



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

骨/软骨类器官技术变革骨/软骨疾病临床诊疗策略

李祖浩, 陈晓, 苏佳灿

引用本文:

李祖浩, 陈晓, 苏佳灿. 骨/软骨类器官技术变革骨/软骨疾病临床诊疗策略[J]. 中国临床医学, 2024, 31(3): 335-342.

Li Z H, Chen X, Su J C. Bone/cartilage organoid technology transforming clinical diagnosis and treatment strategies[J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(3): 335-342.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240493>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

不同细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的研究进展

Research progress of exosomes derived from different cells in degenerative diseases of orthopedics

中国临床医学. 2020, 27(6): 1046-1051 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192188>

胰高血糖素样肽在骨质疏松症中的研究进展

Research progress of glucagon-like peptide in osteoporosis

中国临床医学. 2018, 25(6): 997-1002 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180744>

复旦大学附属中山医院多发性骨髓瘤诊疗规范(v1.2019)

Practice guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma in Zhongshan Hospital, Fudan University (v1.2019)

中国临床医学. 2018, 25(5): 855-859 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20181069>

内耳有限元模型的研究现状

Research status of inner ear finite element model

中国临床医学. 2021, 28(4): 695-698 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200316>

骨科植入物表面抗感染修饰及其骨整合性的研究进展

Advances in surface modification of orthopaedic implants for anti-infection and osseointegration

中国临床医学. 2017, 24(1): 134-140 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160763>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240493

· 专家述评 ·

骨 / 软骨类器官技术变革骨 / 软骨疾病临床诊疗策略

李祖浩^{1,2}, 陈晓^{1,2}, 苏佳灿^{1,2*}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院骨科, 上海 200092

2. 上海大学转化医学研究院, 上海 200444

[摘要] 运动系统疾病诊疗面临机制研究不清、诊断效率低下、模型构建困难、药物研发缓慢、难以仿生修复等难题。骨 / 软骨类器官是一种新技术, 通过体外三维培养细胞构建可模拟骨 / 软骨结构和功能的组织, 为骨 / 软骨疾病研究提供新工具, 变革了骨科临床诊疗策略。本文针对骨 / 软骨疾病诊疗困境, 系统介绍了骨 / 软骨类器官构建策略及研究现状, 提出变革临床诊疗策略的前沿进展, 总结骨 / 软骨类器官从基础类器官、结构化类器官到功能化类器官的 3 个发展阶段, 以期为骨 / 软骨类器官基础与临床转化研究提供参考。

[关键词] 骨类器官; 软骨类器官; 构建策略; 发展阶段; 临床诊疗

[中图分类号] R 318.08 **[文献标志码]** A

Bone/cartilage organoid technology transforming clinical diagnosis and treatment strategies

LI Zuhao^{1,2}, CHEN Xiao^{1,2}, SU Jiakan^{1,2*}

1. Department of Orthopedics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Institute of Translational Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China

[Abstract] The diagnosis and treatment of motor system diseases are faced with some difficulties, such as unclear mechanism, low diagnostic efficiency, difficult model construction, slow drug development, and hard to bionic repair. Bone/cartilage organoids are a kind of tissue that can simulate the structure and function of bone/cartilage tissue by three-dimensional cultured cells in vitro. It provides a disruptive tool for research on bone/cartilage diseases and greatly revolutionize clinical diagnosis and treatment strategies in orthopedics. This paper systematically introduces the strategies and current research status of constructing bone/cartilage organoids to address the diagnostic and therapeutic dilemmas of bone/cartilage diseases. It proposes cutting-edge advancements that revolutionize clinical diagnosis and treatment strategies while summarizing the three stages of development from basic organoids, structured organoids to functionalized organoids.

[Key Words] bone organoid; cartilage organoid; construction strategy; development stage; clinical diagnosis and treatment

运动系统疾病主要包括慢性骨衰老疾病和急性创伤性损伤。随着我国老龄化的加剧, 该类疾病发病率逐年上升, 其诊疗也面临诸多挑战。慢性骨衰老疾病, 如骨关节炎、骨质疏松症等, 通常发展缓慢, 早期诊断困难, 可能需要长期的临床观察和监测才能做出准确诊断。治疗方面, 目前主要是控制症状和减缓疾病进程, 尚无特效药物可以完全治

愈此类疾病。为了应对这些挑战, 亟须加强对骨 / 软骨疾病的早期筛查和诊断技术的研究, 以增强对疾病的了解和诊断能力。同时, 加强对骨 / 软骨疾病的病因及病理生理学机制研究, 有望获得更有效的药物开发和疾病治疗策略^[1]。

由外伤、感染、肿瘤等各种疾病导致的骨 / 软骨损伤, 虽然诊断明确, 但其造成的缺损治疗难度

[收稿日期] 2024-05-08

[接受日期] 2024-05-28

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(82230071), 国家自然科学基金重大研究计划集成项目(92249303), 上海申康医院发展中心“研究型医师创新转化能力培训项目”(SHDC2023CRT013), 上海市创新医疗器械应用示范项目(23SHS05700), 上海市“科技创新行动计划”(23141900600). Supported by Key Project of National Natural Science Foundation of China (82230071), Major Research Program Integration Project of National Natural Science Foundation of China (92249303), Research Physician Innovation and Transformation Ability Training Program of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC2023CRT013), Shanghai Innovative Medical Device Application Demonstration Project (23SHS05700), and Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (23141900600).

