·论　　著·　doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.001

髁突骨软骨瘤与Ⅰ型髁突增生的分子差异表达研究*

翟　翰,晏　颖,李　芮,李　勇,许　杰△

(重庆医科大学附属口腔医院口腔颌面外科　401147)

[摘要]　**目的**　比较髁突骨软骨瘤(OC)与Ⅰ型髁突增生(CH)的分子特征差异。**方法**　收集该院 14 例Ⅰ型 CH 及 9 例髁突 OC 患者资料。取Ⅰ型 CH 与髁突 OC 标本进行番红固绿染色、抗酒石酸磷酸酶(TRAP)染色。使用免疫组织化学染色、实时 PCR 检测两者软骨相关蛋白及 mRNA 相对表达水平。使用 CCK-8 试剂盒检测两者软骨原代细胞的增殖能力。**结果**　番红固绿染色及 TRAP 染色发现两种疾病存在不同的病理特征。COL2α1、Sox9、PCNA、Nestin、OCT4、Cyclin D1、CCNB1、MIP、TGF-β1、FGF-2、IGF-1 基因在髁突 OC 中表达较Ⅰ型 CH 高。COL1α2、Runx2 基因在Ⅰ型 CH 中表达较髁突 OC 高。髁突 OC 软骨细胞增殖速度较Ⅰ型 CH 快($P<0.05$)。**结论**　髁突 OC 软骨细胞比Ⅰ型 CH 软骨细胞具有更强的增殖能力,这可能是由于在髁突 OC 中有大量的生长因子特异表达。

[关键词]　髁突骨软骨瘤;髁突增生;细胞增殖;生长因子

[中图法分类号]　R739.8　　[文献标识码]　A　　[文章编号]　1671-8348(2021)19-3241-08

Study on the molecular difference between condyle osteochondroma and type Ⅰ condyle hyperplasia*

ZHAI Han, YAN Ying, LI Rui, LI Yong, XU Jie△

(*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing* 401147, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**　To compare the differences in molecular features of condylar osteochondroma (OC) and type Ⅰ condylar hyperplasia (CH). **Methods**　A total of 14 cases of type Ⅰ condyle hyperplasia and 9 cases of condyle osteochondroma were collected in this hospital. The tissue sections were stained with safranin-fast green and anti-tartrate phosphatase (TRAP). Cartilaginous and osteogenic gene differences were detected by the immun of luores cence and real-time PCR. The proliferation capacity of condylar OC and type Ⅰ CH was compared by CCK experiment. **Results**　Safranin and fast green staining and TRAP staining revealed that the two diseases had different pathological characteristics. COL2α1, Sox9, PCNA, Nestin, OCT4, Cyclin D1, CCNB1, MIP, TGF-β1, FGF-2 and IGF-1 gene were highly expressed in condyle OC than that in type Ⅰ CH plasia. COL1α2 and Runx2 gene were highly expressed in type Ⅰ CH than that in condyle OC. **Conclusion**　Condyle OC has a higher proliferation rate than type Ⅰ CH. It may be driven by abundant growth factors in condyle OC, which can promote chondrocyte proliferation.

[**Key words**]　condylar osteochondroma; condylar hyperplasia; cell proliferation; growth factor

骨软骨瘤(osteochondroma,OC)是一种常见的良性骨肿瘤,约占所有原发性骨肿瘤的 8%～15%[1]。据统计,单纯的 OC 很少发生恶变,恶变率约占总的病例的 2%,但多发遗传性 OC 的恶变率可达 5%[2]。髁突增生(condylar hyperplasia,CH)是一种罕见的临床疾病,其特征是单侧下颌髁突非肿瘤性的过度生长同时具有自限性[3]。CH 和髁突 OC 均侵袭下颌骨髁突并表现出某些相同的临床症状,例如面部不对称,

*　**基金项目**:国家自然科学基金项目(81800999);重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN201800414);重庆市自然科学基金项目(cstc2019jcyj-msxmX0150)。　**作者简介**:翟翰(1994－),在读硕士研究生,主要从事口腔颌面外科相关的研究。　△　**通信作者**,E-mail:xujie@hospital.cqmu.edu.cn。

咬合异常，关节痛和颞下颌关节功能障碍等。CH 有 4 种组织学类型。Ⅰ型和Ⅱ型的特征分别是具有连续和广泛的增生层和斑块状增生层，Ⅰ型的髁突松质骨中的软骨岛的数量多于Ⅱ型。Ⅲ型的特征是软骨具有大而无规则的肥大层，同时其髁突表面不光滑。Ⅳ型的软骨下骨上紧贴着纤维软骨层，并且不存在增殖层。Ⅰ型 CH 最常见，增殖力最强[4]，与髁突 OC 更加难以区分。

两种疾病中出现下颌骨髁突过度生长而最终导致畸形的原因可能与其中的软骨细胞异常增殖有关。文献表明，多种生长因子的差异表达可以引发髁突畸形[5]。在本研究中，笔者发现了髁突 OC 和Ⅰ型 CH 之间软骨细胞相关生长因子及基因存在显著差异表达，为这两种疾病诊断鉴别提供了新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过 CT 检查结合术中及术后病理学检查诊断出髁突 OC 患者 9 例（男 5 例，女 4 例年龄 23～78 岁），以及在切除髁突的 CH 患者中，通过苏木素-伊红（HE）染色诊断为Ⅰ型 CH 的患者 14 例（男 8 例，女 6 例年龄 21～53 岁）。所有研究方案经本院人类研究伦理委员会批准，并且均遵照赫尔辛基宣言进行。

