DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260207

骨关节炎微环境中的力学–免疫–代谢–血管交互机制及再生医学干预策略

莫学燊[1]，曾平[2]，郑海波[1]，侯坤[1]，容向宾[2]*

（1. 广西中医药大学，广西 南宁 530001；
2. 广西中医药大学第一附属医院，广西 南宁 530001）

【摘要】骨关节炎属于退行性关节病变，近年研究证实，疾病进程中会出现力学支撑不足、免疫反应紊乱、代谢紊乱以及血液供应异常等微环境失衡问题。伴随再生医学不断发展，干细胞疗法、高分子生物材料、各类生物活性分子已逐步用于骨关节炎治疗，且临床效果良好，成为该领域研究重点。本文围绕力学、免疫、代谢、血管4类微环境搭建分析框架，归纳骨关节炎微环境各组分之间的内在联系，同时整理干细胞治疗、生物材料（3D打印支架、水凝胶）与生物活性分子（外泌体、富血小板血浆）在骨关节炎微环境修复重建中的作用机制与应用现状。

【关键词】骨关节炎；微环境；3D打印支架；再生医学；水凝胶；干细胞；外泌体

中图分类号：R684 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2026）02-0049-12

Mechano-immuno-metabolic-vascular interaction mechanisms in the osteoarthritis microenvironment and regenerative medicine intervention strategies

Mo Xueshen[1], Zeng Ping[2], Zheng Haibo[1], Hou Kun[1], Rong Xiangbin[2]*

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

【**Abstract**】 Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease. Recent studies have shown that the disease process can lead to microenvironmental imbalances such as insufficient mechanical support, immune response disorders, metabolic disorders, and abnormal blood supply. With the continuous development of regenerative medicine, stem cell therapy, polymer biomaterials, and various bioactive molecules have gradually been used for the treatment of osteoarthritis, showing favorable clinical effects and becoming key research focuses in this field. This paper builds an analytical framework around the mechanical, immune, metabolic, and vascular microenvironments, summarizes the internal relationships among the components of the osteoarthritis microenvironment, and reviews the mechanisms and application status of stem cell therapy, biomaterials (3D-printed scaffolds and hydrogels), and bioactive molecules (exosomes and platelet-rich plasma) in the repair and reconstruction of the osteoarthritis microenvironment.

【**Keywords**】 Osteoarthritis; Microenvironment; 3D-printed scaffold; Regenerative medicine; Hydrogel; Stem cell; Exosome

收稿日期：2026-05-26；**修回日期**：2026-06-09
基金项目：广西自然科学基金项目（2024JJA140785）
通信作者：容向宾（1982-），男，广西南宁人，主任医师，主要从事骨关节创伤及儿童四肢发育畸形的诊治研究，E-mail：1523594467@qq.com

0 引言

骨关节炎在临床上属于退行性疾病，关节内部的多种组织受到病变影响，关节软骨逐渐粗糙、纤维化，并出现裂隙，严重时会出现全层缺损，软骨基质中的蛋白聚糖与Ⅱ型胶原会持续减少[1-2]，软骨细胞出现聚集、肥大，大量细胞发生凋亡[3]，软骨的潮线结构被复制或者向前移动[4]，软骨下骨在发病早期以骨吸收变化为主，进入病程后期逐渐硬化，部分位置形成囊性病变[5]。病变部位出现滑膜内膜增生，巨噬细胞与淋巴细胞大量聚集在病变位置[6-7]，血管翳慢慢形成并覆盖在软骨表面[8]，对软骨产生侵蚀作用，异常新生的血管穿过潮线进入软骨深层位置[9]，滑膜血管翳内部未成熟的血管结构容易发生渗漏[10]，关节囊增厚并纤维化，韧带出现松弛或者挛缩，关节周边肌肉逐渐萎缩，这些变化最终导致关节间隙变窄、畸形，使关节慢慢失去正常功能，组织层面的各类改变相互影响，共同构成骨关节炎复杂的病理基础[11]。

关节内部环境紊乱是骨关节炎的核心问题之一，关节腔内部缺少氧气、受力情况异常、滑膜发生炎症、软骨下血管出现异常等因素会相互关联，共同推动病情持续发展[12-15]，当前采用的保守治疗方式，只能对患者的症状起到缓解作用，病情发展到终末期时，患者需要接受关节置换手术，假体有一定的使用年限，并且存在翻修的风险[16]，临床上需要可以改变病情发展进程的药物。

再生医学以修复和重建受损组织功能为目标，为骨关节炎的治疗打开了新的方向[17]，它包含细胞治疗、生物材料、生物活性分子等多种方式，这些方式可以调节炎症反应，促进组织修复，延缓病情发展[18-19]，在这样的研究背景下，本文从力学、免疫、代谢、血管4个角度分析关节内部环境，整理归纳它们之间的联系，系统介绍再生医学在修复骨关节炎内部环境时的作用机制、研究进展、现存问题与未来发展方向。

1 微环境紊乱

关节在合适的力学负荷作用下，可以让软骨与软骨下骨保持稳定状态，骨关节炎患者的关节稳定性被破坏，局部力学负荷的分布情况随之改变[20]。软骨下骨硬化、骨赘形成、关节周边肌肉萎缩等问题改变应力的分布状态，关节局部压力升高[21]，直接对软骨细胞造成损伤，加快细胞外基质的降解速度，关节软骨基质减少导致弹性明显下降，正常关节软骨的弹性模量为0.39～1.10 MPa，而骨关节炎软骨可升高至0.14～2.00 MPa，基质硬化进一步加剧了软骨细胞的力学负担[22]。软骨表面会变得粗糙，骨与骨之间的接触压力升高，局部过载的情况进一步加重[23-24]。力学异常引发组织损伤，滑膜炎症是骨关节炎的重要病理特征，巨噬细胞作为骨关节炎滑膜炎症的核心效应细胞，在滑膜中大量浸润。生理状态下，滑膜巨噬细胞能形成屏障结构并分泌保护性物质。在病理状态下，其浸润显著增加并大量释放炎症因子和活性氧破坏关节微环境稳态，同时加速软骨退变。

巨噬细胞在炎症环境中向促炎M1表型极化[25]，释放IL-1β、TNF-α、IL-6等关键促炎因子，并分泌MMPs及ADAMTS-5等基质降解酶，直接造成软骨细胞死亡及细胞外基质降解，同时强烈刺激滑膜成纤维细胞的增殖与活化[26]。增生的滑膜组织逐渐形成血管翳结构覆盖于软骨表面，研究发现正常软骨下骨中H型血管占比约为15%～20%，而在骨关节炎患者中可达到40%～50%。异常增生的血管通透性显著增高，容易引起血浆渗漏、组织水肿、炎症细胞聚集等问题[27-28]。异常增生的H型血管能穿透钙化软骨进入深层位置造成软骨与软骨下骨的正常界面被破坏[29-30]。与此同时，软骨下骨微血管的功能下降，血流量减少、血液淤积、微小血栓形成等相继出现。以上问题会造成骨内高压与局部缺血，加快软骨退变的速度[31-32]。关节炎在力学支撑、血管、免疫炎症等方面都出现了问题，随之而来的是代谢物质的变化。

骨关节炎发展的过程中，关节腔内氧分压会持续下降，缺氧的内部环境引发病理性血管生成，同时糖酵解增强，乳酸升高，炎症因子的表达上调，线粒体功能也受到影响。骨关节炎患者的软骨细胞糖酵解速度加快，随之产生的大量乳酸加剧了炎症反应[33]。线粒体功能异常是引发代谢紊乱的关键原因，软骨细胞线粒体生成的ATP减少，活性氧增多，氧化应激、细胞凋亡、基质降解等问题相继出现，炎症因子与活性氧进一步损伤线粒体，共同推动骨关节炎病情发展[34]。在骨关节炎早期，线粒体活性氧升高先于炎症因子的显著释放。线粒体活性氧通过激活NF-κB通路，促使IL-1β、TNF-α转录上调[35]；而这些炎症因子反过来通过抑制线粒体电子传递链复合物Ⅰ和Ⅳ的活性，进一步加剧线粒体损伤[36]。因此，线粒体功能障碍是骨关节炎代谢紊乱的始动因素之一。

