

颞下颌关节骨关节炎中髁突骨软骨修复再生策略的研究进展

陈佳懿^{1,2}, 王颖¹, 章燕珍¹

[摘要] 颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)患者常因髁突骨质降解而引发肌肉疼痛、张口受限及下颌运动障碍。目前临床上TMJOA的常用治疗方法主要目的在于减轻患者的临床症状,但无法实现损伤组织的修复再生。本文就目前关于髁突骨软骨修复再生策略的研究进展进行总结,并展望了可促进髁突组织再生的新方向,以期为TMJOA治疗方法的进一步研究和临床应用提供理论依据和指导。

[关键词] 颞下颌关节;骨关节炎;骨软骨缺损;组织再生

[中图分类号] R783.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-9872(2026)04-0315-06

[doi] 10.13591/j.cnki.kqyx.2026.04.014

Research progress of strategies for repairing and regenerating the condylar osteochondral of temporomandibular joint osteoarthritis

CHEN Jiayi, WANG Ying, ZHANG Yanzhen. (Department of General Dentistry, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China)

Abstract: Patients with temporomandibular joint osteoarthritis (TMJOA) often suffer from muscle pain, restricted mouth opening, and impaired jaw movement due to bone degeneration of the condyle. Currently, the clinical treatment for TMJOA patients mainly focuses on alleviating the patient's clinical symptoms, but cannot achieve the repair and regeneration of damaged tissues. In this paper, the current research progress of strategies for repairing and regenerating the condylar osteochondral is reviewed, and new research directions for promoting condylar tissue regeneration are looked into, in order to provide theoretical basis and guidance for further research and clinical application of TMJOA.

Key words: temporomandibular joint; osteoarthritis; osteochondral defect; tissue regeneration

Stomatology, 2026, 46(4): 315-320

颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)是一种影响软骨和软骨下骨的进行性退行性疾病^[1]。影像学调查结果显示,颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)退行性变的发生率高达8%~35%^[2],女性多见。其临床表现主要包括关节区疼痛、张口受限、关节杂音等,随着髁突骨质不断降解,继而出现咬合紊乱、牙颌面畸形以及严重的功能障碍^[3],在很大程度上影响患者的生存质量。

目前, TMJOA的临床治疗目标在于缓解临床症状,即减轻关节区疼痛、重建正常的下颌运动并改善生活质量^[4],常用的治疗方法包括保守治疗(咬合板治疗、药物治疗、物理治疗)以及手术治疗。保守治疗方法被证实能够在短期内显著缓解疼痛症状,但其长期疗效尚不稳定^[5],且在控制疾病进展方面

作用有限,无法阻止病变组织继续发生退行性变化。手术治疗包括微创的关节腔内注射、关节镜手术以及侵入性的自体组织移植修复术、关节置换术等^[6],存在手术失败、术后复发、感染以及神经损伤等风险,且无法实现组织的再生。

然而,随着对TMJOA致病机制的深入研究和再生医学的发展,一些新兴的靶向生物制剂以及TMJ组织工程等,为TMJOA髁突骨软骨的修复再生治疗提供了新的思路和方法,旨在从根本上控制和逆转疾病进展,获得长期稳定的治疗效果。现有的相关综述多聚焦于单一的治疗手段(如药物治疗或干细胞治疗),缺乏不同策略之间的整合分析。因此,本文通过整合新兴药物、细胞治疗、物理干预以及RNA疗法等多领域的研究现状,综合分析不同策略的作用机制、效果以及局限性,为TMJOA再生治疗的进一步研究方向选择和临床转化提供更全面的理论依据。

1 新兴药物治疗

TMJOA是一种多因素疾病,其骨软骨退行性变

基金项目:国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局共建科技计划(GZY-ZJ-KJ-24078)

作者单位:1 浙江大学医学院附属第二医院综合牙科,浙江杭州(310052);2 浙江大学口腔医学院,浙江杭州(310058)