1.2 组织病理学和免疫组织化学染色

将组织切片于 4%多聚甲醛中固定 48 h，然后经过 10%乙二胺四乙酸（EDTA）脱钙半年，包埋在石蜡中。用 Leica RM2265 切片机（Leica 公司，德国）切下矢状切面（5 μm 厚）。然后，根据制造商的流程，用番红固绿染色方法对切片进行染色，进行病理观察。免疫组织化学染色使用专用的抗体 COL1α2、FGF-2（Proteintech 公司，美国，1∶100、1∶200），COL2α1、IGF-1（Abcam 公司，美国，1∶100、1∶200），TGF-β1、IGF-1R（Santa Cruz 公司，美国，均 1∶200），OCT-4、Sox2（CST 公司，美国，均 1∶200）。将切片与胃蛋白酶（福州迈新生物技术开发公司）在常温培养箱中放置 30 min，然后用 3% H_2O_2 孵育 20 min。使用山羊血清阻断非特异性结合。将切片与抗体在 4 ℃孵育过夜。然后根据制造商规定的流程，用链菌素抗生素蛋白过氧化物酶试剂盒（福州迈新生物技术开发公司）对切片进行染色，最后用苏木精复染。

1.3 免疫荧光染色

将切片与胃蛋白酶（Maixin，DIG-3008，中国）在 37 ℃孵育 30 min，然后用 2.5%牛血清清蛋白（BSA）封闭 30 min。然后将组织标本与特异性抗 PCNA（Abcam，美国，1∶200）和抗 Nestin（Millipore，美国，1∶200）抗体混合，在 4 ℃环境中孵育过夜。随后，将切片与绿色荧光标记的山羊抗兔 IgG 抗体（Earthox，美国）在 37 ℃孵育 1 h。最后使用荧光显微镜（Leica，德国）观察切片并拍照储存。

1.4 抗酒石酸酶（TRAP）染色

按照 TRAP 染色的规范流程操作。将脱蜡的切片在含有萘酚 AS-BI（Sigma 公司，美国）、N-N 二甲基甲酰胺、乙酸钠缓冲液（pH 5.0）、六偶氮副品红和酒石酸钠二水合物的溶液中孵育。最后通过光学显微镜观察切片并拍照。

1.5 细胞培养

组织用无菌 PBS 清洗 3 次，接着切碎标本并在 0.25%胰蛋白酶（HyClone 公司，美国）中消化 20 min，接着用 3 μg/mL 的Ⅰ型胶原酶消化 2 h。洗涤软骨细胞后将其悬浮在添加了 10%胎牛血清（FBS）和 1%青霉素/链霉素的高葡萄糖 DMEM（HyClone 公司，美国）中。然后将细胞在含 5% CO_2 的 37 ℃培养箱中培养。在第 2 代细胞生长到 60%～70%汇合后，添加生长因子。

1.6 总 RNA 提取和实时 PCR（real-time PCR）

使用 TRIzol（TaKaRa，日本）提取总 RNA，并反转录为 cDNA，使用 20 μL 的反应体系，控制反应条件依次在：37 ℃ 15 min；85 ℃ 5 s；4 ℃长期保存。得到的 cDNA 作为 real-time PCR 的模板。使用 ABI Prism 7500 real-time PCR 系统（Applied Biosystems，美国）行 PCR 反应，反应条件为：94 ℃ 2 min；94 ℃ 30 s，55 ℃ 30 s，72 ℃ 30 s，40 个循环；72 ℃ 5 min。各基因引物序列见表 1，以 GAPDH 作内参，实验重复 3 次。

表 1 相关 RNA 引物序列

基因	引物序列（5′-3′）	产物大小（bp）
COL1α2		4 074
正向	GTGTTGTGCGATGACG	
反向	TCGGTGGGTGACTCTG	
COL2α1		5 003
正向	CCAGTTGGGAGTAATGCAAGGA	
反向	ACACCAGGTTCACCAGGTTCA	
COL10α1		2 175
正向	CAAGGCACCATCTCCAGGAAC	
反向	GGTATTTGTGGCAGCATATTCTCAG	
Sox9		1 640

