

MiR-21——骨再生及多种骨疾病的重要调控因子

<https://doi.org/10.12307/2021.121>

彭竣程¹, 华臻², 王建伟²

投稿日期: 2020-05-15

送审日期: 2020-05-19

采用日期: 2020-07-11

在线日期: 2021-01-30

中图分类号:

R459.9; R318; R681

文章编号:

2095-4344(2021)26-04198-06

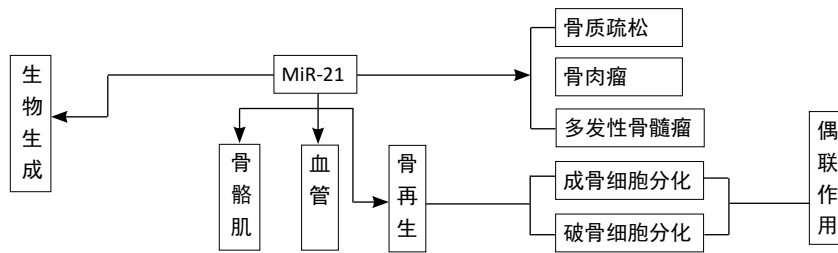
文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△综述 miR-21 的细胞靶点、调控骨再生的分子机制以及 miR-21 在骨骼疾病中的作用, 探究 miR-21 与骨生成代谢的关系, 进而为研究骨再生及临床治疗提供新的方向。

△ miR-21 作为骨再生及多种骨疾病调控因子的探索仍在实验阶段, 具体的分子通路途径及如何作用于临床还需进一步的后续研究。



文题释义:

miR-21: 作为具有调控功能的内源性非编码RNA之一, 于2001年由LAGOS-QUINTANA等在实验中检测证实; 此后研究发现miR-21及其靶基因与肿瘤关系密切, 并在组织生长分化、血管生成及炎症免疫等方面也具有重要作用。

骨再生: 是通过多种细胞和信号分子调控, 将受损组织恢复到其原始状态的生物学事件。再生过程主要通过膜内化骨与软骨内化骨完成, 其中多种细胞及细胞间通讯调控因子参与再生重建。

摘要

背景: MiR-21是由初级转录加工而成的非编码RNA, 在生长发育、癌症诊治、免疫反应、成骨分化及骨骼再生等生物学功能中发挥着重要作用。

目的: 综述骨中miR-21的细胞靶点、调控骨再生的分子机制以及miR-21在骨骼疾病中的作用。

方法: 以“miR-21, bone, osteogenic differentiation, osteoclast differentiation, skeletal muscle, bone regeneration”为英文检索词, 以“miR-21, 骨, 骨骼肌, 骨再生”为中文检索词, 由第一作者检索2000年至2020年4月PubMed数据库、中国知网、万方全文数据库, 查阅与miR-21实验研究相关的文献, 最终保留50篇文献进行综述。

结果与结论: ①近年来, miR-21除了作为癌基因被深入研究外, 在骨骼细胞增殖、分化、代谢等方面也受到广泛关注; ②具体来说, miR-21能通过调控转化生长因子β诱导基因等基因表达介导骨骼肌的生长发育; miR-21能通过靶向特定的信号通路和相关基因表达促进骨髓间充质干细胞的成骨作用; 还能通过c-Fos/抑癌基因程序性死亡因子4调控破骨细胞分化的正反馈, 促进RANKL诱导的破骨细胞形成; 亦可以调节树突状细胞的分化、间接调控缺氧诱导因子1α和血管内皮生长因子的表达介导干细胞成血管生成; ③除此之外, miR-21与骨质疏松、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、膝关节炎和强直性脊柱炎等骨病变密切相关。

关键词: 骨; miR-21; 骨再生; 骨骼肌; 基因; 细胞靶点; 综述

缩略语: 细胞外信号调节激酶: extracellular signal-regulated kinase, ERK; 磷酸酶及张力蛋白同源基因: phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN; 核因子κB受体激活剂配体: receptor activator of NF-κB ligand, RANKL

MicroRNA-21 — an important regulator of bone regeneration and various bone diseases

Peng Hongcheng¹, Hua Zhen², Wang Jianwei²

¹Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; ²Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, Jiangsu Province, China

Peng Hongcheng, Master candidate, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Wang Jianwei, MD, Chief physician, Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, Jiangsu Province, China

¹南京中医药大学, 江苏省南京市 210023; ²南京中医药大学无锡附属医院, 江苏省无锡市 214071

第一作者: 彭竣程, 男, 1995年生, 江苏省宜兴市人, 汉族, 南京中医药大学在读硕士, 主要从事创伤与骨关节病方面的研究。

通讯作者: 王建伟, 博士, 主任中医师, 南京中医药大学无锡附属医院, 江苏省无锡市 214071

<https://orcid.org/0000-0001-6695-8180> (彭竣程)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(81873320), 项目负责人: 王建伟; 无锡市卫计委科研项目(Q201708), 项目负责人: 华臻; 无锡市中医院青年创新托举计划(2017B001), 项目负责人: 华臻

引用本文: 彭竣程, 华臻, 王建伟. MiR-21——骨再生及多种骨疾病的重要调控因子[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(26):4198-4203.



