

血管内皮细胞功能障碍对股骨头坏死血供的影响及中药促进血管生成的研究状况

Research status on the impact of endothelial cell dysfunction on blood supply in femoral head necrosis and the mechanisms of traditional Chinese medicine in promoting angiogenesis

史振华¹, 王晓萍^{2a}, 周明旺^{2b},
高海源¹, 张先均¹

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, a. 转化医学研究中心; b. 关节矫形科, 甘肃 兰州 730050)

SHI Zhen-hua¹,
WANG Xiao-ping^{2a},
ZHOU Ming-wang^{2b},
GAO Hai-yuan¹,
ZHANG Xian-jun¹

(1. Clinical School of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. a. Translational Medicine Research Centre; b. Department of Orthopaedic Joints, Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060876, 82360942); 甘肃省骨关节退行性疾病临床医学研究中心基金资助项目(18JR2FA009); 兰州市科技计划基金资助项目(2023-3-92)

作者简介:史振华(1998-), 男, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨与关节疾病的研究

通信作者:周明旺, 主任医师, 博士生导师
MP: 13919425099
E-mail: zmw2006@126.com

摘要:股骨头坏死(ONFH)是股骨头血供不足导致的难治性骨科疾病。股骨头作为高度血管化的组织, 血管微循环功能障碍可导致骨细胞凋亡增加、血供不足, 从而诱发 ONFH。血管内皮细胞作为血管壁的主要构成细胞, 对维持血管的正常状态至关重要, 当炎症、氧化应激等危险因素造成血管内皮细胞功能障碍时, 可破坏血管稳态及正常的骨组织血流量, 导致血管生成-成骨耦合功能被抑制, 最终造成股骨头成骨不足、血运不畅而发生坏死。中药可通过促进血管内皮细胞生成相关因子的表达促进血管生成, 减少血管内皮细胞的凋亡, 增强股骨头血供。故本文通过综述血管内皮细胞功能障碍对股骨头血供的影响及中药促进血管生成作用机制的研究, 以期 ONFH 的治疗提供思路。

关键词:中药; 血管内皮细胞; 血管生成-成骨耦合; 股骨头坏死; 机制

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.022

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)09-1323-06

Abstract: Osteonrosis of the femoral head (ONFH) is an intractable orthopaedic disease caused by insufficient blood supply to the femoral head. As a highly vascularised tissue, vascular microcirculatory dysfunction can lead to increased apoptosis of bone cells and inadequate blood supply to the femoral head. Vascular endothelial cells are the main constituent cells of the vascular wall, which are crucial for maintaining the normal state of blood vessels, when inflammation, oxidative stress and other risk factors cause vascular endothelial cell dysfunction, it can disrupt vascular homeostasis and normal blood flow to the bone tissue, leading to inhibition of angiogenesis-osteogenesis coupling function, and ultimately resulting in necrosis due to insufficient osteogenesis and haematological transport to the femoral head. Traditional Chinese medicine can promote angiogenesis and reduce apoptosis of vascular endothelial cells by promoting the expression of vascular endothelial cytotogenesis-related factors, and enhance the blood supply of the femoral head. Therefore, this article reviews the effects of vascular endothelial cell dysfunction on the blood supply of the femoral head and the mechanism of action of traditional Chinese medicine in promoting angiogenesis, with a view to providing ideas for the treatment of ONFH.

Key words: Chinese medicine; vascular endothelial cells; angiogenesis-

osteogenesis coupling; femoral head necrosis; mechanism

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是局部组织缺血缺氧引发股骨头结构改变, 出现髋关节疼痛、功能障碍的一种疾病^[1]。当前我国 ONFH 患者每年新增 10 万例以上^[2]。目前发病机制未完全明确, 临床保股骨头治疗仍然存在诸多挑战。血管内皮细胞作为动态调节血管功能的核心细胞, 正常状态可保持血液的正常流动及管腔畅通, 功能受损时可造成多组织血供障碍。中医药以独特的理论和辨证辨病体系被患者广泛认可和接受, 在标本兼治选方用药中结合活血祛瘀类药物可有效促进血管新生及恢复骨组织血流, 为治疗 ONFH 提供多种选择。因此本文从血管内皮细胞功能障碍影响血管生成-成骨耦合致 ONFH 的作用机制及中药促进血管新生进行综述, 以期 ONFH 的研究提供理论依据及参考。