续表 1 相关 RNA 引物序列

基因	引物序列(5′-3′)	产物大小(bp)
正向	CGCCATCTTCAAGGCGCTGC	
反向	CCTGGGATTGCCCCGAGTGC	
Runx2		1 995
正向	CAGGCAGGTGCTTCAGAACTG	
反向	GCATTCGTGGGTTGGAGAA	
TGF-β1		2 888
正向	ACCTGAACCCGTGTTGCTCT	
反向	CTAAGGCGAAA GCCCTCAAT	
FGF-2		925
正向	CCCGACGGCCGAGTTGAC	
反向	TTCATAGCCAGGTAACGGTTAGC	
IGF-1		389
正向	TCTTCAGTTCGTGTGTGGAGACAG	
反向	GGGTGCGCAATACATCTCCAG	
IGF-1R		384
正向	CTGAAAGGAAGCGGAGAGATG	
反向	GCAAAGACGAAGTTGGAGGC	
PCNA		882
正向	GGCCGAAGATAACGCGGATAC	
反向	GGCATATACGTGCAAATTCACCAG	
Nestin		1 731
正向	CTCTTGCCTGCTCCATCTCATAG	
反向	CGTCACCTCCATTAGCCACAG	
CyclinD1		1 228
正向	GGAGTGTGGTGGCCGCGATG	
反向	CGGAGGCAGTCCGGGTCACA	
CCNB1		840
正向	ATTCTGGATAATGGTGAATGGACAC	
反向	GTCATGTGCTTTGTAAGTCCTTGAT	
MIP		641
正向	CGGAGCAGACGTTTGAACAGG	
反向	CTGGGAGTTGGTGATGTTCCG	
OCT4		1 083
正向	TATTCAGCCAAACGACCATCT	
反向	TCAGCTTCCTCCACCCACTT	
Sox2		1 475
正向	CAAAGCTCCTACCGTACCACTA	
反向	ATCACCCACAGCAAATGACA	
GAPDH		980
正向	GGGAAACTGTGGCGTGAT	
反向	GAGTGGGTGTCGCTGTTGA	

1.7 细胞增殖测定

将软骨细胞接种在 96 孔板中，密度为 2×10^3 孔，然后用添加了 5% FBS 的 DMEM 培养基培养。在第 1、3、5 和 7 天使用 CCK-8 试剂盒分析评估细胞增殖能力。最后使用酶标仪测量 450 nm 处的吸光度(A)值。

1.8 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件分析数据。计量资料采用 $\overline{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CT 成像、番红固绿染色和 TRAP 染色观察

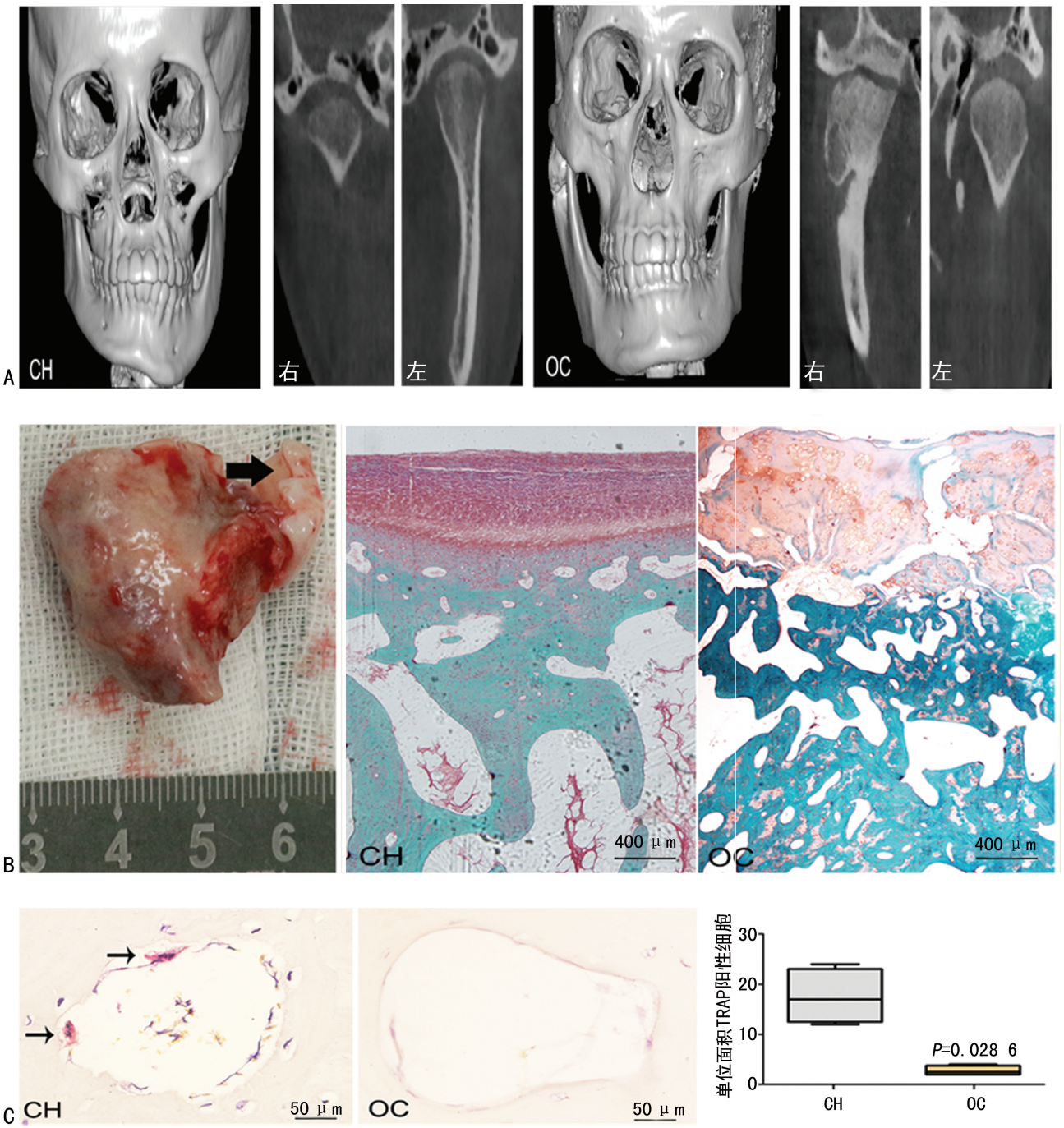
Ⅰ型 CH 和髁突 OC 的 CT 成像均表现为面部不对称、颌骨及咬合关系的代偿性变化。此外，髁突的冠状 CT 显示部分髁突 OC 是带蒂的病变，主要生长在髁突头的前内侧表面，而Ⅰ型 CH 的 CT 显示髁突表面光滑(图 1A)。在通过传统的手术方式切除髁突 OC 患者髁突的标本中可见病变部分被较厚的软骨覆盖(图 1B)，番红固绿染色髁突 OC 显示：髁突上有增厚软骨层，其深部的松质骨中有许多软骨岛。然而，Ⅰ型 CH 标本的软骨下骨层染色有较厚的肥大层和较少的软骨岛(图 1B)。此外，Ⅰ型 CH 的软骨腔内表面存在有多个核的大型 TRAP 阳性细胞，而在髁突 OC 软骨下骨层中几乎未观察到明显的 TRAP 阳性细胞，经过统计学分析，Ⅰ型 CH 组的 TRAP 阳性细胞数量明显多于髁突 OC 组($P<0.05$)，见图 1C。

