

牙颌面畸形专题

下颌髁突发育及畸形的调控机制研究进展

刘旌毅, 徐弘远, 代庆刚, 江凌勇

上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海 200011

[摘要] 颞下颌关节是颅颌面骨骼系统中的唯一关节结构, 负责执行日常生活中咀嚼、说话、表情等涉及张口、闭口的功能。下颌髁突作为颞下颌关节中的关键组成部分, 起源于第一鳃弓所形成的下颌突, 是下颌骨升支末端的关键生长中心。髁突由表面覆盖的软骨层和下方的软骨下骨组成, 在生长发育的过程中具有独特的生物学过程。髁突的功能性运动依赖于其正常的生理解剖结构, 对咬合的建立及面容的塑造起到关键作用。生长发育异常可导致髁突畸形的发生, 通过影响患者的颌面部垂直向高度, 最终引发不同程度的继发性骨性Ⅱ类或Ⅲ类颅颌面畸形。在生长发育的过程中, 髁突受到复杂的信号调控作用。近年来, 随着对颞下颌关节研究的深入, 研究者开始从基因表达和分子水平的角度讨论髁突生长发育的调控机制, 以解释颞下颌关节疾病以及髁突畸形的发生原因。该文就髁突的生成过程和结构、髁突畸形分类与病理表现、髁突生长发育中的信号调控及髁突畸形的致病机制作一综述, 期望为临床上因下颌髁突发育异常导致的颞下颌关节疾病及颅颌面畸形的治疗提供研究思路。

[关键词] 髁突; 生长发育; 畸形; 调控机制; 骨重塑

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.08.003 **[中图分类号]** R782.6 **[文献标志码]** A

Progress in the regulatory mechanisms of mandibular condylar development and deformity

LIU Jingyi, XU Hongyuan, DAI Qinggang, JIANG Lingyong

Department of Oral and Craniomaxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology; Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

[Abstract] The temporomandibular joint is the only joint structure within the craniofacial skeletal system, responsible for performing functions related to opening and closing mouth movements, such as chewing, speaking, and facial expression in daily life. The condyle of the mandible, as a vital component of the temporomandibular joint, originates from the mandibular process formed by the first gill arch and is the key growth center at the end of the mandibular ramus. Condyle is composed of a layer of cartilage as its surface and subchondral bone below, exhibiting unique biological processes during its growth and development. In the articular fossa, the functional movement of the condyle depends on its normal physiological and anatomical structure, which plays a crucial role in establishing occlusion and shaping facial features. Abnormal growth and development can lead to the occurrence of condylar deformities, which affect the vertical height of the patient's maxillofacial region and ultimately lead to secondary skeletal class II or III craniofacial deformities. During the process of growth and development, the condyle is subject to complex signal regulation. In recent years, with in-depth research on the temporomandibular joint, researchers have begun to discuss

[基金项目] 国家自然科学基金 (82071083, 82271006); 中央高校基本科研业务费专项资金 (YG2023ZD14); 上海交通大学医学院“双百人”项目 (20221809); 上海市自然科学基金 (21ZR1436900, 22ZR1436700); 上海市“科技创新行动计划”国际科技合作项目/政府间国际科技合作项目 (23410713600); 上海交通大学医学院附属第九人民医院交叉研究基金 (JYJC202116); 上海交通大学医学院生物材料与再生医学交叉研究项目 (2022LHB02); 上海交通大学医学院附属第九人民医院原创项目 (JYYC003)。

[作者简介] 刘旌毅 (1998—), 男, 博士生; 电子信箱: liujy0406@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 江凌勇, 电子信箱: jianglingyong@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82071083, 82271006); Fundamental Research Funds for the Central Universities (YG2023ZD14); “Two-Hundred Talent” Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20221809); Natural Science Foundation of Shanghai (21ZR1436900, 22ZR1436700); Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan—International Science and Technology Cooperation Program (23410713600); Cross-Disciplinary Research Fund of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (JYJC202116); Biomaterials and Regenerative Medicine Institute Cooperative Research Project, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2022LHB02); Original Exploration Project of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (JYYC003)。

[Corresponding Author] JIANG Lingyong, E-mail: jianglingyong@sjtu.edu.cn.

the regulatory mechanisms of condyle growth and development from the perspectives of gene expression and molecular level, in order to explain the causes of temporomandibular joint diseases and condylar deformities. This article provides a review on the growth process and structure of condyle, classification and pathological manifestations of condylar deformities, and related regulatory mechanisms of the growth and development of condyle, as well as pathogenesis of condylar deformities. The aim of this article is to provide research ideas for temporomandibular joint diseases and craniofacial malformations caused by abnormal development of the mandibular condyle in clinical practice.

