

引用:王幸飞,周乐炜,石腾博,郭超輝,倘艳锋,周文静,李记天,刘又文.中医药调控H型血管促进骨修复的研究进展[J].中医药导报,2025,31(11):121-126.

综述

## 中医药调控H型血管促进骨修复的研究进展\*

王幸飞<sup>1</sup>,周乐炜<sup>2</sup>,石腾博<sup>1</sup>,郭超輝<sup>3</sup>,倘艳锋<sup>3</sup>,周文静<sup>4</sup>,李记天<sup>3</sup>,刘又文<sup>3</sup>

(1.河南中医药大学骨伤学院,河南 郑州 450000;

2.山西中医药大学附属医院,山西 太原 030000;

3.河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院),河南 洛阳 471002;

4.山西中医药大学,山西 晋中 030619)

**[摘要]** 综述H型血管的生物学特征及其调控网络[血小板衍生生长因子BB(PDGF-BB)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )/血管内皮生长因子(VEGF)、神经轴突导向因子3(SLIT-3)及Notch信号通路],并总结中医药通过多靶点干预H型血管形成以促进骨修复的分子机制。H型血管作为特化的毛细血管亚型,可通过成血管-成骨耦联机制在骨修复中发挥核心作用。骨碎补总黄酮、柚皮苷等中药单体以及温阳补肾方、生骨再造丸等复方制剂可通过激活PDGF-BB或HIF- $\alpha$ /VEGF信号轴、调节骨保护素(OPG)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子(RANK)系统及SLIT-3表达,提升H型血管密度并增强成骨-血管耦联效应。当前研究仍面临中药作用靶点模糊、SLIT-3来源争议及临床转化不足等挑战。

**[关键词]** H型血管;成血管-成骨耦联;中医药;骨修复;信号通路

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)11-0121-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.11.022

### Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating Type H Vessels to Promote Bone Repair

WANG Xingfei<sup>1</sup>, ZHOU Lewei<sup>2</sup>, SHI Tengbo<sup>1</sup>, GUO Chaowei<sup>3</sup>, TANG Yanfeng<sup>3</sup>,

ZHOU Wenjing<sup>4</sup>, LI Jitian<sup>3</sup>, LIU Youwen<sup>3</sup>

(1. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450000,

China; 2. The Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan Shanxi 030000, China;

3. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital (Henan Orthopedic Hospital), Luoyang Henan 471002, China;

4. Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong Shanxi 030619, China)

**[Abstract]** This review summarizes the biological characteristics of type H vessels and their regulatory networks [platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )/vascular endothelial growth factor (VEGF), Slit guidance ligand 3 (SLIT3), and the Notch signaling pathway], and summarizes the molecular mechanisms by which Traditional Chinese Medicine (TCM) promotes bone repair through multi-target interventions in type H vessel formation. As a specialized capillary subtype, type H vessels play a core role in bone repair through the angiogenesis-osteogenesis coupling mechanism. TCM monomers such as total flavonoids of *Drynaria fortunei* and naringin, as well as compound formulations such as Wenyang Bushen Formula (温阳补肾方) and Shenggu Zaizao Pill (生骨再造丸), can increase type H vessel density and enhance the osteogenesis-angiogenesis coupling effect by activating the PDGF-BB or HIF- $\alpha$ /VEGF signaling axis, regulating the osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)/receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) system, and modulating SLIT3 expression. Current research still faces challenges such as ambiguous targets of TCM components, controversy over the source of SLIT3, and insufficient clinical translation.