2.2 软骨和成骨蛋白与基因的差异表达

Ⅰ型 CH 的软骨层和软骨下骨层Ⅰ型胶原蛋白(COL1α2)抗体免疫组织化学染色均呈阳性(图 2A、B)，而髁突 OC 的软骨仅呈微弱染色。Ⅱ型胶原蛋白(COL2α1)在Ⅰ型 CH 和髁突 OC 的软骨层中呈阳性染色，并且在髁突 OC 中的表达更强(图 2C、D)。real-time PCR 检测软骨相关基因结果显示，髁突 OC 软骨细胞中 COL1α2 mRNA 相对表达水平相较Ⅰ型 CH 软骨细胞降低了约 4 倍($P<0.05$)，然而与Ⅰ型 CH 软骨细胞相比，髁突 OC 软骨细胞中 COL2α1 和 Sox9 mRNA 相对表达水平增加了 3～4 倍($P<0.05$)。对成骨基因的检测结果显示，髁突 OC 软骨细胞中 Runx2 mRNA 相对表达水平较软骨细胞明显降低($P<0.05$)，而 COL10α1 mRNA 相对表达水平在两者间未见明显变化(图 2E)。

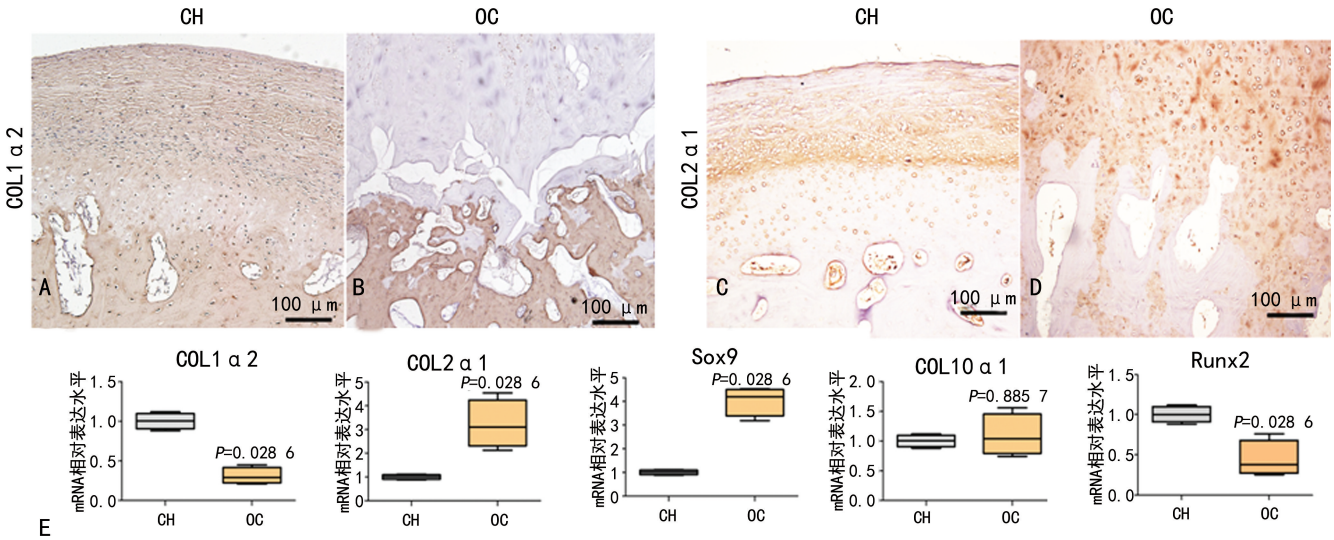
2.3 髁突 OC 软骨细胞比Ⅰ型 CH 软骨细胞增殖能力更强

