

机械力与巨噬细胞在骨伤疾病治疗中的研究进展与临床应用

周 骁¹, 谭震东¹, 杨福彪^{1*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第三医院骨二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月4日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月8日

摘 要

巨噬细胞作为先天免疫系统的核心成员, 在组织稳态维持、损伤修复和炎症调控中扮演着不可替代的角色。近年来, 随着生物力学与免疫学的交叉融合, 机械力调控巨噬细胞功能已成为骨科疾病治疗的新兴研究方向。本文系统综述了机械力(包括流体剪切力、拉伸应力和压缩力等)通过调控巨噬细胞极化、迁移和吞噬功能影响骨伤修复的分子机制, 重点探讨了其在骨关节炎、骨折愈合和骨肿瘤治疗中的转化应用。研究表明, 适度的机械刺激可促进巨噬细胞向抗炎M2型极化, 增强其组织修复能力; 而异常的力学负荷则可能导致促炎M1型巨噬细胞过度活化, 加剧组织损伤。基于“力学-免疫-再生”轴的新型治疗策略, 如力学免疫调节材料(mechano-immunomodulatory materials)和靶向巨噬细胞机械敏感通道的药物治疗, 为骨科疾病的精准干预提供了全新思路。深入理解机械力与巨噬细胞的相互作用机制, 将推动骨科治疗从单纯的力学固定或药物干预向多模态协同治疗的范式转变。

关键词

机械力, 巨噬细胞极化, 力学免疫调节, 骨关节炎, 骨折愈合, 骨肿瘤, 靶向治疗

Research Progress and Clinical Application of Mechanical Force and Macrophages in the Treatment of Bone Injury Diseases

Xiao Zhou¹, Zhendong Tan¹, Fubiao Yang^{1*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Orthopedics II, The Third Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 周骁, 谭震东, 杨福彪. 机械力与巨噬细胞在骨伤疾病治疗中的研究 进展与临床应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 370-374. DOI: 10.12677/acm.2025.1592500

Received: Aug. 4th, 2025; accepted: Aug. 28th, 2025; published: Sep. 8th, 2025

Abstract

As a key member of the innate immune system, macrophages play an irreplaceable role in maintaining tissue homeostasis, facilitating injury repair, and regulating inflammation. In recent years, with the interdisciplinary integration of biomechanics and immunology, the regulation of macrophage functions by mechanical forces has emerged as a burgeoning research direction in the treatment of orthopedic diseases. This article systematically reviews the molecular mechanisms through which mechanical forces (including fluid shear stress, tensile stress, and compressive force, among others) influence bone injury repair by regulating macrophage polarization, migration, and phagocytic functions, with a focus on exploring their translational applications in the treatment of osteoarthritis, fracture healing, and bone tumors. Studies have demonstrated that moderate mechanical stimulation can promote the polarization of macrophages toward the anti-inflammatory M2 phenotype, enhancing their tissue repair capabilities; conversely, abnormal mechanical loading may lead to excessive activation of pro-inflammatory M1 macrophages, exacerbating tissue damage. Novel therapeutic strategies based on the “mechanics-immunity-regeneration” axis, such as mechano-immunomodulatory materials and drug therapies targeting macrophage mechanosensitive channels, offer entirely new perspectives for the precise intervention of orthopedic diseases. A profound understanding of the interaction mechanisms between mechanical forces and macrophages will drive a paradigm shift in orthopedic treatment from mere mechanical fixation or drug intervention to multimodal synergistic therapy.

