

· 综 述 ·

印度刺猬蛋白调控关节软骨代谢的研究进展

张云辉, 吴俊德, 陈兆军, 潘旭月, 魏芳远

(北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退行性关节疾病, 其特征是关节软骨逐渐退化和功能丧失。印度刺猬蛋白 (Indian hedgehog, IHH) 作为 Hedgehog 信号通路的核心配体, 通过复杂的信号网络调控软骨细胞增殖、分化及凋亡的动态平衡, 在关节软骨发育与稳态维持过程中发挥关键作用。近年来, 寻找与 OA 诊断和治疗相关的生物标志物及潜在治疗靶点一直是一个热门的研究方向, 而多项研究已证实 IHH 与关节软骨代谢高度相关。本文概述了 IHH 对 IHH 调控关节软骨代谢的信号通路、作用机制及作为潜在治疗靶点的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎; 软骨, 关节; 软骨细胞; 代谢; 印度刺猬蛋白; 综述

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性、进行性的关节疾病, 其发病机制涉及关节软骨的多层面病理改变^[1]。首先, 软骨作为一种高度特化的无血管组织, 其自我修复能力受到显著限制^[2]; 其次, 软骨细胞是软骨组织中唯一的细胞类型, 其代谢异常被认为是 OA 的核心病理特征之一^[3]。近年来的研究表明, 印度刺猬蛋白 (Indian hedgehog, IHH) 作为一种非胶原蛋白, 与软骨代谢之间存在高度相关性^[4]。研究^[5-6]发现, 通过 IHH 相关抑制剂、siRNA、microRNA 及中药等可有效调控关节软骨细胞的凋亡、肥大进程及代谢失衡, 提示 IHH 在靶向治疗软骨代谢异常中具有潜在价值。尽管已有研究揭示了 IHH 在软骨代谢中具有调控作用, 但其具体的信号转导机制尚未完全阐明^[7]。本文就 IHH 调控关节软骨代谢的信号通路、作用机制及作为潜在治疗靶点的研究进展进行了综述。

1 IHH 概述

IHH 作为 Hedgehog 信号通路中的核心配体之一, 主要由前肥大软骨细胞合成与分泌^[8]。在骨骼发育中, IHH 发挥双重调控作用: 一方面通过促进生长板软骨细胞外基质合成, 维持软骨稳态; 另一方面通过启动软骨细胞肥大化程序, 推动软骨内成骨进程^[9]。IHH 在骨骼发育和软骨代谢中的作用机制复杂且多样, 其调控网络涉及多种信号通路, 如经典 IHH/胶质瘤相关癌基因同源物 (glioma-associated

oncogene homolog, Gli) 信号通路、IHH-甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) 负反馈环路、Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP)-IHH 正反馈环路等, 并通过这些信号通路与多种细胞因子的相互作用实现调控。

2 IHH 调控关节软骨代谢的信号通路

2.1 IHH-Gli 信号通路

IHH/Gli 信号通路主要由 IHH 配体、跨膜受体、转录因子和信号调节因子组成, 这些成分协同工作以调控信号级联反应^[10]。在大多数情况下, 该通路的激活呈现配体非依赖特征^[11]; 但在软骨发育的微环境中, 该通路的激活依赖配体-受体相互作用^[12]。当 IHH 配体与靶细胞膜表面 Ptc1 受体结合时, 可诱导 Ptc1 从初级纤毛结构中解离, 从而解除其对 Smo 蛋白的抑制作用。随后, 被释放的 Smo 通过向纤毛内部移位, 激活细胞内 IHH-Gli 信号转导通路。激活的 IHH/Gli 信号通路通过多级调控网络诱导下游转录因子的表达, 这些转录因子在软骨发育和稳态维持中发挥着不可替代的作用。下游转录因子主要包括 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 和性别决定区 Y 框转录因子 9 (sex-determining region Y box transcription factor 9, SOX9)。Runx2 作为重要的转录因子, 主要负责调控与软骨细胞肥大和基质降解相关的下游基因的表达, 如基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase 13, MMP-13) 和 X 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen X $\alpha 1$, Col10 $\alpha 1$)^[13]。MMP-13 能够直接降解软骨组织的细胞外基质, 而 Col10 $\alpha 1$ 则促进细胞外基质的钙化, 二者协同推动软骨向骨的转

