

血管内皮生长因子防治骨质疏松的研究进展

谢兴文^{1*} 李建国² 黄晋¹ 何勇¹ 苏积亮²

1. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050

2. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-1030-04

摘要: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与骨质疏松的发生关系密切。其不仅能够促进血管生成,亦在骨形成与重建过程中发挥着重要的作用。现代研究表明,其能够促进内皮细胞增殖及新血管生成,加速骨形成及重建过程,直接促进骨髓间充质干细胞及增加成骨细胞的成骨活性,降低破骨细胞溶骨活性来促进骨形成及增加骨密度,在骨质疏松的发生发展中起到重要的作用。本文就 VEGF 对骨形成过程中相关细胞的作用及其机制做一分析总结,综述近年来研究进展及临床治疗效果,旨在为今后相关研究及骨质疏松临床治疗提供指导。

关键词: 骨质疏松;血管内皮生长因子

Progress on research of vascular endothelial growth factor in the prevention and treatment of osteoporosis

XIE Xingwen^{1*}, LI Jianguo², HUANG Jin¹, HE Yong¹, SU Jiliang²

1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: XIE Xingwen, Email: 827975272@ qq.com

Abstract: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is closely related to the occurrence of osteoporosis. It not only promotes angiogenesis, but also plays an important role in bone formation and reconstruction. Modern researches have shown that it can promote endothelial cell proliferation and neovascularization, accelerate bone formation and reconstruction, directly promote bone marrow mesenchymal stem cells and increase osteogenic activity of osteoblasts, and reduce osteolytic activity of osteoclasts to promote bone formation. It can increase bone density, and play an important role in the occurrence and development of osteoporosis. This article analyzes the effects of VEGF on related cells in bone formation and its mechanism, and summarizes recent research progress and clinical treatment effects, aiming to provide guidance for future research and clinical treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; vascular endothelial growth factor

骨质疏松(osteoporosis, OP)是以骨小梁减少,骨的微观结构破坏及脆性增加为病理特征的全身代谢性骨病^[1]。随着社会人口老龄化问题日渐突出及 OP 发病率逐渐增加,对其研究已成为医学热点。既往研究发现,VEGF 参与偶联血管与骨的生成与重建^[2],近年来研究发现其作为骨生长因子直接干预骨的形成与重建,在骨代谢中发挥重要的作

用^[3-4]。同时 Senel 等^[5]发现,绝经后骨质疏松(PMOP)患者 VEGF 水平明显低于正常人群,佐证了其在骨代谢方面影响。

1 VEGF 与微循环及 OP

瘀血在 OP 的发生过程中发挥着重要的作用,血管生成与 OP 具有密切的关系,VEGF 能够特异性地作用于内皮细胞,增加毛细血管的通透性,促进局部血管的生成^[6]。Helmrich 等^[7]将 VEGF 植入大鼠骨缺损的模型发现,骨组织中新形成的丰富血管网是通常大鼠的 3 倍。宋健等^[8]对 OP 性去卵巢小鼠与骨内血管关系研究发现,骨内微血管数量在 OP 发生过程中十分重要,骨内微血管数量减少与骨体

基金项目:国家自然科学基金项目(81860864);国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015080);甘肃省省属科研院所条件建设专项(18JR2TA016);甘肃省省级引导科技创新发展专项资金项目 兰州市科技计划项目(2016-3-102)

* 通信作者: 谢兴文, Email: 827975272@ qq.com

积分、小梁骨数量、骨密度正相关。王宇星等^[9]研究发现,VEGF通过改善大鼠血供来发挥有效对抗骨量流失的作用。VEGF能提高骨组织微循环,增强骨组织营养、促进骨质量及骨密度(BMD)方面作用明确,在OP的防治中具有良好的应用前景。

2 VEGF与骨代谢

研究证实 VEGF 能够促进内皮细胞增殖及血管形成来促进骨的发育,亦能够作用于骨髓间充质干细胞(BMSCs)、成骨细胞及破骨细胞来参与骨代谢过程,与OP的发生及发展关系紧密。