\*基金项目:河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题(2022ZYBJ22);河南省中医药科学研究专项重点项目(20-2IZY1061);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220251);河南省中医药科研专项课题(2025ZY1021)

通信作者:倘艳锋,男,副教授,研究方向为中医药防治骨关节病与运动损伤

[Keywords] type H vessels; angiogenesis-osteogenesis coupling; traditional Chinese medicine; bone repair; signaling pathways

在骨修复过程中,骨折不愈合或迟缓愈合<sup>[1]</sup>是指在标准愈合期内骨骼未完成愈合。尽管骨骼有自愈能力,但受到损伤程度、感染、血液供应、营养状况和骨质疏松等因素的影响<sup>[2-3]</sup>,5%~10%的骨折面临延迟愈合甚至不愈合<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>表明,骨修复中骨内血管生成与骨形成之间具有密切联系,即成血管-成骨耦联机制对骨折愈合有着重要作用。而近年来,H型血管的发现又为这一机制的理解提供了新的视角。H型血管可通过分泌多种细胞因子和信号分子调控骨祖细胞、成骨细胞、破骨细胞等细胞的增殖分化,从而在成血管-成骨耦联中发挥作用。随着H型血管在骨修复方面的作用逐渐被认识<sup>[7]</sup>,诸多研究<sup>[8-10]</sup>发现中医药基于H型血管治疗骨修复有积极的作用。因此,探索能够调控H型血管形成的中医药成分对于改善骨修复具有重要的临床意义。

### 1 H型血管的生物学特征及其在成血管-成骨耦联中的作用

#### 1.1 H型血管的形态特征与功能定位

2014年KUSUMBE A P等<sup>[11]</sup>在动物实验中首次发现了H型血管。H型血管高度表达血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1,PECAM-1)和唾液糖蛋白内黏蛋白(endomucin,EMCN)。这些血管在小鼠干骺端和骨髓腔中形成柱状网络结构,并被大量表达Runx相关转录因子2(runt-related transcription factor 2,Runx2)和成骨细胞特异性转录因子Osterix(transcription factor osterix,Osx)的骨祖细胞所包围。这些细胞对骨细胞和成骨细胞的形成至关重要,能促进骨质增加。L型血管主要分布在骨干区域,可形成高度分支的毛细血管网,但周围骨祖细胞稀少。H型血管和L型血管在骨骺与骨干的连接处紧密相连,共同构成骨髓腔内的完整血管床。动脉中的富氧血液首先流经H型血管,然后流入L型血管,最终汇入中央静脉。富氧血液为骨骼提供营养和氧气,支持骨骼的代谢和修复。

#### 1.2 成血管-成骨耦联的分子调控网络

成血管-成骨耦联机制在骨修复中发挥着关键作用。其中新血管生成是骨骼生长发育和修复的关键步骤,通常先于骨生成的发生<sup>[12]</sup>。新血管生成可确保循环成骨细胞前体和破骨细胞能被有效输送到特定区域<sup>[13]</sup>。这一过程涉及多种细胞因子和信号通路的激活与协同。骨生成可视为一个血管依赖的过程,血管生成与骨形成在空间和时间上的紧密联系构成了“血管-骨”功能单元<sup>[14]</sup>。因此骨修复离不开这一耦联机制。

血管内皮细胞与成骨细胞间具有信号交流机制。研究<sup>[15]</sup>表明,有多种因素参与这一精细的调控过程,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)、Notch信号通路(notch signaling pathway),以及由骨组织细胞分泌的小板衍生生长因子BB(platelet-derived growth factor-BB,PDGF-BB)和神经轴突导向因子3(slit guidance ligand 3,SLT-3)。这些细胞因子和信号分子可调控骨髓间充质干细胞

(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)、成骨细胞、破骨细胞等细胞的增殖和分化,从而在骨形成和血管生成的耦联中发挥关键作用。研究<sup>[5]</sup>表明,PDGF-BB的高水平表达和HIF-1α水平升高可显著激发H型血管形成,并促进骨形成。抑制HIF-1α活性则会导致血管数量减少,从而减缓骨形成过程。这些研究成果不仅凸显了H型血管在成血管-成骨耦联机制中的核心作用,更强调了精确调控血管生成与骨形成之间的相互作用在骨修复中的重要性。

