·综述·

骨关节炎新药临床研究进展与挑战

色日格楞,张　杰,李远红,赵　田,侯　健,邓秋梅,艾　星*
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要]　骨关节炎(osteoarthritis,OA)作为一种高发的退行性关节疾病,其特征为慢性疼痛和活动能力丧失,极大影响中老年人群的生活质量。当前治疗手段以缓解症状为主,缺乏延缓疾病进展的创新药物,临床需求亟待满足。2025 年 8 月 14 日,国家药品监督管理局药品审评中心发布《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》,旨在规范临床研究设计,优化疗效评估体系,并推动靶向治疗与精准医学的探索。本文系统解读该指导原则的核心内容,重点分析探索性与确证性临床研究的关键问题,探讨骨关节炎药物研发挑战与未来临床研发方向,以期为骨关节炎新药研发提供科学参考。

[关键词]　骨关节炎;新药研发;临床试验设计;疗效评估;安全性监测
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2026)19 - 2067 - 05

Progress and challenges in clinical research of new drugs for osteoarthritis

SE Ri-ge-leng, ZHANG Jie, LI Yuan-hong, ZHAO Tian, HOU Jian, DENG Qiu-mei, AI Xing*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100076, *China*)

[**Abstract**]　Osteoarthritis (OA), a highly prevalent degenerative joint disease, is characterized by chronic pain and loss of mobility, which significantly affects the quality of life of middle-aged and elderly people. Current treatments methods mainly focus on symptom relief, and there is a lack of innovative drugs that can delay disease progression. To address these unmet clinical needs, the Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration issued the "Guidance for Clinical Research and Development of New Drugs for Osteoarthritis" on August 14, 2025. The guidance aims to standardize clinical study design, optimize the efficacy evaluation system, and promote exploration of targeted therapy and precision medicine. This article systematically interprets the core content of this guidance, with a focus on key issues in exploratory and confirmatory clinical studies, and also discusses challenges in drug development for osteoarthritis and future directions for clinical research, aiming to provide a scientific reference for new drug development in this field.

[**Key words**]　osteoarthritis; new drug research and development; clinical trial design; efficacy evaluation; safety monitoring

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种常见于中老年人群的关节退行性疾病,以关节软骨侵蚀、边缘骨增生(如骨赘形成)、软骨下硬化以及滑膜和关节囊的一系列生化及形态学改变为主要病理特征。目前全球已有超过 3 亿 OA 患者,我国 40 岁以上人群原发性 OA 的总体患病率高达 46.3%。随着人口老龄化加剧与肥胖率上升,OA 发病率持续攀升,且呈现发病年轻化趋势[1]。

关节痛是 OA 的主要症状,当前治疗的核心目标包括减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形。现有治疗手段

[作者简介]　色日格楞,男,审评员,主要从事风湿免疫系统药物临床审评工作。E-mail:sergl@cde.org.cn。
[通讯作者]　*艾星,男,审评员,主要从事药物临床审评工作。E-mail:aix@cde.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.19.007

集中于口服非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)、局部使用糖皮质激素等对症治疗虽能暂时缓解症状,却无法有效延缓疾病进展或改善结构损伤。此外,OA 存在显著异质性,且疗效评估易受主观因素影响,进一步增加了新药研发难度与不确定性。《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》[2]基于“以患者为中心”的理念,强调临床研究需要聚焦疾病机制和精准医疗,加强创新评估工具的研发和应用以应对关节特殊解剖结构带来的挑战。同时,鼓励针对 OA 潜在病理生理机制与结构进展的创新药物研发,并兼顾长期安全性。本文结合国内外指南共识与审评经验,旨在阐述该指导原则的科学框架与实践意义。

1 OA 的疾病特征与临床需求

OA 是一种以关节软骨退行性病变为核心的慢性疾病,其病理改变涉及多种因素,不仅给患者带来沉重的健康负担,也对临床治疗提出诸多复杂的挑战[3-4]。

1.1 OA 的疾病特征 微观病理上,OA 的发病机制与软骨细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的代谢失衡密切相关:软骨细胞合成与分解代谢的失衡会加速胶原蛋白(尤其是Ⅱ型胶原)和蛋白聚糖的降解,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)和炎症因子(如 IL-1β、TNF)的过度表达加剧软骨破坏,形成“损伤-炎症-再损伤”的恶性循环。软骨下骨硬化重塑异常引发骨赘、微骨折及骨髓病变等;滑膜炎症则通过释放促炎介质加速关节微环境恶化[5-6]。