Abstract

BACKGROUND: As a non-coding RNA processed by primary transcription, microRNA-21 (miR-21) plays an important role in biological functions such as growth and development, cancer diagnosis and treatment, immune response, osteogenic differentiation and bone regeneration.

OBJECTIVE: To review the cellular targets of miR-21 in bone, the molecular mechanisms that regulate bone regeneration, and the role of miR-21 in bone disease.

METHODS: With the keywords of “miR-21, bone, osteogenic differentiation of osteoclast differentiation, skeletal muscle, bone regeneration” in English and “miR-21, bone, skeletal muscle, bone regeneration” in Chinese, PubMed, CNKI, and WanFang databases were retrieved by the first author for articles regarding miR-21 published from 2000 to April 2020. Finally 50 articles were retained for review.

RESULTS AND CONCLUSION: In recent years, miR-21 has not only been deeply studied as an oncogene, but also received extensive attention in the proliferation, differentiation, metabolism and other aspects of bone cells. Specifically, miR-21 can mediate the growth and development of skeletal muscle by regulating the expression of transforming growth factor β induced gene and other genes. MiR-21 can promote the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting specific signaling pathways and related gene expression. It can also regulate the positive feedback of osteoclast differentiation through c-Fos/tumor suppressor gene programmed death factor 4, and promote the formation of osteoclasts induced by RANKL. It also regulates the differentiation of dendritic cells and indirectly regulates the expression of hypoxia inducible factor 1 α and vascular endothelial growth, which mediates the angiogenesis of stem cells. In addition, miR-21 is closely associated with osteoporosis, osteosarcoma, multiple myeloma, knee osteoarthritis and ankylosing spondylitis.

Key words: bone; miR-21; bone regeneration; skeletal muscle; gene; cellular target; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81873320 (to WJW); the Scientific Research Project of Wuxi Municipal Health and Family Planning Commission, No. Q201708 (to HZ); Youth Innovation Support Plan of Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2017B001 (to HZ)

How to cite this article: PENG HC, HUA Z, WANG JW. MicroRNA-21 — an important regulator of bone regeneration and various bone diseases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(26):4198-4203.

0 引言 Introduction

MicroRNAs(miRNAs) 是一类由约 22 个核苷酸 (nt) 组成的具有调控功能的内源性非编码 RNA, 在组织生长分化、血管生成及炎症免疫等方面具有重要意义, 对现在各疾病的分子生物学研究具有重要作用^[1]。其中 miR-21 一直以来被认作是一种原癌基因, 主要与癌症的发病机制密切相关, 然而最近研究表明 miR-21 能抑制心肌细胞和血管平滑肌细胞等非癌细胞的凋亡^[2]。此外, 新研究表明 miR-21 参与骨代谢调节的生理过程, 如血管生成、炎症免疫、成骨及破骨分化等; miR-21 的表达改变与骨的病理状态有关, 如绝经后骨质疏松症、骨肉瘤、多发性骨髓瘤及椎间盘退行性病变等。因此, 这篇综述讨论了 miR-21 在骨局部环境中的作用以及 miR-21 介导血管重构、成骨和破骨细胞分化的分子机制, 最后探讨了 miR-21 作为骨骼疾病生物标记物和治疗靶点的潜力。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者应用计算机检索 PubMed 数据库、知网、万方数据库中 2000 年至 2020 年 4 月出版的文献, 英文检索词为 “miR-21, bone, osteogenic differentiation, osteoclast differentiation, skeletal muscle, bone regeneration”; 中文检索词为 “miR-21, 骨, 骨骼肌, 骨再生”。

1.2 入选标准 ①论述 miR-21 与信号通路的文献; ②论述 miR-21 与骨再生基因靶点的文献; ③论述 miR-21 在骨疾病中作用的最新研究文献。

1.3 排除标准 重复性研究、与文章主题关系度低。

1.4 质量评估及数据的提取 通过上述计算机检索与手工检索, 共检索到 892 篇参考文献。按入选标准进行人工筛选, 经资料收集者互相评估纳入文献的有效性和适用性, 通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与主题相关性差及重复、

