

创伤骨科的免疫工程：通过材料设计靶向修复微环境

胡永泉¹, 魏成建^{2*}

¹南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京

²南京中医药大学附属江苏省中医院骨科, 江苏 南京

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

摘要

传统骨修复材料在面对临床上诸如感染性骨缺损、大段骨缺损、骨不连等复杂情况依旧束手无策, 早期的骨修复材料力求达到减少与机体产生反应或是单一的成骨效果。免疫微环境是创伤骨科修复的关键, 骨免疫学揭示了骨再生过程中成骨细胞与免疫系统间的精密交流, 为新一代生物骨修复材料的设计提供创新性的视角——“免疫工程”。本文旨在系统阐释通过创新性的新材料设计可以靶向调控骨折修复微环境, 推动炎症环境转化为促进骨再生的新环境。文章将总结先进材料的设计策略、关键机制并探讨其所面临的挑战和未来发展的方向。

关键词

创伤骨科, 免疫工程, 免疫调节, 新材料

Immunoengineering in Trauma Orthopedics: Targeting the Microenvironment for Repair through Material Design

Yongquan Hu¹, Chengjian Wei^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Nanjing University Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 胡永泉, 魏成建. 创伤骨科的免疫工程: 通过材料设计靶向修复微环境[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2219-2228. DOI: 10.12677/acm.2026.1631015

Abstract

Traditional bone repair materials still fall short in addressing complex clinical scenarios such as infected bone defects, critical-sized bone defects, and non-unions. Early bone repair materials aimed primarily at minimizing host reactions or achieving singular osteogenic outcomes. The immune microenvironment plays a critical role in trauma and orthopedic healing. Osteoimmunology reveals the sophisticated interplay between osteoblasts and the immune system during bone regeneration, offering an innovative perspective—“immunoengineering”—for the design of next-generation biomaterials for bone repair. This article systematically elucidates how innovative material designs can target and modulate the fracture repair microenvironment, driving the transition from an inflammatory setting toward a new, pro-regenerative milieu. It summarizes advanced material design strategies and key mechanisms, while also discussing existing challenges and future directions for development.

Keywords

Trauma Orthopedics, Immunoengineering, Immunomodulation, Novel Materials

Copyright © 2026 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：从生物相容到免疫调控的根本性变化

1.1. 创伤骨科面临的临床困境

感染性骨缺损、大段骨缺损、骨不连是创伤医生绕不开的临床难题。传统“膜诱导技术”具有强大的抗感染能力且促进了植骨材料的成骨，二期手术后无需像 Ilizarov 那样长期调整外固定架。但是，二次手术增加了患者额外的风险，取自体骨可能导致供区疼痛、血肿、感染等并发症，且骨量有限，对于大段骨缺损的愈合和强度恢复难以取得预期的效果[1]。尤其发生感染性骨缺损时，仍存在细菌清除不彻底、成骨再生功能障碍等问题。关键是缺乏对感染微环境中细胞死亡机制的理解，无法有效利用好骨修复的免疫微环境。

1.2. 传统生物材料评价体系的不足

传统意义上的“生物相容性”是建立在材料生物惰性的基础上，材料在宿主体内被动共存，强调无毒性、无致敏性、无致癌性、不会引起炎症反应。然而这种传统的观念，忽略了免疫系统在骨修复过程中的主动调节作用。即使是一直以来被认为是生物相容性良好的钛合金也无法有效调节巨噬细胞 (Macrophage) 从初期的促炎(M1)表型向中后期的促修复(M2)表型转换，从而导致慢性炎症，引发纤维包裹和非成功的骨整合[2]。由此可见，仅仅追求被动的相容是远远不够的，现代生物材料的设计要求应该从“被动相容”转变为“主动调控”，旨在通过利用生物材料的理化性质，积极引导免疫细胞参与，实现高质量的组织再生。

1.3. 骨免疫学的兴起

传统“生物相容性”的根本不足在于，它将免疫视作需要规避的部分，恰恰相反，骨免疫学的兴起

完全颠覆了这种认知。骨免疫学强调免疫系统与骨骼修复之间密不可分的双向交流, 将免疫系统视作骨修复的“指挥中心”。其中, 巨噬细胞作为免疫的核心, 其时序性的表型极化, 即早期促炎(M1)抗菌, 后期抗炎(M2)促修复主导了骨修复的过程。另外, T细胞、中性粒细胞等免疫细胞通过分泌细胞因子(如IFN- γ 、IL-4等)直接参与巨噬细胞的极化, 形成复杂的免疫调控网络[3]。因此, 调控巨噬细胞的极化行为, 已成为设计免疫靶向修复材料的理论基石, 引导着生物材料从“免疫屏蔽”转向“免疫调控”的新纪元。

1.4. 本文框架

在此背景下, “免疫工程”应运而生, 旨在通过精密计划的材料设计, 主动干预和引导免疫反应, 为骨再生创造有利条件。本综述将首先剖析骨修复免疫微环境的核心参与者与机制, 随后系统阐述智能生物材料的免疫调控设计策略, 最后讨论从实验室走向临床所面临的挑战与未来前景。

