◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1286-1296

骨关节炎免疫治疗及新型技术研究进展

高自顺[1]，李云霞[2]

[1]甘肃省中医院，兰州 730050，甘肃；[2]兰州大学，兰州 730000，甘肃

摘要　骨关节炎（osteoarthritis，OA）是一种以关节疼痛、功能障碍和软骨退变为主要特征的慢性疾病，目前仍缺乏能够有效改变其疾病进程的治疗手段。近年来，随着免疫学、分子生物学及干细胞与基因工程技术的进展，OA 的治疗研究不断推进。特异性靶向药物与非特异性抗炎药物在部分临床试验中表现出一定的抗炎或镇痛作用，但整体疗效有限且存在安全性顾虑。与此同时，免疫治疗、细胞治疗和基因治疗等新型技术为 OA 干预提供了新的思路，并在抑制炎症、保护软骨及改善疼痛方面显示出潜在优势，但其长期安全性、疗效稳定性及患者分层策略仍需进一步明确。未来，OA 的治疗有望向精准分型、联合干预、局部长效免疫调节以及新型药物递送方向发展。本综述总结了相关研究进展，为未来 OA 治疗策略优化提供参考。

关键词　骨关节炎；免疫治疗；细胞与基因治疗；临床试验

中图分类号：R684.3
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1286-11
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.015

骨关节炎（osteoarthritis，OA）是一种慢性关节疾病，是导致老年人关节疼痛、功能障碍和残疾的主要原因[1]。全球有超过 5.95 亿人受到该疾病的影响，使其成为老年人中最常见的疾病之一，给患者和社会带来了沉重的负担[2-3]。其中，膝关节炎患者约有 3.64 亿，患病率在过去 20 年中持续上升[4]。在我国 OA 分为原发性（由骨和软骨退化引起）和继发性（由创伤、炎症或骨折等引起），其病理机制相似，均涉及炎症细胞因子和酶水平升高，导致软骨破坏和修复受阻。最终，软骨退化引发疼痛甚至残疾。因此，OA 治疗的核心在于控制炎症和修复受损软骨[5]。由于骨关节炎的发病机制尚未完全阐明，目前该疾病的治疗手段仍然存在显著局限[6]。传统治疗手段（如止痛药、非甾体抗炎药和关节置换手术）虽能缓解症状，但无法阻止 OA 的疾病进展，且存在局限性和安全性问题。近年来，免疫治疗（包括特异性靶点治疗和非特异性抗炎治疗）和新型技术（如细胞治疗和基因治疗）等非传统方法在 OA 治疗中展现出巨大潜力。本文综述了这些方法的最新研究进展，探讨其在 OA 治疗中的应用前景，为未来研究提供参考。

1　特异性靶点与非特异性抗炎治疗 OA

近年来，免疫治疗在 OA 领域的研究逐渐增多，涵盖了特异性靶点治疗药物（如依那西普、阿达木单抗等）以及非特异性抗炎治疗药物（如甲氨蝶呤等），如图 1 所示。尽管众多药物已进入临床试验阶段，但整体疗效表现不一致，且部分药物存在安全性问题（见表 1：免疫治疗药物在 OA 中的临床试验）。

1.1　特异性靶点治疗

1.1.1　阿达木单抗　阿达木单抗是一种抗肿瘤坏死因子（TNF）抗体，已在动物模型中显示出通过抑制炎症和分解代谢过程来改善软骨下骨微结构并延缓软骨基质降解的效果[7-8]。然而，在临床试验中，阿达木单抗对滑膜炎性手部骨关节炎（hand osteoarthritis，HOA）患者的疼痛、滑膜炎和骨髓病变的改善效果并不优于安慰剂[9-10]。尽管阿达木单抗在动物模型中对骨关节炎相关病理过程有积极作用，但在滑膜炎性手部骨关节炎患者的临床试验中，其改善效果并不优于安慰剂。

2025-08-01 收稿　2025-12-02 修回
甘肃省卫生健康行业科研项目（GSWSKY2024-55）
高自顺，男，硕士，住院医师，研究方向：骨关节及手足骨科疾病。
E-mail: gkys0722@163.com

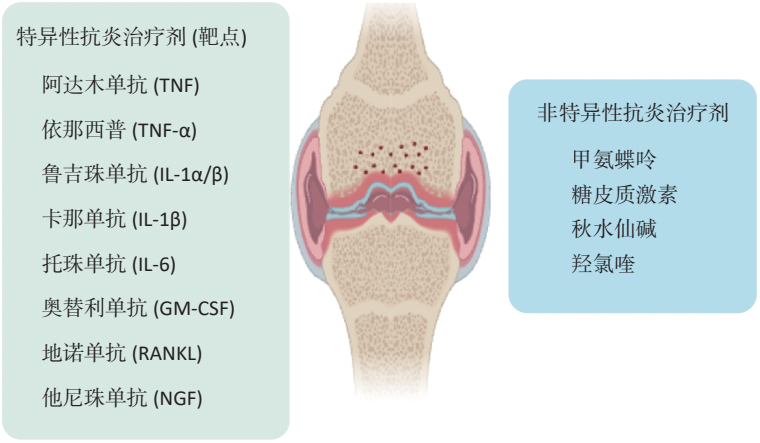


图 1　特异性靶点与抗炎治疗药物

Fig.1　Specific targets and anti-inflammatory therapeutic agents

1.1.2　依那西普　依那西普是一种肿瘤坏死因子-α(TNF-α)抑制剂，通过阻断 TNF-α 与其受体的结合来减少炎症反应，从而缓解 OA 的症状[11]。在动物模型中，依那西普能够减轻 OA 和滑膜炎的发展，减少痛觉敏感性，并调节软骨细胞代谢[12]。此外，依那西普被纳入多孔三层支架中，以促进软骨组织的修复和重建，同时减少炎症[13]。然而，在一项为期 1 年的双盲随机多中心试验中，依那西普治疗未能显著缓解 90 名有症状的侵蚀性 HOA 患者的疼痛[14]。依那西普在动物模型中能减轻骨关节炎和滑膜炎发展等，但在针对有症状的侵蚀性手部骨关节炎患者的试验中，未能显著缓解疼痛。

