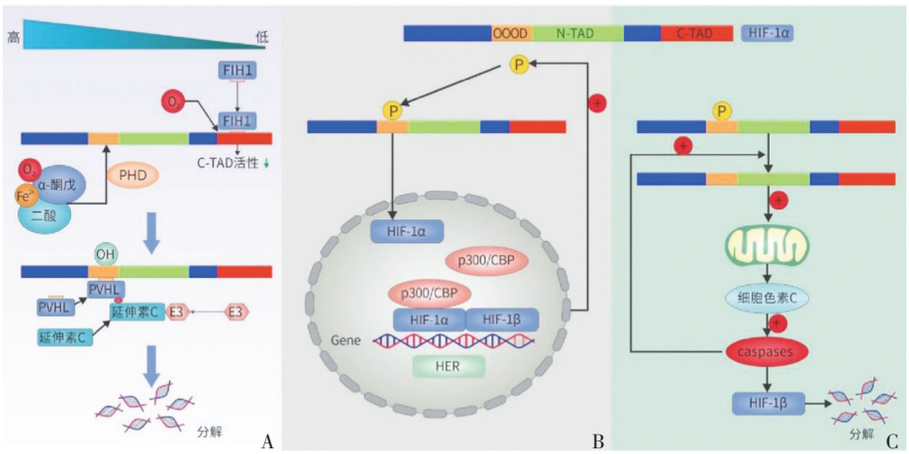


图2 HIF-1α在不同氧浓度下的状态

Figure 2 HIF-1α state at different oxygen concentrations

注:A:HIF-1α在常氧状态经泛素-蛋白酶体(26S)途径被分解;B:HIF-1α在缺氧转态下进入胞核发挥功能;C:HIF-1α在重度缺氧状态下经caspases途径促进HIF-1β分解。

1.2 不同低氧时间下HIF-1α的特性

除了低氧浓度外,低氧时间也影响着HIF-1α的特性。从缺氧的持续时间上来说,在急性缺氧时HIF-1α会高表达。但当细胞处于长期的低氧状态时HIF会发生亚型转化,表现为细胞内HIF-1α表达降低而HIF-2α、HIF-3α的表达增高[5],故在适应高海拔环境时HIF-2α发挥着更重要的作用[6]。MARCIN等认为出现这样的亚型转化,一方面可能是由于在持续性低氧条件下T细胞识别的鳞状细胞癌抗原1(squamous cell carcinoma antigen recognized by T-cells,SART1)及热休克蛋白70/热休克蛋白70羧基端相互作用蛋白(heat shock protein70/carboxyl terminus of the hsc70-interacting protein,Hsp70/CHIP)会选择性作用于HIF-1α从而使其降解。且HIF-1到HIF-2信号转导过程还会通过促进RACK1的表达从而促进HIF-1α的PHD/VHL非依赖性蛋白酶体降解;另一方面,他们认为非编码RNA中的microRNA(miR-429、miR-155和miR-200b)在此种亚型的转化过程中也发挥了重要的调控作用[22]。除microRNA外,反义的非编码RNA如HIF1A-AS1也被证实了参与这个过程[23]。细胞内的调节是一个复杂的过程,由多种因素共同参与完成,但以上的研究都只单独谈论了一种因素对HIF-1α的影响,故目前相关机制研究还未完全将这种亚型转化的机制阐明,需要更进一步研究。

2 低氧状态下HIF-1α参与成骨事件

2.1 低氧下HIF-1α促进成骨反应的调控机制

HIF-1α一方面可以通过促进成骨相关因子的表达从而直接促进成骨,另一方面还可以通过促进糖酵解以及血管的形成[24]从而间接促进成骨反应。在体外实验中,学者们通过研究HIF-1α和VHL的表达对小鼠模型骨量的影响,发现HIF-1α缺失会导致骨量减少,而当VHL缺失或者PHD1、PHD2和PHD3等引起HIF分解的因子联合缺失时都会导致骨量的增加[25],这说明HIF-1α对于骨生成有着重要的作用。这是因为在低氧时被激活的HIF-1会与成骨相关基因*VEGF*、OPG、Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor 2,Runx2)及Ⅰ型胶原蛋白(collagen type Ⅰ,Col1aⅠ)等的HRE区域结合从而促进这些成骨因子的表达。KOVÁCS等进一步的研究发现成骨相关因子OPG还能抑制破骨细胞的生成[26]。除此之外,HIF-1还可以促进糖酵解相关基因的表达,使细胞在低氧下仍能维持成骨所需的能量从而间接促进骨的形成[27-28](图3)。HIF-1α还可以通过影响成血管过程进而参与骨的发育以及骨再生过程[24]。

