

王世琦,岳亮,谢文鹏,等. 非编码 RNA 在骨性关节炎中对软骨细胞和胞外基质影响的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 88-94.

Wang SQ, Yue L, Xie WP, et al. Research progress on the effect of non-coding RNA on chondrocytes and the extracellular matrix in osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(12): 88-94.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.12.012

非编码 RNA 在骨性关节炎中对软骨细胞和胞外基质影响的研究进展

王世琦¹, 岳亮², 谢文鹏^{2*}, 蔡余力^{1,2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院骨科, 济南 250014)

【摘要】 骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是致残率最高的慢性疾病,由于肥胖率增加和老龄化的到来,OA 对人们的生活和社会资源产生越来越大的负面影响。随着高通量技术的发展,非编码 RNA 的研究逐渐成为 OA 领域的热点,近来的研究表明软骨细胞凋亡及细胞外基质的降解是 OA 主要的病理基础,非编码 RNA 与软骨细胞存在密切联系,但其分子机制尚未完全阐明。本文就非编码 RNA 对软骨细胞和胞外基质的影响做一综述,以期进一步了解软骨退变的机制,为 OA 的早期诊疗提供新思路。

【关键词】 骨性关节炎;非编码 RNA;微小 RNA;长链非编码 RNA;环状 RNA

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 12-0088-07

Research progress on the effect of non-coding RNA on chondrocytes and the extracellular matrix in osteoarthritis

WANG Shiqi¹, YUE Liang², XIE Wenpeng^{2*}, CAI Yuli^{1,2*}

(1. the First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China.

2. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a chronic disease with a high disability rate. With the increase in the obesity rate and an aging patient population, OA is having more and more negative impacts on peoples' lives and social resources. With the development of high-throughput technology, the study of non-coding RNA has gradually become a hot spot in the field of OA. Recent studies have shown that chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation are the main pathological bases of OA. Non-coding RNA is closely related to chondrocytes, but the molecular mechanism has not been fully clarified. This article reviews the effects of non-coding RNA on chondrocytes and the extracellular matrix to further understand the mechanisms of cartilage degeneration and provide new ideas for the early diagnosis and treatment of OA.

【Keywords】 osteoarthritis; non-coding RNA; miRNA; lncRNA; circRNA

【基金项目】 国家自然科学基金青年项目(82104897);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0084);山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH312)。

【作者简介】 王世琦(1997—),男,硕士研究生,研究方向:骨与关节疾病诊治。E-mail:ture406@163.com

【通信作者】 蔡余力(1972—),男,教授,硕士研究生导师,研究方向:骨与关节疾病诊治。E-mail:280647730@qq.com

谢文鹏(1990—),男,医学博士,副主任医师,研究方向:骨与关节损伤的临床与基础研究。E-mail:xiewenpeng0925@163.com

* 共同通信作者

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是世界上最常见的关节疾病,其发病率随着年龄的增长而增加。膝关节是最主要的受影响关节,可导致进行性加重的功能丧失、疼痛以及僵硬。据统计,在我国 60 岁以上人群患病率约 50%,75 岁以上约 80%,女性的患病率为男性的 2.46 倍,致残率高达 53%^[1]。尽管骨关节炎对个人、经济和社会方面造成了相当大的损失,但其并未引起人们的重视,更有甚者错误地认为骨关节炎是衰老必不可少的一部分^[2]。软骨细胞是软骨中发现的唯一细胞,它受到严格的调控来维持生长、分化和凋亡之间的平衡。然而在 OA 发病过程中,这种动态平衡会导致软骨基质的退化和软骨细胞的过度损伤,软骨细胞外基质的丢失也会导致软骨的异常重塑,最终演变为 OA^[3]。如何早期诊断和治疗软骨退变既是目前临床上亟需解决的关键,也是问题的难点。因此,从生物学上寻找 OA 作用于软骨细胞的特异性靶点,对 OA 的早期诊断和治疗是十分重要的。