1.1.3　鲁吉珠单抗　鲁吉珠单抗是一种新型人源双可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig)，能够同时抑制白细胞介素-1α(IL-1α)和白细胞介素-1β(IL-1β)，而不影响其他 IL-1 家族成员[15]。IL-1 是参与 OA 发病机制的关键炎症细胞因子[16-17]。在小鼠模型中，鲁吉珠单抗显著减缓了 OA 的进展，并比单独抑制 IL-1α 或 IL-1β 更有效地提高了诱发性疼痛的阈值[18]。在兔模型中，转染外源性 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)显著降低了诱导性膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)病变的严重程度[19]。在一项 KOA 临床试验中，鲁吉珠单抗显示出良好的耐受性，并在Ⅰ期多剂量递增研究中表现出预期的药效学效应[20]。然而，在针对侵蚀性 HOA 患者的Ⅱ期临床试验中，鲁吉珠单抗未能显著改善疼痛[21]。在针对伴有滑膜炎的 KOA 患者的Ⅱ期临床试验中，鲁吉珠单抗治疗未能显著改善疼痛评分和滑膜炎[22]。尽管治疗后 IL-1 水平有所下降，但临床症状未见缓解，表明 IL-1 抑制可能并非有效的镇痛或抗炎方法。贝叶斯网络荟萃分析综合比较了鲁吉珠单抗与其他 OA 非手术治疗方法的临床疗效和安全性[23]。鲁吉珠单抗在 OA 治疗中具有一定的潜力，但仍需更多研究来验证其长期疗效和安全性，并明确最可能从该治疗中获益的患者人群。

1.1.4　卡那单抗　卡那单抗是一种人源单克隆抗体，通过阻断 IL-1β 的信号通路发挥作用。IL-1β 是参与 OA 炎症过程的关键细胞因子，但 IL-1β 抑制是否对 OA 有临床疗效尚不确定[24-25]。小鼠动物 OA 模型(如切除内侧副韧带和部分内侧半月板的小鼠)研究表明，与野生型相比，IL-1β 抑制对软骨破坏的影响[26]。在大多数情况下，IL-1β 抑制能够显著减少软骨病变的程度，但在炎症性胶原酶诱导的 OA 小鼠模型中未显示出效果[27]。在一项研究中，10 061 名心肌梗死病史且有骨关节炎的患者接受卡那单抗(每 3 个月皮下注射一次)或安慰剂治疗。平均随访 3.7 年后，卡那单抗组膝关节置换手术发生率降低 40% ~ 50%[28]。

1.1.5　托珠单抗　托珠单抗是一种重组人源化抗人白介素-6(IL-6)受体单克隆抗体，已获得 FDA 批准用于治疗严重的细胞因子释放综合征，其在 OA 治疗中的应用仍在研究中。IL-6 是一种促炎细胞因子，其在 OA 患者血清或滑液中的水平升高与疾病发生率和严重程度相关[29]。IL-6 不仅参与软骨细胞与滑膜成纤维细胞的相互作用以促进炎症反应，还可抑制或改变调节性 T 细胞的功能[29-30]。

然而，在一项为期 12 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中，托珠单抗未能显著改善 91 名患者的疼痛评分，表明其在缓解 HOA 疼痛方面并不优于安慰剂[31]。虽然 IL-6 与 OA 的发生和严重程度相关，但在临床试验中，未能显著改善患者疼痛，其在 OA 治疗中的应用仍需进一步研究。

1.1.6 *奥替利单抗* 奥替利单抗是一种靶向粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）的单克隆抗体。GM-CSF 通过刺激骨髓中的造血干细胞，促进粒细胞和巨噬细胞的增殖和分化，是一种关键的促炎细胞因子[32]。在小鼠模型中，GM-CSF 加重了关节炎，而其阻断或耗竭可改善多种炎症性和自身免疫性疾病，包括炎症性关节炎、自身免疫性脑脊髓炎等[33]。因此，靶向 GM-CSF 可能在 OA 治疗有益。在一项Ⅱ期评估多中心 HOA 疼痛临床试验中，奥替利单抗在改善疼痛和功能障碍方面未显著优于安慰剂[34]。虽然奥替利单抗在动物模型有效果，但在临床试验中效果不明显，需开展多项试验进行比较。

1.1.7 *地诺单抗* 地诺单抗是一种全人源单克隆抗体，通过与核因子-κB 配体（RANKL）结合，阻断其与破骨细胞表面的 RANK 受体结合，从而抑制破骨细胞分化与骨吸收过程[35]。在小鼠模型中，地诺单抗能有效抑制软骨下骨重塑和软骨退变[36]。一项针对 50 例 KOA 患者的术后研究显示，地诺单抗可减少早期移位[37]。此外，地诺单抗在滑膜组织中富集，显著缓解滑膜炎症，延缓创伤后和炎症性骨关节炎的进展[38]。2024 年，在一项针对侵蚀性手部 HOA 患者的Ⅱ期临床试验中，地诺单抗显示出对关节结构的改善作用，降低了滑膜炎和关节积液评分[39]。总体而言，地诺单抗在改善骨关节炎的结构和症状方面显示出潜力。

