

# 巨噬细胞免疫调节在颞下颌关节骨关节炎中的研究进展

胡嘉琪<sup>1,2,3,4</sup>, 罗平<sup>1,2,3,4</sup>, 陈磊<sup>1,2,3,4</sup>, 张富贵<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

<sup>2</sup>口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

<sup>3</sup>口腔生物医学工程重庆市高校市级重点实验室, 重庆

<sup>4</sup>重庆市卫生健康委口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月8日

## 摘要

颞下颌关节骨关节炎(TMJOA)是一种常见的颞下颌关节疾病, 其发病机制复杂, 涉及炎症反应、软骨退变以及软骨下骨重塑等多个过程。巨噬细胞作为固有免疫的核心细胞, 在TMJOA的发生与进展中扮演着关键角色。近年来, 研究聚焦于巨噬细胞通过M1/M2极化表型动态调控局部炎症与修复平衡, 其分泌的炎症因子直接参与软骨破坏, 并与滑膜微环境相互作用, 共同推动疾病的进一步发展。本文综述了巨噬细胞在TMJOA发生发展中的关键作用, 包括极化调控及其与软骨破坏、滑膜炎症、骨重塑、神经血管网络互作机制。此外, 还探讨了基于巨噬细胞靶向治疗的潜在策略和最新研究进展。

## 关键词

巨噬细胞, 颞下颌关节骨关节炎, 炎症, 极化, 靶向治疗

# Advances in Macrophage-Mediated Immune Regulation in Temporomandibular Joint Osteoarthritis

Jiaqi Hu<sup>1,2,3,4</sup>, Ping Luo<sup>1,2,3,4</sup>, Lei Chen<sup>1,2,3,4</sup>, Fugui Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

<sup>3</sup>Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

<sup>4</sup>Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 胡嘉琪, 罗平, 陈磊, 张富贵. 巨噬细胞免疫调节在颞下颌关节骨关节炎中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 302-308. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52129

## Abstract

**Temporomandibular joint osteoarthritis (TMJOA) is a common disorder of the temporomandibular joint, with a complex pathogenesis involving inflammatory responses, cartilage degeneration, and subchondral bone remodeling. Macrophages, as the core cells of innate immunity, play a crucial role in the occurrence and progression of TMJOA. In recent years, research has focused on the dynamic regulation of local inflammation and repair balance by macrophages through M1/M2 polarization phenotypes. The inflammatory factors secreted by them directly participate in cartilage destruction and interact with the synovial microenvironment, jointly promoting the further development of the disease. This article reviews the key role of macrophages in the occurrence and development of TMJOA, including polarization regulation and its interaction mechanisms with cartilage destruction, synovial inflammation, bone remodeling, and neural vascular network. Additionally, it discusses potential strategies for targeted macrophage therapy and the latest research progress.**

## Keywords

**Macrophages, Temporomandibular Joint Osteoarthritis, Inflammation, Polarization, Targeted Therapy**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)是一种以关节软骨退化、滑膜炎和骨质重塑为主要特征的慢性疾病,严重影响患者的生活质量[1]。尽管 TMJOA 的发病机制尚未完全阐明,但越来越多的研究证据表明,巨噬细胞作为先天免疫系统的关键组成部分,在该疾病的发生发展中扮演着重要角色[2]。巨噬细胞具有显著的可塑性,能够根据微环境的不同极化为促炎(M1)表型或抗炎(M2)表型,进而调控炎症反应和组织修复[3]。在 TMJOA 中,巨噬细胞的极化失衡可能导致炎症持续和软骨破坏[4];此外,巨噬细胞还可通过调节破骨细胞活化和成骨细胞功能参与 TMJOA 的骨重塑过程[5]。

近年来,巨噬细胞在 TMJOA 发生发展中受到了广泛关注,靶向巨噬细胞极化已成为 TMJOA 治疗策略中的研究热点,但现有研究仍受限于动物模型的局限性以及临床转化困难。深入探索巨噬细胞在 TMJOA 中的作用及其调控机制,将为开发新型治疗策略提供重要支撑。本文将综述巨噬细胞在 TMJOA 中的免疫调节作用,旨在为靶向巨噬细胞治疗 TMJOA 提供理论依据和研究基础。