通信作者:章燕珍 E-mail:2191004@zju.edu.cn

涉及炎症反应、基质降解以及异常骨重塑等多重机制。新兴的药物和生物制剂通过对这些病理过程的靶向调控,使得骨软骨的修复再生成为可能。

1.1 生长因子

生长因子通过激活细胞内信号通路,调控细胞增殖、分化以及基质合成,在骨软骨修复和再生方面发挥重要作用。

1.1.1 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)

TGF- β 超家族由骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、TGF- β 和其他因子组成,在控制骨重塑或影响骨和软骨的产生方面起着重要作用^[7]。TGF- β /BMP 信号通路由 I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸激酶受体二聚体组成的异聚跨膜受体复合物转导,是调节软骨稳态不可或缺的信号途径^[8]。研究显示,TGF- β 1 过表达会导致异常的软骨下骨重塑,加速下颌髁突软骨降解;而抑制其信号传导可减轻软骨损伤并促进软骨下骨的修复^[9]。因此,抑制 TGF- β 1 信号传导可能成为 TMJOA 再生的有效治疗策略。

BMP 家族成员通过诱导细胞外基质蛋白的合成,展现出显著的软骨再生潜力^[10]。Hayashi 等^[11]发现每周关节内注射 BMP7 可抑制骨关节炎 (OA) 进展。BMP7 衍生的生物活性肽序列 p[63-82] 和 p[113-132],能够减弱 OA 软骨细胞表型^[12]。与重组生长因子相比,生物活性肽在关节内药物递送、持续释放以及环境中的稳定性等方面具有优越性,为 OA 提供了新型治疗选择,但其在髁突特殊力学环境下的作用效果仍需验证。除此之外,BMP2、BMP4、BMP6 也常用于组织工程的研究,能够有效修复关节软骨的损伤^[13]。

1.1.2 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1)

IGF-1 是一类多功能细胞调控因子,能够促进软骨细胞的存活增殖并诱导软骨基质大分子的生物合成,促进 OA 的软骨修复^[14]。由于生长因子由分子量相对较小的可溶性蛋白质组成,IGF-1 的直接体内应用会导致其快速扩散、变性和降解。Liu 等^[15]发现悬浮在透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 中的 IGF-1 能够更好地促进软骨修复以及改善软骨下骨微环境。因此,“载体-因子”的协同递送能够有效提升治疗效果。

1.1.3 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)

控制关节软骨和骨骼发育是 FGF 家族信号系

统的基本功能^[8]。FGF 信号通路对关节软骨的具体作用取决于与之相关的特定受体^[16],FGFR1 信号转导促进软骨分解代谢和骨关节炎,而 FGFR3 则诱导软骨合成。FGF18 已被证实是一种重要的合成代谢因子,可以通过激活 FGFR3 参与软骨生成、软骨细胞增殖和软骨修复^[17]。Sprifermin 作为一种重组人成纤维细胞生长因子 18 (rhFGF18),目前已经进入临床试验研究阶段,在膝关节 OA 的治疗中表现出软骨厚度的增加,具有良好的疗效和安全性^[18]。因此,Sprifermin 有望应用于 TMJ,成为治疗 TMJOA 的潜在药物。然而,由于 TMJ 与膝关节在运动模式以及负荷特征等方面存在差异,其对髁突软骨的作用仍需动物模型的进一步验证。

1.2 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)

PTH 是甲状旁腺分泌的一种钙调节激素,PTH 相关肽包括 PTH (1-84) 和 PTH (1-34) 两个片段,可以结合成骨细胞膜上的甲状旁腺激素 1 受体并激活下游信号以调节骨代谢^[19]。PTH 可通过减轻软骨损伤、抑制异常软骨下骨重塑、抑制滑膜炎、减少氧化应激以及提高自噬等作用延缓 OA 疾病的进展^[20]。Zhang 等^[21]以及 Cui 等^[22]的研究证明,间歇性 PTH 给药可以改善机械应力以及衰老诱导的 TMJOA 软骨退化并促进软骨下骨构建。但目前 PTH 用于 TMJOA 的研究尚限于动物模型,其临床应用转化仍需大量研究明确其最佳给药频率、剂量以及长期使用的安全性。