2. 骨修复免疫微环境的核心参与者与调控机制

2.1. 先天免疫的核心: 巨噬细胞

巨噬细胞是免疫工程的核心靶点, 起源于骨髓单核细胞, 主要分为经典活化的M1型(促炎表型)和替代活化的M2型(抗炎表型)。它们不仅起源和功能上具有差异性, 更重要的是, 其表型和功能在骨修复的不同阶段动态演变, 主导着炎症反应、组织清理、再生启动与重塑完成的全过程。

2.1.1. M1/M2 巨噬细胞的角色演变

经典的M1型巨噬细胞通常由干扰素- γ (IFN- γ)和脂多糖(LPS)等信号诱导, 高表达CD80、CD86等表面标记, 并分泌大量促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白介素-1 β (IL-1 β) [4]。M2型巨噬细胞由白介素-4(IL-4)和白介素-13(IL-13)等诱导, 特征性表达CD206(甘露糖受体), 并分泌转化生长因子- β (TGF- β)、骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、白介素-10(IL-10)等抗炎及促修复因子[5]。巨噬细胞的促炎M1型与替代活化的修复型M2型在骨折愈合中发挥着“双重作用” [6]。在早期炎症阶段, 坏死细胞释放的ATP、基质碎片以及病原体相关分子模式等信号, 驱动巨噬细胞向M1极化, 它们高表达一氧化氮合酶(iNOS), 分泌大量促炎细胞因子, 并产生活性氧簇。通过吞噬作用清除组织碎片和病原体, 为骨修复创造环境; 分泌TNF- α 、IL-6等细胞因子, 募集更多的免疫细胞和间充质干细胞(MSC)至损伤部位; 通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)启动早期的血管生成; 通过诱导成骨细胞和T细胞表达RANKL, 为后续的骨修复做准备[7]。然而, 持续的M1活化是有害的: 随着修复进程推进, 微环境中的乳酸、凋亡细胞及IL-4等信号促使巨噬细胞向M2表型转换。Wculek等[8]指出, 这一转换伴随着糖酵解基因的下调与线粒体代谢基因的上调, 是组织再生成功的关键。若M1向M2转换受阻, 将导致慢性炎症与纤维化, 阻碍骨愈合。在骨修复中后期, M2巨噬细胞能够抑制过度炎症、促进基质重建与组织修复。M2细胞通过分泌如TGF- β 、IGF-1、IL-10等因子直接刺激MSCs向成骨细胞分化, 并促进血管生成、胶原沉积与骨痂成熟, 推动修复完成[9]。这种极化转换的精确调控, 成为决定骨再生成败的关键。同样地, 若M2极化过度, 可能抑制必要的炎症清除, 导致修复不全; 反之, 若M2功能不足, 则易引发纤维化或骨不连。

2.1.2. 巨噬细胞极化的关键信号通道

巨噬细胞的极化与功能发挥受到多条关键信号通路的精确调控, 这些通路也是免疫调控材料设计的潜在靶点。

NF- κ B通道是M1极化的核心环节。在LPS等刺激通过Toll样受体(TLR)激活后, I κ B激酶(IKK)复合物磷酸化并降解I κ B蛋白, 进而释放NF- κ B进入核内, 启动促炎基因如iNOS、TNF- α 等基因转录, 强化促炎反应[10]。持续激活的NF- κ B信号不仅维持M1表型, 还会抑制M2相关基因表达, 导致慢性炎

症, 因而成为材料设计中抑制过度炎症反应的重要靶点[11]。

另一方面, STAT 家族信号在维持 M1/M2 平衡中起关键作用。STAT1 被 IFN- γ 激活后促进 M1 相关基因表达[12], 而 STAT3 和 STAT6 则在 IL-4/IL-13 刺激下启动 M2 程序, 上调 ARG1 和 CD206 等标记物表达, 增强巨噬细胞的修复能力[13]。STAT6 与 PPAR γ 协同促进脂代谢重组, 支持 M2 的长期存活与功能维持。这些通路不仅决定巨噬细胞表型, 还影响下游成骨过程。例如, STAT3 激活可促进 MSC 成骨分化, 而 NF- κ B 抑制则减少破骨生成[14] [15]。

了解这些核心信号通路不仅揭示了巨噬细胞极化的分子机制, 更重要的是, 能够为生物材料设计提供明确的靶点。通过设计能够适时抑制 NF- κ B 过度激活或促进 STAT6/STAT3 信号的材料, 可以主动调控植入物周围的免疫微环境, 引导巨噬细胞从促炎的 M1 表型向促修复的 M2 表型有序转换, 从而为后续的高效骨再生提供更多的可能。

2.2. 其他免疫细胞的角色

除巨噬细胞外, 中性粒细胞、T 细胞等免疫细胞也在骨修复中扮演重要角色, 它们与巨噬细胞形成复杂的网络, 共同维持免疫反应的平衡与效率。

中性粒细胞是最早募集至损伤部位的免疫细胞, 通过释放活性氧(ROS)、基质金属蛋白酶(MMPs)和抗菌肽, 快速清除病原体与细胞碎片。然而, 其过度激活可能释放大量蛋白酶和 ROS, 导致正常组织损伤并延长炎症期, 进而干扰成骨前体细胞的迁移与分化[16]。近年研究表明, N2 型中性粒细胞可引导 MSC 迁移并促进骨再生, 但是其机制尚不明确[17]。中性粒细胞还可通过分泌细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α)影响巨噬细胞极化, 间接参与骨修复进程。