### 2 中医药调控H型血管的关键分子靶点

#### 2.1 PDGF-BB介导的H型血管生成与骨修复

PDGF-BB是一种多功能细胞生长因子,与H型血管存在特殊的交互作用,对骨骼健康和骨修复至关重要。XIE H等<sup>[16]</sup>研究发现,PDGF-BB能够诱导H型血管内皮细胞形成,促进血管生成。这一过程与骨形成紧密耦联。SONG C C等<sup>[17]</sup>研究发现,荷叶碱具有抑制破骨细胞形成、促进H型血管形成以及保护骨骼的效果。荷叶碱可能通过抑制破骨细胞特异性基因和蛋白的表达,抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和核转录因子-κB(nuclear factor κ-B,NF-κB)信号通路,促进PDGF-BB的产生和H型血管生成活性,减少多核破骨细胞的形成。荷叶碱可成为治疗骨质疏松症(osteoporosis,OP)等骨丢失疾病的药物。陈康耀等<sup>[18]</sup>研究发现,温阳补肾汤能下调OP患者血清血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)表达,上调PDGF-BB水平,改善骨代谢失衡状态,为PDGF-BB介导的H型血管生成及成骨耦联提供分子基础,最终实现OP的临床治疗效应。这些研究结果不仅提供了治疗OP的新思路,也强调了中药成分调节PDGF-BB在骨代谢中的应用价值。

#### 2.2 HIF-1α/VEGF通路的中药激活效应

HIF-1α是诱导低氧基因和维持细胞内氧环境稳定的核心转录因子,可参与调控血管生成、细胞分化、铁代谢等疾病的发生发展过程。HIF-1α已经被证实为骨骼再生所需新血管生成的重要介质<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>表明,成骨细胞在骨髓这一低氧环境中,会产生这种关键的转录因子。HIF-1α的增加会激活下游VEGF的表达,VEGF是一种可以促进血管生成的重要细胞因子。ZHAO Q等<sup>[21]</sup>研究表明,卵巢被切除的小鼠股骨成骨细胞中HIF-α和VEGF表达水平降低,这一变化伴随着骨密度和骨量的减少。此外,腹腔注射HIF-α信号通路激活剂二甲基草酰甘氨酸(dimethyl-oxallylglycine,DMOG)和甲磺酸去铁胺(deferoxamine mesylate,DFO),能促进卵巢切除的野生型小鼠的骨形成和血管生成,阻止骨质疏松的发生发展。

研究<sup>[22]</sup>表明,柚皮苷可以增加OP大鼠的骨密度,其作用机制可能是调控HIF-1α/VEGF信号通路促进H型血管形成。去卵巢大鼠血清和骨髓中HIF-1α水平明显降低,而柚皮苷能提高去卵巢大鼠血清和骨髓中HIF-1α水平。HIF-1α/VEGF信

号通路是调控H型血管表达的关键因素之一,可促进成血管-成骨耦联<sup>[23]</sup>。此外,中药可通过PDGF-BB来促进H型血管产生,达到成血管-成骨耦合目的。骨碎补总黄酮(total flavonoids of rhizoma drynariae, TFRD)可通过PDGF-BB促进H型血管形成<sup>[24]</sup>。综上所述,促进H型血管生成源头方面的研究仍然存在争议,中药的作用靶点仍不明确。李成明等<sup>[25]</sup>研究发现活血化瘀中药联合富血小板血浆在改善激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH)方面具有较好效果。这些中药可能通过调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路,促进血管再生和成骨,从而改善股骨头内的血液供应和骨代谢。宋红梅等<sup>[26]</sup>研究表明,SONFH模型兔骨缺损区H型血管密度显著降低,分布呈碎片化;温阳补肾方能提高SONFH模型兔H型血管密度,促进柱状网络形成,升高骨小梁及骨密度,表明温阳补肾方能通过扩增H型血管耦联促进成骨修复。因此中医药调控H型血管新生的具体作用机制仍是未来研究的大方向。

