

本文引文格式:罗南,孙彤,徐中秋,等.组织工程技术在治疗股骨头坏死方面的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2025,47(4):693-696.

【医学综述】

组织工程技术在治疗股骨头坏死方面的研究进展

罗南¹,孙彤¹,徐中秋¹,吕欣雨¹,王尧²,张立岩¹,聂影³

1. 北华大学附属医院,吉林 吉林 132011;
2. 北华大学机械工程学院,吉林 吉林 132011;
3. 吉林省吉林市中心医院,吉林 吉林 132013)

摘要: 股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)在我国青年人群中的发病率正逐年增高,青年患者往往有强烈的保髋意愿,因此,有效的保髋治疗对于提高早期病变患者的生活质量有重要临床意义。组织工程技术将具有再生能力的种子细胞与生物支架联合应用,并辅以细胞因子,进一步提升骨组织及周围血管系统的重建效率。近年来,组织工程技术发展出治疗 ONFH 效果更佳的新型保髋疗法,涵盖了目前组织工程技术治疗 ONFH 的研究热点:基因转染间充质干细胞、3D 打印多孔仿生支架、外泌体一支架复合体,为未来组织工程技术治疗 ONFH 的临床保髋治疗提供理论依据。本研究针对新疗法的创新性及其有效性进行综述。

关键词: 股骨头坏死;组织工程;间充质干细胞;3D 打印技术;细胞因子;外泌体

中图分类号: R681.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2025)04-0693-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.024

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一类进展性疾病,由于骨组织供血中断导致骨细胞坏死凋亡,继而引发骨小梁结构损伤和股骨头塌陷^[1]。ONFH 的好发人群主要集中在 20~60 岁年龄段,其病因复杂,包括酗酒、血管系统损伤、脂质代谢异常及骨再生能力减弱等。目前,ONFH 已经成为了导致成人髋关节功能障碍的主要原因^[2]。在 ONFH 病变早期,骨细胞具有较强的再生能力,但随着患者的病程推进,机体骨坏死区的病理微环境持续恶化,约 3/4 的中晚期病例需要进行髋关节置换手术^[3]。但是,假体的使用寿命有限,人工假体往往会因磨损出现松动,患者可能面临着再次手术的风险^[4]。因此,研究早期 ONFH 治疗策略具有重要的临床意义。组织工程技术将具有成骨能力的种子细胞、具备生物相容性的支架材料及活性细胞因子联合应用,这种新型复合支架模拟了健康骨组织的微环境,加速了成骨细胞的增殖分化及周围血管网的修复^[5]。近年来,随着转基因种子细胞的创新研究、化学材料学和 3D 打印技术领域的快速发展,出现许多组织工程技术创新疗法治疗 ONFH 的学术研究论文,本文就基因转染技术增强了

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)存活率及成骨分化能力、构建仿生多孔支架的材料创新和外泌体一支架联合疗法治疗 ONFH 等方面进行综述。

1 基因转染间充质干细胞提高 ONFH 的疗效

MSCs 凭借促进骨组织再生以及再血管化的功能,常被用于治疗 ONFH,是骨组织修复的主要细胞来源。在正常生理状态下, MSCs 具备分化为成骨细胞、软骨细胞或其他类型组织细胞的能力,然而,在病理状态下,机体往往因炎症反应而处于一种应激状态。这种应激环境不利于 MSCs 的存活及多向分化,甚至存在促进 MSCs 发生癌变的风险^[6]。因此,保持 MSCs 的干性特征是利用好 MSCs 的关键前提。近年来,不少学者提出利用基因工程技术对 MSCs 进行基因修饰,这种将基因转染技术与组织工程方法的联合应用称为基因激活材料(gene-activated materials, GAMs),在保持 MSCs 干性特征的同时,也增强 MSCs 的成骨分化能力^[7]。MSCs 的基因转染多利用载体将外源基因作用于 MSCs 完成转化。病毒载体具有高效转染及持久性表达的能力,但其固有的安全问题限制了临床应用。此外,非病毒载体的基因整合风险小、免

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20240401082YY);吉林省教育厅科学研究项目(JJKH20200066KJ);大学生创新创业训练计划项目基金资助(202310201163)

