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：膝骨关节炎动物模型研究现状与规范化评价
作者：林萌，杨加辉，张先艳，黄卫根，罗小泉，罗涛
收稿日期：2026-06-16
网络首发日期：2026-10-21
引用格式：林萌，杨加辉，张先艳，黄卫根，罗小泉，罗涛．膝骨关节炎动物模型研究现状与规范化评价[J/OL]．中国比较医学杂志．
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261020.1718.008

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。

膝骨关节炎动物模型研究现状与规范化评价

林 萌[1]，杨加辉[1]，张先艳[2]，黄卫根[1]，罗小泉[1]✉，罗 涛[2]✉

（1.江西中医药大学，南昌 330004；2.南昌大学第一附属医院血液净化中心，南昌 330006）

*通信作者 罗小泉（1966—），男，博士，教授，研究方向：实验动物学教学。E-mail:lxqdjl@126.com 罗涛（1994—），男，本科，主管护师，研究方向：血液净化及动物实验教学。E-mail:568017151@qq.com

摘要 目的 综述膝骨关节炎（KOA）动物模型的常用类型、适用边界和评价体系，为模型选择及实验报告规范化提供参考。方法 以近 5 年文献为主，围绕“模型构建-结局评价-实验报告”3 条线索，对自然发生、手术诱导、化学诱导、机械负荷、代谢相关及病证结合 KOA 动物模型进行归纳；同时纳入国际骨关节炎研究学会（OARSI）组织病理评分、全关节组织病理评价、疼痛行为和步态功能评价、显微计算机断层扫描（micro-CT）/磁共振成像（MRI）影像学及动物体内实验报告规范（ARRIVE）2.0 等方法学依据。结果 KOA 模型应按病因起点和研究目的选择。自然发生模型适合慢性退变和衰老研究，手术模型适合创伤后及关节失稳研究，向膝关节腔注射碘乙酸钠（MIA）等化学模型适合疼痛机制和镇痛药物评价，机械负荷模型适合早期应力反应研究，代谢相关模型适合肥胖、糖尿病和低度炎症背景下的 KOA 研究。仅以终末软骨切片、OARSI 软骨评分或少数软骨基质分子作为唯一结局的“单一软骨终点”，不能充分解释 KOA 的全关节病理，应联合组织病理、micro-CT/MRI、滑膜炎症、软骨下骨重塑、疼痛行为、步态功能和分子指标评价。结论 KOA 动物模型不宜以“成模快、损伤重”作为主要判断标准。以临床表型和科学问题为导向，并按 ARRIVE 2.0 报告动物来源、性别、年龄、样本量、随机化、盲法、麻醉镇痛和取材时间，可提高研究的可重复性和转化价值。

关键词 膝骨关节炎；动物模型；造模方法；疼痛行为；软骨下骨；ARRIVE 2.0

中图分类号 R684.3;R-332;R363 文献标志码 A

Research status and standardized evaluation of animal models of knee osteoarthritis

LIN Meng[1], YANG Jiahui[1], ZHANG Xianyan[2], HUANG Weigen[1], LUO Xiaoquan[1] ✉, LUO Tao[2] ✉

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;2. Blood Purification Center of the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006)

Abstract Objective To review the commonly used types, appropriate applications, and evaluation systems of animal models of knee osteoarthritis (KOA) and to provide a reference for model selection and standardized experimental reporting. Methods KOA animal models of the past 5 years were reviewed in terms of model construction, outcome assessment, and experimental reporting. The review covered spontaneous, surgically induced, chemically induced, mechanical loading-induced, metabolism-related, and combined disease–syndrome KOA animal models. Relevant methodological approaches and guidelines, including the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) histopathological scoring system, whole-joint histopathological assessment, pain-related behavior and gait assessment, micro-computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging (MRI), and the ARRIVE 2.0 reporting guidelines, were also considered. Results KOA models should be selected according to the underlying disease mechanism and research purpose. Spontaneous models are suitable for chronic degeneration and aging studies; surgical models are appropriate for post-traumatic KOA and joint instability-related research; chemically induced models, such as intra-articular injection of monosodium iodoacetate, are suitable for investigating pain mechanisms and evaluating analgesic drugs; mechanical loading models are applicable to studies of early stress responses; and metabolism-related models are appropriate for KOA research in the context of obesity, diabetes, and low-grade inflammation. Reliance on a single cartilage endpoint alone, such as terminal cartilage sections, OARSI cartilage scores, or a limited number

收稿日期：2026-06-16

基金项目：江西中医药大学教育教学改革项目（2024jzyb-27）；江西中医药大学学位与研究生教育教学改革项目（jzyjg-2024-11）。

作者简介：林萌（1998—），女，在读博士研究生，研究方向：实验动物及动物模型。E-mail:641098084@qq.com

网络首发时间：2026-10-21 10:08:27 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261020.1718.008

of cartilage matrix molecules, cannot fully characterize the whole-joint pathology of KOA. Therefore, comprehensive evaluation should integrate histopathology, micro-CT/MRI, synovial inflammation, subchondral bone remodeling, pain-related behavior, gait function, and molecular markers. Conclusion The selection of KOA animal models should not be based primarily on the speed of model establishment or damage severity. A research strategy guided by clinical phenotypes and scientific questions, together with standardized reporting of animal sources, sex, age, sample size, randomization, blinding, anesthesia, analgesia, and sampling time, in accordance with ARRIVE 2.0 guidelines, may improve the reproducibility and translational value of KOA animal studies.
Key words knee osteoarthritis; animal models; modeling method; pain behavior; subchondral bone; ARRIVE 2.0

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是骨关节炎（osteoarthritis，OA）中疾病负担最重的类型之一，也是中老年人慢性膝痛、活动受限和生活质量下降的重要原因。全球疾病负担研究显示，1990 年~2020 年骨关节炎患病人数持续增加，膝关节仍是最常累及的部位之一，至 2050 年相关负担仍可能进一步上升[1]。近年对疾病认识已经从“软骨磨损”转向“全关节疾病”。KOA 的病变涉及关节软骨、软骨下骨、滑膜、半月板、韧带、脂肪垫以及关节周围神经肌肉系统，疼痛和功能受限也并不总是与软骨损伤程度一致[2, 3]。这种认识变化直接影响动物模型的构建和评价。如果模型只呈现软骨缺损，而缺少疼痛、负重、炎症和功能改变，所得结论在临床转化时就容易被高估。

