

靶向 H 型血管治疗骨质疏松症的研究进展

高阳¹, 张贤¹, 李超¹, 廖翼涛², 过祯¹

(1. 无锡市中医医院, 江苏 无锡 214071; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

摘要 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见疾病,其防治策略备受关注。H 型血管因其在血管生成-骨形成耦联机制中的重要作用,在 OP 的治疗中展现出巨大潜力,但其调控骨代谢的具体分子机制及临床转化应用仍需深入探讨。本文介绍了 H 型血管的特征及其在骨代谢中的作用,从 H 型血管介导血管生成-骨形成耦联的关键分子与信号通路、靶向 H 型血管的 OP 治疗药物 2 个方面对相关研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松; H 型血管; 血管发生; 骨生成; 综述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见的代谢性骨病,其病理特征为骨矿成分与骨基质比例降低、骨皮质变薄、骨小梁数量减少及骨微结构破坏^[1]。该病的核心病理机制在于骨代谢失衡,即骨形成不足而骨吸收过度,导致骨形成速率持续低于骨吸收速率^[2]。尽管目前对 OP 的发病机制已有较深入的认识,但其临床治疗效果仍未达到理想水平。近年来,具有诱导骨与血管形成能力的 H 型血管成为治疗 OP 的新靶点^[3-4]。H 型血管丰度降低已被证实与早期骨质流失有关^[5],这提示调控 H 型血管可能成为改善骨质的新方法。然而,目前关于 H 型血管调控骨代谢的具体分子机制研究及其临床转化应用仍存在诸多问题,且 OP 的治疗效果与预期目标之间仍存在差距。为此,本文对靶向 H 型血管治疗 OP 的研究进展综述如下。

1 H 型血管的特征及其在骨代谢中的作用

H 型血管是 Kusumbe 等^[6]在小鼠骨骼研究中发现的一种特殊血管亚型,其特征为内黏蛋白与血小板内皮细胞黏附分子 1 的共同高表达。H 型血管不仅可以为生长板周围组织输送氧气、营养物质及多种生长因子,还可通过调控骨祖细胞的成骨分化和破骨细胞的适度活化来维持骨稳态,从而为骨形成创造有利的微环境。H 型血管主要分布于骨骼干骺端邻近生长板的区域、骨干骨膜及骨内膜,通常呈直柱状或栅栏状排列,其末端分支相互吻合形成血管网。该血管周围富集表达成骨特异性转录因子的前成骨细胞,可

促进成骨细胞分化及骨骼发育^[7]。骨折发生时,H 型血管的丰度越高,越能有效促进骨折愈合^[8]。在绝经后 OP 患者中,H 型血管数量显著减少,且这种减少趋势随年龄增长而加剧^[9-10]。

在骨损伤修复的不同阶段,H 型血管的功能具有动态变化特征^[11]。损伤初期,H 型血管通过快速增殖对创伤刺激作出反应,进而启动修复程序。随着修复进入中期阶段,血管密度虽相对降低,但仍发挥重要作用:一方面持续为损伤部位提供营养物质和生长因子;另一方面通过其旁分泌作用,促进骨祖细胞和成骨细胞的增殖与定向分化。至修复末期,H 型血管主要分布于骨形成活跃区域,不仅持续支持新骨形成以维持骨组织的动态平衡,还精确调控骨重建过程。

2 H 型血管介导血管生成-骨形成耦联的关键分子与信号通路

骨骼作为一种特殊的矿化组织,在骨髓腔及骨膜内分布着丰富的血管网络。血管生成与骨形成之间存在密切的相互调控关系,这一动态交互过程称为血管生成-骨形成耦联^[12]。在此过程中,H 型血管的作用尤为突出。H 型血管介导血管生成-骨形成耦联的关键分子与信号通路主要包括:血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)-BB、低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、裂隙导向配体(slit guidance ligand, SLIT) 3-环状导向受体(roundabout receptor, ROBO)1 信号通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、Notch 信号通路。