第一作者: 罗南,在读大学生, E-mail: 1504205250@qq.com

通讯作者: 张立岩,博士,教授,研究方向:骨与关节损伤研究, E-mail: 26580784@qq.com

通讯作者: 聂影,硕士,副主任医师,研究方向:免疫诊断学研究, E-mail: 1830613141@qq.com

疫原性低,但其递送效率较病毒载体低得多^[8]。KOZISEK T 等^[9]通过研究来自脂肪和骨髓的 4 个供体的人骨髓间充质干细胞(hMSCs),测试了 2 个启动子、4 种 DNA 载体以及 2 种阳离子载体对 hMSCs 高效转染的影响。经系统比较各变量,发现使用 Lipofectamine 3000 递送、含 CMV 启动子的微内含子质粒转染脂肪来源的 hMSCs,可产生最高的转染水平,该研究有助于制备与临床相关的基因修饰 hMSCs。LI H L 等^[10]利用慢病毒载体将 HIF-1 α 基因转入正常的 MSCs 并收集转染 MSCs 分泌的外泌体。体外研究结果表明,HIF-1 α 转染 MSCs 促进了外泌体的分泌。将基因转染 MSCs 应用于兔的早期 ONFH 模型,研究发现,外泌体治疗组通过调控 VEGF 和 BMP-2 信号通路,延缓了 ONFH 的疾病发展,相较其它对照组的骨坏死区有更多的骨小梁和更小的骨组织塌陷区域。尤武林等^[11]利用高压静电法将 Foxc2 基因转染的骨髓间充质干细胞包埋于海藻酸钠-多聚赖氨酸-海藻酸钠微囊泡中,将微囊化的基因转染干细胞注入兔 ONFH 模型的髓芯减压区,并设立对照组。研究显示,术后 12 周后微囊化组的过氧化酶体增值剂激活受体 γ 2 表达最低,骨钙蛋白及血管生成因子的表达均高于对照组,骨坏死区被完全修复。PENG W X 等^[12]利用腺病毒将骨形态发生蛋白-2 和碱性成纤维细胞生长因子导入骨髓间充质干细胞,将该转基因骨髓间充质干细胞与脱钙骨基质相结合。建立比格犬 ONFH 模型,将上述双转基因 BMSC-支架植入坏死区,并设立多组对照实验。实验结果显示,双基因修饰的骨髓间充质干细胞联合脱钙骨基质支架具有更强地促进骨再生与血管化的能力。此外,有研究表明,相较于单基因转染 MSCs,多基因联合转染的 MSCs 在治疗骨缺损有更强的治疗效果^[13-14]。因此,探索出疗效更强的多基因转染 MSCs 治疗 ONFH 可能成为未来的新研究热点。

2 3D 打印支架治疗股骨头坏死的新突破

与传统支架材料相比,3D 打印支架可以为患者个性化定制适配性更高的骨支架,提升了临床治疗效果和患者的生活质量^[15]。用于 ONFH 的 3D 打印支架具有生物相容性的同时还要具备一定的机械性能。此外,适当的生物降解度和孔隙率也是 ONFH 修复支架应具备的特征。单一聚合物难以满足骨支架的一系列要求^[16]。为了得到与人体骨组织机械性能相匹配的支架材料,目前已探索出一系列复合材料,如无机-有机复合材料、金属复合材料等。此外,表面涂层技术已被研究证实可提高 3D 打印支架的机械性能及骨整合能力^[17]。LI F 等^[18]制作出了双过氧钒结合的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(bpV-TCP/PLGA)3D 打印复合支架,经检测发现其具有与大鼠骨小梁孔隙率一致的

