·综　　述·

HIF-1α表达下调在糖尿病骨折愈合障碍中的研究进展

秦卓文　魏成建

【摘要】 糖尿病骨折愈合障碍是糖尿病严重的骨骼并发症，常表现为骨痂形成延迟、骨矿化不足及骨重塑异常，导致骨折不愈合或延迟愈合的风险显著增高。由于糖尿病特有的高血糖、微血管病变与慢性炎症等病理环境，其骨折愈合过程较非糖尿病人群更为复杂与困难。本综述通过系统梳理相关研究，聚焦于糖尿病骨折愈合的核心分子——缺氧诱导因子-1α（HIF-1α），深入探讨其表达下调的分子机制，对血管生成、骨形成及炎症氧化应激的多重负面影响，并评述靶向HIF-1α的多种治疗新策略（如脯氨酰羟化酶抑制剂、蛋白递送、联合疗法及基因与干细胞疗法）的研究进展，旨在为克服这一临床难题提供理论依据与未来的研究方向。

【关键词】 缺氧诱导因子-1α；糖尿病；骨折愈合；血管生成；氧化应激

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是世界范围内关乎人类健康的重要问题，具有患病人数多、病程长、并发症多等特点，近年发病率呈上升趋势，由2013年的10.9%增加到2018～2019年的12.4%[1]。高血糖（hyperglycemia，HG）水平会导致较长时间的炎症期，从而损伤受影响区域的血管和细胞，使局部因缺血处于缺氧（低氧）状态，更易受感染和组织死亡的影响[2]。

骨折愈合高度依赖局部充足的血液供应、适度的炎症环境、成骨细胞与破骨细胞的动态平衡以及多种生长因子与信号分子的时空特异性表达。DM特有的病理生理环境，如慢性持续性HG、微血管功能障碍引发的组织低灌注与缺氧、以及持续存在的慢性低度炎症状态等，可直接损害成骨细胞功能并促进其凋亡，导致愈合区域组织缺氧及营养供应不足，破坏愈合所需的免疫细胞动态平衡等，最终导致DM状态下骨折愈合进程受阻[3]。

缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1 alpha，HIF-1α）是细胞适应低氧环境（如骨折修复过程）的关键转录因子，具有调控血管生成、骨生成和能量代谢过程的作用[4]。其表达下调会抑制骨折愈合所必需的血管生成、骨祖细胞募集与分化（成骨与破骨过程）、以及关键代谢或修复通路[5]。在正常骨折愈合的早期炎症期与软骨痂形成期，缺氧环境会迅速诱导HIF-1α表达上调，加速募集炎症细胞，促进间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）向成骨或成软骨细胞分化，刺激新生血管长入骨折区域，为后续骨化提供氧气和营养支持[6]；而在DM状态下，尽管骨折局部存在缺氧应激，HIF-1α的表达水平及转录活性却出现显著的抑制或下调现象，其机制可能涉及HG、激活泛素-蛋白酶体降解、持续活性氧（reactive oxygen species，ROS）加剧以及DM性微血管病变造成的局部缺氧程度超出生理代偿范围等多种因素[7-8]。HIF-1α的下调直接削弱了促血管生成、促细胞适应与促成骨分化能力，成为DM骨折愈合障碍的重要分子基础。

然而，当前临床常规治疗方案在改善DM患者骨折愈合方面存在显著局限性。①HG环境会持续损害HIF-1α的稳定性，从而限制了血管新生和骨形成[9-10]。单纯的全身性血糖控制对于逆转骨折部位已形成的局部病理微环境作用有限。②由于DM患者存在微血管病变、免疫功能受损和炎症持续等问题，导致感染、伤口愈合不良、不愈合或延迟愈合等术后并发症出现风险更高[11]。这使得即使是最佳的机械固定也可能因为生物学环境的缺陷而效果不佳[12]。③使用双膦酸盐和特立帕肽（甲状旁腺激素）等针对骨质疏松症的治疗药物在非DM患者中能有效促进骨形成或抑制骨吸收[13]。然而，这些药物主要靶向骨吸收或成骨细胞增殖，并未直接解决DM状态下HIF-1α表达下调所导致的血管生成障碍等核心病理机制[14]。基于此，本综述旨在梳理HIF-1α表达下调的分子机制，对血管生成、骨形成及炎症氧化应激的多重负面影响，以及评述HIF-1α的多种治疗新策略，为研究开发出有效可靠的治疗方案奠定基础。