[作者简介] 李祖浩, 博士, 主治医师. E-mail: lizuhao1992@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66132519, E-mail: drsujiacan@163.com

大,预后差,对于骨科医生而言是巨大的挑战。随着材料合成技术和医工交叉学科的迅猛发展,组织工程策略为骨/软骨损伤的修复提供了潜在的可能性^[2]。种子细胞、成骨/成软骨相关活性因子和生物材料的有序结合,是构建骨/软骨组织工程支架的核心要素,也是目前国内外对于组织再生修复的研究热点。然而,传统的组织工程支架设计原则对生物材料在骨/软骨组织形成过程中的多维度、多层次有序调控方面存在不足,通常无法高效诱导形成空间化的骨/软骨仿生微环境,成骨/软骨作用有限,从而严重限制了其促进骨/软骨修复再生的能力。此外,目前的组织工程研究还面临着缺乏能够真实模拟人体骨/软骨组织特性的体外模型的挑战,筛选和优化支架材料和种子细胞种类的方法主要依赖于反复的体内测试,致使研究周期长、成本高、一致性差,限制了科研和临床需求的快速发展。

针对上述问题,类器官作为一种新的研究工具和实验技术,可以构建更加真实可靠的体外模型,以较低成本和简单方式重现骨/软骨的仿生结构和生理功能,以便更好地模拟人体骨/软骨组织的特性。这种技术可以在特定条件下模拟疾病的发生、发展过程,并复制疾病的病理生理特征。类器官将加深对于疾病进程的了解,为骨/软骨疾病提供更多潜在的早前诊断靶点,同时也为骨/软骨疾病的发病机制、仿生损伤修复支架设计和靶向药物的研发提供高效的研究平台,有望为骨/软骨疾病诊疗变革提供有力支持。

1 骨/软骨类器官研究现状与构建策略

骨/软骨类器官的构建是一项极具挑战性的研究,以生物活性材料作为基质构建三维(three dimensions, 3D)支架,在体外通过3D培养方式结合定向诱导技术,将不同来源的干细胞[如骨髓干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)]或者功能细胞[如成骨细胞(osteoblast)、骨细胞(osteocyte)、软骨细胞(chondrocyte)、破骨细胞(osteoclast)、内皮细胞(endothelial cell)]组装成具有骨/软骨空间

结构的组织,并且能够模仿相应器官的生理、病理特征以及一些特定的功能。在这一过程中,生物活性材料提供一个可持续性的支架,帮助细胞定向生长和分化,起着非常重要的作用。此外,采用体外3D培养技术能够更好地模拟生理环境,为细胞的生长和发育提供更为仿生的微环境。同时,定向诱导技术可以使干细胞或功能细胞朝着特定的细胞系方向发展,从而更好地模拟骨/软骨组织的生理特征^[3-4]。类器官的构建可以模拟骨/软骨在体内的微环境,用于骨骼发育研究,还可以建立骨折、骨缺损、骨关节炎、类风湿关节炎、骨不连等骨/软骨相关疾病模型,并用于药物和生物活性材料的高通量筛选,以及骨/软骨组织再生修复^[5]。类器官技术作为一种新兴的骨/软骨疾病诊疗、修复策略,显示出巨大的临床转化潜力。

1.1 骨/软骨类器官研究现状 骨/软骨是一种复杂器官,由多种组织成分和细胞构成。干细胞、基质材料、细胞诱导因子是骨/软骨类器官构建策略的核心要素,可用于骨发育机制研究、药物和生物材料筛选和骨/软骨组织修复等。