结构,并且该复合支架在缺血性 ONFH 的动物模型中可促进骨坏死处新骨细胞的生成。在骨坏死区微环境中,支架材料往往会面临使用寿命缩短及细菌大量增生引起的感染问题。因此,研究人员通常采用涂层技术,覆盖支架多孔结构,降低微生物的附着可能性。UMRATH F 等^[19]利用 3 种聚合物(PDL-02、PDL-02a、PDL-04)分别对 β -磷酸三钙(β -TCP)进行涂层处理。经检测发现,涂层处理的 β -TCP 支架具有更高的弯曲强度,PDL-04 涂层的 β -TCP 支架具有最优的机械性能,并且促进了细胞的黏附聚集及成骨分化。将有成骨分化潜能的 MSCs 与可个性化定制的 3D 打印支架联合,通常能提升 ONFH 的治疗效果。MONCAL K K 等^[20]将 miR-148b 转染的大鼠骨髓干细胞与胶原蛋白凝胶复合,并填充到 PCL/PLGA/羟基磷灰石多孔 3D 支架中,建立大鼠颅骨临界缺损模型,并设立对照组对比研究。实验结果表明,术后 8 周,转基因干细胞凝胶复合物-PCL/PLGA/羟基磷灰石支架组颅骨缺损处表现出更显著的骨再生效果。王成强等^[21]制备了一种明胶过氧化钙微球复合聚己内酯/纳米羟基磷灰石的新型支架,经实验研究表明,过氧化钙微球可在组织缺氧的情况下长期有效释放氧气,缓释氧支架相较于非释氧支架具有更优的 ONFH 修复效果。相较于其它类型的支架,3D 打印支架治疗 ONFH 为患者提供了更个性化的选择。但目前 3D 打印技术仍有不足,大多数 3D 打印支架的分辨率有限,不能在相对较高的水平上模拟骨组织的分层结构^[22]。并且缺损的骨组织往往表现出的是梯度力学性能,而对于目前的 3D 打印技术,这种高精度的生物支架难以批量生产。

3 外泌体细胞疗法治疗股骨头坏死的潜能

细胞因子是一类小分子蛋白质,它能够促进 MSCs 分化为成骨细胞和软骨细胞,同时诱导细胞趋化、迁徙。可与细胞膜表面上的特异性受体结合增强细胞的黏附能力,为骨组织修复创造条件^[23]。然而,传统细胞因子存在一定局限性,其半衰期短,在骨坏死区的作用时间有限,缺乏靶向性,使得坏死区的有效递送困难,与 ONFH 区微环境兼容不足。外泌体具有双脂层结构,表现出良好的稳定性以抵抗酶降解^[24],它所携带的配体(如趋化因子、生长因子等)能够特异性识别坏死部位的过表达受体,从而促进血管再生及成骨作用^[25]。近年来,外泌体作为骨组织工程的“第四要素”,为 ONFH 的治疗带来新的突破口。但外泌体难以高效富集在病灶区且易被机体清除,治疗效果不佳。因此,实现外泌体在病灶区域长期精准的有效释放成为了提升外泌体疗效的关键,具有机械性能的支架可控制外泌体的递送速度,延长了有效治疗 ONFH

的时间^[26]。故外泌体-支架材料的联合应用,可达到长期诱导骨缺损处骨细胞黏附及成骨分化的效果^[27]。SUN Y H 等^[28]成功开发出具有缓释外泌体功能的新颖 3D 打印多孔支架(BC-Exo 支架)。实验数据表明,BC-Exo 支架在 0.9%NaCl 溶液中放置 4 周后,质量损失约为 24%,但仍然保持完整的结构形貌,BC-Exo 支架可以实现 Exo 的长期有效释放,为骨组织及血管的再生提供有利条件。此外,支架本身的多孔结构也保证了外泌体的均匀分布及缓释扩散。近年来,随着基因转染技术与组织工程技术交叉应用的成熟发展,有研究人员将经基因转染的 MSCs 所分泌的外泌体用于缺损骨组织的治疗。NAN K 等^[29]制备了 miR-378 过表达的脂肪干细胞外泌体(miR-378-ASCs-Exos),通过体外实验证实了 miR-378-ASCs-Exos 可促进 MSCs 的成骨作用及内皮细胞的血管形成。将 miR-378-ASCs-Exos 应用于激素型 ONFH 的大鼠模型,并设立 ASCs-Exos 组和生理盐水组进行对照,结果表明,miR-378-ASCs-Exos 组大鼠体内的 RUNX2 表达大幅提高,大鼠模型骨坏死区的促成骨能力及血管再生能力也得到了增强,有效抑制了 ONFH 的进展。孙旭等^[30]制成了外泌体复合石墨烯涂层多孔钛合金支架(Gr-Ti/Exos),将其应用于兔下颌骨的缺损模型中,并设立 Gr-Ti 组和空白对照组。12 周后检测到 Gr-Ti/Exos 组兔的骨缺损处新生骨组织包绕情况最优且支架材料表现出了良好的骨整合效果。ZHA Y 等^[31]研发了一种由基因转染的小鼠胚胎瘤细胞(ATDC5)分泌的新型外泌体。将新型外泌体与复合支架联合应用,植入大鼠骨缺损区,12 周后大鼠骨缺损区形成了大量的新生骨组织和血管,实验结果表明,该外泌体具有很强的成骨分化及重塑血管的能力。但外泌体具有毒性作用且有些金属支架本身具有金属惰性,长时间使用可能会导致患处支架材料松动脱落。转基因 MSCs 分泌的外泌体治疗 ONFH 还存在基因突变及免疫原性等安全问题,对于进入临床应用还有一定距离。