2 细胞治疗

生长因子等药物治疗通过激活内源性修复信号发挥作用,而细胞治疗则移植外源或激活内源干细胞,通过分化或旁分泌作用促进再生,在骨软骨复合缺损的修复以及微环境重塑方面具有更广泛的作用。

2.1 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)

MSCs 是一类来源于中胚层的成体干细胞,其多向分化及旁分泌功能特性使其成为 TMJOA 软骨再生的有前途的细胞来源。MSCs 可以通过分化及替代过程发挥组织修复作用,研究显示,MSCs 在定向诱导下可以分化为软骨、骨骼、韧带和肌腱结构^[8]。此外,MSCs 可以通过旁分泌作用调控局部组织微环境,介导组织修复^[23]。分泌因子统称为分泌蛋白组,主要包含可溶性蛋白、游离核酸、脂质以及细胞外囊泡。外泌体是细胞外囊泡的一种亚型,作为细胞间通信的载体,携带各种生物活性分子,能够在损伤或疾病部位发挥营养、免疫调节和再生作用^[24]。

近年来,以外泌体为主的“无细胞疗法”因其安全性高、递送高效展现出显著的优越性。Jiang 等^[25]系统综述了基于 MSCs 的疗法对治疗 TMJOA 骨软骨缺损的有效性,结果表明,MSCs 及其外泌体在 TMJOA 动物模型中均显示出软骨和软骨下骨修复增强、基质沉积和髁突结构完整性的增加,在形态学、组织学和行为疼痛结果等方面改善显著。然而,尽管基于 MSCs 的治疗手段研究进展显著,但其临床应用面临的细胞来源、类型选择、治疗剂量/浓度、递送途径以及安全性评价等问题仍需深入探索。

近年来研究发现髁突浅表区存在纤维软骨干细胞(fibrocartilage stem cells, FCSC),可以自发形成软骨,并可通过膜内和软骨内骨化生成骨^[26],具有巨大的软骨再生潜力。FCSC 在体外的分化受多种信号通路和蛋白质的调控,例如 SOX9^[27]、IGF-1^[28]、Wnt^[26]、TNF- α /NF- κ B^[29]、Notch^[30]等。虽然这些信号通路和相关蛋白的特异性调控机制尚不清楚,但这些研究为开发利用内源性 FCSC 再生能力的 TMJOA 疗法提供了新的思路。

2.2 基于干细胞的颞下颌关节组织工程

组织工程已成为再生医学领域的另一种强大方法,为软骨损伤修复提供了巨大的潜力。软骨组织工程的主要过程是选择一个或多个特定细胞作为种子细胞,并在可生物降解的支架上接种生物活性因子,形成人工移植物,移植到软骨缺损中^[31]。支架材料的降解与细胞增殖和软骨基质分泌同时发生,导致新软骨和局部解剖结构的形成。

2.2.1 种子细胞

由于缺乏血管和神经,关节软骨组织的自我修复能力不足。因此,种子细胞需要具有理想的增殖和分泌细胞外基质的能力。

MSCs 因其强大的分化、增殖和细胞外基质分泌能力而被广泛用作 TMJ 软骨组织工程中的种子细胞,包括牙髓干细胞^[32]、骨髓间充质干细胞^[33]、脐带间充质干细胞^[34]、脂肪干细胞^[35]等。然而,种子细胞的选择仍是再生医学临床应用的难点,不同组织来源的细胞在 TMJ 骨软骨再生中各有优劣。滑膜间充质干细胞具有组织同源性优势;骨髓间充质干细胞分化能力全面,适合骨软骨界面联合修复;脂肪干细胞易于获取,但其软骨分化潜能较弱。此外,诱导多能干细胞因具有自我更新能力和多向分化潜能备受关注,但其存在致瘤风险,应用的安全性还需进一步研究。目前种子细胞的选择已经逐渐从“经典通用型”向“精准化”发展,在实际研究和临床前探索中,需结合修复目标、取材便利性、技术可行性