2.1 VEGF对BMSCs的作用

VEGF在调节BMSCs向成骨细胞分化中发挥着重要的作用,在OP患者体内BMSCs有VEGF受体Flk1与Flt1,研究表明在去除细胞内Flk1与Flt1受体后BMSCs向成骨细胞分化活性降低,成骨细胞数量减少,表明VEGF在骨形成过程中非常重要。Feng等^[10]发现,VEGF在促进BMSCs的增殖分化的同时能增加骨钙素(BGP),还能够增加新生血管的数量。庞海涛等^[11]发现,VEGF能够显著的提高collmRNA表达水平,促进BMSCs成骨分化的活性。张连方等^[12]报道,VEGF能够明显的促进BMSCs的增殖分化,提高Runx2、Osterix等成骨基因表达及BGP与ALP的表达,亦能够增加血红素氧化酶1mRNA的水平。Cai等^[13]报道,VEGF与重组人骨形态发生蛋白(rhBMP-2)按照1:10时成骨作用最显著,同时指出VEGF比例过高则导致成骨作用降低。体外研究表明,VEGF对BMSCs增殖分化作用不明显,在外源性VEGF经基因转染后能够增加BMSCs增殖分化^[14]。亦有文献报道,外周VEGF与患者的骨密度水平无明显的相关性^[15]。Naito等^[16]发现,敲除细胞内lamin A/C后Runx2 DNA结合活性降低,成脂细胞数量较成骨细胞数量增加,则更易于出现OP。

2.2 VEGF对成骨细胞的作用

机体骨组织处于不断的骨形成与骨吸收动态平衡状态,成骨细胞在骨形成及骨重建过程中发挥着重要的作用,能够促进钙化骨基质与成骨基质胶原蛋白的合成来促进成骨^[17]。成骨细胞调控机体骨生长代谢过程,通过调节骨细胞生长及VEGF来维持有效的骨代谢平衡^[18-19]。VEGF能够直接作用于成骨细胞,增加成骨细胞ALP活性的表达,促进其增殖分化及钙结节的形成。Liu等^[20]研究报道,VEGF可能通过RNA调控作用来发挥骨生长的过

程,miR-210能够提高BMSCs内VEGF的表达水平。熊军等^[21]应用脂质体介导VEGF能够促进成骨细胞的增殖及其BGP含量,有效的发挥促进成骨的功能。体外研究发现,接种成骨细胞能够显著的促进VEGF表达水平的增加,外源性VEGF能够有效的促进成骨细胞早期分泌标志物的表达水平^[22-23]。朱海燕等^[24]研究表明,VEGF对成骨细胞的增殖作用具有时间、剂量依赖性,浓度为 $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$,时间为72h时作用达到峰值,同时发现VEGF能够有效的增强成骨细胞的活性。

2.3 VEGF对破骨细胞的影响

破骨细胞介导的骨吸收作用是骨形成及骨重建过程中的重要的步骤,VEGF在破骨细胞的形成、分化过程及骨代谢中发挥着重要的作用。研究^[25]表明,VEGF能够通过调控血管通透性来加速破骨细胞的形成及维持骨吸收等功能。Taylor等^[26]研究发现,VEGF能够发挥M-CSF样的作用,能够诱导人破骨细胞形成,能够对破骨细胞形态学产生影响,能够促进破骨细胞的形成及发挥破骨细胞介导的骨吸收的作用。Motokawa等^[27]研究发现,VEGF能够诱导破骨细胞促进骨吸收,造成的骨吸收陷窝更大,表明VEGF在破骨细胞分化及骨吸收过程中发挥着不可忽视的作用。研究发现,VEGF能够直接或间接的促进破骨细胞的活性,VEGF能够通过调节VEGFR-2通路直接作用于破骨细胞,增强破骨细胞对骨的吸收及破骨细胞的存活^[28]。

3 VEGF与OP

VEGF通过骨代谢细胞直接参与骨代谢,在OP的发生中十分关键。ALP、BGP、TRAP5b及CTX-I等骨代谢指标为反应OP病情的重要指标^[29]。研究^[30]表明,外源性VEGF能够增加成骨细胞ALP及表达水平,加速成骨。赵莉等^[31]研究发现,血管损伤与OP发生关系密切,反复的血管壁破损导致钙离子吸附与血管壁,引起血管壁肌肉收缩及炎症发生,最终使血管壁钙化和OP形成。赵光宗等^[32]对男性原发性OP患者VEGF与相关骨代谢指标研究,发现VEGF与TGF- β 1、TRACP 5b及CTX-I等骨代谢指标呈正相关($P < 0.05$),与BGP呈负相关($P < 0.05$)。杨迪等^[33]对PMOP患者体内VEGF与骨代谢相关指标的相关性进行研究,发现VEGF与TGF- β 1、OC呈正相关,与TRAP5b、CTX-I呈负相关,得出VEGF为女性OP发生的重要影响因素。