2.1 PDGF-BB

PDGF 是一种重要的细胞生长与增殖调节因子,

基金项目:江苏省科技项目(BK20231147);南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2024076)

通讯作者:张贤 E-mail:zhangxian0772@sina.com

其中 PDGF-BB 是 PDGF 家族中生物学活性最强的亚型,主要由破骨细胞前体细胞分泌。PDGF-BB 通过与其受体结合,可有效促进间充质干细胞在骨生成过程中的增殖与分化,并促进 H 型血管的生成^[13]。Xie 等^[14]在卵巢切除术诱导的小鼠骨质疏松模型中发现,与假手术组相比,模型组小鼠血清和骨髓中 PDGF-BB 表达水平显著下降,且 H 型血管数量减少;而通过外源性 PDGF-BB 注射或组织蛋白酶 K 抑制剂干预(以增加破骨细胞前体细胞数量)后,内源性 PDGF-BB 水平显著回升,进而促进模型组小鼠 H 型血管生成,并刺激骨形成。该研究证实,破骨细胞前体细胞来源的 PDGF-BB 在骨建模与骨重建过程中对血管生成具有重要调控作用。李素丽等^[15]通过构建小鼠骨质疏松模型发现,模型组小鼠 PDGF-BB 表达水平较对照组显著降低,同时伴随骨密度下降和 H 型血管数量减少。这一发现从侧面证实了 PDGF-BB 在骨代谢中的重要作用,也揭示了其与 H 型血管之间的协同关系。Gao 等^[16]利用小鼠基因敲除模型研究巨噬细胞谱系细胞对骨膜在骨形成和再生中的作用时发现,巨噬细胞谱系细胞中的抗酒石酸酸性磷酸酶阳性细胞能通过分泌 PDGF-BB,募集骨膜来源干细胞至骨膜表面,从而促进成骨细胞分化和 H 型血管生成。Zaidi 等^[17]研究发现,衰老小鼠的破骨细胞前体细胞会病理性高表达 PDGF-BB,这种过量的 PDGF-BB 不仅抑制骨形成,还会加速血管老化。上述研究表明,PDGF-BB 需维持在特定表达水平才能对骨形成产生正向调控作用,但其通过 H 型血管影响骨量的具体分子机制仍需更深入的研究。

2.2 HIF-1 α

HIF-1 是一种关键的氧稳态调节转录因子,属于由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基组成的异源二聚体。HIF-1 β 亚基又称芳烃受体核转运蛋白,在细胞内表达相对稳定,不仅介导 HIF-1 异源二聚体的组装,还参与调控复合物在细胞核内的稳定性及其与 DNA 结合时的构象动态。HIF-1 α 亚基的表达受氧浓度调控。在常氧环境下,羟基化的 HIF-1 α 亚基会被泛素-蛋白酶体系统降解,因此难以检测到。当局部发生血液循环障碍或疼痛应激反应时,可能出现缺氧状态,此时 HIF-1 α 的降解过程受到抑制,导致其表达增加,并与 HIF-1 β 亚基结合形成异源二聚体,作为转录因子激活下游靶基因,进而促进骨组织中 H 型血管

的生成^[18]。

研究表明,HIF-1 α 是血管生成-骨形成耦联的关键调控因子,其通过 VEGF 等信号分子协调血管生成与骨形成的耦联过程^[19]。调控 HIF-1 α -VEGF 信号通路能够促进血管生成与骨形成,这证实了 HIF-1 α 与 VEGF 的协同作用,为其在骨再生治疗中的应用提供了理论依据^[20-21]。HIF-1 α 的持续激活可干扰软骨细胞的代谢及成骨细胞的增殖与分化,最终导致骨形成障碍。有研究发现,条件性灭活 HIF 脯氨酰羟化酶 2 可导致 HIF-1 α 积聚,引起骨小梁结构改变和纵向骨生长障碍^[22]。缺氧状态下,铁代谢紊乱可能通过诱导血管内皮细胞铁死亡,抑制血管生成和骨形成,最终破坏骨稳态^[23]。因此,缺氧对 H 型血管的调控机制仍需进一步研究。

