

# 膝关节骨性关节炎病理机制最新研究进展

龙威彪<sup>1</sup>, 刘洋<sup>1</sup>, 李骥征<sup>2</sup>

<sup>1</sup>云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南省中医医院骨伤一病区, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月1日; 发布日期: 2026年4月13日

## 摘要

膝关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)传统上被视为一种以“软骨磨损”为核心的退行性疾病。然而, 近年的深入研究对于这一传统认知有了更深层次的认识。当前, KOA被重新定义为一种涉及整个关节(包括软骨、软骨下骨、滑膜、韧带和肌肉)及其周围环境的、由慢性低度炎症驱动的、并与代谢紊乱和全身因素密切相关的复杂疾病。

## 关键词

膝关节骨性关节炎, 炎症反应, 表观遗传学, 肠道微生物组, 神经-免疫相互作用

# Latest Research Advances on the Pathological Mechanisms of Knee Osteoarthritis

Weibiao Long<sup>1</sup>, Yang Liu<sup>1</sup>, Jizheng Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Orthopedic Ward 1, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: March 8, 2026; accepted: April 1, 2026; published: April 13, 2026

## Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) has traditionally been regarded as a degenerative disease centered on “cartilage wear.” However, recent in-depth research has provided a deeper understanding of this conventional view. Currently, KOA is redefined as a complex disease involving the entire joint (including cartilage, subchondral bone, synovium, ligaments, and muscles) and its surrounding environment, driven by chronic low-grade inflammation, and closely associated with metabolic disorder.

ders and systemic factors.

## Keywords

**Knee Osteoarthritis (KOA), Inflammatory Response, Epigenetics, Gut Microbiome, Neuro-Immune Interaction**

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

膝关节骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种慢性退行性疾病,主要表现为关节软骨退化,导致骨骼相互摩擦,导致僵硬、疼痛和运动受限[1]。软骨和软骨下骨退化以及滑膜炎是与膝关节骨关节炎相关的主要病理变化。另外,机械性过载、炎症、代谢因素、激素变化和衰老在加重膝关节炎进展中起着关键作用[2]。本文旨在整合当前对 KOA 病理机制的理解,从传统的生物力学因素出发,深入探讨炎症反应、细胞凋亡、细胞外基质降解、软骨下骨重塑、细胞衰老、代谢失调,并重点阐述表观遗传学、肠道微生物组以及神经-免疫相互作用等前沿领域的最新发现,以为膝关节骨性关节炎的临床治疗提供参考。

## 2. KOA 发病的启动因素：机械应力的核心作用

当前学界普遍认为,导致关节局部负荷过重的异常机械应力是 KOA 发病主要的启动因素[3][4]。这些因素包括但不限于:

(一)、肥胖:肥胖不仅通过增加体重直接加重膝关节的机械负荷,其作为一种全身性代谢紊乱状态,还会通过脂肪因子等途径促进全身性低度炎症,从生物化学层面影响关节健康[5][6]。

(二)、关节损伤:急性创伤,如前交叉韧带(ACL)撕裂或半月板损伤,会直接破坏关节的稳定性和力学结构,是导致创伤后 KOA 的明确风险因素[5]。

(三)、力线不正:先天或后天的下肢力线异常,如膝内翻(O型腿)或膝外翻(X型腿),会导致膝关节内外侧间室的压力分布不均,使得膝关节内侧或者外侧区域的软骨长期承受过度压力,从而加速其退变过程[6]。

这些机械应力一旦超出关节组织的生理适应范围,便会触发一系列级联的病理生理反应,将单纯的机械损伤转变为复杂的生物学病变[4]。

## 3. 关键病理机制的深入解析

### 3.1. 炎症反应

从局部到全身的核心驱动力:国外最新研究回顾分析膝关节骨性关节炎患者,揭示慢性、低度炎症是导致疼痛的核心引擎和驱动引起 KOA 进展的驱动器,这一过程由先天免疫系统主导[7]。经典炎症通路的激活:在 KOA 关节中, NF- $\kappa$ B 信号通路扮演着关键角色。当损伤相关分子模式(DAMPs)激活 Toll 样受体 4 (TLR4)后,信号通过 MYD88 转导,导致 NF- $\kappa$ B 磷酸化并易位至细胞核内[8]。这一过程显著上调了多种促炎性细胞因子(如白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 (IL-6))以及基