## 2. 巨噬细胞的基本特性与功能

### 2.1. 巨噬细胞的来源与分类

巨噬细胞是生物发育中最早出现的免疫细胞,能根据环境和炎症信号对其细胞内代谢做出广泛变化,具有高度可塑性。根据发育来源,巨噬细胞可分为胚胎来源和骨髓单核细胞来源两大类,胚胎巨噬细胞在出生前建立,独立于造血系统并自我维持;而成体巨噬细胞由组织浸润单核细胞发育,寿命有限,且与病理性炎症反应相关[6][7]。巨噬细胞存在于大脑、肝脏、腹腔以及肺部等诸多器官,通过吞噬细胞碎

片并呈递抗原[6][8]。巨噬细胞、巨噬细胞前体-单核细胞以及巨噬细胞来源的破骨细胞也分布于颞下颌关节组织中，并发挥着重要功能[9]。

## 2.2. 巨噬细胞极化及其在免疫调节中的作用

巨噬细胞是极具可塑性的细胞，可分为经典激活型 M1 型巨噬细胞和替代激活型 M2 型巨噬细胞，这两种类型在微环境刺激下发挥着不同的作用[10]。M1 型巨噬细胞具有促炎特性，可通过脂多糖(LPS)单独作用或与 Th1 细胞因子(如 IFN- $\gamma$ 、GM-CSF)联合作用而被极化，并产生促炎性细胞因子，如白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-12、IL-23 和 TNF- $\alpha$  等；M2 型巨噬细胞具有抗炎和免疫调节特性，可通过 Th2 细胞因子(如 IL-4 和 IL-13)极化，并产生抗炎性细胞因子，如 IL-10 和 TGF- $\beta$  [11][12]。在感染组织中，巨噬细胞首先被极化为促炎 M1 表型，以协助宿主对抗病原体，参与炎症启动和维持；随后，巨噬细胞被极化为抗炎 M2 表型，促进组织修复、重塑、血管生成并维持体内平衡[13][14]。巨噬细胞可通过表型转换来调控免疫平衡，如内源性硫化氢供体 S-丙炔基半胱氨酸(S-propargyl-cysteine, SPRC) SPRC 可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路减少 M1 型巨噬细胞浸润，增强 M2 巨噬细胞的极化，减少了 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 iNOS 等炎症标志物生成，显著缓解软骨和骨损伤，减轻滑膜炎[3]。另有研究表明，M1 型巨噬细胞来源的细胞外囊泡(M1-EVs)通过传递 miR-1246 抑制 GSK3 $\beta$  和 Axin2 表达，进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，可加剧颞下颌关节髁突软骨细胞的炎症反应[4]。

## 3. 巨噬细胞在 TMJ-OA 中的病理作用

### 3.1. 巨噬细胞极化与 TMJOA 炎症反应

巨噬细胞的极化状态在 TMJOA 炎症反应中发挥着关键调控作用。M1 型巨噬细胞通过分泌促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)加剧组织炎症，而 M2 型巨噬细胞则通过释放抗炎因子(如 IL-10)促进组织修复[13]。M1/M2 极化失衡导致 TMJOA 慢性炎症微环境，进一步加速软骨降解及软骨下骨重塑。单细胞 RNA 测序分析显示，TMJOA 患者的髁突软骨中 M1 样巨噬细胞显著增多，在炎症、血管生成和神经支配中起着重要作用[15]。此外，研究表明低分子量透明质酸(LMW-HA)可促进巨噬细胞 ALPK1 表达上调，进而通过 PKM2 核转位调控糖酵解促进 M1 极化，加重滑膜炎；高分子量透明质酸(HMW-HA)抑制 ALPK1 和 M1 巨噬细胞极化的表达，进而抑制炎症[16]。

