

中图分类号: R965; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)08-0001-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.08.001



中药干预缺氧诱导因子信号通路治疗骨关节炎研究进展*

曾赛良^{1,2}, 黄月英², 解方园², 程雪艳^{2,3}, 罗 慧^{1,2}, 丁怡文^{2,3}, 鲍蕾蕾^{1,2,Δ}

(1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004; 2. 中国人民解放军海军军医大学第三附属医院, 上海 200438; 3. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215000)

摘要:目的 为开发骨关节炎(OA)治疗新靶点提供理论依据。方法 通过检索国内外相关文献,总结缺氧诱导因子(HIF)信号通路在OA病理进程中的作用机制,重点分析HIF-1 α 的软骨保护功能(能量代谢调控、自噬激活、细胞外基质稳态维持、抗凋亡作用)与HIF-2 α 的软骨破坏机制(分解代谢诱导、炎症放大、细胞死亡促进)。梳理中药单体及复方调控HIF通路干预OA的研究,归纳其作用靶点、信号网络及生物学效应。结果 HIF-1 α 通过调控糖酵解关键酶、线粒体功能因子及自噬相关分子,维持软骨细胞能量稳态与存活;同时直接激活软骨基质基因表达,抑制Wnt/ β -catenin通路介导的基质降解。HIF-2 α 则通过上调促炎及基质降解因子,驱动软骨破坏,并与核因子 κ B(NF- κ B)形成正反馈循环而放大炎症。中药单体可通过激活HIF-1 α /性别决定区Y框蛋白9(SOX9)轴促进软骨合成代谢(淫羊藿苷、黄芩苷);通过抑制NF- κ B/HIF-2 α 轴减轻炎症与基质降解(姜黄素、汉黄芩苷、补骨脂异黄酮)。中药复方(如阳和汤、温经通络汤、盘龙七片)通过多靶点协同调节HIF-1 α /HIF-2 α 平衡,改善软骨微环境氧化应激与能量代谢紊乱,延缓OA进展。结论 中药通过多途径调控HIF信号通路中HIF-1 α 与HIF-2 α 的活性平衡,发挥软骨保护与抗炎作用,体现了“多成分-多靶点-多通路”的协同优势。

关键词: 中药;骨关节炎;缺氧诱导因子;治疗靶点;信号通路

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Intervening in the Hypoxia - Inducible Factor Signaling Pathway for the Treatment of Osteoarthritis

ZENG Sailiang^{1,2}, HUANG Yueying², XIE Fangyuan², CHENG Xueyan^{2,3}, LUO Hui^{1,2}, DING Yiwen^{2,3}, BAO Leilei^{1,2,Δ}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China; 3. College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

Abstract: **Objective** To provide a theoretical basis for the development of new therapeutic targets for osteoarthritis (OA). **Methods** By retrieving relevant domestic and international literature, the mechanisms of action of the hypoxia - inducible factor (HIF) signaling pathway in the pathological process of OA were summarized. The cartilage - protective functions of HIF - 1 α (energy metabolism regulation, autophagy activation, extracellular matrix homeostasis maintenance, and anti - apoptotic effects) and the cartilage - destructive mechanisms of HIF - 2 α (catabolism induction, inflammatory amplification, and promotion of cell death) were analyzed with emphasis. Studies on the regulation of the HIF pathway by traditional Chinese medicine (TCM) monomers and formulas in OA intervention were reviewed, and their targets, signaling networks, and biological effects were summarized. **Results** HIF - 1 α maintains chondrocyte energy homeostasis and survival by regulating key glycolytic enzymes, mitochondrial functional factors, and autophagy - related molecules; meanwhile it directly activates the expression of cartilage matrix genes and inhibits Wnt / β - catenin pathway - mediated matrix degradation. HIF - 2 α drives cartilage destruction by up - regulating pro - inflammatory and matrix - degrading factors, and forms a positive feedback loop with nuclear factor κ B (NF - κ B) to amplify inflammation. TCM monomers can promote cartilage anabolism by activating the HIF - 1 α / sex - determining region Y box protein 9 (SOX9) axis (such as icariin, baicalin), and alleviate inflammation and matrix degradation by inhibiting the NF - κ B / HIF - 2 α axis (such as curcumin, wogonoside, corylin). TCM formulas (such as Yanghe Decoction, Wenjing Tongluo Decoction, Panalongqi Tablets) can synergistically regulate the balance between HIF - 1 α and HIF - 2 α through multiple targets, improve oxidative stress and energy metabolism disorders in the cartilage microenvironment, thereby delaying OA progression. **Conclusion** TCM exerts cartilage - protective and anti - inflammatory effects by regulating the activity balance between HIF - 1 α and HIF - 2 α in the HIF signaling pathway through multiple approaches, reflecting the synergistic advantage of "multi - component, multi - target, multi - pathway".

Key words: traditional Chinese medicine; osteoarthritis; hypoxia - inducible factor; therapeutic target; signaling pathway

* 基金项目: 中国人民解放军军队后勤科研项目[2023ZY024]。

第一作者: 曾赛良, 男, 在读硕士研究生, 研究方向为中药药理学, (电子信箱) zengsailiang@jxutcm.edu.cn。

^Δ通信作者: 鲍蕾蕾, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为中药药理学, (电子信箱) annabao212@126.com。

骨关节炎(OA)的特点主要是关节软骨的破裂和缺失,导致关节间隙减少和骨骼之间的摩擦,进而引起关节肿胀、慢性疼痛、功能障碍、畸形和残疾^[1]。结合当前流行病学趋势及人口老龄化态势预测,至2060年,全球OA患病人数预计将达7.65亿^[2]。在中国,40岁以上人群患病率为10.0%~17.0%,60岁以上为50.0%,75岁以上为80.0%,给社会医疗体系带来沉重负担^[3]。目前,OA的西医治疗策略主要侧重于缓解症状,难以逆转软骨退化进程。此外,长期使用非甾体抗炎药(NSAID)等药物还可能引发胃肠道、心血管及肾脏等系统的药品不良反应(ADR),增加患者的健康风险^[4]。因此,深入探索OA发病新机制,寻找安全有效的治疗靶点与干预策略,已成为该研究领域亟待解决的关键科学问题。中医药治疗OA具有悠久历史和丰富经验,其“多成分、多靶点、多途径”的作用特点在调控复杂信号网络方面具有独特优势。大量研究表明,多种中药活性成分及复方制剂能通过特异性调节缺氧诱导因子(HIF)-1 α 与HIF-2 α 的表达与平衡发挥治疗OA的作用。本研究中系统总结了中药干预HIF信号通路治疗OA的最新研究进展,以期为该领域的机制深入研究和药物研发提供理论依据与新思路。现介绍如下。

