

· 综 述 ·

骨 H 型血管生成机制及影响因素的研究现状[△]

唐生平, 廖世杰, 黄乾, 丁晓飞*

(广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 广西南宁 530021)

摘要: 骨血管在骨生长、重塑和损伤修复中发挥重要作用, H 型血管是一类同时高表达 CD31 与 Emcn 的骨血管亚型, 具有显著的解剖特征与年龄依赖性减少特点, 深度参与血管生成与骨形成之间的偶联。一些细胞因子如缺氧诱导因子 1 α 、血管内皮生长因子 A、血小板衍生生长因子 BB、神经轴突导向因子 3 等可参与调控 H 型血管的生成, 同时药物治疗、物理治疗和转移性肿瘤也能对 H 型血管产生影响。本文通过回顾近年文献, 总结 H 型血管生成的分子机制与影响因素, 以为骨折不愈合、骨代谢异常等骨病的治疗提供新思考。

关键词: H 型血管, 血管生成, 骨形成, 影响因素

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 06-0525-05

Current research of the mechanism and influencing factors of Type H vessels formation in bone // TANG Sheng-ping, LIAO Shi-jie, HUANG Qian, DING Xiao-fei. Department of Traumatic Orthopedic and Hand Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Blood vessels in bone tissue play an important role in bone growth, development, remodeling and injury repair. Type H vessels are a subtype of bone vessels with high expression of CD31 and Emcn, which have significant anatomical characteristics and age-dependent decline characteristics, and are deeply involved in the coupling between angiogenesis and bone formation. Some cellular molecules, such as hypoxia inducible factor-1, vascular endothelial growth factor-A, platelet derived growth factor-BB, and slit guidance ligand 3, are involved in regulating the formation of Type H vessels. Meanwhile, drugs therapy, physical therapy, and metastatic tumors can also affect Type H vessels. In this paper, the molecular mechanism and influencing factors of Type H vessels formation are reviewed based on the literatures in recent years, to provide a new idea for the diagnosis and treatment of bone diseases such as fracture nonunion and abnormal bone metabolism.

Key words: type H vessels, angiogenesis, bone formation, influencing factors

在骨骼的生长与修复中, 骨血管生成处在新骨形成之前, 血管侵入是骨形成和矿化的前提, 遍布骨内的血管网络为骨组织带去氧气与营养物质、转移走代谢产物, 血管内皮细胞还能通过多种生物信号调节骨骼的发育和功能。血管生成与骨形成相互交织、密不可分, 这种复杂而微妙的时空关系被称作“血管生成-成骨偶联”^[1]。近年来, 一种特殊的骨血管亚型——H 型血管被发现能与多种骨内细胞相互作用, 高度偶联骨形成过程^[2]。H 型血管参与了骨质疏松症、骨折延迟愈合、骨关节炎、激素性股骨头坏死以及肿瘤骨转移等疾病的发生发展。本文通过回顾文献, 综述 H 型血管生成机制及影响因素, 以为相关骨病的诊治提供新思考。

1 H 型血管的表征与特点

2014 年 Kusumbe 等^[3]在骨内鉴定出一种 CD31 与 Emcn 同时高表达的微血管亚型, 即 H 型血管, 而 CD31 与 Emcn 同时低表达的血管则被定义为 L 型血管, 两种血管形态和功能不同。H 型血管多生长于骨生长活动旺盛的长骨干骺端和骨内膜, 呈柱形、拱形分布, 并在骨干与排布无序的 L 型血管相接。尽管 H 型血管内皮细胞的数量只占骨中总内皮细胞的极少数(约 1.8%), 但许多早期骨祖细胞、成骨细胞定居于其周围, 提示 H 型血管与骨形成关系密切^[3]。此外, H 型血管会随着年龄增长而减少, 其在幼年个体

DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.06.08

△基金项目: 国家自然科学基金地区项目(编号:82060396;82160809);广西医科大学青年科学基金项目(编号:GXMUYSF202233)

作者简介: 唐生平, 在读硕士研究生, 研究方向: 小儿骨科, (电话)17877007780, (电子信箱)164556115@qq.com

*** 通信作者:** 丁晓飞, (电话)0771-5356790, (电子信箱)dxfeicsgk2014@163.com

生长旺盛,并在生长发育末期转化为 L 型血管,这种年龄依赖性减少现象已在人体得到验证^[4]。

2 调控 H 型血管生成的分子机制

血管生成是从预先存在的血管中形成新血管的生理过程,该过程可由骨微环境中各种细胞因子或通路调控,如缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、血小板衍生生长因子 BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)、神经轴突导向因子 3 (slit guidance ligand 3, SLIT3)、表皮生长因子样结构域 6 (epidermal growth factor-like domain 6, EGFL6)、Notch 通路以及微小 RNA (microRNA, miRNA) 均参与调控 H 型血管生成。

