综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003896

H型血管作为软骨下骨重构与软骨退变媒介在膝骨关节炎发病机制中的作用

叶子丰[1]，院一蔚[1]，邱礼国[1]，邝高艳[2]，卢　敏[2]

（1.湖南中医药大学第一中医临床医学院，长沙　410208；2.湖南中医药大学第一附属医院骨伤科，长沙　410007）

【摘　要】膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）软骨下骨重塑和血管生成之间的关系密切。H型血管是新发现的骨血管，通过多种细胞因子传递信号，增强血管生成和骨形成间的联系，从而调控骨生长和骨稳态。骨关节炎发病过程中软骨下骨与软骨因受到机械负荷、转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）、血小板衍生生长因子-BB（platelet-derived growth factor-bb，PDGF-BB）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等因素调节出现H型血管异常增生，这提示了调节H型血管可能是KOA治疗的潜在机制。本文将从软骨下骨重构以及软骨退变中H型血管扮演的角色为切入点，同时探讨H型血管异常增生的诱导因素，为H型血管研究提供理论基础，并强调靶向H型血管治疗KOA的潜力。

【关键词】膝骨关节炎；软骨下骨；H型血管；软骨退变

【中图分类号】R684.3　　【文献标志码】A

The role of H-type vessels as a mediator of subchondral bone remodeling and cartilage degeneration in the pathogenesis of knee osteoarthritis

Ye Zifeng[1]，*Yuan Yiwei*[1]，*Qiu Liguo*[1]，*Kuang Gaoyan*[2]，*Lu Min*[2]

（*1.The First Clinical School of Chinese Medicine，Hunan University of Chinese Medicine；*

2. Department of Orthopedics and Traumatology，The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine）

【Abstract】There is a close relationship between subchondral bone remodeling and angiogenesis in knee osteoarthritis（KOA）. Type H vessels，a newly identified subtype of bone vasculature，play a pivotal role in linking angiogenesis with osteogenesis by mediating signals through various cytokines，thereby regulating bone growth and homeostasis. During KOA development，mechanical loads and factors like transforming growth factor-β1（TGF-β1），platelet-derived growth factor-BB（PDGF-BB），vascular endothelial growth factor（VEGF）cause abnormal H-type vessel growth in subchondral bone and cartilage. This suggests that H-type vessel regulation might be a potential KOA treatment mechanism. This article explores the role of H-type vessels in subchondral bone remodeling and cartilage degeneration and the factors driving their abnormal growth，which provides a theoretical basis for further research and highlights the potential of targeting H-type vessels for KOA treatment.

【Key words】knee osteoarthritis；subchondral bone；H-type vessel；cartilage degeneration

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种常见于老年人群的慢性关节疾患。表现为关节软骨退变、破坏，软骨下骨骨质增生，滑膜炎症等[1]。目前，研究KOA的发病机制主要关注关节软骨或软骨细胞的病理变化上，临床中常试图通过改善关节软骨代谢，促进软骨修复来治疗疾病[2]。随着研究的进展发现膝关节软骨下骨病理性重塑可能是介导软骨退变的关键因素，软骨下骨血管生成，血管穿透无血管软骨是KOA重要的病理特征之一[3-4]。成像技术检测的显微结构改变提示KOA关节软骨下骨早期出现骨质流失、晚期出现骨质硬化[5]。然而，KOA软骨下骨重构启动和发展的具体机制尚不清楚。目前研究报道了一种新的骨血管亚型，称为

作者介绍：叶子丰，Email：yzf839790661@163.com，研究方向：中医药防治骨关节疾病。

通信作者：邝高艳，Email：2005464@hnucm.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82174414、82274543）；国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设资助项目[编号：国中医药人教函（2022）75号]；湖南省中医药管理局“十四五”第一批中医药领军人才培养资助项目（编号：rsk-023-01）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250624.1411.004（2025-06-25）

H型血管，其特征是与成骨作用偶联[6]，因此H型血管是否影响KOA进展过程中的软骨下骨重塑和关节软骨损伤成为新的研究方向。软骨下骨和软骨之间的生物力学和相互生化作用诱发KOA进展，在机械应力作用下，软骨下骨经历了塑建与重构，关节软骨、骨赘血管侵入也出现上升趋势，加重KOA的发展。H型血管在促进成骨过程中具有重要作用，然而它们在软骨下骨重塑和KOA进展中的病理作用尚未被充分认识与研究。因此，本文旨在分析和总结H型血管在KOA发病机制和治疗中的作用。

