



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：巨噬细胞胞葬在骨关节炎中作用的研究进展
作者：于文博，刘德仁，魏义保，胡恩睿，龚子健，王培民，廖太阳
收稿日期：2025-12-01
网络首发日期：2026-07-02
引用格式：于文博，刘德仁，魏义保，胡恩睿，龚子健，王培民，廖太阳. 巨噬细胞胞葬在骨关节炎中作用的研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260701.1626.008>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

巨噬细胞胞葬在骨关节炎中作用的研究进展

于文博¹, 刘德仁¹, 魏义保¹, 胡恩睿¹, 龚子健¹, 王培民¹✉, 廖太阳²✉

(1.南京中医药大学附属医院/江苏省中医院骨伤科, 江苏 南京 210029; 2.南京中医药大学第二附属医院/江苏省第二中医院骨伤科, 江苏 南京 210017)

✉通信作者 廖太阳 (1995—), 男, 博士, 研究方向: 膝骨关节炎的基础与临床。E-mail: drtaiyang@126.com 王培民 (1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 膝骨关节炎的基础与临床。E-mail: drwpm@163.com *共同通信作者

摘要 骨关节炎 (OA) 是一种以关节退行性病变为主要特征的慢性疾病, 其发病机制复杂, 与衰老、肥胖等多种因素密切相关。近年来, 巨噬细胞介导的胞葬作用在维持组织稳态及调控炎症反应中的关键机制逐渐被揭示。本文系统综述了胞葬作用的基本过程及其分子机制, 重点探讨了肥胖、衰老等 OA 风险因素导致的胞葬作用缺陷, 及其在 OA 病理进展中对软骨退化、滑膜炎、软骨下骨损伤及骨赘形成的影响。此外, 本文还总结了目前针对胞葬作用的干预策略, 包括小分子药物、电针疗法、靶向递送系统及干细胞疗法等在 OA 治疗中的潜在应用价值。通过深入理解胞葬作用在 OA 发生发展中的作用机制, 有望为 OA 的早期干预与靶向治疗提供新思路。

关键词 骨关节炎; 胞葬; 巨噬细胞

中图分类号 R684.3; R392.12; R684

文献标志码 A

Research progress on macrophage efferocytosis in osteoarthritis

YU Wenbo¹, LIU Deren¹, WEI Yibao¹, HU Enrui¹, GONG Zijian¹, WANG Peimin¹✉, LIAO Taiyang²✉

(1. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China. 2. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210017)

Abstract Osteoarthritis (OA) is a chronic disease primarily characterized by degenerative joint changes, with a complex pathogenesis closely associated with factors such as aging and obesity. In recent years, the key mechanisms by which macrophage-mediated efferocytosis maintains tissue homeostasis and regulates inflammatory responses have been gradually elucidated. This article systematically reviews the fundamental processes and molecular mechanisms of efferocytosis, with a focus on efferocytosis dysfunction induced by obesity and aging, and its impact on the pathological progression of OA, including cartilage degradation, synovitis, subchondral bone damage, and osteophyte formation. Additionally, this article summarizes therapeutic strategies targeting efferocytosis, including the potential applications of small-molecule drugs, electroacupuncture, targeted delivery systems, and stem cell therapy in OA treatment. A deeper understanding of the role of efferocytosis in the onset and progression of OA may provide new insights for early intervention and targeted therapy in OA.

Key words osteoarthritis; efferocytosis; macrophages

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退化性关节疾病, 常见症状包括关节疼痛或僵硬和功能障碍, 导致患者生活质量显著下降甚至发生身体残疾^[1]。现有研究表明 OA 与衰老密切相关, 患病率随年龄增长整体呈上升趋势, 其中 60 岁以上人群发病率最高^[2]。我国人口结构老龄化持续加剧, OA 的疾病负担将持续增加, 而已有的医疗手段难以根治 OA, 仍然会引起疼痛复发, 影响患者后续的功能恢复和生活质量^[3]。因此, 进一步探寻 OA 发生发展的机制和研究靶点, 对 OA 的预防以及治疗有着重要意义。

收稿日期: 2025-12-01

基金项目: 江苏省医学重点学科和医学重点实验室建设项目 (JSDW202252); 江苏省中医院临床医学创新中心发展项目 (Y2023zx05); 南京中医药大学膝骨关节炎临床专病研究院 (LCZBYJZZ2024-003)

作者简介: 于文博 (2002—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 膝骨关节炎的基础与临床。E-mail: 13805556185@163.com

网络首发时间: 2026-07-02 07:06:16 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260701.1626.008>

正常成年人体内每天会产生大量的死亡细胞,但凋亡细胞却极少堆积,这得益于高效的胞葬作用,该过程对维持组织稳态至关重要,可以有效防止因程序性死亡(包括凋亡、程序性坏死、焦亡等,)的细胞(除特殊情况后续均称凋亡细胞)发生质膜破裂,释放细胞内有害内容物并主动分泌炎症因子,从而刺激炎症和免疫反应的发生^[4]。此外,吞噬细胞在吞噬凋亡细胞后,还能够主动促成抗炎状态,分泌抗炎细胞因子,并抑制促炎因子的分泌^[4]。因此,胞葬与多种慢性炎症性疾病的发生和进展均有重要关系。越来越多的研究表明,对胞葬作用进行干预和调控,对治疗与炎症和衰老相关的慢性疾病都具有重要意义。本文将对胞葬作用与 OA 发生机制的研究进展做一综述。