陈旧的文献, 最终纳入 50 篇文献, 纳入研究的文献包括研究原著、综述、临床试验、述论等。文献检索流程见图 1。

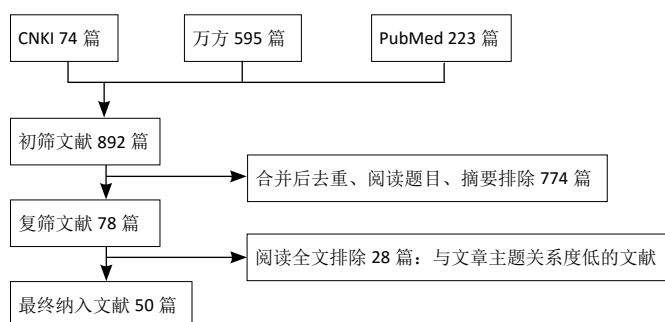


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 miR-21 的生物生成 目前 miRNA 的生成包括两个步骤: 在细胞核中产生前体 miRNA, 并将前体 miRNA 加工成细胞质中成熟的 miRNA。具体而言, miR-21 是由位于 TMEM49 基因的内含子区域中含有 miR-21 的基因编码, 在细胞核中通过 RNA 聚合酶 II 转录产生初级转录物 pri-miR-21, 然后在核内切酶 Drosha 及其辅因子 DiGeorge 关键区基因 8 的加工下, 形成 60-70 nt 的具有发夹结构的前体 miRNA(pre-miR-21), 此后该前体通过核转运受体 exportin 5 通过核孔转运到细胞质中。在细胞质中, 前体 miR-21 被核酸内切酶 Dicer 加工成一对 20 碱基的 miRNA 双链, 然后释放形成成熟的 miRNA 链和互补的乘客链(miRNA*)。然而, 由于单链成熟 miRNA 的热稳定性差, 易与其他相互作用的蛋白质(如 Dicer、TAR-RNA 结合蛋白和 Argonaute 蛋白)一起组装成 RNA 诱导的沉默复合物(RISC), 随后与之形成功能性的 miRISC 复合物, 进而通过与靶信使 RNA(mRNA) 上的 3'-非翻译区结合启动相关基因调控^[3]。

2.2 miR-21 在骨骼肌生长发育及血管重构中的作用 骨骼肌的生长发育、修复再生过程复杂, 主要是成肌细胞增殖分化、

多核肌管融合和成肌纤维、肌肉生成,过程中除了大量生长因子及肌源性调节因子参与外,现研究表明,miRNAs也作为重要的调节因子参与其中,如miR-1/206、miR-133a/133b、miR-124等。例如,在针对miR-21的实验研究中,CHEN等^[4]通过脊椎动物斑马鱼生长发育的研究,发现miR-21对骨骼肌组织也存在差异表达,特别是在胚胎很早期就开始表达,并且达到所有miRNA的40%。还有对猪骨骼肌生长研究也证实miR-21对肌纤维形成生长有一定促进作用,转化生长因子 β 诱导基因作为miR-21的一个靶基因,可能通过转化生长因子 β /MAPK信号通路,在miR-21的作用下形成正反馈回路,促进肌细胞的增殖分化^[5]。另外,在失神经骨骼肌萎缩的研究中,作者认为miR-21作用于转化生长因子 β 1/Smad信号通路上的转化生长因子 β 1、转化生长因子 β 受体2、Smad7靶点,通过抑制miR-21的表达,其靶基因Smad7表达下调,所观察到的小鼠腓肠肌肌纤维面积增加^[6]。此外,HAIDER等^[7]研究发现miR-21在大鼠骨骼肌中介导细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)-信号转导及转录激活因子3信号通路,通过调控下游基因白细胞介素11,增加大鼠骨骼肌中单位体积的血细胞数,对肌原细胞也有促进作用。

除了介导骨骼肌的生长,miR-21在血管重构中也起着重要的调节作用。有研究表明,miR-21可以通过调控内皮细胞的凋亡而影响其生理功能,进一步研究发现可能通过其靶基因磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)发挥促进内膜增生的作用,以及通过抑癌基因程序性死亡因子4激活ERK/核因子 κ B p65细胞信号通路抗内皮细胞凋亡^[8-10],并且血流剪切力可以影响内皮细胞miR-21的表达^[11]。miR-21还能干预血管平滑肌细胞的增殖和迁移,作者发现抑制miR-21能抑制细胞增殖,其作用可能是通过血小板衍生因子BB调控^[8]。此外,王飞^[12]采用EdU增殖检测与Annexin V-PE/7-AAD的方法检测分析发现抑制miR-21表达会明显促进血管调控成纤维细胞和肌成纤维细胞的凋亡,并且是通过Caspase-3途径诱导发生。作为人类基因组中能间接调控缺氧诱导因子1 α 和血管内皮细胞生长因子表达的miRNA之一,miR-21很可能是临床上治疗血管损伤修复的潜在靶点。

