

DOI: 10.3724/cbls.2026069

CSTR: 32203.14.cbls.2026069

文章编号: 1004-0374(2026)04-0753-15



张晓玲, 聚焦于干细胞功能调控及骨关节再生修复方向, 研究员, 博导。已作为项目负责人承担科技部、国家自然科学基金委、中国科学院等资助的30余项重要科技任务。在领域一流期刊*Bioact Mater*、*Cell Death Differ*、*Bone Res*、*Cell Discov*等发表SCI学术论文127篇, 论文他引8 300余次, H-index 53, 国际会议特邀及邀请报告百余次。是国际联合骨研究学会会士(ICORS Fellow), 国际华人肌骨骼研究学会(ICMRS)中国委员会主席, 入选6项人才培养计划。获中国女医师学会终身成就奖“五洲女子科技奖”(临床医学科研创新奖)、上海市科技进步奖一等奖、华夏医学科技奖二等奖、教育部科学技术进步奖二等奖、国际运动医学学会最优秀青年学者论文奖、国际COA学术大会骨基础研究一等奖等20余项科技学术奖项。主编“十四五”时期国家重点出版物国家重大出版工程规划项目《干细胞基础与再生修复技术》。

靶向巨噬细胞防治骨关节炎的研究进展

党一凡^{1,2}, 张晓玲^{1,2*}

(1 广西医科大学, 再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心, 广西再生医学重点实验室, 南宁 530021; 2 上海交通大学医学院附属新华医院骨科, 上海 200092)

摘要: 近年来, 巨噬细胞在骨关节炎(osteoarthritis, OA)发生发展中的作用受到广泛关注。作为关节滑膜中最主要的免疫细胞群体, 巨噬细胞具有高度可塑性, 其极化失衡、焦亡异常激活、胞葬功能受损及活化状态紊乱等特征, 是驱动OA关节慢性低度炎症、软骨基质降解及组织修复障碍的核心机制。尽管调控巨噬细胞在OA治疗中展现出广阔前景, 但仍面临巨噬细胞异质性、时空动态性等诸多挑战。该综述系统性地总结了干预OA中巨噬细胞不同途径的研究现状, 结合单细胞测序、空间转录组等前沿技术解析巨噬细胞亚群特征与功能网络, 并深入探讨了损伤相关分子模式、代谢产物、力学信号等微环境因素调控巨噬细胞表型转换的分子机制, 同时分析了干预巨噬细胞在治疗OA中所面临的挑战及未来发展前景, 旨在为治疗OA提供新的思路与见解。

关键词: 骨关节炎; 巨噬细胞; 极化; 焦亡; 治疗

中图分类号: Q813; R392; R684 文献标识码: A

Research progress on targeting macrophages for the prevention and treatment of osteoarthritis

DANG Yi-Fan^{1, 2}, ZHANG Xiao-Ling^{1, 2*}

(1 Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Regenerative Medicine, Nanning 530021, China; 2 Department of Orthopedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

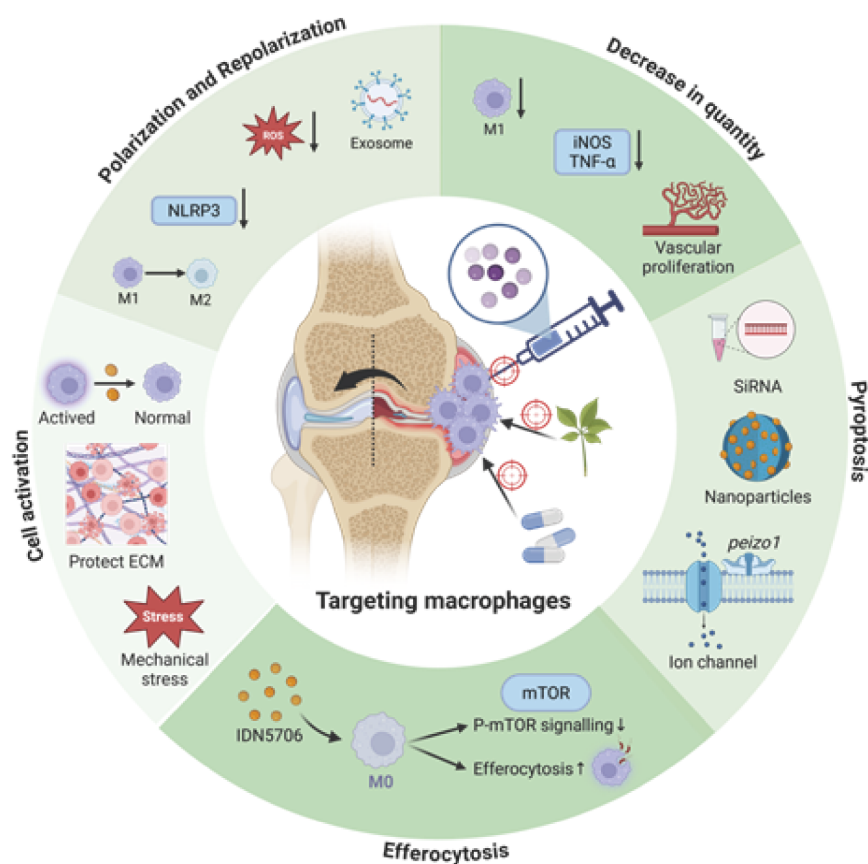
Abstract: Osteoarthritis (OA) represents a globally prevalent joint disorder affecting more than 654 million individuals, and its pathological essence has been reconceptualized from a mere mechanical degenerative disease of cartilage to a chronic

收稿日期: 2026-01-28; 修回日期: 2026-03-26

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”实验动物研究领域项目(23141901200)

*通信作者: E-mail: xlzhang@shsmu.edu.cn

immune mediated metabolic disorder featured by persistent lowgrade inflammation. As the most numerous and functionally plastic innate immune cells in the synovium, macrophages serve as a pivotal regulatory hub in the onset and progression of OA, thereby offering a promising target for developing disease modifying therapeutic interventions. This review is designed to systematically synthesize recent advances in macrophage targeted strategies for OA prophylaxis and treatment, dissect the core regulatory mechanisms, and address translational challenges and future perspectives. The review first delineates the ontogeny and phenotypic heterogeneity of articular macrophages, which encompass embryo-derived resident tissue macrophages and bone marrow recruited monocytes that infiltrate into synovium during inflammatory conditions. It highlights that macrophage polarization follows a continuous phenotypic spectrum rather than a simplistic M1/M2 dichotomy, and is dynamically modulated by damage associated molecular patterns, metabolites, mechanical stress, and paracrine or autocrine signaling networks. Pathologically, polarization imbalance, aberrant pyroptosis, defective efferocytosis, and uncontrolled activation of macrophages collectively trigger and sustain synovial inflammation, accelerate extracellular matrix degradation, impair tissue regeneration, and thereby promote OA progression. Furthermore, the review summarizes five major interventional approaches targeting macrophages: reprogramming macrophage polarization toward an anti-inflammatory and reparative phenotype; selectively eliminating proinflammatory macrophage subsets to avoid global immunosuppression; restraining caspase1/GSDMD dependent macrophage pyroptosis to mitigate inflammatory cascades; enhancing efferocytotic capacity to clear apoptotic debris and resolve chronic inflammation; and inhibiting abnormal macrophage activation to alleviate cartilage and subchondral lesions. Promising preclinical evidence has been obtained using nanocarriers, injectable hydrogels, stem cell secretomes, small molecular compounds, and targeted biological agents. In conclusion, although macrophage targeted therapy has demonstrated considerable potential, its clinical translation is hindered by cellular heterogeneity, spatiotemporal variability, and limited targeting specificity. Future investigations should prioritize high resolution macrophage subpopulation mapping, stimuli responsive intelligent delivery systems, metabolic and epigenetic modulation, and subtype stratified personalized regimens. Harnessing macrophages to restore immune homeostasis represents a fundamental paradigm shift in OA management and may ultimately achieve durable disease modification.



