

氧含量与青少年特发性脊柱侧凸的关联及其潜在机制研究进展

郝家豪, 赵智*, 王迎松, 张立

昆明医科大学附属第二医院骨科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月15日

摘要

脊柱侧凸是一种复杂的三维脊柱畸形, 除冠状面侧弯外, 还涉及矢状面与轴向旋转异常, 其发病率近年来呈显著上升趋势。现有治疗策略多聚焦于脊柱畸形的力学矫正, 而针对疾病发生发展的分子与细胞机制的干预手段仍较为有限, 这凸显了探究脊柱侧凸发病机制的紧迫性。在这一领域的研究中, 环境因素在AIS发生发展中的作用受到关注。通过对过去十年文献的系统检索和整理, 本文详尽概述了氧含量与脊柱侧凸发生发展的最新研究进展, 旨在为深化理解脊柱侧凸的病理机制并探寻潜在治疗策略提供有力的理论依据。

关键词

脊柱侧凸, 氧含量, 骨代谢, 骨髓间充质干细胞

Advances in Research on the Association Between Oxygen Content and Adolescent Idiopathic Scoliosis and Its Potential Mechanisms

Jiahao Hao, Zhi Zhao*, Yingsong Wang, Li Zhang

Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 15, 2026

Abstract

Scoliosis is a complex three-dimensional spinal deformity, involving not only coronal plane

*通讯作者。

文章引用: 郝家豪, 赵智, 王迎松, 张立. 氧含量与青少年特发性脊柱侧凸的关联及其潜在机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1131-1137. DOI: 10.12677/acm.2026.1651912

curvature but also abnormalities in the sagittal plane and axial rotation. The incidence of scoliosis has significantly increased in recent years. Current treatment strategies primarily focus on mechanical correction of the spinal deformity, while interventions targeting the molecular and cellular mechanisms underlying disease onset and progression remain limited. This highlights the urgency of investigating the pathogenesis of scoliosis. In this field of research, environmental factors have attracted attention for their potential role in the development and progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS). Through a systematic review of the literature over the past decade, this paper provides a comprehensive overview of the latest research on the relationship between oxygen levels and the occurrence and progression of scoliosis. The aim is to offer a strong theoretical foundation for deepening the understanding of the pathological mechanisms of scoliosis and exploring potential therapeutic strategies.

Keywords

Scoliosis, Oxygen Content, Bone Metabolism, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BMSCs)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

青少年特发性脊柱侧凸(Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS)是青春期常见的脊柱三维畸形,其具体病因和发病机制尚未完全明确[1]。当前研究提出了多种假说,包括遗传易感性、骨骼肌肉解剖及生物力学异常、生化代谢失衡、神经内分泌因素以及生长发育节律紊乱等[2]-[4]。然而,这些因素难以单独解释 AIS 发病机制及不同地区人群发病率的差异。近年来,一些流行病学调查提示环境因素可能在 AIS 发生中扮演重要角色。其中氧含量(大气含氧量)作为关键的环境变量受到关注:高海拔低氧地区的青少年疑似脊柱侧凸检出率显著高于低海拔地区。例如,青藏高原地区 AIS 筛查阳性率报告高达 5.68% [5],远高于低海拔的沿海城市如上海(约 2.00%) [6]。这提示低氧环境可能是 AIS 的危险因素之一。此外,临床上也观察到慢性缺氧状态与脊柱侧凸的进展存在关联:有研究发现,患有腺样体肥大的儿童常伴发脊柱侧凸,而行腺样体切除以改善呼吸功能后,其脊柱侧凸畸形进展减缓或改善[7]。因此,从氧含量切入研究 AIS 的病因机制具有重要意义。

缺氧(组织供氧不足)已知对发育中的器官系统有深远影响。值得注意的是,缺氧环境与脊柱发育之间的关联在其他情境中也被观察到:产前缺氧被认为是先天性脊柱侧凸(出生时脊柱畸形)的致畸原[8]。胚胎发生过程中的缺氧暴露可能在动物模型中诱导脊椎异常。这些发现表明生长过程中的氧气水平可能影响脊柱完整性[9]。在 AIS 中——其定义上没有明确的先天性椎体畸形——问题更为复杂:环境中的慢性或间歇性缺氧是否会导致特发性脊柱侧凸的发生或进展?

