

·理论探讨·

本文引用:杨雷,伍搏宇,熊辉,齐新宇,杨少锋.ceRNA调控网络在骨关节炎中的研究进展及中医药干预现状[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1376-1383.

ceRNA调控网络在骨关节炎中的研究进展 及中医药干预现状

杨雷¹,伍搏宇¹,熊辉^{1*},齐新宇^{1*},杨少锋²

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

[摘要] 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是骨关节疾病中最常见的疾病之一,其病因复杂多样,发病机制尚不清楚,制约有效诊治。详细总结各种非编码RNA和假基因的生物学功能和特点,阐述它们作为竞争内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)在调控软骨细胞增殖与凋亡、细胞自噬、细胞外基质代谢、炎症反应、免疫失调、氧化应激损伤等OA生物学过程中至关重要的作用,并重点介绍经过验证的ceRNA参与OA的生物学功能。此外,讨论当前ceRNA理论的局限性,提出可能的方向,展望ceRNA作为新的治疗靶点、预后转归和诊断标志物的作用,并介绍中医药通过ceRNA机制治疗OA的现状。

[关键词] 骨关节炎;竞争内源性RNA;长非编码RNA;微小RNA;环状RNA;假基因

[中图分类号]R274.9 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.024

Research progress of ceRNA regulatory network in osteoarthritis and current status of Chinese medicine intervention

YANG Lei¹, WU Boyu¹, XIONG Hui^{1*}, QI Xinyu^{1*}, YANG Shaofeng²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is one of the most common bone and joint diseases, and its etiology is complex and diverse, and the pathogenesis is still unclear, which restricts effective diagnosis and treatment. The biological functions and characteristics of various non-coding RNA and pseudogenes are summarized in detail, and their critical roles as competing endogenous RNA (ceRNA) in regulating OA biological processes such as chondrocyte proliferation and apoptosis, cellular autophagy, extracellular matrix metabolism, inflammatory response, immune dysregulation, and oxidative stress damage are described, and highlight the involvement of validated ceRNA in the biological functions of OA. In addition, the limitations of current ceRNA theories are discussed, possible directions are proposed, the role of ceRNA as new therapeutic targets, prognostic regression and diagnostic markers is envisioned, and the current status of Chinese medicine in treating OA through ceRNA mechanisms is presented.

[Keywords] osteoarthritis; competing endogenous RNA; long non-coding RNA; microRNA; circRNA; pseudogene

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病,给家庭和社会造成了沉重的负担。OA不但导致关节疼痛、畸形与功能障碍,还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓

栓塞、髌骨骨折及全因死亡率的风险^[1]。据文献报道,目前全球已有超过3亿OA患者^[2],而我国40岁以上人群原发性OA的总体患病率已高达46.3%^[3]。随着我国人口老龄化程度的不断加剧,OA的患病率有

[收稿日期]2022-03-03

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81874478);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5420);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0248);湖南省中医药管理局科研计划重点课题(2021002);湖南省卫健委重点课题(202204075703);湖南省研究生创新课题(CX20210683)。

[第一作者]杨雷,男,博士研究生,研究方向:骨伤疾病的中西医结合诊疗。

[通信作者]*熊辉,男,博士,博士研究生导师,教授,E-mail: xh_hn@hnuocm.edu.cn;齐新宇,男,硕士,助教,E-mail: qixinyu0731@hnuocm.edu.cn。

逐渐加重的趋势。OA的发病机制尚不清楚,其病因复杂多样,涉及创伤、炎症、关节发育异常、感染、肥胖等因素^[4]。目前,OA诊疗方法多样,然而近几十年来,OA的诊疗水平并没有突破性的进展,现有的治疗方法也以对症治疗为主,旨在缓解疼痛,提高生活质量,对于OA的病理本质却无法逆转。因此,进一步探索OA的发病机制、寻找OA治疗的靶点及生物标志物,对OA的治疗药物开发、诊疗水平的提升至关重要。

中心法则确定人类以“基因-RNA-蛋白”为准生物定律。表观学说兴起后,人们发现只有约2%的RNA参与蛋白的编码,而剩下98% RNA不参与直接编码蛋白过程,称为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[5]。后者因缺乏生物学功能,一度被认为是基因转录的“副产物”或“暗物质”。随着二代测序技术的发展,众多的ncRNA被发现,以往被认为是垃圾分子的ncRNA生物学功能也逐渐被揭示,其在生物学中的作用也得到广泛关注^[6]。2011年哈佛医学院SALMENA等^[7]提出竞争内源性RNA(competiting endogenous RNA, ceRNA)假说,指出ceRNA并不是新的RNA分子,而是一种新的基因调控模式。该假说认为ceRNA只要在其3'-UTR上包含相同的miRNA反应元件(miRNA response elements, MRE),就能够竞争性结合miRNA,从而降低/增强靶RNA的稳定性,或限制/促进靶RNA表达效率和水平,介导生物体的生理和病理过程。随着ceRNA学说研究深入,人们发现靶RNA、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)和假基因转录物等都可以作为ceRNA与miRNA结合,调控相关的基因表达,介导OA的发生发展。本研究阐述OA中ceRNA的生物学特点,并重点介绍了经过验证的ceRNA参与OA的生物学功能;此外,还讨论了ceRNA作为新型预后和诊断生物标志物的临床意义,以及中医药治疗OA的现状。