1 H型血管的特征与作用

H型血管是近年来被发现的血管亚型，靠近生长板和骨膜的骨小梁和皮质骨，其内皮细胞能够释放多种促进成骨细胞分化、增殖和骨基质合成的信号因子，这些因子不仅促进了周围骨组织细胞的成骨活动，还调节了血管生成和功能，为骨缺损区域提供必要的营养，满足成骨的代谢需求，因此与成骨活性密切相关。然而，这种骨形成将诱导软骨下骨的硬化和软骨骨赘形成，从而加速KOA的发病。与L型血管相比，H型血管周围富集了大量的成骨祖细胞和早期成骨细胞，如骨祖细胞（osteoprogenitor cell，Osterix）等，这些细胞在成骨过程中发挥着关键作用，这使得骨内血管与骨生成呈现偶联机制，骨内血管的形成不仅能为骨组织提供必要的营养物质，还能通过其相关生长因子及细胞外基质成分，调节成骨细胞的分化与功能[7]。并且，骨生成过程中也可分泌多种因子调节血管生成的能力，如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、血小板衍生生长因子BB型（platelet-derived growth factor-bb，PDGF-BB）和狭缝引导配体3（slit guidance ligand 3，Slit-3）等[8]。膝关节由股骨下端、胫骨上端等长骨共同构成。长骨的形成和维持包括两个不同的过程，即骨塑建和骨重构，研究表明，新生血管在骨塑建和骨重构过程中都起作用[9]。在骨塑建过程中，生长板下方的肥大软骨细胞分泌VEGF，吸引血管向生长板侵袭，导致成骨细胞的募集和分化。这一过程随后将导致该区域矿化和长骨伸长。在骨骼发育的过程中，H型血管在长骨的松质骨区、骨膜以及骨膜内增殖活跃并大量生成，通过促进骨祖细胞的增殖和分化，直接影响骨小梁的形成和重塑。在骨折愈合过程中，H型血管的数量增加，分布于骨缺损区域，支持新生骨小梁的形成[10]。在青春期小鼠长骨的松质骨区，观察到H型血管相互连接的血管柱[11]。而在皮质骨中，H型血管的存在可维持其微环境稳态并促进骨修复。H型血管可充当新骨形成的支架，在骨形成和吸收中起着至关重要的作用[12-13]。骨质疏松症患者中骨代谢出现异常导致成骨与破骨之间的平衡被打破，这与H型血管减少诱导血管生成因子的降低直接相关[14]。血管再生过程先于成骨发生，新生的血管可为成骨、破骨细胞的前体细胞循环提供稳定的通道保障，确保其被输送至骨损伤部位。由此可见，在骨质疏松与关节损伤修复中，H型血管可促进血管网新生与成骨分化，为软骨、软骨下骨及塌陷受损的骨组织提供成骨介质、修复因子等，并促进软骨与骨组织的新陈代谢，进而促进损伤修复[15]。