4 VEGF 介导的临床治疗进展

近年来研究发现,应用活血法调节 VEGF 治疗 OP 效果显著。VEGF 作为强有力的血管生成因子及有丝分裂原,能够通过与 VEGFR-2 及 VEGFR-1 相互协同来发挥调节内皮细胞活动作用^[34],进而能够促进骨组织内血管网的生成,显著的缩短 OP 性骨折的愈合时间^[35]。袁翰^[36]研究发现,补肾通络方通过上调血管下游 VEGF 的表达,进而调节 RANKL/OPG 比例来改善骨代谢,得出介导 VEGF 能够有效的防治 PMOP,特别伴有微循环障碍者效果更佳明显。蔡吓明等^[37]研究发现,染料木黄酮能够通过介导 VEGF 来发挥治疗 OP 的作用,机制与 VEGF 促进血管内皮细胞增殖与血管形成,改善骨内的血供相关。赵子星等^[38]发现体外冲击波联合仙桃草能够通过 VEGF 促进成骨细胞增殖来促进兔骨不连断端骨痂的形成。段世博等^[39]发现 VEGF 血清表达水平增加是促进骨折伴颅脑损伤患者骨折的愈合的重要原因。

5 总结

近年来随着对 OP 研究的不断深入,发现 VEGF 在 OP 的发生过程中发挥着重要的作用,对其进一步研究有望成为治疗 OP 的新靶点。目前研究发现,VEGF 一方面增加骨内微循环数量及面积来改善骨内血供,给予骨代谢必要的营养物质,促进骨骼健康;另一方面,VEGF 作用于 BMSCs、成骨细胞及破骨细胞来改善骨的微观结构,增加 BMD 及骨强度。在骨组织生成、重建及 OP 防治方面显示出良好的应用前景。但研究中仍存在一定的局限,如外源性 VEGF 对骨代谢作用研究不明确;VEGF 促进骨形成的具体通路及作用机制尚不明确;过度的使用 VEGF 治疗是否会导致血管畸形及肿瘤发生等安全性问题。但相信随着医疗科学技术及对 VEGF 研究方法、理论的不完善,将为 OP 的治疗提供新的研究思路及新的治疗靶点。

【 参 考 文 献 】

- [1] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等.中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):389-393.
- [2] 刘朝辉,高晓虹.血管内皮生长因子及其受体的研究进展[J].中国药物与临床,2017,17(8):1162-1164.
- [3] Sagsoz H, Liman N, Alan E. Expression of vascular endothelial growth factor receptors and their ligands in rat uterus during the postpartum involution period [J]. Biotech Histochem, 2015; 1-14.
- [4] Wu Y, Cao H, Yang Y, et al. Effects of vascular endothelial cells on osteogenic differentiation of noncontact co-cultured periodontal ligament stem cells under hypoxia [J]. J Periodontol Res, 2013, 48; 52-65.
- [5] Senel K, Baykal T, Seferoglu B, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. Arch Med Sci, 2013, 9; 709-712.
- [6] Herzog DP, Dohle E, Bischoff I, et al. Cell communication in a coculture system consisting of outgrowth endothelial cells and primary osteoblasts [J]. Biomed Res Int, 2014(3): 320123.
- [7] Helmrich U, Di Maggio N, Güven S, et al. Osteogenic graft vascularization and bone resorption by VEGF-expressing human mesenchymal progenitors [J]. Biomaterials, 2013, 34 (21): 5025-5035.
- [8] 宋健,吴超然,赵强,等.去卵巢小鼠骨质疏松症与骨内血管关系研究[J].现代仪器与医疗,2017,23(4):12-13+16.
- [9] 王宇星,刘天亚,樊瑜波.血管内皮生长因子对尾吊大鼠后肢胫骨丢失的影响[J].医用生物力学,2015,30(6):547-552.
- [10] Feng L, Wu H, E L, et al. Effects of vascular endothelial growth factor 165 on bone tissue engineering [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e82945.
- [11] 庞海涛,刘伟,洪全,等.VEGF 对兔骨髓基质干细胞成骨诱导及成骨细胞分化与增殖影响的体外研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2016,19(4):558-566.
- [12] 张连方,康辉,邓廉夫,等.促进小鼠骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的血管内皮生长因子[J].中国组织工程研究,2014,18(41):6591-6596.
- [13] Cai WX, Zheng LW, Li CL, et al. Effect of different rh BMP-2 and TG-VEGF ratios on the formation of heterotopic bone and neovessels [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(57): 1-7.
- [14] Berendse AD, Olsen BR. How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells [J]. J Histochem Cytochem, 2014, 62(2): 103-108.
- [15] Costa N, Paramanathan S, MacDonald D, et al. Factors regulating circulating vascular endothelial growth factor (VEGF): association with bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporosis [J]. Cytokine, 2009, 46(3): 376-381.
- [16] Naito M, Omoteyama K, Mikami Y, et al. Suppression of lamin A/C by short hairpin RNA promotes adipocyte lineage commitment in mesenchymal progenitor cell line [J]. Histochem Cell Biol, 2012, 137(2): 235-247.
- [17] Klein M, Stieger A, Stenger D, et al. Comparison of healing process in open osteotomy model and open fracture model: delayed healing of osteotomies after intramedullary screw fixation [J]. J Orthop Res, 2015, 33(7): 971-978.
- [18] Joensuu K, Uusitalo L, Alm JJ, et al. Enhanced osteoblastic differentiation and bone formation in co-culture of human bone marrow mesenchymal stromal cells and peripheral blood mononuclear cells with exogenous VEGF [J]. Orthop Traumat Surg Res, 2015, 101(3): 381-386.
- [19] 高建林,陈珺,李兵,等.阿魏酸对体外培养的成骨细胞增殖、分化和矿化功能的影响[J].中国药理学通报,2016,32(10):

