

· 述评 ·

血管化骨类器官修复早期股骨头缺血性坏死策略

王健^{1,2}, 白龙², 陈晓^{1,2}, 苏佳灿^{1,2}

【摘要】 股骨头缺血性坏死(ANFH)是由于血供不足导致股骨头骨组织死亡的疾病,会引起髋关节疼痛和功能障碍,严重损害患者运动功能。ANFH的病理生理包括血供不足导致的骨细胞缺氧、骨代谢失衡、细胞凋亡及炎症反应,早期基本无症状,晚期常表现为关节功能严重受损。目前,ANFH采取保守治疗和手术干预均存在局限性,如效果不佳和复发风险等。血管化骨类器官作为一种新兴治疗手段,模拟股骨头微环境,增强血管生成,促进骨细胞再生,从而有效应对早期ANFH,是更具针对性的干预方案。为进一步推动血管化骨类器官技术发展和临床转化研究,本文就ANFH治疗面临的挑战、血管化骨类器官构建策略以及血管化骨类器官在ANFH修复中的应用潜力进行阐述,以期对相关领域的科研和临床工作者提供参考和启发,加速这一新兴技术的创新突破和转化应用,从而造福更多早期ANFH患者。

【关键词】 股骨头缺血性坏死;血管化;骨类器官

【中图分类号】 R318

【文章编号】 2095-9958(2025)03-0193-07

【文献标志码】 A

DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2025.03.01

Strategy for repairing early-stage avascular necrosis of femoral head using vascularized bone organoids

WANG Jian^{1,2}, BAI Long², CHEN Xiao^{1,2}, SU Jiakan^{1,2}

1. Department of Orthopaedics, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Institute of Translational Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China

WANG Jian, BAI Long, and CHEN Xiao contributed equally to this work.

Corresponding Author: SU Jiakan

【Abstract】 Avascular necrosis of femoral head (ANFH) refers to the death of bone tissue in the femoral head due to insufficient blood supply, leading to hip joint pain and dysfunction, severely impairing patients' mobility. The pathophysiology of ANFH includes osteocyte hypoxia caused by insufficient blood supply, imbalance of bone metabolism, apoptosis, and inflammatory response. It is asymptomatic in the early stage, and often manifests as severe joint function impairment in the late stage. Currently, both conservative treatments and surgical interventions for ANFH have limitations, such as poor efficacy and risk of recurrence. As an emerging therapeutic approach, vascularized bone organoid technology simulates the microenvironment of the femoral head, enhances angiogenesis, and promotes osteocyte regeneration, thereby effectively addressing early-stage ANFH and offering a more targeted intervention strategy. To further advance the development of vascularized bone organoid technology and drive its clinical translational research, this article discusses the challenges in ANFH treatment, the construction strategies of vascularized bone organoids, and the potential applications of this technology in ANFH repair. It aims to provide references and inspiration for researchers and clinicians in related fields, accelerating innovative breakthroughs and translational applications of vascularized bone organoid technology to ultimately benefit more patients with ANFH.

【Key words】 Avascular Necrosis of Femoral Head; Vascularization; Bone Organoid

【基金项目】 国家自然科学基金(82230071);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(23SHS05700-01)

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

【通信作者】 苏佳灿, E-mail: drsujiacan@163.com

【共同第一作者】 白龙, 陈晓

【引用格式】 王健, 白龙, 陈晓, 等. 血管化骨类器官修复早期股骨头缺血性坏死策略[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2025, 18(3): 193-199.

股骨头缺血性坏死(avascular necrosis of femoral head, ANFH)是一种严重的骨科疾病,通常表现为股骨头骨组织因血供不足而发生坏死^[1]。ANFH多见于年轻患者,严重影响患者的生活质量,随着病程进展可造成髋关节不可逆性损伤和功能障碍^[2]。ANFH发病机制复杂,涉及多种因素,包括长期使用糖皮质激素、外伤、酗酒、血管病变以及代谢性疾病等^[3]。ANFH的早期诊断与干预尤为关键,早期治疗不仅有助于减缓病情进展,还能有效保护关节功能。尽管已有多种治疗策略,但许多患者在接受早期干预后仍难以避免地进展至疾病晚期,最终需要进行关节置换^[4]。开发新技术以突破ANFH的治疗瓶颈已成为目前的研究热点。此背景下,利用类器官技术进行组织再生与修复日益受到重视^[5-7]。血管化骨类器官是指通过工程技术构建的三维(three-dimensional, 3D)骨组织模型,其具备骨细胞和基质,并通过引入血管化结构来模拟骨组织的生理特性^[8-9]。早期研究发现,血管化骨类器官有助于促进骨再生和血管生成,为ANFH的治疗提供新的实验模型和潜在策略^[10]。