一、文献检索策略

本文以“hypoxia-inducible factor-1 alpha”“diabetes mellitus”“fracture healing”“angiogenesis”“oxidative stress”为英文关键词，在PubMed和Web of Science数据库中进行检索；以“HIF-1α”“糖尿病”“骨折愈合”“血管生成”“氧化应激”为中文关键词，在中国知网、万方数据库中进行检索，截止时间2025年9月30日。

文献纳入标准：①研究内容聚焦于HIF-1α表达下调在DM相关骨折愈合障碍中的作用机制，且涉及血管生成或氧化应激通路；②优先选择收录于Web of Science核心合集（Clarivate Analytics，2025年版）中属于JCR Q1或Q2分区的期刊或2024年最新影响因子≥3.0，中文文献需来自北大核心或CSCD期刊；③优先选择原始研究（如随机对照试验、动

DOI：10.3969/j.issn.1674-8573.2026.05.019
作者单位：南京中医药大学第一临床医学院，南京 210029
通信作者：魏成建，E-mail：drwcjtcm@sina.com

物实验、细胞机制研究）及高质量系统性综述或Meta分析；④优先选择发表于2020年1月1日之后（即近5年内）的高质量文献。

排除标准：①学位论文、会议摘要、评论、新闻报道、社论等非研究性文献；②非中文或英文文献；③研究方法描述不清、数据不可靠、无伦理声明（如涉及动物或人体实验）或明显存在偏倚风险的文献；④无法获取全文或关键信息缺失的文献。

文献筛选流程遵循PRISMA原则。初步检索获得文献1494篇，经去重、标题摘要筛选及全文评估后，最终纳入51篇符合标准的文献进行系统综述。其中基础研究28篇（54.9%）、动物实验11篇（21.6%）、临床或人群研究2篇（3.9%，含系统性综述与指南）、综述类文献10篇（19.6%）。

二、HIF-1α下调的分子机制

（一）PHDs介导的羟基化降解

在常氧条件下，HIF-1α的稳定性受到脯氨酰羟化酶（prolyl hydroxylase，PHDs）的严格调控。相关研究指出，PHDs通过羟基化HIF-1α的特定脯氨酸残基，使其被泛素连接酶复合物识别，进而通过蛋白酶体途径降解[10,15]。DM环境中，PHDs活性异常增强，HG通过上调肿瘤抑制蛋白（p53）和糖酵解与凋亡调控因子（TIGAR）表达，激活PHDs，导致HIF-1α降解加速。Chen等[16]通过DM心肌细胞和db/db小鼠模型实验发现，HG能显著增加PHDs表达并降低HIF-1α水平。其调控机制可能为：线粒体去乙酰化酶3（SIRT3）可通过抑制p53-PHDs轴稳定HIF-1α，DM状态下SIRT3功能受损，从而加剧PHDs介导的降解。此外，在一项关于激酶磷酸化E3泛素-蛋白连接酶（seven in absentia homolog 2，SIAH2）调节HIF-1α表达水平的研究中发现，SIAH2可通过降解PHDs稳定HIF-1α，但在DM微环境中该通路可能失去调控作用[17]。