### 3.2. 巨噬细胞对软骨退化的影响

巨噬细胞通过直接或间接机制参与 TMJOA 髁突软骨退化。在骨关节炎发生发展期间，巨噬细胞通过代谢重编程激活促炎 M1 极化，极化巨噬细胞通过分泌大量促炎因子和细胞外囊泡进一步促进软骨细胞外基质降解[17]。M1 型巨噬细胞参与分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和含血小板反应蛋白的解聚素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)可降解软骨细胞外基质(ECM)中的胶原蛋白和蛋白聚糖，导致 ECM 退化[18]。此外，M1 型巨噬细胞分泌的外泌体含有大量 miR-350-3p，其通过抑制软骨细胞中的核受体结合 SET 结构域蛋白 1 (NSD1)以及调节组蛋白 H3 赖氨酸 36 (H3K36)甲基化水平，可介导软骨细胞衰老和 ECM 降解[17]。M2 巨噬细胞来源的外泌体 miR-26b-5p 可通过靶向 TLR3/COL10A1 抑制软骨细胞肥大，保护关节软骨，抑制 TMJOA 进展[19]。

### 3.3. 巨噬细胞与滑膜炎的关联

滑膜在关节腔外侧形成屏障，通过分泌润滑液、提供营养并提供免疫防御来维持体内平衡，滑膜炎与软骨破坏密切相关，在骨关节炎进展中持续存在[20][21]。滑膜由内膜层和滑膜下层构成，内膜层包

含两到三层巨噬细胞和纤维样滑膜细胞,滑膜下层主要由纤维结缔组织和血管组成[22][23]。滑膜炎症的主要形态特征为巨噬细胞浸润[9],活化巨噬细胞受 mTOR、NF- $\kappa$ B、JNK、PI3K/Akt 及其他信号通路调控,并在关节炎滑膜组织、滑液和外周血中被极化为 M1 或 M2 亚型[24][25]。活化的巨噬细胞会产生 MMPs、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等因子,加剧炎症环境,并可能直接引起软骨基质降解和软骨下骨的破坏[25];此外,巨噬细胞与软骨细胞之间的旁分泌相互作用还会产生额外的反馈回路,加剧滑膜炎症和软骨退化[26]。滑膜组织 M1/M2 巨噬细胞失衡与骨关节炎的严重程度有关,通过调节滑膜环境中的免疫反应,可为 TMJOA 提供潜在的治疗靶点[27]。研究表明 Piezo1 可通过调节巨噬细胞的转录调控和极化表型转变,借助 NF- $\kappa$ B 和 STAT6 信号通路发挥作用,影响滑膜中的促炎和抗炎反应,进而缓解关节炎症状[25]。

### 3.4. 巨噬细胞在 TMJOA 骨重塑中的作用

#### 3.4.1. 巨噬细胞与破骨细胞活化

骨关节炎发展过程中骨重塑速率因破骨细胞吸收活动的激活或失活而改变,骨吸收在早期骨关节炎的软骨下骨中显现[28]。M1 型巨噬细胞不仅自身可作为破骨细胞(OCs)的前体分化为成熟的 OCs,还能释放多种细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1)及趋化因子(如 CXCL2、CXCL8、CXCL10)促进 OCs 的分化、成熟,其中 TNF- $\alpha$  可直接促进 OC 前体形成并刺激其他细胞表达 RANKL,巨噬细胞从而以多途径协同促进 OCs 的分化与成熟[29]。研究表明 S-丙炔基半胱氨酸(S-propargyl-cysteine, SPRC)在 TMJOA 大鼠模型中可减少 M1 型巨噬细胞浸润,增强 M2 型巨噬细胞的极化,显著改善软骨结构和骨体积[3]。

#### 3.4.2. 巨噬细胞与成骨细胞功能

当巨噬细胞及时从 M1 表型转变为 M2 型时,会增强成骨细胞(osteoblasts, OB)的增殖、粘附和细胞外矿化能力以及 Runx2、ALP、COL1A1、OPN 和 OCN 等骨生成基因表达[30]。M2 型巨噬细胞除了分泌抗炎因子,还分泌骨形态发生蛋白-2(BMP-2)和骨形态发生蛋白-4(BMP-4)。BMP-2 被证明能够诱导未分化间充质干细胞向成骨细胞分化,参与骨骼和软管的生长和发育,加速骨重建和修复。当 BMP-2 与其特异性受体结合后,会激活 SMAD1 的磷酸化,并诱导 Runx2 向细胞核内转移,从而增加细胞中 ALP 和骨钙素的表达,促进成骨作用[29]。此外, M2 巨噬细胞释放的外泌体促进间充质干细胞的成骨细胞分化,同时通过传递 CYLD 抑制破骨细胞分化[31]。已有研究表明,通过调节巨噬细胞表型极化以优化炎症微环境,可以改善软骨下骨骨微结构,恢复骨代谢平衡[32]。这些发现为通过调节巨噬细胞极化改善 TMJOA 骨修复提供了理论依据和研究基础。

