

血管内皮生长因子介导的血管生成对膝骨性关节炎影响的研究进展

余光书¹ 林焱斌^{2△} 王松清¹ 吴春玲³

[关键词] 膝骨性关节炎;血管内皮生长因子;骨骼异常生长;软骨细胞凋亡;研究进展

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2022)11-0085-04

膝骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种以滑膜炎症、关节软骨退变、软骨下骨硬化以及骨赘形成为病理表现的慢性骨关节疾患,与慢性劳损、膝关节损伤、骨质疏松及遗传等因素有关,多见于中老年患者。目前,生物力学因素多认为老年性膝骨性关节炎发生发展过程的特征在于异常的骨骼重塑、合并的关节软骨退化以及炎症反应^[1]。中老年患者由于激素水平明显降低而常出现骨质疏松加重,在应力的作用下容易出现软骨下骨小梁的微骨折,局部微骨折在不断的愈合过程中将会刺激骨软骨交界处的血管浸润,继而导致软骨细胞释放出破坏性酶,使软骨变色、软化、脱落,骨面暴露并且硬化。另外,关节软骨的一系列病变又会刺激炎症细胞的侵袭,从而刺激滑膜的血管新生,而这又会导致滑膜增生炎症渗出等表现。但是,这一系列的病理变化都与血管生成存在着重要的关联,其能够参与膝骨性关节炎发生、发展过程中炎症细胞因子分泌及细胞形态的调节变化,进而导致结构的损伤以及炎症细胞因子介导的疼痛增加^[2]。而血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)被认为是膝骨性关节炎发展过程中有效的血管生成因子和关节软骨变性的关键调节剂,在膝骨性关节炎的发生、发展过程中扮演着重要的角色。通过血管内皮生长因子介导的血管生成进一步认识膝骨性关节炎发生发展的病理过程,可以为膝骨性关节炎的治疗提供新的可能性。因此,本文就血管内皮生长因子介导的血管生成与膝骨性关节炎的相关研究进展做一简要综述。

1 血管内皮生长因子介导的血管生成对骨骼重塑的影响

膝关节软骨与软骨下骨之间的血管浸润介导的相互作用对于膝骨性关节炎的发展至关重要。正常情况下,膝关节软骨通常是稳定且没有血管分布,而机械应力、外伤或炎症反应等超过身体固有临界限时便会使软骨下血管生成并诱导软骨退变及促进新骨形成而诱发膝骨性关节炎,并且这个过程与血管内皮生长因子的表达密切相关。例如 Lu 等^[3]研究表明 VEGF-A 可以刺激软骨下 H 型血管形成,并影响骨骼的重塑而促进了膝骨性关节炎形成。还有 Wu^[4]研究发现黏附斑激酶(Focal Adhesion Kinase, FAK)对于骨质疏松症中 H 型血管形成至关重要,并且进一步研究发现用血管内皮生长因子中和抗体处理的培养基对血管形成和分解代谢反应的影响均降低,因此认为黏附斑激酶信号转导的特异性抑制可能是预防或早期治疗膝骨性关节炎的有效途径。Yu 等^[5]研究发现神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)通过 PI3K/Akt 和 ERK/MAPK 信号通路在人软骨细胞中促进 FGF2 的体外表达,并增加由 TrkA 介导的血管生成,因此被认为神经生长因子可能负责膝骨性关节炎中软骨下骨的血管生长。Ma 等^[6]研究发现双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)能够通过降低关节软骨中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)和血管内皮生长因子的表达,从而抑制软骨下骨中异常的骨骼重塑和血管生成来减轻膝骨性关节炎。因此,血管内皮生长因子介导的血管形成对于膝骨性关节炎的发生早期的骨骼重塑具有重要意义。

2 血管内皮生长因子介导的血管生成对软骨细胞凋亡的影响

血管内皮生长因子是一种由机体分泌的以二硫键共价相连的同源二聚体所构成的糖蛋白,主要分为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E 5 种类型。其中 VEGF-A 在促进血管内皮细胞的增殖