2.3 SLIT3-ROBO1 信号通路

SLIT 是一种主要由神经元分泌的糖蛋白。在脊椎动物中,SLIT 家族有 3 种同源异构体(SLIT1~3),其中 SLIT3 的分布相对广泛,可在肺、脾、心脏中检测到,也可在血管内皮细胞中检测到。SLIT 家族主要通过与其受体 ROBO 家族相互作用来发挥生物学功能。ROBO 家族包含 4 个成员(ROBO1~4),目前针对 ROBO2、ROBO3 及 ROBO4 的研究相对有限,因此当前研究主要聚焦于 SLIT3 与 ROBO1 的相互作用及其对 H 型血管的调控作用。

ROBO1 的生理与病理作用机制仍存在争议,其在恶性肿瘤组织中可能促进肿瘤转移^[24],但在血管生成过程中却抑制异常增殖^[25]。ROBO1 在多种生物学过程中表现出的功能差异,提示其可能具有组织特异性调控作用^[26]。Li 等^[27]采用水凝胶微粒负载 SLIT3,研究其对小鼠前交叉韧带重建术后腱-骨界面修复的影响,结果显示 SLIT3 能促进 H 型血管生成并加速腱-骨愈合过程。

在骨代谢过程中,SLIT3 能够与破骨细胞及其前体细胞表面的 ROBO1 和 ROBO3 受体结合,抑制破骨细胞分化及骨吸收功能。SLIT3 还可与成骨细胞膜上的 ROBO1 和 ROBO2 受体结合,激活 β 连环蛋白信号通路,促进成骨细胞的迁移和增殖,从而增强骨形成能力^[28]。大分子胞内衔接蛋白 Schnurri-3 可抑制成骨细胞中细胞外信号调节激酶信号通路的激活,并通过下调 SLIT3 的分泌影响骨组织血管生成^[29]。当衔接蛋白 Schnurri-3 基因被敲除后,其对细胞外信号调

节激酶信号通路的抑制作用发生逆转。然而,关于 SLIT3 的细胞来源仍存在争议。有研究表明,破骨细胞可能通过分泌 SLIT3 参与骨代谢调控^[30]。但另有研究表明,未能在破骨细胞中检测到 SLIT3^[31]。因此,现有证据更支持成骨细胞是 SLIT3 主要分泌来源的观点,但这一结论仍需更多证据验证。

2.4 VEGF

VEGF 是一种主要作用于血管内皮细胞的促血管生成因子,在其核心家族成员中,VEGF-A 被认为是促血管生成能力最强的亚型^[32]。多种骨组织细胞(包括破骨细胞、成骨细胞及软骨细胞)均能分泌 VEGF^[33]。VEGF 能够通过促进内皮细胞的增殖和迁移,提高骨损伤区域 H 型血管网络的密度^[34]。成骨细胞分泌的 VEGF 可调控邻近内皮细胞功能,进而刺激转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等多种细胞因子的分泌,最终促进骨形成^[35]。然而,该调控过程并非仅由 VEGF 介导,还需依赖 HIF-1 α 和 PDGF-BB 等因子的协同作用。卢秀珍等^[36]研究发现,单独使用 VEGF 对大鼠脐静脉内皮细胞的迁移和增殖均无显著促进作用;通过划痕实验和比色法检测证实,仅当 VEGF 与促血管生成素 1 联合使用时,内皮细胞的迁移率和增殖活性才显著增强;而单独使用促血管生成素 1 同样未观察到显著效果。在 VEGF 家族中,VEGF-A 是血管生成研究中最受关注的成员,其通过与两种酪氨酸激酶受体结合,介导生理性血管生成^[37]。