随着测序技术的进步,多种 mRNA 以外的 RNA 被发现,这些新发现的 RNA 并不参与蛋白的编码,被统称为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[4]。非编码 RNA 主要分为微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA)。它们与诸多分子靶目标结合形成调控网络,进而启动特定的细胞生物应答,从而调控基因表达、影响细胞内信号传递、参与表观遗传修饰等多种生命活动的功能,进而在 OA 等疾病的发生、发展中发挥作用^[5]。近年越来越多的证据表明,ncRNA 与 OA 的发生、发展、诊断和治疗等密切相关,本文就 ncRNA 对软骨细胞和胞外基质的影响进行归纳总结,为探

索其对 OA 发病机制的影响提供新思路。

1 miRNA 与 OA 软骨细胞和胞外基质的关系

miRNA 是一种长度为 21~23 个核苷酸的小片段非编码单链 RNA,自从在秀丽隐杆线虫中鉴定出首个 miRNA 后,已有超过 1000 个 miRNA 在人类和小鼠中被发现,miRNA 调控人类 60% 以上的蛋白质编码基因,在基因表达的调控中发挥重要作用。miRNA 在 OA 软骨细胞中的作用机制见图 1。

1.1 miRNA 与软骨细胞的增殖、凋亡的关系

OA 的发生与软骨细胞的增殖、凋亡有着密切的联系。上调或下调的 miRNA 可调控软骨细胞的增殖、凋亡过程。值得注意的是,miRNA 可同时介导多个生物学过程来调控 OA 的进程,比如 miR-34a 除与 miR-108a 协同以提高 NF- κ B (p50) 活性,降低 Bcl-2 的表达,进而促进软骨细胞凋亡外^[6],还可以靶向诱导产生 CyR61,以抑制软骨细胞的增殖^[7]。Zhang 等^[8]的大鼠实验表明向关节腔中注射 miR-34a 能降低软骨细胞的死亡,减少软骨的丢失。敲除 MF12-AS1 基因后,过表达的 miR-130a-3p 会下调 TCF4,抑制脂多糖诱导的细胞损伤,达到抑制细胞凋亡、炎症反应和细胞外基质降解的功能,从而达到缓解 OA 的作用^[9]。

1.2 miRNA 与软骨细胞自噬的关系

自噬是机体在应激状态下防止细胞死亡的保护机制,有利于维持细胞活性与稳态^[10]。PI3K/AKT/mTOR 和 NF- κ B 信号通路在 miRNA 调控软骨细胞自噬中发挥重要作用,miR-155 可抑制前者以诱导自噬的发生,miR-27a 的过表达可通过后者诱导自噬,miR-107 则可作用于两种通路^[11-13]。miR-30b 可下调促自噬基因并上调促凋亡基因,应用