1 血管内皮细胞对骨组织血液供应的影响

血管内皮细胞是血管生成的关键组成部分, 正常的血管内皮细胞对于保证血管生成及骨组织充分的血流至关重要, 受损会直接影响骨微血管的生成, 其功能障碍可导致新生血管形成受阻, 进而影响骨骼的血液供应和新陈代谢。

1.1 炎症反应

炎症可诱导动脉粥样硬化刺激血管内皮细胞的损伤及功能障碍, 并且和血管内皮细胞功能障碍协同作用可造成血管的病变^[3]。血管内皮细胞释放的内皮微粒 (endothelial microparticles, EMPs) 可以反映其损伤的程度, 研究发现白细胞介素 (interleukin, IL) -6-EMPs 可以在 $0 \sim 100 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度范围内以浓度依赖性方式促进单核细胞与人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的黏附^[4]。且炎症介质的释放可引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高, ROS 又可促进白细胞与黏附分子等的结合, 引起斑块及血栓形成^[5-6]。

1.2 缺氧状态

低氧条件下, 缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 和 HIF-2 的 α -亚基可激活许多下游基因, 如 HIF 可触发细胞色素 C 氧化酶亚基 (cytochrome c oxidase subunit, COX) 转换 (COX4-1 转换为 COX4-2), 从而提高线粒体电子传递链复合体 IV 的效率, 增加腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 和 ROS 的产生^[7]。HIF-1 α 可促进内皮祖细胞在缺氧环境下分化为血管内皮细胞, 增强缺氧状态下血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

VEGF)、血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1) 等的表达, 是血管内皮细胞对缺氧、氧化应激等刺激的代偿反应^[8-9]。因此缺氧条件下机体的应激调节可减少对血管内皮细胞的损伤。

1.3 氧化应激

氧化应激主要由大量的 ROS 识别, 且 ROS 生物利用度的升高会导致细胞损伤和死亡^[10]。ROS 的大量产生和氧化应激可使血管内皮变得不连续和内皮细胞凋亡, 引起低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的氧化, 加重血管内皮细胞的损伤, 内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 信号传导受损, 降低 NO 的表达水平, 造成血管紧张度改变, 导致血管的结构改变及血管内皮细胞功能障碍^[11-13]。因此, 保持 ROS 的平衡状态可能是减弱氧化应激、改善血管状态的重要靶点。

1.4 其他

内皮衍生的舒张因子和收缩因子之间的动态平衡维持着内皮完整性。血管内皮细胞功能受损破坏了血管收缩与舒张之间的动态平衡, 导致血流调节和血管活性分子释放障碍, 无法保证股骨头血液供应的连续性及紧迫性。此外, 吸烟、肥胖、高血压、糖尿病、衰老、遗传等都是导致血管内皮细胞功能障碍的风险因素, 这些风险因素都是血管内皮细胞受损的起因, 通常其中一个因素的加重恶化会导致其他因素的恶化, 使血管内皮细胞衰老或死亡^[14]。

2 血管内皮细胞与血管生成-成骨耦合的关系

2.1 血管内皮细胞促进血管生成-成骨耦合

血管内皮细胞排列在骨微血管内腔表面, 作为一种高度活跃的代谢及内分泌器官, 分泌 NO、血管紧张素等多功能生物活性分子协调血管收缩和扩张, 是骨微循环物质交换和血流稳定的基础, 参与新生骨及血管的形成^[15-16]。骨作为高度血管化的组织, 与血管生成之间的时空联系称为血管生成-成骨耦合^[17]。血管内皮细胞通过分泌生长因子和细胞因子来促进成骨细胞的增殖和分化, 从而促进骨骼的生长发育和修复。内皮细胞分泌的外泌体可促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨分化, 促 VEGF 表达增加可增强干细胞介导的血管生成, 增加成骨细胞的表达, 这与骨再生的基本要求, 血管和骨矿化同步发育相一致^[18-19]。同时, 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein,

BMP)在血管稳态和血管生成中也具有重要作用,BMP2和BMP6可通过调节血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、Notch表达影响血管内皮功能及血管生成,例如BMP2通过细胞跨膜Notch配体4(delta-like ligand 4, DLL4)调节血管内皮生长因子介导的内皮萌发,BMP6蛋白在体内直接具有促血管生成作用^[20]。以上都间接或直接证明血管内皮细胞是促进血管生成-成骨耦合的先决条件,在血管生成与成骨方面发挥重要的作用。