1 HIF信号通路与OA

1.1 HIF简介

近年来,HIF信号通路在OA中的作用日益受到关注。作为一种无血管、无神经的组织,关节软骨长期处于生理性低氧状态,软骨细胞的代谢和功能维持高度依赖于HIF信号通路^[5-6],HIF通路主要由HIF-1 α 和HIF-2 α 两个关键亚型调控;HIF-1 α 通常发挥保护作用,促进软骨细胞存活、诱导自噬并增强基质合成;而HIF-2 α 则主要驱动分解代谢和炎性反应,加速软骨破坏^[1,7-9]。这种动态平衡的打破,是推动OA进展的关键

环节,其理念与中医“阴阳失调”的疾病观不谋而合^[10]。

HIF属异源二聚体转录因子,由氧敏感亚基HIF- α 和结构性稳定亚基HIF- β 组成。在哺乳动物中,HIF- α 还有第3种亚型HIF-3 α 。在常氧条件下,HIF- α 亚基被脯氨酰羟化酶(PHD)羟基化,进而被泛素化连接酶复合物(pVHL)识别并降解。在缺氧条件下,PHD活性被抑制,HIF- α 得以稳定,转入细胞核与HIF-1 β 结合,识别靶基因启动子上的缺氧反应元件(HRE),激活包括糖代谢、细胞存活、凋亡和炎症等在内的多种生物学过程^[11]。相应机制见图1。

1.2 HIF-1 α 在OA中的保护作用

1.2.1 调控能量代谢

HIF-1 α 作为维持关节软骨稳态的核心保护因子,其作用贯穿软骨细胞生理功能维持与OA病理进程延缓的全过程,机制复杂且多维度协同。无血管分布的关节软骨长期处于生理性低氧环境,其细胞能量稳态有赖于HIF-1 α 对糖代谢重编程的精细调控^[12]。在分子机制层面,HIF-1 α 能直接上调葡萄糖转运蛋白(GLUT1、GLUT3等),以及己糖激酶2(HK2)、M2型丙酮酸激酶(PKM2)、乳酸脱氢酶A(LDHA)等多个糖酵解关键酶的表达,从而显著增加无氧糖酵解速率。这一机制使得软骨细胞即使在氧分压极低的软骨深层区域,仍能高效维持三磷酸腺苷(ATP)生成,避免因能量不足导致的细胞功能衰竭。研究表明,当HIF-1 α 沉默后,软骨细胞内ATP产量下降80%,同时细胞凋亡率升高1倍,充分说明其在维持软骨细胞能量代谢稳态中的关键作用^[13-14];HIF-1 α 还能与Runt相关转录因子2(RUNX2)形成调控轴以行使代谢修复功能。RUNX2是调控软骨细胞分化的关键转录因子,它能直接结合HIF-1 α 基因启动子的P2位点并促进其转录激活。此外,HIF-1 α 的上调进一步强化了糖酵解通路,由此形成了一个

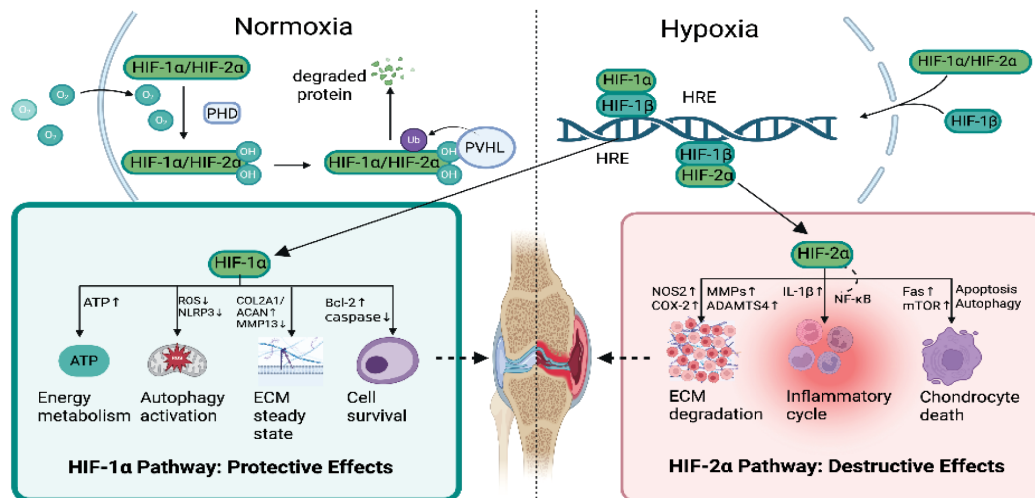


图1 HIF-1 α / HIF-2 α 对OA软骨的调控机制

Fig.1 Regulatory mechanism of HIF-1 α / HIF-2 α on OA cartilage

“RUNX2 - HIF - 1 α - 糖酵解”正向调节环路。该环路能为软骨细胞合成细胞外基质(ECM)提供充足的能量底物^[14]。HIF - 1 α 对软骨细胞能量稳态的调控并非仅依赖糖酵解通路,HIF - 1 α 结合线粒体转录因子线粒体转录因子A(TFAM)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC - 1 α)的HRE,促进二者表达,维持线粒体结构与功能,进而维持软骨细胞能量稳态^[15]。

1.2.2 调控自噬

HIF - 1 α 通过激活线粒体自噬通路清除损伤细胞器。骆诗琪等^[16]的研究证实,在白细胞介素1 β (IL - 1 β)诱导的OA样软骨细胞模型中,1% O₂可增强HIF - 1 α 的表达,进一步激活其下游靶基因Nip3样蛋白X(NIX),促进Beclin1表达升高、微管相关蛋白轻链3 II / I(LC3 II / I)升高及死骨片1(p62)降解,形成“HIF1 α - NIX - 线粒体自噬”轴,高效清除受损线粒体产生的活性氧(ROS)与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体,从而抑制焦亡通路激活,减少消皮素DN端结构域(GSDMD - N)介导的细胞裂解死亡,实现对软骨细胞的双重保护。

1.2.3 维持细胞外基质稳态

HIF - 1 α 通过直接或间接机制促进软骨特异性基质合成并抑制降解。HIF - 1 α 可结合性别决定区Y框蛋白9(SOX9)、II型胶原蛋白 α_1 链(COL2A1)、聚集蛋白聚糖(ACAN)等基因的HRE,直接上调II型胶原与聚集蛋白聚糖的转录与合成,维持软骨的黏弹性与抗压性^[13,17]。同时,HIF - 1 α 通过与 β - catenin直接互作,阻断其与T细胞因子4(TCF4)的结合,抑制Wnt / β - catenin通路介导的基质金属蛋白酶(MMP) - 13转录激活,减少ECM降解酶产生。Col2a1 - CreERT;Hif1 α 敲除小鼠OA模型中,HIF - 1 α 缺失导致软骨层COL2A1表达水平降幅超50%,MMP - 13表达水平升高3倍,国际骨关节炎研究学会(OARSI)评分显著升高^[17]。