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7232026)

通讯作者: 魏芳远 E-mail: footwfy@126.com

换进程^[14]。SOX9 是软骨形成的关键调控因子,能直接结合 II 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 等软骨特异性基因的启动子区域,激活基因表达,从而促进软骨基质的合成与分泌^[15]。骨形态发生蛋白作为转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族成员,不仅能诱导未分化的间充质干细胞向软骨细胞分化,还可直接调控软骨基质中胶原蛋白、蛋白聚糖等重要成分的合成与分泌,维持软骨组织的正常结构和功能^[16]。IHH-Gli 信号通路的激活能够调控 β -连环蛋白的稳定性,从而影响软骨细胞分化和肥大的进程^[17]。当 β -连环蛋白完成稳定化并发生核转位后,其在细胞核内与 T 细胞因子/淋巴样增强因子家族转录因子等调控元件结合,共同调控软骨细胞分化和肥大相关基因的表达^[17]。通过上述转录因子的协同作用,IHH-Gli 信号通路及其下游转录因子在软骨发育和稳态维持中构成了一个复杂而精细的调控网络。这些转录因子之间的相互作用对于软骨组织的正常发育和功能至关重要。

2.2 IHH-PTHrP 负反馈环路

PTHrP 最初在恶性肿瘤所致的高钙血症中被发现,因其能够与 I 型甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 受体结合并模拟 PTH 的生物学功能而备受关注^[18]。在软骨发育过程中,PTHrP 通过激活甲状旁腺激素 I 型受体 (parathyroid hormone 1 receptor, PTH1R) 信号通路,能够有效抑制软骨细胞的肥大与分化,并维持其增殖能力,从而确保软骨组织的稳态发育。通过调控细胞分化时序,PTHrP 避免了软骨过早矿化,对骨骼生长板的形态构建和功能维持具有至关重要的作用^[19]。

IHH-PTHrP 负反馈调控机制的经典模型可追溯至 1996 年 Lanske 和 Vortkamp 的开创性研究^[20]。该模型揭示:软骨细胞分化进程受 PTHrP 信号与 IHH 的双向调控。具体而言,增殖期软骨细胞分泌的 IHH 可向周围扩散,激活软骨膜细胞中的 PTHrP 表达;升高的 PTHrP 通过 PTH1R 信号反馈抑制软骨细胞的肥大与分化,同时下调 IHH 的生成,形成动态平衡的调控环路。Vortkamp 团队在雏鸡肢体模型中验证了这一机制,发现 IHH 过表达不仅抑制软骨细胞的肥大与分化,还显著性上调关节区 PTHrP 的表达^[20]。Etschmaier 等^[21]通过离体骨切片培养实验进一步证实,在生长板损伤修复过程中,IHH-PTHrP 反馈环对

软骨细胞增殖与分化平衡的调控作用至关重要。值得注意的是,近年来的研究揭示 IHH 信号在生长板调控中存在 PTHrP 非依赖性通路。Kobayashi 等^[22]研究发现,IHH 可直接驱动关节周围软骨细胞向柱状增殖表型分化,此过程不依赖 PTHrP。这些发现提示,IHH-PTHrP 网络可能存在层级化调控模式:经典反馈环主导稳态调控,而 PTHrP 非依赖通路则在特定发育阶段或微环境条件下发挥补充调节作用。

2.3 YAP-IHH 正反馈环路

转录共激活因子 YAP 作为 Hippo 信号通路的核心效应分子,通过多层级调控机制参与软骨细胞动态平衡的维持^[23]。近年研究表明,YAP 的表达模式与亚细胞定位在软骨细胞不同生命周期阶段呈现动态演变,这种时空特异性赋予其促增殖与抑分化的双重生物学效应^[24]。