2.2 血管内皮细胞功能障碍抑制血管生成-成骨耦合

血管内皮细胞出现功能障碍,整个血管调控网络控制骨骼发育的作用也被破坏,导致血管生成异常和血液流动不畅等,从而影响骨骼的生长发育和修复。H型血管CD31^{hi}/Emcn^{hi}内皮细胞将血管生成与骨生成结合在一起,小鼠内皮细胞特异性缺失锌指E盒结合同源蛋白1(zinc finger e-box binding homeobox 1, ZEB1)会影响骨中CD31^{hi}endomucin^{hi}血管的形成,导致骨生成减少;研究发现血管内皮细胞中的Notch激活可促进血管生成(例如H型血管)和成骨,Notch和DLL4在血管内皮细胞之间以细胞-细胞接触依赖性方式发出信号,且DLL4/Notch抑制血管生成与VEGF受体下调有关,ZEB1基因缺失会减少DLL4和Notch1启动子上的组蛋白乙酰化,从而从表观遗传学上抑制Notch信号转导,因此Notch信号传导的血管内皮细胞功能破坏可损坏骨血管形态和生成,导致成骨减少、骨量缺失^[21-23]。此外,炎症、缺氧、氧化应激等可直接造成血管内皮细胞功能受损,使血管生成与成骨之间的平衡被打破,导致细胞间精准的调控及转导因血管内皮细胞功能障碍而出现错误,骨与血管的生成之间时空联系被破坏,血管生成-成骨耦合失调。

2.3 血管内皮细胞影响血管生成-成骨耦合致ONFH

血管内皮细胞功能障碍被定义为影响血管稳态能力的任何变化,功能受损可抑制血管再生,使血管收缩、血栓形成和凝血-纤维蛋白溶解系统紊乱,导致骨微循环功能障碍,从而中断骨微循环与成骨的耦合机制,致使血管生成减少、血流受阻,从而引发骨组织缺血和细胞死亡^[24-25]。内皮炎症、血管舒张收缩因子不平衡、氧化应激等均可造成血管内皮细胞功能障碍,这与“冠状动脉慢血流”现象密切相关,该现象是一种全身性的病理改变,推测其可能造成股骨头营养不足^[26]。“血管理论”在ONFH的发病中被逐渐认

可,股骨头中血管稳态不平衡可导致股骨头血供不足、缺氧,导致骨细胞程序性死亡和成骨细胞损伤,进而导致股骨头结构塌陷^[27]。目前,许多关于ONFH机制的研究都集中在成骨和血管生成的平衡上。血管内皮细胞功能受损与骨微循环及骨组织代谢密切相关,可造成骨组织内血流受阻,血液流动不畅,骨血管、骨机械支撑破坏与骨更新率下降,最终引发ONFH。

3 中药调控血管生成-成骨耦合防治ONFH

3.1 血瘀是ONFH的关键病机

传统医学中没有明确的ONFH病名,将其归属于“骨痹”“骨痿”“骨蚀”等范畴,其发病机制复杂多变。《黄帝内经》最早提出了“痹”的病名,并认为骨痹的发病主要由于外感风寒湿之邪气,进而脉络壅塞,气血运行不畅所致。《素问·调经论》言:“血气不和,百病乃变化而生”。血气不和则致瘀,瘀是ONFH的重要病机,瘀重则邪甚是致病加重的风险因素。“瘀血不散,筋脉失养”,瘀血则血液的濡养作用会减弱或丧失,筋脉失养,继而血不荣骨,导致骨坏死。流行病学调查发现血瘀质为ONFH高发体质,外周血中磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(phospho-serine/threonine protein kinase B,p-AKT)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase B,AKT)及VEGF表达差异较高,推测可能导致局部血液流动不畅,引发局部缺血、缺氧,最终严重损伤血管^[28]。