2 H型血管的侵犯是KOA发病的重要因素

血管生成、异常充血和软骨下骨骨髓水肿在KOA发展中起重要作用[16]。此外，软骨细胞对软骨下骨H型血管的正反馈调节进一步促进了KOA的发展[14]。有研究表明，在KOA的早期阶段，软骨下骨异常的血管生成易诱导软骨下骨硬化和骨赘形成[17]。中药提取物常山酮可通过抑制基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-2和转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）减轻软骨下骨H型血管过度增生和软骨下骨硬化，延缓KOA的进展[18]。Lu JS等[19]研究了哺乳动物软骨细胞中雷帕霉素复合物靶点（mammalian target of rapamycin，mTOR）的激活与VEGF的分泌密切相关，VEGF会诱导软骨下骨中H型血管的生成，而新生血管又会刺激软骨细胞表达VEGF，最终诱发软骨下骨硬化促进KOA的进展。抑制mTOR通路已被证明在减少H型血管的形成和减缓骨关节炎的进展方面具有潜在的治疗作用。现有研究提示，H型血管参与了软骨基质的分解过程，这可能是KOA软骨变性的另一种机制[20]。软骨组织通常是无血管的，在KOA中，某些血管渗入软骨和软骨下骨之间的界面，从而侵入软骨组织。近期研究表明，在小鼠关节炎模型的初始阶段，软骨下骨PDGF-BB与H型血管分泌明显增加，并伴有神经生长[6]。在内侧半月板失稳（destabilization of medial meniscus，DMM）模型[19]中，受损半月板内发现的H型血管数量多于未受损半月板。值得注意的是，早在内侧半月板手术失稳后2周，Su WP等[21]就观察到H型血管在软骨下骨和骨髓中增加，甚至侵入钙化的软骨。PDGF-BB在破骨细胞中过表达已被证实可导致软骨下骨血管形成和自发性软骨损伤。相反，破骨细胞中PDGF-BB的表达受到抑制可改善关节炎表型。进一步研究发现，通过去除交叉韧带建立的KOA小鼠模型中，H型血管表达明显增加，而通过抑制软骨与软骨下骨中的磷酸化聚合酶水平的表达可有效抑制H型血管的生成从而延缓KOA的进展[22]。衰老是KOA发展最重要的危险因素。Wang L等[23]研究发现，在幼年、成年和老年小鼠的胫骨和股骨中，H型血管和周围Osterixþ的减少是年龄依赖性的。Lu JS等[19]研究发现老年小鼠干骺端H型血管明显减少，然而在老年小鼠软骨下骨中发现H型血管明显增加，这表明不同的微环境可能影响不同位置H型血管的形成，并发挥不同的作用。因此H型血管的异常增生是软骨下骨增生、软骨退变的重要媒介，在KOA的发病过程中扮演着重要的角色，见图1。

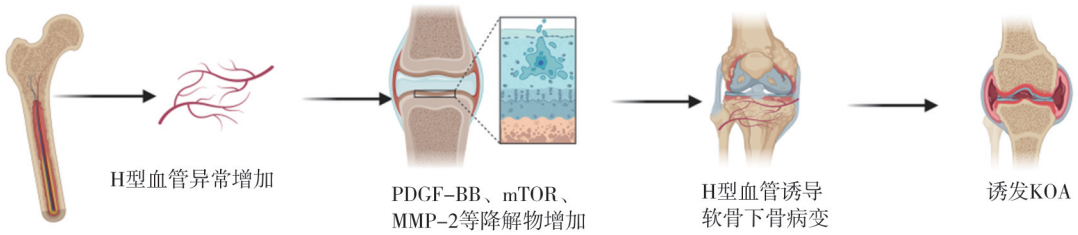


图1　H型血管侵犯软骨下骨诱发KOA

3　H型血管生成的影响因素

成骨细胞、破骨细胞和H型血管内皮细胞之间的串扰已被证明可促进血管生成并加重软骨下骨重构[24]。KOA发病与骨赘、囊肿的发展有关，也与血管生成和成骨发生有关。具体而言，破骨细胞吸收产生的TGF-β促进早期KOA软骨下骨内血管生成，破骨前细胞分泌的PDGF-BB在晚期KOA成骨细胞的分化中起着至关重要的作用[25]。

3.1　机械负荷

研究表明，适度的机械负荷可以通过刺激新生血管的生长来促进骨愈合[26]。Wang XT等[27]发现新生血管高度表达H型血管内皮细胞标志物CD31和Emcn，表明机械负荷促进了H型血管的形成。膝关节是一个承重关节，当身体处于直立状态时，它要承受很大的重量。机械应力是KOA相关结构损伤发生的关键机制之一，肥胖和膝关节负荷增加会增加骨性关节炎的风险[28]。当膝关节受到的机械应力增加时，应力诱导的微骨折可能发生在软骨和软骨下骨之间的连接处，导致软骨组织屏障破坏，促进血管向上侵袭，加剧软骨退化[29]。因此，增加的负荷可能是KOA发病时调节软骨下骨重构和H型血管形成的启动因素。