动物模型是阐明 KOA 病理机制、评价干预措施和筛选治疗策略的基础工具。近年综述和系统评价提示，KOA 模型主要包括自然发生、手术诱导、化学诱导、机械负荷、代谢相关及复合模型等类型，研究者也越来越重视模型与临床表型、结局指标之间的对应关系[4-16]。这些模型没有绝对优劣，关键在于能否回答预设问题。例如，以创伤后关节不稳为核心的问题，不能简单套用碘乙酸钠（monosodium iodoacetate，MIA）化学损伤模型；对于疼痛敏化或镇痛药物筛选研究，终末组织切片只能说明结构损伤和炎症程度，不能替代负重不对称、步态变化、机械痛敏等行为学终点，否则容易把“结构改善”等同于“疼痛改善”[10, 11, 17-21]。动物实验报告还需满足动物体内实验报告规范（Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments，ARRIVE）2.0 关于随机化、盲法、样本量估算、动物来源、性别年龄和人道终点等要求[22]。本文在原有分类基础上，进一步强调模型选择、临床表型和评价指标之间的对应关系，以期为 KOA 动物实验设计提供较为清晰的参考。

1 KOA 动物模型构建的病理学基础

KOA 动物模型首先要服务于对疾病过程的解释。临床 KOA 通常经历较长的进展期，早期可出现软骨细胞代谢异常、细胞外基质合成与降解失衡、软骨下骨微结构改变和滑膜低度炎症；随着病程推进，软骨表面粗糙、蛋白聚糖丢失、胶原网络破坏、软骨裂隙形成，并进一步出现软骨下骨硬化、骨赘形成、半月板退变和关节间隙狭窄。晚期患者主要表现为疼痛、僵硬、畸形和功能障碍。若动物实验仅在终末时间点评价软骨破坏程度，即以“单一软骨终点”作为主要结局，如仅采用终末软骨苏木精-伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色、番红 O-固绿染色、国际骨关节炎研究学会（Osteoarthritis Research Society International，OARSI）软骨评分，或Ⅱ型胶原 α1 链（collagen type II alpha 1 chain，COL2A1）、基质金属蛋白酶 13（matrix metalloproteinase 13，MMP13）等少数软骨基质分子指标，而缺乏对滑膜炎症、软骨下骨重塑、骨赘形成、疼痛行为及步态功能的同步观察，则容易将 KOA 简化为单纯软骨退变过程，难以反映其由早期力学异常和炎症激活，逐渐发展至结构重塑、疼痛形成和功能障碍的连续病理演变。近年组织病理评价已由单纯软骨损伤评分逐渐扩展到关节整体、滑膜、软骨下骨、骨赘和空间定量分析，并强调切片层面、评分区域和盲法流程的标准化[23-26]。

模型选择可从 4 个方面把关。第一是病因起点，即研究对象更接近衰老退变、创伤后不稳、炎症疼痛、代谢异常还是复合因素。第二是种属选择，小鼠适合基因和通路验证，大鼠便于关节腔操作和行为学检测，豚鼠适合自然退变，中大型动物更适合外科修复材料和转化验证。第三是疾病阶段，早期应关注力学应答、滑膜炎症和软骨下骨微结构，进展期则需要同步评价软骨、骨赘、疼痛和功能。第四是评价指标的选择，结构终点、疼痛终点和分子终点不能互相替代。国内近年关于手术诱导中重度模型、病证结合模型以及中医药干预背景下 KOA 模型的研究提示，模型评价应同时说明成模依

据、病理层级和实验用途，而不应只报告“造模成功率”[27-31]。

动物种属同样影响模型解释。啮齿类动物成本低、繁殖快、遗传背景清楚，适合机制探索和高通量药效筛选；但其膝关节尺寸、软骨厚度、直立负重方式和活动模式与人类差异较大。兔、犬、羊、猪和马等中大型动物在关节结构、负重状态和软骨厚度方面更接近人类，适用于半月板损伤、软骨修复、关节腔注射材料和外科转化研究，但成本、伦理、样本量和实验周期要求更高。因此，啮齿类动物与中大型动物不是简单替代关系，而是分别对应机制研究和转化验证的不同阶段。

2 常见 KOA 动物模型

2.1 自然发生模型及中大型动物模型的应用

自然发生模型是指动物在未接受外科损伤、化学刺激或人为负荷干预的情况下，随着年龄增长或遗传背景影响而自发出现 KOA 样病变。这类模型的主要价值在于模拟人类原发性 KOA 的慢性进展。与手术或化学模型相比，自然发生模型的病变不是由单次强刺激引起，而是在年龄、体质量、遗传易感性、负荷变化和代谢状态共同作用下逐渐形成。Dunkin Hartley 豚鼠、STR/ort 小鼠、老龄 C57BL/6 小鼠以及 SAMP8 快速衰老小鼠均可出现不同程度的自发性 OA 样改变，其中 SAMP8 雄鼠模型被报道具有衰老背景下软骨退变、软骨下骨改变和疼痛行为等特点[4, 9, 32]。自然发生模型适合研究衰老、长期代谢状态、慢性炎症和疾病自然史，也适合观察干预措施对病程进展的长期影响。其不足也很明确：成模周期长，个体差异较大，病变发生时间不完全一致，且难以明确单一因素在疾病发生中的因果作用。若研究目标是快速比较镇痛效果或短周期药效筛选，自然发生模型通常不是首选。相反，当研究问题涉及衰老相关退变、自然病程、性别年龄差异或多组织同步变化时，这类模型的解释力更强。

中大型动物模型处于自然发生模型与转化验证之间。犬前交叉韧带自然断裂、羊半月板切除、羊胫股关节力线调整以及大型动物稳定力学背景下的炎症诱导模型，均被用于创伤后 KOA、半月板损伤后软骨下骨重塑和软骨修复策略研究[33-38]。这些模型能更好地容纳影像学、关节镜、植入材料和康复负重评价，但研究设计中必须报告动物年龄、性别、体质量、活动条件和双侧关节处理方式。近年大型动物模型综述指出，性别和年龄在许多研究中报告不足，这会影响模型结果向临床人群外推[33]。

2.2 手术诱导模型

手术诱导模型是 KOA 研究中应用最广的一类模型。其基本思路是通过破坏膝关节稳定结构或改变半月板功能，使关节受力分布异常，进而诱发软骨退变、软骨下骨重塑、滑膜炎症和骨赘形成。常用模型包括前交叉韧带切断（anterior cruciate ligament transection，ACLT）、内侧半月板失稳（destabilization of the medial meniscus，DMM）、半月板切除、半月板后根损伤以及非侵入性前交叉韧带断裂模型等[27,39-43]。

ACLT 模型通过切断前交叉韧带造成膝关节前后向不稳，使胫股关节长期处于异常剪切力和压力作用下。该模型病变进展较快，结构损伤明显，适合研究创伤后 KOA、关节不稳、软骨下骨重塑和外科干预。但 ACLT 损伤较重，炎症和创伤反应较强，若研究目标是慢性原发性 KOA 或轻中度退变，应谨慎解释。DMM 模型通过切断内侧半月板胫骨韧带，使内侧半月板失稳并逐步引起内侧胫股关节退变。与 ACLT 相比，DMM 模型创伤相对较小、进展较缓，较适合研究力学失衡后的早中期病理机制。DMM 模型存在明显的性别差异，雄性小鼠通常出现更稳定的结构退变和疼痛表型，雌性小鼠的病变进展可能较慢且个体差异更大[40]。