1.1.8 *他尼珠单抗* 他尼珠单抗是一种针对神经生长因子（NGF）的人源化免疫球蛋白 G 亚类 2 单克隆抗体，通过阻断 NGF 与其受体的相互作用来缓解疼痛[40]。在一项涉及 KOA 患者的研究中，他尼珠单抗于第 1 天和第 56 天给药，结果表明其可减轻关节疼痛并改善功能[41]。此外，在三项Ⅲ期临床试验中，共纳入 4 541 例患者，发现他尼珠单抗（2.5、5 mg）在缓解中重度 OA 患者的疼痛方面优于安慰剂，尤其是 5 mg 剂量组在疼痛缓解、身体功能改善和整体症状评估上表现出显著效果[42-43]。然而，该药物存在剂量依赖性的快速进展性骨关节炎和关节置换风险，尤其在影像学或症状更严重的患者中风险更高。尽管他尼珠单抗在治疗 OA 疼痛方面显示出潜力，但其潜在的关节安全问题也不容忽视。

1.2 非特异性抗炎治疗剂 除了特异性靶向促炎细胞因子的治疗策略外，非特异性抗炎治疗也在 OA 的管理中进行了广泛探索。

1.2.1 *甲氨蝶呤* 甲氨蝶呤是治疗类风湿关节炎的常用药物，但在 OA 中的应用效果尚不明确。在两项独立的随机、安慰剂对照试验中，甲氨蝶呤对症状性 KOA 和 HOA 患者的疼痛缓解效果不一致[44-45]。在 HOA 中，促进关节重塑方面显示出潜在益处。在一项 KOA 患者的研究中，口服甲氨蝶呤联合常规治疗在 6 个月时显著减轻膝骨关节炎患者的疼痛、僵硬和功能障碍。研究表明，甲氨蝶呤可能适用于治疗对其他药物（如糖皮质激素或透明质酸）无反应的骨关节炎患者，这些患者通常是关节置换术的潜在候选者。然而，由于试验时间较短，目前尚不明确甲氨蝶呤是否能够延缓或减少手术需求，仍需进一步研究验证其长期疗效[44-45]。2025 年的一项最新多中心、安慰剂对照、随机临床试验中，215 名伴有积液性滑膜炎的 KOA 患者随机接受甲氨蝶呤（最高剂量 15 mg/周）或安慰剂治疗。结果显示，在 52 周内，低剂量甲氨蝶呤未能显著减轻疼痛或改善滑膜炎[46]。因此，甲氨蝶呤对 OA 疼痛等症状的有效性仍需进一步研究来证实。

1.2.2 *糖皮质激素* 糖皮质激素作为一种具有已知免疫调节作用的强效抗炎药，其关节腔内注射在治疗 OA 中的疗效早已被确认[47]。研究表明，关节腔内注射糖皮质激素在短期内（≤6 周）相比安慰剂能够显著减轻疼痛并改善功能[47]。然而，反复注射的风险收益平衡仍存在争议[48]。此外，一项随机对照试验表明，短期（6 周）口服泼尼松对伴有滑膜炎的 HOA 患者有效且安全[49]。

1.2.3 *秋水仙碱* 秋水仙碱是一种天然生物碱，具有抗炎和抗纤维化活性[50-51]。然而，在一项针对 HOA 患者的试验中，每天两次服用 0.5 mg 秋水仙碱持续 12 周未能显著缓解手指疼痛，且不良事件发生率更高[52]。尽管另一项研究表明，每日服用 0.5 mg 秋水仙碱可降低慢性冠状动脉疾病患者的

全膝关节置换术和全髋关节置换术的发生率[53]，但荟萃分析显示，现有证据不支持秋水仙碱在缓解疼痛和改善 OA 患者整体功能方面的益处[54]。

1.2.4　羟氯喹　羟氯喹是一种抗疟药，具有抗炎和免疫调节特性。在一项针对症状性 KOA 患者的随机对照试验中，接受羟氯喹治疗的患者显著减少了膝关节疼痛和炎症，并改善了中重度 KOA 老年患者的身体功能[55]。然而，在两项针对 HOA 的随机对照试验中，每日服用 400 mg 或 200 至 400 mg 羟氯喹的患者在 24 周或 36 周时的手部疼痛评分并未显著改善[56-57]。这些数据表明，羟氯喹对 HOA 的疗效有限，而其在 KOA 患者中的潜在益处仍需进一步研究以明确。

表 1　免疫治疗药物在 OA 中的临床试验
Tab.1　Clinical trials of immunotherapy drugs in OA

药物名称	靶点/作用	目的	受试者情况	给药方案	随访时间	试验结果	试验编号/文献编号
阿达木单抗	TNF	评估在侵蚀性HOA患者疗效	43人，18治疗，25安慰剂	40 mg，皮下注射，间隔14 d	3个月	无缓解疼痛	ACTRN12612000791831[9]
		评估在疼痛性HOA患者疗效	85人，41治疗，37安慰剂组	40 mg，皮下注射，间隔15 d	6个月	无缓解疼痛	NCT00597623[10]
依那西普	TNF-α	评估在侵蚀性HOA患者疗效	90人，45治疗，45安慰剂组	50 mg，皮下注射，间隔7 d	6个月	无缓解疼痛	NTR1192[14]
鲁吉珠单抗	IL-1α/β	评估在侵蚀性HOA患者中的疗效、安全性	110人，49治疗，61安慰剂组	200 mg，皮下注射，间隔14 d	6个月	无缓解疼痛	NCT02384538[21]
		评价在伴有滑膜炎的KOA患者中的疗效	347人，随机分配治疗组和安慰剂组	25、100或200 mg组，皮下注射，间隔14 d	13个月	无缓解疼痛和抗炎效果	NCT02087904[22]
卡那单抗	IL-1β	评估全髋关节或全膝关节置换术的发生率	10 061人，随机分配治疗组和安慰剂组	50、150或300 mg，皮下注射，间隔3个月	3.7年	置换率降低	NCT01327846[28]
托珠单抗	IL-6	评价在HOA患者中的疗效	91人，45治疗，46安慰剂组	8 mg/kg，静脉注射，间隔4周	3个月	无缓解疼痛	NCT02477059[31]
奥替利单抗	GM-CSF	评价在HOA患者中的疗效、安全性	44人，22治疗，22安慰剂组	180 mg，皮下注射，间隔1个月	10周	无缓解疼痛	NCT02683785[34]
地诺单抗	RANKL	评估在侵蚀性HOA患者 结构修饰的影响	100人，51治疗，49安慰剂组	60 mg，皮下注射，间隔3个月	48周	具有结构修饰作用	2015-003223-53[39]
他尼珠单抗	NGF	评价在KOA患者安全性和镇痛功效	450人，每组75治疗，75安慰剂组	10、25、50、100或200 μg/kg，静脉注射，间隔56 d	16周	疼痛减轻和功能改善	NCT00394563[41]
他尼珠单抗	NGF	评价 在OA患者中的疗效	4 541人，4 027治疗，514安慰剂组	2.5、5 mg，皮下注射，间隔16周/24周	24周	缓解疼痛	NCT02697773 NCT02709486 NCT02528188[42-43]
甲氨蝶呤	抗炎	评估HOA患者疼痛和结构进展的影响	64人，32治疗，32安慰剂组	10 mg，口服，间隔1周	12个月	无缓解疼痛	NCT01068405[44]