**2.3 SLIT3-迂回蛋白受体家族(roundabout receptor family, ROBO)信号通路的来源争议与调控潜力** SLIT蛋白是一类大分子分泌型蛋白质,可通过与ROBO进行高亲和力的特异性结合来发挥作用<sup>[27]</sup>。在脊椎动物中,SLIT家族包含3个成员:神经轴突导向因子1(slitr guidance ligand 1, SLIT-1)、神经轴突导向因子2(SLIT-2)和SLIT-3<sup>[28]</sup>。XU R等<sup>[29]</sup>研究发现SLIT-3是由成骨细胞分泌的因子,可通过与其内皮细胞上的迂回蛋白导向受体1(roundabout guidance receptor 1, ROBO1)结合,直接靶向H型血管来促进骨的修复。成骨细胞中特异性敲除SLIT-3的小鼠呈现出低骨量、H型血管减少的趋势;体外注射SLIT-3能增加小鼠骨量、H型血管数量,加速骨折愈合,防治OP。有研究<sup>[30-31]</sup>发现,激活SLIT3-ROBO4信号通路可以促进血管网络形成和体内血管的生成。SLIT-3是骨代谢的一个局部决定因素。miR-148b-5p是一种微小RNA,可通过与特定基因的3'非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR)结合来调控基因的表达<sup>[32]</sup>。miR-148b-5p可以通过靶向SLIT3-3'UTR调控SLIT-3的表达,促进H型血管形成,参与成血管-成骨耦联加速骨的愈合。

KIM B J等<sup>[33]</sup>发现SLIT-3能刺激成骨细胞的迁移和增殖。小鼠的破骨细胞中敲除SLIT-3后,H型血管减少,骨量降低,而小鼠的神经元特异性或成骨细胞中特异性敲除SLIT-3后,小鼠骨量则正常<sup>[33]</sup>。此外,绝经后女性血液中SLIT-3水平较高,与骨量增加相关。然而成骨细胞是SLIT-3的主要来源<sup>[34]</sup>。在破骨细胞中特异性敲除SLIT-3后,破骨细胞前体数量、体外破骨细胞分化情况、总骨量未发生变化。以上研究表明,SLIT-3来源仍存在争议,其原因可能为实验模型(基因敲除策略)或检测方法(单细胞测序未普及)差异。未来研究可考虑利用条件性基因敲除技术结合单细胞转录组学,明确SLIT-3的细胞起源及调控网络。虽然来源未知,但靶向SLIT-3可以促进H型血管形成,加快骨修复已经得到了诸多研究认可。

**2.4 Notch通路的中药协同调控作用** Notch信号通路与VEGF、HIF-1 $\alpha$ 等信号通路交互作用,可调控血管新生的各个阶段。研究<sup>[35]</sup>表明,骨血管内皮细胞中Notch信号通路传导可促进H

型血管新生,而抑制Notch信号通路则会阻碍血管生成,影响骨形成。Notch信号通路激活可以促进小鼠骨骼中VEGF介导的血管生成,Notch信号通路与骨微血管生成呈正相关<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37-38]</sup>发现内皮细胞中的锌指E盒结合同源盒蛋白1(Zinc finger E-Box binding homeobox 1, ZEB1)转录因子可调控血管生成和骨形成。在小鼠中特异性敲除内皮细胞的ZEB1会减少Notch1启动子上的组蛋白乙酰化,从而抑制Notch信号通路,影响骨血管生成和骨形成。同时OP小鼠和人类的骨内皮细胞中ZEB1表达下降。活血化瘀中药联合富血小板血浆可通过激活ZEB1-Notch轴,促进SONFH的血管生成,但具体中药成分的作用机制仍不明确<sup>[25]</sup>。综上所述,Notch信号通路在H型血管形成和骨重建中具有重要作用。

**2.5 BMSCs再生的中药诱导机制** 骨祖细胞<sup>[39]</sup>又称为成骨前体细胞或BMSCs,是一群具备自我更新能力和多向分化潜能的干细胞,在骨骼的生长、修复和再生等生理过程中起着核心作用。特别是在H型血管的作用下,骨祖细胞与血管新生紧密耦联。这些特殊的血管可为骨祖细胞提供必要的营养和氧气,分泌促进骨祖细胞增殖和分化的因子。除此之外,H型血管的生成也受到VEGF、PDGF-BB、SLIT-3等多种细胞因子的调控,这些因子同样也参与了BMSCs的增殖和分化过程。研究<sup>[40]</sup>发现,虎杖提取物虎杖昔(Polydatin, POL)可促进BMSCs成骨,上调血管生成特异性标志物的表达水平。同时POL可通过调控BMSCs诱导人脐静脉内皮细胞迁移和血管形成,促进骨质疏松性骨缺损大鼠模型的成血管-成骨耦联进程。因此H型血管能促进骨组织的健康发展和损伤后的修复能力。