2.2 HIF-1α参与的成骨相关事件

2.2.1 HIF-1α通过促进成骨参与骨的发育 由于VEGF、OPG及Col-1等成骨相关因子均存在HRE区域,故在适宜的低氧条件下机体能通过促进HIF-1α与下游因子的HRE区域结合进而刺激骨及血管的形成,这对早期骨的形成有着重要的意义。骨形成的早期,胎儿生长板及胎芽的间充质细胞聚集区域处于缺氧的状态,在此区域HIF-1α表达增高并生成大量有活性的HIF-1,随即与VEGF、Runx2及Col-1的HRE区域结合并促

进其表达，通过此种方式HIF-1α可促进骨的形成。研究表明若细胞HIF-1α缺失将会使间充质细胞的成软骨分化和软骨细胞的最终分化时间延长[29-30]，这可能与依赖HIF-1α的关键软骨转录因子SOX9（SRY-related high mobility group-box gene9）的调控有关。HIF-1α除了促进软骨的分化外，对于维持软骨细胞的存活也有着重要的意义，若HIF-1α受抑制将导致该区域细胞的死亡[29]。除此之外，HIF-1α还可以通过促进糖酵解，增加氧气和营养物质的输送从而维持软骨细胞的活性[31-32]。另外，有研究发现HIF-1还可以通过调控H型血管的形成从而影响骨发育的过程[33]。当然过高水平的HIF-1α也会对骨骼的发育产生不良的影响，会引起骨代谢失调从而限制软骨细胞增殖和纵向骨生长导致骨骼发育不良[34]。

在骨发育不断成熟的过程中，骨髓腔和骨骺生长板的骨内膜区也都存在着缺氧的区域，机体可通过HIF-1α调控这些区域的软骨细胞和成骨细胞的功能从而影响骨的进一步发育[35]。

在骨发育成熟后，HIF-1α依然发挥着对骨功能的调节作用。HIF-1α可以通过促进局部分泌骨生理的调控因子血清骨硬化蛋白(sclerostin)、VEGF、OPG和EPO等从而间接影响骨髓内皮细胞、破骨细胞和造血细胞的功能。通过此种方式HIF-1α实现了在骨发育成熟后对骨生理的调控作用[36]。

2.2.2 HIF-1α通过促进成骨参与骨折愈合　HIF-1α在骨折愈合中也发挥着重要的作用。当骨折发生时，骨折处的血管破裂会造成局部的缺氧，会使成骨细胞的氧气摄入不足，导致HIF-1α表达增高进而诱导骨的生成[37]。为探究HIF-1α在骨折愈合过程中作用，学者们通过人为制造SD大鼠胫骨的骨折，再通过腹腔注入$CoCl_2$使骨折部位HIF-1α水平增加，结果发现骨折部位的Runx2等成骨标志物表达与HIF-1α的表达一致，且骨折部位的X线片提示，HIF-1α增高组胫骨骨折的愈合速度较对照组明显增快[38-39]。

2.2.3 HIF-1α通过促进成骨参与成牙槽骨　HIF-1α除了能促进胫骨的成骨外，在促进成牙槽骨方面也有着重要作用。研究发现低氧培养牙周膜干细胞（periodontal ligament stem cells，PDLSCs）或者利用$CoCl_2$建立PDLSCs低氧模型后，在前6 h ALP、Runx2等成骨标志物表达水平逐渐升高，之后其表达水平逐渐降低，这提示处于低氧最初时间可以刺激PDLSCs的成骨分化能力。在这其中HIF-1α与PDLSCs的成骨标志物表达趋势一致。且当抑制了HIF-1α表达后，PDLSCs的成骨能力也出现明显的下降趋势[23,40]。由此可见低氧环境中HIF-1α可促进PDLSCs中的成骨分化。

