

颞下颌关节骨关节炎的药物治疗基础与临床研究进展

时子文, 祝颂松, 毕瑞野* (口腔疾病研究国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川大学华西口腔医院正颌及关节外科, 成都 610041)

摘要: 颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)是以进行性软骨退变和软骨下骨硬化为主要特征的器质性病变, 是颞下颌关节紊乱病的严重破坏阶段。临床症状表现为疼痛、关节交锁、破碎音、开口受限等, 严重影响了患者的生存质量。非手术治疗是首选治疗方法, 其中药物治疗应用广泛, 药物种类繁多, 在缓解症状和改善功能上有重要作用。本文对当前 TMJOA 治疗不同药物的生物学原理、临床疗效及其研究进展进行阐述, 以期为 TMJOA 治疗的药物选择提供依据和指导。

关键词: 颞下颌关节骨关节炎; 药物治疗; 软骨修复

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)04-0552-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.021

引用本文: 时子文, 祝颂松, 毕瑞野. 颞下颌关节骨关节炎的药物治疗基础与临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 552-559.

Basis of Drug Therapy and Clinical Research Progress of Temporomandibular Joint Osteoarthritis

SHI Ziwen, ZHU Songsong, BI Ruiye* (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Orthognathic and Temporomandibular Joint Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Temporomandibular joint osteoarthritis(TMJOA) is characterized by progressive cartilage degeneration and subchondral bone sclerosis, which is the severe damage stage of temporomandibular joint disorder. The clinical symptoms include pain, joint crepitus, joint sounds and limitation in mouth opening, which seriously affect the patient's life quality. Non-surgical treatment is the preferred treatment, among which there are different drug therapies used in clinics, which plays an important role in relieving symptoms and improving functions. This review elaborates biological principles, clinical efficacy and research progress of the drug therapy of TMJOA in order to provide guidance for drug selection of TMJOA treatment.

KEYWORDS: temporomandibular joint osteoarthritis; drug therapy; cartilage repair

颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)是一种长期受多因素影响的关节退行性病变, 可引起疼痛、关节交锁、破碎音、开口受限等临床症状, 患者生活质量下降, 其以进行性软骨退变和软骨下骨硬化为主要病理特征, 由于关节软骨的自愈能力有限, TMJOA 是关节疾病中最难治愈的疾病之一, 目前尚无完全缓解的治疗方法^[1-3]。TMJOA 的治疗策略旨在防止软骨和软骨下骨的持续破坏, 诱导骨重建, 减轻关节疼痛, 恢复关节结构与功能^[4]。常规的临床治疗主要包括非手术治疗, 如心理治疗、物理治疗、咬合稳定板、药物治疗和关节穿刺, 而手术治疗则应用于关节严

重受损和难治性剧烈疼痛的患者^[4-5]。其中, 药物治疗应用最为广泛, 患者易于接受, 目前主要分为两大类, 一类为改善症状的传统制剂, 可解除或减轻患者的关节疼痛、改善张口度, 从而提高患者的生活质量, 但这类药物不能改变疾病的自然进程, 只能取得短期效果, 如: 非甾体抗炎药、糖皮质激素、透明质酸(hyaluronic acid, HA)等; 另一类是近年来出现的靶向生物制剂, 随着对 TMJOA 致病机制与治疗研究的进展, 这一类具备延缓或阻止 TMJOA 骨软骨病变发展甚至修复损伤的新型生物制剂逐渐成为研究热点, 如: 生长因子、自体富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)、甲状旁腺激素

基金项目: 国家自然科学基金项目(82071139); 国家自然科学基金青年科学基金项目(81801003); 四川省科技厅应用基础研究项目(2020YJ0045)

作者简介: 时子文, 女, 硕士, 住院医师 E-mail: 610416800@qq.com *通信作者: 毕瑞野, 男, 博士, 主治医师 E-mail: david-bry@foxmail.com

(parathyroid hormone, PTH)等。本文就 TMJOA 药物治疗基础和临床研究进展作一综述。

1 传统制剂

1.1 非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

临床常用的 NSAIDs 有双氯芬酸钠、塞来昔布、阿司匹林、对乙酰氨基酚等,该类物质能抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)或脂氧化酶以阻断前列腺素类或白三烯类化合物的合成与释放,从而发挥解热、镇痛、抗炎的作用。NSAIDs 是最常用于治疗 TMJOA 的药物之一^[6],其主要作用是 TMJOA 的对症治疗。NSAIDs 通过抗炎和镇痛解除关节疼痛症状和体征,但不能控制病情的进展和关节的破坏。

NSAIDs 有胃肠道反应的不良反应,对于有消化道溃疡或肾衰竭患者应谨慎使用,而 COX-2 选择性抑制剂(如:塞来昔布)的胃肠道反应较传统 NSAIDs 低^[7],但其存在相关心血管风险和其他不良反应。

