

未来 10 年骨科疾病诊疗的挑战与机遇

张元维^{1,2} 陈晓^{1,2} 苏佳灿^{1,2}

¹上海交通大学医学院附属新华医院骨科, 上海 200092; ²上海大学转化医学研究院, 上海 200444

通信作者: 苏佳灿, Email: drsujiacan@163.com



【摘要】 骨科疾病是全球范围内常见的健康问题, 发病率逐年上升, 给社会和医疗系统带来巨大负担, 其诊疗也面临前所未有的挑战。笔者综合国内外前沿文献, 结合自身临床工作经验与研究经历, 归纳出未来 10 年骨科疾病诊疗领域面临的 6 大国际性挑战, 包括骨坏死、骨感染、软骨损伤、难愈性创面、脊髓损伤和遗传发育性骨病。此类疾病普遍具有高发病率、病因复杂不明、危害严重和治疗手段有限等特点, 在临床诊疗和基础研究方面迫切需要取得突破性进展。近年来, 类器官、人工智能、脑机接口、基因编辑和干细胞疗法等新技术的相继涌现和转化应用, 正深刻改变着传统骨科疾病诊疗模式与研究。为深入理解和把握骨科疾病诊疗研究面临的挑战与机遇, 进而推动该领域的革新与发展, 笔者从骨科疾病诊疗研究难点与痛点、潜在机遇与对策等方面进行阐述, 为相关领域临床和科研工作者提供参考和启发, 助力攻克 6 大国际性挑战。

【关键词】 骨坏死; 脊髓损伤; 类器官; 人工智能

【中图分类号】 R816.8; R68; R605

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82230071); 上海市 2024 年度“科技创新行动计划”创新药械产品应用示范项目(24SF1902700); 上海申康研究型医师项目(创新团队)(SHDC2023CRT013); 上海市创新医疗器械应用示范项目(23SHS05700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20250109-00023

Challenges and opportunities in the diagnosis and treatment of orthopedic diseases in the next decade

Zhang Yuanwei^{1,2}, Chen Xiao^{1,2}, Su Jiakan^{1,2}

¹Department of Orthopedics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ²Institute of Translational Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China
Corresponding author: Su Jiakan, Email: drsujiacan@163.com

【Abstract】 Orthopedic diseases are a prevalent global health issue, with an increasing incidence year by year, imposing a significant burden on the society and the healthcare system. Research into their diagnosis and treatment faces unprecedented challenges. Based on a comprehensive review of cutting-edge literature from both domestic and international sources, as well as our own clinical and research experience, the authors identified six major international challenges in the diagnosis and treatment of orthopedic diseases over the next decade including osteonecrosis, bone infection, cartilage injury, refractory wound, spinal cord injury, and genetic developmental bone diseases. These diseases are generally characterized by high incidence rate, complex and unknown etiology, serious damage and limited treatment options. There is an urgent need for breakthroughs in both clinical diagnosis and treatment, as well as in basic research. In recent years, the emergence and transformation of new technologies such as organoid, artificial intelligence, brain computer interface, gene editing, and stem cell therapy are profoundly transforming the traditional approaches to the diagnosis, treatment and research of orthopedic diseases. To gain a deeper understanding and grasp of the challenges and opportunities in this field and to promote innovation and development, the authors elaborated on the difficulties, pain points as well as potential opportunities and countermeasures in the researches on the diagnosis and treatment of orthopedic diseases, aiming to provide references and inspirations for clinical and scientific researchers in related fields and contribute to solutions of the six major international challenges.

【Key words】 Osteonecrosis; Spinal cord injuries; Organoids; Artificial intelligence

Fund programs: Key Program of National Natural Science Foundation of China (82230071); Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan Innovative Pharmaceutical and Medical Device Product Application Demonstration Project (24SF1902700); Shanghai Shenkang Research Physician Project (Innovative Team) (SHDC2023CRT013); Shanghai Innovative Medical Device Application Demonstration Project (23SHS05700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20250109-00023

