

深圳市骨质疏松与骨关节疾病 研究报告（2016） （征求意见稿）

深圳市科技创新委员会、深圳市生命科学与生物技术协会

2016年2月1日

目 录

第一章 概 述	4
第一节 报告背景.....	4
第二节 报告范围.....	6
第二章 国内外发展现状	10
第一节 筛查与预防.....	10
一、疾病概述.....	10
二、易感人群.....	13
三、基于多组学研究的风险因子预测与早期筛查.....	18
四、预防性干预.....	29
五、基于“互联网+”防跌倒监测、干预与健康管理.....	34
第二节 诊疗与康复方案.....	37
一、骨质疏松诊疗与康复.....	37
二、关节疾病诊疗与康复.....	51
第三节 机理及药物靶标研究.....	88
一、成骨细胞分化机制及影响因素.....	89
二、非创伤性骨关节炎发病的主要机制：软骨细胞分化及稳态失衡.....	91
三、对疾病关联性及组织间相互作用的认识.....	92
四、典型研究单位及其技术.....	93
第四节 产品研发.....	97
一、药品类别.....	97
二、创新药.....	101
三、大品种仿制药.....	105
四、新型给药技术.....	105
五、保健品.....	107
六、干细胞与组织工程.....	107
第三章 骨质疏松与骨关节疾病发展现状分析(SWOT)	115
第一节 优势.....	115
一、政策激励与人才聚集助推发展.....	115
二、深港深入合作产业链无缝衔接.....	116
三、高端技术与产品追赶国际前沿.....	120
第二节 劣势.....	127
一、各层面重视刚刚起步.....	127
二、专科门诊医疗机构寥寥无几.....	128
三、药物研发技术水平较低.....	129
第三节 机会.....	130
一、老年化与新健康观塑造刚性需求.....	130
二、创新药与大品种仿制药初见端倪.....	131

三、中医治未病彰显国医博大精深.....	134
第四节 挑战.....	137
一、“无声杀手”对弈早期检测.....	137
二、多学科与多科室难以融合汇成主流.....	138
第五节 标杆分析.....	138
一、华大基因 - 多组学从基础筛查到诊断产品多线布局.....	138
二、香港浸会大学- 小干扰核酸技术切入药品研发.....	140
三、中国科学院深圳先进技术研究院- 孔雀团队带动产学研一体发展.....	140
四、深圳人民医院-携手高校开发新型骨填充材料.....	142
五、深圳第二人民医院-关节炎自体软骨细胞移植取得突破.....	143
六、深圳大学医学院-激活组织内源性再生功能开发新一代骨关节疾病新产品新技术.....	144
第四章 研究指引.....	146
第一节 筛查与预防研究指引.....	146
一、总体战略.....	146
二、总体目标.....	146
三、主要方向.....	147
四、发展成果.....	152
第二节 诊疗与康复研究指引.....	152
一、总体战略.....	152
二、总体目标.....	152
三、主要方向.....	153
四、发展成果.....	162
第三节 疾病机理与药物靶标研究指引.....	162
一、总体战略.....	162
二、总体目标.....	162
三、主要方向.....	164
四、发展成果.....	174
第四节 产品开发研究指引.....	175
一、总体战略.....	175
二、总体目标.....	175
三、主要方向.....	176
四、发展成果.....	182
第五章 发展路径.....	183
第一节 筛查与预防发展路径.....	183
第二节 诊疗与康复发展路径.....	184
第三节 疾病机理与药物靶标发展路径.....	185
第四节 产品开发发展路径.....	186

第一章 概述

第一节 报告背景

人体骨骼系统终身都在进行重建和平衡。年少时，骨骼以生长和发育为主；成年后，骨骼结构与功能达到平衡；衰老时，骨骼与机体其他系统相互影响，相互作用，进入退化平衡阶段。

临床和流行病学研究发现，人体骨质疏松与骨关节炎、衰老、肥胖等密切相关。在多重因素共同作用下，骨和软骨的稳态被打破，骨质疏松和骨关节炎逐渐发展。整个发展过程中，骨及软骨组织中的主要细胞（如成骨细胞、破骨细胞、成软骨细胞及其前体细胞）的功能、动员、增殖、分化等行为协同作用，维持骨的健康和内环境的平衡，修复不断产生的显微损伤，保证骨量和骨结构的完整。

在骨质疏松症发生、发展过程中，破骨细胞早期活化是关键因素。目前临床标准检测的都是中晚期骨量，可能延误病情和错过最佳治疗时机。对骨质疏松患者，其骨再生能力低下，临床通常采用的促进成骨药物——重组甲状旁腺激素（特立帕肽）有诱发骨肿瘤的危险。以软骨损伤为主要症状的骨关节炎疾病，因软骨组织无血管神经分布且细胞类型单一，损伤后修复远较骨骼组织修复困难。因此，软骨关节疾病又被称为“不可治愈的疾病”。对骨关节炎的治疗依然以

对症处理为主，比如应用非甾体类抗炎药以缓解疼痛症状，缺乏能真正保护软骨、修复软骨损伤的药物。

据美国 NIH 的研究结果，骨关节炎（OA）的年发病率为 3%，年直接经济耗费达 150 亿美元。另外，骨坏死也正在成为致残的重要杀手。在美国，骨坏死困扰着百万病人，并且每年有 2 万新发病人；每年行全髋关节置换术的病人超过五十万，其中有 5%至 18%的病人晚期骨坏死伴继发性 OA。

根据我国流行病学调查结果，全国有 2 亿以上的人群存在低骨量问题。女性骨质疏松症患病率达 20.7%，男性为 14.4%。因骨质疏松导致的骨折，呈逐年攀升趋势。而我国亦为骨坏死发病大国，给社会造成巨大的财政支出和沉重的医疗负担。

深圳，人口平均年龄虽然年轻，但骨退行性疾病尤其是骨质疏松症正日益成为一项问题。按照联合国老龄化社会定义指标——“一个地区 60 岁以上的老人占总人口 10%即为老龄化社会”，深圳离老年化社会并不遥远。

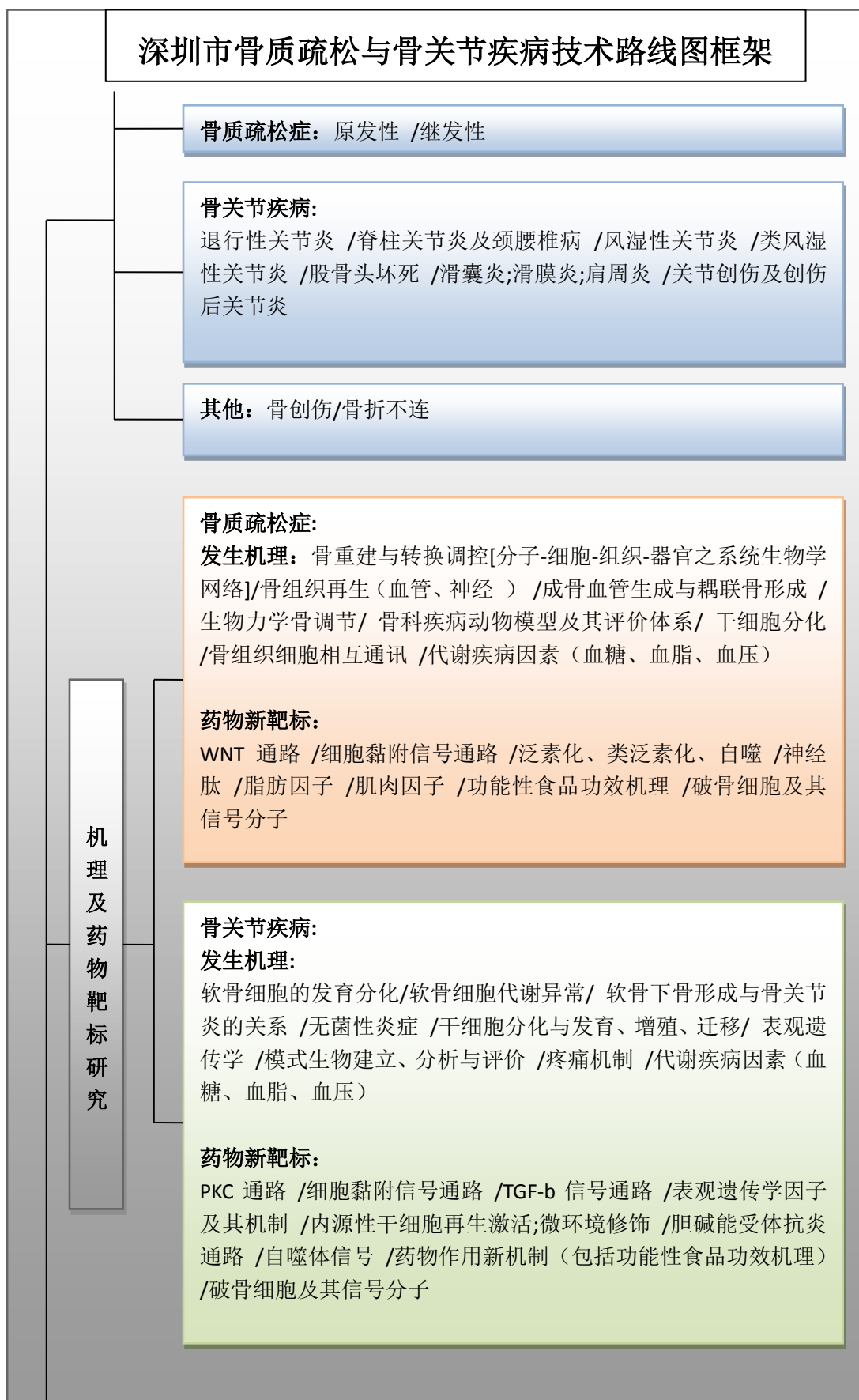
根据香港医院管理局数据，香港现有 30 万妇女及 10 万男士患有骨质疏松。因骨质疏松导致的髌骨骨折，65 岁以上长者每年约 5500 例。骨质疏松髌骨骨折已占全港骨科床位量的 17%。深圳市尚缺乏全面的统计数据。估计 2012 年深圳市骨质疏松性骨折患者约占骨科病床位的 17%-40%。

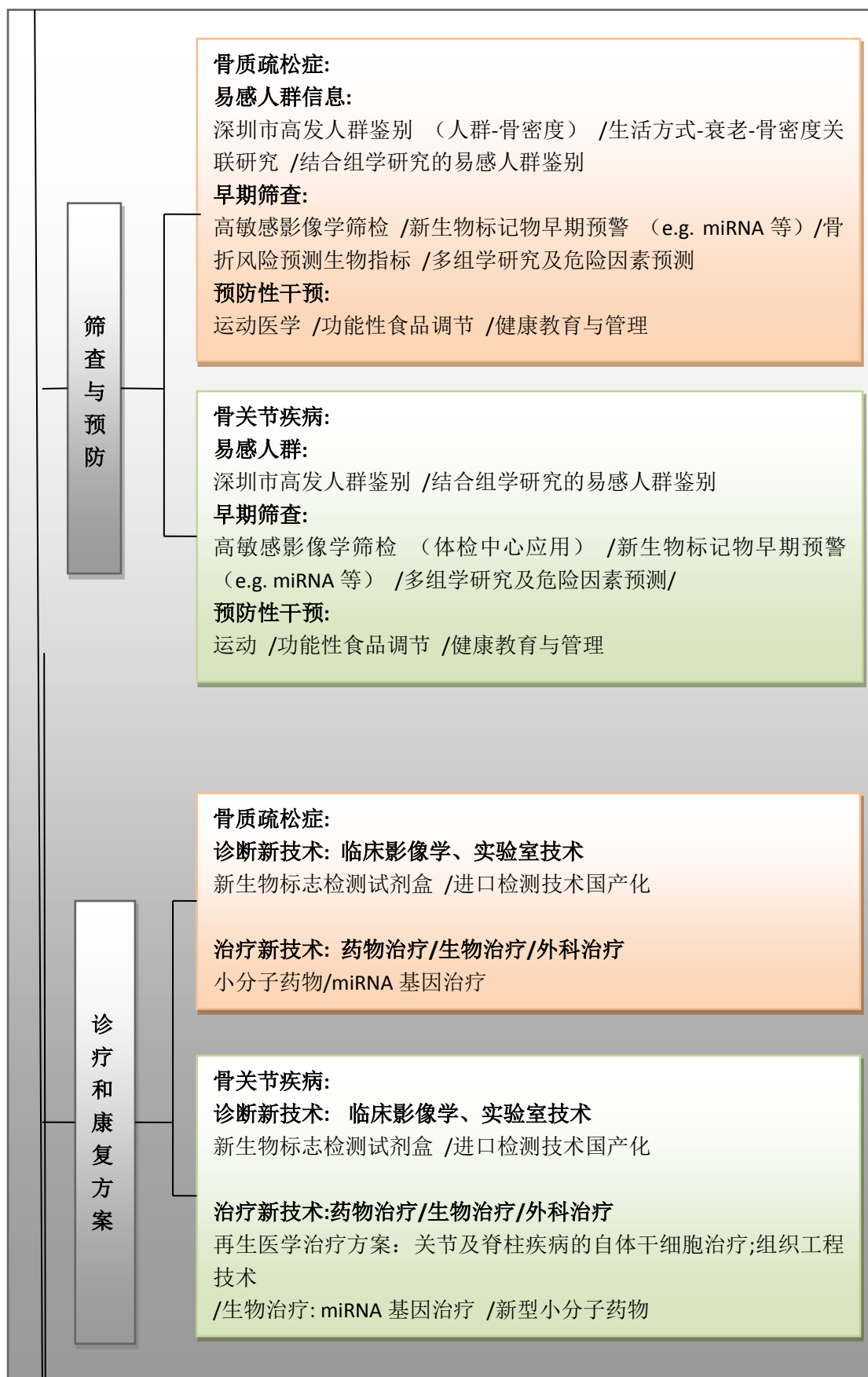
老年骨关节退变的治疗和康复已成为医疗保健系统的巨大负担，其对人体健康的危害仅次于心脑血管疾病。为此，世界卫生组织继第一个“骨与关节十年”行动计划后，又公布了第二个“骨与关节十年”，计划延至 2020，以推动和加强对骨与关节的基础和临床研究。

根据国家老龄委《中国老龄事业发展报告(2013)》，截至 2012 年底，我国 60 岁及以上老年人口已达 1.94 亿，占总人口的 14.3%。在我国 60 岁以上人群中，骨质疏松症发病率近四成，影响人口近 8000 万；老年性骨关节疾病发病率高达 55%，总患病人数超过 1 亿。在《国家中长期科学与技术发展规划纲要(2006-2020)》中，将骨与关节的健康与疾病的生物学基础研究作为国家重大战略需求，列入国家重点研究发展计划。

第二节 报告范围

本报告的制定由深圳市科技创新委员会、深圳市医管中心、深圳市生命科学与生物技术协会共同牵头，整合深港两地骨质疏松与骨关节疾病研究资源，促进两地在预防、治疗、产品开发整个创新链上的紧密合作。报告在内容上涵盖骨质疏松与骨关节疾病，探索骨科、内分泌科、妇科等多学科融合路径；报告兼取中医“天人合一”与“治未病”的思想，体现具有整体医疗思维的中国特色。





产
品
研
发

药品:

创新药:

抗体药物
核酸药物
多肽药物
抗体药物偶联物
核酸药物偶联物
小分子药物
中药（包括海洋药物）
炎症因子抗体药物
拟钙素、PTH 类似物
二膦酸盐等仿制剂

大品种仿制药:

抗体类抗骨质疏松药 /特立帕肽

新型给药技术:

长效抗骨质疏松药 /系统性;骨关节腔局部给药

保健品、功能食品 :

重要营养素/微量元素
植物源
海洋源
国外引进

干细胞与组织工程

3D 打印骨材料
人工骨组织/材料
适体功能化纳米材料
人工椎间盘/关节/内固定系统

医疗技术 :

细胞治疗: 关节与脊柱疾病的干细胞治疗 (自体)

第二章 国内外发展现状

第一节 筛查与预防

一、疾病概述

（一）骨质疏松症

骨质疏松症（Osteoporosis, OP）是以骨组织显微结构退变、骨小梁数量减少、骨脆性及骨折风险增加为特征的一种全身骨代谢障碍性疾病。随着人口寿命的不断增长及老年人数量的不断增加，OP 及其导致的骨折已成为一个严重的社会问题并备受关注。OP 患者早期可无任何不适，因此 OP 被称为“无声杀手”。病情进展或晚期常常出现：胸腰背疼痛、驼背和身高缩短、骨折。特别严重的是，老年或绝经后的妇女若发生椎体或股骨骨折，将会带来呼吸系统、心血管系统及泌尿系统多种并发症，临床死亡率高达 25%，是当前世界范围的重大流行病。

（二）骨关节疾病

1. 退行性关节炎

退行性关节炎又被称为骨性关节炎或增生性关节炎，是中老年人常见的一种慢性骨关节病。据有关资料统计，我国 40 岁人群的患病率为 10~17%，65 岁以上 50% 人群出现放射学改变，75 岁以上人群中约有 80% 的发病率。退行性关节炎多发生在膝关节、肘关节、踝关节等负重大或活动多的关节，

体力劳动者发病率相对较高，但近年来发现本病在脑力劳动者中也并非少见，且发病年龄有下降趋势。

骨性关节炎研究目前为医学界的一个热点，退行性关节炎主要病理表现是软骨退行性变的同时伴有新骨形成，包括骨质、滑膜、关节及其他结构的全方位、多层次和不同程度的慢性炎症，而关节软骨退变是退行性关节炎发病的最直接原因。临床病理特征概括为以下三个方面：①功能退变性下降；②软骨损害；③关节面及周围新骨形成。机械和生物学因素相互影响骨内压改变，是其发生与发展的重要原因。其中 15%的骨关节退行性疾病患者需接受关节置换等外科手术，一定程度地矫正畸形和减轻症状，但都属于疾病终末期的无奈选择。其他各种为缓解症状的非手术保守治疗则疗效甚差。由此，退行性骨关节疾病已成为老年人致残的主要原因之一，导致病人生活质量严重下降，并成为突出的、重大的公共卫生和社会经济问题，即使在深圳这样相对年轻的城市也无法免除。

2. 脊柱关节炎

脊柱关节炎包括一组相互关联的，以骶髂关节和脊柱、外周关节和肌腱附着点等部位的炎症为特征性的疾病。包括强直性脊柱炎、反应性关节炎、银屑病关节炎、炎性肠病关节炎、幼年发病的脊柱关节炎及未分化脊柱关节炎。脊柱关节炎好发于青壮年男性，发病率类似于类风湿关节炎，在一

般人群可达到 0.15-1.8%。该病在临床上至今欠缺能显著缓解和控制病情发展的药物，致残率很高，严重影响患者身体健康，给社会及家庭带来沉重的负担。因此，早期诊断、及时控制活动性炎症就显得尤为重要。

强直性脊柱炎具有发病缓慢、隐匿的特点，早期不易引起重视，主要累及脊柱和骶髂关节，属复杂的生物化学和免疫学异常，原因不详，对其发病机理虽有所了解，但还不完全清楚。强直性脊柱炎的发生多见于青壮年，具有明显的家族聚集性，具 3 代内遗传特征，子代遗传可能性大；90%以上强直性脊柱炎 HLA-B27 阳性，故 HLA-B27 对强直性脊柱炎有参考价值，尤其是临床高度疑似病例。但是单凭 HLA-B27 也不能诊断本病。

我国强直性脊柱炎患者大部分是 16-30 岁的年轻人。如果不及时有效治疗将造成脊柱强直、驼背畸形，严重影响正常生活。我国强直性脊柱炎的发病率为 0.3-0.4%，而根据流行病学调查数据显示 400-500 万强直性脊柱炎患者急需正确而有效的治疗。

3. 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是一种慢性、炎性、系统性的自身免疫性疾病，以关节和关节组织非化脓性炎症为主要特征，主要表现为关节滑膜炎，终致关节的软骨、韧带、肌腱等各种组织以及多脏器损害。其基本

病理改变是滑膜炎,急性期滑膜肿胀、渗出,粒细胞浸润;慢性期滑膜增生肥厚,形成血管翳,后者是造成关节破坏、关节畸形、障碍、使疾病进入不可逆阶段的病理基础。血清中可以查到多种自身抗体,故称类风湿性关节炎。RA 多侵犯肢体小关节,如手、足及腕关节等,常为对称性,可有暂时性缓解。未经系统治疗的 RA 可反复迁延多年,最终导致关节畸形、功能丧失。RA 患病率为 0.32%~0.36%,可发生在任何年龄,但在 40~50 岁后更为常见。RA 有明显的家族遗传特点。

由遗传决定的一组 MHC II 分子与 RA 的发生有关,而人类白细胞抗原(HLA)的 DR、DP 和 DQ 恰于这个区域。特别是 HLA-DR,在 RA 病人的基因内,都有特殊 HLA-DR 的关键性结构成分编码的核苷酸序列。与 RA 相关的易感基因包括 HLA-DR4 等,其中 HLA-DRB1 亚型是与之相关的主要亚型。该亚型的 β 链第 3 高变区 70~74 位点有相同的氨基酸序列,称之为“共享表位”,携带该序列的 HLA 分子能与相同或相似的抗原肽结合,导致某些 T 细胞的活化,参与致病。近年中国人群的研究也证实 HLA-DRB1 与 RA 发病密切相关。另外,发现 RA 的易感基因,包括 TNF 基因、球蛋白基因、TCR 基因等。由于 RA 是多基因疾病,与其发病相关的基因尚未完全发现,因此目前仍不能阐明 RA 的发病机理及对疾病进行预测。

二、易感人群

(一) 骨质疏松症的主要危险因素及易感人群

OP 是常见的一类骨代谢疾病，主要分为原发性及继发性两大类。原发性 OP 与增龄和女性绝经有关，发病率较高，据调查，在美国约 1/3 的绝经期妇女患此病。继发性 OP 可见于某些内分泌疾病如甲状腺机能亢进症、糖尿病等。长期服用甲状腺激素、糖皮质激素，如强的松的患者也易罹患。此类疾病带来的危害更大，但很少被人了解，因此更需引起重视。另外，散发的其他类型的骨代谢疾病也不容忽略，如甲状旁腺疾病，成人维生素 D 缺乏症等，可发生在青壮年人群中，有时甚至以尿路结石或高血压、胰腺炎、癫痫为首发症状。

随年龄增加，男性及女性的 OP 患病率均逐渐增加，男性增长相对平缓，女性进入 50 岁后，患病率明显增高。女性此期的患病率快速增长可能与绝经后妇女雌激素水平明显降低，造成破骨细胞活性及骨转换明显增加、骨丢失加速、形成骨的快速丢失有关。男性 OP 患病率随年龄增高可能与运动量减少，雄激素水平降低，吸烟，饮酒以及身体合并症等因素有关。在 WHO 的 10 年骨折危险模型中的危险因素包括，现在的年龄、性别、骨折史、股骨颈 BMD、体质指数低及是否用口服糖皮质激素，还包括有无继发性 OP、父母髌骨骨折史、吸烟、饮酒量大。WHO 指出此组危险因素可与 BMD 测量相结合，用来评估病人的骨折危险。

因此，所有绝经后妇女和老年男子都应在临床上评估 OP 危险，以确定是否需要做骨矿物质密度 (BMD) 检查。由于骨折前没有预警征兆，所以很多人不能在疾病早期及时诊断和接受有效的治疗。由于多数 OP 相关骨折是跌倒引起的，所以评估跌倒的危险因素也很重要。除了肌肉无力、步态、平衡和视力缺陷外，最重要的似乎是个人的跌倒史。

深圳市成年人群骨密度变化规律调查显示，男女骨峰值均出现在 20~29 岁，随着年龄增长，各部位骨密度逐渐降低，女性骨量丢失速度普遍较男性快，尤其在 50 岁以后更为突出，这可能与绝经等生理性因素有关。在 30~39 岁组间，股骨颈和 Ward' s 三角区的骨密度呈现明显下降趋势；女性 50~59 岁组间，股骨颈、Ward' s 三角区、大转子的骨密度下降速度最快，尤其是 Ward' s 三角区、股骨颈较为突出，而男性骨密度无明显快速下降年龄段。

（二）骨关节疾病的主要危险因素与易感人群

1. 退行性关节炎

退行性关节炎可分为原发性骨关节炎和继发性骨关节炎两类。继发性骨关节炎是指由于先天畸形、创伤、关节面后天性不平整、关节不稳定、关节畸形等引起的关节面对合不良或医源性因素等有明确原因而导致的骨关节炎。原发性骨关节炎是指患者没有创伤、感染、先天性关节畸形的病

史，无遗传缺陷，无全身代谢及内分泌异常，无明确原因而导致的骨关节炎。

退行性骨关节炎的危险因素包括文化程度、饮食习惯、吸烟、饮酒、出入爬楼梯习惯、蹲位排便习惯、骨质疏松病史，另外，性别、年龄、肥胖、居住环境潮湿阴暗、站姿工作习惯、重体力劳动职业、膝关节外伤史、骨性关节炎家族史也是骨性关节炎的危险患病因素。

2. 脊柱关节炎

脊柱关节病是一大类高发病率、高致残率的风湿性疾病。这类疾病具有一些共同的特点是以 HLA-B27 为主要的遗传易感因子；以肌腱-骨附着点炎症为基本的病理改变；常常累及骶髂关节、脊椎和四肢大关节；类风湿因子阴性；如果疾病得不到控制，可进行性发展至脊柱强直，关节（尤其是髌关节）强直，乃至残废。

强直性脊柱炎主要在青壮年男性中发病，且男性平均发病年龄小于女性，常以腰背痛或不适、外周关节不适为首发症状，因此，有血清阴性脊柱关节病家族史的青壮年中有上述症状的应早期筛查，以及对该病的遗传风险相关因素和风险率进行有效评估，有利于强直性脊柱炎的早发现、早诊断、早治疗。2006 年，曾对深圳 3 个地区 5922 人进行流行病学调查，强直性脊柱炎患病率为 0.37%，高于国内北京（0.26%）、汕头地区（0.26%）、美国（0.20）、希腊西方白种人（0.24），

“可能与深圳市人口结构青壮年比例较高有关”。男女性患病率之比约为 4.5:1；人类白细胞抗原 B27 抗原阳性频率为 5.0%，强直性脊柱炎误诊率、早期诊断率和长期不合理用药率分别为 64%，27%，73%。目前尚未有深圳病患人群最新详细研究的成果报道。

3. 类风湿性关节炎

统计显示类风湿性关节炎在全世界均有发病，平均发病率为 0.5-1%。类风湿性关节炎可发生于青少年、成人及老人，且女性的发病率通常为男性的 2-3 倍，如不给予适当治疗，通常会导致关节破坏和畸形，并且影响到患者的生活质量。类风湿性关节炎的危险因素包括以下几个方面：

表 2.1 类风湿关节炎危险因素列表

类风湿关节炎危险因素列表	
环境气候因素	类风湿性关节炎的发生与居住和工作环境的潮湿寒冷有关，寒冷和潮湿作为一种全身刺激因子，作用于具有某些遗传特征者的免疫系统，使其发生改变，从而促发类风湿性关节炎。
遗传因素	类风湿性关节炎家族及同卵双胞胎类风湿性关节炎的发病率约 15%，I 型糖尿病妇女患类风湿性关节炎的危险比正常人大 10 倍，提示与遗传有关。
肥胖因素	体质指数(BMI)高者较 BMI 低者发生类风湿性关节炎的危险性要高，尤其是在绝经后的女性中；另外，血清高胆固醇、饮食过量等因素可造成肥胖及内源性雌激素增加，其是导致类风湿性关节炎发生的关键，认为类风湿性关节炎发病可能与肥胖者雌激素代谢有关。
性别及内分泌因素	类风湿性关节炎发病率女性高于男性，更年期达到高峰，妊娠期可缓解，提示女性激素在类风湿性关节炎的发病中起一定作用。
免疫因素	类风湿性关节炎是免疫系统调节功能紊乱所致的炎症反应疾病，类风湿性关节炎不仅有体液免疫紊乱，细胞免疫紊乱也参与作用，滑膜组织中有免疫球蛋白、补体及免疫复合物沉积，滑囊液中补体活性降低，并有球蛋白存在，而巨噬细胞因子(IL-1 和 TNF-a)是类风湿性关节炎重要的炎症递质。

外伤因素	外伤可能作为一种强烈的刺激因子，使机体免疫功能发生改变，从而对某些致病因素的易感性增强，或加剧原有的免疫功能的紊乱。
输血因素	输血增加了类风湿性关节炎危险，输血尤其是重复输血可能导致了类风湿性关节炎的产生、CD5+B 细胞的增加，输血可能是类风湿性关节炎发生中的免疫促发剂。
药物因素	长期服用某些药物可导致类风湿性关节炎的发生。这些药物包括保泰松、抗癫痫药、青霉胺、青霉素、利血平、普鲁卡因酰胺、苯妥英钠、胍苯吡啶、氯丙嗪。
免疫接种因素	在破伤风、伤寒、副伤寒、流行性腮腺炎、白喉、脊髓灰质炎和天花疫苗接种后出现血清学的改变，或某些形式的关节炎，推测免疫接种可能导致类风湿因子的产生。
宠物	某些宠物，如猫和鸟类，可能是环境致病物的宿主，而这些致病物在进入人体后经一定的潜伏期之后促发了类风湿性关节炎。

三、基于多组学研究的风险因子预测与早期筛查

骨质疏松症与骨关节疾病均是多因素作用的复杂疾病，可利用高通量组学技术从基因组学、转录组学、表观组学、蛋白代谢组学和微生物宏基因组学多层面进行深入剖析，为疾病的分子预测、诊断及治疗提供强有力的基础。

（一）骨质疏松症多组学研究

1. 基因组学

骨质疏松症是一种有遗传倾向的慢性疾病，BMD（bone mineral density）和骨的脆性都是高度遗传的。《中国人群骨质疏松症防治手册 2013 版》显示遗传因素决定峰值骨量的 70%。双胞胎和家系研究表明 BMD 的遗传范围在 50-80%。澳大利亚 Pocock 等报道同卵双胞胎 BMD 的相关系数为 0.71-0.92，而异卵双胞胎为 0.33-0.50。OP 的遗传机制非

常复杂，包括 BMD 效应、骨质及骨转换效应等。近年来，OP 遗传机制和相关基因的研究已经成为其病因学研究的热点和难点。

大量连锁研究与关联分析报道了一系列与 BMD 相关的遗传位点与候选基因。其中研究得最热的基因包括 VDR、ESR1、ESR2、COL1A1、LRP5、SOST、骨质疏松症 G、RANK、RANKL、SOX6 等，目前已发现相关的遗传位点和候选基因只占 OP 基因组学很小的一部分，且主效基因与基因间互作关系均不清楚，提示需要挖掘更多的遗传变异。下一步 OP 成功的研究策略应该增加样本量来挖掘常见变异、使用外显子和全基因组测序来检测更大效应量的罕见变异。高通量组学技术分析骨质疏松症，可为临床早期预测或筛选 OP 高危人群提供遗传学证据。

2. 转录组学

转录组学是一门在整体水平上研究细胞中基因转录情况及转录调控规律的学科，广泛应用于疾病预防、诊断、个性化治疗和预后等领域。OP 被认为是成骨细胞的骨形成速率与破骨细胞的骨吸收速率失衡所致。其中，成骨细胞的前体是间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSC），目前 OP 的转录组研究对象主要是 MSC，以此来探索骨再生的分子机制，开发恢复正常骨再生能力的治疗手段。OP 转录组研究可采用基因芯片技术，以及二代高通量测序技术，后者在该领

域研究中将有很大的应用前景和技术优势。可分析出更全面精确的转录组表达特征，对深入了解 OP 的致病机制和开发新的治疗靶点有重要意义。通过研究 OP 患者的转录组寻找其特异的表达模式能加深我们对 OP 发病机制的了解。

3. 蛋白组及代谢组学

骨转换标志物就是在骨重塑过程中成骨细胞和破骨细胞代谢产生的一些特异性的物质，分为骨吸收标志物和骨形成标志物。研究表明这些物质在血液中的含量与骨流失的程度有关，可能是成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收过程中释放到循环系统中的一些代谢物质，包括酶和骨胶原蛋白的降解产物等。

骨形成标志物主要来自成骨细胞合成 I 型骨胶原蛋白和非胶原蛋白的过程，在骨形成早期阶段，90%左右的骨成分是 I 型胶原蛋白，而形成 I 型胶原蛋白需要将胶原前质的羧基端前肽和氨基端前肽切除，切下的 I 型胶原羧基端前肽（PICP）和 I 型胶原氨基端前肽（PINP）被释放到血液进入循环系统。虽然其他组织在产生 I 型胶原蛋白的时候也会释放 PICP 和 PINP，循环系统中的大部分此类物质是来自于成骨细胞。在非胶原蛋白中，骨钙素（Osteocalcin, OC）是一种骨特异蛋白，主要由成骨细胞在骨矿质化后期形成，在骨形成或骨吸收到过程中会被释放到循环系统中，其功能可能与骨形成的条件有关，。参与骨基质矿质化过程的重要酶

——骨特异碱性磷酸酶 (BALP) 也是骨吸收的代谢标志物, 而且是第一个被发现的骨转换标志物。在循环系统中的 ALP 大约有一半是来自于骨, 而骨特异性 ALP 被发现位于成骨细胞表面。骨吸收的标志物大部分是骨的 I 型胶原蛋白降解产物。、ELISA 等免疫手段也检测到了一些 I 型胶原蛋白的特异性降解产物, 比如尿液中 I 型胶原羧基末端肽 (CTX) 和 I 型胶原氨基末端肽 (NTX), 尿液中的吡啶啉 (Pyr) 和脱氧吡啶啉交联 (DPD), 血浆中 I 型原胶原交联羧基端 (ICTP)。除了 I 型胶原蛋白的降解产物, 一些骨基质非胶原蛋白的降解产物也可以作为骨吸收的标志物。例如骨唾液酸糖蛋白, 骨调素是骨 RGD (arginine-glycine-aspartic acid) 蛋白的一种。除这些降解产物之外, 破骨细胞所特有的抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 亚型也可以作为破骨细胞活性的标志。