质金属蛋白酶(如 MMP-13)的表达,从而加剧软骨的破坏[8]。这些促炎因子反过来又会通过激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路,形成一个恶性循环,进一步抑制软骨细胞合成细胞外基质(如 II 型胶原和聚集蛋白聚糖),同时促进基质降解酶(MMPs, ADAMTS)的表达。NLRP3 炎症小体的关键作用:特别值得关注的是 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体。它如同关节内的“火焰开关”,在响应细胞应激信号(如活性氧 ROS、细胞外 ATP、尿酸钠晶体)后被激活。激活后的 NLRP3 炎症小体能够催化 IL-1 $\beta$  前体的成熟和释放,极大地放大了关节内的炎症反应,并且被证实是造成 KOA 疼痛的关键因素之一[9]。由于其核心地位, NLRP3 炎症小体已成为极具吸引力的药物靶点[9]-[11]。目前,全球多个制药公司正在积极开发针对 NLRP3 的抑制剂。例如, DFV890 作为一种新型 NLRP3 抑制剂,已经进入了多项 II 期临床试验,其中一项专门针对膝关节炎的试验(NCT04886258)正在进行中,旨在评估其疗效和安全性[7][10][11][13]。此外,其他抑制剂如 Dapansutrile、CY-09 [14]和 GDC-2394 [12]也处于不同的临床开发阶段,初步研究显示 CY-09 能够有效降低 NLRP3 炎症小体的表达,预示着靶向该通路可能为 KOA 治疗带来突破[14]。针对 NLRP3 靶点的药物开发尽管前景广阔,但数十年来尚未有药物成功获批,其研发过程充满了具体且严峻的挑战。这些瓶颈贯穿从基础科学到临床转化的各个环节,主要体现在对靶点本身认知的局限、药物安全性问题以及复杂的药代动力学特性上[15][16]。

### 3.2. 软骨细胞凋亡

关节结构破坏的细胞基础:软骨是 KOA 最主要的靶点组织,其破坏是疾病的核心事件。基于符合《骨关节炎中软骨细胞、滑膜细胞、破骨细胞和软骨下骨细胞的程序性细胞死亡》这篇文献的相关细胞实验得出软骨细胞作为软骨中唯一的细胞类型,其存亡直接决定了软骨基质的完整性[14]。在异常应力和炎症因子的双重打击下,软骨细胞可启动凋亡程序。Bcl-2 家族的调控:细胞凋亡的调控中枢在于 Bcl-2 蛋白家族。其中, Bcl-2 和 Bcl-xL 等抗凋亡蛋白能够维持线粒体膜的稳定性,屏蔽凋亡信号。相反, Bax 等促凋亡蛋白则会破坏线粒体膜的通透性,导致细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中,进而激活 caspase 级联反应,最终执行细胞凋亡程序[14][17]。在 KOA 发展过程中,促凋亡蛋白表达上调,而抗凋亡蛋白表达下调,导致软骨细胞数量逐渐减少,软骨基质的修复能力随之丧失。总的来说,软骨细胞凋亡研究正站在从基础走向临床的十字路口。未来的突破点在于:一是利用单细胞测序等技术厘清凋亡在病程中的精确时空调控网络;二是开发能穿透软骨基质的靶向药物递送系统(如纳米载体、组织特异性多肽);三是结合线粒体靶向治疗等新策略,从细胞能量代谢源头进行干预[18]。