骨科疾病是全球范围内常见健康问题,涵盖从骨折、软骨损伤等急性损伤性疾病到骨质疏松、骨关节炎等慢性退行性疾病,易引发四肢关节疼痛和肢体功能障碍,甚至导致截瘫和死亡等严重临床结局^[1-2]。随着人口老龄化进程加剧、交通工具快速发展和生活方式改变,骨科疾病发病率逐年上升,给社会和医疗系统带来巨大负担,其诊疗研究也面临前所未有的挑战^[3]。这些挑战不仅来自于骨科疾病的复杂性和多样性,还来自于现有诊疗研究技术的局限性^[4]。笔者综合国内外前沿文献,结合自身临床工作经验与研究经历,归纳出未来 10 年骨科疾病诊疗领域面临的六大国际性挑战,包括骨坏死、骨感染、软骨损伤、难愈性创面、脊髓损伤和遗传发育性骨病。此类疾病普遍具有高发病率、病因复杂不明、危害严重和治疗手段有限等特点,在临床诊疗和基础研究方面迫切需要取得突破性进展。

尽管当前骨科疾病诊疗研究面临诸多挑战,但也孕育着无限机遇。新世纪以来,科技革命浪潮席卷全球,为医疗技术和科学研究革新注入强大动力。在骨科疾病诊疗研究领域,类器官、人工智能、脑机接口、基因编辑和干细胞疗法等新技术的相继涌现和转化应用,正深刻改变着传统骨科疾病诊疗模式和研究^[5-8]。为深入理解和把握骨科疾病诊疗研究面临的挑战与机遇,进而推动该领域的革新与发展,笔者从骨科疾病诊疗研究难点与痛点、潜在机遇与对策等方面进行阐述,以期对相关领域临床和科研工作者提供一定参考和启发,助力破解 6 大国际性挑战。

1 骨科疾病诊疗研究领域的难点和痛点

当前骨科疾病诊疗研究领域面临诸多难点和痛点,涵盖骨坏死、骨感染、软骨损伤、难愈性创面、脊髓损伤和遗传发育性骨病等多类病种,且具有病因复杂和病理机制多样的特点,在诊疗上面临诸多挑战,亟待在未来 10 年取得突破。

1.1 骨坏死

骨坏死是骨内血管受损、血液供应中断、骨细胞缺血坏死导致的一类疾病,存在酗酒、激素和创伤等多种病因及疼痛、畸形和功能障碍等多样临床表现^[9]。我国骨坏死平均发病年龄为 46 岁,男性多于女性,北方高于南方,该类病种患者基数超 1 000 万,其中股骨头坏死患者总数超过 400 万,距骨、舟状骨坏死患者总数超过 200 万^[10]。在临床实践层面,骨

坏死的诊疗面临诸多挑战,尤其体现于隐匿性起病、治疗方法局限和疗效个体差异大等^[11]。在基础研究层面,尽管对骨坏死病理生理机制已有一定了解,但仍未完全揭示其详细的分子和细胞机制,进一步揭示骨坏死机制有望突破骨血管再生瓶颈,促进新骨形成,破解骨再生难题。

1.2 骨感染

骨感染是因病原体侵入骨骼及周围组织,引起炎症、坏死和骨质破坏的一类疾病,常见于开放性骨折、血源性感染、骨科植入物相关感染和假体周围感染等^[12]。骨感染涉及细菌种类繁多,骨科植入物相关感染发生率可达 0.5%~2.5%^[13],且骨感染后骨不连发生率高达 22%,骨髓炎发生率高达 33.6%,可谓“一时骨髓炎,一世骨髓炎”^[14]。感染可累及骨组织单一或多个区域,损害骨组织功能和再生能力,进而可能引发全身感染、截肢和死亡等危重临床结局,严重威胁患者生命健康。当前骨感染诊疗面临诸多难题,包括影像学表现不显著、实验室检查不确切、病原体检测困难、治疗周期长、复发率高、并发症多、抗生素耐药和经济负担重等,其根源在于骨感染独特病理生理机制^[15]。金黄色葡萄球菌是最常见致病菌,占比高达 69.4%,能形成生物膜,在骨髓、植入物表面和骨质内部的骨细胞-泪小管网络中长期存活,并避开免疫系统清除和抗生素杀伤,成为慢性感染和复发的根源^[16]。因此,揭示骨感染及相关免疫机制,有望攻克骨不连和骨髓炎难题。