2 骨关节炎中的微环境相互作用

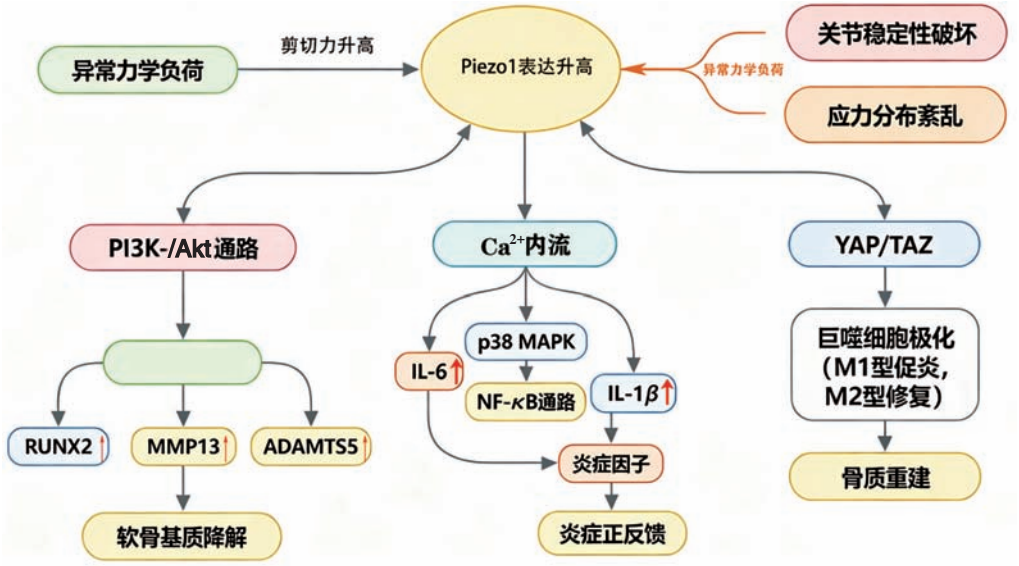
力学、免疫、代谢、血管4种内部环境因素通过共同的分子节点形成相互影响的调控网络。

2.1 力学–免疫轴

合适的力学负荷可帮助关节维持稳定状态，负荷过大则引发病理性改变，前交叉韧带断裂、半月板损伤等急性关节损伤，进而破坏关节稳定性，改变局部力学分布情况，诱发骨关节炎[37]。半月板失去力学缓冲作用后，环向应力分布紊乱，胫股关节力学状态会出现异常，软骨损伤进一步加重[38]。正常负荷可提高软骨细胞代谢与基质合成的能力，蛋白聚糖在压力作用下分散应力，维持软骨的正常力学功能，异常负荷会让该保护机制失效。骨关节炎患者的软骨基质被降解，Ⅱ型胶原与蛋白多糖减少，软骨弹性下降、表面变粗糙，骨与骨的接触压力升高，局部过载的问题加剧[39]。

压电型机械敏感离子通道组件1（Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1，Piezo1）是软骨细胞、滑膜细胞上重要的力学敏感离子通道，可以感知力学环境的变化[40]，异常力学信号被通道识别以后，下游的通路会被启动，软骨下骨变硬导致剪切力升高，从而使Piezo1在软骨细胞与滑膜细胞中的表达升高，再通过PI3K/Akt通路上调Runt相关转录因子、基质金属蛋白酶13、含血小板反应蛋白基序的去整合素–金属蛋白酶5的表达，加剧病情发展速度[41]。

异常负荷使Piezo1通道开放，钙离子进入细胞内，p38 MAPK通路被激活后促进IL-6生成，NF-κB通路被激活后推动IL-1β表达。研究揭示炎症与Piezo1之间存在正反馈关系，IL-1α通过p38 MAPK与相关转录因子上调Piezo1，细胞对机械损伤更加敏感，炎症反应进一步放大[42-43]。Piezo1感知力学信号，Yes相关蛋白（Yes-Associated Protein，YAP）和具有PDZ结合基序的转录共激活因子（Transcriptional Coactivator with PDZ-Binding Motif，TAZ）则执行下游的相关效应，骨组织中，YAP/TAZ可调控巨噬细胞极化，对骨质重建产生影响，M1型巨噬细胞主导早期炎症，释放炎症介质，M2型巨噬细胞则可帮助抗炎与组织修复[26,44]（见图1）。



Piezo1：压电型机械敏感离子通道组件1，Piezo type mechanosensitive ion channel component 1；RUNX2：Runt相关转录因子2，Runt-related transcription factor 2；MMP13：基质金属蛋白酶13，Matrix Metalloproteinase 13；ADAMTS5：含血小板反应蛋白基序的去整合素–金属蛋白酶5，A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 5；p38 MAPK：p38丝裂原活化蛋白激酶，p38 Mitogen-Activated Protein Kinase；NF-κB：核因子κB，Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells；IL-6：白细胞介素6，Interleukin 6；IL-1β：白细胞介素1β，Interleukin 1 Beta；YAP：Yes相关蛋白，Yes-associated protein；TAZ：转录共激活因子，Transcriptional Coactivator with PDZ-Binding Motif。

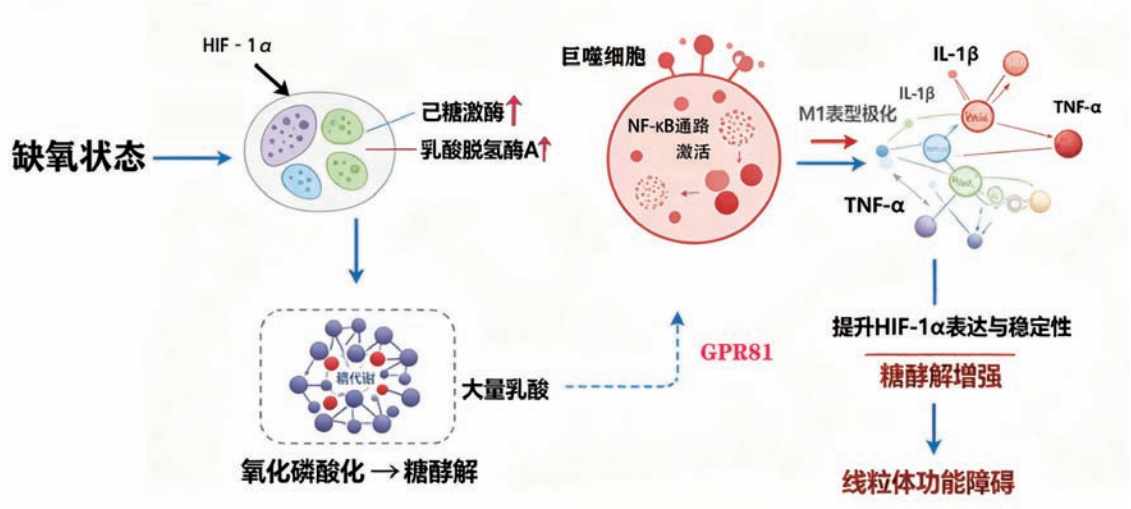
图1 力学–免疫交互图

Figure 1 Mechanical–immune interaction diagram

2.2 免疫–代谢轴

缺氧诱导因子1α（Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha，HIF-1α）是细胞感知缺氧的重要因子，缺氧状态下，HIF-1α进入细胞核，己糖激酶、乳酸脱氢酶A的表达被上调，氧化磷酸化转变成糖酵解，细胞在维持ATP供给的同时产生大量乳酸，乳酸通过G