2.1 HIF-1 α

常氧下 HIF-1 α 不断生成,但会被脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 迅速羟基化,随后被 E3 泛素连接酶捕获和蛋白酶体降解;缺氧时 PHD 活性降低, HIF-1 α 在细胞内积聚而激活 HIF-1 通路,调控生理性和病理性新血管生成。Kusumbe 等^[3]发现, HIF-1 α 基因缺失小鼠干骺端的 H 型血管显著减少,而 E3 泛素连接酶基因缺失小鼠的 H 型血管则明显增多,并且 HIF-1 α 的表达与 H 型血管一样也具有年龄依赖性减少现象,提示低氧信号诱发的 HIF-1 α 是调控 H 型血管生成的重要因素。

2.2 PDGF-BB

破骨细胞前体是 PDGF-BB 的重要来源, Xie 等^[5]发现卵巢切除术 (ovariectomize, OVX) 诱导小鼠骨丢失后,外周血 PDGF-BB 浓度显著降低,骨 H 型血管也相应减少,而在 OVX 小鼠中增加破骨细胞前体数量将提高 H 型血管丰度。糖皮质激素是非创伤性股骨头坏死的常见原因,对激素性股骨头坏死兔模型给予外源性 PDGF-BB 治疗,可使 H 型血管和成骨细胞增多,促进股骨头修复^[6]。此外,骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者软骨下破骨细胞前体分泌大量 PDGF-BB,与 H 型内皮细胞的 PDGFR- β 结合,诱导病理性 H 型血管生成,所以抑制内皮细胞 PDGFR- β 的表达可能是治疗 OA 的新方式^[7]。

2.3 SLIT3

SLIT3 通过与 Robo 受体家族结合介导内皮细胞运动和趋化性,加速内皮细胞血管网络的形成, Xu 等^[8]发现成骨细胞是骨中 SLIT3 的主要来源, SLIT3/Robo1 通路的激活既能促进骨折愈合,又可增强 H

型内皮细胞的增殖与血管生成,而 SLIT3 促进骨形成的能力不是 SLIT3 对成骨细胞的直接作用,而是 SLIT3 增加 H 型内皮细胞的水平进而促进骨形成。此外,有研究显示,破骨细胞也能分泌 SLIT3,成熟破骨细胞 SLIT3 敲除小鼠的骨量明显较低,同时 H 型内皮细胞也显著减少^[9]。以上研究表明, SLIT3 将血管生成与骨形成偶联,是促进骨折愈合、治疗骨质疏松的新靶点。

2.4 Notch 通路

Notch 通路在血管生成中的作用重要且复杂,在视网膜、肿瘤等组织中, Notch 可负向调节血管生成,在骨内可促进血管生成^[10]。RBPJ 是 Notch 通路的转录因子, Ramasamy 等^[11]将小鼠内皮细胞的 RBPJ 诱导失活,发现胫骨干骺端 H 型血管明显减少,还导致骨量减少、长骨缩短等,而外源性 Noggin 干预,可恢复 RBPJ 缺失小鼠干骺端的血管系统。此外,研究显示, G 蛋白偶联受体激酶相互作用蛋白 1 通过影响骨折早期 NF- κ B/Notch 通路的激活,促进 VEGF 表达,从而调控 H 型血管生成和骨折愈合过程^[12]。这些研究揭示了 Notch 通路是连接 H 型血管生成和骨形成的关键成分。

2.5 EGFL6

骨内 EGFL6 由成骨细胞特异性分泌,可促进血管内皮细胞增殖、迁移,参与骨血管生成过程。在骨修复中,成骨细胞以胞内分泌 EGFL6 的方式经由 BMP/Smad 通路促进成骨;以旁分泌 EGFL6 的方式作用于邻近血管内皮细胞,以促进 H 型血管生成^[13]。EGFL6 还能通过 Wnt/ β -catenin 通路促进 H 型血管生成并呈现出剂量依赖性^[14]。值得一提的是,外源性 EGFL6 可能不直接作用于成骨细胞,而是通过促进 H 型血管生成进而反哺骨形成活动,这一点与 SLIT3 的作用方式相似。

