

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2026.08.047

## Piezo1在颞下颌关节骨关节炎与力学重塑的机制 及其在颌面美学修复中的意义

姜昊彧, 贾梦莹, 高扎尔·布哈热阿力, 宋志强, 邵博, 龚忠诚

[新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔颌面肿瘤外科, 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830054]

**[摘要]** 颞下颌关节骨关节炎(TMJOA)是颌面外科的常见退行性疾病,其发病涉及异常力学负荷、炎症级联反应与软骨下骨重塑的复杂交互。Piezo1作为2021年诺贝尔奖确认的机械敏感性阳离子通道,近年来被发现在颞下颌关节(TMJ)软骨细胞力学转导中发挥核心作用。本文系统综述关于Piezo1在TMJOA中的表达调控、信号通路、炎症正反馈机制及软骨下骨重塑的研究进展,并结合颌面美学修复需求,讨论以Piezo1为靶点的药物干预策略与组织工程再生方向,以期为临床TMJ功能与美学重建提供新的理论参照。

**[关键词]** Piezo1; 颞下颌关节骨关节炎; 力学转导; 颌面美学修复

**[中图分类号]** R782.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-4949(2026)08-0191-04

### Mechanism of Piezo1 in Temporomandibular Joint Osteoarthritis and Mechanical Remodeling and its Significance in Maxillofacial Aesthetic Restoration

JIANG Haoyu, JIA Mengying, Gaozhaer · Buhareali, SONG Zhiqiang, SHAO Bo, GONG Zhongcheng

[Department of Oral and Maxillofacial Oncology Surgery, the First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of Xinjiang Medical University, Stomatological Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China]

**[Abstract]** Temporomandibular joint osteoarthritis (TMJOA) is a common degenerative disease in maxillofacial surgery. Its pathogenesis involves the complex interaction among abnormal mechanical loading, inflammatory cascade, and subchondral bone remodeling. Piezo1, a mechanosensitive cation channel confirmed by the 2021 Nobel Prize, has been found to play a central role in mechanotransduction of temporomandibular joint (TMJ) chondrocytes in recent years. This paper systematically reviews the research progress of Piezo1 in expression regulation, signaling pathways, positive feedback mechanism of inflammation and subchondral bone remodeling in TMJOA. Combined with the requirements of maxillofacial aesthetic restoration, it further discusses the Piezo1-targeted drug intervention strategies and tissue engineering regeneration approaches, so as to provide a new theoretical reference for clinical reconstruction of TMJ function and aesthetics.

**[Key words]** Piezo1; Temporomandibular joint osteoarthritis; Mechanotransduction; Maxillofacial aesthetic restoration

颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)是人体唯一的双侧联动滑膜关节,承受咀嚼、言语和吞咽等复杂力学负荷。颞下颌关节紊乱病(temporomandibular disorders, TMD)的临床患病率高达28%~88%<sup>[1]</sup>,其中颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)以

髁突软骨退变、软骨下骨异常重塑和关节盘移位为主要病理特征,严重影响患者的咀嚼功能和面部美学形态<sup>[2]</sup>。当TMJOA进展至终末期,髁突骨质的不可逆吸收将导致面部高度丧失、颞部后缩及面部不对称等颌面畸形,使得颌面美学修复成为重要的临床需求。传统观点认为,异常力学负

荷与炎症因子是驱动TMJOA进展的两大独立因素<sup>[3]</sup>,但近年来的研究揭示<sup>[4]</sup>,二者之间存在由机械敏感性离子通道Piezo1介导的正反馈环路。Piezo1是2010年由Coste B等<sup>[5]</sup>发现的机械敏感性阳离子通道。Piezo1通道能够感知膜张力变化,将机械力信号转化为Ca<sup>2+</sup>内流,进而激活下游分化、炎症和凋亡相关信号通路。在关节软骨领域,Piezo1已被证实生理性与损伤性力学刺激的转导中发挥截然不同的作用;生理负荷主要通过TRPV4通道维持软骨合成代谢,而超生理负荷则通过Piezo1通道驱动分解代谢和炎症反应<sup>[6]</sup>。本文围绕Piezo1在TMJOA发病中的力学感知、炎症放大和软骨下骨重塑3个核心环节,综述近年研究进展,并面向颌面美学修复的临床转化需求,讨论以Piezo1为靶点的治疗策略。

## 1 Piezo1的结构特征与力学感知机制

Piezo1蛋白以同源三聚体形式组装为非选择性阳离子通道,其螺旋桨状三叶构象能够感知来自脂质双分子层的张力变化<sup>[5,7]</sup>。当细胞受到流体剪切应力(FSS)、压缩载荷或基质硬度改变等力学刺激时,Piezo1构象发生改变而开放通道允许Ca<sup>2+</sup>等阳离子跨膜内流<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>,Piezo1对Ca<sup>2+</sup>具有一定的选择偏好性,高亲和力的Ca<sup>2+</sup>通过通道孔道时短暂阻断单价离子传导,形成特征性的钙信号脉冲。