1.3 软骨损伤

软骨损伤是因软骨完整性与连续性受损,引发关节疼痛、肿胀和障碍的一类疾病。软骨损伤主要分为慢性退行性损伤和急性创伤性损伤,其中软骨急性损伤重、慢性损伤诊断晚,致畸致残率高^[17]。随着我国老龄化进程加剧和各类运动模式兴起,该类疾病常见于各年龄段人群,发病率呈逐年上升趋势,其诊疗也面临诸多挑战。据报道,中老年人群关节镜手术下软骨损伤检出率高达 63%^[18-19]。此外,软骨是一种无血管、无神经的特化结缔组织,其自身修复能力有限,且缺乏特效营养修复药物,总体疗效较差^[20]。软骨修复再生治疗方法包括自体软骨细胞移植和自体骨软骨移植,此类方法虽能在一定程度上实现软骨再生,但存在手术技术复杂、移植供体来源有限、再生质量不稳定和治疗成本高等缺陷^[21-22]。因此,亟待研究者们揭示软骨修复再生机制并开发理想生物材料,突破软骨修复瓶颈。

1.4 难愈性创面

创面是指皮肤组织缺损,且合并疼痛、出血和感染等情况的疾病。随着人口老龄化、人群体重增加和多重耐药菌耐药问题加剧,中老年人群创面愈合问题突出,开放性外伤、糖尿病溃疡、术后切口感染和压疮等导致的巨大创面常引发大块皮肤缺损(创面直径 $>5\text{ cm}$),且其合并的慢性炎症常导致创面迁延不愈、植皮效果差、感染控制难、截肢和病死率高^[23-24]。慢性创面(如糖尿病足溃疡、压疮等),常由于患者合并多种基础疾病(如糖尿病、血管疾病等),其修复更为复杂,治疗周期长、费用高,且治疗效果不确定^[25]。此外,创面修复过程涉及多阶段,包括炎症反应、肉芽组织形成、再上皮化和伤口闭合后塑形。在各阶段中,局部或全身因素干扰均可能导致修复失败,使创面转化为慢性创面^[26]。因此,揭示血管再生和抗感染新策略,将助力解决难愈性创面修复困境。

1.5 脊髓损伤

脊髓损伤是因脊髓完整性受损而导致损伤平面以下功能障碍的一类疾病。我国现有脊髓损伤患者总数超过350万,每年新增数约9万,常由交通事故、高处坠落、脊柱肿瘤和感染等因素引起,具有治疗周期长、神经再生难、康复过程慢和功能恢复差的特点,易导致患者严重神经功能损害,甚至瘫痪死亡^[27]。脊髓损伤后,轴突变性和环境抑制因素(如慢性星形胶质细胞瘢痕)阻碍神经元和少突胶质细胞再生,脊髓微环境的复杂性和动态变化性使得单一机制研究难以全面解释其病理生理过程,非免疫细胞、免疫细胞和非细胞成分的时空异质性使得脊髓微环境研究充满挑战^[28-29]。由此,揭示脊髓损伤病理特征和神经再生机制,将有助于攻克脊髓修复难题。

1.6 遗传发育骨病

遗传因素致骨骼系统发育紊乱,引发骨骼病变,表现为骨生长不良或发育不全。遗传发育骨病是由基因突变引起的骨与关节发育和生长障碍罕见病,常导致骨与关节骨折、畸形或活动功能丧失,致残和致死率高,包括特发性脊柱侧弯、马蹄内翻足、成骨不全症、髌关节发育不良和原发性肥大性骨关节病等700多种亚型,具有发病机制复杂、临床表现多样、症状不典型、辅助检查缺乏特异性和治疗手段有限的特点^[30]。遗传发育骨病的诊疗一直是骨科学领域的重大挑战。面对这一严峻挑战,骨