Senye 等^[8]系统评价称:尚没有足够的证据支持颞下颌关节局部外用 NSAIDs 可减轻颞下颌关节退行性关节疾病疼痛。而在一项短期随访的临床试验^[2]中,口服双氯芬酸钠或酶制剂(菠萝蛋白酶、胰蛋白酶和芦丁三水)均可减轻关节疼痛,联合使用在疾病早期可明显减轻疼痛。

1.2 氨基葡萄糖(glucosamine, GS)类药物

GS 是一种人体自然产生的氨基单糖,是蛋白多糖的基本组成成分,而蛋白多糖是软骨基质的主要成分。GS 类药物具有促进蛋白多糖合成、抗炎镇痛和抗软骨分解的作用^[9]。

Yang 等^[10]发现,与单纯关节腔内注射透明质酸钠相比,联合口服盐酸 GS 片短期内对 TMJOA 无明显疗效,但长期可减轻 TMJOA 引起的疼痛,改善颞下颌关节功能。然而,也有系统评价^[11]示:GS 与安慰剂或布洛芬在疼痛或张口受限改善方面没有显著差异,但由于参与者数量少,疼痛基线和初始张口受限程度不一,导致相对有效性较低。

1.3 HA

HA 是正常滑液中的一种天然成分。由于其在润滑中的机械作用、多种生物学效应以及作为营养成分的代谢功能,关节内注射 HA 已成为治疗 TMJOA 的一种重要临床方法^[12]。HA 不仅在机械性减少摩擦方面起到黏补作用,而且调节纤溶酶

原激活剂的蛋白水解酶活性,阻止炎症介质的间接激活。此外,NO 是一种参与神经传递和血管舒张过程的自由基,HA 可以减少 NO 的产生,减轻关节疼痛^[13]。

关节腔内注射 HA 临床疗效的系统评价^[14]指出:对于 TMJOA,在关节内注射 HA 或关节穿刺时是否伴有 HA 注射,在减轻疼痛和恢复功能方面没有显著差异;但是在 HA 的使用类型、注射次数、剂量、注射技术(超声引导、透视技术或盲法技术)和疾病严重程度的基线方面存在较大异质性,且样本量相对较小。

在不同临床试验中,HA 分子量差异较大,影响其降解速率及注射频率。因此,为提供高分子量 HA 给药的替代方法,采用一次性内源性 HA 治疗,是治疗骨关节炎的理想方法。有学者在 TMJOA 动物模型中采用可生物降解的多孔二氧化硅纳米颗粒成功地将 HA 合成酶 2 导入颞下颌关节滑膜细胞中,产生具有高分子量的内源性 HA 并抑制滑膜炎>3 周,提示纳米颗粒实现细胞内酶传递为 TMJOA 的治疗提供了新方法^[15]。

1.4 皮质类固醇(corticosteroids, CS)

目前,常用于 TMJOA 关节腔内注射的 CS 以糖皮质激素为主。糖皮质激素通过减少与关节炎变化相关的炎症从而缓解 TMJOA 症状^[16]。近年来,许多研究已证实关节腔内注射糖皮质激素减轻关节疼痛和增强关节功能的有效性和安全性^[17-19]。

相关系统评价^[17]表明:在保守治疗无效的情况下,CS 关节内注射是一种非手术、低侵袭性和安全的替代方法,在 TMJOA 短期和中期治疗中效果良好,且在短期治疗中与 HA 注射效果相似,但在长期治疗中效果不如 HA。为评估 CS 和 HA 关节内注射的真正有效性,并建立一个客观的方案,还需进一步的随机对照临床试验、有代表性的样本和较长的随访时间。

有研究发现,与保守治疗相比,微创手术结合关节腔内注射药物(HA 或 CS),明显在短期(5 个月)和中期(6 个月—4 年)对减少疼痛和改善最大张口度更有效^[18]。另有研究发现,关节灌洗术联合关节内注射 CS 与单纯关节灌洗术,二者均有疼痛和关节杂音的减轻,且在关节活动度和临床症状方面二者没有明显差异^[19]。

1.5 硫酸软骨素

硫酸软骨素被认为是软骨的重要组成部分,

提供抗压能力,是一种与蛋白质结合的硫酸糖胺聚糖,作为蛋白聚糖的一部分^[20]。有动物研究表明,硫酸软骨素可以阻止关节软骨的降解^[21],这种保护作用与硫酸软骨素通过刺激 HA 和蛋白多糖的合成、抑制蛋白水解酶和一氧化氮的合成而具有抗炎和免疫调节活性有关^[22-24]。另有研究表明,硫酸软骨素联合 GS 或 HA 可促进祖细胞分化,促进关节缺损组织更快、更有效的修复^[25-26]。

有研究^[27]发现,与麻醉性镇痛药曲马多相比,联合应用葡萄糖胺-软骨素可显著增加颞下颌关节内紊乱患者的最大张口度,降低滑膜液白介素 1 和白介素 6 水平,并可有效缓解疼痛。Ganti 等^[28]也发现,联合应用葡萄糖胺-硫酸软骨素治疗颞下颌关节内紊乱,可发挥其抗炎作用,使前列腺素 E2 的分泌减少,从而减轻疼痛,增加张口度。