3.2　生物化学因素

H型血管的生成与多种化学因素有关，例如破骨细胞前体作为PDGF-BB的来源，可明显促进H型血管的生成。同时H型血管的生成受到信号通路的影响。在缺氧条件下，缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）的表达增加可靶向VEGF和Ang1等促血管生成因子，促进H型血管的生成[30]。Notch信号通路在骨折愈合过程中可通过调节血管生成和骨形成之间的相互作用，影响H型血管生成[31]。软骨细胞中mTORC1通路的激活增加了血管生成和补充营养素的能力，而增强的营养又反向激活软骨细胞中的mTORC1途径，加剧了KOA的发展。因此，软骨细胞mTORC1激活对软骨下骨H型血管形成的正反馈调节加速了KOA的发展。此外，与软骨细胞的作用相反，成骨细胞中mTORC1的激活通过刺激VEGF和趋化因子XCX配体的产生来阻止长骨中H型血管的形成[32]。

3.2.1　PDGF-BB

破骨前体细胞分泌的PDGF-BB是骨血管生成的关键血管生成因子[33]。可促进骨髓内皮祖细胞和间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）的增殖和分化。研究表明，增加PDGF-BB的破骨前细胞数量和含量可有效促进去卵巢小鼠H型血管的形成和骨生长[34]。PDGF-BB通过刺激内皮祖细胞的增殖和迁移、动员MSCs、稳定新形成的血管并通过促进成骨细胞分化介导血管生成[35]。具体来说，已证实蛋白激酶B（akt kinase，AKT）依赖性的局灶黏附激酶（focal adhesion kinase，FAK）信号激活PDGF-BB促进血管生成和成骨[36]。当FAK信号受到抑制时，H型血管和MSCs之间的正反馈回路也会受到抑制，此时可有效延缓KOA的发展[37]。Gao B等[38]研究发现位于皮质骨上的抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate resistant acid phosphatase，TRAP）细胞具有刺激MSCs向骨膜的迁移的能力。这种迁移伴随着骨膜素的表达，同时TRAP细胞释放的PDGF-BB具有增强成骨活性的潜力，成骨作用的发挥是一个血管依赖的过程，其原因可能是H型血管内皮细胞可吸引并诱导成骨细胞向受损关节部位富集迁移，改善关节炎的进展。

研究提示，在KOA软骨下骨中，PDGF-BB激活细胞中PDGF-β信号传导可诱导异常血管生成。选择性敲除破骨前细胞PDGF-BB可减少软骨下骨血管形成，减轻软骨退变。分泌PDGF-BB的转基因小鼠破骨前细胞可重现病理性软骨下骨血管生成和软骨变性的过程[21]。

3.2.2　骨桥蛋白（osteopontin，OPN）

OPN除了在许多生理和病理过程中作用于细胞表面受体外，还与KOA的发病机制密切相关[39]。骨关节炎软骨细胞、血清、滑液和软骨下骨中的OPN浓度高于健康对照组[40]。Lin CX等[41]研究发现，在KOA发病过程中，OPN与软骨、滑膜、关节液关系密切外，还与软骨下骨重塑密切相关，OPN表达的增加促进了软骨下骨H型血管形成的同时，加速了软骨的变形。这种损伤可通过抑制PI3K-AKT信号传导减轻，因此抑制OPN表达或PI3K-AKT信号传导可能是预防KOA的潜在途径。

3.2.3　VEGF

哺乳动物的VEGF家族由5种蛋白亚型[VEGF A、B、C、D和胎盘生长因子（placental growth factor，PlGF）]、3种受体（VEGF R1、R2和R3）组成[42]。在这些亚型中，VEGF A被认为是最有效的血管生成生长因子[43]。在新生血管形成的早期，VEGF A通过与VEGF R2受体结合，刺激血管内皮细胞发芽并促进生长。此外，HIF-1α的表达增加可直接诱导VEGF A的转录和翻译[44]。有研究报道，内皮细胞中的HIF-1α过上调VEGF A表达明显促进H型血管的

形成[45]。骨髓中的VEGF来源多种多样。在长骨中，软骨细胞、成骨细胞、免疫细胞和血管周围细胞都被证明分泌VEGF A。Gerber HP等[46]研究表明，肥大软骨细胞通过分泌VEGF促进血管向软骨区浸润，从而促进成骨，这一过程在软骨内的骨化过程中扮演着重要角色。VEGF还通过其血管分泌功能调节细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的组成，从而对骨髓细胞的分布产生重大影响[47]。