有几项观察暗示了这种可能性。从流行病学角度看, AIS 的患病率似乎随地理和海拔不同而异。一些高海拔地区报告了异常高的脊柱侧凸发病率,提出了慢性氧气稀薄(低压缺氧)可能是脊柱侧凸发病风险因素的假设[10]。与此同时,临床报告描述了患有慢性低氧血症(如睡眠呼吸障碍)的青少年,在治疗这些缺氧因素后脊柱侧凸有所改善[7]。在细胞层面,缺氧会引发一系列生物反应(主要由缺氧诱发因子介导),影响骨骼、软骨和肌肉的发育、稳定,进而破坏骨代谢的平衡,参与 AIS 的发生。例如,缺氧会改变骨髓间充质干细胞的功能,并且破坏骨形成与吸收之间的平衡。它还可能引发肌肉代谢和生长变化,从而破坏脊柱的生长平衡[11]-[13]。

在此背景下,理解环境氧含量与 AIS 之间的关联既具有科学意义,也具有临床相关性。如果环境氧气不足对脊柱侧凸风险有哪怕微小贡献,也可能为筛查策略提供指导(例如特别关注高海拔地区的青少年或有慢性呼吸问题者),并激发针对缺氧相关通路的新干预措施。本综述全面回顾了过去十年中探讨这一主题的研究,旨在为深理解脊柱侧凸的病理机制并探寻潜在治疗策略提供有力的理论依据。

2. 方法

本文围绕“氧含量/缺氧”与“青少年特发性脊柱侧凸(AIS)”的关联开展文献检索,采用主题词与自由词组合检索,检索数据库主要包括 PubMed、Web of Science 等。纳入标准为:与 AIS 病因学、进展风险、低氧/缺氧暴露、缺氧信号通路或脊柱相关组织机制有关的流行病学研究、临床观察研究、基础实验研究、系统综述及高质量叙述性综述。排除标准为:与 AIS 主题关联较弱、重复发表、方法学信息不足或仅提供结论而缺乏原始数据支持的研究。

2.1. 脊柱侧凸流行病学情况

关于氧含量和 AIS 发病相关的证据之一来自高海拔地区的流行病学研究。高海拔常伴随着氧含量降低。过去十年中,多项大规模学校筛查研究了生活在不同海拔人群中的脊柱侧凸患病率。在青藏高原(海拔约 4000 至 4500 米),这里是世界上人口最多的地区之一,研究报告儿童脊柱侧凸的患病率高于平均水平。有研究表明,筛查了近 1 万名 6 至 17 岁藏族儿童,发现脊柱侧凸总体患病率为 3.69%,其中海拔 4500 米以上的人群(5.63%)病例显著高于 4500 米以下的人群(3.50%)。蒋[14]和侯[15]的研究发现,在高海拔、低氧环境中,儿童和青少年的生理指标均低于低海拔地区的同龄人,且更易发生脊柱侧凸。这表明在高海拔地区,含氧量降低与脊柱侧凸发病风险增加之间可能存在关联。值得注意的是,4500 米海拔以上地区先天性脊柱侧凸的患病率为 2.14%,而低海拔地区仅为 0.42% (相差 >5 倍)。这表明,居住在高海拔地区,长期缺氧,可能干扰正常椎体发育,导致先天性脊柱畸形增加。且在该研究中还发现,高海拔地区病情严重度也趋于加重,4500 米以上的脊柱侧凸患者中有 50% 需要手术转诊,而 4500 米以下仅有 16% 需要转诊,这表明脊柱侧凸的进展程度,可能与缺氧环境有关。

2.2. 临床上缺氧与脊柱侧凸关联

除了地理高度研究外,临床上还观察到缺氧可能导致脊柱侧凸的情况。其中一种情况涉及儿童上呼吸道阻塞,可能导致阻塞性睡眠呼吸暂停。Ugur 等人最近的回顾性队列研究探讨了缓解此类缺氧情况对脊柱侧凸曲线的影响。他们跟踪了 218 名接受腺样体切除术(手术切除肿大的腺样体,以改善呼吸阻塞患者的气道和氧合)的幼儿(<10 岁),其中 18 名儿童已有轻度脊柱侧凸(Cobb 角 $\geq 10^\circ$)。值得注意的是,术后随访中,大多数脊柱侧凸儿童的 Cobb 角有所下降,表明病情有所改善或没有加重。在最初有弯曲 $\geq 10^\circ$ 的患者中,83% 的患者在腺样体切除术后弯曲度有所减小;他们研究结论是,消除缺氧应激与脊柱侧凸的改善或稳定有关[7]。这一初步发现强调了慢性缺氧与脊柱弯曲进展之间的潜在联系——即缺氧可能导致脊柱侧凸加重,改善缺氧可能缓解这一影响。