Iordachescu等^[6]于2017年率先提出骨类器官这一概念,通过含磷酸钙的纤维素凝胶系统实现成骨细胞的自我组装,形成了模拟天然骨的骨细胞网络和多级结构,新的骨样结构在模拟天然骨形成过程中能够重现钙盐沉积和骨成熟的多个阶段。另外,Iordachescu等^[7]于2021年以牛股骨的小梁颗粒作为基础,将成骨细胞和破骨细胞同时在小梁的微孔中进行培养,通过核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)及巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)刺激破骨活化,并加入类固醇及 β -甘油磷酸酯诱导成骨细胞发生矿化,制备了微米级的骨类器官结构。最后,研究者将这些微米级骨类器官置入模拟失重的环境中,成功重现了失重导致骨丢失的过程。同年,Akiva等^[8]将人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSCs)接种在3D多孔丝素蛋白支架上,并采用旋转瓶生物反应器持续搅拌来施加外部机械刺激的策略,成功实现了成骨细胞的自组装。骨细胞能够长入矿化的细胞外基质并

发生细胞间通讯,有望为骨折修复和骨疾病治疗带来新突破。Park 研究团队^[9]以小梁骨为灵感构建生物材料脱矿化骨纸,用于引导成骨细胞沉积结构性矿化形成骨组织,获得静息状态骨衬细胞表型。这些细胞在化学刺激下被激活并分泌 RANKL 将单核/巨噬细胞诱导分化为破骨细胞,构建了小梁骨类器官模拟局部骨改建,为骨小梁生态位生物学的进一步研究提供参考^[9]。此外,本研究团队在 2024 年以聚二甲基硅氧烷为原料,通过模具浇注制备芯片主体,以牛皮质骨片为间隔,构建双层含骨基质骨器官芯片,并用于体外模拟成骨细胞和破骨细胞分化,为抗骨质疏松药物开发提供了新的平台^[10]。

软骨退变是关节退行性疾病的重要表现,目前尚无有效药物可干预这一过程。然而,软骨类器官为疾病机制的研究和新型药物的筛选提供了理想工具。Limraksasin 等^[11]于 2020 年使用微观空间培养和摇动培养技术,成功将小鼠 iPSCs 诱导生成骨软骨类器官。随后, Sun 等^[12]通过琼脂糖微孔插入法,制备了大量均匀分布的滑膜间充质细胞来源的软骨类器官,用于模拟关节疾病的进展,并评估治疗效果。2021 年, O'Connor 等^[13]将小鼠 iPSCs 时间依赖性连续暴露于成骨、成软

骨因子,模拟软骨内骨化过程,在体外构建了软骨区和钙化软骨区。同年, Hall 等^[14]使用人骨膜衍生细胞 (human periosteum derived cell, hPDC) 和 iPSCs 分别构建了 2 种软骨类器官: hPDC 衍生的软骨类器官更接近肥大软骨;而 iPSCs 获得的软骨类器官在酸性糖胺多糖比例和聚集蛋白多糖与总胶原比例上更接近天然软骨。崔文国教授团队^[15]于 2023 年系统地介绍了软骨类器官的构建方法及应用范围。在丝素-DNA 双网络水凝胶基础上,本团队于 2024 年将光聚合和自组装技术结合,通过微流控系统开发了一种新型的 Arg-Gly-Asp (RGD)-丝素-DNA 水凝胶微球 (RSD-MS),然后用 Pep-RGDfKA 进行修饰。体外研究表明, RSD-MS 可增强 BMSCs 的增殖、黏附和软骨分化;转录组学分析显示, RSD-MS 主要通过整合素介导的黏附途径和糖胺聚糖的生物合成诱导软骨形成,从而为构建和长期培养软骨类器官提供理想选择,为软骨再生和组织工程提供了一种新策略^[16]。

1.2 骨/软骨类器官构建策略 本团队对骨/软骨类器官的构建策略主要有 2 种,即直接法(原位处理)和间接法(干细胞诱导,图 1)^[17-18]。

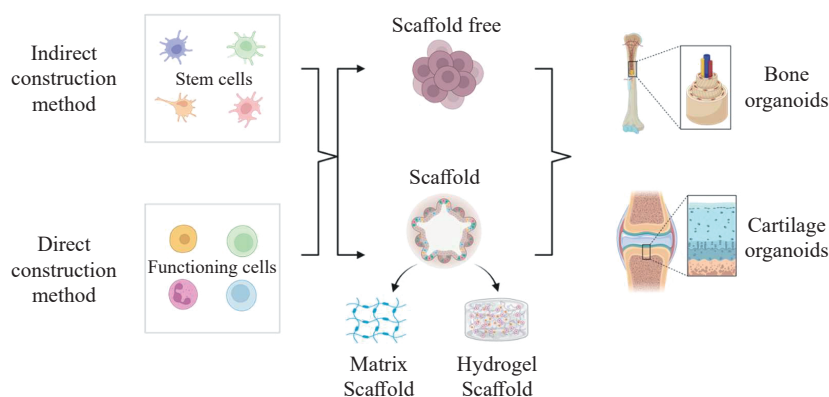


图 1 骨/软骨类器官构建策略

Figure 1 Construction strategies of bone/cartilage organoids

骨类器官的构建策略中,直接构建法是使用骨形成相关细胞直接形成类骨样结构;而间接构建法是通过诱导干细胞向软骨方向发展,得到的软骨组织再逐渐矿化形成骨组织。具体来讲,直接构建法是一种利用成年后骨塑建/骨改建理论的策略,