1 组成 ceRNA 的分子特点和生物学功能

研究发现,同卵双胞胎同时患OA的比例较高,因而遗传因素逐渐被认为是OA的危险因素之一^[8]。随着相关基因组学技术的发展,越来越多的学者认为OA的发病机制涉及ncRNA介导的表观遗传学效应。

1.1 lncRNA 特点及生物学功能

lncRNA是转录本长度超过200个碱基序列的ncRNA,主要位于细胞核内,大部分lncRNA都有A

聚尾结构,与mRNA结构相似^[9]。lncRNA可以通过不同途径调节基因表达水平,包括染色质修饰、转录和转录后的干扰,在细胞分化、增殖、凋亡等过程中发挥调节作用^[10]。对于染色质修饰,lncRNA通过与染色质重塑复合物相互作用在特定基因组位点诱导染色质形成,从而导致基因表达降低。此外,由于RNA的灵活性,lncRNA能够折叠成独特的二级构象,形成类似DNA结合域、RNA结合域以及蛋白质结合域分子结构,促进它们能够与DNA颗粒、RNA颗粒和蛋白质复合物结合,在转录和转录后的水平进行调节^[11],例如lncRNA可抑制RNA聚合酶II、调控组蛋白乙酰化或DNA的甲基化,从而影响基因的表达^[12],同时与有相应结合位点的特定蛋白质相结合,调节蛋白质的活性^[13]。基于这些特性,lncRNA参与许多重要的生物学过程,如基因印记、转录增强、染色体循环和反义调控等,一些特殊的lncRNA还参与细胞器的组成过程。随着对lncRNA的深入研究,人们还发现某些lncRNA还具有信号分子、分子诱导、导向分子及分子支架等生物学功能^[14]。

1.2 circRNA 特点及生物学功能

circRNA是一种封闭环状的特殊类型的ncRNA,3'-端与5'-端共价结合生成circRNA,其没有开放的线性尾,所以对核酸外切酶不敏感,不易被酶降解,表达更加稳定^[15]。circRNA富含miRNA结合位点,可以像“海绵”吸附一样与相应的miRNA结合,而发挥“海绵吸附”效应,促使miRNA无法与靶基因结合,进而调控靶基因的表达。有些circRNA还能结合RNA结合蛋白,从而改变蛋白的功能或者水平。此外,circRNA可以翻译成有生物功能的肽段,调控不同的生物学功能。

1.3 miRNA 特点及生物学功能

miRNA是一类小于50个碱基序列的ncRNA分子,广泛存在于真核生物中。在哺乳动物中,大约50%以上蛋白质编码基因受其调控。miRNA可以与靶基因mRNA的3'-非翻译区形成互补序列,进而抑制mRNA的翻译或剪切功能,所以其主要发挥对靶基因mRNA的抑制效应,在转录水平对靶基因进行直接调控,在生物体的生长发育、细胞凋亡、细胞增殖、病毒防御以及脂肪代谢等过程发挥作用。

1.4 假基因特点及生物学功能

假基因的最初定义为非功能性基因组DNA序列^[16],它们起源于整个进化过程中重复基因的衰变,与功能基因相似,但在编码序列中含有缺陷序列,如终止密码子、框架转移、缺失等。假基因主要是通过

其转录物对基因进行调控:(1)假基因反义链,假基因可以转录成为亲本基因反义链 RNA,反义链 RNA 与亲本基因的转录本形成 RNA 双链或互补配对,继而影响后者在细胞中的表达,从而抑制其功能;(2)内源性小干扰 RNA,假基因转录本和亲本基因转录本杂合成的双链 RNA,或有重复序列的假基因转录本由核糖核酸内切酶剪切而成,这些小干扰 RNA 通过 RNA 机制来调节亲本基因的表达;(3)通过 ceRNA 机制影响 miRNA 的假基因,假基因与 miRNA 竞争与靶基因的结合,进而调控靶基因的表达。有些假基因还可以编码短肽和蛋白质发挥调节功能^[17]。

2 ceRNA 调控网络在 OA 的分子机制中的作用

OA 是一种完整的关节疾病,它涉及整个关节结构,包括软骨、软骨下骨、滑膜以及关节周围韧带等结构^[18]。软骨退变、软骨下骨硬化、骨赘形成、滑膜炎症等是其主要病理表现,以往认为其是一类“磨损”类疾病,随着研究深入,人们发现它涉及机械负荷、感染、遗传、肥胖等因素,最终造成软骨破坏失去完整性^[1]。人们以往认知 OA 为被动的骨关节退行性疾病,然而现有证据已经表明,其是一种修复-损伤失衡的主动动态病理过程^[19]。早期以软骨成分发生变化为主,造成软骨材料性质的改变,增加其对机械应力破坏的敏感性,而后机械应力造成软骨裂隙,扩大钙化软骨区,而在修复过程中,病态的软骨细胞的反馈表现出更高的基质合成能力,伴随着基质降解

产物和促炎介质产生,加重对软骨细胞的损害,这些基质降解产物和促炎介质会作用于滑膜,造成滑膜水肿和炎症反应,所以在 OA 患者中,滑膜炎症是共有症状^[19]。与此同时,受刺激的滑膜细胞也会释放促炎产物,引发巨噬细胞、浆细胞以及树突状细胞浸润,加重软骨的侵蚀。而在软骨下骨,破坏的松质骨会形成血管翳,穿过潮线,进入软骨,引发免疫和炎症反应,加重对软骨的破坏。关节边缘发育的骨赘则是在炎症反应、机械应力、免疫介导、代谢改变等共同作用下形成。因此,OA 的病理涉及了炎症成分增加、机械负荷过载、代谢改变、细胞衰老等病理过程^[20],详见图 1。这些机制表型并不是独立存在,而是重叠交叉,所以,应将 OA 描述为一种综合征,而不是一种单一的疾病,ceRNA 网络失衡以及分子之间的相互调控在其中扮演着重要的角色。