1 胞葬概述

1.1 胞葬的过程及分子机制

艾米 M 德卡特利诺与彼得 M 亨森于 2003 年首次提出“胞葬”一词,是指吞噬细胞识别并从体内移除凋亡细胞的过程^[5]。可以介导胞葬作用的细胞不仅限于专业的巨噬细胞和树突状细胞,还包括一些非专业的细胞,如上皮细胞、成纤维细胞以及间充质细胞^[6]。其中最重要且研究得最为深入的是巨噬细胞所介导的吞噬作用。

胞葬作用具体包括 4 个阶段:凋亡细胞主动招募吞噬细胞,吞噬细胞识别凋亡细胞,吞噬细胞内化凋亡细胞,以及降解消化凋亡细胞^[6]。

其中,招募和识别阶段共分为 3 个关键步骤:“Find-me”信号(招募吞噬细胞)、“Eat-me”信号(促进吞噬)和“Don't-eat-me”信号(抑制吞噬)^[7]。“Find-me”信号由凋亡细胞释放,包括趋化因子、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)、鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)、尿苷三磷酸(uridine triphosphate, UTP)等分子,并与对应受体结合,如 C-X3-C 基序趋化因子配体 1(C-X3-C motif ligand 1, CX3CL1)/C-X3-C 基序趋化因子受体 1(C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)通路、LPC/G 蛋白偶联受体 132(G protein-coupled receptor 132, GPR132)通路、ATP/UTP/嘌呤能受体 P2Y2(purinergic receptor P2Y2, P2Y2)通路和 S1P/鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs)通路等,从而招募吞噬细胞到凋亡细胞所在位置^[8-11];此外,凋亡细胞表面会暴露出多种蛋白质或脂质信号作为“Eat-me”的信号,其中最主要的信号是磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS):PS 在细胞凋亡的过程中从质膜的内小叶暴露在凋亡细胞表面并与 TAM 受体酪氨酸激酶家族(TAM receptor tyrosine kinases, TAM RTKs, 包括酪氨酸蛋白激酶受体 TYRO3、受体酪氨酸激酶 AXL(AXL receptor tyrosine kinase, AXL)和 Mer 受体酪氨酸激酶(Mer receptor tyrosine kinase, MerTK))、整合素 $\alpha\beta3$ (integrin α -v β -3, $\alpha\beta3$)和分化簇(cluster of differentiation, CD)36 等配体结合启动胞葬过程^[12-14];此外,氧化低密度脂蛋白、钙网蛋白(calreticulin, CRT)、细胞间黏附分子 3(intercellular adhesion molecule 3, ICAM3)、补体 C1q 以及膜联蛋白 I 等也可作为“Eat-me”信号暴露在凋亡细胞表面,同样,吞噬细胞还能通过诸如凝集素、低密度脂蛋白受体相关蛋白-1、CD14、CD68、清道夫受体、肿瘤抑制因子等受体识别 PS^[6-8]。同时,健康细胞为了避免被吞噬细胞吞噬,会表达“Don't-eat-me”信号——即使其表面同时暴露“Eat-me”信号,其中,CD47 和 CD24 是两种“Don't-eat-me”信号的典型代表,它们分别被巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)和唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素-10(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-10, Siglec-10)识别并结合,从而保护健康细胞免受巨噬细胞的吞噬作用^[7,15-17]。

吞噬细胞识别凋亡细胞后,便开启内化凋亡细胞的阶段,TAM 受体激活诱导下游信号传导,以介导细胞骨架重组和吞噬所需的细胞形状变化,随后吞噬细胞重塑肌动蛋白,引起质膜内陷和局部外翻,形成吞噬体,高效地凋亡细胞^[17]。Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 是较为关键的调控因子,其可激活维-奥二氏综合征蛋白家族的成核促进因子,进而招募肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体,共同建立肌动蛋白成核核心,这些过程对于吞噬体形成并吞噬大量凋亡细胞至关重要^[7]。

在降解凋亡细胞阶段,吞噬体通过一个由 Rab GTP 酶(Ras-related in brain GTPases, Rabs)调控

的多步骤过程而最终成熟：由 Rab5 主导的早期吞噬体与内体融合并招募III型磷脂酰肌醇 3-激酶进而生成磷脂酰肌醇 3-磷酸，而后转变为 Rab7 主导的晚期吞噬体，其酸性因多亚基蛋白复合物液泡 ATP 酶作用而增强；最终在 Rab7 相互作用溶酶体蛋白等效应蛋白和 Ca^{2+} 依赖性 SNARE 复合物（由囊泡关联膜蛋白 7 和 SNARE 蛋白 7 组成）的介导下，吞噬体与溶酶体融合形成酸性吞噬溶酶体，通过水解酶、脂肪酶等其他效应分子降解凋亡细胞内容物^[7,18-21]。

综上所述，本研究总结了调控胞葬作用的关键信号通路，这些信号通路构成了胞葬作用的分子基础，对维持组织稳态、抑制炎症及促进损伤后修复具有重要价值^[22,23]。见表 1。

表1 胞葬相关关键信号分子及功能（部分）
Table 1 Key signaling molecules and functions involved in efferocytosis (partial)