2.3 miR-21介导骨再生和稳态的作用 骨再生是通过多种细胞和信号分子调控,将受损组织修复到其原始状态的生物学事件,在此过程中,组织修复活动涉及成骨细胞、破骨细胞、骨细胞和血管内皮细胞等。骨再生由细胞间通讯调控,越来越多的研究表明miRNA和外泌体在骨重塑中具有调节作用。例如,有研究发现骨髓微环境中的骨祖细胞中Dicer1缺损可抑制成骨细胞分化并诱导骨髓增生异常综合征和急性髓细胞性白血病^[13];由于Dicer作为miRNA加工中的关键酶,侧面证实了miRNA在骨再生和重塑的调控作用。事实上,进一步研究表明,miR-21及其外泌体miR-21直接参与调节骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的表达,调节着骨组织的

动态平衡^[14]。

2.3.1 miR-21调节成骨细胞分化 近年来研究表明,miRNAs能干预多种细胞的成骨分化,在骨再生过程中调节其转录因子及靶基因表达,其中miR-21在成骨细胞分化中具有重要作用。研究发现,骨髓间充质干细胞作为一种能在不同诱导条件下具有向不同细胞系进行多向分化潜能的干细胞,miR-21能够促进其成骨分化及体内异位成骨能力^[15]。早期研究表明,miR-21上调增加了大鼠骨髓间充质干细胞中的骨桥蛋白和碱性磷酸酶的表达,并且促进成骨矿化^[16]。此外,研究还表明,miR-21促进体内外的成骨作用,通过miR-21-5p进一步证实了这种作用。miR-21-5p促进成骨细胞分化标志物(I型前胶原氨基末端前肽、Runx2和骨钙素)的生成,对成骨细胞分化具有正向调控作用^[17]。随后,其他研究显示敲除小鼠miR-21基因后,骨髓间充质干细胞成骨分化能力减弱,成骨矿化基质差,小鼠颅骨形成受损,从而验证miR-21是成骨分化的正向调控因子^[18]。

越来越多研究表明,miR-21通过靶向特定靶基因调节成骨,其中一个靶基因是Spry2,它是成骨细胞分化的关键调控因子。杨楠^[19]发现过表达miR-21可以通过抑制受体酪氨酸激酶信号通路的调节基因Spry2和ERK/MAPK信号传导的相互作用上调成骨相关基因核心结合因子亚单位 α 1,促进间充质干细胞的成骨分化。此后,进一步研究表明,Spry1也是人骨髓间充质干细胞miR-21的重要靶点,抑制miR-21直接与Spry1的3'UTR位点结合能促进Spry1蛋白表达,显著降低成骨特异性基因Runx2和Osterix的表达,负向调控MAPK/ERK、成纤维细胞生长因子介导骨髓间充质干细胞的成骨分化^[20]。此外,还发现miR-21作为内源性调节因子能够精确调控骨形态发生蛋白9介导的信号转导,通过激活Smad1/5/8使其磷酸化,并与Smad4结合促进成骨相关转录因子的表达^[21-22]。另有报道miR-21靶点是Smad家族的成员。在WEI等^[23]的研究中,Smad5作为上游调节位点,miR-21过表达下调人牙周膜干细胞中Smad5蛋白水平,负向促进Runx2、碱性磷酸酶、成骨细胞特异性转录因子和骨钙素29的表达。更重要的是,研究还发现Smad7可以激活核因子 κ B和STAT1抑制转化生长因子 β 信号,miR-21能调节该靶蛋白促进成骨细胞分化和矿化,由此可见,miR-21与转化生长因子 β 通路可通过Smad7形成正反馈调节闭合回路^[24-25]。最后,研究表明激活素受体II b也是miR-21的靶基因,WEI等^[26]在研究机械牵张对牙周膜干细胞中miRNAs的表达与成骨作用时,发现通过增强或抑制miR-21水平,可以调节机械拉伸对牙周膜组织中激活素受体II b蛋白水平的抑制作用,从而改变牙周膜干细胞的成骨分化。由此可见,miR-21是一个机械敏感基因。

2.3.2 miR-21调节破骨细胞分化 破骨细胞是来源于造血干细胞-单核-巨噬细胞系的多核骨吸收细胞^[27],同成骨细胞一样在骨再生重建中扮演重要角色,两者相互调节支持骨内稳态。研究报道,破骨细胞的形成和分化受到核因子 κ B受

体激活剂配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 和巨噬细胞集落刺激因子的调控^[28]。与此相关的是,最近有研究表明了 miR-21 在控制破骨细胞形成和分化方面具有重要调节作用。例如, WANG 等^[29] 在研究 RANKL 诱导 RAW264.7 破骨细胞前体细胞分化过程中,发现 miR-21 通过干预靶基因 PTEN 这个负性调节因子,激活 PI3K/Akt 信号通路,从而促进破骨细胞生成和骨吸收。此外,研究证实转录因子 c-Fos 能上调 miR-21 的表达,一方面通过活化蛋白 1 与 miR-21 结合促破骨细胞分化^[30],另一方面降低抑癌基因程序性死亡因子 4 蛋白的表达,进而消除 c-Fos 对 RANKL 诱导下破骨细胞生成的抑制作用,因此, c-Fos/miR-21/PDCD4 形成一个调控破骨细胞生成的正反馈通路^[31]。更多研究表明, miR-21 能靶向 Fas 配体介导破骨前作用;亦能靶向 Spry1 调节成骨细胞 ERK 信号,间接调控 RANKL 和骨保护素的表达水平^[32-33]。综上表明, miR-21 是 miRNAs 中调节破骨细胞分化的重点因子。