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2019J01545)

福建省自然科学基金资助项目(2020J011191)

¹ 福州市第二医院疼痛科(福州,350007)

² 福州市第二医院骨科

³ 厦门大学医学院

△通信作者 E-mail:812953900@qq.com

和血管生成占有主要作用,能够以旁分泌方式结合到血管内皮细胞膜的 VEGFR 受体 VEGFR2 上与之结合形成二聚体,使酪氨酸发生自身磷酸化,从而激活 PI3K-PKB/Akt、RAS-Raf-Mapk、FAK-PaXillin、PLC-IP3/DAG-PKC、PI3K/Akt-eNOS-NO 等信号传导通路,通过级联反应调节血管通透性及血管生成而影响软骨细胞凋亡;或者通过 HIF-VEGF-Ang 信号轴影响软骨细胞的氧化特性或软骨细胞的稳态而调控软骨细胞凋亡^[7-8]。目前有研究发现骨性关节炎软骨组织中血管内皮生长因子表达增加,并且进一步证明 VEGF-A 是膝骨性关节炎发展中有效的关节软骨变性的关键调节剂^[9]。VEGF-A 可以通过影响介导血管生成及血管的通透性影响软骨细胞中的氧化应激反应,从而通过基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)等表达诱导软骨细胞的凋亡而在膝骨性关节炎的发展中发挥促进作用^[10-12]。VEGF-A 还可以通过介导血管生成及血管的通透性而影响炎性环境并调控软骨细胞的凋亡^[13]。因此,目前一般认为可以通过抑制 VEGF-A 介导的血管生成以抑制软骨细胞凋亡而控制膝骨性关节炎的发展,还可以通过抑制 VEGF-A 介导的血管生成以改善炎性环境,从而维持软骨组织的稳态。

3 血管内皮生长因子介导的血管生成对炎症反应的影响

在膝骨性关节炎的病理生理中,关节软骨退变具有重要作用,而炎性反应是膝骨性关节炎软骨的重要病理变化的因素,通过抑制促炎性细胞因子的产生可以改善关节炎的表现^[14-15]。Shang 等^[16]用抗血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐单抗干预大鼠后观察到白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MMP-1 和 MMP-3 水平显著降低,并明显增加转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的水平,因此认为抑制血管内皮生长因子表达将会通过抑制血管生成及血管的通透性而抑制关节软骨退化。另外,滑膜组织的炎性因子水平和血管内皮生长因子表达水平是膝骨性关节炎发展过程的重要影响因素。抑制炎性因子表达可以介导滑膜组织中血管内皮生长因子表达,并且通过血管内皮生长因子相关信号通路影响血管生成和血管通透性,从而影响骨性关节炎的程度^[17-18]。通过抑制炎性细胞因子的释放、增强抗氧化能力可以起到减轻炎症细胞浸润和滑膜细胞增殖,对于关节炎的治疗具有重要意义^[19]。Li 等^[20]研究发现细胞内琥珀酸通过 HIF-1 α 诱导诱导血管生成而细胞外琥珀酸可以激活 G 蛋白偶联受体 91(GPR91),共同作用可以扰乱能量代谢并加剧关节炎滑膜中的炎症和血管生成,并认为通过阻断

HIF-1 α /VEGF 轴来阻止琥珀酸积累并抑制血管生成是治疗骨性关节炎的潜在策略。因此,目前一般认为可以通过调节血管内皮生长因子以改变软骨细胞所在的炎性环境以起到调控膝骨性关节炎的作用。