信号 Signal	信号分子/配体 Signal molecule/ligand	表达来源 Source	受体/ 感受器 Receptor/sensor	主要功能 Main function
	C-X3-C 基序趋化因子配体 1 ^[8-11] CX3CL1	凋亡细胞 Apoptotic cells	C-X3-C 基序趋化因子受体 1 CX3CR1	招募表达 CX3CR1 的吞噬细胞 Recruits CX3CR1-expressing phagocytes
	溶血磷脂酰胆碱 ^[8-11] LPC	凋亡细胞膜 Apoptotic cell membrane	G 蛋白偶联受体 132 GPR132	辅助招募吞噬细胞 Assists in recruiting phagocytes
	腺苷三磷酸/尿苷三磷酸 ^[8-11] ATP/UTP	早期凋亡细胞 Early apoptotic cells	嘌呤能受体 P2Y2 P2Y2	建立化学趋化梯度，诱导巨噬细胞聚集 Establishes a chemotactic gradient, and induces macrophages accumulation
“Find-me”信号 “Find-me” signals	鞘氨醇-1-磷酸 ^[8-11] S1P	凋亡细胞 Apoptotic cells	鞘氨醇-1-磷酸受体 S1PRs	促进吞噬细胞迁移 Promotes phagocyte migration
	磷脂酰丝氨酸 ^[12-14] PS	外翻的凋亡细胞膜 Exposed apoptotic cell membrane	TAM 受体酪氨酸激酶家族，整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ TAM RTKs, $\alpha\text{v}\beta 3$	核心“吃我”信号，启动吞噬程序 Core “eat-me” signal, initiates the phagocytosis program
	钙网蛋白 ^[6,7] CRT	凋亡细胞 Apoptotic cells	分化簇 91 CD91	早期“吃我”信号之一，与 PS 协同作用，促进识别 Early “eat-me” signal, synergizes with PS to promote recognition
“Eat-me”信号 “Eat-me” signals	细胞间黏附分子 3 ^[6,7] ICAM3	凋亡细胞 Apoptotic cells	分化簇 14 CD14	在特定情况下作为“吃我”信号 Acts as an “eat-me” signal under specific conditions
	分化簇 47 ^[7, 15-17] CD47	健康细胞表面 Healthy cell surface	信号调节蛋白 α SIRP α	经典“别吃我”信号，防止健康细胞被误吞 Classic don’t-eat-me” signal, prevents healthy cells from being erroneously engulfed
	分化簇 24 ^[7, 15-17] CD24	健康细胞表面 Healthy cell surface	唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素-10 Siglec-10	同 CD47 Similar to CD47
“Don’t-eat-me”信号 “Don’t-eat-me” signals	分化簇 31 ^[7] CD31	细胞连接处 Cell junctions	分化簇 31 CD31	同型结合传递排斥信号 Homophilic binding transmits repulsive signals

2 OA 风险因素可导致胞葬作用缺陷

2.1 肥胖导致胞葬作用缺陷

肥胖是引发 OA 的主要风险因素之一，其增加关节机械负荷、改变体内微环境以促进 OA 发展^[24,25]。Li 等^[26]和 Luo 等^[27]在各自的研究中均发现肥胖小鼠会出现胞葬作用缺陷的现象；而在肥胖相关 OA 中，Yao 等^[28]的进一步研究显示，在肥胖患者和 Apoe^{-/-}小鼠的 OA 滑膜组织中，滑膜 M1 巨噬细胞的浸润增加，使得维生素 K 依赖性蛋白 6（growth arrest-specific protein 6, Gas6）表达被抑制。Gas6 是胞葬作用过程中的关键桥接蛋白，它通过与 TAM RTKs 的相互作用促进巨噬细胞介导的胞葬作用^[4,29]。这表明在肥胖会导致 M1 型巨噬细胞积累并下调 Gas6 分泌水平，致使胞葬作用缺陷。而关于肥胖对胞葬作用各个阶段的具体影响以及抑制胞葬作用的关键分子机制已在另一篇综述中详细阐明^[30]，本综述不再赘述。

2.2 衰老导致胞葬作用缺陷

OA 作为典型的衰老相关疾病，细胞衰老一直是涉及老年 OA 患者的研究重点。已有研究证明，相比于年轻型巨噬细胞，衰老型巨噬细胞对凋亡细胞的胞葬能力有明显下降^[31]。Xu 等^[32]揭示了衰老是如何引起胞葬作用缺陷：在正常人体中，沉默调节蛋白 6（sirtuin 6, SIRT6）可以通过调控转录暂停机制，抑制 CD47 和 SIRP α 的转录，而随着年龄增长，SIRT6 逐渐耗竭，导致凋亡细胞表面的 CD47 和巨噬细胞表面的 SIRP α 表达升高，使得凋亡细胞逃脱胞葬。Schloesser 等^[33]发现，各种方式诱导的衰老成纤维细胞在体外与巨噬细胞共培养时均不会被吞噬，此外，衰老成纤维细胞还通过直接物理接触巨噬细胞的方式，使巨噬细胞清除凋亡细胞（胞葬作用）的能力显著下降，作者将这种不依赖衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）产生的抑制作用称为衰老细胞介导的胞葬作用抑制（senescent cell-mediated efferocytosis suppression, SCES）；作者在实验中证明，SCES 是由于衰老细胞主动增加自身 CD47 的表达（衰老上皮细胞中 CD24 也存在高表达），并通过谷氨酰胺酰肼环转移酶和谷氨酰胺酰肼环转移酶样蛋白酶的共同修饰与巨噬细胞表面的 SIRP α 受体高效结合，激活其下游的 Src 同源区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 1 传递抑制性信号，阻断胞葬过程中的细胞骨架重排，从而抑制巨噬细胞介导的胞葬作用。于是，不断积累的凋亡细胞持续排出 SASP，加重 OA 患者的组织结构和功能损害，并破坏干细胞介导的组织再生^[34]。