免疫荧光结果表明，增殖细胞核抗原（PCNA）和巢蛋白（Nestin）在髁突 OC 软骨中的表达高于在Ⅰ型 CH 软骨中的表达。此外，骨髓腔中的 Nestin 阳性细胞主要紧贴在髁突 OC 患者软骨下骨的边缘；免疫组织化学结果表明转录相关因子 OCT4 蛋白在髁突 OC 软骨中阳性表达，其表达水平约为Ⅰ型 CH 的 4.5 倍，且 Sox2 蛋白在髁突 OC 软骨中表达也较Ⅰ型 CH 明显，见图 3A。real-time PCR 检测结果显示检测，在髁突 OC 中与细胞增殖和细胞周期相关的特定基因 PCNA、G2 细胞周期蛋白（CCNB1）、细胞周期蛋白 D1（Cyclin D1）、M 期诱导磷酸酶（MIP）、转录相关因子 OCT4、Nestin 表达水平较Ⅰ型 CH 显著增高（$P<0.05$），见图 3B。髁突 OC 原代软骨细胞在第 5、7 天增殖能力较Ⅰ型 CH 明显增强，见图 4。



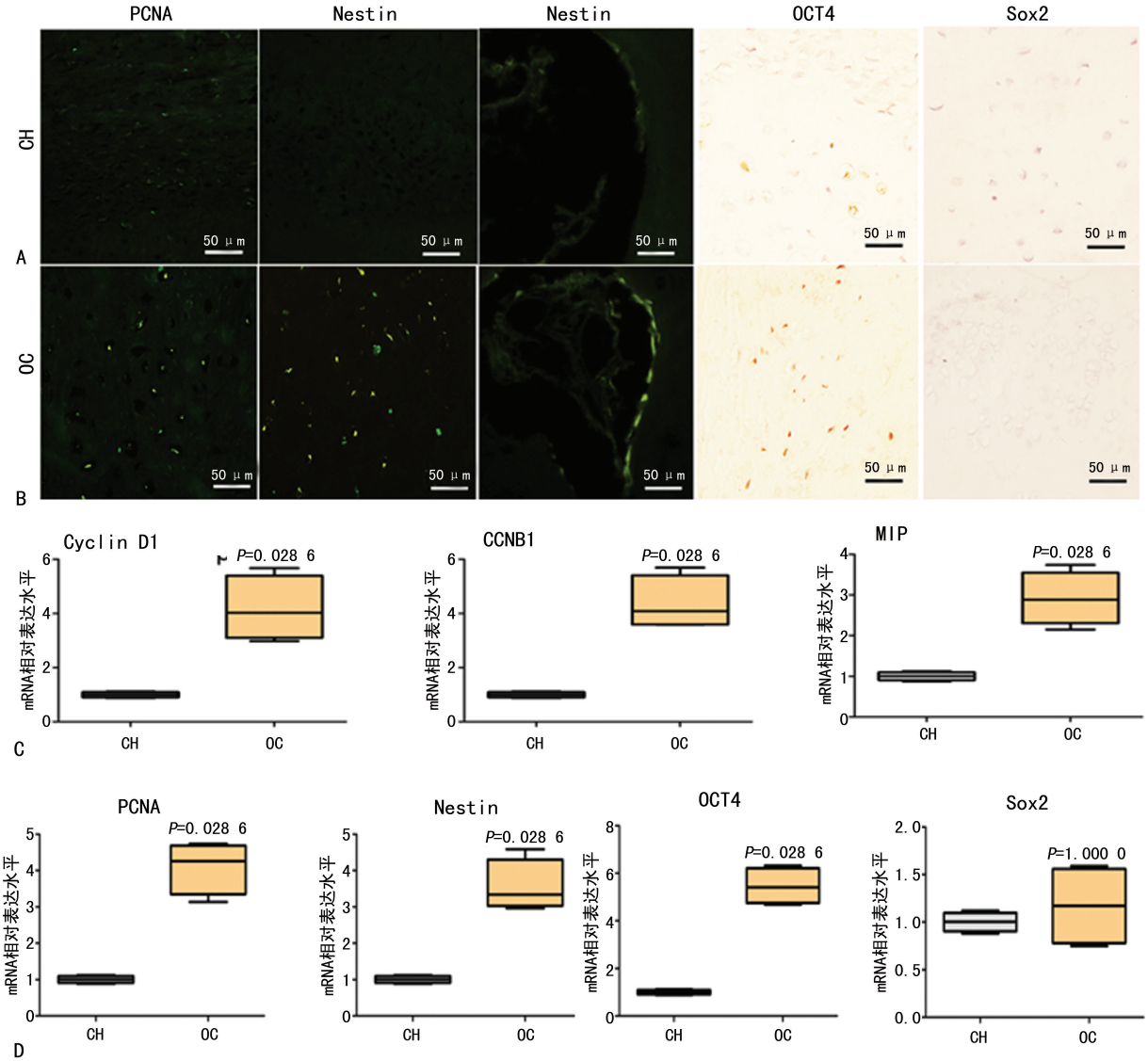
A：Ⅰ型 CH 和髁突 OC 的 3D-CT 成像及双侧髁突的相应冠状 CT 成像；B：右侧髁突可见病变处覆盖有厚厚的软骨（箭头所示）及番红固绿染色；C：TRAP 染色及定量分析。