4 血管内皮生长因子介导的血管生成在膝骨性关节炎防治中的应用

血管内皮生长因子介导的血管生成在膝骨性关节炎的发病机制中至关重要,它能够促进炎性细胞的侵袭并增加导致结构损伤和疼痛受体的激活。通过调控血管内皮生长因子信号通路选择性地抑制滑膜血管生成,同时防止健康组织损伤是防治膝骨性关节炎的新治疗目标。Liu 等^[21]研究发现血管内皮生长因子抑制剂康柏西普可以抑制促炎性细胞因子的产生和血管生成过程,为进一步研制膝骨性关节炎的治疗药物提供了依据。通过中草药的提取物以调控血管内皮生长因子信号通路及血管生成是目前研究防治炎症性关节炎的热点。有研究发现相思豆碱可以通过 PIM2/血管内皮生长因子信号通路抑制细胞凋亡而影响膝骨性关节炎的发展^[22]。香草酸可以通过 MAPK 和 PI3K/AKT/NF- κ B 通路减轻大鼠关节炎模型中的骨性关节炎进展^[23]。桦木酸可以通过修饰 TNF- α 和 NF- κ B 相关的炎症途径以及下调炎症介质和生长因子(包括 IL-1 β , IL-6, VEGF 和 TGF- β)来抑制滑膜细胞增殖,从而缓解滑膜的炎症性表现^[24]。并且有研究发现紫草宁、青藤碱、紫杉醇、苦参碱、雷公藤内酯醇、桑黄素及 α -倒捻子素等可以通过 HIF-1 α /VEGF、PI3K/Akt 信号通路抑制滑膜组织中的血管生成,从而为炎症性关节炎的治疗提供了新的见解^[25-31]。另外,He 等^[32]通过研究“温经散寒,除湿宣痹”中药“乌头汤”后发现其可以通过 AKT, ERK1/2, JNK 和 p38 等信号通路起到抗血管生成作用。Sun 等^[33]通过研究补肾活血中药后发现其可以抑制骨性关节炎患者血清和关节液中 IL-1、IL-6、VEGF 和 PGE-2 水平,起到缓解膝关节疼痛,促进膝关节功能恢复。因此,今后从中药提取物及中药复方的方向研究血管内皮生长因子信号通路及血管生成对膝骨性关节炎的防治将成为一个重要的方向。

5 结语

血管生成是新血管从现有血管中生长出来,在膝骨性关节炎早期的关节组织中就已经发生。当新生血管从软骨下骨延伸到无血管的关节软骨时,能够导致软骨基质矿化而导致膝关节功能丧失,并且还会刺激神经支配而导致疼痛。另外,随着滑膜脉管系统不断异常生长,又会导致细胞氧化还原信号的改变而诱导软骨细胞的凋亡,并且还可以通过炎性反应改变滑膜组织的血管生成反应。因此,一般认为血管生成在膝

骨性关节炎发生发展过程中起着至关重要的作用。而血管内皮生长因子参与的血管生成与膝骨性关节炎发生发展过程中的骨骼重塑、软骨细胞凋亡及炎症反应等病理变化紧密联系,炎症反应可以刺激血管生成,血管生成所致的压迫力和缺氧可以促进炎症反应,也可以促进肥大层软骨细胞的凋亡,通过下调血管内皮生长因子表达来抑制血管生成可以减轻关节炎的发展。因此,靶向血管内皮生长因子可能在生物医学领域开辟未来的发展前景和视野,然而今后仍需要进一步的研究来评估血管内皮生长因子介导的血管生成作为治疗膝骨性关节炎的靶点。