在软骨细胞增殖调控层面,YAP 的核心定位是其发挥促软骨细胞增殖作用。当 Hippo 通路被阻断时,去磷酸化的 YAP 通过与核内转录增强相关结构域蛋白 (transcriptional enhanced associated domain protein, TEAD) 结合,激活与细胞周期相关基因的表达^[25]。邓新超等^[26]通过构建软骨细胞体外培养模型证实,通过藏红花素干预上调 YAP 表达后,软骨细胞增殖指数显著提升。在分化调控领域,YAP 展现出阶段特异性的双重调控特性。在骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 向软骨细胞分化的初始阶段,YAP 通过抑制 SOX9 等核心软骨分化因子的表达发挥负向调控作用^[27]。Zhu 等^[28]通过维替泊芬 (YAP 特异性抑制剂) 干预 BMSCs 分化模型,发现 YAP 抑制可显著增强 II 型胶原等软骨特异性细胞外基质的合成。然而,在软骨细胞成熟阶段,YAP 通过与 Runx2 等转录因子形成复合物,通过表观遗传修饰调控 Col10 $\alpha 1$ 等肥大相关基因的表达,从而加速软骨细胞向肥大表型转化^[29]。这种双重调控特性表明,YAP 在软骨发育中的精密调控具有时空特异性。

值得注意的是,YAP 与 IHH 形成的正反馈调控网络在软骨稳态维持中发挥核心作用。YAP/TEAD4 复合物与 Smads 转录因子在 IHH 启动子区域形成协同调控模块,通过染色质重塑和增强子活性激活促进 IHH 转录^[30]。在进行性骨化性纤维发育不良疾病模型中,YAP 缺失不仅显著抑制异位骨化进程,还阻断 IHH 信号级联反应,表明该通路在病理条件下可通过

旁分泌和自分泌双重机制促进软骨异常分化^[30]。但是,目前关于 YAP-IHH 正反馈环路在生理性软骨代谢中的调控机制仍缺乏系统解析。针对该方向的深入研究将有助于揭示相关疾病的发病机理,并为开发新的治疗策略提供重要线索。

3 IHH 调控关节软骨代谢的作用机制

3.1 机械应力对 IHH 信号通路的调控

机械应力对关节软骨稳态的调节呈现显著的双向性。在生理状态下,适度的机械应力可通过诱导软骨细胞分泌促软骨形成因子,正向调节软骨基质合成与细胞增殖^[31]。然而,当机械应力超过生理阈值时,其调控效应发生根本性逆转:异常机械应力不仅导致胶原网络的机械性损伤,还会引发软骨细胞功能紊乱及代谢失衡^[32]。尽管如此,关于机械应力向细胞信号转导的分子机制仍存在争议。近年来,研究逐步揭示了这一生物力学-生物化学耦合的关键路径。Chu 等^[33]通过体外实验首次证实,异常机械应力可特异性激活 IHH 信号通路,表现为 Pth1、Gli1 等通路相关基因及含有血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 5 的显著上调。Zhang 等^[34]通过构建小鼠 OA 关节不稳模型,发现术后早期软骨下骨 IHH 蛋白水平呈现时序性升高,且该现象与 OA 病理进展显著相关。张荣凯等^[35]的研究结果显示,在 OA 患者的关节液中,IHH 表达量的动态变化与影像学及组织学评估的疾病严重程度呈正相关。这为 IHH 作为机械应力响应的生物标志物提供了临床证据。综合现有证据,IHH 信号通路已被确认为机械应力调控网络的核心枢纽。该通路通过整合力学刺激与生化信号,在维持软骨稳态、协调细胞增殖与分化及介导 OA 病理反应等方面发挥关键作用。这种力学-化学信号的精确转译机制,为关节退行性疾病的靶向干预提供了新的理论依据。

3.2 IHH 对 BMSCs 的诱导作用

BMSCs 是一类从骨髓中分离出来的具有强大增殖及分化能力的干细胞,在不同的诱导条件下可分化为成骨细胞、脂肪细胞、成软骨细胞、内皮细胞、神经细胞等多种组织细胞^[36]。BMSCs 的增殖及成骨分化能力影响骨组织的再生能力。研究^[8]表明,将 IHH 基因单独转染到 BMSCs 后,可显著提高该细胞向软骨细胞分化的比例。Chen 等^[37]利用旋转细胞培养系统将 IHH 转染到骨 BMSCs,观察其对软骨分化的影