蛋白偶联受体81（G Protein-Coupled Receptor 81，GPR81）激活巨噬细胞内的NF-κB通路，巨噬细胞向M1表型极化，IL-1β、TNF-α等炎症因子被释放[33,45]（见图2）。这些炎症因子反过来作用于软骨细胞与滑膜成纤维细胞，NF-κB通路被激活，HIF-1α的表达与稳定性被提升，糖酵解进一步增强，AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein Kinase，AMPK）被抑制，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian Target Of Rapamycin Complex 1，mTORC1）被激活，线粒体功能障碍和糖酵解增强。这种从氧化磷酸化向糖酵解的代谢转换，主要由AMPK与mTOR两大信号通路共同调控。AMPK在能量应激状态下被激活，通过抑制mTORC1来维持代谢稳态，而在骨关节炎软骨细胞中，AMPK活性下降、mTORC1过度活化，导致氧化磷酸化被抑制、无氧糖酵解代偿性增强。近年来研究发现，通过AMPK依赖性途径抑制mTORC1信号，可有效逆转IL-1β诱导的葡萄糖摄取增加和软骨细胞1型葡萄糖转运蛋白表达上调，恢复线粒体膜电位并降低线粒体活性氧水平，从而改善骨关节炎软骨细胞的炎症性代谢重编程和线粒体功能障碍。进一步研究显示，这种mTORC1介导的代谢转换不仅影响能量代谢，还促进了MMPs的产生和细胞外基质的降解，加速了骨关节炎的病理进程[46-47]。



HIF-1α：缺氧诱导因子1α，Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha；GPR81：G蛋白偶联受体81，G Protein-Coupled Receptor 81；IL-1β：白细胞介素1β，Interleukin1 Beta；TNF-α：肿瘤坏死因子α，Tumor Necrosis Factor-α。

图2　免疫–代谢交互图

Figure 2　Immune–metabolic interaction diagram

代谢紊乱能推动免疫激活，免疫信号使代谢异常加剧，二者通过HIF-1α、NF-κB、AMPK/mTOR等节点形成正反馈，乳酸不再只是单纯的代谢产物，它变成了连接代谢与免疫的关键物质，未来有望在临床上检测关节液乳酸水平，用于评估骨关节炎代谢与免疫的关联程度，预测病情发展、判断治疗效果。

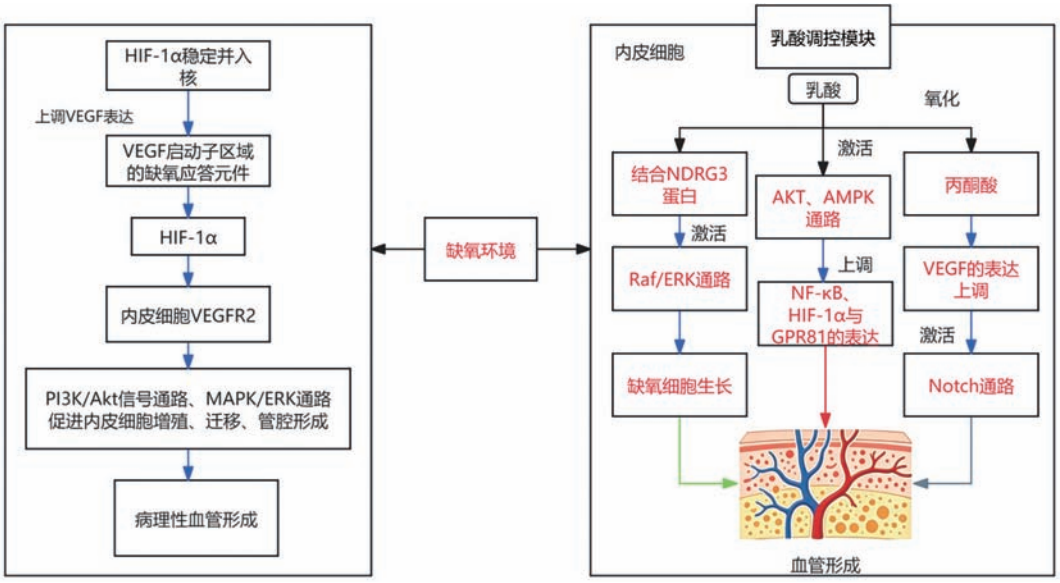
2.3　代谢–血管轴

骨关节炎发展的过程中，关节腔内氧分压会持续下降，缺氧的内部环境引发病理性血管生成，缺氧使HIF-1α保持稳定并进入细胞核[30]，并结合血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）启动子区域的缺氧应答元件，上调VEGF表达，VEGF结合血管内皮生长因子受体2（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2，VEGFR2）以后，PI3K/Akt、MAPK/ERK通路被激活，促进内皮细胞增殖、迁移与管腔形成，最终导致病理性血管生成[48]。

HIF-1α在血管–成骨耦联中发挥关键作用，正常情况下，H型血管与成骨祖细胞维持血管生成与骨形成的平衡[49]。缺氧条件下，HIF-1α会上调VEGF的表达，激活Notch通路增强H型血管生成，促进成骨分化。

骨关节炎除了发生缺氧，乳酸作为糖酵解的产物，在关节炎的进展中也产生了重要影响，它进入内皮细胞以后被氧化为丙酮酸，VEGF表达被上调[50]，乳酸能结合NDRG3蛋白，阻止蛋白降解，Raf/ERK通路被激活后促进血管生成和缺氧细胞生长[51]。乳酸还可以通过单羧酸转运蛋白MCT1进入细胞，激活AKT、AMPK通路，上调NF-κB、HIF-1α与GPR81的表达，促进内皮细胞增殖、迁移与血管形成[52]（见图3）。

代谢能通过上述两条路径影响血管生成，一是



HIF-1α：缺氧诱导因子1α，Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha；VEGF：血管内皮生长因子，Vascular Endothelial Growth Factor；VEGFR2：血管内皮生长因子受体2，Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2；NDRG3：N-Myc下游调控基因3，N-Myc Downstream-Regulated Gene 3；GPR81：G蛋白偶联受体81，G Protein-Coupled Receptor 81；NF-κB：核因子κB，Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells。

图3 代谢–血管交互图

Figure 3 Metabolic–vascular interaction diagram

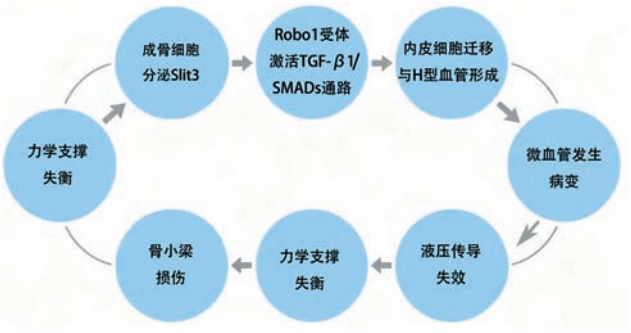
缺氧通过HIF-1α/VEGF/Notch通路推动病理性血管新生，二是乳酸通过多条旁路促进血管生成，两条通路协同发挥作用，影响关节炎的血管生成。

2.4 血管–力学轴

异常力学负荷是引发骨关节炎病理性血管生成的重要因素，它可以直接诱导软骨细胞、骨细胞释放促血管生成因子，还能通过血流动力学情况影响软骨下骨重建，力学信号会通过多条通路调控血管生成–成骨耦联[53]。