4. 表观组学

表观遗传学包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、miRNA 调控等。OP 的发生与环境 and 遗传因素的相互作用密不可分, 其中涉及多种表观遗传调控机制。DNA 甲基化参与了成骨细胞的分化, 甲基化可抑制 ALP 在骨细胞的表达。成骨细胞骨转移中, 硬化蛋白编码基因 (SOSr) 在成骨细胞的低表达与 SOST 启动子区高甲基化密切相关。骨髓间充质干细胞中核心结合因子 (Runx2)、骨钙蛋白 (BGLAP, 即 Ocn) 及骨桥蛋白的高表达常伴随过渡性的 CpG 岛低甲基化, 表明 CpG 岛

的低甲基化参与了成骨分化的调控。DNA 甲基化依赖机制通过影响人骨组织中 RANKL 和骨质疏松症 G 的基因转录参与调控破骨细胞分化。此外, 骨的甲基化图谱显示 OP 和骨关节炎之间存在差异性甲基化区域。

miRNA 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 长约 20~25 个核苷酸。OP 与 miRNA 的转录后调控也密切相关。国内外大多数的研究热点集中在 miRNA 调控对成骨细胞、破骨细胞的影响。进而探索 miRNA 作为骨质疏松症的特异而又敏感的生物标志。研究发现收集髌部骨折患者的外周血样品 9 种 miRNAs 在 OP 患者血清中显著上调, 而在骨组织中有 6 中 miRNAs 高表达, 血清和骨组织中同时上调 miRNA 有 5 种, 即 miR-21、miR-23a、miR-24、miR-100 和 miR-125b。miR-214 直接靶向 ATF4, 抑制成骨细胞活性。利用 antagomir-214 和 agomir-214 可分别提高和抑制体外成骨细胞活性和基质矿化。因此干扰 miR-214 的表达有可能是从合成代谢途径改善 OP 的重要策略。同时很多的研究集中在比较 OP 患者和正常人之间上调或下调的 miRNAs, 表明 miRNA 具有作为潜在筛查 OP 标志物的可能。

5. 宏基因组学

复杂疾病的发生, 除了遗传背景外, 往往受到环境、饮食习惯、生活习惯等综合因素的影响。人肠道宏基因组作为环境因素之一, 可以综合各因素而直接作用于人体。相比遗

传的风险基因，人肠道宏基因组具有可控性强、易干预的特点，是相当有前景的治疗手段之一。涵盖了从预警到治疗的全过程，为个体化医疗提供了理想的切入点。从这个基因集中可以目前估计人肠道中存在至少 1000 种细菌，这些细菌参与了营养物质代谢、维生素合成等众多生理生化活动，并且对神经-免疫-内分泌系统的正常功能具有重要作用。研究发现在小鼠中肠道微生物参与调节 BMD，而且对破骨细胞介导的骨吸收的作用与骨中溶骨细胞因子 TNF 表达有影响。由于 TNF 与骨代谢的条件密切相关，TNF 的表达失衡与 OP 的发生有很大联系。钙吸收是体内钙代谢中的重要步骤，并与骨代谢相关从而影响 OP 的发生。可由肠道与口腔微生物产生的硫化氢被报道通过调控钙离子通道的硫巯基化维持中胚层干细胞功能与骨量平衡。罗伊氏乳杆菌在卵巢切除小鼠 OP 模型中可以防止骨质流失。由于肠道菌群影响 OP 的机制尚不明确，研究 OP 患者体内的肠道微生物对了解 OP 发病机制有重要意义，有可能帮助解决现在 OP 研究和临床治疗的额重要问题。为 OP 的发病机制研究、诊断和治疗提供了新的思路。

（二）骨关节疾病多组学研究

1. 基因组学

流行病学调查、双胞胎研究及家系共分离研究显示，骨关节疾病具有明显的遗传倾向性。据估计，骨关节炎的遗传

度为 40-65%，类风湿性关节炎的遗传度约 60%。目前最突出的骨关节炎 GWAS 研究于 2012 年发表，该报告通过分析 7400 多名骨关节炎患者，发现髌关节炎和膝关节炎的易感基因不完全相同。流行病学研究也证实骨关节炎的病理生理机制在不同的骨骼中并不完全一致。骨关节疾病的候选基因大概可以分为三大类：编码关节软骨成分的基因，与骨骼肌肉系统发育相关的基因，编码软骨细胞代谢的重要酶、辅助因子等。如 12 号染色体上编码 II 型胶原的基因—COL2A1 的多种不同突变可以造成许多骨关节炎样结缔组织病。与其他复杂疾病类似，各种类型的骨关节疾病致病机制可能有几个乃至上百个基因参与，每个基因对疾病的贡献度也有所差异，目前认为对骨关节疾病发生起重要作用的基因有 VDR、COL2A1、COL3A1、ESR、SMAD3、COL9A1、ACAN、TRPV4、MATN3、COMP、GDF5、IGF、HLA-DRB1 等。

不同人群、不同地域骨关节疾病的易感性亦不相同。在美国国立卫生研究院出版的 GWAS 目录中，类风湿性关节炎相关的 GWAS 东亚人种仅占 24%，主要为日本和韩国人群。尽管近年已经鉴别出很多骨关节疾病的易感基因，但仅有少数阳性结果在人群中得到重复。整体而言，东亚人群的研究多为小样本。GWAS 发现很多骨关节疾病相关的 SNP，但是找到的骨关节疾病遗传变异还不到 10%。因此，目前亟需加大

力度去挖掘新的变异位点并评估这些易感基因对疾病的贡献度。

2. 转录组学

转录组研究分析发现了不同类型的骨关节疾病具有各自特异的表达模式和分子标志物。Woetzel D 等发现类风湿性关节炎和骨关节炎之间存在差异的分子通路和分子标志物, Peter 通过研究不同类型骨关节疾病患者的滑膜成纤维细胞的基因表达谱发现, 类风湿性关节炎患者的 STAT1, p47phox 和锰超氧化物歧化酶的表达量比骨关节炎患者明显上调, 而组织蛋白酶的表达则明显下调。Manuel 通过对比骨关节炎患者与正常人的滑膜成纤维细胞发现了一系列差异表达的基因, 通过聚类分析主要可以分成四类: 细胞黏连相关基因、生长因子相关基因、突触和神经活性相关基因、GTP 酶活性相关基因。转录组学研究也提示某些类型的骨关节疾病基因表达标记与炎症相关, 如 IL-1 β , IL-1R1, TNF- α , IL-6R α , IL-2R γ 和 IL-17R 等。IL-1 表达量增加可以反映骨关节炎病人症状的严重性, 即 IL-1 表达量越高, 症状越严重, 患者的痛感越强。Hua Ye 通过研究类风湿性关节炎患者的 CD4T 细胞发现其与正常人之间有 1496 个差异表达的基因, 而这些基因主要与免疫响应、细胞凋亡和 Wnt 信号通路相关。而 Vitor 通过研究 RA 患者外周血中的单核细胞发现, 与免疫和防御反应相关的基因表达与正常人相比有显著提

升, 这些基因包括 S100 家族、血清类黏蛋白家族以及其它一些炎症介导因子如 LY96, CAMP, TXN, AIF1 等。RNA 测序技术结合基因表达和可变剪接等分析可以对骨关节疾病的基因表达模式和发病机制有更深入的了解, 因此基于 RNA-seq 技术进行的骨关节疾病转录组学研究是目前该领域重点关注的热点。

3. 蛋白组及代谢组学

目前研究最多的骨关节疾病代谢标志物有以下 8 种: 与软骨二型胶原蛋白降解相关的 CTX-II、Helix-II、C2C、Col12-1、Col12-1N02、TINE, 以及与软骨二型胶原蛋白合成相关的 PIIANP、PIICP。其中, Col12-1 含量被发现与骨关节的结构变化相关; Col12-1 和 Col12-1N02 可以作为骨关节炎患者氧化压力导致的软骨二型胶原蛋白降解程度的指标。COMP 是另一种研究较多的骨关节炎生物标志物, 它是由软骨细胞合成的组织特异性蛋白, 被发现与骨关节炎的病情严重程度相关。Qingmeng 对 40 名骨关节炎患者的血清进行分析, 发现了 14 个含量出现显著差异的代谢物, 如 L-甘氨酸, LPC, 丙酮酸等, 这些代谢物主要与氨基酸代谢、能量代谢和脂质代谢等细胞过程相关。随着对骨关节疾病研究的逐渐深入, 研究人员发现骨关节疾病不仅与软骨相关, 还与软骨下骨和滑膜相关。Weidong Zhang 等利用 LC-MS 技术对 80 名骨关节炎患者的关节滑液进行分析, 发现 86 个代谢物

在骨关节炎患者中存在显著差异,可分为4类:甘油磷脂类、鞘脂类、生物碱、酰基肉毒碱。Martin 等对 RA 患者的滑液进行分析,发现了 70 种显著差异的脂质成分,主要为溶血卵磷脂类和卵磷脂类,该研究揭示了可能与类风湿性关节炎相关的脂质介导的抗炎症机制。

目前,骨关节疾病已发现的蛋白、代谢标志物还无法对症状严重程度进行很好的预测因此,下一步研究的关键在于对大样本量骨关节疾病人群的蛋白、代谢组学研究,建立人群特异的蛋白、代谢物数据库,筛选最显著的蛋白、代谢物作为标志物确立评估标准。

4. 表观组学

通常情况下,细胞内驱动基因转录的活性启动子处于低甲基化水平,而沉默基因的启动子处于高甲基化水平。骨关节炎软骨细胞 MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 ADAMT-4 等编码软骨降解酶的基因均存在 DNA 甲基化的缺失进而改变了这些基因的表达。Iliopoulos D 等发现,NF- κ B 抑制剂通过调节 DNA 甲基转移酶的表达,进而阻止细胞因子诱导的 IL-1 β 启动子区特异位点的脱甲基作用有关。膝关节软骨和髌关节软骨中有很多位点的甲基化状态不同,最明确的是骨骼发育关键调控者—转录因子同源框家族。另有文献报道骨关节炎中 MMP-13 的 DNA 甲基化状态通过转录因子的结合力而改变了它们的转录调控。

越来越多的研究表明, miRNA 在骨关节疾病中发挥着关键性的调控作用。关节软骨中第一个被广泛研究的 miRNA 是 miR-140, 它通过调控 IGFBP-5、ADAMTS-5、MMP-13 和 IL-1 β 等基因来增强蛋白多糖的表达。MiR-140 靶向 HDAC4, HDAC4 是控制骨骼发育过程中软骨细胞肥大的基因, 因此 miR-140 在软骨体内平衡中发挥显著作用。如今, 除 miR-140 之外, 很多其它的 miRNA 在骨关节疾病及软骨中得到研究, 如 miR-16、miR-22、miR-23b、miR-25、miR-26a、miR-29a、miR-30b、miR-103、miR-146a、miR-210、miR-223、miR-337、miR-373、miR-377 等。而且不同类型的骨关节疾病, 其 miRNA 的表达情况不尽相同, 如骨关节炎患者滑液中 miR-16、miR-132、miR-146a 和 miR-223 的浓度显著低于正常人, 而 RA 患者滑液中的这四种 miRNA 则呈现高表达。此外, miRNA 还可能参与了骨关节疾病软骨细胞的增殖及凋亡过程。有研究报道, MiR-222 在膝关节软骨前部承重区的表达明显高于后部非承重区, 同时 MiR-222 还可通过下调周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27Kip1 基因的表达而促进细胞增殖, 提示 miR-222 可能与承重关节软骨浅层的软骨细胞增殖密切相关。还有研究发现, miRNA-34a 可能参与调控软骨细胞凋亡。

骨关节疾病除了上述提到的基因组学、转录组学、表观遗传学、蛋白和代谢组学之外, 基因与环境因素的相互作用

也被认为是解释骨关节疾病不同发生率所必需考虑的，这些环境因素包括激素水平、吸烟和感染等。

5. 宏基因组学

血清学研究发现，结核分枝杆菌、奇异变形杆菌、大肠埃希杆菌、EB 病毒、逆转录病毒和细小病毒 B19 等感染均与 RA 发病相关。对早期 RA 患者与纤维肌痛患者粪便中的微生物菌群进行比较发现，RA 患者粪便中双歧杆菌、拟杆菌属、脆弱类杆菌亚群、直肠真杆菌-球形梭菌亚群等丰度明显少于对照组。该发现提示肠道菌群的失调可能与 RA 的发病有关。在校正了包括 RA 状态、年龄、性别、饮酒和体重指数等因素后，RA 患者罹患牙周炎的几率仍显著高于对照者。RA 受累关节的滑液中发现有恶性度更高的牙周病原体（包括牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌和中间普氏菌）的 DNA，提示口腔微生物同样可能与 RA 存在关联。

四、预防性干预

（一）骨质疏松的预防

骨质疏松症作为中老年人慢性疾病，如果引起足够的重视，是完全可以预防的。新型的骨质疏松预防系统包括健康管理、健康教育和新型制剂。

表 2.2 骨质疏松的预防包括三级预防方案

骨质疏松三级预防方案	
一级预防	应从儿童、青少年做起，如注意合理膳食营养，多食用含钙、磷高的食品，如鱼、虾、牛奶、乳制品、骨头汤、鸡蛋、豆类、杂粮、绿叶蔬菜

	等。坚持科学的生活方式，如坚持体育锻炼，多接受日光浴，不吸烟、不饮酒、少喝咖啡、浓茶及含碳酸饮料，少吃糖及食盐，动物蛋白也不宜过多，晚婚、少育，哺乳期不宜过长，尽可能保存体内钙质，丰富钙库，将骨峰值提高到最大值是预防生命后期骨质疏松症的最佳措施。对有遗传基因的高危人群，重点随访，早期防治。
二级预防	人到中年，尤其妇女绝经后，骨丢失量加速进行。此时期应每年进行一次骨密度检查，对快速骨量减少的人群，应及早采取防治对策。近年来欧美各国多数学者主张在妇女绝经后 3 年内即开始长期雌激素替代治疗，同时坚持长期预防性补钙，以安全、有效地预防骨质疏松。
三级预防	对退行性骨质疏松症患者应积极进行抑制骨吸收及促进骨形成的药物治疗，还应加强防摔、防颠等措施。对中老年骨折患者应积极手术，实行坚强内固定，早期活动，给予体疗、理疗心理、营养、补钙、遏制骨丢失，提高免疫功能及整体素质等综合治疗。

在骨质疏松的三级预防方案中，最重要的一点就是在不同年龄阶段都应该进行钙和维生素 D 的补充，它们被称为“骨的基本营养剂”。

表 2.3 钙和维生素 D 的补充

钙剂的补充	食补：含钙量比较高的食物有牛奶、豆腐、鸡蛋黄、黑芝麻、花生仁、海带、紫菜、黑木耳、虾皮、虾米、海参及红茶、绿茶、花椒等。牛奶含钙较高，但有些人饮用后腹泻，这是因为体内缺乏乳糖酶，可选用其它钙含量高的食物。肉类含钙不高，鱼肉本身含钙也不高，除非在烹饪时加醋使钙质从鱼骨或带骨肉类中游离出来，或使骨脆化同时服用，可提高钙含量。吸烟、酗酒、过量饮用碳酸饮料可加快钙丢失。
	药补：目前市场上的钙剂大致分为合成钙和天然钙，合成钙有碳酸钙、枸橼酸钙（或柠檬酸钙）、氯化钙、醋酸钙、乳酸钙、磷酸钙、葡萄糖酸钙、氧化钙、氨基酸钙等；天然钙有各种动物骨粉或从动物贝壳中提取煅烧而成，这种煅烧而成的钙多是碳酸钙、氧化钙、氢氧化钙和其它微量元素的混合物。含钙量（%）较高的是碳酸钙（40%）、磷酸钙（40%），乳酸钙为 13%，葡萄糖酸钙为 9%，枸橼酸钙为 8%。钙在体内必须以钙离子形式吸收，人体吸收各种钙剂提供的钙离子都在 30-40%之间。选择钙剂还要注意有无不良反应，如胃肠刺激、便秘。绝经后妇女和老年人每日钙摄入推荐量为 1000mg。我国老年人平均每日从饮食中获取钙约 400mg，故平均每日应补充的元素钙量为 500~600mg。钙摄入可减缓骨丢失，改善骨矿化。目前市场是缺乏能长期使用的有效的防治骨质疏松制剂。
维生素	维生素 D 的来源有两种，一种是在体内合成，即在紫外线作用下，皮肤可使体内

D 的补充	<p>的类固醇-准确地说是 7-脱氢类固醇，转化为维生素 D；</p> <p>另一种是从外源性获得，即从食物或药物中得到补充。维生素 D 要经过肝脏、肾脏进一步活化，才能发挥作用人体内维生素 D 正常（血清 25（OH）D\geq32ng/ml，达到这一水平约需维生素 D4000U），除了天然食物、部分营养剂、阳光照射等人体可得到部分维生素 D 外，成年人推荐剂量为 200U/d，老年人维生素 D 的推荐量建议为每天 400-800U，富含维生素 D 的食物：鱼肝油、沙丁鱼、鲱鱼、鲑鱼、鲔鱼、牛奶、奶制品等。</p>
-------	--

研究提示，采用不同形式的 OP 健康宣教均可以在一定程度改善受试者的健康行为，提高其 OP 认知水平。

（二）骨关节疾病的预防

要想彻底解决本病的预防问题，应建立更完善、准确的预警机制和全民保健服务体系。目前对于退行性骨关节炎的预防尚未形成一套具体的、具有指导性的指南。当前研究着重在早期和中期，早期预防着眼于让健康人保持健康的状态，防止疾病的发生；中期预防重点在于早期发现，阻止病程的发展。早期预防通过干预已确定骨关节炎的危险因素来减少疾病的发生。中期预防的目标是早期发现骨关节炎患者并予以治疗或提出康复意见，从而阻止疾病的进展。预防的重点之一：在于通过干预并切断已确定的退行性骨关节炎危险因素对人群的影响。要调摄生活起居，培养健康的个人生活、饮食习惯，创造良好的工作环境；要以创造最佳的人类生存环境为目标，远离病因，通过锻炼、导引、食补、畅情志以增强体质；另外，注意避免受到外伤、避免超负荷工作等。预防的重点之二：是注意及早了解退行性骨关节炎的警示体

征，如疼痛、关节僵直、肿胀、活动困难等，积极做好预防工作。

当前中西医的各种治疗方法均只能缓解症状、改善功能、延缓进程及矫正畸形、改善患者的生活质量，而不能从根本上阻断和逆转病变的发展。到了晚期，最终仍需采取手术治疗，给个人、家庭及社会带来巨大的负担。因而防止和推迟软骨损害或延缓损害过程的疗法及药物受到了越来越广泛的关注。

近年来随着细胞再生医学的发展，干细胞治疗已经成为热点和流行的治疗方法。干细胞是维持体内组织稳定与再生修复的关键细胞，干细胞治疗包括移植外源干细胞和激活内源性干细胞。细胞移植通常适合于严重疾病患者，而对于“未病”的非就医人群来说，激活组织本身内源性的再生能力具有更重要的意义。研究表明，MSCs 与退行性骨关节炎病理变化紧密相关，提示改善间充质干细胞的功能活性，很可能减慢、终止甚至逆转退行性骨关节炎进程。

近年涌现出一批新型产品，例如天然来源化合物与合成的小分子化合物，正是具有上述功能而成为当前研究的热门，并逐渐走入骨关节保健品的行列。部分蔬菜、水果富含一些天然来源化合物，如萝卜硫素和白藜芦醇等。萝卜硫素在西兰花、芥蓝、北方圆红萝卜等十字花科植物中含量较丰富，而白藜芦醇是多酚类化合物，主要来源于葡萄、虎杖、花生、

桑椹等植物，它们已长期作为高效的抗氧化或抗衰老制剂，用于抗衰老、抗炎症和抗肿瘤。有意思的是，萝卜硫素和白藜芦醇等成分也被证明对 MSCs 的增殖和成软骨分化有明显促进作用，还可保护炎性因子 IL-1 β 等刺激的 MSCs 衰老和凋亡。但有关萝卜硫素和白藜芦醇以及其他天然化合物成分对 MSCs 或软骨细胞作用的分子机制，研究尚不充分，目前所积聚的证据多提示其在表观遗传学方面的调控作用。萝卜硫素在肿瘤细胞被发现可以修饰 HADCs61。白藜芦醇则可能通过多种机制发生作用，其中通过与沉默信息调节因子 Sirt1 的相互作用参与细胞代谢等的作用研究比较充分；另外一方面，白藜芦醇与 TGF- β 信号通路发生交集，最近有报道退行性骨关节炎时软骨下骨的 MSCs 内 TGF- β 信号过强，抑制其活性可缓和退行性骨关节炎病变。白藜芦醇预处理细胞也确实可减低 TGF- β 诱导产生的细胞活性氧(ROS)水平，从而抑制 TGF- β 诱导的细胞外基质蛋白的表达，炎症反应减弱，这可能是其减缓退行性骨关节炎的机制之一。另外，Johnson 等率先报道，小分子合成化合物 Kartogenin(KGN) 可促进体外 MSCs 的增殖和成软骨分化，注射到关节腔后可激活内源性 MSCs，从而显著减缓实验性退行性骨关节炎的进程和严重程度。实验表明，KGN 通过与 filamin A 结合后，使得转录因子 CBF- β 从 filamin A 分离释放，并进入细胞核内，调控转录因子 Runx1 的表达而诱导软骨分化。同时这

些化合物也在动物实验中被证明对实验诱导性关节损伤和退行性骨关节炎进程都可起到减缓或阻断作用。

五、基于“互联网+”防跌倒监测、干预与健康管理

人体跌倒运动机理和跌倒防护机制，并借助通讯、定位和互联网技术实现远程监测和老年人的健康信息管理，开展基于生机电一体化的集“防跌预警、跌倒防护、远程定位、健康管理”等功能的仿生吸震护髌等关键技术研究，具有重要意义。

（一）跌倒风险评估技术多样化且有效性差，仍待完善和推广

国际上有关跌倒风险评估量表多达有 12 种以上，主要有步态和平衡功能的测评方法、体能测评方法、跌倒自我信念的测评方法等。但由于缺乏可靠性与有效性的研究，其预见性价值低，使得这些评估工具并未能真正地推广开来。已有许多学者尝试制订更为有效的跌倒危险评估工具，但目前还没有找到最有效的、可预见跌倒危险的评估工具。国内主要以引进和改造上述量表为主，但这些量表有效性差，还有待精细化完善。

（二）跌倒检测技术基本成熟，但不能预防跌倒

目前已经提出多种基于不同技术的人体跌倒检测方法，其大致可以归为以下三种：基于视频监控和模式识别的方法、基于振动分析的方法、基于人体姿势和动作的方法。基于视

频监测和模式识别的方法及基于振动分析的方法都要受空间上的限制，只能检测特定区域内的跌倒，并要根据环境的不同配路设备，同时视频监控还会带来一些隐私问题，会使用户产生排斥心理。由于基于人体本身姿态和动作的跌倒检测方法一般采用的是穿戴式设备，从而不受空间上的限制，一般也不需要专门的配置，且成本低廉，已成为一种更为实用的新方法。国际上，U. Lindeann 和 A.K. Bourke 等人提出了基于加速度传感器或陀螺仪传感器的跌倒阈值检测方法，William 和 Bianchi 等研究使用压力和加速度相结合传感判断跌倒，B.U. Toreyin 等运用声音传感器、震动传感器和被动红外传感器开发跌倒检测系统。研究表明，这些方法受数据模态和测量精度的限制或是阈值算法不够优良，存在很高的误判率。后续有学者提出了多惯性传感器基于阈值的跌倒检测方法。在国内，中科院、北航、上海交大、中国科技大、南京大学等多个研究团队，也主要是集中开发基于惯性传感的各种跌倒检测系统的研发，跌倒检测算法突破不大。在产品实现上，国际上美国 LivHOME 公司率先研发出 FallSaver 跌倒检测设备，在国内西安中星测控公司也推出了“孝为先”跌倒检测设备；但这些设备一般均采用单一传感器、误判率高，且只能进行跌倒后的检测。

（三）防跌倒预警技术，亟待跨越发展

相较于跌倒检测，跌倒前的预警工作更为重要，然而这方面的研究却很少。

国际上新加坡国立大学率先于 2008 年开展跌倒前预警时间的研究，运用光学运动捕捉技术获得最长预警时间约 700ms；国内中科院深圳先进院的研究组率先在防跌预警算法、防跌预警时间以及防跌传感位置优化等方面开展研究，研究已走在国际前列，已发表 10 余篇国际高水平论文，并申请和公开 30 余项专利布局；在已发表成果中，基于对跌倒预警时间和姿态稳定角的理解，用九个 MTx 传感器模块测量身体不同部位的运动特性，采用阈值等算法，通过对比分析各部位的数据，确定早期预警识别和预警时放置传感器的最佳位置；通过分析前向跌倒、后向跌倒和侧向跌倒时的身体姿态稳定角，发现侧向跌倒有最大的身体姿态稳定角，前向跌倒有最长的时间去调整身体角度以避免跌倒，后向跌倒事件拥有最短的预警时间和最小的身体姿态稳定角；在这些研究的基础上，正在开发研究防跌倒增强动态平衡能力的训练方法。

（四）商用跌倒安全保护技术，尚需突破并应用

在国外，2008 年日本千叶大学设计了一种穿戴式人体保护气囊装置，系统中包括有传感器、CPU、电池、可充气的气袋、压缩气体、触发机构等，据称这种安全气囊能在检测到老人快跌倒 0.1 秒之后展开，主要保护部位为颈部、

腰部。在国内，香港中文大学研究了一种髌骨保护气囊系统，系统包括传感器、处理器、通讯模块、放气机械机构、压缩二氧化碳气体、气囊等模块，气囊充气可以在 0.333s 内完成。中科院深圳先进院也研发了髌关节跌倒防护安全气囊，双侧气囊完全充气时间约为 0.4s。上述成果也均是实验室获得，尚未有产品应用面世。

第二节 诊疗与康复方案

一、骨质疏松诊疗与康复

（一）骨质疏松症临床诊断

骨质疏松传统的检测技术主要是依靠生化检测和影像学检查。生化检测主要是常规的血液和尿液的基本代谢物检测，如钙，磷含量以及血清中甲状旁腺激素（PTH）和 ALP 等；而影像学检查的主要目的是发现和鉴定骨骼的畸形、骨折、骨坏死等比较明显的骨骼结构变化，以及检测骨密度作为骨质疏松风险因子评估。影像学检查包括 X 线检查、双能 X 线骨密度检测（DEXA）、单光子浓度测定法、定量超声波，肢端骨定量 CT 法等。在临床应用中，由于 DXA 检测骨密度（BMD）的精确度高、准确度好、速度快，所以被广泛采用。WHO 也规定使用 DXA 检测骨密度是 OP 诊断的标准，即 BMD 测定 < 2.5 倍标准差可以确诊为 OP。所以目前传统的 OP 早期预测手段主要是通过 DXA 测定 BMD 作为 OP 风险评估的关键因子，以及结合常规生化检测指标，生活方式，年龄，体型

等问卷调查结果，通过 FRAX 算法进行 OP 的患病风险评估。然而，这类传统的生化检测和影像学检查有一些局限性。要达到对 OP 的早期诊断和对骨折风险的早期评估，借助 DEXA 等传统骨密度测量手段远远不能满足上述要求，因为骨微结构退变可能在骨密度下降前早已发生。所以，对骨微结构的评估分析非常关键。因此，建立基于定量 CT（QCT）或高清外周定量 CT（HR-pQCT）的生物影像学平台能满足这一临床需求，QCT 或 HR-pQCT 不仅能灵敏检测骨密度和骨微结构，还能基于其图像进行有限元分析，对骨生物力学性能和骨折风险进行早期评估，这必将成为未来 OP 早期诊断最重要的影像学技术。

表 2.4：目前骨质疏松症影像学诊断工具一览表

影像学诊断工具	临床应用与否	主要优缺点
X-ray	是	最常用的诊断OP骨折工具，对OP早期诊断无帮助
双能X线骨密度仪（DEXA）	是	是目前诊断OP的金标准，对OP的诊断正确率只能达到70%左右
微磁共振（ μ MRI）	否	目前仍在实验室阶段
显微CT（ μ CT）	否	对骨密度和骨微结构均能很好的评价，主要用于小动物的研究
定量CT（QCT）	是	三维骨密度，同时可检测骨微结构
外周定量CT（pQCT）	是	对骨微结构显示不够
高清外周定量CT（HR-pQCT）	是	是较好的评价骨密度和骨微结构的工具，价格昂贵

（二）骨质疏松症临床治疗

1. 药物治疗

骨代谢主要由成骨细胞和破骨细胞参与，成骨细胞功能低下则成骨能力减弱，而破骨细胞活跃则骨吸收能力增强，导致骨微结构退变，最终导致骨量低下而出现 OP。基于 OP 的这一病理生理基础，临床上 OP 的药物治疗主要是增强成骨细胞的活性或抑制破骨细胞活性而抑制骨吸收。

表 2.5: 骨质疏松药物治疗一览表

类别	临床上使用药物	作用机制	主要副作用
骨吸收抑制剂: 雌激素	尼尔雌醇（维尼安），结合雌激素（倍美力），利维爱，17-β 雌二醇，结合雌孕片（倍美安），补佳乐等	抑制骨吸收，防治绝经后骨质进行性丢失，但不能恢复已丢失的骨质	长期服用易出现阴道出血，乳房肿胀发硬及乳房癌、静脉血栓发生率高等不良反应，有乳腺癌家族史的患者则不推荐本类药物。
骨吸收抑制剂: 降钙素	鲑鱼降钙素（密钙息），鳗鱼降钙素（益钙宁）	抑制破骨细胞活性，降低骨吸收。并抑制溶骨作用，同时能有效减轻骨质疏松引起的疼痛	单独应用可引起低血钙及低血钙所致继发性甲状旁腺功能亢进。
骨吸收抑制剂: 选择性雌激素受体调节剂（SERMs）	雷洛昔芬等	在体内与雌激素受体结合，具有选择性的抗雌激素作用的化合物。它可抑制骨吸收	使静脉血栓形成危险性增加。
骨吸收抑制剂: 二膦酸盐	阿伦膦酸盐（ALD）（福善美）、利塞膦酸盐（RID）、唑来膦酸盐（ZOP）（密固达）	双膦酸盐是骨骼中与羟基磷灰石相结合的焦磷酸盐的人工合成类似物。小剂量时抑制破骨细胞的活动而抑制骨吸收。	造成食道及消化道副作用较为明显。

骨吸收抑制剂: 狄诺塞麦	狄诺塞麦	是一种人类抗 RANKL 的单克隆抗体, 以此抑制破骨细胞的分化。	低血钙症、蜂窝组织炎、湿疹等。
骨形成促进剂	特立帕肽注射液 (复泰奥)	增加成骨细胞分化和功能, 促进新骨形成, 目前已上市药物中惟一促进骨形成的药物。	常见不良反应包括头晕、背痛、恶心和下肢痉挛等, 多为一过性。
骨代谢双重调控剂	雷奈酸锶	促进骨形成的同时抑制骨吸收, 对骨代谢进行双重调控	常见不良反应包括胃肠道反应, 血栓性静脉炎。

OP 是骨形成和骨吸收失衡后出现骨量丢失、骨微结构退变、骨脆性增加和骨折风险增加的全身代谢性疾病。针对这一发病的病理生理机制, 目前全世界科学家均在摸索从各个环节入手, 寻找新的挽救或治疗 OP 的策略。这些新的策略现状及趋势包括干细胞治疗、小干扰核酸治疗和组合化学。

2. 骨质疏松椎体骨折治疗

椎体骨折是 OP 的主要并发症之一, 严重影响患者的生活质量, 具有较高的致残率和致死率。椎体骨折的治疗重在预防, 及时有效地解除骨折引起的疼痛症状, 恢复日常生活尤其重要。传统的非手术治疗如卧床、支具等可加速骨量丢失, 造成肌肉萎缩, 反而加重疼痛, 形成恶性循环, 药物治疗不良反应较大, 近期效果不佳, 并不能阻止病情的进一步发展。而手术疗效较快, 创伤较大, OP 严重者应谨慎使用。上述两种治疗均不能完全满足患者的需求。椎体成形术是一

种微创治疗技术，简单、安全、经济，代表了 OP 性椎体压缩性骨折治疗的新方向。然而存在填充材料的渗漏，神经损伤、肺栓塞等并发症。最近，应用一种新型 Vessel-X 网袋形的骨扩张器行椎体强化术（Vesselplasty）有望能进一步减少骨水泥的渗漏。骨水泥几乎均采用聚甲基丙稀酸甲脂（polymethylmethacrylate, PMMA），目前存在诸多潜在的问题，应用新型生物活性骨水泥行椎体成形术（PVP）和后凸成形术（PKP）是发展的趋势，但目前的磷酸钙骨水泥（calciumphosphate cement, CPC）仍然未能很好取代 PMMA 的地位，未来的研究方向在于寻找一种复合成骨诱导因子、生物相容性好、可生物降解、可注射型、有良好生物力学性能的充填材料。鉴于老年 OP 骨折患者高龄、并存症多，再骨折发生率高为治疗上的难点，应对老年 OP 性骨折进行正确的状态评估，合理地选择治疗方法。同时多学科综合康复锻炼对骨折的预后及康复至关重要。

3. 恶性肿瘤治疗所致骨质疏松（继发性）治疗

由于化学治疗和放射治疗通过对破骨细胞活性的直接或间接影响，随着治疗时间的延长，癌症患者发生骨质疏松的风险明显增加。另外激素和非激素治疗手段因可以导致患者性腺功能减退，体内雌激素或雄激素水平的下降，使长期生存的癌症患者发生骨质疏松的风险也明显增加。大量的研究发现骨质疏松在接受内分泌治疗或化学治疗的乳腺癌患

者中更为常见。既往研究发现卵巢去势和 CMF 方案治疗绝经前乳腺癌患者骨质丢失发生率分别为 10.5%和 6.5% ($P < 0.001$)。芳香化酶抑制剂是绝经后乳腺癌患者治疗另一种药物,主要通过阻断体内雄激素转化为雌激素,患者体内雌激素水平的下降,发生骨质疏松风险增加,ATAC 临床研究证实相对于他莫昔芬治疗激素受体阳性绝经后乳腺癌患者,阿那曲唑治疗组发生骨质疏松风险更高 (11% VS 7.7%, $P < 0.0001$)。另外通过雄激素剥夺治疗的非远处转移的前列腺癌患者,因体内雄激素水平的下降,患者骨质疏松的发生风险高达 38%。因骨质疏松的患者更容易出现骨痛和骨折,而这些骨相关事件直接影响癌症生存者的生活质量,因此认识恶性肿瘤治疗相关骨质疏松的形成机制有利于为骨质疏松的防治转化医学及临床研究的开展。