2.3 其他风险因素导致胞葬作用缺陷

OA 是多因素共同作用的结果，除细胞肥胖和衰老外，还与遗传、性别、其他疾病等因素相关^[35]。已有许多研究表明，慢性炎症性疾病存在多种机制导致胞葬作用缺陷，尤其是与 OA 高度关联的糖尿病和心血管疾病^[4,36]。不过，关于这些危险因素是如何引起骨骼中的胞葬作用缺陷进而促进 OA 的发展缺少系统性的论述，未来可以增加对这个方面的关注。

3 胞葬作用缺陷对 OA 的影响

OA 从发生到晚期可表现多种类型的关节病理变化，其中软骨退化、滑膜炎症、软骨下骨损伤和骨赘形成是主要的病理特征^[37]。

3.1 软骨退化

已有研究证明，软骨退化在目前几乎是不可逆的，并且在与 OA 的相互作用中会进一步加重^[38]。胞葬作用缺陷主要通过加剧促炎环境恶化从而加重软骨退化，当各种原因引起关节内胞葬作用缺陷时，关节内的凋亡细胞无法被有效清除，致使促炎性细胞因子分泌增多，其中被认为与 OA 关节软骨破坏高度相关的是肿瘤坏死因子 α 、白介素 1 和白介素 6，这是因为这些炎性细胞因子能刺激软骨细胞过量分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）和聚集蛋白聚糖酶——这些酶被认为会引起蛋白聚糖流失和胶原网络崩解，最终导致软骨退化^[38-40]。

3.2 滑膜炎

滑膜炎在 OA 病程中几乎全程参与，但其导致的临床症状（肿胀、疼痛等）是间歇性和波动性

的,并随着 OA 进展越来越频繁,是 OA 后期的关键症状。Li 等^[41]介绍了在“炎性衰老”状态(衰老过程中表现的一种慢性低度性的无菌性炎症状态)中,导致胞葬作用缺陷的关键分子机制——炎症环境中金属蛋白酶对 MerTK 受体的蛋白裂解作用增强,阻碍了巨噬细胞对凋亡细胞的识别,进而促进凋亡细胞的积累和促炎性因子的释放,加重滑膜炎症状。还有研究证据支持,巨噬细胞介导的胞葬作用与巨噬细胞从促炎 M1 型向抗炎 M2 型的转化之间关联密切,且这一过程受到代谢重编程和信号通路的动态调控^[22,42,43]。胞葬过程异常,会导致巨噬细胞无法从 M1 型转化为 M2 型,使得滑膜组织内 M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞比例失衡,从而加重滑膜炎症状^[44]。总而言之,巨噬细胞 M1 或 M2 的失衡是驱动 OA 炎症和软骨退变的核心环节,通过各种途径调节这种极化失衡是重要的治疗思路,而通过维持胞葬正常功能是其中一个重要的方法^[45-48]。由此可见,胞葬作用缺陷会导致凋亡细胞积累,最终发生继发性坏死,释放损伤相关分子以及促炎性细胞因子,激活免疫细胞,致使滑膜炎持续存在。

3.3 软骨下骨损伤

软骨下骨损伤在 OA 的各个阶段中表现并不相同,关键在于破骨细胞和成骨细胞分别介导的骨吸收和骨形成之间的平衡,即骨稳态^[49]。An 等^[50]发现,高葡萄糖环境能够抑制巨噬细胞通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号途径来表达 MerTK,进而抑制破骨细胞胞葬,致使破骨细胞骨吸收能力异常增强,损伤软骨下骨。成骨细胞由骨髓间充质干细胞分化而来,可以促进骨生成并与破骨细胞共同维持正常的软骨下骨。Xu 等^[32]证实了胞葬作用缺陷使凋亡成骨细胞无法被有效清除,进而引发炎症和软骨下骨损伤。除破骨细胞和成骨细胞外,巨噬细胞对骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的胞葬作用在骨稳态的调节过程中同样重要,骨髓来源的巨噬细胞能过影响凋亡 BMSCs 的胞葬过程调节其成骨分化能力,对调节骨稳态具有重要意义^[7,51-53]。

3.4 骨赘形成

在 OA 病程中,关节损伤致使关节的稳定性下降,机体为了重新稳定关节,会在应力集中的部位形成骨赘,这一现象在早期 OA 中可视为一种代偿机制,但随着 OA 病情加重,骨赘不断长大,最终会侵犯到关节活动的空间或是摩擦、撞击到周围的软组织(如滑膜、韧带)和神经,引发疼痛甚至关节畸形^[54],促进骨赘形成的原因众多,而滑膜巨噬细胞是介导骨赘形成的关键细胞之一^[55,56]。尽管目前尚无直接证据表明胞葬作用缺陷可直接引发骨赘形成,但由于胞葬缺陷可能导致滑膜巨噬细胞 M1/M2 极化失衡,可以推测胞葬缺陷通过调控巨噬细胞分泌相关因子间接参与骨赘形成。