VEGF 在促进血管生成的同时,可增加血管的通透性,进而导致水肿和出血^[38]。若 VEGF 表达异常升高,还可能导致新生血管过度增生,并伴随骨基质沉积不足。尤其是在缺乏骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等成骨因子协同作用的情况下,单独使用 VEGF 虽可有效促进血管生成,但会造成新生骨组织结构疏松、力学强度下降。Orth 等^[39]通过小鼠股骨缺损模型发现,当 VEGF 与 BMP-2 按照 1:2 的质量比负载于矿物涂层微粒时,能够获得理想的骨修复效果。然而,关于不同病理状态下的最佳药物剂量组合,目前仍缺乏系统性研究证据。

2.5 Notch 信号通路

Notch 受体家族包含 4 种亚型(Notch1~4),其配体主要包括 Delta 样配体(Delta-like ligand, Dll)1~4 及 Jagged1~2,其中 Notch1、Notch4、Dll1、Dll4、Jagged1

和 Jagged2 均在血管内皮细胞中特异性表达,并共同参与调控血管发育过程^[40]。H 型血管是血管系统的重要组成部分,在骨代谢过程中发挥关键调控作用。Notch 信号通路可通过调节 H 型血管功能参与骨形成过程。当配体(如 Dll4)与 Notch 受体结合后,Notch 受体经历一系列蛋白水解过程,最终导致其胞内结构域被酶切释放。切割释放的 Notch 受体胞内片段会迁移至细胞核内,与 Notch 信号通路的核心转录因子结合,从而调控下游靶基因的转录^[41]。研究发现,Notch 信号通路及其配体 Dll4 在某些肿瘤中可抑制血管生成,却加速癌症进展^[42]。然而,在 H 型血管相关的生理过程(如出生后长骨发育)中,Notch 信号通路呈现独特作用:其激活能促进血管内皮细胞增殖、上调 Noggin 表达、增加 Runt 相关转录因子 2 阳性骨祖细胞数量,从而调控 H 型血管形成^[43]。Notch 信号通路在 H 型血管形成过程中具有双重调节作用,这种作用主要通过维持 Dll4 与 Jagged1 这两种竞争性配体之间的动态平衡来实现。当 Notch 受体与 Dll4 结合时,H 型血管形成受到限制;而当 Jagged1 通过竞争性结合 Notch 受体时,Notch-Dll4 的信号传导被抑制,从而促进 H 型血管形成。这是 Notch 信号通路调节 H 型血管形成的经典模式。Fu 等^[44]研究发现,主要表达在人及小鼠 H 型血管内皮细胞的锌指 E 盒结合同源框蛋白 1 的缺失会降低 Notch 受体基因与 Dll4 启动子区的组蛋白乙酰化水平,从而抑制 Notch 信号传导,影响骨形成和血管生成。此外,VEGF 与 Notch 信号通路在血管生成过程中存在相互调节作用,VEGF 能够诱导 Notch 配体(如 Dll4)的表达,进而激活 Notch 信号通路^[45]。这种激活作用对维持 H 型血管生成过程中内皮细胞间的动态平衡至关重要。同时,Notch 信号通路也对 VEGF 信号产生反馈调节,从而确保 H 型血管生成的精确性和稳定性。

3 靶向 H 型血管的 OP 治疗药物

目前,已有部分药物可通过直接或间接调控 H 型血管来干预骨代谢。多种中草药具有促进 H 型血管形成的作用,并能有效提高骨密度^[46]。中草药凭借其多靶点调控、配伍灵活及不良反应少等优势,在 OP 的治疗中展现出潜在的应用价值。然而,由于药物作用机制复杂、临床安全性证据不足等因素,多数候选药物仍处于临床前研究或临床试验阶段,真正获批用于临床治疗的药物仍然有限。目前,靶向调控