在生理状态下，H型血管负责为成骨区域输送营养和成骨相关细胞，确保骨骼的正常发育与重塑。骨关节炎患者软骨下骨的H型血管，在机械负荷、转化生长因子β1（Transforming Growth Factor beta 1，TGF-β1）、血小板衍生生长因子BB、VEGF等因素作用下异常增生，血管生成与骨形成会失去正常联系，软骨下骨硬化与骨赘问题加剧[54]。在分子层面，力学刺激直接诱导成骨细胞分泌Slit同源物3，通过Robo1受体激活TGF-β1/SMADs通路，促进内皮祖细胞迁移与H型血管形成，敲低Slit同源物3则能抑制异常血管生成，缓解骨关节炎的发展进程[55]。

异常血管生成会改变骨组织结构与关节力学特性，应力分布与传导情况受到影响，正常软骨下微血管网络不仅可以完成营养运输，还能通过液压传导分散关节负荷[56]。有研究[57]发现软骨下组织比较脆弱但带有微弹性，关节负荷大多通过液压传递，而不是依靠骨结构传递。正常微血管网络可以维持液压传导，让力学支撑变得均匀，微血管发生病变使液压传导失去作用，负荷直接作用于骨小梁，应力集中与微小损伤会不断积累。血压是骨关节炎的独立危险因素，血流动力学参数与软骨下骨小梁结构有密切联系，力学负荷也会影响骨小梁形态，这说明血管系统可以通过改变骨小梁结构，影响整体力学性能[58]（见图4）。



Slit3：Slit同源物3，Slit homolog 3；Robo1：绕轴突导向受体1，Roundabout Guidance Receptor 1；TGF-β1：转化生长因子β1，Transforming Growth Factor-β1；SMADs：Smad家族蛋白，Smad family of proteins。

图4 血管–力学交互图

Figure 4 Vascular–mechanical interaction diagram

骨组织工程研究发现搭建带有可灌注微通道的血管化骨移植物，能在动物骨缺损模型中实现更好的血管化与成骨效果，这类血管化支架的松质骨抗压性能和天然松质骨接近，而且皮质骨力学强度更

高，说明重建微血管不仅能恢复营养供给，还能明显提升骨组织力学承载能力[59-60]。

3 再生医学对微环境的修复重建

3.1 干细胞及外泌体治疗

间充质干细胞会分泌可溶性细胞因子和外泌体，对关节内部环境进行多方位、多靶点的整体调控。研究证实，间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cell，间充质干细胞）分泌的多前列腺素E2和IL-10，让滑膜巨噬细胞从促炎M1表型向抗炎修复M2表型转化，VEGF分泌量会从源头减少，抑制滑膜血管翳形成，病理性血管生成会被进一步阻断[61]。

外泌体是干细胞旁分泌的重要组成部分，在骨关节炎内部环境修复中可以发挥多层次、多靶点的调控作用。不同组织来源的干细胞外泌体因来源不同而有不同功能，它们各自携带独特的miRNA、长链非编码RNA或蛋白质，靶向作用于炎症极化、代谢重编程、自噬调控等关键病理节点（见表1）。

表1 不同组织来源的干细胞外泌体

Table 1 Stem cell-derived exosomes from different tissue sources

外泌体来源	关键分子	主要通路/机制	生物学效应
滑膜MSC	miR-3614-5p	ANXA2/NF-κB	抑制巨噬细胞M1极化，缓解软骨细胞凋亡与基质降解[62]
脂肪MSC	去泛素化酶USP15	FOXC1介导的转录调控	抑制M1极化，促进M2极化[63]
脐带MSC	lncRNA SNHG5	PRKAA1 m6A修饰→AMPK激活	增强自噬，促进M1向M2转化，减少炎性因子分泌，兼具免疫调节与能量代谢调控[64]

MSC：间充质干细胞，Mesenchymal Stem Cell；USP15：泛素特异性蛋白酶15，Ubiquitin-Specific Protease 15；ANXA2：膜联蛋白A2，Annexin A2；FOXC1：泛素特异性蛋白酶与转录因子，Forkhead Box C1；PRKAA1：AMP活化蛋白激酶催化亚基α1，Protein Kinase AMP-Activated Catalytic Subunit alpha 1；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶，Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase。

滑膜干细胞外泌体的主要作用是抑制巨噬细胞M1极化，它的作用机制为，外泌体携带的miR-3614-5p会直接靶向并抑制膜联蛋白A2 mRNA表达，膜联蛋白A2介导的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路激活会被阻断，NF-κB失去活性以后，M1极化会被抑制，软骨细胞凋亡和基质降解会被缓解[62]，动物实验可以证实，向关节腔注射滑膜干细胞外泌体，能减轻大鼠前交叉韧带横断模型的滑膜炎症和软骨损伤[62]。和miRNA作用机制不同，脂肪干细胞外泌体通过递送泛素特异性蛋白酶与转录因子FOXC1结合并去除其泛素链，FOXC1被蛋白酶体降解的速度会变慢，FOXC1蛋白稳定性可以被维持，稳定的FOXC1一方面抑制M1极化，另一方面促进M2极化，实现免疫内部环境重塑与软骨保护的双重效果，过表达USP15的外泌体在体内外实验中，都能表现出比天然外泌体更好的疗效[63]。

脐带干细胞外泌体兼具免疫调节与能量代谢调控的功能，它的关键分子是长链非编码RNA SNHG5，SNHG5通过物理结合m6A甲基转移酶METTL14蛋白，增强对AMP活化蛋白激酶催化亚基α1（Protein Kinase AMP-Activated Catalytic Subunit alpha 1，PRKAA1）mRNA的m6A修饰，PRKAA1转录本的稳定性和翻译效率会被提高，AMPK信号通路会被激活，AMPK被激活以后，细胞自噬会增强、M1极化向M2转化、炎性因子分泌会减少[64]。

和治疗性外泌体作用相反，骨关节炎的炎性成纤维细胞分泌的外泌体数量会明显增多，这些外泌体被巨噬细胞内化以后，会强烈促进M1极化，此类外泌体以HIF-1α为决定性转录因子触发巨噬细胞糖酵解激活[65]。HIF-1α通过上调糖酵解关键酶（如HK2、LDHA等）增强糖酵解通量，导致乳酸堆积和线粒体功能障碍，并通过NF-κB通路放大炎症信号[66]。抑制糖酵解或使用HIF-1α抑制剂，都可以阻断这一效应，这一病理环路从反向证明了靶向糖酵解或HIF-1α的治疗价值。

一项临床随机对照研究[67]将24例膝骨关节炎患者分成两组，一组接受单次关节腔注射异体骨髓间充质干细胞，另一组则注射生理盐水作为对照，结果显示，注射干细胞后9个月时，该组的WOMAC（Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index）评分较治疗前平均下降5.0分，改善程度优于对照组（$P<0.05$），并且这种治疗能使软骨退变得到持续12个月的预防。另一项随机对照试验[68]纳入261例K-L（Kellgren-Lawrence）分级3级膝关节骨关节炎患者，将其分为脂肪来源MSC关节内注射的实验组与对照组，结果表明，实验组的100 mm视觉模拟量表（Visual Analog Scale，VAS）评分（25.2 mm对比对照组的15.5 mm，$P=0.004$）以及WOMAC总分（21.7分对比对照组的14.3分，$P=0.002$）均显著占优；通过线性混合模型分析可知，

实验组在治疗6个月后的各项临床结局都有明显改善，而两组在放射学结局及不良事件发生率方面未表现出显著差异。

在外泌体方面，一项针对41例K-L 2～3级膝骨关节炎患者的随机双盲剂量递增试验[69]显示，高剂量组在给药21天时，WOMAC疼痛评分即出现明显下降（P<0.01）；到90天时，日常活动障碍评分减少了2.27分（P<0.01），且这种疗效可以维持超过270天；磁共振成像检测发现，关节积液减少了47%，软骨厚度增加了210 μm，骨髓水肿面积也缩小了60%；整个试验过程中未观察到肝肾毒性或全身性不良反应。