T 细胞亚群通过分泌特定细胞因子精细调控巨噬细胞极化与成骨过程。Th1 细胞分泌 IFN- γ , 促进 M1 极化并增强细胞免疫; Th2 细胞分泌 IL-4 与 IL-13, 驱动 M2 极化与体液免疫; 调节性 T 细胞(Treg)则通过分泌 IL-10 与 TGF- β , 能有效抑制效应 T 细胞和 M1 巨噬细胞的活性, 防止过度炎症并促进骨再生。这些亚群之间的动态平衡对骨修复结局具有深远影响。例如, Th1/Th2 比例的升高常伴随修复障碍, 而 Treg 的增多则有利于骨再生[18]。

2.3. 细胞通讯

骨再生由高度协调的细胞通讯网络所驱动, 这一网络是骨免疫微环境的核心调控者, 其中“M2 型巨噬细胞 - 间充质干细胞 - 成骨细胞”轴在促进骨形成中起关键作用[19]。M2 型巨噬细胞通过分泌多种细胞因子, 如 IL-10、TGF- β 、骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)和胰岛素样生长因子-I (IGF-I), 直接作用于骨髓间充质干细胞(BMSCs), 促进其向成骨细胞分化, 上调成骨关键基因(如 RUNX2、COL1A1/2)的表达, 还抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化[20]。此外, M2 型巨噬细胞还可通过外泌体等载体传递信号分子, 进一步强化成骨分化过程。

另一方面, 在骨重建的调节中, 免疫细胞与破骨细胞的活动存在功能性偶联。促炎的 M1 型巨噬细胞通过分泌 TNF- α 、IL-6 等细胞因子激活 RANKL 通路, 从而加速破骨细胞生成与骨吸收; 而抑炎的 M2 型巨噬细胞则通过释放 TGF- β 、IL-10 等拮抗破骨细胞生成, 以此维持骨形成与吸收的稳态平衡[21] [22]。

2.4. 高能量创伤的特殊微环境: 超越普通骨缺损的挑战

高能量创伤(如严重车祸、战伤、高处坠落)所致的骨缺损, 其病理微环境远比普通骨折或择期手术更为复杂。除了骨组织的结构性缺失, 往往伴随严重的软组织损伤、血管网破坏及大量坏死组织。这形成了三大特征性病理环境: 缺血缺氧、酸中毒、以及由坏死细胞释放的大量损伤相关分子模式(DAMPs) [1]。

这些因素共同构成了对骨修复的严峻挑战, 也要求免疫工程材料必须具备应对极端微环境的能力。

2.4.1. 缺血缺氧微环境

创伤后局部血管网的断裂导致氧气和营养供应急剧下降, 形成低氧分压(Hypoxia)区域。这种微环境对免疫细胞和骨祖细胞的功能产生深远影响: 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在巨噬细胞中稳定表达。适度的 HIF-1 α 信号可促进血管内皮生长因子(VEGF)分泌, 启动血管再生[6]。然而, 长期或严重的缺氧会通过 HIF-1 α 依赖途径, 强化 NF- κ B 信号, 导致巨噬细胞长期滞留在促炎 M1 表型, 抑制其向 M2 表型转换, 从而阻碍组织修复。BMSCs 在严重缺氧环境下成骨分化能力受抑, 更易走向凋亡或软骨分化[11]。

2.4.2. 酸中毒微环境

缺血缺氧导致细胞无氧酵解增强, 乳酸堆积, 使局部微环境 pH 值可降至 6.5 以下。胞外酸性环境通过质子感应受体(如 GPR65、ASICs)影响巨噬细胞功能。研究表明, 持续酸中毒会抑制巨噬细胞的吞噬能力, 延缓坏死组织清除, 同时扰乱其极化进程, 抑制 M2 型抗炎因子的分泌。酸性环境直接抑制成骨细胞矿化结节的形成, 并促进破骨细胞活性, 导致骨吸收与骨形成失衡[13]。设计具有 pH 缓冲能力的材料(如含碱性陶瓷、碳酸盐的生物玻璃或水凝胶), 可在降解过程中中和局部酸性代谢产物, 重建有利于细胞生存和再生的酸碱平衡。

3. 智能生物材料的免疫调控设计策略

3.1. 化学成分与表面特性

生物活性离子

将具有明确免疫调节功能的离子整合入材料基质, 是实现长效、安全调控的优质策略。其中, 镁离子(Mg²⁺)作为关键调控因子, Luo 等[23]通过构建含镁金属有机框架, 并封装于智能响应水凝胶中, 用于骨缺损修复。研究证实, Mg²⁺不仅直接促进成骨细胞分化, 还通过调节巨噬细胞极化表型, 显著抑制促炎 M1 型标志物 CD86 的表达, 同时增强抗炎 M2 型标志物 CD206 的表达, 从而改善局部免疫微环境, 促进骨再生。此外, 镁离子通过激活 Wnt3a/GSK-3 β / β -catenin 通路显著增强碱性磷酸酶(ALP)活性, 并上调成骨标志基因如 OCN、I 型胶原(Col I)、RUNX-2 和 BMP-2 的表达, 从而加速成骨分化, 基于此特性 Wang 等开发了一种适用于不规则骨缺损的智能支架[24]。