科学领域的研究者们从未停止探索,亟待揭示骨病遗传、发育和代谢调控机制,为新药研发提供支撑。

2 新技术在骨科疾病诊疗中应用的潜在机遇与对策

骨科学领域的研究者们需正确认识并把握当前研究背景下的潜在机遇与对策,焕发原始创新意识,开展“新质科研”工作,坚持基础研究以临床应用为导向,借助类器官、人工智能、脑机接口、基因编辑、干细胞疗法、免疫疗法、噬菌体疗法和抗生素主动释放系统等新兴技术、创新理论、干预策略和工艺,力争攻克上述骨科疾病诊疗研究领域面临的6大国际性挑战。

2.1 类器官技术

类器官技术是近年来发展起来的新兴生物技术,作为一种全新研究工具和变革性临床诊疗策略,可用于构建更为真实可靠的体外模型,以较低代价重现骨/软骨、皮肤等组织仿生结构和生理功能,模拟人体组织特性^[31]。刘昌胜院士团队在前期研究中提出一种通过靶向骨髓脂肪组织来增强骨类器官造血能力的方法,可用于骨坏死诊疗,助力探索其深层病理生理过程和寻找药物干预靶点^[32]。笔者团队致力于类器官研究和转化应用,在前期研究中创新构建3D打印皮肤类器官促进全层皮肤缺损修复,助力破解创面修复难题;结合生物3D打印技术研发骨坏死、软骨修复和创面修复所需的生物材料;融合器官芯片技术,改善骨科疾病模型构建和药物筛选策略;提出人工智能技术与类器官技术融合,推动人工智能辅助类器官构建、分析和应用,大幅提升类器官构建效率和质量,优化骨科疾病个性化诊疗思路^[33-35]。类器官研究意义重大、应用前景广泛,是攻克6大国际性挑战的密钥之一,但目前仍处于起步阶段,需解决细胞外基质材料、干细胞种类和来源及诱导条件等系列问题,方能推进类器官临床转化和应用,造福骨科疾病患者。

2.2 人工智能技术

人工智能技术在医学领域的应用正不断拓展,其发展为骨科疾病临床诊疗提供了新的可能。首先,通过深度学习和计算机视觉模拟,可实现骨坏死和骨感染早期发现和精准诊断;通过大数据和深度学习分析,可揭示骨坏死、软骨损伤、脊髓损伤和遗传发育骨病发病机制和演变规律;通过人工智能结合基因测序和影像组学技术,可助力骨感染精确诊疗和动态监测;通过开发人工智能预测模型和建

立实时监测系统,可快速监测创面愈合和感染情况,及时调整创面修复治疗方案;通过人工智能结合康复机器人和虚拟现实技术,可提高脊髓损伤患者康复训练的精准性和效率^[36-37]。其次,人工智能辅助诊疗活动还涵盖骨科各亚专科领域,包括硬组织疾病(如骨折、畸形等),软组织疾病(如肌腱撕裂、软骨损伤、炎症及肿瘤等),骨科机器人辅助手术技术,监测性诊断如关节液炎性活动、植入物相关感染、骨坏死进展、创面愈合过程等。笔者团队前期还发现,人工智能技术在快速筛选类器官构建策略、多尺度图像特征提取、多组学数据流线型分析和骨科疾病临床前评价应用方面发挥重要作用,预示其在攻克六大国际难题上的远大前景和潜在机遇^[5]。未来,通过开发专用人工智能工具、建立多学科交叉合作机制和推广人工智能辅助诊疗模式,可提升骨科疾病诊疗效果,改善预后,并有望助力遗传发育骨病的产前诊断和早期筛查,降低遗传发育骨病发生率。

2.3 脑机接口技术

脑机接口技术是一种创新的大脑与计算机或外部设备间直接连接且双向通信的技术,不涉及周围神经和肌肉刺激,将脑电信号转化为控制命令,仅凭意念即可操控外部设备,并已在脊髓损伤神经调控、运动损伤康复和涉及神经系统发育异常的遗传发育骨病研究领域展现巨大应用潜力^[38]。脑机接口技术可通过运动意图解码、神经反馈和人工感觉反馈等方式,解码大脑信号并刺激相应脊髓区域,助力修复感觉缺陷、重建运动功能和提升自主交互能力^[39]。笔者团队前期研究总结了脑机接口技术在感觉缺陷改善、运动功能重建和神经性疼痛调控等方面发挥的独特优势,并就其助力破解以脊髓损伤为代表的骨科疾病难题给予展望^[8]。通过深度融合脑机接口、人工智能和 5G 物联网传输等新兴技术,将助力构建新型智慧医疗体系,推进智能化、个性化和全程化的骨科疾病诊疗研究新纪元。