3.2.4 SDF-1-CXCR4 基质细胞衍生因子1（stromal cell-derived factor-1，SDF-1）与CXC趋化因子受体4型（c-x-c chemokine receptor type 4，CXCR4）结合，调节多种细胞内生物过程，包括细胞增殖、迁移和存活。在KOA进展过程中，滑膜液中SDF-1浓度的增加与CXCR4阳性软骨细胞相互作用，促进MMP-3的释放，从而加剧软骨降解[48]。此外，有研究报道了SDF-1-CXCR4轴在许多生理和病理条件下促进血管生成[49]。Qin HJ等[50]研究发现，在KOA的发展过程中，SDF-1通过促进异常成骨和H型血管形成，改变了软骨下骨的微环境，而SDF-1/CXCR4轴受到抑制时可明显减少软骨下成骨分化和H型血管形成，从而延缓KOA的进展。研究发现SDF-1可通过上调磷酸化胞外信号调节激酶和P-AKT水平，改善人脐静脉内皮细胞的迁移和增殖，促进血管形成。同时，SDF-1从骨髓中募集MSCs促进成骨[51]。因此，在KOA早期选择性抑制SDF-1-CXCR4的表达可减轻异常骨重塑和血管生成。

H型血管的生成受到多种信号通路和细胞因子的调控，如HIF-1α、mTORC1、PDGF-BB、SLIT3等。目前研究已证实了上述细胞因子与H型血管之间的正反馈关系，下一步研究可继续探索相关细胞因子及相关通路抑制剂是否通过抑制H型血管生成延缓KOA的进展，从而验证这些分子作为KOA潜在药物靶点的可能。并且，基于H型血管在骨形成中的重要作用，可为药物筛选和评价提供新的模型。通过在体外或体内构建H型血管生成的模型，可以更准确地评估药物对骨形成和血管生成的促进作用，从而筛选出更有效的治疗KOA的药物。

4 抑制H型血管改善KOA的治疗进展

4.1 现代西方医学抑制H型血管延缓KOA进展的研究

信号通路的调节因子可能是潜在的改善KOA的药物。有研究发现，H型血管可以耦合血管生成和成骨，升高的H型血管为软骨下骨异常形成提供了充足的MSCs，并诱导KOA发病[33]。通过使用FAK抑制剂可有效抑制H型血管的生成并延缓软骨下骨H型血管与MSCs之间的正反馈通路从而延缓KOA的发病。Qin HJ等[50]研究发现，使用SDF1通路抑制剂AMD3100可有效抑制KOA小鼠关节软骨退变，这可能与其抑制H型血管生成与软骨异常分化相关。Wu HT等[22]研究证明了，前交叉韧带横断（anterior cruciate ligament transection，ACLT）大鼠软骨下骨的p-FAK水平明显升高。在软骨下骨中，使用FAK信号通路抑制剂可逆转软骨下骨出现的退变，这种作用是由H型血管诱导的异位骨形成介导的。此外，经FAK抑制剂治疗后，关节软骨退变也得到缓解。然而，所有这些相关的信号调节因子仍处于基础实验阶段，在成为临床适用药物之前，需要进行临床安全性和有效性评价。信号通路的下游分子更有可能被设计为靶向药物，如VEGF抗体贝伐单抗，虽然常被用于恶性肿瘤的治疗中，但Nagai T等[52]研究发现VEGF抗体对软骨缺损模型中的关节软骨具有修复作用，而这可能与VEGF的抑制密切相关。进一步研究表明，注射贝伐单抗可刺激软骨缺损兔微骨折的发生，阻断了血管的生成，提高了骨髓刺激后透明样软骨的质量和数量，可成为临床修复软骨的辅助手段[53]。