最新的研究表明锌基合金离子的生物可植入材料在适当浓度下具有显著的免疫调节和成骨活性[25]。Zn²⁺除了通过调节巨噬细胞表型参与骨愈合的早期免疫阶段, 在早期炎症阶段 Zn²⁺诱导巨噬细胞产生趋化因子 CCL5, 并通过与其受体 CCR1/3/5 结合, 激活 MAPK 和 PI3K-AKT 信号通路, 上调细胞迁移相关基因(如 Icam1 和 Vcam1), 从而促进成骨细胞系细胞的招募和分化, 推动骨形成。

传统骨水泥缺乏生物活性, 无法主动调控骨愈合过程中的免疫反应、血管生成和成骨, 针对这个缺点, Li 等开发了一种含锶(Sr)和铜(Cu)的硼硅酸盐玻璃(BSG)骨水泥[26]。在免疫方面, Sr²⁺能够显著抑制 M1 巨噬细胞的极化, 同时诱导 M2 巨噬细胞极化, 从而改善成骨过程。在血管生成方面, Sr²⁺能够增强人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中血管生成相关基因的表达。在成骨方面, Sr²⁺显著促进了 BMSCs 的成骨分化。

3.2. 物理拓扑结构

3.2.1. 孔径与粗糙度

材料表面的孔径与粗糙度是影响细胞附着、铺展和极化行为的关键物理因素。钛(Ti)种植体的表面粗糙度和亲水性对巨噬细胞极化具有显著影响。研究表明, 具有 HC-90 型 TiO₂ 蜂窝状结构的钛表面能够通过上调 GTPases 并激活 RhoA/ROCK 信号通路, RhoA/ROCK 信号会强烈促进肌动蛋白(F-actin)的聚合和

应力纤维的组装, 形成一个坚固、高度聚合的 F-actin 细胞骨架。强大的细胞骨架张力会抑制 Hippo 通路, 导致 YAP/TAZ 发生去磷酸化, 从而从细胞质进入细胞核。在核内, YAP/TAZ 与 TEAD 等转录因子结合, 启动促进细胞增殖、成骨分化以及 M2 型巨噬细胞极化的相关基因表达[27]。此外, Hotchkiss 等的研究也证实, 表面粗糙度通过影响细胞形态、粘附斑的形成和细胞骨架的重组, 进而激活力学敏感信号通路, 如 Hippo 通路的关键效应分子 YAP/TAZ。在粗糙或微结构表面上, 细胞感受到的机械刺激更强, YAP/TAZ 更易从细胞质转位至细胞核, 调控下游基因表达, 促进成骨分化或抗炎表型[28]。

3.2.2. 材料刚度

材料的刚度(stiffness)是另一个关键力学微环境参数, 直接影响细胞的力学感知与命运决定。YAP/TAZ 是重要的力学感应转录共激活因子, 其核定位受基质刚度调控。软基质(如弹性模量较低的 Ti2448 合金或骨膜骨支架)能够抑制 YAP 进入细胞核, 减少其转录活性, 从而促进 M2 型巨噬细胞极化, 并分泌 IL-10、BMP-2 等促成骨因子, 有利于骨再生。相反, 硬基质(如传统钛合金或体外硬质培养平台)会促进 YAP 核转位, 增强其与 TEAD 等转录因子的结合, 推动 M1 型巨噬细胞极化, 释放促炎因子如 iNOS、TNF- α 等, 抑制成骨分化[29]。

3.3. 功能性分子主动递送

3.3.1. 抗炎因子递送

抗炎因子的靶向递送是调控骨免疫微环境、促进骨再生的有效策略。Xu 等的研究通过微溶胶电纺技术将抗炎因子 IL-4 封装于具有核壳结构的聚左旋乳酸(PLLA)纤维内部, 实现了对其的高效负载与稳定保护。IL-4 作为一种关键免疫调节细胞因子, 能够与巨噬细胞表面的 IL-4 受体 α (IL-4R α)结合, 激活 JAK/STAT6 与 PI3K/AKT 信号通路, 从而驱动巨噬细胞向 M2 型极化, 进而分泌 PDGF-BB、BMP-2 等因子, 促进血管成熟与骨形成[30]。Yang 等通过 3D 打印的聚己内酯支架实现了地塞米松的持续缓释, 该释放系统在体外显著抑制了 M1 型巨噬细胞的促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)的分泌, 并促进了巨噬细胞由 M1 向 M2 表型的转变, 从而创造了有利于骨再生的免疫微环境[31]。

3.3.2. microRNA 等核酸药物

最新的研究制备了一种新型水凝胶, 通过外泌体递送 miR-18a-5p, miR-18a-5p 通过靶向抑制 ATM, 影响了 p53 及相关通路(如 NF- κ B)的活性, 进而减少了细胞内 ROS 的产生和 DNA 氧化损伤, 最终促进了巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化[32]。