(1) 恶性肿瘤治疗相关骨质疏松形成机制

放射治疗是恶性肿瘤治疗最常用手段之一。既往研究发现放射治疗后的患者发生骨质疏松风险明显增加,Chandra A 等研究发现甲状旁腺激素可以通过 WNT 信号通路介导 DNA 修复和成骨细胞的凋亡来防治放射治疗所致的骨质疏松,Chandra A 等研究揭示补充小量甲状旁腺激素可以降低经过放射治疗的恶性肿瘤患者发生骨质疏松的风险。Lin SJ 等发现一个新的转录因子 TR4,主要功能为在骨生长和重塑过程中维护正常成骨细胞的活性,在小鼠中阻断 TR4 核受体可以

降低 ALP、PTH、PTHrP、I 型胶原 $\alpha 1$ 和骨钙素的分泌而导致骨质疏松的发生。Chen Y 等研究显示新辅助化疗治疗早期绝经前后的女性乳腺癌患者，可以促进骨吸收并阻止骨形成，早期乳腺癌患者通过新辅助化疗后，患者体内反应骨吸收指标 ICTP、 β -Crosslaps 升高，而反应骨形成的 BAP、PINP 则下降，同时患者雌激素和 25(OH)D 水平也明显下降。通过以上恶性肿瘤治疗相关骨质疏松机制研究的回顾和总结，可以为未来治疗骨质疏松的治疗新靶点提供理论依据，对新药的开发有一定的指导意义，新药转化临床，为患者服务。

（2）恶性肿瘤治疗相关骨质疏松防治研究

随着新的治疗手段不断进步，恶性肿瘤患者的总体生存时间得以延长，恶性肿瘤治疗相关骨质疏松的发生风险明显升高，因此建议对高危发生骨质疏松的癌症生存者每年检测骨密度，高危发生骨质疏松的癌症生存者包括：65 岁以上的女性癌症生存者；发生脆性骨折或多处骨折的癌症生存者；接受增加骨质疏松风险的抗肿瘤治疗者，而可能导致发生骨质疏松风险增加的抗肿瘤治疗及危险因素包括：乳腺癌接受芳香化酶抑制剂、去势治疗等内分泌治疗；前列腺癌接受雄激素剥夺治疗；睾丸癌因治疗导致的雄激素水平低下；骨髓移植术后；接受影响骨代谢的药物化疗，如氨基蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺、阿霉素等；接受其他影响骨代谢的药物治疗，如 α -干扰素、糖皮质激素、甲状腺素（甲状腺癌术后

替代治疗)等。恶性肿瘤治疗相关骨质疏松伴有骨痛、骨折的相关风险,影响患者的生活质量,因此临床医护人员应该重视骨质疏松的预防与治疗。治疗的目标是防止骨量的进一步减少、避免发生骨折。骨质疏松的防治措施主要包括调整生活方式,骨健康基本补充剂,双磷酸盐类药物、激素、地诺单抗等治疗。

(三) 骨质疏松症中医诊疗

1. 中医病名的由来

中国传统医学无“骨质疏松症”这一病名,其与中医的“骨枯”、“骨痿”、“骨痹”、“骨蚀”等较为相似,其中定性、定位较准确的病名是“骨痿”。

2. 中国古代经典医籍的有关描述

《黄帝内经》认为,“肾精”主骨的生长发育,“五脏皆使人痿……肾气热则腰肾不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,并创立了“治痿独取阳明”的治疗原则。还提出“圣人陈阴阳,筋脉和同,骨髓坚固,气血皆从,如是则内外调和,邪不能害,耳目聪明,气立如故”以及“谨和五味,骨正筋柔,气血以流,腠理以密,如是则骨气以精,谨道如法,长有天命”的理论,重视调和阴阳及饮食对骨骼健康的作用。

《金匱要略》记载:“味酸则伤筋,筋伤则缓,名曰泄。咸则伤骨,骨伤则痿,名曰枯”,指出了饮食不当对筋骨的影响。

《儒门事亲》记载：“胃为水谷之海，人之四季，以胃气为本。本固而精化，精化则髓充，髓充则足能履也”，强调了顾护“胃气”的重要性。

《丹溪心法》记载：痿证的病因有湿热、湿痰、气虚、血虚、瘀血之不同，主张对痿证进行分型论治。

《景岳全书》提出：“当酌寒热之浅深，审虚实之缓急，以施治疗，庶得治痿之全矣”，进一步强调了该病辨证论治的重要性。

现代医家认为，骨痿是以肾虚为本，涉及脾、胃、肝等多个脏器，外因则多因复感外邪，而生寒湿、气滞血瘀诸症，病机的关键仍在于各种原因导致肾虚而发为骨痿，多虚多瘀，易兼寒湿，本虚标实，合而为病。

3. 中医现代治疗方法

(1) 中药

根据《2015 年中医药防治骨质疏松症专家共识》的症候分型，进行辨证论治：

1) 肾阳虚证

主症：腰背冷痛，酸软乏力。

次症：驼背弯腰，活动受限，畏寒喜暖，遇冷加重，尤以下肢为甚，小便频多，舌淡苔白，脉弱等。

治法：补肾壮阳，强筋健骨。

方药：右归丸、龟鹿二仙胶、肾气丸。成药有淫羊藿总黄酮胶囊等，单味药常用骨碎补、淫羊藿、杜仲、鹿角等。

2) 肝肾阴虚证

主症：腰背酸痛，手足心热。

次症：下肢抽筋，驼背弯腰，两目干涩，形体消瘦，眩晕耳鸣，潮热盗汗，失眠多梦，舌红少苔，脉细数等。

治法：滋补肝肾，填精壮骨。

方药：左归丸加减、六味地黄丸、大补阴丸。成药有骨康胶囊、龙牡壮骨颗粒、金乌骨通胶囊、益肾补骨片等，单味药常用枸杞、龟板、冬虫夏草等。

3) 脾肾阳虚

主症：腰膝冷痛，食少便溏。

次症：腰膝酸软，双膝行走无力，弯腰驼背，畏寒喜暖，腹胀，面色白光白，舌淡胖，苔白滑，脉沉迟无力等。

治法：补益脾肾，强筋壮骨。

方药：补中益气汤合金匱肾气丸。成药有补中益气丸合右归丸或济生肾气丸，单味药常用骨碎补、淫羊藿、杜仲、鹿角、人参、党参、黄芪、红曲等。

4) 肾虚血瘀证

主症：腰脊刺痛，腰膝酸软。

次症：下肢痿弱，步履艰难，耳鸣，舌淡紫，脉细涩等。

治法：补肾活血化瘀。

方药：补肾活血汤加减。成药有仙灵骨葆胶囊、骨松宝颗粒、骨疏康颗粒等，单味药常用当归、丹参、三七、红花、续断等。

5) 脾胃虚弱证

主症：形体羸弱，肌软无力。

次症：食少纳呆，神疲倦怠，大便溏泄，面色萎黄，舌质淡，苔白，脉细弱等。

治法：益气健脾，补益脾胃。

方药：四君子汤、参苓白术散。单味药常用人参、党参、黄芪、红曲等。

6) 血瘀气滞证

主症：骨节刺痛，痛有定处。

次症：痛处拒按，筋肉挛缩，骨折，多有骨折史，舌质紫暗，有瘀点或瘀斑，脉涩或弦。

治法：理气活血，化瘀止痛。

方药：身痛逐瘀汤加减。成药有活血止痛散、独一味、盘龙七等，单味药常用丹参、三七、红花等。

(2) 针灸

辨证取穴多与脾肾亏虚相关，宜补肾益精、温阳壮火，兼顾健脾益气，选肾俞、脾俞、命门、关元、神阙、足三里、中脘、大椎、大杼、志室、腰阳关、膈俞、腰眼、太溪、三阴交等穴。针刺采用补法，或采用温针。

治疗绝经后骨质疏松症，穴取大杼、大椎、命门、悬钟、膈俞、足三里；治疗老年性骨质疏松症，主穴选百会、大椎、至阳、腰阳关、命门，配以关元、气海、肾俞、脾俞、足三里、三阴交等穴。

对症取穴多以改善疼痛为目的，以疼痛局部穴位为主，可取合谷、大杼、膈俞、肾俞、至阴、关元、人迎、足三里、三阴交、阳陵泉、行间，配以耳穴肝、肺、内分泌和甲状腺等。

4. “治未病”理论及方法

“治未病”是中医理论的重要组成部分，强调未病先治的预防医学思想，贯穿于养生、防病理论的始终。越来越多的中医学者强调“上工治未病”，“治未病”的内涵包括未病先防、已病防变、瘥后防复，体现了医学追求人类健康的本质。随着人口老龄化进程加快，骨质疏松症已成为骨科的常见病、多发病、慢性病，不仅对个人，也给家庭和社会带来严重的危害和经济损失。因此，“治未病”对于骨质疏松具有积极意义。

宋佳明等制作了骨质疏松症知识评价问卷，了解社区人群的相关知识及其主要影响因素，为健康教育研究提供依据。该问卷根据“治未病”理论（未病先防、有病早治、既病防变、病盛防危、新愈防复）的学术观点及“三因制宜”辩证思想，结合岭南地区地理、气候、文化特点而制定，其信度、

效度等心理、教育测量学指标较国外同类问卷更为适宜。用该问卷对 460 名社区人员调查后发现，年龄和学历是人群对疾病认识水平的重要影响因素。健康教育应着重于老年人及低学历人群。

陈超等对社区 600 名 55 岁以上的中老年人，以医师指导、教育讲座、个体健康指导、领教五禽戏运动等方法，提高患者的依从性和中老年人对骨质疏松症危害的认识，提升了生活质量。

王立童等从中医“治未病”的理论出发，提出骨质疏松症防治的基本措施包括：调养精神、体格锻炼、合理饮食、适时养生、科学用药，起到了很好的作用。

5. 中医药现代基础及应用基础研究概况

现代基础研究发现中药主要通过类激素样作用、直接抑制破骨细胞或促进成骨细胞、影响细胞因子分泌水平、其他或综合作用治疗骨质疏松症。其中，研究比较深入的药物主要有：

（1）淫羊藿

多项研究表明淫羊藿总黄酮是主要有效成分，能有效预防骨吸收和促进骨形成，有效防治骨丢失随年龄增长而加剧的趋势。

（2）骨碎补

主要有效成分为骨碎补总黄酮，能促进骨对钙的吸收，促进骨基质蛋白形成和骨基质的钙化，并能促进骨折愈合。

（3）葛根

其有效成分为异黄酮（即葛根素），具有与雌激素类似的化学结构，在一定程度上可替代雌激素治疗绝经后女性骨质疏松症。

（4）杜仲

可促进骨髓生成，对抗骨质疏松。

（5）补骨脂

能抑制破骨细胞活性、促进成骨细胞的形成和分化。

（6）枸杞

枸杞多糖是其主要有效成分，能改善骨质，有效防治骨质疏松症。

（7）冬虫夏草

其提取物的主要有效成分报春黄甙 C，具有改善骨结构、增加骨重量的作用。

（8）红曲

含有 12 种他汀类物质，不但具有降血脂、防治心血管疾病的作用，还有抑制破骨细胞介导的骨重吸收的作用。

（9）丹参

有效成分有丹参素、儿茶醛 A 和 B、丹参酮ⅡA 和隐丹参酮等。其中，丹参酮具有明确的抗骨质疏松作用，对松质骨的抗丢失作用优于皮质骨，且不抑制骨形成，且无雌激素副作用。

（10）肉苁蓉

其中苯乙醇总甙、甜菜碱等成分具有雄激素样作用，可诱导成骨细胞分化，治疗骨质疏松症、骨折不愈合。

（11）巴戟天

有效成分巴戟天多糖可抑制成骨细胞凋亡。

（12）其他

熟地、黄芪、菟丝子、当归、川芎等具有补肾、健脾、活血功效的单味中药，都具有缓解临床症状、改善骨质量、防治骨质疏松症等功效。

中药复方的研究多为临床研究，基础研究方面则无论是成方还是拆方实验研究，都表现为多种途径的综合作用。

也有采用中药序贯治疗，把骨质疏松的治疗分为激活、抑制、停药、重复四个步骤进行。

二、关节疾病诊疗与康复

（一）退行性关节病临床诊断

目前退行性关节疾病的早期诊断多从早期症状入手，早期症状多集中在以下方面。

1. 关节疼痛: 起初在运动后出现, 休息时减轻或缓解, 后逐渐加重, 最终休息时也有疼痛。老年人退行性骨关节病的表现为疼痛最初为发作性, 发作期短, 间歇期无症状, 后间歇期渐缩短, 发作期渐延长, 最终疼痛变为持续性。

2. 关节肿胀: 肿胀的原因与滑膜渗出增多、水肿、充血、肥厚等有关。多发于膝关节。

3. 关节僵硬: 在长时间不活动后感关节活动不灵活, 可有“展僵”。关节主动或被动活动时可出现响声或摩擦声。

当出现此类症状时, 一定要注意退行性骨关节病的发生, 及时前往医院就诊检查, 提早发现就可尽早治疗。

1. 影像学诊断

目前, OA 常用的影像学检查方法有 X 线、磁共振成像扫描、超声及关节镜检查, 现在最有效的手段仍是 X 线检查。

(1) X 线检查

骨骼与软组织良好的密度对比使 X 线最早、也最广泛地应用于 OA 的关节检查。随着技术发展, 逐渐出现了 X 线数字摄影(digital radiography, DR)和计算机摄影(computed radiography, CR)、超声、CT 和 MRI。X 线平片能显示骨结构的细节, 如骨皮质、骨小梁和骨赘的形成; 判别关节间隙的宽窄; 并间接了解软骨的变化。OA 的 X 线基本表现还有软骨下骨囊性变、关节内游离体和关节半脱位。DR 和 CR 两种数字化摄影图像经计算机处理后冲印出胶片, 能突出病变部位的

纹理层次,获得骨和软组织全面信息,而使分辨率高于常规 X 线,如采用关节腔造影剂或充气造影则显示更佳。DR 曝光量仅为常规 X 线的 $1/10\sim 1/5$,对机体辐射损害少,且数字资料易于保存。此外,通过计算机还可对骨关节的径线和角度进行精确测量。由于 X 线平片退行性骨关节炎早期无法反映软骨变性,故不能用于早期诊断。另外,研究也发现临床症状及影像学检查与软骨本身的病变程度并不平行,而且关节间隙变窄亦可由半月板退变、吸收以及投照角度改变所致, X 线片只是间接反映关节软骨变薄,不能确切地反映关节内其他非骨性结构的病变。因此,单纯以 X 线片评价膝关节退变程度具有较大的片面性,不能作为一个客观指标来反映软骨的病变程度。

(2) MRI 检查

尽管 X 线平片对 OA 诊断具肯定价值,但 MRI 更为敏感,可用于 OA 分期。构成软骨基质的大分子和水是 MRI 定量和定性显影关节软骨的基础。MRI 通过组织内化学物质核能量吸收和发射产生磁共振形成影像,其中氢原子为主要影响因素,包括氢原子数量和两个自旋弛豫时间 T1 和 T2。除气体和金属物对检查有影响,MRI 对关节固有结构显示的范围和清晰度均明显高于其他方法。在关节软骨出现明显形态学破坏前,用 MRI 测得软骨基质成分的变化可以较早发现软骨病变。MRI 能够显现软骨的状态,软骨变薄、裂缝及缺损。尽管 MRI

是一个非常具有前景的技术，但它对软骨和骨的准确性和测量的可重复性研究仍处于发展阶段，还不能广泛应用；其潜在的物理作用太弱，不能检测到软骨分子水平的变化，不同软骨区域有着不同来源的胶原纤维、关节软骨内软骨细胞的差异分布阻止 MRI 提供准确的、能作为正常参考的体积测量。同时，临床使用 MRI 扫描的分辨率有限，显像时间过长以及费用问题限制了其监测 OA 的应用。另外，所选用的序列、场强和伪影等因素也影响软骨的观察，临床上有些患者有 MRI 检查的禁忌证而不能进行检查。

（3）超声检查

超声波检查在疾病早期较 X 线更为灵敏，并且在风湿病患者的诊断和随诊中已经得以应用。各种组织对超声的回声不同可表现出不同的影像，在 OA 早期诊断中有重要价值。骨关节及其周围组织的超声表现明显不同，如骨骼为强回声，滑膜为层状中等度回声，肌腱韧带为线形回声，肌肉为低回声伴层状回声带，关节面透明软骨、半月板等纤维软骨和皮下脂肪为低回声，关节腔积液则为无回声或中等度不均匀回声。超声检查的优点在于对含水软组织的观察，在 OA 关节检查中主要用于观察软骨的表面变化和厚度，尤其对关节腔积液敏感性高，并可测量滑膜的厚度。超声高分辨率在一定程度上被其差的空间定位削弱；超声所能观察的界面较小，不能得到完整图像，有时无法全面显示关节内的细微改变；虽

然在临床实践中超声检查可为 OA 评估提供一些优点，但获得图像质量及图像说明依赖于技师的技术和经验，操作技术本身的因素及现有技术制约某些结构显示，所以超声应该作为有益于诊断管理 OA 常规临床评估的辅助方法使用，而不是作为独立诊断方法。

随着计算机技术的广泛应用，综合各种影像检查技术的优势，恰当地选择最简便的检查方法，及时发现或间接了解关节退变的情况，达到早期诊断、控制病情、及时治疗、提高患者生活质量。

2. 关节镜下诊断

关节镜检查能全面、系统地掌握关节内非骨性结构的病变区域、范围、程度，更好地评价关节退行性变的程度，并且关节镜使我们对退行性骨关节炎的早期、晚期病理状态有了直观了解和把握，对诊断和治疗方案的选择提供了更可靠、更全面的信息。

关节镜能直观的看到关节内部关节囊、滑膜、半月板、关节表面的变化。关节镜下软骨损伤的表现将软骨损伤分为 3 级，I 级：镜下用探针可感觉软骨变软，表面有小裂隙，还可发现典型疱状损害。II 级：软骨表面束状改变呈“蟹肉”样外观。III 级：软骨下骨外露，呈象牙样改变。

关节镜是评价关节软骨受损的金标准，可以直接观察透明软骨的肿胀，糜烂和溃疡，半月板的变化，滑膜炎症的部位，

同时可以根据软骨退变情况,滑膜增生程度,关节活动受限的原因决定关节镜下手术清理的范围,如去除关节内的游离体并对关节软骨进行修复。关节镜检查虽能较准确地诊断关节软骨表面病变,但也存在许多弊端:1. 关节镜是一种有创性的检查,可能引起关节组织的损伤及感染,反复应用的次数有限,目前仅适用一些关节间隙较大的关节,对小关节不太适用,而且需要高灌注压和辅助麻醉技术,国内许多患者不愿意接受这种有创性的检查。2. 借助于光镜观察其视野范围较小,存在一定的盲区,不能显示整个关节内的组织,只能观察关节组织的表面部分,不能显示内部结构和生化改变。3. 存在一定的主观性,不同的术者对同一病变可能有不同的看法,要求术者有熟练的技术和丰富的经验。目前很少有患者在 OA 早期接受关节镜检查,有很大一部分患者对关节镜手术有一定的恐惧性,OA 患者往往在症状比较明显时才进行关节镜探查手术,此时病变已至中晚期,早已失去了早期诊断和延缓病情发展的时机。因此,在早期 OA 的诊断中应用关节镜并不是最佳方法。

(二) 退行性关节疾病治疗

1. 药物治疗

(1) 退行性关节疾病药物治疗治疗现状

长期以来,医院主要的治疗方式就是用镇痛药和非甾体类消炎药来缓解退行性关节的疼痛症状。西医治疗退行性关

节尚无特别优势产品，主要还是依靠打封闭针、口服布洛芬之类的非甾体类消炎药和超短波理疗等手段，但这类药物并不能阻止退行性骨关节炎的病理进展，很难达到治愈退行性关节，最多只能起暂时缓解痛苦作用，随后关节软骨的进行性破坏不可避免发生。

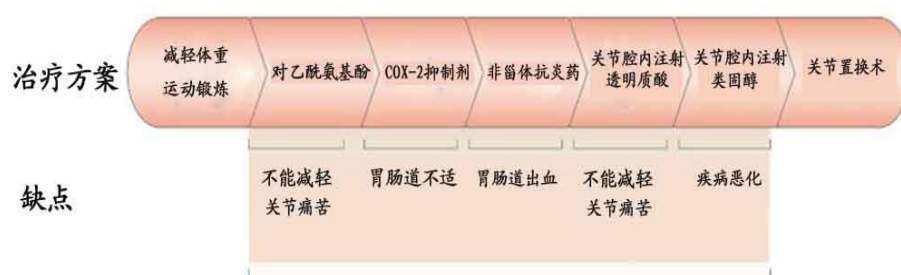


图 2.1. 退行性关节疾病的治疗方案

美国医师协会在 1995 年推出退行性关节药物治疗的金字塔方案，即以轻度病人的通过相关健康知识教育、身心锻炼、减轻体重等措施为基础必要时辅以外用非甾体抗炎药，在没有好转的情况下依次加入口服对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药等，急性发作时可在关节腔内注射皮质激素，有不可逆性功能障碍时可做关节置换。近年来，由于非甾体抗炎药的不良反应，尤其对胃肠道的不适应症状，如发现胃溃疡、出血和穿孔等。美国对退行性骨关节炎的治疗指南拟作出重要修改，继续保留对乙酰氨基酚作为退行性关节治疗的首选药物，在无效的情况才在医生评估和监护下使用 COX-2 特异性抑制剂，而不推荐现有的非甾体抗炎药作为退行性关节的一线用药。近年来，随着对退行性骨关节炎发病机制以及对镇痛药

物的进一步研究，出现了一些毒副反应小和能阻止软骨退变的新药方案用于治疗。

随着科学研究的深入，医学研究人员发现：一些天然多糖类物质能有效改善病人的退行性关节症状，而且基本无毒副作用，如氨基葡萄糖等多糖类药物凭借安全性高的特点，悄然成为治疗退行性骨关节炎的新型用药。目前国际医学界使用最广的多糖类退行性关节治疗药是氨基葡萄糖、硫酸软骨素/鲨鱼软骨素等。在过去 10 年里，氨基葡萄糖已成为美国市场上最热门的退行性关节治疗剂，该国至少已有数千万退行性关节病人服用过氨基葡萄糖。在目前尚无十分有效的退行性关节治疗药物之前，口服氨基葡萄糖不失为一种缓解关节疼痛和恢复行走能力的替代疗法。当然基因工程技术的发展为进一步治疗退行性骨关节炎提供了更为先进的手段。最理想的治疗退行性关节的方法应该是综合的，通过分析患者的关节结构、功能及可能的致病因子，了解患者期望关节恢复和使用的程度等，来设计个体化治疗计划。包括患者教育、尽量消除可能的致病因素、选择合适的药物、必要时采用相应的手术治疗、术后合理功能锻炼等，同时，也可进行中国传统中医药的治疗，以达到解除病因，缓解症状，改善生活质量，甚至临床治愈的共同目标。

退行性关节疾病药物治疗方案大部分是以可缓解症状类药物为主，包括镇痛剂和一些非甾体类消炎药来减少关节

疼痛。当然中医也占大部分，中药多从补肾、柔肝等方面进行理疗解表，包括使用中药敷贴，使用中药内治法。故临床中中药治疗退行性关节炎立法多以肝肾不足、精血亏损为本，感受风、寒、湿热，气滞血瘀为标，采用补肾填精壮骨之法，取得了良好的疗效。但治疗退行性关节的中药新药尚缺少符合 GCP 原则指导的，不能达到与国际接轨的临床验证体系。软骨保护剂具有毒副作用小或能阻止软骨退变，已在国内外临床应用并取得良好疗效，但在深圳被当作保健产品来使用，应用不广泛。镇痛药物的使用是有风险的，如存在引发胃肠病变的副作用，使用时应遵医嘱。氨基葡萄糖为能改变退行性关节病情的药物，抗炎止痛，又有延缓退行性关节发展的作用，部分医生选用其治疗退行性关节疾病。下表所示为总结的深圳市退行性关节疾病的一般选定的方案。

表 2.6. 退行性关节疾病的治疗方案

功能分级	休息与运动	药物	外科手术
I 期:活动不受任何影响	控制体重,患者教育	必要时服用镇痛药,服用中药	无
II 期:运动时受影响	肌肉力量训练	服用少量镇痛药及非甾体类消炎药	无
III 期:日常活动受限,影响正常劳作,但生活还可自理	理疗康复师指导下锻炼,利用具和辅助设备	服用镇痛药,非甾体类消炎药,关节内注射皮质激素	关节镜下清理或冲洗
IV 期:尽管使用内科治疗和物理治疗,疼痛仍持续存在,日常生活严重影响	同上,日常生活辅助工具轮椅	镇痛药,关节内注射皮质激素	截骨术、融合术、人工关节置换术

(2) 退行性关节疾病药物治疗未来发展方向

a) 调控软骨基质代谢平衡将成为防治退行性骨关节炎的重要突破点

软骨代谢失衡是退行性骨关节炎发生的病理基础。正常关节软骨基质的合成代谢和分解代谢保持动态平衡。在炎症因子和机械刺激的共同作用下，基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 和 ADAMTS5 高表达导致关节软骨基质分解代谢明显大于合成代谢，可引发退行性骨关节炎等关节软骨退行性病变 (图 2)。因此，从调控基质代谢的角度出发，促进合成代谢或抑制分解代谢均可维持软骨基质代谢平衡，为治疗退行性骨关节炎等关节软骨退行性疾病提供了新的思路。深入研究调控软骨基质代谢的相关细胞信号转导通路，不但可以揭示退行性骨关节炎发病相关分子机制，同时，可为有效防治退行性骨关节炎提供新的治疗靶点。

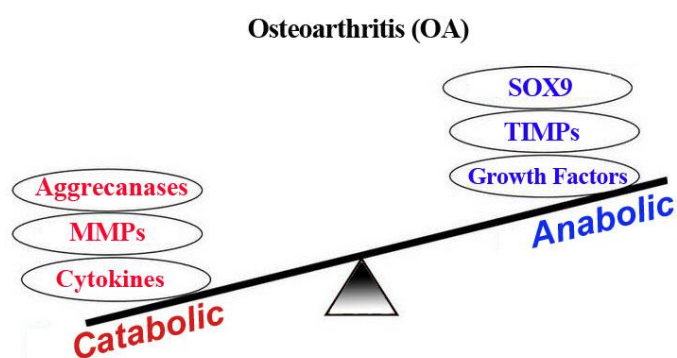


图 2.2. 引发退行性骨关节炎的软骨基质代谢失调模型

b) 基因工程药物治疗退行性关节疾病

随着对软骨生物学特性以及对软骨降解机制的深入了解，许多学者开始用基因工程的方法，在关节软骨局部输入

一些能促进软骨生长或抑制软骨降解的细胞因子的基因,临床前动物实验都表现出良好的应用前景。

转化生长因子(TGF)- β 1 是软骨细胞强有力的合成代谢因子,但关节内注射 TGF- β 1 可致骨赘形成、滑膜增生、纤维化以及关节软骨的局部丧失。临床前动物实验证实,编码 TGF- β 的腺病毒以及编码 Smad-7(一种细胞内分子,能抑制 TGF- β 的信号转导通路)的腺病毒同时注射入小鼠膝关节中,结果发现滑膜过度表达 Smad-7 能强烈抑制 TGF- β 诱导的滑膜纤维化,而不降低 TGF- β 对软骨的修复能力,显示了此种治疗方法的应用前景。目前寄希望于采用基因治疗,在关节局部导入细胞因子或其抑制剂的基因,使它们能缓慢产生和释放。

利用重组的腺病毒载体向兔关节软骨细胞转染胰岛素样生长因子(IGF-1),和骨形态发生蛋白-2(BMP-2),发现上述基因在软骨细胞中都有较高表达,转染了 BMP-2 的软骨细胞合成糖蛋白的能力还仍能有一定的提高,这说明生长因子的表达载体确实能够提高软骨的自身修复能力。如果同时转染 IGF-1 和 BMP-2,细胞糖蛋白及胶原合成的能力明显增强。另一些学者则将重组的腺相关病毒载体携带 IL-1 受体拮抗体的基因(rAAV-IL-1Ra)直接注入鼠膝关节中,在关节液中也检测到了 IL-1Ra,他们还发现 rAAV-IL-1Ra 在脂多糖(LPS)

诱导的鼠膝关节炎模型中呈高表达状态,能明显抑制该模型中膝关节滑膜及关节液的炎性程度,缓解软骨退变。

miRNA-140 可抑制分解代谢从而抑制关节炎。近年来的研究表明,非编码 RNA 在关节软骨基质代谢中发挥重要的调控作用。其中,miRNA-140 (miR-140) 作为一个明星调控分子受到青睐。miR-140 特异表达于关节软骨细胞,并在软骨发育和维持软骨基质代谢平衡中发挥关键作用。miR-140 可抑制 ADAMTS-5 和 MMP-13 的活性。与正常小鼠相比,miR-140 基因敲除鼠出现严重的关节软骨破坏。另一方面,miR-140 过表达可以明显减轻实验鼠的关节炎软骨损伤程度。上述研究结果提示,miR-140 主要是通过抑制关节软骨基质分解代谢,从而对关节软骨发挥保护作用。进一步解析 miR-140 调控软骨基质代谢的分子机制,可为治疗退行性骨关节炎提供新的思路和治疗靶点。

c) 雌激素可能在维持软骨基质代谢平衡中发挥保护作用

流行病学研究表明,在我国 45~55 岁人群中,男女退行性骨关节炎发病率相当,50 岁以上女性的发病率及疾病严重程度显著高于男性;该流行病学调查结果与本院五年手术病例统计数据也十分一致,54 岁以上女性关节炎患者进行关节置换术的比例急剧上升。雌激素低于正常水平,失去雌激素保护的绝经后妇女更易患退行性骨关节炎,提示雌激素是退

行性骨关节炎发病过程中的重要调节因子。国际上称该现象为绝经后关节炎 (Menopausal Arthritis)。大部分研究结果支持雌激素对关节软骨具有保护作用。已有动物实验研究发现皮下注射雌激素替代剂能减轻退行性骨关节炎软骨损伤程度。2000年1月世界卫生组织正式宣布实施“骨与关节十年 (BJD)”计划,提出绝经后关节炎的研究是防治退行性骨关节炎的又一个研究热点。

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 表达于关节软骨细胞中,提示关节软骨是雌激素的靶组织之一,雌激素与 ER 结合后可影响关节软骨基质代谢。然而,这种作用究竟是直接作用还是间接作用,是正性作用还是负性作用,尚需更深入的研究。雌激素通过两种 ER 亚型 (ER α 和 ER β) 发挥其调节作用。根据一步模式学说(胞核模式学说),雌激素与 ER 结合后,ER α 、ER β 各自形成二聚体,进而募集 ER 调控靶基因启动子区域的雌激素反应元件 (estrogen response elements, ERE)。研究发现,正常和退行性关节组织中 ER α 和 ER β 的表达水平没有统计学差异。提示雌激素水平的下降而非雌激素受体表达水平变化是影响绝经后关节炎的关键因素。因此,进一步明确雌激素所激发的 ER 胞内信号通路在软骨基质代谢中的作用,可为开拓雌激素受体调节剂用于绝经后关节炎临床治疗提供理论基础。

d) 选择性雌激素受体调节剂开启雌激素替代治疗绝经后关节炎新途径

基于绝经后长期雌激素替代治疗会增加乳腺癌和子宫内膜癌的发生风险,因此,开发选择性 ER 调节剂 (SERMs) 成为新的研究热点。SERMs 是一类化学性质不同的非类固醇化合物,可与雌激素受体结合。该类化合物的选择性激动或拮抗效应取决于靶组织类型,但其具体作用机制还不清楚。因此,进一步研究 SERMs 对关节软骨的基质代谢作用机制,探讨 miR-140 是否参与其信号传递作用,开展 SERMs 替代或联合应用的可能性,开发新一代更有效更安全的多肽类 SERMs 药物;深入研究 SERMs 与 ER 结构的相关性及其介导的功能,从新的角度补充和阐明其作用途径,可为合理应用 SERMs 治疗绝经后关节炎提供基础理论依据。

e) 基质金属蛋白酶 MMP-13 抑制剂

虽然退行性骨关节炎的病因和发病机制尚不完全清楚,但关节炎的病理改变都直接伴随着细胞外基质合成与降解失调而引起的软骨基质的破坏,其中 II 型胶原为关节软骨的重要组成部分,因此 II 型胶原的水解代谢的作用机制被逐渐成为研究退行性关节发病机制的焦点。而 II 型胶原的降解关键的酶是基质金属蛋白酶家族。

基质金属蛋白酶是一类在结构上具有很大同源性,一族锌离子依赖的蛋白水解酶,是能够降解细胞外基质蛋白的内

肽酶总称，是细胞外基质降解过程中必不可少的酶类。迄今已经发现的 MMPS 家族的成员超过了二十种。依据各成员降解底物的特异性，MMPs 家族被分为 5 个亚类，分别为胶原酶、明胶酶、基质溶解素、膜型基质蛋白酶和其他成员。其中 MMP-13 和 MMP-1、MMP-8 同属于胶原蛋白酶(collagenase)，MMP-13 又称胶原酶-III，主要来源于软骨细胞、滑膜细胞、纤维母细胞及中性粒细胞等，负责降解 I、II、III 型胶原。MMP-13(胶原酶 3)具有至少 3 个与其他 MMPs 相同的结构域：(1)前肽区，含有一个保守的半胱氨酸残基；(2)催化活性区，含 106~119 个残基及保守的金属结合位点；(3)含有 52-58 个残基的锌结合活化位点区，且高度保守。MMP-13 最初是从乳腺肿瘤中被分离出来，但在退行性关节的中作用近年来受到特别关注，其它对关节中 II 型胶原的降解效率是所有基质蛋白酶中最高的，而且其他许多 MMP 亚型对 II 型胶原的降解需要通过 MMP-13 起作用。MMP-13 的表达除与细胞因子关系密切，还与一些关节内部物理因素有关。研究发现，MMP-13 的表达与机械性负荷有关。MMP-13 对 II 型胶原的降解作用是通过破坏胶原肽链 GLY794-Leu795 之间的肽键来启动的，继而破坏软骨的拱形纤维结构，最终使关节软骨破坏。因此，MMP-13 成为目前重点研究的靶向分子，开发针对 MMP-13 在退行性骨关节炎中的表达更具有重要意义。