综合来看，干细胞及其外泌体通过多靶点、多通路的旁分泌调节，同时作用于力学–免疫轴、代谢–免疫轴、免疫–血管轴以及能量代谢失衡环节，治疗性外泌体可以主动修复内部环境，病理性外泌体则会推动疾病发展，干细胞和外泌体治疗的发展，让关节炎再生治疗从“细胞替代”转向“内部环境修复”的模式，治疗重点不再只是补充分化细胞，更重要的是系统性重塑失衡的力学、免疫、代谢、血管内部环境，未来骨关节炎治疗的评价标准，可能从单纯的结构修复，扩展到内部环境恢复程度的综合评估。

3.2 富血小板血浆（Platelet-Rich Plasma，PRP）

PRP是血小板浓缩物，可以纠正骨关节炎滑膜中M1/M2巨噬细胞比例失衡，抑制NF-κB这一枢纽炎症通路。有研究发现在膝骨关节炎大鼠模型中PRP治疗后滑膜内M1/M2比率显著降低，同时TNF-α和IL-1β的分泌受到明显抑制，IL-10的分泌则明显增加；机制分析显示，PRP下调了一氧化氮合酶以及磷酸化转录因子p65 / 转录因子p65蛋白表达水平，同时上调了CD163蛋白表达，由此直接证明PRP确实是通过抑制NF-κB信号通路来迫使M1向M2转化[70]。

实现上述调控的上游介质离不开PRP携带的miRNA。PRP中高度富集的microRNA let-7a-5p通过直接靶向*MAPK8*基因来精确抑制M1型极化并促进M2型极化[71]。同时，PRP来源外泌体中的miR-25-3p通过调控MAP4K2/Hippo/TNFAIP3通路抑制软骨细胞焦亡，缓解骨关节炎进展[72]。有研究进一步证实了PRP中小细胞外囊泡主要来源于血小板，其包含的miRNA和物质直接影响滑膜细胞代谢、PI3K/Akt及钙信号通路，保护滑膜细胞免受IL-1β的分解代谢攻击[73]。这些发现将PRP的免疫调控机制从传统的“生长因子混合物”层面推进到了“miRNA–信号轴–免疫细胞重编程”的新高度。

PRP携带的VEGF属于促血管生成因子，生理水平的VEGF有助于软骨下骨与滑膜形成营养性的微小血管；但在实际临床操作里，因PRP制备工艺以及白细胞含量的差异，其VEGF浓度会出现几十到几百pg/mL的大幅波动，进而对治疗结果造成直接影响；一旦VEGF活性过高，就可能诱发关节退变、骨质异常生成以及血管通透性上升，最终导致持续性疼痛和炎症[74]。

PRP除了对炎症反应、血管生成有影响，在代谢方面，PRP可以通过抑制AMPK磷酸化和NF-κB活化逆转LPS诱导的软骨细胞线粒体损伤、减少活性氧生成、抑制线粒体通透性转换孔的开放，同时促进转化生长因子β、血小板源性生长因子、Ⅱ型胶原α1链表达并抑制MMP3[75]。

一项随机、安慰剂对照试验[76]纳入130例K-L分级2~3级膝骨关节炎患者，并将其随机分为4组：PRP单次注射组（36例）、PRP两次注射组（34例）、PRP三次注射组（32例）以及生理盐水对照组（28例）；结果显示，各PRP治疗组的VAS与WOMAC评分均优于对照组（P<0.05），且多次注射组的临床效果显著优于单次注射组。

PRP作为骨关节炎治疗策略的核心优势在于其集免疫调节、血管调控与代谢重塑于一体，能够通过多靶点、多信号轴的协同方式，推动关节内环境从病理性失衡向结构性稳态转化，但目前对PRP在人体的作用评估，大多数局限于功能上的改善，缺乏生化水平上的检测，未来应更多地向生物水平层面的发展。

3.3 3D打印支架

3D打印支架能为细胞提供黏附、增殖、分化以及新生组织形成所需的物理支撑和生物活性平台[77]，但骨髓间充质干细胞自身难以分化为特定的软骨表型，最终长出的组织往往没有功能。为此，有研究者制备了一种多层双孔隙支架，该支架具有明确的纤维内孔隙与结构孔隙，可引导骨髓间充质干细胞定向向软骨表型分化，这类结构可以调控孔隙率、表面形貌以及力学性能（范围在3.1±0.1 kPa到9.1±1.8 kPa之间），从而影响细胞的黏附、增殖与分化[78]。3D打印支架的另一个关键优势是力学适配性好：骨关节炎患者的骨质状况和病变程度个体差异较大，单一弹性模量的支架很难满足所有病例的需求，因此有研究设计了5种不同构型的3D打印支架，用以匹配不同力学条件的患者，采用这种个性化力学设计有助于减轻应力遮挡，为骨关节炎患者的骨

软骨修复提供更合适的力学[79]。

在生物功能化方面，支架表面修饰策略取得重要进展。有研究[80]在3D打印PEEK支架表面制备纳米硅酸钙/IL-4涂层，支架可以同时具备免疫调节与成骨活性，一方面诱导巨噬细胞向M2极化，抑制NF-κB通路，调节局部免疫内部环境，另一方面增强成骨效果。另一项研究[81]用3D打印制备纳米羟基磷灰石/聚酰胺66多孔支架，经聚多巴胺与镁离子修饰以后，持续释放Mg^{2+}，下调NF-κB，诱导巨噬细胞M2极化，同时激活TGF-β1、BMP-2通路促进成骨。

3D打印支架的国内临床应用研究尚处早期阶段；一项纳入41例重度膝骨关节炎患者的研究[82]探讨了借助3D打印个性化截骨模块导板实施膝关节单髁置换术的效果，结果显示PSI辅助手术能缩短手术时间、减少术中透视次数，并且让下肢力线矫正更加精准。目前3D打印支架主要作为手术辅助工具使用，尚缺乏大规模前瞻性临床试验数据。未来3D打印支架应从单纯的结构支撑体，变成可以同时实现力学适配、免疫调节、成骨诱导的多功能内部环境调控平台，将3D打印与免疫调控、成骨诱导等功能结合，是骨软骨再生医学走向临床转化的重要方向。

3.4 水凝胶

水凝胶具备良好的生物相容性，在骨关节炎中常被用作药物或细胞递送系统，通过负载抗炎因子、microRNA、外泌体或靶向分子，实现对关节内部环境精准、持续的干预[83]。有研究把靶向NF-κB的环状RNA包载在修饰脂质纳米颗粒中，嵌入基质金属蛋白酶敏感底物肽交联的丝素蛋白复合水凝胶，搭建环境响应型智能给药系统，该系统在体外对软骨细胞、成纤维样滑膜细胞具有靶向作用，NF-κB通路会被明显抑制，骨关节炎相关炎症因子与基质降解酶表达会被降低，软骨修复能力会被提升[84]。还有研究开发可见光交联透明质酸–多巴胺水凝胶，负载正电荷赖氨酰氧化酶纳米药物，一次注射可以持续释放20天，能抑制糖酵解关键酶LDHA，乳酸生成会被减少，改善代谢微环境，缓解炎症反应[85]。叶酸修饰聚白桦脂酸纳米颗粒并负载于温敏水凝胶，抑制M1极化[86]。可清除细胞外RNA并释放贝伐珠单抗的水凝胶，能减少Toll样受体介导的HIF-1α稳定，从上游抑制VEGF转录，贝伐珠单抗则直接中和已生成的VEGF，这一机制同时作用于代谢–血管轴与免疫–血管轴，是NF-κB靶向策略的有效补充[87]。