2.3. 细胞与分子机制

氧是人体进行正常生命活动的一个必要环境因素,氧含量的改变会对人体细胞功能、代谢产生不同的影响。一般来说,氧含量的降低会促进细胞氧化应激反应的发生,加速细胞的衰老、抑制其增殖和分化[16][17]。细胞主要通过缺氧诱导因子(HIF)家族的转录因子感知和响应低氧。当氧气水平下降时,缺氧诱导因子异常的激活,帮助细胞应对缺氧。这里有两种主要的同构型:HIF-1 α 和 HIF-2 α [18];值得注意的是,HIF-1 α 和 HIF-2 α 的作用重叠但不同:HIF-1 α 在急性缺氧时诱导更强,而 HIF-2 α 则在慢性缺氧和

长时间低氧环境中占主导[19] [20]。HIF- α 蛋白会迁移到细胞核, 结合 DNA 中的缺氧反应元件, 激活促进厌氧代谢、血管生成和细胞在低氧条件下存活的基因。相关的 HIF 靶基因包括 VEGF、葡萄糖转运蛋白和糖酵解酶, 以及红细胞生成素等。HIF 信号还能改变发育通路——例如, 它可以调节 Wnt 和 Notch 信号, 影响干细胞增殖以及分化之间的平衡[21] [22]。

骨髓间充质干细胞(BMSC)是能够分化为成骨细胞、软骨细胞或其他中胚层谱系的祖细胞。氧是 BMSC 功能的关键调节因素, 骨髓实际上生理上是一个相对缺氧的生态环境, 这种缺氧有助于维持静止干细胞池的干性。然而, 当 BMSC 开始分化时, 氧气供应会深刻影响它们选择的路径及其骨骼形成的效率。研究表明, 缺氧在许多情况下往往抑制 MSC 的骨成性分化, 尽管其影响可能是双相或时间依赖的[23]。

Ding 等人对大鼠在成骨诱导过程中持续缺氧(1% O₂)与常氧(21% O₂)状态下的 BMSCs 进行了详细研究。他们发现, 在骨生成分化初期(最初几天), 1% 的缺氧实际上会增强并加速某些成骨标志物——早期骨生成基因和蛋白质(如 Runx2、骨质素、碱性磷酸酶)上调, 甚至初始钙沉积增加。然而, 随着长期缺氧, 持续 1% 的氧气开始影响分化后期的成骨能力; 到 2~3 周时, 缺氧 MSC 培养物的矿化(通过 Alizarin 红染色)显著减少, 晚期骨标志物(骨钙素等)表达也低于常氧对照组[24]。换句话说, 短暂的缺氧爆发可能会刺激 MSCs (可能通过应激信号或 HIF 驱动的生长因子表达), 但持续缺氧最终抑制了它们完全成熟为骨形成细胞的过程[25]-[27]。

从分子角度看, 缺氧损害骨生成分化的一个关键原因是其对 Runx2 通路的影响。Runx2 是成骨细胞分化所需的主转录因子——没有 Runx2, 骨髓间充质细胞无法成为骨形成细胞[28]-[30]。在缺氧条件下, 细胞常表现出 Runx2 的下调。Holzwarth 等人发现, 在 1% 氧气下培养的人类 MSC 增殖减少并发生细胞周期停滞, 重要的是, 骨生成分化在氧气提升至 3% 前“严重受损”, 这与 Runx2 在 1% O₂ 时的抑制相关[16]。其他研究也报告缺氧可能阻断骨髓间充质干细胞的成骨分化, 一方面诱导 Notch1 表达上调抑制 Runx2 活性、调控 Wnt/ β -catenin 通路、激活 MEK-ERK1/2 信号[31]-[33]; 另一方面介导组蛋白乙酰化修饰激活 PPAR γ 转录, 促进成脂分化, 抑制成骨分化, 从而破坏骨代谢的平衡[34]。缺氧环境中, HIF-1 α 可被异常激活, 介导相关通路的改变, 进而引起一系列级联反应, 导致 BMSCs 的一系列细胞功能改变。有研究证明, HIF-1 α 的激活会诱导 TWIST, 而 TWIST 又直接抑制 Runx2, 从而减缓成骨, 进而影响骨骼发育, 参与到 AIS 的发生发展[11]。