### 3.3. 细胞外基质降解

软骨功能丧失的分子机制:细胞外基质(ECM)赋予了软骨独特的抗压和润滑功能,其降解是 KOA 结构进展的直接原因。关键降解酶的作用:软骨细胞在病理状态下会转变为分解代谢表型,过度表达 MMP-1、MMP-3、MMP-13 以及 ADAMTS-4、ADAMTS-5 等降解酶。其中, MMP-13 被认为是降解软骨 ECM 中最重要的骨架蛋白——II 型胶原的最关键酶。而 ADAMTS 酶则主要负责降解蛋白聚糖(Aggregan),导致软骨失去吸水和缓冲压力的能力。线粒体功能障碍的角色:线粒体功能障碍在 ECM 降解中扮演了至关重要的角色。在 KOA 软骨细胞中,线粒体功能障碍表现为 ATP 生成减少,影响细胞正常的合成代谢活动;同时产生活性氧(ROS)增多,引发氧化应激,损伤线粒体 DNA 并诱导 MMPs 的释放。线粒体膜电位的下降还会促进细胞色素 C 的释放,触发细胞凋亡[18]。基于相关的细胞实验观察,最终可推测在体内病理环境下,软骨可能出现胶原网络松弛断裂,蛋白聚糖流失等改变,导致软骨逐渐软化、粗糙,进而出现纤维化裂隙,甚至完全剥脱,使软骨下骨暴露。目前,根据国外最新研究,基于 ECM 保护和修复理念利用去端肽胶原微球(AMSs)搭载脂肪干细胞,旨在通过模拟 ECM 环境延长细胞在关节腔的存活时间,

为细胞治疗提供了新思路[19]。以及开发了一种负载 MMP 抑制剂的 ECM 支架，通过抑制基质降解酶，实现了既阻断退化又促进再生的双重效果，是一种潜在的疾病修饰疗法[20]。

### 3.4. 炎症及代谢信号通路的异常激活

骨关节炎进展中的三条信号通路：Wnt、NF- $\kappa$ B 和 AMPK 信号通路[17]。多种信号通路的失调共同构成了 KOA 复杂的调控网络。经典信号通路：如前所述，基于体外软骨细胞实验和动物模型研究，NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路被认为是炎症反应和软骨基质降解的核心调控开关。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路：体外细胞实验及小鼠模型研究显示，该通路的异常激活可诱导软骨细胞向肥大表型分化，促进软骨钙化和终末分化。这一过程类似于骨骼发育中的软骨内成骨，而在成熟关节软骨中则属于病理现象。细胞内稳态失调：体外和体内研究均表明，营养过剩及炎症刺激可导致 mTOR 信号通路的过度激活，同时抑制细胞的自噬机制。人类软骨样本分析也观察到，自噬功能下降与受损细胞器及蛋白聚集相关，这可能削弱软骨细胞应对刺激的能力，促使其走向凋亡和分解代谢[21]。这些通路为靶向治疗提供了思路，但面临的最大困难是精确调控，这些通路在身体其他部位也发挥重要作用，长期阻断可能带来副作用。