2.1 lncRNA 作为 ceRNA 与 miRNA 结合在 OA 发病过程中的作用

lncRNA 在 OA 发展过程中发挥着各种功能。为了深入了解 lncRNA 在 OA 中作用机制以及病理表型的介导,对其转录序列进行深入挖掘并进行分组,对 lncRNA 与 OA 相关性、软骨细胞凋亡、增殖和 ECM 代谢以及信号通路等研究,进一步加深对疾病的理解。

研究显示,lncRNA 主要在软骨细胞增殖、细胞凋亡、ECM 代谢、炎症反应等方面发挥作用^[21-27](见表 1)。同一 lncRNA 可以通过竞争结合不同的 miRNA 来调控 OA 的进展,例如 FAN 等^[28]发现 lncRNA DANCR 在 OA 患者的中显著上升,其作为 ceRNA 作用于海绵

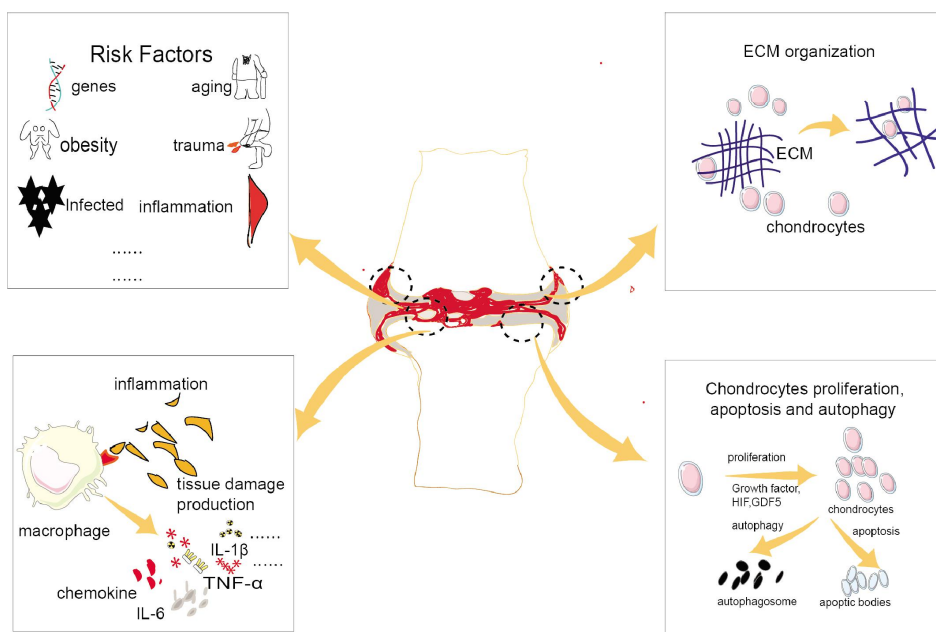


图 1 OA 的主要病理机制

注:IL-1 β .白介素-1 β ;IL-6.白介素-6;TNF- α .肿瘤坏死因子- α ;HIF.缺氧诱导因子;GDF5.生长分化因子 5;ECM.细胞外基质。

miR-577,促进软骨细胞增殖,抑制细胞凋亡;而LI等^[29]发现 lncRNA DANCR 的敲低可以减弱脂多糖诱导的细胞凋亡和炎症反应,提高软骨细胞增殖、抑制细胞凋亡,这一作用是通过海绵作用负向调节 miR-19a 的表达完成的,此外,lncRNA DANCR 还可以通过 miR-216a-5p 来调节 OA 软骨细胞的存活,并且调节 JAK2/STAT3 信号通路,抑制炎症反应对软骨的侵蚀^[30]。lncRNA SNHG5 作为 ceRNA 可分别与 miR-10a-5p、miR-181a-5p、miR-26a 等 miRNA 竞争性结合^[31-33],促进软骨细胞的增殖,抑制凋亡,延缓 OA 的进程,而 lncRNA XIST 可以分别与 miR-675-3p、miR-142-5p、miR-149-5p、miR-653-5p、miR-376c-5p、miR-130a 等结合^[20,34-38],从 ECM 代谢、炎症反应、软骨细胞增殖、细胞凋亡等不同表型影响 OA 的发展,这说明 lncRNA 作为 ceRNA 调节的复杂性。除此之外,信号通路和 OA 之间也存在密切关系,且受到 lncRNA 的调节。LIANG 等^[39]发现,lncRNA MALAT1 可以靶向 miR-127-5p,从而通过抑制骨桥蛋白和激活 PI3K/Akt 信号通路,调节软骨细胞增殖;lncRNA ARFRP1 通过靶向 miR-15a-5p,激活 NF- κ B 通路,加重炎症反应过程,而沉默 lncRNA ARFRP1 表达,可以减缓 OA 的进程,有望为 OA 的治疗提供靶点。