2.4 基因编辑技术

基因编辑技术,尤其是 CRISPR/Cas9 系统,是用于破解骨科疾病诊疗难题的潜在策略之一。基因编辑技术可针对骨坏死发病机制进行精准干预,通过靶向调控组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9)等成骨关键基因,修复骨髓基质干细胞(MSC)的成骨偶联成血管分化缺陷,提升 MSC 移植治疗骨坏死的疗效^[40]。针对骨感染难题,基因编辑技术通过编辑免疫相关

基因,敲除或敲低病原体关键基因,增强骨细胞抗感染能力,提升机体抗感染效能^[41];在软骨修复中,通过向受损软骨细胞导入生长因子或转录因子相关基因,促进软骨细胞增殖和分化,加速软骨修复再生^[42]。基因编辑技术还可通过修改细胞生长和修复相关基因,加速创面愈合,提升组织工程皮肤构建效率和修复效果^[43]。针对遗传发育骨病难题,基因编辑技术可直接干预遗传发育骨病中的致病基因,修复突变基因,恢复骨骼正常生长发育状态,有望从根本上治愈此类疾病^[44]。

2.5 干细胞疗法

干细胞疗法作为一项前沿医疗技术,近年来已在诸多医学领域展现出巨大应用潜力和前景。干细胞疗法可通过向受损骨骼组织注射或移植干细胞,利用其再生能力和分化潜能,促进受损骨组织的修复和重建^[45]。此外,在机体内引入具有免疫调节和抗炎作用的干细胞,可减少炎症反应,促进感染部位愈合^[46]。通过干细胞移植技术,可将干细胞植入受损软骨区域,促进软骨修复和再生,恢复关节功能,减轻疼痛^[47]。干细胞疗法还可刺激新生细胞生长,促进血管生成,减少瘢痕形成,加速创面愈合^[48]。通过细胞替代、神经保护、抗炎和促进血管生成等途径,助力脊髓损伤患者神经功能恢复^[49]。通过在机体内引入具有正常遗传信息的干细胞,可替代或修复受损骨细胞,恢复骨骼正常发育形态和功能^[50]。

2.6 其他方法

近年来兴起的免疫疗法、噬菌体疗法和抗生素主动释放系统等新兴疗法为感染防治和创面修复带来新希望。免疫疗法通过调节免疫细胞的活性,如巨噬细胞、T 细胞等,可有效清除感染部位病原体,抑制炎症反应,促进组织修复。其还可通过诱导免疫耐受,减少自身免疫反应对创面的破坏,加速愈合过程^[51]。噬菌体是一种可感染并裂解细菌的病毒。在创面修复中,噬菌体疗法因其精准、高效且不易引起耐药性的优势而备受关注。通过筛选和改造噬菌体,使其可特异性识别并清除感染部位病原体,同时避免对正常菌群的破坏,实现精准抗感染治疗^[52]。抗生素主动释放系统是一种能够在创面局部持续释放抗生素的新型疗法。通过设计合理释放机制,使抗生素在感染部位达到有效浓度,同时避免全身用药不良反应,进而提高抗生素利用率,减少耐药性^[53]。由此,随着多种新型疗法不断发展和完善,未来创面修复将更加精准、高效和个性化。

3 总结与展望

骨科疾病诊疗研究是一个复杂且不断发展的领域,涵盖从病因探索、诊断技术到治疗方法的全方位研究。目前骨坏死、骨感染、软骨损伤、难愈性创面、脊髓损伤和遗传发育性骨病 6 大国际性挑战的诊疗研究进展缓慢,面临研究难度大、研究周期长、研发经费高、研究人员少、疗效不确切和缺乏标志性突破成果等困境。对此,骨科学领域的研究者们仍需直面挑战,加强跨学科合作,加大研究投入,推动新技术研发应用,促进产学研用成果落地。

