

· 综述 ·

H型血管在骨-血管偶联稳态维持作用的研究现状[△]

赵一凡^{1,2}, 苏巧¹, 解亮^{1*}

(1. 四川大学华西口腔医学院口腔疾病防治全国重点实验室, 四川成都 610041;

2. 四川大学华西口腔医院正畸科, 四川成都 610041)

摘要: 作为高度血管化的组织, 骨骼系统各项功能均由骨内血管系统支持, 血管形成与骨形成在时空上存在密切联系。H型血管是一种具有特殊形态结构和功能的骨髓微血管, 因其内皮细胞高表达血小板内皮细胞黏附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31) 和内皮黏蛋白 (endomucin, Emcn) 而得名。H型血管是骨-血管偶联稳态维持的关键调控因素, 可与骨祖细胞、成骨细胞、破骨细胞前体等相互作用, 调节骨形成、骨重塑等骨生理活动, 参与如骨质疏松症、骨关节炎等多种骨骼疾病的发生及进展。本文主要对H型血管在骨-血管偶联稳态维持及骨骼疾病中的最新研究现状进行综述。

关键词: 骨骼疾病, 骨形成, H型血管, 血管形成

中图分类号: R68 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 22-2072-05

Research progress on type H vessels in coupling angiogenesis and osteogenesis in bone homeostasis and diseases // ZHAO Yi-fan^{1,2}, SU Qiao¹, XIE Liang¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases/National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: As a highly vascularized tissue, the skeletal system can hardly perform its functions without the support from blood vessels in bone, and angiogenesis is closely associated with osteogenesis spatially and temporally. Recent studies have identified a new type of microvessels in bone marrow with distinct morphological, molecular, and functional characteristics, termed as type H vessels due to the high expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) and endomucin (Emcn) in the endothelial cells. It was revealed that type H vessels were the key regulatory factors for the maintenance of angiogenesis-osteogenesis coupling, regulating physiological activities such as bone modeling and remodeling through interactions with osteoprogenitors, osteoblasts, and osteoclasts progenitors. Besides, type H vessels were also involved in the pathogenesis of various skeletal diseases, such as osteoporosis and osteoarthritis. This review aims to summarize the latest research progress on type H vessels and their role in bone disorders.

Key words: bone disorders, osteogenesis, type H vessels, angiogenesis

骨骼系统由骨与软骨构成, 具有支持机体组织、参与关节运动等重要功能。作为高度血管化的活跃组织, 骨骼系统功能与其内部血液循环系统的支持密切相关。微血管可通过骨组织细胞与血管内皮细胞的相互作用, 实现对成骨活动、骨内微环境稳态和病理状态的广泛调节, 两者时空上形成紧密联系, 称为“骨-血管偶联”^[1]。

2014年, Kusumbe等^[2]发现一类具有特殊形态、分子表型和功能的骨髓微血管, 因其内皮细胞高表达血小板内皮细胞黏附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31) 和内皮黏

蛋白 (endomucin, Emcn), 命名为“H型血管”, 相应低表达者则为“L型血管”。近年来, 大量文献表明, H型血管是骨-血管偶联的重要调控因素, 可通过多条通路和分泌因子发挥作用, 还参与多种骨骼疾病的发生发展。在此, 本文将对H型血管的特点及其在骨骼疾病中的意义作一综述。

1 H型血管特征、生理意义与调控机制

在形态分布上, H型血管主要分布于骨髓端和骨内膜处, 末端通过血管襻结构交联, 近生长板处盲端

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100180

△基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:82071137)

作者简介: 赵一凡, 在读研究生, 研究方向: 骨再生, (电子信箱)yvonnezhao2016@foxmail.com

*通信作者: 解亮, (电子信箱)lxie@scu.edu.cn

可呈球状凸起；而 L 型血管则分布于骨干部分髓腔内，形成高度交联的密集网状结构^[3]。在骨内层级血管系统中，远中小动脉和微动脉特异性地与 H 型血管连接，经 H 型血管流入 L 型血管，造成两者代谢环境的差异：骨骺端 H 型血管为相对富氧环境，血流速度较快，代谢活动更为活跃，而如单羧酸转运蛋白 4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4) 等缺氧相关因子则在骨干端富集，提示 L 型血管氧含量较低^[2]。

另外，两种微血管亚型周围细胞分布也具有差异。成骨相关转录因子 Osterix 阳性 (Osterix positive, Osx+) 的骨祖细胞和 I 型胶原蛋白 α 阳性 (collagen type 1 α positive, coll1 α +) 的成骨细胞均特异性分布于 H 型血管周围，提示 H 型血管可能与成骨相关。相反，L 型血管则被致密的造血细胞所包绕，缺少成骨系细胞分布。