[Key words] condyle; growth and development; deformity; regulatory mechanism; bone remodeling

颞下颌关节是颅颌面骨骼系统中唯一可动的关节结构，由颞骨关节窝、关节盘和下颌骨髁突组成，承担着咀嚼、说话等一系列涉及开闭口的运动功能。下颌骨髁突作为颞下颌关节中的重要组成部分，是参与颌面部垂直向发育的关键结构，对颌面部功能的形成及面容的塑造至关重要。下颌髁突在生长发育的过程中受到复杂的机制调控，一旦髁突的正常生长发育受到干扰，可能会导致关节软骨发生退行性改变、软骨下骨吸收甚至骨关节炎等疾病，不仅影响正常的开闭口功能性运动，还可能对患者的面型造成影响，从而降低患者的生活质量。因此，深入了解下颌髁突生长发育的调控机制对于解决颞下颌关节相关疾病、口腔颌面畸形等临床问题至关重要。本文对下颌髁突生长发育相关调控机制作一综述。

1 下颌髁突的生长发育过程及结构

人体的下颌髁突起源于胚胎时期第一鳃弓所形成的下颌突。在胚胎发育的第8周，下颌体形成，此时髁突软骨开始在下颌骨的舌侧骨膜下逐渐形成。随后，髁突软骨沿垂直方向生长，逐渐形成下颌升支、髁突和冠突等解剖结构。发育成熟的髁突由表面覆盖的纤维软骨层和下方的软骨下骨组成。纤维软骨层从表面至深层依次分为表面纤维层 (fibrous layer)、增殖层 (proliferation layer)、肥大软骨层 (hypertrophic cartilage layer)、钙化软骨层 (calcified cartilage layer)^[1]，分别代表了软骨细胞在生长发育过程中的不同的分化阶段 (图1)。软骨下骨结构呈海绵状，内含丰富的血管和神经，能够感受外界应力，处于活跃的骨改建中^[2]。

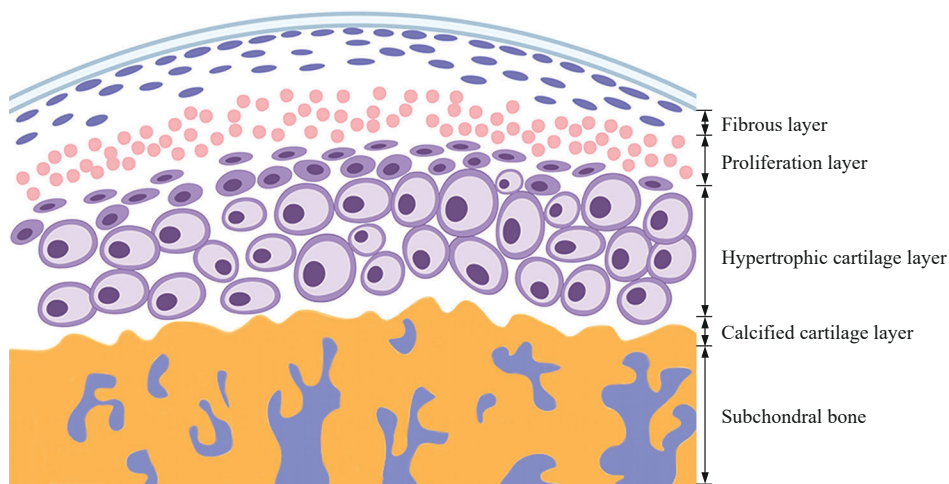


图1 髁突的结构示意图

Fig 1 Schematic diagram of the histological structure of the condyle

相较于长骨关节软骨，髁突软骨在结构以及组织形成上具有独特的生物学过程 (表1)。结构上，髁突软骨层内不会出现类似次级骨化中心的结构，软骨细胞仅在软骨组织浅层不断增殖，且缺乏软骨基质的包绕，因此髁突软骨的生长也更易受到外源性因素的影响。基于以上差异，髁突软骨被归类为次级软

骨^[3]。尽管如此，髁突软骨在下颌骨的发育中会经历与长骨初级软骨类似的生长过程，表达与软骨发育和分化相关的重要基因^[4-7]，具有活跃的生长发育能力。在组织形成上，髁突的软骨下骨与长骨也存在差异。长骨关节的软骨下骨形成依赖软骨层最深层的肥大软骨细胞分泌碱性磷酸酶，使其周围软骨基质钙

化,随后肥大细胞发生凋亡,留下软骨陷窝。下层的骨髓细胞侵入陷窝内,启动血管生成和后续初级骨化中心的形成^[8]。而髁突软骨下骨的形成主要依赖软骨细胞。增殖层的软骨细胞分化为深层的成熟软骨细胞后,开始合成含有Ⅱ型胶原和蛋白聚糖的软骨细胞外基质。随着软骨细胞的不断成熟,体积增大,转变为合成X型胶原的肥大软骨细胞,最终在髁突软骨与软骨下骨交界区发生钙化,开始软骨下骨的形成。JING