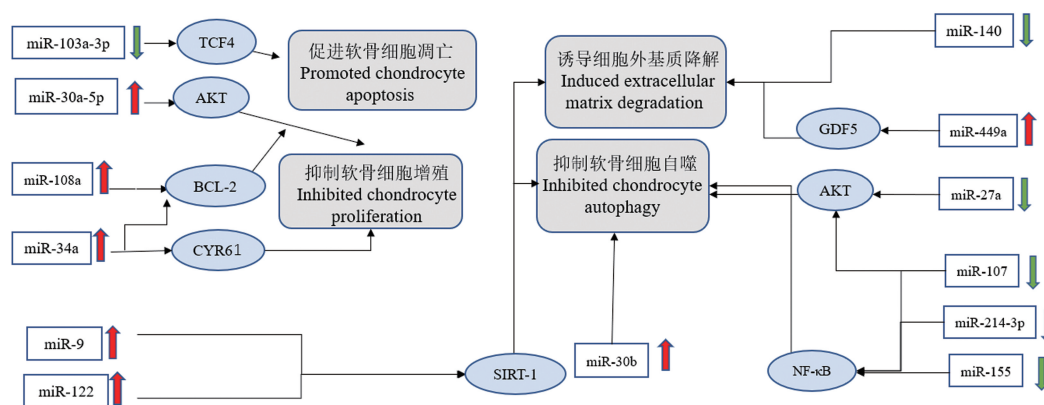


图 1 miRNA 在 OA 软骨细胞和胞外基质中的作用

Figure 1 Mechanism of miRNA on OA chondrocyte and extracellular matrix

antimiR-30b 后不仅起到明显的反转作用,还可以提高炎症期间的细胞存活率^[14],这表明 antimiR-30b 具有治疗 OA 的潜力。miR-9 是沉默信息调节因子 1(SIRT-1)的调节因子,可通过调控 SIRT1 来影响软骨细胞的自噬^[15]。除 miRNA 对自噬进行调节外,自噬还可调节 miRNA 的生物学功能,例如,自噬选择性地针对 miRNA 机制的关键组件来调节 miRNA 的稳定性和功能。DICER1 和主要的 miRNA 效应器 AGO2 通过选择性自噬受体 CALCOCO2/NDP52 降解^[16];mTORC1 途径和自噬控制着 RNA 诱导沉默复合体(RISCs)的正确组装,从而影响 miRNA 的功能^[17]。

1.3 miRNA 与细胞外基质降解的关系

基质金属蛋白酶 13(MMP13)与人血小板反应蛋白整合素肽酶 5(ADAMTS-5)是导致关节软骨细胞外基质降解的主要水解酶,是诱发 OA 的关键原因。Cao 等^[18]的研究揭示了 miR-214-3p 的减少会激活 NF- κ B 信号通路促进 ECM 的降解和软骨细胞凋亡进而促进 OA 的发生。促炎症细胞因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)可通过刺激基质降解的蛋白的表达参与 OA 的发生和发展,抑制 miR-30a 的表达可通过 IL-1 β /AP-1/MIR-30a/ADAMTS-5 轴缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞外基质降解,可见 miR-30a 是软骨稳态的关键调节剂,是 OA 的潜在诊断和治疗靶点^[19]。Zhang 等^[15]发现在 OA 患者中,miR-9 的表达受抑制,而 MMP-13 呈高表达,并证实 miR-9 可抑制 MMP13 的表达降低细胞外基质的降解。miR-140 不仅可直接作用于 Adamts-5 靶点,还可能通过其他生物轴来调控细胞外基质的降解^[20]。miR-122 过表达可抑制 SIRT1,从而增加细胞外基质的降

解^[21]。miR-449a 可直接靶向生长分化因子 5(GDF5)促进软骨细胞的降解^[22],在大鼠实验中,关节腔内注射 miRNA-140 可以通过调节细胞外基质的稳态来缓解大鼠骨性关节炎的进展,这可能成为治疗 OA 的新方法^[23]。

2 lncRNA 与 OA 软骨细胞和胞外基质的关系

lncRNA 是一类分布在细胞核和细胞质中超过 200 个核苷酸的 ncRNA,由 RNA 聚合酶 II 转录而来,因此 lncRNA 在来源和结构上类似于 mRNA,都具有 5' 帽状结构、3' polyA 结构和可变剪接体。lncRNA 可分为基因间 lncRNA、内含子 lncRNA、正义 lncRNA、双向 lncRNA、反义 lncRNA^[24]。lncRNA 通常参与骨和软骨的形成,现有证据表明 lncRNA 是炎症反应的中心调节因子,可能是 OA 诊断和治疗的潜在生物标志物^[25]。lncRNA 在 OA 软骨细胞中的作用机制见图 2。

2.1 lncRNA 与软骨细胞的增殖、凋亡的关系

目前已知有 4717 种 lncRNA 在 OA 软骨中差异表达^[26],lncRNA 通常通过调节 miRNA 来发挥作用。lncRNA HOTAIR 能促进 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡,在最近的研究中发现它通过调节 miR-1277-5p 和 miR-130a-3p 来调控软骨细胞的增殖和凋亡^[27-29],此外有报道沉默 lncRNA HOTAIR 可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制 OA 滑膜炎和在滑膜细胞增殖,促进滑膜细胞凋亡^[30],这表明 lncRNA HOTAIR 不仅通过调节不同 miRNA 影响软骨细胞凋亡,还可作用于 OA 进程的其它病理活动,是 OA 的早期诊疗的潜力靶点。IL-6 β 作为一种促炎因子在多种炎症性疾病中上调,过表达