近年研究发现，H 型血管内皮细胞可通过一系列信号通路和细胞因子与骨祖细胞、破骨细胞、成骨细胞等相互作用，实现对骨-血管偶联稳态的维持。其中，缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路可通过下游靶基因血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 促进 H 型血管形成，促进成骨活动^[2, 4, 5]；Notch 及其配体蛋白 Delta-like 4 (Dll 4) 通路亦有类似的正向调控作用，且该通路还可受血流量调控^[3]。破骨细胞前体分泌的血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 可通过 AKT 依赖的粘着斑激酶 (AKT-dependent focal adhesion kinase) 通路促进 H 型血管形成，而其对成骨的促进作用则与 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 有关^[6, 7]。成骨细胞来源的 Slit 引导配体 3 (slit guidance ligand 3, SLIT3) 则可通过提高 H 型血管数量间接促进成骨活动，而 SLIT3 又受到锌指蛋白 Schnurri-3 (Shn3) 负向调节，这表明成骨细胞亦可通过 Shn3/SLIT3 通路作用于 H 型血管，参与骨-血管偶联稳态维持^[8]。

2 H 型血管在骨骼疾病中的作用

2.1 骨折

H 型血管吸收软骨基质并促进骨形成，在骨组织修复和再生过程中具有关键作用^[9]。研究表明，H 型血管可能参与了骨折愈合过程。在愈合早期，H 型血管大量增加，广泛分布于骨缺损区域；晚期时其含量

减少，但特异性分布于骨小梁前沿生长区域，提示 H 型血管对新生骨小梁形成具有支持作用^[10]。另外，H 型血管含量可在衰老小鼠的骨缺损区愈合过程中重新上升，并伴随着骨祖细胞数目和骨量增长^[11]。通过 Shn3/SLIT3 通路，重组 SLIT3 的应用可促进骨折动物模型 H 型血管形成，加速骨折愈合^[8]。除长骨外，兔颅盖骨损伤模型显示，H 型血管同样参与了扁骨的损伤愈合过程。

H 型血管也参与了种植体周骨整合及牙槽骨骨折愈合过程。据报道，H 型血管促进了种植体植入后骨沉积与骨整合界面的形成，此作用与 VEGF 通路密切相关。应用药物或抗体特异性阻断 VEGF 通路可导致 H 型血管形成缺陷，种植体-骨结合界面机械强度显著下降^[12]。除长骨外，H 型血管同样存在于上颌牙槽骨内，其分布具有独特的时空规律^[13]。动物模型显示，在拔牙后牙槽骨受损区域中，H 型血管含量明显上升，其变化与血管周骨祖细胞及牙槽骨内骨量恢复相一致，提示 H 型血管同样参与了牙槽骨愈合过程。

2.2 骨质疏松症

骨质疏松症是一种以全身骨密度及骨量下降为特征的系统性骨骼疾病，好发于老年人和更年期后妇女，常导致骨折风险增加^[14, 15]。多项研究表明，H 型血管在骨质疏松症的发病及治疗中均有重要意义。

衰老动物及基因调控的早老动物骨质疏松模型显示，其骨量丧失往往与 H 型血管的显著减少同步发生，并伴随着血管源性促成骨因子和血管周骨祖细胞的减少^[2, 3]。随后研究者在临床样本中也发现了类似现象。Langdahl 等^[14]发现人体内骨中 H 型血管丰度与骨骼微结构改变及骨质减少密切相关。Zhu 等^[16]以 134 位中国女性为研究对象，发现 H 型血管含量与骨密度间存在显著的正相关关系，且此变化发生在骨质量改变的初期阶段，提示其丰度可作为骨质疏松症的早期诊断指标之一^[17]。

除衰老外，更年期也是骨质疏松症发病的独立危险因素。卵巢切除小鼠 (ovariectomized mice, OVX mice) 是绝经后骨质疏松症的经典动物模型。多项研究表明，OVX 中骨质恶化或骨量丧失伴随着 H 型血管的显著减少^[6, 7, 18]。另外，在糖皮质激素诱导骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIO) 小鼠模型中也发现了 H 型血管减少的现象，此病多见于长期使用糖皮质激素的儿童^[19]。