2.3.3 miR-21 对成骨-破骨细胞的耦联作用 目前许多研究已经证实 miR-21 在成骨细胞和破骨细胞中的双重作用,但对于其耦联作用的研究尚不明朗,缺少系统模型。例如, miR-21 在骨髓间充质干细胞、脐血间充质干细胞中能靶向不同位点、信号通路促进成骨分化,然在牙周膜组织间充质干细胞中却抑制成骨分化潜能。miR-21 现已被明确是前体细胞向成骨细胞分化的重要调控因子, SMIESZEK 等^[34] 通过建立 MC3T3 与 4B12 的间接共同培养模型研究 miR-21 如何分化成骨细胞和破骨细胞之间的旁分泌作用,研究表明成骨细胞中 miR-21 抑制可能减少破骨细胞存活所需的旁分泌信号^[35],进而影响细胞外基质矿化。进一步研究还发现 miR-21 抑制对骨桥蛋白、骨钙素和 Runx-2 等成骨标志物 mRNA 水平的影响,这些成骨相关基因反过来影响破骨-成骨细胞之间的相关作用,例如, Runx-2 对不同成骨分化时期的正负反馈不同,可能 miR-21 作为其调节因子的作用也随其发生改变; miR-21 的抑制与骨桥蛋白减少有关,会影响破骨细胞存活,而骨桥蛋白对旁分泌信号产生的成骨抑制效应又会抑制骨矿化形成^[36]。miR-21 的表达抑制减弱了前成骨细胞的旁分泌活性,这可能与前破骨细胞凋亡增加有关,而这种双重作用很有可能是由于 RANKL (受 RUNX-2 控制表达)、骨桥蛋白的动态调节导致。因此, miR-21 对成骨-破骨细胞的耦联作用还需要建立更多稳定的模型来进一步研究。

2.4 miR-21 在骨骼疾病中的作用 骨疾病是由于骨内环境稳态遭到破坏所致。例如,骨再生重塑功能下降所致的骨质疏松症、关节间机械磨损所致无菌性骨关节炎、肿瘤因子介入生长所致多发性骨髓瘤和骨肉瘤等。近年来,越来越多的研究表明, miRNAs 在疾病中起着重要的调控作用。下面简述 miR-21 在肌肉骨骼疾病发病机制中的作用,包括绝经后骨质疏松症、骨肉瘤及多发性骨髓瘤等疾病。

2.4.1 骨质疏松 骨质疏松症是在单位体积内骨量减少,骨再生与骨吸收的动态平衡紊乱,目前它作为一种多发慢性病,

缺少有效的预防治疗方案。近年来,研究表明 miR-21 在骨质疏松患者血清中存在差异性表达,因此被视为治疗骨质疏松症的新靶点。重要的是, miR-21 与雌激素缺乏的绝经后骨质疏松症密切相关,在实验研究中绝经后骨质疏松症患者血液中肾上腺髓质素和细胞因子信号转导抑制分子的表达显著下调,推测绝经后骨质疏松症与下调的肾上腺髓质素通过减少成骨细胞增殖和下调的细胞因子信号转导抑制分子 3 可能抑制破骨细胞形成有关^[37]。

miR-21 作为成骨细胞的正向调节因子已经在许多研究中报道,这些研究不仅表明 miR-21 可能是骨质疏松症潜在的治疗靶点,而且还能作为骨质疏松症的诊断工具。的确, ZHAO 等^[38] 证明了 miR-21 在骨质疏松症患者中呈低水平表达,其促成骨分化的作用能够有效防治骨质疏松症。此外, KELCH 等^[39] 研究发现 miR-21-5p 与骨密度显著相关,并且可以清楚区分非骨质疏松、骨质减少和骨质疏松患者,因此, miR-21 可作为骨质疏松症高度敏感的生物标记物应用于临床诊断。这些研究为 miR-21 靶向骨质疏松的诊断与治疗提供了令人信服的数据支撑。