1.2.4 调控细胞存活

HIF - 1 α 通过平衡凋亡相关信号通路维持软骨细胞数量与质量。MA等^[18]研究发现,HIF - 1 α 可上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2(Bcl - 2)表达,同时抑制半胱氨酸蛋白酶(Caspase) - 3、Caspase - 9的活化,减少线粒体凋亡通路激活;此外,HIF - 1 α 还可通过提高血管内皮生长因子(VEGF)的表达改善软骨下骨血管微环境,间接为软骨细胞给予营养支持^[19-20]。在JIANG等^[21]最新研究中首次发现HIF - 1 α 可通过调控铜代谢稳态与线粒体靶蛋白功能,进而抑制OA病理进程中软骨细胞铜死亡。

1.3 HIF - 2 α 在OA中的破坏作用

1.3.1 分解代谢与基质降解

HIF - 2 α 是OA软骨破坏中公认的关键分解代谢

调节因子。其破坏作用主要通过直接上调一系列参与软骨ECM降解的酶类和相关分子的表达来实现。其能直接结合至MMPs基因的启动子区域,并正向调控其转录。研究表明,HIF - 2 α 的过表达可显著上调包括MMP - 1、MMP - 3、MMP - 9、MMP - 12、MMP - 13及聚集蛋白聚糖酶 - 1(ADAMTS - 4)在内的多种细胞外基质降解酶的表达。其中,MMP - 13作为降解II型胶原最关键的酶,其表达受到HIF - 2 α 的特异性强烈诱导,是导致软骨基质破坏和结构完整性丧失的核心分子^[22-23]。此外,HIF - 2通过上调诱导型一氧化氮合酶2(NOS2)和前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2) / 环氧合酶 - 2(COX - 2)的表达,参与炎症反应的同时也进一步促进基质的分解代谢^[24-25]。HIF - 2 α 还通过直接激活X型胶原蛋白 α_1 链(COL10A1)、RUNX2、印度刺猬因子(IHH)及血管内皮生长因子A(VEGFA)等参与软骨细胞肥大分化的关键基因,驱动软骨细胞进入异常的终末分化状态,这一过程最终诱发细胞凋亡,并导致软骨基质降解、血管异常侵入及病理性软骨内骨化,从而导致关节严重损伤^[26]。

1.3.2 炎症反应与细胞死亡

在炎症反应中,HIF - 2 α 与核因子 κ B(NF - κ B)信号通路之间存在显著正反馈调控关系。一方面,OA关节中的促炎因子IL - 1 β 、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)等可通过激活NF - κ B通路,显著上调HIF - 2 α 的表达;另一方面,HIF - 2 α 的表达升高又可增强软骨细胞对炎症及氧化应激损伤的敏感性,进而可能进一步激活NF - κ B信号通路,形成一种“炎症 - HIF - 2 α ”的恶性正反馈循环。该循环不断放大炎症反应,加剧关节组织的损伤^[27]。

在OA的病理进程中,HIF - 2 α 通过多种机制参与调控软骨细胞的死亡过程,主要包括促进细胞凋亡、抑制保护性自噬,并可能涉及铁死亡途径,最终导致关节内功能性软骨细胞数量显著减少,加速OA的病理进展^[28]。研究表明,HIF - 2 α 能直接结合自杀相关因子(Fas)基因启动子区域,增强其转录活性,从而激活Fas介导的细胞凋亡信号通路,加剧关节软骨的退变。此外,HIF - 2 α 还可通过调控组蛋白去乙酰化酶4 - 激活转录因子4 / C / EBP同源蛋白(HDAC4 - ATF4 / CHOP)信号轴,进一步促进凋亡相关因子的表达,协同推动软骨细胞的程序性死亡进程^[27,29]。自噬在维持软骨细胞稳态中发挥着关键的保护作用;而HIF - 2 α 则被发现可显著抑制自噬进程。其通过负向调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、蛋白激酶B1(AKT - 1)等自噬关键分子,阻碍细胞内异常或受损成分的清除,导致细胞自我修复能力下降,从而进一步促进软骨细胞

凋亡^[25-26]。

2 中医药调控 HIF 通路治疗 OA

2.1 中药单体成分

2.1.1 调控 HIF - 1 α 通路的中药单体

淫羊藿苷是从小檗科植物淫羊藿中提取的黄酮苷类化合物,通过竞争性结合铁离子抑制 PHD 活性稳定 HIF - 1 α ,同时激活远上游元件结合蛋白 1(FUBP1),平衡 HIF - 1 α / HIF - 2 α 表达。体外实验中,10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 的淫羊藿苷可促进原代小鼠软骨细胞 COL2A1、聚集蛋白聚糖(AGG)、SOX9 表达,抑制 MMP - 13 表达;1 mmol / L 可上调小鼠软骨生成细胞系(ATDC5) FUBP1 和 HIF - 1 α ^[30-32]。体内实验中,小鼠骨软骨缺损模型通过藻酸盐 - 明胶海绵局部递送淫羊藿苷,可提高国际软骨修复协会评分(ICRS II 评分)^[30]。

黄芩苷是从唇形科植物黄芩中提取的黄酮类化合物,通过抑制 PHD1、PHD2、PHD3 活性,减少 HIF - 1 α 羟化降解,激活 HIF - 1 α / SOX9 信号通路,促进软骨基质合成。体外实验中,44 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 黄芩苷可增强 C57BL / 6 小鼠原代软骨细胞番红 O、阿利新蓝染色强度,上调 COL2A1、AGG、SOX9,下调 MMP - 9、MMP - 13、含血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 5(ADAMTS - 5);10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ HIF - 1 α 抑制剂 BAY - 87 - 2243 则可逆转上述效应^[33]。

蔓荆子黄素是从马鞭草科植物蔓荆子中提取的黄酮类化合物,通过抑制磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K / AKT) 磷酸化下调 HIF - 1 α ,同时阻断 HIF - 1 α 介导的 NLRP3 炎症小体激活。体外实验中,5 ~ 20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 蔓荆子黄素可抑制 IL - 1 β 诱导的 SD 大鼠原代软骨细胞的凋亡;10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 可降低脂多糖(LPS)诱导的大鼠原代滑膜成纤维细胞 IL - 1 β 、IL - 18 水平。体内实验中,0.1 ~ 0.4 mg / kg 蔓荆子黄素灌胃 6 周可减少前交叉韧带切除(ACLT)OA 大鼠的骨赘情况;灌胃 0.2 mg / kg 6 周可改善碘乙酸钠(MIA)诱导的 OA 大鼠滑膜缺氧与纤维化^[34-35]。

银杏内酯 K 是从银杏科植物银杏叶片中提取的萜内酯类化合物,通过上调 YAP 基因表达激活 HIF - 1 α 信号通路,促进软骨细胞保护性自噬,抑制凋亡与基质降解。体外实验中,1 ~ 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 银杏内酯 K 处理人 OA 原代软骨细胞,可上调 COL2A1、AGG,下调 MMP - 13、ADAMTS - 5;YAP 敲低后,HIF - 1 α 激活及保护效应减弱,体内实验中,关节腔注射 10 mg / kg 银杏内酯 K (每周 2 次,持续 4 周),可增加微创距骨背侧截骨手术(DMM)诱导的 OA 大鼠软骨厚度、减少 MMP - 13 表达,软骨表面光滑度接近假手术组^[36-37]。