续表 1

药物名称	靶点/作用	目的	受试者情况	给药方案	随访时间	试验结果	试验编号/文献编号
甲氨蝶呤	抗炎	评估在对KOA患者的症状益处	155人, 77治疗, 78安慰剂组	10、25 mg, 口服, 间隔1周	6个月	缓解疼痛、僵硬和功能减轻	ISRCTN77854383[45]
		评估在对KOA患者的症状益处	215人, 108治疗, 107安慰剂组	15 mg, 口服, 间隔1周	52周	无缓解疼痛	NCT03815448[46]
泼尼松龙	抗炎	评价在KOA患者的疗效和安全性	92人, 46治疗, 46安慰剂组	10 mg, 口服, 每天1次	6周	缓解疼痛	NTR5263[49]
		评价在HOA患者的疗效和安全性	100人, 50治疗, 50安慰剂组	0.5 mg, 口服, 每天2次	12 周	无缓解疼痛	NCT04601883[52]
秋水仙碱	抗炎	评价是否能降低全膝关节置换术和全髋关节置换术的发生率	5 522人, 2 762名治疗, 2 760安慰剂组	0.5 mg, 口服, 每天1次	3/6个月	较低发生率	ACTRN12614000093684[53]
		评估对KOA患者疼痛和活动能力方面的疗效	166人, 83名治疗, 83安慰剂组	400 mg, 口服, 每天1次	36 周	缓解疼痛	DOI: https://doi.org/10.3904/kjim.2021.524[55]
羟氯喹	抗炎	评估对HOA患者症状的改善效果	196人, 98名治疗, 98安慰剂组	400 mg口服, 每天1次	24周	无缓解疼痛	NCT01148043[56]
		评估对HOA患者的镇痛效果	210人, 105名治疗, 105安慰剂组	200至400 mg, 口服, 每天1次	12月	无缓解疼痛	ISRCTN91859104[57]

2　新型技术治疗 OA

近年来, 随着分子生物学、遗传学和基因组学的飞速发展, OA 治疗迎来了新的机遇。这些新型技术不仅为疾病的诊断和治疗提供了更精准的手段, 也为缓解 OA 的炎症和修复受损组织带来了新的希望。目前, 主要的新型治疗方式包括细胞治疗和基因治疗(图 2)。

2.1　细胞治疗 OA

2.1.1　*干细胞治疗*　干细胞是具有替代老化或受损细胞能力的前体细胞, 可维持组织功能。干细胞疗法作为一种前沿治疗手段, 正在被广泛研究用于修复 OA 中受损的膝关节组织[58-59]。间充质干细胞(MSCs)不仅通过分化为软骨细胞修复软骨缺损, 还通过与现有软骨细胞的相互作用和调节滑膜炎症维持软骨细胞的稳态[60-61]。然而, 干细胞疗法在 OA 治疗中的作用机制尚不明确, 其长期益处和潜在风险仍存在不确定性。干细胞疗法在骨关节炎治疗中的应用是一个活跃的研究领域, 目前有许多相关试验正在进行[62]。2025 年的一项临床试验显示, 与安慰剂相比, 干细胞注射在治疗 KOA 后 6 个月内可略微改善疼痛和功能, 但对生活质量和治疗成功率的影响尚不确定[63]。一项多中心临床试验对 KOA 患者治疗评估三种细胞注射疗法(自体骨髓抽吸浓缩物、自体脂肪基质血管成分及异体脐带组织来源的间充质基质细胞)与糖皮质激素注射治疗进行了比较。结果显示, 在注射后 1 年内, 细胞注射疗法并未显著优于传统[64]。