2.2 circRNA 作为 ceRNA 与 miRNA 结合在 OA 发病过程中的作用

circRNA 具有结构稳定、高度保守、分布广泛、特异性强等特点,不仅参与疾病的发展过程,而且可以作为诊断标志物和治疗靶点^[40]。随着研究的深入,越来越多的 circRNA 被发现,尤其是外周血、滑液等体液中,其易于获取和检测,在 OA 中的诊疗价值越来越受到关注。WANG 等^[41]发现,circ_RUNX2 在 OA 血清中显著高表达,利用生存曲线研究其预后价值,发现血清 circ_RUNX2 可以作为早期诊断的生物标志物和预后的判决指标;同样,通过微阵列分析 OA 患者滑液中的 circRNA 表达谱,发现 circRNA(hsa_circ_0104595、hsa_circ_0104873 和 hsa_circ_0101251) 的表达出现显著差异,因此,可以作为诊断 OA 的特异性生物标志物^[42]。此外,circRNA 也可以作为 OA 药物的治疗靶点,虽然目前还没有开发出药物,但是在实验过程中,通过增强或者减弱 circRNA 的表达显示较好的治疗效果^[43]。circRNA 在 OA 中的主要作用^[44-52]详见表 2。

目前,研究 circRNA 在 OA 中的“海绵”功能已经相当成熟,尽管如此,对 circRNA 和 OA 的研究仍然存在局限性。一方面,如上所述,几乎所有的研究都集中在 circRNA 在 OA 中的“海绵”功能,而其他机制如转录调控和与 RBP 的相互作用仍然难以不

表 1 lncRNA 中作为 ceRNA 在 OA 中的作用及机制总结

文献	lncRNA	在 OA 表达情况	ceRNA 调节网络	调控方式	对 OA 的影响
[21]	lncRNA SNHG7	下降	lncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1	抑制细胞增殖,促进凋亡和自噬	改善
[22]	lncRNA-H19	上升	lncRNA-H19/miR-140-5p	ECM 降解和钙化	促进
[23]	lncRNA XIST	下降	lncRNA XIST/miR-653-5p/SIRT1	抑制细胞凋亡、炎症反应	促进
[24]	lncRNA XIST	上升	lncRNA XIST/miR-142-5p/SGTB	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	促进
[25]	lncRNA TUG1	上升	lncRNA TUG1/miR-320c/FUT4	抑制细胞增殖,促进 ECM 降解	促进
[26]	lncRNA GAS5	下降	lncRNA GAS5/miR-146a/Smad4	抑制细胞凋亡、炎症反应	改善
[27]	lncRNA MALAT1	下降	lncRNA MALAT1/miR-146a 和 PI3K/Akt/mTOR 通路	抑制细胞增殖	促进

注:改善,是指延缓 OA 的病理过程;促进,是指加速 OA 的病理过程。

表 2 circRNA 作为 ceRNA 在 OA 中的作用及机制总结

文献	circRNA	在 OA 表达情况	ceRNA 调节网络	调控方式	对 OA 的影响
[44]	circ-RNA_0092516	上升	circ-RNA_0092516/miR-337-3p/PTEN	促进细胞增殖,抑制细胞凋亡	改善
[45]	circ-GCN1L1	上升	circ-GCN1L1/miR-330-3p/TNF- α	促进炎症反应,抑制 ECM 合成	促进
[46]	circ-PDE4D	下降	circ-PDE4D/miR-103a-3p/FGF18	促进 ECM 合成	改善
[47]	circ-HIPK3	上升	circ-HIPK3/miR-124/SOX8	抑制细胞凋亡	促进
[48]	circ_SPG11	上升	circ_SPG11/miR-665/GREM1	抑制细胞增殖,ECM 合成	促进
[49]	circ_0020093	下降	circ_0020093/miR-23b/SPRY1	抑制细胞凋亡,ECM 降解	改善
[50]	circ_0001103	下降	circ_0001103/miR-375/SIRT1	抑制炎症反应,ECM 分解	改善
[51]	circ_0005567	下降	circ_0005567/miR-492/SOCS2	促进 M2 巨噬细胞极化,减少软骨细胞凋亡	改善
[52]	circ-Pan3	下降	circ-Pan3/miR-667-5p/ghrelin	促进生长素释放肽合成、软骨细胞自噬	改善

注:改善,是指延缓 OA 的病理过程;促进,是指加速 OA 的病理过程。

清楚。另一方面,关于 circRNA 在 OA 中的临床应用的研究仅限于诊断生物标志物和可能的治疗靶点,许多新方向尚未探索。所以深入挖掘 circRNA 在 OA 中的作用,可能为诊疗 OA 提供一个新的方向。

2.3 假基因作为 ceRNA 与 miRNA 结合在 OA 发病过程中的作用

假基因,定义为蛋白质编码基因功能失调的转录本,其在产生过程中,在编码基因序列中出现有害突变而形成,因其丧失了编码蛋白质的功能,所以在很长一段时间内都认为是无用的垃圾基因序列。而随着人类基因组计划的改进表明,许多假基因具有转录活性,以不同的方式在转录后水平发挥作用。它的失调可以导致疾病的发生,其中,假基因作为 ceRNA 是其发挥基因调控作用的重要方式,且这种作用方式已在多种疾病中得到证明^[53]。然而,目前对假基因在 OA 中研究较少。LIU 等^[54]研究发现 TMSB4 假基因 lncRNA-MSR 在受损软骨中被上调,并在软骨细胞中被激活以响应机械应力。此外,lncRNA-MSR 通过与软骨细胞中的 miRNA-152 竞争来调节 TMSB4 的表达。lncRNA-MSR 的上调引发了导致软骨退化的病理变化,而 lncRNA-MSR 的抑制可能成为 OA 的潜在治疗靶点。