2.6 VEGF-A

成骨细胞和软骨细胞分泌的 VEGF-A 可诱导骨中 H 型血管生成,是一种促进骨修复的积极因素。但是在 OA 中,雷帕霉素复合物 1 刺激关节软骨细胞中 VEGF-A 的产生和软骨下骨中 H 型血管生成, H 型血管作为致病因素参与了 OA 的发生,使用贝伐单抗阻断 VEGF-A 后,不仅能显著减少软骨下 H 型血管,还可防止软骨退化^[15]。VEGF-A 的表达还受 HIF-1 α 、PDGF-BB、EGFL6 等因子调控,表明 H 型血管生成是一个多因子、多通路共同作用的结果。

2.7 miRNA

miRNA 通过结合靶 mRNA 的 3'UTR 而抑制其翻

译,参与H型血管生成的调控。研究发现,miR-136-3p可抑制PTEN基因表达,挽救因长期大量饮酒导致的H型血管生成受阻与骨密度下降^[16]。产前咖啡因暴露将上调miR-375而抑制生长板中结缔组织生长因子表达,导致小鼠胎儿长骨H型血管丰度下降、骨发育不良^[17]。miR-188-3p在老年小鼠内皮细胞中表达增加,在衰老过程中通过抑制内皮细胞的整合素 $\beta 3$ 而负调控H型血管^[18]。经唑来膦酸干预后,骨髓来源巨噬细胞分泌的胞外囊泡富含miR-149-5p,后者通过Rap1a/Rap1b/VEGFR2轴抑制H型血管生成^[19]。

3 影响H型血管生成的因素

随着对H型血管研究的深入,已发现多种因素如药物因素、物理因素和肿瘤因素可通过影响H型血管的生成,从而达到治疗骨病的目的或者诱导骨病的发生发展。

3.1 药物因素对H型血管的影响

3.1.1 促进H型血管生成的药物

天然生物活性化合物作为药物在骨病中被广泛应用。骨碎补总黄酮^[20]、桃叶珊瑚苷^[21]等可通过PDGF-BB相关通路促进H型血管形成,在骨质疏松、骨折修复中发挥积极作用。人参皂苷Rg1能激活VEGF/Notch/Noggin通路,促进血管生成和骨形成相关因子的分泌并增加H型血管数量,在糖尿病性骨质疏松中发挥积极作用^[22]。刺槐素通过Akt/GSK3 β 和NF- κ B通路抑制破骨细胞分化和促进H型血管形成,防止OVX小鼠骨丢失^[23]。长期卧床会导致骨密度的降低,西洋参皂苷能促进内皮细胞分泌VEGF和Noggin,在后肢免负荷小鼠模型中促进H型血管生成和骨形成^[24]。

3.1.2 抑制H型血管生成的药物

产前皮质类固醇治疗能促进胎儿肺成熟、改善早产儿预后,但可能会损害骨骼系统发育。研究发现地塞米松会导致孕鼠后代骨骼中H型血管生长不良和骨矿化减少,这与破骨细胞前体及PDGF-BB减少或者血管组织中PDGFR- β 表达降低有关^[25, 26]。软骨内H型血管病理性生成是OA发生的病理过程之一,地法替尼(Defactinib)能通过抑制粘附斑激酶信号,破坏软骨下骨中H型血管和间充质干细胞之间的正反馈回路来缓解OA^[27]。长期过量饮酒会降低骨量,乙醇通过Bmi-1/p16信号抑制内皮细胞增殖并促进衰老,损害H型血管生成,进而抑制骨髓间充

质干细胞向成骨细胞的分化^[28]。

3.2 物理因素对H型血管的影响

3.2.1 机械负荷

骨骼结构能发生变化以适应机械负荷,增加负荷刺激如进行体育锻炼将增强骨骼强度;减少负荷刺激如微重力状态将导致骨量减少^[29]。给予膝关节机械负荷,可下调骨髓间充质干细胞来源外泌体中miR-214-3p的水平,或刺激PI3K/Akt通路磷酸化和VEGF分泌增多,促进OVX小鼠H型血管生成而抑制骨丢失^[30, 31]。同时,增加机械负荷也可改善哮喘治疗药物特布他林引起的骨量降低与H型血管减少^[32]。此外,机械负荷还能以机械敏感性蛋白S1Pr1依赖的方式促进骨缺损小鼠模型的H型血管生成与骨形成^[33]。适度机械负荷刺激H型血管生长,但过强负荷则可能产生相反效果,当负荷刺激达到一定强度时,将上调机械力受体蛋白PIEZO1,刺激下游磷酸化牙本质基质蛋白1大量分泌,使干骺端H型血管转化为L型血管以限制骨生长,这可能是青春期末期骨骼停止发育的机制之一^[34]。