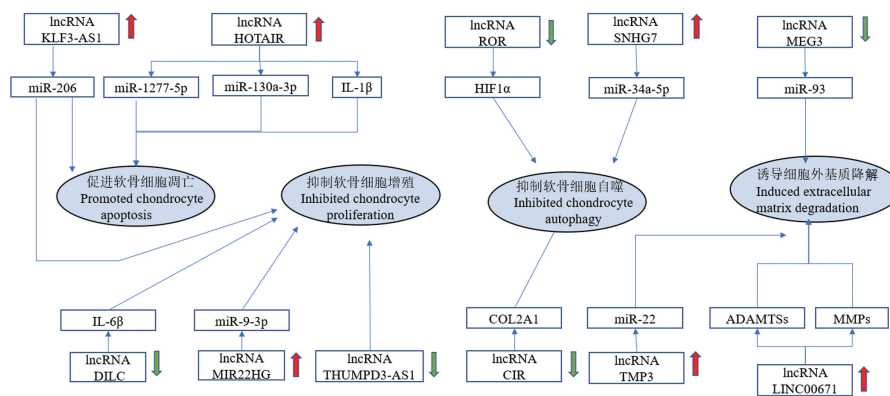


图 2 lncRNA 在 OA 软骨细胞和胞外基质中的作用

Figure 2 Mechanism of lncRNA on OA chondrocytes and extracellular matrix

lncRNA DILC 能使 IL-6 β 水平降低^[31]。lncRNA MIR22HG 可作为 miR-9-3p 的海绵基因,抑制 lncRNA MIR22HG 会通过 miR-9-3p/ADAMTS5 轴促进软骨细胞的增殖,抑制软骨细胞的凋亡^[32]。过表达 lncRNA THUMP3-AS1 虽然能减少软骨细胞的凋亡,但却会提高细胞周期蛋白 E2、细胞周期蛋白依赖性激酶 4、B 细胞淋巴瘤 2、肿瘤坏死因子- α 、一氧化碳和 IL-6 的水平,加重炎症反应^[33],由此可见 ncRNA 调控 OA 网络的复杂性。目前研究表明 lncRNA-KLF3-AS1 可通过海绵 miR-206 促进 GIT1 的表达而发挥 ceRNA 的作用,外源性 lncRNA-KLF3-AS1 可以作用于 miR-206/GIT1 轴调控软骨细胞的增殖诱导和凋亡抑制^[34]。

2.2 lncRNA 与软骨细胞自噬的关系

Tian 等^[35]发现,lncRNA SNHG7 在 OA 软骨细胞中呈低表达状态,lncRNA SNHG7 的缺失会使 miR-34a-5p 水平升高,促进软骨细胞的自噬体内和体外研究均显示 lncRNA-CIR 是控制软骨自噬的关键因素,lncRNA-CIR 的上调会导致 II 型胶原基因 (COL2A1) 水平降低,MMP3 水平升高,最终导致软骨退变^[36]。Yang 等^[37]发现 lncRNA-ROR 可通过 HIF1 α 和 P53 调控软骨细胞自噬,其过表达对软骨细胞的自噬有促进作用,从而缓解 OA 发病。

2.3 lncRNA 与细胞外基质降解的关系

越来越多的研究表明 lncRNA 通过海绵 miRNA 来发挥调控作用。lncRNA MEG3 可以靶向作用于 miR-93/TGFB2 轴,其过表达可缓解细胞外基质的降解^[38]。有报道 lncRNA LINC00671 可通过 SMURF2/GSK-3 β 轴调控细胞外基质,当 lncRNA LINC00671 表达上调时,可导致 MMP3、MMP13、ADAMTS-4 以及 ADAMTS-5 水平提高进而使细胞外基质降解增加,在 小鼠骨性关节炎模型中使用 sh-LINC00671 可显著抑制 MMPs 和 ADAMTS 的表达,从而降低软骨细胞外基质的降解,缓解 OA 的进展^[39]。Li 等^[40]在体外实验中发现 lncRNA TMP3 可作为 miR-22 的海绵基因,影响 ALK1 的表达,导致 Smad1/5 的表达增加,从而上调 MMP13 的表达和细胞外基质的降解。

3 circRNA 与 OA 软骨细胞和胞外基质的关系

circRNA 是一种存在闭环结构的内源性非编码 RNA,根据基因组起源和产生方式的不同,可大致分为三种类型:内含子 circRNA、外显子 circRNA 和外显