Key words: osteoarthritis; macrophages; polarization; pyroptosis; treatment

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是全球范围内最常见的关节疾病, 全球约有6.54亿人受OA影响, 其

中症状性膝OA(KOA)的患病率在60岁以上人群中超过10%,在75岁以上人群中可达50%,是中老年致残主因且带来沉重社会经济负担^[1]。OA量化评估体系已形成多维度工具,包括 Kellgren–Lawrence 影像学分级、MOAKS 软骨损伤 MRI 评分、VAS 疼痛量表、WOMAC/OARSI 功能评分及特异性生物标志物,为疾病分期、监测与疗效评估提供支撑。局部与全身因素之间复杂的关系调节了其临床和结构表现,导致共同的最终关节损伤路径^[2]。

传统认知将 OA 视为关节软骨机械磨损性退行性疾病,而近年研究证实其本质是先天与适应性免疫系统共同驱动的免疫代谢性疾病,慢性低度炎症为核心特征,这一认知转变推动治疗策略从对症缓解向疾病修饰转型^[3]。巨噬细胞作为关节腔内最丰富、可塑性最强的先天免疫细胞,是调控 OA 免疫微环境失衡的核心节点,其通过感知微环境信号发生表型重塑,直接调控滑膜炎症、软骨降解、疼痛敏化及骨重塑,成为 OA 精准免疫治疗的关键靶点^[4,5]。因此,靶向巨噬细胞不仅是对单一细胞类型的干预,更是对OA疾病亚型内在驱动力的精准调控,为开发针对“高炎症”或“免疫失调”型OA的个性化治疗策略提供了关键理论基础与干预切入点。

目前 OA 经典治疗仍以非甾体抗炎药、糖皮质激素及透明质酸补充为主,仅能缓解症状,无法阻断疾病进展^[6];近年来,抗 IL-1、TNF- α 等炎症因子生物制剂、促软骨合成小分子、间充质干细胞及其外泌体等再生医学手段逐步进入临床视野^[7-9]。在靶向巨噬细胞的临床转化探索中,直接调控其核心炎症通路的药物已进入研究视野,其中以NLRP3炎症小体抑制剂和IL-1 β 中和抗体为代表。NLRP3炎症小体是巨噬细胞响应危险信号后激活并介导细胞焦亡与IL-1 β 成熟释放的核心分子平台。这标志着巨噬细胞-炎症轴调控从概念验证步入临床探索早期阶段,以巨噬细胞为支点调控关节微环境,有望实现OA修饰治疗的突破。

1 关节巨噬细胞的来源及亚群研究

要深入解析巨噬细胞在 OA 病理进程中的核心作用,首先需明确其在关节组织中的起源路径与功能亚群分类,这是后续探索干预策略的基础前提。OA的先天免疫反应主要由巨噬细胞、肥大细胞和树突状细胞组成,滑膜中免疫细胞与软骨细胞的信号

交互形成前馈循环,驱动软骨降解,其中巨噬细胞是滑膜炎症及 OA 软骨、骨骼病理反应的核心介导者^[10]。将关节视为一个完整的器官,滑膜中包括巨噬细胞和其他免疫细胞,这些细胞之间的相互作用会影响软骨中酶的活性,而软骨又将信号反馈给滑膜,继续在前馈循环中刺激降解^[11]。巨噬细胞是滑膜炎症活动以及OA特征性病理软骨和骨骼反应的重要介导者。活化的巨噬细胞受mTOR、NF- κ B、JNK、PI3K/Akt及其他信号通路调控,其表型分布与OA严重程度高度相关,而体内巨噬细胞的异质性、可塑性及功能网络的复杂性,是目前靶向干预研究的核心难点。活化的巨噬细胞在OA滑膜组织、滑液和外周血中被极化为M1或M2亚型。激活状态和M1/M2比值与OA严重程度高度相关^[4]。损伤相关分子模式(DAMPs)、代谢产物及力学信号等因素,促进滑膜巨噬细胞的表型转变,触发关节中单核细胞/巨噬细胞的招募和激活,为疾病修饰疗法提供了机会(详见表1)。然而,体内巨噬细胞表型的复杂性和可塑性迄今阻碍了巨噬细胞治疗方式的成功开发^[5]。

巨噬细胞在许多组织中积累并极化(M1或M2),如滑膜、脂肪组织、骨髓和关节的骨间充质组织,而驻留巨噬细胞以及其他间质细胞,如成纤维母细胞、软骨细胞和成骨细胞,则形成关节并作为一个整体发挥作用^[27]。Hammond等^[28]发现骨髓来源的CCR2⁺Ly6C(hi)经典单核细胞是OA滑膜促炎巨噬细胞的主要来源,该群体在CCL2梯度驱动下浸润滑膜,经Notch-STAT1轴分化为短寿命炎性巨噬细胞,占OA滑膜CD14⁺细胞60%以上,其促炎/抗炎表型比值与软骨OARSI评分呈线性正相关,且该群体4~6周即被更替,提示持续骨髓输出是维持滑膜慢性炎症的必要条件,CCR2拮抗剂可降低其浸润并发挥软骨保护作用^[29]。

除骨髓招募型巨噬细胞外,关节组织中存在驻留组织巨噬细胞(RTMs),这类细胞多由胚胎期卵黄囊或胎肝造血干细胞分化而来,具有组织特异性,通过紧密连接构成关节免疫屏障,维持生理状态下的关节稳态,其功能异常是OA早期微环境失衡的重要诱因。RTMs可介导神经元通讯、参与代谢调控并分泌生长因子,在OA进程中与招募型巨噬细胞形成功能互补,共同调控关节炎症与组织修复进程^[30]。巨噬细胞凭借高度表型可塑性,在炎症、代

表1 调控滑膜巨噬细胞表型转换的因素及分子机制

Table 1 Factors and molecular mechanisms regulating phenotypic conversion of synovial macrophages				
调控因素类型	具体因素	自分泌/旁分泌	分子机制	参考文献
损伤相关分子模式(DAMPs)	低分子量透明质酸、纤维连接蛋白片段、HMGB1	旁分泌(软骨细胞、凋亡细胞释放)	通过TLR4/NLRP3炎症小体激活NF-κB/JAK-STAT1通路, 促进促炎极化	[12, 13]
代谢产物	饱和游离脂肪酸、高葡萄糖、乳酸	旁分泌(脂肪垫、软骨细胞、巨噬细胞)	1.饱和游离脂肪酸经CD36抑制线粒体脂肪酸氧化, 稳定HIF-1α; 2.高葡萄糖通过O-GlcNAc修饰增强NF-κB活性; 3.乳酸诱导巨噬细胞代谢重编程, 维持促炎表型	[14, 15]
力学信号	异常机械应力、关节负荷增加	旁分泌(细胞外基质力学传导)	通过Piezo1离子通道激活NLRP3炎症小体, 加剧焦亡与促炎极化	[16, 17]
软骨基质降解产物	Ⅱ型胶原片段、聚集蛋白聚糖片段	旁分泌(软骨细胞释放)	结合巨噬细胞TLR2/4, 激活促炎信号通路, 上调MMP-13表达	[18]
酶类	MMP-13、聚集蛋白聚糖酶、ROS	自分泌+旁分泌	1.MMP-13加剧软骨降解, 释放更多DAMPs; 2.ROS激活NF-κB, 促进促炎因子转录	[19, 20]
细胞因子	IL-1β、TNF-α、IFN-γ、IL-4、IL-10、IL-13	自分泌+旁分泌	1.IL-1β/TNF-α/IFN-γ诱导促炎极化; 2.IL-4/IL-10/IL-13诱导抗炎极化/复极化	[21, 22]
趋化因子及受体	CCL2/CCR2、CXCL8/CXCR1、CCL19/CCR7	自分泌+旁分泌	1.CCL2/CCR2介导骨髓单核细胞招募并分化为促炎巨噬细胞; 2.CCL19/CCR7招募巨噬细胞并促进胞葬作用	[23, 24]
细胞间通讯分子	外泌体、类外泌体囊泡、PDGF-BB	旁分泌(软骨细胞、巨噬细胞)	1.软骨细胞外泌体通过miR-449a-5p抑制巨噬细胞自噬, 促进促炎极化; 2.PDGF-BB抑制巨噬细胞焦亡, 调节糖酵解酶表达	[25, 26]

谢、吞噬与增殖等核心功能间动态切换,以响应微环境信号并维持组织稳态或驱动疾病进展^[31]。经典M1型巨噬细胞由LPS/IFN-γ诱导,依赖糖酵解与戊糖磷酸途径供能,TCA循环中断、琥珀酸积累,高表达促炎因子(TNF-α、IL-6、IL-1β),强化吞噬病原体与坏死细胞能力,同时通过NF-κB、p38MAPK通路放大炎症反应,且在急性炎症早期伴随适度增殖以扩增防御群体;随炎症消退或组织修复启动,巨噬细胞向M2型转变,代谢重编程为完整TCA循环、依赖氧化磷酸化与脂肪酸氧化,高表达CD206、Arg1,分泌IL-10、TGF-β等抗炎因子,吞噬功能转向清除凋亡细胞(胞葬作用),增殖受抑并转为促进组织修复与重塑^[32]。这种转变并非简单M1/M2二元切换,而是连续表型谱系,如动脉粥样硬化中巨噬细胞随脂质负荷、炎症程度动态调整,兼具吞噬脂质、调控炎症、局部增殖等复合功能^[33,34];在肥胖脂肪组织中,巨噬细胞从抗炎稳态表型向促炎M1型偏移,代谢紊乱与慢性低度炎症相互驱动^[35];在肺部感染中,单细胞组学揭示巨噬细胞呈现Inflam-Ms、Prolif-Ms、Reg-Ms等动态亚型,在病原清除、炎症消退、组织修