（二）DM微环境对HIF-1α的抑制

HG和DM相关代谢紊乱可直接抑制HIF-1α的表达与功能。HG直接抑制缺氧反应，DM患者的持续HG状态损害细胞对缺氧的应答能力，抑制HIF-1α通路的激活。Cai等[18]通过2型DM大鼠的骨再生和新再生骨的生物力学研究发现，DM组大鼠在巩固4周后出现HIF-1α和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）表达下降的情况，其中HIF-1α信号表达显著受损。氧化应激与代谢紊乱，Ting等[19]在一项Mφs胆固醇负荷调节PHDs活性的研究中发现，DM微环境中的ROS积累通过激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NrF2）等通路，间接增强PHDs活性，从而进一步降解HIF-1α。另一项针对胆固醇和HIF-1α与动脉粥样硬化的危险关系研究也发现，胆固醇的累积和氧化应激反应也可抑制HIF-1α的转录活性[20]。下游效应，在针对HIF-1α对DM伤口愈合影响的相关研究中发现，HIF-1α下调导致其靶基因（如VEGF）表达减少，从而抑制血管生成和骨修复。DM动物模型中，骨折部位HIF-1α和VEGF水平显著降低，并伴随着骨再生和骨生物力学性能的下降[18,21]。

（三）信号通路调控失衡

1. p53/TIGAR信号通路。在HG环境下，细胞内的葡萄糖代谢异常增强，导致线粒体电子传递链（ETC）超负荷，从而显著增加ROS的产生，这种线粒体ROS的过量积累被认为是启动DM并发症各种下游损伤途径的核心上游事件[22-23]。持续的氧化应激会导致细胞特别是DNA损伤，HG会增加肾小管上皮细胞的ROS生成，进而诱导DNA损伤和细胞衰老[24]。DNA损伤是p53激活的重要信号[25]，当DNA损伤发生时，p53会被翻译后修饰（如磷酸化、乙酰化），从而稳定化并激活其转录活性。在缺氧条件下，p53被激活并上调其下游靶基因TIGAR的表达[26]。相关研究表明，在HG条件下，被激活的p53会上调TIGAR，通过其在调节细胞氧化还原状态中的作用，可能为PHDs提供一个有利的微环境，或直接影响其活性。PHDs的活性也受到ROS水平的影响。虽然具体的分子机制尚待完全阐明，但TIGAR对抗氧化应激的能力可能间接影响PHDs的功能，例如通过调节线粒体ROS水平或铁稳态，从而影响HIF-1α的稳定性[16]，形成了一个“HG诱导→线粒体ROS累积→DNA损伤→p53激活→TIGAR上调→PHDs活性增强→HIF-1α降解”的负反馈调节回路。

2. 微小RNA-143（miR-143）/白细胞介素-6-信号转导与转录激活因子3（IL-6-STAT3）/HIF-1α信号通路。miR-143通过负性调控基因表达参与细胞增殖、分化和凋亡等过程，miR-143与IL-6 mRNA结合，最终导致IL-6蛋白表达减少[27]。STAT3是HIF-1α基因转录的关键激活因子，IL-6的减少会抑制其对Janus激酶（JAK）/STAT3信号通路的激活，STAT3活性的降低直接影响HIF-1α的转录，导致HIF-1α mRNA水平下降[28]。因此，miR-143通过抑制IL-6-STAT3轴，可能间接影响HIF-1α的稳定性，导致其蛋白水平下降。

3. AMP激活的蛋白激酶（AMPK）-Yes相关蛋白1/转录共激活因子TAZ（YAP1/TAZ）通路。Ruan等[29]通过小鼠实验证明，二甲双胍可通过抑制YAP1/TAZ信号通路，解除对骨内皮细胞中HIF-1α靶基因的负向调节作用，从而促进血管生成。

4. 半胱氨酸蛋白酶（SENP3）/HIF-1α/过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPAR-γ）轴。Wang等[30]通过SENP3参与骨质疏松症分子机制的研究证实，SENP3能够通过去小泛素相关修饰剂蛋白化增强HIF-1α的稳定性，促进PPAR-γ表达，但DM大鼠模型中SENP3过表达会抑制该通路，导致骨分化障碍。

5. 其他调节因子。Liu等[31]通过研究发现，含有OUT结构域的泛素醛结合蛋白1（OTUB1）作为一种K48链特异性去泛素化酶，通过独立于PHD/VHL和缺氧诱导因子抑制因子的方式增强缺氧信号传导。具体机制为：OTUB1通过非典型抑制机制阻断HIF-1α的K48连接泛素化，从而维持HIF-1α的蛋白稳定性。然而，DM微环境是否会影响OTUB1的表达水平，目前尚待进一步研究。