3.2 中药促进血管新生防治ONFH的研究

血瘀证贯穿ONFH发病的始终。研究发现,用具有活血祛瘀类功效的中药有效提取物丹参酮I、红景天苷、隐丹参酮等和中药复方补肾活血汤、当归补血汤、桃红四物汤等均可保护血管内皮细胞功能及促进血管新生。这与“血活则瘀去,瘀去则新生,新生则骨合”原则和现代“血管生成-成骨耦合”理论是相契合的,因此临床治疗ONFH以“血活则瘀去,瘀去则新生,新生则骨合”为原则,对早中期ONFH患者具有显著的临床疗效。

3.2.1 中药单体

丹参酮I(tanshinone I,TsI)是从丹参中提取的重要亲脂性二萜,其具有促进血管生成和预防骨坏死的作用。有学者在大鼠体内实验发现TsI可减轻股骨头中骨质流失,增加股骨头中血管生成相关分子:血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule,CD31)、血管性血友病因子(von willebrand factor,VWF)、VEGF和VEGFR2的表达;体外实验发现TsI能减轻激素对HUVEC的损伤,保持其血管生

成的能力,减少促凋亡蛋白 Bcl-2 相关的 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、半胱天冬酶-3 (cysteine-aspartic acid protease 3, caspase 3) 和半胱天冬酶-9 (cysteine-aspartic acid protease 9, caspase 9) 的表达,促进抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 的表达,其主要机制为 TsI 保护了激素性 ONFH 中 CD31 内皮细胞中下调的 SRY 盒 (sex-determining region Y box, SRY-box) 转录因子 11^[29]。

红景天苷(红景天提取物)和隐丹参酮(丹参提取物)二者都被证实具有促进 VEGF 表达,促进血管生成和增强骨再生的作用。通过制作负载红景天苷和隐丹参酮的聚己内酯/明胶纳米纤维膜(PSGC 膜),发现 PSGC 膜释放的药物激活了 Wnt/ β -catenin 信号通路并促进了成骨分化和血管形成,PSGC 培养组 CD31 和 VEGF 的表达水平高于其他组,PSGC 膜的骨体积值、骨体积/总体积百分比和骨小梁数分别为 $(14.81 \pm 1.89) \text{ mm}^3$ 、 $(36.97 \pm 4.71) \%$ 和 $(1.29 \pm 0.24) \cdot \text{mm}^{-1}$,均显著高于对照组和聚己内酯/明胶组^[30],在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。此外,红景天苷还可通过 HIF-1 α 途径促进血管生成,红景天苷处理显著提高了人内皮细胞系(EA.hy926)和 HUVEC 中 HIF-1 α 和 VEGF mRNA 和蛋白质的水平,将 EA.hy926 和 HUVEC 暴露于成骨细胞培养物(MG-63 细胞)获得的条件培养基中,用 $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 红景天苷处理的 MG-63 培养物的条件培养基孵育 48 h 后显著增加了 126% 的内皮细胞生长和活力,毛细血管的长度增长 46%^[31]。

淫羊藿苷是补肾强骨中药淫羊藿的主要生物活性。为了证实淫羊藿苷诱导的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的自分泌活性对糖皮质激素诱导的股骨头骨微血管内皮细胞(bone microvascular endothelial cells, BMECs)损伤和凋亡的影响,实验研究发现在没有淫羊藿苷干预的 BMECs, EVs 的平均直径为 $(86.68 \pm 1.97) \text{ nm}$,而在淫羊藿苷干预后 EVs 的平均直径为 $(85.35 \pm 1.65) \text{ nm}$,显然淫羊藿苷处理不会显著改变 2 组中 BMECs 细胞衍生的 EVs 的直径,但是淫羊藿苷组细胞来源的 EVs 中 VEGF 和转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$) 蛋白的表达均明显升高(均 $P < 0.01$);同时淫羊藿苷干预可以加强 BMECs 衍生的 EVs 在糖皮质激素干预下提高细胞活力,促进血管生成^[32]。

通过中药单体的治疗作用,研究人员发现血管生成与成骨分化密切相关,也从侧面契合了血管内皮细

胞可促进血管生成-成骨耦合。

3.2.2 中药复方

中药复方都是经过大量临床验证疗效的经方,在中医临床中发挥着重要的作用。活血祛瘀类复方可有效地促进 VEGF、血管生成相关信号通路 VEGF/Notch 等的表达,在促进血管生成上疗效显著。