以上研究提示 H 型血管可作为骨质疏松症的潜在治疗靶点。目前，多项临床前研究已证实，应用如

肉叶芸香碱、荷叶碱等多种生物活性物质可缓解骨质疏松动物模型的骨丧失^[20, 21]。这些制剂均可通过抑制破骨细胞前体融合形成成熟多核破骨细胞, 诱发PDGF-BB大量分泌, 正向调控H型血管形成并促进成骨。有报道显示, 通过药物激活血管内皮细胞内Notch通路或增强HIF-1 α 活性等方式可缓解骨质疏松小鼠H型血管减少, 从而抑制骨量丧失^[22, 23]。另有研究发现, 间歇性甲状旁腺激素治疗可以提高H型血管数量, 增强血管周瘦素受体阳性(leptin receptor-expressing positive, LepR+)细胞的活动, 进一步促进成骨活动, 提示外源性激素调节H型血管有利于基于间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的抗骨质疏松作用^[24]。

2.3 骨坏死

骨坏死又称缺血性骨坏死, 常见于股骨头, 主要表现为微循环障碍引起的骨细胞死亡、骨小梁结构改变, 并伴随严重疼痛和活动功能下降, 常需手术治疗^[25]。

由于骨坏死模型伴随着软骨下骨H型血管数量显著减少和骨形成抑制, 因此, 靶向H型血管或能有效治疗骨坏死^[26-28]。在糖皮质激素诱导的兔股骨头坏死模型中, 移植HIF-1 α 转染的兔骨髓细胞可以促进相应骨坏死区域CD31阳性(CD31 positive, CD31+)血管形成, 改善股骨头坏死情况^[29]。在糖皮质激素诱导的大鼠股骨头坏死模型中, 去铁胺(desferoxamine, DFO)通过上调HIF-1 α 及VEGF, 表达了相似效应^[30]。

值得注意的是, 靶向H型血管在治疗骨坏死中的应用具有一定局限性。有学者发现, 在恢复H型血管数量和股骨头骨量的糖皮质激素处理的小鼠股骨模型中, 继发性骨坏死发病率并未改善^[31]。相反, 在另一糖皮质激素诱导的兔骨坏死模型中, 联合应用髓芯减压手术和甲状旁腺治疗可有效促进新血管形成, 并改善骨坏死发病率^[32]。以上研究间的差异提示, 在不同的动物模型中, 恢复H型血管数量对改善骨坏死的实际效果仍需进一步研究。

2.4 骨关节炎(osteoarthritis, OA)

OA是一种以进行性关节退化、软骨下骨硬化为特征的慢性退行性疾病^[33, 34]。OA动物模型的关节软骨下骨中常有“骨岛”形成, 且实验发现, 骨岛区域的H型血管含量和MSC迁移能力均显著增加, 提示H型血管可能通过影响MSC迁移等途径参与OA发病。研究提示, 软骨下骨H型血管数量增加可能是早期OA的重要表现, 其数量和软骨下骨增生及重塑

程度呈一定正相关性^[35]。此外, H型血管吸收软骨基质的特性可能与OA中软骨退行性变有关^[9]。

研究发现, 常山酮、青蒿琥酯、地法替尼、雷帕霉素等可通过缓解H型血管过度增加, 减轻软骨下骨异常矿化, 从而对OA病情发展起到保护作用^[36-39]。这些制剂抑制H型血管过度新生的作用机制可能与其直接抑制MSC、内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路有关, 也可能是基于其对VEGF、血管生成素1等的直接抑制及对基质金属蛋白2(matrix metalloprotein2, MMP2)的间接抑制^[36, 37]。

2.5 骨肉瘤和恶性肿瘤骨转移

骨肉瘤是一种常见的原发性恶性骨肿瘤, 具有高侵袭性、远处转移的特点^[40]。由于侵袭性骨肉瘤细胞能诱导新血管的形成, 以改善血流灌注并促进骨肉瘤形成、生长和转移, 因此, 靶向H型血管在骨肉瘤的治疗中或有一定作用。有研究指出, 施加机械力作用于机械刺激感受器Piezo1可促进H型血管转变为L型血管, 限制骨形成和增强骨矿化过程^[41]。在小鼠骨肉瘤模型中, 阿霉素可抑制肿瘤化H型血管表达, 而促进正常化L型血管表达, 提示血管类型的转变, 可以作为骨肉瘤治疗效果的临床标志^[42]。

骨组织是肿瘤细胞转移的常见部位。有报道, H型血管可通过促进肿瘤细胞存活和增殖, 参与恶性肿瘤骨转移过程^[26]。在小鼠转移性乳腺癌骨转移模型中, 减少H型血管血流量可调节PDGF-BB表达, 抑制周细胞扩增, 从而有效提升骨转移癌细胞对化疗和放疗的敏感性^[43]。