目前,约 14 000 个假基因在人类基因组中被发现,其功能也被揭示。假基因与亲本基因有高度同源性,且两者存在许多相同的 MRE^[55],因此,假基因是理想的 ceRNA。可以推断,OA 病理过程中存在一定量的假基因作为 ceRNA 发挥基因调控作用,但这

还需要进一步研究证实。ceRNA 在 OA 中的作用机制详见图 2。在 Dicer 酶作用下,核内前体 miRNA 变为成熟的 miRNA,释放到胞质后与 Argonaute 蛋白结合形成 miRISC,miRISC 可以与靶 mRNA 的 MRE 结合,从而抑制 mRNA 表达。含有相同的 MRE 的不同类型 RNA (lncRNA、circRNA),转录假基因作为 ceRNA 竞争结合 miRNA,从而阻碍 miRNA 结合靶 mRNA,解除 miRNA 抑制靶 mRNA 编码蛋白作用。

3 中医药在 OA 治疗中的 ceRNA 调控机制研究

OA 属于中医学“痹病”范畴,中药治疗 OA 具有多部位、多环节、多靶点的作用机制,对于 OA 的治疗具有重大的前景。现有研究表明,中药提取物以及中药复方可以通过抑制炎症反应、促进 ECM 合成、抑制软骨细胞凋亡等作用延缓 OA^[56]。例如,中药单体姜黄素可以降低前列腺素 E2 水平而延缓膝 OA 的发展^[57],中药复方独活寄生汤具有抗氧化应激、软骨保护、抗细胞凋亡、抑制炎症反应^[58]等作用而治疗各类型的 OA。

进一步研究表明,ceRNA 调控机制也是中药治疗 OA 的重要调控方式。例如,李涛研究发现,益气养血方可以上调 lncRNA-UFC1 表达,进而竞争性结合 miR-34a,抑制 MMP13 的水平,从而延缓软骨退变^[59]。lncRNA SNHG7 是重要的 OA 抑制因子,在 OA 患者中低表达,其可竞争性吸附 miR-34a 上调 SYVN1 基因的表达,进而影响软骨细胞增殖、凋

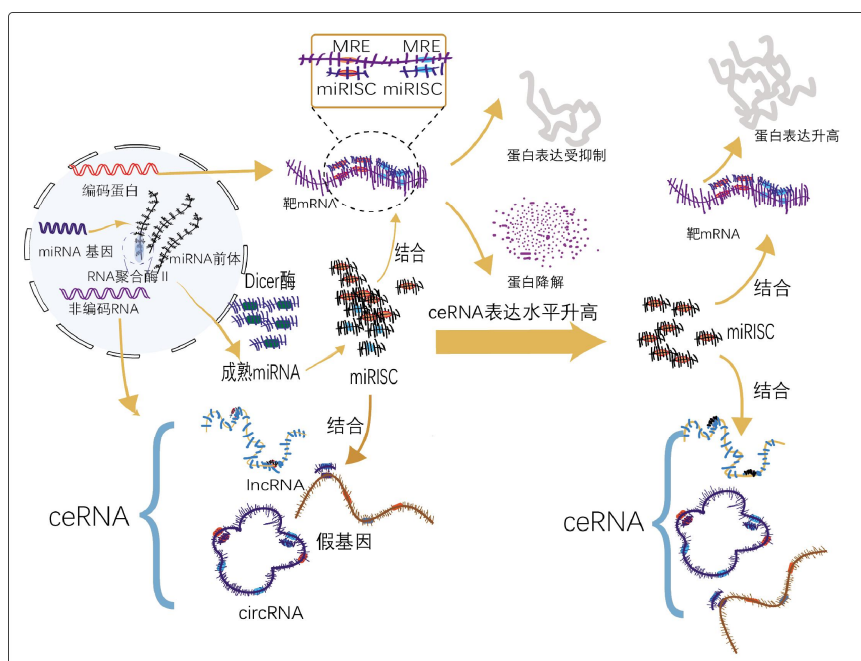


图 2 OA 的 ceRNA 调控机制

注:miRISC. RNA 诱导沉默复合物。

亡和自噬,延缓 OA^[21]。YAO 等^[60]发现姜黄素可以通过靶向 miR-34a 通过 Akt/mTOR 通路激活自噬来发挥软骨保护作用;而张丽等^[61]利用脂多糖诱导的骨损伤细胞模型中,证实淫羊藿总黄酮可以调控 miR-34a 的表达,而发挥保护作用;LIU 等^[62]发现中药复方独活寄生汤可以抑制 miR-34a 表达,调节内质网应激来抑制软骨细胞凋亡,而治疗 OA;此外,补骨脂素和左归丸等都可以调控 miR-34a 表达,在成骨细胞分化中发挥作用^[63]。上述结果提示,调节 miR-34a 表达,可以促进软骨细胞增殖,抑制细胞凋亡,调节细胞自噬等功能,发挥治疗 OA 的作用。因此,这些中药及其有效成分在 lncRNA SNHG7/miR-34a 通路上可能参与相应靶点的调控。