响,结果同样证实 IHH 是 BMSCs 软骨生成的有效诱导剂。此外,IHH 基因敲除实验进一步揭示了其在生长板软骨细胞外基质合成、软骨细胞增殖及软骨细胞肥大化和骨化过程中的关键作用^[21]。因此,IHH 基因可诱导 BSMCs 分化为软骨细胞,从而有效促进软骨生成,抑制软骨老化。

3.3 其他因子对 IHH 表达的调控

在软骨代谢调控网络中,多种信号分子通过复杂交互作用影响软骨稳态。其中,TGF- β 家族在软骨形成过程中展现出独特的浓度依赖性和双向调节性。作为包含 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 这 3 种亚型的多效性细胞因子家族,TGF- β 在软骨形成中发挥关键作用^[38]。值得关注的是,该家族既可抑制软骨细胞肥大化,又可在特定条件下促进这一进程。研究^[39]显示,TGF- β 的功能方向与局部浓度梯度及细胞应答敏感性密切相关。Lee 团队的研究进一步阐明了这一调控网络的分子机制:通过 miR-892b 介导的 TGF- β 信号抑制实验,研究者发现 IHH 的表达显著下调,证实 TGF- β 可通过调控 PTHrP-IHH 信号通路来协调间充质干细胞向软骨细胞分化的进程及软骨细胞肥大化的平衡^[40]。

与内源性调控因子不同,CC 基序趋化因子配体 2 (CC motif chemokine ligand 2, CCL-2),又称单核细胞趋化蛋白 1,作为外源性炎症介质,在 OA 的病理环境中扮演着独特角色。作为 CC 亚家族的核心趋化因子,CCL-2 通过募集淋巴细胞和促炎性细胞因子至病变关节,形成典型的 OA 炎症微环境^[41-42]。基于其在 OA 滑液中的显著富集特征,Wang 等^[43]通过外源性 CCL-2 刺激实验揭示了该分子在软骨细胞肥大化中的直接作用:实验组软骨细胞不仅呈现肥大表型转变,还伴随 X 型胶原、Runx2 及 IHH 等肥大标志物的同步上调,证实 CCL-2 可通过激活肥大相关信号通路加速软骨退变进程。

4 IHH 作为软骨退变潜在治疗靶点的研究进展

软骨退变的发病机制复杂,涉及多种病因。基于 IHH 在软骨退变中的作用机制,国内外研究者纷纷将其作为潜在治疗靶点展开深入研究^[44-45]。研究^[46]发现,microRNA 可能积极参与调节软骨生成和软骨发育。为验证 microRNA 是否可作为干预措施作用于 IHH 介导的软骨退变,Huang 等^[47]通过 microRNA 功能筛选研究发现,miR-199a-5p 可通过靶向 IHH 信号

通路,在转录水平直接抑制 IHH 表达,从而抑制软骨细胞肥大进程并减少细胞外基质降解;此外,研究还发现,向大鼠关节腔内注射合成 miR-199a-5p agomir 可减轻大鼠 OA 症状,包括缓解关节软骨破坏、软骨下骨退化和滑膜炎症。Li 等^[48]在 OA 体外模型中发现,miR-1 模拟物可改善 IL-1 β 在大鼠软骨细胞中的作用,并下调 IHH 的表达。在进一步的实验中,Li 等^[48]使用 8 周龄 SD 大鼠建立了 OA 模型,并在建模 1 周后将 miR-1 模拟物注射到关节腔中,结果表明关节内注射 miR-1 小核酸药物可通过抑制 IHH 来减缓 OA 进展。除此之外,研究者还利用相关 MicroRNA 衍生物对软骨细胞前体或 IHH 基因进行干预,以探索治疗软骨和骨骼发育问题的新途径。例如,Zhang 等^[49]的研究结果显示,miR-143 可通过靶向 IHH 信号通路调控软骨祖细胞的增殖行为,从而参与软骨生长板的发育调控。