等^[9]和HINTON等^[10]研究发现:髁突软骨与软骨下骨交界区的钙化软骨细胞在骨形成前不会经历凋亡,而是可以直接转分化为骨细胞;在髁突软骨内成骨的过程中,有80%的软骨下骨骨细胞来源于髁突软骨细胞的直接转化。除此之外,ZHU等^[11]通过对3~4个月的人体胚胎髁突进行单细胞RNA测序,证明软骨区间充质干细胞可以转化为“过渡态细胞”,并进一步分化为软骨下骨区的成骨细胞。

表1 髁突软骨与长骨关节软骨的区别

Tab 1 Comparison between condylar cartilage and long bone articular cartilage

Characteristic	Condylar cartilage	Long bone articular cartilage
Type	Fibrocartilage	Hyaline cartilage
Classification	Secondary cartilage	Primary cartilage
Main collagen type	Collagen type I, II, III, and X	Collagen type II, III, and X
Collagen arrangement direction	Front-to-back direction	Reticular crossing

以上独特的发育学过程,决定了髁突软骨及软骨下骨在生长发育的过程中可能存在特殊的信号调控机制。相比于长骨关节,髁突的软骨层和软骨下骨区的关联更加密切。

2 髁突畸形的分类及病理改变

正常生长发育的髁突软骨层由胶原纤维构成,均匀覆盖于软骨下骨之上,其轮廓与上方的颞骨关节窝的形状基本保持一致,能够将下颌骨受到的外界应力均匀传递到整个颅颌面骨骼系统。软骨下骨呈不规则的孔状板结构,对应力的承受能力较强^[12]。在咀嚼的过程中,两者共同承担和分散咬合应力。髁突的畸形会导致以上功能的降低甚至丧失,异常的生长发育调控可导致髁突畸形的发生。生长发育异常导致的髁突畸形常见髁突发育不良(condylar hypoplasia)和髁突肥大(condylar hyperplasia),两者均会导致不同类型、不同程度的颅颌面畸形。

髁突发育不良主要表现为髁突形态和组织学结构正常而体积偏小,可分为先天性髁突发育不良和获得性髁突发育不良两类^[13]。其中,先天性髁突发育不良通常被认为是遗传性因素导致第一、第二鳃弓发育异常所引发的改变^[14],而获得性髁突发育不良往往为代谢异常、营养不良、外伤、放射等因素所导致的继发性改变^[15]。髁突肥大则为不明病因的非肿瘤性的髁突过度增生所导致的发育异常,以发育期髁突软骨异常快速形成为特点,组织学可表现为软骨层厚度

增加,软骨下骨骨小梁增厚和不规则,以及出现未钙化的软骨岛^[16-17]。

髁突发育不良和髁突肥大的病因均被认为和调控软骨细胞生长发育和代谢的信号通路的异常相关^[18-19],严重影响颅颌面骨骼系统的正常结构、形态和功能,因此对髁突发育过程中的调控机制的深入了解有助于对髁突发育异常引发的颅颌面畸形开展早期诊断和早期干预。

3 髁突生长发育中的信号调控

3.1 概述

下颌髁突在生长发育过程中,包括髁突软骨及软骨下骨的正常形成和髁突整体稳态的维持,均受到复杂而严格的调控作用(图2)。除先天的遗传性因素以外,外源性因素如异常机械应力,以及内源性因素如代谢水平异常、炎症微环境等均会导致某些信号通路的异常激活或抑制,破坏髁突稳态,影响细胞的增殖分化或正常功能,从而引发髁突畸形的发生^[20-22]。

髁突软骨层的生长发育依赖于髁突软骨干细胞(fibrocartilage stem cell, FCSC)的正常分化及软骨基质的正常合成,而软骨下骨的形成依赖于成骨细胞和破骨细胞的正常分化及功能,共同协调参与维持软骨下骨的骨重塑过程。

3.2 髁突软骨层的生长发育调控

髁突软骨的生长发育依赖软骨细胞正常的增殖分

化和软骨基质的正常合成。近年来, 髌突FCSC被成功分离与鉴定, 因其存在多向分化潜能而逐渐成为人们重点研究的对象。在干细胞分化及行使功能的过程中, 受到多种信号通路的调控作用。FCSC分化为成熟软骨细胞后, 软骨基质才能正常地生成并保证髌突正常的生长发育。