流行病学上,我国 OA 呈高患病率、高致残率、高经济负担的“三高”特征。女性发病率约为男性的 1.6 倍,40 岁以上、肥胖或超重、有关节创伤史的女性是 OA 的高危人群[1]。全球范围内,OA 发病情况与年龄、性别、遗传、代谢及行为因素等有关:在个体层面,年龄增长、女性绝经后激素变化为重要因素,超重和肥胖加重关节负荷,并引发全身炎症;在关节层面,既往关节损伤显著增加 OA 风险,关节畸形则干扰关节正常功能,加速疾病发展;在遗传方面,120 多个与 OA 表型相关的遗传位点已被确认,如 *COLGALT2* 和 *TSEN15* 基因改变影响软骨完整性,*KANSL1* 基因与髋关节发育不良及髋关节 OA 有关,*CHRFAM7A* 基因表达会加剧炎症[7]。

1.2 现有药物治疗手段的局限性 当前 OA 临床管理以缓解症状为核心目标,主要依赖 NSAIDs、关节腔注射糖皮质激素或玻璃酸钠等对症疗法。但此类手段存在症状控制的短期化、长期使用的安全性风险高以及无法逆转关节结构损伤的缺陷。

NSAIDs 作为 OA 治疗的一线药物,通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase,COX)减少前列腺素合成发挥抗炎作用:传统 NSAIDs(如阿司匹林、布洛芬等)因对 COX-1 和 COX-2 缺乏选择性,可能引发胃肠道并发症、心血管事件、肾毒性、高血压加重和液体潴留等不良反应[8]。第 2 代 COX-2 选择性抑制剂(如塞来昔布)虽降低了胃肠道风险,且可能促进软骨修复并延缓软骨退变[9-10],但仍存在心血管疾病风险升高问题,临床应用时须权衡获益与风险。

关节腔注射可快速抗炎镇痛:糖皮质激素短期显著缓解关节疼痛并改善关节功能[11],但长期反复注射可能会导致软骨丢失[12]。玻璃酸钠可改善关节疼痛与活动度、减轻滑膜炎,但注射过程中如操作不当,可能引发进一步损伤。

除传统对症药物外,氨基葡萄糖、双醋瑞因等关节软骨保护剂适用于 OA 早期的长期干预,可延缓软骨退变、辅助缓解症状,安全性较高;新型富血小板血浆(platelet-rich plasma,PRP)局部注射用于轻中度 OA 症状改善与软骨修复有一定优势,生物相容性好,但存在治疗方案不统一、适用人群有限等问题。临床须结合患者病情、年龄、合并症及治疗意愿,个体化选择治疗方案,同时结合运动疗法、减重等非药物治疗,以优化 OA 管理效果。

1.3 未被满足的临床需求 当前 OA 治疗在很大程度上局限于上述对症治疗药物,而 OA 患者的需求已从“止痛”转向“保关节”,即通过药物干预改变疾病病理进程,延缓甚至阻止结构损伤进展,以预防长期残疾[13],这类药物通常被称为改善病情的骨关节炎药物(disease-modifying osteoarthritis drugs,DMOADs)。然而,目前尚无此类药物获批上市,多数终末期 OA 患者仍依赖手术治疗[14]。

因此,鼓励研发单位基于未被满足的临床需求进行创新药物的开发,加强对 OA 致病机制和病理生理学研究,以实现在改善患者疾病症状的同时延缓疾病进展,探索针对软骨修复、炎症调控或生物标志物驱动的靶向疗法,为 OA 患者提供更好的治疗选择,这是目前乃至将来 OA 药物研发的核心目标。

2 探索性研究的关键问题

2.1 目标患者与精准分层 OA 的异质性特点要求研发中需要明确目标人群。根据受累关节(膝、

髋、手等)及病理特征进行精准分层,结合生物标志物(如胶原降解产物)或影像学技术[磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、超声]识别高危患者,可提高临床试验的针对性。