中药及其活性成分在软骨退变防治中展现出多靶点调控的优势。淫羊藿苷作为补肾壮骨类中药的代表性活性成分,被证实可通过激活 SOX9 转录网络促进软骨细胞分化,抑制细胞凋亡的线粒体途径并增强细胞外基质合成代谢^[50-51]。为系统评估其治疗潜力,Luo 等^[5]通过构建小鼠 OA 模型,并结合小鼠软骨细胞的微质量培养方法,初步探索了淫羊藿苷对 OA 软骨细胞的影响。该研究发现,经淫羊藿苷处理的模型小鼠关节软骨厚度增加、II 型胶原表达上升、软骨细胞肥大现象减少,以及 X 型胶原和 MMP-13 的表达水平降低。此外,研究还揭示了淫羊藿苷可能通过上调 Aggrecan、SOX9 和 PTH 相关蛋白的表达,同时下调 IHH 的表达,调控软骨细胞的代谢和功能。中药复方研究也取得了显著进展。Chen 等^[52]发现,中药复方透骨消痛配方可调控 IHH 信号通路,促进软骨细胞增殖与分化。李晔等^[53]基于 IHH-Gli 信号通路探讨了龟鹿二仙胶含药血清对大鼠膝关节软骨细胞肥大分化的调控机制,发现龟鹿二仙胶含药血清可调节大鼠膝关节肥大软骨细胞的分解合成平衡,改善肥大软骨细胞的失稳态环境。这些研究表明,中药可能成为以 IHH 为靶点治疗软骨退变的新策略。

5 小 结

IHH 作为 Hedgehog 信号通路中的核心配体,在关节软骨代谢中发挥着重要作用,其异常表达与软骨退变密切相关。深入解析 IHH 信号通路从配体分泌

到核内基因响应的信号转导机制,不仅有助于揭示 OA 的发病机理,更能为开发针对 IHH 信号通路不同节点的干预策略提供靶点图谱。未来研究应进一步阐明 IHH 信号通路的时空特异性调控机制,结合基因编辑技术、纳米递送技术等前沿技术,构建兼具空间精准性和时间可控性的软骨修复策略,为改善 OA 患者的关节功能及预后提供创新性的治疗范式。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(6): 70-80.
- [2] OUYANG Z, DONG L, YAO F, et al. Cartilage-related collagens in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: from pathogenesis to therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 9841.
- [3] 卢晓君, 熊波涵, 杨腾云, 等. 骨关节炎软骨细胞的新型程序性死亡[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(28): 4571-4576.
- [4] 许肖, 刘芳, 刘绍灵. IHH 信号转导与骨关节炎患者软骨代谢的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(5): 364-368.
- [5] LUO Y, ZHANG Y, HUANG Y. Icaritin reduces cartilage degeneration in a mouse model of osteoarthritis and is associated with the changes in expression of indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6695-6706.
- [6] 王晨宇, 陈双, 孙道喜, 等. 中药延缓终板软骨细胞退变相关信号通路的研究进展[J]. 中医正骨, 2023, 35(8): 57-60.
- [7] CONG L, JIANG P, WANG H, et al. MiR-1 is a critical regulator of chondrocyte proliferation and hypertrophy by inhibiting Indian hedgehog pathway during postnatal endochondral ossification in miR-1 overexpression transgenic mice[J]. Bone, 2022, 165: 116566.
- [8] CHEN L, LIU G, LI W, et al. Synergistic effects of Indian hedgehog and sonic hedgehog on chondrogenesis during cartilage repair[J]. J Mol Histol, 2021, 52(2): 407-418.
- [9] MURAKAMI S, NODA M. Expression of Indian hedgehog during fracture healing in adult rat femora[J]. Calcif Tissue Int, 2000, 66(4): 272-276.
- [10] SIGAFOOS A N, PARADISE B D, FERNANDEZ-ZAPICO M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(14): 3410.