综上所述，HIF-1α在骨的发育、骨折的愈合、促进成牙槽骨等多方面发挥着重要的调控作用。

3 低氧状态下HIF-1α参与破骨事件

低氧状态所产生的HIF-1α不仅能刺激成骨还能刺激破骨事件的发生，且两个事件调控的机制具有诸多共通点。

3.1 低氧状态下HIF-1α促进破骨反应的调控机制

HIF-1α对于破骨细胞的存活及激活均有着重要的意义。骨表面结构较为致密，此处氧含量较低，而这也正是破骨细胞的栖息之地，在该处破骨细胞中也能检测到了HIF-1α的表达[41]。且研究发现在低氧条件下破骨事件会活跃发生，这是由于HIF-1α一方面可以通过与促破骨细胞因子直接结合而促进破骨，另一方面还可以通过促进糖酵解导致微环境的酸化从而间接促进破骨的发生。在低氧环境下，细胞为适应环境的变化会增加其糖酵解能力[42]，低氧环境中糖酵解的增强不仅对成骨细胞能量代谢的维持有着重要意义，并且其对破骨细胞的激活及低氧环境中能量的提供也起着重要的作用。低氧环境下在破骨细胞中被激活的HIF-1会增加*GLUT*等大量糖酵解基因的表达，从而刺激葡萄糖转运体和糖酵解酶的增加。除此之外，被激活的HIF-1还可以通过调控磷酸果糖激酶（phosphofructokinase，PFK）从而增加糖酵解途径通量[43-44]。通过这些途径，细胞即使处在缺氧条件下也能产生足够的ATP及ROS维持骨的吸收[45-46]。众所周知，细胞代谢的方式主要是通过氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）或者糖酵解来实现的，一般来说生物体内95%的ATP来自于OXPHOS，但在低氧的条件下由于氧供给不足导致细胞代谢会以糖酵解为主[47]，故微环境中代谢的酸性物质会不断累积，且随着时间的延长会引起酸中毒，而酸中毒又可以进一步刺激促破骨细胞因子（RANKL、VEGF、IGF-2和GDF-15）及OPG的生成从而促进破骨细胞的形成，且RANKL、VEGF等促破骨细胞因子同时也受HIF-1α的调控[33,48]（图3）。

此外，除上述两种主要机制外，低氧环境下HIF-1α还可以通过激活自噬进而调控破骨反应[49]。一方面HIF-1α可以通过诱导B淋巴细胞瘤-2基因/腺病毒E1819KD相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovims E1819KD interacting protein3,BNIP3)的产生从而使自噬相关蛋白Beclin-1从Bcl-2中释放出来从而直接引发自噬[49]。另一方面HIF-1α还可以通过促进糖酵解过程诱导酸性代谢产物的累积使局部PH下降从而间接促进自噬的表达，虽然PH降低引发的自噬对成骨细胞呈现出一定的保护作用，但当局部PH低于6.0时，最终还是会触发成骨细胞凋亡[50]。除此之外，低氧诱导的自噬还会抑制细胞成骨分化[34]（图3），这表明在低氧环境下自噬虽然对成骨细胞存活有着重要意义但也会抑制成骨。虽然在低氧环境中HIF-1α可以促进自噬的表达，但当

随着微环境中的酸性产物堆积过多导致PH值过低时，HIF-1α更多的是以促进成骨细胞的凋亡进而增加骨吸收的发生为主。

低氧状态下除了HIF-1α对破骨的直接调控外，HIF-1α依赖的调控因子也影响着破骨的发生，如与HIF分解有关的重要因子PDH2和作为HIF-1α拮抗剂的雌激素缺乏时都会引起HIF-1α蛋白在破骨细胞中积累，从而导致破骨细胞活化和骨丢失[51-52]。