3 小结与展望

骨骼-血管系统是由多种类型血管组成的复杂层级系统, 支持着骨骼系统的各项功能, 与骨形成及骨改建活动密切相关, 两者在时空上存在的密切联系称为“骨-血管偶联”。近年来, 研究发现, 骨骼系统中存在一类特殊的微血管类型, 因其内皮细胞高表达CD31及Emcn而得名“H型血管”。该血管具有特殊的形态结构、分子表型等特征, 通过多条通路及分泌因子与血管周骨组织细胞相互作用, 促进骨-血管偶联, 在软骨内成骨等骨形成过程及骨髓微环境稳态维持中均具有重要作用。

大量研究表明, H型血管在骨骼疾病的治疗中具有重要意义。通过促进成骨, H型血管对于骨折愈

合、骨质疏松症及骨坏死的治疗具有积极意义，或可成为其潜在治疗靶点。而过度增加的 H 型血管也可导致异常骨化的发生，进而参与 OA 等发病。此外，骨肉瘤、恶性肿瘤骨转移与 H 型血管过度形成具有一定的联系，因此靶向 H 型血管的多种药物或治疗可减缓或逆转上述疾病的发生发展。

最近报道表明，除长骨外，H 型血管在牙槽骨、颅骨及下颌骨髁突中同样存在，其分布亦具有独特的时空规律。但目前对 H 型血管在颅颌面部骨骼疾病中的作用仍知之甚少，相关研究有待进一步开展，其在口腔颌面部骨组织工程的应用仍待深入挖掘。

参考文献

- [1] Qin Q, Lee S, Patel N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration [J]. *Exper Mol Med*, 2022, 54 (11) : 1844–1849. DOI: 10.1038/s12276-022-00899-6.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Yellowley CE, Genetos DC. Hypoxia signaling in the skeleton: implications for bone health [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2019, 17 (1) : 26–35. DOI: 10.1007/s11914-019-00500-6.
- [5] Chen J, Li M, Liu AQ, et al. Gli1+ cells couple with type H vessels and are required for type H vessel formation [J]. *Stem Cell Rep*, 2020, 15 (1) : 110–124. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.06.007.
- [6] 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.
- [7] Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, et al. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling [J]. *EMBO J*, 2006, 25 (24) : 5840–5851. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601430.
- [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] Romeo SG, Alawi KM, Rodrigues J, et al. Endothelial proteolytic activity and interaction with non-resorbing osteoclasts mediate bone elongation [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (4) : 430–441. DOI: 10.1038/s41556-019-0304-7.
- [10] Wang J, Gao Y, Cheng P, et al. CD31hiEmcnhi vessels support new trabecular bone formation at the frontier growth area in the bone defect repair process [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 4990. DOI: 10.1038/s41598-017-04150-5.
- [11] Yang M, Li CJ, Xiao Y, et al. Ophiopogonin D promotes bone regeneration by stimulating CD31hi EMCNhi vessel formation [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (3) : e12784. DOI: 10.1111/epr.12784.
- [12] Ji G, Xu R, Niu Y, et al. Vascular endothelial growth factor pathway promotes osseointegration and CD31hiEMCNhi endothelium expansion in a mouse tibial implant model: an animal study [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B (7_Suppl_C) : 108–114. DOI: 10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1473.R1.
- [13] Yan ZQ, Wang XK, Zhou Y, et al. H-type blood vessels participate in alveolar bone remodeling during murine tooth extraction healing [J]. *Oral Dis*, 2020, 26 (5) : 998–1009. DOI: 10.1111/odi.13321.
- [14] Langdahl B. Pathophysiology of osteoporosis [J]. *Osteoporosis Sarcopenia*, 2018, 4 : S2. DOI: 10.1016/j.afos.2018.11.007.
- [15] 张炳坤, 张喜善. 骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (16) : 1483–1486. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.09.
Zhang BK, Zhang XS. Application of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (16) : 1483–1486. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.09.
- [16] Zhu Y, Ruan Z, Lin Z, et al. The association between CD31hiEmcnhi endothelial cells and bone mineral density in Chinese women [J]. *J Bone Miner Metabol*, 2019, 37 (6) : 987–995. DOI: 10.1007/s00774-019-01000-4.
- [17] 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.
- [18] Yin H, Huang J, Cao X, et al. Inhibition of src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2 facilitates CD31hiEndomucinhi blood vessel and bone formation in ovariectomized mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50 (3) : 1068–1083. DOI: 10.1159/000494531.
- [19] Yang P, Lv S, Wang Y, et al. Preservation of type H vessels and osteoblasts by enhanced preosteoclast platelet-derived growth factor type BB attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis in growing mice [J]. *Bone*, 2018, 114 : 1–13. DOI: 10.1016/j.bone.2018.05.025.
- [20] Huang J, Yin H, Rao SS, et al. Harmine enhances type H vessel formation and prevents bone loss in ovariectomized mice [J]. *Theranostics*, 2018, 8 (9) : 2435–2446. DOI: 10.7150/thno.22144.
- [21] Song C, Cao J, Lei Y, et al. Nuciferine prevents bone loss by disrupting multinucleated osteoclast formation and promoting type H vessel formation [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (3) : 4798–4811. DOI: 10.1096/fj.201902551R.
- [22] Fu R, Lv WC, Xu Y, et al. Endothelial ZEB1 promotes angiogenesis-dependent bone formation and reverses osteoporosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 460. DOI: 10.1038/s41467-019-14076-3.
- [23] Yang M, Li CJ, Sun X, et al. MiR-497~195 cluster regulates angiogenesis during coupling with osteogenesis by maintaining endothelial Notch and HIF-1 α activity [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 16003. DOI: 10.1038/ncomms16003.
- [24] Caire R, Roche B, Picot T, et al. Parathyroid hormone remodels bone transitional vessels and the leptin receptor-positive pericyte