在软骨细胞中,Piezo1与Piezo2共同参与力学转导,但发挥不同的功能角色。Lee W等<sup>[9]</sup>利用原子力显微镜对猪关节软骨细胞施加超过50%变形的机械压缩,发现高水平的Ca<sup>2+</sup>内流由Piezo1和Piezo2协同介导。然而,在病理性力学刺激下,Piezo1占据主导地位。Gao W等<sup>[6]</sup>指出,在损伤性负荷(≥50%应变)条件下,Piezo1通道介导的Ca<sup>2+</sup>信号激活分解代谢通路,上调基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、ADAMTS-5等基质降解酶的表达,而TRPV4在此条件下作用有限。这一功能分化为理解TMJOA的力学敏感性提供了重要框架。

## 2 Piezo1在TMJOA软骨退变中的作用

### 2.1 TMJOA中Piezo1的异常表达

多项研究证实,Piezo1在TMJOA的退变软骨中表达显著升高。Wu C等<sup>[11]</sup>利用完全弗氏佐剂(CFA)建立大鼠TMJOA模型,发现炎症组髁突软骨中Piezo1蛋白表达较对照组显著增加,且与软骨破坏程度呈正

相关。Li M等<sup>[10]</sup>采用单侧前牙反骀(UAC)构建力学过载性TMJOA模型,结果同样显示UAC刺激后Piezo1表达显著上调。Wang X等<sup>[11]</sup>进一步证实,在过度张口所致的TMJ软骨退变大鼠模型中,Piezo1表达随力学刺激持续时间的延长而递增。这些证据表明,无论是炎症性还是力学性TMJOA模型,Piezo1均呈现一致的过度表达模式。

### 2.2 Piezo1介导的软骨细胞分解代谢与凋亡

异常力学负荷通过Piezo1介导的多通路信号轴驱动TMJ软骨退变。研究表明<sup>[12]</sup>,FFSS可激活软骨细胞Piezo1并触发Ca<sup>2+</sup>内流,上调MMP-13、ADAMTS-5等基质降解酶表达,加剧软骨细胞外基质分解;另外软骨分解代谢标志物水平随剪切力强度增加呈梯度升高,并伴随细胞骨架重构<sup>[10]</sup>。同时,过度力学负荷下Piezo1可介导软骨细胞凋亡:一方面,持续Piezo1激活可导致Ca<sup>2+</sup>内流使内质网应激,上调CHOP、Caspase-12等凋亡因子<sup>[11]</sup>;另一方面,还可通过钙调磷酸酶/NFAT1信号轴诱发凋亡,最终造成软骨细胞合成-分解代谢失衡<sup>[13]</sup>;而Piezo1抑制剂GsMTx4可有效阻断上述信号通路,显著缓解软骨基质丧失与细胞凋亡。

### 2.3 Piezo1与炎症的正反馈机制

Lee W等<sup>[9]</sup>的开创性研究揭示了炎症信号可致敏Piezo1力学转导的前馈机制。该研究发现,IL-1 $\alpha$ 可通过上调软骨细胞中Piezo1的基因表达和蛋白水平,增强其对机械损伤的敏感性。经IL-1 $\alpha$ 预处理的软骨细胞在Yoda1(Piezo1特异性激动剂)刺激下表现出更强的Ca<sup>2+</sup>信号响应。值得注意的是,瞬时感受器电位香草酸受体4(TRPV4)的表达不受IL-1 $\alpha$ 调控,提示炎症信号选择性地增强了Piezo1通路。这一发现构建出:“炎症通过上调Piezo1进而使力学敏感性增强,导致更严重的ECM降解并释放更多的炎症介质释放”的恶性循环模型,为理解TMJOA的进行性恶化提供了分子层面的解释。Zhang Y等<sup>[14]</sup>研究从另一角度揭示了Piezo1在咬合异常引发TMJOA过程中作为“炎症屏障”的复杂双面角色即在适度力学刺激下,Piezo1可能对软骨具有保护作用,但当力学载荷超过阈值后,Piezo1便转变为炎症和退变的驱动因素。