半月板切除和半月板后根损伤模型可更直接地模拟半月板功能丧失后负荷传导异常。后根损伤模型能较快造成半月板外突和内侧室压力升高，适用于研究半月板损伤向 KOA 转化的早期机制[42, 43]。非侵入性前交叉韧带断裂模型通过机械加载造成关节内损伤，减少开关节手术本身带来的炎症干扰，有助于区分创伤力学事件与手术创伤反应[39]。手术模型的共同局限在于依赖术者经验，损伤程度、手术创面、术后活动和镇痛方案均会影响病变进程。实验报告应明确手术入路、损伤结构、术后镇痛、随机化分组、盲法评分和取材时间。

2.3 化学诱导模型

化学诱导模型通过向膝关节腔注射 MIA、胶原酶、木瓜蛋白酶等药物造成软骨细胞代谢障碍、基质破坏或关节炎症反应。其中 MIA 模型使用最广。MIA 可抑制软骨细胞糖酵解关键酶，导致软骨细胞死亡、蛋白聚糖丢失、软骨破坏和继发性软骨下骨改变。该模型疼痛行为出现较快，成模稳定，操作简便，常用于疼痛机制、镇痛药物和行为学评价[17-21]。MIA 模型的优势在于疼痛表型清楚，适合观察负重不对称、动态负重、步态变化、机械痛敏和药物镇痛反应。MIA 模型的疼痛行为具有较明显的时间梯度，造模后 1~7 d 通常更接近化学损伤后的快速痛敏和急性炎症反应，可重点记录膝关节肿胀或直径、膝关节屈曲评分、足底机械痛阈、保护性负重、动态负重和步态初步改变；10~14 d 可作为急性炎症向持续性痛敏转化的过渡窗口；21 d 及以后更适合作为慢性痛维持期，此时应优先观察动态负重、步态参数、自发活动或挖掘/跑轮等非诱发性行为，并结合足底机械痛敏、关节结构和神经敏化指标解释镇痛效应。已有研究在 MIA 注射后 1、3、5、7、10、14、21 和 28 d 连续评估膝关节直径、负重比例、膝关节屈曲评分和机械刺激反应，并在不同时间点进行组织病理观察；动态负重研究也提示 MIA 模型早期存在保护性避用患肢行为，而负重比例可出现第 3 天和第 21 天的双峰式变化；在慢性期研究中，MIA 注射后 9~42 d 的步态参数改变和机械痛敏被认为是较稳健的疼痛行为终点[20,21, 44-46]。

近年研究使用步态分析、动态负重和临床有效药物验证 MIA 模型，提示慢性期疼痛行为比单一足底机械阈值更能反映关节源性疼痛[18-21]。该模型也被用于研究骨关节传入神经敏化，脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、artemin、神经生长因子（nerve growth factor，NGF）/原肌球蛋白受体激酶 A（tropomyosin receptor kinase A，TrkA）等通路与 MIA 诱导疼痛持续化关系密切[44,47-49]。不过，MIA 的病因起点是化学损伤，不等同于临床 KOA 的慢性力学退变。其软骨破坏可较为剧烈，剂量和取材时间决定病变严重程度。研究软骨修复材料或慢性原发性 KOA 机制时，不宜把 MIA 模型结果直接外推到所有 KOA 人群。

胶原酶模型主要通过破坏韧带和关节囊胶原结构造成关节不稳，可出现滑膜炎症和继发性软骨破坏；木瓜蛋白酶模型以蛋白聚糖降解为主，病变起点更接近基质破坏。两类模型操作较为简便，但病理起点与临床 KOA 仍存在距离。化学模型用于镇痛筛选时应把结构损伤评分与疼痛行为分开报告，用于机制研究时应说明药物剂量、注射体积、批号、关节腔定位方式和是否出现急性炎症反应。

表1 MIA模型不同时程疼痛行为评价建议

Table 1 Recommended pain-behavior assessments at different time points in the MIA model

观察时间窗 Observation window	主要病理/疼痛特征 Main pathological/pain features	建议核心评价指标 Recommended core outcome measures	推荐报告要点 Key reporting items
1~7 d 急性痛/快速痛敏期[21,45,46] 1~7 d: acute pain/rapid sensitization phase	化学损伤后局部炎症、肿胀、保护性避用患肢和诱发痛较突出 Prominent local inflammation, swelling, protective avoidance of the affected limb, and evoked pain after chemical injury	膝关节直径或肿胀、膝关节屈曲评分、von Frey 机械痛阈、静态/动态负重、早期步态参数 Knee diameter or swelling, knee flexion score, von Frey mechanical withdrawal threshold, static/dynamic weight bearing, and early gait parameters	适合评价早期抗炎或快速镇痛作用；需报告 MIA 剂量、注射体积、急性炎症反应和行为测试适应流程 Suitable for evaluating early anti-inflammatory or rapid analgesic effects; report MIA dose, injection volume, acute inflammatory responses, and habituation for behavioral testing
10~14 d 过渡期[45,46] 10~14 d: transitional phase	急性炎症反应逐渐向持续性痛敏和关节结构破坏过渡 Gradual transition from acute inflammation to persistent pain sensitization and joint structural damage	负重不对称、动态负重、步态参数、机械痛敏，必要时结合初步组织学 Weight-bearing asymmetry, dynamic weight bearing, gait parameters, and mechanical pain sensitivity, with preliminary histology when necessary	适合观察疼痛由急性向持续状态转化；不宜单独以该窗口外推慢性 OA 痛 Suitable for observing the transition from acute to persistent pain; findings from this window alone should not be extrapolated to chronic OA pain
21 d 及以后 慢性痛维持期[20,21,44,46] 21 d onward: maintenance of chronic pain	慢性负重异常、步态改变、自发活动下降和神经敏化更具解释价值 Persistent abnormal weight bearing, altered gait, reduced spontaneous activity, and neural sensitization provide greater interpretive value	CatWalk/DigiGait 步态分析、动态负重或 incapacitance test、自发活动、挖掘/跑轮、机械痛敏、背根神经节（DRG）/脊髓敏化指标 CatWalk/DigiGait analysis, dynamic weight bearing or the incapacitance test, spontaneous activity, burrowing/wheel running, mechanical pain sensitivity, and dorsal root ganglion (DRG)/spinal sensitization measures	适合镇痛药物和慢性痛机制评价；应将疼痛行为与软骨、软骨下骨、滑膜和神经指标分开解释 Suitable for evaluating analgesics and chronic pain mechanisms; interpret pain behavior separately from cartilage, subchondral bone, synovial, and neural outcomes

