

MiRNAs 在骨关节炎发生发展中的调控作用

<https://doi.org/10.12307/2021.304>

王伟康, 刘晓冬, 周长林, 田 军

投稿日期: 2020-11-07

送审日期: 2020-11-26

采用日期: 2020-12-31

在线日期: 2021-04-08

中图分类号:

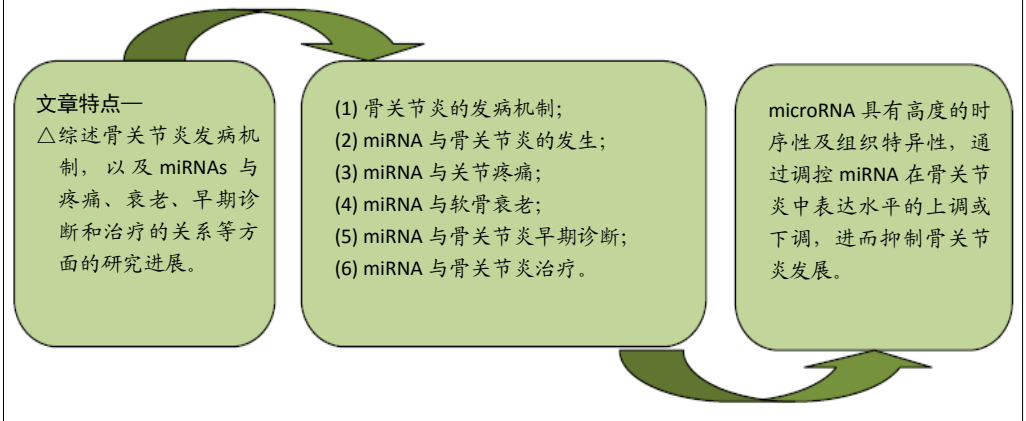
R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2021)35-05709-07

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

微小RNA(microRNA, miRNA): 是一种小的非编码单链RNA, 其长度为21-23个核苷酸。在秀丽隐杆线虫中鉴定出首个miRNA后, 已有超过1 000个miRNA在人类和小鼠中被发现, 这些miRNA与疾病和正常细胞生理有关。人类60%以上的蛋白质编码基因受miRNAs调控, 这意味着miRNAs在基因表达调控中起着重要而核心的作用。

细胞自噬: 是一种分解代谢的方式, 主要指双层膜液泡吞噬需降解的细胞成分成为自噬小体, 然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体并降解细胞内物质的过程。降解后的产物重新用于机体合成和代谢, 自噬是机体在应激状态下防止细胞死亡的保护机制, 且有利于维持细胞活性与稳态。

摘要

背景: 研究表明, miRNAs在炎症介导的疾病调控机制中具有重要意义, 其参与细胞分化、凋亡、增殖、脂肪代谢、炎症、免疫应答等一系列的重要过程。

目的: 从骨关节炎发病机制, 以及 miRNAs 与疼痛、衰老、早期诊断和治疗的关系等方面的研究进展对 miRNAs在骨关节炎发生发展中的作用进行了综述, 为骨关节炎的诊断及防治提供新思路。

方法: 检索知网数据库(CNKI)、维普数据库及万方数据平台、PubMed数据库、Biosos Preview数据库(BP)及Web of Science数据库(SCIE)1990至2020年的相关文章; 英文检索词为“Osteoarthritis; miRNAs; Chondrocytes; Gene therapy”; 中文检索词为“骨关节炎; miRNAs; 软骨细胞; 基因治疗”, 对检索词进行组合后检索相关文章, 排除重复性研究及年代久远的文献, 最终纳入76篇符合标准的文献。

结果与结论: ①miRNAs是一类非编码蛋白质的小分子RNA, 广泛存在于各种真核生物的细胞中。微小RNA广泛参与转录后基因水平的调控, 由于与靶基因的结合而影响生物学过程及细胞信号传导, 在骨关节炎的病程发展中起着非常重要的作用; ②microRNA具有高度的时序性及组织特异性, 通过调控miRNA在骨关节炎中表达水平的上调或下调, 进而抑制骨关节炎发展。虽然microRNA在骨关节炎中的作用机制已有大量研究, 但具体机制仍然不是非常明确。