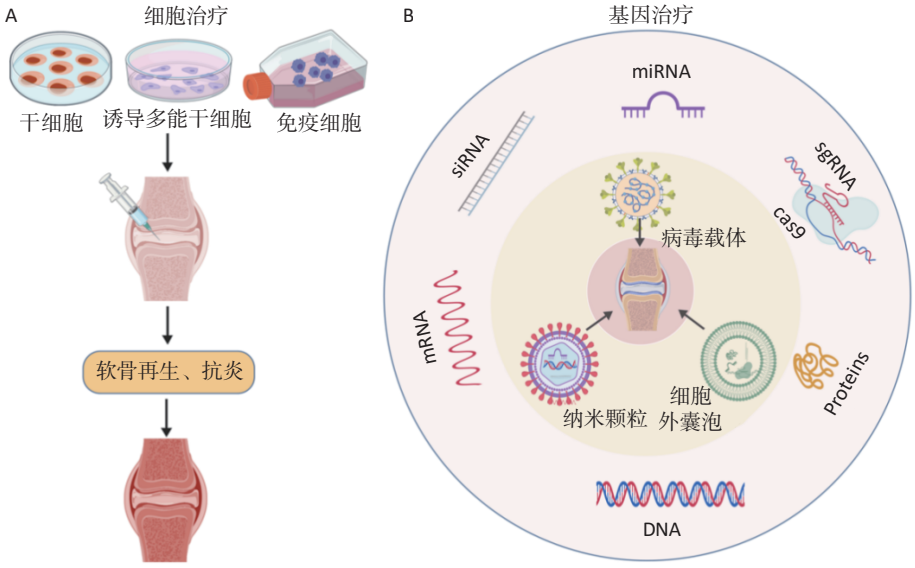


图 2　新型治疗 OA 的方法

Fig.2　Novel therapeutic approaches for OA

2.1.2　*多能干细胞治疗*　诱导性多能干细胞(iPSC)和胚胎多能干细胞因其无限自我更新和分化为任何体细胞谱系的能力而备受关注，这为 OA 治疗提供了新的可能性[65-66]。这些细胞在体外 OA 模型中展现出显著的治疗潜力。值得注意的是，iPSC 可分化为 MSCs，它们不仅继承了经典 MSCs 的特性，还具备更强的增殖能力、更一致的供体间表现以及更优越的免疫特性，使其成为免疫调节治疗的理想选择[67]。目前正在进行一项 MSCs 多中心、单臂的Ⅰ期临床试验，以评估其在 KOA 中的安全性和有效性。

2.1.3　*免疫细胞治疗*　免疫细胞治疗因其显著的免疫调节特性而备受关注，为治疗 OA 中的免疫失调和炎症提供了新方法。研究人员从大鼠骨髓中分离出巨噬细胞(macrophage)，并通过敲除肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)和过表达 IL-4，利用 Cas9 核糖核蛋白(Cas9-RNP)和电穿孔技术构建了一种稳定的巨噬细胞。这种改造后的巨噬细胞被“锁定”在抗炎和促再生的 M2a 极性状态。研究表明，与未改造的 M2 型巨噬细胞相比，改造后的 M2a 型巨噬细胞能够稳定维持抗炎表型，显著减少炎症、恢复组织稳态，并促进软骨再生[68]。巨噬细胞治疗 OA 的核心在于逆转 M1/M2 极化失衡。目前，Enlivex 公司发布的膝关节内注射巨噬细胞重编程免疫疗法 Allocetra™在 KOA 治疗中显示出良好的安全性和潜在的疗效。

2.2　基因治疗 OA　基因治疗通过递送抗炎基因或利用基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9)来控制炎症并修复受损组织。常用的递送系统包括病毒载体(如腺病毒、腺相关病毒和慢病毒)、纳米颗粒和细胞外囊泡[69]。

2.2.1　*病毒载体在 OA 治疗中的基因递送*　病毒载体递送系统在基因治疗中被广泛应用，通过递送特定基因来实现治疗效果。在手术诱导 OA 动物模型中，腺相关病毒(AAV)载体共递送 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Rα)和软骨形成关键转录因子 SOX9，通过双重机制实现协同治疗。IL-1Rα 通过阻断 IL-1β 信号通路抑制炎症，而 SOX9 则促进软骨基质合成，实现“抗炎+修复”的双重效果[70]。此外，AAV 载体因其长期基因表达能力而受到关注。AAV 载体的长期基因表达克服了传统蛋白药物半衰期短的缺陷，单次给药即可实现持续疗效[70]。一项Ⅰ期临床研究表明，使用编码人 IL-1Rα 的重组 AAV 治疗 KOA，显示出良好的安全性和持续的疗效，显著提高了滑膜中 IL-1Rα 的浓度，并改善了患者的疼痛和功能评分[71]。CRISPR-Cas 系统作为一种强大的基因编辑工具，通过腺相关病毒递送 CRISPR/Cas9 基因编辑工具，靶向敲除 IL-1β 和 NGF 基因。研究表明，敲除 IL-1β 可显著降低软骨降解酶的表达，并减缓关节结构的退化，而 NGF 功能的丧失虽然能缓解疼痛，但可能加重关节损伤[72]。XT-150 是一种创新性的免疫

调节质粒基因疗法，通过关节腔内注射递送长效人 IL-10 变体，靶向膝关节炎症细胞。研究表明，XT-150 能显著缓解膝骨关节炎患者的疼痛，改善关节功能，且疗效持久。治疗过程中未发现严重不良事件或抗体生成，显示出良好的安全性和潜在疗效。这种新型疗法为 KOA 的长期管理提供了具有前景的治疗选择[73]。

2.2.2 *纳米颗粒在 OA 治疗的递送* 纳米颗粒递送系统作为一种新型的治疗策略，具有广阔的应用前景。其中，脂质纳米颗粒（LNP）能够有效递送治疗性蛋白质或 RNA，精准调控巨噬细胞极化。例如，一种结合胆红素和 JPH203 的免疫球蛋白 G 纳米粒子被注射关节腔后，该纳米粒子被 M1 型巨噬细胞识别和吞噬后，可促进巨噬细胞向抗炎的 M2 型极化，有效抑制炎症，显著促进软骨的保护和修复[74]。此外，一种“二合一”纳米载体（NAHA-CaP，基于透明质酸和磷酸钙组合的纳米载体）/siRNA 纳米粒子也被开发出来。该纳米粒子结合碳酸酐酶Ⅸ（CA9）siRNA 和一氧化氮清除剂，能够将 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型，这种纳米粒子同样也展现出显著的抗炎、软骨保护和修复作用[75]。还有研究发现，将编码单链阿达木单抗的 mRNA 封装在 LNP 中并递送至膝关节，能够中和 OA 软骨中的 TNF-α，有效抑制炎症反应[76]。此外，纳米颗粒载体的微小 RNA（如 miR-224-5p）能够调节软骨降解和滑膜炎症，恢复 OA 的体内稳态[77]。这些研究表明，纳米颗粒递送系统在 OA 治疗中具有显著的潜力。