- [11] PIETROBONO S, GAGLIARDI S, STECCA B. Non-canonical hedgehog signaling pathway in cancer: activation of GLI transcription factors beyond smoothened [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 556.
- [12] EMMONS-BELL M, HARIHARAN I K. Membrane potential regulates Hedgehog signalling in the *Drosophila* wing imaginal disc [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(4): e51861.
- [13] 陈志伟, 申建军, 王泽鑫, 等. 陇中骨刺膏对膝关节骨性关节炎患者血清 COMP、MMP-13 水平的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 592 - 595.
- [14] 唐芳, 蒋总, 马武开, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨脊蛇祛湿胶囊治疗膝骨关节炎的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 1032 - 1038.
- [15] LI Q, ZHANG F, DAI Y, et al. Activation of the PGC-1 α -mediated mitochondrial glutamine metabolism pathway attenuates female offspring osteoarthritis induced by prenatal excessive prednisone [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(11): 2382 - 2397.
- [16] 汪鑫, 宋东哲, 黄定明. 骨形态发生蛋白 9 调控干细胞分化与骨再生 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19): 3064 - 3070.
- [17] FENG J, ZHANG Q, PU F, et al. Signalling interaction between β -catenin and other signalling molecules during osteoarthritis development [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(6): e13600.
- [18] 张素平, 陈虹, 陈瑞敏. 生长板发育的新型调控因子 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(9): 981 - 984.
- [19] 孙敏, 尹良军. 甲状旁腺激素及其受体与骨关节炎的关系研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(8): 885 - 888.
- [20] VORTKAMP A, LEE K, LANSKE B, et al. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein [J]. *Science*, 1996, 273(5275): 613 - 622.
- [21] ETSCHMAIER V, ÜCAL M, LOHBERGER B, et al. Ex vivo organotypic bone slice culture reveals preferential chondrogenesis after sustained growth plate injury [J]. *Cells Dev*, 2024, 179: 203927.
- [22] KOBAYASHI T, SOEGIARTO D W, YANG Y, et al. Indian hedgehog stimulates periarticular chondrocyte differentiation to regulate growth plate length independently of PTHrP [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(7): 1734 - 1742.
- [23] 雷安毅, 彭国璇, 曾令云, 等. 椎间盘退变过程中 Hippo-YAP/TAZ 信号通路对髓核细胞的调控作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2024, 64(35): 88 - 91.
- [24] 王永强, 胡建峰, 马国栋. 白介素-1 β 调控膝骨性关节炎作用的研究进展 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2024, 56(6): 704 - 707.
- [25] 杨玮, 袁君茹. YAP/TAZ 蛋白在骨骼形成及稳态维持中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10): 2547 - 2551.
- [26] 邓新超, 钱亮, 邹曼. 藏红花素调节 Hippo-YAP 信号通路抑制膝骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(4): 538 - 543.
- [27] 杨攀, 董万涛, 刘静怡, 等. 机械应力调控 Hippo 通路影响骨关节炎的发生与发展 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(30): 4902 - 4908.
- [28] ZHU J, LUN W, FENG Q, et al. Mesenchymal stromal cells modulate YAP by verteporfin to mimic cartilage development and construct cartilage organoids based on decellularized matrix scaffolds [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(31): 7442 - 7453.
- [29] ZHANG Y, ZUO T, MCVICAR A, et al. Runx1 is a key regulator of articular cartilage homeostasis by orchestrating YAP, TGF β , and Wnt signaling in articular cartilage formation and osteoarthritis [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 63.
- [30] CONG Q, YANG Y. Hedgehog signaling controls chondrogenesis and ectopic bone formation via the Yap-Ihh axis [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 347.
- [31] ZHANG H, SHAO Y, YAO Z, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(5): 676 - 686.
- [32] HAN G, CHOWDHURY U, ERITEN M, et al. Relaxation capacity of cartilage is a critical factor in rate- and integrity-dependent fracture [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9527.
- [33] CHU F, FENG Q, HU Z, et al. Appropriate cyclic tensile strain promotes biological changes of cranial base synchondrosis chondrocytes [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2017, 20(3): 177 - 182.
- [34] ZHANG R, FANG H, CHEN Y, et al. Gene expression analyses of subchondral bone in early experimental osteoarthritis by microarray [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32356.
- [35] 张荣凯, 李国威, 张大卫, 等. 机械应力改变致印度豪猪蛋白在早期骨关节炎软骨下骨的表达 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(1): 53 - 56.
- [36] HOOVER M Y, AMBROSI T H, STEININGER H M, et al. Purification and functional characterization of novel human skeletal stem cell lineages [J]. *Nat Protoc*, 2023, 18(7): 2256 - 2282.