关键词: 骨关节炎; miRNAs; 软骨细胞; 基因治疗; 综述

缩略语: 高迁移率族蛋白B1: high mobility group protein box-1, HMGB1

Regulatory role of microRNAs in the occurrence and development of osteoarthritis

Wang Weikang, Liu Xiaodong, Zhou Changlin, Tian Jun

Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Wang Weikang, Master candidate, Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Tian Jun, Master, Professor, Chief physician, Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that microRNAs play an important role in the regulation of inflammation-mediated diseases. miRNAs are involved in a series of processes such as cell differentiation, apoptosis, proliferation, fat metabolism, inflammation, and immune response.

哈尔滨医科大学附属第二医院骨外九科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

第一作者: 王伟康, 男, 1993年生, 汉族, 黑龙江省绥化市人, 哈尔滨医科大学在读硕士, 主要从事骨外科(骨创伤)研究。

通讯作者: 田军, 硕士, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院骨外九科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

<https://orcid.org/0000-0002-0925-482X> (王伟康)

引用本文: 王伟康, 刘晓冬, 周长林, 田军. 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.



OBJECTIVE: To review the roles of microRNAs in the occurrence and development of osteoarthritis from the pathogenesis of osteoarthritis and the relationship between microRNAs and pain, aging, early diagnosis and treatment, so as to provide new ideas for the diagnosis, prevention and treatment of osteoarthritis.

METHODS: CNKI, VIP, WanFang, PubMed, Biosos Preview and Web of Science were searched for relevant literatures published from 1990 to 2020. The search terms were "Osteoarthritis; miRNAs; Chondrocytes; Gene therapy" in Chinese and English, respectively. After excluding repetitive and obsolete literatures, 76 literatures meeting the inclusion criteria were finally selected.

RESULTS AND CONCLUSION: MicroRNA is a kind of non-coding protein small molecule RNA, which widely exists in various eukaryotic cells. MicroRNA is widely involved in the regulation of post-transcriptional genes, affects biological processes and cellular signal transduction due to its binding to target genes, and plays a very important role in the development of osteoarthritis. MicroRNAs participate in the regulation of post-transcriptional genes, affects cellular signal transduction and biological processes by binding to target genes, and plays an important regulatory role in the occurrence and development of osteoarthritis. Although the role of microRNAs in osteoarthritis has been studied a lot, the specific mechanism is still unclear.

Key words: osteoarthritis; microRNAs; chondrocyte; gene therapy; review

How to cite this article: WANG WK, LIU XD, ZHOU CL, TIAN J. Regulatory role of microRNAs in the occurrence and development of osteoarthritis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(35):5709-5715.

0 引言 Introduction

骨关节炎是一种在中老年人群中广泛流行的慢性退行性疾病^[1]。中国60岁以上人群骨关节炎的患病率为50%，75岁以上人群患病率达80%，且该病的致残率高达53%^[2]，预计到2030年将成为普通人群中导致残疾的单一最大原因^[3]。骨关节炎主要临床表现为关节疼痛、僵硬、畸形和功能障碍，其病理变化为软骨细胞变性破坏、细胞外基质降解、滑膜液炎症改变以及关节周围骨赘形成^[4]。有相关研究表明，在人类生命活动中，miRNAs参与细胞分化、凋亡、增殖、脂肪代谢、炎症、免疫应答等一系列的重要过程^[5]。miRNAs在炎症介导的疾病的调控机制中具有重要意义，特别是在骨关节炎中的作用近年来成为研究的热点，文章对miRNAs在骨关节炎发生发展中的相关作用作如下综述，为骨关节炎的预防及治疗提供理论依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 检索中文和外文数据库，包括知网数据库(CNKI)、维普数据库及万方数据平台，PubMed数据库、Biosos Preview数据库(BP)及Web of Science数据库(SCIE)；检索时间范围为1990至2020年；英文检索词为“Osteoarthritis; miRNAs; Chondrocytes; Gene therapy”；中文检索词为“骨关节炎; miRNAs; 软骨细胞; 基因治疗”。经过检索词组合[(Osteoarthritis)AND(miRNAs), (Chondrocytes)AND(miRNAs), (Gene therapy) AND (miRNAs) AND(Osteoarthritis), (骨关节炎)AND(miRNAs), (软骨细胞)AND(miRNAs), (骨关节炎)AND(miRNAs)AND(基因治疗)]后检索，共检索到英文1556余篇，中文282篇。