以及安全性等方面综合考虑。

2.2.2 支架材料

组织工程中的支架材料用于承受载荷并在植入软骨缺损后保持完整,为细胞分化、增殖和细胞外基质分泌提供空间,需要具有良好的生物相容性、生物可降解性以及与关节软骨组织相似的机械性能^[36]。

目前应用于组织工程的支架材料主要为复合支架,可以根据需求调节其理化特性,进而提升支架性能。复合水凝胶是目前用于 TMJ 髁突骨软骨组织工程的热门支架材料。Yang 等^[33]制备了一种具有超润湿特性的明胶甲基丙烯酰(GelMA)水凝胶微球,负载骨髓间充质干细胞的 GelMA 水凝胶可快速浸润 TMJ 骨缺损区不规则表面,加速软骨愈合。Li 等^[37]研究表明壳聚糖水凝胶/聚己内酯复合支架比聚己内酯支架具有更好的亲水性能,更有利于滑膜间充质干细胞的黏附和增殖。然而,由于髁突结构以及力学环境的复杂性,骨软骨界面的仿生支架的构建以及适配性的动态力学设计仍是未来理想支架材料的研究方向。

2.2.3 生物活性因子

生物活性因子包括生长因子、矿质离子和细胞内信号分子等,它们可以通过直接混合或浸泡、表面涂层、包埋微纳颗粒等方式加载到支架上,以增强支架性能,例如促进细胞的增殖以及细胞外基质的产生和稳态^[38],在关节软骨再生中起着至关重要的作用。

目前应用于关节软骨组织工程的生物活性因子主要有 BMP、FGF、TGF- β 、IGF、血小板衍生生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子和结缔组织生长因子等。作为外周血离心制备出的血小板浓缩物,将富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)^[39]整合到载有 MSCs 的 GelMA 水凝胶支架中可以促进软骨形成分化和特异性细胞外基质的沉积。然而,活性因子的突释效应可能导致有效浓度难以维持,影响长期修复效果;此外,现有的活性因子难以实现目标部位的精确递送。因此,近年来的研究旨在开发智能化的递送系统,以实现活性因子的精确递送及响应性释放。

随着生物材料和再生医学的进步, TMJ 组织工程发展迅速,在 TMJOA 骨软骨修复再生方面展现出较大的潜力(表 1)。但目前种子细胞的选择、支架材料构建以及生物活性因子递送等方面均存在着长期挑战。未来的 TMJ 组织工程应充分利用 3D 个性化生物打印、基因编辑等技术,着眼于 TMJ 骨软骨复合组织的基本结构、生理功能以及局部微环境,

推动实现 TMJ 结构重建和功能性再生。

表 1 用于颞下颌关节髁突骨软骨修复的组织工程技术

Tab.1 Tissue engineering technology for repairing the condylar osteochondral in temporomandibular joint