通过在支架中培养成骨细胞、成骨前体干细胞或破骨前体细胞,达到重新形成类骨样结构的目的。这种方法可以通过诱导种植的细胞在支架中发生自组装,而不经软骨阶段即可形成新的骨组织。而间接构建法则基于软骨内成骨过程,即干细胞先

被诱导形成软骨,随后软骨发生矿化并最终形成骨组织。为了模拟骨组织的自然修复再生过程,有学者提出“发育工程”这一概念,以促进有效的骨组织再生。在软骨内成骨过程中,MSCs在损伤部位聚集,分化形成“骨痂”软骨核心。随后,骨痂内的软骨细胞会发生一系列改变,如肥大、钙化和凋亡等,同时成骨祖细胞也会被募集到周围并向成骨分化。通过仿真这些关键发育事件,发育工程可以刺激骨组织再生,对于骨折愈合和骨缺损修复具有重要意义^[18]。

软骨类器官的构建策略中,直接构建法是通过直接消化相应组织获得软骨细胞。Abraham等^[19]使用酶解法直接消化儿童捐献者的骨/软骨组织从而获得细胞,成功构建了骨和软骨类器官。为了更真实地模拟关节发育和疾病状态,该研究团队还将同时含有骨/软骨成分的肋骨组织进行消化处理,获得的细胞经过骨-软骨诱导分化,制备了含有骨/软骨组织的微型关节球。这一模型成功地模拟了关节炎症,并且能够用于评估药物疗效^[19]。间接构建法是诱导干细胞分化成软骨细胞及软骨组织。Tam团队^[20]证明人多能干细胞在体外和体内形成骨/软骨组织的能力,即经诱导的多能干细胞可以定向分化成软骨细胞,并且通过自组装形成软骨类器官。诱导形成的软骨细胞表达Ⅱ型胶原蛋白,与人的原代关节软骨细胞水平相似,并且在体内移植时能够产生稳定的软骨组织,最终实现了免疫功能低下小鼠临界尺寸骨缺损的快速愈合。这些发现为利用类器官治疗软骨疾病提供了重要的理论和实验基础。

1.3 骨/软骨类器官构建策略面临的挑战 骨/软骨类器官构建面临的挑战包括干细胞来源、细胞外基质选择以及血管化困难等。具体来说,骨骼干细胞的来源复杂,其鉴定和分离均存在困难;细胞外基质是干细胞体外长期增殖和分化的重要条件,目前尚未找到适合骨/软骨类器官构建的基质材料;由于血管化有限,内部细胞缺乏必要的氧气与营养,这不利于前体细胞在病灶附近的募集,制约了大尺寸骨类器官的发展和体内损伤修复^[21]。随着单细胞测序技术的普及和应用,近年来骨骼干细胞新亚群、新功能的发现层出不穷,为骨/软骨

类器官构建提供了干细胞来源。水凝胶材料的进步为我们提供了潜在的理想基质,例如具有自组装纳米结构的DNA水凝胶,由于其可编程性、可调机械性能、易于功能化、条件响应性和结构构造实用性等特点,对构建骨/软骨类器官具有巨大潜力。然而,传统的类器官构建策略仍存在成本高、周期长、成功率低、重复性差等缺陷。人工智能(artificial intelligence, AI)技术在类器官发展领域发挥着日益重要的作用。基于AI的类器官构建策略具有成本低、耗时短、可重复性高、结果可靠等显著特点,将极大地加速生物医学发展,促进药物研发,变革疾病治疗策略^[22-23]。

2 变革临床诊疗策略

骨/软骨类器官的制备是基于3D体外细胞培养体系建立的,这种培养系统可以获得与骨/软骨结构高度相似的组织,模拟和重现细胞与基质之间的相互作用,细胞与细胞之间的联系,以及在空间位置上的形貌特征,从而呈现与体内骨/软骨组织相似的复杂结构与功能。基于以上优势,骨/软骨类器官为研究和治疗相关疾病提供了重要的模拟平台,正潜移默化地改变着骨科临床诊疗策略,有效弥补传统骨组织工程技术在生物发育学、生物样本库、疾病建模、药物和生物材料高通量筛选、精准医疗、组织修复再生等领域的缺陷,对变革骨/软骨疾病的诊疗策略具有巨大潜力(图2)。