4 总结与展望

组织工程技术为患者提供了具有机械性能的骨支架,干细胞从支架缓慢释放,持续促进新骨增殖和血管网状系统的修复基因转染 MSCs 具有干性特征的同时,其促进骨分化及血管再生的能力高于未经转染的 MSCs。并且基因转染 MSCs 分泌的外泌体同样表现出更强地促进坏死骨组织修复的能力。随着更适合人体力学性能的无机-有机复合支架的出现,支架材料引起的免疫学反应明显降低,具有更优的治疗效果。此外,应用涂层技术覆盖支架表面,可以延长支架的使用寿命。但目前细胞-支架的联合治疗方案仍处于临

床试验阶段,还未广泛应用于 ONFH 的保髓临床治疗。经基因技术转染的干细胞可能会有转染基因表达不稳定或丢失的风险,并且在分子研究机制方面,还未有足够的研究数据支撑基因转染干细胞无细胞毒性或免疫反应。随着复合支架的深入研究,虽不同材料的混合支架相较于传统支架具有更优的骨组织整合效果,但对于多种不同材料的复合支架,还未有系统的试验对比其治疗 ONFH 的骨整合效果。本研究为未来临床应用组织工程技术治疗 ONFH 提供了理论依据。探究具有稳定表达能力的基因转染干细胞以及与人体骨小梁结构相似度更高的复合支架可能会成为新的研究热点。在未来,随着基因转染技术及生物化学的快速发展,细胞-支架-外泌体联合治疗 ONFH 可能会成为更优的保髓治疗方案。

参考文献:

- [1] MO L, WANG Z Z, JIANG M Y, et al. The pathomechanism of bone marrow edema in the femoral head necrosis with pericollaps stage[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):1166.
- [2] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, BARONCINI A, et al. Prognostic factors in the management of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review[J]. *Surgeon*, 2023, 21(2):85-98.
- [3] GHADIRINEJAD K, DAY C W, MILIMONFARED R, et al. Fretting wear and corrosion-related risk factors in total hip replacement: a literature review on implant retrieval studies and national joint replacement registry reports[J]. *Prosthesis*, 2023, 5(3):774-791.
- [4] WANG T Y, WU D W, LI C S, et al. Comparison of outcomes after total hip arthroplasty between patients with osteonecrosis of the femoral head in association research circulation osseous stage III and stage IV: a five-year follow-up study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1):170.
- [5] 陈凯佳, 刘景云, 曹宁, 等. 组织工程技术在股骨头坏死治疗中的应用及前景[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(9):1450-1456.
- [6] 陈旭昕, 唐俭, 李虎明, 等. HO-1 基因转染对骨髓间充质干细胞增殖、表型及多向分化能力的影响[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(8):27-31.
- [7] CHU X Y, XIONG Y, LU L, et al. Research progress of gene therapy combined with tissue engineering to promote bone regeneration[J]. *APL Bioeng*, 2024, 8(3):031502.
- [8] ZHOU H, HE Y, XIONG W, et al. MSC based gene delivery methods and strategies improve the therapeutic efficacy of neurological diseases[J]. *Bioact Mater*, 2023, 23:409-437.
- [9] KOZISEK T, HAMANN A, SAMUELSON L, et al. Comparison of promoter, DNA vector, and cationic carrier for efficient transfection of hMSCs from multiple do-