2.1.2 调控 HIF - 2 α 通路的中药单体

HIF - 2 α 在 OA 软骨退变中主要发挥促病变作用,其异常高表达会通过激活下游分解代谢因子与炎症因子,加剧软骨基质丢失与滑膜炎。多种中药单体通过直接或间接抑制 HIF - 2 α 表达及相关通路,实现抗 OA 效果。

姜黄素是从姜科植物姜黄中提取的黄酮类化合物,核心通过抑制核因子 κB 抑制蛋白 α (I κB - α) 磷酸化及核因子 κB p65 亚基(NF - κB p65)核转位下调 HIF - 2 α 表达,且可结合纳米递药系统优化疗效。体外实验中,10 ~ 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 的姜黄素处理 IL - 1 β 诱导的 C57BL / 6 小鼠原代软骨细胞,能逆转细胞活力下降,上调 COL2A、AGG,抑制 MMP - 9 和 MMP - 13;以金属有机骨架(MIL - 101 - NH₂)构建 pH 响应纳米系统(MCS)共递送姜黄素与 HIF - 2 α siRNA,100 $\mu\text{g} / \text{mL}$ MCS可降低 HIF - 2 α 、IL - 6 水平且无细胞毒性;体内实验中,灌胃 50 mg / kg 姜黄素 6 周,可改善 DMM 诱导的 OA 小鼠 OARSI 评分、减少 HIF - 2 α 阳性细胞;关节腔注射 2 mg / kg MCS (每 2 周 1 次,持续 4 ~ 8 周),可减少骨赘形成、延缓关节间隙狭窄,疗效优于单独给药^[38-39]。

汉黄芩苷是从唇形科植物黄芩中提取的黄酮类化合物,通过阻断 PI3K / AKT 信号通路,抑制 NF - κB p65 磷酸化与核转位,进而下调 HIF - 2 α ,同时抑制软骨细胞肥大转化。体外实验中,12.5 ~ 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 汉黄芩苷可降低 IL - 1 β 诱导的 C57BL / 6 小鼠原代软骨细胞一氧化氮(NO)、前列腺素 E₂(PGE₂)、TNF - α 水平,上调 COL2A、AGG,抑制 MMP - 3、MMP - 9、MMP - 13 及肥大标志物 X 型胶原(Col X)、RUNX2;体内实验中,灌胃 40 mg / kg 汉黄芩苷 8 周可降低 DMM 诱导的 OA 小鼠 OARSI 评分、减轻滑膜炎,下调关节软骨中 HIF - 2 α 、MMP - 13 表达^[40]。

补骨脂异黄酮是从豆科植物补骨脂中提取的异黄酮类化合物,可直接抑制 HIF - 2 α 表达,同时抑制 NF - κB 磷酸化,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡协同作用,且保护效应依赖 HIF - 2 α 。体外实验中,25 ~ 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 新巴伐异黄酮(NBIF)可恢复 IL - 1 β 诱导的大鼠原代软骨细胞活力、减少凋亡,降低 TNF - α 、IL - 6、IL - 18 及丙二醛(MDA)水平,提升超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)活性;HIF - 2 α 过表达质粒转染可逆转其保护效应。体内实验中,SD 大鼠内侧副韧带切除诱导 OA 模型,术后 1,3,5,7 d 灌胃 30 mg / kg NBIF 能减轻软骨破坏、滑膜炎及基质丢失^[41]。其余中药单体及其有效成分调控 HIF 信号通路作用机制见表 1 (CRP 为 C 反应蛋白,FasL 为自杀相关因子配体,BNIP3 为 Bcl - 2 相互作用蛋白 3)。