- [37] CHEN L, LIU G, LI W, et al. Chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells following transfection with Indian hedgehog and sonic hedgehog using a rotary cell culture system[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:16.
- [38] THIELEN N G M, NEEFJES M, VITTERS E L, et al. Identification of transcription factors responsible for a transforming growth factor- β -driven hypertrophy-like phenotype in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Cells*, 2022, 11(7):1232.
- [39] 魏晓涛, 张玉昌, 何志军, 等. 中医药干预转化生长因子- β 表达治疗骨关节炎的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2024, 13(10):65-69.
- [40] LEE J M, KO J Y, KIM H Y, et al. miR-892b inhibits hypertrophy by targeting KLF10 in the chondrogenesis of mesenchymal stem cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17:310-322.
- [41] 孙世宇, 吴鹏, 常涛, 等. CCL2/CCL3 及 CCR5 在功能磁共振鉴定骨关节炎不同阶段的表达[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021, 42(6):773-778.
- [42] 金柱, 刘高卿, 徐文博, 等. 骨关节炎疼痛机制及相关中药治疗研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(10):996-1000.
- [43] WANG Z, WANG B, ZHANG J, et al. Chemokine (C-C Motif) ligand 2/chemokine receptor 2 (CCR2) axis blockade to delay chondrocyte hypertrophy as a therapeutic strategy for osteoarthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27:e930053.
- [44] ZHANG R, CONG F, LI Q, et al. miR-497 is implicated in the process of chondrogenesis and inhibits IHH gene expression in human chondrocytes[J]. *Cartilage*, 2020, 11(4):479-489.
- [45] TIAN F, WU M, DENG L, et al. Core binding factor beta (Cbf β) controls the balance of chondrocyte proliferation and differentiation by upregulating Indian hedgehog (Ihh) expression and inhibiting parathyroid hormone-related protein receptor (PPR) expression in postnatal cartilage and bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 9(7):1564-1574.
- [46] GOLDRING M B, MARCU K B. Epigenomic and micro-RNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis, and osteoarthritis [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(2):109-118.
- [47] HUANG L, JIN M, GU R, et al. miR-199a-5p reduces chondrocyte hypertrophy and attenuates osteoarthritis progression via the indian hedgehog signal pathway[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4):1313.
- [48] LI P, GAO Y, ZHOU R, et al. Intra-articular injection of miRNA-1 agomir, a novel chemically modified miRNA agonists alleviates osteoarthritis (OA) progression by downregulating Indian hedgehog in rats[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):8101.
- [49] ZHANG F Y, ZHEN Y F, GUO Z X, et al. miR-143 is implicated in growth plate injury by targeting IHH in precartilaginous stem cells[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(9):1999-2007.
- [50] ZHANG L, ZHANG X, LI K F, et al. Icaritin promotes extracellular matrix synthesis and gene expression of chondrocytes in vitro [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9):1385-1392.
- [51] WANG Z C, SUN H J, LI K H, et al. Icaritin promotes directed chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells but not hypertrophy in vitro[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1528-1534.
- [52] CHEN J, LIU G, WENG X, et al. Tougou Xiaotong formula induces chondrogenic differentiation in association with transforming growth factor- β 1 and promotes proliferation in bone marrow stromal cells [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3):747-754.
- [53] 李晔, 耿秋东, 郑珍萍, 等. 基于 IHH-Gli 信号通路探讨龟鹿二仙胶含药血清调控大鼠膝关节软骨细胞肥大分化作用机制[J]. *福建中医药*, 2023, 54(2):26-30.

(收稿日期:2024-11-22 本文编辑:时红磊)