图 1　CT 成像、番红固绿染色和 TRAP 染色观察



A、B：Ⅰ型 CH 和髁突 OC 标本中 COL1α2 的免疫组织化学染色；C、D：Ⅱ型 CH 和髁突 OC 标本中 COL2α1 的免疫组织化学染色；E：软骨和成骨基因在Ⅰ型 CH 和髁突 OC 中的差异表达。

图 2　免疫组织化学染色及软骨和成骨基因的差异表达



A、B：髁突 OC 和Ⅰ型 CH 中 PCNA、Nestin 的免疫荧光（×100）及 OCT4、Sox2 蛋白的免疫组织化学染色（×100）；C、D：real-time PCR 检测 Cyclin D1、CCNB1、MIP、PCNA、Nestin、OCT4 和 Sox2 基因表达。

图 3　软骨细胞表达特定细胞周期相关蛋白及基因相关情况

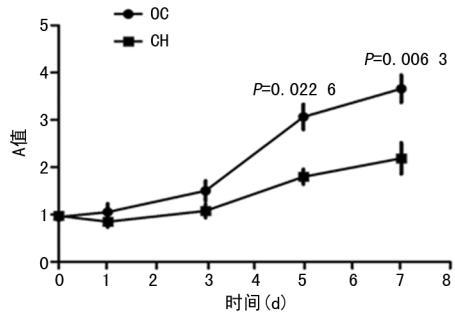
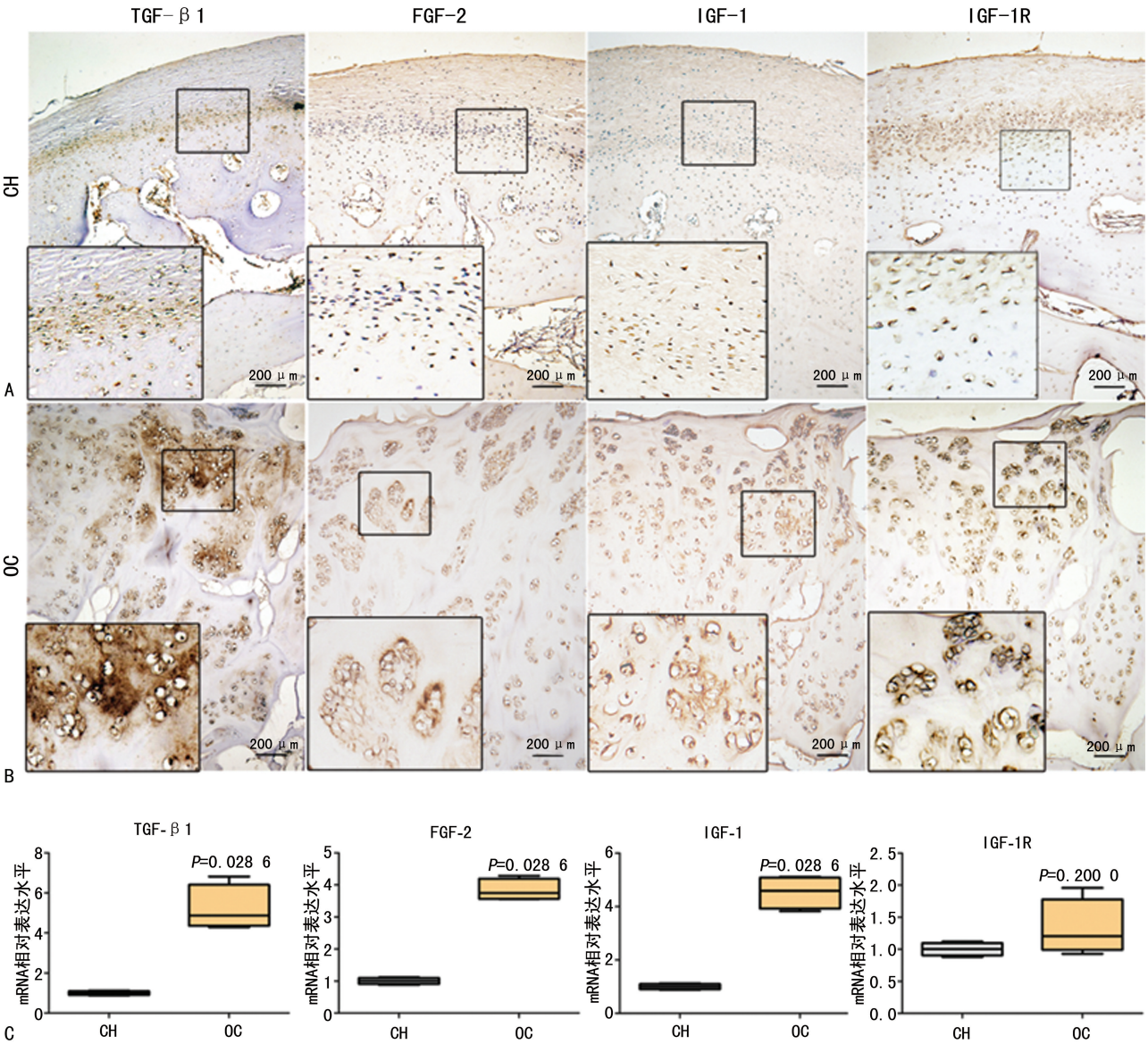