三、HIF-1α下调对骨折愈合的影响

（一）血管生成障碍

1. 减少VEGF等促血管生成因子的产生。HIF-1α通过结合缺氧反应元件（hypoxia response elements，HRE）增强

VEGF基因的转录，从而刺激内皮细胞的增殖、迁移和新血管形成，这一关联性导致HIF-1α的下调，进而导致VEGF表达的减少。除了VEGF，HIF-1α还调控其他促血管生成因子，如血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子-2和转化生长因子-β3[32-33]。因此，下调HIF-1α不仅减少VEGF，还会协同削弱整个促血管生成信号网络。

2. 转录调控网络破坏。Jayasuriya等[34]研究Nrf2在转移相关肺腺癌转录本1（MALAT1）/HIF-1α环中对DM足溃疡血管生成调控的作用时发现，HIF-1α表达下调会破坏MALAT1/HIF-1α正反馈环路，进而影响Nrf2调控血管生成功能。

3. 巨噬细胞的浸润抑制。Bai等[35]在一项关于巨噬细胞HIF-1α信号通路在材料诱导的骨诱导中参与血管生成的研究中发现，HIF-1α下调会抑制巨噬细胞的浸润。缺氧条件下，巨噬细胞HIF信号通路的激活显著提升了磷酸三钙（TCPs）组的血管生成水平，其共培养条件培养基亦显著促进了人脐静脉内皮细胞（HUVECs）的迁移和成血管活性。然而，阻断HIF-1α表达或清除巨噬细胞后，TCPs介导的血管生成效应被显著减弱。

（二）骨形成与细胞功能抑制

1. 成骨分化受阻。Pan等[36]通过实验发现，在缺氧条件下HIF-1α与成骨负调控因子（NOG）启动子的HRE（-1 505至-1 502）结合会增强NOG转录，从而抑制牙周膜干细胞（PDLSCs）的成骨分化，HIF-1α的缺失会解除其对NOG基因的抑制，进而阻断骨形成信号。

2. 干细胞功能受损。相关研究表明[37]，HIF-1α通过VEGF/蛋白激酶B（AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路调控MSC的成骨分化过程，其下调可使骨髓干细胞（BMSCs）和脂肪干细胞（ADSCs）的成骨能力显著降低。

3. 骨代谢失衡。在一项关于蛋白质转导结构域（PTD）局部给药对DM小鼠骨形成的研究中[38]，DM小鼠种植体周围骨体积（BV）和骨-种植体接触率（BIC）较对照组显著降低，与HIF-1α下调导致的基因表达异常（如趋化因子配体2、趋化因子配体5等炎性因子上调）具有直接相关性。

（三）炎症与氧化应激失衡

1. 氧化应激加剧。DM骨折愈合过程中，ROS水平显著升高，HIF-1α作为氧化应激的关键应答因子，其下调使细胞失去抗氧化保护，导致成骨细胞死亡，延迟骨再生并降低骨生物力学。相关研究证实[18,39]，低水平激光治疗可通过激活ROS/HIF-1α轴促进转化生长因子-β和VEGF表达，促进干细胞的成骨分化及血管再生，而阻断此通路则使治疗失效。

2. 巨噬细胞功能障碍。HIF-1α参与调控巨噬细胞的表型转化及炎症消退。Pang等[21]与Saber等[40]分别在研究中表明，在DM条件下HIF-1α的稳定性不足导致巨噬细胞持续处于促炎状态（M1型），并持续释放过量的炎性因子（如TNF-α、IL-6），抑制骨愈合并延长炎症期。

3. 免疫-代谢网络失调。Chen等[41]总结发现HIF-1α可通过调节核因子κB受体活化因子配体/Notch受体1信号通路影响破骨细胞的分化。在DM环境中，HIF-1α下调可导致破骨细胞活性失衡，加速骨吸收速度，进一步破坏骨折区的骨重塑平衡。