4.2 中医药抑制H型血管防治KOA的研究进展

既往研究表明中药具有缓解疼痛和改善膝关节功能的作用，但中医治疗的机制相当复杂。本综述中纳入不同中药中分离出的单体成分缓解KOA的进展。CP-25是芍药苷的一种新型酯衍生物，具有抗炎和免疫调节的作用，研究发现CP-25可通过抑制G蛋白偶联受体激酶2调控CXCL2/CXCR4信号通路来减少异常血管生成，从而改善关节炎大鼠的软骨损伤[51]。中药常山活性成分常山酮被发现通过抑制TH17诱导的破骨细胞骨吸收、TGF-β活性和软骨下骨管H型血管侵袭，降低了软骨下骨的骨组织并增加了软骨下骨板厚度，从而延缓了KOA的进展[54]。青蒿琥酯，一种抗疟药，可通过维持骨体积分数和软骨下骨板厚度使异常的软骨下骨重塑正常化。进一步研究表明，青蒿琥酯通过调节核因子-κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κb ligand，RANKL）-骨保护素（osteoprotegerin，OPG）系统抑制破骨细胞骨吸收，从而间接抑制TGF-β信号传导恢复骨重塑，抑制H型血管表达从而减缓KOA的进展[55]。山茱萸的关键成分马头草素可降低软骨下骨中H型血管内皮细胞的表达，并改变骨重塑[56]。

然而，这些发现在很大程度上仅限于动物疾病模型。验证H型血管在人骨病中的作用仍需要进一步研究。H型血管在KOA发病过程中与软骨下骨重构、软骨退变之间关系密切，因此可根据H型血管的数量和功能状态评估KOA病情和预后的指标。通过检测H型血管的相关标志物，如CD31和Emcn的表达水平，了解骨微环境的血管生成状态，从而判断疾病的严重程度和进展速度，为临床干预提供依据。

5 小结与展望

H型血管的内皮细胞可促进血管新生，血管新生交会互通后形成血管网。血管网是输送氧气、营养物质和细胞的管道，并且它是不同骨髓细胞群的生存环境，通过延伸贯通于骨小梁的表面、骨外膜、骨内膜及软骨下骨的交界面上，具有滋养与修复损伤关节，促进软骨及关节周围组织的新陈代谢作用。H型血管通过耦合骨内的血管生成和成骨来积极参

与骨重构，促进KOA的发展。通过抑制H型血管形成或调节血管生成与成骨耦合的药物可减轻软骨下骨重塑和软骨退变。目前对骨骼疾病的疗法集中于恢复成骨-破骨细胞之间的平衡，而对骨血管的研究应用相对较少。将来，靶向H型血管的新技术或应用可能为治疗各种骨骼疾病带来新策略。而在KOA的治疗中，H型血管使我们能够确定关节软骨和软骨下骨之间串扰的细胞和分子机制。目前KOA的治疗方法主要集中在抑制软骨细胞退变或改善滑膜炎症方面。对H型血管与软骨下骨相互作用的研究有望为KOA治疗提供新的见解，并为未来临床治疗方案的创新提供更为坚实的支撑。

参 考 文 献

[1] 刘恺文，叶元兰，郭风劲. 香豆素调控SASP抑制细胞衰老缓解骨关节炎的试验研究[J]. 重庆医科大学学报，2024，49(12)：1556-1565.

Liu KW，Ye YL，Guo FJ. Coumarin alleviates osteoarthritis by regulating senescence-associated secretory phenotype and inhibiting cell senescence：an experimental study[J]. J Chongqing Med Univ，2024，49(12)：1556-1565.

[2] 窦霄云，裴启霖，饶习耘，等. 关节软骨微环境的物质输运研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2021，46(3)：263-267.

Dou XY，Pei QL，Rao XY，et al. Research progress of solute transport in the microenvironment of articular cartilage[J]. J Chongqing Med Univ，2021，46(3)：263-267.

[3] 陈瑞楠，陈国茜，刘 迅，等. 软骨和软骨下骨与膝骨关节炎关系的研究进展[J]. 中医正骨，2023，35(3)：55-60.

Chen RN，Chen GQ，Liu X，et al. Advancement of research on relationship between cartilage，subchondral bone and knee osteoarthritis[J]. J Tradit Chin Orthop Traumatol，2023，35(3)：55-60.

[4] Mapp PI，Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol，2012，8(7)：390-398.