复阶段依次转换,代谢重编程(糖酵解/氧化磷酸化切换)、表观遗传修饰(如H3K9ac、乳酸化)与转录因子(PPARγ、HIF-1α)共同调控表型与功能耦合,其转变失衡则导致慢性炎症、组织损伤或代谢疾病^[36,37]。Wood等^[38]对OA和炎症性关节炎(IA)患者滑膜巨噬细胞的测序分析发现,OA滑膜巨噬细胞可分为两个亚群:经典OA(cOA)巨噬细胞具有软骨重塑特征,炎症样OA(iOA)巨噬细胞与IA巨噬细胞表型高度相似,具有细胞增殖特征,且iOA滑膜组织中巨噬细胞占比更高,增殖标志物Ki67表达上调。关节周围组织中的巨噬细胞同样参与OA病理进程,髌骨下脂肪垫(IFP)中的常驻巨噬细胞与滑液细胞共同介导滑膜炎。在急性滑膜/IFP炎症模型中,IFP来源的间充质干细胞外泌体可诱导该部位巨噬细胞向抗炎M2表型极化,发挥抗炎治疗作用。近年空间转录组、命运图谱技术进一步证实,OA不同病程、不同关节组织(滑膜、脂肪垫、软骨下骨)中的巨噬细胞亚群存在时空特异性,其表型与功能随疾病进展动态变化,形成复杂的功能网络^[39]。

OA的初始触发因素(机械过载、肥胖、衰老、创

伤、遗传易感性等)诱导损伤相关分子模式(DAMPs)释放低分子量透明质酸、纤维连接蛋白片段、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)等,通过TLR4、NLRP3炎症小体等途径激活滑膜巨噬细胞,诱导其向促炎表型极化,高表达IL-1 β 、TNF- α 、iNOS、ROS及MMP-13、聚集蛋白聚糖酶等促炎因子与基质降解酶,形成慢性炎症反应^[40,41]。同时抗炎表型极化受抑,促炎/抗炎表型比值升高,加剧炎症与组织破坏^[42]。巨噬细胞表型转换是多因素调控的结果,DAMPs、代谢产物、力学信号及细胞间通讯均参与其中,且存在自分泌与旁分泌的调控环路。

值得注意的是,巨噬细胞的表型并非静态的二元分类,而是呈连续的动态变化特征,其在炎症、代谢、吞噬、增殖等功能状态之间可发生可逆性转换,受微环境信号的精细调控,单一巨噬细胞可同时表达促炎与修复相关基因,这种功能的可塑性是其调控关节微环境的核心基础。干预巨噬细胞表型转换,使其从破坏性促炎表型向修复性抗炎表型转变,是扭转OA关节微环境失衡的根本性策略。

2 关节巨噬细胞在OA发生发展中的作用

基于巨噬细胞的来源与亚群特征,其在OA病理进程中的具体作用机制成为核心研究方向,这些作用贯穿于关节微环境失衡的全过程,涉及炎症放大、组织破坏与修复障碍等多个关键环节。OA是关节中最常见的退行性和年龄相关疾病之一,OA衰老微环境的三个主要组成部分为免疫稳态失衡、细胞衰老和干细胞耗竭,这些可能由衰老诱发并进一步加剧OA进展^[43]。

滑膜巨噬细胞作为免疫细胞,在OA的进展中起到关键作用,其数量与功能状态直接关联疾病严重程度,是反映OA炎症程度的重要生物标志。正常滑膜衬里层巨噬细胞占比约25%,与成纤维细胞共同维持稳态,而OA进程中滑膜巨噬细胞丰度与放射学分级呈正相关,可作为免疫炎症阶段的量化指标^[43]。因此,滑膜巨噬细胞数量既是OA炎症程度的生物标志,也是调控免疫反应的可干预节点。巨噬细胞在OA滑膜组织中被极化为M1或M2亚型,而非同质群体,且极化与OA严重程度高度相关^[44,45]。随着OA的进展,M1极化巨噬细胞在人类和小鼠OA滑膜组织中积累^[46]。

滑膜衬里层的CX3CR1⁺组织驻留巨噬细胞

(CX3CR1⁺lining macrophages)的独特结构与功能为关节稳态提供了重要保障,而OA状态下该细胞群体的功能异常进一步加剧了疾病进展。这类巨噬细胞出生前由卵黄囊或胎肝造血干细胞分化而来,可通过紧密连接构成动态的类膜结构,在物理上隔离关节,形成免疫屏障,从而限制炎症反应。滑膜衬里层的CX3CR1⁺驻留巨噬细胞是关节免疫屏障的重要组成部分,其物理隔离作用可限制炎症反应扩散,而OA状态下该细胞群体的功能异常,是炎症持续放大的重要早期事件^[47]。而在OA病理状态下,多种因素会打破这种稳态,诱导巨噬细胞功能异常。OA软骨细胞分泌的类外泌体囊泡是调控巨噬细胞功能的重要分子,Ni等^[25]发现miR-449a-5p抑制巨噬细胞ATG4B表达,抑制自噬并促进线粒体ROS产生,进而激活NLRP3炎症小体,增加IL-1 β 成熟释放,加重滑膜炎;同时,功能失调软骨细胞来源的外泌体可直接促进巨噬细胞促炎极化,形成软骨细胞-巨噬细胞的病理性信号环路^[48]。这些发现都将外泌体的功能与巨噬细胞极化紧密联系起来,揭示了细胞间通讯在OA进展中的重要作用。此外,巨噬细胞可通过CXCL、NF- κ B等信号与滑膜成纤维细胞、内皮细胞相互作用,促进白细胞招募、软骨细胞凋亡及血管生成,进一步推动OA病理进程。全身代谢状态与局部微环境通过调控巨噬细胞表型,参与OA的发生发展。

肥胖状态下,脂肪垫释放的饱和游离脂肪酸经CD36进入巨噬细胞,抑制线粒体脂肪酸氧化,导致ROS爆发并稳定HIF-1 α ,阻断抗炎表型极化^[49];高血糖通过O-连接N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰增强NF- κ B转录活性,上调IL-6、MMP-13表达;缺氧条件下,软骨细胞HIF-2 α 直接结合MMP-13启动子,加速软骨基质降解,同时巨噬细胞代谢重编程增强,促炎表型稳定维持^[40,50]。机械应力是OA的重要触发因素,异常机械应力可通过Piezo1离子通道激活巨噬细胞NLRP3炎症小体,加剧焦亡与炎症反应,推动KOA进展^[51]。生理状态下,关节内抗炎表型巨噬细胞占主导,负责清除凋亡细胞碎片、维持组织稳态;OA状态下,微环境向促炎方向倾斜,促炎表型巨噬细胞大量扩增并占据主导,抗炎表型巨噬细胞的吞噬、修复功能受抑,这种表型失衡是OA发生发展的核心。

OA的病理进程本质上是巨噬细胞介导的破坏

性炎症与保护性修复之间的平衡被打破,且该平衡失衡随疾病进展呈进行性加重,形成“炎症放大-组织破坏-微环境进一步失衡”的恶性循环。靶向巨噬细胞纠正其表型失衡,不仅能从源头抑制炎症,更能激活组织修复程序,是实现OA修饰治疗的关键突破口。

3 靶向巨噬细胞防治OA策略的研究

基于巨噬细胞在OA中的核心作用,目前已形成多种靶向干预策略,包括调控巨噬细胞极化与复极化、降低促炎巨噬细胞数量、抑制巨噬细胞焦亡、增强巨噬细胞胞葬功能、抑制巨噬细胞异常活化等。各策略通过不同分子机制重塑巨噬细胞功能,调控关节免疫微环境,为OA治疗提供了多条技术路线。