四、靶向HIF-1α的治疗策略

（一）PHDs抑制剂的应用

PHDs在常氧条件下会通过羟基化降解HIF-1α，而HG环境会加剧这一过程，减弱HIF-1α的稳定表达。PHDs抑制剂通过阻断HIF-1α降解，增强其下游促血管生成与成骨相关基因表达，从而改善骨折愈合。相关实验[42]证明PHDs抑制剂去铁胺（deferoxamine，DFO）可模拟缺氧微环境，维持HIF-1α蛋白的稳定性，激活下游VEGF、血管生成素等靶向基因，促进骨折部位的血管再生与骨痂矿化。

（二）HIF-1α直接递送系统

为克服DM环境中HIF-1α表达不足，直接递送功能性HIF-1α蛋白至骨折部位成为关键策略。Oh等[38]利用蛋白质转导结构域（PTD）介导的DNA递送系统，将外源性HIF-1α导入DM小鼠和正常小鼠的双侧股骨中，在DM小鼠模型中，PTD-HIF-1α凝胶注射使植入物周围BV增加32%，BIC提升36.2%。生物信息学分析表明，外源性HIF-1α能显著上调DM骨组织中促愈合基因（如趋化因子配体2），其干预处理后DM骨组织中有21个相关靶基因表达模式转为促骨形成表型。

（三）HIF-1α稳定剂的联合治疗

单一疗法在复杂DM骨折环境中可能疗效有限，联合应用不同HIF-1α稳定剂可发挥协同效应。Lang等[42]发现巨噬细胞迁移抑制因子（MIF）与DFO联用可增强HIF-1α稳定性。DFO通过抑制PHDs稳定HIF-1α，而MIF通过激活磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）/AKT信号通路进一步提高HIF-1α转录活性。尽管动物模型实验中联用未显著超越单用DFO的促愈合效果，但体外实验证实联用后MSC的成骨分化能力提高约50%。Tang等[43]将PHDs抑制剂（FG-4592）与富血小板血浆（PRP）联用，相较于单独使用稳定剂组，可显著上调HIF-1α及其靶基因增强内皮祖细胞募集、新生血管形成以及细胞增殖和迁移，从而加速DM伤口愈合。

（四）基因与干细胞疗法

1. 干细胞疗法。Liu等[44]将ADSCs负载于β-几丁质纳米纤维（β-ChNF）水凝胶中，移植至DM小鼠创面，负载ADSC的β-ChNF水凝胶加速了db/db DM小鼠的皮肤细胞增殖、上皮化和组织肉芽的形成。相关机制为ADSCs过表达HIF-1α后，通过激活醛缩酶A-HIF-1α/基质金属蛋白酶9（MMP9）轴，使VEGF、MMP9和TIMP金属肽酶抑制剂1（TIMP1）的表达上调，加速了创口愈合过程。

2. 基因调控技术。Guo等[45]研究发现长链非编码RNA H19通过招募组蛋白甲基化酶（EZH2），增强HIF-1α的启动子区H3K4me3修饰，使HIF-1α表达增加70%，并促进DM小鼠骨折部位成纤维细胞活化与胶原沉积。此外，抑制负向调控因子（如miR-206）也可通过解除对HIF-1α的抑制，提高CD34+血管内皮细胞密度和愈合速度，达到促进DM伤口愈合的作用[46]。

五、靶向HIF-1α治疗的局限性

（一）PHDs抑制剂的脱靶效应与长期安全性风险

PHDs家族包含PHD1、PHD2和PHD3等多个成员，它们不仅调控HIF-1α，还可能参与其他非HIF相关底物（如IκB激酶β、激活转录因子4）的修饰。PHDs抑制剂的选择性不足可能导致对这些非HIF底物的脱靶效应，进而干扰核因子κB通路和内质网应激反应，引发不可预见的副作用。例如，长期使用PHDs抑制剂在DM动物模型中观察到红细胞增多症、血压升高，甚至潜在的促肿瘤倾向。此外，DM患者常伴有多种并发症，其生理系统对药物的耐受性较差，PHDs抑制剂的脱靶效应可能加剧已有的病理状态，进一步增加了其在DM性骨折愈合中的应用风险[47-48]。