图 4 Ⅰ型 CH 和髁突 OC 原代软骨细胞的增殖曲线

2.4 生长因子在髁突 OC 和Ⅰ型 CH 软骨中的差异表达

免疫组织化学染色表明，转化生长因子-β1(TGF-β1)，碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)，类胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和 IGF-1 受体(IGF-1R)在髁突 OC 软骨中表达水平较Ⅰ型 CH 明显较多。real-time PCR 结果表明，髁突 OC 软骨细胞中 TGF-β1、FGF-2、IGF-1 mRNA 的较Ⅰ型 CH 表达明显增加($P<0.05$)，IGF-1R mRNA 的表达两者差异无统计学意义($P>0.05$)，见图 5。



A、B：免疫组织化学观察髁突 OC 和Ⅰ型 CH 中生长因子的表达差异；C：real-time PCR 检测Ⅰ型 CH 和髁突 OC 软骨细胞中生长因子基因的表达差异。

图 5 多种生长因子蛋白及基因的差异表达

3 讨 论

根据临床病例经验来看，下颌骨Ⅰ型 CH 及髁突 OC 临床表现极为相似，仅仅通过目前的临床诊断方式进行鉴别容易误诊。研究表明现有的临床诊断依据主要集中在：与髁突 OC 比较，Ⅰ型 CH 缺乏特征性的软骨帽，且关节间隙和患侧关节的表面无明显改

变[6]。而对于 30 岁以上出现面部不对称的患者，可能考虑与髁突 OC 的发生、发展有关[7]。而对于 CT 观察无明显带蒂的年轻髁突 OC 患者，实际上不可能将髁突 OC 与Ⅰ型 CH 区分开来。不仅如此，目前国际上针对这两种患者的手术方式也存在差异。对于Ⅰ型 CH 患者来说，通常采取的是“比例性切除肥大的髁突”的手术方式，而对于成年患者，通常还需要用到髁突手术与正颌外科手术相结合的方式。对于髁突 OC 患者来说，传统方法是采用低位或完整切除髁突同时配合人工关节置换术。根据患者病灶大小部分切除髁突软骨病灶以调整面部的歪斜仍无明确的循证医学依据[8-9]。SLOOTWEG 等[10]将 CH 根据组织病理学特征分为 4 种类型，Ⅰ型的特征是具有所有类型中最大的增生层和深部的透明软骨细胞增厚层，并且在松质骨中具有大量的软骨岛。Ⅰ型 CH 是临床中最常见的类型，病理检查显示其增殖能力很强，因此很难将Ⅰ型 CH 与髁突 OC 区分开。本研究选择Ⅰ型 CH 和髁突 OC 进行免疫组织化学染色和 real-time PCR，比较分析软骨相关生长因子、软骨和成骨基因或蛋白表达差异及软骨和成骨细胞增殖活性的差异，并探讨这些因子在鉴别诊断中的价值，试图更好地区分髁突 OC 和Ⅰ型 CH，并为进一步研究其机制奠定了基础。

本研究结果表明与Ⅰ型 CH 相比，髁突 OC 显著表达 Nestin、OCT4 和 PCNA 蛋白，同时髁突 OC 软骨中包含透明软骨及具有强大增殖能力的早期分化的软骨细胞。这充分证实了髁突 OC 的软骨细胞过表达软骨相关生长因子并具有更强的增殖能力。研究表明，第 1 个可检测到的异位细胞表达了早期的软骨细胞标志物，表明 OC 的形成发生是在早期分化的软骨细胞中，而不是成骨细胞[11]。研究表明，TGF-β1 在软骨形成的所有阶段都很重要，并且在软骨细胞分化的后期发挥抑制剂作用。而 IGF-1 也可促进软骨生成标志物（例如 COL2α1 和 Sox9）的表达，其作用可通过与 TGF-β1 结合而增强，同时 FGF-2 可促进软骨细胞增殖。此外，一些与软骨发育相关的研究发现，Sox9 与软骨细胞的分化与增殖密切相关，但在肥大的软骨细胞中不表达[12]。Runx2 在促进软骨细胞分化中起重要作用，并且其表达水平可以反映软骨的分化程度。在本研究中，髁突 OC 软骨细胞过度表达 COL2α1、Sox9 和 Nestin，且 Runx2 的表达降低，这表明早期分化的软骨细胞可能是髁突 OC 的起源。但是，成骨细胞主要附着在骨髓腔的边缘，而骨髓腔中没有破骨细胞，这提示软骨内正在发生成骨发育异常。相反，Ⅰ型 CH 软骨细胞过表达 COL1α2 和 Runx2 基因。这一发现与以前的研究结果一致，表明相较于髁突 OC，Ⅰ型 CH 常常与软骨内骨化相关。