基于以上分析,胞葬作用缺陷程度随 OA 病程进展而进行性加重,并在晚期 OA 中致使凋亡细胞大量积累引发继发性坏死,同时破坏软骨下骨稳态与滑膜抗炎微环境,进一步加重 OA 症状。

4 胞葬的干预策略

前文已阐释了巨噬细胞介导的胞葬作用缺陷在推动 OA 病情进展中的重要地位,深入探索胞葬作用有助于进一步认识 OA 关节内发生的具体机制,同时改拓展了 OA 的治疗思路。

4.1 小分子药物

Zhang 等^[57]首次验证了 IDN5706(贯叶金丝桃素的四氢衍生物)能够增加 OA 大鼠模型关节软骨中自噬体结构的数量,提高自噬相关蛋白水平,并降低自噬抑制因子水平,以及软骨细胞中软骨损伤相关因子水平,从而预防和减缓 OA 大鼠的关节软骨症状。在之后的研究中,Zhang 等^[58]进一步探讨了 IDN5706 的作用机制,并首次揭示了 IDN5706 能诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,增强 M2 巨噬细胞介导的胞葬作用,上调胞葬相关蛋白 Gas6 和 MerTK 的表达;在动物实验中,细胞外信号调节激酶 5 抑制剂 XMD8-92 抑制胞葬作用后, IDN5706 对滑膜炎症和细胞凋亡的改善作用被削弱;表明 IDN5706 可以通过促进 OA 大鼠的胞葬作用减轻 OA 滑膜炎症,从而有助于 OA 的治疗。

中医常运用桂类药材治疗痹症,杨云皓等^[59]发现在大鼠 II 型胶原诱导性关节炎模型中,各种剂量的桂皮醛(肉桂树皮挥发油的主要成分)均能够降低骨桥蛋白水平、抑制炎症反应,从而改善关节损伤,发挥治疗作用。苏子珊等^[60]进一步验证了桂皮醛能够抑制 RhoA/ROCK1/MLC 信号通路,从而促

进 F-肌动蛋白网络分支和吞噬突触形成, 增强了巨噬细胞介导的胞葬作用, 有助于维护 OA 中滑膜组织稳态, 减轻炎性浸润和病理损伤。

4.2 电针干预疗法

电针治疗是通过电针器输出微量低频脉冲电流, 结合传统针刺进行治疗的中医疗法。临床和基础研究均已证实电针疗法能够有效减少关节内促炎性细胞因子的释放, 保护软骨细胞, 从而缓解 OA 患者的疼痛和关节损伤^[61]。李萌萌等^[62]进一步探究了电针疗法干预创伤后膝 OA 的分子机制, 实验选取双侧“阳陵泉、太溪、血海、足三里”穴位。结果表明, 接受电针干预的 OA 大鼠的关节软骨及软骨下骨中 AXL 表达增加, MMP13 和 Gas6 表达显著降低, 据其推测, 电针干预可能通过上调 AXL 受体, 激活 Gas6/AXL 信号通路, 促进巨噬细胞的胞葬作用, 从而抑制炎症反应, 缓解 OA 症状^[62]。需要说明的是, 前文介绍的 Gas6 表达水平与胞葬作用的协同性, 与该研究的观察到的电针干预后 Gas6 表达降低的发现相矛盾, 可能的原因之一是存在其他尚未明晰的信号通路, 但需要更多研究数据支持。

4.3 靶向递送系统

靶向递送系统能够将药物精准输送到病灶处, 从而达到改善疗效、降低副作用的目的。Xiong 等^[63]开发了一种病灶靶向的醛基和甲基丙烯酸酐双修饰的水凝胶微球 A-Lipo/PAHM, 负载促凋亡脂质体和血小板衍生生长因子-BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB); 实验结果显示, 该微球能够精准定位患处软骨, 并在可控条件下持续释放 A-Lipo 和 PDGF-BB 并提高原位胞葬作用的效率。Wang 等^[64]开发了一种趋化因子配体 19 修饰的原位促胞葬水凝胶微球 H-C@IL (巨噬细胞极化转换器), 负载免疫脂质体; H-C@IL 可以激活 M0 巨噬细胞中的维生素 K 依赖蛋白 S、T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域包含蛋白 4 等蛋白以增强原位胞葬能力。Liu 等^[65]设计了一种以含氯喹聚合物 (polymeric chloroquine, pCQ) 为载体负载超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的新型纳米颗粒 pCQ/SOD, 该纳米颗粒能限制巨噬细胞衰老以维持其介导胞葬作用, pCQ/SOD 还可以通过调控 STAT3/ADAM17/MerTK 信号通路增强巨噬细胞介导的胞葬作用。Khalilzad 等^[66]的研究发现细胞凋亡过程中的产物——凋亡细胞外囊泡 (apoptotic extracellular vesicles, ApoEVs) 可以利用其天然的靶向性装载和精准递送化疗药物和免疫激动剂, 其表面存在的 CRT 可以增强巨噬细胞活性并使其对 ApoEVs 进行胞葬。