### 3.5. 软骨下骨的重塑

“骨 - 软骨串扰”：软骨下骨并非一个被动的旁观者，而是 KOA 病理进展中的积极参与者。动态重塑过程：在 KOA 早期，软骨下骨可能经历一个骨吸收增强的阶段，随后机体为了代偿而出现过度骨形成，最终导致软骨下骨硬化和骨赘形成。硬化的骨骼弹性降低，更易产生微裂缝。骨髓水肿与疼痛：关节液可通过这些微裂缝渗入骨髓腔，引发局部炎症反应，这在磁共振成像(MRI)上表现为“骨髓水肿(Bone Marrow Lesions, BMLs)”，BMLs 的存在与 KOA 患者的疼痛程度密切相关。神经血管长入与串扰：病理状态下，异常的血管和神经纤维会从骨髓腔穿过钙化的软骨层长入本应是无血管无神经的关节软骨区域。这一过程不仅为炎症细胞的浸润提供了通道，还将疼痛信号直接传入病变核心区。同时，软骨下骨的成骨细胞会分泌多种生物活性因子(如 TGF- $\beta$ , VEGF)，通过“骨 - 软骨串扰(Bone-Cartilage Crosstalk)”机制，直接影响上方软骨细胞的功能，形成恶性循环[22]。针对软骨下骨的治疗探索，目前面临着巨大的临床转化鸿沟，理论上，通过药物(如 RANKL 抑制剂)调控骨改建是可行的。但现实是，至今没有一款能延缓骨关节炎进展的“疾病修饰药物”(DMOADs)获得美国 FDA 或欧洲 EMA 的批准[23]。一个惨痛的教训是，MMP-13 抑制剂在临床试验中虽有一定生物学活性，却因导致肌腱相关副作用的高发风险而被迫终止开发[23]。这凸显了全身性用药在追求疗效时，如何避免伤及无辜的难题。临床上针对软骨下骨的操作，有时反而可能加重损伤。研究显示，在接受微骨折术或类似穿透软骨下骨操作的患者中，高达三分之一会出现临床上显著的病理性骨改变，如囊肿形成和骨板上移，从而影响了修复效果[24]。像 Subchondroplasty 这类通过注射骨水泥填充骨髓水肿样病变的技术，虽然在 12 个月的随访中显示出了较好的安全性和有效性，但这类材料本身会逐渐被机体重塑，其长期疗效和对疾病自然史的真正影响，仍需更长时间的观察来验证[25]。调整力学环境(如矫形手术)是有效手段。但何为“最优化”的力学刺激，对不同病变阶段的患者来说标准不同，难以精确量化[4]。

### 3.6. 细胞衰老

连接年龄与疾病的桥梁：年龄是 KOA 最强的风险因素，而细胞衰老是其背后的关键生物学机制。衰老细胞的累积：在 KOA 关节组织中，衰老的软骨细胞和滑膜细胞会不断累积。这些细胞虽然停止了增殖，但仍保持代谢活性，并发展出一种独特的“衰老相关分泌表型(SASP)” [26]。SASP 的破坏性作用：SASP 包含了大量的促炎因子、趋化因子和蛋白酶。这些分泌物通过旁分泌效应，像“污染源”一样影响

周围健康的细胞和组织，持续驱动局部微环境的炎症和组织降解，是维持并加剧 KOA 病理状态的重要因素。与之前讨论的凋亡相比，细胞衰老更像是一种“细胞僵尸化”——细胞虽然活着，但停止了分裂，并持续分泌有害物质。针对软骨细胞衰老的研究，正从“清除衰老细胞”迈向“调控衰老相关分泌表型”的新阶段，但目前面临的临床转化挑战同样严峻，主要体现在靶点的双重性、治疗的精准性以及干预的时机上。

### 3.7. 代谢失调

超越机械负荷的全身性影响：越来越多的证据表明，KOA 不仅仅是一种关节局部疾病，它与代谢综合征(肥胖、2 型糖尿病、高血压)密切相关[3][4]。脂肪因子的作用：脂肪组织是一种活跃的内分泌器官，其分泌的脂肪因子(Adipokines)如瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)和抵抗素(Resistin)等，可直接作用于关节组织。研究表明，血清中瘦素水平的升高与 KOA 的严重程度呈正相关，这些分子可以直接调节软骨细胞和滑膜细胞的炎症及分解代谢过程，为肥胖促进 KOA 提供了超越纯机械负荷的生物化学解释。代谢失调在膝关节骨性关节炎(KOA)的研究，正将视角从单纯的“机械磨损”转向“炎症-代谢”相互交织的复杂网络。尽管这个方向为治疗带来了新希望，但目前从机制理解到临床转化，仍面临诸多瓶颈，软骨是一种独特的、无血管的、依赖糖酵解的组织，而现有的代谢研究大多基于肝脏或脂肪细胞等经典代谢器官的理论，这些理论往往不能直接套用到软骨上。