H 型血管的 OP 治疗药物主要包括中成药、化学药物和天然小分子化合物。

3.1 中成药

骨疏康胶囊是由淫羊藿、熟地黄和骨碎补等中草药组成的中成药,被广泛用于治疗绝经后 OP,临床疗效确切^[47]。Li 等^[48]研究发现,骨疏康治疗组实验动物的 H 型血管数量较对照组显著增加,且呈现剂量依赖性效应;随着给药剂量递增,H 型血管数量增加,HIF-1 α 的表达水平也相应升高。柴爽等^[49]通过构建骨疏康胶囊有效成分-靶点相互作用网络,鉴定出山柰酚、槲皮素及木犀草素等关键活性成分,并预测这些成分可能通过调控多条信号通路,协同促进骨形成与血管生成。虽然骨疏康胶囊治疗 OP 的效果良好,但仍需开展更多高质量的研究以进一步验证其疗效和安全性,并明确其有效成分与作用机制。

3.2 化学药物

作为双胍类降糖药物的代表,二甲双胍在 2 型糖尿病的临床治疗中具有重要地位。该药物除具有确切的降血糖作用外,还可能通过调节骨代谢发挥骨保护作用。Wang 等^[50]研究发现,对于 2 型糖尿病患者,采用高剂量二甲双胍治疗可显著提高骨密度、改善骨代谢指标。Ruan 等^[51]研究发现:经二甲双胍干预的小鼠骨折模型,在骨折愈合初期即观察到活跃的矿化骨沉积,且修复部位的生物力学强度明显提升;机制研究表明,二甲双胍可能通过抑制血管内皮细胞中 Yes 相关蛋白信号通路活性,同时上调 HIF-1 α 和 VEGF-A 的表达,从而促进 H 型血管生成与骨形成。基于这些发现,二甲双胍有望成为治疗 OP 及其他骨代谢疾病的新型药物。

3.3 天然小分子化合物

人参皂苷化合物 K 是源自人参的一种活性成分,已被证实可通过调控 H 型血管生成发挥抗骨质疏松作用。Ding 等^[52]基于大鼠开放性股骨骨折模型的研究表明,人参皂苷化合物 K 不仅能有效促进骨折愈合,还有助于增加骨折部位 H 型血管的数量。Chen 等^[53]研究发现,在大鼠非肥胖型 2 型糖尿病模型中,连续使用人参皂苷 Rg1 干预 12 周可促进 H 型血管生成和骨形成。Song 等^[54]在小鼠骨质疏松模型中发现,从荷叶中提取的荷叶碱也具有促进 H 型血管生成及抑制破骨细胞生成的作用。此外,三七提取物邻苯二甲酸二叔丁酯及虎杖提取物虎杖苷也被证实可

通过调控 VEGF 等血管生成相关因子的表达,促进 H 型血管生成^[55-56]。

4 小结

H 型血管在多种骨骼疾病的发生发展过程中发挥关键作用,其功能主要通过介导血管生成-骨形成耦联机制实现。虽然已有研究阐明 H 型血管与多种细胞因子及信号通路的调控关系,但在骨发育和骨代谢过程中,H 型血管如何特异性激活或抑制这些信号通路,并精确调控成骨细胞与破骨细胞增殖分化的分子机制尚未完全明确。基于 H 型血管在 OP 治疗中的潜在价值,亟需开展靶向干预策略的转化医学研究。中医药在治疗 OP 方面具有巨大的潜力,未来研究应着重揭示中医药通过调控 H 型血管发挥骨保护作用的具体机制,为开发新型靶向药物提供理论依据。同时,通过靶向 H 型血管的治疗策略,可充分发掘和利用其在 OP 治疗中的价值。

参考文献

- [1] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023,16(10):865-885.
- [2] ZHANG S T, HUO S C, LI H, et al. Flufenamic acid inhibits osteoclast formation and bone resorption and act against estrogen-dependent bone loss in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78:106014.
- [3] 杨启恒,刘士博,刘航航,等. SIRT1 调控 BMSCs 成骨分化与 H 型血管生成促进骨质疏松骨缺损愈合的研究[J]. 口腔医学研究, 2024,40(9):785-792.
- [4] LI J J, WEI G, LIU G W, et al. Regulating type H vessel formation and bone metabolism via bone-targeting oral Micro/Nano-Hydrogel microspheres to prevent bone loss[J]. Adv Sci(Weinh), 2023, 10(15):e2207381.
- [5] 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.
- [6] KUSUMBE A P, RAMASAMY S K, ADAMS R H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone[J]. Nature, 2014, 507(7492):323-328.
- [7] LIU X N, ZHANG P L, GU Y, et al. Type H vessels: functions in bone development and diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11:1236545.
- [8] ZHENG S, HU G Y, ZHENG J, et al. Osthole accelerates os-