2.2.3 *细胞外囊泡在 OA 治疗的递送* 细胞外囊泡（EVs）作为一种天然的遗传成分递送工具，因其高效的递送能力、靶向性和生物相容性而备受关注。它们由各种细胞在不同条件下分泌，能够通过其磷脂双分子层膜和表面信使分子实现精准递送并调节生物过程[78-80]。例如，通过外泌体包裹 Cas9 sgMMP-13 质粒并进行关节内注射，可特异性敲低软骨细胞中的 MMP-13，有效缓解关节炎大鼠的软骨降解[81]。此外，低氧预处理的间充质干细胞来源的 EVs（MSC-EVs）在促进软骨细胞增殖、迁移和抑制凋亡方面表现优于常氧预处理的 MSC-EVs。体外研究表明，MSC-EVs 能减少 OA 样软骨细胞的凋亡、焦亡和促炎及分解代谢分子的释放，同时提高细胞活力、迁移和合成代谢能力[82]。目前，有 5 项临床试验（NCT05060107、NCT06431152、NCT05261360、NCT06466850 和 NCT06463132）正在评估 MSC-EVs 治疗 OA 的疗效和安全性[80]。其中，NCT06431152 试验已进入剂量优化阶段，评估不同剂量（2×10^9、6×10^9、2×10^{10} 颗粒）的 MSC-EVs 单次注射的疗效。随着临床试验的推进，优化剂量策略成为 EV 疗法治疗 OA 的关键，以实现疗效与安全性的平衡。

3 总结和展望

OA 治疗格局正随着传统疗法、免疫制剂、基因治疗和细胞治疗等多领域探索的深入而逐渐转变。尽管多种药物和疗法在临床试验中显示出一定的抗炎、镇痛和软骨保护效果，但整体疗效仍不理想，且部分药物存在安全性问题。近年来，新型技术如细胞治疗和基因治疗为 OA 的治疗带来了新的希望。细胞治疗中的干细胞疗法和免疫细胞治疗显示出一定的潜力，但其作用机制尚不明确，长期益处和潜在风险仍存在不确定性。基因治疗通过递送抗炎基因或利用基因编辑技术来控制炎症并修复受损组织，展现出显著的潜力，但其长期疗效和安全性仍需进一步研究。新型技术具有广阔的发展前景，但仍需克服瓶颈，以实现其在临床中的广泛应用。未来的研究应着重于优化治疗策略，探索精准医疗方案，以提高治疗效果和改善患者生活质量。

参考文献

[1] 中国骨关节炎诊疗指南专家组，中国老年保健协会疼痛病学分会. 中国骨关节炎诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(3): 323-338.

[2] Duong V, Oo WM, Ding C, et al. Evaluation and treatment of knee pain: a review [J]. JAMA, 2023, 330(16): 1568-1580.

[3] Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 315(10): 1005-1013.

[4] Yang G, Wang J, Liu Y, et al. Burden of knee osteoarthritis in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019 [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2023, 75(12):

2489-2500.

[5] Jia S, Liang R, Chen J, et al. Emerging technology has a brilliant future: the CRISPR-Cas system for senescence, inflammation, and cartilage repair in osteoarthritis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 64.

[6] Ma CH, Lv Q, Yu YX, et al. Protective effects of tumor necrosis factor-alpha blockade by adalimumab on articular cartilage and subchondral bone in a rat model of osteoarthritis [J]. Braz J Med Biol Res, 2015, 48(10): 863-870.

[7] 崔洋, 王伊伦, 魏捷, 等. 骨关节炎研究年度进展 2024 [J]. 中华医学杂志, 2025, 105(21): 1757-1762.

[8] Ossendorff R, Grad S, Stoddart MJ, et al. Autologous chondrocyte implantation in osteoarthritic surroundings: TNFalpha and its inhibition by adalimumab in a knee-specific bioreactor [J]. Am J Sports Med, 2018, 46(2): 431-440.

[9] Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand OsteoaRthritis - the HUMOR trial [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(7): 880-887.

[10] Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(9): 1697-1705.

[11] Guo P, Gao X, Nelson AL, et al. TIPE2 gene transfer ameliorates aging-associated osteoarthritis in a progeria mouse model by reducing inflammation and cellular senescence [J]. Mol Ther, 2024, 32(9): 3101-3113.

[12] Wen ZH, Tang CC, Lin YY, et al. Effects of etanercept on experimental osteoarthritis in rats: role of histone deacetylases [J]. Cartilage, 2024: 19476035241264012. doi: 10.1177/19476035241264012.

[13] Campos Y, Fuentes G, Almirall A, et al. The incorporation of etanercept into a porous tri-layer scaffold for restoring and repairing cartilage tissue [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(2): 282.

[14] Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(12): 1757-1764.

[15] Lacy SE, Wu C, Ambrosi DJ, et al. Generation and characterization of ABT-981, a dual variable domain immunoglobulin (DVD-Ig(TM)) molecule that specifically and potently neutralizes both IL-1alpha and IL-1beta [J]. MAbs, 2015, 7(3): 605-619.

[16] de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and pain [J]. Rev Bras Anestesiol, 2011, 61(2): 255-259.

[17] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1): 33-42.