为进一步推动血管化骨类器官技术发展,实施早期干预以阻止股骨头塌陷的进展,并促进患者髋关节康复,本文将从ANFH治疗面临的挑战、血管化骨类器官的构建策略以及血管化骨类器官在ANFH修复中的应用潜力等方面进行阐述,通过系统梳理血管化骨类器官在ANFH研究中的进展,为相关领域的科研和临床工作者提供参考和启示,以加速这一新兴技术的创新突破和转化应用,从而造福更多早期ANFH患者。

1 ANFH治疗面临的挑战

ANFH治疗面临多重挑战,主要源于其病理机制尚未完全明确以及现有治疗手段的局限性^[11]。ANFH的病理机制涉及多种复杂因素,其核心为股骨头血供中断。这种血供中断导致局部缺血和缺氧,直接影响骨细胞存活与功能,进而引发骨小梁退化及骨组织坏死^[12-13]。在缺血环境下,成骨细胞和骨髓干细胞逐渐死亡,骨髓造血干细胞向脂肪细胞分化,导致骨髓脂肪化,进一步加重局部缺血^[14]。此外,血管生成受抑制,新生血管无法有效渗透至坏死区域,进而形成恶性循环,难以恢复血供^[15]。局部炎症反应的激活促使炎症因子释放,加剧骨细胞死亡及骨小

梁结构破坏^[16]。随着骨小梁的破坏,股骨头逐渐丧失力学支撑,最终导致股骨头塌陷和髋关节功能丧失。目前,ANFH的治疗方法包括保守治疗、髓芯减压术、植骨术、截骨术和髋关节置换术等^[17]。然而,这些治疗手段存在诸多不足,无法从根本上逆转ANFH的病理进程,尤其在恢复血供和促进骨质再生方面仍面临重大挑战。Ficat和Arlet分期系统将ANFH分为4个阶段^[18]: I期仅表现为轻微髋部疼痛,影像学无明显异常。保守治疗(如药物、物理治疗和减重)有助于改善血供并缓解症状,但无法有效逆转病理进展,且长期效果有限。II期影像学显示股骨头骨髓水肿或骨小梁丧失,患者出现骨关节炎症状,常采用髓芯减压术或植骨术,以减轻压力、改善血供及恢复股骨头结构^[19]。近年来,干细胞治疗和富血小板血浆治疗联合髓芯减压技术在促进组织修复及血管生成方面展现出一定潜力。尽管这些方法在部分ANFH患者中已获得较为满意的短期疗效,但对于已发生骨组织坏死的患者,其治疗效果仍然受限,且无法完全恢复股骨头血供^[20]。III期为股骨头发生塌陷和显著骨质损失,植骨术能够有效填补骨缺损并恢复股骨头形态。但面临移植物整合差、供骨区并发症、血供不足及整体效果有限等问题。IV期为股骨头完全塌陷,导致关节僵硬和功能丧失,治疗主要依赖髋关节置换术,但伴随感染、假体松动、假体脱位及假体寿命有限等风险^[21-23]。截骨术作为姑息性治疗手段,尤其在股骨头塌陷导致关节力学改变时,通过调整股骨角度减轻关节负荷,从而改善关节功能和缓解症状^[24]。此外,新兴治疗方法如髓芯减压联合基因治疗^[25]、生物陶瓷棒^[1]以及靶向纳米药物递送^[26]等治疗方法在小动物实验中显示出一定疗效。然而,这些方法在临床转化过程中面临技术难题、疗效持续性不确定及高成本等挑战,尚未得到广泛应用。尽管现有治疗手段可在一定程度上改善ANFH患者的症状和功能,但由于无法有效重建股骨头血运和实现骨质再生,仍难以从根本上阻止病情进展。因此,急需创新性的治疗方案,特别是在ANFH早期通过微创技术实现血管形成和新骨生成,以减缓或阻止病程的进一步发展^[27]。