### 3 基于H型血管调控的中医药骨修复临床应用

**3.1 骨折延迟愈合与骨不连的干预策略** 现代医学对H型血管在骨修复中的作用已有所认识,中医药在调控骨代谢方面具有独特优势。精血同源,肾精能够化生髓。髓充于骨,可滋养骨骼促进骨的生长和修复,促使骨骼强健。《素问·五运行大论篇》云:“肾生骨髓,髓生肝。”表明肾精可通过髓转化为肝血,即精血同源。又如《素问·六节藏象论篇》言“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨”。综上,血液充盈与否直接关系到肾精、骨髓的盈亏以及骨骼的健康状况。肝血旺,则筋骨强<sup>[41-42]</sup>。筋肉强健,能激发成骨活性,从而达到筋柔骨强的动态力学平衡<sup>[43]</sup>。曾志奎等<sup>[44]</sup>研究发现,骨碎补总黄酮可通过上调H型血管表达增强成血管-成骨作用,提高大鼠股骨诱导膜技术(masquelet technique)诱导膜模型成骨效能,促进大鼠股骨的骨重建。综上所述,中医药调控H型血管对骨折愈合的影响有着重要作用。

**3.2 OP的血管-成骨耦联修复** OP在中医学中属“骨痿”或“骨枯”等范畴,其与骨折愈合的紧密联系在临床治疗中极为重要。特别是在中老年群体中,OP的发病率较高<sup>[45]</sup>。40%的绝经后女性和30%的男性将经历骨质疏松性骨折<sup>[46]</sup>。OP不仅增加了骨折的风险,而且由于骨重建过程异常,一旦发生骨折,其愈合过程会变得异常缓慢。LU J J等<sup>[47]</sup>研究证实,加味清娥丸能够抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator

of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)信号轴系统的激活,并促进H型血管形成,预防长期使用糖皮质激素所引起的OP。此外,研究<sup>[48]</sup>还发现虎杖苷可能通过调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路,在促进H型血管生成和加速骨折愈合方面发挥关键作用。综上所述,中医药调控H型血管在防治OP方面具有重要作用,其与骨代谢的关系成为OP病理机制研究的焦点。

**3.3 SONFH的血管微环境重塑** 股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)属中医“骨蚀”的范畴,多是由于其周围血液供应受损或中断引起骨组织坏死而导致的。ONFH通常会导致股骨头结构的改变和塌陷,引起髋关节疼痛和功能障碍<sup>[49]</sup>。在糖皮质激素诱导的ONFH大鼠模型中,激素可诱导HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号轴调控障碍、骨特异性H型血管损害,提示H型血管损害可能是SONFH的关键发病机制之一<sup>[50]</sup>。研究<sup>[51]</sup>表明,生骨再造丸能增加SONFH大鼠股骨头的EMCN、PECAM-1共染色面积和Osterix染色面积,提高HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、Osterix、Runx2的mRNA和蛋白质表达。生骨再造丸能上调HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路以调节H型血管生成,促进骨修复以达到治疗SONFH目的。研究<sup>[52]</sup>表明,银杏叶提取物能降低SONFH大鼠模型骨坏死程度,提高PECAM-1和EMCN表达水平,促进H型血管形成,改善股骨头周围血运情况以延缓SONFH进程。上述研究表明,中药成分可在促进H型血管生成、促进成血管-成骨耦合以治疗SONFH方面发挥重要作用<sup>[53]</sup>。