与此同时，本研究检测了两个试验组软骨相关生长因子的表达，以确定Ⅰ型 CH 和髁突 OC 之间的差异，并探讨了髁突 OC 的形成机制，其原因可能由于这些生长因子促进软骨细胞增殖，从而导致软骨细胞不断聚集。另外，在 real-time PCR 结果中，笔者观察到髁突 OC 中 TGF-β1、IGF-1 和 FGF-2 表达被上调，而 Runx2 表达被下调。FGF-2 已被证明对调节软骨细胞增殖和引起软骨细胞肥大具有重要作用[13]。TGF-β1 在软骨形成的所有阶段都很重要，在软骨细胞分化晚期其通过抑制 Runx2 等的表达来抑制分化[14]。IGF-1 则可促进软骨生成标志物（例如 COL2α1 和 Sox9）的表达，并且其作用可通过与 TGF-β1 协同作用来增强[15-16]。因此，笔者假设当髁突的异常灶中过表达生长因子时，Sox9 的功能增强而 Runx2 的功能受到抑制，从而导致髁突 OC 中的间充质凝结和软骨细胞增殖。

总之，在分子生物学特征上，髁突 OC 和Ⅰ型 CH 之间存在显著区别。但髁突 OC 中的细胞增殖相关基因和生长因子的表达明显高于Ⅰ型 CH。而且髁突 OC 主要由快速增殖的透明软骨组成，其中的软骨内骨化也少于Ⅰ型 CH，这些指标为两种疾病的鉴别诊断提供参考。此外，在病因学方面，笔者推测局部软骨病变和异位软骨导致了髁突 OC 的形成，而 CH 的形成可能是异常的软骨内骨化及软骨细胞增殖造成，然而其中具体机制仍需要进一步探索和验证。

参考文献

[1] WOLFORD L M，MOVAHED R，DHAMEJA A，et al. Low condylectomy and orthognathic surgery to treat mandibular condylar osteochondroma：a retrospective review of 37 cases[J]. J Oral Maxillofac Surg，2014，72(9)：1704-1728.

[2] ERICKSON L A，INWARDS C Y. Multiple hereditary osteochondromas[J]. Mayo Clin Proc，2019，94(7)：1388-1389.

[3] ELBAZ J，WISS A，RAOUL G，et al. Condylar hyperplasia：correlation between clinical，radiological，scintigraphic，and histologic features

[J]. J Craniofac Surg,2014,25(3):1085-1090.

[4] ABBOUD W A,KRICHMAR M,BLINDER D,et al. Three-dimensional orofacial changes occurring after proportional condylectomy in patients with condylar hyperplasia type 1B (Unilateral Hemimandibular Elongation)[J]. J Oral Maxillofac Surg,2019,77(4):803-817.

[5] KOMORI T. Molecular Mechanism of Runx2-dependent bone development[J]. Mol Cells,2020,43(2):168-175.

[6] DERLIN T,BUSCH J D,HABERMANN C R. 99mTc-MDP SPECT/CT for assessment of condylar hyperplasia[J]. Clin Nucl Med,2013,38(1):e48-49.

[7] YU J,YANG T,DAI J,et al. Histopathological features of condylar hyperplasia and condylar Osteochondroma:a comparison study[J]. Orphanet J Rare Dis,2019,14(1):293.

[8] MOUALLEM G,VERNEX-BOUKERMA Z,LONGIS J,et al. Efficacy of proportional condylectomy in a treatment protocol for unilateral condylar hyperplasia:a review of 73 cases[J]. J Craniomaxillofac Surg,2017,45(7):1083-1093.

[9] MEHRA P,ARYA V,HENRY C. Temporomandibular joint condylar osteochondroma:complete condylectomy and joint replacement versus low condylectomy and joint preservation[J]. J Oral Maxillofac Surg,2016,74(5):911-925.

[10] SLOOTWEG P J,MULLER H. Condylar hyperplasia. A clinico-pathological analysis of 22 cases[J]. J Maxillofac Surg,1986,14(4):209-214.

[11] JOCHMANN K,BACHVAROVA V,VORTKAMP A. Reprint of:Heparan sulfate as a regulator of endochondral ossification and osteochondroma development[J]. Matrix Biol,2014,35:239-247.

[12] DY P,WANG W,BHATTARAM P,et al. Sox9 directs hypertrophic maturation and blocks osteoblast differentiation of growth plate chondrocytes[J]. Dev Cell,2012,22(3):597-609.

[13] LI J,DONG S. The Signaling Pathways involved in chondrocyte differentiation and hypertrophic differentiation[J]. Stem Cells Int,2016,2016:2470351.

[14] BAY-JENSEN A C,REKER D,KJELGAARD-PETERSEN C F,et al. Osteoarthritis year in review 2015:soluble biomarkers and the BIPED criteria[J]. Osteoarthritis Cartilage,2016,24(1):9-20.

[15] DEMOOR M,OLLITRAULT D,GOMEZ-LEDUC T,et al. Cartilage tissue engineering:molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction[J]. Biochim Biophys Acta,2014,1840(8):2414-2440.

[16] RENARD E,POREE B,CHADJICHRISTOS C,et al. Sox9/Sox6 and Sp1 are involved in the insulin-like growth factor-Ⅰ-mediated upregulation of human type Ⅱ collagen gene expression in articular chondrocytes[J]. J Mol Med (Berl),2012,90(6):649-666.

(收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-08)