2.4 机械负荷模型与软骨下骨模型

机械负荷是 KOA 发生发展的重要驱动因素。除手术造成关节不稳外，研究者还可通过非侵入性胫骨压缩、关节过载、异常力线调整和重复加载等方式建立机械负荷模型。小动物压缩模型能够较精确地控制负荷大小、频率和次数，适合研究软骨细胞力学转导、软骨下骨微损伤和早期应力反应[12]。羊胫股关节力线调整模型和稳定力学背景下炎症诱导模型则更接近临床负重改变或低度炎症与力学因素叠加的情形[37,38]。

软骨下骨已成为 KOA 模型评价中不可忽略的部分。软骨下骨板增厚、骨小梁重塑、骨髓病变、血管和神经侵入，可与软骨退变和疼痛形成相互影响[50-53]。显微计算机断层扫描（micro-computed tomography，micro-CT）可用于测量软骨下骨板厚度、骨体积分数、骨小梁厚度和骨赘体积，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）可用于观察滑膜炎、骨髓样病变和软组织结构，光片显微、相衬成像和定量图像分析则为小鼠模型提供了更细致的空间信息[51,52]。前列腺素 E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）等软骨下骨来源信号分子也被证明可参与 OA 进展，提示骨组织并非被动受累，而是疾病放大的重要环节[54]。

机械负荷和软骨下骨模型的难点在于参数多、设备依赖强、重复性容易受操作者影响。研究报告应说明加载装置、动物麻醉方式、关节角度、峰值负荷、加载频率、循环次数、损伤判定和双侧关节处理。若同时评价软骨和软骨下骨，应避免只用终末组织切片判断模型质量。更合理的做法是把影像学、组织学、疼痛行为和分子指标按时间序列整合，以判断力学刺激是造成早期适应、可逆损伤还是不可逆退变[55]。

2.5 代谢相关模型与复合模型

临床 KOA 并非都由局部创伤或单纯年龄增长引起。肥胖、糖尿病、血脂异常、系统性低度炎症和脂肪组织功能障碍可改变关节微环境，使软骨、软骨下骨和滑膜处于持续应激状态。高脂饮食模型、遗传性肥胖模型、糖尿病模型以及肥胖联合 DMM 或 MIA 模型，常用于研究代谢综合征相关 KOA[56-60]。这些模型的价值在于能够把体质量负荷和代谢炎症因素放在同一框架下分析，尤其适合研究脂肪因子、胰岛素抵抗、胆固醇代谢和局部脂肪组织异常对关节退变的影响。

代谢相关模型的解释需要格外谨慎。高脂饮食可能同时改变体质量、运动量、血脂、炎症水平和肠道代谢，遗传性肥胖模型也可能带有与人类肥胖不同的内分泌背景。近年研究显示，高脂饮食对小鼠膝 OA 可出现性别差异，局部脂肪组织功能障碍与全身脂肪组织异常对关节软骨的影响也并不相同[59,60]。因此，实验中应同步记录体质量、血糖、血脂、炎症因子、活动量和性别，并区分“负重增加导致的力学效应”与“代谢炎症导致的生物学效应”。

复合模型可在一定程度上弥补单一模型的不足。例如，高脂饮食联合 DMM 可模拟肥胖背景下的创伤后 KOA，MIA 联合代谢异常可用于观察疼痛敏化与全身炎症之间的关系，老龄动物联合轻度力学损伤可更接近老年人群的临床情境。关于细胞衰老的动物研究，以及针对白细胞介素 23p19 亚基（interleukin-23 p19 subunit，IL-23p19）和干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）等分子的研究提示，KOA 的发生发展涉及细胞衰老、炎症与免疫调节及代谢应激等病理过程，并非单纯的局部结构磨损[61-63]。复合模型更接近临床复杂性，但变量增加后也更难解释因果关系。设计时应明确主效应和交互效应，不宜把多个刺激叠加后简单归因于某一机制。

由表 2 可见，不同模型的价值取决于其病因起点和可解释的临床表型。模型选择时应避免以“成模速度”或“软骨破坏程度”作为唯一标准，而应同步考虑研究目的、主要终点、观察窗口和报告规范。

表2 常见KOA动物模型的优缺点及适用研究范围

Table 2 Advantages, limitations, and scope of application of common KOA animal models in research