- teoporotic fracture healing by inducing the osteogenesis-angiogenesis coupling of BMSCs via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(8):4022–4035.
- [9] HUANG J, YIN H, RAO S S, et al. Harmine enhances type H vessel formation and prevents bone loss in ovariectomized mice[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9):2435–2446.
- [10] LIANG S, LING S K, DU R K, 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.
- [11] XU Z Y, KUSUMBE A P, CAI H, et al. Type H blood vessels in coupling angiogenesis-osteogenesis and its application in bone tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2023, 111(7):1434–1446.
- [12] TONG X Y, CHEN X, ZHANG S H, et al. The effect of exercise on the prevention of osteoporosis and bone angiogenesis[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:8171897.
- [13] EVROVA O, BUSCHMANN J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: a review[J]. *Eur Cell Mater*, 2017, 34:15–39.
- [14] 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.
- [15] 李素丽, 詹先琴, 张艳君, 等. 高剂量糖皮质激素对成年雄性小鼠 PDGF-BB 分泌及 H 型血管生长的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(12):1752–1756.
- [16] GAO B, DENG R X, CHAI Y, et al. Macrophage-lineage TRAP⁺ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2578–2594.
- [17] ZAIDI M, LIZNEVA D, YUEN T. The role of PDGF-BB in the bone-vascular relationship during aging [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(20):e153644.
- [18] PAN F, BARBI J, PARDOLL D M. Hypoxia-inducible factor 1: A link between metabolism and T cell differentiation and a potential therapeutic target [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(4):510–515.
- [19] SONG S, ZHANG G H, CHEN X T, et al. HIF-1 α increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis via the HIF-1 α /VEGF/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):257.
- [20] 卢增鹏. 基于 HIF-1 α /VEGF 信号通路对成血管-成骨耦联作用探讨生骨再造丸治疗激素性股骨头坏死的机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [21] GUO Q Y, YANG J, CHEN Y M, et al. Salidroside improves angiogenesis-osteogenesis coupling by regulating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in the bone environment [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884:173394.
- [22] STEGEN S, LAPERRÉ K, EELEN G, et al. HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes [J]. *Nature*, 2019, 565(7740):511–515.
- [23] 樊佳焯, 曹林忠. H 型血管内皮细胞铁死亡对骨稳态影响及相关机制的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(10):1449–1454.
- [24] LI Q, ZHANG X X, HU L P, et al. Coadaptation fostered by the SLIT2-ROBO1 axis facilitates liver metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):861.
- [25] GERALDO L H, XU Y L, JACOB L, et al. SLIT2/ROBO signaling in tumor-associated microglia and macrophages drives glioblastoma immunosuppression and vascular dysmorphia [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16):e141083.
- [26] BLOCKUS H, CHÉDOTAL A. Slit-Robo signaling [J]. *Development*, 2016, 143(17):3037–3044.
- [27] LI J T, WU G F, XU C H, et al. Slit guidance ligand 3 (SLIT3) loaded in hydrogel microparticles enhances the tendon-bone healing through promotion of type-H vessel formation: an experimental study in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13638.
- [28] JIANG L Y, SUN J X, HUANG D M. Role of Slit/Robo signaling pathway in bone metabolism [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3):1303–1312.
- [29] YALLOWITZ A R, SHIM J H, XU R, et al. An angiogenic approach to osteoanabolic therapy targeting the SHN3-SLIT3 pathway [J]. *Bone*, 2023, 172:116761.
- [30] KIM B J, LEE Y S, LEE S Y, et al. Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4):1429–1441.
- [31] LI N, INOUE K, SUN J, et al. Osteoclasts are not a source of SLIT3 [J]. *Bone Res*, 2020, 8(2):229–237.
- [32] CROSS M J, DIXELIUS J, MATSUMOTO T, et al. VEGF-receptor signal transduction [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(9):488–494.
- [33] CLARKIN C E, GERSTENFELD L C. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(1):1–11.
- [34] ZHANG D L, WANG Y J, ZHOU Z Z, et al. Role of miRNA-regulated type H vessel formation in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1394785.
- [35] LI F, ARMSTRONG G B, TOMBRAN-TINK J, et al. Pig-