3.3.3. 时序控制释放系统

Liu 团队使用多级孔道生物玻璃支架, 将 rhBMP-2 包载在介孔中同时将地塞米松物理吸附在支架表面实现时空免疫调节。在起初的 48 小时地塞米松迅速释放, 精准调控早期炎症反应, 抑制过度免疫激活; 在 4 周内 rhBMP-2 持续缓释, 通过激活 Hif-3 α -FOXO-SOX9 信号通路, 促进软骨分化, 实现骨再生[33]。一种新型的仿生多孔核壳微球系统被用于协调免疫调节与成骨再生。微球外壳由羟基磷灰石(HA)复合物构成, 内核是水凝胶包裹 IGF-1, 表面是聚多巴胺(PDA)涂层 + 固定 SDF-1 α 。这种巧妙的设计先通过 SDF-1 α 招募 BMSCs, 再通过 IGF-1 促进其增殖和成骨分化, 同时 HA 降解引导矿化。该时序控制释放系统有效协调了免疫调节、细胞招募和成骨再生过程, 为临界尺寸骨缺损修复提供了创新策略[34]。

3.4. 应对复杂病理环境的先进系统

3.4.1. 抗菌与免疫调控协同

单一的抗菌材料或是免疫调控材料都已经不足以应对更为复杂的病理环境, 抗菌与免疫调控的协同

给出了全新的策略。Chen 等制备了一种新型的水凝胶, 该水凝胶通过活性氧(ROS)响应优先并大量释放具备广谱且不易产生耐药性的银纳米颗粒, 高效地杀灭细菌。同时, 其作为抗氧化剂, 大量清除感染部位过量的 ROS。这不仅减轻了氧化应激对宿主细胞的损伤, 更重要的是, 打破了“高 ROS 水平持续激活促炎 M1 巨噬细胞”的恶性循环, 为后续的免疫调控扫清了障碍。在清除细菌和 ROS 的基础上, 水凝胶还显著促进巨噬细胞从促炎的 M1 表型向抗炎、促修复的 M2 表型极化。随着细菌被清除和 ROS 水平下降, 由持续低剂量释放的银纳米颗粒和改善后的微环境共同主导, 推动巨噬细胞完成 M2 极化, 并启动后续的成骨与血管化再生程序[35]。

3.4.2. 响应性材料

大段骨缺损的病理微环境极其复杂, 其特征不仅在于结构的缺失, 更在于持续的炎症、过量的 ROS 以及受损的成骨能力等多种因素相互交织、形成恶性循环。ROS 响应性二甲双胍水凝胶实现了药物的按需释放和正反馈调节: 局部炎症越严重, ROS 水平越高, 水凝胶降解和二甲双胍释放的速度就越快; 释放的二甲双胍通过其抗氧化和抗炎作用清除 ROS、抑制炎症, 反过来又降低了 ROS 水平, 从而减缓了水凝胶的后续降解和药物释放。这种智能化的精准药物控制, 弥补了传统盲目给药的缺陷, 真正契合了精准医疗的理念[36]。

Yuan 等设计了一款 ROS 响应性的“智能”骨修复支架, 该智能骨修复系统实现了对感染性骨缺损的精准时序治疗, 当植入缺损部位后, 系统中集成的 ROS 响应性水凝胶能够实时监测到因细菌感染和炎症反应而产生的高水平活性氧(ROS)。这一信号即刻触发了智能材料的响应, 导致其结构发生解离, 从而快速释放所负载的抗菌剂(HACC)与铁死亡抑制剂(Fer-1)。其中, Fer-1 的核心作用在于精准抑制由细菌感染所激活的特定分子通路——即 TLR-IRF7-ACSL4 铁死亡通路的下游执行事件; 它通过直接清除致命的脂质过氧化物, 有效阻断了铁死亡的程序性进程, 进而挽救 BMSCs 免于死亡并缓解其成骨功能障碍。随着微环境因治疗而改善(ROS 降低), 系统自动切换至缓释模式, 持续支持骨再生, 形成了一个感知 - 响应 - 治疗 - 改善的良性闭环[37]。

3.5. 应对高能量创伤特殊挑战的先进材料系统

高能量创伤的复杂病理环境(缺血、酸中毒、DAMPs 风暴)要求免疫工程材料具备更强的“环境适应性”和“多重任务处理能力”。

3.5.1. 缺氧调控型材料

产氧材料: 将过氧化钙(CaO_2)或全氟化碳包裹于微球或水凝胶中, 植入早期通过与水反应持续释放氧气, 挽救濒死细胞, 抑制由缺氧触发的过度 M1 极化。

HIF-1 α 通路调控材料: 利用二价金属离子(如 Co^{2+} , Mn^{2+})模拟缺氧, 稳定 HIF-1 α , 在生理氧环境下也能启动血管生成基因程序[36]。研究表明, 含钴的生物陶瓷不仅能促进血管化, 还能通过 HIF-1 α 信号诱导巨噬细胞向促血管生成的 M2-like 表型极化, 实现免疫 - 血管耦合调控[24]。