近 20 年来, MMP 抑制剂作为抗癌和抗炎药物得到了很大的发展, 然而由于对 MMP 的作用机制还不完全清楚, 广谱抑制剂在临床试验特别是在癌症领域却没有得到理想的结果。由于 MMPs 之间的相似性和多因素疾病(如癌症)的复杂性, 合成高选择性抑制剂是一项非常具有挑战性的工作。生物抑制剂组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 是机体内存在的天然大分子蛋白, 目前有 4 种 TIMPS (TIMP1~4) 已在体内找到, TIMP-1 和 TIMP-2 能与 MMP-9 以及 MMP-2, 如 Entremed 公司的 Endostatin 和 anglostatin 已引起公众注意, 正在进行临床 I 期和 II 期实验, 英国 Biotcok 公司研制开发的 Marmastat 也已进入临床试验阶段, 由于 TIMP 是大分子蛋白质, 存在降解和口服吸收不良等问题, 而多肽抑制剂分子量都相对较小, 不存在这些问题。目前这方面的研究开始受到关注, 有些英国生物技术公司开发的 MMP 活性抑制剂 Batimastat (BB94) 已经在病人身上使用了。重组组织金属蛋白酶抑制物 rTIMP 已成功地表达于杆状病毒感染的昆虫细胞中, 并已制成纯品, 它对 MMP-1, 2, 3, 7, 9 的活性均有抑制作用, 将来可能成为治疗退行性关节很有前途的生物制剂。

总之, 对于 MMP-13 的研究可使我们对于退行性骨关节炎的发病机制有一个更深刻的认识, 同时针对 MMP13 在退行性骨关节炎中某些作用环节的治疗为我们下一步探求更有

效的治疗手段提供了很好的启示。对于 MMP-13 基因水平的调控及相关机制将是以后研究的热点。

f) 稳定多肽药物治疗骨关节疾病

从二十世纪到二十一世纪，人们对骨关节疾病药物的关注不再是集中在仅仅寻找合适的治疗药物，而是如何找到副作用小或低毒的药物来取代现有的毒副作用大的小分子药物。多肽分子具有生物大分子的高效低毒的优点，也同时具有小分子的合成修饰容易的优点，但多肽也具有生物大分子利用度低、穿膜性差及容易降解等缺陷，而且低于二十个氨基酸的短肽一般不具有单一稳定的构象，这也是其容易降解的原因，特别是因为在关节组织中存在大量的水解酶会水解那些失去特殊构象的多肽或蛋白。而稳定多肽能弥补多肽类药物穿膜性，稳定性差等缺点，还能提高多肽与靶点的结合面积从而提高其选择性、减少副反应；在研发费用上稳定多肽与传统多肽持平但是远远小于蛋白类药物，如下表所示。

表 2.7. 稳定多肽与其他类型药物分子对比

药物性质	小分子	生物大分子	多肽分子	稳定多肽
穿膜性质	++	--	--	++
特异性	+	++	++	++
稳定性	++	++	--	++
与靶点作用面积	~10%	~10%	<10%	> 10%
生产成本	¥	¥ ¥ ¥ ¥	¥ ¥	¥ ¥

作为药物的时间	>50 年	<20 年	>30 年	<20 年
---------	-------	-------	-------	-------

稳定化多肽在生物医药领域是一个 2004 年开始出现的全新领域，美国哈佛大学 Gregory Verdine 教授创造性地使用烯烃金属化方法构建了被称之为 Staple Peptide 的稳定多肽，这个体系是在在多肽侧链上添加一条环状的碳氢侧链来构建 Stapled Peptide（订书机多肽），这条侧链可以增加 α 螺旋含量，多肽稳定性以及穿透细胞膜的能力。随后，这种稳定多肽方法被应用在多种具有生物活性的多肽的构建中，发表包括 Science 和 Nature 在内的多篇重要论文，是多肽研究领域近年来革命性的工作之一，并独创了此全新的领域。其于 2005 年创办的生物技术公司 Aileron 于 2010 年秋获得以罗氏为首的药企十一亿美元的风险投资进行 Staple Peptide 在生物制药产业化上的研究。对于此全新领域全世界的探索也只是刚刚起步，我们完全可以在这一全新领域发展出具有自主知识产权的稳定多肽用于治疗骨关节疾病。利用稳定多肽技术可以发展一类针对基质金属蛋白酶的特异性抑制剂，COX-2 特异性抑制剂等。

因此发展具有自主知识产权的新颖稳定多肽体系，对于蛋白质多肽类药物的发展有着深远的影响和源头创新意义。通过产学研合作，发展出多肽稳定药物有效的治疗骨关节疾病。

（3）展望

退行性关节疾病是一种多因素、多基因疾病，是遗传因素与环境因素共同作用的结果。防治这类疾病是一个长久的过程，由于用药时间长，所选择的药物尤其应视安全性为第一位，为患者选择最适合的制剂、剂量和治疗方案具有现实的临床意义。目前退行性关节疾病的药物治疗尚处于探索阶段。国内外正积极研制开发新型高效无毒副作用的药物，随着对该类药物研究的不断深入，将会有更多更好的药物被开发应用于临床。

2. 再生医学治疗

传统的关节软骨病变修复手段具有一定的疗效，但同时存在着诸多缺陷，如：（1）软骨病损区刨削：临床仍在使用的办法，研究表明该方法除了造成残留软骨组织退变外不能产生任何修复；（2）软骨下钻孔或微骨折：修复的机制是软骨下骨钻通后，骨髓内的干细胞进入缺损区，以纤维组织或纤维软骨组织修复软骨面。因修复组织在基质含量、胶原排列、细胞排列等方面均与正常关节透明软骨存在较大差距，远期修复组织易发生退行性变；（3）自体软骨移植：用新鲜的正常透明软骨组织修复软骨缺损，能保持软骨生物化学和生物机械特性，修复组织 60-80%为透明软骨，20-40%为纤维软骨，但骨软骨结合处以及与周围正常软骨之间均为纤维或纤维软骨愈合，且存在自体可供软骨非常有限，加重关节损

伤等问题；(4) 异体软骨移植：由于软骨细胞被相对抗原性较低的基质包埋，移植软骨组织的免疫源性相对较低，但仍无法完全排除免疫排斥反应，移植物易于感染、退变，且异体软骨最好在从供体取出后 24 小时内完成移植，可操作时间短；

(5) 骨膜或软骨膜移植术：骨膜或软骨膜上的干细胞能分化为软骨细胞，从而形成软骨样组织，但供体来源有限问题限制其在临床的广泛开展和应用。此外，修复组织不能耐受压力，远期出现退化、骨化。

因此，寻找更好的软骨治疗方法成为骨科学界高度关注的热点。近年来，组织工程技术和再生医学技术取得了多项革命性突破，组织工程技术标志着医学将走出组织器官匮乏的困境和以牺牲健康组织为代价的“拆东墙补西墙”模式，步入制造组织和器官的“再生医学”新时代，为各种用传统方法无法治愈的疾病提供了新的希望。目前，主要采用自体软骨细胞移植术 (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI) 作为再生医学手段治疗退行性关节疾病。随着我国卫生部对组织工程三类医疗新技术的规范化管理，自体软骨细胞治疗在我国骨科临床日益受到关注，具有很好的应用前景。

(1) 自体软骨细胞移植术的临床治疗现状

自 1987 年世界上第一个患者接受自体软骨细胞移植术以来，随着医学技术的进步以及近几年组织工程的快速发展，自体软骨细胞移植技术由第一代发展到了第三代。第一代移

植技术为标准化的移植程序，包括软骨细胞体外培养，获取自体骨膜后缝合覆盖缺损区，植入软骨细胞。第二代技术用胶原膜替代骨膜，将胶原膜缝合覆盖软骨缺损区后注入软骨细胞悬浮液。基于生物材料的第三代技术也称为基质诱导的自体软骨移植技术（Matrix-induced autologous chondrocyte implantation, MACI），是将软骨细胞种植于生物材料上，按软骨缺损区域形态修剪生物材料后，再覆盖缺损区。

在过去的二十多年中，已有相当数量患者接受自体软骨细胞移植治疗，学者通过对患者进行中长期的随访，比较了各代 ACI 技术的临床治疗效果。在早期的临床工作中，有学者使用第一代 ACI 技术治疗不涉及软骨下骨的全层软骨缺损，2 年的随访结果提示：16 例接受自体软骨细胞移植手术的股骨髁软骨病变患者中，有 14 例患者获得了良好的临床效果。2002 年，Peterson L 等报道 61 例患者在接受自体软骨细胞移植手术 24 个月后，其中 50 例获得良好效果，经过 5 至 11 年的随访后，其中 51 例效果良好，对该 51 例中的 12 例患者行软骨修复组织活检结果显示其中 8 例表现出透明软骨的特点。最近的一项研究显示，70 例膝关节软骨损伤患者在接受第一代 ACI 手术后，经过约 10 至 12 年的随访，77% 的患者获得满意的临床效果。

临床上为能免除取自体骨膜的手术步骤，尝试采用生物材料替代自体骨膜覆盖缺陷区（第二代 ACI 技术）。有学者使用绵羊进行了一项研究，比较了骨膜和 I/III 型胶原蛋白覆盖软骨缺损区的效果，研究发现骨膜可刺激骨软骨的致密化，但两者在对缺损区的组织修复效果上无明显差异。

在软骨修复方面，有学者对第一代和第二代 ACI 技术的效果进行了比较，也得到了相似的结果，该研究未对软骨下骨进行比较，但发现在由于过度增生造成的并发症及二次手术率上，两代技术之间无明显差异，其他研究发现使用骨膜覆盖软骨缺损区相比使用 I/III 型胶原膜覆盖，前者有更多的患者出现软骨移植后的过度增生，以及较高的再手术率（9%）。

在第三代 ACI 技术中，生物材料除了作为软骨缺损区的覆盖材料外，同时也充当了细胞体外培养的载体。Steinwachs M 等人，在 2009 年发表了使用 I/III 型胶原蛋白支架作为软骨细胞载体的研究，并于之后发表了随访 2 年后的临床结果。Vijayan S 等使用同样方法，将 I/III 型胶原蛋白支架作为软骨细胞载体来修复膝关节软骨损伤，并进行了 2 至 8 年的随访。最近的一项研究显示，80 例膝关节全层软骨缺损的患者，在接受使用 I/III 型胶原蛋白支架作为软骨细胞载体的 ACI 手术后，经过 3 年的随访，其中 83% 的患者获得良好的临床效果。综合对各代 ACI 技术长期的临床

效果研究，在接受自体软骨细胞移植治疗的患者中约 75%~80% 的患者可获得良好的临床效果。与传统方法如微骨折法相比，自体软骨细胞移植术可以产生较多的透明软骨样修复组织，且具有更好的临床效果，该技术已经成为治疗膝关节软骨病变的最重要的手术方法之一，临床应用已扩展到治疗其它关节如踝、肩、髌、腕关节的软骨损伤。

（2）自体软骨细胞移植术的不足与发展趋势

有少数研究对采用自体软骨细胞移植技术治疗的关节软骨缺损区修复组织使用关节镜和活检组织学检查发现，各代 ACI 技术均不能对关节软骨缺损区以一种持续及可预测的方式达到透明软骨修复，即检查发现主要修复组织为纤维软骨而非理想的透明软骨，这是目前 ACI 技术所面临的重要问题。

软骨组织工程已成为当代生命科学中最有前景的研究方向之一，组织工程的发展对 ACI 技术的不断改进有着重要意义，为关节软骨疾病的根治带来了新的希望。组织工程化软骨的问世，为修复退行性关节疾病提供了新的思路。而作为组织工程三要素的种子细胞、支架材料以及细胞因子将对目前治疗退行性关节疾病的再生医学手段的优化改进指明方向。

软骨细胞是软骨组织中唯一的细胞类型，在软骨基质代谢中发挥重要作用。由于软骨组织内既无血管又无神经支配，

生理状态下软骨细胞的增殖能力极其低下。随着细胞培养技术的发展，在体外诱导因子刺激下，可实现软骨细胞的数量级扩增。自体软骨细胞移植既无免疫排斥反应，也不存在伦理道德争议。如今自体软骨细胞已成为软骨组织工程种子细胞的一个重要来源。然而，在体外扩增软骨细胞过程中，往往伴随着软骨细胞表型的丧失，即软骨细胞发生去分化向纤维细胞分化。因此，如何抑制软骨细胞去分化，维持软骨细胞表型，获得理想的种子细胞成为软骨组织工程研究领域亟待解决的关键问题。

目前在软骨组织工程中，骨髓间充质干细胞（BMSCs）是较为理想的种子细胞。BMSCs 分化为软骨细胞的机制目前并不十分清楚。有学者认为 BMSCs 和软骨细胞共培养成软骨分化原理除了成软骨生长因子外，细胞间的相互作用也不容忽视。因此共培养的方法包括细胞比例、培养时间、细胞密度、支架材料的选择还需进一步系统研究比较。然而骨髓来源的间充质干细胞存在以下缺点：取材不方便，采集时对患者造成损伤；须排除骨髓疾病，对供者的骨髓质量要求较高；随着年龄增长，骨髓内间充质干细胞数目明显减少，增殖分化能力大幅度衰退。上述问题都限制了骨髓间充质干细胞的临床应用，因此，寻找一种更适合临床应用的细胞来源也是时下研究的热点。

最近研究发现，脐血间充质干细胞有望成为组织工程研究的种子细胞。脐血（Umbilical cord blood,UCB）是胎儿出生时，脐带剪断后残留在胎盘和脐带内的血液。脐血在医院产科通常被废弃。最近研究发现，脐血含有丰富的造血干细胞和间充质干细胞。脐血间充质干细胞来源充足，可替代骨髓间充质干细胞，具有采集方便，免疫原性低，发育阶段更原始、在不同的诱导条件下可以向骨、软骨、内皮、肉和神经组织分化等优点，可应用于各类疾病的细胞移植治疗。因此，脐血间充质干细胞有望成为组织工程研究的种子细胞。自从2002年Wakitani等科学家首次报道脐血干细胞用于治疗软骨损伤，脐血间充质干细胞在治疗软骨缺损领域的研究日益增多。其中，韩国Medi-post公司生产的软骨再生治疗药物Cartistem，就是将脐血间充质干细胞与聚合物透明质酸混合后，通过微创手术注入关节腔内治疗关节软骨缺损。2012年1月Cartistem已获得韩国KFDA批准的生产许可正式进入临床。目前，Cartistem已获得美国FDA批准进入美国临床I/IIA期研究。我国对脐血间充质干细胞的研究尚处在基础研究阶段。借鉴国内外在脐血干细胞的研究成果，在此基础上加以改进和发展可为我们的研究工作提供新的思路。

在过去的几年中，组织工程对于改进自体软骨细胞移植技术的方法主要集中在生物材料领域，这些生物材料包括天

然或人工合成的聚合物以及可注射的如凝胶等支架材料。一个好的组织工程生物材料能否应用于临床取决于多个因素，其应具备良好的生物相容性、可降解性、一定的机械稳定性及无细胞毒性等条件。一些支架材料起着外源性细胞载体的作用，其可以促进软骨细胞的移动、黏附，增殖及分化，或者提供结构支持。

目前在临床应用上多采用 I 型胶原膜作为构建组织工程化软骨的生物支架主要成分，而人体天然软骨主要成分为 II 型胶原，故无论此材料的生物成分还是组织结构均不同于天然软骨。因此研制一种与天然关节软骨结构和性能相仿的新型生物材料显得至关重要。过去 20 年间，三维打印(3DP)技术飞速发展，3DP 技术和复杂精细的电脑设计相结合，通过 CAD 软件设计得到的图纸可以实现具有与病变部位相仿结构的生物材料，并能进行批量生产。

此外，在组织工程化软骨移植过程中，往往需要开放手术，手术所产生的切口较大不但影响美观，并且因缺乏关节镜的协助放大作用，仅靠术者的手术经验，往往导致缝合边距与针距不一，影响术后愈合并导致关节软骨修复效果不佳。因此，亟需研发可应用于全关节镜下组织工程化软骨移植的微创手术器械。通过研究适合组织工程化软骨移植的全关节镜下自动缝合手术器械，降低手术创伤，为软骨损伤治疗提供新技术与新理念。关节镜外科学即是微创手术理念在骨科

领域的重大进展，是关节外科的发展方向。国外从上世纪七十年代开始逐渐将其应用于临床，我国在八十年代引进了这项技术。近年随着医学知识的发展和医疗器械的不断改进，关节镜手术以其显著的优点被越来越多的医生和病人所接受，为广大关节疾病患者带来了福音。经过几十年迅猛发展，现在已经应用于骨科的大部分领域，尤其在膝关节镜外科技术方面，各种新方法更是层出不穷，日新月异。然而由于微创手术器械设计理念没有根本性变革，导致许多复杂精细手术无法完成。长期以来，我国在此方向基础研究不足，制约了微创手术器械技术的发展。因此，研发适合组织工程化软骨移植的全关节镜下自动缝合手术器械，对组织工程化软骨移植的广泛开展具有突破性意义。

综上所述，自体软骨细胞移植术作为目前临床上治疗关节软骨缺损的主要方法，其临床治疗效果已经得到肯定，技术特点及方法也不断改进，但仍未能理想的对软骨缺损区以持续稳定的方式行透明软骨修复，从而恢复关节软骨良好的生物力学性能，更适合于关节的功能。同时，自体软骨细胞移植治疗仍需要较高费用，其临床推广应用存在困难，如何有效地降低治疗成本也是需要解决的问题。自体软骨细胞移植技术的发展还依赖于多个方面，如软骨细胞的优化培养，新型生物材料的研究以及康复治疗的改进等。

组织工程化软骨仍将是今后的热点，结合对支架材料、间充质干细胞在软骨修复方面的研究，以期找到一种能够完全修复软骨缺损的方法。但目前组织工程化软骨存在下述问题：（1）种子细胞问题：自体软骨细胞来源有限，特别是体外单层培养自体软骨细胞易发生去分化，是利用自体软骨细胞移植治疗关节软骨缺损的瓶颈之一。间充质干细胞存在于许多组织器官中，具有多向分化及横向分化的能力，然而，间充质干细胞的研究与应用还存在一些亟需解决的问题，如干细胞及其亚群的表面标志、分离技术、体外培养、扩增、诱导分化、与材料的复合和三维构建，以及体外操作中出现的细胞衰老和恶性转化等治疗安全性问题。（2）支架问题：目前研究用于构建组织工程化软骨的生物支架主要成分为 I 型胶原，无论生物成分还是组织结构均不同于人体天然软骨。（3）植入器械问题：由于植入器械不能满足组织工程化软骨回植的微创手术要求，目前进行软骨回植均需要开放手术，手术所产生的切口较大不但影响美并且影响术后愈合并导致关节软骨修复效果不佳。（4）远期疗效问题：构建的组织工程化软骨只有短期观察证据，初步表明在形态学、生化成分等方面具有软骨组织结构，其生理功能、机械性能能否长期持续存在等尚待进一步研究证实。因此，采用再生医学手段治疗退行性关节疾病今后需从以上几个方面对现有技术优化改进，以期获得理想的关节病变修复效果。

3. 外科治疗

关于退行性骨关节炎的治疗，其目的是减少关节疼痛与僵硬，维持并提高关节的活动度，降低致残率，提高生活质量，减缓关节进一步退变；临床上多以非手术治疗为主，包括健康教育、关节保护性措施、物理疗法、药物治疗、膝关节腔灌洗与腔内给药、针灸、小针刀、手法、中医、运动与康复、基因疗法等。对于症状十分严重、保守治疗无效，且影响病人的日常生活的，就应该考虑手术治疗干预。目前临床上手术治疗方式包括如下：

1. 切开直视下清理术关节清理术是指经关节切开，将软骨、半月板、碎片取出，对骨赘、退变严重的半月板和关节软骨面、滑膜给予磨削，反复冲洗关节腔，阻断炎症过程，减轻症状和改善功能。适用于 40 岁以上肥胖妇女，关节肿胀、疼痛、关节边缘骨赘明显，关节内有游离体，负重关节比较完整，非手术疗法治疗效果不佳者。

2. 关节镜下清理术具有诊断和治疗双重作用，主要包括滑膜清除、关节面修整、骨赘切除、松解粘连、破裂半月板修复等方法。关节镜下清理术损伤小、术后恢复快，但对膝关节损坏明显，已有内、外翻角度畸形者效果不佳。

3. 软骨下钻孔术对骨内压升高和骨内淤血引起关节疼痛和功能障碍者，术后在关节表面形成软骨样修复组织。

4. 截骨术胫骨高位截骨术适用于年轻患者及关节轻度磨损者,胫骨平台骨质塌陷,不超过 0.5cm。手术损伤较小,能早期离床活动,费用较低,近、远期疗效均较好。

5. 膝关节融合术适用于单发的膝关节严重退行性骨关节炎,从事体力活动的年轻患者。

6. 人工关节置换术适用 KOA 的晚期,骨关节破坏较多,疼痛严重的老年病人。人工全膝关节表面置换术近年来发展较快,10 年优良率可达 90%以上。

7. 软骨移植术是将股骨远端非承重部位截取的骨柱和自体软骨移植到膝关节表面预先处理好的软骨缺损隧道中。较小病损可通过关节镜修复,较大的必须作关节切开手术。近来采用冷冻异体软骨也取得较好效果。

(三) 骨关节疾病中医诊疗

1. 中医病名的由来

骨关节疾病属中医“痹证”范畴,此外还有“骨痹”、“膝痹”、“历节”、“鹤膝风”、“痿证”、“痿痹”等,中医称骨关节炎为“骨痹”。骨关节疾病的病种繁多,以骨关节炎发病率最高。

2. 中国古代经典医籍的有关描述

《黄帝内经》认为,骨关节疾病的病因病机是感受外邪、肝肾亏虚、筋骨失充、脾胃虚弱、四肢不用、津液不足、筋

骨失濡、痰水互积、滞留关节、体虚不固、外邪挟杂、饮食不节等。指出，“风寒湿三气杂至，合而为痹也”。

汉代《伤寒杂病论》指出因素体阳虚或阴血不足，再被风邪所袭，将导致骨关节疾病的发生，同时也指出若素体虚弱，脾失健运，则生痰成饮，若痰饮入于四肢，痹着关节，阻遏阳气，也可造成骨关节疾病。还提出痹证的发生是以脏腑经络为中心，人体正虚则外邪直入脏腑或由经络渐传脏腑；人体正盛则邪不得入内，发病轻浅。以病邪外袭，经络不通，气血凝滞为病机总纲，主张“以通为用”：利小便发汗以治湿痹，通阳行痹治血痹，温经散寒祛痹治历节。

隋代巢元方的《诸病源候论》在风寒湿三痹的基础上细分为风痹、风湿痹、风四肢拘挛不得屈伸、风痹手足不随、风湿痹身体手足不随、风身体疼痛等多种证型。

唐代孙思邈在《备急千金要方》中按虚实分类，拟定了“活血祛风”的治痹宗旨。提出了痹证日久，则气血不足、肝肾亏虚，治疗以祛风散寒除湿为主，同时兼用补益气血、滋养肝肾之品，方选独活寄生汤。孙思邈还重视药酒的运用，在酒中加入大量活血化瘀药物。

蔺道人所著《仙授理伤续断秘方》强调外伤导致瘀血留滞，后更易遭风湿之邪，导致筋骨痹病的发生。

宋代《圣济总录》补充了“髓少筋燥”这一病机，强调了劳倦过度容易导致外邪侵袭而引发痹病。

金元时期，刘完素提倡寒凉用药，张从正提出风、痹、萎、厥四种类症的鉴别诊断，强调“痹从外入”，李东垣认为脾胃虚弱是痹病发生的关键，朱丹溪易“痹证”为“痛风”。

明代薛己提出：“筋骨作痛，肝肾之气伤也”。张景岳注重补益真阴元阳，慎用寒凉及攻伐之法，创制了三气饮、大防风汤、易老天麻丸等方剂。

李中梓认为风寒湿三气有所偏重，治疗上应该以其胜者为主，余邪应该兼顾，而本虚的内因也要同时顾及。

清代叶天士首倡“久病入络”思想，主张从络论治。

现代医家认为，痹证的基本病机是正气不足，风、寒、湿、热、痰、瘀等邪气滞留肢体筋脉、关节、肌肉，经脉痹阻、气血运行不畅、不通则痛或不荣则痛，以致肌肉、关节疼痛、麻木、重着、屈伸不利。

3. 中医现代治疗方法

（1）内治法

国家中医药管理局制订的《中医病证诊断疗效标准》中，骨痹按照肾虚髓亏证、阳虚寒凝证、瘀血阻滞证三个证型进行辨证论治，但临床中兼夹证型较普遍，如肝肾不足、筋脉瘀滞证，使用频率最高的方剂是独活寄生汤，单味药使用频率最高的是牛膝。

1) 肾虚髓亏证

症状：关节隐隐作痛，腰膝酸软，腰腿不利。伴有头晕，耳鸣，耳聋，目眩。舌淡红、苔薄白，脉细。

治法：填精补髓，强壮筋骨。

方药：独活寄生汤、六味地黄汤。中成药有六味地黄丸、天麻丸、天麻片等，单味药物常用牛膝、鹿茸、骨碎补、淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉等。

2) 阳虚寒凝证

症状：肢体关节疼痛，重着，屈伸不利，天气变化加重，昼轻夜重，遇寒痛增，得热稍减。舌淡，苔白，脉沉细缓。

治法：温阳散寒，舒筋止痛。

方药：独活寄生汤、防风汤、乌头汤、蠲痹汤、右归饮。中成药有大活络丸、国公酒、骨刺丸等，单味药物常用附子、威灵仙、杜仲等。

3) 瘀血阻滞证

症状：关节刺痛，痛处固定，关节畸形，活动不利，或腰弯背驼，面色晦暗。唇舌紫暗，脉沉或细涩。

治法：活血化瘀，通经止痛。

方药：桃仁饮。成药有大活络丸、夏天无片、珍宝丸、骨刺宁、伸筋丹等，单味药物常用川牛膝、丹参、丹参、川芎、当归、肿节风等。

4) 肝肾不足、筋脉瘀滞证

症状：关节疼痛，腰膝酸软，活动不利，运作牵强，舌质偏红，苔薄或白，脉弦或滑。

治法：补益肝肾，舒筋活络。

方药：独活寄生汤、补肾活血方、地黄汤。中成药有养血软坚胶囊、抗骨质增生胶囊，单味药物常用牛膝、威灵仙、杜仲、桑寄生等。

（2）外治法

1) 推拿手法：根据不同病情、病情选用滚、点、揉、拔伸、牵引、一指禅推法等手法。

2) 针灸：局部取穴为阳陵泉、阴陵泉、足三里、犊鼻穴、膝眼；远道取穴为昆仑、悬钟、三阴交、太溪。

3) 针刀：分析病情，寻找高应力点、神经卡压点进行松解。

4) 中药外治：包括药熏、泡洗、外敷、透入等。

5) 其他：穴位注射、运动疗法等。

4. 治未病理论及方法

骨关节疾病多是慢性病，未病先防最为重要，中医“治未病”理论非常适于指导本病的预防。预防内容主要包括：肥胖者则要积极减重，中年后要及时预防骨质疏松症，女性要少穿高跟鞋和注意膝部保暖，老年人和已患病者要选择适

宜的运动方式，少爬楼梯少登山，一旦出现骨关节病的表现，要及时就诊治疗，避免疾病的迅速加重。

5. 中医药现代基础及应用基础研究概况

骨关节炎的研究特点为临床研究多，改善症状的治疗方法研究多，修复关节软骨的研究少，主要研究归纳如下：

（1）改善骨关节炎关节软骨的力学性能

陈立等利用中医综合治疗有效增强膝骨性关节炎患者的股四头肌肌力，改善膝关节失稳状况，有效控制减缓了膝骨关节炎的发病进展。

（2）改善关节炎关节软骨的生物学因素

周海蓉等用健骨胶囊(含虎杖、骨碎补、土茯苓、独活、川牛膝等)和潘浩等用补肾壮筋汤治疗骨关节炎模型，发现该类中药能有效抑制 IL-1、MMP-1、MMP-3 的产生，具有抗炎、保护和修复关节软骨的作用。刘英杰等探讨独活寄生汤治疗膝骨关节炎的机制，发现独活寄生汤能降低骨关节炎中 IL-1 及 TNF 的表达水平。袁普卫等认为蠲痹胶囊可能通过降低兔关节液中 IL-1 和 IL-6 水平，减轻炎症因子对软骨基质的侵害，进而防治骨关节炎的发生。李成付等发现牛膝醇提取物能有效刺激软骨细胞增殖，修复软骨损伤，降低软骨 CKIP-1、caspase-3 蛋白表达，提高 Bcl-2/Bax、Akt 蛋白表达。

(3) 促进软骨细胞增殖和抑制软骨细胞凋亡, 改善退变过程中软骨细胞功能

彭力平等研究证实怀牛膝能明显增加兔骨关节炎模型和急性软骨损伤模型软骨细胞增殖、提高软骨 II 型胶原表达, 通过 HE 染色涂片、II 型胶原免疫组化、透射电镜的观察, 证实牛膝能恢复软骨基质、保持 II 型胶原序列、增强线粒体及高尔基体活性。牛维采用软骨细胞培养技术观察补肾活血方对软骨细胞的增殖和细胞总蛋白合成的影响, 结果表明该方含药血清可促进软骨细胞的代谢与软骨细胞的增殖以及软骨细胞蛋白质的合成。马勇等在观察中药威灵仙对体外培养兔膝关节软骨细胞增殖及转化生长因子 β 1mRNA 基因表达的影响中, 认为威灵仙能促进软骨细胞增殖及转化生长因子 β 1mRNA 的表达。张小鸿等证实牛膝有效成分牛膝总皂苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路来保护 IL-1 β 引起的软骨细胞凋亡与炎症损伤。梁杰等用补肾壮筋汤干预兔膝关节关节炎软骨骨架构架蛋白信号通路相关蛋白 ROCK、Cofilin、Phospho-Cofilin、LIMK1 和 Phospho-LIMK1 的表达, 抑制了软骨细胞骨架破坏的进程, 减缓膝关节关节炎的退变。

(4) 对骨关节炎基因表达、信号通路的影响

目前报道用中医药干预骨关节炎的相关信号通路有: Wnt/ β -catenin 信号通路、Wnt 信号通路、Wnt/ β -catenin-BMP 信号通路、Notch 信号通路、细胞外信

号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路、JNK/Bax 信号通路、Toll 样受体通路、“caveolin-p38MAPK” 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路、NF- κ B 信号通路、MAPK/ERK 信号通路、转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路、TGF- β /Smads 信号通路、OPG-RANKL-RANK 系统信号通路、P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路、IL-1 β /MAPK 信号通路、RhoA/LIMK1/Cofilin 细胞骨架调控通路等。

(5) 下调性激素水平

杨裕华等认为某些补肾作用的中药如淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉等，可提高下丘脑-垂体-性腺轴的功能，可上调性激素水平，从而减缓关节软骨退变，改善膝关节功能。

(6) 清除膝关节内过多的氧自由基，并提高抗氧自由基系统的能力

邵敏等采用兔软骨细胞培养技术观察补肾活血方对超氧化物歧化酶 (SOD) 及一氧化氮合酶 (NOS) 的影响，结果表明该方可提高 SOD 活性，阻止自由基的生成，抑制 NOS 的活性，减少 NO 的生成，从而阻止 NO、自由基对软骨细胞结构的损伤和破坏。姚啸生等用大白兔造模，通过观察加味补肾壮筋汤对家兔实验性膝骨关节炎关节软骨病理学和血液中 SOD 活性、LPO 含量的影响，发现淫羊藿、巴戟天、白芍、怀牛膝、川芎、当归等补肾柔肝活血中药能抑制血清、滑膜及关节软

骨中一氧化氮合成酶的表达，降低 NO 水平，抑制炎症反应，延缓膝骨关节炎的组织学改变进程。

（7）诱导多功能干细胞软骨分化

现代药理学研究表明，骨碎补、鹿茸等中药能促进骨髓间充质干细胞向软骨分化，有助于软骨修复，牛膝具有能促进骨髓干细胞归巢、骨髓源成体干细胞软骨分化。

第三节 机理及药物靶标研究

得益于全球范围内的重视和投入，人们已初步认识到骨、软骨稳态的失衡是老年骨关节退变发生的关键环节，衰老、肥胖、异常力学载荷等因素可通过影响该系统内主要细胞类型的活动来影响骨、软骨稳态的维持，但对于这个过程中的分子机制及病理微环境的影响人们仍所知甚少，如已知成骨-成脂分化的失衡是老年骨质疏松症发生的关键环节、软骨细胞分化及稳态失衡是骨关节炎发病的主要机制，但仍然难以绘制出这个由多种组织、细胞组成的复杂系统中“细胞-组织-疾病”、或“分子-细胞-细胞微环境-疾病”之间的精确的相互作用关系图及其中可能作为治疗靶点的关节点。

目前对于骨关节生理病理的认识已进入到一个新的阶段，主要表现有三点：（1）人们已发现，骨与软骨疾病的发生可能涉及到共同的代谢背景和信号通路，成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞之间也存在着复杂的相互作用；（2）干细胞生物学的发展，使得人们认识到细胞分化的异常调节在老年

骨与关节退变中发挥重要作用；而细胞的分化异常又与能量代谢、脂肪代谢和炎症状态等密切相关，(3)表观遗传学因素如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNA 等对细胞分化和骨软骨稳态维持有重要影响。

总体而言，相关的研究主要从以下几个角度入手：

一、成骨细胞分化机制及影响因素

成骨细胞分化失衡是骨质疏松发病的关键环节，因此，针对成骨细胞分化机制及影响因素的研究，一直是研究的热点方向。对于骨质疏松遗传机制和相关基因的研究已经成为其病因学研究的热点和难点。目前确认与骨代谢调控直接相关的基因主要包括：维生素 D 受体（VDR）基因、雌激素受体 1（ER-1）基因、I 型胶原蛋白（COL1A1）基因、骨保护素（OPG）基因、白细胞介素 6（IL-6）基因、低密度脂蛋白受体样蛋白-5（LRP-5）基因、Notch-2 基因、Wnt-1 基因等。