模型类型 Model type	主要优点 Main advantages	主要局限 Main limitations	适用研究范围与建议结局 Applicable research scope and recommended outcomes
自然发生模型（Dunkin Hartley 豚鼠、STR/ort 小鼠、老龄鼠、SAMP8 小鼠等）[4,9,32] Spontaneous models (Dunkin Hartley guinea pigs, STR/ort mice, aged mice, SAMP8 mice, etc.)	更接近慢性自然退变；可观察衰老、遗传易感、体质量和长期代谢状态对关节的影响 More closely reflect chronic natural degeneration; allow assessment of the effects of aging, genetic susceptibility, body mass, and long-term metabolic status on joints	成模周期长，个体差异大，病变发生时间不完全一致，单一因素因果关系不易判定 Long model-development period, substantial interindividual variability, and variable disease onset; difficult to establish causality for a single factor	适合原发性 KOA、衰老相关退变、自然病程和长期干预研究；建议联合软骨组织学、软骨下骨、滑膜、疼痛/步态和年龄性别分层 Suitable for primary KOA, age-related degeneration, natural history, and long-term interventions; integrate cartilage histology, subchondral bone, synovium, pain/gait, and age/sex stratification
手术诱导模型（ACLT、DMM、半月板切除、半月板后根损伤等）[27,39-43] Surgically induced models (ACLT, DMM, meniscectomy, meniscal posterior root injury, etc.)	病因起点清楚，可稳定造成关节不稳或负荷分布异常，结构退变和软骨下骨重塑较明确 Well-defined etiological starting point; reliably induce joint instability or abnormal load distribution, with identifiable structural degeneration and subchondral bone remodeling	依赖术者经验；手术创伤、术后镇痛和活动量可影响炎症及疼痛；重度模型不宜直接外推早期原发性 KOA Dependent on surgical expertise; surgical trauma, postoperative analgesia, and activity can affect inflammation and pain; severe models should not be directly extrapolated to early primary KOA	适合创伤后 KOA、关节不稳、半月板损伤后退变、软骨下骨重塑及外科干预；应报告手术入路、损伤结构、镇痛方案、取材时间和盲法评分 Suitable for post-traumatic KOA, joint instability, degeneration after meniscal injury, subchondral bone remodeling, and surgery; report surgical approach, injured structures, analgesia, sampling time, and blinded scoring
化学诱导模型（MIA、胶原酶、木瓜蛋白酶等）[17-21] Chemically induced models (MIA, collagenase, papain, etc.)	操作简便、成模快；MIA 模型疼痛表型较清楚，便于动态观察负重、步态和机械痛敏 Simple procedures and rapid model induction; MIA produces a relatively distinct pain phenotype, facilitating longitudinal assessment of weight bearing, gait, and mechanical pain sensitivity	病因起点为化学损伤或基质降解，不等同于慢性力学退变；剂量和时间窗决定病变严重度，结构破坏可能偏重 Initiated by chemical injury or matrix degradation rather than chronic mechanical degeneration; dose and observation window determine severity, and structural damage may be substantial	适合 KOA 疼痛机制、镇痛药物筛选和短周期行为学评价；应将疼痛行为与组织损伤分开报告，并明确注射剂量、体积、定位方式和炎症反应 Suitable for KOA pain mechanisms, analgesic screening, and short-term behavioral assessment; report pain behavior separately from tissue damage, and specify injection dose, volume, localization, and inflammatory responses
机械负荷与软骨下骨模型（胫骨压缩、关节过载、异常力线调整等）[12,37,38,50-55] Mechanical loading and subchondral bone models (tibial compression, joint overload, altered alignment, etc.)	可较好模拟负荷异常和早期力学应答；适合观察软骨细胞力学转导、软骨下骨微损伤和骨-软骨互作 Reproduce abnormal loading and early mechanical responses; allow assessment of chondrocyte mechanotransduction, subchondral microdamage, and bone–cartilage interactions	设备依赖强，参数复杂；负荷大小、关节角度、频率和麻醉方式均影响重复性 Equipment-dependent, with complex parameters; load magnitude, joint angle, frequency, and anesthesia all affect reproducibility	适合早期 KOA、力学敏感通路、软骨下骨重塑和骨髓病变研究；建议联合 micro-CT/MRI、组织学、分子指标及疼痛/功能评价 Suitable for early KOA, mechanosensitive pathways, subchondral bone remodeling, and bone marrow lesions; integrate micro-CT/MRI, histology, molecular measures, and pain/function assessment
代谢相关与复合模型（高脂饮食、糖尿病、肥胖联合 DMM/MIA、老龄联合轻度损伤等）[56-63] Metabolism-related and combined models (high-fat diet, diabetes, obesity combined with DMM/MIA, aging combined with mild injury, etc.)	可模拟肥胖、糖尿病、血脂异常和低度炎症背景下的 KOA，贴近代谢综合征相关临床表型 Model KOA associated with obesity, diabetes, dyslipidemia, and low-grade inflammation, approximating clinical phenotypes related to metabolic syndrome	变量较多，体质量负荷、代谢炎症、活动量和遗传背景相互影响，因果解释难度较高 Multiple interacting variables, including body-mass loading, metabolic inflammation, activity, and genetic background, complicate causal interpretation	适合代谢性 KOA、脂肪因子、胰岛素抵抗、胆固醇代谢及复合病因研究；应同步记录体质量、血糖、血脂、炎症因子、活动量和性别 Suitable for metabolic KOA, adipokines, insulin resistance, cholesterol metabolism, and combined etiologies; record body mass, blood glucose, blood lipids, inflammatory factors, activity, and sex
中大型动物转化模型（兔、犬、羊、猪、马等）[33-38] Translational models in medium-sized and large animals (rabbits, dogs, sheep, pigs, horses, etc.)	关节尺寸、软骨厚度和负重状态更接近人类，可容纳影像学、关节镜、植入材料和康复负重评价 Joint dimensions, cartilage thickness, and weight-bearing conditions are closer to those in humans; accommodate imaging, arthroscopy, implants, and rehabilitation-related weight-bearing assessments	成本高、周期长、伦理要求高，样本量受限；年龄、性别和活动条件报告不足时会影响外推 High cost, long duration, demanding ethical requirements, and limited sample size; inadequate reporting of age, sex, and activity conditions limits extrapolation	适合软骨修复材料、关节腔注射制剂、半月板/韧带重建和转化验证；应详细报告年龄、性别、体质量、饲养活动条件、双侧关节处理和影像学结局 Suitable for cartilage repair materials, intra-articular preparations, meniscal/ligament reconstruction, and translational validation; report age, sex, body mass, housing/activity conditions, bilateral joint management, and imaging outcomes

3 KOA 动物模型的评价体系

3.1 组织病理学与影像学评价

组织病理学仍是 KOA 动物模型最基本的结构终点。常用染色包括 HE、番红 O-固绿、甲苯胺蓝和 Masson 染色，可观察软骨表面完整性、蛋白聚糖含量、软骨细胞排列、潮线变化、软骨下骨硬化

和骨赘形成。OARSI 组织病理评分为小鼠等动物 KOA 软骨损伤提供了相对统一的半定量框架[64]，但该评分主要描述软骨结构破坏程度，不能单独代表滑膜炎症、软骨下骨重塑、疼痛和功能改变。近年研究在沿用既有软骨评分框架的同时，更强调单切片与连续切片评分的一致性、全关节病变分区、创伤后模型的多组织结局以及数字化/自动化图像分析[23-26]。若只选择最严重切面评分，容易夸大模型病变程度；较合理的做法是预先规定取材平面、切片间距、评分区域和盲法评分流程。

影像学评价可补充组织切片的局限。micro-CT 可无损或半无损评价软骨下骨板、骨小梁和骨赘，MRI 可观察软组织、滑膜、半月板和骨髓样病变，超声和关节镜在中大型动物中也具有一定应用价值[50-53]。滑膜病理近年来受到更多关注，标准化滑膜组织学评价可更好反映手术诱导模型中的炎症负荷[55]。对于软骨修复材料、细胞治疗和关节腔注射药物研究，单一 OARSI 软骨评分往往不够，应同步报告软骨下骨、滑膜炎症、骨赘和功能行为。

3.2 疼痛行为与功能评价

疼痛是 KOA 临床转化研究中最难处理的终点之一。动物不会主动报告疼痛，研究者通常通过负重不对称、步态分析、动态负重、机械痛阈、热痛阈、自发活动和关节活动度等指标间接评价。不同模型的疼痛来源并不相同：MIA 模型更适合观察化学损伤后的快速痛敏和慢性疼痛维持，DMM 和 ACLT 模型更接近力学失衡后的渐进性疼痛，代谢相关模型可能同时包含低度炎症和神经敏化[10, 11,17-21,44,47-49]。

疼痛行为检测容易受到实验环境、动物适应、操作者、麻醉镇痛、昼夜节律和体质量的影响。单一 von Frey 机械阈值不能代表全部 KOA 疼痛，负重和步态指标也可能同时反映疼痛、肌力、关节活动度和恐惧反应。因此，疼痛研究应先根据模型特点确定疼痛类型和时间窗：MIA 模型可重点观察快速痛敏及慢性期负重、步态改变，DMM 和 ACLT 模型更适合随病程观察渐进性疼痛和功能受限。若研究对象是镇痛药物，应在实验方案中预先设定一个主要疼痛终点（如动态负重或步态参数）及其检测时间点，其他行为指标作为次要或验证性终点；这样既能减少多指标重复检测造成的偶然阳性，也能避免在实验结束后从多项行为结果中选择最有利指标进行解释[10, 11, 18-21]。