- ment epithelium derived factor upregulates expression of vascular endothelial growth factor by human mesenchymal stem cells; possible role in PEDF regulated matrix mineralization[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1106 - 1110.
- [36] 卢秀珍, 毕宏生, 崔彦. 血管内皮生长因子与促血管生成素 1 对大鼠血管内皮细胞的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(2): 247 - 251.
- [37] PÉREZ-GUTIÉRREZ L, FERRARA N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11): 816 - 834.
- [38] PHOENIX K N, YUE Z C, YUE L X, et al. PLCβ2 promotes VEGF-induced vascular permeability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(10): 1229 - 1241.
- [39] ORTH M, FRITZ T, STUTZ J, et al. Local application of mineral-coated microparticles loaded with VEGF and BMP-2 induces the healing of murine atrophic non-unions [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 809397.
- [40] HOFMANN J J, IRUELA-ARISPE M L. Notch signaling in blood vessels; who is talking to whom about what? [J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1556 - 1568.
- [41] BENEDITO R, ROCA C, SÖRENSEN I, et al. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1124 - 1135.
- [42] JUBB A M, TURLEY H, MOELLER H C, et al. Expression of delta-like ligand 4 (Dll4) and markers of hypoxia in colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(10): 1749 - 1757.
- [43] RAMASAMY S K, KUSUMBE A P, WANG L, et al. Endothelial notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 376 - 380.
- [44] FU R, LV W C, XU Y, et al. Endothelial ZEB1 promotes angiogenesis-dependent bone formation and reverses osteoporosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 460.
- [45] 卿恺. VEGF 和 Notch 信号在血管形态发生中的作用及其相互调节[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2013, 36(1): 89 - 92.
- [46] 姚彬, 葛腾, 李越, 等. 中药干预对骨质疏松症大鼠骨密度及 Wnt/β-catenin 信号通路影响的 Meta 分析[J]. *中医正骨*, 2023, 35(7): 16 - 29.
- [47] 中华中医药学会. 骨质疏松性骨折中医诊疗指南[J]. *中医正骨*, 2023, 35(1): 1 - 9.
- [48] LI W T, ZHOU X Q, JIANG T J, et al. Positive effect of Gushukang on type-H vessel and bone formation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 265.
- [49] 柴爽, 马江涛, 杨岩冰, 等. 雌激素受体在骨疏康治疗绝经后骨质疏松症中的作用与机制[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(16): 2574 - 2578.
- [50] WANG L X, WANG G Y, SU N, et al. Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(18): 4010 - 4016.
- [51] RUAN Z, YIN H, WAN T F, 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.
- [52] DING L L, GU S, ZHOU B Y, et al. Ginsenoside compound K enhances fracture healing via promoting osteogenesis and angiogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 855393.
- [53] CHEN W H, JIN X Y, 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.
- [54] SONG C C, CAO J, LEI Y S, 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.
- [55] WEI C C, YUE L F, YOU F T, et al. Panax notoginseng saponins alleviate osteoporosis and joint destruction in rabbits with antigen-induced arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1302.
- [56] 田佳庆, 韦雨柔, 肖方骏, 等. 虎杖苷调控 HIF-1α/VEGF 信号通路对绝经后骨质疏松症大鼠 H 型血管生成的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(5): 1672 - 1676.

(收稿日期: 2025-02-27 本文编辑: 郭毅曼)