补肾活血汤具有“补肾壮骨、活血祛瘀”的功效,在大鼠体内实验发现,补肾活血汤干预可上调大鼠股骨头样本和 BMSC 血管生成因子的表达,用高浓度地塞米松可显著抑制 CD31、VEGFA、激酶插入域受体(kinase insert domain receptor, KDR)和 VWF 的表达水平,而与对照组和模型组(0.9% NaCl 灌胃)相比,补肾活血汤低、中、高剂量组(0.132 3、0.264 0 和 $0.529 2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)浓度灌胃处理 12 周后血管生成因子的表达显著上调,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)^[33]。

桃红四物汤是活血祛瘀经典名方,该方可使瘀血祛、新血生。研究者通过将股骨头苏木精-伊红染色后计数发现模型组、正常组和桃红四物汤低、中、高剂量组毛细血管数分别为 2.63 ± 1.06 、 9.37 ± 1.68 、 6.12 ± 1.25 、 11.87 ± 2.03 和 14.13 ± 3.04 ,空骨陷窝率表达分别 $(35.37 \pm 1.42) \%$ 、 $(10.13 \pm 1.10) \%$ 、 $(29.12 \pm 1.59) \%$ 、 $(18.77 \pm 1.93) \%$ 和 $(17.71 \pm 2.55) \%$,桃红四物汤中、高剂量组与模型组比较,空骨陷窝率都降低,且在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);并且大鼠实验发现桃红四物汤可通过上调血清中外泌体 miR-126 的表达,激活 VEGF 表达,促进血管内皮细胞增殖,使局部血管新生,减轻骨细胞凋亡,延缓 ONFH 进程^[34]。VEGFR2 是血管内皮生长因子受体中与血管调控最相关的调控因子, DLL4 是与血管新生和损伤血管修复最为相关的 Notch 配体,二者都在血管新生中发挥重要作用,研究发现桃红四物汤可能促进 VEGFR2、DLL4 表达,激活 VEGF/Notch 信号通路,抑制股骨头骨细胞凋亡,降低骨组织空骨陷窝,改善骨组织形态^[35]。

郑昊天^[28]用通痹生骨方干预血瘀质 ONFH 患者,结果显示,患者用药前后 AKT 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.05 和 2.78 ± 0.11 , VEGF 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.11 和 1.86 ± 0.04 , 2 组上述蛋白相对表达水平在干预后均显著升高(均 $P < 0.01$)。该方以活血化瘀为治则,由当归、鸡血藤、川牛膝、锁阳等药物组成,兼具补肾壮骨之效;其通过上调 AKT 和 VEGF 表达,促进血管内皮细胞增殖,从而改善股骨头局部血运。

此外, YANG 等^[36]研究发现通络生骨胶囊可在体内体外均有效地抑制 VEGF 和 VEGFR2 及其下游靶标 Raf - 1 激酶(raf - 1 kinase, Raf - 1)、蛋白激酶 C (protein kinase c, PKC)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(phosphorylated mitogen activated protein kinase, p - MEK)和磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal - regulated kinase, p - ERK)蛋白的表达下调,上调 VEGF - VEGFR2 - PKC - Raf - 1 - MEK - ERK 信号轴的表达,减轻血管损伤,促进血管的生成。阎博昭^[37]研究发现,补肾活血胶囊可通过 VASH1 - AS1/let - 7d - 5p/溶质载体家族 5 成员 6 (solute carrier family 5 member 6, SLC5A6) 轴调控 BMSCs 成血管成骨表达,并且研究还发现激素、乙醇、创伤等病因导致的 ONFH 患者成骨、成血管相关因子表达降低与 VASH1 - AS1/let - 7d - 5p/SLC5A6 信号调控轴高度变化有关。

4 讨论

血管内皮细胞是血管壁的主要构成组织,正常的血管内皮细胞功能对于血管生成及血液的正常流动至关重要,并与血管生成 - 成骨耦合理论的形成密切相关。但在炎症、缺氧、吸烟、衰老、遗传等危险因素长期暴露的状态下,血管内皮细胞功能易受损伤,导致血管中血栓、斑块、血管供血连续性改变等一系列病理变化出现,正常的血液流动、血管生成与成骨代谢等被破坏,导致与血供障碍相关的 ONFH 发病率增高。