### 3.8. 表观遗传学调控

疾病异质性的深层原因：表观遗传学机制，包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控，在不改变 DNA 序列的情况下调控基因表达，为解释为何具有相同风险因素的个体表现出不同的疾病进程提供了新的视角，并为开发新型生物标志物和精准治疗开辟了道路[20]。DNA 甲基化：研究已开始识别 KOA 软骨中特异性的差异甲基化位点。例如，有研究发现长散在核元件-1 (LINE-1)的甲基化水平与 KOA 的影像学严重程度存在关联。这些甲基化模式的改变可能成为评估疾病状态和预测预后的潜在生物标志物[27]-[30]。非编码 RNA (尤其是 miRNA)：微小 RNA (miRNA)在 KOA 的病理调控网络中扮演重要角色[31]。多项研究已经鉴定出与 KOA 严重程度相关的循环或组织特异性 miRNA。例如，miR-29b3p 和 miR-140 被发现与 KOA 的放射学严重程度有很强的相关性。其他研究发现，一组循环 miRNA (如 miR-19b-3p、miR-122-5p、miR-486-5p)与 KOA 的患病风险和严重程度相关，而 let-7e、miR-454 和 miR-885-5p 等则与需要进行关节置换的终末期 KOA 有关。尽管这些发现极具前景，但在不同研究队列中 miRNA 生物标志物的可重复性仍是一个挑战，需要更大规模的验证性研究[31]。

### 3.9. 肠道微生物组 - 关节轴(Gut-Joint Axis)

一个新兴的系统性联系：“肠-关节轴”的概念为理解 KOA 的系统性炎症背景提供了全新的维度。而肠道菌群失调被认为可以通过多种途径影响关节健康。

机制概述：肠道菌群失调可导致肠道屏障功能受损(“肠漏”)，使得细菌代谢产物如脂多糖(LPS)进入血液循环，引发全身性低度炎症。此外，菌群及其代谢物还能调节宿主的免疫系统平衡，如影响 Th17/Treg 等关键免疫细胞亚群的比例，从而促进全身的促炎状态[32]-[34]。特定菌株与代谢产物的影响：具体研究发现，KOA 患者的肠道菌群组成发生了显著改变。[35]例如，有益菌如普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的丰度在 KOA 患者中降低而链球菌属(*Streptococcus*)的丰度则与膝关节疼痛和炎症加剧有关。在代谢产物层面，短链脂肪酸(SCFAs)作为有益菌的主要代谢产物，具有抗炎作用，其水平的降低可能削弱了机体抑制炎症的能力。这些发现表明，通过调节肠道菌群(如使用益生菌或益生元)可能成为干预 KOA

的新策略[36][37]。虽然肠道菌群干预是当前医学研究的热点，被视为治疗多种疾病的新希望。然而，当它从实验室走向临床时，确实面临着诸多不确定性。这些挑战正是该领域从“相关性研究”迈向“因果性疗法”过程中必须跨越的障碍[38]。

### 3.10. 神经 - 免疫相互作用

疼痛与炎症的恶性循环：疼痛是 KOA 患者就医的首要原因，其机制远比软骨磨损更为复杂。最新的研究揭示了神经与免疫系统在病变关节中的紧密互动[39]。

神经支配异常：在 KOA 的滑膜、骨赘和软骨下骨等组织中，观察到感觉和交感神经纤维的异常长入。神经肽的调节作用：这些神经末梢会释放神经肽，如 P 物质(SubstanceP)和降钙素基因相关肽(CGRP)[40]。这些物质不仅是强效的疼痛信号传递分子，还能直接作用于局部的免疫细胞(如巨噬细胞、肥大细胞)，调节其活性和细胞因子的释放，同时还能促进血管生成。这种神经 - 免疫的相互作用形成了一个“疼痛 - 炎症”的恶性循环，使得疼痛的感知和组织炎症相互放大，共同推动疾病的恶化。这是一个贯穿关节、背根神经节(DRG)、脊髓和大脑的立体网络，而我们目前的干预手段往往是“局部的”和“单向的”，且对靶点在神经和免疫系统中的双重功能认识不足。