2.2 治疗目标与剂量优化 OA 药物需要长期使用,如何在维持药物有效暴露的同时兼顾安全性一直是此类慢性疾病药物临床研发中的重要考量。目前处于临床早期阶段的在研药物,许多通过创新技术提高药物的靶向性实现局部暴露量的提升,因此进行充分的剂量探索非常必要。例如:通过检测靶向结合率等方法反映暴露水平等,研发单位在早期探索性研究中应予以充分重视,以便能够精准地选择给药方案,提供更好的治疗选择。

2.3 疗效评估体系的革新 主观量表(如 WOMAC 疼痛评分)仍是症状评估的主要工具,但其局限性催生了客观指标的需求。结构损伤的评估(如 X 线关节间隙宽度)需要与临床获益建立相关性,而手术事件(关节置换率)作为硬终点则要求严格的手术指征标准。因此,鼓励开发基于生物标志物或影像学技术如超声、动态 MRI 的复合终点迫在眉睫,以增强评估的客观性。

3 确证性研究的设计策略

3.1 研究人群与对照选择 确证性临床试验须明确适应证范围(如膝 OA 或手 OA),并根据药物机制选择合理对照:以改善症状为目的的药物,推荐采用已验证的阳性药物(如 NSAIDs)作为对照;全新作用机制的药物,原则上需要开展 2 项独立的随机对照研究且采用优效性设计以充分证明疗效。需要注意的是,OA 新药关键性临床试验不接受非劣效设计。鼓励研发单位基于产品的作用机制,就预期的研究计划和试验设计与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通,确保方案科学可行。

3.2 终点指标的科学验证 主要终点须与治疗目标一致:镇痛药物以疼痛改善为核心,结构改善药物需要证明终点变化的临床意义。次要终点可纳入生活质量评估(如 SF-36)、功能改善等指标,但需要预先明确统计分析方法,新开发量表须经信效度验证。

3.3 长期安全性的特殊考量 OA 患者多为合并慢性病的老年人,常合并使用其他慢性疾病治疗药物,因此确证性研究须重点关注心血管事件、肝肾毒性及药物相互作用。确证性研究随访时长应覆盖至少 1 年,并符合 ICH E1 对慢性病长期安全性数据的要求。

4 安全性监测与风险管理

OA 药物的长期使用可能伴随胃肠道出血、心血管风险等不良反应。研发中需要针对特殊人群(如肝肾功能不全者)开展剂量调整研究,并建立敏感的不良事件报告系统。上市后仍须通过真实世界研究持续监测罕见毒性,并根据监测结果及时更新说明书、调整风险管理计划,保障患者用药安全。

5 讨论

《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》的制定聚焦 OA 病理机制复杂性与临床实践的双重需求,其目标在于推动“症状-结构-功能”多维疗效评价体系的建立,为 OA 创新药临床研发提供参考。尽管众多 DMOADs 在临床前研究中展现出潜力,进入临床试验后却难以实现具有临床意义的疗效[15]。这表明 OA 新药研发在科学性与实践层面仍面临多重挑战,亟须研发单位、监管部门与临床实践协同努力。

5.1 疾病复杂性及异质性带来的目标人群分层难题 OA 并非单一疾病,而是涉及多关节、多机制、多进展轨迹的综合征,不同患者的发病诱因(如代谢异常、机械损伤、炎症激活)、病理特征(炎症型、代谢型、结构破坏型)、疾病进展速度(快速进展、缓慢进展)及治疗反应可能存在显著差异。指导原则鼓励根据受累关节部位、病理特征及疾病阶段进行精准分层,以提高临床试验的成功率。但当前面临的核心问题是缺乏被广泛验证的分子分型工具与统一分层标准,例如:现有生物标志物(如胶原降解产物 CTX-Ⅱ、合成标志物 PRO-C2)虽能反映部分病理过程,但尚未能完全区分不同 OA 亚型;影像学技术(如 MRI)虽可评估结构改变,但难以精准关联病理机制。这导致临床试验中患者异质性高,不仅增加了入组标准制定的复杂性,还可能因“非目标人群”纳入导致疗效信号被稀释,甚至造成潜在有效药物因整体结果阴性而被误判为研发失败[16]。针对这一挑战,适应性临床试验设计的引入有望提高试验效率——通过实时整合临床数据与生物标志物信息,动态优化人群选择,确保入组患者更符合药物作用机制,从而提升疗效信号的检出率。此外,多中心、大样本的 OA 生物样本库与临床数据库的建设可为分层工具开发提供支撑,推动分层标准从“经验性”向“精准化”转变。