一些中药单体也通过直接或间接 ceRNA 机制发挥治疗 OA 的作用,例如:姬松茸多糖上调 miR-382-3p 表达保护 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤^[64];红花黄色素上调 miR-140-5p 促进 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞自噬,减少细胞凋亡和炎症因子分泌^[65];毛蕊异黄酮可增强 OA 软骨细胞的增殖能力,并减少细胞凋亡,其作用机制可能与上调细胞中 miR-502-5p 表达有关^[66]。这些单体发挥治疗作用的本质可能与 ceRNA 机制相关,因此,中药及其有效成分通过 ceRNA 发挥调节作用的机制研究将会有效推动 OA 相关中药药理研究的发展。运用现代科学的研究理念,将中医药治疗与 ceRNA 作用机制相结合,或可对未来的 OA 治疗的研究提供一条新路径。

4 结语

众所周知,OA 的患病率高、治愈率低、影响人群大以及诊疗方法相对缺乏,因此,明确其病因,深入探究其机制,对于 OA 的早期诊断、药物开发、靶点干预以及预测转归等都具有重要意义。随着高通量测序和生物信息学技术的发展,人们发现众多的 ceRNA 参与 OA 的软骨细胞凋亡、炎症反应、ECM 合成与代谢、免疫调节、细胞的自噬等病理过程。本文着重介绍了 lncRNA、circRNA 和假基因等转录物,通过 MRE 与 miRNA 相结合,构建一个复杂、巨大的 ceRNA 调控网络,参与 OA 的各个生理病理过程,加深对转录物调控蛋白编码过程和疾病的认知,拓宽 OA 的研究途径。从现有的研究水平看,ceRNA 的主要调节途径是 RNAs-miRNA-RNAs 模式,在此模式下关键的 miRNA 和 ceRNA 可有望成为 OA 的诊断和治疗的靶标。例如人工 miRNA 抑制剂,通过载体进入细胞后,与细胞内天然 miRNA 完全或部分互补结合,缓解其对靶 mRNA 的过度抑

制,促进有益的 mRNA 的稳定性及翻译,从而可以恢复正常的细胞表型。目前,人工 miRNA 抑制剂已经逐步应用在靶 mRNA 缺失和 miRNA 高表达疾病的基因治疗。此外,利用 miRNA“海绵吸附”效应,人工开发的 miRNA 海绵模拟物,相比基因敲除和传统人工 miRNA 抑制剂技术,有着更加稳定、广泛的特点,是一种有前景的治疗策略。然而,基于 ceRNA 理论的新型人工 miRNA 抑制剂在 OA 治疗领域尚处于动物或细胞实验阶段,与临床应用还有一定的距离。

OA 中的 ceRNA 调控网络复杂多样,与众多疾病一样,OA 的 ceRNA 机制是由 miRNA 介导转录调控的,它连接着编码 RNA 和 ncRNA 的功能,ceRNA 成分的丰度和亚细胞位置,与 miRNA 亲和力都是影响 ceRNA 功能发挥的因素。此外,研制 ceRNA 治疗剂有效、精准的递送载体也是当前面临的挑战,对突变基因的非特异性操作可能还会影响和改变正常基因的表达。但不可否认的是,加深 OA ceRNA 调节机制研究,对于 OA 的诊疗仍有广泛前景。同时,中药有效成分干预在 OA 治疗方面有巨大潜力,而基于 ceRNA 调控的中医药治疗 OA 的机制研究也为 OA 治疗提供了新的研究方向。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心,等.中国骨关节炎诊疗指南:2021年版[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [2] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(6): 819-828.
- [3] 薛庆云,王坤正,裴福兴,等.中国 40 岁以上人群原发性骨关节炎患病状况调查[J].中华骨科杂志,2015,35(12):1206-1212.
- [4] 王璐,徐颖,徐盼瑜,等.基于 Wnt/Ca2+信号通路探究盘龙七片干预大鼠实验性膝骨关节炎疼痛的作用机制[J].中草药,2022,53(7):2044-2052.
- [5] PANI S, LOVERING R C, PORRAS P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Gene Regulatory Mechanisms*, 2020, 1863(6): 194417.
- [6] 戴国达,王培民,蔡建平,等.长链非编码 RNA(lncRNA)在骨关节炎中的研究进展[J].中国骨伤,2020,33(11):1085-1088.
- [7] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A CeRNA hypothesis: The Rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [8] VALDES A M, SPECTOR T D. The contribution of genes to osteoarthritis[J]. *Medical Clinics of North America*, 2009, 93(1): 45-66.
- [9] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *The Journal of Cell Biology*,