4.4 干细胞疗法

干细胞疗法是一种利用人体自身细胞修复受损组织的治疗方法, 目前主要用于传统疗法难以奏效的疾病, 其中包括 OA。干细胞治疗 OA 的相关研究已相当广泛, 然而关注其作用机制是否涉及对胞葬作用调控的研究数量较少^[67,68]。在牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs) 缓解滑膜炎症状的过程中, DPSCs 可能通过增强线粒体自噬来促进 M2 巨噬细胞介导的胞葬作用, 不过其具体机制尚不明确^[69]。

综上, 通过调控胞葬作用干预骨关节炎的研究尚处起步阶段: 小分子药物虽具备治疗潜力, 却存在未知不良反应隐患; 靶向递送系统虽可精准作用病灶、降低脱靶损伤, 但其长期使用安全性仍有待系统评估; 电针疗法虽临床应用广泛、可有效缓解关节不适, 内在作用机制却尚未完全阐明; 干细胞疗法虽兼具抗炎与组织修复双重优势, 却受制于治疗费用高昂、免疫排斥风险及相关伦理争议等多重难题。未来需对以上问题进行整合, 并针对 OA 临床分型进一步细化研究, 探索改善胞葬作用向临床转化的途径。

5 结语

随着世界人口老龄化程度加重, 全球范围内的 OA 患者可预见的将持续增长。OA 涉及多种类型的细胞及其效应因子, 其中胞葬作用在 OA 发生进展中起重要作用, 可导致并发或继发的如关节畸形、滑膜炎、骨质疏松等症状或疾病。随着各项学科的发展和各类科学仪器的应用, 目前已明确了部分调控胞葬作用机制的关键因子, 以及其作用机制的上游/下游信号通路。然而调控胞葬作用所涉及的因子较多, 机制较为复杂, 尽管近年来的研究已有很大进展, 但仍不清楚正常关节软骨或 OA 关节

软骨中胞葬的完整机制。因此深入研究胞葬作用的基本机制以及如何对其良性调控,或许能为 OA 患者带来新的治疗策略。

未来的研究应着重于 3 个方向:首先是要继续明确影响 OA 中胞葬作用的关键分子,并据此开发特异性激动剂或抑制剂;其次,可以建立一个评估胞葬作用的体系,为判断 OA 发生进展提供相关依据;最后,要继续推进靶向胞葬的联合疗法的探索,为临床延缓 OA 病情、减少患者痛苦提供更多选择。

【参考文献】

- [1] 李明超, 张力, 时孝晴, 等. 温经活血外治法通过抑制 NGF/TrKA 信号通路改善膝骨关节炎外周痛敏的机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(7): 693-701.
Li M C, Zhang L, Shi X Q, et al. Experimental study on the improvement of peripheral hyperalgesia in KOA through inhibition of NGF/TrKA signaling pathway by warming channels and activating blood circulation external treatment [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(7): 693-701.
- [2] 吴昊天. 骨关节炎疾病负担与危害 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16(1): 5-12.
Wu H T. Disease burden and harm of osteoarthritis [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2025, 16(1): 5-12.
- [3] Priol R, Pasquier G, Putman S, et al. Trajectory of chronic and neuropathic pain, anxiety and depressive symptoms and pain catastrophizing after total knee replacement. Results of a prospective, single-center study at a mean follow-up of 7.5 years [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2023, 109(5): 103543.
- [4] Kawano M, Nagata S. Efferocytosis and autoimmune disease [J]. Int Immunol, 2018, 30(12): 551-558.
- [5] Decathelineau A M, Henson P M. The final step in programmed cell death: phagocytes carry apoptotic cells to the grave [J]. Essays Biochem, 2003, 39: 105-117.
- [6] Batoon L, Hawse J R, McCauley L K, et al. Efferocytosis and bone dynamics [J]. Curr Osteoporos Rep, 2024, 22(5): 471-482.
- [7] Moon B, Yang S, Moon H, et al. After cell death: the molecular machinery of efferocytosis [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8): 1644-1651.
- [8] Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann B L, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(7): 398-414.
- [9] Lauber K, Bohn E, Blumenthal S G, et al. Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal [J]. Cell, 2003, 113(6): 717-730.
- [10] Elliott M R, Chekeni F B, Trampont P C, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance [J]. Nature, 2009, 461(7261): 282-286.
- [11] Truman L A, Ford C A, Pasikowska M, et al. CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis [J]. Blood, 2008, 112(13): 5026-5036.
- [12] Segawa K, Nagata S. An apoptotic 'eat me' signal: phosphatidylserine exposure [J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(11): 639-650.
- [13] DeRyckere D, Huelse J M, Earp H S, et al. TAM family kinases as therapeutic targets at the interface of cancer and immunity [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(11): 755-779.
- [14] Suzuki J, Denning P D, Imanishi E, et al. Xk-related protein 8 and CED-8 promote phosphatidylserine exposure in apoptotic cells [J]. Science, 2013, 341(6144): 403-406.
- [15] Barkal A A, Brewer R E, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy [J]. Nature, 2019, 572(7769): 392-396.
- [16] Momčilović S, Milošević M, Kočović D M, et al. Macrophages at the crossroads of chronic stress and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(14): 6838.
- [17] Razi S, Yaghmoorian Khojini J, Kargarijam F, et al. Macrophage efferocytosis in health and disease [J]. Cell Biochem Funct, 2023, 41(2): 152-165.
- [18] Taefehshokr N, Yin C, Heit B. Rab GTPases in the differential processing of phagocytosed pathogens versus efferocytosed apoptotic cells [J]. Histo Histopathol, 2021, 36(2): 123-135.
- [19] Rink J, Ghigo E, Kalaidzidis Y, et al. Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes [J]. Cell, 2005, 122(5): 735-749.
- [20] Flannagan R S, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis [J]. Annu Rev Pathol, 2012, 7: 61-98.
- [21] Vieira O V, Botelho R J, Rameh L, et al. Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinases in phagosome formation and maturation [J]. J Cell Biol, 2001, 155(1): 19-25.
- [22] Thai L M, O'Reilly L, Reibe-Pal S, et al. β -cell function is regulated by metabolic and epigenetic programming of islet-associated macrophages, involving Axl, Mertk, and TGF β receptor signaling [J]. iScience, 2023, 26(4): 106477.
- [23] Li B, Xin Z, Gao S, et al. SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis [J]. Theranostics, 2023, 13(1): 231-249.
- [24] Tang S, Zhang C, Oo W M, et al. Osteoarthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11: 10.
- [25] Wijesinghe S N, MacLeod M, Northall E, et al. From fat to flame: Multi-omic insights into how adipose-joint crosstalk stokes the fires of osteoarthritis [J]. Osteoarthr Cartil, 2026, 34(3): 395-404.
- [26] Li S, Sun Y, Liang C P, et al. Defective phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in atherosclerotic lesions of ob/ob mice and reversal by a fish oil diet [J]. Circ Res, 2009, 105(11): 1072-1082.
- [27] Luo B, Wang Z, Zhang Z, et al. The deficiency of macrophage erythropoietin signaling contributes to delayed acute inflammation resolution in diet-induced obese mice [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(2): 339-349.
- [28] Yao Z, Qi W, Zhang H, et al. Down-regulated GAS6 impairs synovial macrophage efferocytosis and promotes obesity-associated osteoarthritis [J]. eLife, 2023, 12: e83069.
- [29] Miao Y R, Rankin E B, Giaccia A J. Therapeutic targeting of the functionally elusive TAM receptor family [J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(3): 201-217.
- [30] 杨凤英, 赵玉晴, 油惠娟, 等. 巨噬细胞的胞葬作用: 肥胖相关代谢性疾病治疗的新靶向 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(2): 430-440.

