

代谢组学技术在骨关节炎不同研究对象中的应用

陈江龙¹, 夏彬¹, 周汝婕¹, 崔芸菲², 苏锦华³, 王金辉⁴, 李光^{2,5*}

¹黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨

²中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所云南分所药理中心, 云南 景洪

³西双版纳傣族自治州药品监督检验研究院, 云南 景洪

⁴西双版纳傣药研究院有限公司, 云南 景洪

⁵云南省南药可持续利用研究重点实验室, 云南 景洪

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月30日

摘要

骨关节炎(OA)是全球最普遍和最致残的关节炎,因为它具有异质性和进行性关节退化。然而这种疾病缺乏有效和及时的诊断和基础治疗。代谢组学是近年来生命科学研究中一个不断发展的领域,因为其具有检测许多代谢物的潜力,从而解释潜在的病理生理过程,因此可以确定OA的新特异性代谢标志物和相关代谢途径。在本综述中,我们旨在概述动物模型中OA代谢组学相关的研究,以描述OA的代谢变化和相关途径。

关键词

生物标志物, 代谢途径, 代谢组学, 骨关节炎

Application of Metabolomics Techniques in Different Subjects of Osteoarthritis

Jianglong Chen¹, Bin Xia¹, Rujie Zhou¹, Yunfei Cui², Jinhua Su³, Jinhui Wang⁴, Guang Li^{2,5*}

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

²Yunnan Branch, Institute of Medicinal Plant Research, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Pharmacology Center, Jinghong Yunnan

³Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture Institute for Drug Control and Inspection, Jinghong Yunnan

⁴Xishuangbanna Dai Medicine Research Institute Co., Ltd., Jinghong Yunnan

⁵Yunnan Key Laboratory of Sustainable Utilization Research on Southern Medicinal Plants, Jinghong Yunnan

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 30, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈江龙, 夏彬, 周汝婕, 崔芸菲, 苏锦华, 王金辉, 李光. 代谢组学技术在骨关节炎不同研究对象中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 712-718. DOI: 10.12677/acm.2025.15102810

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent and disabling form of arthritis globally, characterized by its heterogeneity and progressive joint degeneration. However, effective and timely diagnostic methods and fundamental treatments for this disease remain lacking. Metabolomics represents an evolving field in life science research in recent years, as it holds the potential to detect numerous metabolites, thereby elucidating underlying pathophysiological processes. Consequently, it can identify novel specific metabolic biomarkers and associated metabolic pathways for OA. In this review, we aim to summarize studies related to OA metabolomics in animal models, in order to depict the metabolic alterations and relevant pathways in OA.

Keywords

Biomarkers, Metabolic Pathways, Metabolomics, Osteoarthritis

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

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种慢性进行性的关节疾病,其发病机制复杂,涉及遗传因素、生物学因素、关节软骨代谢变化和炎症反应等多种因素[1]。这些因素会引起关节结构和功能损害,并最终导致僵硬、疼痛和功能障碍。截至2017年全球有3.03亿人受到影响[2]。作为系统了解疾病和发现生物标志物的理想工具,代谢组学技术在疾病负担、疾病进展和干预措施疗效方面的作用愈发明显[3][4],基于此技术能够帮助我们更好地分析OA的发病机制[5][6]。有研究报道了许多用于OA早期诊断的生物标志物[7][8],这些研究证实了代谢组学研究在了解关节炎疾病机制方面的优点,帮助我们更快更早地诊断OA。下文将讨论基于代谢组学技术各种样本类型中OA的显著代谢变化。