5.2 疗效评估体系的标准化与临床相关性困境 指导原则强调 OA 新药疗效终点需要与药物作用机

制相匹配,且应具备明确的临床意义,即指标变化应能真实反映患者的症状改善、功能恢复或疾病进展延缓。当前临床研究中,疼痛量表(如 WOMAC、VAS)和影像学检查是常用的评估工具,但两者均存在局限性,难以完全满足标准化与临床相关性要求。

从主观评估工具来看,WOMAC、VAS 等量表依赖患者自我报告,且易受安慰剂效应、心理状态(如抑郁、焦虑、患病时间长短)、评估环境等因素影响,稳定性与客观性不足。例如:部分患者可能因"治疗期待"产生主观症状改善,但其结构损伤并未得到缓解;反之,部分患者影像学显示结构改善,却因疼痛感知差异未感受到症状缓解。此外,不同研究对量表的使用方法(如评估频率、计分规则)存在差异,进一步降低了结果的可比性。

从客观评估工具来看,影像学检查(如 X 线、MRI)客观性更强,虽能量化结构改变(如关节间隙狭窄、软骨厚度),但存在"结构-症状脱节"问题,即结构损伤程度与患者疼痛、功能障碍程度并非完全相关。例如:X 线可显示骨赘与关节间隙狭窄,但无法评估软骨早期退变与滑膜炎症;高质量 MRI 虽能评估软骨厚度、骨髓病变等细节,但微小结构变化的测量准确性依赖设备精度与阅片者经验,不同放射科医生的评估结果可能存在差异,且结构变化与临床获益(如疼痛缓解、活动能力提升)的关联尚未完全明确,难以判断"多大程度的结构改善具有临床意义"。

为解决这一困境,可能需要从 2 个方面推进:① 加强评估工具的标准化。制定统一的量表使用规范(如评估时间点、计分方法、质量控制流程),建立影像学评估的中心化阅片机制与标准化测量方法(如计算机辅助定量分析技术),减少人为误差;② 推动"复合终点"研发。整合主观症状(如疼痛、功能)、客观结构(如 MRI 软骨厚度)与生物标志物(如软骨合成/降解指标),形成多维度评估体系,确保终点既能反映药物改变结构损伤的疗效,又能体现患者的实际获益。例如:针对结构改善型 DMOADs,可采用"MRI 软骨厚度 + WOMAC 功能评分改善"的复合终点,同时明确二者的权重与关联标准,提升评估的全面性与临床相关性。

5.3 国际经验本土化适配的差异化挑战 从流行病学数据来看,我国 OA 患者的发病特征与西方国家存在差异。例如:我国膝关节 OA 患病率高于髋关节 OA,且农村人群因劳作方式(如长期负重、蹲跪)患病风险更高[17-18];合并代谢综合征(如肥胖、2 型糖尿病)的 OA 患者比例较高,而这类患者的疾病进展速度与治疗反应可能与非代谢型 OA 患者不同。然而,当前我国缺乏系统的 OA 本土化流行病学数据库,难以准确刻画不同亚型 OA 的发病规律、进展特征与治疗需求,导致临床试验的人群选择与终点设定可能脱离临床实际。另外,从种族差异来看,不同种族人群的遗传背景、药物代谢酶活性存在差异,可能影响药物的疗效与安全性。

针对这一挑战,需要加强本土化基础研究与数据积累:① 加强 OA 疾病流行病研究,覆盖不同地区、不同人群的 OA 流行病学数据库将有助于明确我国 OA 人群的亚型分布、发病危险因素、进展规律与合并症特征,为临床试验的人群分层提供依据;② 加强药物药动学/药效学特征研究,根据疾病和药物作用机制,关注目标适应证人群,明确剂量调整需求;③ 鼓励"国际多中心临床试验(multi-regional clinical trial,MRCT)"在境内的开发,并与"本土桥接试验"结合,在 MRCT 中纳入足够数量的中国患者。因为对疾病的认知有限和潜在未知因素对结果的影响,必要时开展本土桥接研究验证药物在我国人群中的疗效与安全性。