## 4. 结论

综上所述，目前，我们对膝骨关节炎(KOA)病理机制的理解已从一个局限于关节软骨的“磨损”模型，演变为一个多维度、多系统参与的复杂网络模型。异常的机械应力是始动因素，但慢性低度炎症，特别是以 NLRP3 炎症小体为关键节点的炎症反应，是贯穿疾病始终的核心驱动力。软骨细胞凋亡、细胞外基质降解、软骨下骨重塑、细胞衰老、代谢失调、表观遗传调控、肠道菌群失衡以及神经 - 免疫相互作用等多个层面相互交织、互为因果，共同构成了 KOA 的复杂病理全景。未来的研究和治疗策略将不再局限于单一靶点，而是更加注重于这个复杂网络的系统性干预。靶向 NLRP3 炎症小体等关键炎症通路的药物开发已进入临床验证阶段，展现出巨大的潜力。基于表观遗传学和肠道微生物组的生物标志物开发和个性化治疗策略正在兴起。理解并干预这些复杂的相互作用，将是未来攻克 KOA 这一重大公共卫生挑战的关键所在。

## 参考文献

- [1] Waluyo, Y., Artika, S.R., Wahyuni, I.N., Gunawan, A.M.A.K. and Zainal, A.T.F. (2023) Efficacy of Prolotherapy for Osteoarthritis: A Systematic Review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **55**, jrm00372. <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.2572>
- [2] Zeng, C.Y., Zhang, Z.R., Tang, Z.M. and Hua, F. (2021) Benefits and Mechanisms of Exercise Training for Knee Osteoarthritis. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 794062. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.794062>
- [3] Du, J., Sun, X., Ao, L., Zhou, X., Shi, H., Yong, Q., et al. (2025) Impact of Abnormal Mechanical Stress on Chondrocyte Death in Osteoarthritis. *Medical Science Monitor*, **31**, e948290. <https://doi.org/10.12659/msm.948290>
- [4] Chen, L., Zhang, Z. and Liu, X. (2024) Role and Mechanism of Mechanical Load in the Homeostasis of the Subchondral Bone in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 9359-9378. <https://doi.org/10.2147/jir.s492415>
- [5] Shumnalieva, R., Kotov, G., Ermencheva, P. and Monov, S. (2023) Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches in Obesity-Related Knee Osteoarthritis. *Biomedicines*, **12**, Article No. 9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010009>
- [6] Giorgino, R., Albano, D., Fusco, S., Peretti, G.M., Mangiavini, L. and Messina, C. (2023) Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6405. <https://doi.org/10.3390/ijms24076405>
- [7] Dainese, P., Wyngaert, K.V., De Mits, S., Wittoek, R., Van Ginckel, A. and Calders, P. (2022) Association between Knee