2.1 加速诊疗新靶点研究 骨/软骨类器官模型能够更好地重现体内微环境和代谢现象,有望揭示骨/软骨在不同生理和病理状态下的发病和损伤修复机制,为疾病的早期诊断提供依据。通过模拟骨微环境特点,制备具有病理特征的骨/软骨类器官,在体外直观研究疾病状态下骨改建和软骨退化规律,对于探索相关疾病的调控机制以及开发对应治疗手段具有重要意义。骨/软骨类器官可以模拟骨折、骨缺损、骨关节炎等疾病状态,进而研究骨缺损修复机制和慢性退行性疾病的发病特点。例如,通过在体外软骨类器官模型中对人iPSCs进行功能研究,可以确定早发性骨关节炎家族的致病突变。例如, van Hooijwerff等^[24]使用CRISPR-Cas9技术将突变引入人iPSCs,构建了软骨类器官,发现细

胞外基质中纤维连接蛋白明胶结合区域中的因果错义突变,导致其对Ⅱ型胶原结合能力显著降低,阐明了FN1基因突变与骨关节炎发病机制之间的潜在关系。本团队利用半开放微流控芯片,实现了人BMSCs、人胚肺成纤维细胞与人脐静脉内皮细胞共培养,建立3D器官芯片体系,构建基于血管化机制的骨不连类器官芯片,用于无菌性骨不连发

生机制的研究^[25]。这有助于深入了解细胞的调控机制,发现潜在的治疗靶点,并为骨科疾病的治疗和干预提供有力的科学依据。因此,类器官的构建对于研究骨/软骨疾病的病理生理机制和早期诊断靶点具有重要意义,并在未来临床应用中有广阔的前景。

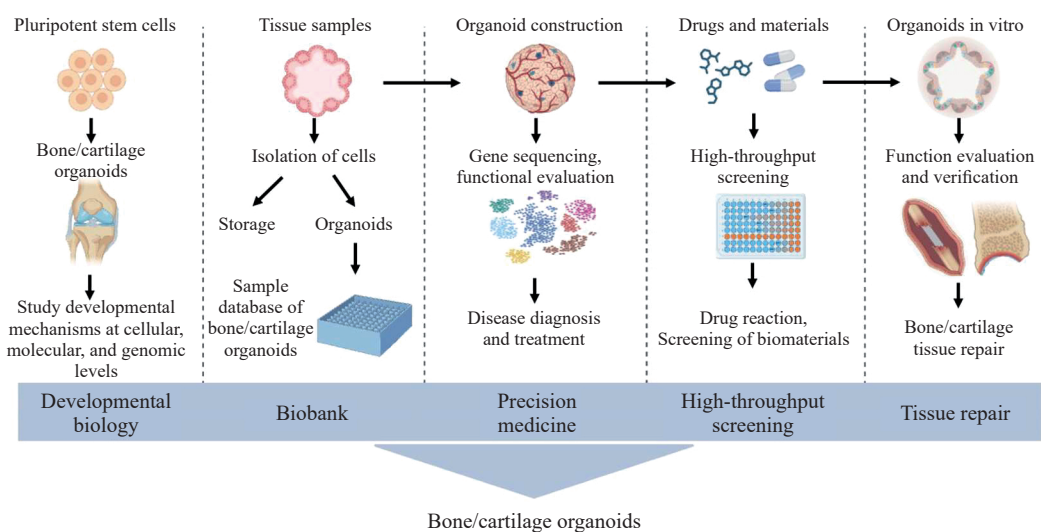


图2 骨/软骨类器官在骨科的潜在应用

Figure 2 Potential applications of bone/cartilage organoids in orthopedics

2.2 变革高通量筛选策略 骨/软骨类器官能够用于药物和生物材料的快速筛选。传统的骨组织工程对于筛选和优化支架材料成分、种子细胞类型和生长诱导因子的方法主要依赖于反复的体内测试,致使研究周期长、成本高、一致性差,阻碍了科研技术的发展。因此,寻找更有效的筛选方法对于推动骨组织工程发展至关重要。通过构建骨/软骨类器官可实现体外高通量快速筛选靶向骨/软骨疾病的高效药物和生物材料,很大程度上节约测试所需时间和资源。O'Connor等^[13]通过时间依赖性,将iPSCs连续暴露于生长因子TGF- β 和BMP-2中,培养获得含有软骨和钙化骨区域的类器官,该模型可模拟骨关节炎特点,用于筛选关节疾病相关的治疗药物和遗传风险评估。Abraham等^[19]将儿童体内收集的骨及软骨组织进行酶解,获得的细胞分别进行骨/软骨诱导分化,得到可模拟骨关节炎疾病进展的微小关节球样结构,并用于药物筛选。骨/软骨类器官能够模拟人体骨骼和软骨的特性,帮助