3.1 巨噬细胞极化与复极化

巨噬细胞极化是微环境信号驱动的转录与表观遗传重编程过程,而复极化是促炎表型巨噬细胞在第二信号作用下向抗炎表型的可逆性重塑,二者均是OA修饰治疗的核心干预节点,其本质是通过调控功能状态网络实现巨噬细胞的免疫代谢重编程。促炎极化由IFN- γ 、TNF- α 、LPS经JAK-STAT1/IRF5-NF- κ B级联诱导,以iNOS、IL-1 β 、ROS、MMPs高表达为特征,介导炎症与基质降解^[52,53];抗炎极化由IL-4/IL-13经STAT6/IRF4-PPAR γ /PGC-1 β 轴触发,上调Arg-1、CD206、TGF- β 、VEGF,执行抗炎、组织修复功能^[54,55]。复极化可通过IL-10、糖皮质激素、AMPK/mTOR抑制剂、PPAR γ 配体等实现,重建巨噬细胞氧化磷酸化耦合的转录-代谢网络,恢复抗炎功能^[56,57]。在OA滑膜低氧、高脂和DAMPs微环境中M1优势维持软骨破坏正反馈^[40],因此同步阻断极化并诱导复极化可抑制NLRP3活性并提升II型胶原合成^[58]。未来借助纳米靶向递送、表观遗传编辑、可注射水凝胶系统等技术,实现巨噬细胞极化与复极化的时空特异性诱导,将有望把该策略从实验概念转化为临床一线治疗范式,通过精准调控巨噬细胞功能状态网络,阻断软骨破坏的正反馈循环。

巨噬细胞极化-复极化已成为OA修饰治疗的核心干预节点。在OA治疗研究中,多种手段可实现巨噬细胞极化与复极化的调控:Lv等^[48]发现分离功能失调的软骨细胞来源的外泌体(DC-exo)可以抑制巨噬细胞自噬,并促进M1巨噬细胞极化;TGF- β 1/抗

IL-1 β 共装载中孔二氧化硅-水凝胶微球可驱动抗炎极化并促进软骨生成^[59]。ROS响应纳米颗粒(NP@PolyRHAPM)通过修复线粒体膜电位、再生谷胱甘肽,将促炎巨噬细胞重编程为抗炎表型^[60]。脂肪间充质干细胞-水凝胶复合体持续分泌IL-10、TSG-6,显著诱导滑膜巨噬细胞抗炎极化,促进软骨基质形成^[61]。

关节外伤后急性滑膜炎症与创伤后关节炎相关,其中滑膜巨噬细胞被认为与退行性变化有关。Bailey等^[62]在两种滑膜巨噬细胞耗竭模型中诱导闭合关节骨折,氯膦酸盐脂质体或AP20187介导的巨噬细胞耗竭伴随剩余群体向M1优势倾斜,表明单纯清除策略不足以重建免疫稳态,需联合复极化诱导,同时发现关节内巨噬细胞耗竭与巨噬细胞极性改变是同步伴随状态。右归饮是一种经典的中草药混合物,已被证明在治疗KOA方面具有潜力。Wu等^[63]发现经典中药复方右归饮通过Nrf2/HO-1轴抑制NLRP3炎症小体与线粒体ROS生成,在体内外实现滑膜巨噬细胞从促炎向抗炎表型的转换,并阻断巨噬细胞对软骨细胞的促凋亡效应。

巨噬细胞极化-复极化调控通过重塑滑膜免疫-代谢,为OA提供可编程的疾病修饰接口:定向抑制NF- κ B/MAPK-JAK2-STAT1级联并协同激活STAT6/PPAR γ -PPGC-1 β 通路,可在体内实现M1向M2表型转换,同步下调NLRP3炎症小体活性、恢复线粒体氧化磷酸化耦合、提升II型胶原与聚集蛋白聚糖合成,从而阻断软骨降解-炎症正反馈。随着单细胞多组学、纳米靶向递送及表观遗传编辑技术的融合,复极化诱导有望从实验室概念跃升为临床一线干预范式,突破传统“软骨不可逆磨损”观念,开启以免疫代谢重编程为核心的OA精准治疗时代。

3.2 巨噬细胞数量下降

靶向减少促炎巨噬细胞数量,可在避免广泛免疫抑制的前提下,有效阻断炎症信号传递,是OA靶向治疗的重要策略。间充质干细胞调理培养基(MSC-CM)可选择性减少炎症部位的促炎巨噬细胞,且不影响抗炎巨噬细胞与总巨噬细胞数量^[64]。雄性小鼠内侧半月板失稳(DMM)后8周和16周,采用AP20187或载体对照处理雄性巨噬细胞诱导凋亡(MaFIA)转基因小鼠,从而减少CSF1R⁺巨噬细胞;或在雌性小鼠部分半月板切除术(PMX)后12周,用AP20187或载体对照处理雌性MaFIA小鼠,从而减

少CSF1R⁺巨噬细胞。流式细胞术则进一步显示,AP20187可诱导CSF1R⁺细胞凋亡,特异性削减MHCII⁺促炎亚群,CD163⁺MHCII-抗炎亚群保持完整^[65]。外周血单核细胞与RAW264.7共培养实验证实,细胞间接触可下调STAT1、上调STAT6信号,降低促炎/抗炎表型比值并减少胶原酶表达,为自体细胞疗法提供了体外依据^[66]。但全面耗竭巨噬细胞具有双刃剑效应:氯膦酸脂质体虽可迅速减少F4/80⁺总巨噬细胞、降低IL-1 β 与NGF水平并缓解疼痛,但会导致滑膜纤维化、血管增生活跃,且削弱运动诱导的抗炎极化效应,提示巨噬细胞在组织重塑、血管稳态及软骨适应性修复中具有重要作用^[67,68]。因此,靶向减少促炎巨噬细胞亚群是该策略的核心,而非全面耗竭,需精准识别促炎亚群的特异性标志物,实现选择性清除。

在运动负荷实验中,ACLT模型结合氯膦酸耗竭显示,跑步机训练诱导的M2优势因巨噬细胞减少而被削弱,M1下降,M2比率增加。氯膦酸脂质体诱导的滑液巨噬细胞减少,延缓了软骨退化,表明机械刺激-巨噬细胞极化偶联对软骨适应性修复至关重要^[69]。在椎间盘突出病灶处,给予AP20187治疗,可明显下调巨噬细胞数量(CD11b⁺、F4/80⁺、GFP⁺CD11b⁺、CD11b⁺F4/80⁺表型),同时上调中性粒细胞与B细胞水平^[70]。促分解脂质介质溶解素RvD1可减少关节滑膜CD14⁺巨噬细胞浸润,同时降低iNOS、TNF- α 表达,在减少促炎细胞数量的同时实现表型转换^[71]。共培养-选择性耗竭平台进一步证明,去除滑膜巨噬细胞后,M1巨噬细胞与M2巨噬细胞比值下降,IL-1 β 与MMP-13浓度同步降低,软骨糖胺聚糖含量显著提高,直接关联巨噬细胞表型与软骨细胞生存^[72]。

3.3 巨噬细胞焦亡

细胞焦亡是依赖炎性caspase(caspase-1/4/5/11)、由gasdermin家族蛋白(GSDMD)介导的程序性炎症性细胞死亡模式,与细胞凋亡、坏死存在本质区别:凋亡为非炎症性程序性死亡,以细胞皱缩、凋亡小体形成为特征,无胞内物质释放;坏死为被动性细胞死亡,无明确信号通路调控;而焦亡兼具裂解性与免疫放大双重属性,以GSDMD打孔、细胞膜通透性骤增、IL-1 β /IL-18等促炎因子大量胞外释放为核心特征,是连接细胞死亡与炎症放大的关键环节^[73-75]。巨噬细胞是关节内GSDMD介导焦亡的核

心细胞,受晶体、软骨碎片、游离脂肪酸、异常机械应力等刺激后,NLRP3-ASC-caspase-1级联迅速活化,切割GSDMD引发膜破裂,释放的促炎因子直接诱导软骨细胞分解代谢、基质金属蛋白酶过表达,并触发邻近细胞二次焦亡,形成炎症放大的正反馈^[76,77]。PYCARD是OA巨噬细胞核心的焦亡基因,其高表达与促炎表型密切相关,抑制PYCARD-caspase-1-GSDMD介导的焦亡通路,可显著降低促炎反应,缓解关节组织退行性改变。随着特异性caspase-1抑制剂、GSDMD靶向寡核苷酸及纳米递送系统的研发,靶向巨噬细胞焦亡正从概念验证迈向临床前评价,成为兼具“抗炎”与“促修复”的全新疾病修饰策略^[78]。