- Inflammation and Knee Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 516-534. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.003>
- [8] Paik, S., Kim, J.K., Shin, H.J., Park, E., Kim, I.S. and Jo, E. (2025) Updated Insights into the Molecular Networks for NLRP3 Inflammasome Activation. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 563-596. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01284-9>
- [9] Chen, Z., Zhong, H., Wei, J., Lin, S., Zong, Z., Gong, F., et al. (2019) Inhibition of Nrf2/HO-1 Signaling Leads to Increased Activation of the NLRP3 Inflammasome in Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, 300. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2085-6>
- [10] 杜慧芳, 岳月, 程学祖, 等, 中药复方在痛风治疗中的应用: NLRP3炎症小体信号通路的调控作用[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(11): 35-38.
- [11] Shippy, D.C. and Ulland, T.K. (2025) Verteporfin Attenuates NLRP3 Inflammasome Activation to Alleviate Gout Arthritis Flares. *Journal of Inflammation*, **22**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12950-025-00455-9>
- [12] Zhang, C., Liu, S., Sui, Y. and Yang, M. (2025) Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Repeat, and Pyrin Domain-Containing Protein 3 Inflammasome: From Action Mechanism to Therapeutic Target in Clinical Trials. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **17**, Article ID: 100094. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v17.i2.100094>
- [13] Jiang, Y., Qiang, Z., Liu, Y., Zhu, L., Xiao, L., Du, Z., et al. (2025) Diverse Functions of NLRP3 Inflammasome in PANoptosis and Diseases. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 389. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02689-1>
- [14] Huang, J., Wu, L., Zhao, Y. and Zhao, H. (2025) Programmed Cell Death of Chondrocytes, Synovial Cells, Osteoclasts, and Subchondral Bone Cells in Osteoarthritis. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 12323-12360. <https://doi.org/10.2147/jir.s514309>
- [15] Ramalingam, V. (2023) NLRP3 Inhibitors: Unleashing Their Therapeutic Potential against Inflammatory Diseases. *Bi-ochemical Pharmacology*, **218**, Article ID: 115915. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115915>
- [16] Coll, R.C. and Schroder, K. (2025) Inflammasome Components as New Therapeutic Targets in Inflammatory Disease. *Nature Reviews Immunology*, **25**, 22-41. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01075-9>
- [17] Liu, W., Guo, N.Y., Wang, J.Q. and Xu, B. (2025) Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Advances. *MedComm*, **6**, e70290. <https://doi.org/10.1002/mco2.70290>
- [18] Tan, S., Sun, Y., Li, S., Wu, H. and Ding, Y. (2025) The Impact of Mitochondrial Dysfunction on Osteoarthritis Cartilage: Current Insights and Emerging Mitochondria-Targeted Therapies. *Bone Research*, **13**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1038/s41413-025-00460-x>
- [19] Sakamoto, T., Fukui, A., Horie, T., Kitajima, H., Nakamura, Y., Tanida, I., et al. (2024) A Novel Cell Source for Therapy of Knee Osteoarthritis Using Atelocollagen Microsphere-Adhered Adipose-Derived Stem Cells: Impact of Synovial Fluid Exposure on Cell Activity. *Regenerative Therapy*, **27**, 408-418. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.04.010>
- [20] Mazloomnejad, R., Ahmadi, A., Shirzad, F., Yaghoobi, A., Tayebi, T., Taheri, A.T., et al. (2025) Matrix Metalloproteinase Inhibitor-Loaded Extracellular Matrix Macromolecules Enhance Cartilage Regeneration and Inhibit Degeneration in Osteoarthritis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **326**, Article ID: 147120. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147120>
- [21] Kong, P., Ahmad, R.E., Zulkifli, A., Krishnan, S., Nam, H.Y. and Kamarul, T. (2024) The Role of Autophagy in Mitigating Osteoarthritis Progression via Regulation of Chondrocyte Apoptosis: A Review. *Joint Bone Spine*, **91**, Article ID: 105642. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105642>
- [22] Hu, Y., Chen, X., Wang, S., Jing, Y. and Su, J. (2021) Subchondral Bone Microenvironment in Osteoarthritis and Pain. *Bone Research*, **9**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00147-z>
- [23] Smolen, J.S. (2024) Greetings from the Editor 2024. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 1-3. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225240>
- [24] Höger, S.A., Cong, T., Hall, A.J., Lane, J. and Runer, A. (2025) Subchondral Bone Contribution to Osteochondral Health and Injury. *Annals of Joint*, **10**, Article No. 27. <https://doi.org/10.21037/aoj-25-12>
- [25] Di Matteo, B., Anzillotti, G., Conte, P., Angele, P., Emans, P., Minguell-Monyart, J., et al. (2025) Subchondroplasty® (SCP) Provides Resolution of Symptoms and Functional Improvements in Mild-to-Moderate Knee Osteoarthritis with Persistent Bone Marrow Lesions: 12-Month Follow-Up Results from a Multicentric Open-Label Prospective Clinical Trial. *Cartilage*, **16**, 181-189. <https://doi.org/10.1177/19476035241264011>
- [26] Wang, B., Han, J., Elisseff, J.H. and Demaria, M. (2024) The Senescence-Associated Secretory Phenotype and Its Physiological and Pathological Implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 958-978.