2 血管化骨类器官的构建策略

血管化骨类器官的构建策略通常包括选择合适

的细胞来源,如多能干细胞或间充质干细胞,以确保有效分化为骨细胞^[28]。利用生物相容性材料设计3D支架,考虑其力学特性和生物降解性,以支持细胞的附着与生长。引入内皮细胞或使用血管生成因子来促进血管化结构形成,从而模拟骨组织中的血管网络^[29]。通过调节培养基成分、氧气浓度和机械刺激等,优化血管化骨类器官的微环境,以促进细胞增殖和分化^[30]。最后,对构建的血管化骨类器官进行功能评估,包括细胞活性、生物矿化程度和血管化水平,以验证其生物学特性和临床应用潜力^[31]。目前,血管化骨类器官的构建策略可分为体内构建和体外构建两大路径,为组织再生和修复提供多样化的技术方案(图1)。

2.1 体内构建

血管化骨类器官的体内构建可以进一步分为原位构建和异位构建。原位构建是将预先构建的骨类器官直接植入股骨头内部,通过与股骨头内的骨微环境相互作用和整合,利用局部生理条件来诱导血管化,使骨类器官在目标区域内实现血管化和再生。异位构建则是在股骨头坏死区域外的软组织中构建血管化骨类器官,待血管网络在骨类器官中形成后,再将其移植至股骨头缺血坏死区域,以提高血管化

骨类器官的存活率和血管整合效率。

2.1.1 原位构建

原位构建是在ANFH区域内部直接植入骨类器官,以充分利用局部微环境条件促进血管生成与骨组织再生^[32]。该策略首先在体外构建具有骨细胞、基质及微环境因子的3D骨类器官模型,使其具备骨组织的基本结构特性。髓芯减压术是血管化骨类器官植入前的关键操作步骤^[33]。髓芯减压术通过在股骨头内部钻孔减压,以减轻局部压力、改善血液循环,并释放血管生成因子(如血小板衍生生长因子和转化生长因子- β),从而为骨类器官的植入提供理想的微环境。局部血管生成因子有助于促进新生血管向骨类器官内部的生长,从而实现骨类器官的有效血管化^[34]。该策略的优势在于直接实现骨类器官的原位血管化和组织整合,避免异位构建后的再植入操作,减少手术复杂性与相关风险,并确保骨类器官的生理整合性。为进一步提高血管化效果,可在植入过程中结合缓释的血管生成因子或轻度机械刺激。尽管局部缺血微环境可能影响血管生成的速率,但原位构建通过充分利用股骨头内的骨髓、成骨细胞、血管及相关生长因子等资源,为早期ANFH提供一种简便且有效的治疗方案。