表 1 中药单体及其有效成分调控 HIF 信号通路作用机制

中药单体 / 提取物	实验模型及诱导方式	调控机制	作用靶点及效果	生物学效应	参考文献
α -茄碱 (α -Solanine)	人 C28 软骨细胞(LPS);SD 大鼠(ACLT)	抑制 HIF - 1 α 介导的糖酵解	HIF - 1 α ↓、GLUT1 ↓、HK1 ↓、LDHA ↓、GPX4 ↑、xCT ↑、ACSL4 ↓、4 - HNE ↓、ROS ↓、MDA ↓、GSH ↑	抑制软骨细胞铁死亡	[42]
姜黄素衍生物 (CMC2.24)	大鼠原代软骨细胞 (SNP); SD 大鼠 (ACLT + MMx)	抑制 NF - κ B / HIF - 2 α 轴	p - I κ B α ↓、p - NF - κ Bp65 ↓、HIF - 2 α ↓、MMP - 3 ↓、RUNX2 ↓、VEGF ↓、COL2A1 ↑、Bcl - 2 ↑	逆转软骨细胞凋亡、调控 ECM 平衡	[43]
白藜芦醇 (Resveratrol)	C57BL / 6 小鼠 (DMM)	激活 AMPK / mTOR, 调节 HIF - 1 α / HIF - 2 α	p - AMPK ↑、p - mTOR ↓、HIF - 1 α ↑、HIF - 2 α ↓、ULK1 ↑、Beclin1 ↑、LC3 - II ↑、COL2A1 ↑、AGG ↑、MMP - 13 ↓、ADAMTS - 5 ↓	诱导保护性自噬;调控 ECM 合成分解平衡	[44]
	人原代软骨细胞 (IL - 1 β); C57BL / 6 小鼠 (DMM)	激活 SIRT1, 抑制 NF - κ B / HIF - 2 α	SIRT1 ↑、p - NF - κ Bp65 ↓、HIF - 2 α ↓、MMP - 13 ↓、iNOS ↓、COL2 ↑、ACAN ↑	抑制 ECM 降解	[45]
七叶皂苷 A (Escin A)	小鼠原代软骨细胞 (IL - 1 β); C57BL / 6 小鼠 (ACLT)	抑制 HIF - 2 α / NF - κ B	p - p65 ↓、I κ B α ↑、HIF - 2 α ↓、MMP - 9 ↓、MMP - 13 ↓、ADAMTS - 5 ↓、Collagen II ↑、SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓	抑制炎症反应和 ECM 降解	[46]
牡荆苷 (Agnuside)	大鼠滑膜 FLS 细胞 (LPS); SD 大鼠 (MIA 注射)	抑制 HIF - 1 α / NLRP3	HIF - 1 α ↓、NLRP3 ↓、ASC ↓、Caspase - 1 ↓、IL - 1 β ↓、IL - 18 ↓、TGF - β ↓、TIMP1 ↓、VEGF ↓	抗滑膜炎与纤维化	[47]
银杏双黄酮 (Ginkgetin)	SW1353 细胞 (TBHP); SD 大鼠 (ACLT)	抑制 NF - κ B / MAPK	NF - κ B ↓、MAPK ↓、MMP - 3 ↓、MMP - 13 ↓、ADAMTS - 5 ↓	抑制炎症反应和 ECM 降解	[48]
羟基红花黄色素 A (Hydroxysafflor Yellow A)	SW1353 细胞 (IL - 1 β)	抑制 HIF - 1 α / JAK / STAT3	HIF - 1 α ↓、p - JAK ↓、p - STAT3 ↓、IL - 6 ↓、TNF - α ↓、CRP ↓、COL2 ↑、SOX9 ↑、MMP - 13 ↓	抑制氧化应激和炎症反应; 调控 ECM 合成分解平衡	[49]
芍药苷 (Paeoniflorin)	人 OA 滑膜 FLS 细胞 (LPS)	抑制 HIF - 1 α / TNF - α	HIF - 1 α ↓、TNF - α ↓、IL - 1 β ↓、IL - 6 ↓、MMP - 13 ↓、ADAMTS - 5 ↓	抑制滑膜炎性和 ECM 降解	[50]
苗药铁筷子提取物 (RCP)	SD 大鼠 (木瓜蛋白酶诱导 OA)	抑制 HIF - 1 α / NLRP3	HIF - 1 α ↓、NLRP3 ↓、IL - 1 β ↓、IL - 18 ↓、TNF - α ↓	抑制滑膜纤维细胞焦亡和炎症反应	[51]
骨碎补水提取物 (AERD) / 木犀草素 (Luteolin)	SW1353 细胞 (IL - 1 β)	抑制 PI3K / AKT / NF - κ B / HIF - 1 α	HIF - 1 α ↓、IL - 6 ↓	抑制炎症反应	[52]
牡荆素 (Vitexin)	人 OA 软骨细胞 (IL - 1 β)	抑制 HIF - 1 α 通路	HIF - 1 α ↓、IL - 6 ↓、↓ TNF - α 、MMP - 1 / 3 / 13 ↓、PGE ₂ ↓、NO ↓	抑制炎症反应	[53]
丹酚酸 B (Salvianolic acid B)	SD 大鼠 (ACLT)	抑制 HIF - 1 / VEGF	HIF - 1 α ↓、VEGF ↓、MMP - 13 ↓、CleavedCaspase - 3 ↓、IL - 6 ↓、TNF - α ↓、iNOS ↓	抑制细胞凋亡和炎症反应	[54]
骨碎补总黄酮	家兔 (手术诱导 KOA)	下调 HIF - 1 α / VEGF	HIF - 1 α ↓、VEGF ↓	减轻滑膜及软骨损伤	[55]
鹿茸水提取物 (WFA)	大鼠 / 人软骨细胞 (NaF 诱导)	激活 HIF - 1 α	HIF - 1 α ↑、SOX9 ↑、MMP - 13 ↓、MMP - 1 ↓、TIMP3 ↓、IL - 1 β ↓、Caspase - 9 ↓、FasL ↓、Bax / Bcl - 2 ↓	逆转细胞凋亡和调控 ECM 代谢平衡	[56]
山姜素 (Alpinetin)	人 CHON - 001 软骨细胞 (IL - 1 β)	激活 HIF - 1 α / BNIP3	HIF - 1 α ↑、BNIP3 ↑、Bcl - 2 ↑、Beclin - 1 ↑、LC3 II / LC3 I ↑、Bax ↓、TNF - α ↓、IL - 6 ↓、IFN - γ ↓	抑制细胞凋亡, 促进保护性自噬	[57]
隐丹参酮 (Cryptotanshinone)	新西兰兔 (手术诱导 KOA)	激活 HIF - 1 α / BNIP3	HIF - 1 α ↑、BNIP3 ↓、LC3 II / LC3 I ↓、Beclin - 1 ↓、Bax ↓、CleavedCaspase - 3 ↓、IL - 6 ↓、IL - 18 ↓、IL - 10 ↑	抑制炎症反应; 抑制软骨细胞凋亡与自噬	[58]
红景天苷 (Salidroside)	SD 大鼠 (ACLT)	激活 HIF - 1 α / TGF - β ₁	HIF - 1 α ↑、TIMP - 1 ↑、TGF - β ₁ ↑、MMP - 13 ↓、Caspase - 3 ↓、Ki67 ↑、TNF - α ↓、IL - 17 ↓、IL - 23 ↓、IL - 10 ↑	抑制炎症反应和细胞凋亡	[59]
芹菜素 (Apigenin)	小鼠原代软骨细胞 (IL - 1 β / IL - 6 / IL - 17 / TNF - α / Ad - HIF - 2 α); C57BL / 6 小鼠 (DMM / Ad - HIF - 2 α)	抑制 HIF - 2 α	HIF - 2 α ↓、MMP - 3 / 13 ↓、ADAMTS - 4 / 5 ↓、COX - 2 ↓、p - JNK ↓、I κ B ↓	抑制炎症反应; 抑制 ECM 分解	[60]
蛇床子素 (Osthole)	ICR 小鼠 (MIA 注射)	抑制 NF - κ B / HIF - 2 α 轴	NF - κ Bp65 ↓、HIF - 2 α ↓、RUNX2 ↓、MMP - 13 ↓、ADAMTS - 5 ↓、Syndecan - IV ↓	抗炎镇痛; 抑制 ECM 分解	[61]

2.2 中药复方

2.2.1 调控 HIF-1 α 通路

阳和汤为温阳补血、散寒通滞的经典复方,在 OA 治疗中通过下调 HIF-1 α 发挥作用,相关研究涵盖动物实验与临床验证。在新西兰大白兔以 Hulth 法建立的 OA 模型中,阳和汤以临床等效剂量灌胃 3 周,可显著降低模型兔软骨细胞中 HIF-1 α mRNA 表达,延缓软骨退行性变;其机制推测为改善关节局部血液循环、提高组织氧供,抑制缺氧刺激引发的 HIF-1 α 代偿性上调^[62]。在临床研究中(膝关节 OA 患者),阳和汤(每天 1 剂/水煎服)治疗后患者血清及滑液中 HIF-1 α 水平显著低于洛索洛芬钠组,有效率达 94.00%,证实其可能通过抑制软骨细胞中 HIF-1 α 高表达,减少 VEGF 生成,从而减轻软骨损伤^[63]。

黄芪桂枝五物汤通过调节免疫与 HIF-1 α 平衡治疗阳虚寒凝型 OA。模型中,30 g/kg 灌胃 14 d 可显著降低 SD 大鼠冷固法复合环境刺激 OA 大鼠血清中 HIF-1 α 及 IL-4、CRP 水平,同时上调软骨中 II 型胶原与 TGF- β_1 表达;提高外周血 CD4⁺ 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺,改善免疫失衡。推测其通过调节机体免疫功能间接抑制 HIF-1 α 异常激活,减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)介导的氧化损伤^[64]。

盘龙七片可通过抑制 HIF-1 α /葡萄糖转运蛋白 1 (SLC2A1)通路缓解软骨铁死亡。盘龙七片 0.15~0.60 g/kg 灌胃 42 d,可显著降低 C57BL6/J 小鼠改良 Hulth 法 OA 模型软骨组织中 HIF-1 α 与 SLC2A1 的蛋白水平,抑制 HIF-1 α 核转位;同时减少软骨组织与 ATDC5 软骨细胞中 ROS、亚铁离子(Fe²⁺)累积,上调谷胱甘肽(GSH)与谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达,降低 MMP-13、ADAMTS-5 水平。分子对接显示,其主要成分槲皮素、山柰酚可与 HIF-1 α 氨基酸残基结合,直接抑制 HIF-1 α 活性^[65]。