2. 临床患者

临床患者是最贴近实际疾病状态的研究对象,他们的疾病状态和治疗反馈能够提供与实际临床接触相似的研究数据,因此临床患者是研究中最受关注的对象。在一项基于人体滑液样本的研究中,Zhang等人应用靶向代谢组学方法结合多种分析技术鉴定代谢标志物,对骨关节炎(OA)患者进行了亚组分类。研究发现OA可由不同的代谢亚群分组,这一发现有助于阐明OA的发病机制[9]。另一项基于人体血清氨基酸谱的研究中,发现了OA患者与健康人之间存在氨基酸谱的差异,其中丙氨酸、 γ -氨基丁酸和4-羟基-L-脯氨酸被确定为区分OA患者和健康人的重要生物标志物,特别是丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸和脯氨酸的代谢途径影响尤为显著[10]。另一项基于临床患者的尿代谢谱研究发现,与非炎症性OA患者和健康人相比,炎症性OA患者的尿代谢谱发生了改变,共鉴定出了26种潜在的OA生物标志物,这些变化与TCA循环、丙酮酸和氨基酸代谢的扰动活动相关[11]。这些基于临床患者的研究结果有助于从分子水平上理解OA的氨基酸代谢异常和发病机制,对于OA的诊断和预防具有最直接的指导意义。但需要注意的是虽然人体样本中观察到的变异性远远大于实验动物,这能够对研究带来优势,但在模型来源的问题上存在困扰,因此在动物实验中进行分析可能比在患者身上更合适或更经济[12]。下文将讨论各种样本类型中骨关节炎(OA)的显著代谢变化。

3. 骨关节炎动物模型

动物模型(表 1)在研究过程中被用于研究疾病的发病机制和不同治疗方式的治疗效果[13] [14]。虽然动物和人类在疾病发病过程中有大量的相似之处,但由于 OA 本身的异质性,每种模型的结果对人类临床状况的可转化性各不相同,仅仅一个动物模型不足以研究 OA 的所有特征[15][16]。因此,目前已经开发出了许多种模型,以研究该疾病的各种特征。根据诱因的不同动物模型被分为自发性模型、诱导性模型和非侵入性模型。根据研究对象的大小则可以被分为大型动物模型和小型动物模型[17]。各常见的造模方式以及模型与人类发病机制的关系详见表 1。自然发生的疾病模型被认为是研究人类原发性特发性 OA 的更好的动物模型,但与自发性模型相比,疾病的手术模型可能更接近于人类创伤后 OA 模型[18],两者在 OA 研究中都占有重要地位。

Table 1. Classification and characteristics of animal models
表 1. 动物模型分类及特点

动物模型	分类	常见的造模	与人类发病机制的关系
小型动物模型(如豚鼠、小鼠、兔子等)	自发性模型	转基因工程(如 Spp1-/-, Frzb-/-, Il6-/-和 S100a9-/-等)	用于研究原发性骨关节炎的自然发生和遗传因素。
	诱导性模型	前交叉韧带切断、半月板切除、单碘乙酸注射等	用于研究创伤后骨关节炎的病理机制和药物干预。
	非侵入性模型	胫骨平台骨折、胫骨压缩、前交叉韧带破裂等	用于模拟人类关节外伤而不需要手术或化学物质。
大型动物模型(如狗、羊、马等)	自发性模型	转基因工程	用于研究原发性骨关节炎的自然发生和与人类相似的解剖结构
	诱导性模型	前交叉韧带切断、半月板切除、卵巢切除等	用于研究创伤后骨关节炎的病理机制和药物干预
	非侵入性模型	跨关节冲击、股骨髁冲击等	用于模拟人类关节外伤而不需要手术或化学物质