此外, 缺氧可能并非 AIS 的单一致病因素, 而更可能是在青春期这一特殊生长窗口内, 通过多层次、多组织的相互作用促进脊柱失衡的“放大器”。现有基础研究表明, 缺氧可影响骨髓间充质干细胞的命运决定, 抑制 Runx2 等成骨关键程序, 并通过 Notch、Wnt/ β -catenin、ERK 及 PPAR γ 等通路使细胞由成骨倾向转向成脂倾向, 从而扰乱骨重塑节律, 但这种作用并非单向线性, 而具有明显的强度和时程依赖性。与此同时, AIS 高发于青春期快速生长期, 椎体、椎间盘及周围软组织重塑活跃, 若此时供氧、微循环和代谢稳态受损, 更容易放大原本轻微的生长不对称和力学不稳[35]。缺氧还可能与雌激素、褪黑素等内分泌信号发生交叉调控, 通过 HIF 相关通路共同影响骨代谢、昼夜节律、软组织重塑和神经肌肉控制, 使 AIS 的发生发展更具易感性。另一方面, AIS 已被认为与本体感觉、平衡控制及感觉运动整合异常有关[36], 而长期或间歇性低氧既可能影响中枢神经系统发育和神经可塑性, 也可能改变外周肌肉代谢和疲劳特征, 削弱机体对脊柱轻度偏斜的感知和纠正能力。进一步看, 缺氧的潜在作用靶点并不限于骨组织, 还可能涉及整个脊柱运动单位, 包括椎间盘、韧带、关节囊和旁脊肌: 前者可能通过影响终板营养交换和基质代谢增加节段不稳, 后者则可能因胶原重塑、黏弹性变化及肌肉氧动力学异常而降低脊柱主动稳定能力。总体而言, 缺氧更可能在遗传易感、青春期生长、激素变化、神经控制异常和多组织重塑失衡的共同背景下, 参与 AIS 由功能性偏斜向结构性畸形演变的过程。

3. 结论

结合过去十年文献研究结果, 综合流行病学调查和临床、基础实验研究, 我们发现青少年特发性脊柱侧凸是一种多因素疾病, 且越来越多的证据表明, 环境氧气浓度可能是其发病的危险因素之一。

低氧环境长期暴露可能触发缺氧应激反应, 诱导缺氧相关转录因子与氧化应激通路激活, 进而扰乱 BMSCs 的增殖分化平衡: 促使细胞倾向于凋亡或向脂肪分化(PPAR γ 上调)而非成骨分化, 抑制骨骼形成: 形成“缺氧 - BMSCs 功能异常 - 骨代谢失衡”的潜在致病链条。这种链条可能在 AIS 的发生发展中发挥关键作用。

4. 不足与展望

目前研究提示环境低氧可能与 AIS 的发生发展存在关联: 缺氧状态可导致骨髓间充质干细胞(BMSC)增殖分化受损、骨代谢失衡, 从而在 AIS 致病过程中发挥作用。这些发现为 AIS 病因学研究提供了新视角, 但相关证据仍有限。由于 AIS 的确切发病机制尚未完全阐明, 缺氧因素与遗传、内分泌等其他因素的交互作用仍存在争议。未来需要在机制层面深入研究缺氧影响 AIS 的细胞和分子途径(如 HIF-1 α 介导的信号异常), 并通过动物模型验证其与脊柱畸形发生的因果关系。同时, 应开展大规模、多中心的临床研究评估高海拔等低氧环境对 AIS 风险的影响, 并探索针对 HIF-1 α 等关键通路的干预策略, 促进将基础研究成果转化为 AIS 防治的新方法。

利益冲突

作者声明, 该研究是在不存在任何可能被视为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

基金项目

本研究受: 云南省基础研究计划昆医联合专项面上项目(202401AY070001-223); 云南省中青年后备人才项目, 云南省重点研发计划社会发展专项(202403AC100008); 昆明医科大学一流学科团队(2024XKTDYS05); 云南省基础研究计划面上项目(202501AT070273)资助。