水凝胶的临床疗效也得到了验证，一项在丹麦3个中心开展的前瞻性5年随访研究[88]（49例中重度膝骨关节炎患者）显示，单次注射6 mL iPAAG后5年，WOMAC疼痛评分、功能评分在统计学上显著改善，疼痛评分（−14.6，95%*CI*：−21.4～−7.7，*P*=0.000 2），功能评分（−12.5，95%*CI*：−19.8～−5.2，*P*=0.001 5）；5年随访中新报告7例不良事件，其中2例为严重事件（分别为急性心肌梗死和股骨颈骨折），但均与治疗无关。另一项比较队列研究[89]发现，3个月时聚丙烯酰胺水凝胶、皮质类固醇和透明质酸治疗效果之间差异无统计学意义。6个月时，聚丙烯酰胺水凝胶相比皮质类固醇有更大改善（WOMAC疼痛评分47.5 vs. 57，*P*=0.008）。一项随机对照试验[90]报告聚丙烯酰胺水凝胶与透明质酸疗效差异无统计学意义，生物标志物研究显示，注射后3个月抗炎介质水平增加，最常见的不良事件为短暂性疼痛（16%），无严重并发症报告。

4 讨论与展望

骨关节炎不只是简单的软骨磨损，它是整个关节内部环境多方位失衡的表现，力学负荷异常、免疫炎症激活、代谢重编程、病理性血管新生4个方面相互独立又彼此关联，它们通过Piezo1、HIF-1α、乳酸、NF-κB、YAP/TAZ等分子节点连接在一起，不断自我放大的病理循环会被形成，再生医学的发展，为打破这一循环提供了可行方案。间充质干细胞借助旁分泌作用，同时发挥抗炎、改善代谢、阻断异常血管的效果，3D打印支架从单纯支撑结构，升级为兼具力学适配与免疫调节的多功能载体，水凝胶可以根据内部环境信号，实现智能精准给药，外泌体与PRP利用天然多组分信号，对失衡网络进行系统性修复。这些策略的共同特点是，不再依靠单一分子或细胞替换受损组织，而是重建细胞间通信与内部环境稳定，激活关节自身的修复能力。

再生医学在骨关节炎中的研究在动物实验上已取得巨大进步，但在人体临床上的应用研究仍处于早期，仍然面临许多瓶颈。例如3D打印支架临床转化率十分低，目前在中国的医疗条件下，绝大部分的医院治疗骨关节炎的手段仍是采用保守治疗，例如予口服非甾体类的消炎药，面对晚期的关节炎患者，则采用关节置换，即便是中期患者，在缓解疼痛不适的症状后，仍然采用保守治疗作为过渡方法，直到关节炎后期。这样的困境，同样存在于间充质干细胞、3D打印支架、水凝胶的临床应用方面。目前，有关于再生医学在临床上的研究报道非常少，可用于指导临床工作的专家共识同样缺乏，无法让医生以及患者真正从再生医学技术中获益。

另一方面，生产质量以及效果是值得关注的问

题，在干细胞方面，干细胞的来源各异（如自体脂肪、脐带、骨髓等），制备工艺、细胞活性、注射剂量与频次均缺乏统一标准。如何让注射入体内的干细胞精准到达软骨损伤部位，并在复杂的炎症微环境中有效存活并发挥修复功能也是技术难点，同时，如何对治疗效果作出精确评估，如何利用人体生物因子水平精准评估和预防关节炎的发生同样是未来的发展方向。3D打印面临生物适应性问题，如何适应关节内软骨与硬骨的生理过渡界面，且不能随关节的循环载荷动态变化，存在因力学不匹配而导致植入失败的风险。水凝胶的力学强度普遍较差，难以在关节负重区提供可靠的力学支撑，促使其在体内快速降解失效。外泌体可以来源于不同的干细胞，不同来源的外泌体疗效是否存在差异，目前对此仍缺乏研究。

再生医学治疗骨关节炎的未来方向应聚焦于：建立涵盖干细胞、外泌体及生物材料制备与给药的标准化体系，并开展多中心、长期随访的随机对照试验以形成循证指南；研发力学梯度适配软骨–骨界面的智能响应支架与高强韧、可注射的原位交联水凝胶；结合水凝胶或纳米载体优化干细胞/外泌体的关节腔滞留与靶向递送效率，探索工程化外泌体以降低异质性；筛选关节液/血液中的炎症因子、代谢物及外泌体内容物等生物标志物，用于早期预警、疗效评估与个体化方案制定；推行干细胞、外泌体、3D支架、水凝胶及PRP等多技术联合策略，实现力学支撑、免疫调控、代谢重塑与血管正常化的系统性修复；同时强化转化医学平台建设，促进基础、工程、临床与产业的深度融合，打通从动物实验到产品注册的加速通道，切实降低转化成本与时间。

参考文献

[1] VINCENT T L, MCCLURG O, TROEBERG L. The extracellular matrix of articular cartilage controls the bioavailability of pericellular matrix-bound growth factors to drive tissue homeostasis and repair[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (11): 6003.

[2] HILTUNEN R K, PESONEN N, OJANEN S P, et al. Early post-traumatic osteoarthritis features greater cartilage extracellular matrix proteoglycan loss compared to the pericellular matrix[J]. J Orthop Res, 2026, 44(5): e70217.

[3] CHOI M C, JO J, PARK J. Complete loss of cramp promotes experimental osteoarthritis with enhanced chondrocyte apoptosis in mice[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(16): 7874.

[4] CHENG J H, CHOU W Y, WANG C J, et al. Pathological, morphometric and correlation analysis of the modified mankin score, tidemark roughness and calcified cartilage thickness in rat knee osteoarthritis after extracorporeal shockwave therapy[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(2): 242-256.

[5] TOMURA J, KANEKO H, ADILI A, et al. Bone marrow lesion coexisted with subchondral bone attrition and/or subchondral bone cyst is associated with knee pain in knee osteoarthritis regardless of cartilage lesion: The Bunkyo health study[J]. Arthritis Res Ther, 2025, 27(1): 179.

[6] THAVARATNAM K, GRACEY E, RATNESWAREN A, et al. An atlas of the synovium in knee osteoarthritis: Fibroblast activation defines disease progression[J]. Osteoarthr Cartilage, 2024, 32: S57.

[7] CHANG J W, TANG C H. The role of macrophage polarization in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Pathogenesis and therapeutic strategies[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142: 113056.

[8] YUAN G H, TANAKA M, MASUKO HONGO K, et al. Characterization of cells from pannus-like tissue over articular cartilage of advanced osteoarthritis[J]. Osteoarthr Cartilage, 2004, 12(1): 38-45.

[9] ADDIMANDA O, PAVLOSKA B, PULSATELLI L, et al. THU0038 histologic features of osteochondral junction in joint disorders[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 71(Suppl 3): 166-.

[10] CALIOGNA L, BERNI M, TORRIANI C, et al. Pathogenesis of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hemophilic arthropathy: The role of angiogenesis[J]. Haemophilia, 2024, 30(6): 1256-1264.

[11] QIU L, ALHASKAWI A, MOQBEL S A A. Osteoarthritis: Multitissue pathology, molecular mechanisms, clinical management, and emerging precision and regenerative therapies [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1697192.

[12] MOBASHERI A, HENRIQUES J, COLLINS J E. Disruption of the microenvironmental ecosystem in subchondral bone marrow lesions: Roles in osteoarthritis pathophysiology, pain and progression[J]. Osteoarthr Imaging, 2026, 6 (1): 100374.

[13] WELSING P M J, EL BOUHADDANI S, ZHU L, et al. Omics-driven insights into the molecular pathways driving osteoarthritis pathogenesis[J]. Connect Tissue Res, 2025, 66 (5): 323-330.

[14] FAN J, XIE Y, LIU D, et al. Crosstalk between H-type vascular endothelial cells and macrophages: A potential regulator of bone homeostasis[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 2743-2765.

[15] ZHANG H, WANG L, CUI J, et al. Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(14): eabo7868.