FCSC源于间充质, 由神经嵴细胞分化而来。它们不仅参与了髌突的发育, 还能在成熟的髌突软骨中维持稳态, 并在软骨层受损时被激活分化为下游软骨细胞, 参与组织损伤的修复^[23]。EMBREE等^[24]最初从大鼠髌突软骨表面纤维层鉴定并分离了这种干细胞。研究^[20]显示, 该干细胞在体外表现出典型的间充质干细胞特性, 具有分化为成骨细胞、成软骨细胞和成脂细胞的能力。与颌面部的间充质干细胞相比, FCSC展现出更强的成软骨能力。FCSC的增殖和分化受多种信号通路的控制。RUSCITTO等^[25]在分离出FCSC后, 发现WNT通路对维持软骨层浅层FCSC的数量起到负性调控作用, 而抑制WNT信号通路有助于FCSC的成软骨分化。进一步的研究^[26]发现, NOTCH1的激活对FCSC命运起到决定作用, 能够促进其在体外向成软骨及成骨方向分化, 抑制向成脂方向的分化, 保证髌突在生长发育期间的稳态维持。肿瘤坏死因子 α /核因子 κ B (tumor necrosis factor α /nuclear factor κ B, TNF- α /NF- κ B) 信号通路也被证明在髌突软骨发育中对FCSC存在调控作用^[27]。该通路抑制剂依那西普(etanercept)可以显著恢复炎症环境下FCSC降低的增殖能力和成软骨分化能力, 该通路可能成为青少年生长发育期颞下颌关节骨关节炎治疗的靶点。BI等^[28]分别在小鼠的FCSC和软骨层全部细胞中特异性敲除胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, *Igf-1*) 基因, 发现小鼠髌突软骨均厚度变薄, 结构紊乱; 2种基因敲除小鼠的FCSC中均存在蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)磷酸化受阻, 导致其成软骨分化和增殖受到抑制, 细胞凋亡异常激活, 说明IGF-1对FCSC的细胞命运也存在调控作用。JOSHI等^[29]在生长期大鼠髌突局部注射IGF-1, 发现大鼠髌突软骨下骨的骨量和骨体积分数增加, 说明IGF-1可以通过影响FCSC参与髌突生长发育过程中软骨内成骨的调控。综上所述, FCSC在髌突软骨层中的增殖与分化受到复杂的分子网络调控作用, 这有待进一步的研究。

FCSC在体内分化为成熟的下颌髌突软骨细胞后, 主要负责软骨基质的合成。软骨的形成是髌突发育中的重要环节, 除了具有感受和传递外界机械应力的功能外, 其所储备的大量细胞也为软骨下骨的形成提供了丰富的细胞资源。研究调控髌突软骨合成相关信号通路对于理解髌突的生长发育和损伤修复具有重要意义。基于以往在长骨关节中的研究, WENG等^[30]发现, 当小鼠髌突软骨细胞中牙本质基质蛋白1(dental matrix protein 1, DMP1)的糖基化受到抑制时, 小鼠的髌突软骨稳态被破坏, 包括髌突软骨层变薄、软骨细胞变形、排列紊乱等变化, 导致髌突软骨出现早期骨关节炎样变化。近年来, 印度刺猬(Indian hedgehog, IHH)信号通路在髌突软骨合成中的作用也被逐渐认识。KURIO等^[31]研究表明, IHH信号通路能够促进髌突来源的原代软骨祖细胞的成熟与软骨形成, 条件性敲除软骨祖细胞的*Ihh*降低了软骨祖细胞的增殖和形成软骨的能力, 导致髌突发生退行性变化。YU等^[32]发现昼夜节律基因蛋白BMAL1(brain and muscle arnt-like 1)能够调节IHH信号通路转导, 通过直接与*Ptch1*(patched 1)和*Ihh*的启动子结合影响下游, 从而在髌突软骨生成和软骨内骨化中起关键作用, 全身敲除*Bmal1*的小鼠表现出软骨形成及软骨内成骨的延迟及减少。LIAO等^[33]在髌突软骨细胞中特异性敲除*Runx2*(RUNX family transcription factor 2)基因, 发现RUNX2蛋白的缺失导致髌突软骨结构紊乱, 同时IHH的表达也显著降低。以上研究均说明, 髌突软骨的正常生长发育依赖于IHH信号转导。除此之外, 髌突软骨层中也发现了区别于长骨关节软骨的特异性调控分子。GE等^[34]发现盘状结构域受体2(discoidin domain receptor 2, DDR2)在髌突纤维软骨中具有特异性表达, 在*Ddr2*基因敲除小鼠中观察到髌突发育迟缓、骨质改变, 这是因为DDR2的缺失导致软骨细胞成熟和软骨基质矿化的缺陷。该发现说明在髌突软骨生长发育的过程中存在不同于长骨关节的独特调控机制, 对髌突软骨的特异性调控值得未来深入研究。