3.5.2. pH 响应与缓冲材料

碱性缓冲支架: 掺入碱性陶瓷颗粒(如镁黄长石、锂皂石)或碱性氨基酸(如精氨酸)的支架, 在酸性微环境中持续释放碱性离子, 中和乳酸, 恢复生理 pH。这不仅保护了成骨细胞功能, 也为巨噬细胞向 M2 极化创造了适宜的微环境[33]。

pH 响应释药系统: 设计在酸性条件下加速释放抗炎因子(IL-4)或促血管因子(VEGF)的智能水凝胶。当创伤局部因缺血和炎症而酸化时, 药物释放速率自动加快, 实现“按需治疗”。

4. 从实验室到临床：挑战与转化前景

随着免疫工程策略在骨修复材料应用的不断深入，其所面临的挑战也逐渐清晰。这些挑战不仅涉及科学本身，还包括技术转化、安全评价和临床适应等多方面。

4.1. 临床前模型的局限性

目前大多数免疫调控材料的研究依赖于小鼠、大鼠等小动物模型。尽管这些模型为初步验证材料的免疫调节作用和成骨效能提供了重要平台，但其免疫系统与人类存在显著差异，尤其在先天免疫应答、细胞亚群组成及炎症反应动力学等方面。此外，小动物模型难以完全模拟临床上常见的复杂病理环境，如伴有糖尿病、骨质疏松或慢性感染的骨缺损。因此，当务之急是建立能更好模拟人类免疫特征和复杂病理状态的大动物模型。

4.2. 安全性与长期效应

免疫调控材料的核心在于“主动调控”，而非“完全抑制”免疫反应。因此，如何精确把握免疫调节的“度”成为关键科学问题。过度抑制早期炎症反应可能削弱抗菌能力，增加感染风险；而过度促进 M2 极化则可能抑制必要的炎症清除，甚至与纤维化或肿瘤发生发展潜在相关。此外，材料的长期生物相容性、降解产物的免疫影响以及是否引发远期不良反应仍需系统评估。

4.3. 个体化差异

患者的年龄、性别、营养状态、基础疾病、免疫状态及遗传背景等因素均可能显著影响免疫调控材料的效果。例如，老年或糖尿病患者的免疫细胞功能常处于失调状态，其巨噬细胞极化能力可能受损，对材料信号的响应也可能不同。

5. 结论与未来展望

5.1. 总结

“免疫工程”策略通过精密的材料设计，主动靶向并调控骨修复免疫微环境，代表了骨修复领域从传统的“被动替代与支撑”向“主动再生与调控”的范式升级。本文系统阐述了骨修复免疫微环境的核心参与者与调控机制，并总结了通过化学成分、物理拓扑、功能性分子递送及智能响应系统等多种策略设计免疫调控材料的进展。这些策略旨在引导免疫反应从早期的促炎清除有序转向后期的促修复再生，为治疗感染性骨缺损、大段骨缺损等临床难题提供了极具前景的新方向。

5.2. 未来方向

尽管已取得显著进展，免疫工程在创伤骨科的全面实现仍任重道远。未来研究应聚焦于以下几个方向：1、多靶点协同调控：未来材料设计不应局限于调控巨噬细胞单一靶点，而应着眼于整个免疫细胞网络及其相互作用的协同调控，以更精准地重塑修复微环境。2、动态与自适应材料：开发能实时感知体内微环境变化并作出响应、自动调整药物释放动力学或表面特性的“第四代”智能材料，实现真正意义上的动态、自适应治疗。3、材料与细胞联合疗法：将免疫调控材料与经过工程化修饰的免疫细胞或干细胞相结合，形成“材料 + 细胞”的复合治疗体系，可能产生协同增强的修复效果。4、前沿技术融合：利用人工智能与机器学习加速新型免疫调控材料的设计与筛选；借助器官芯片技术构建包含免疫、血管、成骨等多组分的复杂体外模型，以更高效、更人性化地预测材料性能。