- network in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34 (8) : 1487–1501. DOI: 10.1002/jbmr.3728.
- [25] Tao SC, Yuan T, Rui BY, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway [J]. *Theranostics*, 2017, 7 (3) : 733–750. DOI: 10.7150/thno.17450.
- [26] Peng Y, Wu S, Li Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (1) : 426–436. DOI: 10.7150/thno.34126.
- [27] 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.
- [28] Peng Y, Lv S, Li Y, et al. Glucocorticoids disrupt skeletal angiogenesis through transrepression of NF- κ B-mediated preosteoclast Pdgfb transcription in young mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (6) : 1188–1202. DOI: 10.1002/jbmr.3987.
- [29] Ding H, Gao Y S, Hu C, et al. HIF-1 α transgenic bone marrow cells can promote tissue repair in cases of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5) : e63628. DOI: 10.1371/journal.pone.0063628.
- [30] Jing X, Du T, Yang X, et al. Desferoxamine protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via activating HIF-1 α expression [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (12) : 9864–9875. DOI: 10.1002/jcp.29799.
- [31] Lane NE, Mohan G, Yao W, et al. Prevalence of glucocorticoid induced osteonecrosis in the mouse is not affected by treatments that maintain bone vascularity [J]. *Bone Rep*, 2018, 9 : 181–187. DOI: 10.1016/j.bonr.2018.10.003.
- [32] Zhou CH, Meng JH, Zhao CC, et al. PTH [1–34] improves the effects of core decompression in early-stage steroid-associated osteonecrosis model by enhancing bone repair and revascularization [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5) : e0178781. DOI: 10.1371/journal.pone.0178781.
- [33] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393 (10182) : 1745–1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- [34] 薛松, 姜亚飞, 桑伟林, 等. 肥大软骨细胞在骨关节炎发病中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (6) : 522–526. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.06.09.
- Xue S, Jiang YF, Sang WL, et al. Role of hypertrophic chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (6) : 522–526. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.06.09.
- [35] Zhang J, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (9) : e12874. DOI: 10.1111/cpr.12874.
- [36] Cui Z, Crane J, Xie H, et al. Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF- β activity and H-type vessel formation in subchondral bone [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (9) : 1714–1721. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207923.
- [37] Li Y, Mu W, Xu B, et al. Artesunate, an anti-malaria agent, attenuates experimental osteoarthritis by inhibiting bone resorption and CD31hiEmcnhi vessel formation in subchondral bone [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10 : 685. DOI: 10.3389/fphar.2019.00685.
- [38] 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 Transl*, 2020, 24 : 12–22. DOI: 10.1016/j.jot.2020.04.008.
- [39] 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.
- [40] 张懿明, 毛良浩, 江攀, 等. 骨肉瘤潜在关键基因及相关通路的鉴定 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (7) : 644–648. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.14.
- Zhang YM, Mao LH, Jiang P, et al. Identification of potential core genes and related pathways in osteosarcoma [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (7) : 644–648. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.14.
- [41] 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.
- [42] Crenn V, Amiaud J, Gomez-Brouchet A, et al. Signature of the vascular tumor microenvironment as a marker of the therapeutic response to doxorubicin in a preclinical model of osteosarcoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12 (4) : 1843–1854.
- [43] 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, 125679. DOI: 10.1172/jci.insight.125679.

(收稿:2023-03-10 修回:2024-07-02)

(同行评议专家:李宏宇,李丹,蔡振存)

(本文编辑:宁桦)