1.6 壳聚糖(chitosan, Ch)

Ch 是唯一带正电荷的天然多糖,它可以在带负电荷的脂肪、蛋白质等大分子表面形成薄膜^[29]。Ch 具有抗菌、黏附黏膜、止血和促进伤口愈合的功能^[30],并能促进膝关节和颞下颌关节软骨的修复,诱导间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的分化^[31]。近年来,它已被用于治疗骨关节炎^[32-34],Ch 刺激糖胺聚糖的合成,以 Ch 为基础的复合支架逐步应用于关节软骨的修复^[35-36]。

有研究比较 PRP 与 Ch 治疗 TMJOA 的临床疗效,在最大张口度和疼痛缓解方面,前者优于后者,在颞下颌关节音方面,2 组患者均有明显缓解^[31]。另有研究^[37]利用交联 Ch-藻酸盐复合支架结合牙髓干细胞替代颞下颌关节盘,结果表明,这种组织工程学关节盘替代物促进了细胞黏附、增殖、分化和大量的纤维软骨细胞外基质的产生,最终形成了与人颞下颌关节盘相似的细胞外基质,为基于组织工程学的关节盘置换提供了一种潜在方法。

2 生物制剂

2.1 MSCs

MSCs 来源于骨髓、脂肪组织、脐血和脐带基质。

自体或异体骨髓 MSCs 在软骨修复中的疗效已在动物研究^[38-39]和人体临床试验^[40]中得到证实。使用 MSCs 修复软骨组织的生物学基础是基于这些细胞可以分化为软骨细胞来替换受损组织^[41]并通过释放多种生物活性因子(如外泌体)在损伤或疾病部位发挥营养、免疫调节和再生作用^[42]。

有研究用兔 TMJOA 模型与未经治疗的对照组相比,在所有实验浓度下,人脐血 MSCs 均具有明显的再生和抗炎作用,中等剂量具有明显的软骨保护作用和软骨再生潜能,这种作用是通过上调生长因子、细胞外基质标记物和抗炎因子的表达,同时降低促炎细胞因子的表达而实现的^[43]。在小鼠颞下颌关节髁突软骨缺损模型中,将人 MSCs 植入预凝的 PRP 中植入软骨缺损部位,发现 MSCs 在软骨缺损处诱导软骨和骨组织再生,这为使用异体 MSCs 移植治疗颞下颌关节软骨缺损提供了新的证据^[44]。

尽管目前缺乏 MSCs 治疗 TMJOA 的临床研究,但在膝关节、髋关节等领域,对于细胞成软骨潜能和治疗骨关节炎的临床效果正逐步开展^[45-46],2 种主要的治疗骨关节炎的临床前和临床方法是基于组织工程植入 MSCs 或无支架注射于损伤关节^[47]。目前的文献表明^[47],注射 MSCs 可显著改善疼痛等症状,但是对软骨破坏结构的改善并不明显,且只能在特定的患者表型中观察到积极的效果,若要取得进展,还需对干预措施进行标准化,并进行 II 期和 III 期试验。在临床前研究中,体外培养 MSCs 的优化条件以及体内处理 MSCs 的机制还需要进一步研究,在临床试验中,根据不同类型的骨关节炎患者如何培养 MSCs,如何选择 MSCs 的类型,如何储存和运输 MSCs,如何选择 MSCs 的联合治疗,如何评估 MSCs 的治疗疗效和安全性等都是需要解决的问题^[48]。

除了向软骨细胞分化,MSCs 还可以通过旁分泌作用调节免疫应答,具有免疫抑制和抗炎特性^[49]。近年来有证据表明^[50],MSCs 的旁分泌作用是由细胞外小泡的分泌介导的。外泌体是细胞外小泡的一种亚型,直径约为 30~140 nm 的纳米级胞外囊泡,可在没有细胞间直接接触的情况下用亲本细胞的蛋白质、脂质和核酸诱导受体细胞的生物反应,或通过组织-组织和细胞-细胞的通信,维持体内平衡和疾病的愈合^[51-52]。MSCs 外泌体增强了由 II 型胶原和硫酸化糖胺聚糖组成的基质合成,加速了新生组织的形成,并被发现介导了软骨修复和再生^[53-55]。在 TMJOA 动物模型中,MSCs 外泌体在调节炎症反应、促进髁突软骨和软骨下骨的愈合以及疼痛早期抑制方面发挥了重要作用,然而,其分子机制尚未被清晰阐述^[56-57]。在给药方面,可利用外泌体作为天然给药载体,