4. 离体模型

在 OA 的研究中,离体模型(表 2)一般模拟和研究的是细胞或组织体外的生物过程,因离体模型相对简单,不涉及伦理和法律问题,且实验过程相对可控,相较于动物模型或人体试验,离体模型更简化、更快速[19]。同时离体模型研究周期相对较短,研究人员可以在较短时间内进行多次试验,快速获取数据和结果,因此体外实验备受青睐,常作为机制验证的一部分进行[20]。离体模型包括单层培养、共培养、三维(3D)培养和基于外植体的培养[21],其各自的优缺点见表。其中单层培养又包括:关节软骨细胞培养模型、滑膜细胞培养模型和骨细胞培养模型等[22]。从关节软骨组织中分离得到的软骨细胞培养,可以用来研究关节软骨细胞的病理生理过程、细胞凋亡、基质降解和炎症反应等[23]。从滑膜组织中分离得到的滑膜细胞,可用于研究滑膜细胞的增殖、炎症反应、细胞因子释放等[24]。从骨组织中分离得到的骨细胞可以用来研究骨细胞的增殖、分化、骨质破坏和关节炎相关基因表达等[25] [26]。Miao 等人通过体外培养发现 HIF-1 α 蛋白增加了原代小鼠软骨细胞中 VEGF 和促炎细胞因子的表达,进一步在骨关节炎患者中观察发现血浆乳酸、软骨 HIF-1 α 和细胞因子水平与体重指数呈正相关。这项研究有助于开发新的临床策略来管理如骨关节炎这类肥胖相关疾病[27]。如 Ni 等人用脂肪条件培养基(FCM)模拟肥胖患者脂肪条件对软骨细胞的影响,对人骨关节炎软骨细胞的胞外代谢产物进行非靶向代谢分析,通过代谢组学鉴定筛

选出 131 种不同的代谢产物，发现丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；柠檬酸盐循环(TCA 循环)；精氨酸和脯氨酸代谢以及苯丙氨酸代谢具有显著的差异[28]。共培养模型是选择不同谱系的细胞共培养，用于研究不同品系细胞间的相互作用关系。如成骨细胞 - 软骨细胞共培养可导致更多的细胞生长、基质产生和沉积以及糖胺聚糖沉积减少等，有助于理解成骨 - 软骨串扰[29] [30]；又如软骨和滑膜外植体的共培养体外模型，在研究中显示出更接近 OA 的情况，为骨关节炎的研究提供了新思路[31]。如 Dwivedi 等人开发了一种人类体外软骨 - 骨 - 滑膜(CBS)共培养模型来研究机械损伤和炎症在创伤后骨关节炎(PTOA)样疾病发生中的作用，CBS 和 CBS + INJ 模型显示出与 PTOA 起始/进展相关的明显细胞、炎症和基质相关改变。这研究向我们展示了在 PTOA 进展的早期阶段损伤和炎症的作用，为早期 PTOA 的研究提供思路[32]。3D 细胞培养物在基质中以聚集体或球状体的形式生长，该研究允许细胞向各个方向生长，是最接近于体内环境的离体模型，可用于研究细胞因子刺激和渗透压以及物理损伤和负荷对组织的影响等[33]。Jutila 等人开发一种用于模拟健康和骨关节炎凝胶状细胞周围基质(PCM)僵硬的系统，发现了模拟软骨细胞 PCM 刚度的可行性以及生理细胞周围硬度对理解软骨细胞机械转导的重要性[34]。外植体模型来源于真实的人体组织或动物组织，被用于探索负载对关节组织的影响，还可用于观察细胞外基质环境中发生的自然过程[35] [36]。这些不同离体模型的组合能够从不同层面加深我们对骨关节炎进展的了解。Anderson 等人将离体马软骨外植体(n = 5)在补充有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)/白细胞介素-1 β (IL-1 β)的培养基中孵育 8 天，在第 2、5 和 8 天移除培养基并更换。对所有时间点的 8 天软骨外植体和培养基样品的乙腈代谢物提取物进行 1H 核磁共振代谢组学分析，在软骨中，TNF- α /IL-1 β 处理后葡萄糖和赖氨酸升高，而腺苷、丙氨酸、甜菜碱、肌酸、肌醇和尿苷降低。在治疗介质中，9 种潜在的新型骨关节炎新肽升高。涉及的途径主要是那些参与细胞运动的途径。他们的创新研究为早期骨关节炎发病机制提供了有用的信息，发现了能够潜在地转化为临床标记物和可能的治疗新靶点[37]。