1.2 文献入选标准

纳入标准：①与骨关节炎的发病机制相关的文献；②miRNA与骨关节炎发生相关的文献；③miRNA与关节疼痛相关的文献；④miRNA与软骨衰老相关的文献；⑤miRNA与骨关节炎早期诊断相关的文献；⑥miRNA与骨关节炎治疗相关的文献。

排除标准：①重复性研究；②年代久远的文献；③与此次综述内容关系不密切的文献；④查看不到全文的文献。

1.3 质量评估 对检索到的1838篇文献进行筛选，通过阅读文题、摘要及全文的初筛和二次筛选，以近5年的文献为

主要入选文献(>65%)，按照纳入排除标准最终纳入76篇符合标准的文献。文献筛选流程图见图1。

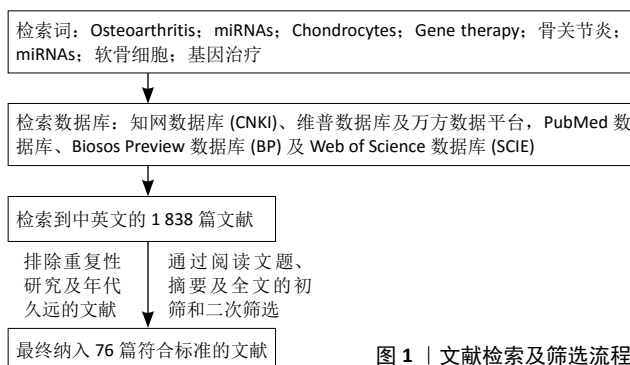


图1 | 文献检索及筛选流程图

2 结果 Results

2.1 骨关节炎的发病机制 骨关节炎发病率和致残性较高，对患者机体功能和生活质量产生严重影响，但到目前为止其发病机制尚不明确。骨关节炎类的致病因素复杂多样，包括机械、遗传和环境因素，如年龄、性别、肥胖、吸烟、饮酒、激素、感染、创伤、炎症等，这些因素都会使骨关节炎的患病风险增加^[6]，可能导致了软骨细胞的破坏，细胞外基质降解和软骨下骨合成失衡，致软骨损伤和骨关节炎的形成^[7]。在遗传方面，骨关节炎遗传性较强，遗传率可高达40%~65%。在分子水平致病机制方面，与微小RNA、炎症因子、基质金属蛋白酶、脂肪因子、信号通路、生长因子等息息相关。骨关节炎的病理表现主要为软骨和软骨下骨退变、滑膜炎症及骨赘形成。软骨的变性是最根本且较早表现在骨关节炎中的，软骨细胞是唯一存在关节软骨中的细胞类型，其作用表现在维持骨、软骨、关节的结构及其功能等方面^[8]。软骨细胞自噬也调控着软骨细胞凋亡启动过程，其病理发生发展过程还包括细胞外基质降解、骨赘、软骨下硬化症和骨髓损害。在骨关节炎发病机制尚未明确的情况下，调节和控制相关因素、了解生物分子的贡献和关节组织之间的相互作用就尤为重要。