子-内含子 circRNA。circRNA 可调节亲本基因、调控 miRNA、与蛋白质结合形成功能复合体,而且 circRNA 在细胞的增殖、分化、侵袭、迁移、自噬和凋亡等方面发挥重要作用^[41-42]。人工调节 circRNA 有望成为对抗 OA 发展的基因疗法。circRNA 在 OA 软骨中的作用见表 1。

3.1 circRNA 与软骨细胞的增殖与凋亡的关系

有报道抑制 circRNA_0092516 可通过 miR-337-3p/PTEN 轴调控软骨细胞的增殖,抑制细胞凋亡^[43]。circ_0134111 在 OA 软骨细胞中过表达,并作为 miR-515-5p 的海绵基因靶向调控 SOCS1,敲除 circ_0134111 可减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡及炎症反应^[44]。circATRNL1 可通过调节 miR-153-3p/KLF5 轴来改善 OA 的进程,当 circATRNL1 过表达时可抑制 miR-153-3p,缓解软骨细胞的凋亡^[45]。Shen 等^[46]在研究中发现,circCDK14 在关节磨损位置下调明显,Smad2 能诱导 Sox9 和 II 型胶原蛋白的表达并调节软骨细胞的增殖和分化,circCDK4 的过表达可通过 miR-125a-5p/Smad2 轴调节软骨细胞的增殖和凋亡。Zhu 等^[47]的研究表明存在 circGCN1L1/miR-330-3p/TNF 轴,且在大鼠模型中抑制 circGCN1L1 可减少软骨细胞的凋亡。

3.2 circRNA 与软骨细胞自噬的关系

在 OA 大鼠模型中,敲除 circRHOT1 可促进 II 型胶原和蛋白聚糖的表达,并逆转 LC3 和 beclin1 的抑制状态,circ RHOT1 可通过海绵化 miR-142-5p 增强 CCND1 的表达从而抑制软骨细胞的自噬并促进软骨细胞的增殖^[48]。circ_0005567 的过表达可减弱 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡,但这种作用可以被 3-甲基腺嘌呤 (自噬抑制剂) 清除,这表明 circ_0005567 过表达通过诱导自噬抑制软骨细胞凋亡,此外 circ_0005567 可与 miR-495 竞争性结合,抑制早期自噬标记物 ATG14 的表达^[49]。Sui 等^[50]报道 circ_0037658 在 IL-1 β 诱导的软骨细胞中显著上调,沉默 circ_0037658 可以通过调节诸多自噬因子 LC3、P62、Beclin1、ATG5 和 AIF 以诱导自噬,保护软骨细胞免受 IL-1 β 的损伤。

3.3 circRNA 与细胞外基质降解的关系

一项研究表明过表达 circSERPINE2 可减轻 IL-1 β 引起的 OA 进程,circSERPINE2 可靶向调控 miR-495,而 miR-495 靶向调控 TGFB2。TGFB2 可以减弱经 IL-1 β 诱导的软骨细胞外基质的降解^[51]。NAMPT 是一种限速酶,可由受 IL-1 β 刺激的 OA 软

表 1 circRNA 对 OA 软骨细胞的作用
Table 1 Effects of circRNA on OA chondrocytes

circRNA 名称 circRNA name	表达水平 Expression level	作用靶点 Target of action	作用 Function
circRNA_0092516	上调 Up-regulation	miR-337-3p	抑制软骨细胞增殖、促进软骨细胞凋亡 Inhibited chondrocyte proliferation and promotes chondrocyte apoptosis
circRNA_0134111	下调 Downgrade	miR-515-5p	抑制软骨细胞凋亡 Inhibited chondrocyte apoptosis
circATRNL1	上调 Up-regulation	miR-153-3p	抑制软骨细胞凋亡 Inhibited chondrocyte apoptosis
circCDK14	上调 Up-regulation	miR-125a-5p	抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖 Inhibited chondrocyte proliferation and promotes chondrocyte apoptosis
circGCN1L1	上调 Up-regulation	miR-330-3p	抑制软骨细胞凋亡 Inhibited chondrocyte apoptosis
circRHOT1	上调 Up-regulation	miR-142-5p	抑制软骨细胞自噬、促进软骨细胞增殖 Inhibited chondrocyte proliferation and promotes chondrocyte apoptosis
circ_0005567	上调 Up-regulation	miR-495	诱导自噬、抑制软骨细胞凋亡 Induced autophagy and inhibits chondrocyte apoptosis
circ_0037658	/	/	诱导自噬 Induced autophagy
circSERPINE2	上调 Up-regulation	miR-495	抑制 ECM 降解 Inhibited ECM degradation
circRNA_0008956	下调 Downgrade	miR-149-5p	抑制 ECM 降解 Inhibited ECM degradation
circRNA_0020093	上调 Up-regulation	miR-23b	抑制 ECM 降解 Inhibited ECM degradation
circRNA_0045714	上调 Up-regulation	miR-218-5p	抑制 ECM 降解 Inhibited ECM degradation