**3.4 骨关节炎(osteoarthritis, OA)中H型血管的双向调控** OA是一种以关节软骨退化和持续疼痛为特征的关节疾病<sup>[54]</sup>,是全球致残的主要原因之一<sup>[55-56]</sup>。OA在中医学中属“痹证”“骨痹”等范畴。OA主要病理变化为软骨下骨的血管增生、异常充血和骨髓水肿化<sup>[57]</sup>。研究<sup>[58]</sup>证实,OA小鼠的EMCN增多,与PECAM-1共荧光标记为H型血管。软骨下骨的H型血管增多,可促进软骨下骨增生及重塑。因此抑制H型血管可能会延缓OA的进一步发展。甘草中提取的异甘草素<sup>[59]</sup>和常山中提取的常山酮<sup>[60]</sup>,不仅能直接抑制血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)信号通路和基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)在软骨下骨中发挥抗血管生成作用,还能间接抑制骨髓MSCs中转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )活性,抑制骨吸收和血管生成来延缓OA的进展。研究<sup>[61]</sup>表明,川芎中的提取物2,3,5,6-四甲基吡嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)可通过增加代谢和抗炎反应,诱导H型血管形成,改善衰老小鼠的骨髓微环境,维持骨稳态和造血干细胞的生态位。上述研究表明,H型血管在骨关节炎中表达增多,可能会促进软骨下骨的骨形成和重塑,从而加剧骨关节炎的病情。因此,控制H型血管的生成和功能可能成为OA治疗的新方向。

#### 4 总结与展望

H型血管通过HIF- $\alpha$ 、VEGF、PDGF-BB、SLT-3等通路形成了复杂的调控网络,可直接或间接参与血管生成与骨形成耦合的过程,为骨修复提供了新策略。杜仲醇提取物<sup>[62]</sup>、西洋参<sup>[63]</sup>、荷叶碱<sup>[17]</sup>、补肾强骨方<sup>[64]</sup>、加味清娥丸<sup>[47]</sup>对H型血管的影

响及其在骨修复中的作用成为研究热点。然而相关研究仍存在局限性,以下问题亟待解决。(1)机制深化:今后的研究应结合网络药理学与类器官技术,解析中药复方的多组分协同效应;(2)技术革新:今后的研究应利用空间转录组学与活体成像,动态观察H型血管与成骨细胞的交互;(3)临床转化:今后的研究应设计循证医学研究,评估中医药治疗骨不连、OP等疾病的长期疗效。未来的研究方向可能需要在这些领域深入展开,突破“成分-靶点-机制”的盲区,实现中医药理论与现代分子生物学的深度融合,为骨修复提供更精准的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] ANDERSEN C, WRAGG N M, SHARIATZADEH M, et al. The use of platelet-rich plasma (PRP) for the management of non-union fractures[J]. Curr Osteoporos Rep, 2021, 19(1):1-14.
- [2] QUAN K, XU Q, ZHU M S, et al. Analysis of risk factors for non-union after surgery for limb fractures: A case-control study of 669 subjects[J]. Front Surg, 2021, 8:754150.
- [3] TAKAHARA S, LEE S Y, IWAKURA T, et al. Altered expression of microRNA during fracture healing in diabetic rats[J]. Bone Joint Res, 2018, 7(2):139-147.
- [4] EKEGREN C L, EDWARDS E R, DE STEIGER R, et al. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(12):2845.
- [5] PENG Y, WU S, LI Y S, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling[J]. Theranostics, 2020, 10(1):426-436.
- [6] ZHANG J K, PAN J, JING W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9):e12874.
- [7] DIOMEDE F, MARCONI G D, FONTICOLI L, et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9):3242.
- [8] 申震,陈泽华,郭英,等.骨碎补总黄酮对牵张成骨模型大鼠中H血管及成血管-成骨耦联的作用[J].中华中医药杂志,2022,37(3):1352-1356.
- [9] 黄敏玲,卢赵琦,申震,等.骨碎补总黄酮干预Notch信号通路影响骨重建过程中成血管-成骨耦联[J].中国组织工程研究,2021,25(32):5116-5122.
- [10] 徐正一,万乾炳,陈俊宇.天然小分子化合物调控H型血管治疗骨骼相关疾病及在组织工程中的应用[J].中国组织工程研究,2023,27(34):5546-5553.
- [11] 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.