[16] PANDEY P, SINGH R, SRIVASTAVA S, et al. A review on osteoarthritis and its eradication approaches: An update[J]. Curr Drug Res Rev, 2025, 17(2): 153-159.

[17] KIM E H, JEON S, PARK J, et al. Progressing future osteoarthritis treatment toward precision medicine: Integrating regenerative medicine, gene therapy and circadian biology [J]. Exp Mol Med, 2025, 57(6): 1133-1142.

[18] CAVALLO C, DESANDO G, D'ALESSANDRO M, et al. Recent evidence for orthobiologics combined with hydrogels for joint tissue regeneration: Focus on osteoarthritis[J]. Gels, 2025, 11(7): 551.

[19] SONG Y, WANG X, YAN X, et al. Deer antler ASCs exosomes ameliorate osteoarthritis via miR-140/MMP13 axis-mediated dual modulation of inflammation and cartilage regeneration[J]. npj Regen Med, 2025, 11(1): 1.

[20] VINCENT T L. A unified mechanobiological model for osteoarthritis across joint tissues-a perspective[J]. Ann Anat, 2026, 265: 152772.

[21] DU J, SUN X, AO L, et al. Impact of abnormal mechanical stress on chondrocyte death in osteoarthritis[J]. Med Sci Monit, 2025, 31: e948290.

[22] WANG M, PENG Z, WATSON J A, et al. Atomic force microscopy investigation on young's modulus of cartilage for osteoarthritis study: Proceedings of the engineering asset management and infrastructure sustainability[C]. London: Springer, 2012.

[23] AYOBAMI O O, GOLDRING S R, GOLDRING M B, et al. Contribution of joint tissue properties to load-induced osteoarthritis[J]. Bone Rep, 2022, 17: 101602.

[24] KURZ B, LEMKE A K, FAY J, et al. Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury[J]. Ann Anat, 2005, 187(5/6): 473-485.

[25] 蒋总, 郭腾逊, 姚晓玲, 等. 滑膜液中PI3K/AKT/mTOR信号轴介导巨噬细胞极化对膝骨关节炎促炎反应的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(3): 377-383.

[26] ZHANG K, WANG Z, HE J, et al. Mechanisms of synovial macrophage polarization in osteoarthritis pathogenesis and their therapeutic implications[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1637731.

[27] SIMKIN P A, BASSETT J E. Pathways of microvascular permeability in the synovium of normal and diseased human knees[J]. J Rheumatol, 2011, 38(12): 2635-2642.

[28] KENNEDY A, NG C T, BINIECKA M, et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3): 711-721.

[29] LIU Y, XIE H Q, SHEN B. Type H vessels-a bridge connecting subchondral bone remodelling and articular cartilage degeneration in osteoarthritis development[J]. Rheumatology, 2023, 62(4): 1436-1444.

[30] WANG J, YU W, ZHANG Y, et al. Mechanism of hyperbaric oxygen therapy downregulating H-type angiogenesis in subchondral bone of knee osteoarthritis through the PHD2/HIF-1α pathway[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 79.

[31] KIAER T, GRØNLUND J, SØRENSEN K H. Subchondral pO_2, pCO_2, pressure, pH, and lactate in human osteoarthritis of the hip[J]. Clin Orthop Relat Res, 1988, (229): 149-155.

[32] AARON R K, RACINE J R, VOISINET A, et al. Subchondral bone circulation in osteoarthritis of the human knee[J]. Osteoarthr Cartilage, 2018, 26(7): 940-944.

[33] ZHANG J, GAO P, CHANG W R, et al. The role of HIF-1α in hypoxic metabolic reprogramming in osteoarthritis[J]. Pharmacol Res, 2025, 213: 107649.

[34] GUO P, ALHASKAWI A, ADEL ABDO MOQBEL S, et al. Recent development of mitochondrial metabolism and dysfunction in osteoarthritis[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1538662.

[35] ZHANG S O, GU Z Q, RUAN J, et al. Mitochondrial-targeted therapy for osteoarthritis: Challenges and opportunities from basic research to clinical translation[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1696120.

[36] LÓPEZ-ARMADA M J, CARAMÉS B, MARTÍN M A, et al. Mitochondrial activity is modulated by TNFalpha and IL-1beta in normal human chondrocyte cells[J]. Osteoarthr Cartilage, 2006, 14(10): 1011-1022.

[37] LIN Y Y, CHRISTIANSEN B A. The beneficial and detrimental effects of exercise and unloading on OA progression after anterior cruciate ligament injury[J]. Connect Tissue Res, 2025, 66(5): 490-496.

[38] KIM M S, IN Y, KIM H, et al. Why hoop tension matters: A biomechanical perspective on medial meniscus posterior root tears - a narrative review[J]. Bioengineering (Basel), 2025, 12(6): 638.

[39] HUANG K, CAI H. Matrix stiffness in osteoarthritis: From mechanism introduction to biomaterial-based therapies[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1571502.

[40] YUAN G, XIONG Z, KE X, et al. Exploring the multifactorial regulation of Piezo1 in chondrocytes: Mechanisms and implications[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(13): 3393-3411.

[41] HAN Y, CHENG F, LI X, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo1 regulates chondrocyte homeostasis through the PI3K/AKT/mTORC1 pathway in osteoarthritis[J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(15): e70734.

[42] CHEN S, LI Z, ZHANG J, et al. Piezo1 at the crossroads: Mediating inflammation and mechanical stress in joint disorders[J]. Joint Bone Spine, 2026, 93(2): 105953.

[43] YU L, TIAN D, SU Z, et al. Mechanical stress overload promotes NF-κB/NLRP3-mediated osteoarthritis synovitis and fibrosis through Piezo1[J]. Cell Signal, 2025, 132: 111786.

[44] CHENG Y, GUO Z L, GU Y F, et al. YAP in synovial mac-

rophages mitigates mechanically-induced osteoarthritis by preserving mitochondrial fusion[J]. Cell Signal, 2026, 143: 112430.

[45] WEN Z H, SUNG C S, LIN S C, et al. Intra-articular lactate dehydrogenase a inhibitor oxamate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats via possible alteration of glycolysis-related protein expression in cartilage tissue [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10770.

[46] SHIKHMAN A R, BRINSON D C, VALBRACHT J, et al. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes[J]. J Immunol, 2001, 167(12): 7001-7008.

[47] MEI J, ZHANG S, CUI X, et al. The dual role of autophagy in cartilage degradation: From mechanisms to targeted therapeutics[J]. Front Cell Dev Biol, 2026, 14: 1737547.

[48] LI S, CAI X, GUO J, et al. Cell communication and relevant signaling pathways in osteogenesis – angiogenesis coupling[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 45.

[49] YU C, ZHAO X, LUO S, et al. Subchondral H-type blood vessel formation aggravates articular cartilage degeneration through LEP-LEPR axis[J]. Front Med, 2026, 13: 1751127.

[50] SONVEAUX P, VÉGRAN F, SCHROEDER T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(12): 3930-3942.

[51] LEE DONG C, SOHN HYUN A, PARK Z Y, et al. A lactate-induced response to hypoxia[J]. Cell, 2015, 161(3): 595-609.

[52] MIRANDA-GONÇALVES V, BEZERRA F, COSTA-ALMEIDA R, et al. Monocarboxylate transporter 1 is a key player in glioma-endothelial cell crosstalk[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(12): 2630-2642.

[53] LIU H, ZHOU H, FAN Y, et al. Macrophages regulate angiogenesis-osteogenesis coupling induced by mechanical loading through the Piezo1 pathway[J]. J Bone Miner Res, 2025, 40(6): 725-737.

[54] 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.

[55] LI P, FENG K, ZHAN X. Inhibition of Slit3/Robo1 signaling alleviates osteoarthritis in mice by reducing abnormal H-type vessel formation in subchondral bone[J]. Immunopharm Immunot, 2024, 46(6): 935-946.