Giannasi 等人在脂肪来源的干细胞/基质细胞培养基(ASC-CM)或含细胞外囊泡(EV)存在下的培养基中，加入诱导的 OA 表型人关节软骨细胞(CH)，以评估对肥厚、分解代谢和炎症标志物的影响。最终发现与单独使用 EV 相比，ASC-CM 具有更高的治疗潜力[38]。这些生物学和分子证据可能为其未来作为 OA 治疗中的无细胞疗法的临床转化奠定基础。

Table 2. Classification and characteristics of *in vitro* models
表 2. 离体模型分类及其特点

模型	优点	缺点	研究类型
单层培养模型	操作简单，易于控制条件，适用于高通量筛选。	无法还原组织结构和复杂的细胞 - 细胞相互作用，与体内情况存在较大差异。	基本的细胞生长、增殖和凋亡，研究细胞对药物、毒素和刺激的反应
共培养模型	可以更好地模拟细胞间相互作用，适用于研究细胞 - 细胞相互作用的影响。	不同细胞类型之间的比例、密度等因素对实验结果影响较大，需要进行多次优化。	研究不同类型细胞之间的相互作用和信号传导，细胞间的相互影响和合作
三维(3D)培养模型	可以还原组织结构和微环境，适用于研究细胞生长、分化和信号传导等过程。	操作复杂、成本高，需要使用特定的培养基和支架材料。	研究细胞在三维环境中的增殖、分化和迁移，细胞 - 细胞和细胞 - 基质相互作用
基于外植体的培养模型	可以使用真实的人体组织或动物组织，能够更加真实地反映疾病过程和药物作用。	外植体来源不易获取且处理困难，在大规模研究中应用受限。	研究真实组织对药物、病原体或其他刺激的反应，细胞在更接近体内情况下的生长和行为研究

5. 展望

回顾现有研究,代谢组学已在骨关节炎(OA)的临床患者、动物模型及离体模型中,成功揭示血清氨基酸代谢紊乱(如丙氨酸、 γ -氨基丁酸异常)、三羧酸(TCA)循环扰动等核心代谢特征,为OA发病机制的深度解析与潜在生物标志物的筛选提供了关键实验依据。然而,当前研究仍处于从“代谢特征发现”向“临床转化应用”过渡的关键阶段,需重点突破两大核心科学瓶颈以推动领域发展:

其一,OA差异代谢物的因果关联性解析不足及临床转化瓶颈。现有研究多聚焦于代谢物与OA的相关性报道(如尿液中鉴定的26种潜在标志物),但尚未明确代谢异常是驱动OA发生的“致病诱因”(如代谢紊乱直接引发软骨基质降解),还是疾病进展伴随的“病理结果”(如关节炎症导致的代谢副产品蓄积)。这一困境源于两方面核心制约:一是模型“模拟度偏差”的深层局限——小型动物模型(如小鼠前交叉韧带切断模型)虽具备操作便捷、成本可控的优势,但其软骨代谢通路、炎症因子分泌谱与人类OA的匹配度显著低于大型动物(如马、犬);离体模型(如单层软骨细胞培养)虽能精准控制实验条件,却缺失体内关节微环境的关键要素(如骨-软骨-滑膜细胞串扰、机械负荷刺激),导致部分代谢发现仅局限于特定模型体系。二是样本与技术“异质性”的客观干扰——滑液样本虽能直接反映关节局部病变,但获取过程具有侵入性;血清样本易受全身代谢状态(如肥胖、糖代谢异常)干扰;同时,靶向与非靶向代谢组学平台的检测灵敏度、数据归一化方法差异,进一步降低了不同研究结果的可比性。对此,需通过建立“离体模型-小型动物模型-大型动物模型-多中心临床队列”的阶梯式验证体系,结合孟德尔随机化分析与稳定同位素标记(如 ^{13}C -葡萄糖)的代谢流技术明确因果关系,并推动样本采集流程(如血清空腹时间标准化、滑液取材部位统一)与数据质控标准(如内参选择、批间差异校正)的规范化建设,为标志物临床转化扫清障碍。