## 3 Piezo1在软骨下骨重塑中的作用

Piezo1作为机械敏感性离子通道,对维持骨稳态及TMJ软骨下骨结构具有重要作用。在力学

负荷下Piezo1可通过YAP通路调控Ⅱ型、Ⅸ型胶原蛋白表达,进而影响破骨细胞分化与骨的重塑,此外通过敲低成骨细胞Piezo1表达可引发骨量减少、骨吸收增强及自发性骨折<sup>[15]</sup>。有研究表明<sup>[1]</sup>,抑制Piezo1能够有效改善髌突软骨下骨微结构破坏,且Du Y等<sup>[16]</sup>通过对颌骨特异性敲除Piezo1可观察到上下颌骨骨量降低和牙槽嵴高度下降。而软骨细胞Piezo1缺失则会严重损害生长板软骨下骨形成,并诱发病理性骨折,在骨关节炎环境中进一步加剧软骨下骨萎缩<sup>[17]</sup>。另外,该研究还揭示了Piezo1在破骨细胞中的独特功能。研究发现<sup>[18]</sup>,Piezo1在破骨前体细胞中通过一种不依赖Ca<sup>2+</sup>的新型机制:PP2A介导的Akt去磷酸化抑制NFATc1驱动的破骨细胞分化,从而在正常力学环境下维持骨量。上述结果表明, Piezo1在软骨-骨界面机械信号转导中发挥核心作用,是维持关节软骨下骨稳态、延缓骨关节炎性骨破坏的重要分子靶点。

#### 4 面向颌面美学修复的转化前景

4.1 TMJ软骨组织工程中的力学-生物学耦合 TMJ髌突软骨属于纤维软骨,具有独特的分层结构,在力学性能上介于透明软骨与纤维软骨之间<sup>[19]</sup>。组织工程是修复TMJOA终末期软骨缺损的重要策略。Chen D等<sup>[20]</sup>开发了自体软骨-骨复合移植,在小型猪模型中实现了接近天然组织的软骨再生。Guastaldi FPS等<sup>[21]</sup>利用耳软骨细胞结合分级激光消融技术,在离体兔髌突模型中展示了良好的软骨修复效果。Ma J等<sup>[19]</sup>综述了TMJ髌突软骨组织工程的最新进展,强调了水凝胶、纳米颗粒和3D打印支架在该领域的应用前景。在这些组织工程策略中,对力学微环境的精准调控至关重要。研究表明<sup>[22]</sup>,拉伸力通过Piezo1-Ca<sup>2+</sup>-Prkca通路促进髌突软骨干/祖细胞的成软骨分化,提示在组织工程支架设计中可利用适度力学刺激激活Piezo1以引导干细胞向软骨方向分化;而在移植后的功能负载阶段,则需要避免过度力学刺激导致的Piezo1过度激活和炎症反应。这为支架力学性能的优化设计提供了重要的生物学依据。

4.2 从关节修复到颌面美学重建 TMJOA导致的髌突进行性吸收不仅是关节功能障碍的根源,更直接威胁面部美学形态:髌突高度丧失引起面下垂高度降低,进而导致下颌后缩、开殆、面部不对称等畸形。因此,从颌面美学修复的视角审视

Piezo1靶向治疗具有双重意义。一方面,早期阻断Piezo1介导的炎症-力学正反馈环路可延缓髌突退变,预防面部畸形的发生;另一方面,在终末期需要手术重建时,理解Piezo1在骨重塑中的调控作用可指导个体化假体设计和再生医学方案的制定。Nedrelov DS等<sup>[23]</sup>报道了一种双相患者匹配型TMJ髌突假体,整合了多孔PCL-HAp 3D打印骨支架和含软骨基质的水凝胶,在羊模型中展示了功能性TMJ修复的初步迹象。未来,在此类再生假体中整合Piezo1调节因子如在水凝胶中缓释青蒿素以抑制术后早期炎症,或通过支架力学性能设计激活适度Piezo1信号以促进软骨形成将可能成为兼顾功能恢复与美学重建的创新方向<sup>[24]</sup>。

#### 5 总结与展望

尽管近5年来Piezo1在TMJOA中的研究取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。首先, Piezo1在不同力学模式(压缩、拉伸、剪切)和不同细胞状态下的时空动态调控规律仍待阐明。其次, Piezo1与TRPV4、Piezo2等其他机械敏感性通道之间的协同或补偿机制需要进一步研究。Piezo1/Piezo2双敲除在创伤后OA中提供了最强的软骨保护和抗痛效果,但Piezo1单敲除反而在延迟疼痛发作的同时加剧了软骨退变,提示Piezo1具有保护与致病的双重角色。再者,现有Piezo1抑制剂(GsMTx4、青蒿素等)在药代动力学和组织靶向性方面仍有不足,制约了临床转化进程。Piezo1作为关键的机械敏感性离子通道,在TMJ-OA的发生发展中扮演着炎症-力学耦合枢纽的角色。在异常力学负荷下, Piezo1过度激活引发Ca<sup>2+</sup>内流,通过YAP、PI3K/AKT、CaN/NFAT1和内质网应激等多条信号通路促进软骨细胞分解代谢和凋亡;同时,炎症因子反馈性上调Piezo1表达,形成恶性循环。在软骨下骨层面, Piezo1通过调控成骨-破骨细胞平衡影响骨重塑进程。以GsMTx4和青蒿素为代表的Piezo1抑制剂在动物模型中展现了显著的软骨保护效果。面向颌面美学修复的转化研究应将Piezo1信号调控整合至TMJ组织工程和再生假体设计中,以期在保护关节功能的同时维护面部美学形态。

#### [参考文献]

- [1]Wu C, Ma T, Ma L, et al. Piezo1 Affects Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Influencing pSmad3[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 892089.