针对OA的治疗策略,现有研究揭示了靶向巨噬细胞焦亡是一种极具潜力的干预新途径。多项研究一致证实,通过特异性抑制巨噬细胞中过度激活的焦亡通路,能够有效阻断炎症级联反应,减轻滑膜病变及组织纤维化进程。这些发现共同确立了调控巨噬细胞焦亡在OA治疗中的关键地位,为开发针对该细胞死亡模式的精准治疗方案提供了重要理论基础。Li等^[79]建立了LPS+ATP诱导的巨噬细胞模型,模拟KOA的炎症环境并诱导巨噬细胞焦亡。转染半胱天冬酶1siRNA的巨噬细胞死亡减少;与此同时,与焦亡相关的蛋白质的相对表达也被下调。总之,滑膜巨噬细胞焦亡可能发生在KOA的病理过程中,抑制滑膜巨噬细胞焦亡可缓解KOA模型大鼠的滑膜炎和纤维化。值得注意的是,利用小分子化合物干预焦亡关键节点不仅显著降低了巨噬细胞的焦亡水平,更在疾病模型中展现出明确的治疗效益。Chrysin的抗KOA作用已被证明,Xu等^[13]利用LPS/ATP诱导巨噬细胞转染,在5 μ g/mL的chrysin的刺激下,通过细胞计数kit-8和流式细胞仪发现细胞存活率提高和巨噬细胞的焦亡减少。Zheng等^[26]为了确认巨噬细胞来源的PDGF-BB对髓核细胞(NPCs)的保护功能,采用了Lysm-Cre转基因小鼠在髓系细胞中条件性敲除PDGF-B,发现PDGF-BB缺乏会抑制糖酵解酶的表达,并激活髓核中与焦亡相关的通路。这表明由于巨噬细胞缺乏PDGF-BB,加速了椎间盘退行性的发展。

无论采用基因筛选、RNA干扰还是药物干预,抑制巨噬细胞PYCARD-caspase-1-GSDMD介导的焦亡通路均能显著降低M1型炎症反应,同步缓解关

节及椎间盘组织的退行性改变。Yao等^[80]采用LASSO-Cox回归模型来识别在OA进展中与焦亡有关的关键基因,对核心基因表达水平高或低的巨噬细胞中差异表达基因(DEGs)进行了富集分析,鉴定出PYCARD为OA巨噬细胞核心的焦亡基因后,评估了PYCARD在OA滑膜中的表达水平,并验证了PYCARD基因在M1巨噬细胞中的表达。GY4137是一种新颖且释放缓慢的硫化氢(H_2S 具有强效抗炎特性,可调节OA进展)供体, Ma等^[81]研究发现GY4137通过体内抑制滑膜巨噬细胞焦亡,缓解OA的进展。Degrasyn是一种有前景的滑膜炎药物, Xie等^[82]发现Degrasyn可缓解巨噬细胞由GSDMD介导的细胞焦亡,并释放IL-1 β 、半胱天冬酶-1和LDH,通过抑制NLRP3/GSDMD信号通路阻断巨噬细胞焦亡并保护软骨细胞,从而缓解OA。Piezo1离子通道抑制剂可阻断异常机械应力诱导的巨噬细胞焦亡,为机械应力相关OA提供了新的干预靶点^[17]。

3.4 巨噬细胞胞葬

胞葬作用(efferocytosis)是吞噬细胞通过特异性受体识别凋亡细胞外翻的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS),清除凋亡细胞的高度调控过程,是维持组织稳态、抑制慢性炎症的关键机制。巨噬细胞表达的TIM-4、MerTK、BAI1、Stabilin-2等受体与PS或桥接分子(MFG-E8、Gas6)结合,触发吞噬体形成并与溶酶体融合,降解凋亡细胞并释放代谢物支持组织修复^[83,84]。成功的胞葬可瞬时抑制NLRP3炎症小体,上调IL-10、TGF- β 等抗炎因子,下调IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,在无炎症环境中实现细胞更新^[85]。而凋亡细胞未被及时清除则发生继发性坏死,释放DAMPs诱发慢性炎症,因此胞葬效率直接决定关节微环境的炎症转归^[86]。

增强巨噬细胞胞葬能力,可有效重塑关节免疫微环境,阻断“凋亡细胞积聚—炎症放大—软骨降解”的恶性循环。多种干预均被证明可通过不同分子通路协同调控巨噬细胞的吞噬功能与免疫表型,从而延缓软骨退变、抑制滑膜炎症。这些发现共同揭示了以巨噬细胞功能重塑为核心的疾病修饰疗法在OA治疗中的重要潜力。Yao等^[87]发现,关节内注射生长停滞特异性蛋白6(Gas6)可恢复巨噬细胞的胞葬能力,减少局部凋亡细胞的积累,降低TUNEL和Caspase-3阳性细胞的水平,保持软骨厚度,防止肥胖相关OA的进展。水凝胶等生物材料也被广泛

应用于OA治疗中, Wang等^[88]开发了一种原位前凝细胞作用水凝胶微球用于OA治疗,体外该微球可通过CCL19特异性招募M0和M1巨噬细胞,通过二次靶向诱导M1巨噬细胞凋亡,并提供“Find/Eat-me”信号以增强原位胞葬作用。此外,它还促进巨噬细胞向M2表型极化。Ma等^[89]发现骨髓干细胞通过升高抗炎CD206水平,降低促炎CD86水平,增强巨噬细胞的M2极化和胞葬功能,显著减轻颞下颌关节OA大鼠的滑膜炎。2026年, Liu等^[90]开发出一种新型的感知治疗纳米颗粒,利用含氯喹(CQ)聚合物(pCQ)向滑膜巨噬细胞靶向递送超氧化物歧化酶(SOD),称为pCQ/SOD。其中的pCQ通过STAT3/ADAM17/MerTK信号通路促进巨噬细胞对凋亡细胞的胞葬功能。另外, Zhang等^[91]发现高孔素的四氢衍生物(IDN5706)通过抑制p-mTOR诱导M2极化,增强滑膜巨噬细胞的胞葬作用,从而抑制滑膜炎症和OA的发生,为IDN5706作为治疗炎症疾病的临床药物奠定了理论基础。上述研究共同阐明,外源性配体、生物材料、干细胞分泌组、化学小分子等均可修复巨噬细胞胞葬通路,为OA修饰治疗提供了多条可操作技术路线。该策略的核心是恢复巨噬细胞的吞噬清除功能,从源头阻断凋亡细胞引发的炎症放大,同时诱导抗炎表型极化,实现“清除+修复”的双重效应。

3.5 巨噬细胞活化

巨噬细胞异常活化是OA滑膜炎症持续的重要原因,抑制其异常活化可减少促炎因子释放,保护软骨基质完整性,延缓软骨下骨硬化及软骨退变,是OA治疗的重要策略。研究表明,免疫抑制剂他克莫司可通过抑制滑膜巨噬细胞活化,有效减缓软骨下骨硬化及软骨退变。同时,新型纳米载药系统能够特异性靶向活化的巨噬细胞,实现精准抗炎治疗。这些发现共同揭示了以巨噬细胞活化为靶点的治疗干预在OA管理中的重要价值。Siebelt等^[92]研究表明,热休克蛋白90(Hsp90)抑制剂治疗将硫酸软骨糖胺聚糖水平提升至基线水平,防止软骨退化,保护软骨下骨,抑制巨噬细胞活化。Siebelt等^[93]探讨了他克莫司(FK506)对OA软骨细胞在体外2D和3D培养中合成代谢和分解标志物的作用,以及其在体内大鼠OA模型中的治疗效果。使用FK506治疗可以显著减少软骨下硬化症、减缓软骨下孔发育、抑制巨噬细胞活化和延缓骨赘生长,在体内保护了ECM的

完整性。Yang等^[94]基于肽型树突状纳米凝胶构建了一种多功能抗炎药CPHs,其能够通过叶酸(FA)和透明质酸(HA)介导的特异性靶向效应高效进入活化巨噬细胞,且对正常巨噬细胞无毒。值得注意的是,机械负荷改变亦可调节巨噬细胞活化水平,影响疾病进程。Siebelt等^[95]发现在久坐大鼠中注射Papain导致严重的sGAG软骨减少,软骨下皮层骨轻度流失,巨噬细胞活化增加,并形成骨赘。而运动大鼠中,机械应力会放大巨噬细胞介导的关节破坏,表现为软骨基质降解加重、骨硬化形成、巨噬细胞活化进一步增加,提示机械应力与巨噬细胞活化存在协同作用,临床中需结合OA患者的病情制定个性化的运动方案。新型纳米载药系统的研发为靶向抑制巨噬细胞异常活化提供了新方向,通过靶向活化巨噬细胞的特异性表面标志物,可实现药物的精准递送,提高局部药物浓度,降低全身副作用,是该策略向临床转化的核心发展方向。

靶向巨噬细胞治疗OA的具体作用机制和研究范例见表2。

4 总结与展望

靶向巨噬细胞治疗OA,代表了对该疾病认知从生物力学模型向免疫代谢模型的根本性转变,目前已形成极化与复极化调控、促炎亚群清除、焦亡抑制、胞葬功能增强、异常活化抑制等多种干预策略,且部分策略已获得临床前研究的充分验证,为OA疾病修饰治疗提供了重要的理论基础与技术路线。但从实验室研究走向临床应用,仍面临巨噬细胞异质性、时空动态性、干预精准性等诸多核心挑战,需结合前沿技术与多学科手段,实现靶向策略的优化与升级。