其二,代谢组学驱动的OA精准分型体系尚未完善。OA的高度异质性(如炎症性与非炎症性OA、原发性与创伤后OA在代谢特征上存在显著差异)是导致现有治疗方案(如非甾体抗炎药、软骨保护剂)疗效不均的核心原因。当前分型研究多局限于单一代谢维度,未整合临床表型(如疼痛视觉模拟评分、关节功能分级)与基因组特征(如OA易感基因FRZB突变),且缺乏动态代谢监测手段,无法捕捉OA进展中代谢特征的时序变化(如早期以氨基酸代谢异常为主,晚期伴随能量代谢崩溃),导致分型结果难以匹配个体化治疗需求。解决这一问题需构建“代谢组-临床表型-基因组”多维度整合的分型模型,开发基于微流控芯片的微动态代谢监测工具,并针对不同代谢亚型开展特异性干预临床试验(如对“精氨酸-脯氨酸代谢异常型”患者探索脯氨酸类似物的治疗效果),最终推动OA诊疗从“经验性广谱治疗”向“精准化靶向干预”跨越,为改善患者预后提供科学支撑。

基金项目

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-031);云南省科技人才和平台计划(202405AF140073);云南省重大科技专项(202402AA310041);云南省景洪市傣医药产业科技特派团(202404BI090001)。

参考文献

- [1] Zhang, Y. and Jordan, J.M. (2008) Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **34**, 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.05.007>
- [2] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1789-1858.
- [3] Dalluge, J.J., Smith, S., Sanchez-Riera, F., McGuire, C. and Hobson, R. (2004) Potential of Fermentation Profiling via