[5] Shiraishi K，Chiba K，Okazaki N，et al. *In vivo* analysis of subchondral trabecular bone in patients with osteoarthritis of the knee using second-generation high-resolution peripheral quantitative computed tomography(HR-pQCT)[J]. Bone，2020，132：115155.

[6] Xu J，He SJ，Xia TT，et al. Targeting type H vessels in bone-related diseases[J]. J Cell Mol Med，2024，28(4)：e18123.

[7] 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.

[8] Qin XR，Xi Y，Jiang QF，et al. Type H vessels in osteogenesis，homeostasis，and related disorders[J]. Differentiation，2023，134：20-30.

[9] Wang F，Qian HJ，Kong LC，et al. Accelerated bone regeneration by astragaloside Ⅳ through stimulating the coupling of osteogenesis and angiogenesis[J]. Int J Biol Sci，2021，17(7)：1821-1836.

[10] Ribatti D，d'Amati A. Bone angiocrine factors[J]. Front Cell Dev Biol，2023，11：1244372.

[11] Zhao YF，Xie L. Unique bone marrow blood vessels couple angiogenesis and osteogenesis in bone homeostasis and diseases[J]. Ann N Y Acad Sci，2020，1474(1)：5-14.

[12] Fang L，Liu ZT，Wang CC，et al. Vascular restoration through local delivery of angiogenic factors stimulates bone regeneration in critical size defects[J]. Bioact Mater，2024，36：580-594.

[13] Lee EJ，Jain M，Alimperti S. Bone microvasculature：stimulus for tissue function and regeneration[J]. Tissue Eng Part B Rev，2021，27(4)：313-329.

[14] Li WT，Zhou XQ，Jiang TJ，et al. Positive effect of gushukang on type-H vessel and bone formation[J]. Front Cell Dev Biol，2020，8：265.

[15] Liu K，Wang SL，Yalikun A，et al. The accordion technique enhances bone regeneration *via* angiogenesis factor in a rat distraction osteogenesis model[J]. Front Physiol，2023，14：1259567.

[16] Zhang SH，Li TT，Feng Y，et al. Exercise improves subchondral bone microenvironment through regulating bone-cartilage crosstalk[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2023，14：1159393.

[17] Walsh DA，Bonnet CS，Turner EL，et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage，2007，15(7)：743-751.

[18] Kleinheinz J，Stratmann U，Joos U，et al. VEGF-Activated angiogenesis during bone regeneration[J]. J Oral Maxillofac Surg，2005，63(9)：1310-1316.

[19] Lu JS，Zhang HY，Cai DZ，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.

[20] 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.

[21] Su WP，Liu GQ，Liu XN，et al. Angiogenesis stimulated by elevated PDGF-BB in subchondral bone contributes to osteoarthritis development[J]. JCI Insight，2020，5(8)：e135446.

[22] Wu HT，Xu T，Chen ZG，et al. Specific inhibition of FAK signaling attenuates subchondral bone deterioration and articular cartilage degeneration during osteoarthritis pathogenesis[J]. J Cell Physiol，2020，235(11)：8653-8666.

[23] 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.

[24] Hu WH，Chen YQ，Dou C，et al. Microenvironment in subchondral bone：predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis，2021，80(4)：413-422.

[25] Wang R，Xu B. TGFβ1-modified MSC-derived exosome attenuates osteoarthritis by inhibiting PDGF-BB secretion and H-type vessel activity in the subchondral bone[J]. Acta Histochem，2022，124(7)：151933.

[26] Sun YY，Wan B，Wang RX，et al. Mechanical stimulation on mesenchymal stem cells and surrounding microenvironments in bone regeneration：regulations and applications[J]. Front Cell Dev Biol，2022，10：808303.

[27] Wang XT，Li XL，Li J，et al. Mechanical loading stimulates bone angiogenesis through enhancing type H vessel formation and downregulating exosomal miR-214-3p from bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. FASEB J，2021，35(1)：e21150.

[28] Iidaka T，Muraki S，Oka H，et al. Incidence rate and risk factors

for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(2): 182-188.

[29] Liu Y, Da W, Xu MJ, et al. Single-cell transcriptomics reveals novel chondrocyte and osteoblast subtypes and their role in knee osteoarthritis pathogenesis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 40.

[30] Li JJ, Wei G, Liu GW, 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.