提高靶向性,减少药物用量和不良反应。然而,目前对外泌体治疗 TMJOA 的认识仍然有限,其分离方法低效、缺乏高分辨率的可视化技术、难以被特异性标记等问题尚需解决,因此外泌体的临床应用需要更多时间。虽然还需要大量基础和临床研究进一步探究 MSCs 及其外泌体在 TMJOA 中发挥的作用,但 MSCs 相关治疗有望成为未来临床治疗骨关节炎的常规再生医学。

2.2 生长激素(growth hormone, GH)

GH 通过刺激软骨细胞中胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor, IGF-1)的产生和调节软骨的生长代谢而参与软骨的增殖^[58-59]。人生长激素(human growth hormone, hGH)可促进软骨代谢和软骨细胞的增殖,被认为是治疗骨关节炎的有效策略^[60]。目前, GH 对 TMJOA 的治疗作用处于临床前研究。在碘乙酸单钠诱导的大鼠 TMJOA 模型^[61]中,关节腔内注射重组 hGH 改善了髌突软骨和软骨下骨的骨关节炎评分,且不影响髌突骨的生长。提示关节腔内注射 GH 可能是未来 TMJOA 患者的一种合适的治疗选择。

2.3 生长因子

目前,生长因子作为药物对 TMJOA 的治疗研究仍处于初探阶段,还需大量的临床前及临床研究。

2.3.1 IGF-1 IGF-1 是最重要的合成代谢蛋白之一,被证明能激活关节软骨细胞的增殖^[62]、介导软骨细胞的分化^[63]。IGF-1 通过促进 II 型胶原和蛋白多糖的合成,使关节软骨免受破坏并抑制软骨细胞凋亡^[64],并促进骨关节炎的软骨修复进展^[65]。

在单侧前牙反颌的大鼠 TMJOA 模型^[66]中发现,髌突软骨中 IGF-1 表达持续增加,胰岛素样生长因子结合蛋白(IGF-binding protein, IGFBP)与 IGF-1 受体(IGF-1 receptor, IGF-1R)竞争结合 IGF-1,抑制 IGF-1 的生物活性。因此,注射 IGF-1 可通过增强 IGF-1R 介导的信号通路改善骨关节炎的进展。

而单纯关节腔内注射 IGF-1 因其迅速扩散、变性和降解的特点,治疗效果有限,对软骨及软骨下骨修复无明显影响,在兔软骨缺损模型中发现,单独使用 IGF-1 或 HA 治疗组(单次关节腔内注射)与骨关节炎对照组无差异,而 HA 作为关节腔内注射 IGF-1 的有效载体,可改善关节软骨的组织学外

观,保护软骨下松质骨的微观结构特性,这可能是由于 HA 将 IGF-1 锁定在基质中,使 IGF 在关节腔内释放时间延长,从而更显著地诱导软骨细胞合成蛋白多糖和胶原^[67]。

2.3.2 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) TGF- β 是一类独特的多功能生长因子,主要以潜在复合物的形式在细胞外基质中分泌和贮存^[68],在生理和病理条件下调节软骨细胞和骨细胞的活性^[69]。TGF- β 信号传导依赖于其与细胞膜上 I 型和 II 型受体的结合,并随后激活 Smad 家族成员的磷酸化^[70]。尽管 TGF- β 在维持软骨完整性方面起保护作用,但在引起滑膜纤维化和骨赘形成方面可能有潜在风险^[71]。

Zheng 等^[72]在小鼠 TMJOA 模型发现髌突软骨及软骨下骨中, TGF- β 1 信号显著升高, TGF- β 1 受体抑制剂可诱导骨体积增加和减轻软骨退变,认为 TGF- β 信号的异常激活导致 TMJOA 软骨退行性变,抑制 TGF- β 信号传导可预防 TMJOA 早期软骨退变和骨吸收。Legemate 等^[73]在体外使用 3D 打印支架模拟人颞下颌关节盘各向异性胶原排列和相应的机械性能,将结缔组织生长因子和 TGF- β 3 封装在微粒中递送至支架中,与人 MSCs 培养 6 周后,在前/后带形成富含胶原的纤维结构,中间带形成纤维软骨基质,这种 3D 打印支架具有结缔组织生长因子和 TGF- β 3 的时空传递,对其未来在临床应用中的功能至关重要。

2.4 β 2 肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, Adrb2)

交感神经纤维通过去甲肾上腺素的分泌抑制骨形成和促进骨吸收^[74],这一过程由骨细胞中 Adrb2 介导^[75]。在大鼠 TMJOA 模型中,腹腔注射 Adrb2 拮抗剂普萘洛尔后,软骨下骨丧失和破骨细胞功能亢进均被抑制;然而,使用 Adrb2 激动剂异丙肾上腺素治疗会加剧这些反应^[76]。同样的,在 Sun 等^[77]实验中,条件性敲除 MSCs 的 Adrb2 可减轻小鼠 TMJOA 软骨降解、钙化软骨增厚和软骨下骨质丧失,以上发现提示 Adrb2 可能成为 TMJOA 临床治疗的新靶点。