3.3 髌突软骨下骨的生长发育调控

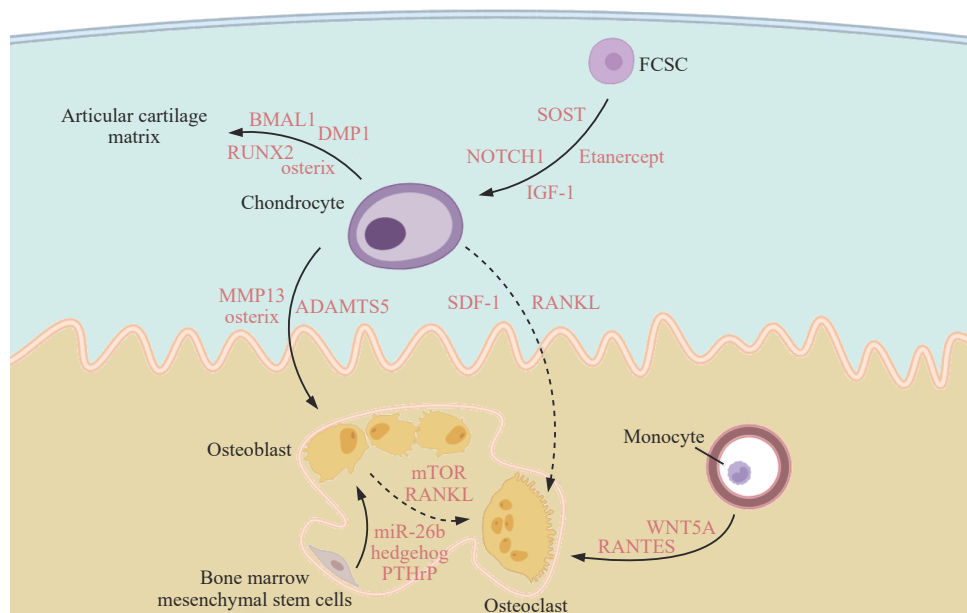
髌突的软骨下骨在成骨细胞和破骨细胞的共同作用下处于一个骨形成与骨吸收相协调的稳定状态, 2种细胞的行为、存活和分化受到严格的调控^[35]。软骨下骨的骨重塑平衡一旦被破坏, 则会导致髌突的发

育异常和功能丧失。

髁突的成骨细胞有2个来源,分别是骨髓间充质干细胞分化和肥大软骨细胞的转分化,两者都对软骨下骨的骨形成起到重要作用。ZHANG等^[36]发现,甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)能够改善软骨下骨的骨髓微环境,髁突软骨下骨髓间充质干细胞的甲状旁腺素相关肽/甲状旁腺激素受体1(parathyroid hormone-related peptide/parathyroid hormone receptor 1, PTHrP/PTH1R)通路的激活会抑制分化过程中的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号转导,促进其向成骨细胞分化。LEI等^[37]通过标志物神经胶质瘤致病基因同源物1(glioma-associated oncogene homolog 1, GLI1)鉴定出髁突软骨下骨间充质干细胞来源的成骨祖细胞,并发现Hedgehog/GLI1信号通路的激活会导致异常的骨重塑,靶向GLI⁺成骨祖细胞中的Hedgehog信号可调节软骨下骨区的骨稳态。miRNA-26b也被证明对软骨下骨骨髓间充质干细胞的成骨分化具有调控作用^[38],但是缺乏相关结果验证其在小鼠髁突生长发育中的作用。除骨髓间充质干细胞外,软骨下骨的形成也和软骨细胞密切相关。JING等^[39]研究显示,成骨细胞分化和骨矿化相关因子osterix与软骨区软骨形成和软骨下骨区的骨形成密切相关,在软骨细胞中敲除osterix会导致软骨层中肥大细胞累积和软骨基质钙化受阻,说明髁突软骨下骨的骨形成和软骨细胞的分化有关,而不是彼此独立的过程。随后JING等^[9]通过谱系示踪首先报道了髁突软骨中的肥大软骨细胞向软骨下骨成骨细胞转分化的现象。ROGERS-DECOTES等^[40]发现,细胞外金属基质蛋白酶ADAMTS5(ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5)有利于肥大细胞向成骨细胞的转分化,该酶的敲除抑制了肥大细胞在向成骨细胞转分化过程中所依赖的周围软骨基质的降解,导致软骨下骨成骨细胞数量减少,同时骨量减少、骨小梁厚度降低。以上结果显示,骨髓间充质干细胞分化和肥大细胞转分化受阻均会破坏成骨细胞的形成,影响生长发育过程中的正常骨形成。

髁突软骨下骨中的破骨细胞来源于骨髓中的单核-巨噬细胞。在下颌髁突生长发育的过程中,需要同时进行软骨细胞的增殖和破骨细胞介导的钙化软骨隔膜吸收,以完成软骨内成骨的过程^[41]。在这个过