2.2 miRNA与骨关节炎发生的关系

2.2.1 miRNA的概念 微小RNA(microRNA, miRNA)是一种小的非编码的单链RNA，其长度为21~23个核苷酸。在秀丽隐杆线虫中鉴定出首个miRNA后^[9]，已有超过1000个miRNA在人类和小鼠中被发现，这些miRNA与疾病和正常细胞生理有关。人类60%以上的蛋白质编码基因受miRNAs调控，这

意味着 miRNAs 在基因表达调控中起着重要而核心的作用^[10]。在人类中, miRNAs 既由编码基因的内含子编码, 也由非编码基因的内含子和外显子编码。在其成熟过程中, miRNA 首先由 RNA 聚合酶 II 转录形成初级 miRNAs(pri-miRNAs), pri-miRNAs 由 5' 端的甲基鸟嘌呤核苷帽和 3' 聚(A)尾组成。随后, pri-miRNAs 在 DROSHA 和 DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8 homologue) 微处理器酶的作用下识别并切割, 产生一个约 70 个核苷酸长度的含有茎环发夹结构的前体 miRNAs(pre-miRNAs)。pre-miRNAs 在转运蛋白 Exportin 5 协助下进入细胞质, 在细胞质中通过 RNAase 酶 III 加工成约 22 个核苷酸长度的双链 miRNA 结构。以双链中的一条链作为导链整合形成蛋白质复合物, 即 miRNA 诱导沉默复合物(MiRISC), MiRISC 产物是成熟的、具有功能的 miRNA^[11]。研究表明, miRNAs 通过碱基配对到非翻译区(3'-UTR)的互补序列来调节许多基因的表达, 从而对翻译起到抑制作用^[12-13]。miRNAs 在细胞的生长、增殖、分化、凋亡、代谢和稳态等病理生理过程中起到重要调控作用^[14]。近年来, 研究发现 miRNA 能影响软骨发生和软骨修复, miRNA 可调节干细胞的自我更新或是对转录后的基因进行调控进而达到对细胞周期的控制, 被认为是骨关节炎新的有效治疗工具^[15]。

2.2.2 miRNA 与骨关节炎的关系概述 大量研究表明, miRNAs 的表达水平与骨关节炎发生发展进程中关节软骨破坏、软骨细胞凋亡、滑膜炎以及疼痛等病理变化关系密切。miRNA 调控胶原蛋白和基质金属蛋白酶的表达, 其调控结果为软骨细胞的衰老与凋亡及细胞外基质降解, 软骨细胞凋亡主要是指线粒体凋亡、内质网应激相关性死亡和死亡受体凋亡, miRNA 最终对骨关节炎发生发展起到了作用^[16]。近年来, 990 种已知的 miRNA 和 1 621 种潜在 miRNA 在骨关节炎软骨细胞中发现^[17]。miRNA 的异常表达参与影响着软骨细胞增殖与凋亡、自噬及代谢。miRNA 参与关节软骨的发育, 对关节软骨内平衡、骨赘形成及滑膜炎都发挥重要作用, 在预防治疗关节疼痛及关节衰老中也发挥了重要作用, 所以 miRNA 与骨关节炎的关系密不可分。

2.2.3 miRNA 在骨关节炎中的异常表达 随着人们对 miRNA 研究的逐步深入, 越来越多的 miRNA 被证实骨关节炎中异常表达, miRNA 的表达上调或者下调与骨关节炎的发生发展有着紧密的联系, miRNA 调节失控会导致骨关节炎的发生, 同时也能影响到炎症和肥胖的发生。有相关研究表明, 在研究分析了 365 例正常人和骨关节炎患者软骨组织中 miRNA 的表达水平, 结果发现存在 16 个不同的 miRNA 表达异常^[18]。这些表达差异的 miRNA 可以用来区别骨关节炎患者的软骨细胞和正常人的软骨细胞。JONES 等^[19]研究了 157 人的组织中的 miRNA, 发现与正常组织相比, 一些 miRNA 在骨和软骨组织中表达存在差异。ZHANG 等^[20]报道发现 8 个 miRNA 在骨关节炎软骨组织呈现高表达, 4 个 miRNA 在骨关节炎软骨组织中呈现低表达状态。骨关节炎中表达上调的 miRNA 和下调的 miRNA 见图 2。