### 3.5. 巨噬细胞与神经血管网络的关联

血管生成已被公认为是促进软骨退化、骨破坏和滑膜炎发展的关键因素,滑膜血管生成失调会导致关节营养输送和合成代谢活性缺陷[33]。在骨关节炎发生期间,炎症滑膜组织存在巨噬细胞的大量浸润。巨噬细胞活化可能通过产生血管内皮生长因子(VEGF)等方式,为滑膜血管生成提供关键刺激,促进滑膜血管新生。M1 和 M2 型巨噬细胞都会产生 VEGF,然而 M2 型巨噬细胞对内源性抗血管生成因子(如 IL-10)的敏感性低于 M1 型巨噬细胞,这有助于 M2 型巨噬细胞持续产生 VEGF,在促进血管生长方面发挥显著作用[34]。血管从软骨下骨生长至软骨组织,产生的分子能刺激引导神经生长,血管生成伴随着交感神经和感觉神经侵入,造成了骨关节炎的疼痛和结构损伤[35][36]。研究表明使用抗血管生成介质可缓解骨关节炎中滑膜炎和软骨退行性病变程度[33],这些发现为 TMJOA 的治疗策略提供了更多选择。

## 4. 靶向巨噬细胞的 TMJOA 治疗策略

### 4.1. 调控巨噬细胞极化

调控巨噬细胞极化是治疗 TMJOA 的核心策略之一,促进其从促炎的 M1 表型向抗炎的 M2 表型转

化,对于减轻炎症及疼痛、促进软骨修复、骨重塑,从而实现 TMJOA 的有效治疗具有重要意义。多种药物和生物活性分子可有效调节这一过程。例如,可溶性环氧水解酶抑制剂 TPPU 通过抑制 M1 型巨噬细胞极化,通过 EETs/NF- $\kappa$ B/IL-17 轴调节关节炎,减轻软骨损伤[1]。此外,利用生物材料递送药物也是一种有效方法。负载槲皮素的四面体框架核酸纳米平台(tFNA@Cep)能够促进巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化,并抑制 cGAS-STING-NF- $\kappa$ B 通路激活以及细胞内活性氧的产生,实现了药物递送、炎症缓解与骨软骨修复的协同作用[37]。这些研究共同表明,通过药物或纳米技术干预巨噬细胞极化状态,是逆转 TMJOA 炎症微环境、促进组织修复的有效途径。

## 4.2. 阻断炎症信号通路

阻断关键的炎症信号通路是靶向巨噬细胞、治疗 TMJOA 的另一重要方向。TMJOA 涉及多条复杂的信号通路,其中 NF- $\kappa$ B、MAPK、JAK/STAT 等通路的异常激活是驱动巨噬细胞介导的炎症反应和软骨降解的核心机制,特异性抑制这些通路可以显著减轻 TMJOA 的病理进程。例如一种新型的 NADPH 氧化酶 4 (NOX4)抑制剂 GLX351322 (GLX)可以通过抑制 ROS/MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制 LPS 诱导的细胞内 ROS 产生和炎症反应,从而缓解 TMJOA [38]。精准阻断巨噬细胞内的特定炎症信号通路,能够从源头上遏制炎症级联反应,为 TMJOA 的疾病治疗提供分子靶点。

## 4.3. 细胞治疗与生物材料

生物材料与细胞疗法相结合,已成为颞下颌关节骨关节炎再生医学领域的前沿策略。间充质干细胞因其强大的分化潜能、免疫调节功能和组织修复能力被广泛应用。研究表明,经干扰素- $\gamma$  预刺激的人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)能够诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,在 TMJOA 大鼠模型中减轻炎症并促进软骨修复[39]。此外,仿生罗非鱼 I 型明胶/透明质酸(TGI/HA)水凝胶能通过作用于巨噬细胞和 T 细胞来创造有利于修复的微环境,减少细胞外基质降解酶和炎症因子的分泌,逆转局部炎症,并在大鼠模型中有效修复软骨缺损[40]。将细胞疗法与药物递送系统整合是另一研究策略。例如,将姜黄素封装于 M2 巨噬细胞来源的细胞外囊泡中,并进一步包裹在聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶微球内,构建了 Cur@M2-EVs@PEGDA 系统。该系统融合了线粒体功能调控、免疫调节与持续润滑释放机制,在 TMJOA 大鼠模型中表现出显著的抗炎以及软骨保护效果[41]。生物材料可作为细胞载体和药物储库,创造出有利于再生的微环境,显著增强单纯细胞疗法或药物疗法对 TMJOA 的治疗效能,具有广阔的临床应用前景。