作者(发表时间)	研究对象	种子细胞	支架材料	生物活性因子
Zhu 等 ^[40] (2011 年)	山羊	骨髓间充质干细胞	聚乳酸-羟基乙酸共聚物	神经源性表皮生长因子样分子-1
Zhu 等 ^[41] (2014 年)	兔	骨髓间充质干细胞	聚乳酸-羟基乙酸共聚物	结缔组织生长因子
Wang 等 ^[42] (2021 年)	兔	骨髓间充质干细胞	透明质酸/I 型胶原混合水凝胶和 BCP 陶瓷 双层支架	-
Cheng 等 ^[43] (2021 年)	兔	骨髓间充质干细胞	胶原蛋白	缺氧诱导因子-1 α
Yu 等 ^[44] (2021 年)	山羊	骨髓间充质干细胞	聚乙二醇-聚-(L-谷氨酸)-聚己内酯共聚物	-
Yang 等 ^[33] (2022 年)	大鼠	骨髓间充质干细胞	明胶甲基丙烯酸酯水凝胶	转化生长因子- β
张广德等 ^[45] (2018 年)	兔	脂肪干细胞	复合水凝胶	肝细胞生长因子
郭延伟等 ^[35] (2018 年)	兔	脂肪干细胞	复合成骨多肽-透明质酸-硫酸软骨素支架	转化生长因子- β 3
Sumarta 等 ^[34] (2021 年)	大鼠	人脐带间充质干细胞	富血小板纤维蛋白膜	-
Ma 等 ^[46] (2024 年)	大鼠	牙髓干细胞	活性氧反应性水凝胶	-

3 低强度脉冲超声疗法

作为一项无创、可调控的物理治疗手段,低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)为 TMJOA 骨软骨修复提供了一种全新策略。LIPUS 以脉冲波的模式发射低强度超声,通过高频压力波将机械能传递到目标组织,产生周期性声波引起的振动和碰撞^[47]。通过在目标组织内引发最小的热效应和实质性的非热效应,LIPUS 可以调节细胞代谢,加速组织愈合,并改善细胞缺血和缺氧,最终增强组织营养并促进组织修复^[48]。

许多体外实验和动物模型研究证明,LIPUS 可以通过复杂的信号通路调节软骨细胞的增殖、分化、自噬水平以及合成与分解代谢之间的平衡,以增强 TMJOA 关节的功能并促进组织的恢复和再生^[49-51]。此外,近年的研究发现 LIPUS 与其他疗法结合可发挥协同效应。一项人体的随机对照试验表明 LIPUS 和 MSCs 的组合可能通过改善局部微环境增强 MSCs 在膝关节 OA 软骨再生中的有效性^[52]。虽然 LIPUS 治疗的参数设置(频率、强度、时间)尚未标准化,但未来 LIPUS 的应用有望成为 TMJOA 髁突骨软骨修复和再生的有效临床程序。

4 基于 RNA 的治疗

RNA 疗法为 TMJOA 提供了从基因层面干预疾病的新策略,是近年来新兴的研究方向。非编码 RNA(ncRNA)是一类从 DNA 转录,但不能编码蛋白质的 RNA,包括长链非编码 RNA(lncRNA)、微小 RNA(miRNA)和环状 RNA(circRNA)。研究表明,ncRNA 是软骨细胞凋亡和自噬的重要调节因子,可

通过调控多种靶基因在软骨细胞损伤和 OA 的发生与进展方面发挥关键作用^[53]。Ma 等^[54]发现,miR-21-5p 可以通过靶向 Spry1 调控软骨细胞降解及基质生成,进而调节 TMJOA 的进程。CircACAP2 过表达通过 miR-21-5p/PLAG1 轴调节软骨细胞的增殖和凋亡,可以缓解 TMJOA 的进展^[55]。但 ncRNA 与 TMJOA 进展相关的具体机制和功能还需要进一步研究,其临床应用目前也受限于体内递送和稳定性等问题。

5 总结与展望

TMJOA 是以髁突骨软骨进行性退变为核心特征的疾病,其治疗长期受限于“仅缓解症状、无法逆转疾病进程”。随着再生医学的发展以及多学科技术的进步,以“骨软骨修复再生”为主要目标的新兴治疗策略取得显著进展。随着对 TMJOA 致病机制的不断研究,TGF- β 、IGF-1、FGF、PTH 这些生物制剂通过调控靶向炎症反应、基质降解和骨重塑等病理环节,初步实现了骨软骨的结构修复。TMJ 组织工程则旨在选取合适的种子细胞、构建仿生支架、改善局部微环境,通过协同设计促进 TMJ 骨软骨的功能性再生。此外,RNA 疗法开辟了从基因层面调控疾病进程的新方向。与此同时,各项策略的研究应用仍然面临着一些问题,包括药物的递送和稳定性、细胞选择、支架材料的适配性、治疗参数的标准化以及长期安全性等,而 TMJ 髁突复杂的力学环境也带来了进一步的挑战。