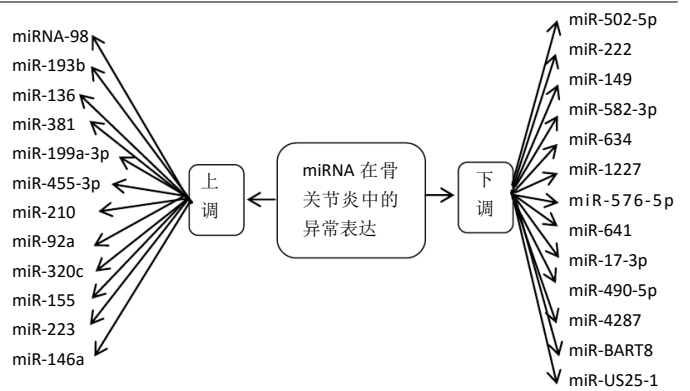


图 2 | 骨关节炎中表达上调的 miRNA 和下调的 miRNA

(1) 骨关节炎中表达上调的 miRNA: WANG 等^[21]发现 miRNA-98 在骨关节炎患者的软骨组织中表达明显高于正常软骨组织中。ZHANG 等^[20]通过研究发现, 有 8 个 miRNA 在骨关节炎患者的软骨组织中呈上调趋势, 分别是 miR-193b、miR-136、miR-381、miR-199a-3p、miR-455-3p、miR-210、miR-92a 及 miR-320c。研究发现, miR-155、miR-223、miR-146a 等在骨关节炎患者中也呈现高表达状态。其中 miR-381 促进了软骨形成过程中基质金属蛋白酶 13 的表达, 从而影响软骨退变。抑制 miR-381 的合成, 继而影响血管细胞间黏附分子 1(VCAM1) 的表达, 血管细胞间黏附分子 1 表达的增加促进了单核细胞与 OASF 的黏附, 加重骨关节炎的发展。MiR-136-5p 可促进软骨细胞迁移, 增加 II 型胶原、胶原蛋白多糖和 SOX9 的表达, 降低基质金属蛋白酶 13 的表达。经研究证实, miR-136-5p 能靶向作用下调 ELF3 的表达。在骨关节炎软骨组织中 miR-136-5p 表达降低, ELF3 表达增加, 抑制骨关节炎软骨细胞退化。另外, miR210 可能通过直接靶向 HIF3 α , 促进软骨细胞增殖, 促进细胞外基质沉积, 对骨关节炎的发生发展起负调控作用。miR-193B 被确定为 ST3GAL4 的直接调控靶点, 可以逆转 ST3GAL4 的调控。ST3GAL4 的过表达修饰 CD44。最后, 唾液酸化的 CD44a 降低了与润滑素的结合量, 并介导了核因子 κ B 途径的活性, miR-193B/ST3GAL4 通过核因子 κ B 途径调节 CD44a, 从而影响骨关节炎的进展^[22]。

(2) 骨关节炎中表达下调的 miRNA: ZHANG 等^[23]经过研究发现, 在骨关节炎患者的软骨组织中, miR-502-5p 呈低表达。SONG 等^[24]研究发现, miR-222 在骨关节炎患者的软骨组织中呈低表达状态。研究发现, 在正常的软骨细胞和骨关节炎软骨细胞中, miRNA 具有差异性表达, 其中 miR-149、miR-582-3p、miR-634、miR-1227、miR-576-5p 和 miR-641 在骨关节炎软骨细胞中呈低表达, 表明 miRNA 参与了关节软骨细胞的发育与破坏^[25]。其中 miR-582-3p 可抑制软骨细胞的凋亡, 减少促炎细胞因子的产生, 抑制细胞外基质的降解。在分子机制研究表明, YAP1 是 miR-582-3p 的下游靶点。YAP1 扩增可以逆转 miR-582-3p 调控软骨细胞凋亡、炎症反应和细胞外基质降解。miR-17-3p 表达下调, 减轻成骨细胞分化作用。sox6 基因作为 miR-17-3p 的靶基因, 起到负向抑