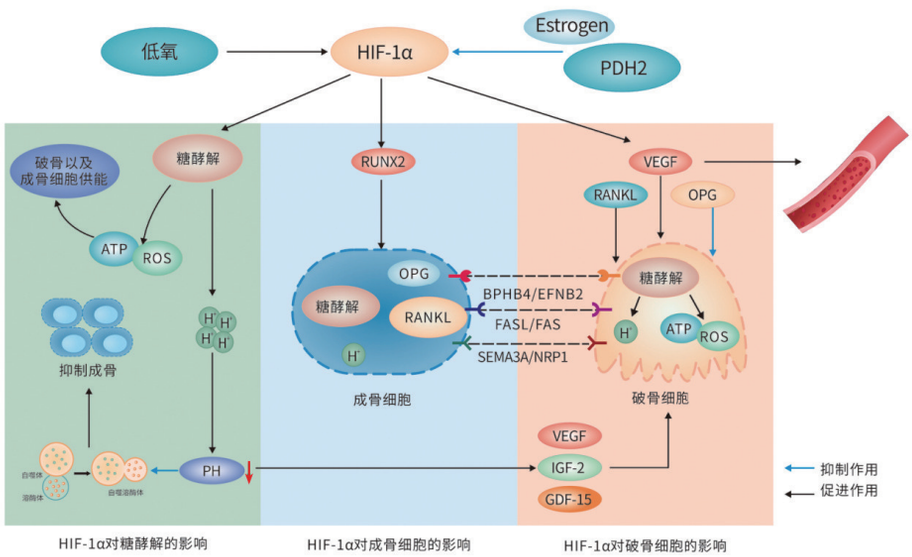


图3　低氧下HIF-1α对成骨与破骨细胞及糖酵解的调控

Figure 3　HIF-1α regulates osteoblasts, osteoclast and glycolysis under hypoxia

3.2 HIF-1α参与的破骨相关临床事件

3.2.1 *HIF-1α通过促进破骨参与骨肿瘤的转移*　HIF-1信号通路对破骨细胞的刺激对骨肿瘤中的转移有着不可或缺的作用。当肿瘤体积不断增大，而营养物质及氧气供给又出现不足时，肿瘤内部会出现缺血缺氧的情况。这种低氧条件会刺激HIF-1α的产生并激活HIF-1，被激活的HIF-1会促进破骨细胞的形成[53]并通过调控VEGF促进肿瘤内血管的形成从而进一步促进肿瘤的转移。低氧条件下HIF-1α会通过调控糖酵解相关基因从而增加糖酵解量，导致乳酸大量产生，在肿瘤微环境中也是如此，在肿瘤细胞中随着乳酸阴离子及氢离子移到细胞外，会引起肿瘤微环境（tumor micro-environment，TME）的酸化。研究表明这种酸化的微环境将会促进肿瘤的转移，而乳酸的存在也可以通过抑制PDH从而更进一步的稳定HIF-1α的存在[54]。SCOTT等认为抑制HIF的降解在破骨过程中尤为重要[55]。因此科学家们也旨在通过研发抑制HIF-1α生成的药物从而抑制肿瘤的进展，目前已有相关药物得到了临床印证如二硫代哌嗪、反义寡核苷酸EZN-2968等[56]。

3.2.2 *HIF-1α通过促进破骨参与正畸牙的移动*　HIF-1α在正畸牙移动过程中的压力侧牙槽骨骨吸收过程中也发挥着重要的作用。在正畸力作用下，受到压力的一侧会出现缺血缺氧的情况，随之发生骨的吸收及改建。研究表明在正畸力的作用下氧张力降低侧会导致局部HIF-1α的表达增加[57]。在牙周膜干细胞的相关实验中也证实了持续性压应力作用下HIF-1α可以稳定存在[58]，且RANKL与VEGF作为其下游调控因子，表达也会增加。这也进一步刺激了破骨细胞的形成进而引发压力侧的骨吸收[59-60]。作为HIF-1拮抗剂的雌激素也侧面证实了HIF-1α在正畸牙的移动过程中发挥的调控作用，研究表明雌激素水平与牙移动速度成反比[61]，而降低的雌激素主要通过减轻对HIF-1的抑制作用从而导致骨吸收增加。