2.5 PRP

PRP 是利用患者自身血液通过离心的方法提取出高浓度血小板,其浓度是普通人血浆中血小板浓度的 3~4 倍^[78]。PRP 分泌大量的生长因子和多达 800 种蛋白成分,如:血管内皮生长因子、IGF、

TGF- β 、血小板源性生长因子的同分异构体、成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、骨纤维蛋白等^[79]。PRP 通过活化后释放的这一系列生长因子促进了炎症应答、骨改建、干细胞分化、细胞外基质的形成和相关基因的上调^[80-81]，更大的运用优势在于 PRP 获得和制备的方式较为容易、简便，同时安全隐患小^[82]。

在 KÜTÜK 等^[83]的兔 TMJOA 模型中，PRP 可以促进骨、纤维软骨以及透明软骨的再生，改善胶原原纤维的超微结构。在一些临床试验^[84-86]中，TMJOA 患者注射 PRP 后在减少关节疼痛、改善最大张口度和关节运动能力方面有一定疗效。不仅如此，当与 HA^[87-89]和 CS^[88]对比，长期疗效上 PRP 在缓解疼痛和控制关节弹响复发方面表现更为显著。然而，也有学者认为关节腔内注射 PRP 和 HA 没有明显差异，相对于 PRP 的制备，患者可能更易接受注射 HA^[90]。

2.6 PTH

PTH 是一种由 84 个氨基酸组成的多肽[PTH (1-84)]，其主要活性片段为位于 N'端的 PTH (1-34)，其通过直接作用于骨骼和肾脏来调节体内的离子钙浓度，是机体内分泌系统钙、磷离子平衡的主要调节因子^[91]。虽然间歇性 PTH 治疗已被用于治疗膝关节或脊柱的骨关节炎^[92-93]，但其在 TMJOA 中的研究甚少。

衰老小鼠的髌突软骨会发生骨关节炎样变，通过对衰老小鼠进行 4 周间歇性皮下注射 PTH(1-34)，发现其软骨下骨的成骨和溶骨能力均上调，但软骨下骨体积明显高于对照组，因此成骨能力比溶骨能力更显著，这一现象可能是通过诱导颌骨 MSCs 的成骨分化和增强破骨细胞活性，刺激软骨下骨的骨改建来改善异常改变，提示 PTH 治疗 TMJOA 样变具有潜在的预防和治疗作用^[94]。

3 总结

治疗 TMJOA 的传统药物种类繁多，但均不能逆转软骨及软骨下骨的损伤，且相关不良反应常被报道。近年来，对新型生物制剂的研究成为 TMJOA 靶向治疗的研究热点，如 MSCs、GH、生长因子相关制剂、PRP 及 PTH 等，与传统药物相比，其疗效更高，不良反应发生率更低，并有可能增强损伤软骨及软骨下骨修复，最终恢复损伤关节组织的健康。

某一种药物单独治疗有局限性，联合运用有优势，PRP 利用患者自身血液提取出高浓度血小板，含有大量生长因子和蛋白成分，调节内源性生长因子，恢复 HA 水平^[95]，发挥复合作用，同时便于提取，PRP 治疗 TMJOA 是一种促进损伤组织修复和替换的创新性临床应用。

尽管 PRP 成功用于治疗膝关节和髋关节等许多关节的退行性变^[96-97]，但检验其在 TMJOA 治疗中的疗效仍较有限，各项临床试验异质性大，年龄层次以及病情严重程度不一可能影响其短期和长期临床效果，PRP 的制备方法和使用的随访时间和诊断，还需要进一步大量的同质、高质量临床试验研究来证实，以为进一步治疗 TMJOA 提供指导。

REFERENCES

- [1] ONG T K, FRANKLIN C D. A clinical and histopathological study of osteoarthritis of the temporomandibular joint[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 1996, 34(2): 186-192.
- [2] JAYACHANDRAN S, KHOBRE P. Efficacy of bromelain along with trypsin, rutoside trihydrate enzymes and diclofenac sodium combination therapy for the treatment of TMJ osteoarthritis-A randomised clinical trial[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(6): ZC09-ZC11.
- [3] LEE Y H, PARK H K, AUH Q S, et al. Emerging potential of exosomes in regenerative medicine for temporomandibular joint osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1541.
- [4] WANG X D, ZHANG J N, GAN Y H, et al. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis[J]. J Dent Res, 2015, 94(5): 666-673.
- [5] ABOUELHUDA A M, KHALIFA A K, KIM Y K, et al. Non-invasive different modalities of treatment for temporomandibular disorders: Review of literature[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2018, 44(2): 43-51.
- [6] HAGHIGHAT A, BEHNIA A, KAVIANI N, et al. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom[J]. J Res Pharm Pract, 2013, 2(1): 34-39.
- [7] KALLADKA M, QUEK S, HEIR G, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: Diagnosis and long-term conservative management: A topic review[J]. J Indian Prosthodont Soc, 2014, 14(1): 6-15.
- [8] SENYE M, MIR C F, MORTON S, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: A systematic review[J]. J Orofac Pain, 2012, 26(1): 26-32.
- [9] MOSKOWITE R W. Osteoarthritis-diagnosis and treatment[M]. Tianjin: Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Corporation, 2005: 3-183.
- [10] YANG W B, LIU W, MIAO C, et al. Oral glucosamine hydrochloride combined with hyaluronate sodium intra-articular injection for temporomandibular joint osteoarthritis: A double-blind randomized controlled trial[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76(10): 2066-2073.