[18] Kamath RV, Simler G, Zhou C, et al. Blockade of both IL-1A and IL-1B by a combination of monoclonal antibodies prevents the development and reverses established pain in a preclinical model of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20: S62.

[19] Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, et al. Exogenous expression of IL-1Ra and TGF-beta1 promotes in vivo repair in experimental rabbit osteoarthritis [J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44(5): 404-411.

[20] Wang SX, Abramson SB, Attur M, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of an anti-interleukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized phase 1 study [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(12): 1952-1961.

[21] Kloppenburg M, Peterfy C, Haugen IK, et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha and anti-interleukin-1beta dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 413-420.

[22] Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, et al. A phase II Trial of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(7): 1056-1069.

[23] Cao Z, Li Y, Wang W, et al. Is lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin, efficacious for osteoarthritis? Results from a bayesian network meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9013283.

[24] Chevalier X, Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(4): 191-192.

[25] Cheleschi S, Cantarini L, Pascarelli NA, et al. Possible chondroprotective effect of canakinumab: an in vitro study on human osteoarthritic chondrocytes [J]. Cy-

tokine, 2015, 71(2): 165-172.

[26] Clements KM, Price JS, Chambers MG, et al. Gene deletion of either interleukin-1beta, interleukin-1beta-converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(12): 3452-3463.

[27] van Dalen SC, Blom AB, Sloetjes AW, et al. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(3): 385-396.

[28] Schieker M, Conaghan PG, Mindeholm L, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition on incident hip and knee replacement: exploratory analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(7): 509-515.

[29] Keller LE, Tait Wojno ED, Begum L, et al. Interleukin-6 neutralization and regulatory T cells are additive in chondroprotection from IL-1beta-induced inflammation [J]. J Orthop Res, 2023, 41(5): 942-950.

[30] Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3451.

[31] Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(3): 349-355.

[32] Budai MM, Tozser J, Benko S. Different dynamics of NLRP3 inflammasome-mediated IL-1beta production in GM-CSF- and M-CSF-differentiated human macrophages [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101(6): 1335-1347.

[33] Hamilton JA, Cook AD, Tak PP. Anti-colony-stimulating factor therapies for inflammatory and autoimmune diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 16(1): 53-70.

[34] Schett G, Bainbridge C, Berkowitz M, et al. Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab in patients with hand osteoarthritis: a phase 2a randomised trial [J]. Lancet Rheumatol, 2020, 2(10): e623-e632.

[35] Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(5): 401-419.

[36] Shangguan L, Ding M, Wang Y, et al. Denosumab ameliorates osteoarthritis by protecting cartilage against degradation and modulating subchondral bone remodeling [J]. Regen Ther, 2024, 27: 181-190.

[37] Ledin H, Good L, Aspenberg P. Denosumab reduces early migration in total knee replacement [J]. Acta Orthop, 2017, 88(3): 255-258.

[38] Tong W, Hu Y, Chen W, et al. Denosumab attenuates knee osteoarthritis progression by inhibiting synovial inflammation via the RANK/TRAF6/FSTL1 signalling pathway [J]. Research Square, 2024, DOI:10.21203/rs.3.rs-4861749/v1.

[39] Wittoek R, Verbruggen G, Vanhaverbeke T, et al. RANKL blockade for erosive hand osteoarthritis: a randomized placebo-controlled phase 2a trial [J]. Nat Med, 2024, 30(3): 829-836.

[40] Abdiche YN, Malashock DS, Pons J. Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors [J]. Protein Sci, 2008, 17(8): 1326-1335.

[41] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee [J]. N Engl J Med, 2010, 363(16): 1521-1531.

[42] Carrino JA, McAlindon TE, Schnitzer TJ, et al. Characterization of adverse joint outcomes in patients with osteoarthritis treated with subcutaneous tanezumab [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(12): 1612-1626.

[43] Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A, et al. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 800-810.

[44] Pisetsky DS. In symptomatic knee OA, adding oral methotrexate to usual analgesia reduced pain at 6 mo [J]. Ann Intern Med, 2024, 177(11): JC130.

[45] Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. Ann Intern Med, 2024, 177(9): 1145-1156.

[46] Zhu Z, Yu Q, Leng X, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of inflammatory knee osteoarthritis: a randomized clinical trial [J]. JAMA Intern Med, 2025, 185(7): 808-816.

[47] Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, et al. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthri-

tis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Joint Bone Spine, 2021, 88(4): 105198.

[48] Guermazi A, Hunter DJ, Kloppenburg M. Debate: Intra-articular steroid injections for osteoarthritis - harmful or helpful? [J]. Osteoarthr Imaging, 2023, 3(3): 100163.

[49] Kroon FPB, Kortekaas MC, Boonen A, et al. Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand osteoarthritis (HOPE): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10213): 1993-2001.

[50] Robinson KP, Chan JJ. Colchicine in dermatology: a review [J]. Australas J Dermatol, 2018, 59(4): 278-285.

[51] Marinaki S, Skalioti C, Boletis JN. Colchicine in renal diseases: present and future [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(6): 675-683.

[52] Dossing A, Henriksen M, Ellegaard K, et al. Colchicine twice a day for hand osteoarthritis (COLOR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Rheumatol, 2023, 5(5): e254-e262.

[53] Heijman MWJ, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Association of low-dose colchicine with incidence of knee and hip replacements: exploratory analyses from a randomized, controlled, double-blind trial [J]. Ann Intern Med, 2023, 176(6): 737-742.

[54] Singh A, Molina-Garcia P, Hussain S, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of intervention trials [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(3): 889-902.

[55] Lee YH. Efficacy of hydroxychloroquine for knee osteoarthritis [J]. Korean J Intern Med, 2022, 37(1): 51-52.

[56] Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(9): 1320-1325.

[57] Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6): 385-395.