- Yang F, Zhao Y, You H, et al. Macrophage efferocytosis: a new target for the treatment of obesity-related metabolic diseases [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(2): 430-440.
- [31] Hu H, Cheng X, Li F, et al. Defective efferocytosis by aged macrophages promotes STING signaling mediated inflammatory liver injury [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 236.
- [32] Xu R, Xie H, Shen X, et al. Impaired efferocytosis enables apoptotic osteoblasts to escape osteoimmune surveillance during aging [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(36): e2303946.
- [33] Schloesser D, Lindenthal L, Sauer J, et al. Senescent cells suppress macrophage-mediated corpse removal via upregulation of the CD47-QPCT/L axis [J]. *J Cell Biol*, 2023, 222(2): e202207097.
- [34] Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence [J]. *Nature*, 2014, 506(7488): 316-321.
- [35] Glyn-Jones S, Palmer A J, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [36] Mahmoudi A, Firouzjaei A A, Darijani F, et al. Effect of diabetes on efferocytosis process [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10849-10863.
- [37] Deroyer C, Charlier E, Neuville S, et al. CEMIP (KIAA1199) induces a fibrosis-like process in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 103.
- [38] Jenei-Lanzl Z, Zaucke F. Osteoarthritis year in review 2024: biology [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2025, 33(1): 58-66.
- [39] Huang M J, Wang L, Jin D D, et al. Enhancement of the synthesis of n-3 PUFAs in fat-1 transgenic mice inhibits mTORC1 signalling and delays surgically induced osteoarthritis in comparison with wild-type mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1719-1727.
- [40] Horváth E, Sólyom Á, Székely J, et al. Inflammatory and metabolic signaling interfaces of the hypertrophic and senescent chondrocyte phenotypes associated with osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16468.
- [41] Li G, Xu J, Tian X, et al. Efferocytosis: the art of cellular clearance and novel perspectives in disease therapy [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 268.
- [42] Kim H, Wang S Y, Kwak G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(20): 1900513.
- [43] Willenborg S, Sanin D E, Jais A, et al. Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(12): 2398-2414.e9.
- [44] Liu B, Zhang M, Zhao J, et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5009-5014.
- [45] Yin X, Wang Q, Tang Y, et al. Research progress on macrophage polarization during osteoarthritis disease progression: a review [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 584.
- [46] 熊倩, 李裕柳, 张执正, 等. 巨噬细胞极化对骨性关节炎发展进程和治疗效果影响的研究进展 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(5): 1437-1444.
- Xiong Q, Li Y, Zhang Z, et al. Research progress in effect of macrophage polarization on development process and treatment effect of knee osteoarthritis [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2025, 51(5): 1437-1444.
- [47] 院一蔚, 叶子丰, 张乐, 等. 巨噬细胞极化与其他细胞共作用在骨关节炎各阶段的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(10): 1535-1541.
- Yuan Y, Ye Z, Zhang L, et al. The role of macrophage polarization in interacting with other cells in various stages of osteoarthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2025, 31(10): 1535-1541.
- [48] Hu J, Wang J. Macrophages: pivotal orchestrators and emerging therapeutic targets in osteoarthritis pathogenesis [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 1250.
- [49] Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. The osteocyte and its osteoclastogenic potential [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1121727.
- [50] An Y, Zhang H, Wang C, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12515-12527.
- [51] Sinder B P, Zweifler L, Koh A J, et al. Bone mass is compromised by the chemotherapeutic trabectedin in association with effects on osteoblasts and macrophage efferocytosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10): 2116-2127.
- [52] Rao V V, Wechsler M E, Cravens E, et al. Granular PEG hydrogels mediate osteoporotic MSC clustering via N-cadherin influencing the pro-resorptive bias of their secretory profile [J]. *Acta Biomater*, 2022, 145: 77-87.
- [53] Quarato E R, Salama N A, Li A J, et al. Efferocytosis by bone marrow mesenchymal stromal cells disrupts osteoblastic differentiation via mitochondrial remodeling [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 428.
- [54] Zhang L, Lin C, Jin J, et al. Respective association of joint space narrowing and osteophyte formation with knee symptoms and function in China [J]. *J. Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 366-366.
- [55] 张虎林, 王亮, 喻琳, 等. 滑膜巨噬细胞在骨性关节炎发病机制中的作用及其潜在应用研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(4): 590-595.
- Zhang H L, Wang L, Yu L, et al. Advances in the role and potential application of synovial macrophages in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2022, 28(4): 590-595.
- [56] Ferrao Blanco M N, Bastiaansen Jenniskens Y M, Kops N, et al. Intra-articular injection of triamcinolone acetone sustains macrophage levels and aggravates osteophytosis during degenerative joint disease in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(11): 2771-2784.
- [57] Zhang J, Wang S, Rong G, et al. Tetrahydroperforin prevents articular cartilage degeneration and affects autophagy in rats with osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5261-5268.
- [58] Zhang J, Cheng F, Rong G, et al. IDN5706 inhibits synovial inflammation via inducing M2 polarization of synovial macrophages in osteoarthritis rats [J]. *Pharmacology*, 2024, 109(3): 156-168.
- [59] 杨云皓, 李发菊, 许望东, 等. 桂皮醛对关节炎大鼠炎症因子及骨桥蛋白的作用 [J]. *西部医学*, 2023, 35(11): 1566-1571.
- Yang Y H, Li F J, Xu W D, et al. Effect of cinnamaldehyde on inflammatory factors and osteopontin in arthritic rats [J]. *Med J West China*, 2023, 35(11): 1566-1571.
- [60] 苏子珊, 于利凯, 田地, 等. 桂皮醛抑制 RhoA/ROCK1/MLC 通路改善膝骨关节炎小鼠滑膜巨噬细胞胞葬作用 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(9): 1636-1643.
- Su Z S, Yu L K, Tian D, et al. Cinnamaldehyde enhances synovial macrophage efferocytosis in KOA mice by regulating RhoA/ROCK1/MLC pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, 41(9): 1636-1643.
- [61] Luo H, Jing C, Liu H. Curative effect of electroacupuncture and manual acupuncture for knee osteoarthritis: a meta-analysis [J]. *Iran J Public*