参考文献

- [1] Hefti, F. (2013) Pathogenesis and Biomechanics of Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS). *Journal of Children's Orthopaedics*, **7**, 17-24. <https://doi.org/10.1007/s11832-012-0460-9>
- [2] Kikanloo, S.R., Tarpada, S.P. and Cho, W. (2019) Etiology of Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Literature Review. *Asian Spine Journal*, **13**, 519-526. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0096>
- [3] Pérez-Machado, G., Berenguer-Pascual, E., Bovea-Marco, M., Rubio-Belmar, P.A., García-López, E., Garzón, M.J., et al. (2020) From Genetics to Epigenetics to Unravel the Etiology of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Bone*, **140**, Article 115563. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115563>
- [4] Danielewicz, A., Wójciak, M., Sowa, I., Kusz, M., Wessely-Szponder, J., Dresler, S., et al. (2023) Metabolic Imbalances and Bone Remodeling Agents in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study in Postmenarcheal Girls. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13286. <https://doi.org/10.3390/ijms241713286>
- [5] Zhou, L., Yang, H., Hai, Y., Hai, J.J., Cheng, Y., Yin, P., et al. (2022) Scoliosis among Children in Qinghai-Tibetan Plateau of China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 983095. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.983095>
- [6] Hu, M., Zhang, Z., Zhou, X., et al. (2022) Prevalence and Determinants of Adolescent Idiopathic Scoliosis from School Screening in Huangpu District, Shanghai, China. *American Journal of Translational Research*, **14**, 4132-4138.
- [7] Ugur, F., Topal, K., Albayrak, M., Taskin, R. and Topal, M. (2024) Preliminary Investigation into the Association between Scoliosis and Hypoxia: A Retrospective Cohort Study on the Impact of Eliminating Hypoxic Factors on Scoliosis Outcomes. *Children*, **11**, Article 1134. <https://doi.org/10.3390/children11091134>
- [8] Webster, W.S. and Abela, D. (2007) The Effect of Hypoxia in Development. *Birth Defects Research Part C: Embryo*

- Today: Reviews*, **81**, 215-228. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20102>
- [9] Sparrow, D.B., Chapman, G., Smith, A.J., Mattar, M.Z., Major, J.A., O'Reilly, V.C., *et al.* (2012) A Mechanism for Gene-Environment Interaction in the Etiology of Congenital Scoliosis. *Cell*, **149**, 295-306. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.054>
- [10] Song, S., He, Y., Zhen, Q., Shui, T., An, W., Dai, L., *et al.* (2025) Large-Scale School Scoliosis Screening in a Multi-Ethnic, High-Altitude Region of Southwestern China: An Epidemiological Study of 69,811 Children and Adolescents. *Frontiers in Public Health*, **13**, Article 1659046. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1659046>
- [11] Yang, D.C., Yang, M.H., Tsai, C.C., *et al.* (2011) Hypoxia Inhibits Osteogenesis in Human Mesenchymal Stem Cells through Direct Regulation of RUNX2 by Twist. *PLOS ONE*, **6**, e23965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023965>
- [12] Xu, N., Liu, H., Qu, F., Fan, J., Mao, K., Yin, Y., *et al.* (2013) Hypoxia Inhibits the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts by Activation of Notch Signaling. *Experimental and Molecular Pathology*, **94**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.08.003>
- [13] Yagi, M., Hosogane, N., Watanabe, K., Asazuma, T. and Matsumoto, M. (2016) The Paravertebral Muscle and Psoas for the Maintenance of Global Spinal Alignment in Patient with Degenerative Lumbar Scoliosis. *The Spine Journal*, **16**, 451-458. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.001>
- [14] Jiang, H., Hai, J.J., Yin, P., Su, Q., Zhu, S., Pan, A., *et al.* (2021) Traditional Growing Rod for Early-Onset Scoliosis in High-Altitude Regions: A Retrospective Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02639-4>
- [15] Hou, D., Kang, N., Yin, P. and Hai, Y. (2018) Abnormalities Associated with Congenital Scoliosis in High-Altitude Geographic Regions. *International Orthopaedics*, **42**, 575-581. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3805-2>
- [16] Holzwarth, C., Vaegler, M., Gieseke, F., Pfister, S.M., Handgretinger, R., Kerst, G., *et al.* (2010) Low Physiologic Oxygen Tensions Reduce Proliferation and Differentiation of Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *BMC Cell Biology*, **11**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-11-11>
- [17] Gao, H., Nepovimova, E., Heger, Z., Valko, M., Wu, Q., Kuca, K., *et al.* (2023) Role of Hypoxia in Cellular Senescence. *Pharmacological Research*, **194**, Article 106841. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106841>
- [18] Semenza, G.L. (2012) Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, **148**, 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- [19] Jaśkiewicz, M., Moszyńska, A., Króliczewski, J., Cabaj, A., Bartoszewska, S., Charzyńska, A., *et al.* (2022) The Transition from HIF-1 to HIF-2 during Prolonged Hypoxia Results from Reactivation of PHDs and HIF1A mRNA Instability. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **27**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00408-7>
- [20] Bakleh, M.Z. and Al Haj Zen, A. (2025) The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*, **14**, Article 673. <https://doi.org/10.3390/cells14090673>
- [21] Yang, M., Liu, H., Wang, Y., Wu, G., Qiu, S., Liu, C., *et al.* (2019) Hypoxia Reduces the Osteogenic Differentiation of Peripheral Blood Mesenchymal Stem Cells by Upregulating Notch-1 Expression. *Connective Tissue Research*, **60**, 583-596. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1611792>
- [22] Chen, D., Li, Y., Zhou, Z., Xing, Y., Zhong, Y., Zou, X., *et al.* (2012) Synergistic Inhibition of Wnt Pathway by HIF-1 α and Osteoblast-Specific Transcription Factor Osterix (Osx) in Osteoblasts. *PLOS ONE*, **7**, e52948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052948>
- [23] Pierce, J.L., Begun, D.L., Westendorf, J.J. and McGee-Lawrence, M.E. (2019) Defining Osteoblast and Adipocyte Lineages in the Bone Marrow. *Bone*, **118**, 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.019>
- [24] Ding, H., Chen, S., Yin, J., Xie, X., Zhu, Z., Gao, Y., *et al.* (2014) Continuous Hypoxia Regulates the Osteogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells in a Time-Dependent Manner. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 2184-2190. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2451>
- [25] Potier, E., Ferreira, E., Andriamanalijaona, R., Pujol, J., Oudina, K., Logeart-Avramoglou, D., *et al.* (2007) Hypoxia Affects Mesenchymal Stromal Cell Osteogenic Differentiation and Angiogenic Factor Expression. *Bone*, **40**, 1078-1087. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.11.024>
- [26] Kim, J.H., Yoon, S.M., Song, S.U., *et al.* (2016) Hypoxia Suppresses Spontaneous Mineralization and Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells via IGFBP3 Up-Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1389. <https://doi.org/10.3390/ijms17091389>
- [27] Lambertini, E., Penolazzi, L., Angelozzi, M., Bergamin, L.S., Manferdini, C., Vieceli Dalla Sega, F., *et al.* (2018) Hypoxia Preconditioning of Human MSCs: A Direct Evidence of HIF-1 α and Collagen Type XV Correlation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **51**, 2237-2249. <https://doi.org/10.1159/000495869>
- [28] Liu, T.M. and Lee, E.H. (2013) Transcriptional Regulatory Cascades in Runx2-Dependent Bone Development. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **19**, 254-263. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0527>