- 2021, 220(2): e202009045.
- [10] ABBASIFARD M, KAMIAB Z, BAGHERI-HOSSEINABADI Z, et al. The role and function of long non-coding RNAs in osteoarthritis[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2020, 114: 104407.
- [11] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. *Cancer Communications*, 2021, 41(2): 109-120.
- [12] YOUNG D A, BARTER M J, SOUL J. Osteoarthritis year in review: Genetics, genomics, epigenetics[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2022, 30(2): 216-225.
- [13] GEISLER S, COLLIER J. RNA in unexpected places: Long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2013, 14(11): 699-712.
- [14] RICHARDSON S M, KALAMEGAM G, PUSHPARAJ P N, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration[J]. *Methods*, 2016, 99: 69-80.
- [15] XIN C, HUANG F, WANG J K, et al. Roles of circRNAs in cancer chemoresistance[J]. *Oncology Reports*, 2021, 46(4): 225.
- [16] JACQ C, MILLER J R, BROWNLEE G G. A pseudogene structure in 5S DNA of *Xenopus laevis*[J]. *Cell*, 1977, 12(1): 109-120.
- [17] 邱雪,郑静.假基因在心血管疾病中的进展[J].*心血管病学进展*,2020,41(4):369-372.
- [18] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. *The Medical Clinics of North America*, 2020, 104(2): 293-311.
- [19] 韩明睿,刘倩倩,孙洋.骨关节炎发病机制及药物调控新进展[J].*中国药理学通报*,2022,38(6):807-812.
- [20] ZHENG L L, ZHANG Z J, SHENG P Y, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Research Reviews*, 2021, 66: 101249.
- [21] TIAN F, WANG J H, ZHANG Z H, et al. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. *Biological Research*, 2020, 53(1): 9.
- [22] YANG B, XU L, WANG S. Regulation of lncRNA-H19/miR-140-5p in cartilage matrix degradation and calcification in osteoarthritis[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(4): 1896-1904.
- [23] LIAN L P, XI X Y. Long non-coding RNA XIST protects chondrocytes ATDC5 and CHON-001 from IL-1 β -induced injury via regulating miR-653-5p/SIRT1 axis[J]. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2020, 34(2): 379-391.
- [24] SUN P F, WU Y P, LI X Z, et al. miR-142-5p protects against osteoarthritis through competing with lncRNA XIST[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2020, 22(4): e3158.
- [25] HAN H, LIU L J. Long noncoding RNA TUG1 regulates degradation of chondrocyte extracellular matrix via miR-320c/MMP-13 axis in osteoarthritis[J]. *Open Life Sciences*, 2021, 16(1): 384-394.
- [26] ZHANG D, QIU S Q. LncRNA GAS5 upregulates Smad4 to suppress the apoptosis of chondrocytes induced by lipopolysaccharide[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2021, 97: 104478.
- [27] LI H X, XIE S J, LI H Z, et al. LncRNA MALAT1 mediates proliferation of LPS treated-articular chondrocytes by targeting the miR-146a-PI3K/Akt/mTOR axis[J]. *Life Sciences*, 2020, 254: 116801.
- [28] FAN X C, YUAN J S, XIE J, et al. Long non-protein coding RNA DANCR functions as a competing endogenous RNA to regulate osteoarthritis progression via miR-577/SphK2 axis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 500(3): 658-664.
- [29] LI X P, WEI X, WANG S Q, et al. Differentiation Antagonizing Non-protein Coding RNA Knockdown Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Injury and Apoptosis in Human Chondrocyte Primary Chondrocyte Cells Through Upregulating miRNA-19a-3p[J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(1): 276-284.
- [30] ZHANG L, ZHANG P, SUN X Y, et al. Long non-coding RNA DANCR regulates proliferation and apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis via miR-216a-5p-JAK2-STAT3 axis[J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38(6): 1-11.
- [31] JIANG H S, PANG H, WU P G, et al. LncRNA SNHG5 promotes chondrocyte proliferation and inhibits apoptosis in osteoarthritis by regulating miR-10a-5p/H3F3B axis[J]. *Connective Tissue Research*, 2021, 62(6): 605-614.
- [32] YANG Y, SUN Z B, LIU F, et al. SNHG5 protects chondrocytes in interleukin-1 β -stimulated osteoarthritis via regulating miR-181a-5p/TGFBR3 axis[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2021, 35(10): e22866.
- [33] SHEN H J, WANG Y, SHI W D, et al. LncRNA SNHG5/miR-26a/SOX2 signal axis enhances proliferation of chondrocyte in osteoarthritis[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2018, 50(2): 191-198.
- [34] SHEN X F, CHENG Y, DONG Q R, et al. microRNA-675-3p regulates IL-1 β -stimulated human chondrocyte apoptosis and cartilage degradation by targeting GNG5[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 527(2): 458-465.
- [35] SUN P F, WU Y P, LI X Z, et al. miR-142-5p protects against osteoarthritis through competing with lncRNA XIST[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2020, 22(4): e3158.
- [36] LIU Y K, LIU K, TANG C, et al. Long non-coding RNA XIST contributes to osteoarthritis progression via miR-149-5p/DNMT3A axis[J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2020, 128: 110349.
- [37] LI L, LV G H, WANG B, et al. XIST/miR-376c-5p/OPN axis modulates the influence of proinflammatory M1 macrophages on osteoarthritis chondrocyte apoptosis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(1): 281-293.
- [38] XIAO Y S, LIU L L, ZHENG Y Z, et al. Kaempferol attenuates the effects of XIST/miR-130a/STAT3 on inflammation and extracellular matrix degradation in osteoarthritis[J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2021, 13(17): 1451-1464.
- [39] LIANG J, XU L, ZHOU F, et al. MALAT1/miR-127-5p regu-