注：/：未提及。
Note. /, Not mentioned.

骨细胞产生,并增强 MMPs 的表达促进细胞外基质的降解,在受 IL-1 β 刺激形成的 OA 软骨细胞中, NAMPT 过表达可阻断 miR-149-5p 的再表达,抑制细胞凋亡,促进细胞周期, circRNA_0008956 则可通过 miR-149-5p/NAMPT 轴参与细胞外基质的降解^[52]。Feng 等^[53]在体外细胞模型中发现 circRNA_0020093 通过靶向 miR-23b 正向调控 SPRY1 的表达,降低 MMP13 和 ADAMTS-5 介导的细胞外基质降解。Jiang 等^[54]研究发现,过表达 circRNA_0045714 可阻断肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的 MMP13 和 ADAMTS-4 的积聚以及 II 型胶原和聚集蛋白聚糖分解代谢因子的减少,从而防止细胞外基质的降解。

4 结语

OA 是最常见的慢性退行性关节疾病,随着我

国逐渐步入老龄化社会,逐年增多的 OA 患者不仅严重影响患者的生活质量,还会给社会医疗资源带来巨大挑战^[55]。目前 OA 缺乏早期诊断和治疗手段,ncRNA 因其参与软骨细胞的多种活动,具有成为新的诊疗标志物的潜力。由关节软骨损伤导致的细胞外基质的分解代谢失衡是 OA 的直接原因^[56],因此本文从软骨细胞的增殖与凋亡、软骨细胞的自噬和细胞外基质降解 3 个方面介绍了 ncRNA 对软骨细胞和胞外基质的调控。现有的研究多以细胞实验和大鼠实验为主,缺乏直接临床证据,且多着重于单向 lncRNA-miRNA-circRNA 的调控网络的构建,细胞生理功能对 ncRNA 的影响鲜有提及,这还不足以完全揭示 ncRNA 在软骨退变中的作用机制。目前的研究表明 ncRNA 可调节 OA 的多种生理病理过程,随着 ncRNA 在 OA 领域的深入,ncRNA 多靶点多层面的调控机制也会得到更全面地构建。

参考文献:

- [1] 王伟康, 刘晓冬, 周长林, 等. MiRNAs 在骨关节炎发生发展中的调控作用 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(35): 5709-5715.
- [2] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a lancet commission [J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- [3] Jiang S, Liu Y, Xu B, et al. Noncoding RNAs: new regulatory code in chondrocyte apoptosis and autophagy [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2020, 11(4): e1584.
- [4] Li C, Wang Z, Zhang J, et al. Crosstalk of mRNA, miRNA, lncRNA, and circRNA and their regulatory pattern in pulmonary fibrosis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 18: 204-218.
- [5] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones [J]. Cell, 2014, 157(1): 77-94.
- [6] Chelieschi S, Tenti S, Mondanelli N, et al. MicroRNA-34a and microRNA-181a mediate visfatin-induced apoptosis and oxidative stress via NF- κ B pathway in human osteoarthritic chondrocytes [J]. Cells, 2019, 8(8): 874.
- [7] Gao F, Peng C, Zheng C, et al. miRNA-101 promotes chondrogenic differentiation in rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 175-180.
- [8] Zhang W, Hsu P, Zhong B, et al. MiR-34a enhances chondrocyte apoptosis, senescence and facilitates development of osteoarthritis by targeting DLL1 and regulating PI3K/AKT pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(3): 1304-1316.
- [9] Luo X, Wang J, Wei X, et al. Knockdown of lncRNA MFI₂-AS1 inhibits lipopolysaccharide-induced osteoarthritis progression by miR-130a-3p/TCF₄ [J]. Life Sci, 2020, 240: 117019.
- [10] Choi AMK, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease [J]. N Engl J Med, 2013, 368(19): 1845-1846.
- [11] Zhao X, Li H, Wang L. MicroRNA-107 regulates autophagy and apoptosis of osteoarthritis chondrocytes by targeting TRAF₃ [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 181-187.
- [12] Decressac M, Björklund A. TFEB: Pathogenic role and therapeutic target in Parkinson disease [J]. Autophagy, 2013, 9(8): 1244-1246.
- [13] Zhang FQ, Wang Z, Zhang H, et al. MiR-27a alleviates osteoarthritis in rabbits via inhibiting inflammation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 89-95.
- [14] Chen Z, Jin T, Lu Y. AntimiR-30b inhibits TNF- α mediated apoptosis and attenuated cartilage degradation through enhancing autophagy [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(5): 883-894.
- [15] Zhang H, Song B, Pan Z. Downregulation of microRNA-9 increases matrix metalloproteinase-13 expression levels and facilitates osteoarthritis onset [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 3708-3714.
- [16] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Mohaqiq M, et al. Exploring the role of non-coding RNAs in autophagy [J]. Autophagy, 2022, 18(5): 949-970.
- [17] La Rocca G, Olejniczak SH, González AJ, et al. *In vivo*, Argonaute-bound microRNAs exist predominantly in a reservoir of low molecular weight complexes not associated with mRNA [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(3): 767-772.
- [18] Cao Y, Tang SA, Nie X, et al. Decreased miR-214-3p activates NF- κ B pathway and aggravates osteoarthritis progression [J]. EBioMedicine, 2021, 65: 103283.
- [19] Ji Q, Xu X, Zhang Q, et al. The IL-1 β /AP-1/miR-30a/ADAMTS-5 axis regulates cartilage matrix degradation in human osteoarthritis [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(7): 771-785.
- [20] Miyaki S, Sato T, Inoue A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis [J]. Genes Dev, 2010, 24(11): 1173-1185.
- [21] Bai Y, Chen K, Zhan J, et al. MiR-122/SIRT1 axis regulates chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis [J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20191908.
- [22] Wu J, Zou M, Ping A, et al. MicroRNA-449a upregulation promotes chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 940-946.
- [23] Si HB, Zeng Y, Liu SY, et al. Intra-articular injection of microRNA-140 (miRNA-140) alleviates osteoarthritis (OA) progression by modulating extracellular matrix (ECM) homeostasis in rats [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(10): 1698-1707.
- [24] 冯志国, 孙海飏, 韩晓强. 长链非编码 RNA 对骨相关细胞增殖、分化、凋亡的调控 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(1): 112-118.
- [25] Abbasifard M, Kamiab Z, Bagheri-Hosseiniabadi Z, et al. The role and function of long non-coding RNAs in osteoarthritis [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 114: 104407.
- [26] Fu M, Huang G, Zhang Z, et al. Expression profile of long noncoding RNAs in cartilage from knee osteoarthritis patients [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(3): 423-432.
- [27] Zhang C, Wang P, Jiang P, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1 β -induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. Gene, 2016, 586(2): 248-253.
- [28] Wang B, Sun Y, Liu N, et al. LncRNA HOTAIR modulates chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis via regulating miR-1277-5p/SGTB axis [J]. Wound Repair Regen, 2021, 29(3): 495-504.
- [29] He B, Jiang D. HOTAIR-induced apoptosis is mediated by sponging miR-130a-3p to repress chondrocyte autophagy in knee osteoarthritis [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(2): 524-535.
- [30] Mao T, He C, Wu H, et al. Silencing lncRNA HOTAIR declines synovial inflammation and synoviocyte proliferation and promotes synoviocyte apoptosis in osteoarthritis rats by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Cell Cycle, 2019, 18(22): 3189-3205.