3.3 分子、组学及全关节评价

分子指标有助于解释模型背后的机制。软骨组织可检测 COL2A1、聚集蛋白聚糖（aggrecan，ACAN）、MMP13、含血小板反应蛋白基序的解整合素金属蛋白酶 5（a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5，ADAMTS5）、性别决定区 Y 框转录因子 9（sex-determining region Y-box transcription factor 9，SOX9）和Ⅹ型胶原 α1 链（collagen type X alpha 1 chain，COL10A1）等基质代谢及肥大分化相关指标；滑膜可检测白细胞介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）、环氧合酶 2（cyclooxygenase-2，COX-2）、PGE_2 和巨噬细胞极化标志物；软骨下骨可检测核因子 κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）、骨保护素（osteoprotegerin，OPG）、Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2，RUNX2）、骨转换和血管神经侵入相关因子。随着单细胞测序、空间转录组、蛋白组学和代谢组学进入 KOA 研究，动物模型能够提供临床标本难以获得的时间序列和组织互作信息，但相关发现仍需结合组织学、影像学和行为学结果，验证其生物学意义。

尽管空间组学技术（如空间转录组、空间蛋白组和空间代谢组）为揭示分子信号的空间分布提供了新视角，但需要明确的是，这些方法并非所有 KOA 动物实验的常规必选结局指标。它们更适合解答“特定细胞或分子信号定位于何处、与哪些组织区域或细胞群相邻、是否存在空间异质性”等科学问题，其有效应用依赖于高质量的新鲜冰冻或福尔马林固定石蜡包埋（formalin-fixed paraffin-embedded，FFPE）切片、严格优化的组织固定与通透条件、专用测序/成像平台、较高的经费投入，以及成熟的生物信息学分析能力。现有综述亦指出，测序型空间转录组技术虽可覆盖较大组织区域和较多基因，但常见平台存在 RNA 捕获效率偏低、部分平台缺乏真正单细胞分辨率等技术瓶颈；在肌肉骨骼系统中，骨、软骨和肌腱组织还面临样本制备困难、通透性差及低丰度细胞识别不易等问题，

OA 骨软骨单元的空间分析也受限于样本兼容性和成本[65-67]。因此，对于多数基础实验室而言，常规机制验证应优先选用组织学、影像学、免疫组化/免疫荧光、qPCR、Western blot 和 ELISA 等方法；空间组学更宜作为探索性或关键机制验证的补充工具，而非替代可重复性更高、成本更可控的常规终点指标。

全关节评价的核心不是指标越多越好，而是围绕科学问题选择结局组合。研究软骨保护药物时，应至少包括软骨组织学、软骨下骨和功能指标；研究疼痛机制时，应把行为学、DRG 或脊髓指标与关节结构分开解释；研究代谢相关 KOA 时，应同时报告全身代谢状态和局部关节病理。若评价中医药或复方干预，还应说明模型证候依据、干预剂量换算、阳性对照和主要终点，避免以单一炎症因子变化替代完整疗效评价。

4 现存问题与规范化方向

既往研究提示，KOA 动物模型的构建与评价仍存在若干较为集中的方法学问题；这些问题并非仅源于理论推断，而是在近年相关系统综述和方法学研究中已有不同程度的体现。

第一，模型选择与研究问题不匹配。诱导性 KOA 动物模型系统评价提示，不同模型的病因起点、病变速度和结局表现差异明显，若把 MIA 模型结果直接解释为慢性原发性 KOA 机制，或用重度手术损伤模型评价早期软骨保护作用，均可能造成外推过度[7, 13]。第二，动物性别、年龄、体质量、遗传背景和饲养条件报告不足。大型动物 KOA 模型的范围综述显示，纳入研究中真正分析性别或年龄影响的研究数量有限，这会削弱模型向临床人群外推的可靠性[33]。第三，样本量估算、随机化和盲法执行不充分。ARRIVE 2.0 指出，随机化、盲法、样本量依据和动物基本特征在既往动物研究中常报告不足，可能导致阳性结果被高估并影响重复性[22]。第四，镇痛和麻醉处理报告不完整。近期对啮齿类骨科研究的调查显示，麻醉和镇痛使用报告仍不充分，这会直接影响疼痛行为、术后炎症和动物福利解释[68]。

所谓“模型、结局和报告三者连接起来”，是指在研究设计阶段形成连续链条，而不是在造模完成后临时堆砌指标。第一步是明确临床表型或科学问题，例如创伤后 KOA、衰老相关 KOA、疼痛敏化、软骨修复、代谢相关 KOA 或病证结合 KOA；第二步是选择能代表该问题的模型和观察时间窗；第三步是为该模型预先设定主要终点和必要次要终点；第四步是按 ARRIVE 2.0 报告会影响模型解释的关键实验条件。换言之，规范化设计应体现为“研究问题-主模型-主要终点-必要次要终点-完整报告清单”。例如，疼痛敏化研究可选择 MIA 或 DMM 模型，主要终点宜设为负重、步态或机械痛敏，并报告行为测试时间、动物适应流程、麻醉镇痛和盲法；软骨修复研究则应以组织学或影像学结构修复为主要终点，同时报告软骨下骨、滑膜和功能行为。对于滑膜、软骨下骨、骨赘、疼痛行为等容易产生评价差异的指标，应尽量使用近年已发表的评分或分析流程[23-26,55]。

未来 KOA 动物模型研究除观察软骨损伤外，还应重视模型病变与临床症状、功能障碍之间的对应关系。研究可先在小鼠或大鼠中探讨相关机制及其随病程的变化，再根据研究目的，选用自然发生模型、代谢相关复合模型或中大型动物模型开展验证，并采用统一的评价方法比较干预效果。不同模型所得结果存在差异时，应结合造模因素、观察时间及评价指标的不同进行分析，判断差异是否与模型特点有关。

5 总结

KOA 动物模型是基础研究和转化研究之间的桥梁，但每种模型都只代表 KOA 复杂病程中的一部分。自然发生模型强调慢性退变，手术模型强调关节不稳和创伤后改变，化学模型强调疼痛和快速结构破坏，机械负荷模型强调力学应答，代谢相关模型强调肥胖、糖尿病和低度炎症背景。选择模型时应先明确研究问题，再决定种属、造模方式、观察时间和主要终点。只有把模型病因、临床表型和评价体系对应起来，并按规范完整报告实验细节，KOA 动物实验结果才更可能被重复、比较和转化。

林萌,杨加辉,张先艳, 等. 基于膝骨关节炎动物模型研究现状与规范化评价[[J]. 中国比较医学杂

志, 2026, 36(21): 00 – 00.