温经通络汤通过调控 I κ B- ζ /HIF-1 α /LDHA 轴改善软骨细胞代谢紊乱。1~2 g/mL 灌胃 2 周,可显著降低 ACLT 法复制的 OA 小鼠膝关节软骨 Mankin's 评分,下调软骨中 HIF-1 α 、VEGF、MMP-13 的表达^[66]。在其

含药血清可显著抑制小鼠原代软骨细胞内 ROS 生成,提高还原型/氧化型烟酰胺嘌呤二核苷酸(NADH/NAD⁺)比率,降低乳酸与 MDA 水平;同时下调 HIF-1 α 、乳酸脱氢酶 A(LDHA)、丙酮酸微酶 M2 亚型、PKM2 等糖酵解相关蛋白,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MMP-3/9/13 的 mRNA 表达水平,机制与抑制 I κ B- ζ 介导的 HIF-1 α 激活、改善软骨细胞异常糖酵解有关^[67]。

2.2.2 协同调控 HIF-1 α /HIF-2 α 通路

骨灵膏通过抑制 HIF-2 α 与 HIF-1 α 协同改善 OA 氧化损伤。在灌胃给药 8 周,可显著增强寒冷刺激+石膏固定 OA 小鼠血清 SOD 活性,降低 MDA、脂质过氧化物(LPO)水平,纠正氧化代谢失衡,下调软骨组织中 HIF-1 α 、HIF-2 α 及 VEGF 的阳性率与 mRNA 表达水平,抑制“异常低氧→HIF-1 α 向 HIF-2 α 转化→VEGF 升高→骨赘形成”的病理链。拆方对比显示,骨灵膏全方效果优于“骨膏”(巴戟天、黄芪等,偏补)与“灵膏”(威灵仙、丹参等,偏通),且优于化学药塞来昔布,证实其通过“补通结合”的配伍优势,协同抑制 HIF-1 α /HIF-2 α 通路^[68]。其余中药复方调控 HIF 通路治疗 OA 的具体作用机制见图 2、表 2(M1 为淫羊藿苷、M2 为黄芩苷、M3 为蔓荆子黄素、M4 为银杏内酯 K、

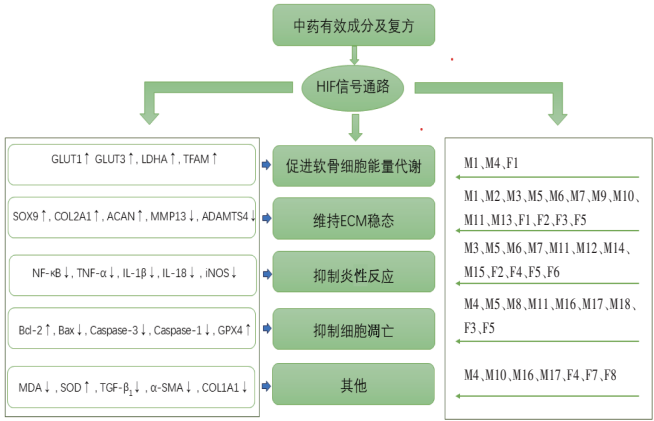


图 2 中药有效成分及复方调控 HIF 信号通路干预 OA 的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine active components and formulas in regulating the HIF signaling pathway for the intervention of OA

表 2 中药复方调控 HIF 信号通路治疗 OA 机制

Tab. 2 Mechanisms of traditional Chinese medicine formulas in regulating the HIF signaling pathway for the treatment of OA					
复方名称	实验模型及诱导方式	调控机制	作用靶点	生物学效应	文献
郑氏一号新伤药	Wistar 大鼠,电击跳跃法诱导跟腱末端病	下调 HIF-1 α ,干预 HIF/VEGF 信号通路调控血管新生	HIF-1 α ↓、VEGF ↑、IL-1 ↓	抑制炎症反应;改善局部微循环	[69]
南续益母颗粒	DBA/1 小鼠,胶原诱导法(CIA)诱导关节炎	抑制 HIF-1 α /VEGF- α 信号通路激活,	HIF-1 α ↓、VEGFA ↓、CD31 ↓、AI Score ↓、CRP ↓、RF ↓	改善关节肿胀;抑制滑膜血管翳形成	[70]
易层敷贴	SD 大鼠,TGF- β_1 关节腔注射诱导滑膜纤维化	调控 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路上游,抑制 HIF-1 α 表达	p-PI3K ↓、p-AKT ↓、HIF-1 α ↓、TGF- β_1 ↓、 α -SMA ↓、COL1A1 ↓	改善滑膜炎和滑膜纤维化	[71]

M5为姜黄素、M6为汉黄芩苷、M7为补骨脂异黄酮、M8为 α -茄碱、M9为姜黄素CMC2.24、M10为白藜芦醇、M11为七叶皂苷A、M12为牡荆苷、M13为银杏双黄酮、M14为羟基红花黄色素A、M15为芍药苷、M16为山姜素、M17为隐丹参酮、M18为红景天苷、F1为阳和汤、F2为黄芪桂枝五物汤、F3为盘龙七片、F4为温经通络汤、F5为骨灵膏、F6为郑氏一号新伤药、F7为南续益母颗粒、F8为易层敷贴,其中M代表单体成分、F代表复方;RF为类风湿因子, α -SMA为 α -平滑肌肌动蛋白)。

3 展望

OA的病理进展与HIF亚型(HIF-1 α 、HIF-2 α)的失衡密切相关。HIF-2 α 多呈“促损伤”特性,过度激活会加剧炎症与软骨降解,HIF-1 α 适度激活可促软骨修复,中药单体和复方通过调控两类HIF亚型的活性平衡,最终缓解OA进展。中药单体调控HIF通路治疗OA作用的机制与其的化学结构、来源中药的传统功效存在关联性。黄酮类化合物是干预该通路来治疗OA的主力军,占比近50%,苷类、萜类及生物碱以及酚酸类也占有一定比例;激活HIF-1 α 的淫羊藿苷等单体多来源于补益类中药,其促进软骨合成代谢的效应与“补肾壮骨”功效相呼应;抑制HIF-2 α 的黄芩苷等成分则主要来源于清热、活血和祛风湿类中药,其抗炎、抑制基质降解的作用体现了“清热祛湿、活血通络”的功效内涵^[72]。这些发现为OA的精准治疗提供了潜在分子基础与新药研发方向。

目前,中药干预HIF通路治疗骨关节仍面临若干挑战与研究局限:1)当前研究主要以实验室基础研究为主,缺乏高质量临床实验验证其有效性和安全性。未来需开展严谨的随机对照实验及长期随访研究,提升证据等级,并推动成果向临床转化。2)HIF-1 α 在OA早期和晚期阶段呈现出相反的功能特性,其从保护性因子向破坏性因子转变的分子机制尚未完全阐明,特别是氧敏感性炎症微环境交互作用的调控网络需要进一步解析。后续研究可以整合单细胞测序、空间转录组学等前沿技术,系统绘制OA进程中HIF亚型在OA进程中的时空动态图谱,深入揭示软骨微环境调控HIF-1 α 功能转化的机制。

参考文献

[1] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 56.
[2] LUO XF, SHEN XR, KANG RX, et al. A cross-sectional study unveiling the global impact and future projections through 2060 of osteoarthritis [J]. European Journal of Public Health, 2025 Jun 23; ckaf087. doi: 10. 1093/eurpub/ckaf087. Epub ahead of print. PMID: 40581626.