## 5. 总结与展望

巨噬细胞在 TMJOA 病理进程中的核心作用已被广泛证实。当前研究确立了巨噬细胞极化失衡是驱动关节软骨退变、滑膜炎症及骨重塑异常的关键环节,并揭示了其通过分泌细胞因子、蛋白酶等方式介导免疫微环境,构成 TMJOA 微环境调控的枢纽。深入理解巨噬细胞的作用机制,有望为开发新的靶向治疗策略奠定基础,为 TMJOA 患者带来更有效的治疗方案。

然而巨噬细胞在 TMJOA 中的调控网络极其复杂,并非简单的促炎(M1)与抗炎(M2)极化表型所能概括。其在疾病不同阶段的主导表型及作用机制存在动态差异,且颞下颌关节存在 Cx3cr1 阳性屏障巨噬细胞等功能特化的细胞亚群。目前大多数靶向治疗研究仍局限于调控巨噬细胞 M1/M2 极化,尚未充分触及亚群特异性机制。因此,未来治疗策略需突破传统极化框架,转为靶向特定的巨噬细胞亚群,以实现更精准有效的干预。

## 参考文献

- [1] Yan, B., Li, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Liu, S., Wang, F., *et al.* (2025) Targeted Soluble Epoxide Hydrolase Inhibits M1