4　小结与启示

在骨微环境中，骨生理是由破骨细胞和成骨细胞共同调控所决定，而低氧刺激下的骨转化过程中HIF-1α发挥着重要的作用。它一方面可以通过调控成骨及糖酵解相关基因参与骨的发育、形成以及骨折的修复等成骨现象；另一方面还可以通过调控破骨及糖酵解相关基因从而参与正畸牙移动及肿瘤的转移中的破骨现象。研究表明低氧环境中糖酵解代谢对破骨细胞激活尤为重要[62-63]，随着低氧时间的延长会引起酸的不断堆积，从而更有力地刺激破骨。而对于低氧状态会产生成骨或破骨哪种现象，可能是由低氧的程度和持续的时间所共同决定的[64-65]。

作为低氧下的关键调控因子的HIF-1α在不同氧浓度以及持续时间下也展现出不同的特性，那么能否合理利用这一特性通过对调控低氧浓度以及时间进而

使HIF-1α对成骨的作用发挥到极致，这是一个值得思考的问题。在心血管研究方面，已将这种交替低氧的模式应用于低氧治疗心血管疾病[66]。而这种模式在骨缺损方面的调控却还缺乏证据，这是未来可以深入探究的方向。除此之外，在机制方面，持续性低氧的状态下HIF-1α的表达会出现先升高后降低的趋势，而HIF-2α会逐渐增加，对于HIF出现的这一亚型变化的相关研究也还较少，这也是未来值得我们去探索HIF相关调控机制的新方向。