制作用,刺激骨的形成。ZHANG等^[20]发现,4种miRNA在骨关节炎患者的软骨组织中呈下调趋势,分别是miR-490-5p、miR-4287、miR-BART8和miR-US25-1。

2.2.4 miRNA在软骨细胞增殖与凋亡中的作用 骨关节炎疾病的发生与软骨细胞的增殖和凋亡有着密切的联系,当软骨细胞增殖能力遭到破坏,细胞数目就会减少,进而导致骨关节炎的发生,软骨细胞的凋亡亦是促进骨关节炎进展的标志分子事件。CAO等^[26]通过研究发现,软骨细胞中过表达miR-15b可抑制胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子1受体和bcl-2的表达,当miR-15b被替除后,胰岛素样生长因子1、胰岛素样生长因子1受体和bcl-2的表达增强。此外miR-15b能靶向胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子1受体抑制软骨细胞的增殖,通过靶向bcl-2促进软骨细胞的凋亡。有研究表明,在骨关节炎患者的软骨组织中miR-34a的表达增加,过表达的miR-34a能直接抑制 δ 样蛋白1(DLL1),进而导致骨关节炎软骨细胞中DLL1、总PI3K和p-AKT浓度下降,诱导软骨细胞凋亡。在手术诱导的骨关节炎大鼠的膝关节中,通过向关节中注射miR-34a能减轻关节软骨细胞的死亡及软骨的丢失^[27]。有研究表明miR-520d-5p在人骨髓间充质干细胞软骨形成过程中表达增强。MiR-520d-5p的过表达和下调促进和抑制了软骨的形成,调节了软骨细胞的代谢。组蛋白脱乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)在人骨髓间充质干细胞软骨形成过程中表达降低,HDAC1是miR-520d-5p的靶基因。HDAC1抑制剂CI994可上调软骨特异性基因的表达,促进软骨形成。在白细胞介素1 β 处理的人软骨细胞中,CI994抑制了基质金属蛋白酶13的表达,降低了白细胞介素1 β 对PHC的作用。miR-520d-5p通过靶向HDAC1促进人骨髓间充质干细胞软骨形成,调节软骨细胞的代谢^[28]。TU等^[29]发现,miR-127-5p能参与软骨细胞增殖调控过程,当上调miR-127-5p可明显抑制软骨细胞的增殖过程,加速骨关节炎的发展。此外有研究报道,下调miR-139能促进软骨细胞增殖,miR-210的过表达亦能促进软骨细胞的增殖。SHEN等^[30]研究得出结论,miR-30a-5p在骨关节炎患者的软骨组织中呈高表达,可通过靶向Akt基因阻滞G₀/G₁期的软骨细胞,进而诱导软骨细胞的凋亡。另外还有研究表明,miR-29b-3p通过靶向颗粒体蛋白前体(PGRN)促进软骨细胞的凋亡和骨关节炎的发生,关节注射miR-29b-3p拮抗剂可延缓骨关节炎的进展过程。miR-29b-3p或颗粒体蛋白前体可能成为治疗骨关节炎的潜在靶点^[31]。YAN等^[32]研究发现,miR-34a主要通过抑制SIRT1/p53信号通路来促进软骨细胞的凋亡。在软骨细胞增殖、凋亡的过程中,上调或下调的miRNA起到了调控的作用。

2.2.5 miRNA对骨关节炎关节软骨细胞外基质的作用 大量文献已经证实,人血小板反应蛋白解整合素金属肽酶5(ADAMTS-5)与基质金属蛋白酶13是导致关节软骨细胞外基质降解的2种主要水解酶,在基质水解酶的作用下,软骨细胞的细胞外基质降解大于合成,进而导致细胞稳态失衡,诱发骨关节炎的发生。LI等^[33]研究发现,miR-27a-3p在骨关节炎患者中呈低表达,白细胞介素1 β 通过MAPK和核因