骨质疏松症患者体内骨质丢失常伴随骨髓中脂肪组织增加，这一现象与骨髓内的成骨细胞前体细胞——间充质干细胞（MSCs）——的“成骨-成脂”分化选择密切相关。大量研究表明，在衰老、绝经、废用或失重、糖皮质激素过量使用等多种条件下，MSCs 易向脂肪分化，最终导致成骨细胞数量下降，骨形成少于骨吸收，导致骨量负平衡。因此如能明确这一分化失衡的分子调节机制，控制干细胞的成骨-成脂分化，将提供防治骨质疏松症的新思路。

骨代谢和其它内分泌系统存在密切的关系，同时越来越多的研究证据显示骨质疏松症在某种程度上类似于肥胖症，可能也与能量代谢紊乱相关。最新的研究表明成骨细胞分泌的非羧基化骨钙素能调控葡萄糖代谢，进而影响能量代谢；同时能量代谢也能通过瘦素、下丘脑、交感神经等调节骨质生成，影响成骨。腺苷酸活化的蛋白激酶 (AMPK) 是细胞内主要的能量感受器，有文献报道 AMPK 可通过磷酸化组蛋白去乙酰化酶 5 (HDAC5) 促进 β -catenin 转录，因此 AMPK 可能通过影响 Wnt/ β -actin 通路影响成骨成脂分化平衡。

在表观遗传因素中，除 DNA 甲基化、组蛋白修饰等模式外，miRNAs 在骨代谢中的作用更是目前研究的热点。miRNA 在疾病发生过程中的调控作用越来越被广泛的应用，骨质疏松症与 miRNA 的转录后调控也密切相关。国内外大多数的研究热点集中在 miRNA 调控对成骨细胞、破骨细胞的影响。早期基因芯片技术的应用为了解 miRNA 的调控作用提供了一个很好的技术平台。

另外，传统药物（如中草药等）中的有效成分也是值得研究的一个重要方面，如国家基本药物目录中治疗骨质疏松的唯一中药-仙灵骨葆中的活性化合物-淫羊藿素，可在体外促进 MSCs 向成骨分化、抑制其向脂肪细胞分化。后续研究可利用靶向系统，结合生物或植物药小分子的筛选，对研究中发现的导致成骨分化失衡的关键信号通路进行干预。

二、非创伤性关节炎发病的主要机制：软骨细胞分化及稳态失衡

骨关节炎的研究与骨质疏松症研究有很多相似之处。软骨和成骨细胞来源于共同的祖先细胞-间充质干细胞，软骨内成骨是骨骼生长的主要方式，而软骨细胞肥大化（骨化）是骨关节炎发生的关键环节。目前越来越多的研究证实，参与并调控成骨分化的信号通路也在软骨细胞分化中发挥重要作用，肥胖和炎症等病理状态既影响成骨细胞的分化，对软骨细胞的增殖和分化也有重要影响。软骨的退变在某种程度上是骨骼发育分化过程的病理再现，因此对骨骼发育分化过程及调控分子的研究，有望为我们认识骨关节炎的发生机制提供重要线索。

软骨细胞合成的众多生长因子、细胞因子以及细胞之间的信号转导在时空上形成一个网络调节系统调控软骨组织的发生、改建、内环境的稳定以及创伤修复等病理生理过程，miRNAs 可能在其中发挥枢纽和桥梁作用。在病理条件下，如果关节软骨细胞发生分化、矿物质沉积甚至被骨组织取代，则导致软骨退行性变。软骨细胞分化伴随软骨基质降解，血管侵入，特征性 ColX、MMP13 及 VEGF 表达，不仅是正常骨骼生长时软骨内化骨的关键步骤，也是病理条件下骨关节炎发生的关键环节。因此在成年关节软骨中，抑制软骨内化骨过程对于成年软骨功能稳态维持是十分重要的。

成熟的软骨细胞是软骨组织中主要的细胞成分,但只占整个软骨组织体积的 1-5%左右,而占软骨组织体积大多数的细胞外基质是由软骨细胞在生长过程中合成分泌,并将软骨细胞包绕其中。软骨基质决定了软骨组织的生物力学功能,而它的正常结构和功能依赖于软骨细胞合成代谢和分解代谢的平衡。在因各种原因导致软骨损伤后,这种正常的内稳态会发生紊乱,最终导致软骨代谢的负平衡,软骨被不断破坏。一直以来,人们普遍认为软骨组织内只有一种终末分化的细胞类型—软骨细胞,而不存在软骨前体细胞或软骨干细胞(Cartilagel stem/progenitor cells, CSPCs),即软骨组织是不可再生的组织。但近年来随着干细胞研究的飞速发展,人们认识到:一方面在软骨损伤早期,关节软骨表现出短暂的自我修复行为,包括生长因子和软骨外基质的合成增加;另一方面国际上有研究团队体外证实了 CSPCs 的存在。因此,研究软骨干/前体细胞与机体微环境的交互作用既是软骨再生研究的前沿理论问题,也是软骨修复治疗应用中亟待解决的瓶颈问题。

如同骨质疏松症研究一样,关于 miRNA 与 OA 发病的关联性研究正成为新的热点,但 OA 的诊断及治疗性 miRNA 药物的研究仍处于临床前研究的不同阶段,目前尚无 MiRNA 进入临床研究的报道。

三、对疾病关联性 & 组织间相互作用的认识

如前所述，骨和软骨的代谢涉及到共同的信号通路调节，而骨质疏松和骨关节炎两个疾病的发生有共同的代谢背景，如体重、身体成分的变化、炎症等。最近的研究更提示，骨和软骨组织之间存在相互作用和信号分子交换；软骨下骨的丢失既是骨质疏松的表现，同时也是骨关节炎早期的特征。

曾经有观点认为，骨质疏松和骨关节炎通常不会同时发生，但最近的研究发现两者之间存在更加复杂的关系，骨关节炎病人并不一定不会发生骨质疏松，而且还存在比正常对照组更快的骨丢失。可以肯定的是，骨关节炎和骨质疏松之间存在一定的联系，我们的研究表明治疗骨质疏松的药物也有助于缓解骨关节炎的疼痛和症状。肥胖是骨关节炎的危险因素，而其对骨质疏松症的影响则比较复杂；体重与骨密度呈正相关，但脂肪因子却对骨代谢有负面影响。

四、典型研究单位及其技术

相对于我国，发达国家对于骨质疏松症及骨关节疾病的重视更高，很多研究型大学大多、研究所都开展这方面的研究，在多数研究领域仍需我国的同人学习和追赶。因此类机构过多，将不一一介绍，仅重点介绍欧美几个较有影响力的机构。

欧美等国对于向民众介绍和普及骨质疏松症及骨关节性疾病的相关知识非常重视，例如，美国国立卫生研究院（NIH）专门成立了下属的骨质疏松症及相关骨疾病国家资

源中心 (NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center, 网址: www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis), 向各类读者、患者提供最新研究信息、临床治疗进展、医疗机构等各种信息, 不但有英文版本, 还同时有中文和西班牙语版本。美国的骨科研究协会 (ORS) 与美国矫形外科医师学会 (AAOS) 是国际上最大的组织、支持和促进肌骨系统疾病研究、教育和交流的组织, 每年举行的年会规模盛大, 是本领域内的交流和发展的机构, 同时也有大量的经费用于支持相关的各类研究。

位于瑞士的 AO 基金会 (AO foundation, 网址: www.aofoundation.org) 是由专业从事肌肉骨骼系统创伤和其他疾病的国际外科医生领导的非营利性医学机构, 其网络覆盖全球超过 100 个国家, 该基金会以促进和扩展在教育、科研、开发及临床研究方面的专业医疗卫生网络、提升全球医疗水平为使命, 自 1958 年创立以来资助了大量的研究。

而我国的相关专业学会“中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会”至今刚刚成立 14 年, 其关注领域除了骨质疏松症外, 还包括其他骨矿盐代谢疾病, 如骨软化症、佝偻病、甲状旁腺激素引起的一些代谢性骨病等。这个年轻的学会意味着我国医学界对骨质疏松症的认识不够, 常常是发生骨折时才体会到它的危害。由于骨质疏松症自身的隐匿性以及对该

病的认识和重视不够,全社会对骨质疏松症的诊断和防治意识很差,无论是广度还是深度的起点都很低,需要开展大量的科普宣教和对医务人员的继续教育工作。另外,从专业性来说,骨质疏松症是一个涉及多学科的疾病,包括骨科、内分泌科、老年病科、妇科、放射科、风湿免疫科等。骨质疏松症在各个学科中都不是其主流,需要更多的多学科间协调、合作,提高对骨质疏松症等骨病的关注与重视程度,加快学科发展。

表 2.8. 国内主要研究单位:

国内研究单位	技术介绍
<p>北京 304 医院全军骨科研究所</p>	<p>以创伤为中心，以脊柱外科为特色，在四肢战创伤救治、腰痛的手术与非手术治疗、严重脊柱畸形矫正及关节外科等领域均达到国内外先进水平。在国内率先开展现代火器伤研究，提出以切开伤道的方法代替传统的切除法进行初期外科治疗，取得了良好效果。火器伤骨折骨缺损是一种极严重的创伤，常致终生残疾，他们首创了骨缺损局部原位骨延长技术，使伤员在骨折愈合的同时恢复了肢体长度。在伴有严重皮肤碾压伤的四肢骨折治疗中，对血管损伤严重无条件进行皮瓣移植而必须截肢的伤员，他们设计了利用健侧肢体供血修复患侧创面的技术，使很多濒临截肢的伤员保住了肢体。</p>
<p>中国人民解放军总医院（301 医院）</p>	<p>解放军总医院骨科是国内最早开展人工关节置换手术的单位，最早引进进口人工关节的单位，也是全国股骨头坏死的治疗中心。在国内外创新采用髋关节镜下微创钻孔减压+滑膜切除治疗早期股骨头坏死，带旋髂深血管的髂骨骨膜移植治疗中期股骨头坏死，记忆金属网球植入坏死塌陷的股骨头、及股骨头楔型模块修复中晚期塌陷的股骨头等系列创新手术。在战创伤研究方面重点研究骨、软骨组织及神经、血管组织的修复。在组织工程研究方面主要开展具有自主知识产权的以自体软骨细胞为种子细胞，天然生物源性支架材料为基础的软骨组织工程。在神经损伤修复中研究脱细胞异体神经修复速率，提高神经修复的对接率，全面改进周围神经修复的现状。在肿瘤研究中重点发展肿瘤的生物治疗，研究热休克蛋白多肽疫苗用于肿瘤的免疫治疗。同时开展基于组织工程技术防治股骨头坏死塌陷的基础和临床研究。以上科研成果已在临床展开应用，均获得了满意疗效。在生物材料研究中，继承在记忆合金研制方面的优势，主要研究提高记忆合金的生物安全性。</p>
<p>上海市骨科内植物重点实验室</p>	<p>上海市骨科内植物重点实验室是上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科的研究基地，已形成生物力学测试和分析、硬组织切片和骨形态计量分析、骨密度测试和小动物影像分析、骨科细胞与分子生物学分析等技术平台，主要研究方向有：①植入物和生物力学研究，包括新型人工关节和骨折内固定器械等的研制与应用、与植入物有关的生物力学和生物医学工程研究、肌肉骨骼系统力学生物学研究；②细胞和基因治疗，包括骨修复的细胞和基因治疗、组织工程和生物反应器研究、成体干细胞分化的调控机制研究等；③骨科生物材料研究，包括功能性骨替代材料的研制和评价、骨科植入物表面修饰、骨溶解机制探讨和植入物感染的防治等；④肌骨系统退变和骨肿瘤研究，包括骨代谢和骨质疏松、软骨代谢和骨关节炎、骨肿瘤和微环境研究等。实验室积极开展面向临床的骨科转化医学研究，在形状记忆合金制品的开发和临床应用、人工关节优化设计和应用、基于干细胞的骨修复再生技术研究、新型骨修复材料</p>

	<p>研制及细胞生物活性评价、磨损颗粒诱导假体周围骨溶解的机理及预防、老年骨质疏松及其并发骨折研究等方面均获得较多成果。实验室非常重视科研成果的转化和应用，个性化人工关节、同种异体骨等研究成果已实现产业化开发；并已成功开展了干细胞富集技术促进脊柱融合和治疗骨不连病人的临床试验。</p>
<p>中南大学湘雅二医院</p>	<p>中南大学湘雅二医院骨科设有关节、创伤手外科、骨病等三个亚专科。拥有中南大学骨科研究所、创伤骨科研究室、骨病研究室与显微外科实验室，在骨质疏松症的基础与临床研究、骨与软组织肿瘤的基础与临床研究、骨科微创治疗（关节腔镜与骨折微创治疗）、骨与关节特异性感染的治疗、关节疾病治疗（人工关节置换、翻修）、先天性与发育性骨与关节疾病的治疗、周围神经损伤的组织工程学修复研究、骨折和骨不连的骨组织工程学方法修复研究与各类皮瓣修复复杂创面等方面均已居国内领先或国内先进水平。应用自行研制的镶嵌式骨外固定器，采用骨痂延长术治疗各种原因所致的骨不连接、骨缺损、肢体短缩与畸形是该骨病专科的医疗特色之一。</p>

第四节 产品研发

一、药品类别

（一）骨质疏松治疗药物

目前预防和治疗骨质疏松的药物主要分为以下几大类：

（1）骨吸收抑制剂，以减少骨量的进一步丢失，如：双磷酸盐类、降钙素类、选择性雌激素受体调节剂（SERMs）、雌激素类；（2）骨形成促进剂，以增加骨量，包括：维生素 K、甲状旁腺激素（pTH）、雄激素、生长激素等；（3）双相骨调节剂，如：雷奈酸锶；（4）其他，如骨矿化促进剂，增加骨钙沉着，这类药物有维生素 D 与钙剂。国内外上市药品如图 1。

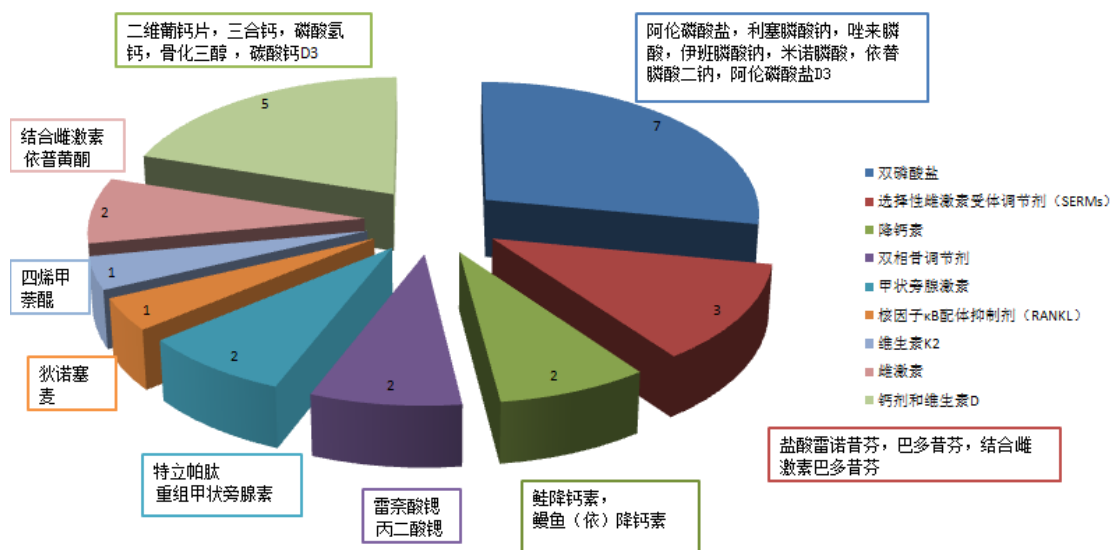


图 2.3: 已上市骨质疏松治疗药物产品图

其中，核因子 κ B 配体抑制剂 (RANKL)：狄诺塞麦，双向骨调节剂丙二酸锶尚未在我国上市，但狄诺塞麦正在进行进口临床研究。

(二) 退行性关节疾病的治疗药物

当前治疗退行性骨关节炎的用药主要有非鸦片、鸦片、非甾体类抗炎药、昔布类环氧化酶抑制剂 (COX-2) 这四类。回顾了近年来的对退行性骨关节炎的治疗，可以大概分为以下几类：

表 2.9 目前常用的治疗退行性关节病的药物

目前常用的治疗退行性关节病的药物		
药物分类	常用药物	作用特点
抗炎镇痛药	对乙酰氨基酚(扑热息痛)、阿司匹林、布洛芬	对于轻、中度退行性关节痛有效
非甾体抗炎药 (NSAID)	罗非昔布、塞罗昔布	退行性骨关节病的疼痛和僵硬常规治疗用药。能有效地缓解症状,但此类药物会产生副作用,

		比如发生严重的胃肠道反应，长期使用后会导 致肾功能及血小板功能障碍，产生胃粘膜刺激 等副反应。
选择性 COX-2 抑 制剂	塞来昔布(商品名:西 乐葆)	既能消炎镇痛,又极少出现 NSAIDs 并发的严重 胃肠道反应。
关节软骨保护剂	透明质酸、氨基葡萄糖	不仅能刺激软骨组织合成蛋白多糖和胶原蛋 白,抑制胶原酶和蛋白多糖降解酶的活性,还能 减少关节软骨形态学的改变。
基质金属蛋白酶 抑制剂(TIMP)	多西环素、美满美素	有一定的消炎镇痛功能,能明显抑制软骨退变。
激素类	雌激素	临床应用必须严格掌握适应症和禁忌症,权衡 利弊,定期随访和进行妇科、乳腺方面的检查, 以减少危险性。
中药类	骨刺宁、抗骨质增生胶 囊、伸筋丹、养血软坚 胶囊	有一定的延缓软骨退行性变和抗炎镇痛作用。

(三) 风湿性关节炎治疗药物

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 的发病机制复杂,涉及体内多条细胞信号转导途径激活,而导致多种细胞因子含量发生变化,至今没有特效的治疗方法,药物治疗仍是目前控制缓解该类疾病的主要手段。及早进行药物治疗是 RA 患者康复的关键,我国目前得到规范治疗的患者不足一半,治疗需求未获满足。

近十年来,随着生物技术研究的不断深入,生物制剂的上市改变了这一状况,与传统小分子化合物相比,生物药物靶向性更高,治疗目标更加明确,毒性更小,因此生物制剂近年来在欧美得到广泛的使用。但由于生物制剂大多数分子量较大,需注射给药,且易过敏,体内停留时间长,治疗费

用昂贵，在国内仍未能广泛使用。而且生物制剂对很大一部分病人没有疗效，或使用后产生抗药性。目前国外大多研究显示疾病完全缓解率仍然仅在 20% 左右。

表 2.10 目前国内外已上市的治疗 RA 的药物

目前国内外已上市的治疗 RA 的药物			
商品名	通用名称	原研厂	作用靶点
Arava	leflunomide (来氟米特)	赛诺菲	表皮生长因子受体 (EGFR); 血小板衍化生长因子受体 (PDGFR); 纤维生长因子受体 (FGFR)
Azasan	Azathioprine (咪唑硫嘌呤)	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	免疫系统
Depo-Medrol	甲基强的松龙	辉瑞	糖皮质激素受体 (GR)
Gengraf	环孢菌素	AbbVie Inc. (ABBV)	磷酸酶
Neoral	环孢菌素	诺华	淋巴细胞, 磷酸酶
Trexall	甲氨蝶呤	Teva	二氢叶酸还原酶 (DHFR)
Actemra	托珠单抗	罗氏	IL-6 受体
Cimzia	赛妥珠单抗	UCBSA	TNF- α
Cuprimine	青霉胺	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	IL-1
Enbrel	依那西普	安进	TNF- α
Kineret	阿那白滞素	SwedishOrphanBiovit rum (SOBI:SS)	IL-1R
Orencia	阿贝西普	施贵宝	CD80; CD86
H. P. ctharGel	促肾上腺皮质激素	Mallinckrodtplc	促肾上腺素释放因子 (CRF)
Humira	阿达木单抗	AbbVie Inc. (ABBV)	TNF- α
Otrexup	甲氨蝶呤	AntaresPharma,	二氢叶酸还原酶 (DHFR)
Remicade	英利昔单抗	强生	TNF- α
Ridaura	金诺芬	雀巢	未知
Rituxan	利妥昔单抗	罗氏	CD20

Simponi (SQ)	高利单抗	强生	TNF- α
Xeljanz	托法替尼	辉瑞	JAK/STAT
Careram	艾拉莫德	卫材	免疫系统, 淋巴细胞
Iremod	艾拉莫德	SimcerePharmaceuticalGroup (SCR)	免疫系统, 淋巴细胞
Prograf	他克莫司	AstellasPharma	磷酸酶

二、创新药

（一）骨质疏松治疗药物

虽然, 目前有大量药物已经上市。但鉴于已上市药物存在有效性和不良反应等方面的局限性, 仍存在未满足的临床需求, 主要集中在以下几方面: (1) 缺乏有效预防髌关节骨折的药物; (2) 药物耐受性有待改善; (3) 缺乏有效预防脊柱骨折的药物; (4) 缺乏促进骨代谢合成药物; (5) 用药依从性有待提高; (6) 改善骨质密度; (7) 药物安全性有待提高。为了这些未满足的临床需求, 国内外药企正在进行着坚持不懈的努力。

国内外在研药物主要集中在抗体药物、小分子药物、蛋白和多肽类药物、降钙素、中药等几方面。

表 2.11 目前进行临床试验可能获批的治疗骨质疏松的药物

目前进行临床试验可能获批的治疗骨质疏松的药物			
药物分类	药物名称	原研厂及所处研究阶段	作用靶点和作用特点
抗体药物	硬化蛋白单抗 (Romosozumab)	安进, 3 期临床	硬骨素, 破骨细胞 仅局限于骨骼系统, 可增加绝经后低骨量女性的骨密度和骨形成, 并能减少骨吸收。
	Blosozumab	礼来, 2 期临床	
	BPS804	诺华, 2 期临床	

小分子药物	奥达卡替 (Odanacatib)	默克, 3期临床	组织蛋白酶K抑制剂, 通过拮抗破骨细胞功能发挥作用。能增加脊柱和髌部的骨密度。可以在维持成骨细胞活动的同时减少破骨细胞活动, 相比双膦酸盐或者狄诺塞麦对骨转换的副作用更少。
	ONO-5334	小野制药, 2期临床	
	Viviant	辉瑞, NDA/BL	雌激素受体 $\alpha^{\wedge}\beta$
	NBS101	OsteologixHoldings, 2期临床	破骨细胞
	PHN031	PhytoHealthCorporat, 2期临床	
	Almerol	MerrionPharmaceutic, 2期临床	
	DP001	DeltanoidPharmaceut, 2期临床	维生素D受体
	ES1	EssentysAB, 2期临床	未知
蛋白多肽类药物	Abaloparatide-SC	RadiusHealth, Inc, 3期临床	pTHR 可使骨密度增加, 再次发生骨折的危险性降低, 不良反应较少, 主要有恶心、头痛和头晕。
	Natpar	ShirePharmaceutica, 3期临床	
	Abaloparatide-TD	RadiusHealth, Inc, 2期临床	
	CaPTHymone	BoneMedicalLtd, 2期临床	
	ZPPTH(Daily)	ZosanoPharma, Inc, 2期临床	
降钙素	Ostora	Tarsa Therapeutic, 3期临床	口服给药
中药	植物雌激素类和补肾类中药、茶多酚等		多采用复方制剂形式

(二) 退行性关节病变药物研发

目前尚无一种药物可以使退行性关节疾病的病程逆转或停止, 只能在一段时间内减轻症状。我国对于退行性关节疾病的药物治疗研究工作起步较晚, 尤其在发病的分子机理、

靶点发掘方面的基础研究不够，导致新药研发等方面存在很大问题，但同时我国对于退行性关节疾病的治疗药物开发有很大的发展潜力。

从最新临床试验数据分析来看，目前退行性关节病变在研药物主要是一些蛋白、小分子等药物。

表 2.12 目前进行临床试验可能获批的治疗退行性骨关节炎药物

目前进行临床试验可能获批的治疗退行性骨关节炎药物 (含近期获批药物)				
类别	药物名称	作用分类	开发公司	所处研究阶段
蛋白	Ampion	免疫	Ampion	3 期
	BMP-7	BMP	Ember	2 期
	Sprifermin	FGFR (纤维生长因子)	默克	2 期
	Botox-Therapeutic	SNARE 蛋白	Allergan pic 和 GSK	2 期
小分子	meloxicam	COX1、COX2、COX3	Iroko	上市2015.10
	Zorvolex			上市2015.7
	Butrans	阿片受体	Purdue	3期
	Vantrela ER		Teva	
	Exalgo		Mallinckrodt plc	
	Naproxcinod	COX1 、 COX2 、 COX3/sGC	Fera	3 期
	Xartemis XR	COX1、COX2、COX3/阿片受体	Mallinckrodt plc	3 期
	KIT-302	COX2/PTGS2	Kitov	3 期
	Hydros, Hydros-TA	透明质酸	Carbylan Therapeutics	3 期
	ABT-981	IL-1	AbbVie Inc.	2 期
	AF-219	嘌呤受体	Afferent和罗氏	2 期
	PRX167700	AOC3/VAP-1)/ SSAO	Upsher-Smith Laboratories Inc.	2 期
	FX005	P38MAPK	阿斯利康	1/2 期
类固醇	FX006	糖皮质激素受体	Flexion Therapeutics	3 期

多肽	Capsitonin	降钙素受体	Bone medical	2 期
抗体 药物	fulranumab	NGF(神经生长因子)受体	强生	3 期

(三) 类风湿性关节炎药物研发

寻找理想的靶向治疗创新性小分子化合物成为目前 RA 的主要研究方向。小分子药物具有起效快、价格便宜、用药方便等特性,有可能成为该疾病治疗新突破的主力军。

RA 治疗研究中近年刚上市及正处于临床期及临床前期等研究阶段的新型小分子“靶向性”药物见下表。

表 2.13 RA 新型小分子“靶向性”药物

作用靶标	作用机制	研究中药物	适应症	研究阶段
JAK	抑制细胞因子信号转导	CP-690550, GLPG0634, INCB18424, VX-509, LY-3009104, ASP-015K	RA、银屑病、CD	上市、1 期、2 期
BTK	抑制 B 细胞活化	CC-292, HM71224, PCI-32765	RA, B 细胞淋巴瘤	上市、1 期、2 期
PKC	抑制 B 细胞及 T 细胞活化	希列克托灵	RA, SLE	1 期
p38MAPK	抑制炎症细胞因子合成、促进基质降解	Talmapimod, Pamapimod, VX-702	RA, 银屑病, CD	2 期
c-JNK	抑制炎症细胞因子合成、促进基质降解	SP600125	RA, UC	1 期
AP-1/c-Fos	减少炎症细胞因子合成	T-5224	RA	1 期
IL-12/23	抑制 Th1 依赖性免疫反应	STA-5326	RA, CD	2 期
A3AR	阻断免疫受体信号转导, 减少炎症细胞因子合成	CF101	RA	2 期
CD80	抑制 T 细胞活化	RhuDex	RA	2 期

CCR5	阻止炎性细胞招募	Maraviroc	RA, HIV	2 期
------	----------	-----------	---------	-----

CD, 克罗恩病; UC, 溃疡性结肠炎。

三、大品种仿制药

受国外大型药企研发的导向, 国内大品种仿制药也将集中在抗骨质疏松抗体药物、双磷酸盐类、降钙素类、选择性雌激素受体调节剂 (SERMs)、雌激素类、甲状旁腺激素 (pTH)、双相骨调节剂等进行仿制。

表 2.14 国内已受理治疗骨质疏松的大品种仿制药

国内已受理治疗骨质疏松的大品种仿制药		
分类	作用机制	药物名称
抗体药物	核因子 κ B 配体抑制剂	狄诺塞麦
骨吸收抑制剂	双磷酸盐类及其复方	阿仑膦酸钠维 D3、米诺膦酸及其长效制剂、阿仑膦酸、
	SERMs	巴多昔芬
	降钙素类	鲑降钙素、鳗鱼降钙素
	雌激素	依普黄酮
骨形成促进剂	维生素 K2	四烯甲萘醌软胶囊
	pTH	特立帕肽、重组人甲状旁腺素
	生长激素抑制剂类似物	门冬氨酸帕瑞肽注射液
双相骨调节剂	锶盐	雷奈酸锶干混悬剂
其他	调节钙磷代谢	艾地骨化醇、碳酸钙 D3 咀嚼片 (II、III)、骨化醇、碳酸钙 D3

四、新型给药技术

从整体上看, 国内预防和治疗骨质疏松的药物主要还是以骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、骨矿化促进剂这三类药物的口服或注射剂为主, 其中双磷酸盐类则占有领导地位。在

已有的常用药物基础上，一些新型给药剂型的抗骨质疏松药物则逐渐成为了研发热点。

由于很多骨质疏松患者需要长期服药，因此患者的依从性就成为治疗的关键。传统口服的药物都存在依从性比较差的问题，透皮治疗技术的引进，有望改变这个不足。透皮吸收剂型是被医学界公认的继口服和注射之后的第三代药物制剂新剂型，在药物制剂学上具有里程碑意义。将采用该技术的药物贴片贴在皮肤上，药物就可以均匀释放到体内，其药效可持续数天。与传统的口服药物比较，这不仅可以解决患者依从性差的问题，更由于药物不经过消化道，绕过了肝脏的首过效应，既避免了肝脏和消化液对药物的分解，也避免了药物对肝脏的损害。此剂型的药物未来可能会拥有比较好的市场前景。

除了透皮贴剂，缓释制剂也是解决患者依从性的重要手段。缓释制剂是随着临床医学、药物新技术及新材料的发展逐渐兴起的一种药物剂型。可注射型缓控释制剂可经静脉或局部注射给药，使药物的释放速率、部位具有靶向性和可控性，尤其适用于首过效应明显、在胃肠道生物利用度较低且需长期应用的药物。可注射型缓释制剂作为一种新的给药剂型，具有以下优点：①、通过调控药物的释放速度达到长效目的，减少给药次数，降低给药量，提高患者顺应性；②、保持平稳的血药浓度，减少了峰谷现象引起的不良反应；

- ③、可有目的的靶向给药，提高生物利用度，降低全身毒性；
- ④、从经济学角度而言，缓释剂型提高疗效，减少制剂的药物健康服务工作，节约治疗费用。根据骨质疏松的发病特征（多为慢性病、需长期给药），缓释微球给药技术也相应地在骨质疏松治疗领域越来越多的被应用。

五、 保健品

茶多酚是茶叶中所含的一类多羟基酚类化合物的总称，含有黄烷醇、黄酮、黄酮醇、花青素、酚酸、缩酚酸及聚合酚类化合物，其中黄烷醇类化合物为茶多酚的主体成分，约占茶多酚总量的65-80%。流行病学研究表明：在老年人群中，茶叶的饮用量与年龄相关性骨损伤的预防有关。摄取绿茶或绿茶活性物质茶多酚可缓和老年人骨丢失而降低患骨折的风险。

硫酸软骨素与氨基葡萄糖的复合胶囊成为美国市场上最畅销的治疗退行性关节疾病的保健品，虽然我国已有上述保健产品，但尚未开发出国产复方硫酸软骨素/氨基葡萄糖来满足国内众多老年关节炎患者的需求。相信这类产品一旦开发上市必将带来丰厚回报。

六、 干细胞与组织工程

（一）人工骨产品产业现状及发展趋势

1. 人工骨发展现状

近几十年，多种人工骨产品先后问世。人工骨的成分也不再局限于单一的无机陶瓷，而是衍生出各种复合组分，包括无机陶瓷类和有机复合类，其中一些产品复合了胶原、rhBMP-2 蛋白等成分，提高了人工骨成骨性能，丰富了产品的使用途径和有效功能。国内人工骨产业发展很快，但在工艺技术和产品性能方面与国外进口产品仍然存在巨大差距，市面上 80%以上为国外进口产品，主要来自强生、美敦力、史塞克、邦美及赖特的知名企业。但目前市场多数产品与自体骨相比还有较大的差距，开发具有良好骨诱导性能和降解性能的活性骨支架、微创可注射骨、3D 打印个性化骨支架和功能纳米骨材料为新的发展趋势。

2. 人工骨核心技术

（1）骨诱导性能

骨诱导性人工骨主要是通过材料成分和性能的改进，使材料具备诱导间充质细胞分化为骨原细胞、成骨细胞，进而形成骨组织的性能，如图 5 所示，具有更优越的成骨性能和加速骨缺损愈合的性能，成为人工骨发展的重要方向。

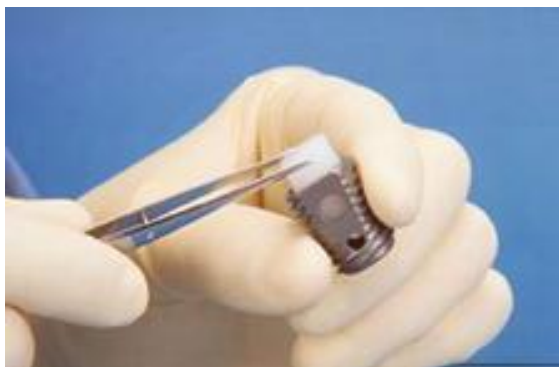


图 5 Medtronic 公司的 Infuse® 脊柱融合产品

（2）微创注射及可塑性能

微创注射即借助注射工具将骨材料可直接注射至细微或复杂的骨缺损区域，对周围组织及供血破坏小，手术并发症少。广泛适用于孔隙较小、形状复杂的骨空腔或缺损的治疗，还被临床用作骨粘合剂起粘结碎骨的作用。如 Wright 公司的 MIIG®可注射人工骨及 Stryker 公司的 Vitoss®可塑性人工骨。