5 参考文献

[1] 王煜宁,王亚静,张颐.HIF-1α在肿瘤细胞糖酵解中的作用[J].中国医科大学学报, 2023, 52(7): 644-648.
[2] 李宏一,罗业浩,罗筱凡,等.缺氧诱导因子对肝细胞癌的作用机制及临床意义[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 688-692.
[3] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. Cell Metabolism, 2020, 32(4): 524-536.
[4] 张洪宇,刘方煜,范一鸣,等.自噬在骨质疏松与骨稳态中作用的研究进展[J].中国骨质疏松杂志 2021, 27(11): 1641-1645.
[5] FALLAH J, RINI B I. HIF inhibitors: status of current clinical development[J]. Current Oncology Reports, 2019, 21(1): 1-10.
[6] 马建红,李玲,刘畅.缺氧诱导因子在卵巢癌发生发展中的作用机制研究进展[J].山东医药, 2023, 63(17): 101-104.
[7] COWMAN S J, KOH M Y. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment [J]. Trends in Cancer, 2022, 8(1): 28-42.
[8] INFANTINO V, SANTARSIERO A, CONVERTINI P, *et al*. Cancer cell metabolism in hypoxia: role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 5703.
[9] RANI S, ROY S, SINGH M, *et al.* Regulation of transactivation at C-TAD domain of HIF-1α by factor-inhibiting HIF-1α (FIH-1): a potential target for therapeutic intervention in cancer[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 1-21.
[10] SCHITO L, REY S, KONOPLEVA M. Integration of hypoxic HIF-α signaling in blood cancers[J]. Oncogene, 2017, 36(38): 5331-5340.
[11] YANG C, ZHONG Z F, WANG S P, *et al.* HIF-1: structure, biology and natural modulators[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2021, 19(7): 521-527.
[12] LAPPIN T R, LEE F S. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis[J]. Blood Reviews, 2019, 37: 100590.
[13] ZHANG Z, YAO L, YANG J H, *et al*. PI3K/akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia(review) [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(4): 3547-3554.
[14] BENDINELLI P, MARONI P, MATTEUCCI E, *et al.* Cell and signal components of the microenvironment of bone metastasis are affected by hypoxia[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(5): 706.
[15] ZIMNA A, KURPISZ M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies[J]. BioMed Research International, 2015: 549412.
[16] DEVRAJ G, BEERLAGE C, BRÜNE B, *et al.* Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections[J]. Microbes and Infection, 2017, 19(3): 144-156.
[17] PLATT J L, SALAMA R, SMYTHIES J, *et al.* Capture-C reveals preformed chromatin interactions between HIF-binding sites and distant promoters[J]. EMBO Reports, 2016, 17(10): 1410-1421.
[18] ZHANG J, ZHANG Q. VHL and hypoxia signaling: beyond HIF in cancer[J]. Biomedicines, 2018, 6(1): 35.
[19] SILAGI E S, SCHIPANI E, SHAPIRO I M, *et al.* The role of HIF proteins in maintaining the metabolic health of the intervertebral disc[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2021, 17(7): 426-439.
[20] DARBY I A, HEWITSON T D. Hypoxia in tissue repair and fibrosis[J]. Cell and Tissue Research, 2016, 365: 553-562.
[21] YOU L, WU W D, WANG X, *et al*.The role of hypoxia-inducible factor 1 in tumor immune evasion[J]. Medicinal Research Reviews, 2021, 41(3): 1622-1643.
[22] SEROCKI M, BARTOSZEWSKA S, JANASZAK-JASIECKA A, *et al.* miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target[J]. Angiogenesis, 2018, 21(2): 183-202.
[23] CHEN D R, WU L P, LIU L, *et al*. Comparison of HIF1A-AS1 and HIF1A-AS2 in regulating HIF-1α and the osteogenic differentiation of PDLCs under hypoxia[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 40(5): 1529-1536.
[24] TAO J M, MIAO R, LIU G, *et al.* Spatiotemporal correlation between HIF-1α and bone regeneration[J].FASEB Journal, 2022, 36 (10): e22520.
[25] RANKIN E, WU C, KHATRI R, *et al.* The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO[J]. Cell, 2012, 149(1): 63-74.
[26] 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.
[27] HSU S H, CHEN C T, WEI Y H. Inhibitory effects of hypoxia on metabolic switch and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells. 2013, 31(12): 2779-2788.
[28] AMIR M S, CHIBA N, SEONG C H, *et al.* HIF-1α plays an essential role in BMP9-mediated osteoblast differentiation through the induction of a glycolytic enzyme, PDK1[J]. Journal of Cellular Physiology, 2022, 237(4): 2183-2197.
[29] SCHIPANI E, RYAN H E, DIDRICKSON S, *et al.* Hypoxia in cartilage: HIF-1alpha is essential for chondrocyte growth arrest and survival[J]. Genes & Development，2001，15(21): 2865-2876.
[30] ZENG C Y, WANG X F, HUA F Z. HIF-1α in osteoarthritis: from pathogenesis to therapeutic implications[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 927126.
[31] ZHANG F J, LUO W, LEI G H. Role of HIF-1α and HIF-2α in osteoarthritis[J]. Joint Bone Spine,2015, 82(3): 144-147.
[32] REGAN J N, LIM J, SHI Y, *et al.* Up-regulation of glycolytic metabolism is required for HIF lα-driven bone formation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(23): 8673-8678.
[33] DING W G, XU C Y, ZHANG Y G, *et al*. Advances in the understanding of the role of type-H vessels in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Archives of Osteoporosis, 2020, 15(1): 1-9.
[34] STEGEN S, LAPERRE K, EELEN G, *et al.* HIF-1α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes[J]. Nature, 2019, 565(7740): 511-515.
[35] MAES C, CARMELIET G, SCHIPANI E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2012, 8(6): 358-366.
[36] STEGEN S, CARMELIET G. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors and oxygen-sensing prolyl hydroxylases in bone development and homeostasis[J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2019, 28(4): 328-335.
[37] LIU W, LI L W, RONG Y L, *et al.* Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 103: 196-212.
[38] LIU P C, LIU J F, XIA K, *et al.* Effect of leptin combined with $CoCl_2$ on healing in Sprague Dawley Rat fracture model[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 30754.