- nors and tissue sources[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021,26:81-93.
- [10] LI H L, LIU D P, LI C, et al. Exosomes secreted from mutant-HIF-1 α -modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbit[J]. *Cell Biol Int*, 2017,41(12):1379-1390.
- [11] 尤武林, 黄桂成, 王建伟. 微囊化转基因 BMSCs 移植修复兔早期激素性股骨头坏死实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020,34(11):1446-1453.
- [12] PENG W X, WANG L. Adenovirus-mediated expression of BMP-2 and BFGF in bone marrow mesenchymal stem cells combined with demineralized bone matrix for repair of femoral head osteonecrosis in beagle dogs[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,43(4):1648-1662.
- [13] 颀亚辉, 吕珍, 吴建军, 等. IFN- γ /sPD-1 联合过表达的小鼠骨髓间充质干细胞具有较高生物活性和遗传稳定性[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024,40(9):806-812.
- [14] 郭延伟, 张广德, 杨世茂. 腺病毒介导 SDF-1/NELL-1 双基因转染 ADSCs 复合 Nano-n HA 支架对犬下颌骨缺损修复的实验研究[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2025,26(1):33-41.
- [15] 聂闻, 黄宏莉, 莫文文, 等. 3D 打印技术在牙周组织工程中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2024,28(29):4671-4676.
- [16] DONG H L, ZHU T T, ZHANG M R, et al. Polymer scaffolds-enhanced bone regeneration in osteonecrosis therapy[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021,9:761302.
- [17] CHEN T T, LUO L C, LI J Y, et al. Advancements in 3D printing technologies for personalized treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Mater Today Bio*, 2025,31,101531.
- [18] LI F, CAO Z F, LI K, et al. Cryogenic 3D printing of β -TCP/PLGA composite scaffolds incorporated with BpV (pic) for treating early avascular necrosis of femoral head[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,9:748151.
- [19] UMRATH F, SCHMITT L F, KLIESCH S M, et al. Mechanical and functional improvement of β -TCP scaffolds for use in bone tissue engineering[J]. *J Funct Biomater*, 2023,14(8):427.
- [20] MONCAL K K, AYDIN R S T, ABU-LABAN M, et al. Collagen-infilled 3D printed scaffolds loaded with miR-148b-transfected bone marrow stem cells improve calvarial bone regeneration in rats[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,105:110128.
- [21] 王成强. 3D 打印多孔管状支架/水凝胶/缓释氧微球复合材料修复兔激素性股骨头坏死[D]. 广州:南方医科大学, 2021.
- [22] CINICI B, YABA S L, KURT M, et al. Fabrication strategies for bioceramic scaffolds in bone tissue engineering with generative design applications[J]. *Biomimetics (Basel)*, 2024,9(7):409.
- [23] ANDREAS K, SITTINGER M, RINGE J. Toward *in situ* tissue engineering: chemokine-guided stem cell recruitment[J]. *Trends Biotechnol*, 2014,32(9):483-492.
- [24] HU S W, LIANG Y J, PAN X H. Exosomes: a promising new strategy for treating osteoporosis in the future[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024,97:105571.
- [25] ZHOU Q F, CAI Y Z, JIANG Y Z, et al. Exosomes in osteoarthritis and cartilage injury: advanced development and potential therapeutic strategies[J]. *Int J Biol Sci*, 2020,16(11):1811-1820.
- [26] LI Q, YU H L, ZHAO F Y, et al. 3D printing of micro-environment-specific bioinspired and exosome-reinforced hydrogel scaffolds for efficient cartilage and subchondral bone regeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023,10(26):e2303650.
- [27] SWANSON W B, ZHANG Z, XIU K, et al. Scaffolds with controlled release of pro-mineralization exosomes to promote craniofacial bone healing without cell transplantation[J]. *Acta Biomater*, 2020,118:215-232.
- [28] SUN Y H, ZHANG B J, ZHAI D, et al. Three-dimensional printing of bioceramic-induced macrophage exosomes: immunomodulation and osteogenesis/angiogenesis[J]. *NPG Asia Mater*, 2021,13(1):72.
- [29] NAN K, ZHANG Y K, ZHANG X, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):331.
- [30] 孙旭. 外泌体-石墨烯-多孔钛合金支架促进 ADSCs 修复颌骨缺损作用研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.
- [31] ZHA Y, LI Y W, LIN T Y, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects[J]. *Theranostics*, 2021,11(1):397-409.

收稿日期:2025-04-19;修回日期:2025-05-22

(本文编辑 钟琳)