参考文献

- [1] SHI S, WAN F Y, ZHOU Z Y, et al. Identification of key regulators responsible for dysregulated networks in osteoarthritis by large-scale expression analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 259.
- [2] MACDONALD IONA J, LIU S C, SU C M. Implications of angiogenesis involvement in arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1-5.
- [3] LU J S, ZHANG H Y, CAI D Z, 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.
- [4] WU H T, XU T, CHEN Z G, 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.
- [5] YU X, QI Y, ZHAO T, et al. NGF increases FGF2 expression and promotes endothelial cell migration and tube formation through PI3K/Akt and ERK/MAPK pathways in human chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(3): 526-534.
- [6] MA L, ZHAO X, LIU Y B, et al. Dihydroartemisinin attenuates osteoarthritis by inhibiting abnormal bone remodeling and angiogenesis in subchondral bone[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 1-12.
- [7] ZHU W J, CHANG B Y, WANG X F, et al. FBW7 regulates HIF-1 α /VEGF pathway in the IL-1 β induced chondrocytes degeneration[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 5914-5924.
- [8] GUAN M T, ZHU Y, LIAO B, et al. Low-intensity pulsed ultrasound inhibits VEGFA expression in chondrocytes and protects against cartilage degeneration in experimental osteoarthritis[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(3): 434-443.
- [9] SHENG J, LIU D, KANG X, et al. Egr-1 increases angiogenesis in cartilage via binding Netrin-1 receptor DCC promoter[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 125.
- [10] DENG S, ZHOU J L, PENG H, et al. Local intraarticular injection of vascular endothelial growth factor accelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6311-6318.
- [11] SHANG L, XU Y, SHAO C Q, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody ameliorates cartilage degradation in a rat model of chronic sports arthritic injury[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4073-4079.
- [12] MA L, LIU Y B, ZHAO X, et al. Rapamycin attenuates articular cartilage degeneration by inhibiting β -catenin in a murine model of osteoarthritis[J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(5): 452-462.
- [13] ZUPAN J J, VRTANIK P, ANDREJ C, et al. VEGF-A is associated with early degenerative changes in cartilage and subchondral bone[J]. *Growth Factors*, 2018, 36 (5/6): 263-273.
- [14] KUO W S, WENG C T, CHEN J H, et al. Amelioration of experimentally induced arthritis by reducing reactive oxygen species production through the intra-articular injection of water-soluble fulleranol[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(6): 1-12.
- [15] QIAN J J, XU Q, XU W M, et al. Expression of VEGF-A signaling pathway in cartilage of ACLT-induced osteoarthritis mouse model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 379.
- [16] SHANG L, XU Y, SHAO C Q, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody ameliorates cartilage degradation in a rat model of chronic sports arthritic injury[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4073-4079.
- [17] ORTIZ G G, LEDESMA-COLUNGA M G, WU Z J, et al. Vasoinhibin reduces joint inflammation, bone loss, and the angiogenesis and vasopermeability of the pannus in murine antigen-induced arthritis[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(8): 1068-1079.
- [18] TAKANO S, UCHIDA K, SHINTARO S J, et al. Vascular endothelial growth factor is regulated by the canonical and noncanonical transforming growth factor- β pathway in synovial fibroblasts derived from osteoarthritis patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019: 6959056.
- [19] SUN S P, LI S L, DU Y Y, et al. Anti-inflammatory effects of the root, stem and leaf extracts of *Chloranthus serratus* on adjuvant-induced arthritis in rats[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 528-537.
- [20] LI Y, LIU Y, WANG C, et al. Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF-1 α /VEGF axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 126: 1-14.
- [21] LIU Y, FU H, ZUO L. Anti-inflammatory activities of a new VEGF blocker, Conbercept[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(5): 594-598.
- [22] MENG Y, YIN D Z, QIU S Q, et al. Abrine promotes cell

proliferation and inhibits apoptosis of interleukin-1 β -stimulated chondrocytes via PIM2/VEGF signalling in osteoarthritis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96:153906.