展望未来,骨科疾病诊疗研究尚需朝着个体化治疗、精准医疗、智能化诊疗等方向发展,不断探索全新治疗方法和手段,以提升骨科疾病患者治疗效果和生活质量。具体需完善以下几方面:(1)精准医学的深入应用:基于各类骨科疾病患者个体差异,采用基因编辑、影像组学和大数据分析等技术,对患者进行精确分类和诊断,为患者提供更为精准的个性化诊疗方案;(2)新兴技术的融合创新:推动类器官、人工智能和脑机接口等新兴技术的融合创新,探索发病机制、分子靶点和干预策略的全新突破口,将为骨科疾病诊疗研究带来更多可能性;(3)加强跨学科合作交流:随着学科交叉的深入发展,与材料学、基础医学和生物医学工程等学科的合作交流将成为推动骨科疾病诊疗研究发展的重要途径,进一步推进知识共享与技术创新;(4)增进基础研究与应用结合:加强产学研合作,推进基础研究与临床应用结合,促进骨科疾病诊疗研究成果临床转化和应用;(5)构建智能化诊疗系统:推进智能化诊疗系统建立,助力实时监测骨科疾病患者病情、智能诊断、定制和动态优化个性化治疗方案,改善患者疗效和预后。总之,骨科疾病诊疗研究在面临诸多挑战的同时,也蕴含着巨大机遇。随着研究不断推进和多学科交叉融合深入,骨科疾病诊疗研究将取得长足进展,造福更多患者。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张元维:文献检索、论文撰写及修改;陈晓:论文撰写及修改;苏佳灿:论文设计、修改及审定

参 考 文 献

- [1] Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials[J]. *BMJ*, 2023, 381:e068033. DOI:10.1136/bmj-2021-068033.
- [2] Tran T, Blüch D, Abrahamsen B, et al. Multimorbidity clusters potentially superior to individual diseases for stratifying fracture risk in older people: a nationwide cohort study[J]. *Age Ageing*, 2024, 53(7):afae164. DOI:10.1093/ageing/afae164.
- [3] Morin SN, Feldman S, Funnell L, et al. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update[J]. *CMAJ*, 2023, 195(39):E1333-E1348. DOI:10.1503/cmaj.221647.
- [4] 王光超, 苏佳灿. 骨质疏松性椎体压缩骨折诊疗难点及思考[J]. *中国骨伤*, 2024, 37(6):535-537. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240580.
- [5] Bai L, Wu Y, Li G, et al. AI-enabled organoids: Construction, analysis, and application[J]. *Bioact Mater*, 2023, 31:525-548. DOI:10.1016/j.bioactmat.2023.09.005.
- [6] Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3):252-260. DOI:10.1056/NEJMoa2031054.
- [7] 王健, 白龙, 陈晓, 等. 骨类器官的构建、评价与应用专家共识(2024 版)[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(11):974-986. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240826-00525.
- [8] 何崇儒, 陈晓, 王光超, 等. 脑机接口赋能运动损伤康复[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(9):781-786. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240517-00343.
- [9] Lou P, Zhou G, Wei B, et al. Bone grafting for femoral head necrosis in the past decade: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(3):412-418. DOI:10.1097/JS9.000000000000231.
- [10] 庄至坤, 李子祺, 黄昌瑜, 等. 创伤性股骨头坏死 MRI 分型的制订及其与股骨头塌陷的相关性研究[J]. *中华骨科杂志*, 2024, 44(13):881-888. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20231110-00301.
- [11] 贺万雄, 王国强, 王建忠, 等. 不同间质干细胞来源外泌体在激素性股骨头坏死进展及治疗中的作用[J]. *中华骨科杂志*, 2022, 42(20):1391-1398. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20220416-00195.
- [12] Zhou X, Weng W, Chen B, et al. Mesoporous silica nanoparticles/gelatin porous composite scaffolds with localized and sustained release of vancomycin for treatment of infected bone defects[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(5):740-752. DOI:10.1039/c7tb01246b.
- [13] Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(5):572-578. DOI:10.1016/j.cmi.2019.08.006.
- [14] 胡衍, 张浩, 刘晗, 等. 基于血管化机制构建萎缩型骨不连类器官芯片与初步实验研究[J]. *中华骨科杂志*, 2023, 43(24):1673-1680. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20230402-00189.
- [15] Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 81:128-136. DOI:10.1016/j.ijid.2019.02.005.
- [16] 袁承杰, 翁蔚宗, 周启荣, 等. 骨髓炎骨缺损动物模型构建研究进展[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1):87-90. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.01-18.
- [17] 白龙, 苏佳灿. 骨/软骨类器官构建策略及应用前景[J]. *上海大学学报:自然科学版*, 2023, 29(2):185-199. DOI:10.12066/j.issn.1007-2861.2458.
- [18] Zhang H, Wu S, Chen W, et al. Bone/cartilage targeted hydrogel: Strategies and applications[J]. *Bioact Mater*, 2022, 23:156-169. DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.10.028.
- [19] 沈芙蓉, 廖玲妮, 王文君, 等. 微流控器官芯片的构建及其在模拟软骨下骨重塑中的应用[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(2):179-189. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240112-00057.