科研人员在实验室加快药物测试和生物材料评估的过程,缩短药物上市时间,从而提高研究效率并减少成本。总之,骨/软骨类器官在药物和生物材料研究领域具有重要的应用前景,可以为科学家们提供一个快速、可靠的平台,帮助他们更好地理解 and 评估药物和生物材料的作用机制和效果。

2.3 颠覆组织损伤修复技术 骨/软骨类器官模型能够重现组织损伤修复现象,为制备修复不同骨/软骨损伤、缺损的组织工程支架提供指导。骨/软骨类器官本身可直接用于损伤组织的修复再生,即通过制备大尺寸的宏观骨/软骨类器官模型,直接植入缺损中进行修复,为未来开发更有效的骨组织工程和骨再生治疗方法提供了有力的支持和启示。Park等^[9]制备的骨类器官模型能够模拟体内复杂的骨重建过程,为后续研究提供更真实的模拟环境,从而更准确地揭示骨/软骨再生修复相关的生物学过程。Nilsson等^[26]提出了一种应用hPDC自组装构建骨类器官的策略。hPDC长期培养遵循软

骨内骨化的原则,通过自组装可获得软骨微球体,随后骨化,且可以融合为更大的组织,有望用于治疗大尺寸骨缺损。

本团队创新性地结合 3D 打印技术和生物材料科学,成功开发了一种模拟天然骨基质的新型生物墨水。这种由甲基丙烯酰化明胶 (GelMA)、甲基丙烯酰化海藻酸钠 (AlgMA) 和羟基磷灰石组成的生物墨水不仅在体外展现了卓越的细胞相容性,而且在体内环境中共同模仿了天然骨骼的有机和无机成分,促进骨类器官的成熟和自我矿化,为骨缺损修复提供了一种具有高度再生潜力的解决方案,并揭示了细胞分化和组织成熟方面的机制^[27]。这些类器官模型具有与自然骨骼和软骨组织相似的结构和功能,可以直接植入到缺损组织中,并诱导新的骨/软骨组织生长,有望为修复骨/软骨的损伤提供颠覆性策略。

3 发展趋势及未来展望

骨和软骨在人体中不仅提供支撑和保护作用,还参与血液细胞生成和调节机体内钙离子平衡等重要生理过程。然而,骨和软骨疾病种类繁多,起病缓慢,病程较长,对患者造成的危害极大,目前尚缺乏有效的治疗手段。由于缺乏制备简单、使用高效的研究模型,目前骨/软骨疾病的发病机制、损伤修复和靶向药物的研发面临诸多困难。近年来,骨/软骨类器官模型的快速发展为解决上述问题提供了潜在的策略。这些类器官模型通过仿生骨/软骨结构和功能,在特定条件下再现病理特征,模拟疾病发生、发展过程,为疾病机制探索和再生修复提供高效的研究平台。

3.1 AI在骨/软骨类器官技术中的应用 未来, AI 技术有望在骨/软骨类器官研究上获得突破性进展。AI 技术可以帮助研究人员快速筛选出最适合特定类器官发展的细胞类型和生长因子组合,进而加速类器官的形成。AI 能够更快速、高效地优化类器官培养条件,包括温度、氧气浓度、营养物质的浓度等,从而在更短的时间内培育出更为成熟且功能更完整的类器官模型。在类器官疾病模型的构建方面,传统方法依赖于动物模型或直接从患者获取生物标本,这些方法限于时间、伦理等因素

的影响。相比之下,借助 AI 技术,研究人员可以迅速根据患者的遗传信息和临床数据,构建出与疾病相关的类器官模型。同时,通过分析大量的生物信息数据, AI 技术能预测药物与类器官的相互作用,从而快速筛选出具有潜在治疗效果的药物^[28]。当前, AI 技术的应用仍处于初期阶段,其在骨/软骨类器官构建方面的应用受到数据来源、质量和处理方式的限制。例如, AI 技术高度依赖数据进行训练和改进;若数据不充足,可能导致 AI 系统产生不准确的结果。此外,一些深度学习模型的复杂性使其内部机制和决策过程难以被阐释,因此, AI 在真正模仿或超越人类智能方面还有相当差距。