[12] SOJO K, SAWAKI Y, HATTORI H, et al. Immunohistochemical study of vascular endothelial growth factor (VEGF) and bone morphogenetic protein-2, -4 (BMP-2, -4) on lengthened rat femurs[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2005, 33(4):238-245.

[13] EGHBALI-FATOURECHI G Z, LAMSAM J, FRASER D, et al. Circulating osteoblast-lineage cells in humans[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(19):1959-1966.

[14] DIRCKX N, VAN HUL M, MAES C. Osteoblast recruitment to sites of bone formation in skeletal development, homeostasis, and regeneration[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2013, 99(3):170-191.

[15] WANG Q, ZHOU J, WANG X 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 陈康耀,江涛,黄永铨,等.温阳补肾法治疗骨质疏松性骨折[J].长春中医药大学学报,2021,37(3):598-601.

[19] WAN C, GILBERT S R, WANG Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(2):686-691.

[20] 贾鹏,邓廉夫.低氧诱导因子- $\alpha$ 信号通路与骨形成[J].中华骨科杂志,2015,35(6):676-680.

[21] ZHAO Q, SHEN X, ZHANG W, et al. Mice with increased angiogenesis and osteogenesis due to conditional activation of HIF pathway in osteoblasts are protected from ovariectomy induced bone loss[J]. *Bone*, 2012, 50(3):763-770.

[22] 上官文姬,张跃辉,岳江,等.柚皮苷通过HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号促进H型血管抗骨质疏松的研究[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(12):1755-1759.

[23] SHAO J J, LIU S B, ZHANG M, et al. A dual role of HIF1 $\alpha$  in regulating osteogenesis-angiogenesis coupling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):59.

[24] SHEN Z, CHEN Z H, LI Z G, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae enhances angiogenic-osteogenic coupling during distraction osteogenesis by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  instead of HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:503524.

[25] 李成明,薛冬令,杨鑫宇,等.活血化瘀中药联合富血小板血浆改善激素性股骨头坏死的作用机制[J].中国组织工程研究,2024,28(2):288-294.

[26] 宋红梅,谢文博,林菲菲,等.温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔血清中成骨、成血管因子及H型血管标志物的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2023,31(10):6-11.

[27] BROSE K, BLAND K S, WANG K H, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance[J]. *Cell*, 1999, 96(6):795-806.

[28] LONG H, SABATIER C, MA L, et al. Conserved roles for Slit and Robo proteins in midline commissural axon guidance[J]. *Neuron*, 2004, 42(2):213-223.

[29] XU R, YALLOWITZ A, QIN A, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):823-833.

[30] PAUL J D, COULOMBE K L K, TOTH P T, et al. SLIT3-ROBO4 activation promotes vascular network formation in human engineered tissue and angiogenesis in vivo[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64:124-131.

[31] QIU H, XIAO W, YUE J, et al. Heparan sulfate modulates Slit3-induced endothelial cell migration [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1229:549-555.

[32] 陈赛楠,黄云梅,林燕萍,等.miR-148-5p靶向H型血管调控因子Slit3的实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(7):959-965.

[33] 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.

[34] LI N, INOUE K, SUN J, et al. Osteoclasts are not a source of SLIT3[J]. *Bone Res*, 2020, 8:11.

[35] 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.

[36] LUO Z L, SHANG X F, ZHANG H, et al. Notch signaling in osteogenesis, osteoclastogenesis, and angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8):1495-1500.

[37] 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.

[38] YANG M, LI C J, SUN X, et al. miR-497~195 cluster regulates angiogenesis during coupling with osteogenesis by maintaining endothelial Notch and HIF-1 $\alpha$  activity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:16003.

[39] SHU H S, LIU Y L, TANG X T, et al. Tracing the skeletal progenitor transition during postnatal bone formation[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12):2122-2136.e3.