参考文献

- [1] Eriksson, E., Björkenheim, R., Strömberg, G., Ainola, M., Uppstu, P., Aalto-Setälä, L., *et al.* (2021) S53P4 Bioactive Glass Scaffolds Induce BMP Expression and Integrative Bone Formation in a Critical-Sized Diaphysis Defect Treated with a Single-Stage Induced Membrane Technique. *Acta Biomaterialia*, **126**, 463-476. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.035>
- [2] Spriano, S., Yamaguchi, S., Baino, F. and Ferraris, S. (2018) A Critical Review of Multifunctional Titanium Surfaces: New Frontiers for Improving Osseointegration and Host Response, Avoiding Bacteria Contamination. *Acta Biomaterialia*, **79**, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.013>
- [3] Wang, H., Li, Y., Li, H., Yan, X., Jiang, Z., Feng, L., *et al.* (2025) T Cell Related Osteoimmunology in Fracture Healing: Potential Targets for Augmenting Bone Regeneration. *Journal of Orthopaedic Translation*, **51**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.12.004>
- [4] Chen, Y., Wu, Y., Guo, L., Yuan, S., Sun, J., Zhao, K., *et al.* (2023) Exosomal Lnc NEAT1 from Endothelial Cells Promote Bone Regeneration by Regulating Macrophage Polarization via DDX3X/NLRP3 Axis. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01855-w>
- [5] Schlundt, C., Fischer, H., Bucher, C.H., Rendenbach, C., Duda, G.N. and Schmidt-Bleek, K. (2021) The Multifaceted Roles of Macrophages in Bone Regeneration: A Story of Polarization, Activation and Time. *Acta Biomaterialia*, **133**, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.052>
- [6] Bao, S., Yu, D., Tang, Z., Wu, H., Zhang, H., Wang, N., *et al.* (2024) Conformationally Regulated “Nanozyme-Like” Cerium Oxide with Multiple Free Radical Scavenging Activities for Osteoimmunology Modulation and Vascularized Osseointegration. *Bioactive Materials*, **34**, 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.12.006>
- [7] Lazarov, T., Juarez-Carreño, S., Cox, N. and Geissmann, F. (2023) Physiology and Diseases of Tissue-Resident Macrophages. *Nature*, **618**, 698-707. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06002-x>
- [8] Wculek, S.K., Dunphy, G., Heras-Murillo, I., Mastrangelo, A. and Sancho, D. (2021) Metabolism of Tissue Macrophages in Homeostasis and Pathology. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 384-408. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00791-9>
- [9] Miron, R.J., Bohner, M., Zhang, Y. and Bosshardt, D.D. (2023) Osteoinduction and Osteoimmunology: Emerging Concepts. *Periodontology 2000*, **94**, 9-26. <https://doi.org/10.1111/prd.12519>
- [10] Huang, D., Xu, K., Huang, X., Lin, N., Ye, Y., Lin, S., *et al.* (2022) Remotely Temporal Scheduled Macrophage Phenotypic Transition Enables Optimized Immunomodulatory Bone Regeneration. *Small*, **18**, e2203680. <https://doi.org/10.1002/smll.202203680>
- [11] Wang, Z., Lin, M., Pan, Y., Liu, Y., Yang, C., Wu, J., *et al.* (2024) Periostin⁺ Myeloid Cells Improved Long Bone Regeneration in a Mechanosensitive Manner. *Bone Research*, **12**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00361-5>
- [12] Qiao, W., Xie, H., Fang, J., Shen, J., Li, W., Shen, D., *et al.* (2021) Sequential Activation of Heterogeneous Macrophage Phenotypes Is Essential for Biomaterials-Induced Bone Regeneration. *Biomaterials*, **276**, Article ID: 121038. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121038>
- [13] Wöhner, M., Brechtelsbauer, S., Friedrich, N., Vorsatz, C., Bulang, J., Liang, C., *et al.* (2024) Tissue Niche Occupancy Determines the Contribution of Fetal- versus Bone-Marrow-Derived Macrophages to IgG Effector Functions. *Cell Reports*, **43**, Article ID: 113757. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113757>
- [14] Yao, Y., Yin, Y., Shuai, F., Lam, W., Zhou, T., Xie, Y., *et al.* (2025) M2 Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Reprogram Immature Neutrophils into Anxa1^{hi} Neutrophils to Enhance Inflamed Bone Regeneration. *Advanced Science*, **12**, Article ID: 2416159. <https://doi.org/10.1002/advs.202416159>
- [15] Toita, R., Kang, J. and Tsuchiya, A. (2022) Phosphatidylserine Liposome Multilayers Mediate the M1-to-M2 Macrophage Polarization to Enhance Bone Tissue Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **154**, 583-596. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.10.024>
- [16] Yan, Q., Liu, H., Zhu, R. and Zhang, Z. (2024) Contribution of Macrophage Polarization in Bone Metabolism: A Literature Review. *Cytokine*, **184**, Article ID: 156768. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156768>
- [17] Zhang, D., Dang, Y., Deng, R., Ma, Y., Wang, J., Ao, J., *et al.* (2023) Research Progress of Macrophages in Bone Regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **2023**, Article ID: 1512966. <https://doi.org/10.1155/2023/1512966>
- [18] Jin, S., Wen, J., Zhang, Y., Mou, P., Luo, Z., Cai, Y., *et al.* (2024) M2 Macrophage-Derived Exosome-Functionalized Topological Scaffolds Regulate the Foreign Body Response and the Coupling of Angio/Osteoclasto/Osteogenesis. *Acta Biomaterialia*, **177**, 91-106. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.01.043>
- [19] Shen, C., Deng, M., Wang, X., Li, X., Chen, X., Gao, Z., *et al.* (2024) Zuogui Wan Modulates Macrophage Polarization