6 结论

《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》的发布标志着我国 OA 治疗领域迈入"精准化与创新化"时代。通过优化临床试验设计、强化疗效评估体系、完善安全性监测与风险管控,为研发单位提供了 OA 药物临床研发的科学路径。基因治疗、干细胞疗法等新兴领域虽未被纳入当前指导原则,但其潜力不容忽视。人工智能驱动的患者分层、微针贴片等局部递送技术有望突破传统研发瓶颈。同时,真实世界证据与随机对照临床试验的结合将加速药物全生命周期管理。未来,OA 新药研发须持续推动多学科协作,通过多方协作,有望实现从"对症治疗"到"延缓疾病进展"的跨越,为 OA 患者提供更丰富的治疗选择。

[参 考 文 献]

[1] 黄东, 冯泽国, 胡蓉, 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2024 版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(3): 323-338.
[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》的通告(2025 年第 33 号)[EB/OL]. (2025-08-14). https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8dc23b0ff119f65929481514344eb993.
[3] 王琳, 王禛, 赵晶晶, 等. 中医药通过相关信号通路治疗骨关节炎的研究进展[J]. 世界中医药, 2026, 21(8): 1547-1556.

[4] 沈鑫鑫，王文佳，赵悦竹，等. 基于隐结构模型的319例骨关节炎患者证候研究[J]. 世界中医药，2025，20(10)：1797－1801.
[5] O'NEILL TW，FELSON DT. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain[J]. *Curr Osteoporos Rep*，2018，16(5)：611－616.
[6] YUNUS MHM，NORDIN A，KAMAL H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis[J]. *Medicina*，2020，56(11)：614.
[7] TANG SA，ZHANG CQ，OO WM，*et al*. Osteoarthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*，2025，11：10.
[8] JONES R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing：past，present，and future[J]. *Am J Med*，2001，110(1)：S4－S7.
[9] PULJAK L，MARIN A，VRDOLJAK D，*et al*. Celecoxib for osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*，2017，2017(7)：CD009865.
[10] MASTBERGEN SC，BIJLSMA JW，LAFEBER FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late-stage osteoarthritic cartilage：a human *in vitro* study[J]. *Osteoarthr Cartil*，2005，13(6)：519－526.
[11] DEYLE GD，ALLEN CS，ALLISON SC，*et al*. Physical therapy versus glucocorticoid injection for osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*，2020，382(15)：1420－1429.
[12] ZHANG Y，RUAN GF，ZHENG P，*et al*. Efficacy and safety of GLucocorticoid injections into InfrapaTellar faT pad in patients with knee ostEoarthRitiS：protocol for the GLITTERS randomized controlled trial[J]. *Trials*，2023，24(1)：6.
[13] CHO Y，JEONG S，KIM H，*et al*. Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis：current status and future directions[J]. *Exp Mol Med*，2021，53(11)：1689－1696.
[14] GENG RZ，LI JY，YU C，*et al*. Knee osteoarthritis：Current status and research progress in treatment (Review)[J]. *Exp Ther Med*，2023，26(4)：481.
[15] BRANDT MD，MALONE JB，KEAN TJ. Advances and challenges in the pursuit of disease-modifying osteoarthritis drugs：a review of 2010－2024 clinical trials[J]. *Biomedicines*，2025，13(2)：355.
[16] JENEI-LANZL Z，MAURER S，BRENNER RE，*et al*. Emerging concepts and challenges in the development of disease-modifying osteoarthritis drugs-a more refined perspective[J]. *Arch Pharmacal Res*，2025，48(6)：467－494.
[17] 吴昊天，林剑浩. 骨关节炎疾病负担与危害[J]. 协和医学杂志，2025，16(1)：5－12.
[18] AIYONG C，HUIZI L，DAWEI W，*et al*. Global，regional prevalence，incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies[J]. *E Clinical Medicine*，2020，9(26)：29－30.

编辑：姚佳敏/接受日期：2026－03－06