- [23] HUANG X J, XI Y, MAO Z K, et al. Vanillic acid attenuates cartilage degeneration by regulating the MAPK and PI3K/AKT/NF- κ B pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859:172481.
- [24] WANG J Y, ZHANG L, PAN Y Y, et al. Effects of betulinic acid on synovial inflammation in rats with collagen-induced arthritis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34:1-12.
- [25] LIU C F, HE L H, WANG J X, et al. Anti-angiogenic effect of Shikonin in rheumatoid arthritis by downregulating PI3K/AKT and MAPKs signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260:113039.
- [26] FENG Z T, YANG T, HOU X Q, et al. Sinomenine mitigates collagen-induced arthritis mice by inhibiting angiogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113:108759.
- [27] XU J, FENG Z T, CHEN S X, et al. Taxol alleviates collagen-induced arthritis in mice by inhibiting the formation of microvessels[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(1):19-27.
- [28] AO L M, GAO H, JIA L F, et al. Matrine inhibits synovial angiogenesis in collagen-induced arthritis rats by regulating HIF-VEGF-Ang and inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Immunol*, 2022, 141:13-20.

- [29] ZOU Y, HU W F. Investigation of gene expression profiles in a rat adjuvant arthritis model suggests an effective role of triptolide via PI3K-AKT signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):3999-4006.
- [30] YUE M F, ZENG N, XIA Y F, et al. Morin exerts anti-arthritis effects by attenuating synovial angiogenesis via activation of peroxisome proliferator activated receptor- γ [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(21):e1800202.
- [31] JIANG T T, JI C F, CHENG X P, et al. α -mangostin alleviated HIF-1 α -mediated angiogenesis in rats with adjuvant-induced arthritis by suppressing aerobic glycolysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:785586.
- [32] HE L H, LIU C F, SUN C C, et al. Wu-Tou decoction inhibits angiogenesis in experimental arthritis by targeting VEGFR2 signaling pathway[J]. *Rejuvenation Res*, 2018, 21(5):442-455.
- [33] SUN Z W, SU W W, WANG L Y, et al. Clinical effect of Bushen Huoxue method combined with platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis and its effect on IL-1, IL-6, VEGF, and PGE-2[J]. *J Health Eng*, 2022, 3:9491439.

(收稿日期:2022-05-01)

(上接第 84 页)

- [55] ROULET S, GUBBIOTTI L, LAKHAL W, et al. Ulna shortening osteotomy for ulnar impaction syndrome: impact of distal radioulnar joint morphology on clinical outcome[J]. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2021, 107(5):102970.
- [56] TERZIS A, KOEHLER S, SEBALD J, et al. Ulnar shortening osteotomy as a treatment of symptomatic ulnar impaction syndrome after malunited distal radius fractures [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2020, 140(5):681-695.
- [57] TEUNISSEN J S, VAN DER OEST M, SELLES R W, et al. Long-term outcomes after ulna shortening osteotomy: a mean follow-up of six years [J]. *Bone Jt Open*, 2022, 3(5):375-382.
- [58] JAWED A, ANSARI M T, GUPTA V. TFCC injuries: how we treat? [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11(4):570-579.
- [59] JUNG H S, KIM S H, JUNG C W, et al. Arthroscopic transosseous repair of foveal tears of the triangular fibrocartilage complex: a systematic review of clinical outcomes[J]. *Arthro-*

scopy, 2021, 37(5):1641-1650.

- [60] XIAO J Y, LIU B, LI L, et al. Predictors for poor outcome for conservatively treated traumatic triangular fibrocartilage complex tears [J]. *Bone Joint J*, 2021, 103-B(8):1386-1391.
- [61] SAUERBIER M, FUJITA M, HAHN M E, et al. The dynamic radioulnar convergence of the darrach procedure and the ulnar head hemiresection interposition arthroplasty: a biomechanical study [J]. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*, 2002, 27(4):307-316.
- [62] POUJADE T, BALAGUÉ N, BEAULIEU J Y. Unipolar ulnar head replacement for treatment of post-Darrach procedure instability [J]. *Hand Surgery and Rehabilitation*, 2018, 37(4):225-230.
- [63] VAN SCHOONHOVEN, FERNANDEZ D L, BOWERS W H, et al. Salvage of failed resection arthroplasties of the distal radioulnar joint using a new ulnar head prosthesis [J]. *J Hand Surg Am*, 2000, 25(3):438-446.

(收稿日期:2022-04-01)