- and Promotes Osteogenic Differentiation through Regulation of Cd51-Positive Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 26130. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77590-5>
- [20] Huang, X., Lan, Y., Shen, J., Chen, Z. and Xie, Z. (2022) Extracellular Vesicles in Bone Homeostasis: Emerging Mediators of Osteoimmune Interactions and Promising Therapeutic Targets. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 4088-4100. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69816>
- [21] Wa, Q., Luo, Y., Tang, Y., Song, J., Zhang, P., Linghu, X., *et al.* (2024) Mesoporous Bioactive Glass-Enhanced MSC-Derived Exosomes Promote Bone Regeneration and Immunomodulation *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Orthopaedic Translation*, **49**, 264-282. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.09.009>
- [22] Quarato, E.R., Salama, N.A., Li, A.J., Smith, C.O., Zhang, J., Kawano, Y., *et al.* (2023) Efferocytosis by Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Disrupts Osteoblastic Differentiation via Mitochondrial Remodeling. *Cell Death & Disease*, **14**, 415-428. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05931-9>
- [23] Luo, Q., Yang, Y., Ho, C., Li, Z., Chiu, W., Li, A., *et al.* (2024) Dynamic Hydrogel-Metal-Organic Framework System Promotes Bone Regeneration in Periodontitis through Controlled Drug Delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02555-9>
- [24] Wang, H., Zhang, J., Li, Z., Liu, J., Chang, H., Jia, S., *et al.* (2025) NIR-Programmable 3D-Printed Shape-Memory Scaffold with Dual-Thermal Responsiveness for Precision Bone Regeneration and Bone Tumor Management. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03375-1>
- [25] Shen, D., Qiao, W., Xu, X., Chang, S.L.Y., Lockwood, T.E., Li, W., *et al.* (2025) Lithium Fine-Tunes Biodegradation of Zn-Based Implant to Promote Osseointegration through Immunomodulation. *Bioactive Materials*, **54**, 201-214. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.08.011>
- [26] Li, S.J., *et al.* (2023) Spontaneous Immunomodulation and Regulation of Angiogenesis and Osteo-Genesis by Sr Cu-Borosilicate Glass (BSG) Bone Cement to Repair Critical Bone Defects. *Bioactive Materials*, **23**, 101-117.
- [27] Wang, H., Yu, H., Huang, T., Wang, B. and Xiang, L. (2023) Hippo-YAP/TAZ Signaling in Osteogenesis and Macrophage Polarization: Therapeutic Implications in Bone Defect Repair. *Genes & Diseases*, **10**, 2528-2539. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.12.012>
- [28] Hotchkiss, K.M., Reddy, G.B., Hyzy, S.L., Schwartz, Z., Boyan, B.D. and Olivares-Navarrete, R. (2016) Titanium Surface Characteristics, Including Topography and Wettability, Alter Macrophage Activation. *Acta Biomaterialia*, **31**, 425-434. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.003>
- [29] Li, J., Ke, H., Lei, X., Zhang, J., Wen, Z., Xiao, Z., *et al.* (2024) Controlled-Release Hydrogel Loaded with Magnesium-Based Nanoflowers Synergize Immunomodulation and Cartilage Regeneration in Tendon-Bone Healing. *Bioactive Materials*, **36**, 62-82. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.02.024>
- [30] Xu, Z., Wu, L., Tang, Y., Xi, K., Tang, J., Xu, Y., *et al.* (2022) Spatiotemporal Regulation of the Bone Immune Microenvironment via Dam-Like Biphasic Bionic Periosteum for Bone Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, e2201661. <https://doi.org/10.1002/adhm.202201661>
- [31] Majrashi, M., Kotowska, A., Scurr, D., Hicks, J.M., Ghaemmaghami, A. and Yang, J. (2023) Sustained Release of Dexamethasone from 3D-Printed Scaffolds Modulates Macrophage Activation and Enhances Osteogenic Differentiation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 56623-56638. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c09774>
- [32] Li, X., Si, Y., Liang, J., Li, M., Wang, Z., Qin, Y., *et al.* (2024) Enhancing Bone Regeneration and Immunomodulation via Gelatin Methacryloyl Hydrogel-Encapsulated Exosomes from Osteogenic Pre-Differentiated Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, **672**, 179-199. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2024.05.209>
- [33] Liu, Y., Yang, Z., Wang, L., Sun, L., Kim, B.Y.S., Jiang, W., *et al.* (2021) Spatiotemporal Immunomodulation Using Biomimetic Scaffold Promotes Endochondral Ossification-Mediated Bone Healing. *Advanced Science*, **8**, e2100143. <https://doi.org/10.1002/advs.202100143>
- [34] Zheng, J., Li, C., Zhang, Q., Ou, T., Li, L., Yu, P., *et al.* (2025) Bioinspired Porous Core-Shell Microspheres with Spatiotemporal Delivery Coordinate Immunomodulatory-Osteogenic Coupling via NF- κ B/P-STAT6 and Rho/MAPK Signaling for Enhanced Calvarial Regeneration. *Bioactive Materials*, **54**, 103-125. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.08.005>
- [35] Chen, Y., Lin, Y., Liu, Z., Zhang, Y., Hu, Z., Ai, M., *et al.* (2025) Ros-Responsive Adaptive Injectable Hydrogel Promoting Inflammatory Mastoid Bone Repair through Efficient Sterilization and Regulating Oxidative Stress and Macrophage Phenotype. *Materials Today Bio*, **32**, Article ID: 101856. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101856>
- [36] Huang, Q., Qu, Y., Tang, M., Lan, K., Zhang, Y., Chen, S., *et al.* (2025) Ros-Responsive Hydrogel for Bone Regeneration: Controlled Dimethyl Fumarate Release to Reduce Inflammation and Enhance Osteogenesis. *Acta Biomaterialia*, **195**, 183-200. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.02.026>
- [37] Yuan, K., Yang, Y., Lin, Y., Zhou, F., Huang, K., Yang, S., *et al.* (2024) Targeting Bacteria-Induced Ferroptosis of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Promote the Repair of Infected Bone Defects. *Advanced Science*, **11**, e2404453. <https://doi.org/10.1002/advs.202404453>