- [11] BRIGNARDELLO-PETERSEN R. There seems to be similar improvement in pain and mouth opening limitation when comparing glucosamine supplements with a placebo or ibuprofen in patients with temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *J Am Dent Assoc*, 2018, 149(10): e135.
- [12] TOLBA Y M, OMAR S S, NAGUI D A, et al. Effect of high molecular weight hyaluronic acid in treatment of osteoarthritic temporomandibular joints of rats[J]. *Arch Oral Biol*, 2020(110): 104618. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104618.
- [13] ITURRIAGA V, BORNHARDT T, MANTEROLA C, et al. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: A systematic review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(5): 590-595.
- [14] TRAN K, LOSHAK H. Intra-articular hyaluronic acid for viscosupplementation in osteoarthritis of the hand, shoulder, and temporomandibular joint: A review of clinical effectiveness and safety[EB/OL]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.
- [15] LI H, GUO H, LEI C, et al. Nanotherapy in joints: Increasing endogenous hyaluronan production by delivering hyaluronan synthase 2[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(46): e1904535. Doi: 10.1002/adma.201904535.
- [16] RENAPURKAR S K. Surgical versus nonsurgical management of degenerative joint disease[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2018, 30(3): 291-297.
- [17] MACHADO E, BONOTTO D, CUNALI P A. Intra-articular injections with corticosteroids and sodium hyaluronate for treating temporomandibular joint disorders: A systematic review[J]. *Dental Press J Orthod*, 2013, 18(5): 128-133.
- [18] AL-MORAISSE E A, WOLFORD L M, ELLIS E, et al. The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2020, 48(1): 9-23.
- [19] CÖMERT KILIÇ S. Does injection of corticosteroid after arthrocentesis improve outcomes of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(11): 2151-2158.
- [20] SIMENTAL-MENDÍA M, SÁNCHEZ-GARCÍA A, VILCHEZ-CAVAZOS F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(8): 1413-1428.
- [21] HUI J H, CHAN S W, LI J, et al. Intra-articular delivery of chondroitin sulfate for the treatment of joint defects in rabbit model[J]. *J Mol Histol*, 2007, 38(5): 483-489.
- [22] IMAGAWA K, DE ANDRÉS M C, HASHIMOTO K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor on primary human chondrocytes: Implications for osteoarthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(3): 362-367.
- [23] MONFORT J, PELLETIER J P, GARCIA-GIRALT N, et al. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(6): 735-740.
- [24] UITTERLINDEN E J, JAHR H, KOEVOET J L, et al. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(3): 250-257.
- [25] TOSUN H B, GÜRGER M, GÜMÜŞTAŞ S A, et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: An experimental study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017(13): 523-532.
- [26] DELATTE M, VON DEN HOFF J W, VAN RHEDEN R E M, et al. Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: The femoral head and the mandibular condyle[J]. *Eur J Oral Sci*, 2004, 112(2): 156-162.
- [27] DAMLAR I, ESEN E, TATLI U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20(3): e278-e283.
- [28] GANTI S, SHRIRAM P, ANSARI A S, et al. Evaluation of effect of glucosamine-chondroitin sulfate, tramadol, and sodium hyaluronic acid on expression of cytokine levels in internal derangement of temporomandibular joint[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2018, 19(12): 1501-1505.
- [29] YOUNES I, RINAUDO M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications[J]. *Mar Drugs*, 2015, 13(3): 1133-1174.
- [30] RASHID T U, SHAMSUDDIN S M, KHAN M A, et al. Evaluation of fat binding capacity of gamma irradiated chitosan extracted from prawn shell[J]. *Soft Mater*, 2014, 12(3): 262-267.
- [31] LI F L, WU C B, SUN H J, et al. Comparison of autologous platelet-rich plasma and chitosan in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A retrospective cohort study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(2): 324-332.
- [32] HUANG Y J, SEITZ D, KÖNIG F, et al. Induction of articular chondrogenesis by chitosan/hyaluronic-acid-based biomimetic matrices using human adipose-derived stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4487.
- [33] ZHANG C, LIAO Q, MING J H, et al. The effects of chitosan oligosaccharides on OPG and RANKL expression in a rat osteoarthritis model[J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(6): 418-428.
- [34] LI H, SUN S, FAN B, et al. Prevention of adhesions in the temporomandibular joint by the use of chitosan membrane in goats[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 55(1): 26-30.
- [35] SHAMEKHI M A, MIRZADEH H, MAHDAVI H, et al. Graphene oxide containing chitosan scaffolds for cartilage tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019(127): 396-405.
- [36] KASHI M, BAGHBANI F, MOZTARZADEH F, et al. Green synthesis of degradable conductive thermosensitive oligopyrrole/chitosan hydrogel intended for cartilage tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt B): 1567-1575.
- [37] 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.
- [38] ARYAEI A, VAPNIARSKY N, HU J C, et al. Recent tissue engineering advances for the treatment of temporomandibular joint disorders[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(6): 269-279.
- [39] XIA T, YU F, ZHANG K, et al. The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(20): 404.