经典M1/M2二元分类是对巨噬细胞复杂功能的简化,单细胞测序、空间转录组、命运图谱等技术已证实,不同OA病程、不同关节组织中的巨噬细胞存

表2 靶向巨噬细胞治疗OA作用机制
Table 2 Mechanism of targeting macrophages in OA therapy

靶向策略	作用机理	研究范例	参考文献
巨噬细胞极化与复极化	环境信号驱动连续动态转变,并非M1/M2二元对立。糖酵解、氧化磷酸化、脂代谢等重塑决定表型,结合表观修饰与转录调控,实现炎症、吞噬、修复、增殖等功能切换,与单细胞测序揭示的异质亚群谱系一致	1.软骨细胞来源外泌体抑制巨噬细胞自噬并促进M1极化; 2.中孔二氧化硅-水凝胶微球驱动M2极化和软骨生成; 3.ROS响应纳米颗粒重建氧化磷酸化耦合,将M1重新极化为M2; 4.右归饮通过Nrf2/HO-1轴抑制NLRP3炎症小体与线粒体ROS生成,诱导M1向M2转换	[48, 59, 60, 63]
巨噬细胞数量下降	选择性减少促炎M1巨噬细胞,避免广泛免疫抑制,阻断炎症信号传递;但全面耗竭可能导致滑膜纤维化、血管增生活跃等副作用	1.间充质干细胞调理培养基(MSC-CM)选择性减少炎症部位M1巨噬细胞; 2.AP20187诱导CSF1R ⁺ 细胞凋亡,削减MHCII ⁺ M1亚群; 3.溶解素RvD1减少CD14 ⁺ 细胞浸润并降低iNOS和TNF-α表达	[64-66, 71]
巨噬细胞焦亡	抑制依赖性caspase激活、GSDMD打孔的炎症性细胞死亡,减少IL-1β、IL-18等促炎因子释放,阻断炎症级联反应与软骨细胞损伤	1.转染半胱天冬酶1siRNA降低巨噬细胞焦亡; 2.Chrysin、GYY4137、Degrasyn分别通过不同通路抑制巨噬细胞焦亡; 3.抑制PYCARD-caspase-1-GSDMD介导的焦亡通路降低M1型炎症反应	[13, 26, 79-82]
巨噬细胞胞葬	增强巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力,抑制NLRP3炎症小体,上调抗炎因子,下调促炎因子,阻断“凋亡细胞积聚-炎症放大-软骨降解”恶性循环	1.关节内注射Gas6恢复巨噬细胞胞葬能力; 2.原位前凝细胞作用水凝胶微球增强原位胞葬作用并促进M2极化; 3.骨髓干细胞增强巨噬细胞M2极化和胞葬功能; 4.IDN5706通过抑制p-mTOR诱导M2极化,增强胞葬作用	[87-89, 91]
巨噬细胞活化	抑制巨噬细胞异常活化,减少促炎因子释放,保护软骨基质完整性,延缓软骨下骨硬化及软骨退化	1.热休克蛋白90(Hsp90)抑制剂抑制巨噬细胞活化,防止软骨退化; 2.他克莫司(FK506)减少滑膜巨噬细胞活化,保护ECM完整性; 3.多功能抗炎药(CPHs)靶向进入活化巨噬细胞发挥作用	[92-94]

在高度异质性,如多种兼具促炎与修复功能的中间表型,且单一细胞可同时表达多种功能相关基因。未来需要绘制不同OA阶段、不同关节组织内巨噬细胞的高精度细胞图谱,结合表观遗传测序、代谢组学解析不同亚群的特异性标志物(趋化因子受体、代谢酶、表面抗原)、转录调控网络与代谢特征,开发针对高致病性促炎亚群的特异性靶向策略,而非“一刀切”地调控所有促炎表型细胞,这是提高疗效、减少副作用的核心。同时,人、小鼠、大鼠关节滑膜单细胞转录组研究揭示:三物种细胞组成高度保守,均以成纤维细胞、巨噬细胞、T/B细胞、内皮细胞为核心;均出现促炎巨噬/成纤维亚群扩增、抗炎亚群减少,且代谢-炎症通路异常高度一致。物种差异体现在:人滑膜FOLR2⁺、LYVE1⁺巨噬功能更特异;小鼠模型THY1⁺成纤维、CXCL13⁺T细胞富集;大鼠模型Stat1⁺巨噬、软骨-免疫互作特征突出^[96-99]。

巨噬细胞的作用具有显著的时空动态性:在OA早期,清除或抑制M1巨噬细胞可能至关重要;但在组织修复期,可能需要M2巨噬细胞的适时参与^[27]。OA早期,抑制或清除促炎巨噬细胞是阻断炎症放大的关键;疾病中期,需平衡炎症抑制与组织修复,避免过度干预导致修复功能受损;组织修复期,需诱导抗炎/修复表型巨噬细胞的适时参与,促进软骨与滑膜的修复重建。因此,“何时干预、干预何处”与“如何干预”同等重要。未来需开发疾病活动度响应的智能药物递送系统,结合可注射水凝胶、纳米靶向载体、光/磁响应制剂等技术,实现药物在OA病变关节、特定疾病阶段的按需释放,同时调控巨噬细胞的迁移与功能,实现时空特异性。例如,利用滑膜炎部位的ROS、低pH等微环境特征,构建刺激响应型纳米载体,实现抗炎药物的局部精准释放;注射水凝胶缓慢降解,实现细胞因子的持续释放,诱导巨噬细胞复极化。

代谢重编程与细胞间交互作用是调控巨噬细胞功能的核心环节,未来需深入研究滑膜巨噬细胞的代谢特征,明确糖酵解、氧化磷酸化、脂肪酸代谢等途径对其表型的调控机制,开发代谢酶抑制剂、代谢物调节剂等新型干预药物,通过代谢重编程实现巨噬细胞功能的重塑。同时,需系统解析巨噬细胞与软骨细胞、滑膜成纤维细胞、滑膜间充质干细胞、内皮细胞的交互作用网络,明确细胞间通讯的关键分子(外泌体、细胞因子、趋化因子),开发靶向细胞间

信号环路的干预策略,打破病理性信号反馈,构建保护性信号网络。

基因编辑技术、外泌体递送技术的发展为靶向巨噬细胞提供了新手段,未来可通过CRISPR/Cas9、碱基编辑等技术对巨噬细胞进行体外基因编辑,敲除促炎相关基因、过表达修复相关基因,再回输至关节内实现精准调控;也可利用间充质干细胞、软骨细胞来源的外泌体,负载miRNA、siRNA等分子,实现巨噬细胞表型的定向重塑。此外,可注射水凝胶-细胞杂交载体、仿生材料等的研发,可实现干细胞、细胞因子的局部定植与持续释放,为巨噬细胞功能调控提供稳定的微环境。

焦亡抑制、胞葬功能增强等新型策略目前大多停留在临床前阶段,向临床转化需解决多个关键问题:首先,需明确焦亡、胞葬等机制在人类OA各阶段的确切贡献,寻找可靠的生物标志物(如GSDMD片段、Gas6、PYCARD)用于患者分层,实现个体化治疗;其次,GSDMD抑制剂等药物的关节内给药安全性、特异性及长期影响需要系统评估^[82,100,101];再次,需系统评估GSDMD抑制剂、MerTK激动剂等药物的关节内给药安全性、特异性及长期影响,优先选择局部关节内给药路径,避免全身性干预带来的感染、免疫抑制等风险;最后,需开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,验证靶向巨噬细胞策略的长期安全性与结构修饰效能,同时关注药物的剂量、给药途径、治疗周期等临床应用关键参数。

在临床前和临床试验中,需建立多维度的疗效评价体系,不仅关注关节软骨的结构改善(通过MRI、X线、病理组织学等),更要重视疼痛缓解、关节功能恢复及患者生活质量的提升,深入探究其背后的神经免疫交互作用等机制,实现从结构改善到症状缓解的全面评估。OA存在明显的个体异质性,不同患者的疾病诱因(肥胖、衰老、创伤)、病程、炎症程度、巨噬细胞亚群特征存在显著差异,个体化免疫治疗是未来的重要发展方向。基于巨噬细胞图谱与生物标志物检测,可将OA患者分为“高炎症型”“代谢紊乱型”“创伤相关型”等不同亚型,为不同亚型患者制定个性化的靶向策略:如高炎症型患者可采用NLRP3炎症小体抑制剂+促炎亚群清除的联合策略,代谢紊乱型患者可采用代谢重编程+抗炎的干预策略。同时,可结合患者的基因特征、代谢状态、免疫表型,实现药物的精准选择与剂量优化,最大程