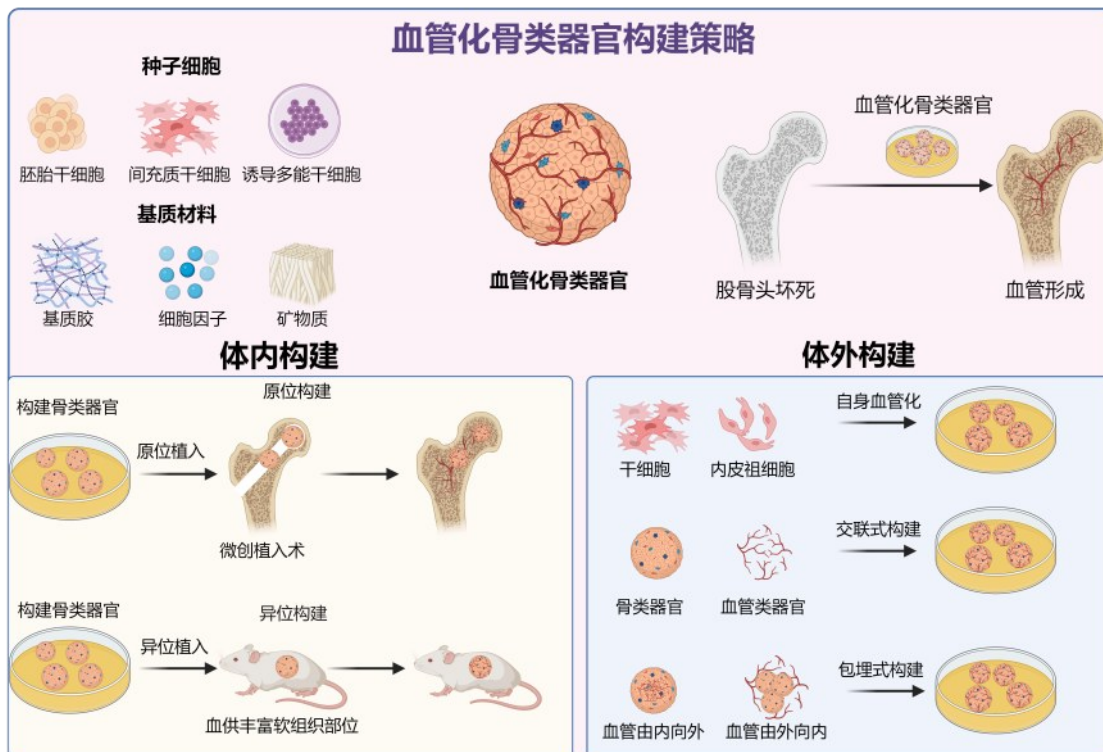


图1 用于修复早期ANFH的血管化骨类器官构建策略示意图

2.1.2 异位构建

异位构建是在 ANFH 区域外血管丰富的软组织部位(如皮下或肌肉组织)先行构建血管化骨类器官,再将其移植至股骨头缺血坏死部位,以提高血管化骨类器官在缺血环境中的存活率和再生潜力。该策略核心在于利用血供充足的异位组织作为“生物孵育平台”,为骨类器官提供充分的营养支持和血管生成的微环境,以加速早期血管网络形成^[35]。具体实施过程中,首先在体外构建出具有3D结构和骨组织特性的骨类器官模型,随后将其植入血管丰富的软组织区域,借助局部组织的血管渗入及血管生成因子的辅助作用,促进骨类器官的初步血管化。待骨类器官内的血管网络充分形成后,再将其移植至股骨头缺血坏死区域,为目标区域提供必要的血供支持,从而改善局部微循环,促进骨再生。异位构建在有效克服缺血部位血管生成缓慢的同时,增强了血管化骨类器官移植后的生物学整合性与功能表现。尽管该策略需实施两次手术,但其通过先行血管化能够提升骨类器官的生理稳定性,为股骨头的再生修复治疗提供了一种创新且有潜力的技术路径。

2.2 体外构建

血管化骨类器官体外构建是在体外环境中构建血管化骨类器官,形成成熟的血管网络后再将其移植到股骨头缺血坏死区域。该策略旨在为骨类器官提供稳定的血管网络,使其在移植后能快速适应缺血坏死环境。

2.2.1 自身血管化

自身血管化是指在体外培养过程中,通过将干细胞、内皮细胞和基质材料共同培养,使骨类器官自发形成血管网络的过程。依靠内皮细胞的自组装和血管生成能力,在类器官内建立类似天然毛细血管的结构^[36]。内皮细胞在培养过程中逐步分化并相互连接,形成微管样结构,在血管生成因子的作用下,进一步增殖与迁移,渗透并扩展至骨基质材料中,最终形成稳定的血管网络^[37]。为了增强血管化效果,培养基中通常会添加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),并调整氧气浓度、营养成分及机械刺激,以促进内皮细胞分化和血管网络形成。此外,使用生物相容性基质材料为内皮细胞提供附着点,使其能够在骨类器官内部均匀

分布并相互连接,从而构建出3D血管结构。通过骨类器官自身血管化,血管网络在移植后可快速适应目标环境,提供稳定的血液循环支持^[38-39]。该策略不仅使体外血管化过程可控,确保血管化骨类器官的生理稳定性和功能性,也为其移植到股骨头缺血坏死区域后的生存和整合创造理想条件,为骨再生治疗提供具备应用前景的血管化手段。