2.4.2 骨肉瘤 骨肉瘤是一种源于间充质干细胞的恶性骨肿瘤,具有成骨分化和类骨再生的特点。目前,由于骨肉瘤生长快、转移强、治愈率低的特点,许多研究者不断探究其新型治疗方式。有趣的是,多数 miRNAs 作为肿瘤抑制因子和癌基因被证实是在骨肉瘤发展和转移中具有调节作用。最近研究表明 miR-21 能负性调节肿瘤抑制基因和凋亡蛋白 (重组人原肌球蛋白 1、抑癌基因程序性死亡因子 4、组织金属蛋白酶抑制因子 3、人凋亡相关因子配体、人不均一核糖核蛋白 K 和 PTEN) 的表达^[40]。ZHAO 等^[41] 研究 85 例骨肉瘤患者发现骨组织中 miR-21 的表达显著上调,是骨肉瘤早期诊断的良好生物标记物。进一步研究发现, miR-21 通过调节 RECK 信号通路下游分子或 RECK 基因的甲基化影响骨肉瘤侵袭和转移。实验研究证实 miR-21 能通过抑制其靶基因磷酸酶基因激活 PI3K/Akt 通路,调节骨肉瘤转移和生存^[42]。此外,研究还发现 miR-21-5p 通过直接靶向 X-特异性转录本序列中的基因结合位点调节抑癌基因程序性死亡因子 4 的表达,抑制骨肉瘤细胞生长和转移^[43]。总之, miR-21 在骨肉瘤中有着明确的分子特征,因此, miR-21 作为新的生物标志物和治疗靶点对临床预后诊疗有着重要影响。

2.4.3 多发性骨髓瘤 多发性骨髓瘤是一种源于 B 细胞系的恶性血浆肿瘤,具有骨髓浆细胞增殖和单克隆免疫球蛋白增生的特点。在疾病进展中,多发性骨髓瘤细胞释放可溶性因子影响间充质干细胞和成骨细胞的表达,进而出现多处溶骨性骨损伤,显著增加病理性骨折风险。如今越来越多研究证实了 miR-21 对多发性骨髓瘤的发生、发展及预后有着至关重要的影响。

CHENG 等^[44] 研究证实,多发性骨髓瘤患者浆细胞中的 miR-21 水平明显高于正常对照组。研究还报道多发性骨髓瘤外泌体中含有高表达的 miR-21,显著调节间充质干细胞的

增殖、癌相关成纤维细胞转化和白细胞介素 6 的分泌,有助于支持多发性骨髓瘤存活^[45]。更进一步研究其机制,miR-21 能够介导 Spry2 基因靶标抑制 ERK1/2 的磷酸化,从而抑制多发性骨髓瘤的细胞生长和血管生成^[46]。此外,PTEN、RECK 等抑癌基因以及 PI3K/Akt/eNOS/VEGF、FIH/HIF、MAPK/ERK 等信号通路治疗多发性骨髓瘤正在被广泛研究。因此,miR-21 可能是未来治疗多发性骨髓瘤的新方向。

2.4.4 其他骨相关疾病 随着对 miRNAs 的深入研究,发现 miR-21 在其他骨相关疾病中也有着作为生物标志物与治疗靶点的潜能。例如, HOSHIKAWA 等^[47] 在关节内注射 miR-21 抑制剂发现对膝骨关节炎疼痛有显著镇痛作用,研究证实滑膜组织释放的 miR-21 能通过 TLR7 激活骨关节炎的炎症疼痛,因此抑制 miR-21 能够为骨关节炎提供新的镇痛方式。在项系统的回顾性研究中, miR-21 被证实是强直性脊柱炎中一种能诱导破骨细胞活化并导致骨质丢失的 miRNA,具体机制可能是通过 JAK2/STAT3 信号通路的相互作用介导强直性脊柱炎的炎症和骨形成过程^[48]。此外,潘东晟等^[49] 假设 miR-21 能够调控椎间盘变性中髓核细胞的自噬活动,实验观察到细胞中 PTEN、PI3K 及 AKT 的蛋白表达显著提高,差异有显著性意义。故此, miR-21 能靶向沉默 PTEN,促进 PI3K 和 AKT 发生磷酸化,从而激活 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,最终抑制椎间盘退变细胞自噬。尽管目前对 miR-21 在骨疾病中的发生进展机制还未研究透彻,但 miRNAs 作为骨相关疾病的基因靶点为临床诊治开启了新思路。

3 总结 Conclusion

目前,分子基因领域的研究如火如荼,特别是 miR-21 作为分子细胞的关键调节因子,其重要性在肌肉骨骼研究中被广泛认可。miR-21 可调节骨骼肌生成、血管重构和成骨-破骨细胞分化,并直接参与骨再生等相关疾病的诊治过程。作为微小非编码 RNA,miR-21 靶向相应的信号通路和特定的基因表达参与骨再生过程以及多种骨疾病的生物调控。此外,最新研究表明 miR-21-5p 对促进透明软骨形成有一定影响^[50],这也进一步明确 miR-21 对骨再生中多种类型骨具有调控作用。但是,miR-21 在多种骨疾病中调节靶点和信号通路的机制还未完全探究清楚,需要进一步的实验研究证实。最后,对 miR-21 抑制剂等临床治疗药物也需要更详细的研究,为改善肌肉骨骼疾病诊治方式提供新的启发和思路。