[31] Xu ZY, Kusumbe AP, 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.

[32] Huang B, Wang WH, Li QC, et al. Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angiogenesis in bone[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13885.

[33] Lau CS, Park SY, Ethiraj LP, et al. Role of adipose-derived mesenchymal stem cells in bone regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12): 6805.

[34] Zhen GH, Wen CY, Jia XF, et al. Inhibition of TGF-β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis[J]. Nat Med, 2013, 19(6): 704-712.

[35] Wang J, You JL, Gong D, et al. PDGF-BB induces conversion, proliferation, migration, and collagen synthesis of oral mucosal fibroblasts through PDGFR-β/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Biomark, 2021, 30(4): 407-415.

[36] Xu T, Luo YJ, Kong FQ, et al. GIT1 is critical for formation of the $CD31^{hi}Emcn^{hi}$ vessel subtype in coupling osteogenesis with angiogenesis *via* modulating preosteoclasts secretion of PDGF-BB[J]. Bone, 2019, 122: 218-230.

[37] Hu YJ, Wu HT, 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.

[38] Gao B, Deng RX, 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.

[39] Martín-Márquez BT, Sandoval-García F, Corona-Meraz FI, et al. Osteopontin: a bone-derived protein involved in rheumatoid arthritis and osteoarthritis immunopathology[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 502.

[40] Bai RJ, Liu D, Li YS, et al. OPN inhibits autophagy through CD44, integrin and the MAPK pathway in osteoarthritic chondrocytes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 919366.

[41] Lin CX, Chen Z, Guo D, et al. Increased expression of osteopontin in subchondral bone promotes bone turnover and remodeling, and accelerates the progression of OA in a mouse model[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(1): 253-271.

[42] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.

[43] Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the intracrine functions of VEGF-A[J]. Biomolecules, 2021, 11(1): 128.

[44] Liu Y, Zeng Y, Si HB, et al. Exosomes derived from human urine-derived stem cells overexpressing miR-140-5p alleviate knee osteoarthritis through downregulation of VEGFA in a rat model[J]. Am J Sports Med, 2022, 50(4): 1088-1105.

[45] Zhang JK, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12874.

[46] Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation[J]. Nat Med, 1999, 5(6): 623-628.

[47] Di Maggio N, Banfi A. The osteo-angiogenic signaling crosstalk for bone regeneration: harmony out of complexity[J]. Curr Opin Biotechnol, 2022, 76: 102750.

[48] Kanbe K, Takagishi K, Chen Q. Stimulation of matrix metalloprotease 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXC chemokine receptor 4[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(1): 130-137.

[49] Sadri F, Rezaei Z, Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 3307-3320.

[50] Qin HJ, Zhao XQ, Hu YJ, et al. Inhibition of SDF-1/CXCR4 axis to alleviate abnormal bone formation and angiogenesis could improve the subchondral bone microenvironment in osteoarthritis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8852574.

[51] Zhang M, Gao M, Chen JY, et al. CP-25 exerts anti-angiogenic effects on a rat model of adjuvant-induced arthritis by promoting GRK2-induced downregulation of CXCR4-ERK1/2 signaling in endothelial cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6): 4831-4842.

[52] Nagai T, Sato M, Kutsuna T, et al. Intravenous administration of anti-vascular endothelial growth factor humanized monoclonal antibody bevacizumab improves articular cartilage repair[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(5): R178.

[53] Vadalà G, Ambrosio L, Cattani C, et al. Bevacizumab arrests osteoarthritis progression in a rabbit model: a dose-escalation study[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2825.

[54] 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.

[55] Li YC, Mu WB, Xu BY, et al. Artesunate, an anti-malaria agent, attenuates experimental osteoarthritis by inhibiting bone resorption and $CD31^{hi}Emcn^{hi}$ vessel formation in subchondral bone[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 685.

[56] Hu JM, Zhou JY, Wu JT, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF-κB activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 247: 112261.

（收稿：2025-03-17；修回：2025-05-20；录用：2025-05-21）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

叶子丰，院一蔚，邱礼国，等. H型血管作为软骨下骨重构与软骨退变媒介在膝骨关节炎发病机制中的作用[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(9)：1247-1252.