3.2.2 电、磁、超声、激光

电刺激疗法可促进支配股骨的神经末梢释放降钙素基因相关肽,增加H型血管数量而显著促进骨折愈合^[35]。脉冲电磁场可显著促进OVX小鼠长骨H型血管生成,并与内皮细胞HIF-1 α 的表达增高有关^[36]。低强度脉冲超声是一种促进骨折愈合的治疗手段,其疗效已获得了大多数临床医师的肯定^[37]。研究显示,低强度脉冲超声可使大鼠创伤性椎体骨折处H型血管增多,促进骨折修复^[38]。此外,低能激光治疗能诱导活性氧生成从而增强HIF-1 α 稳定性,促进H型血管生成与骨缺损修复^[39]。

3.3 肿瘤因素对H型血管的影响

骨骼是最常见的肿瘤转移部位,研究发现,H型血管构成了支持乳腺癌细胞植入骨髓的“转移前生态位”,播散性肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)经脉管系统选择性定居于H型血管周围,肿瘤分泌的粒细胞集落刺激因子能重塑骨内局部脉管系统,建造适合其自身生长的环境^[40]。而H型血管也可对肿瘤发展产生影响,经放、化疗后,仍有部分DTCs在骨中以静止状态存活很长时间,随着患者衰老,这些DTCs逐渐失去静止性,原因可能是随着H型血管的年龄依赖性减少,其参与调控的骨形态发生蛋白4等“静止诱导因子”生成减少,DTCs恢复活跃并开始增殖,导致肿瘤复发^[41, 42]。探索H型血管在骨肿瘤中的作用,是研究骨肿瘤发生及治疗的新方

向, 未来的肿瘤治疗可以尝试针对骨髓微环境与 H 型血管而不是 DTCs, 以破坏肿瘤改造转移部位的能力。

4 小结与展望

H 型血管是一种特殊的骨血管亚型, 好生长于骨干骺端和骨内膜, 具有年龄依赖性减少的特征, 其生长受到多种细胞因子与通路的调控, 并且药物因素、物理因素和肿瘤因素均能对其生长产生影响。通过对近年 H 型血管相关文献的回顾, 综合分析近年 H 型血管相关文献发现, 促进 H 型血管生成有利于加速骨折的愈合、激素性股骨头坏死的修复以及骨质疏松症的防治, 而抑制 H 型血管生成对于缓解骨关节炎和减少肿瘤骨转移可能是有益的。目前针对 H 型血管的研究大多处在细胞和动物实验水平, 进一步研究其在人体中的作用, 将为建立新的骨修复和骨丢失治疗策略提供理论基础。总之, H 型血管的相关研究为“血管生成-成骨偶联”的机制提供了新见解, 利用 H 型血管的特性来治疗相关骨病可能是未来的新选择。