程中,首先需要破骨细胞前体的迁移,随后前体细胞分化为成熟细胞,并被相应的细胞因子激活后才能正常地行使功能。YANG等^[42]研究发现WNT5A/ROR2(Wnt family member 5A/receptor tyrosine kinase like orphan receptor 2)信号激活能够促进破骨细胞前体的迁移和分化,从而导致软骨下骨破骨细胞活性增加,骨小梁骨质减少。此外,外界的机械应力也能激活软骨下骨中破骨细胞分化。KUANG等^[43]发现,在机械应力的刺激下软骨细胞表达如基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)等促破骨细胞分化因子。TIAN等^[44]研究显示,过大的机械应力能激活髁突软骨下骨区成骨细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),增加RANKL/OPG(osteoclastogenesis inhibitory factor)比值,从而促进破骨细胞的形成。FENG等^[45]研究显示,大鼠颞下颌关节盘前移位导致髁突表面受到的应力增大,通过激活RANTES/CCR/AKT2(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted/C-C chemokine receptor/AKT serine kinase 2)信号轴增加破骨细胞的形成,因此过大的应力会导致软骨下骨的骨丢失。HE等^[46]发现颞下颌关节强直的发生与破骨细胞异常相关,在颞下颌关节强直患者的髁突中检测到破骨细胞数量明显减少,并且单核细胞向破骨细胞的分化受阻,导致软骨下骨的骨重塑平衡被破坏。TANG等^[47]研究发现,缺氧诱导因子-1的 α 亚单位(hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路维持破骨细胞对髁突钙化软骨基质的吸收作用,以及通过介导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)依赖性血管生成这两方面作用保证软骨下骨的正常形成。在小鼠破骨细胞中敲除Hif-1 α 后,由于破骨细胞数量缺乏及钙化软骨基质吸收功能障碍,导致髁突出现严重畸形,包括髁突长度缩短和纤维软骨层结构紊乱。综上所述,髁突软骨下骨的正常生长发育同时依赖于破骨细胞前体的迁移、破骨细胞分化以及成熟破骨细胞正常的功能三方面因素,异常外界应力或髁突内微环境的改变可能通过影响破骨细胞破坏软骨下骨稳态,影响软骨下骨的正常生长发育。



Note: SOST—sclerostin; MMP13—matrix metalloproteinases-13. Solid lines represent cell differentiation and cartilage matrix generation; dashed lines represent the promoting effect on cell differentiation.

图2 髁突生长发育中的信号调控示意图

Fig 2 Schematic diagram of signal regulation during condylar growth and development

4 髁突畸形的致病机制

在颞下颌关节正常生长发育的过程中,相关信号调控的紊乱会导致髁突畸形的发生。临床常见的髁突肥大与髁突发育不良的病因不明,其中软骨细胞增殖和凋亡的异常调控与髁突畸形的发生发展有着密切的关系。

髁突肥大被认为是软骨细胞增殖异常增加及凋亡减弱的结果,而髁突发育不良则与之相反。CHEN等^[48]分离髁突肥大患者的髁突软骨细胞,发现与正常软骨细胞相比,IGF-1的表达水平明显升高,高水平IGF-1通过MAPK/ERK(mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase)信号通路促进软骨细胞的增殖,同时增加软骨基质的合成,诱导髁突肥大的发生。在该研究结果的基础上,CAO等^[49]研究发现miR-15b在髁突肥大患者的髁突软骨细胞中的表达显著降低。IGF-1、IGF-1受体及抗凋亡因子BCL2作为miR-15b的直接作用靶点,因miR-15b的抑制作用降低而出现表达升高,导致软骨细胞增殖异常增加,凋亡减弱,促进髁突肥大的发生。

髁突发育不良的发生与髁突肥大相反,为软骨细胞凋亡异常增加,而增殖分化受阻的结果。WEN等^[50]发现转铁蛋白(transferrin, TF)能够保护软骨细胞免受缺氧诱导的细胞凋亡,并且通过ULK1/

ATG16L1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1/autophagy related 16 like 1)信号轴诱导自噬,促进软骨细胞的分化。髁突发育不良患者血清中检测到TF水平降低,导致软骨细胞凋亡增加、增殖与分化受阻,最终引发疾病。此外, BIOSSE DUPLAN等^[51]研究显示,在侏儒症患者中常见的成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)功能获得性突变引发的受体过度激活会导致胚胎在下颌形成过程中麦氏软骨和髁突软骨的软骨细胞增殖分化能力缺陷,从而引发下颌骨发育不全及髁突畸形的发生。

以上研究深入探讨了髁突畸形发生的分子和细胞机制,期望为将来的临床早期诊断和治疗提供参考依据。

5 结语

颞下颌关节中下颌髁突的发育受到多种信号通路的调控,包括对髁突软骨中干细胞增殖分化的调控、软骨基质合成的调控、软骨下骨中成骨细胞和破骨细胞活性的调控。异常的调控作用可能导致软骨细胞增殖及凋亡的异常,引发髁突畸形的发生。深入研究髁突生长发育及畸形发生相关的调控机制,有助于更全面地理解临床上常见的由髁突畸形导致的青少年骨性

Ⅱ/Ⅲ类错颌畸形、偏颌畸形等颅颌面畸形难题。尽管目前的研究已经取得了一些进展,但关于髁突生长发育及畸形发生的相关研究仍然缺乏深入的探索,尚不能提供有力的临床参考。在未来,我们期望有更多的研究为临床上因下颌髁突发育异常所导致的颅颌面畸形提供有价值的信息,从而寻找潜在的临床治疗靶点和早期干预措施。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

刘旌毅负责资料收集、综述撰写;徐弘远、代庆刚、江凌勇负责论文指导及审阅。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