- [40] IJIMA H, ISHO T, KUROKI H, et al. Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: A meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation[J]. NPJ Regen Med, 2018(3): 15.
- [41] MAZOR M, LESPESSAILLES E, COURSIER R, et al. Mesenchymal stem-cell potential in cartilage repair: An update[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(12): 2340-2350.
- [42] YIN K, WANG S, ZHAO R C. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: A new therapeutic paradigm[J]. Biomark Res, 2019(7): 8.
- [43] KIM H, YANG G, PARK J, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13854.
- [44] GOMEZ M, WITTIG O, DIAZ-SOLANO D, et al. Mesenchymal stromal cell transplantation induces regeneration of large and full-thickness cartilage defect of the temporomandibular joint[J]. Cartilage, 2020: 1947603520926711.
- [45] HACHED F, VINATIER C, LE VISAGE C, et al. Biomaterial-assisted cell therapy in osteoarthritis: From mesenchymal stem cells to cell encapsulation[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(5): 730-745.
- [46] JEVOTOVSKY D S, ALFONSO A R, EINHORN T A, et al. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: A systematic review[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(6): 711-729.
- [47] FUGGLE N R, COOPER C, OREFFO R O C, et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(4): 547-560.
- [48] ZHANG R, MA J, HAN J, et al. Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(10): 6275-6289.
- [49] CHANG Y H, WU K C, HARN H J, et al. Exosomes and stem cells in degenerative disease diagnosis and therapy[J]. Cell Transplant, 2018, 27(3): 349-363.
- [50] BAGLIO S R, PEGTEL D M, BALDINI N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy[J]. Front Physiol, 2012(3): 359.
- [51] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(4): 213-228.
- [52] MAAS S L N, BREAKEFIELD X O, WEAVER A M. Extracellular vesicles: Unique intercellular delivery vehicles[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(3): 172-188.
- [53] YU B, ZHANG X, LI X. Exosomes derived from mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3): 4142-4157.
- [54] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy[J]. Stem Cells, 2017, 35(4): 851-858.
- [55] ZHANG S, CHU W C, LAI R C, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(12): 2135-2140.
- [56] ZHANG S, TEO K Y W, CHUAH S J, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. Biomaterials, 2019(200): 35-47.
- [57] ZHANG S, CHUAH S J, LAI R C, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. Biomaterials, 2018(156): 16-27.
- [58] KIM S B, KWON D R, KWAK H, et al. Additive effects of intra-articular injection of growth hormone and hyaluronic acid in rabbit model of collagenase-induced osteoarthritis[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(5): 776-780.
- [59] LARON Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone[J]. Mol Pathol, 2001, 54(5): 311-316.
- [60] NEMIROVSKIY O, ZHENG Y J, TUNG D, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) differentiation of native and PEGylated recombinant human growth hormone (rhGH and PEG-rhGH) in the rat model of osteoarthritis[J]. Xenobiotica, 2010, 40(8): 586-592.
- [61] OK S M, KIM J H, KIM J S, et al. Local injection of growth hormone for temporomandibular joint osteoarthritis[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(4): 331-340.
- [62] WEI F Y, LEE J K, WEI L, et al. Correlation of insulin-like growth factor 1 and osteoarthritic cartilage degradation: A spontaneous osteoarthritis in Guinea-pig[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4493-4500.
- [63] OLNEY R C, WANG J W, SYLVESTER J E, et al. Growth factor regulation of human growth plate chondrocyte proliferation *in vitro*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(4): 1171-1182.
- [64] HIGGINS T F, JOHNSON B D. Effect of exogenous IGF-1 on chondrocyte apoptosis in a rabbit intraarticular osteotomy model[J]. J Orthop Res, 2010, 28(1): 125-130.
- [65] MULLEN L M, BEST S M, GHOSE S, et al. Bioactive IGF-1 release from collagen-GAG scaffold to enhance cartilage repair *in vitro*[J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26(1): 5325.
- [66] WANG D, YANG H, 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.
- [67] LIU X W, 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.
- [68] XU X, ZHENG L W, YUAN Q, et al. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis[J]. Bone Res, 2018, 6(1): 1-31.
- [69] ZHAO W, WANG T, LUO Q, et al. Cartilage degeneration and excessive subchondral bone formation in spontaneous osteoarthritis involves altered TGF- β signaling[J]. J Orthop Res, 2016, 34(5): 763-770.
- [70] MASSAGUÉ J, CHEN Y G. Controlling TGF-beta signaling[J]. Genes Dev, 2000, 14(6): 627-644.
- [71] DE FÁTIMA ALVES DA COSTA G, SOUZA R D C, DE ARAÚJO G M, et al. Does TGF- β play a role in degenerative temporomandibular joint diseases? A systematic review[J]. Cranio, 2017, 35(4): 228-232.
- [72] ZHENG L, PI C, 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.
- [73] LEGEMATE K, TARAFDER S, JUN Y, et al. Engineering human TMJ discs with protein-releasing 3D-printed scaffolds[J]. J Dent Res, 2016, 95(7): 800-807.
- [74] HOFBAUER L C, HENNEICKE H. β -Blockers and bone health[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11): 4745-4747.