[39] HUANG J A, LIU L M, FENG M L, *et al.* Effect of $CoCl_2$ on fracture repair in a rat model of bone fracture[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 12(4): 5951-5956.
[40] ZHENG J J, ZHU X M, HE Y N, *et al.* CircCDK8 regulates osteogenic differentiation and apoptosis of PDLSCs by inducing ER stress/autophagy during hypoxia[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2021, 1485(1): 56-70.
[41] GUITART A V, HAMMOUD M, DELLO SBARBA P, *et al.* Slow-cycling/quiescence balance of hematopoietic stem cells is related to physiological gradient of oxygen[J]. Experimental Hematology, 2010, 38(10): 847-851.
[42] LEE P, CHANDEL N S, SIMON M C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(5): 268-283.
[43] ALBADARI N, DENG S S, LI W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy[J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2019, 14(7): 667-682.
[44] MORTEN K J, BADDER L, KNOWLES H J. Differential regulation of HIF-mediated pathways increases mitochondrial metabolism and ATP production in hypoxic osteoclasts[J]. The Journal of Pathology, 2013, 229(5): 755-764.
[45] KNOWLES H. Hypoxic regulation of osteoclast differentiation and bone resorption activity[J]. Hypoxia, 2015, 3: 73.
[46] TODD V M, JOHNSON R W. Hypoxia in bone metastasis and osteolysis[J]. Cancer Letters, 2020, 489: 144-154.
[47] MOLDOGAZIEVA N T, MOKHOSOEV I M, TERENTIEV A A. Metabolic heterogeneity of cancer cells: an interplay between HIF-1, GLUTs, and AMPK[J]. Cancers, 2020, 12(4): 862.
[48] YUAN F L, XU M H, LI X, *et al*. The roles of acidosis in osteoclast biology[J]. Frontiers in Physiology, 2016, 7: 222.
[49] WANG X H, WEI L L, LI Q C, *et al*. HIF-1α protects osteoblasts from ROS-induced apoptosis[J]. Free Radical Research, 2022, 56 (2): 143-153.
[50] ZHANG Z C, LAI Q G, LI Y N, *et al.* Acidic pH environment induces autophagy in osteoblasts[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 1-9.
[51] MIYAMOTO T. Mechanism underlying post-menopausal osteoporosis: HIF1α is required for osteoclast activation by estrogen deficiency[J]. The Keio Journal of Medicine, 2015, 64(3): 44-47.
[52] HULLEY P A, BISHOP T, VERNET A, *et al*. Hypoxia-inducible factor 1-alpha does not regulate osteoclastogenesis but enhances bone resorption activity via prolyl-4-hydroxylase 2'[J]. The Journal of Pathology, 2017, 242(4): 513.
[53] HIRAGA T. Hypoxic microenvironment and metastatic bone disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19 (11): 3523.
[54] VAUPEL P, MULTHOFF G. Fatal alliance of hypoxia-/HIF-1α-driven microenvironmental traits promoting cancer progression [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020, 1232: 169-176.
[55] HANNAH S S, MCFADDEN S, MCNEILLY A, *et al*. "Take My Bone Away?" Hypoxia and bone: a narrative review[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(2): 721-740.
[56] RASHID M, ZADEH L R, BARADARAN B, *et al.* Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression[J]. Gene, 2021, 798: 145796.
[57] HUANG H C, WILLIAMS R C, KYRKANIDES S. Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms[J]. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2014, 146(5): 620-632.
[58] NIKLAS U, AGNES S, MARIA B, *et al*. The role of HIF-1α in nicotine-induced root and bone resorption during orthodontic tooth movement[J]. European Journal of Orthodontics, 2021, 43 (5): 516-526.
[59] PARK H J, BAEK K H, LEE H L, *et al.* Hypoxia inducible factor-1α directly induces the expression of receptor activator of nuclear factor-κB ligand in periodontal ligament fibroblasts[J]. Molecules and Cells, 2011, 31(6): 573-578.
[60] DANDAJENA T C, IHNAT M A, DISCH B, *et al*. Hypoxia triggers a HIF-mediated differentiation of peripheral blood mononuclear cells into osteoclasts[J]. Orthodontics & Craniofacial Research, 2012, 15(1): 1-9.
[61] DENG L Z, GUO Y W. Estrogen effects on orthodontic tooth movement and orthodontically-induced root resorption[J]. Archives of Oral Biology, 2020, 118: 104840.
[62] 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.
[63] LI B E, LEE W C, SONG C, *et al.* Both aerobic glycolysis and mitochondrial respiration are required for osteoclast differentiation[J]. FASEB Journal, 2020, 34(8): 11058-11067.
[64] CAMACHO-CARDENOSA M, CAMACHO-CARDENOSA A, TIMÓN R, *et al*. Can hypoxic conditioning improve bone metabolism? A systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(10): 1799.
[65] NAVARRETE-OPAZO A, MITCHELL G S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(10): R1181-R1197.
[66] SEREBROVSKAYA T V, XI L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(15): 1708-1723.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-10-02;修回日期:2023-04-23)