LIU Jingyi was responsible for literature collection and review writing. XU Hongyuan, DAI Qinggang, JIANG Lingyong were responsible for guiding and reviewing the paper. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-02-21
- Accepted: 2024-07-19
- Published online: 2024-08-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] STOCUM D L, ROBERTS W E. Part I : development and physiology of the temporomandibular joint[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(4): 360-368.
- [2] KAYIPMAZ S, AKÇAY S, SEZGIN Ö S, et al. Trabecular structural changes in the mandibular condyle caused by degenerative osteoarthritis: a comparative study by cone-beam computed tomography imaging[J]. *Oral Radiol*, 2019, 35(1): 51-58.
- [3] UMEDA M, TERAOKA F, MIYAZAKI K, et al. MicroRNA-200a regulates the development of mandibular condylar cartilage[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(6): 795-802.
- [4] TSUTSUMI-ARAI C, ARAI Y, TRAN A, et al. A PTHrP gradient drives mandibular condylar chondrogenesis via Runx2[J]. *J Dent Res*, 2024, 103(1): 91-100.
- [5] TANG G H, RABIE A B. Runx2 regulates endochondral ossification in condyle during mandibular advancement[J]. *J Dent Res*, 2005, 84(2): 166-171.
- [6] HIROUCHI H, KITAMURA K, YAMAMOTO M, et al. Developmental characteristics of secondary cartilage in the mandibular condyle and sphenoid bone in mice[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 89: 84-92.
- [7] XU X J, ZHANG Y J, ZHANG J, et al. Zonal interdependence in the temporomandibular joint cartilage[J]. *FASEB J*, 2023, 37(4): e22888.
- [8] GIBSON G. Active role of chondrocyte apoptosis in endochondral ossification[J]. *Microsc Res Tech*, 1998, 43(2): 191-204.
- [9] JING Y, ZHOU X, HAN X, et al. Chondrocytes directly transform into bone cells in mandibular condyle growth[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(12): 1668-1675.
- [10] HINTON R J, JING Y, JING J, et al. Roles of chondrocytes in endochondral bone formation and fracture repair[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(1): 23-30.
- [11] ZHU Q Q, TAN M Y, WANG C N, et al. Single-cell RNA sequencing analysis of the temporomandibular joint condyle in 3 and 4-month-old human embryos[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 130.
- [12] 刘纯, 贾莹, 杨世榕, 等. 大鼠髁突软骨下骨微结构生长发育的特征[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(32): 5162-5166.
LIU C, JIA Y, YANG S S, et al. Characteristics of the growth, development and microarchitecture of condyle subchondral bone in rats[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(32): 5162-5166.
- [13] KANEYAMA K, SEGAMI N, HATTA T. Congenital deformities and developmental abnormalities of the mandibular condyle in the temporomandibular joint[J]. *Congenit Anom*, 2008, 48(3): 118-125.
- [14] GALEA C J, DASHOW J E, WOERNER J E. Congenital abnormalities of the temporomandibular joint[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2018, 30(1): 71-82.
- [15] CHOUINARD A F, KABAN L B, PEACOCK Z S. Acquired abnormalities of the temporomandibular joint[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2018, 30(1): 83-96.
- [16] YU J S, YANG T, DAI J W, et al. Histopathological features of condylar hyperplasia and condylar Osteochondroma: a comparison study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 293.
- [17] VÁSQUEZ B, OLATE S, CANTÍN M, et al. Histomorphometric analysis of unilateral condylar hyperplasia in the temporomandibular joint: the value of the condylar layer and cartilage island[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(7): 861-866.
- [18] 陈宇翔, 黄群, 张武阳, 等. Sonic hedgehog 参与人胰岛素样生长因子-1 信号通路促使下颌髁突过度生长的实验研究[J]. *口腔医学研究*, 2018, 34(8): 866-869.
CHEN Y X, HUANG Q, ZHANG W Y, et al. Animal experiment on cooperation between Shh and IGF-1 in promoting mandibular cartilage overgrowth[J]. *Journal of Oral Science Research*, 2018, 34(8): 866-869.
- [19] LI X H, LIANG W N, YE H Z, et al. Overexpression of *Shox2* leads to congenital dysplasia of the temporomandibular joint in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 13135-13150.
- [20] SUN L, ZHAO J, WANG H, et al. Mechanical stress promotes matrix synthesis of mandibular condylar cartilage via the RKIP-ERK pathway[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(5/6): 437-446.
- [21] MARTÍN A E, DEL R PANI M, HOLGADO N R, et al. Facial development disorders due to inhibition to endochondral ossification of mandibular condyle process caused by malnutrition[J]. *Angle Orthod*, 2014, 84(3): 473-478.
- [22] BI R Y, LI Q L, LI H H, et al. Divergent chondro/osteogenic transduction laws of fibrocartilage stem cell drive temporomandibular joint osteoarthritis in growing mice[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 36.
- [23] NATHAN J, RUSCITTO A, PYLAWKA S, et al. Fibrocartilage stem cells engraft and self-organize into vascularized bone[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(3): 329-337.