-
- [29] Komori, T. (2022) Whole Aspect of Runx2 Functions in Skeletal Development. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5776. <https://doi.org/10.3390/ijms23105776>
- [30] Takarada, T., Nakazato, R., Tsuchikane, A., Fujikawa, K., Iezaki, T., Yoneda, Y., *et al.* (2015) Genetic Analysis of Runx2 Function during Intramembranous Ossification. *Development*, **143**, 211-218. <https://doi.org/10.1242/dev.128793>
- [31] Dilawar, M., Yu, X., Jin, Y., Yang, J., Lin, S., Liao, J., *et al.* (2025) Notch Signaling Pathway in Osteogenesis, Bone Development, Metabolism, and Diseases. *The FASEB Journal*, **39**, e70417. <https://doi.org/10.1096/fj.202402545r>
- [32] Qin, Q., Liu, Y., Yang, Z., Aimajiang, M., Ma, R., Yang, Y., *et al.* (2022) Hypoxia-Inducible Factors Signaling in Osteogenesis and Skeletal Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11201. <https://doi.org/10.3390/ijms231911201>
- [33] Wu, J., Niu, J., Li, X., Li, Y., Wang, X., Lin, J., *et al.* (2014) Hypoxia Induces Autophagy of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells via Activation of ERK1/2. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **33**, 1467-1474. <https://doi.org/10.1159/000358711>
- [34] Chen, F., Gu, M., Xu, H., Zhou, S., Shen, Z., Li, X., *et al.* (2025) Chronic Intermittent Hypoxia Impairs BM-MSK Osteogenesis and Long Bone Growth through Regulating Histone Lactylation. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 845. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06849-w>
- [35] Smit, T.H. (2024) On Growth and Scoliosis. *European Spine Journal*, **33**, 2439-2450. <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08276-9>
- [36] Paramento, M., Passarotto, E., Maccarone, M.C., Agostini, M., Contessa, P., Rubega, M., *et al.* (2024) Neurophysiological, Balance and Motion Evidence in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **19**, e0303086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303086>