[56] BEVERLY M, MURRAY D W. Walking on water: Subchondral vascular physiology explains how joints work and why they become osteoarthritic[J]. EFORT Open Rev, 2023, 8(6): 436-442.

[57] BEVERLY M, MURRAY D W. Hydraulic joint function and osteoarthritis[J]. JBJS Rev, 2023, 11(12): e23.00040.

[58] CHING K, HOUARD X, BERENBAUM F, et al. Hypertension meets osteoarthritis - revisiting the vascular aetiology hypothesis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(9): 533-549.

[59] LIU J, YOU Z, LI X, et al. Haversian bone mimicking scaffold with built-in vasculature for bone tissue engineering [J]. Chem Eng J, 2025, 506: 160023.

[60] GHOBADI E, YAHAY Z, NOURI N, et al. 3D printing of an anatomically shaped bone model inspired by vascularized tubular bone structure[J]. Biomater Adv, 2025, 176: 214348.

[61] KUPPA S S, KIM H K, KANG J Y, et al. Role of mesenchymal stem cells and their paracrine mediators in macrophage polarization: An approach to reduce inflammation in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13016.

[62] XUE J, YE J, HAN P, et al. Synovial mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-3614-5p regulates macrophage polarization by targeting ANXA2 to relieve knee osteoarthritis[J]. J Gene Med, 2025, 27(12): e70064.

[63] LIANG Q, DING Q, ZHAO L, et al. USP15-modified ADMSCs-Exo alleviates chondrocyte damage and effectively relieved osteoarthritis by inducing M2 polarization of macrophages through deubiquitinating FOXC1[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 336.

[64] WANG Z, ZHANG Y, WANG K, et al. Therapeutic extracellular vesicles enriched with SNHG5 reprogram autophagy and macrophage polarization in osteoarthritis[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 330(Pt 1): 147905.

[65] LIU B, XIAN Y, CHEN X, et al. Inflammatory fibroblast-like synoviocyte-derived exosomes aggravate osteoarthritis via enhancing macrophage glycolysis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(14): e2307338.

[66] ZHANG J, YUAN Z, LI X, et al. Activation of the JNK/COX-2/HIF-1α axis promotes M1 macrophage via glycolytic shift in HIV-1 infection[J]. Life Sci Alliance, 2023, 6 (12): e202302148.

[67] LEE B W, LEE J J, JUNG J Y, et al. Intra-articular injection of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled trial[J]. Cell Trans, 2025, 34: 9636897241303275.

[68] PARK K, SONG S J, KIM J H, et al. Clinical efficacy and safety of the intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: A phase Ⅲ, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Sport Med, 2023, 51(9): 2243-2253.

[69] WANG Y, KONG Y, DU J, et al. Injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells exosomes for the treatment of knee osteoarthritis: From preclinical to clinical research[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 641.

[70] XU J, CHEN X, ZHANG H, et al. Platelet-rich plasma re-

lieves inflammation and pain by regulating M1/M2 macrophage polarization in knee osteoarthritis rats[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 12805.

[71] LI Q, WANG M, WANG D, et al. Platelet-rich plasma-derived microRNA let-7a-5p alleviates knee osteoarthritis by regulating macrophage polarization and improving inflammatory microenvironment[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1756467.

[72] WANG J, LI J, HE X, et al. Exosomal miRNA-25-3p from platelet-rich plasma alleviates chondrocyte pyroptosis and knee osteoarthritis by regulating MAP4K2/Hippo/TNFAIP3 pathway[J]. Funct Integr Genomic, 2025, 25(1): 268.

[73] PIENING L, WOLFE P, SHEPARD D, et al. Small extracellular vesicles from platelet-rich and platelet-poor plasma are primarily from platelets and protect synoviocytes from IL-1β-induced inflammation[J]. Am J Sports Med, 2025, 53 (14): 3462-3473.

[74] YAMAMOTO N, SAITA Y, KOBAYASHI Y, et al. Impact of vascular endothelial growth factor concentration on the short-term efficacy of platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee osteoarthritis[J]. Cartilage, 2025: 19476035251352178.

[75] LI M, HAN H, CHEN L, et al. Platelet-rich plasma contributes to chondroprotection by repairing mitochondrial function via AMPK/NF-κB signaling in osteoarthritic chondrocytes[J]. Tissue Cell, 2022, 77: 101830.

[76] SARAF A, HUSSAIN A, MAHIPAL V, et al. The multiple dosing effects of platelet-rich plasma on cartilage regeneration in knee osteoarthritis: Randomised, placebo-controlled trial[J]. Malays Orthop J, 2025, 19(1): 11-20.

[77] VAN DER HEIDE D, CIDONIO G, STODDART M J, et al. 3D printing of inorganic-biopolymer composites for bone regeneration[J]. Biofabrication, 2022, 14(4): 042003.

[78] RAMOS-DÍEZ S, DIAZ-GOMEZ L, PAULIS M, et al. Multilayer dual-porosity 3D printed scaffolds to recreate the anisotropic microenvironment of the hyaline cartilage [J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102280.

[79] ZHOU J, LIU L, ZHI P, et al. Personalized design of 3D-printed osteochondral scaffold for osteoarthritis patients with different bone conditions and mechanical evaluation [J]. Bioengineering, 2025, 12(11): 1226.

[80] GUO X, SU Y, WU Z, et al. Dual-functional 3D-printed polyetheretherketone scaffolds with immunomodulatory nano-calcium silicate/interleukin-4 coating synergistically enhance osteogenesis through macrophage M2 polarization and NF-κB pathway suppression[J]. Chem Eng J, 2025, 525: 170004.

[81] YAN C, ZHU F, LIANG H, et al. 3D-printed nHA/PA66 porous scaffold: Regulating immune balance and vascularization synergistically promotes bone regeneration[J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102315.

[82] 李超, 张斌斌, 刘香平, 等. 数字化3D打印截骨导板辅助人工全膝关节置换术治疗合并股骨内植物膝骨关节炎的临床疗效[J]. 中国修复重建外科杂志, 2025, 39(2): 151-157.

[83] WEN H, GU X, WEN K, et al. Self-assembled hydrogels: A novel drug delivery system for osteoarthritis[J]. Curr Issues Mol Biol, 2026, 48(2): 211.

[84] LI M, JIA X, LAI P, et al. Injectable microenvironment-responsive hydrogels encapsulating engineered NF-κB-targeting circular RNA for osteoarthritis therapy[J]. J Control Release, 2025, 385: 114039.

[85] QIAN Y, WANG S, SHA Y, et al. Hydrogel-guided p-LOX nanodrug delivery modulates metabolic microenvironment for cartilage repair in osteoarthritis[J]. Biomaterials, 2026, 328: 123806.

[86] LIU Q, CHEN Y, ZHUANG X, et al. Betulinic acid self-assembled nanodelivery system attenuates osteoarthritis by dually modulating macrophage polarization and macrophage-chondrocyte crosstalk via disruption of the GSK3β/NF-κB/CCL20 axis[J]. Small, 2025, 21(50): e09306.

[87] QIN W, MA Z, BAI G, et al. Neurovascularization inhibiting dual responsive hydrogel for alleviating the progression of osteoarthritis[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1390.

[88] BLIDDAL H, HARTKOPP A, BEIER J, et al. A prospective, open-label, clinical investigation of a single intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in participants with knee osteoarthritis: A 5-year extension study[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 21(1): 43.

[89] AYKAÇ B, DINÇ M, NAR Ö O, et al. Comparative efficacy of polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: A retrospective cohort study[J]. Medicine, 2025, 104(38): e44655.

[90] FARHAN-ALANIE M M, BROWN S, WRIGHT K, et al. Efficacy of novel polyacrylamide hydrogel injection for osteoarthritis[J]. Knee, 2026, 62: 104492.