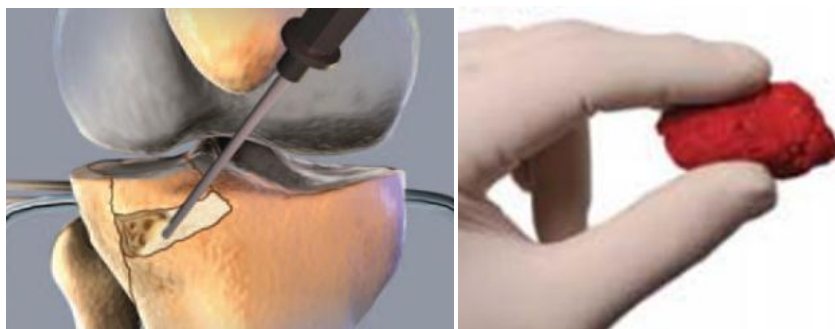


图 6 Wright 公司 MIIG® 可注射人工骨（左）及 Stryker 公司的 Vitoss® 可塑性人工骨（右）

（3）降解速率匹配

目前作为骨填充类的人工骨产品均为可降解材料，但是降解速率却长短不一。降解速率过快，不足以支持新骨生成；降解速率过慢则不利于成骨细胞及血管的长入，对新骨形成

一定的应力屏蔽副作用。当前，主要采用不同材料复合、材料纳米化、材料多孔通孔化的等手段来调整材料的降解速率。

（4）3D 打印个性化

3D 打印技术可以将材料加工成任意形态、复杂结构，不仅可以精确制备出临床直接使用的个性化骨填充材料，还能加工含有活细胞、BMP 蛋白及生长因子的骨组织工程材料，实现了彻底“活化”。

（5）功能纳米材料

凭借其独特的表面与界面效应、小尺寸效应、量子尺寸效应等特性，纳米材料与生物医用领域形成跨越式的交叉融合，已在新型医用植入材料、组织工程与再生医学材料等领域取得较大研究进展。

3. 人工骨发展趋势

随着科技的发展，人工骨将朝着活性组织工程支架、微创可注射骨、3D 打印活体器官和智能纳米标记与监控方向发展。

（1）活性骨组织工程支架和微创可注射骨

组织工程支架是具有主动生物应答功能，一方面调节机体成分，存进新骨的组件，另一方面控制支架材料的安全降解。另外，将骨材料可直接注射至细微或复杂的骨缺损区域，对周围组织及供血破坏小，手术并发症少。可广泛适用于孔

隙较小、形状复杂的骨空腔或缺损的治疗，还能被临床用作骨粘合剂粘结碎骨的功能。

（2）个性化治疗和 3D 打印活体器官

一是利用 3D 打印技术加工制造个性化骨缺损产品，实现复杂形状的骨组织修复；二是利用 3D 打印技术加工具有极高仿生结构与功能的组织器官前体，再将器官前体放置于器官活化培养装置中，促使前体中的细胞分化形成特定细胞、血管等组织，将器官彻底“活化”。

（3）智能纳米标记与监控

智能纳米材料能够标记反馈患区很多数据及信息，帮助医生更全面了解患区的情况，做出更合理的治疗方案。同时，智能纳米材料还能监控植入人体的材料或药物的作用过程和最终去向，让患者和医生可以随时了解病情进展。

（二）骨关节产品产业现状及发展趋势

1. 人工关节产品现状

目前全球人工关节主要厂商包括 Zimmer、DePuy、Stryker、Biomet、Smith&Nephew。而国内市场的大关节及脊柱内固定系统产品均已实现国产化，同属脊柱小关节的人工颈椎间盘市场完全被进口产品占据。另外，由于亚洲人种与欧美人种在生理解剖结构方面的显著差异，进口植入关节产品并不完全适合亚洲人种已成为共识。

美国等医疗器械生产大国长期投入大量资金开发小关节，开发出多款人工颈或腰椎间盘，其中最成熟、应用最广泛的运动设计为固定球-槽关节（颈椎间盘以 Discover 为代表，腰椎间盘以 ProDisc-L 为代表，如图 7 所示）。随着脊柱非融合技术的快速发展，国人颈腰椎病的发病率持续攀升，开发国产化的人工椎间盘产品已势在必行。



图 7 Discover 人工颈椎间盘（左）与 ProDisc-L 人工腰椎间盘（右）

目前，人工关节在国际上已经是成熟的骨科医疗器械产品。在国内的人工髋关节、膝关节和脊柱内固定系统均已实现国产化，而国内市场的人工椎间盘均为进口产品，进口产品在尺寸上与国人不匹配，开发适合国人的椎间盘产品势在必行，且具有广阔的市场前景。

而国产化人工椎间盘的开发主要面临两方面的技术挑战：一方面，必须结合国人生理解剖及力学特征，开发更适合国人的椎间盘结构设计；另一方面，椎间盘植入人体后因

耐磨性不足导致假体无菌性松动，必攻克其关节面材料的耐磨改性技术并完成相应的摩擦磨损机制研究与评估。

2. 骨关节核心技术发展趋势

目前骨关节假体研发趋势主要集中在三个方面：一是面向种群的结构设计，二是面向寿命的材料设计，三是个性化设计。

（1）面向种群的结构设计

建立特定群体（性别、年龄、地域差异）的骨关节解剖学数据库，并由此设计适合特定人群的骨关节产品。

（2）面向寿命的材料设计

研究表明关节面耐磨性显著影响假体使用寿命，通过对关节面进行表面改性处理，提高关节面的耐磨性无疑成为骨关节假体最关键的核心技术。

（3）个性化设计

随着快速成型工艺在骨关节领域进一步成熟，骨关节将开发定制个体化关节与关节固定系统。

全球人工关节主要厂商如前述包括 Zimmer、DePuy、Stryker、Biomet、Smith&Nephew，五家公司合计占全球人工关节市场 80%以上的份额。国内人工髋关节、人工膝关节及脊柱内固定系统均已发展成熟，但国内市场上的人工椎间盘假体均为进口产品。国内外骨关节代表企业如表 18 和表 19 所示。因人工椎间盘的研发设计到材料、机械、医学、制

造等多学科领域，国内很难组织大规模的多学科研发人员进行系统性研究，因研发投入不够，与国外相比还有很大的差距。

表 2.15 国外代表性骨关节产品企业

产品类别	产品名称	公司名称
人工髋关节	EmotionCemented	AesculapAG
	髋关节假体-髋臼系统	ZimmerInc.
	ExceedABT 髋关节假体	BiometUKLimited
人工膝关节	Legion 全膝关节系统	Smith&Nephew, Inc.
	PFCsigma 人工膝关节系统	DePuyOrthopaedics, Inc.
	Ascent 全膝关节系统	BiometOrthopedics
内固定系统	ExpediumSpineSystem	MedosInternationalSARL
	apexspinesysteminstruments	SpineCraft
	EasyspineInstruments	LDRMedical
人工椎间盘	Prestige 颈椎间盘系统	Medtronic
	Bryan 人工椎间盘	Medtronic
	Discover 人工颈椎间盘 瑞士	MedosInternational

表 2.16 国内代表性骨关节产品企业

产品类别	产品名称	公司名称
人工髋关节	AK 系列髋关节假体	北京爱康宜诚医疗器材股份有限公司
	BAM 人工髋关节	四川大学生物材料工程研究中心
	德骼拜尔髋	武汉德骼拜尔外科植入物有限公司
人工膝关节	VLXQ 膝关节假体	北京威高亚华人工关节开发有限公司
	A 系列膝关节假体	北京百慕航材科技股份有限公司
	CCH 髋关节假体	深圳市博恩医疗器材有限公司
内固定系统	脊柱内固定系统	常州市康辉医疗器械有限公司
	脊柱内固定系统	山东威高骨科材料有限公司
	脊柱内固定系统	常州华森医疗器械有限公司
人工椎间盘	无	无

第三章 骨质疏松与骨关节疾病发展现状分析(SWOT)

第一节 优势

一、政策激励与人才聚集助推发展

根据深圳市3个主要研究资助部门在1996-2014年间在生物、医疗、健康领域研究平台、工程实验室和重点实验室的资助情况,1996-2014年间共有159个相关资助,其中与骨科研究直接相关的有7个,骨科研究能够借用的间接相关平台有8个。从2011年开始的孔雀计划,至2014年深圳市科创委共资助58个孔雀团队项目,其中21个为生物、医疗、健康领域相关项目,其中有一个骨科研究项目。

表3.1. 1996-2014年间在骨科研究领域研究平台、工程实验室和重点实验室的资助情况

序号	类型	级别	名称	获得单位	获得年份	资助单位
1	公共技术服务平 台	市级	深圳市骨科仿生医疗与数字 化康复公共技术服务平台	深圳清华大 学研究院	2014	市经贸委
2	重点实验室	市级	深圳骨科创伤修复新技术重 点实验室	香港大学深 圳医院	2013	市科创委
3	工程实验室	市级	深圳骨科生物材料工程实验 室	北京大学深 圳医院	2012	市发改委
4	工程实验室	市级	深圳数字骨科技术工程实验 室	深圳市第二 人民医院	2012	市发改委
5	重点实验室	市级	深圳市口腔颌面骨再生材料 研究重点实验室	北京大学深 圳医院	2012	市科创委

6	公共技术服务平 台	市级	深圳骨髓间充质干细胞治疗 骨关节病公共服务平台	深圳市博泰 生物医学科 技发展有限 公司	2011	市发改委
7	公共技术服务平 台	市级	深圳个性骨科技术与制造服 务平台	深圳先进技 术研究院	2011	市发改委

表 3.2. 2010-2014 年深圳市科创委支持孔雀团队项目的骨研究

相关团队

序号	团队名称	团队带头人	团队核心成员	所属单位	团队批次	立项年度
1	骨与关节退行性疾病防治新技术创新团队	吕维加	梁智仁, 曹旭, 郭向东, 潘浩波, 温春毅, 任培根, 彭松林, 赵晓丽	中国科学院 深圳先进技 术研究院	市第 二批	2012 年

二、深港深入合作产业链无缝衔接

深圳市近几年来不断从国内外研究机构吸引专门研究人才补充深圳市的研究力量，不仅有香港多所大学力量的投入，通过合作的方式，来自国际上著名大学的骨科研究学者也纷纷参与深圳市的研究和开发中。不论是在科研支持、社会科普宣传还是医疗从业人员再教育方面，都做了许多工作。例如，由深圳市政府与中国航天员科研训练中心共同推动建设的太空科技南方中心已在深圳正式挂牌，随着研究设备和技术力量的不断完善，秉持“地为天用、天为地用，天地兼用”的原则，该中心的成立不但将大大促进微重力环境骨质流失方面的研究，也将极大地促进其他肌骨系统疾病的研究。

（一）骨质疏松研究

表 3.3 骨质疏松研究机构和团队

研究机构和团队	方向
深圳人民医院 北京大学深圳医院 香港大学深圳医院	临床服务及新型治疗技术转化研究，社区教育，人群流行病学研究，新药临床研究
中科院深圳先进技术研究院	干细胞及骨质疏松分子病理研究，临床手术骨填充制剂研究
华大基因研究院	骨质疏松的基因与组学研究
深圳第二人民医院组织工程重点实验室	临床服务和干细胞临床治疗研究，转化医学研究
深圳大学医学院	衰老和骨质疏松的分子机制研究，干细胞及生物工程产品在骨质疏松中的应用
香港大学深圳研究院	骨质疏松的发病人群治病基因研究和灵长类动物模型研究
香港浸会大学深圳研究院	小干扰核酸技术在的骨质疏松药物研发和治疗中的研究
南方科技大学	破骨细胞的分子机制和再生医学研究

（二）关节疾病研究

表 3.4 深圳市退行性关节疾病技术开发现状

研究机构及团队	研究方向	研究类型	已获研究课题
深圳市第二人民医院	退行性关节中相关 miRNA 研究	基础研究	1. 退行性关节中 TGF- β -miRNA-靶基因相互作用关系研究；2. 退行性关节中相关 miRNA 调控机制研究。
深圳市人民医院	软骨代谢	基础研究	MicroRNA-140 调节软骨代谢治疗退行性骨关节炎的实验研究；
北京大学深圳医院	退行性关节发病机理研究	基础研究	1. 贝伐单抗关节腔内注射治疗兔膝退行性骨关节炎的研究；2. SREBP-2 基因敲除在肥胖小鼠退行性关节模型中的作用及其机制研究
深圳大学	骨关节疾病的研究	应用基础研究	1. 退行性骨关节疾病组织干细胞功能活性及其表观遗传学调控；2. 基于组织内源性干细胞分子病理分析和干预的自发性退行性关节模型的鉴定和比较研究；3. 磁场治疗骨质疏松过程中破骨细胞的

			变化及间充质干细胞对其影响；4. 非接触式超声测量关节软骨早期病变的力学与声学特性变化的研究
北京大学深圳研究生院	开发多肽化合物靶向药物	技术开发	1. 具有细胞穿透能力的稳定多肽研究； 2. 多肽蛋白质类药物和抗感染类疾病的研究
南方科技大学	退行性关节发病机理	基础研究	1. 关节胶原纤维力学特性在退行性骨关节炎诊疗过程中的作用；2. 从关节软骨微纳米生物组织力学角度探究退行性关节发病机理研究。
深圳大学医学院	关节软骨及椎间盘退变机理及其防治	基础研究 技术开发	1、内源性再生机制及其激活制剂用于骨关节退变的防治； 关节退变与损伤的干细胞治疗技术建立

在深圳市政府鼓励创新、对医药行业进行重点投入的形势之下，经过多年的发展，产生了一批在骨质疏松领域具有影响力的企业，在这些企业主要包括瑞林、信立泰、海王、翰宇、健元、华大基因等，除了相关企业，还产生了一批在该领域具有科研实力的研究单位，包括南方科技大学、深圳大学、北京大学深圳研究院和深圳人民医院等。这些企业和研究单位正以其雄厚的经济实力、坚实的技术队伍以及精湛的技术投身在深圳的抗骨质疏松发展事业中。

华大基因在骨质疏松疾病的研究方面具有比较全面的思路。在研究早期，他们专注于疾病的早期预警和诊断，筛查疾病的风险因素，预测疾病的流行病学特征和流行趋势，帮助更早的发现和预防疾病，防止疾病的大爆发。在研究疾病的发病机制过程中，诸如南方科技大学、深圳大学、北京

大学等高校的研究团队也参与到这项工作中，并形成了以深圳大学为主的骨质疏松发病机制研究队伍，同时这些高校研究团队还凭借自身多年的研发经验，为接下来治疗药物的筛选提供可靠的动物模型，促进新的治疗药物的开发。

骨质疏松疾病发病原因复杂，深圳人民医院等凭借在此领域丰富的诊断和治疗经验，进行了系统的诊治方法、剂型病变处理方法、慢性病管理与康复技术等方面的研究，为该类疾病的治疗、管理与康复出谋划策。

在对疾病本身具有全面的了解之后，各企业和药品研究机构开始致力于该类疾病治疗药物的开发。其中，信立泰、海王、等主要研究该类疾病的化学治疗药物，并在这方面取得了重大的进展。翰宇和健元则从新兴的多肽类药物入手，进行该类疾病的多肽类治疗药物的开发。同时健元医药还对于天然产物的提取、分离以及结构修饰颇有研究。

这些企业、研究机构和医院的参与与投入，都成为深圳市在该领域进行技术和产品创新的源泉。

表 3.5 深圳市企业、研究单位、平台和资源

研究企业或单位	研究方向	平台和资源
华大基因	骨质疏松疾病的早期预警、诊断、流行病学预测、健康管理	骨质疏松疾病预测、诊断、康复平台
南方科技大学、深圳大学、北京大学	骨质疏松、骨关节疾病机制研究及防治技术开发	骨质疏松及骨关节炎疾病机制研究平台、防治技术平台、健康管理与教育平台
深圳人民医院、深圳第二人民医院等	骨质疏松疾病治疗	骨质疏松疾病的治疗、临床试验平台

信立泰、海王、翰宇	化学治疗药物	骨质疏松仿制药物平台
翰宇、健康元	多肽类治疗药物	多肽类药物的化学修饰平台、缓控释制剂平台以及非注射给药平台
健康元、瑞林	小分子天然产物	小分子天然产物修饰平台

三、 高端技术与产品追赶国际前沿

（一）高通量筛查

从技术上来看，深圳市虽然在骨质疏松症、骨关节疾病的多组学早期检测领域存在较大空白，但单从技术角度来看尚有较强的优势：在多组学平台应用方面，华大基因在国内外都具有很强的竞争力和丰富的经验。依托强有力的组学平台，华大基因采用目标序列捕获高通量测序技术对多种单基因遗传病进行临床基因检测及携带者筛查，包括神经肌肉疾病、遗传性心律失常、内分泌代谢疾病、眼科遗传病等。在代谢标志物检测方面，华大基因利用高通量液相串联质谱技术（简称 LC-MS/MS），对新生儿干血片样本代谢物进行分析，一次实验可同时检测出包括氨基酸病、有机酸代谢紊乱和脂肪酸氧化缺陷在内的 43 种遗传代谢病。由此来看，在深圳市进行骨质疏松症易感基因检测、代谢生物标志物筛查的技术条件已基本成熟。

表 3.6. 深圳市与国内外骨质疏松症、骨关节疾病多组学检测领域总体发展对比分析

	深圳市	国内其它城市及国外
产业基础	尚无骨质疏松症、骨关节疾病多组学检	已有部分易感基因和代谢分子

	测技术的相关应用。	的检测方法，但多组学早期检测方面尚不完善。
核心技术	基于华大基因强大的组学平台，易感基因、代谢物、miRNA 等检测技术处于国际领先水平，但尚无骨质疏松症、骨关节疾病检测方面的应用。	绝大部分均为传统技术，如 PCR、化学发光法、酶联免疫法。
市场前景	深圳市人口数量庞大，老龄人口比例上升，居民对于疾病的关注度加大，市场前景巨大。	国外对骨质疏松症、骨关节疾病的关注度很高，医疗投入很大。

（二）组织工程

1. 人工骨领域

目前，深圳市还没有人工骨产品。经过多年努力，深圳已经具备了一定基础的研发平台和产业孵化器，出现一批具有一定实力的企业。同时，深圳市还有较多从事骨科领域基础研究的研究机构和创新资源，具体如表所示，为骨科产品产业化提供坚实的学术研究基础。

表 3.7 深圳人工骨领域代表性企业

	相关产品	企业
1	注射型人工骨、 β -磷酸钙骨修复材料	深圳兰度生物材料有限公司
2	可吸收生物活性骨诱导材料	深圳奇源康生物医学有限公司

表 3.8 深圳骨科领域主要创新资源

	公共平台/实验室	附属单位
1	深圳市骨科仿生医疗与数字化康复公共技术服务平台	深圳清华大学研究院
2	深圳高端生物医用材料产业化技术开发公共服务平台	深圳清华大学研究院
3	深圳市生物医用材料及植入器械重点实验室	深圳清华大学研究院

4	深圳可降解生物活性材料工程实验室	深圳清华大学研究院
5	深圳抗衰老与再生医学重点实验室	深圳大学
5	深圳人体组织再生与修复重点实验室	北京大学深圳研究院
6	深圳海洋生物医用材料重点实验室	中国科学院深圳先进技术研究院
7	深圳医用生物活性材料工程实验室	中国科学院深圳先进技术研究院
8	深圳个性骨科技术与制造服务平台	中国科学院深圳先进技术研究院
9	深圳骨髓间充质干细胞治疗骨关节病公共服务平台	深圳市博泰生物医学科技发展有限公司
10	深圳骨科创伤修复新技术重点实验室	香港大学深圳医院
11	深圳骨科生物材料工程实验室	北京大学深圳医院
12	深圳数字骨科技术工程实验室	深圳市第二人民医院
13	深圳医疗器械产品检测公共服务平台	深圳市医疗器械检测中心

2. 骨关节领域

深圳市拥有骨关节注册证的企业有两家，均属于国内已发展成熟的大关节领域。属于小关节领域的人工椎间盘尚未实现国产化，深圳市已有深圳市生物医用材料及植入器械重点实验室和深圳兰度生物材料有限公司进行人工椎间盘的基础研究。实验室具备在植入器械及生物医用材料领域的技术、设备资源以及相关各学科的专家。另外实验室还可利用国内相关机构的实验平台，如：清华大学深圳研究生院、清华大学分析测试中心、清华大学摩擦学国家重点实验室等相关单位具有国际先进水平的测试平台。深圳兰度生物材料有限公司与深圳清华大学研究院共建了兰度生物材料研发中心，具有国际一流的研发和检测平台。目前，该公司已在光明新区建设完成 1200 平米的 GMP 生产车间和 1200 平米的研

发实验室作为人工颈椎间盘的中试基地，拥有高端生物医用材料产业化实施的条件和各种设备。

表 3.9 深圳市骨关节产业领域发展状况

技术领域	国内发展情况	深圳市发展现状	深圳市企业
人工髋关节、膝关节、脊柱内固定系统领域	国内人工髋关节、膝关节领域已经发展成熟。	深圳市在人工髋关节、膝关节领域的发展缓慢，落后于北京、天津和上海地区。	深圳市博恩医疗器材有限公司、经纬医疗器材制造(深圳)有限公司
人工椎间盘领域	目前，尚无国产化产品。	深圳市已启动人工椎间盘领域相关研究，并取得一定成果。	深圳兰度生物材料有限公司

3. 软骨组织工程

目前治疗早期退行性骨关节炎以药物保守治疗为主，虽然药物疗法可以在一定程度上使病情得到不同程度的改善，但不能促进软骨再生，难以达到理想的效果。当早期骨关节炎患者的保守治疗效果欠佳，病情进行性发展到晚期需行外科手术治疗。因此需要寻求更理想的方法。近年来越来越多的科学家希望通过利用软骨再生来治疗骨关节炎。软骨因没有血供和淋巴循环，加之软骨细胞受限于致密的软骨基质，迁移能力极为低下，因此软骨一旦损伤，很难自我修复。另一方面，软骨组成单一，结构简单，无血管及神经等复杂结构，在构建过程中影响少，便于研究。因此，通过构建组织工程化软骨治疗骨关节炎成为研究的热点。

目前，通过软骨再生治疗骨关节炎的方法主要有自体软骨细胞移植术 (ACI)、基质诱导软骨细胞移植术 (MACI)、

诱导各种组织来源的间充质干细胞（MSCs）向软骨细胞分化从而治疗软骨缺损。迄今为止，全世界范围内已开展了上千例 ACI，可有效改善患者的临床症状。然而，ACI 涉及二次手术二次损伤的问题，特别是来源有限，无法大规模推广。MSCs 具有取材容易，来源广泛的优势，而且对供体损伤小，无需二次手术，还具有分泌生长因子的作用，抗炎和免疫调控等特性，可有效控制骨关节部位的病情发展。已有研究表明，术后 2 年回访，利用 MSCs 治疗关节软骨缺损，可取得与 ACI 一样的临床效果和使患者恢复同样的运动功能。因此，MSCs 很有可能成为治疗骨关节炎的最佳种子细胞。经过正规临床实验后，在世界多国已有多项 MSCs 产品正式获批上市，包括几项用于治疗退行性骨关节疾病的细胞产品。

近年来，深圳第二人民医院软骨组织工程团队已开展了自体软骨细胞移植术（ACI），基质诱导软骨细胞移植术（MACI），间充质干细胞治疗退行性骨关节炎的基础研究和临床研究。在基础研究方面，不但对不同来源的软骨细胞进行了分离、培养和鉴定，实现软骨细胞的数量级扩增，为开展 ACI 和 MACI 提供足量的种子细胞；并且，通过多种动物模型比较了骨膜和商品化生物膜在 ACI 治疗退行性骨关节炎的不同效果，术后 12 周通过观察发现商品化生物膜诱导的新生软骨更接近正常关节透明软骨；此外，通过将软骨细胞与三维支架复合，利用微重力动态培养系统进行培养，2 周

后组织学观察显示实验组的软骨细胞数及软骨基质量都有明显增加。在脐带间充质干细胞（UC-MSCs）治疗关节软骨疾病领域，联合香港中文大学开展 UC-MSCs 复合超分子水凝胶一次性注射完成治疗退行性骨关节炎的研发。在已有基础研究成果的基础上，深圳市第二人民医院研究团队已完成软骨组织工程领域的相关临床转化。在软骨采集、软骨细胞表型鉴定、运输、质量控制和技术标准化等方面做了大量工作；迄今为止，深圳市第二人民医院运动医学科已开展 ACI 和 MACI 手术 50 余例，追踪回访病例 2-3 年，通过临床检查和 MRI 影像学检测，提示患者的关节疾病症状改善，患者的运动功能恢复。长期的临床随访将会为进一步提高 ACI 和 MACI 的治疗效果提供更有力的循证医学数据。目前采用关节镜手术都关节进行处理的案例越来越多，美国年手术率近 500 万，我国也近 50 万/年，其中的冲洗液全部予以丢弃。深圳大学与深圳第二人民医院目前建立了从关节镜术中冲洗液中分离大量高质量干细胞的技术，目前正在用于临床前及出去临床研究。

深圳大学通过与中山大学合作，已研发透明质酸—硫酸软骨素—胶原交联产品，并联合 MSC 促进骨软骨病变再生，主要是通过可降解的生物相容性大分子聚合物—透明质酸和硫酸软骨素形成交联产物，该交联产物具有三维空间网状的结构，呈凝胶状。体外测试力学性能良好，细胞相容性良

好,可通过微创途径注射原位成型技术降低手术损伤,可有效改善细胞功能和细胞外基质代谢,从而提高骨软骨病变再生修复能力。此外,深圳大学已建立国内首个 T1p-MRI 软骨分子影像技术和量化分析平台,可用于无创量化测定活体组织中生物标志物蛋白多糖的变化,达到骨软骨病变超早期诊断和再生过程效果的目的。同时,深圳大学研发了干细胞向软骨细胞分化的体内外示踪技术,对 Col2-Ferritin-EGFP 做了体外评价,显示 EGFP 可在 MSCs 持续表达,而 MRI 信号的变化只有在细胞诱导分化成软骨细胞才能检测到。

在干细胞产业方面,包括北科生物和华大基因等团队,在干细胞应用和技术研发方面做了大量探索,尤其在脐带 MSC 采集、表型鉴定、储存和运输等方面,参照国际标准和其他医疗产品,在质量控制、评价和技术规范化、标准化方面做了大量工作,从而提高了 MSC 临床应用的安全性和有效性。

4. 生物活性骨水泥

(1) 含锶生物活性骨水泥的研发

深圳市中科海世御生物科技有限公司对锶活性生物材料展开了系统研究。在探明锶具有双向调控机理的作用下(即可抑制破骨细胞的分裂,并促进干细胞往成骨方向诱导分化的能力,并可促进成骨细胞增殖),开发了具有自主知识产权的掺锶生物活性骨水泥。此活性物质的提取采用

了以活性元素锶（Sr）掺杂 HA（Sr-HA）的缓释释放机理，即在磷灰石结构中通过水热合成法，将锶取代磷灰石中钙的位置，经材料降解缓释释放的锶离子作为局部骨缺损部位诱导、促进成骨的活性因子。经临床长期验证，该生物活性骨水泥具有明显的骨再生能力，可与骨形成化学键结合力，使材料与骨融合在一起，增加了骨与材料间的界面结合力，提高了材料使用寿命，降低了发生材料失效的风险。

（2）海洋生物活性骨水泥的研发

深圳先进技术研究院潘浩波教授团队大胆尝试将含锶硼酸盐生物玻璃和深海金枪鱼骨胶原蛋白引入 PMMA 骨水泥，制备海洋源可注射含锶硼酸盐生物玻璃/鱼骨胶原蛋白/PMMA 多孔复合骨水泥，可实现微创或无伤治疗，简化手术操作，降低成本。复合骨水泥中的含锶硼酸盐生物玻璃能够降解并转化成类骨的羟基磷灰石，刺激新骨生长，引入的骨骼代谢微量元素能够抑制破骨提高成骨。深海鱼骨胶原蛋白降解吸收后能原位形成连通孔，有利于组织和细胞长入。在不以牺牲 PMMA 骨水泥优异力学性能和快速时间固化的基础上，将会大大提高 PMMA 骨水泥与人体骨组织的相容性，最终形成骨组织的一部分。

第二节 劣势

一、各层面重视刚刚起步

从我市对各个领域发展的支持上可以看出，我市对骨质疏松症及相关骨病的重视程度仍处于一个非常低的水平。近20年来仅有8个对于骨科的专门的较大力度的支持，而这其中与骨质疏松症及骨关节炎直接相关的支持几乎为零。目前，国际上的发达国家已经将骨质疏松症及相关骨病的医疗地位放在仅次于癌症的位置上，而我国及我市均处于刚刚开始重视的阶段。随着对骨质疏松症及相关骨病的重视程度不断提高，骨质疏松症是一个非常复杂的疾病，国际上也是最近10年内才对此病有了很大深层次的认识。例如，脂肪内分泌、骨内分泌对骨质疏松症的发生发展的影响，成骨细胞前体细胞在不同内环境下向脂肪细胞还是成骨细胞的方向分化等都是最近才开始进行研究，并且发现这些问题很可能是关键问题。结合深港两地的科研力量，在这些方兴未艾的领域内积极探索，将大有可为。

二、 专科门诊医疗机构寥寥无几

骨质疏松症的早期筛查和诊断主要依靠门诊就诊，而深圳作为一个年轻的城市，在骨质疏松门诊方面的建设及起步均较晚，目前设立骨质疏松症专科门诊的医疗机构寥寥无几。除了深圳市人民医院、香港大学深圳医院、北京大学深圳医院已经建立比较成熟的骨质疏松症患者预约和就诊的专科门诊外，其他医院均未正式成立骨质疏松日常门诊，这为骨质疏松的筛查和早期诊断带来了极大的困难。

目前深圳市医疗机构中开展的重要的骨质疏松筛查和诊断的项目及医院如下：

表 3.10 深圳市骨关节产业领域发展状况

筛查项目	开展医院
双能 X 线骨密度检测（包括腰椎及髋关节 BMD 测量）	深圳市人民医院、深圳市第二人民医院、深圳市第三人民医院、深圳市第四人民医院、深圳市第五人民医院、深圳市第六人民医院、深圳市第七人民医院、香港大学深圳医院、北京大学深圳医院、深圳市中医院、深圳市妇幼保健院
骨转化标志物检测： 1、骨形成主要标志物：骨碱性磷酸酶、骨钙素、I 型原胶原氨基端（N—端）延长肽（PINP）等； 2、骨吸收主要标志物：抗酒石酸酸性磷酸酶、I 型原胶原交联羧基端（C—端）肽（CTX）、胶原吡啶交联（吡啶啉）、	深圳市人民医院、深圳市第二人民医院、深圳市第四人民医院、深圳市第六人民医院、深圳市第七人民医院、北京大学深圳医院、深圳市中医院、爱康国宾体检中心

三、 药物研发技术水平较低

在抗骨质疏松药物领域，深圳多家药企在多年研发基础上，形成了小分子化合物的仿制平台，在这个平台之上催生了唑来膦酸、鲑降钙素以及在研的特立帕肽等大品种。

但是普遍性的问题是国内各企业和研究单位药物研发水平较低。相比国外实验室，国内新药研发的周期太长，同时新药质量较低，多数为仿制药，真正的新药数量缺乏。导致研发水平低下的原因为人力、财力、物力、技术等不足。长期的研发周期需要有大量的资金的投入，只有在强大的财

力支撑下，才能等待一个重磅新药的出现。而深圳乃至国内的企业大多不具有这个资金实力，只能通过仿制这种速成的方式来运转。另外，新药研发是一项艰苦的过程，深圳乃至全中国的广大研发人员在长期的研发过程中，大多并没有得到与之相对应的回报（相比国外，中国的研发人员回报率低），这在很大程度上导致了我国高级技术人员的流失，从而直接导致了研发和创新能力的落后。在资金、人才、技术长期不足的环境之下，也形成了科研和创新产能不足的死循环。在生产方面，产业化能力也普遍不足。主要原因是生产成本巨大，很多单位没有足够资本进行产业化开发和提高产业化技术水平。

第三节 机会

一、老年化与新健康观塑造刚性需求

深圳市作为国内的一线城市，拥有庞大的人口，据《深圳市养老设施专项规划》2011-2020 预测，2015 年深圳市 60 岁以上常住老年人口约 49 万人，老龄化率约为 4.45%，2020 年深圳市 60 岁以上常住老年人口约 76 万人，老龄化率约为 6.9%。老龄化人口数目的增长以及对生活质量要求的提高，加大了社会对骨质疏松症、骨关节疾病的关注度。

由于深圳早期拓荒者的集体性退休、后期参与深圳建设的人们纷纷把自己的父母接到身边侍奉，以及“4+2+1”的家庭模式逐步增加，导致深圳老年人口增加呈非自然增长的

特征。仅深圳市人民医院 2014 年就诊的骨质疏松患者就接近 10 万人次，且全市在该病的预防和治疗方面远远落后于发达国家和地区。深圳骨质疏松疾病的发病率和死亡率的持续上升表明现有的治疗还未能满足临床的需求，骨质疏松治疗领域还存在巨大的发展契机，发展抗骨质疏松相关产业对促进深圳医药产业发展具有重要意义。

二、创新药与大品种仿制药初见端倪

（一）创新药（包括创新药物分子与剂型创新）

1. pTH 类似物

市场上现存在的特立帕肽注射液需每天给药，且只有进口品种，价格昂贵，给患者带来严重的经济负担和给药不便性，深圳市健元医药科技有限公司正在进行特立帕肽长效缓释微球的开发，该缓释微球制剂可以实现每月给药一次，从而减少给药次数，方便患者用药。该品种一旦上市，将通过价格调整来减轻患者的用药经济负担，服务广大患者。现该品种的原料药工艺开发已经完成，制剂工艺的小试也已经完成，正在进行制剂工艺的中试研究，计划在 3 年内完成临床前的研究工作。

2. 中药活性成分

深圳市盛东华科技有限公司会同深圳清华大学研究院将茶多酚进行化学成分及抗骨质疏松药理学活性研究，发现茶多酚中的主要成分黄烷能够有效的促进成骨细胞的增殖、

分化和后期的矿化，并尝试寻找一种合成树脂，可将茶叶中的茶碱、咖啡碱、可可碱等与茶多酚有效分离并适合产业化应用。

深圳市健元医药科技有限公司从我国传统中药材中提取出的脂溶性单体成分，经初步的药效学研究，证实其具有抑制关节炎症的活性，减轻关节红肿症状，且起效快、作用强，有望成为新的抗类风湿性关节炎的先导化合物。

3. 治疗 RA 的药物

2011 年深圳明赛瑞霖药业引入源自美国辉瑞的一系列原创高效且高选择性的 PKC α ， β ，和 θ 抑制剂研发平台及原研发团队，自入驻深圳以来，已按中美新药研发注册标准，完成大部分临床前研究工作。