- [75] MORIYA S, HAYATA T, NOTOMI T, et al. PTH regulates β 2-adrenergic receptor expression in osteoblast-like MC3T3-E1 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(1): 142-148.
- [76] JIAO K, NIU L N, LI Q H, et al. β 2-adrenergic signal transduction plays a detrimental role in subchondral bone loss of temporomandibular joint in osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-15.
- [77] SUN J L, YAN J F, LI J, et al. Conditional deletion of *Adrb2* in mesenchymal stem cells attenuates osteoarthritis-like defects in temporomandibular joint[J]. *Bone*, 2020(133): 115229.
- [78] EPPLEY B L, WOODDELL J E, HIGGINS J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 114(6): 1502-1508.
- [79] DOHAN EHRENFEST D M, RASMUSSEN L, ALBREKTSSON T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)[J]. *Trends Biotechnol*, 2009, 27(3): 158-167.
- [80] PIETRZAK W S, EPPLEY B L. Platelet rich plasma: Biology and new technology[J]. *J Craniofac Surg*, 2005, 16(6): 1043-1054.
- [81] GAISSMAIER C, KOH J L, WEISE K. Growth and differentiation factors for cartilage healing and repair[J]. *Injury*, 2008, 39(Suppl 1): S88-S96.
- [82] ZHU Y, YUAN M, MENG H Y, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: A review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(11): 1627-1637.
- [83] KÜTÜK N, BAŞ B, SOYLU E, et al. Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair in temporomandibular joint[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(2): 277-284.
- [84] COSKUN U, CANDIRLI C, KERIMOGLU G, et al. Effect of platelet-rich plasma on temporomandibular joint cartilage wound healing: Experimental study in rabbits[J]. *J Craniofac Surg*, 2019, 47(2): 357-364.
- [85] GIACOMELLO M, GIACOMELLO A, MORTELLARO C, et al. Temporomandibular joint disorders treated with articular injection: The effectiveness of plasma rich in growth factors-Endoret[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(3): 709-713.
- [86] CÖMERT KILIÇ S, GÜNGÖRMÜŞ M, SÜMBÜLLÜ M A. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis alone in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(8): 1473-1483.
- [87] HEGAB A F, ALI H E, ELMASRY M, et al. Platelet-rich plasma injection as an effective treatment for temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(9): 1706-1713.
- [88] GOKÇE KUTUK S, GÖKÇE G, ARSLAN M, et al. Clinical and radiological comparison of effects of platelet-rich plasma, hyaluronic acid, and corticosteroid injections on temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *J Craniofac Surg*, 2019, 30(4): 1144-1148.
- [89] CHUNG P Y, LIN M T, CHANG H P. Effectiveness of platelet-rich plasma injection in patients with temporomandibular joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2019, 127(2): 106-116.
- [90] CÖMERT KILIÇ S, GÜNGÖRMÜŞ M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized clinical trial[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 45(12): 1538-1544.
- [91] WEIN M N, KRONENBERG H M. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(8): a031237.
- [92] BELLIDO M, LUGO L, ROMAN-BLAS J A, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(10): 1228-1236.
- [93] CHANG J K, CHANG L H, HUNG S H, et al. Parathyroid hormone 1-34 inhibits terminal differentiation of human articular chondrocytes and osteoarthritis progression in rats[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 3049-3060.
- [94] CUI C, ZHENG L, FAN Y, et al. Parathyroid hormone ameliorates temporomandibular joint osteoarthritic-like changes related to age[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(4): e12755.
- [95] PEERBOOMS J C, SLUIMER J, BRUIJN D J, et al. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(2): 255-262.
- [96] KON E, MANDELBAUM B, BUDA R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: From early degeneration to osteoarthritis[J]. *Arthroscopy*, 2011, 27(11): 1490-1501.
- [97] FILARDO G, DI MATTEO B, DI MARTINO A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show No superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial[J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(7): 1575-1582.

收稿日期: 2020-11-22
(本文责编: 李艳芳)