致谢: 感谢南京中医药大学在读硕士李雨真帮助数据整理,李超、王胜茹提供写作与修改指导。

作者贡献: 第一、第二作者辅助综述构思及设计,第一作者完成资料分析与整理,第一作者成文,第二作者修改指导,通讯作者校审。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金面上项目(81873320)、无锡市卫计委科研项目(Q201708)及无锡市中医医院青年创新托举计划(2017B001)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-297.
- [2] SELCUKLU SD, DONOGHUE MT, SPILLANE C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 4):918-925.
- [3] KAPINAS K, DELANY AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):220.
- [4] CHEN PY, MANNINGA H, SLANCHEV K, et al. The developmental miRNA profiles of zebrafish as determined by small RNA cloning. *Genes Dev*. 2005;19(11):1288-1293.
- [5] 梁如意. miR-21 对猪骨骼肌生长发育调控的研究[D]. 南京:南京农业大学,2011.
- [6] 刘非. miR-21 调控 TGFβ1/Smad 信号通路对失神经支配骨骼肌萎缩纤维化的作用[D]. 上海:第二军医大学,2016.
- [7] HAIDER KH, IDRIS NM, KIM HW, et al. MicroRNA-21 is a key determinant in IL-11/Stat3 anti-apoptotic signalling pathway in preconditioning of skeletal myoblasts. *Cardiovasc Res*. 2010;88(1):168-178.
- [8] CHENG Y, LIU X, ZHANG S, et al. MicroRNA-21 protects against the H(2)O(2)-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47(1):5-14.
- [9] CHENG Y, ZHU P, YANG J, et al. Ischaemic preconditioning-regulated miR-21 protects heart against ischaemia/reperfusion injury via anti-apoptosis through its target PDCD4. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):431-439.
- [10] 徐晓娜. miR-21 在内皮细胞凋亡中的作用及波生坦干预作用的分子机制[D]. 天津:天津医科大学,2017.
- [11] ROY S, KHANNA S, HUSSAIN SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res*. 2009;82(1):21-29.
- [12] 王飞. 血管外膜成纤维细胞 miR-21 在血管重构中的作用及其机制的研究[D]. 济南:山东大学,2012.
- [13] OZDOGAN H, GUR DEDEOGLU B, OZTEMUR ISLAKOGLU Y, et al. DICER1 gene and miRNA dysregulation in mesenchymal stem cells of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res*. 2017;63:62-71.
- [14] LI X, GUO L, LIU Y, et al. MicroRNA-21 promotes osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the Smad7-Smad1/5/8-Runx2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(2):928-933.
- [15] 杨楠,周威,王光,等. miR-21 调控人骨髓间充质干细胞成骨分化的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志,2015,25(8):465-471.
- [16] SUN Y, XU L, HUANG S, et al. miR-21 overexpressing mesenchymal stem cells accelerate fracture healing in a rat closed femur fracture model. *Biomed Res Int*. 2015;2015:412327.
- [17] 李录军. miR-21-5p 在诱导缺氧环境中成骨细胞分化凋亡关系的分子机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2018.