参考文献

- [1] Saran U, Gemini Piperni S, Chatterjee S. Role of angiogenesis in bone repair [J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 561: 109–117. DOI: 10.1016/j.abb.2014.07.006.
- [2] 吴随一, 周满逸, 杨依林, 等. H 型微血管在骨形成中的作用机制和研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25 (10): 1872–1875. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2017.20.11. Wu SY, Zhou XY, Yang YL, et al. Current research on mechanism of type H microvessel in osteogenesis [J]. Orthopedic Journal of China, 2017, 25 (20): 1872–1875. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2017.20.11.
- [3] Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone [J]. Nature, 2014, 507 (7492): 323–328. DOI: 10.1038/nature13145.
- [4] Wang L, Zhou F, Zhang P, et al. Human type H vessels are a sensitive biomarker of bone mass [J]. Cell Death Dis, 2017, 8 (5): e2760. DOI: 10.1038/cddis.2017.36.
- [5] Xie H, Cui Z, Wang L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis [J]. Nat Med, 2014, 20 (11): 1270–1278. DOI: 10.1038/nm.3668.
- [6] Cao H, Shi K, Long J, et al. PDGF-BB prevents destructive repair and promotes reparative osteogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. Bone, 2023, 167: 116645. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116645.
- [7] Cui Z, Wu H, Xiao Y, et al. Endothelial PDGF-BB/PDGFR- β signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation [J]. Bone Res, 2022, 10 (1): 58. DOI: 10.1038/s41413–022–00229–6.
- [8] Xu R, Yallowitz A, Qin A, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss [J]. Nat Med, 2018, 24 (6): 823–833. DOI: 10.1038/s41591–018–0020–z.
- [9] Kim BJ, Lee YS, Lee SY, et al. Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (4): 1429–1441. DOI: 10.1172/JCI91086.
- [10] Luo Z, Shang X, Zhang H, et al. Notch signaling in osteogenesis, osteoclastogenesis, and angiogenesis [J]. Am J Pathol, 2019, 189 (8): 1495–1500. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.05.005.
- [11] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Wang L, et al. Endothelial notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone [J]. Nature, 2014, 507 (7492): 376–380. DOI: 10.1038/nature13146.
- [12] Li L, Tang P, Zhou Z, et al. Git1 regulates angiogenic factor secretion in bone marrow mesenchymal stem cells via NF- κ B/notch signaling to promote angiogenesis [J]. Cell Prolif, 2019, 52 (6): e12689. DOI: 10.1111/cpr.12689.
- [13] Chen K, Liao S, Li Y, et al. Osteoblast-derived EGFL6 couples angiogenesis to osteogenesis during bone repair [J]. Theranostics, 2021, 11 (20): 9738–9751. DOI: 10.7150/thno.60902.
- [14] Shen J, Sun Y, Liu X, et al. EGFL6 regulates angiogenesis and osteogenesis in distraction osteogenesis via WNT/ β -catenin signaling [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 415. DOI: 10.1186/s13287–021–02487–3.
- [15] Lu J, Zhang H, Cai D, et al. Positive-feedback regulation of subchondral H-type vessel formation by chondrocyte promotes osteoarthritis development in mice [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (5): 909–920. DOI: 10.1002/jbmr.3388.
- [16] Chen Y, Yu H, Zhu D, et al. Mir-136–3p targets pten to regulate vascularization and bone formation and ameliorates alcohol-induced osteopenia [J]. FASEB J, 2020, 34 (4): 5348–5362. DOI: 10.1096/fj.201902463RR.
- [17] He H, Luo H, Liu L, et al. Prenatal caffeine exposure caused H-type blood vessel-related long bone dysplasia via mir375/CTGF signaling [J]. FASEB J, 2021, 35 (2): e21370. DOI: 10.1096/fj.202002230R.
- [18] He WZ, Yang M, Jiang Y, et al. Mir-188–3p targets skeletal endothelium coupling of angiogenesis and osteogenesis during ageing [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (5): 494. DOI: 10.1038/s41419–022–04902–w.
- [19] Shen X, Zhu W, Zhang P, et al. Macrophage MIR-149–5P induction is a key driver and therapeutic target for BRONJ [J]. JCI Insight, 2022, 7 (16): e159865. DOI: 10.1172/jci.insight.159865.
- [20] Shen Z, Chen Z, Li Z, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae enhances angiogenic-osteogenic coupling during distraction osteogenesis by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR- β instead of HIF-1 α /VEGF axis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 503524. DOI: 10.3389/fphar.2020.503524.
- [21] Li Z, Liu C, Liu X, et al. Aucubin impeded preosteoclast fusion