[58] Carneiro DC, Araujo LT, Santos GC, et al. Clinical trials with mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis: challenges in the regeneration of articular cartilage [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 9939.

[59] De Bari C, Roelofs AJ. Stem cell-based therapeutic strategies for cartilage defects and osteoarthritis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 40: 74-80.

[60] Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(10): 584-594.

[61] Pang Q, Zhan J, Chen Z, et al. Emerging therapy in osteoarthritis: mesenchymal stem cells, secretomes, and using hydrogels to enhance efficacy [J]. BioDrugs, 2025, 39(4): 555-571.

[62] Xing D, Zhao Y, Dong S, et al. Global research trends in stem cells for osteoarthritis: a bibliometric and visualized study [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(7): 1372-1384.

[63] Whittle SL, Johnston RV, McDonald S, et al. Stem cell injections for osteoarthritis of the knee [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2025, 4(4): CD013342.

[64] Mautner K, Gottschalk M, Boden SD, et al. Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial [J]. Nat Med, 2023, 29(12): 3120-3126.

[65] Tiwari SK, Wong WJ, Moreira M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived macrophages as a platform for modelling human disease [J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(2): 108-124.

[66] Craft AM, Rockel JS, Nartiss Y, et al. Generation of articular chondrocytes from human pluripotent stem cells [J]. Nat Biotechnol, 2015, 33(6): 638-645.

[67] Kelly K, Bloor AJC, Griffin JE, et al. Two-year safety outcomes of iPS cell-derived mesenchymal stromal cells in acute steroid-resistant graft-versus-host disease [J]. Nat Med, 2024, 30(6): 1556-1558.

[68] Liang C, Wu S, Xia G, et al. Engineered M2a macrophages for the treatment of osteoarthritis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1054938.

[69] Li X, Shen L, Deng Z, et al. New treatment for osteoarthritis: gene therapy [J]. Precis Clin Med, 2023, 6(2): pbad014.

[70] Zhou K, Yuan M, Sun J, et al. Co-delivery of IL-1Ra and SOX9 via AAV inhibits inflammation and promotes cartilage repair in surgically induced osteoarthritis animal models [J]. Gene Ther, 2025, 32(3): 211-222.

[71] De la Vega R E, Sellon JL, Smith J, et al. A phase 1 clinical trial shows safe, sustained, AAV-mediated expression of IL-1Ra in the human osteoarthritic knee joint [J]. Sci Transl Med, 2025, 17(801): eadu9804.

[72] Zhao L, Huang J, Fan Y, et al. Exploration of CRISPR/Cas9-based gene editing as therapy for osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(5): 676-682.

[73] Grigsby E, Rickam M, Thewlis D, et al. XT-150-A novel immunomodulatory gene therapy for osteoarthritis pain in phase 2b development [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29: S12.

[74] Huang H, Zheng S, Wu J, et al. Opsonization inveigles macrophages engulfing carrier-free Bilirubin/JPH203 nanoparticles to suppress inflammation for osteoarthritis therapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(22): e2400713.

[75] Yan Y, Lu A, Dou Y, et al. Nanomedicines reprogram synovial macrophages by scavenging nitric oxide and silencing CA9 in progressive osteoarthritis [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(11): e2207490.

[76] Li B, Cui L, Kong K, et al. LNP-mRNA delivers TNF-α antibody to deep cartilage and protects against osteoarthritis [J]. Chem Eng J, 2024, 500: 156723.

[77] Chen H, Chen F, Hu F, et al. MicroRNA-224-5p nanoparticles balance homeostasis via inhibiting cartilage degeneration and synovial inflammation for synergistic alleviation of osteoarthritis [J]. Acta Biomater, 2023, 167: 401-415.

[78] Huang X, Li A, Xu P, et al. Current and prospective strategies for advancing the targeted delivery of CRISPR/Cas system via extracellular vesicles [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 184.

[79] Yang Z, Shi J, Xie J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation [J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(1): 69-83.

[80] Drohat P, Baron M, Kaplan LD, et al. Long-acting extracellular vesicle-based biologics in osteoarthritis immunotherapy [J]. Bioengineering (Basel), 2025, 12(5): 525.

[81] Liang Y, Xu X, Xu L, et al. Chondrocyte-specific genomic editing enabled by hybrid exosomes for osteoarthritis treatment [J]. Theranostics, 2022, 12(11): 4866-4878.

[82] Zhang B, Tian X, Qu Z, et al. Hypoxia-preconditioned extracellular vesicles from mesenchymal stem cells improve cartilage repair in osteoarthritis [J]. Membranes (Basel), 2022, 12(2): 225.

Research progress in immunotherapy and emerging technologies for osteoarthritis

GAO Zishun[1], LI Yunxia[2]

[1] Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China; [2] Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Osteoarthritis (OA) is a chronic condition characterized by joint pain, functional impairment, and degeneration of articular cartilage. Currently, there remains a lack of effective treatments capable of altering the disease progression. In recent years, advances in immunology, molecular biology, stem cell technology, and genetic engineering have driven forward research on OA therapies. Although targeted agents and non-specific anti-inflammatory drugs have shown certain anti-inflammatory or analgesic effects in some clinical trials, their overall efficacy remains limited and safety concerns persist. Meanwhile, emerging approaches such as immunotherapy, cell-based therapy, and gene therapy offer novel strategies for OA intervention, showing potential advantages in suppressing inflammation, preserving cartilage, and alleviating pain. However, issues such as long-term safety, durability of therapeutic effects, and patient stratification require further clarification. In the future, OA treatment is expected to evolve toward precise phe notyping, combined interventions, localized long-term immunomodulation, and innovative drug delivery approaches. This review summarizes recent advances in the field to provide insights for optimizing future therapeutic strategies for OA.

KEYWORDS osteoarthritis; immunotherapy; cell and gene therapy; clinical trials