- [18] LI X, GUO L, LIU Y, et al. MicroRNA-21 promotes osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the Smad7-Smad1/5/8-Runx2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(2):928-933.
- [19] 杨楠. miR-21 及其靶基因 Sprouty1 调控人骨髓间充质干细胞成骨分化的机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [20] MEI Y, BIAN C, LI J, et al. miR-21 modulates the ERK-MAPK signaling pathway by regulating SPRY2 expression during human mesenchymal stem cell differentiation. *J Cell Biochem*. 2013;114(6):1374-1384.
- [21] RAHMAN MS, AKHTAR N, JAMIL HM, et al. TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res*. 2015;3:15005.
- [22] SONG Q, ZHONG L, CHEN C, et al. miR-21 synergizes with BMP9 in osteogenic differentiation by activating the BMP9/Smad signaling pathway in murine multilineage cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(6):1497-1506.
- [23] WEI F, YANG S, GUO Q, et al. MicroRNA-21 regulates Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells by targeting Smad5. *Sci Rep*. 2017;7(1):16608.
- [24] LI Q, ZHANG D, WANG Y, et al. MiR-21/Smad 7 signaling determines TGF- β 1-induced CAF formation. *Sci Rep*. 2013;3:2038.
- [25] YANG YJ, CHUANG CC, YANG HB, et al. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF κ B pathways. *BMC Microbiol*. 2012;12:38.
- [26] WEI F, LIU D, FENG C, et al. microRNA-21 mediates stretch-induced osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells. *Stem Cells Dev*. 2015;24(3):312-319.
- [27] DRISSI H, SANJAY A. The multifaceted osteoclast; far and beyond bone resorption. *J Cell Biochem*. 2016;117(8):1753-1756.
- [28] CHAI L, ZHOU K, WANG S, et al. Psoralen and Bakuchiol Ameliorate M-CSF Plus RANKL-Induced Osteoclast Differentiation and Bone Resorption Via Inhibition of AKT and AP-1 Pathways in Vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(5):2123-2133.
- [29] WANG S, LIU Z, WANG J, et al. miR 21 promotes osteoclastogenesis through activation of PI3K/Akt signaling by targeting Pten in RAW264.7 cells. *Mol Med Rep*. 2020;21(3):1125-1132.
- [30] FUJITA S, ITO T, MIZUTANI T, et al. miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Mol Biol*. 2008;378(3):492-504.
- [31] SUGATANI T, VACHER J, HRUSKA KA. A microRNA expression signature of osteoclastogenesis. *Blood*. 2011;117(13):3648-3657.
- [32] SUGATANI T, HRUSKA KA. Down-regulation of miR-21 biogenesis by estrogen action contributes to osteoclastic apoptosis. *J Cell Biochem*. 2013;114(6):1217-1222.
- [33] MAO XH, CHEN M, WANG Y, et al. MicroRNA-21 regulates the ERK/NF- κ B signaling pathway to affect the proliferation, migration, and apoptosis of human melanoma A375 cells by targeting SPRY1, PDCD4, and PTEN. *Mol Carcinog*. 2017;56(3):886-894.
- [34] SMIESZEK A, MARCINKOWSKA K, PIELOK A, et al. The Role of miR-21 in Osteoblasts-Osteoclasts Coupling In Vitro. *Cells*. 2020;9(2):479.
- [35] CHEN X, WANG Z, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. 2018;59(2):99-107.
- [36] LUUKKONEN J, HILLI M, NAKAMURA M, et al. Osteoclasts secrete osteopontin into resorption lacunae during bone resorption. *Histochem Cell Biol*. 2019;151(6):475-487.
- [37] FEI Q, BAI X, LIN J, et al. Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in postmenopausal osteoporosis. *Int J Mol Med*. 2018;41(6):3537-3550.
- [38] ZHAO Z, LI X, ZOU D, et al. Expression of microRNA-21 in osteoporotic patients and its involvement in the regulation of osteogenic differentiation. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):709-714.
- [39] KELCH S, BALMAYOR ER, SEELIGER C, et al. miRNAs in bone tissue correlate to bone mineral density and circulating miRNAs are gender independent in osteoporotic patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):15861.
- [40] ZHENG W, ZHAO J, TAO Y, et al. MicroRNA-21: A promising biomarker for the prognosis and diagnosis of non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2018;16:2777-2782.
- [41] ZHAO H, YAN P, WANG J, et al. Clinical significance of tumor miR-21, miR-221, miR-143, and miR-106a as biomarkers in patients with osteosarcoma. *Int J Biol Markers*. 2019;34(2):184-193.
- [42] SEKAR D, MANI P, BIRUNTHA M, et al. Dissecting the functional role of microRNA 21 in osteosarcoma. *Cancer Gene Ther*. 2019;26(7-8):179-182.
- [43] ZHANG R, XIA T. Long non-coding RNA XIST regulates PDCD4 expression by interacting with miR-21-5p and inhibits osteosarcoma cell growth and metastasis. *Int J Oncol*. 2017;51(5):1460-1470.
- [44] CHENG Q, LI X, LIU J, et al. Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a. *Stem Cells Int*. 2017;2017:9012152.
- [45] HANDA H, MURAKAMI Y, ISHIHARA R, et al. The Role and Function of microRNA in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1738.
- [46] YAO Y, LUO J, BIAN Y, et al. Sprouty2 regulates proliferation and survival of multiple myeloma by inhibiting activation of the ERK1/2 pathway in vitro and in vivo. *Exp Hematol*. 2016;44(6):474-482.e2.
- [47] HOSHIKAWA N, SAKAI A, TAKAI S, et al. Targeting Extracellular miR-21-TLR7 Signaling Provides Long-Lasting Analgesia in Osteoarthritis. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:199-207.
- [48] ZOU YC, YAN LM, GAO YP, et al. miR-21 may Act as a Potential Mediator Between Inflammation and Abnormal Bone Formation in Ankylosing Spondylitis Based on TNF- α Concentration-Dependent Manner Through the JAK2/STAT3 Pathway. *Dose Response*. 2020;18(1):1559325819901239.
- [49] 潘东晟, 张永峰, 吕艳红, 等. 过表达 MicroRNA-21 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路调控人退变髓核细胞自噬的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(14):2626-2631.
- [50] ZHU H, YAN X, ZHANG M, et al. miR-21-5p protects IL-1 β -induced human chondrocytes from degradation. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):118.

(责任编辑: GD, ZN, SX)