度提升治疗效果,降低副作用。

综上,巨噬细胞作为OA关节免疫微环境失衡的核心调控节点,其靶向干预为实现疾病修饰治疗带来了最具希望的突破口。尽管目前仍面临诸多挑战,但随着单细胞测序、空间转录组、基因编辑、智能递药等技术的飞速发展,对巨噬细胞生物学特性与功能网络的理解将日益深入。未来的研究将朝着更精准、更智能、更联合的方向迈进,通过亚群特异性靶向、时空动态性干预、多策略联合应用,重新校准OA关节失衡的免疫微环境,将“炎症沃土”转变为“修复温床”,最终突破“软骨退变不可逆”的传统认知,为饱受OA之苦的患者带来真正的临床获益。

参考文献

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393: 1745–59.
- [2] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072.
- [3] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 580–92.
- [4] Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28: 555–61.
- [5] Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 Suppl 120: 57–63.
- [6] Chang MC, Chiang PF, Kuo YJ, et al. Hyaluronan-loaded liposomal dexamethasone-diclofenac nanoparticles for local osteoarthritis treatment. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 665.
- [7] Li G, Liu S, Chen Y, et al. An injectable liposome-anchored teriparatide incorporated gallic acid-grafted gelatin hydrogel for osteoarthritis treatment. *Nat Commun*, 2023, 14: 3159.
- [8] Cao H, Chen M, Cui X, et al. Cell-free osteoarthritis treatment with sustained-release of chondrocyte-targeting exosomes from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to rejuvenate aging chondrocytes. *ACS Nano*, 2023, 17: 13358–76.
- [9] Pang L, Jin H, Lu Z, et al. Treatment with mesenchymal stem cell-derived nanovesicle-containing gelatin methacryloyl hydrogels alleviates osteoarthritis by modulating chondrogenesis and macrophage polarization. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12: e2300315.
- [10] Miller RJ, Malfait AM, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28: 562–71.
- [11] Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis. *J Orthop Res*, 2020, 38: 253–7.
- [12] Lian C, Sun J, Guan W, et al. Circular RNA circHIPK3 activates macrophage NLRP3 inflammasome and TLR4 pathway in gouty arthritis via sponging miR-561 and miR-192. *Inflammation*, 2021, 44: 2065–77.
- [13] Xu B, Xu Y, Kong J, et al. Chrysin mitigated neuropathic pain and peripheral sensitization in knee osteoarthritis rats by repressing the RAGE/PI3K/AKT pathway regulated by HMGB1. *Cytokine*, 2024, 180: 156635.
- [14] Lin X, Wang W, McDavid A, et al. The E3 ubiquitin ligase Itch limits the progression of post-traumatic osteoarthritis in mice by inhibiting macrophage polarization. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29: 1225–36.
- [15] Li X, Gong W, Wang H, et al. O-GlcNAc transferase suppresses inflammation and necroptosis by targeting receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3. *Immunity*, 2019, 50: 576–90.e6.
- [16] Zhou Y, Li M, Lin S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 controls osteoarthritis via glycolysis mediated mesenchymal stem cells-Th17 cells crosstalk. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 231.
- [17] Pan X, Xu H, Ding Z, et al. Guizhitongluo Tablet inhibits atherosclerosis and foam cell formation through regulating Piezo1/NLRP3 mediated macrophage pyroptosis. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155827.
- [18] van Lent PL, Blom AB, Grevers L, et al. Toll-like receptor 4 induced FcγR expression potentiates early onset of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex arthritis: Toll-like receptor 4 largely regulates FcγR expression by interleukin 10. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 334–40.
- [19] Dreier R, Grässel S, Fuchs S, et al. Pro-MMP-9 is a specific macrophage product and is activated by osteoarthritic chondrocytes via MMP-3 or a MT1-MMP/MMP-13 cascade. *Exp Cell Res*, 2004, 297: 303–12.
- [20] Zhou F, Mei J, Han X, et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF-κB/MAPK signaling and protecting chondrocytes. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 973–85.
- [21] Xu J, Chen X, Zhang H, et al. Platelet-rich plasma relieves inflammation and pain by regulating M1/M2 macrophage polarization in knee osteoarthritis rats. *Sci Rep*, 2025, 15: 12805.

- [22] Fernandes TL, Gomoll AH, Lattermann C, et al. Macrophage: A potential target on cartilage regeneration. *Front Immunol*, 2020, 11: 111.
- [23] Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 914–22.
- [24] Qin Y, He LD, Sheng ZJ, et al. Increased CCL19 and CCL21 levels promote fibroblast ossification in ankylosing spondylitis hip ligament tissue. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 316.
- [25] Ni Z, Kuang L, Chen H, et al. The exosome-like vesicles from osteoarthritic chondrocyte enhanced mature IL-1 β production of macrophages and aggravated synovitis in osteoarthritis. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 522.
- [26] Zheng X, Qiu J, Ye J, et al. Macrophage-derived PDGF-BB modulates glycolytic enzymes expression and pyroptosis in nucleus pulposus cells via PDGFR- β /TXNIP pathway. *Osteoarthritis Cartilage*, 2024, 32: 1245–60.
- [27] Yuan Z, Jiang D, Yang M, et al. Emerging roles of macrophage polarization in osteoarthritis: Mechanisms and therapeutic strategies. *Orthop Surg*, 2024, 16: 532–50.
- [28] Hammond MD, Taylor RA, Mullen MT, et al. CCR2+ Ly6C(hi) inflammatory monocyte recruitment exacerbates acute disability following intracerebral hemorrhage. *J Neurosci*, 2014, 34: 3901–9.
- [29] Zhang L, Kirkwood CL, Sohn J, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells contributes to metabolic osteoarthritis through subchondral bone remodeling. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23: 287.
- [30] Zhao J, Andreev I, Silva HM. Resident tissue macrophages: Key coordinators of tissue homeostasis beyond immunity. *Sci Immunol*, 2024, 9: eadd1967.
- [31] Peng M, Li N, Wang H, et al. Macrophages: Subtypes, distribution, polarization, immunomodulatory functions, and therapeutics. *MedComm*, 2025, 6: e70304.
- [32] Mamilos A, Winter L, Schmitt VH, et al. Macrophages: From simple phagocyte to an integrative regulatory cell for inflammation and tissue regeneration- A review of the literature. *Cells*, 2023, 12: 276.
- [33] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, 118: 653–67.
- [34] Chambers KL, Myerscough MR, Watson MG, et al. Blood lipoproteins shape the phenotype and lipid content of early atherosclerotic lesion macrophages: A dual-structured mathematical model. *Bull Math Biol*, 2024, 86: 112.
- [35] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann Rev Physiol*, 2010, 72: 219–46.
- [36] Cong B, Dong X, Yang Z, et al. Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals Slamf9 (+) macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution. *Cell Discov*, 2024, 10: 104.
- [37] Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res*, 2015, 25: 771–84.
- [38] Wood MJ, Leckenby A, Reynolds G, et al. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients. *JCI Insight*, 2019, 4: e125325.
- [39] Kouroupis D, Kaplan LD, Best TM. Human infrapatellar fat pad mesenchymal stem cells show immunomodulatory exosomal signatures. *Sci Rep*, 2022, 12: 3609.
- [40] Wang X, Hunter D, Xu J, et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23: 22–30.
- [41] Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11: 35–44.
- [42] Zou X, Xu H, Qian W. Macrophage polarization in the osteoarthritis pathogenesis and treatment. *Orthop Surg*, 2025, 17: 22–35.
- [43] Dang Y, Liu Y, Zhang B, et al. Aging microenvironment in osteoarthritis focusing on early-stage alterations and targeted therapies. *Bone Res*, 2025, 13: 84.
- [44] Zhao K, Ruan J, Nie L, et al. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164137.
- [45] Mills CD, Kincaid K, Alt JM, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*, 2000, 164: 6166–73.
- [46] Zhang H, Lin C, Zeng C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 1524–34.
- [47] Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila J, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature*, 2019, 572: 670–5.
- [48] Lv G, Wang B, Li L, et al. Exosomes from dysfunctional chondrocytes affect osteoarthritis in Sprague-Dawley rats through FTO-dependent regulation of PIK3R5 mRNA stability. *Bone Joint Res*, 2022, 11: 652–68.