2.2.2 交联式构建

交联式构建通过将骨类器官与预先构建的血管类器官共同培养,使两者在体外环境中通过细胞间信号和生长因子的作用实现血管网络的交联^[40]。利用两种类器官的协同作用,尤其是血管类器官内皮细胞所释放的血管生成因子(如VEGF和FGF),在共同培养过程中对相邻骨类器官的内皮细胞和血管样结构产生趋化作用,使其朝交界处迁移并相互连接^[41]。在此过程中,选择具备生物相容性和适当孔隙结构的基质材料至关重要,有助于细胞迁移和血管连接的形成。通过微环境和生长因子浓度的精确调控,在骨类器官与血管类器官间建立稳定的血管网络,不仅提升骨类器官整体的血供效率,而且在形态上接近天然血管分布,为移植后的生理整合和存活提供有力支持。交联式构建的优势在于体外形成较为成熟的血管网络,确保血管化骨类器官在移植后快速适应目标区域的微环境,满足缺血组织对血液供给的需求,为骨组织再生和坏死区域的修复提供完整而稳定的血管化支持。

2.2.3 包埋式构建

包埋式构建是将骨类器官与血管类器官相互包埋,使得血管可以从内部向外生长,或从外部向内生长。其中一种包埋式构建通过将预先构建的血管类器官包埋在骨类器官内部,使血管网络从核心位置向外延展,逐步覆盖整个骨类器官^[42]。通过将血管类器官嵌入骨组织的核心区域,利用其内在的血管网络作为起始点,在培养过程中促使血管逐步渗透至骨类器官的外围区域,建立起均匀而稳定的血管网络。通过微环境的调控,维持血管化结构的活性,使血管从内向外稳定延伸,从而在骨类器官内部形成分布均匀的血管网络。该血管网络为骨组织细胞提供充分的氧气和营养支持,促进细胞增殖和功能发挥,显著提升骨类器官的生物稳定性。另一种包埋式构建是将预构建的骨类器官包裹于血管类器官的

内部,使外围血管网络向中心区域延展,逐步渗透整个骨类器官。该策略通过调控微环境以维持血管网络的活性,使其在骨类器官中由外向内持续扩展,构建分布均匀的血管系统。包埋式构建不仅确保血管化骨类器官移植后在股骨头缺血坏死区域的存活和整合,也有效避免了外部血供不足的问题。

3 血管化骨类器官在 ANFH 修复中的应用潜力

通过模拟天然骨组织的3D结构和血管网络,血管化骨类器官为 ANFH 的修复提供创新性的解决方案,在促进血管生成与骨再生、优化局部微环境、提升骨组织稳定性和延长疗效等方面展现出巨大的应用潜力。血管化骨类器官内置的血管网络能够在植入后快速与周围组织整合,恢复局部血流,为股骨头缺血坏死区域提供持续稳定的血供,支持骨细胞的增殖和功能恢复。内皮细胞和生长因子的协同作用可引导新生血管形成,使血管从坏死区域延展至健康组织,从而有效改善病灶区域的血供。借助该血管化结构,血管化骨类器官在植入后不仅能够持续提供氧气和营养物质,还能高效清除代谢废物和炎症因子,逐步改善病灶区域的微循环,营造有利于骨再生的微环境,减少坏死引发的局部炎症反应,为组织再生提供健康的生物环境。此外,血管化骨类器官通过其3D支撑结构为骨组织提供必要的力学支持,维持股骨头结构稳定性,减缓骨小梁退化和破坏过程。经过生物力学特性优化的血管化骨类器官能够提供类似天然骨的支撑作用,防止股骨头进一步塌陷,改善患者关节功能。与传统治疗方法相比,血管化骨类器官的血管化特性提供更长效的组织支持和更持久的疗效,不仅在短期内支持骨组织的修复,还能通过其稳定的血管网络维持长期健康状态,降低复发率,减少后续手术需求。微创植入技术的开发进一步确保了血管化骨类器官植入的可行性。同时,结合影像导航和专用植入装置等辅助手段,不仅降低植入手术的复杂性和风险,而且增强局部血流与骨再生效果,为 ANFH 患者提供更加安全、持久且全面的治疗方案。