[40] ZHOU C, HU G, LI Y, et al. Polydatin accelerates

osteoporotic bone repair by inducing the osteogenesis-angiogenesis coupling of bone marrow mesenchymal stem cells via the PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ /β-catenin pathway[J]. Int J Surg, 2025, 111(1):411-425.

[41] MA C M, LIN L H, CHEN Y H, et al. Liver governs tendon: A theory from traditional Chinese medicine-evidence from a population-based matched cohort study in Taiwan for the association of chronic liver disease and common diseases in the chiropractic office [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016:7210705.

[42] 刘洋.中医理论创新琐谈(一):以肝藏血主筋论治重症肌无力为例[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(2):272-274.

[43] 权桢,秦大平,张晓刚,等.基于“肝主筋、肾主骨”理论探讨OPG/RANKL/RANK信号轴与绝经后骨质疏松症的筋骨相关性[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(6):890-894, 900.

[44] 曾志奎,熊伟,梁卫东,等.骨碎补总黄酮调控H型血管影响大鼠股骨Masquelet诱导膜模型的骨重建[J].中国组织工程研究,2024,28(32):5130-5135.

[45] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE D. Osteoporosis[J]. Lancet, 2019, 393(10169):364-376.

[46] SÖZEN T, ÖZİŞIK L, BAŞARAN N Ç. An overview and management of osteoporosis[J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(1):46-56.

[47] LU J J, HU D S, MA C, et al. Modified Qing' e Pills exerts anti-osteoporosis effects and prevents bone loss by enhancing type H blood vessel formation [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:998971.

[48] 田佳庆,韦雨柔,肖方骏,等.虎杖苷调控HIF-1 $\alpha$ /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.

[49] 李子荣,张鹤山,李子荣.股骨头坏死诊断与治疗的专家建议[J].中华骨科杂志,2007,27(2):146-148.

[50] 于海洋,卢增鹏,汪海燕,等.激素性股骨头坏死中Hif-1 $\alpha$ /VEGF信号轴和H型血管改变的实验研究[J].中国实验动物学报,2022,30(6):759-766.

[51] 于海洋,卢增鹏,汪海燕,等.生骨再造丸对激素性股骨头坏死大鼠H型血管生成的影响[J].中国中医药信息杂志,2023,30(5):91-96.

[52] 向炜,邱成,张小敏,等.银杏叶提取物促进大鼠激素性股骨头坏死中H型血管形成的实验研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(7):34-41.

[53] 林天烨,吴智明,张文胜,等.复方生脉成骨胶囊修复激素性股骨头坏死的作用机制[J].中国组织工程研究,2024, 28(2):200-207.

[54] SAFIRI S, KOLAHİ A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6):819-828.

[55] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7):1323-1330.

[56] GLYN-JONES S, PALMERA J R, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991):376-387.

[57] HU W H, CHEN Y Q, DOU C, et al. Microenvironment in subchondral bone: Predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(4):413-422.

[58] 卢健森,柳鑫,曾春,等.H型血管在骨关节炎软骨下骨中的表达及作用[J].中国组织工程研究,2017,21(20): 3135-3140.

[59] JI B C, ZHANG Z D, GUO W T, et al. Isoliquiritigenin blunts osteoarthritis by inhibition of bone resorption and angiogenesis in subchondral bone[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1721.

[60] 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.

[61] GAO B, LIN X S, JING H, et al. Local delivery of tetramethylpyrazine eliminates the senescent phenotype of bone marrow mesenchymal stromal cells and creates an anti-inflammatory and angiogenic environment in aging mice[J]. Aging Cell, 2018, 17(3):e12741.

[62] 林奇生,邹学农,曾瑞芬,等.杜仲醇提取物通过RhoA/ROCK信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(2):26-30.

[63] 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.

[64] 金环,何紫移,沈霖,等.柚皮苷介导成骨细胞促进骨形成的机制研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2024,32(8): 92-96.

(收稿日期:2025-02-09 编辑:蒋凯彪)