- [49] Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, et al. Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Front Physiol*, 2018, 9: 112.
- [50] Yang S, Kim J, Ryu JH, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. *Nat Med*, 2010, 16: 687–93.
- [51] Yu L, Tian D, Su Z, et al. Mechanical stress overload promotes NF- κ B/NLRP3-mediated osteoarthritis synovitis and fibrosis through Piezo1. *Cell Signal*, 2025, 132: 111786.
- [52] Murray PJ. Macrophage polarization. *Ann Rev Physiol*, 2017, 79: 541–66.
- [53] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*, 2014, 10: 520–9.
- [54] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*, 2008, 7: 496–507.
- [55] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab*, 2006, 4: 13–24.
- [56] He XY, Liu BY, Xu C, et al. A multi-functional macrophage and tumor targeting gene delivery system for the regulation of macrophage polarity and reversal of cancer immunoresistance. *Nanoscale*, 2018, 10: 15578–87.
- [57] Covarrubias AJ, Aksoylar HI, Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling. *Semin Immunol*, 2015, 27: 286–96.
- [58] Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015, 21: 248–55.
- [59] Guo Z, Chen T, Wen X, et al. Harnessing the dual immunomodulatory function of myeloid-derived suppressor cells to reshape the inflammatory microenvironment for osteoarthritis therapy. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102332.
- [60] Li H, Yuan Y, Zhang L, et al. Reprogramming macrophage polarization, depleting ROS by astaxanthin and thioketal-containing polymers delivering rapamycin for osteoarthritis treatment. *Adv Sci*, 2024, 11: e2305363.
- [61] Li H, Xiang D, Gong C, et al. Naturally derived injectable hydrogels with ROS-scavenging property to protect transplanted stem cell bioactivity for osteoarthritic cartilage repair. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1109074.
- [62] Bailey KN, Furman BD, Zeitlin J, et al. Intra-articular depletion of macrophages increases acute synovitis and alters macrophage polarity in the injured mouse knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28: 626–38.
- [63] Wu Z, Xu K, Chen M, et al. Protective role of Yougui Yin in experimental knee osteoarthritis: From the perspective of macrophage polarization. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2025, 176: 106940.
- [64] Nemoto W, Yamada K, Shiga R, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-conditioned medium via macrophage subset regulation in a mouse model of arthritis-associated pain. *Eur J Neurosci*, 2025, 62: e70296.
- [65] Geraghty T, Ishihara S, Obeidat AM, et al. Acute systemic macrophage depletion in osteoarthritic mice alleviates pain-related behaviors and does not affect joint damage. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26: 224.
- [66] Zhang WB, Chen ZX, Liu Z, et al. PBMC-mediated modulation of macrophage polarization in RAW264.7 cells through STAT1/STAT6 signaling cascades. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112651.
- [67] Blackler G, Lai-Zhao Y, Klapak J, et al. Targeting STAT6-mediated synovial macrophage activation improves pain in experimental knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26: 73.
- [68] Sakurai Y, Fujita M, Kawasaki S, et al. Contribution of synovial macrophages to rat advanced osteoarthritis pain resistant to cyclooxygenase inhibitors. *Pain*, 2019, 160: 895–907.
- [69] Oka Y, Murata K, Ozone K, et al. Mild treadmill exercise inhibits cartilage degeneration via macrophages in an osteoarthritis mouse model. *Osteoarthr Cartil Open*, 2023, 5: 100359.
- [70] Xiao L, Matharoo J, Chi J, et al. Transient depletion of macrophages alters local inflammatory response at the site of disc herniation in a transgenic mouse model. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31: 894–907.
- [71] Sun AR, Wu X, Liu B, et al. Pro-resolving lipid mediator ameliorates obesity induced osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarisation. *Sci Rep*, 2019, 9: 426.
- [72] Topoluk N, Steckbeck K, Siatkowski S, et al. Amniotic mesenchymal stem cells mitigate osteoarthritis progression in a synovial macrophage-mediated in vitro explant coculture model. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12: 1097–110.
- [73] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*, 2001, 9: 113–4.

- [74] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 245–54.
- [75] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 673–84.
- [76] Li P, Allen H, Banerjee S, et al. Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. *Cell*, 1995, 80: 401–11.
- [77] Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nat Commun*, 2019, 10: 2091.
- [78] Coll RC, Hill JR, Day CJ, et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. *Nat Chem Biol*, 2019, 15: 556–9.
- [79] Zhang L, Xing R, Huang Z, et al. Inhibition of synovial macrophage pyroptosis alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis. *Mediat Inflamm*, 2019, 2019: 2165918.
- [80] Yao Z, Li Y, Mai H, et al. Comprehensive multiomics analysis identifies PYCARD as a key pyroptosis-related gene in osteoarthritis synovial macrophages. *Front Immunol*, 2025, 16: 1558139.
- [81] Ma J, Yang P, Zhou Z, et al. GYY4137-induced p65 sulfhydration protects synovial macrophages against pyroptosis by improving mitochondrial function in osteoarthritis development. *J Adv Res*, 2025, 71: 173–88.
- [82] Xie S, Wang L, Lu C, et al. Degrasyn alleviates osteoarthritis by blocking macrophagic pyroptosis via suppressing NLRP3/GSDMD signaling pathway and protecting chondrocytes. *Cell Signal*, 2024, 120: 111220.
- [83] Hochreiter-Hufford A, Ravichandran KS. Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2013, 5: a008748.
- [84] Elliott MR, Koster KM, Murphy PS. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses. *J Immunol*, 2017, 198: 1387–94.
- [85] Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 254–67.
- [86] Davis SZ, Singh PP, Vendrely KM, et al. The extended recovery ring-stage survival assay provides a superior association with patient clearance half-life and increases throughput. *Malar J*, 2020, 19: 54.
- [87] Yao Z, Qi W, Zhang H, et al. Down-regulated GAS6 impairs synovial macrophage efferocytosis and promotes obesity-associated osteoarthritis. *eLife*, 2023, 12: e83069.
- [88] Wang Y, Pu C, Han Z, et al. In situ proefferocytosis microspheres as macrophage polarity converters accelerate osteoarthritis treatment. *Small*, 2025, 21: e2405236.
- [89] Ma J, Wang X, Sun D, et al. DPSCs modulate synovial macrophage polarization and efferocytosis via PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16: 356.
- [90] Liu Y, Duan J, Dang Y, et al. Remodeling of senescent macrophages in synovium alleviates trauma- and aging-induced osteoarthritis. *Bioact Mater*, 2026, 55: 42–56.
- [91] Zhang J, Cheng F, Rong G, et al. IDN5706 inhibits synovial inflammation via inducing M2 polarization of synovial macrophages in osteoarthritis rats. *Pharmacology*, 2024, 109: 156–68.
- [92] Siebelt M, Jahr H, Groen HC, et al. Hsp90 inhibition protects against biomechanically induced osteoarthritis in rats. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 2102–12.
- [93] Siebelt M, van der Windt AE, Groen HC, et al. FK506 protects against articular cartilage collagenous extra-cellular matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 591–600.
- [94] Yang G, Fan M, Zhu J, et al. A multifunctional anti-inflammatory drug that can specifically target activated macrophages, massively deplete intracellular H₂O₂, and produce large amounts CO for a highly efficient treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*, 2020, 255: 120155.
- [95] Siebelt M, Groen HC, Koelewyn SJ, et al. Increased physical activity severely induces osteoarthritic changes in knee joints with papain induced sulfate-glycosaminoglycan depleted cartilage. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R32.
- [96] Huang ZY, Luo ZY, Cai YR, et al. Single cell transcriptomics in human osteoarthritis synovium and in silico deconvoluted bulk RNA sequencing. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30: 475–80.
- [97] Lin K, Fan S, Yang X, et al. Heterogeneity of active mast cells, endothelial cells, and fibroblasts in hemophilic arthritis defined by synovial single-cell sequencing. *Sci Rep*, 2025, 15: 43350.
- [98] Lantz C, Radmanesh B, Liu E, et al. Single-cell RNA sequencing uncovers heterogenous transcriptional signatures in macrophages during efferocytosis. *Sci Rep*, 2020, 10: 14333.
- [99] Ye L, Huang X, Tang Q, et al. Integrated analysis of

-
- single-cell RNA-seq and bulk RNA-seq reveal macrophage subpopulation characteristics and the role of STAT1 in rheumatoid arthritis. *J Translat Med*, 2025, 23: 1161.
- [100] Liu B, Wu Y, Liang T, et al. Betulinic acid attenuates osteoarthritis via limiting NLRP3 inflammasome activation to decrease interleukin-1 β maturation and secretion. *Mediat Inflamm*, 2023, 2023: 3706421.
- [101] Li Y, Wu J, Zhuo N. Ginsenoside compound K alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis. *Exp Ther Med*, 2023, 26: 406.