- [2] Wang XD, Zhang JN, Gan YH, et al. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(5):666-673.
- [3] Lu K, Ma F, Yi D, et al. Molecular signaling in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *J Orthop Translat*, 2022, 32:21-27.
- [4] Lee W, Nims RJ, Savadipour A, et al. Inflammatory signaling sensitizes Piezo1 mechanotransduction in articular chondrocytes as a pathogenic feed-forward mechanism in osteoarthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(13):e2001611118.
- [5] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000):55-60.
- [6] Gao W, Hasan H, Anderson DE, et al. The Role of Mechanically-Activated Ion Channels Piezo1, Piezo2, and TRPV4 in Chondrocyte Mechanotransduction and Mechano-Therapeutics for Osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:885224.
- [7] Zhao Q, Wu K, Geng J, et al. Ion Permeation and Mechanotransduction Mechanisms of Mechanosensitive Piezo Channels[J]. *Neuron*, 2016, 89(6):1248-1263.
- [8] Savadipour A, Palmer D, Ely EV, et al. The role of PIEZO ion channels in the musculoskeletal system[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(3):C728-C740.
- [9] Lee W, Leddy HA, Chen Y, et al. Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47):E5114-E5122.
- [10] Li M, Li C, Li J, et al. Biomechanism of abnormal stress on promoting osteoarthritis of temporomandibular joint through Piezo1 ion channel[J]. *J Oral Rehabil*, 2024, 51(10):1935-1946.
- [11] Wang X, Tao J, Zhou J, et al. Excessive load promotes temporomandibular joint chondrocyte apoptosis via Piezo1/endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(11):e18472.
- [12] Feng X, Li S, Wang S, et al. Piezo1 mediates the degradation of cartilage extracellular matrix in malocclusion-induced TMJOA[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(4):2425-2438.
- [13] Ren X, Zhuang H, Li B, et al. Gsmtx4 Alleviated Osteoarthritis through Piezo1/Calcineurin/NFAT1 Signaling Axis under Excessive Mechanical Strain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):4022.
- [14] Zhang Y, Xu L, Yang H, et al. Inflammation Barrier Role of Piezo1 in Chondrocytes under Aberrant Loading[J]. *J Dent Res*, 2025:544184986.
- [15] Wang L, You X, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):282.
- [16] Du Y, Xu B, Li Q, et al. The role of mechanically sensitive ion channel Piezo1 in bone remodeling[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12:1342149.
- [17] Brylka LJ, Alimy A, Tschaffon-Müller MEA, et al. Piezo1 expression in chondrocytes controls endochondral ossification and osteoarthritis development[J]. *Bone Res*, 2024, 12(1):12.
- [18] Shindo S, Nakamura S, Hawthorne A, et al. Piezo1 protects against inflammatory bone loss via a unique  $Ca^{2+}$ -independent mechanism in osteoclasts[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1661538.
- [19] Ma J, Feng Y, Ni X, et al. Research Progress in Tissue Engineering of Temporomandibular Joint Condylar Cartilage[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, Published online June 26, 2025. Online ahead of print.
- [20] Chen D, Wu JY, Kennedy KM, et al. Tissue engineered autologous cartilage-bone grafts for temporomandibular joint regeneration[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(565):eabb6683.
- [21] Guastaldi FPS, Matheus HR, Hadad H, et al. A regenerative approach for temporomandibular joint repair: An in vitro and ex vivo study[J]. *J Oral Rehabil*, 2024, 51(8):1521-1529.
- [22] Gong W, Yue Z, Chu H, et al. Tensile stress promotes the chondrogenic ability of condylar cartilage stem/progenitor cells in the temporomandibular joint via the Piezo1- $Ca^{2+}$ -Prkca pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):331.
- [23] Nedrelow DS, Rassi A, Ajeeb B, et al. Regenerative Engineering of a Biphasic Patient-Fitted Temporomandibular Joint Condylar Prosthesis[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2023, 29(7):307-320.
- [24] Ely EV, Lenz KL, Paradi SG, et al. Chondrocyte-specific knockout of Piezo1 and Piezo2 protects against post-traumatic osteoarthritis structural damage and pain in mice[J]. *Arthritis Res Ther*, 2025, 27(1):152.