- 1479-1480.
- [20] Liu XD, Cai F, Liu L, et al. microRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. *Biol Chem*, 2015, 396:339-347.
- [21] 熊军, 刘韦, 曾凡, 等. 脂质体介导 VEGF 基因对成骨细胞增殖、合成骨钙素以及细胞周期的相关研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(16):3042-3045.
- [22] Berendsen AD, Olsen BR. Regulation of adipogenesis and osteogenesis in mesenchymal stem cells by vascular endothelial growth factor A[J]. *J Int Med*, 2015, 277(6):674-680.
- [23] Datta M, Via LE, Kamoun WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2015, 112(6):1827-1832.
- [24] 朱海燕, 邹浩, 甘一波. 血管内皮生长因子及骨形态发生蛋白 2 对成骨细胞生长的促进作用[J]. *骨科*, 2014, 5(2):73-75.
- [25] Cao HJ, Zheng LZ, Wang N, et al. Src blockage by si RNA inhibits VEGF-induced vascular hyperpermeability and osteoclast activity-an in vitro mechanism study for preventing destructive repair of osteonecrosis[J]. *Bone*, 2015, 74:58-68.
- [26] Taylor RM, Kashima TG, Knowles HJ, et al. VEGF, FLT3 ligand, PlGF and HGF can substitute for M-CSF to induce human osteoclast formation: implications for giant cell tumour pathobiology[J]. *Lab Invest*, 2012, 92:1398-1406.
- [27] Motokawa M, Tsuka N, Kaku M, et al. Effects of vascular endothelial growth factor-C and-D on osteoclast differentiation and function in human peripheral blood mono-nuclear cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58:35-41.
- [28] Yang Q, Mc Hugh KP, Patnirapong S, et al. VEGF enhancement of osteoclast survival and bone resorption involves VEGF receptor-2 signaling and beta3-integrin [J]. *Matrix Biol*, 2008, 27(7):589-599.
- [29] Dong H, Dumenil J, Lu FH, et al. Ubiquitylation activates a peptidase that promotes cleavage and destabilization of its activating E3 ligases and diverse growth regulatory proteins to limit cell proliferation in Arabidopsis [J]. *Genes Develop*, 2017, 31(2):197-208.
- [30] Hisham Zainal Ariffin S, Manogaran T, Zarina Zainol Abidin I, et al. A Perspective on stem cells as biological systems that produce differentiated osteoblasts and odontoblasts [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(3):247-259.
- [31] 赵莉, 刘文利, 刘艳, 等. 血管内皮损伤可能是血管钙化和骨质疏松的共同始动因素[J]. *医学争鸣*, 2017, 8(1):28-30.
- [32] 赵光宗, 孙子伟, 方军, 等. 男性原发性骨质疏松患者 VEGF、HIF-1 α 与骨代谢指标的相关性研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(1):68-70.
- [33] 杨迪, 朱丹杰, 冯法博, 等. 女性原发性骨质疏松患者血管内皮生长因子与骨代谢指标的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9):2122-2124.
- [34] Heo SH, Choi YJ, Ryoo HM, et al. Expression profiling of ETS and MMP factors in VEGF-activated endothelial cells: role of MMP-10 in VEGF-induced angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(3):734-742.
- [35] 鲍小明, 张民. VEGF 在骨质疏松性骨折愈合中的作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20(22):2054-2056.
- [36] 袁翰. 补肾通络方激活 HIF/VEGF 信号通路促进骨质疏松大鼠模型的血管生成与抑制骨量流失[D]. 南京中医药大学, 2017.
- [37] 蔡吓明, 魏建铭. 染料木黄酮通过促进 VEGF 表达改善去势大鼠骨质疏松的作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(1):10-13.
- [38] 赵子星, 李宏宇, 席立成, 等. VEGF 通路对体外冲击波联合仙桃草治疗骨不连骨髓中成骨细胞增殖作用的影响[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(3):205-208.
- [39] 段世博, 刘永杰, 王志峰, 等. 血管内皮生长因子在骨折伴颅脑损伤患者血清中的表达[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(34):132-133.

(收稿日期: 2018-09-24; 修回日期: 2018-11-06)