在未来,基于 TMJOA 的复杂病理机制,多学科协同应用可能是进一步的研究趋势。例如将 LIPUS 与 MSCs 结合,通过物理刺激增强细胞活

性及生物活性因子的递送。此外,可以结合临床分期及个体情况制定阶梯化、个性化的治疗方案以实现更佳的效果。再者,药物及活性因子的递送及长期稳定性也是决定疗效的关键因素,因此,未来治疗方式的优化需要开发精准化、智能化的递送系统。而最终要实现治疗方法的临床转化,还需在大动物模型中评估长期稳定性。

总之, TMJOA 髁突软骨再生是多学科交叉的研究方向,需基础研究、材料工程与临床实践紧密结合。而未来随着新技术、新材料、新方法的不断开发,通过多疗法协同、个性化方案以及精准递送,有望最终实现软骨的功能性再生。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Li BC, Guan GZ, Mei L, *et al.* Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of temporomandibular joint [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11): 4902-4911.
- [2] Li CJ, Zhang QB. Comparison of imaging findings of 714 symptomatic and asymptomatic temporomandibular joints: A retrospective study [J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 79.
- [3] Yap AU, Zhang XH, Cao Y, *et al.* Functional, physical and psychosocial impact of degenerative temporomandibular joint disease [J]. *J Oral Rehabil*, 2022, 49(3): 301-308.
- [4] Al-Moraissi EA, Wolford LM, Ellis E 3rd, *et al.* The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Cranio-maxillofac Surg*, 2020, 48(1): 9-23.
- [5] Minervini G, Franco R, Crimi S, *et al.* Pharmacological therapy in the management of temporomandibular disorders and orofacial pain: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 78.
- [6] Wroclawski C, Mediratta JK, Fillmore WJ. Recent advances in temporomandibular joint surgery [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(8): 1409.
- [7] Xu X, Zheng LW, Yuan Q, *et al.* Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 2.
- [8] Cardoneanu A, Macovei LA, Burlui AM, *et al.* Temporomandibular joint osteoarthritis: Pathogenic mechanisms involving the cartilage and subchondral bone, and potential therapeutic strategies for joint regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 171.
- [9] Zheng LW, Pi CX, Zhang J, *et al.* Aberrant activation of latent transforming growth factor- β initiates the onset of temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 26.
- [10] Thielen NGM, van der Kraan PM, van Caam APM. TGF β /BMP signaling pathway in cartilage homeostasis [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 969.
- [11] Hayashi M, Muneta T, Ju YJ, *et al.* Weekly intra-articular injections of bone morphogenetic protein-7 inhibits osteoarthritis progression [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(5): R118.
- [12] Caron MMJ, Ripmeester EGJ, van den Akker G, *et al.* Discovery of bone morphogenetic protein 7-derived peptide sequences that attenuate the human osteoarthritic chondrocyte phenotype [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 21: 247-261.
- [13] Yao Q, Wu XH, Tao C, *et al.* Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56.
- [14] Wang DM, Yang HX, Zhang M, *et al.* Insulin-like growth factor-1 engaged in the mandibular condylar cartilage degeneration induced by experimental unilateral anterior crossbite [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 17-25.
- [15] Liu XW, Hu J, Man C, *et al.* Insulin-like growth factor-1 suspended in hyaluronan improves cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40(2): 184-190.
- [16] Wang JC, Liu SZ, Li JY, *et al.* The role of the fibroblast growth factor family in bone-related diseases [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(4): 1740-1749.
- [17] Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(12): 673-688.
- [18] Li J, Wang XS, Ruan GF, *et al.* Sprifermin: A recombinant human fibroblast growth factor 18 for the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(9): 923-930.
- [19] Zhang DF, Potty A, Vyas P, *et al.* The role of recombinant PTH in human fracture healing: A systematic review [J]. *J Orthop Trauma*, 2014, 28(1): 57-62.
- [20] Li GQ, Liu S, Xu HH, *et al.* Potential effects of teriparatide (PTH (1-34)) on osteoarthritis: A systematic review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 3.
- [21] Zhang J, Pi CX, Cui C, *et al.* PTHrP promotes subchondral bone formation in TMJ-OA [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 37.
- [22] Cui C, Zheng LW, Fan Y, *et al.* Parathyroid hormone ameliorates temporomandibular joint osteoarthritic-like changes related to age [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(4): e12755.
- [23] Matheus HR, Özdemir ŞD, Guastaldi FS. Stem cell-based therapies for temporomandibular joint osteoarthritis and regeneration of cartilage/osteocondral defects: A systematic review of preclinical experiments [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(9): 1174-1185.
- [24] Lee YH, Park HK, Auh QS, *et al.* Emerging potential of exosomes in regenerative medicine for temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1541.
- [25] Jiang YY, Shi JJ, Di WJ, *et al.* Mesenchymal stem cell-based therapies for temporomandibular joint repair: A systematic review of preclinical studies [J]. *Cells*, 2024, 13(11): 990.
- [26] Embree MC, Chen M, Pylawka S, *et al.* Exploiting endogenous fibrocartilage stem cells to regenerate cartilage and repair joint injury [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13073.
- [27] Bi R, Yin Q, Mei J, *et al.* Identification of human temporomandibular joint fibrocartilage stem cells with distinct chondrogenic capacity [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(6): 842-852.