- [20] Zhou Z, Cui J, Wu S, et al. Silk fibroin-based biomaterials for cartilage/osteochondral repair[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 5103-5124. DOI:10.7150/tno.74548.
- [21] Hu Y, Zhang H, Wang S, et al. Bone/cartilage organoid on-chip: Construction strategy and application[J]. *Bioact Mater*, 2023, 25:29-41. DOI:10.1016/j.bioactmat.2023.01.016.
- [22] Zhang H, Wang L, Cui J, et al. Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(14):eabo7868. DOI:10.1126/sciadv.abo7868.
- [23] 熊元, 米博斌, 闫晨晨, 等. 创伤骨科慢性难愈性创面诊疗指南 (2023 版)[J]. *中华创伤杂志*, 2023, 39(6):481-493. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20230306-00118.
- [24] 张涛, 崔进, 苏佳灿. 皮肤类器官构建策略的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(1):57-64. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230728-00030.
- [25] Graves N, Phillips CJ, Harding K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(2):141-148. DOI:10.1111/bjd.20692.
- [26] 张涛, 崔进, 刘媛媛, 等. 3D 打印皮肤成体干细胞来源类器官人工皮肤修复小鼠皮肤缺损[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(1): 40-47. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230731-00049.
- [27] 曹烈虎, 牛丰, 张文财, 等. 创伤性脊柱脊髓损伤康复治疗专家共识 (2020 版)[J]. *中华创伤杂志*, 2020, 36(5):385-392. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2020.05.001.
- [28] Wang Y, Lv HQ, Chao X, et al. Multimodal therapy strategies based on hydrogels for the repair of spinal cord injury [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):16. DOI:10.1186/s40779-022-00376-1.
- [29] Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):245. DOI:10.1038/s41392-023-01477-6.
- [30] Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease in bone: From pathophysiology to practice [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(6):996-1013. DOI:10.1002/jbmr.3734.
- [31] 李祖浩, 陈晓, 苏佳灿. 骨/软骨类器官技术变革骨/软骨疾病临床诊疗策略[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(3):335-342. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240493.
- [32] Deng S, Zhang S, Shen T, et al. Amphiphilic cytokine traps remodel marrow adipose tissue for hematopoietic microenvironment amelioration [J]. *Bioact Mater*, 2024, 42:226-240. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.08.032.
- [33] Bai L, Zhou D, Li G, et al. Engineering bone/cartilage organoids: strategy, progress, and application [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1):66. DOI:10.1038/s41413-024-00376-y.
- [34] Wang J, Wu Y, Li G, et al. Engineering large-scale self-mineralizing bone organoids with bone matrix-inspired hydroxyapatite hybrid bioinks [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(30):e2309875. DOI:10.1002/adma.2023 09875.
- [35] Gu Y, Zhang W, Wu X, et al. Organoid assessment technologies [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(12):e1499. DOI:10.1002/ctm2.1499.
- [36] Cung M, Sosa B, Yang HS, et al. The performance of artificial intelligence chatbot large language models to address skeletal biology and bone health queries [J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(2):106-115. DOI:10.1093/jbmr/zjad007.
- [37] Hong N, Whittier DE, Glüer CC, et al. The potential role for artificial intelligence in fracture risk prediction [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(8):596-600. DOI:10.1016/S2213-8587(24) 00153-0.
- [38] Ma X, Rizzoglio F, Bodkin KL, et al. Using adversarial networks to extend brain computer interface decoding accuracy over time [J]. *Elife*, 2023, 12:e84296. DOI:10.7554/eLife.84296.