3.2 本研究团队对骨/软骨类器官发展历程的假说和研究成果 本团队致力于骨/软骨类器官的研究与转化,我们将骨/软骨类器官的发展历程总结为 3 个主要阶段:基础类器官(类器官 1.0,形似阶段)、结构化类器官(类器官 2.0,神似阶段)和功能性类器官(类器官 3.0,形神兼备阶段)。第一阶段是建立基本的类器官,通过使用生物活性材料和干细胞的定向分化来构建三维骨/软骨组织。此阶段为后续复杂高级骨/软骨类器官的构建奠定了基础。第二阶段着重于在基础类器官上,进一步构建结构化的骨/软骨类器官,推动骨科诊疗变革的发展。关键策略包括探索 3D 生物打印技术及其可以打印的结构类型。例如,挤出式打印的同轴和双通道喷头更适合于快速成型器官的构造,而投影光固化打印因其高分辨率,能够打印更精确的结构。研究证明,结构对细胞分化和迁移至关重要,而 3D 打印的逐层制造技术允许材料在支架中均匀分布,并控制微观结构,从而实现高度模拟骨/软骨结构的精确和复杂构造。第三阶段聚焦于实现骨/软骨类器官的功能化,这是实现临床诊疗应用的关键步骤。该阶段涉及将生长因子、外泌体、囊泡等活性因子纳入生物墨水,以调节细胞行为并诱导细胞分化。例如, TGF- β 1 和 BMP-2 分别促进软骨细胞和成骨细胞的分化。此外,光聚合物和光热剂可用于创建具有光热响应和弹性体性能的结构,实现 4D 打印技术。骨/软骨是由多种组织构成的复杂结构,构建完整的类器官来模拟骨/软骨各部分的动态环境仍非常困难,经历 3 个阶段的发

展,开发功能化类器官将成为改变临床骨/软骨疾病诊疗策略的强大动力。

本研究团队希望尽快实现骨/软骨类器官从1.0版本向2.0、3.0版本的跨越,已在这方面积累了丰富的研究经验。前期,本团队系统阐述了3D生物打印技术和骨/软骨类器官开发所需的生物材料^[1,21];探讨了器官芯片技术,旨在改善骨/软骨疾病研究与药物筛选技术^[17];首次提出AI与类器官技术融合,以优化疾病模型构建、药物筛选和个性化医疗应用^[3]。同时,我们正探索利用DNA水凝胶构建骨/软骨类器官的新策略,包括促进临界尺寸骨缺损修复的多相DNA水凝胶^[29],促进软骨分化表面硬度可调的双网络DNA-丝素蛋白水凝胶^[30],以及用于长期培养软骨类器官的RGD-丝素蛋白-DNA水凝胶微球^[16];此外,本团队结合3D打印技术和生物材料科学,模仿天然骨骼的有机和无机成分,打造具有自我矿化能力的骨类器官,有望加速骨/软骨类器官3.0版本的实现^[27]。相信未来骨/软骨类器官的不断开发将为骨/软骨疾病的诊疗以及相关产业带来革命性的变化。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 李祖浩、陈晓:检索文献,撰稿;苏佳灿:主题选定,文章审核。

参考文献

- [1] CHEN S S, CHEN X, GENG Z, et al. The horizon of bone organoid: a perspective on construction and application[J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 15-25.
- [2] 陈晓, 苏佳灿. 骨缺损治疗新技术:骨类器官[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(4): 293-296.
CHEN X, SU J C. A new strategy for bone defect repair: bone organoids[J]. *Chin J Trauma*, 2022, 38(4): 293-296.
- [3] WU S L, WU X M, WANG X H, et al. Hydrogels for bone organoid construction: from a materiobiological perspective[J]. *J Mater Sci Technol*, 2023, 136: 21-31.
- [4] LIU H, SU J C. Organoid extracellular vesicle-based therapeutic strategies for bone therapy[J]. *Biomater Transl*, 2023, 4(4): 199-212.
- [5] GU Y Y, ZHANG W C, WU X M, et al. Organoid assessment technologies[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(12): e1499.
- [6] IORDACHESCU A, AMIN H D, RANKIN S M, et al. An in vitro model for the development of mature bone containing an osteocyte network[J]. *Adv Biosys*, 2018, 2(2): 1700156.
- [7] IORDACHESCU A, HUGHES E A B, JOSEPH S, et al. Trabecular bone organoids: a micron-scale 'humanised' prototype designed to study the effects of microgravity and degeneration[J]. *NPJ Microgravity*, 2021, 7(1): 17.
- [8] AKIVA A, MELKE J, ANSARI S, et al. An organoid for woven bone[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(17): 2010524.
- [9] PARK Y, CHEONG E, KWAK J G, et al. Trabecular bone organoid model for studying the regulation of localized bone remodeling[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabd6495.
- [10] 张浩, 周晨阳, 胡衍, 等. 双层含骨基质骨器官芯片的构建[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(1): 20-28.
ZHANG H, ZHOU C Y, HU Y, et al. Construction of double-layer bone-on-a-chip containing bone matrix[J]. *Chin J Trauma*, 2024, 40(1): 20-28.
- [11] LIMRAKSASIN P, KONDO T, ZHANG M L, et al. In vitro fabrication of hybrid bone/cartilage complex using mouse induced pluripotent stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 581.
- [12] SUN Y, WU Q, DAI K R, et al. Generating 3D-cultured organoids for pre-clinical modeling and treatment of degenerative joint disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 380.
- [13] O'CONNOR S K, KATZ D B, OSWALD S J, et al. Formation of osteochondral organoids from murine induced pluripotent stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2021, 27(15-16): 1099-1109.
- [14] HALL G N, TAM W L, ANDRIKOPOULOS K S, et al. Patterned, organoid-based cartilaginous implants exhibit zone specific functionality forming osteochondral-like tissues in vivo[J]. *Biomaterials*, 2021, 273: 120820.
- [15] YU Y H, WANG J, LI Y M, et al. Cartilaginous organoids: advances, applications, and perspectives[J]. *Adv NanoBiomed Res*, 2023, 3(1): 2200114.
- [16] SHEN C Y, WANG J, LI G F, et al. Boosting cartilage repair with silk fibroin-DNA hydrogel-based cartilage organoid precursor[J]. *Bioact Mater*, 2024, 35: 429-444.
- [17] HU Y, ZHANG H, WANG S C, et al. Bone/cartilage organoid on-chip: construction strategy and application[J]. *Bioact Mater*, 2023, 25: 29-41.
- [18] 白龙, 苏佳灿. 骨/软骨类器官构建策略及应用前