- [28] Bi RY, Luo XT, Li QL, *et al.* Igf1 regulates fibrocartilage stem cells, cartilage growth, and homeostasis in the temporomandibular joint of mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(4): 556–567.
- [29] Bi R, Chen K, Wang Y, *et al.* Regulating fibrocartilage stem cells via TNF- α /NF- κ B in TMJ osteoarthritis[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(3): 312–322.
- [30] Ruscitto A, Scarpa V, Morel M, *et al.* Notch regulates fibrocartilage stem cell fate and is upregulated in inflammatory TMJ arthritis [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(10): 1174–1181.
- [31] Armiento AR, Stoddart MJ, Alini M, *et al.* Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: Learning from biology [J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 1–20.
- [32] Bousnaki M, Bakopoulou A, Papadogianni D, *et al.* Fibro/chondrogenic differentiation of dental stem cells into chitosan/alginate scaffolds towards temporomandibular joint disc regeneration [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29(7): 97.
- [33] Yang Y, Huang CY, Zheng HM, *et al.* Superwetable and injectable GelMA-MSC microspheres promote cartilage repair in temporomandibular joints [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1026911.
- [34] Sumarta NPM, Kamadjaja DB, Hendrijantini N, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells over platelet rich fibrin scaffold for mandibular cartilage defects regenerative medicine [J]. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*, 2021, 21: e0034.
- [35] 郭延伟, 杨世茂. TGF- β 3 转染脂肪干细胞复合 OGP-HA-ChS 支架对兔髁突受损软骨的修复作用 [J]. *上海口腔医学*, 2018, 27(6): 567–573.
- [36] O'Shea DG, Curtin CM, O'Brien FJ. Articulation inspired by nature: A review of biomimetic and biologically active 3D printed scaffolds for cartilage tissue engineering [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(10): 2462–2483.
- [37] Li PX, Fu LW, Liao ZY, *et al.* Chitosan hydrogel/3D-printed poly(ϵ -caprolactone) hybrid scaffold containing synovial mesenchymal stem cells for cartilage regeneration based on tetrahedral framework nucleic acid recruitment [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121131.
- [38] Shen H, Hu XX. Growth factor loading on aliphatic polyester scaffolds [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(12): 6735–6747.
- [39] Luo CY, Xie R, Zhang JY, *et al.* Low-temperature three-dimensional printing of tissue cartilage engineered with gelatin methacrylamide [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26(6): 306–316.
- [40] Zhu S, Zhang B, Man C, *et al.* NEL-like molecule-1-modified bone marrow mesenchymal stem cells/poly lactic-co-glycolic acid composite improves repair of large osteochondral defects in mandibular condyle [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6): 743–750.
- [41] Zhu SS, Zhang B, Man C, *et al.* Combined effects of connective tissue growth factor-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells and NaOH-treated PLGA scaffolds on the repair of articular cartilage defect in rabbits [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(6): 715–727.