Keywords

Mechanical Force, Macrophage Polarization, Mechano-Immunomodulation, Osteoarthritis, Fracture Healing, Bone Tumor, Targeted Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼系统作为人体主要的力学承载结构，其发育、稳态维持和修复再生均受到机械力的精细调控。巨噬细胞作为定居在骨组织中的主要免疫细胞群体(占骨髓有核细胞的 15%~20%)，具有独特的机械敏感性，能够感知并响应多种力学刺激，包括流体剪切力(0.5~20 dyn/cm²)、循环拉伸应变(5%~20%)和静水压力(10~50 mmHg)等。这些机械信号通过整合素-细胞骨架轴、机械敏感离子通道(如 Piezo1、TRPV4)和细胞核力学转导等途径，重塑巨噬细胞的形态、极化和分泌功能，进而影响骨组织微环境[1]。

在生理状态下，适度的机械力(如日常活动产生的间歇性流体剪切力)可维持巨噬细胞的稳态功能，促进组织修复；而在病理条件下(如创伤、过度负荷或固定)，异常的力学刺激可能导致巨噬细胞功能失调，参与多种骨科疾病的发生发展。例如，在骨关节炎中，关节力学分布异常可促进滑膜巨噬细胞向促炎 M1 型极化，分泌大量 IL-1 β 、TNF- α 和 MMPs，加速软骨降解；而在骨折愈合早期，适度的力学刺激则能诱导巨噬细胞产生促再生表型(高表达 IL-10、TGF- β)，促进血管生成和骨痂形成[1] [2]。

近年来，随着单细胞测序、生物力谱和活细胞成像等技术的发展，机械力调控巨噬细胞的分子机制逐渐被揭示[3]。研究发现，机械力可通过影响表观遗传修饰(如组蛋白乙酰化)、代谢重编程(如糖酵解与

氧化磷酸化平衡)和细胞器重塑(如线粒体动力学)等途径,精确调控巨噬细胞功能[4][5]。这些基础研究的突破为开发靶向“力学-免疫”互作的新型治疗策略奠定了理论基础,如基于 Piezo1 离子通道的力学免疫疗法(mechano-immunotherapy)和响应力学刺激的智能生物材料等。

2. 机械力调控巨噬细胞功能的分子机制

2.1. 机械力与巨噬细胞极化

巨噬细胞具有高度的表型可塑性,可根据微环境信号在促炎 M1 型(经典活化)和抗炎 M2 型(替代活化)之间动态转换。近年研究发现,机械力是调控巨噬细胞极化的关键因素之一:流体剪切力:层流剪切力(5~15 dyn/cm²)通过激活整合素 α V β 3-FAK 信号通路,促进 STAT3 磷酸化和 IL-10 分泌,诱导 M2 型极化;而湍流剪切力则通过 NF- κ B 通路促进 M1 型极化[6]。动脉粥样硬化研究表明,低剪切力区域($\leq$ 1 dyn/cm²)巨噬细胞以 M1 型为主,而高剪切力区域($\geq$ 15 dyn/cm²)则以 M2 型为主[7]。

拉伸应变:周期性拉伸应变(10%, 0.5 Hz)通过 Piezo1 介导的钙内流,促进巨噬细胞向 M2 型转化,这一过程涉及 p53 乙酰化/去乙酰化动态平衡和 TGF- β 1 分泌增加。体外实验显示,2 小时的适度拉伸可使 M2 标志物 CD206 表达上调 3.6 倍,同时显著促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨分化。

压缩力:适度的动态压缩(5%应变)可诱导巨噬细胞产生“杂交表型”(同时表达 CD80 和 CD206),分泌高水平的 IL-10 (3.6 倍增加)和 VEGF,有利于组织修复;而高压压缩(35%应变)则导致促炎因子 IL-6 分泌增加和血管生成受损。

基质刚度:软基质(<5 kPa)促进 M2 型极化,而硬基质(>20 kPa)则诱导 M1 型极化,这一效应与 YAP/TAZ 机械转导通路激活相关。仿生材料研究显示,具有纳米拓扑结构(如纳米柱阵列)的生物材料可定向引导巨噬细胞向促修复表型转化。