- [31] Huang J, Liu L, Yang J, et al. lncRNA DILC is downregulated in osteoarthritis and regulates IL-6 expression in chondrocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 16019–16024.
- [32] Long H, Li Q, Xiao Z, et al. LncRNA MIR22HG promotes osteoarthritis progression via regulating miR-9-3p/ADAMTS5 pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3148–3158.
- [33] Wang Y, Li T, Yang Q, et al. LncRNA THUMP3-AS1 enhances the proliferation and inflammatory response of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108138.
- [34] Liu Y, Lin L, Zou R, et al. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(21/22): 2411–2422.
- [35] Tian F, Wang J, Zhang Z, et al. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 9.
- [36] Wang CL, Peng JP, Chen XD. LncRNA-CIR promotes articular cartilage degeneration in osteoarthritis by regulating autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 692–698.
- [37] Yang Z, Tang Y, Lu H, et al. Long non-coding RNA reprogramming (lncRNA-ROR) regulates cell apoptosis and autophagy in chondrocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8432–8440.
- [38] Chen K, Zhu H, Zheng MQ, et al. LncRNA MEG3 inhibits the degradation of the extracellular matrix of chondrocytes in osteoarthritis via targeting miR-93/TGFBR2 axis [J]. *Cartilage*, 2021, 13(2): 1274S–1284S.
- [39] Chen C, Xu Y. Long noncoding RNA LINC00671 exacerbates osteoarthritis by promoting ONECUT2-mediated Smurf2 expression and extracellular matrix degradation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 106846.
- [40] Li Y, Li Z, Li C, et al. Long noncoding RNA TM1P3 is involved in osteoarthritis by mediating chondrocyte extracellular matrix degradation [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12702–12712.
- [41] 林振浩, 唐敏娜, 胡嘉禄, 等. 非编码 RNA 与血脂代谢的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2020, 47(1): 122–127.
- [42] 谢文鹏, 孙晓栋, 梁延琛, 等. 非编码 RNA 在骨肉瘤中的研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(8): 972–976.
- [43] Huang Z, Ma W, Xiao J, et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis [J]. *J Biochem*, 2021, 169(4): 467–475.
- [44] Wu R, Zhang F, Cai Y, et al. Circ_0134111 knockdown relieves IL-1 β -induced apoptosis, inflammation and extracellular matrix degradation in human chondrocytes through the Circ_0134111-miR-515-5p-SOCS1 network [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107495.
- [45] Wang KF, Shi ZW, Dong DM. CircATRNL1 protects against osteoarthritis by targeting miR-153-3p and KLF5 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107704.
- [46] Shen P, Yang Y, Liu G, et al. CircCDK14 protects against Osteoarthritis by sponging miR-125a-5p and promoting the expression of Smad2 [J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9113–9131.
- [47] Zhu H, Hu Y, Wang C, et al. CircGCN1L1 promotes synovial cell proliferation and chondrocyte apoptosis by targeting miR-330-3p and TNF- α in TMJ osteoarthritis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 284.
- [48] Man G, Yang H, Shen K, et al. Circular RNA RHOT1 regulates miR-142-5p/CCND1 to participate in chondrocyte autophagy and proliferation in osteoarthritis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4370873.
- [49] Zhang J, Cheng F, Rong G, et al. Hsa_circ_0005567 activates autophagy and suppresses IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis by regulating miR-495 [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 216.
- [50] Sui C, Liu D, Que Y, et al. Knockdown of hsa_circ_0037658 inhibits the progression of osteoarthritis via inducing autophagy [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(1): 76–85.
- [51] Zhang Q, Qiao X, Xia W. CircSERPINE2 weakens IL-1 β -caused apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes by regulating miR-495/TGFBR2 axis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20201601.
- [52] Fu S, Fan Q, Xu J, et al. Circ_0008956 contributes to IL-1 β -induced osteoarthritis progression via miR-149-5p/NAMPT axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107857.
- [53] Feng M, Jing L, Cheng J, et al. Circ_0020093 ameliorates IL-1 β -induced apoptosis and extracellular matrix degradation of human chondrocytes by upregulating SPRY1 via targeting miR-23b [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3623–3633.
- [54] Jiang H, Dai J, Zhang C, et al. Circ_0045714 alleviates TNF- α -induced chondrocyte injury and extracellular matrix degradation through miR-218-5p/HRAS axis [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(1): 97–107.
- [55] Yu CX, Sun S. An emerging role for circular RNAs in osteoarthritis [J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(3): 349–355.
- [56] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(5): 3–6.

[收稿日期]2022-04-12