首个候选化合物希列克托灵是具有国际领先水平的项目。希列克托灵的独特性在于可有效地同时抑制亢进的 B 细胞和 T 细胞，下调自体免疫刺激，对于众多自体免疫疾病，包括风湿性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE），这可转化为有效的抗炎疗法，同时减轻系统不良反应。另外，其独特性还在于能同时抑制炎性 T17 细胞和增强调节性 T 细胞的功能。目前，希列克托灵的 I 期临床试验已经顺利在美国开展。

4. 其他

信立泰药业处于立项阶段的骨质疏松药物包括单克隆抗体、口服双磷酸盐长效制剂、新靶点药物等。

（二）大品种仿制药

1. 双磷酸盐类

深圳市使用的双磷酸盐类药物主要有：阿伦膦酸盐（福善美）和唑来膦酸盐（密固达）。

2006 年信立泰药业获得帕米膦酸二钠原料和注射剂的生产批文，商品名为信尔怡。2014 年帕米膦酸二钠国内重点城市样本医院的购药金额，信立泰药业排名第七位，占比 2%。

深圳市海王药业早在 2004 年就开始了注射用唑来膦酸（博来宁）的生产，到目前为止，海王生产的唑来膦酸已经在国内市场占有一定的份额，2013 年其销售额突破 4000 万，成为唑来膦酸在国内的三大仿制药企之一。但是唑来膦酸的主要市场份额还是被外企占据，国内药企所占有的市场份额非常小，只是处在市场边缘。

2. 降钙素类

深圳市主要使用的降钙素药物有：鲑鱼降钙素（密盖息）和鳗鱼降钙素（益钙宁）。其中，深圳翰宇药业研发的鲑降钙素注射液（翰欣）从 2004 年开始上市销售，经过 10 年的发展，翰宇药业成为鲑降钙素在国内的四大仿制药企之一。和唑来膦酸一样，虽然翰宇药业在国内仿制药企中排在该品种销售额的前四之列，但是所占的市场份额很小，只有 1% 左右，超过 60% 的市场被诺华制药所占有。

3. pTH 类似物

深圳翰宇药业的特立帕肽已经研发完毕并已申报到中国食品药品监督管理局（CFDA），正在候审状态中，该品种在国内现只有礼来公司的进口产品在市场上销售。信立泰药业开发的重组人甲状旁腺激素 1-34 冻干粉针现正在进行 3 期临床，预计 2017 年将获得生产批文，本品将具有较好的市场前景。

（三）保健食品

健康元药业的鹰牌氨糖软骨素胶原钙片，是以柠檬酸苹果酸钙、氨基葡萄糖硫酸钾盐、硫酸软骨素、骨胶原蛋白粉、酪蛋白磷酸肽、乳糖、共聚维酮、微晶纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣剂（羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、滑石粉、聚乙二醇、二氧化钛）为主要原料制成的保健食品，经动物功能实验证明具有增加骨密度的保健功能。

三、 中医治未病彰显国医博大精深

近年来，国家中医药管理局在多个省（区、市）确定了一百多个试点单位，开展中医“治未病”健康工程，推广了一批“治未病”服务的方法、技术和设备，在“治未病”服务的体制机制、政策措施及人员、机构管理和技术规范等方面加强了研究探索。2009 年，按照《深圳市卫生局（中医药发展办公室）关于落实国家中医药管理局积极发展中医预防保健服务实施意见的工作方案（通知）》和《实施“治未

病”健康工程 2009 年工作计划 (深圳)》的具体要求, 深圳市中医院被列为全国首批治未病试点单位之一。中医治未病正日益成为中医医院服务热点, 为社会普遍关注, 中医养生保健产业亦迎来新的机遇和发展前景。

(一) 深圳中医治未病-骨质疏松篇

深圳市第三中医院刘庆思教授认为骨质疏松症的病机为“虚”、“瘀”两方面, 以此确立补肾、健脾、活血的治法; 并依据中医“治未病”思想, 提倡应用生活、运动等多种综合干预手段来进行骨质疏松症的预防, 对临床有极大的指导意义。根据患者具体情况, 分清标本虚实, 有所着重, 随证灵活化裁运用, 不单纯一味使用补肾法, 而是将补肾、健脾、活血结合使用; 提出了补肾壮骨、健脾益气、活血通络的三个基本治则, 独创骨康方治疗本病, 并随症加减。

深圳市中医药研究所萧劲夫等人通过摘除卵巢小鼠对照以及体外培养的人成骨细胞为模型, 系统研究了健骨二仙九治疗原发性骨质疏松症的疗效、安全性和机制发现: (1) 健骨二仙九对原发性骨质疏松的治疗安全有效, 但有着与激素替代类药物不同的复杂作用机制; (2) 对 NQ NOS(一氧化氮合成酶) 信号系统的双向调节作用是健骨二仙九治疗 OP 的途径之一; (3) 健骨二仙九对 OP 的疗效, 主要是通过调控骨骼功能性结构中有机成分的含量和构建形式来实现的, 而不是简单地通过提高以无机质为基础的骨矿含量和骨密度通过

分析现有研究中尚存在的难题，创造性地提出把蛋白质组学、生物芯片、高通量药物筛选等平行分析技术和生物信息学引入到持续的研究中去，从而突破中医药现代研究中的方法学限制。

吴波等人采用给大鼠灌服维甲酸 14 天后 2 周发生明显的骨质疏松症。在灌服维甲酸同时给予不同剂量的抗骨松冲剂，结果中、高剂量的抗骨松冲剂能明显抑制维甲酸引起的胫骨骨小梁和密质骨骨量丢失，骨小梁面积百分数和密质骨面积百分数较模型组比较均明显增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)，并恢复到正常对照组水平；还能明显改善骨显微结构的病理变化，使骨小梁厚度(高剂量)明显增加 ($P < 0.05$)，骨小梁间隙和骨髓腔明显缩小 ($P < 0.05$)。其机理与它抑制破骨细胞活性，激活成骨细胞功能，使骨代谢处于骨形成大于骨吸收的正平衡状态，以及升高血钙和血中雌激素浓度，对抗维甲酸损伤性腺等作用有关。

罗小玲等人通过探讨蛇床子总香豆素对骨质疏松大鼠骨密度、骨形态计量学影响以及与血钙、磷、维生素 D 代谢和生长因子的关系。通过对骨质疏松大鼠模型实验分组，结论蛇床子总香豆素能够预防腰椎、股骨上段骨密度丢失，使骨小梁面积明显增加，矿化沉积率增高。

(二) 深圳中医治未病-骨关节炎篇

我市中医药治疗骨关节炎方面，以各医院骨科、康复理疗科、平乐骨伤科医院为代表；鲜见中医药防治方面的报道及成果。

表 3.10 深圳市近年开展的研究课题

课题名称	资助单位	研究年限
发泡疗法治疗膝骨关节炎的临床疗效观察	深圳市卫人委	2010-2012
寒痹酊联合电磁波照射膝关节骨性关节炎的疗效观察	深圳市科信局	2011-2013
改善膝关节的稳定性在膝骨性关节炎治疗中的作用研究	深圳市科创委	2012-2014
牛膝含药血清诱导兔骨髓间充质干细胞软骨定向分化的研究	深圳市卫人委	2013-2015
牛膝调节 CKIP-1 以促进骨关节炎软骨修复的疗效机制研究	广东省中医药局	2014-2016
补肾活血通络胶囊调控早期 OA 滑膜细胞 mi-RNA 的机制	深圳市卫人委	2014-2016
牛膝醇提物对骨关节炎软骨修复作用的分子生物网络机制研究	深圳市科创委	2015-2017
基于 MMP-3、IL-1 β 、TNF- α 含量进行牛膝醇提物与双醋瑞因、硫酸氨基葡萄糖对 OA 的疗效比较	深圳市卫人委	2015-2017
P 物质五 IL-1 在中药外敷治疗膝骨性关节炎中的作用	深圳市卫计委	2015-2017
鹿茸靶向调控 OA 软骨细胞增殖的分子靶向研究	深圳市卫计委	2015-2017

第四节 挑战

一、“无声杀手”对弈早期检测

在深圳，目前骨质疏松的诊断主要依靠临床影像学、骨密度检测及生化检测，然而，这些传统的检查均有一些局限

性，如：特异性不高、易受其它因素干扰、发现晚、灵敏度低、检测局部性、辐射大、价格高。这些局限性使传统骨质疏松检测指标过于单一，无法快速充分精确衡量骨质疏松各阶段的状态，因此无法实现迅速的骨质疏松早期预测和精确的风险评估。

二、多学科与多科室难以融合汇成主流

如同中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会名誉主任委员、北京协和医院的徐苓教授所提到的一样：医学界、科研主管部门及整个社会对骨质疏松症的认识不够，缺乏相应的科普宣教和对医务人员的继续教育，而且由于在专业性上骨质疏松症及骨关节炎涉及骨科、内分泌科、老年病科、妇科、放射科、风湿免疫科等多个学科，但骨质疏松症在各个学科中都不是其主流，因此需要更多的多学科间协调、合作，提高对骨质疏松症等骨病的关注与重视程度，加快学科发展。

第五节 标杆分析

一、 华大基因 - 多组学从基础筛查到诊断产品多线布局

深圳华大基因研究院通过对英国女性骨质疏松症患者及正常人群的微生物宏基因组学研究初步发现在正常人群与骨质疏松症患者中富集的多个宏基因组连锁群（MLG,）。目前该项目相关的文章还未发表，更多的详细结果正在整理中，但是很明确的是骨质疏松症相关微生物的含量与血浆中

微生物 D、钙质、激素、食物或药物代谢物等的浓度呈现相关性。肠道微生物宏基因组与手臂、脊椎、臀部等多个部位的骨矿密度有关，且不同微生物关联最强的部位不同。这些初步结果将在更广泛的人群及动物实验中进行验证。还将开发可以用于预测不同部位骨矿密度的肠道微生物检测手段，为骨质疏松症的社区筛查、自取样送检等无创初筛作准备。

作为初步研究，华大基因研究院收集并提取了类风湿性关节炎患者的粪便，牙菌斑和唾液样本中的微生物组 DNA，运用宏基因组鸟枪法测序技术，并以健康人群作为对照，比较研究了类风湿性关节炎患者的肠道和口腔微生物组群的失调现，并发现 *Haemophilus* 骨质疏松症 *hilus* 在类风湿性关节炎患者中呈现相对缺失的状态，其丰度与类风湿性关节炎免疫抗体的浓度成反比，同时 *Lactobacillus salivarius* 则在类风湿性关节炎患者的粪便、牙菌斑和唾液中均显著富集，在一些严重的病例中，这一点尤为突出。类风湿性关节炎患者的微生物组群，在氧化还原条件，铁、硫、锌和精氨酸的转运和代谢，以及类风湿性关节炎相关抗原的分子拟态等代谢途径中均表现出了异常。而较之传统的血清标志物，类风湿性关节炎患者的口腔菌群能更好地对类风湿性关节炎患者进行病变上的诊断和分类。可以探索建立以肠道和口腔微生物组群为重要指标的类风湿性关节炎病理生理和疾控方法，寻求微生物组群辅助的个性化类风湿性关节炎治疗方案。

二、香港浸会大学- 小干扰核酸技术切入药品研发

RNA 干扰 (RNAi) 是指进化过程中高度保守的由双链诱发的同源高效特异性降解现象。小干扰 RNA (siRNA) 技术是一种转录后基因沉默技术, 可以特异性调控蛋白表达而达到靶向治疗目的。理论上 RNA 干扰可在沉默体内任一基因表达, 具有传统药物所无法比拟的特异性和靶向性等优点, 目前它的应用已从基因组学研究逐步扩展到医学治疗领域。较早就有采用 RNAi 技术干预成骨细胞的体外研究报告, 2012 年香港浸会大学深圳研究院张戈教授团队设计了基于 RNAi 技术的骨靶向传递系统, 在体研究结果显示该技术具有良好的骨靶向特性, 可促进去势后大鼠骨形成显著增加骨量, 为骨质疏松的治疗开辟了新途径。

三、中国科学院深圳先进技术研究院- 孔雀团队带动产学研一体发展

中国科学院深圳先进技术研究院拥有秦岭教授团队、吕维嘉教授团队等一批国际知名骨科学带头人, 并在他们的带动下形成了产学研一体发展的良好局面。

富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP) 是自体全血经离心得到的血小板浓缩物, 当 PRP 中血小板被激活时可释放多种高浓度的生长因子, 如: 血小板衍生因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛

素样生长因子 (Insulin-like growth factor, IGF) 等, 这些因子在促进成骨细胞的增殖、生长、分化和组织的形成过程中起着重要的作用。目前 PRP 已逐渐应用于口腔、整形、骨科、耳鼻喉科、神经外科等领域的组织修复中。骨科领域 PRP 主要应用于韧带/肌腱的修复、骨折部位骨缺损的修复。PRP 在脊柱融合中的应用主要集中在实验研究, 临床研究鲜见报道。

在前期动物实验的基础上, 深圳市人民医院、香港大学深圳医院和中国科学院深圳先进技术研究院合作, 探讨不同浓度 PRP 在退变性腰椎疾病患者脊柱融合术中的有效性及作用机理。这一项目的创新点主要体现在: 1) 首次深入探讨 PRP 促进脊柱融合的细胞和分子机理 2) 将 PRP 与原位自体松质骨结合用于人脊柱融合, 避免髂骨取骨的并发症; 3) 首次比较不同浓度梯度的 PRP 在促进脊柱融合方面的疗效, 为脊柱融合中 PRP 的临床应用提供合适的浓度参考。

深圳先进技术研究院退行性组织与器官研究中心的管敏博士研究团队在间充质干细胞研究与骨质疏松的治疗及药物研发方面有着丰富的研究经验, 主要致力于研究间充质干细胞的迁移和分化的机制, 建立基因敲除和病理小鼠模型, 研究骨代谢、骨质疏松症的发病机理等。他们发现一类新型化和物 LLP2A-ALE, 可促进 MSC 定向迁移到骨表面并促进 MSC 向成骨细胞方向分化, 在雌激素缺乏和衰老导致的骨质疏松

小鼠模型中，LLP2A-ALE 可以显著改善骨量减少，当被注射进血液之后，它募集间充质干细胞并募集这些干细胞到达骨表面，并促进骨生成和修复。他们证明了 LLP2A-ALE 促进 MSC 向骨基质成分羟磷石灰的迁移是通过增加了细胞内 Akt 激酶磷酸化，促进 MSC 向骨表面迁移，修复衰老和雌激素缺失导致的骨小梁和皮质骨的缺失。他们还研究发现不同剂量的糖皮质激素对于骨细胞的自我吞噬和凋亡具有重要影响，高剂量的糖皮质激素会降低骨细胞的抗氧化基因的表达从而导致细胞凋亡，而低剂量的糖皮质激素可以诱导细胞的自我吞噬作用。这一系列研究工作发表在国际顶级期刊 Nature medicine、Stem cells、PNAS 等等。

四、深圳人民医院-携手高校开发新型骨填充材料

深圳市人民医院前期在骨质疏松症临床和基础研究方面开展了大量的工作。在临床方面，团队每年接诊骨质疏松症患者近 4000 人，每年开展骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体成形微创手术近 300 台（在深圳市医疗系统中排名第一）。同时，定期开展骨质疏松症健康宣教及大型义诊活动。目前，通过椎体成形微创介入疗法向病损部位注入的凝固性填充材料聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥（PMMA）治疗效果理想，术后恢复较快，是性价比较高的选择。虽然 PMMA 具有较好的力学性能，却不能直接诱导骨组织生长，与宿主骨之间的界面结合力低，长期植入后材料容易老化，引起松动，导致植入

失败。然而目前 PMMA 仍是临床使用的首选材料。目前联合深圳的企业和高校及科研院所对椎体成形的骨水泥进行了深入的探讨和研究，并研发了极具市场前景的新型骨水泥，如：含锶生物活性骨水泥的研发及海洋生物活性骨水泥的研发。

五、深圳第二人民医院-关节炎自体软骨细胞移植取得突破

目前深圳市退行性关节疾病外科治疗，已经逐步由开放手术转为微创手术，多采用关节镜下修整，并且微创治疗效果也进一步提升。可以诊断及治疗同时进行。目前深圳关节镜下关节镜外科治疗水平较高，特别是拥有国家级临床重点学科骨科的市二医院，更是在关节镜早期诊疗退行性骨关节疾病方面在广东甚至国内都遥遥领先。

而且，深圳市已经开始进行世界领先的治疗退行性骨关节炎的先进手术-自体软骨细胞移植手术。深圳市第二人民医院运动医学科为一名 37 岁的患者陈先生成功地实施了华南地区第一例 MACI 手术，即“基质诱导的自体软骨细胞移植”手术。给大量过去无法治愈的关节软骨严重损伤的患者带来了福音，终止了关节退变的进程，免于进一步变为退行性骨关节病。而手术方法，主要是从非负重区取黄豆粒大小的软骨组织，立即放入特制的培养液中，在 GMP 实验室进行软骨细胞分离，并将之培养、扩增达到一定数目的细胞量时，

再用特殊技术制作成 MACI 膜片. 2 周后进行移植 MACI 膜片手术, 按患者软骨损伤部份的大小将膜片裁剪好, 再用生物胶将膜片粘于缺损部位, 最后用缝线固定, 整个手术过程约为 30 分钟。术后 48 小时后开始进行循序渐进的功能锻炼及关节松动训练, 目前患者恢复良好, 一年后, 移植后的关节软骨将与原来的关节软骨完全一样, 没有结构和功能的差异, 恢复受伤前运动水平。

但是严重的退行性骨关节病, 依然需要进行开放手术治疗, 也就是进行关节置换。目前在改革开放的前沿深圳市, 人工关节置换术已经是一种非常成熟并且被深圳骨关节炎患者广为接受的手术, 它并不全部切除骨关节, 只是将已磨损破坏的关节面切除, 再像镶牙一样套上人工关节, 重新恢复平滑的关节面, 从而有效地缓解疼痛, 改善关节功能, 提高生活质量, 虽然该手术费用相对昂贵。

六、深圳大学医学院-激活组织内源性再生功能开发新一代骨关节疾病新产品新技术

以预防和早期干预早期骨质疏松和骨关节炎等骨关节退行性疾病为核心目标, 选择已有证据提示具有促进内源性干细胞功能活性的制剂, 包括合成化合物 (葡萄糖酸锶、kartagoin) 、食用植物来源 (萝卜硫素、白藜芦醇), 集中开发下列研究:

1、研究上述成分对骨、软骨细胞的功能作用，包括存活、增殖、衰老、细胞外基质的合成分泌等，阐释其作用机理和影响因素；

2、研究上述各成分对各类型干细胞（iPSC、ESC、MSC等）的功能作用，尤其是对干细胞自我更新和向骨、软骨细胞分化的功能作用、作用机理及其调控；

3、应用实验室已建立的骨质疏松模型、骨关节退变模型以及动物老化模型，研究上述成分在动物整体的功能作用、调理和防治作用，并分析其影响因素和作用原理；

4、检测上述各保健品关键成分在骨组织、关节软骨组织的分布及浓度，并与肝、肾、脑与脂肪组织的分布及浓度进行比较分析，探讨其作用效果并排除其潜在副作用；

5 对各保健产品成分的适应个体、适应病期症、适用时间等提出建议方案；

6 实现部分制剂和产品的中试化生产或纯化，筹备产品报批的数据和材料，推进产业化和市场化。

第四章 研究指引

深圳骨质疏松与骨关节疾病总体战略是根据目前深圳骨质疏松与骨关节疾病诊疗技术发展现状及发展趋势，按照《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020）》加快把生物产业培育成为高技术领域的支柱产业和国家的战略性新兴产业的战略目标，以科学发展观为指导，以市场为导向，以产业化为核心，通过自主创新，提升我市骨质疏松与骨关节疾病技术核心竞争力。

本报告相关研究指引，参考国内外前沿发展方向，深入研究深圳市相关领域优势与不足，并分章节为产业链各环节研发指出了方向。

第一节 筛查与预防研究指引

一、总体战略

通过流行病学研究、多组学研究、健康管理系统建立等手段实现深圳市骨质疏松症、骨关节疾病的早检测、早预防、早干预。

二、总体目标

为深圳市骨质疏松症、骨关节疾病新的预测、诊断提供可靠的技术与产品。

1. 构建骨质疏松症、骨关节疾病大数据平台
2. 实现高精度、高通量、多组学骨质疏松症、骨关节疾病早期检测技术，形成行业标志

3. 建立社区医院云健康管理模式，形成全民骨质疏松症、骨关节疾病健康管理早期检测行业规范

三、主要方向

（一）易感人群信息

1. 深圳市高发人群鉴别（人群-骨密度）
2. 生活方式-衰老-骨密度关联研究
3. 结合组学研究的易感人群鉴别

（二）早期筛查

1. 高敏感影像学筛检
2. 新生物标记物早期预警（miRNA 等）

miRNA 一般与脂质或脂蛋白形成稳定的复合物，不论是在冷冻、解冻、过酸或过碱的条件都可以以相对稳定的状态存在，且 miRNA 在人类几乎所有的体液和排泄物中都可以稳定存在并且是可检测的，这也使 miRNA 可能成为诊断多种疾病并判断其预后的生物学标志物。miR-21 因为在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中的血清中表达水平较高，也成为了第一个被发现的作为血清标志物而具有临床诊断意义的的 miRNA。研究发现，miRNA 不仅在 OA 患者和正常对照组的表达水平具有明显的差异，而且在 RA 患者和 OA 患者之间的表达水平也有一定的差异。因此不仅可以通过组织活检来确定 OA 患者与正常人 miRNA 表达水平的差异，还可以通过更简单易行的方法如检测血浆、滑液中的 miRNA 的表达水平来作为新的诊断

OA 的手段。而 OA 患者通常不仅有 miRNA 的表达水平发生变化, 而且炎性因子 (如 IL-1 β 、TNF- α 等) 和蛋白酶 (如 MMP-13、ADAMTS-5 等)) 也是 OA 发病机制中非常重要的因素, 相信在未来通过联合检测包括这些标志物可以为临床早期诊断 OA 和判断 OA 患者的预后情况带来革命性的变化。

3. 骨折风险预测生物指标

4. 多组学研究及危险因素预测

(三) 预防性干预

骨关节疾患给患者造成了肉体乃至精神上的痛苦和折磨, 肢体残疾、疼痛而致生活质量下降, 而且高昂的治疗费用也给社会和家庭带来了沉重的负担, 所以预防骨关节炎的发生, 保持正常的关节功能应从青年开始, 从这一时期就要爱护关节、珍惜关节、善待关节, 根据膝关节炎的发病因素, 应做好下列预防工作。

1. 功能锻炼

不少学者尝试着通过各种方式的肌力训练提高下肢肌力、增强膝关节稳定性以此防治疗膝骨性关节炎取得了较好的临床效果。肌力训练可有效提高肌肉的肌力和耐力、缓解疼痛症状和改善关节活动功能, 并对早期 OA 表现关节源性肌肉软弱有明确改善。相关机理包括: ①关节活动时, 可促进滑液进出关节软骨, 改善软骨的新陈代谢, 阻止或延缓软骨进一步退行性改变; ②关节运动可加强局部血液循环, 促

进静脉和淋巴回流，有利于关节肿胀和炎症的消退；③运动可刺激软骨细胞，促进胶原和氨糖的合成，预防滑膜粘连和血管翳的形成，从而增大关节活动范围，恢复关节功能；④肌力训练可激活抑制疼痛的 β -内啡呔系统，从而减轻疼痛症状；⑤肌力训练可缓解肌蛋白的高速降解，延缓或阻止肌肉萎缩，提高受损的关节囊、肌腱、韧带等关节周围组织的强度，减弱关节的冲击负荷、增加关节的稳定性，从而改善机械性危险因素，防止OA的发生和发展。

2. 合理的饮食

多食含钙和维生素 C、维生素 E、维生素 D 的食物，如青菜、韭菜、菠菜、酸枣、奶类、蛋类、动物肝脏、海鱼、谷类、肉类等食物。过于肥胖者要适当控制饮食，注意调整饮食结构，减少热量的摄入，将体重控制在适当的范围之内，以减轻膝关节上的压力和磨损程度。

3. 健康教育与管理

骨关节病的健康管理要求根据骨关节病发病高危因素特点，积极预防，降低健康人的发病风险同时通过及时有效的治疗，促进骨关节病患者早日恢复健康，改善预后。其体系的建立需要政府卫生行政部门、各级医疗机构以及广大群众共同参与。一方面需要政府重视发展“预防为主，防治结合”的骨关节病防控理念、给予资金、政策上的倾斜。明确社区作为骨关节病健康管理的主体，强化社区在疾病控制

“六位一体”的基本职责，加大对社区投入，做好健康教育与宣传。另一方面要做好社区医疗机构与二级、三级医院的转诊系统的建设，社区做好全科医师培训与全科医疗服务，大医院做好急重病例的治疗与手术。同时需要广大群众加强健康意识，认识并关注骨关节病的危害与防治方法。

新的医学模式的转变，“疾病—心理—社会”的医学模式已经是医学发展的必然。社区医疗机构在骨关节病的防控中将发挥越来越关键的作用，健康管理应该基于社区。同时，“三级预防”是预防医学中一种重要的疾病防控的模式。骨关节病的健康管理可以将三级管理与三级预防有机结合。健康管理需要行政部门及医疗机构的实施推广，更需要普通民众的自我关注与积极配合。参与者的主观能动性在健康管理中发挥非常重要的作用。若在疾病发生之前对其健康危险因素进行控制，在疾病发生之后对患者群进行科学系统的管理，可阻断甚至逆转疾病的发生、发展，因此健康管理是社会医疗发展的必然趋势。三级健康管理模式的提出，必将为骨关节病的防治提供新的思路，为人类健康事业的发展做出更多的贡献。

（四）互联网+骨质疏松与骨关节疾病的健康管理

1. 技术研究难点

- （1） 定量化易跌人群筛查技术和精细化跌倒风险评估技术；

(2) 高精度跌倒模式识别与防跌预警核心算法建模技术；

2. 设备研发重点(以基于社区和家庭的低成本实用化设备为基调)

(1) 骨质疏松筛查与骨密度增强设备研发。

开展社区老人骨密度筛查设备研发，开展基于社区的动态平衡能力增强训练设备和骨密度增强训练设备研发。

(2) 基于智能手机的防跌预警 APP 应用研发。

基于智能手机自有的运动传感器、通讯模块、定位模块的硬件平台，研发防跌倒预警算法，并开发相应的手机 APP 应用程序，以低成本实现防跌预警监测，并具有“预警提醒、跌倒报警、定位追踪、防跌宣教”等功能。

(3) 基于 WEB 的防跌倒健康管理监控平台研发。

可以实现跨平台（只需能上网的浏览器即可登录该系统）、全天候（远程报警，保护老人行动安全）、实时性（实时定位和跟踪，历史运动轨迹回放）、多用户（运动信息后台数据库管理分析）的开展对老人跌倒健康管理，也是移动健康得迫切需求。

(4) 穿戴式防跌倒预警/报警系统研发。

以地低成本的价格，以方便老人随身携带的方式，具备老人防跌倒预警及跌倒后报警功能，开展对老人全天的运动进行追踪、干预和健康管理。

（5）穿戴式跌倒防护安全气囊研发。

对于高危跌倒风险老人，通过穿戴式方式，以实现老人跌倒后左右髌关节、或者颈椎的防护/保护功能，减少老人因跌倒而造成伤害的发生率。

3. 示范和解决方案

应用以上研发技术和设备，构建“教育-筛查-检测-干预”一体化的防跌倒健康管理监控平台技术，开展“居家-社区-医院-机构”的综合老人防跌倒防控解决方案，并探索复制推广方案。

四、 发展成果

- （一） 数据库及分析平台搭建。包括深圳市乃至全国骨质疏松症、骨关节疾病高危人群数据库、多组学研究数据库、致病通路数据库，以及组学分析平台的搭建。
- （二） 发现新的生物标记物。
- （三） 挖掘新的致病机理。提交相应的专利申请和文章发表。

第二节 诊疗与康复研究指引

一、 总体战略

以骨科疾病临床需求为出发点，推动临床影像学、实验室技术等诊断新技术和药物治疗、生物治疗、外科治疗等治疗新技术的发展。

二、 总体目标

探索新的早期诊断方案、疗效高副作用小的新型制剂、新的骨折治疗方案应用于临床,使骨质疏松症、骨关节疾病得到更好的预防和治疗。

三、主要方向

(一) 骨质疏松临床诊疗方向

1. 诊断新技术

- (1) 新生物标志检测试剂盒
- (2) 进口检测技术国产化

2. 治疗新技术

- (1) 药物治疗
 - a) 特立帕肽促进骨质疏松骨折愈合
 - b) 富血小板血浆促进骨质疏松患者脊柱融合
 - c) miRNA 基因治疗
- (2) 生物治疗例如
- (3) 外科治疗

新治疗制剂和材料在临床的应用,例如:

- a) 3D 打印技术在骨质疏松患者骨科手术中的应用
- b) 海洋生物产品在骨质疏松骨折中的应用

(二) 骨关节疾病临床诊疗方向

1. 再生医学治疗方案-组织工程技术

近年来,组织工程技术和再生医学技术取得了多项革命性突破,组织工程技术标志着医学将步入制造组织和器官的

“再生医学”新时代,为各种用传统方法无法治愈的疾病提供了新的希望。组织工程化软骨的问世,为修复关节软骨缺损提供了新的思路。

2. 脐带/脐血间充质干细胞与软骨组织工程

自体软骨细胞作为软骨组织工程的种子细胞,临床效果满意,但在体外扩增软骨细胞过程中,往往伴随着软骨细胞表型的丧失,即软骨细胞发生去分化向纤维细胞分化;此外,自体软骨细胞移植需要二次手术,增加患者痛苦及经济负担。因此,急需寻找新的软骨组织工程种子细胞,实现一次手术修复患者关节软骨缺损。

成体干细胞的研究多集中于骨髓来源的间充质干细胞(BMSCs),但由于获取大量骨髓细胞用于细胞组织工程存在一定困难,并且 BMSCs 随年龄的增加会出现数目及分化潜能下降等问题。脐血间充质干细胞(UCB-MSCs)及脐带间充质干细胞(UC-MSCs)因其来源充足,具有采集方便、发育阶段更原始等优点,逐渐成为种子细胞研究的热点。人脐带结缔组织含有丰富的间充质干细胞。脐带间充质干细胞具备间充质干细胞的分子表面标记,高表达 CD105、CD90 和 CD73 等蛋白,而不表达 CD34 和 CD45 蛋白。此外,脐带干细胞还表达部分胚胎干细胞标记,是一种更为原始的干细胞。在不同的诱导条件下可以分化成骨、软骨、内皮、肌肉、神经等组织。脐带干细胞还具有免疫调节作用,能抑制激活的免疫

细胞增殖、不刺激异体或异种免疫细胞增殖，上述证据表明脐带干细胞存在异体或异种移植时免疫耐受的可能，成为未来理想的软骨组织工程种子细胞。

(1) 新型小分子及多肽类药物高效诱导间充质干细胞向软骨细胞分化

目前，诱导干细胞软骨分化的方法主要有三类：一类是通过添加外源性生长因子或细胞因子、外源性非蛋白质、以及天然或人工合成的细胞外基质成分等诱导干细胞向软骨分化；另一类方法是通过构建能促进软骨分化的某些蛋白或生长因子的 DNA 转染干细胞诱导其向软骨分化；第三种方法是将干细胞与其他具有软骨诱导能力的细胞共培养或应用这些细胞的培养液诱导干细胞向软骨分化。由于基因转染和共培养方法存在致瘤性或病原体污染等问题，难以在临床推广应用。因此，探索新的诱导因子，建立一种效果稳定、成分明确，能够诱导干细胞在体外构建成熟软骨组织的培养体系，是实现干细胞为种子细胞的组织工程化软骨走向临床应用的关键所在。

近年来，通过多肽/小分子化合物定向诱导干细胞软骨分化已经成为研究热点。转化生长因子 $\beta 1$ 、胰岛素样生长因子 1 和碱性成纤维生长因子等已被尝试用作为干细胞分化的调节因子。已从哺乳动物软骨组织中分离出 3 种转化生长因子 β 的亚型，其中转化生长因子 $\beta 1$ 的研究最广泛，其对

骨髓间充质干细胞成骨和成软骨分化的促进作用已被广泛证实并应用。然而，多肽类药物制剂研究领域存在的主要问题是多肽的稳定性不好、体内半衰期短和生物膜透过性差。TGF- β 半衰期短，局部使用易被稀释或者丢失等问题，从而限制了其在组织工程中的应用。因此，急需开发一种 TGF- β 替代品或采用转化生长因子 β (TGF- β) 模拟多肽取代 TGF- β ，为定向诱导间充质干细胞向软骨细胞分化带来新的希望，为治疗关节软骨缺损奠定临床应用基础。

(2) 实现表观遗传调控软骨细胞去分化，维持软骨细胞表型

自体软骨细胞体外扩增是自体软骨细胞移植术 (ACI) 中的关键步骤。然而，在体外扩增软骨细胞过程中，往往伴随着软骨细胞表型丧失，即发生软骨细胞去分化，产生以 I 型胶原为主的细胞外基质，严重影响了 ACI 治疗效果，成为 ACI 治疗关节软骨缺损的瓶颈之一。因此，通过抑制软骨细胞去分化，从而维持软骨细胞表型，获得理想的种子细胞是 ACI 治疗领域亟待解决的关键问题。利用 DNA 甲基化抑制剂调控软骨细胞去分化，明确软骨细胞去分化中的关键 DNA 甲基化转移酶 (DNMT)，并解析 DNMT 调控软骨细胞表型相关基因的分子机制，调控 DNA 甲基化水平维持软骨细胞表型；同时，利用非编码 RNA 调控软骨细胞去分化，明确软骨细胞去分化中的关键非编码 RNA 分子，解析非编码 RNA 小分子调控