[3] 中国骨关节炎诊疗指南专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会, 黄东, 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2024版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(3): 323-338.
[4] LI HZ, LIANG XZ, SUN YQ, et al. Global, regional, and national burdens of osteoarthritis from 1990 to 2021: findings from the 2021 global burden of disease study [J]. Frontiers in Medicine, 2024, 11: 1476853.
[5] FERNANDEZ-TORRES J, ANGELICA MARTINEZ-NAVA G, CONCEPCION GUTIERREZ-RUIZ M, et al. Role of HIF-1 α signaling pathway in osteoarthritis: a systematic review [J]. Revista Brasileira De Reumatologia, 2017, 57(2): 162-173.
[6] PI P, ZENG L, ZENG Z, et al. The role of targeting glucose metabolism in chondrocytes in the pathogenesis and therapeutic mechanisms of osteoarthritis: a narrative review [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1319827.
[7] ARAI Y, CHA R, NAKAGAWA S, et al. Cartilage Homeostasis under Physioxia [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(17): 9398.
[8] ZENG CY, WANG XF, HUA FZ. HIF-1 α in Osteoarthritis: From Pathogenesis to Therapeutic Implications [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 18.
[9] ZHANG XA, KONG H. Mechanism of HIFs in osteoarthritis [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1168799.
[10] 李培杰, 乔永杰, 曾健康, 等. 缺氧诱导因子-1 α /2 α 在膝骨关节炎的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2025, 33(6): 511-516.
[11] SEMENZA GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing [J]. Current Opinion in Cell Biology, 2001, 13(2): 167-171.
[12] ZHANG J, GAO P, CHANG WR, et al. The role of HIF-1 α in hypoxic metabolic reprogramming in osteoarthritis [J]. Pharmacological Research, 2025, 213: 107649.
[13] YUDOH K, NAKAMURA H, MASUKO-HONGO K, et al. Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α in articular chondrocytes: involvement of HIF-1 α in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Arthritis Research & Therapy, 2005, 7(4): R904.
[14] KONG P, CHEN R, ZOU FQ, et al. HIF-1 α repairs degenerative chondrocyte glycolytic metabolism by the transcriptional regulation of Runx2 [J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2021, 25(3): 1206-1214.
[15] DING L, ZHANG Y, GAO Z, et al. Histone demethylase KDM5C is critical for cartilage development and protects against osteoarthritis by increasing HIF-1 α to maintain mitochondrial function [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2025, 33(10): 1213-1228.
[16] 骆诗琪, 魏霞, 贾朗, 等. 低氧通过HIF1 α /NIX介导的线粒体自噬抑制软骨细胞焦亡 [J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 594-601.
[17] 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].

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016, 113(19):5453 – 5458.
- [18] MA Z, JIN X, QIAN Z, et al. Deletion of clock gene Bmal1 impaired the chondrocyte function due to disruption of the HIF1 α – VEGF signaling pathway [J]. Cell Cycle, 2019, 18(13):1473 – 1489.
- [19] IYER NV, KOTCH LE, AGANI F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia – inducible factor 1 alpha [J]. Genes & Development, 1998, 12(2): 149 – 162.
- [20] PULSATELLI L, ADDIMANDA O, BRUSI V, et al. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications [J]. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2013,4(1):23 – 43.
- [21] JIANG Z, LI J, SHI M, et al. Hypoxia, cuproptosis, and osteoarthritis: Unraveling the molecular crosstalk [J]. Redox Biology, 2025, 85:103757.
- [22] ZHANG X. Pro – angiogenic and anti – angiogenic factors in the degradation of osteoarthritic cartilage [D]. Queensland: Queensland University of Technology, 2015.
- [23] MACFARLANE E, CAVANAGH L, FONG – YEE C, et al. Deletion of the chondrocyte glucocorticoid receptor attenuates cartilage degradation through suppression of early synovial activation in murine posttraumatic osteoarthritis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2023, 31(9):1189 – 1201.
- [24] WU X. An integrative approach towards understanding metabolic regulation in osteoarthritis [D]. Queensland: Queensland University of Technology, 2023.
- [25] 严 铮, 吴连国. 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[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(11):84 – 88.
- [26] YUAN XL, MENG HY, WANG YC, et al. Bone – cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2014, 22(8):1077 – 1089.
- [27] 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.
- [28] 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 Prolif, 2021, 54(11):e13134.
- [29] RYU JH, SHIN Y, HUH YH, et al. Hypoxia – inducible factor – 2 α regulates Fas – mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction [J]. Cell Death Differentiation, 2011, 19(3):440 – 450.
- [30] WANG P, ZHANG F, HE Q, et al. Flavonoid Compound Icaritin Activates Hypoxia Inducible Factor – 1 α in Chondrocytes and Promotes Articular Cartilage Repair [J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148372.
- [31] WANG P, ZHU P, ZHANG S, et al. Icaritin activates far upstream element binding protein 1 to regulate hypoxia – inducible factor – 1 α and hypoxia – inducible factor – 2 α signaling and benefits chondrocytes[J]. PeerJ, 2023, 11:e15917.
- [32] WANG P, XIONG X, ZHANG J, et al. Icaritin increases chondrocyte vitality by promoting hypoxia – inducible factor – 1 α expression and anaerobic glycolysis[J]. Knee, 2020, 27(1): 18 – 25.
- [33] WANG P, ZHU P, LIU R, et al. Baicalin promotes extracellular matrix synthesis in chondrocytes via the activation of hypoxia – inducible factor – 1 α [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(6):226.
- [34] LI X, MEI W, HUANG Z, et al. Casticin suppresses monoiodoacetic acid – induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF – 1 α / NLRP3 inflammasome signaling [J]. International Immunopharmacology, 2020, 86:106745.
- [35] LIU D, MEI W, KANG J, et al. Casticin ameliorates osteoarthritic cartilage damage in rats through PI3K / AKT / HIF – 1 α signaling [J]. Chemico – Biological Interactions, 2024, 391:110897.
- [36] LIU R, LIU Z, CHEN H, et al. Ginkgolide K delays the progression of osteoarthritis by regulating YAP to promote the formation of cartilage extracellular matrix [J]. Phytotherapy Research, 2023, 37(11):5205 – 5222.
- [37] 刘睿周. 银杏内酯K通过调节YAP延缓骨关节炎的作用及机制研究[D]. 扬州:扬州大学, 2024.
- [38] WANG P, YE Y, YUAN W, et al. Curcumin exerts a protective effect on murine knee chondrocytes treated with IL – 1 β through blocking the NF – κ B / HIF – 2 α signaling pathway[J]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9(11):940.
- [39] 张子健. pH响应的金属有机骨架共递送沉默HIF – 2 α siRNA及姜黄素协同治疗骨关节炎及其影像学评价[D]. 广州:南方医科大学, 2023.
- [40] TANG Q, ZHENG G, FENG Z, et al. Wogonoside inhibits IL – 1 β induced catabolism and hypertrophy in mouse chondrocyte and ameliorates murine osteoarthritis [J]. Oncotarget, 2017, 8(37):61440 – 61456.
- [41] 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]. Journal of Physiology and Pharmacology, 2022, 73(5):645 – 657.
- [42] LI W, LIU Y, WEI M, et al. Chondrocyte – targeted α – Solanine through HIF – 1 α regulating glycolysis to reduce the ferroptosis of chondrocyte in osteoarthritis [J]. International Immunopharmacology, 2025, 159:114841.
- [43] 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.