- [24] EMBREE M C, CHEN M, PYLAWKA S, et al. Exploiting endogenous fibrocartilage stem cells to regenerate cartilage and repair joint injury[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13073.
- [25] RUSCITTO A, CHEN P, TOSA I, et al. *Lgr5*-expressing secretory cells form a Wnt inhibitory niche in cartilage critical for chondrocyte identity[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(9): 1179-1198. e7.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] BI R Y, LUO X T, LI Q L, 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] JOSHI A S, HATCH N E, HAYAMI T, et al. IGF-1 TMJ injections enhance mandibular growth and bone quality in juvenile rats[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2022, 25(2): 183-191.
- [30] WENG Y, LIU Y, DU H, et al. Glycosylation of DMP1 is essential for chondrogenesis of condylar cartilage[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(13): 1535-1545.
- [31] KURIO N, SAUNDERS C, BECHTOLD T E, et al. Roles of Ihh signaling in chondroprogenitor function in postnatal condylar cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2018, 67: 15-31.
- [32] YU S L, TANG Q M, XIE M R, et al. Circadian BMAL1 regulates mandibular condyle development by hedgehog pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12727.
- [33] LIAO L F, ZHANG S X, ZHOU G Q, et al. Deletion of *Runx2* in condylar chondrocytes disrupts TMJ tissue homeostasis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3436-3444.
- [34] GE C, MOHAMED F, BINRAYES A, et al. Selective role of discoidin domain receptor 2 in murine temporomandibular joint development and aging[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(3): 321-328.
- [35] KIM J M, LIN C J, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2073.
- [36] ZHANG J, PI C X, CUI C, et al. PTHrP promotes subchondral bone formation in TMJ-OA[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 37.
- [37] LEI J, CHEN S, JING J, et al. Inhibiting Hh signaling in Gli1⁺ osteogenic progenitors alleviates TMJOA[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(6): 664-674.
- [38] YANG J L, XU Y F, XUE X, et al. MicroRNA-26b regulates BMSC osteogenic differentiation of TMJ subchondral bone through β -catenin in osteoarthritis[J]. *Bone*, 2022, 162: 116448.
- [39] JING J, HINTON R J, JING Y, et al. Osterix couples chondrogenesis and osteogenesis in post-natal condylar growth[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(10): 1014-1021.
- [40] ROGERS-DECOTES A W, PORTO S C, DUPUIS L E, et al. ADAMTS5 is required for normal trabeculated bone development in the mandibular condyle[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(4): 547-557.
- [41] OYHANART S R, ESCUDERO N D, MANDALUNIS P M. Effect of alendronate on the mandible and long bones: an experimental study *in vivo*[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(6): 618-625.
- [42] YANG T, ZHANG J, CAO Y, et al. Wnt5a/Ror2 mediates temporomandibular joint subchondral bone remodeling[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(6): 803-812.
- [43] KUANG B, ZENG Z B, QIN Q. Biomechanically stimulated chondrocytes promote osteoclastic bone resorption in the mandibular condyle[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 248-257.
- [44] TIAN Y H, CHEN J B, YAN X, et al. Overloaded orthopedic force induces condylar subchondral bone absorption by stimulating rat mesenchymal stem cells differentiating into osteoclasts *via* mTOR-regulated RANKL/OPG secretion in osteoblasts[J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(1): 29-38.
- [45] FENG S Y, LEI J, LI Y X, et al. Increased joint loading induces subchondral bone loss of the temporomandibular joint *via* the RANTES-CCRs-Akt2 axis[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(21): e158874.
- [46] HE L H, XIAO E, DUAN D H, et al. Osteoclast deficiency contributes to temporomandibular joint ankylosed bone mass formation[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(10): 1392-1400.
- [47] TANG Y, HONG C, CAI Y, et al. HIF-1 α mediates osteoclast-induced mandibular condyle growth *via* AMPK signaling[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(12): 1377-1386.
- [48] CHEN Y, KE J, LONG X, et al. Insulin-like growth factor-1 boosts the developing process of condylar hyperplasia by stimulating chondrocytes proliferation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(4): 279-287.
- [49] CAO P, FENG Y, DENG M, et al. MiR-15b is a key regulator of proliferation and apoptosis of chondrocytes from patients with condylar hyperplasia by targeting IGF1, IGF1R and BCL2[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(2): 336-346.
- [50] WEN X, WANG Y X, GU Y. Transferrin promotes chondrogenic differentiation in condylar growth through inducing autophagy *via* ULK1-ATG16L1 axis[J]. *Clin Sci*, 2023, 137(18): 1431-1449.
- [51] BIOSSE DUPLAN M, KOMLA-EBRI D, HEUZÉ Y, et al. Meckel's and condylar cartilages anomalies in achondroplasia result in defective development and growth of the mandible[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(14): 2997-3010.

[本文编辑] 瞿麟平