随着细胞凋亡水平的增加,血管生成功能与血管完整性逐渐减弱。股骨头因其血供的特殊性及对血供的严重依赖程度,在环境中血管内皮细胞损伤因素暴露增多的情况下,发病率逐年增加,虽然该病为多因素综合致病的结果,但其最终都归因于股骨头血供不足导致骨细胞凋亡,股骨头结构塌陷。因此与血供障碍密切相关的血管内皮细胞障碍与 ONFH 的发生发展密不可分,应引起今后研究的足够重视。

目前,导致血管内皮细胞功能障碍的因素都是防治 ONFH 的重点,但其相关研究较少,更多的研究将重点放在研究血管新生上面。中药具有多靶点、多系统、多通路治疗疾病的作用,在治疗该病中,依据“血瘀”贯穿于 ONFH 发病的全过程这一理论,发现用活血祛瘀类的中药单体及复方可显著的促进血管生成相关因子及成骨的表达,从而缓解患者疼痛症状及延缓疾病进展。现有研究主要局限于动物实验,其研究结果在临床应用中的有效性和可行性还需要进一步评估,且更多的研究集中在促进血管新生,缺乏中药

治疗改善血管内皮细胞功能障碍促进血管新生的具体机制。未来,随着中医药研究的深入和技术的进步,我们应该重点关注中药的精准化治疗,明确具体调节并改善血管内皮细胞功能及促进骨微血管生成的有效成分,使中医药对 ONFH 内皮细胞功能障碍的治疗更加精准和有效。

参考文献:

- [1] FANG W, PENG P, LIN K, *et al.* m6A methylation modification and immune infiltration analysis in osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1):183.
- [2] LIU W, YUE J, GUO X, *et al.* Epidemiological investigation and diagnostic analysis of osteonecrosis of the femoral head in three northeastern provinces of China [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1):292.
- [3] SINGH M, SINGH B, SHARMA K, *et al.* A molecular troika of angiogenesis, coagulopathy and endothelial dysfunction in the pathology of avascular necrosis of femoral head: A comprehensive review [J]. *Cells*, 2023, 12(18):2278.
- [4] LIU J, LIN C, LI B, *et al.* Biochanin A inhibits endothelial dysfunction induced by IL6 stimulated endothelial microparticles in Perthes disease via the NF - κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4):137.
- [5] TANG F, ZHAO XL, XU LY, *et al.* Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis - induced multiple organ dysfunction syndrome [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178:117180. 2024 - 07 - 27 [2024 - 10 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39068853/>.
- [6] ZHENG D, LIU J, PIAO H, *et al.* ROS - triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:1039241. 2022 - 11 - 01 [2024 - 10 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36389728/>.
- [7] MORTEN K J, BADDER L, KNOWLES H J. Differential regulation of HIF - mediated pathways increases mitochondrial metabolism and ATP production in hypoxic osteoclasts [J]. *J Pathol*, 2013, 229(5):755-764.
- [8] 蒋诗情, 汪余嘉, 雷永芳, 等. HIF - 1 介导血管内皮功能障碍的机制研究进展 [J]. *浙江医学*, 2024, 46(9):992-997.
- [9] SHAO W, LI Z, WANG B, *et al.* Dimethyloxalylglycine attenuates steroid - associated endothelial progenitor cell impairment and osteonecrosis of the femoral head by regulating the HIF - 1 α signaling pathway [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(4):992.
- [10] ZHANG X, YANG Z, XU Q, *et al.* Dexamethasone induced osteocyte apoptosis in steroid - induced femoral head osteonecrosis through ROS - mediated oxidative stress [J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(3):733-744.
- [11] 张柠, 樊世明. 高海拔地区 H 型高血压患者血管内皮功能与氧化应激的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(27):3435-3439.
- [12] LUO X, ZHANG M, DAI W, *et al.* Targeted nanoparticles