- [39] Schwemmer MA, Skomrock ND, Sederberg PB, et al. Meeting brain-computer interface user performance expectations using a deep neural network decoding framework [J]. *Nat Med*, 2018, 24(11):1669-1676. DOI:10.1038/s41591-018-0171-y.
- [40] Wang B, Gong S, Han L, et al. Knockdown of HDAC9 inhibits osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partially by suppressing the MAPK signaling pathway [J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17:777-787. DOI:10.2147/CIA.S361008.
- [41] Lin C, Greenblatt MB, Gao G, et al. Development of AAV-mediated gene therapy approaches to treat skeletal diseases [J]. *Hum Gene Ther*, 2024, 35(9-10):317-328. DOI:10.1089/hum.2024.022.
- [42] Jia S, Liang R, Chen J, et al. Emerging technology has a brilliant future: the CRISPR-Cas system for senescence, inflammation, and cartilage repair in osteoarthritis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1):64. DOI:10.1186/s11658-024-00581-x.
- [43] Karimzadeh F, Soltani Fard E, Nadi A, et al. Advances in skin gene therapy: utilizing innovative dressing scaffolds for wound healing, a comprehensive review [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(25):6033-6062. DOI:10.1039/d4tb00966e.
- [44] Butterfield NC, Curry KF, Steinberg J, et al. Accelerating functional gene discovery in osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):467. DOI:10.1038/s41467-020-20761-5.
- [45] Dovern E, Aydin M, DeBaun MR, et al. Effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on sickle cell disease-related organ complications: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(6):1129-1141. DOI:10.1002/ajh.27297.
- [46] Brinkert K, Hedtfeld S, Burhop A, et al. Rescue from pseudomonas aeruginosa airway infection via stem cell transplantation [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3):1324-1334. DOI:10.1016/j.ymthe.2020.12.003.
- [47] Ma M, Zou F, Abudurehman B, et al. Magnetic microcarriers with accurate localization and proliferation of mesenchymal stem cell for cartilage defects repairing [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(7): 6373-6386. DOI:10.1021/acsnano.2c10995.
- [48] Ding JY, Chen MJ, Wu LF, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in skin wound healing: roles, opportunities and challenges [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1):36. DOI: 10.1186/s40779-023-00472-w.
- [49] Sun Z, Chen Z, Yin M, et al. Harnessing developmental dynamics of spinal cord extracellular matrix improves regenerative potential of spinal cord organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(5): 772-787.e11. DOI:10.1016/j.stem.2024.03.007.
- [50] 贾雨龙, 刘朋, 郑朋飞. 儿童骨骼相关罕见病的基因治疗进展[J]. *中华骨科杂志*, 2024, 44(18):1246-1254. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20230814-00093.
- [51] Han J, Rindone AN, Elisseeff JH. Immunoengineering biomaterials for musculoskeletal tissue repair across lifespan [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(28):e2311646. DOI:10.1002/adma.202311646.
- [52] Bach MS, de Vries CR, Khosravi A, et al. Filamentous bacteriophage delays healing of Pseudomonas-infected wounds [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(6):100656. DOI:10.1016/j.xcrm.2022.100656.
- [53] Zhao X, Luo J, Huang Y, et al. Injectable anti-swelling and high-strength bioactive hydrogels with a wet adhesion and rapid gelling process to promote sutureless wound closure and scar-free repair of infectious wounds [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(21):22015-22034. DOI:10.1021/acsnano.3c08625.

(收稿日期: 2025-01-09)

本文引用格式

张元维, 陈晓, 苏佳灿. 未来 10 年骨科疾病诊疗的挑战与机遇[J]. *中华创伤杂志*, 2025, 41(3): 231-236. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20250109-00023.