2.2. 机械力与巨噬细胞迁移

巨噬细胞的迁移能力对其执行免疫监视和组织修复功能至关重要,而机械力可显著影响其迁移模式和效率[8]:迁移模式转换:在低刚度基质(<5 kPa)上,巨噬细胞主要采用阿米巴样迁移,依赖肌球蛋白 II 介导的收缩;而在高刚度基质(>20 kPa)上,则转变为间充质样迁移,依赖 ROCK 介导的黏着斑周转[8][9]。趋化性增强:流体剪切力(10 dyn/cm²)可通过激活 Piezo1 通道,增强巨噬细胞对趋化因子(如 SDF-1 α)的敏感性,使其迁移速度提高 2~3 倍。

2.3. 机械力与巨噬细胞吞噬功能

巨噬细胞的吞噬功能是清除病原体和凋亡细胞的关键,机械力可通过多种途径调节这一过程[10]:吞噬效率提升:适度的周期性压缩(10%~15%应变)可使巨噬细胞对细菌和凋亡小体的吞噬效率提高 2~3 倍,这一效应依赖于 TRPV4 介导的钙内流和肌动蛋白重组[11]。

3. 骨科疾病治疗中的应用

3.1. 骨关节炎的力学免疫调节治疗

骨关节炎(OA)是最常见的关节退行性疾病,其特征是进行性软骨破坏、滑膜炎症和骨重塑异常[12]。近年研究发现,机械力与巨噬细胞的异常活化在 OA 发病中起关键作用。

病理机制:

① 关节力学分布异常(如轴位不正)导致局部应力集中,激活滑膜巨噬细胞中 Rapgef3-p65/NF- κ B 通路,促进 M1 型极化和促炎因子(IL-1 β , TNF- α)分泌[13]。

治疗策略:

1) 力学干预:

- ① 低强度振动(0.3 g, 90 Hz)可减轻软骨损伤, 使滑膜 M2 型巨噬细胞比例增加 2 倍。
- ② 定制支具通过优化压力分布, 可使膝关节受力减少 30%~40%, 显著缓解疼痛。

2) 巨噬细胞靶向:

- ① CCR2 拮抗剂可抑制巨噬细胞向关节浸润, 临床 II 期试验显示其可减缓 OA 进展[14]。

3.2. 骨折愈合的力学免疫调控

骨折愈合是一个高度协调的再生过程, 其中巨噬细胞的力学调控起核心作用。

修复机制:

- ① 骨折初期, 机械力通过 HIF-1 α 途径促进巨噬细胞分泌 VEGF, 增强血管生成[15]。

创新疗法:

1) 智能固定系统:

- ① 形状记忆合金外固定器可提供动态力学刺激, 临床试验显示其使愈合时间缩短 30% [16]。

2) 巨噬细胞工程:

- ① CX3CR1 过表达的巨噬细胞向骨折部位迁移能力提高 3~5 倍。

3.3. 骨肿瘤的综合治疗

骨肿瘤治疗面临局部复发和免疫抑制微环境的挑战, 机械力与巨噬细胞的联合调控提供新思路。

治疗进展:

- ① 手术机器人(如达芬奇系统)可实现亚毫米级精确切除, 使肿瘤边缘误差 < 0.5 mm。
- ② 聚焦超声(HIFU)通过热机械效应消融肿瘤, 同时激活巨噬细胞抗肿瘤活性。

4. 讨论与争议

在机械力与巨噬细胞对骨伤疾病治疗的研究领域, 虽然已取得诸多成果, 但现有研究仍存在一些矛盾之处。例如, 在巨噬细胞极化的研究中, 对于不同类型机械力诱导巨噬细胞极化的具体阈值和时间窗口, 不同研究之间存在差异。部分研究表明, 在某一特定频率和强度的拉伸应变下, 巨噬细胞迅速向 M2 型极化; 而另一些研究在相似条件下, 却观察到巨噬细胞极化方向不明确或出现混合表型。这种差异可能源于实验模型的不同, 包括细胞来源(如骨髓来源的巨噬细胞与腹腔巨噬细胞对机械力的响应可能不同)、培养环境(二维培养与三维培养体系中巨噬细胞对机械力的感知和转导机制存在区别)以及所使用的机械力加载设备的精度和稳定性差异。