- <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00727-x>
- [27] Caldo, D., Massarini, E., Rucci, M., Deaglio, S. and Ferracini, R. (2024) Epigenetics in Knee Osteoarthritis: A 2020-2023 Update Systematic Review. *Life*, **14**, Article No. 269. <https://doi.org/10.3390/life14020269>
- [28] Kreitmaier, P., Park, Y., Swift, D., Gilly, A., Wilkinson, J.M. and Zeggini, E. (2024) Epigenomic Profiling of the Infrapatellar Fat Pad in Osteoarthritis. *Human Molecular Genetics*, **33**, 501-509. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad198>
- [29] Cui, X., Ji, H., Guo, S., Liu, J., Zhang, L., Jia, Y., *et al.* (2025) Research on the Diagnosis Model of Osteoarthritis Based on Methylation-Related Genes Using Machine Learning Algorithms. *Frontiers in Genetics*, **16**, Article ID: 1595676. <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1595676>
- [30] Bottani, M., Banfi, G. and Lombardi, G. (2020) The Clinical Potential of Circulating miRNAs as Biomarkers: Present and Future Applications for Diagnosis and Prognosis of Age-Associated Bone Diseases. *Biomolecules*, **10**, Article No. 589. <https://doi.org/10.3390/biom10040589>
- [31] Wilson, T.G., Baghel, M., Kaur, N., Datta, I., Loveless, I., Potla, P., *et al.* (2025) Circulating miR-126-3p Is a Mechanistic Biomarker for Knee Osteoarthritis. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57308-5>
- [32] 谭春霞, 杨娜娜, 齐翎羽, 等. 基于“肠-关节”轴探讨肠道微生物对膝关节炎的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 461-466.
- [33] 杨张蕾, 周灏天, 张秦凤, 等. 肠道微生物群及其代谢产物与骨关节炎的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2025, 37(4): 478-482.
- [34] Chisari, E., Wouthuyzen-Bakker, M., Friedrich, A.W. and Parvizi, J. (2021) The Relation between the Gut Microbiome and Osteoarthritis: A Systematic Review of Literature. *PLOS ONE*, **16**, e0261353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261353>
- [35] 秦启顺, 徐世红, 姜朝阳, 等. 肠道菌群调节软骨代谢及其对骨性关节炎治疗的作用[J]. 生命的化学, 2024, 44(8): 1338-1346.
- [36] Wang, W., Liu, X., Nan, H., Li, H. and Yan, L. (2025) Specific Gut Microbiota and Serum Metabolite Changes in Patients with Osteoarthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1543510. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1543510>
- [37] de Sire, A., Mancuso, E., Marotta, N., Massimino, M., Zito, R., Averta, C., *et al.* (2025) Association between Gut Microbiota Composition and Physical Functioning in Patients with Knee Osteoarthritis: A Machine Learning Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 40826. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24500-y>
- [38] Minkoff, N.Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E.E., Zackular, J.P., Acra, S., *et al.* (2023) Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD013871. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013871.pub2>
- [39] Devor, M. (2024) Pain in Osteoarthritis: Driven by Intrinsic Rather than Extrinsic Joint Afferents and Why This Should Impact Treatment. *Interventional Pain Medicine*, **3**, Article ID: 100381. <https://doi.org/10.1016/j.inpm.2023.100381>
- [40] Hildebrandt, A., Dietrich, T., Weber, J., G nderoth, M.M., Zhou, S., Fleckenstein, F.N., *et al.* (2023) The Dual Pro-Inflammatory and Bone-Protective Role of Calcitonin Gene-Related Peptide Alpha in Age-Related Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03215-3>