- and enhanced CD31^(H) EMCN^(H) vessel angiogenesis in ovariectomized mice [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 5226771. DOI: 10.1155/2022/5226771.
- [22] Chen W, Jin X, Wang T, et al. Ginsenoside RG1 interferes with the progression of diabetic osteoporosis by promoting type H angiogenesis modulating vasculogenic and osteogenic coupling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1010937. DOI: 10.3389/fphar.2022.1010937.
- [23] Lin X, Xu F, Zhang KW, et al. Acacetin prevents bone loss by disrupting osteoclast formation and promoting type H vessel formation in ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 796227. DOI: 10.3389/fcell.2022.796227.
- [24] Liang S, Ling S, Du R, et al. The coupling of reduced type H vessels with unloading-induced bone loss and the protection role of panax quinquefolium saponin in the male mice [J]. *Bone*, 2021, 143: 115712. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115712
- [25] Shanguan Y, Wu Z, Xie X, et al. Low-activity programming of the PDGFR β /FAK pathway mediates H-type vessel dysplasia and high susceptibility to osteoporosis in female offspring rats after prenatal dexamethasone exposure [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 185: 114414. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114414.
- [26] Chai Y, Su J, Hong W, et al. Antenatal corticosteroid therapy attenuates angiogenesis through inhibiting osteoclastogenesis in young mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 601188. DOI: 10.3389/fcell.2020.601188.
- [27] Hu Y, Wu H, Xu T, et al. Defactinib attenuates osteoarthritis by inhibiting positive feedback loop between H-type vessels and mscs in subchondral bone [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 24: 12-22. DOI: 10.1016/j.jot.2020.04.008.
- [28] Chen A, Li X, Zhao J, et al. Chronic alcohol reduces bone mass through inhibiting proliferation and promoting aging of endothelial cells in type-H vessels [J]. *Stem Cells Dev*, 2022, 31 (17-18) : 541-554. DOI: 10.1089/scd.2021.0337.
- [29] 段劭, 李超, 林源, 等. 微重力对骨稳态调节作用的相关研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (13) : 1209-1212. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.13.13.
- Duan S, Li C, Lin Y, et al. Impact of microgravity on bone homeostasis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (13) : 1209-1212. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.13.13.
- [30] Wang X, Li X, Li J, et al. Mechanical loading stimulates bone angiogenesis through enhancing type H vessel formation and down-regulating exosomal mir-214-3P from bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Faseb j*, 2021, 35 (1) : e21150. DOI: 10.1096/fj.202001080RR.
- [31] Abdurahman A, Li X, Li J, et al. Loading-driven PI3K/AKT signaling and erythropoiesis enhanced angiogenesis and osteogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model [J]. *Bone*, 2022, 157: 116346. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116346.
- [32] Wang Z, Liu Y, Zhang J, et al. Mechanical loading alleviated the inhibition of β 2-adrenergic receptor agonist terbutaline on bone regeneration [J]. *Faseb J*, 2021, 35 (12) : e22033. DOI: 10.1096/fj.202101045RR.
- [33] Yang C, Liu Y, Wang Z, et al. Controlled mechanical loading improves bone regeneration by regulating type H vessels in a S1Pr1-dependent manner [J]. *Faseb J*, 2022, 36 (10) : e22530. DOI: 10.1096/fj.202200339RRR.
- [34] Dзамukova M, Brunner TM, Miotla-Zarebska J, et al. Mechanical forces couple bone matrix mineralization with inhibition of angiogenesis to limit adolescent bone growth [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) : 3059. DOI: 10.1038/s41467-022-30618-8.
- [35] Mi J, Xu JK, Yao Z, et al. Implantable electrical stimulation at dorsal root ganglions accelerates osteoporotic fracture healing via calcitonin gene-related peptide [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (1) : e2103005. DOI: 10.1002/advs.202103005.
- [36] Wang Q, Zhou J, Wang X, et al. Coupling induction of osteogenesis and type H vessels by pulsed electromagnetic fields in ovariectomy-induced osteoporosis in mice [J]. *Bone*, 2022, 154: 116211. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116211.
- [37] 滕飞, 路凡, 何良志, 等. 低强度脉冲超声对骨细胞及骨折愈合合作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (18) : 1673-1676. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.18.11.
- Teng F, Lu F, He LZ, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone cells and fracture healing [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (18) : 1673-1676. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.18.11.
- [38] Wu S, Xu X, Sun J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates traumatic vertebral fracture healing by coupling proliferation of type H microvessels [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(7) : 1733-1742. DOI: 10.1002/jum.14525.
- [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. DOI: 10.1186/s13287-021-02493-5.
- [40] Yip RKH, Rimes JS, Capaldo BD, et al. Mammary tumour cells remodel the bone marrow vascular microenvironment to support metastasis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 6920. DOI: 10.1038/s41467-021-26556-6.
- [41] Singh A, Veeriah V, Xi P, et al. Angiocrine signals regulate quiescence and therapy resistance in bone metastasis [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (13) : e125679. DOI: 10.1172/jci.insight.125679.
- [42] Kusumbe AP. Vascular niches for disseminated tumour cells in bone [J]. *J Bone Oncol*, 2016, 5 (3) : 112-116. DOI: 10.1016/j.jbo.2016.04.003.

(收稿:2023-01-19 修回:2023-09-25)

(同行评议专家: 廉永云, 李丹, 崔志明, 张子安)

(本文编辑: 宁桦)