- [42] Wang HZ, Xu Y, Wang PL, *et al.* Cell-mediated injectable blend hydrogel-BCP ceramic scaffold for *in situ* condylar osteochondral repair [J]. *Acta Biomater*, 2021, 123: 364–378.
- [43] Cheng MS, Yi X, Zhou Q. Overexpression of HIF-1 α in bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of mandibular condylar osteochondral defect in a rabbit model [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(2): 345.e1–345.e15.
- [44] Yu X, Hu YH, Zou LX, *et al.* A bilayered scaffold with segregated hydrophilicity-hydrophobicity enables reconstruction of goat hierarchical temporomandibular joint condyle cartilage [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 288–302.
- [45] 张广德, 李荣亮, 岳从雷, 等. 腺病毒介导 HGF 转染脂肪干细胞复合温敏型可注射水凝胶对兔颞下颌关节骨关节炎髁突软骨的修复作用 [J]. *口腔医学研究*, 2017, 33(9): 924–927.
- [46] Ma JJ, Li J, Wei SB, *et al.* Delivery of dental pulp stem cells by an injectable ROS-responsive hydrogel promotes temporomandibular joint cartilage repair via enhancing anti-apoptosis and regulating microenvironment [J]. *J Tissue Eng*, 2024, 15: 20417314241260436.
- [47] Zhou J, Ning EY, Lu LF, *et al.* Effectiveness of low-intensity pulsed ultrasound on osteoarthritis: Molecular mechanism and tissue engineering [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1292473.
- [48] Chun LF, Li Y, Lin Y, *et al.* Synergistic ultrasonic biophysical effect-responsive nanoparticles for enhanced gene delivery to ovarian cancer stem cells [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1018–1033.
- [49] Xia P, Wang XW, Wang Q, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound promotes autophagy-mediated migration of mesenchymal stem cells and cartilage repair [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 963689720986142.
- [50] Kojima Y, Watanabe T. Low-intensity pulsed ultrasound irradiation attenuates collagen degradation of articular cartilage in early osteoarthritis-like model mice [J]. *J Exp Orthop*, 2023, 10(1): 106.
- [51] Pan CR, Lu F, Hao XX, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound delays the progression of osteoarthritis by regulating the YAP-RIPK1-NF- κ B axis and influencing autophagy [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 286.
- [52] Nasb M, Huang LJ, Gong CZ, *et al.* Human adipose-derived Mesenchymal stem cells, low-intensity pulsed ultrasound, or their combination for the treatment of knee osteoarthritis: Study protocol for a first-in-man randomized controlled trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 33.
- [53] Jiang SY, Liu Y, Xu BL, *et al.* Noncoding RNAs: New regulatory code in chondrocyte apoptosis and autophagy [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11(4): e1584.
- [54] Ma SX, Zhang AB, Li XL, *et al.* miR-21-5p regulates extracellular matrix degradation and angiogenesis in TMJOA by targeting Spry1 [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 99.
- [55] Chen HY, Qu ZL, Shi TT, *et al.* Circular RNA CircACAP2 regulates temporomandibular joint osteoarthritis via miR-21-5p/PLAG1 axis [J]. *Oral Dis*, 2024, 30(7): 4440–4453.

(收稿日期:2025-05-31)

(本文编辑:徐 晶)