软骨细胞表型相关基因的分子机制, 利用非编码小分子维持软骨细胞表型。

(3) 高性能可注射水凝胶的研制及其在软骨组织工程中的应用

水凝胶由于其保水性极高、细胞亲和性强等独特性质, 广泛应用在软骨组织工程领域。目前临床应用或商业化的软骨组织工程支架如 Novocart 3D (胶原-硫酸软骨素凝胶)、CaRes (I 型胶原凝胶)、Cartipatch (由琼脂糖和藻酸盐组成) 和 Hyalograft C (主体成分是透明质酸) 等, 这些产品都被证实成功运用于软骨修复。但它们存在如力学性能不佳、不可注射或不易固定而从缺损部位流失等缺陷, 因此, 研制一种新型的具有良好力学性能和降解性能的可注射水凝胶同时解决上述缺陷成为近年来医学和生物材料学领域的一项重要课题。

近期研究表明, 利用丙烯酸酯基修饰的 β 环糊精与明胶分子上的苯环进行主客体结合, 经由紫外光聚合方式凝胶, 可构建出一种新型超分子水凝胶。该水凝胶具有良好的可注射性、自愈性、促软骨再生修复能力以及远高于通过化学交联制成的明胶水凝胶的力学性能, 同时能够极好地粘附于组织而不易流失, 具有很好的临床应用前景。在此基础上通过分子杂化形式引入无机硅网络将可进一步提高超分子水凝胶的力学性能和降解性能并使其可控。通过糅合超分子体系

与杂化体系两者的优势，有望研发出接近理想软骨支架的新型水凝胶材料。

(4) 利用 3D 打印技术制备软骨组织工程支架

与传统的软骨组织工程支架制备技术相比，三维打印技术可解决支架的孔径尺寸和孔隙率的控制问题。低温沉积制造 (LDM) 技术，又称低温快速成型技术是在传统三维打印基础上发展的新的支架制备技术，不但可以制备具有规则的打孔结构，还能使支架具有微米级的次级孔结构。此外，低温下成型，避免其他快速成型技术 (FDM、激光烧结等) 在热相变过程对高分子材料的破坏，并可对非均质材料进行支架制备。相比基于激光设备的成型工艺，LDM 操作简单，设备廉价，运行成本较低，因而在组织工程支架制备中具有广阔的前景。

在软骨组织工程支架材料研究领域，近期有研究利用 LDM 打印了弹性材料左旋乳酸-己内酯共聚物 [P(LLA-CL)]，该支架具有良好的一级和次级孔径结构，其孔隙率高达 85% 以上，具有应用于组织工程软骨修复的良好前景。在此基础上，加入天然高分子材料如 I 型胶原蛋白和硫酸软骨素等有望解决支架生物相容性问题；通过设置打印参数，缩小所打印支架的孔径尺寸，也有利于提高支架的力学性能。利用 3D 打印技术制备的参数可控的软骨组织工程支架在软骨修复领域将有广阔的应用前景。

3. 生物治疗： miRNA 基因治疗

鉴于越来越多的 miRNA 被发现与 OA 的发生、发展有着密切的联系，这也使得将 miRNA 作为 OA 治疗的新靶点成为了可能。虽然将 miRNA 应用于临床上诊断和治疗 miRNA 还未取得任何突破性进展，但是已经有许多科学家通过建立 OA 的体外模型研究将 miRNA 作为治疗 OA 的靶点。研究表明，在发育的软骨组织特异表达 miR-140 可抑制炎症分子，同时可能与雌激素及其受体 ER 的作用相关联，对骨关节炎有重要作用。此外，通过应用 LNA（锁核酸）拮抗 miRNA 的功能可以达到治疗和干预 OA 和其它疾病的目的，如 Elmen 等人用 LNA 将非人类灵长动物的肝脏表达的 miR-122 的功能沉默，不仅在其血浆中检测到总胆固醇浓度持续的下降，而且在实验动物身上没有发现任何的毒性反应或者病理变化。虽然这类技术方法尚未能够应用于治疗 OA，但是为通过拮抗 miRNA 的功能治疗 OA 提供了新的方法。

4. 新型小分子药物

我国对于退行性关节疾病的药物治疗研究工作起步较晚，尤其在发病的分子机理、靶点发掘方面的基础研究不够，导致新药研发等方面存在很大问题，但同时我国对于退行性关节疾病的治疗药物开发有很大的发展潜力。最近几年靶向性针对细胞信号转导途径中各种成分、阻断信号转导的小分子药物的研究和开发取得了飞速进展，研究前景广阔。其次

针对退行性关节疾病重要病理靶点进行药物开发将成为主流，特别是 COX-2、MMP-13 及 Adamts-5 这几个重要靶点的小分子抑制剂及多肽类药物将是未来突破点所在。

（三）中医诊疗方向

1. 骨质疏松

（1）中药作用机理研究，尤其是单味中药及其单体的研究。

（2）临床疗效研究，重点是大样本、足疗程、多中心、随机、双盲、对照的前瞻性临床研究。

（3）中西医结合疗法的疗效研究。

（4）针对骨质疏松症骨痛的止痛药物、针灸、针刀研究。

（5）体质辨识在流行病学和治未病中的应用。

2. 骨关节疾病

现代中医药对防止软骨细胞凋亡，促进软骨细胞修复有重要作用，中医药对退行性骨关节炎有确切的疗效，是一种安全而有效的治疗方法，中西医结合治疗退行性骨关节炎是一个值得进一步发展的方向。未来研究的方向主要是：

（1）中药复方制剂研究：口服体内干预、外用经皮吸收干预、关节腔内注射干预及其机制研究。

（2）中药单味药物研究：口服体内干预、外用经皮吸收干预、关节腔内注射干预及其机制研究。

（3）中药有效成分研究：口服体内干预、外用经皮吸收干预、关节腔注射干预、中药有效成分+组织细胞干预及其机制研究、中药有效成分+组织细胞+组织工程支架体外移植干预及其机制研究。

（4）中药制剂剂型研究：超微配方颗粒、静脉注射剂剂型、关节腔内注射剂剂型、经皮外用吸收剂型、自发热外用剂型。

（5）证候规律及其中医古典药物研究。

（6）推拿手法研究：利于关节生物力学稳定的新型手法研究。

（7）针刀技术研究：基于解剖基础，制备新型针刀或新型针刀术式。

（8）针灸技术研究：针刺或灸法镇痛机制的研究。

（9）中医药与“互联网+”结合研究：中医诊断技术结合移动医疗、穿戴设备及其产品研发；中医治疗方案结合移动医疗、穿戴设备及其产品研发。

（10）中医治未病研究：中医治未病理论研究及其机制探讨、治未病中心推广、中医特色体操运动推广、保健药品或保健康复器械开发、治未病理论与“互联网+”结合研究。

（11）中医药机制研究技术：

1) 蛋白质组学：SILAC、iTRAQ/TMT、label-free 等。

2) 代谢组学：磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化、SUMO化等。

3) 基因组学：CRISPR/Cas9 技术、TALEN 技术、小分子 RNA 技术、高通量测序等。

4) 免疫病理学：免疫荧光等。

5) 细胞学：细胞培养、流式细胞表面抗原鉴定、细胞周期及凋亡、免疫细胞化学等。

四、 发展成果

一系列具有实际意义的骨质疏松症、骨关节疾病诊断与治疗方案。

第三节 疾病机理与药物靶标研究指引

一、 总体战略

根据“研究-开发-研究”的思路，从骨质疏松成骨、破骨相关信号通路、软骨细胞分化及稳态失衡、成骨调节性小分子、诱导干细胞成骨分化、骨质疏松成骨治疗新型制剂研发等方面开展研究。从发生机理和药物靶标两个方面具体着手研究：

二、 总体目标

在《全民健康科技行动方案》中提到对“老年疾病防、诊、治技术综合研究与应用”，“重点开展……骨质疏松症的综合干预研究，……建立骨质疏松性骨折危险因素的不同干预方案与实施措施，为骨质疏松性骨折发生率下降 1~5%

提供技术支撑”；“重点开展骨关节炎、功能性胃肠病、消化性溃疡等常见病、多发病的防、诊、治新技术研究，制定规范化的诊疗方案，提出我国骨关节炎临床阶梯治疗的优化规范治疗模式方案及临床应用效果评价方法”。这些研究目标同样适用于深圳市，也是深圳市对本路线图实施后的期冀。

计划以3年为期，具体目标如下：

近期目标：在3个月-6个月内，通过充分的讨论和调研，制定研究战略，并确定研究规划。

中期目标：在未来的两年半中，在研究战略和研究规划框架之下，1) 建立具有相当研究实力的、相关领域的专业研究平台，不但承担研究任务，同时还承担为同领域内的“产-学-研-医”服务的任务；2) 开始对本领域内项目进行小规模专项资助。通过认真评估，了解研究平台、研究项目的运行状况，研判研究平台、项目对本领域基础研究的意义及对长期发展的贡献。

远期目标：在不断修正和完善近期和中期目标的基础上，在计划的第三个年度开始进行大项目技术攻关。根据前期的研究进展，有计划选择有实质性进展、有长远目标的项目进行整合和技术攻关。在研究期间，通过年度报告跟踪研究进展，通过结题论证评估项目情况。

开展骨质疏松的分子机制及新药靶标研究，结合临床开展再生医学研究，产生一系列具有国际影响和自主知识产权

的创新研究成果。产生骨质疏松机制及目标研究成果，并据此研发骨质疏松的诊断、预防和治疗产生重要影响的技术和产品。

三、主要方向

无论是原发性还是继发性骨质疏松症，抑或是哪种致病因素导致的骨关节炎，这些疾病在发生、发展过程中都涉及到多种因素如内分泌因素、过多使用激素等药物、营养因素、机体疾病因素以及其他因素，并有多种组织、多种系统参与其中。在针对这类疾病的临床、基础研究中，关于早期的检测和预防的研究非常重要，同时也有诸多治疗相关的重要研究。

表 4.1. 骨质疏松症研究中的重要发生机理及药物靶标

骨质疏松症研究	
发生机理	药物靶标
骨重建与骨转换调控（分子、细胞、组织、器官、系统生物学网络）	WNT 通路分子
骨组织再生（血管、神经）	细胞黏附信号通路
成骨血管生成与耦联骨形成	泛素化、类泛素化、自噬
生物力学骨调节	肌肉因子
骨科疾病动物模型及其评价体系	脂肪因子
干细胞分化	神经肽
骨组织细胞相互通讯	

表 4.2. 骨关节炎研究中的重要发生机理及药物靶标

骨关节炎研究	
发生机理	药物靶标
软骨细胞代谢异常	细胞黏附信号通路
软骨细胞的发育分化	Epigenetics 干预

软骨下骨形成与骨关节炎的关系	自噬体信号
无菌性炎症 干细胞分化与发育，迁移（再生医学）	PKC 通路 CD40
Epigenetics 骨重建与骨转换 血管生成 疼痛机制	胆碱能受体抗炎通路 Wnt 通路 TGF-beta 信号通路 NGF 相关分子及信号通路
模式生物	

（一）骨平衡微环境及其中细胞功能改变的影响

间充质干细胞 (Mesenchymal stem/stromal cells, MSCs) 是起源于中胚层中的一类非造血系的、贴附塑料培养皿生长的、成集落成长的、在体外能分化成脂肪、骨和软骨的细胞。MSCs 最早提取自骨髓中，BMSCs 仍是研究 MSCs 时的主要研究对象。MSCs 在其生存微环境中所起的作用是研究者们越来越感兴趣的问题。

包括药物/化学因素、生物因素、物理因素等众多因素能够影响骨髓微环境中 MSCs 的分化和增殖，并最终影响周围环境和诱导因素决定 MSCs 分化方向，决定骨代谢是否失衡引发疾病。近年来通过模拟微环境以求更好的扩增 MSCs 的研究主要集中在生化信号因子的使用、仿生三维生长培养环境的提供、被认为有益的物理因素/力学刺激，全身性/原位脂肪及其分泌代谢产物对 MSCs 的生存、功能的影响等方面也逐渐得到重视。以下列出的是近年来广泛研究的一些因素：

1. 细胞生化因素对骨平衡微环境及细胞的影响

成年哺乳动物体内，最早被认定有微环境 (niche) 生长特征的间充质细胞类型就是成骨细胞(图 2)，并对造血干细胞在骨髓中的分布及体外血细胞生成起作用。研究发现多种生长因子如 VEGF、bFGF、PDGF-BB, 转录生长因子如 TGF- β 1 等对 MSCs 的分化、增殖作用很大；经典及非经典 WNT 信号通路分子对 MSCs 有不同的影响；另外，其他信号通路及调节因素如细胞黏附信号通路、泛素化、类泛素化、细胞自噬、肌肉因子、脂肪因子等均具有研究意义。

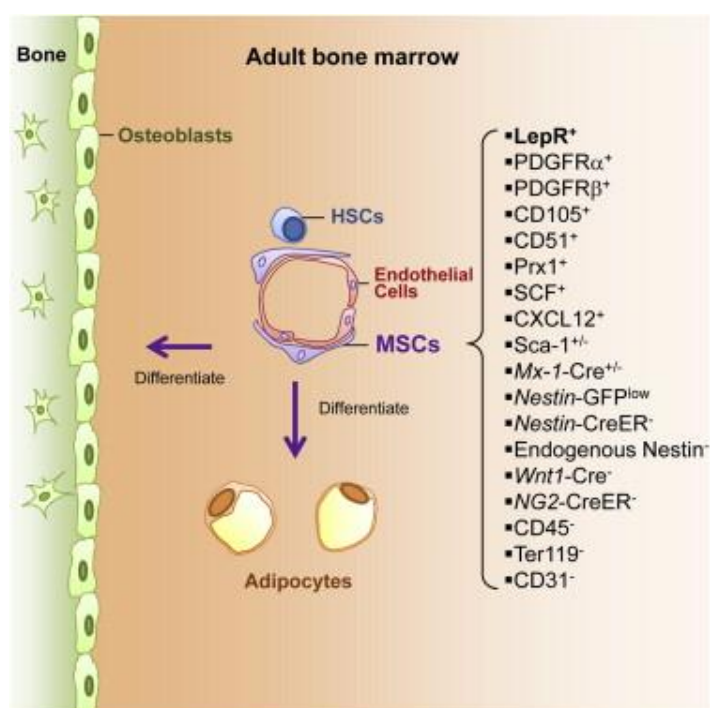


图 4.1. 成年小鼠骨髓中 MSCs 中已知的细胞标志物[23](Zhou 等, 2014)。

2. 糖、脂等能量代谢失衡对骨平衡微环境及细胞的影响

糖代谢、脂肪代谢与骨代谢之间关系极为密切，相互作用和影响。例如，小鼠胫骨骨髓内的脂肪组织储存模式包括骨重塑活跃的胫骨近端处脂肪组织和很少发生骨重塑、沿骨内膜呈环状密集分布的胫骨远端脂肪细胞。脂肪组织在骨内的存在方式、脂肪细胞的区域划分、对骨重塑功能的差异提示：脂肪细胞在为骨重塑提供能量和细胞因子的同时，它们在骨重塑方面也会产生负面作用。

3. 衰老及内分泌失调因素

研究发现，随着年龄的增加，成体组织干细胞的功能性储备在减少，这在很大程度上削弱了组织器官的再生潜能。同样，在骨组织老化过程中，相关干细胞数量和活力的下降会导致组织退化，再生能力降低。机体老化过程中 MSCs 生物学特性及功能的改变可能由于其本身的衰老所致，也可能由于其生存的胞外环境受到衰老的影响，从而抑制祖细胞增殖和干细胞的自我更新，衰老机体中干细胞的损伤是导致机体组织再生能力下降的关键因素，有研究结果表明了骨自然衰老过程中间充质干细胞(MSCs)的自我更新和定向分化能力的下降，是导致骨质疏松症发生的中心环节。然而，由衰老引起的 MSCs 功能下降的分子机制目前还不清楚。因此，研究自然衰老状态下，导致 MSCs 增殖和分化能力下降的分子调控机制，对于临床治疗骨质疏松意义重大。

4. 营养与微量元素缺乏因素

深圳市近年已有多家研究单位、医院和企业开展骨质疏松治疗的干细胞及骨修复材料等方面的研发，但是对于骨材料和干细胞相互作用的研究仍停留在表面，这一方面忽视了干细胞在不同微环境影响下的骨再生重建，另一方面不利于骨质疏松材料在骨再生修复作用方面的研发。研究改善 MSC 成骨分化的微环境，逆转 MSC 的衰老状态，促进其成骨定向分化效率。分析明确影响骨修复微环境的碱性微量元素以及是否微量元素能够提高衰老骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化能力，研发促进干细胞成骨定向分化的新技术和方法，将为干细胞治疗与新型骨质疏松骨再生材料在临床上的应用提供重要的技术支持。

（二）大数据导向的组学研究

高通量组学技术是以大数据为导向，以大样本统计学为基础的研究模式，从基因组、转录组、蛋白质组、代谢组以及表观组等角度出发，对疾病展开全方位、多层次的研究。

在基因组水平，可以通过遗传变异的角度研究，获得疾病的潜在变异位点以及它们与疾病发生的关联性，然后根据这些位点和相关性进行疾病风险评估，分析不同个体将来患疾病的风险系数。在表达调控水平，如小 RNA 测序技术可以用来检测已知小 RNA 及预测新的小 RNA，这些小 RNA 不仅可以作为疾病诊断分子标志物，还可以做药物靶点预测，

预后评估等。在代谢组水平，检测可能与疾病发生相关的特异性代谢物，能够很好地反映疾病的发生状况，进行无创、准确的检测及临床分型分期。

总体来讲，组学信息在疾病医疗方面的应用主要体现在：疾病早期预测和筛查、疾病早期诊断、疾病治疗和药物敏感性检测、疾病预后监测等。分别从基因组、miRNA 和代谢组三个水平来阐述骨质疏松的组学研究现状和进展。组学研究的发展将极大地补充甚至替代目前以生化指标，如血清雌二醇、骨钙素、碱性磷酸酶、总钙、I 型前胶原羧基肽、尿羟脯氨酸、尿钙等或骨密度测量等为主的诊疗指标。

（三）研究工具：实验动物模型、先进药物递放方式、专业研究装备等

1. 实验动物模型

随着骨质疏松症预防和治疗的发展，要求对这一疾病更深入和更广泛地了解，在骨质疏松症的研究中，模型动物被广泛使用。正确选择和建立一个理想的骨质疏松实验动物模型，是开展骨质疏松研究和相关治疗工作的基础。目前可用于骨质疏松实验研究的动物主要有大鼠、小鼠、兔、羊、犬、猪、非人灵长类动物等，它们在实验研究中均有各自的优缺点。

除了已在本领域使用多年的造模方式如手术法、激素法、废用法等常用实验动物模型外，我市应大力开发有自主知识

产权的转基因动物模型用于肌骨系统疾病的研究以及药物的检验与开发。

如适合于研究骨折治疗的作用机制 Runx2 过表达小鼠模型, Runx2 是一种成骨分化特异性转录因子, 通过诱导 RANKL(核因子- κ B 受体活化因子配体) 并抑制 OPG 促进破骨细胞分化。过量表达 Runx2 的小鼠成骨细胞成熟受阻, 破骨细胞的分化和成熟上调, 骨转化加强, 小鼠出生后不久即发生严重骨量减少, 且随增龄严重, 能导致 OP 和自发性脊柱骨折。可用于研究 OP 发生早期的骨保护素(OPG)基因敲除(OPG^{-/-})小鼠模型, 由于破骨细胞生成过多, OPG^{-/-}表现为 OP。该模型具有全身 OP 发生情况稳定、动物本身未受外界因素干预等优点, 但 OPG^{-/-}小鼠表现出低体重和骨骼畸形, 不利于长期研究。而 RANKL 过表达小鼠模型表现出严重的 OP 伴破骨细胞大量生成, 该模型 6 周起出现骨量下降, 2~3 个月时骨小梁已非常稀疏。相较于 OPG^{-/-}小鼠模型, 该模型小鼠体重正常且不会出现骨骼畸形。

还有用于药物治疗骨量减少的新药开发的老化星形胶质细胞特异性诱导物(OASIS)基因敲除(OASIS^{-/-})小鼠模型; 能较好模拟老年性 OP 特点的 klotho 基因敲除(klotho^{-/-})小鼠模型。

利用国家自然科学基金委关于动物模型的支持计划，加强自发性退行性疾病动物模型的鉴定分析和疾病机理研究，推进其用于骨关节疾病再生修复治疗和药物研发。

2. 先进药物递放方式

包括靶向给药在内的先进药物递放方式的研究在骨质疏松症等疾病的治疗中有着重要意义。深圳先进技术研究院转化医学研究中心的秦岭教授课题组曾在 Nature Medicine 杂志上介绍了利用靶向技术将 siRNAs 递放至骨组织微环境骨形成层沉默抑制成骨基因的方法。除了纳米载药、靶向给药外，结合新型生物治疗药物、新型载体、新型给药途径、先进药物传递技术等研究都亟待加强。

3. 专业实验研究装备的研发

目前，各种骨密度检验设备如 DXA、定量 CT 等已较广泛地应用于实验室研究中，为判断模型制备、治疗措施的有效性等提供了直观的指示。用于检测包括骨长度、直径和厚度的测定，骨弹性极限载荷，断裂载荷和刚度测量，长骨抗弯力，最大挠度，扭力矩，抗扭转强度极限及线应变等参数不同的骨生物力学测试设备也为研究提供便利。新型光学、力学研究设备如光声成像、双光子成像、原子力显微镜等在骨组织及骨组织工程材料内血管生成的微观无创成像研究以及骨组织微观结构力学的研究上为我们打开了新的视野。

在模拟失重研究方面，目前生物学实验室中采用的设备仍源自 1980 年代的设计，在实验过程中动物始终处于较强的应激状态下，难以很好地模拟机体自然条件下的生理及病理状态。特别是近年来的研究还发现，骨代谢与能量代谢、脂代谢之间密切相关，并在不同程度上受中枢神经系统的调控，因此对于准确了解骨丢失的机制有诸多不利因素。处于微/低重力环境中哺乳动物体内发生的骨丢失与骨质疏松症患者早期开始破骨细胞的动员很可能源于相同的机理，在合适的模拟失重实验仪器上建立废用性肌骨组织系统退化实验动物模型，结合高通量基因及非编码 RNA 的筛查，有望找到更深层次的骨组织失衡的细胞、分子机理。

（四）药物靶标研究：新药、传统药物、老药新用

基于上述核心技术的研究与开发，最终的目标为研发具有良好治疗效果、有自主知识产权的相关治疗药物，通过开发新药、筛查获取传统药物有效成分、老药新用等方式达到药物开发目标。

例如：

1. 骨质疏松症方向：

- （1） 建立在（活）体骨力学测试平台及骨折风险评估系统；
- （2） 形成和完善防治骨质疏松症中药新药研发的国际标准，在中药抑制脂肪促进成骨防治骨质疏松症以

及提高肌肉功能方面预防骨质疏松骨折方面进行深入研究，并在此基础进行传统中药二次开发；

- (3) 骨靶向递送系统的研发；开发防治骨质疏松症的 microRNA 和 SiRNA 药物。

2. 在骨关节炎方向：

- (1) 结合中医药治疗 OA 新疗法和机制及现代医学最新技术指导下的 OA 发病机理及治疗研究，联合应用中一西医手段，对 OA 发病和治疗的转化型研究提供指导。
- (2) OA 的病理发生涉及骨-软骨界面的改变，包括骨形成和骨吸收相关分子及信号通路，软骨细胞肥大化，血管与神经生成相关分子及信号通路，以各个环节的关键分子如 TGF β 及其受体，Wnt 信号通路相关分子等为靶标进行干预，设计相关多肽和小分子化合物，以及利用小核苷酸干扰，开发新的治疗药物。
- (3) 运用“蛋白质折叠码技术 (PFSC)”，以 RA 药物已知的治疗靶点为核心研究对象，探索 FDA 已经批准临床应用的药物库中潜在的可与其紧密结合的靶点药物，而后对筛查出的药物进行生物学有效性验证，推动类风湿性关节炎治疗药物的临床研究。
- (4) 核酸干扰作为一种简便的研究工具正得以广泛应用，利用小核苷酸干扰靶向治疗 RA 也成为治疗 RA

的一条新的有效途径，我们研究筛选采用特定的小核昔酸片段抑制潜在引起 RA 的基因低氧诱导因子 (HIF)，从而达到治疗 RA 的目的。

- (5) 在机理研究方面通过研究中药单体染料木素，葫芦素等作用于关节滑膜细胞时细胞信号转导通路上 PI3K/Akt, NF κ B, HIF 等信号分子表达的变化，进一步阐明中药在 RA 治疗中的作用机理

四、发展成果

(一) 新的治疗靶点

通过研究骨质疏松与骨关节疾病发病的分子机理，干细胞成骨分化的过程，微环境对骨重建的影响，以及与衰老进程的相关性，发现骨质疏松与骨关节疾病新的治疗靶点。

(二) 新的治疗方法

通过研究药物的骨特异靶向投递系统，干细胞的骨靶向迁移及成骨的定向分化调控，结合转化医学和再生医学探索新的骨质疏松及骨折的治疗方法。

(三) 新的致病机理

研究骨质疏松与骨关节疾病的发病机理，骨重建的微环境、干细胞的迁移、分化、衰老等机理，为发展新的骨质疏松与骨关节疾病治疗方法提供理论依据。

(四) 新的药物候选物

研发可用于治疗骨质疏松症或骨性关节炎的药物，包括化学药物（中药或活性化合物），生物药物（抗体及核酸类药物）

（五）动物实验平台

在目前深圳市比较成熟的动物实验平台基础上，联合深圳市药检所、疾病控制中心、深圳先进技术研究院、北京大学深圳医院、深圳大学等动物中心，借助 ZFNs、TALEN、CRISPR/Cas9 等新一代基因组编辑技术通过已知或潜在的骨相关疾病相关的基因敲除、敲入技术以及诱导表达技术，建立基因修饰的单基因或多基因动物模型。建立新型的骨关节疾病的动物模型，开展骨关节疾病的分子机制及新药靶标研究，产生一系列具有国际影响和自主知识产权的创新研究成果。

第四节 产品开发研究指引

一、总体战略

开发抗骨质疏松与骨关节疾病的创新药、大品种仿制药、新型给药技术、功能性食品与保健品、组织工程与干细胞产品，促进我市骨质疏松与骨关节疾病产业发展。

二、总体目标

从整体水平上看，深圳治疗骨质疏松和骨关节病药物领域已经拥有自己相对成熟的产品，但产品涉及种类和企业较少，市场份额也相对较低，产品线单一；且整体创新能力还

不够，多数产品还停留在仿制阶段，少有具有挑战性的创新产品，同时很容易被取代。

据此现状，总体发展目标可定位于：1、致力于创新，开发创新药品和新型保健品、功能食品；2、完成仿制药一致性评价，提高仿制药质量和市场竞争力。3、开发新型给药技术。4、利用优势，着重干细胞和组织功能的研究。形成具有竞争力的骨质疏松与骨关节疾病产学研医联合的产品研发和生产体系。

三、主要方向

（一）药品

1. 创新药：

（1）抗体药物

抗体药物具有靶向、特效和低毒等作用特点。目前，深圳市虽有骨关节病方面的抗体药物进入了临床研究阶段，但总体研发实力较国外相比差距还比较大，大多数企业还处在仿制阶段。为了提高抗体药物总体生产技能和水平，未来发展方向为：

a) 有意识地推动产学研结合使其互为合作伙伴

深圳市，骨质疏松基础研究人才主要集中在医院和大学，且多为学者型人才，其技术成果缺乏市场导向的指引意识。在此背景下，若能有意识地推动产学研结合使其互为合作伙

伴，或构建产业联盟，发挥各自的优势，努力掌握部分核心技术，才能实现“共赢”。

b) 关注专利申请策略

生物医药行业具有高风险、高投入、高收益的特点，因此在抗体药物领域更合理的保护范围是‘宽而不泛’的专利申请。保护范围过“泛”的专利申请可能会使得专利权的获得周期过长，在此期间，企业的竞争对手可能会利用更新的技术就相关主题进行申请，使得先申请的企业处于被动局面。鉴于此，建议申请人可先使用“产品”技术方案进行专利申请，在竞争中抢占有利的地位，而后通过对“优选效果”的应用技术方案进行专利保护，达到延长优选的用药方案的专利保护期限的目的。

c) 提高企业抗体药物研发核心技术

通过抗体小型化，寻找特异性更强的作用靶点等提高抗体特异性和亲和力，减少其他不必要的分子间反应，更加系统可靠的抗体安全性评估，降低抗体来源母体基因型的未知风险，提高安全性。卡法蛋白表达量更大的细胞与容量更大的培养罐，及效率更高的生产方式（如大范围使用一次性培养袋），节约生产成本，提高单位时间内的产量。

优化抗体药物筛选技术，抗体靶位选择，抗体筛选，优化设计技术。提高表达培养技术：成熟的多类型细胞表达平

台，高效的发酵表达能力。提升纯化技术：通过高水平的纯化工艺保证单抗产品的纯度和收率。

（2）抗体偶联药物

目前，抗体偶联药物（ADC）主要应用于肿瘤领域。ADC药物由单克隆抗体、高效应的细胞毒性物质以及连接臂三部分组成。抗体药物的研发难点在于：1）靶标与抗体的选择；2）接头与偶联技术；3）负载药物；4）ADC药物的质量属性分析。

抗体偶联药物在试剂操作中是一项复杂的技术。目前，深圳市暂没有单位开发治疗骨质疏松的抗体偶联药物。

（3）小分子药物

小分子药物具有广泛使用，理论成熟等优势。目前，深圳市骨质疏松和骨关节病治产品多为小分子药物。小分子药物开发的流程是靶点鉴定和确认，Hit 鉴定，先导化合物发现，先导化合物优化，临床前开发，临床开发。基于此，建议：

a) 加强研究机构与企业的交流

深圳市具有相对比较完善的骨质疏松研究机构和研发团队，在药物靶标方面也取得了一定的进展。因此，加强研究机构与企业的交流，可为企业建议新的小分子药物靶点提供参考。加强机构和企业的合作，有利于促进新的有价值的

靶标成药。同时，加强医院与企业的沟通，可协助企业进行市场定位。开发市场亟需产品。

b) 提高企业研发技术

企业需不断提高自身的研发技术，如靶点鉴定和确认技术，先导化合物合成和优化技术，高内涵细胞水平分析技术等。

c) 重视药品质量

企业应着重药品质量，按照国际通用技术原则的标准进行研发，鼓励企业同步进行国外市场的注册，积极扶持通过FDA、EMA 等市场注册的品种。

2. 大品种仿制药：

深圳目前治疗骨质疏松和骨关节病的药物大部分为仿制药，开展仿制药质量和疗效与原研药一致性评价工作，对提升深圳市制药行业整体水平，促进医药经济结构调整和产业升级，提高医药产业国际竞争能力，满足公众用药需求，都具有十分重要的意义。

深圳市所有企业的仿制药品，如特立帕肽、鲑降钙素、帕米膦酸二钠、唑来膦酸等均需按照 CFDA 仿制药质量和疗效一致性评价工作的要求，开展大品种仿制药一致性评价工作。

3. 新型给药技术:

目前，治疗骨质疏松的药物多以注射的方式给药，这大大降低了患者用药的便利性和顺应性。如深圳市企业目前正在研发的特立帕肽，该产品是一种多肽类药物，多肽类药物稳定性差、半衰期短，常常需要频繁给药。因此，通过对多肽药物的结构进行修饰、或将药物制成微球缓控释剂型等方法来提高药物的稳定性，延长药物半衰期，减少给药次数，方便临床用药。

研究人员当前面临来自两方面的挑战，一方面是为已有的药物发现更安全、更有效的给药赋形剂。另一方面要为新型给药系统（delivery systems）。基于此，新型给药技术未来几年的发展方向将着重于新型药物赋形剂和给药系统的开发，建立多肽类药物的化学修饰平台、缓释控释制剂平台、非注射给药平台、天然产物修饰平台。

（二）干细胞与组织工程

1. 人工骨

（1）活性骨支架

通过材料成分和性能的改进，使材料具备更优越的成骨性能和加速骨缺损愈合的性能。另外，通过不同材料复合、材料纳米化、材料多孔通孔化的等新型材料制备手段来调整材料的降解速率，最终实现与自体骨同等效果的活性骨支架材料的开发。

（2）微创可注射骨

将骨材料可直接微创注射至细微或复杂的骨缺损区域，对周围组织及供血破坏小，手术并发症少，可广泛适用于孔隙较小、形状复杂的骨空腔或缺损的治疗，还能用作骨粘合剂粘结碎骨。

（3）3D 打印个性化骨支架

一是利用 3D 打印技术加工制造个性化骨缺损产品，实现复杂形状的骨组织修复；二是利用 3D 打印技术将三维多孔支架材料与生物分子材料进行组装后植入人体，能释放各种化学介导、物理介导和生物介导，实现协同调控细胞周期、基因激活、介导细胞粘附、增殖、分化的功能，实现活性生物医用材料制造技术的突破。

（4）适体功能化纳米材料

智能纳米材料能够标记反馈患区很多数据及信息，帮助医生更全面了解患区的情况，做出更合理的治疗方案。同时，智能纳米材料还能监控植入人体的材料或药物的作用过程和最终去向，让患者和医生可以随时了解病情进展。

2. 人工椎间盘/关节/内固定系统

（1）适合国人骨骼特征的人工颈腰椎间盘等小关节产品研发。

建立中国人种群体（性别、年龄、地域差异）的颈腰椎关节解剖学数据库，并由此设计适合特定人群的骨关节产品。

通过表面处理改善关节面的耐磨性能，将显著提高关节假体的安全性和有效性，实现国产化零的突破。

（2）关节个性化设计

随着快速成型工艺在骨关节领域进一步成熟，骨关节将开发定制个体化关节与型式关节，以满足不同人群、不同个体的使用需求。

（3）新型颈腰椎关节固定系统的研发

以提高手术成功率和效率，减少并发症的新型颈腰椎关节固定系统的研发。

3. 细胞治疗：关节与脊柱疾病的干细胞治疗（自体）

开拓骨关节组织干细胞新类型新亚群的分离鉴定技术，研究其临床级和规模化体外扩增技术，比较研究不同来源（脂肪组织、骨髓以及关节滑液等）干细胞对骨关节退行性变的放、治作用。

四、 发展成果

完成临床申报、开展临床试验、获得生产批件、专利申请、文章发表。

第五章 发展路径

第一节 筛查与预防发展路径



第二节 诊疗与康复发展路径



第三节 疾病机理与药物靶标发展路径



第四节 产品开发发展路径