- lates osteopontin-mediated proliferation of human chondrocytes through PI3K/Akt pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(1): 431-439.
- [40] WU Y G, LU X X, SHEN B, et al. The therapeutic potential and role of miRNA, lncRNA, and circRNA in osteoarthritis[J]. *Current Gene Therapy*, 2019, 19(4): 255-263.
- [41] WANG C Y, LI N Z, LIU Q, et al. The role of circRNA derived from RUNX2 in the serum of osteoarthritis and its clinical value[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2021, 35(7): e23858.
- [42] YU F Y, XIE C Q, SUN J T, et al. Circular RNA expression profiles in synovial fluid: A promising new class of diagnostic biomarkers for osteoarthritis[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 11(3): 1338-1346.
- [43] NI W Y, JIANG C, WU Y Z, et al. CircSLC7A2 protects against osteoarthritis through inhibition of the miR-4498/TIMP3 axis[J]. *Cell Proliferation*, 2021, 54(6): e13047.
- [44] HUANG Z H, MA W M, XIAO J H, et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis[J]. *The Journal of Biochemistry*, 2020, 169(4): 467-475.
- [45] ZHU H M, HU Y H, WANG C D, et al. CircGCN1L1 promotes synoviocyte proliferation and chondrocyte apoptosis by targeting miR-330-3p and TNF- α in TMJ osteoarthritis[J]. *Cell Death and Disease*, 2020, 11: 284.
- [46] WU Y Z, HONG Z H, XU W B, et al. Circular RNA circPDE4D protects against osteoarthritis by binding to miR-103a-3p and regulating FGF18[J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(1): 308-323.
- [47] WU Q, YUAN Z H, MA X B, et al. Low expression of CircRNA HIPK3 promotes osteoarthritis chondrocyte apoptosis by serving as a sponge of miR-124 to regulate SOX8[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(15): 7937-7945.
- [48] XIAO O Y, DING Y Z, YU L, et al. Circ_SPG11 plays contributing effects on IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis and ECM degradation via miR-665 inhibition-mediated GREM1 upregulation[J]. *Clinical Immunology*, 2021, 233: 108889.
- [49] FENG M L, JING L, CHENG J B, 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]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476(10): 3623-3633.
- [50] ZHANG M, MOU L M, LIU S W, et al. Circ_0001103 alleviates IL-1 β -induced chondrocyte cell injuries by upregulating SIRT1 via targeting miR-375[J]. *Clinical Immunology*, 2021, 227: 108718.
- [51] ZHANG J L, CHENG F Y, RONG G X, et al. Circular RNA hsa_circ_0005567 overexpression promotes M2 type macrophage polarization through miR-492/SOCS2 axis to inhibit osteoarthritis progression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8920-8930.
- [52] ZENG J, ZHANG Z Z, LIAO Q, et al. CircPan3 promotes the ghrelin system and chondrocyte autophagy by sponging miR-667-5p during rat osteoarthritis pathogenesis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 719898.
- [53] SISU C. Pseudogenes as biomarkers and therapeutic targets in human cancers[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2021: 319-337.
- [54] LIU Q, HU X Q, ZHANG X, et al. The TMSB4 pseudogene LncRNA functions as a competing endogenous RNA to promote cartilage degradation in human osteoarthritis[J]. *Molecular Therapy*, 2016, 24(10): 1726-1733.
- [55] CHEETHAM S W, FAULKNER G J, DINGER M E. Overcoming challenges and dogmas to understand the functions of Pseudogenes[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2020, 21(3): 191-201.
- [56] 牛彦强,颜春鲁,安方玉,等.膝关节关节炎基因表达及中医药干预机制的研究进展[J].*中国骨质疏松杂志*,2020,26(4):585-589.
- [57] HEIDARI-BENI M, MORAVEJOLAHKAMI A R, GORGIAN P, et al. Herbal formulation "turmeric extract, black pepper, and ginger" versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. *Phytotherapy Research*, 2020, 34(8): 2067-2073.
- [58] 阿古达木,陈薇薇,徐杉,等.独活寄生汤临床运用及药理研究进展[J].*辽宁中医药大学学报*,2020,22(10):163-167.
- [59] 李涛.益气养血方治疗膝骨关节炎的临床观察及其对 LncRNA-UFC1/miR-34a/MMP-13 轴的影响[D].昆明:云南中医药大学,2021.
- [60] YAO J Y, LIU X T, SUN Y X, et al. Curcumin-alleviated osteoarthritic progression in rats fed a high-fat diet by inhibiting apoptosis and activating autophagy via modulation of microRNA-34a[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2021, 14: 2317-2331.
- [61] 张丽,张扬,王绪平,等.淫羊藿总黄酮调控 miR-34a-5p 保护成骨细胞脂多糖诱导性损伤的作用机制[J].*中国药理学通报*, 2020,36(8):1158-1164.
- [62] LIU F Y, WENG X P, LIN P D, et al. Duhuo Jisheng Decoction inhibits endoplasmic Reticulum stress in chondrocytes induced by tunicamycin through the downregulation of miR-34a[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 36(5): 1311-1318.
- [63] 张昊,余翔,任辉,等.左归丸调控 miR34a 对 BMSCs 成骨分化能力的影响[J].*辽宁中医杂志*,2018,45(6):1300-1304,1341.
- [64] 蒲超,张珊珊,吴青霞,等.姬松茸多糖上调 miR-382-3p 表达保护 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤[J].*中国药师*,2022,25(4):573-578.
- [65] 陈浩凡,马燕妮,陈健文,等.红花黄色素上调 miR-140-5p 影响 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞自噬、凋亡及炎性因子分泌的机制研究[J].*中国临床药理学杂志*,2021,37(24):3350-3353.
- [66] 廖军锋,王虹,吕晓宇.毛蕊异黄酮对人骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响[J].*广西医科大学学报*,2021,38(11):2133-2139.

(本文编辑 黎志清)