Lin M, Yang JH, Zhang XY, et al. Research status and standardized evaluation of animal models of knee osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(21): 00 – 00.

参考文献

[1] GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Rheumatol, 2023, 5(9): e508-e522.
[2] Tang S A, Zhang C, Oo W M, et al. Osteoarthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11: 10.
[3] Sharma L. Osteoarthritis of the knee [J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51-59.
[4] Zaki S, Blaker C L, Little C B. OA foundations–experimental models of osteoarthritis [J]. Osteoarthr Cartil, 2022, 30(3): 357-380.
[5] Song X, Liu Y, Chen S, et al. Knee osteoarthritis: a review of animal models and intervention of traditional Chinese medicine [J]. Anim Model Exp Med, 2024, 7(2): 114-126.
[6] Chapman J H, Ghosh D, Attari S, et al. Animal models of osteoarthritis: updated models and outcome measures 2016-2023 [J]. Regen Eng Transl Med, 2024, 10(2): 127-146.
[7] Longo U G, Papalia R, De Salvatore S, et al. Induced models of osteoarthritis in animal models: a systematic review [J]. Biology, 2023, 12(2): 283.
[8] Xu L, Kazezian Z, Pitsillides A A, et al. A synoptic literature review of animal models for investigating the biomechanics of knee osteoarthritis [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1408015.
[9] Samvelyan H J, Hughes D, Stevens C, et al. Models of osteoarthritis: relevance and new insights [J]. Calcif Tissue Int, 2021, 109(3): 243-256.
[10] Riewruja K, Makarczyk M, Alexander P G, et al. Experimental models to study osteoarthritis pain and develop therapeutics [J]. Osteoarthr Cartil Open, 2022, 4(4): 100306.
[11] Alves-Simões M. Rodent models of knee osteoarthritis for pain research [J]. Osteoarthr Cartil, 2022, 30(6): 802-814.
[12] Christiansen B A, Chan D D, Van Der Meulen M C H, et al. Small-animal compression models of osteoarthritis [M]. New York: Springer US, 2023: 345-356.
[13] Little C B, Zaki S, Blaker C L, et al. Animal models of osteoarthritis: the benefits and costs of reducing variability [J]. Bone Joint Res, 2022, 11(8): 514-517.
[14] Esdaille C J, Ude C C, Laurencin C T. Regenerative engineering animal models for knee osteoarthritis [J]. Regen Eng Transl Med, 2022, 8(2): 284-297.
[15] Dou H, Wang S, Hu J, et al. Osteoarthritis models: From animals to tissue engineering [J]. J Tissue Eng, 2023, 14: 20417314231172584.
[16] Szponder T, Latalski M, Danielewicz A, et al. Osteoarthritis: pathogenesis, animal models, and new regenerative therapies [J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 5.
[17] Zhang L, Li M, Li X, et al. Characteristics of sensory innervation in synovium of rats within different knee osteoarthritis models and the correlation between synovial fibrosis and hyperalgesia [J]. J Adv Res, 2022, 35: 141-151.
[18] Williams M D, Meyers R C, Braxton L A, et al. Pilot comparison of outcome measures across chemical and surgical experimental models of chronic osteoarthritis in the rat (Rattus norvegicus) [J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277943.
[19] Sasaki Y, Kijima K, Yoshioka K. Validity evaluation of a rat model of monoiodoacetate-induced osteoarthritis with clinically effective drugs [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024, 25(1): 975.
[20] Han F Y, Brockman D A, Nicholson J R, et al. Gait analysis as a robust pain behavioural endpoint in the chronic phase of the monoiodoacetate-induced knee joint pain in the rat [J]. Behav Pharmacol, 2022, 33(1): 23-31.
[21] Kishnan D, Orozco Morato E, Calsetta A, et al. Evaluation of pain-associated behavioral changes in monoiodoacetate-induced osteoarthritic rats using dynamic weight bearing analysis [J]. Life (Basel), 2024, 14(8): 983.
[22] Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research [J]. PLoS Biol, 2020, 18(7): e3000410.
[23] Armstrong A R, Carlson C S, Rendahl A K, et al. Optimization of histologic grading schemes in spontaneous and surgically-induced murine models of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(4): 536-546.
[24] Grote C W, Mackay M J, Lu Q, et al. A whole-joint histopathologic grading system for murine knee osteoarthritis [J]. J Orthop Res, 2023, 41(7): 1407-1418.
[25] Haubruck P, Heller R, Blaker C L, et al. Streamlining quantitative joint-wide medial femoro-tibial histopathological scoring of mouse post-traumatic knee osteoarthritis models [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(12): 1602-1611.
[26] Griffith J L, Joseph J, Jensen A, et al. Using deep-learning based segmentation to enable spatial evaluation of knee osteoarthritis (SEKO) in rodent models [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2025, 33(6): 703-709.
[27] 孙效容， 苏丹， 贵文娟， 等. 手术诱导大鼠中重度膝骨关节炎模型的建立与评价 [J]. 实验动物与比较医学， 2024， 44（6）： 597-604.
Sun X R, Su D, Gui W J, et al. Establishment and evaluation of a moderate-to-severe knee osteoarthritis model in rats induced by surgery [J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(6): 597-604.
[28] 欧梁， 卢敏， 张永辉， 等. 基于“虚、瘀、毒”病机理论的膝痹病病证结合模型的建立及评价 [J]. 中国实验动物学报， 2023， 31（5）： 590-597.
Ou L, Lu M, Zhang Y H, et al. Establishment and evaluation of a combination of disease and syndrome model of knee osteoarthritis based on the pathogenesis theory of “Deficiency, Stasis, and Toxicity” [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 590-597.
[29] 杨威， 郭斯印， 易志勇， 等. 膝骨关节炎病证结合动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志， 2021， 31（3）： 139-143.
Yang W, Guo S Y, Yi Z Y, et al. Research progress on animal models of a combination of disease and syndromes of knee osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 139-143.
[30] 张师侥， 李宁， 杨永菊， 等. 膝关节骨关节炎动物模型应用现状和研究进展 [J]. 海南医学院学报， 2022， 28（10）： 793-800.
Zhang S Y, Li N, Yang Y J, et al. Application status and research progress of animal models of knee osteoarthritis [J]. J Hainan Med Univ, 2022, 28(10): 793-800.