- Macrophage Polarization to Improve Cartilage Injury in Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 969. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07003-2>
- [2] Hu, S., Li, H., Jiang, H., Liu, X., Ke, J. and Long, X. (2024) Macrophage Activation in Synovitis and Osteoarthritis of Temporomandibular Joint and Its Relationship with the Progression of Synovitis and Bone Remodeling. *The American Journal of Pathology*, **194**, 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.11.010>
- [3] Cai, W., Wu, A., Lin, Z., Cao, W., Pathak, J.L., Jaspers, R.T., *et al.* (2025) S-Propargyl-Cysteine Attenuates Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Regulating Macrophage Polarization via Inhibition of JAK/STAT Signaling. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01186-6>
- [4] Peng, S., Yan, Y., Li, R., Dai, H. and Xu, J. (2021) Extracellular Vesicles from M1-Polarized Macrophages Promote Inflammation in the Temporomandibular Joint via miR-1246 Activation of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1503**, 48-59. <https://doi.org/10.1111/nyas.14590>
- [5] Izawa, T., Hutami, I.R. and Tanaka, E. (2018) Potential Role of Rebamipide in Osteoclast Differentiation and Mandibular Condylar Cartilage Homeostasis. *Current Rheumatology Reviews*, **14**, 62-69. <https://doi.org/10.2174/1573397113666171017113441>
- [6] Sreejit, G., Fleetwood, A.J., Murphy, A.J. and Nagareddy, P.R. (2020) Origins and Diversity of Macrophages in Health and Disease. *Clinical & Translational Immunology*, **9**, e1222. <https://doi.org/10.1002/cti2.1222>
- [7] Yona, S., Kim, K., Wolf, Y., Mildner, A., Varol, D., Breker, M., *et al.* (2013) Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis. *Immunity*, **38**, 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.12.001>
- [8] Zhan, T., Tian, S. and Chen, S. (2024) Border-Associated Macrophages: From Embryogenesis to Immune Regulation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e70105. <https://doi.org/10.1111/cns.70105>
- [9] Jariyasakulroj, S., Shu, Y., Lin, Z., Chen, J., Chang, Q., Ko, P., *et al.* (2025) Mapping Cell Diversity and Dynamics in Inflammatory Temporomandibular Joint Osteoarthritis with Pain at Single-Cell Resolution. *JCI Insight*, **10**, e184379. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.184379>
- [10] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>
- [11] Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., Taghadosi, M., Esmaeili, S., Mardani, F., *et al.* (2018) Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [12] O'Shea, J.J. and Paul, W.E. (2010) Mechanisms Underlying Lineage Commitment and Plasticity of Helper CD4<sup>+</sup> T Cells. *Science*, **327**, 1098-1102. <https://doi.org/10.1126/science.1178334>
- [13] Yunna, C., Mengru, H., Lei, W. and Weidong, C. (2020) Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*, **877**, Article ID: 173090. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>
- [14] Xia, L., Kano, F., Hashimoto, N., Liu, Y., Khurel-Ochir, T., Ogasawara, N., *et al.* (2024) Conditioned Medium from Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Alleviates Mouse Osteoarthritis by Inducing Sfrp1-Expressing M2 Macrophages. *Stem Cells Translational Medicine*, **13**, 399-413. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae006>
- [15] Zhang, D., Zhang, Y., Xia, S., Chen, L., Xu, W., Huo, L., *et al.* (2023) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Neurovascular-Osteochondral Network Crosstalk during Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Pilot Study in a Human Condylar Cartilage. *Heliyon*, **9**, e20749. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20749>
- [16] Zhao, J., Feng, Y., Liu, X., Li, H., Guo, H., Ke, J., *et al.* (2024) The Relationship of ALPK1, Hyaluronic Acid and m1 Macrophage Polarization in the Temporomandibular Joint Synovitis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18172. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18172>
- [17] Lin, R., Yin, J., Huang, J., Zou, L., Liu, L., Tang, W., *et al.* (2024) Macrophage-Derived Ectosomal miR-350-3p Promotes Osteoarthritis Progression through Downregulating Chondrocyte H3K36 Methyltransferase NSD1. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 223. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01986-5>
- [18] Juan, Z., Xing-tong, M., Xu, Z. and Chang-yi, L. (2023) Potential Pathological and Molecular Mechanisms of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of Dental Sciences*, **18**, 959-971. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.04.002>
- [19] Qian, Y., Chu, G., Zhang, L., Wu, Z., Wang, Q., Guo, J.J., *et al.* (2024) M2 Macrophage-Derived Exosomal miR-26b-5p Regulates Macrophage Polarization and Chondrocyte Hypertrophy by Targeting TLR3 and COL10A1 to Alleviate Osteoarthritis. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02336-4>
- [20] Scanzello, C.R. and Goldring, S.R. (2012) The Role of Synovitis in Osteoarthritis Pathogenesis. *Bone*, **51**, 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012>
- [21] Burke, C.J., Alizai, H., Beltran, L.S. and Regatte, R.R. (2019) MRI of Synovitis and Joint Fluid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **49**, 1512-1527. <https://doi.org/10.1002/jmri.26618>