- triggered by plaque microenvironment for atherosclerosis treatment through cascade effects of reactive oxygen species scavenging and anti-inflammation[J]. *J Nanobiotechnol*, 2024,22(1):440.
- [13] CHEN W H, CHEN C H, HSU M C, *et al.* Advances in the molecular mechanisms of statins in regulating endothelial nitric oxide bioavailability: Interlocking biology between eNOS activity and L-arginine metabolism[J/OL]. *Biomed Pharm Acother*, 2024,171:116192. 2024-01-22 [2024-10-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38262153/>.
- [14] NADERI-MESHKIN H, SETYANINGSIH W A W. Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024,29(6):223.
- [15] DENG D, ZHANG Y, TANG B, *et al.* Sources and applications of endothelial seed cells: A review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024,15(1):175.
- [16] 张杰,曹建泽,刘永飞,等. 激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2024,32(7):620—624,630.
- [17] WANG J, XIE X, LI H, *et al.* Vascular endothelial cells-derived exosomes synergize with curcumin to prevent osteoporosis development[J]. *iScience*, 2024, 27(4):109608.
- [18] YANG K, LUAN Y Y, WANG S, *et al.* SGMS1 facilitates osteogenic differentiation of MSCs and strengthens osteogenesis-angiogenesis coupling by modulating Cer/PP2A/Akt pathway[J]. *iScience*, 2024,27(4):109358.
- [19] LI H, WANG J, XIE X, *et al.* Exosome-derived miR-5p-72106_14 in vascular endothelial cells regulates fate determination of BMSCs[J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 482: 116793. 2024-01-31 [2024-10-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38123076/>.
- [20] PUIKKINEN H H, KIEMA M, LAPPALAINEN J P, *et al.* BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF[J]. *Angiogenesis*, 2021,24(1):129—144.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] ZHENG C, WU Y, XU J, *et al.* Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head by transferring microRNA-210 into bone microvascular endothelial cells[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):939.
- [25] ZHANG F, WEI L, WANG L, *et al.* FAR591 promotes the pathogenesis and progression of SONFH by regulating Fos expression to mediate the apoptosis of bone microvascular endothelial cells[J]. *Bone Res*, 2023,11(1):27.
- [26] 佟晶,卑贵光,杨本强. 内皮功能障碍与冠状动脉慢血流关系研究进展[J]. 临床军医杂志,2024,52(4):433—436.
- [27] FANG L, ZHANG G, WU Y, *et al.* Fibroblast growth factor 23 inhibition attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through pyroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1):16270.
- [28] 郑昊天. 基于PI3K/AKT信号通路探讨通痹生骨方干预血瘀质非创伤性股骨头坏死的作用机制[D]. 甘肃兰州:甘肃中医药大学,2023.
- [29] SUN K, XUE Y, ZHANG X, *et al.* Tanshinone I alleviates steroid-induced osteonecrosis of femoral heads and promotes angiogenesis: *In vivo* and *in vitro* studies[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023,18(1):474.
- [30] WU X, LIU C, JIANG Y, *et al.* Coaxial electrospun polycaprolactone/gelatin nanofiber membrane loaded with salidroside and cryptotanshinone synergistically promotes vascularization and osteogenesis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024,19:6519—6546.
- [31] WOJDASIEWICZ P, BRODACKI S, CIEŚLICKA E, *et al.* Salidroside: A promising agent in bone metabolism modulation[J]. *Nutrients*, 2024,16(15):2387.
- [32] ZHANG Q, LI T, LI Z, *et al.* Autocrine activity of extracellular vesicles induced by icariin and its effectiveness in glucocorticoid-induced injury of bone microvascular endothelial cells[J]. *Cells*, 2022,11(12):1921.
- [33] LUO D, LIU H, LIANG X Z, *et al.* Analysis of the potential angiogenic mechanisms of BuShenHuoXue decoction against osteonecrosis of the femoral head based on network pharmacology and experimental validation[J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(3):700—717.
- [34] 冯海波. 从分泌体 MiR-126-VEGF/Notch 信号轴探究桃红四物汤对创伤性 ANFH 大鼠血管新生的分子机制[D]. 湖南长沙:湖南中医药大学,2022.
- [35] 冯海波,王怡璇,姚金龙,等. 桃红四物汤对创伤性股骨头坏死大鼠组织形态学及 VEGFR2、Dll4 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2023,43(7):1188—1193.
- [36] YANG C, WANG J, CHEN L, *et al.* Tongluo Shenggu capsule promotes angiogenesis to ameliorate glucocorticoid-induced femoral head necrosis via upregulating VEGF signaling pathway[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023,110:154629. 2022-12-24 [2024-10-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36608500/>.
- [37] 阎博昭. 补肾活血胶囊通过 VASH1-AS1/let-7d-5p/SLC5A6 轴调控成骨成血管防治激素性股骨头坏死的作用机制研究[D]. 山东济南:山东中医药大学,2023.

(收稿日期 2024-12-10)