- Rapid Measurement of Amino Acid Metabolism by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*, **1043**, 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.02.010>
- [4] Coulrier, L., Bas, R., Jespersen, S., Verheij, E., van der Werf, M.J. and Hankemeier, T. (2006) Simultaneous Quantitative Analysis of Metabolites Using Ion-Pair Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **78**, 6573-6582. <https://doi.org/10.1021/ac0607616>
- [5] Volmer, D.A. and Sleno, L. (2004) Tutorial: Mass Analyzers: An Overview of Several Designs and Their Applications, Part I. *Spectroscopy*, **20**, 1-6.
- [6] Li, C., Chu, S., Tan, S., Yin, X., Jiang, Y., Dai, X., et al. (2021) Towards Higher Sensitivity of Mass Spectrometry: A Perspective from the Mass Analyzers. *Frontiers in Chemistry*, **9**, Article ID: 813359. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.813359>
- [7] Zubarev, R.A. and Makarov, A. (2013) Orbitrap Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **85**, 5288-5296. <https://doi.org/10.1021/ac4001223>
- [8] Buchholz, A., Hurlbaeus, J., Wandrey, C. and Takors, R. (2002) Metabolomics: Quantification of Intracellular Metabolite Dynamics. *Biomolecular Engineering*, **19**, 5-15. [https://doi.org/10.1016/s1389-0344\(02\)00003-5](https://doi.org/10.1016/s1389-0344(02)00003-5)
- [9] An, Y., Cai, H., Yang, Y., Zhang, Y., Liu, S., Wu, X., et al. (2018) Identification of *ENTPD8* and Cytidine in Pancreatic Cancer by Metabolomic and Transcriptomic Conjoint Analysis. *Cancer Science*, **109**, 2811-2821. <https://doi.org/10.1111/cas.13733>
- [10] Jasbi, P., Wang, D., Cheng, S.L., Fei, Q., Cui, J.Y., Liu, L., et al. (2019) Breast Cancer Detection Using Targeted Plasma Metabolomics. *Journal of Chromatography B*, **1105**, 26-37. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.11.029>
- [11] Fan, X., Rao, J., Zhang, Z., Li, D., Cui, W., Zhang, J., et al. (2018) Macranthoidin B Modulates Key Metabolic Pathways to Enhance ROS Generation and Induce Cytotoxicity and Apoptosis in Colorectal Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 1317-1330. <https://doi.org/10.1159/000489147>
- [12] Niu, L., Thiele, M., Geyer, P.E., Rasmussen, D.N., Webel, H.E., Santos, A., et al. (2022) Noninvasive Proteomic Biomarkers for Alcohol-Related Liver Disease. *Nature Medicine*, **28**, 1277-1287. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01850-y>
- [13] Zhai, G., Wang-Sattler, R., Hart, D.J., Arden, N.K., Hakim, A.J., Illig, T., et al. (2010) Serum Branched-Chain Amino Acid to Histidine Ratio: A Novel Metabolomic Biomarker of Knee Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 1227-1231. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120857>
- [14] Shet, K., Siddiqui, S.M., Yoshihara, H., Kurhanewicz, J., Ries, M. and Li, X. (2012) High-Resolution Magic Angle Spinning NMR Spectroscopy of Human Osteoarthritic Cartilage. *NMR in Biomedicine*, **25**, 538-544. <https://doi.org/10.1002/nbm.1769>
- [15] Adams, S.B., Setton, L.A., Kensicki, E., Bolognesi, M.P., Toth, A.P. and Nettles, D.L. (2012) Global Metabolic Profiling of Human Osteoarthritic Synovium. *Osteoarthritis and Cartilage*, **20**, 64-67. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.10.010>
- [16] Mickiewicz, B., Kelly, J.J., Ludwig, T.E., Weljie, A.M., Wiley, J.P., Schmidt, T.A., et al. (2015) Metabolic Analysis of Knee Synovial Fluid as a Potential Diagnostic Approach for Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, **33**, 1631-1638. <https://doi.org/10.1002/jor.22949>
- [17] Carlson, A.K., Rawle, R.A., Adams, E., Greenwood, M.C., Bothner, B. and June, R.K. (2018) Application of Global Metabolomic Profiling of Synovial Fluid for Osteoarthritis Biomarkers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **499**, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.117>
- [18] van Spil, W.E., DeGroot, J., Lems, W.F., Oostveen, J.C.M. and Lafeber, F.P.J.G. (2010) Serum and Urinary Biochemical Markers for Knee and Hip-Osteoarthritis: A Systematic Review Applying the Consensus BIPED Criteria. *Osteoarthritis and Cartilage*, **18**, 605-612. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.012>
- [19] Bauer, D.C., Hunter, D.J., Abramson, S.B., Attur, M., Corr, M., Felson, D., et al. (2006) Classification of Osteoarthritis Biomarkers: A Proposed Approach. *Osteoarthritis and Cartilage*, **14**, 723-727.
- [20] Arunruthavon, P., Heebthamai, D., Benchasiriluck, P., Chaluy, S., Chotanaphuti, T. and Khuangsirikul, S. (2020) Can Urinary CTX-II Be a Biomarker for Knee Osteoarthritis? *Arthroplasty*, **2**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s42836-020-0024-2>
- [21] Zhang, Q., Li, H., Zhang, Z., Yang, F. and Chen, J. (2015) Serum Metabolites as Potential Biomarkers for Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Disease Markers*, **2015**, Article ID: 684794. <https://doi.org/10.1155/2015/684794>
- [22] Li, J., Zeng, N., Yan, Z., Liao, T. and Ni, G. (2021) A Review of Applications of Metabolomics in Osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, **40**, 2569-2579. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05511-8>
- [23] Ohnishi, A., Osaki, T., Matahira, Y., Tsuka, T., Imagawa, T., Okamoto, Y., et al. (2013) Correlation of Plasma Amino Acid Concentrations and Chondroprotective Effects of Glucosamine and Fish Collagen Peptide on the Development of Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Medical Science*, **75**, 497-502.