- Health, 2024, 53(9): 1951-1963.
- [62] 李萌萌, 牛尚博, 黄夏荣, 等. 电针干预对创伤后膝骨关节炎大鼠炎症反应及 Gas6、Axl 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45 (20): 5004-5009.
- Li M M, Niu S B, Huang X R, et al. Effects of electroacupuncture on inflammatory response and expressions of Gas6 and Axl in rats with post-traumatic knee osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2025, 45(20): 5004-5009.
- [63] Xiong W, Han Z, Ding S L, et al. In situ remodeling of efferocytosis via lesion-localized microspheres to reverse cartilage senescence [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(19): e2400345.
- [64] Wang Y, Pu C, Han Z, et al. In situ proefferocytosis microspheres as macrophage polarity converters accelerate osteoarthritis treatment [J]. Small, 2025, 21(6): 2405236.
- [65] Liu Y, Duan J, Dang Y, et al. Remodeling of senescent macrophages in synovium alleviates trauma- and aging-induced osteoarthritis [J]. Bioact Mater, 2025, 55: 42-56.
- [66] Khalilzad M A, Mohammadi J, Amirsaadat S, et al. Therapeutic potential of apoptotic vesicles in modulating inflammation, immune responses, and tissue regeneration [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 260.
- [67] Arshi A, Petrigliano F A, Williams R J, et al. Stem cell treatment for knee articular cartilage defects and osteoarthritis [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2020, 13(1): 20-27.
- [68] 张文正, 雷雪枫, 涂意辉, 等. 间充质干细胞联合生物功能支架治疗骨关节炎软骨损伤的研究进展 [J]. 临床骨科杂志, 2025, 28 (3): 454-457.
- Zhang W Z, Lei X F, Tu Y H, et al. Research progress of mesenchymal stem cells combined with biological functional scaffolds in the treatment of osteoarthritis cartilage injury [J]. J Clin Orthop, 2025, 28(3): 454-457.
- [69] Ma J, Wang X, Sun D, et al. DPSCs modulate synovial macrophage polarization and efferocytosis via PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 356.