4 总结与展望

血管化骨类器官作为再生医学中的前沿技术,凭借其内在的血管网络和骨支架结构,能够有效改

善病灶区域的血供,支持骨细胞增殖和骨组织再生,减轻局部炎症,并增强骨结构稳定性。与现有临床治疗方法相比,血管化骨类器官在维持血供、提供力学支持以及实现长期功能恢复方面具有明显优势。然而,该技术仍面临诸多挑战,包括技术复杂性、经济成本高昂以及临床前数据积累不足等。具体而言,血管化骨类器官的构建依赖于高精度设备和复杂的多细胞共培养体系,构建周期长且成本较高,其规模化生产能力受限,难以满足快速治疗和临床经济性的需求。此外,血管网络功能的优化、多细胞共培养的协同效应、植入后与宿主组织的整合以及微创植入技术的精准性,均是亟需突破的关键技术难题。与干细胞注射和富血小板血浆技术相比,血管化骨类器官尚缺乏足够的长期临床数据支持其广泛应用。

随着组织工程和再生医学技术的不断进步,血管化骨类器官有望成为 ANFH 及其他骨坏死疾病的标准化治疗手段。为实现这一目标,需在以下几个方面开展深入研究:第一,优化血管化骨类器官构建策略,提升血管网络的功能稳定性,确保其在体内的长期适应性;第二,开发新型生物材料,提高材料的生物相容性、可降解性及力学匹配性,从而促进血管化骨类器官与宿主组织的自然整合;第三,探索精准的免疫调节方法,以减少植入后可能引发的免疫反应和炎症反应。临床前研究和临床试验同样重要,通过动物模型的验证和人体试验数据的积累,确保血管化骨类器官的安全性和有效性。综上,血管化骨类器官为骨组织工程注入了新的动力,有望在再生医学领域取得突破性进展,为 ANFH 及其他骨病患者带来切实的临床福祉。

【利益冲突】所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lu Y, Chen X, Lu X, et al. Reconstructing avascular necrotic femoral head through a bioactive β -TCP system: from design to application[J]. *Bioact Mater*, 2023, 28: 495-510.
- [2] Goncharov EN, Koval OA, Nikolaevich Bezuglov E, et al. Conservative treatment in avascular necrosis of the femoral head: a systematic review[J]. *Med Sci (Basel)*, 2024, 12

- (3): 32.
- [3] Singh M, Singh B, Sharma K, et al. A molecular trioka of angiogenesis, coagulopathy and endothelial dysfunction in the pathology of avascular necrosis of femoral head: a comprehensive review[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2278.
- [4] Howse L, Bendall S. Avascular necrosis of the femoral head: management remains controversial[J]. *J Orthop Traumatol*, 2023, 37(4): 246-252.
- [5] Sprangers J, Zaalberg IC, Maurice MM. Organoid-based modeling of intestinal development, regeneration, and repair[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 95-107.
- [6] Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe OC, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver[J]. *Science*, 2021, 371(6531): 839-846.
- [7] Tang XY, Wu S, Wang D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 168.
- [8] Wang J, Wu Y, Li G, et al. Engineering large-scale self-mineralizing bone organoids with bone matrix-inspired hydroxyapatite hybrid Bioinks[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(30): 2309875.
- [9] Wang J, Chen X, Li R, et al. Standardization and consensus in the development and application of bone organoids[J]. *Theranostics*, 2025, 15(2): 682-706.
- [10] Zhao X, Li N, Zhang Z, et al. Beyond hype: unveiling the real challenges in clinical translation of 3D printed bone scaffolds and the fresh prospects of bioprinted organoids [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 500.
- [11] Murab S, Hawk T, Snyder A, et al. Tissue engineering strategies for treating avascular necrosis of the femoral head[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2021, 8(12): 200.
- [12] Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(12): 7348.
- [13] Ma T, Wang Y, Ma J, et al. Research progress in the pathogenesis of hormone-induced femoral head necrosis based on microvessels: a systematic review[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 265.
- [14] Tencerova M, Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 127.
- [15] Lou Y, Wu J, Zhong Y, et al. Etiology, pathology, and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adolescents: a comprehensive review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(30): e39102.
- [16] Duan P, Wang H, Yi X, et al. C/EBP α regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by targeting the PPAR γ signalling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 342.
- [17] Goncharov EN, Koval OA, Nikolaevich Bezuglov E, et al. Conservative treatment in avascular necrosis of the femoral head: a systematic review[J]. *Med Sci (Basel)*, 2024, 12(3): 32.
- [18] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(20): 1365-1376.
- [19] Mont MA, Salem HS, Piuuzzi NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today?: a 5-year update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(12): 1084-1099.
- [20] Zhang Y, Wang X, Jiang C, et al. Biomechanical research of medial femoral circumflex vascularized bone-grafting in the treatment of early-to-mid osteonecrosis of the femoral head: a finite element analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 441.
- [21] Ackerman IN, Bennell KL, Osborne RH. Decline in health-related quality of life reported by more than half of those waiting for joint replacement surgery: a prospective cohort study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 108.
- [22] Li M, Ma Y, Fu G, et al. 10-year follow-up results of the prospective, double-blinded, randomized, controlled study on autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of the femoral head[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 287.
- [23] Lou P, Zhou G, Wei B, et al. Bone grafting for femoral head necrosis in the past decade: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(3): 412-418.
- [24] Quaranta M, Miranda L, Oliva F, et al. Osteotomies for avascular necrosis of the femoral head[J]. *Br Med Bull*, 2021, 137(1): 98-111.
- [25] Maruyama M, Moeinzadeh S, Guzman RA, et al. The efficacy of lapine preconditioned or genetically modified IL4 over-expressing bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits[J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120972.
- [26] Zhao Y, Li S, Feng M, et al. Effects of puerarin-loaded tetrahedral framework nucleic acids on osteonecrosis of the