- <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0241>
- [24] Tootsi, K., Vilba, K., Märtson, A., Kals, J., Paapstel, K. and Zilmer, M. (2020) Metabolomic Signature of Amino Acids, Biogenic Amines and Lipids in Blood Serum of Patients with Severe Osteoarthritis. *Metabolites*, **10**, Article 323. <https://doi.org/10.3390/metabo10080323>
- [25] Abramson, S.B., Amin, A.R., Clancy, R.M. and Attur, M. (2001) The Role of Nitric Oxide in Tissue Destruction. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **15**, 831-845. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0196>
- [26] Carlson, A.K., Rawle, R.A., Adams, E., Greenwood, M.C., Bothner, B. and June, R.K. (2018) Application of Global Metabolomic Profiling of Synovial Fluid for Osteoarthritis Biomarkers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **499**, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.117>
- [27] Miao, H., Chen, L., Hao, L., *et al.* (2015) Stearic Acid Induces Proinflammatory Cytokine Production Partly through Activation of Lactate-HIF1 α Pathway in Chondrocytes. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13092. <https://doi.org/10.1038/srep13092>
- [28] Li, X., Yang, S., Qiu, Y., Zhao, T., Chen, T., Su, M., *et al.* (2010) Urinary Metabolomics as a Potentially Novel Diagnostic and Stratification Tool for Knee Osteoarthritis. *Metabolomics*, **6**, 109-118. <https://doi.org/10.1007/s11306-009-0184-0>
- [29] Pekala, J., Patkowska-Sokola, B., Bodkowski, R., Jamroz, D., Nowakowski, P., Lochynski, S., *et al.* (2011) L-Carnitine-Metabolic Functions and Meaning in Humans Life. *Current Drug Metabolism*, **12**, 667-678. <https://doi.org/10.2174/138920011796504536>
- [30] Zhao, J., Liu, M., Shi, T., Gao, M., Lv, Y., Zhao, Y., *et al.* (2021) Analysis of Serum Metabolomics in Rats with Osteoarthritis by Mass Spectrometry. *Molecules*, **26**, Article 7181. <https://doi.org/10.3390/molecules26237181>
- [31] Abdelrazig, S., Ortori, C.A., Doherty, M., Valdes, A.M., Chapman, V. and Barrett, D.A. (2021) Metabolic Signatures of Osteoarthritis in Urine Using Liquid Chromatography-High Resolution Tandem Mass Spectrometry. *Metabolomics*, **17**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01778-3>
- [32] Dwivedi, G., Flaman, L., Alaybeyoglu, B., Struglics, A., Frank, E.H., Chubinskya, S., *et al.* (2022) Inflammatory Cytokines and Mechanical Injury Induce Post-Traumatic Osteoarthritis-Like Changes in a Human Cartilage-Bone-Synovium Microphysiological System. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02881-z>
- [33] Park, Y.M., Kim, S.J., Lee, K.J., Yang, S.S., Min, B. and Yoon, H.C. (2015) Detection of CTX-II in Serum and Urine to Diagnose Osteoarthritis by Using a Fluoro-Microbeads Guiding Chip. *Biosensors and Bioelectronics*, **67**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.08.016>
- [34] Jutila, A.A. (2013) Development and Validation of a System for Studying Chondrocyte Mechanotransduction with Preliminary Metabolomic Results. Montana State University, p. 154.
- [35] Lotz, M., Martel-Pelletier, J., Christiansen, C., Brandi, M., Bruyère, O., Chapurlat, R., *et al.* (2013) Value of Biomarkers in Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 1756-1763. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203726>
- [36] Hao, H.Q., Zhang, J.F., He, Q.Q. and Wang, Z. (2019) Cartilage Oligomeric Matrix Protein, C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type II Collagen, and Matrix Metalloproteinase-3 as Biomarkers for Knee and Hip Osteoarthritis (OA) Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **27**, 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.009>
- [37] Anderson, J.R., Phelan, M.M., Foddy, L., Clegg, P.D. and Peffers, M.J. (2020) *Ex Vivo* Equine Cartilage Explant Osteoarthritis Model: A Metabolomics and Proteomics Study. *Journal of Proteome Research*, **19**, 3652-3667. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00143>
- [38] Giannasi, C., Niada, S., Magagnotti, C., Ragni, E., Andolfo, A. and Brini, A.T. (2020) Comparison of Two ASC-Derived Therapeutics in an *in Vitro* OA Model: Secretome versus Extracellular Vesicles. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02035-5>