5. 结论

机械力与巨噬细胞的相互作用构成了“力学-免疫-再生”轴的核心内容, 为骨科疾病治疗提供了全新视角。基础研究已揭示 Piezo1、TRPV4 等机械敏感分子在巨噬细胞功能调控中的关键作用, 而转化研究则开发出力学免疫调节材料、巨噬细胞靶向药物等创新治疗策略。未来, 随着对力学免疫调控网络认识的深入, 骨科疾病治疗将迈向精准化、个性化和动态调控的新阶段。特别是对于骨关节炎、复杂骨折和骨肿瘤等难治性疾病, 整合力学干预与免疫调节的综合治疗方案有望显著改善临床预后。

参考文献

- [1] 张玲莉, 元宇, 邹军. 机械载荷对骨组织骨形态发生蛋白信号通路的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(8):

- 1036-1042.
- [2] 沙拉依丁·艾尔西丁, 高健, 阿力木江·阿不都肉苏力, 等. 巨噬细胞极化调控类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 30(10): 2484-2490.
 - [3] 汪子欣, 杨玉洁, 王越, 赵云鹏. 基于单细胞测序技术揭示 2'-5'-寡腺苷酸合成酶 2 在胰腺导管腺癌肿瘤相关巨噬细胞中的作用[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 567-576.
 - [4] 蔡观慧. 机械力经 Piezo1 调控 M2 型巨噬细胞分泌 TGF- β 1 促进成骨的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2023.
 - [5] 付皖兰, 曹云祥, 黄传兵, 徐昌萍, 束开艳. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(8): 59-64.
 - [6] 张苏慧, 张颖倩, 惠辉, 王威, 佟伟, 陈韵岱. 流体剪切力作用于单核-巨噬细胞对动脉粥样硬化的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(5): 412-417.
 - [7] Elizova, N., Sukhorukov, V., Karimova, A., Maksaeva, A., Filippova, A. and Orekhov, A.N. (2025) Intolerant Immune Response in Macrophages from Patients with Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **407**, Article 119735. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119735>
 - [8] 张紫涵. IL-6 耦合机械门控通道 Piezo1 对正畸牙移动免疫微环境的调控[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川大学, 2022.
 - [9] 周灿. 神经细胞迁移让婴儿大脑更具可塑性[J]. 检察风云, 2017(1): 37.
 - [10] Zhao, H., Liu, W., Wang, P., Zhang, S., Xing, X., Yan, Z., *et al.* (2025) Extracellular Vesicles from Mechanical Loading Stimulated-Macrophages Favor Fracture Healing through Targeting Adrb2 of Osteoblasts. *Chemical Engineering Journal*, **505**, Article 159079. <https://doi.org/10.1016/j.ccej.2024.159079>
 - [11] Umar, I., Gulzar, S. and Sundaramurthy, V. (2025) *M. tuberculosis* Surface Sulfoglycolipid SL-1 Activates the Mechanosensitive Channel TRPV4 to Enhance Lysosomal Biogenesis and Exocytosis in Macrophages. *Molecular Biology of the Cell*, **36**, mbcE24120560. <https://doi.org/10.1091/mbc.e24-12-0560>
 - [12] 王歌, 潘富伟, 宋永达, 谢雨辰. 温针灸改善膝骨关节炎大鼠症状和关节病理损伤的机制研究[J]. 海南医学, 2025, 36(12): 1673-1678.
 - [13] 沈鹏. 脂氧素 A4 介导滑膜巨噬细胞 M1/M2 极化调控软骨细胞焦亡优化骨关节炎运动疗法的软骨保护机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
 - [14] 汤洁, 李烨, 胡勇, 赵胜豪, 李子熙, 黄辉. 瑞香素调节 MCP-1/CCR2 通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(12): 1731-1736.
 - [15] 单圣周. 机械力调控巨噬细胞极化影响创面修复的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2017.
 - [16] 杜峰, 吴卫春, 许坚. 记忆合金钉脚固定器在肋骨骨折手术中的应用[J]. 浙江创伤外科, 2023, 28(5): 847-848+853.