- [22] Culemann, S., Grüneboom, A., Nicolás-Ávila, J.Á., Weidner, D., Lämmle, K.F., Rothe, T., *et al.* (2019) Locally Renewing Resident Synovial Macrophages Provide a Protective Barrier for the Joint. *Nature*, **572**, 670-675. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1471-1>
- [23] Smith, M.D., Barg, E., Weedon, H., Papangelis, V., Smeets, T., Tak, P.P., *et al.* (2003) Microarchitecture and Protective Mechanisms in Synovial Tissue from Clinically and Arthroscopically Normal Knee Joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **62**, 303-307. <https://doi.org/10.1136/ard.62.4.303>
- [24] Yao, Z., Qi, W., Zhang, H., Zhang, Z., Liu, L., Shao, Y., *et al.* (2023) Down-Regulated GAS6 Impairs Synovial Macrophage Efferocytosis and Promotes Obesity-Associated Osteoarthritis. *eLife*, **12**, e83069. <https://doi.org/10.7554/elife.83069>
- [25] Shen, L., Li, R., Wang, Y., Chen, S. and He, Y. (2025) Piezo1 Modulates Synovial Macrophage Function to Influence the Progression of TMJ Arthritis. *Oral Diseases*, **31**, 3126-3139. <https://doi.org/10.1111/odi.70050>
- [26] Zhang, H., Cai, D. and Bai, X. (2020) Macrophages Regulate the Progression of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **28**, 555-561. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.007>
- [27] Liu, B., Zhang, M., Zhao, J., Zheng, M. and Yang, H. (2018) Imbalance of M1/M2 Macrophages Is Linked to Severity Level of Knee Osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 5009-5014. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6852>
- [28] Hu, W., Chen, Y., Dou, C. and Dong, S. (2021) Microenvironment in Subchondral Bone: Predominant Regulator for the Treatment of Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 413-422. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089>
- [29] Hu, K., Shang, Z., Yang, X., Zhang, Y. and Cao, L. (2023) Macrophage Polarization and the Regulation of Bone Immunity in Bone Homeostasis. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 3563-3580. <https://doi.org/10.2147/jir.s423819>
- [30] You, Y., Wang, W., Li, Y., Song, Y., Jiao, J., Wang, Y., *et al.* (2022) Aspirin/PLGA Coated 3D-Printed Ti-6Al-4V Alloy Modulate Macrophage Polarization to Enhance Osteoblast Differentiation and Osseointegration. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **33**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1007/s10856-022-06697-w>
- [31] Guo, Z., Yin, N., Li, X., Wang, M., Sui, X., Jiang, C., *et al.* (2025) Exosomes Secreted from M2-Polarized Macrophages Inhibit Osteoclast Differentiation via CYLD. *Tissue and Cell*, **93**, Article ID: 102645. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102645>
- [32] Zhou, J., Zhang, Z., Fu, S., Xu, L., Wang, Y., Hu, Z., *et al.* (2025) sEV from 3D-Cultured MSCs Engineered with miR-27b-3p for Treating TMJ-OA by Suppressing Osteoclastogenesis. *Small*, **21**, e04482. <https://doi.org/10.1002/smll.202504482>
- [33] Feng, Y., Hu, S., Liu, L., Ke, J. and Long, X. (2020) HMGB1 Contributes to Osteoarthritis of Temporomandibular Joint by Inducing Synovial Angiogenesis. *Journal of Oral Rehabilitation*, **48**, 551-559. <https://doi.org/10.1111/joor.13129>
- [34] Mapp, P.I. and Walsh, D.A. (2012) Mechanisms and Targets of Angiogenesis and Nerve Growth in Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 390-398. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>
- [35] Zhao, H., Liu, S., Ma, C., Ma, S., Chen, G., Yuan, L., *et al.* (2019) Estrogen-Related Receptor  $\Gamma$  Induces Angiogenesis and Extracellular Matrix Degradation of Temporomandibular Joint Osteoarthritis in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1290. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01290>
- [36] Liu, J., Dai, J., Wang, Y., Lai, S. and Wang, S. (2017) Significance of New Blood Vessels in the Pathogenesis of Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 2325-2331. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4234>
- [37] Liu, S., Liu, H., Yang, Q., Tang, X., Liu, L., Liu, Y., *et al.* (2026) Tetrahedral Framework Nucleic Acid-Based Cepharranthine Attenuates TMJOA via cGAS-STING-NF- $\kappa$ B Pathway Modulation and Macrophage Reprogramming. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **18**, 4183-4197. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c21375>
- [38] Zhen, J., Chen, X., Mao, Y., Xie, X., Chen, X., Xu, W., *et al.* (2023) GLX351322, a Novel NADPH Oxidase 4 Inhibitor, Attenuates TMJ Osteoarthritis by Inhibiting the ROS/MAPK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2023**, Article ID: 1952348. <https://doi.org/10.1155/2023/1952348>
- [39] Kim, Y., Kim, H., Yun, S. and Lee, B. (2025) Primed IFN- $\gamma$ -Umbilical Cord Stem Cells Ameliorate Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Tissue Engineering Part A*, **31**, 351-360. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2023.0370>
- [40] Xu, X. and Sun, J. (2025) A Mini-Invasive Injectable Hydrogel for Temporomandibular Joint Osteoarthritis: Its Pleiotropic Effects and Multiple Pathways in Cartilage Regeneration. *Biomaterials Advances*, **169**, Article ID: 214162. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.214162>
- [41] Ge, W., Qi, L., Wang, Y., Wang, J., Fang, X., Lei, S., *et al.* (2026) Engineered M2 Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Reprogram Mitochondrial Metabolism to Alleviate Temporomandibular Joint Cartilage Degeneration. *Materials Today Bio*, **36**, Article ID: 102674. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102674>