（二）HIF-1α在骨折愈合时序中的双重调控矛盾

骨折愈合是一个动态且复杂的生物学过程，通常包括炎症期、软骨痂期、硬骨痂期和骨重塑期。HIF-1α在愈合早期（炎症-软骨痂期）发挥着积极作用，促进血管新生和MSC的募集，从而为骨折区域提供氧气和营养，加速初期愈合。然而，在愈合晚期（硬骨痂重塑期），HIF-1α的持续高表达可能延长破骨细胞的存活并加剧骨吸收，最终导致骨量丢失[49]。因此，如何精确控制HIF-1α的表达水平和作用时间成为一个巨大的挑战。

（三）基因与干细胞疗法的免疫、致瘤及递送瓶颈

HIF-1α基因编辑存在脱靶突变和染色体异常的风险，这可能导致不可预测的基因组改变和潜在的致病效应。HG环境下导致细胞功能受损，对靶向基因编辑系统的反应可能不如正常细胞，此外HIF-1α的过表达还可以促进肿瘤增殖和转移，提示对HIF-1α的基因编辑应格外谨慎，避免在治疗过程中意外诱发肿瘤发生[50]。干细胞疗法也面临着移植存活率低及免疫排斥等挑战[51]。递送效率方面，基因编辑工具与干细胞疗法向骨折部位的精准递送仍面临严峻挑战。受HG微环境影响，水凝胶、外泌体等局部载体稳定性下降、体内半衰期缩短，导致骨痂区域生物利用度不足，严重制约治疗效果。因此，如何提升递送系统在糖尿病骨折愈合中的靶向性与有效性，仍是亟待突破的关键问题。

六、结论

HIF-1α下调是DM骨折愈合障碍的核心环节，深入研究其下调的复杂机制（PHDs降解加速、微环境直接抑制、信号通路调控失衡等）及演化结局（血管生成障碍、骨形成抑制、炎症及氧化应激失衡等）对开发靶向干预治疗策略具有重要意义。以PHDs抑制剂、HIF-1α直接递送、联合用药和基因与干细胞工程化为代表的新型疗法，在临床前研究中展现出促进DM骨折愈合的卓越潜力。未来研究可能在优化治疗的时空精准性、探索高效药物使用联合方案、克服递送问题等方向出现突破性进展。靶向恢复HIF-1α功能有望为克服DM性骨折愈合这一临床难题提供革命性的解决方案。

参 考 文 献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.

[2] Mohsin F, Javaid S, Tariq M, et al. Molecular immunological mechanisms of impaired wound healing in diabetic foot ulcers (DFU), current therapeutic strategies and future directions[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112713.

[3] Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, et al. The impact of Type 2 diabetes on bone fracture healing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 6.

[4] 杨虎, 郑宇, 王通, 等. 低氧诱导因子-1α促进骨折早期愈合的机制[J]. 中医正骨, 2024, 36(6): 52-57.

[5] Zhang L, Jin L, Guo J, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia enhances bone fracture healing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11: 582670.

[6] Melis S, Trompet D, Chagin AS, et al. Skeletal stem and progenitor cells in bone physiology, ageing and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2025, 21(3): 135-153.

[7] Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications[J]. Diabetologia, 2021, 64(4): 709-716.

[8] Peng J, Zhu H, Ruan B, et al. miR-155 promotes m6A modification of SOX2 mRNA through targeted regulation of HIF-1α and delays wound healing in diabetic foot ulcer in vitro models[J]. J Diabetes Investig, 2025, 16(1): 60-71.

[9] Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes[J]. J Clin Invest, 2020, 130(10): 5063-5073.

[10] Rezaei A, Li Y, Turmaine M, et al. Hypoxia mimetics restore bone biomineralisation in hyperglycaemic environments[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13944.

[11] Phyo N, Wee A. Managing acute ankle and hindfoot fracture in diabetic patients[J]. Foot Ankle Clin, 2022, 27(3): 639-654.