- femoral head[J]. *Small*, 2023, 19(41): 2302326.
- [27] Aarvold A, Smith JO, Tayton ER, et al. A tissue engineering strategy for the treatment of avascular necrosis of the femoral head[J]. *Surgeon*, 2013, 11(6): 319-325.
- [28] Zhao D, Saïding Q, Li Y, et al. Bone organoids: recent advances and future challenges[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(5): 2302088.
- [29] Salewskij K, Penninger JM. Blood vessel organoids for development and disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(4): 498-510.
- [30] 王健, 白龙, 陈晓, 等. 骨类器官的构建、评价与应用专家共识(2024版)[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(11): 974-986.
- [31] Wang J, Zhou D, Li R, et al. Protocol for engineering bone organoids from mesenchymal stem cells[J]. *Bioact Mater*, 2025, 45: 388-400.
- [32] Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, et al. An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(5): 432-441.
- [33] Salas AP, Mazek J, O'Donnell J, et al. Hip arthroscopy and core decompression for avascular necrosis of the femoral head using a specific aiming guide: a step-by-step surgical technique[J]. *Arthrosc Tech*, 2021, 10(12): e2775-e2782.
- [34] Ji Q, Li X, Luo S, et al. Long-term outcomes of arthroscopic synovectomy and core decompression through multiple small bone holes for early-stage avascular necrosis of the femoral head[J]. *Arthroplasty*, 2023, 5(1): 17.
- [35] Wimmer RA, Leopoldi A, Aichinger M, et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy[J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 505-510.
- [36] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [37] Kim JW, Nam SA, Yi J, et al. Kidney decellularized extracellular matrix enhanced the vascularization and maturation of human kidney organoids[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(15): e2103526.
- [38] Garreta E, Moya-Rull D, Marco A, et al. Natural hydrogels support kidney organoid generation and promote in vitro angiogenesis[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(34): 2400306.
- [39] Low JH, Li P, Chew EGY, et al. Generation of human PSC-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a *de novo* vascular network[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(3): 373-387. e9.
- [40] Dao L, You Z, Lu L, et al. Modeling blood-brain barrier formation and cerebral cavernous malformations in human PSC-derived organoids[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(6): 818-833. e11.
- [41] Carolina E, Kuse Y, Okumura A, et al. Generation of human iPSC-derived 3D bile duct within liver organoid by incorporating human iPSC-derived blood vessel[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7424.
- [42] Homan KA, Gupta N, Kroll KT, et al. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids in vitro[J]. *Nat Methods*, 2019, 16(3): 255-262.

【收稿日期:2024-11-11】

【本文编辑:孙维】