[31] 吴嘉宁， 周雨萌， 刘懿瑾， 等. 软骨-骨交互作用的病理机制： 动物实验研究骨关节炎的新视角 [J]. 四川大学学报（医学版）， 2025， 56（2）： 345-354.
Wu J N, Zhou Y M, Liu Y J, et al. Pathology of cartilage-to-bone crosstalk: a new angle for animal experimental studies on osteoarthritis [J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2025, 56(2): 345-354.
[32] Sanada Y, Ikuta Y, Ding C, et al. Senescence-accelerated mice prone 8 (SAMP8) in male as a spontaneous osteoarthritis model [J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 235.
[33] Stewart H L, Gilbert D, Stefanovski D, et al. A missed opportunity: a scoping review of the effect of sex and age on osteoarthritis using large animal models [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(5): 501-513.
[34] Oláh T, Cucchiarini M, Madry H. Subchondral bone remodeling patterns in larger animal models of meniscal injuries inducing knee osteoarthritis—a systematic review [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2023, 31(12): 5346-5364.
[35] Veronesi F, Vandenbulcke F, Ashmore K, et al. Meniscectomy-induced osteoarthritis in the sheep model for the investigation of therapeutic strategies: a systematic review [J]. Int Orthop, 2020, 44(4): 779-793.
[36] Binversie E E, Walczak B E, Cone S G, et al. Canine ACL rupture: a spontaneous large animal model of human ACL rupture [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 116.
[37] Reinhard J, Oláh T, Laschke M W, et al. Modulation of early osteoarthritis by tibiofemoral re-alignment in sheep [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(6): 690-701.
[38] Sun C, Chang K, Fleming B C, et al. A novel large animal model of posttraumatic osteoarthritis induced by inflammation with mechanical stability [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(7): 4573-4586.
[39] Okazaki Y, Nakagawa Y, Deng X H, et al. Establishment of a posttraumatic osteoarthritis model in mice induced by noninvasive anterior cruciate ligament tear [J]. Am J Sports Med, 2024, 52(8): 2008-2020.
[40] Hwang H S, Park I Y, Hong J I, et al. Comparison of joint degeneration and pain in male and female mice in DMM model of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(5): 728-738.
[41] Dunning L, McCulloch K, Lockhart J C, et al. Destabilization of the medial meniscus and cartilage scratch murine model of accelerated osteoarthritis [J]. J Vis Exp, 2022(185): e64159.
[42] Nukuto K, Matsushita T, Kamada K, et al. Development and analysis of mouse medial meniscus posterior root tear model [J]. Calcif Tissue Int, 2023, 112(1): 55-65.
[43] Peng X, Wu F, Hu Y, et al. Current advances in animal model of meniscal injury: from meniscal injury to osteoarthritis [J]. J Orthop Translat, 2025, 50: 388-402.
[44] Morgan M, Nazemian V, Thai J, et al. BDNF sensitizes bone and joint afferent neurons at different stages of MIA-induced osteoarthritis [J]. Bone, 2024, 189: 117260.
[45] Kwon M, Nam D, Kim J. Pathological characteristics of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats [J]. Tissue Eng Regen Med, 2023, 20(3): 435-446.
[46] Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12: 134.
[47] Morgan M, Nazemian V, Ooi L S, et al. Artemin sensitizes nociceptors that innervate the osteoarthritic joint to produce pain [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(10): 1342-1352.
[48] Cañada-García D, Calvo-Enrique L, Lisa S, et al. Gene expression analyses in mouse sensory ganglia determine a crucial role of NGF/TrkA in knee osteoarthritis chronification [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2025, 33(10): 1180-1193.
[49] Amodeo G, Magni G, Galimberti G, et al. Neuroinflammation in osteoarthritis: from pain to mood disorders [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 228: 116182.
[50] Bowen A, Shamritsky D, Santana J, et al. Animal models of bone marrow lesions in osteoarthritis [J]. JBMR Plus, 2022, 6(3): e10609.
[51] Drevet S, Favier B, Lardy B, et al. New imaging tools for mouse models of osteoarthritis [J]. Geroscience, 2022, 44(2): 639-650.
[52] Liu X, Pitner M A, Baki P P, et al. Software-assisted quantitative measurement of osteoarthritic subchondral bone thickness [J]. J Vis Exp, 2022(181): e62973.
[53] Beverly M C, Murray D W. Subchondral physiology and vasculo-mechanical factors in load transmission and osteoarthritis [J]. Bone Joint Res, 2021, 10(9): 571-573.
[54] Sun Q, Zhang Y, Ding Y, et al. Inhibition of PGE2 in subchondral bone attenuates osteoarthritis [J]. Cells, 2022, 11(17): 2760.
[55] Obeidat A M, Kim S Y, Burt K G, et al. A standardized approach to evaluation and reporting of synovial histopathology in two surgically induced murine models of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(10): 1273-1282.
[56] Collins K H, Lenz K L, Pollitt E N, et al. Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(1): e2021096118.
[57] Rios-Arce N D, Hum N R, Loots G G. Interactions between diabetes mellitus and osteoarthritis: from animal studies to clinical data [J]. JBMR Plus, 2022, 6(5): e10626.
[58] Little C B. Cholesterol, systemic inflammation, interleukin-1β, and osteoarthritis risk—aligning animal models with specific patient endotypes provides novel insights [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(3): 298-299.
[59] McClure J J, McIlroy G D, Symons R A, et al. Disentangling the detrimental effects of local from systemic adipose tissue dysfunction on articular cartilage in the knee [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(12): 1552-1565.
[60] Griffin T M, Lopes E B P, Cortassa D, et al. Sexually dimorphic metabolic effects of a high fat diet on knee osteoarthritis in mice [J]. Biol Sex Differ, 2024, 15(1): 103.
[61] Su W, Liu G, Mohajer B, et al. Senescent preosteoclast secretome promotes metabolic syndrome associated osteoarthritis through cyclooxygenase 2 [J]. eLife, 2022, 11: e79773.
[62] Lee K M C, Lupancu T, Achuthan A A, et al. IL-23p19 in osteoarthritic pain and disease [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(11): 1413-1418.
[63] Shin Y, Cho D, Kim S K, et al. STING mediates experimental osteoarthritis and mechanical allodynia in mouse [J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 90.
[64] Glasson S S, Chambers M G, van den Berg W B, et al. The OARSI histopathology initiative—recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(Suppl 3): S17-S23.
[65] Wang Y, Liu B, Zhao G, et al. Spatial transcriptomics: technologies, applications and experimental considerations [J]. Genomics, 2023, 115(5): 110671.

[66] Fan X, Sun A R, Young R S E, et al. Spatial analysis of the osteoarthritis microenvironment: techniques, insights, and applic ations [J]. Bone Res, 2024, 12(1): 7.
[67] Wang H, Cheng P, Wang J, et al. Advances in spatial transcriptomics and its application in the musculoskeletal system [J]. Bone Res, 20 25, 13(1): 54.
[68] Pan Y, Cohen S. Reporting practices of anesthetic and analgesic use in rodent orthopedic research [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26225.