- [44] 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]. Journal of Pharmacological Sciences, 2017, 134(3): 166-174.
- [45] LI W, CAI L, ZHANG Y, et al. Intra-articular resveratrol injection prevents osteoarthritis progression in a mouse model by activating SIRT1 and thereby silencing HIF-2 α [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2015, 33(7): 1061-1070.
- [46] 王 森, 万锐杰, 刘 伟, 等. 七叶皂苷 A 在小鼠软骨细胞及骨关节炎中的作用及相关分子机制[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 189-197.
- [47] 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 of Inflammation, 2021, 2021(1): 5534614.
- [48] ZHU L, BI Y, LIANG T, et al. Ginkgetin delays the progression of osteoarthritis by inhibiting the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2025, 20(1): 139.
- [49] JU S, LIU P, TAN L, et al. Hydroxysafflor Yellow A Regulates Inflammation and Oxidative Stress by Suppressing the HIF-1 α /JAK/STAT3 Signaling Pathway to Attenuate Osteoarthritis [J]. Revista Brasileira De Farmacognosia - Brazilian Journal of Pharmacognosy, 2023, 33(5): 1022-1030.
- [50] CHEN P, ZHOU J, RUAN AM, et al. Paeoniflorin, the main monomer component of paeonia lactiflora, exhibits anti-inflammatory properties in osteoarthritis synovial inflammation [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2024, 30(5): 433-442.
- [51] ZHANG X, WU D, ZHANG L, et al. Predicting the potential mechanism of radix chimonanthi praeceocis in treating osteoarthritis by network pharmacology analysis combined with experimental validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 331: 118231.
- [52] CHEN GY, LIU XY, CHEN JQ, et al. Prediction of Rhizoma Drynariae Targets in the Treatment of Osteoarthritis Based on Network Pharmacology and Experimental Verification [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021(1): 5233462.
- [53] YANG H, HUANG J, MAO Y, et al. Vitexin alleviates interleukin-1 β -induced inflammatory responses in chondrocytes from osteoarthritis patients: Involvement of HIF-1 α pathway[J]. Scandinavian Journal of Immunology, 2019, 90(2): e12773.
- [54] 骞立刚, 孙 博, 于 泊, 等. 丹酚酸 B 减轻骨关节炎模型大鼠软骨组织损伤[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(1): 159-164.
- [55] 李 明, 李 君, 付 昆. 骨碎补总黄酮对膝骨关节炎模型兔 HIF-1 α 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2484-2488.
- [56] 庞 鑫. 鹿茸水提物对氟化钠诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解的影响及其作用机制[D]. 长春: 长春工业大学, 2024.
- [57] 王 欣, 范明宇, 汪 平. 山姜素调节 HIF-1 α /BNIP3 信号通路对 IL-1 β 诱导的软骨细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(23): 5807-5810.
- [58] 王 柯, 叶寒露. 隐丹参酮调节 HIF-1 α /BNIP3 信号通路对兔膝关节炎模型软骨细胞自噬和凋亡的影响[J]. 天津医药, 2024, 54(2): 372-378.
- [59] 丁 童, 周彦鹏, 冯立平. 红景天苷对骨关节炎大鼠软组织损伤和免疫失衡的调节作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 268-274.
- [60] CHO C, KANG LJ, JANG D, et al. *Cirsium japonicum* var. *maackii* and apigenin block Hif-2 α -induced osteoarthritic cartilage destruction [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(8): 5369-5379.
- [61] 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]. European Journal of Pharmacology, 2020, 867: 172799.
- [62] 陈朝蔚, 陈永强. 阳和汤对骨关节炎软骨细胞 HIF-1 α mRNA 影响的实验研究[J]. 中国骨伤, 2008, 21(6): 432-434.
- [63] 谢求恩, 张 雄, 徐永贵. 阳和汤对膝关节骨性关节炎患者血清及滑液中 HIF-1 α 和 VEGF 表达的影响研究[J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 458-461.
- [64] 赵 乐, 李艳彦, 王永辉, 等. 黄芪桂枝五物汤对阳虚寒凝型骨关节炎大鼠免疫相关细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 160-166.
- [65] 凌 刚, 吴 雪, 李伟泽, 等. 盘龙七片治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2025, 33(8): 24-29.
- [66] 许炜氏, 钱佳佳, 韩 龙, 等. 温经通络汤对小鼠膝骨关节炎软骨形态改变和 VEGF、MMP-13、HIF-1 α 表达情况的影响[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 6-12.
- [67] 魏 伟, 彭晨健, 顾任钧, 等. 温经通络汤含药血清对小鼠软骨细胞损伤及 I κ B- ζ /HIF-1 α /LDHA 轴的影响研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(5): 469-478.
- [68] 陈文超, 周 然, 王永辉, 等. 骨灵膏及其拆方制剂对骨关节炎氧化损伤及低氧诱导因子的作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6): 651-655.
- [69] 崔志健. 郑氏一号新伤药对大鼠跟腱末端病的防治和对 IL-1、HIF-1 α 、VEGF 表达的影响研究[D]. 成都: 成都体育学院, 2018.
- [70] 郑雪霞, 钱 凯, 韩玉凤, 等. 基于 HIF-1 α /VEGF- α 信号通路探讨南续益母颗粒抑制胶原诱导型关节炎小鼠滑膜血管新生成的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 771-780.
- [71] 刘德仁, 廖太阳, 魏义保, 等. 基于 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路研究易层敷贴缓解 TGF- β_1 诱导的膝骨关节炎大鼠滑膜纤维化的机制[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(8): 738-745.
- [72] 刘馥霖, 巴元明. 国医大师梅国强分型辨治骨痹的经验[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(15): 2939-2942.

(收稿日期: 2025-09-20; 修回日期: 2025-12-09)