- 景[J]. 上海大学学报(自然科学版), 2023, 29(2): 185-199.
- BAI L, SU J C. Construction strategies and application prospects for bone/cartilage organoids[J]. J Shanghai Univ Nat Sci Ed, 2023, 29(2): 185-199.
- [19] ABRAHAM D M, HERMAN C, WITEK L, et al. Self-assembling human skeletal organoids for disease modeling and drug testing[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2022, 110(4): 871-884.
- [20] TAM W L, MENDES L F, CHEN X K, et al. Human pluripotent stem cell-derived cartilaginous organoids promote scaffold-free healing of critical size long bone defects[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 513.
- [21] ZHANG Y, LI G F, WANG J, et al. Small joint organoids 3D bioprinting: construction strategy and application[J]. Small, 2024, 20(8): e2302506.
- [22] ZHAO Z, CHEN X, DOWBAJ A M, et al. Organoids[J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2: 94.
- [23] 陈 晓, 苏佳灿. 骨类器官构建:挑战与应对策略[J]. 中华创伤杂志, 2024, 40(1): 14-19.
- CHEN X, SU J C. Bone organoid construction: challenges and countermeasures[J]. Chin J Trauma, 2024, 40(1): 14-19.
- [24] VAN HOOLWERFF M, RODRÍGUEZ RUIZ A, BOUMA M, et al. High-impact FN1 mutation decreases chondrogenic potential and affects cartilage deposition via decreased binding to collagen type II[J]. Sci Adv, 2021, 7(45): eabg8583.
- [25] 胡 衍, 张 浩, 刘 晗, 等. 基于血管化机制构建萎缩型骨不连类器官芯片与初步实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2023, 43(24): 1673-1680.
- HU Y, ZHANG H, LIU H, et al. Construction and experimental research of atrophic bone nonunion organoid on chip based on vascularization mechanism[J]. Chin J Orthop, 2023, 43(24): 1673-1680.
- [26] NILSSON HALL G, MENDES L F, GKLAVA C, et al. Developmentally engineered callus organoid bioassemblies exhibit predictive in vivo long bone healing[J]. Adv Sci, 2019, 7(2): 1902295.
- [27] WANG J, WU Y, LI G F, et al. Engineering large-scale self-mineralizing bone organoids with bone matrix-inspired hydroxyapatite hybrid bioinks[J]. Adv Mater, 2024: e2309875.
- [28] BAI L, WU Y, LI G F, et al. AI-enabled organoids: construction, analysis, and application[J]. Bioact Mater, 2023, 31: 525-548.
- [29] HAN Y F, WU Y, WANG F X, et al. Heterogeneous DNA hydrogel loaded with Apt02 modified tetrahedral framework nucleic acid accelerated critical-size bone defect repair[J]. Bioact Mater, 2024, 35: 1-16.
- [30] ZHOU Z Y, SONG P R, WU Y, et al. Dual-network DNA-silk fibroin hydrogels with controllable surface rigidity for regulating chondrogenic differentiation[J]. Mater Horiz, 2024, 11(6): 1465-1483.
- [本文编辑] 殷 悦

引用本文

李祖浩, 陈 晓, 苏佳灿. 骨/软骨类器官技术变革骨/软骨疾病临床诊疗策略[J]. 中国临床医学, 2024, 31(3): 335-342.

LI Z H, CHEN X, SU J C. Bone/cartilage organoid technology transforming clinical diagnosis and treatment strategies[J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(3): 335-342.