[12] Zhang R, Cai Q, Ma J, et al. Recent advancements in non-surgical approaches for the management of delayed union and nonunion in long bone fractures of the extremities: a review[J]. Adv Ther, 2026, 43(1): 127-149.

[13] Marino S, Bellido T. PTH receptor signalling, osteocytes and bone disease induced by diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(11): 661-672.

[14] Shen Y, Zhang Y, Zhou Z, et al. Dysfunction of macrophages leads to diabetic bone regeneration deficiency[J]. Front Immunol, 2022, 13: 990457.

[15] David BT, Curtin JJ, Brown JL, et al. Treatment with hypoxia-mimetics protects cultured rat Schwann cells against oxidative stress-induced cell death[J]. Glia, 2021, 69(9): 2215-2234.

[16] Chen JX, Li L, Cantrell AC, et al. High glucose activates prolyl hydroxylases and disrupts HIF-α signaling via the P53/TIGAR pathway in cardiomyocyte[J]. Cells, 2023, 12(7): 1060.

[17] Xu D, Li C. Regulation of the SIAH2-HIF-1 axis by protein kinases and its implication in cancer therapy[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 646687.

[18] Cai F, Liu Y, Liu K, et al. Diabetes mellitus impairs bone regeneration and biomechanics[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 169.

[19] Ting KKY, Yu P, Dow R, et al. Cholesterol accumulation impairs HIF-1α-dependent immunometabolic reprogramming of LPS-stimulated macrophages by upregulating the NRF2 pathway[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11162.

[20] Thomas C, Leleu D, Masson D. Cholesterol and HIF-1α: dangerous liaisons in atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 868958.

[21] Pang L, Tian P, Cui X, et al. In situ photo-cross-linking hydrogel accelerates diabetic wound healing through restored hypoxia-inducible factor 1-alpha pathway and regulated inflammation[J].

ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(25): 29363-29379.
[22] Dong H, Sun Y, Nie L, et al. Metabolic memory: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 38.
[23] Mukai E, Fujimoto S, Inagaki N. Role of reactive oxygen species in glucose metabolism disorder in diabetic pancreatic β-cells[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1228.
[24] Eleftheriadis T, Pissas G, Filippidis G, et al. Dapagliflozin prevents high-glucose-induced cellular senescence in renal tubular epithelial cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 16107.
[25] Jiménez AG, Paul KD, Benson M, et al. Cellular metabolic pathways of aging in dogs: could p53 and SIRT1 be at play?[J]. Geroscience, 2024, 46(2): 1895-1908.
[26] Tang J, Chen L, Qin ZH, et al. Structure, regulation, and biological functions of TIGAR and its role in diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(10): 1547-1555.
[27] Wang L, Qiu JG, He J, et al. Suppression of miR-143 contributes to overexpression of IL-6, HIF-1α and NF-κB p65 in Cr(VI)-induced human exposure and tumor growth[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 378: 114603.
[28] Izraely S, Ben-Menachem S, Malka S, et al. The vicious cycle of melanoma-microglia crosstalk: inter-melanoma variations in the brain-metastasis-promoting IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Cells, 2023, 12(11): 1513.
[29] Ruan Z, Yin H, Wan TF, et al. Metformin accelerates bone fracture healing by promoting type H vessel formation through inhibition of YAP1/TAZ expression[J]. Bone Res, 2023, 11(1): 45.
[30] Wang C, Zhu X, Chen R, et al. Overexpression of SENP3 promotes PPAR-γ transcription through the increase of HIF-1α stability via SUMO2/3 and participates in molecular mechanisms of osteoporosis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 577: 112014.
[31] Liu X, Deng H, Tang J, et al. OTUB1 augments hypoxia signaling via its non-canonical ubiquitination inhibition of HIF-1α during hypoxia adaptation[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 560.
[32] Wlodarczyk J, Leng A, Abadchi SN, et al. Transfection of hypoxia-inducible factor-1α mRNA upregulates the expression of genes encoding angiogenic growth factors[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 6738.
[33] Fang J, Chang X. Celastrol inhibits the proliferation and angiogenesis of high glucose-induced human retinal endothelial cells[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 65.
[34] Jayasuriya R, Dhamodharan U, Karan AN, et al. Role of Nrf2 in MALAT1/HIF-1α loop on the regulation of angiogenesis in diabetic foot ulcer[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 156: 168-175.
[35] Bai H, Guo X, Tan Y, et al. Hypoxia inducible factor-1 signaling pathway in macrophage involved angiogenesis in materials-instructed osteo-induction[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(34): 6483-6495.
[36] Pan Y, Liu Z, Tang Y, et al. HIF-1α drives the transcription of NOG to inhibit osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in response to hypoxia[J]. Exp Cell Res, 2022, 419(2): 113324.
[37] Song S, Zhang G, Chen X, et al. HIF-1α increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis via the HIF-1α/VEGF/AKT/mTOR signaling pathway[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 257.
[38] Oh SM, Shin JS, Kim IK, et al. Therapeutic effects of HIF-1α on bone formation around implants in diabetic mice using cell-penetrating DNA-binding protein[J]. Molecules, 2019, 24(4) :760.
[39] Bai J, Li L, Kou N, et al. Low level laser therapy promotes bone regeneration by coupling angiogenesis and osteogenesis [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 432.
[40] Saber S, Abdelhady R, Elhemely MA, et al. Nanoscale systems for local activation of hypoxia-inducible factor-1 alpha: a new approach in diabetic wound management[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 13735-13762.
[41] Chen W, Wu PF, Yu F, et al. HIF-1α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. Cells, 2022, 11(22): 3552.
[42] Lang A, Stefanowski J, Pfeiffenberger M, et al. MIF does only marginally enhance the pro-regenerative capacities of DFO in a mouse-osteotomy-model of compromised bone healing conditions [J]. Bone, 2022, 154: 116247.
[43] Tang D, Lin Q, Li PW, et al. FG-4592 combined with PRP significantly accelerates the healing of refractory diabetic wounds by upregulating HIF-1α[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 14292.
[44] Liu Y, Ma R, Juan D, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-loaded β-chitin nanofiber hydrogel activates the AldoA/HIF-1α pathway to promote diabetic wound healing [J]. Am J Stem Cells, 2023, 12(1): 1-11.
[45] Guo JR, Yin L, Chen YQ, et al. Autologous blood transfusion augments impaired wound healing in diabetic mice by enhancing lncRNA H19 expression via the HIF-1α signaling pathway[J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 84.
[46] Bai Z, Zhou D, Tao K, et al. The role of microrna-206 in the regulation of diabetic wound healing via hypoxia-inducible factor 1-alpha[J]. Biochem Genet, 2025, 63(1): 393-410.
[47] Wang D, Zhao W, Wang Y, et al. Recent advance of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases inhibitors for anemia therapy [J]. Eur J Med Chem, 2025, 297: 117907.
[48] Liu J, Gao Y, Zhang X. A patent review on hypoxia-inducible factor (HIF) modulators (2021-2023)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2024, 34(8): 651-664.
[49] Tian Y, Shao Q, Tang Y, et al. HIF-1α regulates osteoclast activation and mediates osteogenesis during mandibular bone repair via CT-1[J]. Oral Dis, 2022, 28(2): 428-441.
[50] Pan Y, Yang X, Zeng Z, et al. ^{124}I-labelled BMSC-derived extracellular vesicles deliver CRISPR/Cas9 ribonucleoproteins with a GFP-reporter system to inhibit osteosarcoma proliferation and metastasis[J]. J Extracell Vesicles, 2025, 14(7): e70130.
[51] Zeng CW. Advancing spinal cord injury treatment through stem cell therapy: a comprehensive review of cell types, challenges, and emerging technologies in regenerative medicine[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14349.

（收稿日期：2025-11-14）
（本文编辑：龚哲妮）

引用格式

秦卓文, 魏成建. HIF-1α表达下调在糖尿病骨折愈合障碍中的研究进展[J]. 骨科, 2026, 17(5): 502-506. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2026.05.019.