子 κ B途径抑制miR-27a-3p的活性,进而增加ADAMTS-5的表达,导致软骨细胞外基质降解,促进骨关节炎的发生。MIYAKI等^[34]研究发现,miR-140对ADAMTS-5的表达有重要的调控作用,下调miR-140能使ADAMTS-5的表达增加,引发软骨基质的降解导致骨关节炎的发生。JI等^[35]研究发现,miR-30a与ADAMTS-5的表达呈负相关性,miR-30a的过表达可显著抑制ADAMTS-5的表达。WANG等^[36]研究发现,在骨关节炎的软骨组织中,miR-411和基质金属蛋白酶13呈负相关,基质金属蛋白酶13是miR-411的靶基因,miR-411的过表达能明显抑制基质金属蛋白酶13的表达,进而延缓骨关节炎的发生进程。ZHANG等^[37]研究发现,在骨关节炎患者的软骨组织中miR-9的表达水平显著降低,向骨关节炎的大鼠关节腔内注射miR-9拮抗剂,能够抑制骨关节炎大鼠软骨组织中基质金属蛋白酶13的表达,增加胶原蛋白合成减少其降解,表明miR-9通过对基质金属蛋白酶13表达水平的抑制作用,降低基质金属蛋白酶13对胶原蛋白的抑制,进而延缓骨关节炎进展。

2.2.6 miRNA对软骨细胞自噬的作用 细胞自噬是一种分解代谢的方式,主要指双层膜液泡吞噬需降解的细胞成分成为自噬小体,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体并降解细胞内物质的过程。降解后的产物重新用于机体合成和代谢,自噬是机体在应激状态下防止细胞死亡的保护机制,且有利于维持细胞活性与稳态^[38-39]。软骨细胞的异常自噬会导致骨关节炎软骨组织的病变,从而引发骨关节炎。有大量研究表明,自噬的活性随年龄增长而下降,抑制细胞自噬性蛋白降解会导致衰老加速,而提升自噬性可以延长寿命^[40]。自噬被认为是保护关节软骨的重要机制^[41-42]。越来越多证据表明miRNA参与调节软骨细胞自噬过程,在其过程中发挥着作用。WAN等^[43]研究发现,miR-155在骨关节炎软骨中高度上调,其通过mTOR信号通路诱导自噬。miR-30b在调控软骨细胞自噬过程有突出的表现作用,CHEN等^[44]证实了与miR-30b抑制作用最终导致自噬上调,并抑制了细胞凋亡和软骨降解。近年来,miR-17-5p在自噬过程中受到广泛的关注。选择性自噬适应蛋白-固位体1对蛋白降解有影响,也参与了软骨细胞的自噬并起到了保护的作用。有相关研究表明,沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)是miR-9和miR-449a直接作用靶点,通过影响SIRT1来调控软骨细胞的自噬^[45]。SUN等^[46]研究发现,miR-4262过表达同样可调控SIRT1。通过激活AKT/mTOR通路,抑制SIRT1,进而抑制软骨细胞自噬,最终导致骨关节炎的发生。ZHANG等^[47]研究发现,miR-27a的过表达对软骨细胞的增殖具有促进作用,靶向抑制核因子 κ B信号通路,激活软骨细胞自噬,调节软骨细胞的活性。软骨细胞自噬是早期预防骨关节炎及治疗软骨细胞损伤的潜在靶点,通过分析研究微小RNA在自噬中发挥的重要作用,同样对探究骨关节炎的发病机制也是至关重要的。

2.3 miRNA与关节疼痛 关节疼痛是骨关节炎患者常出现的主要临床症状,其也是关节活动受限的原因之一。目前,骨关节炎的治疗主要集中在如何缓解或减轻患者疼痛。疼

痛主要是由周围疼痛感受器与中枢感觉系统之间的信号传导导致的。研究显示, miRNA 与骨关节炎疼痛的产生有相关性, 存在多种 miRNAs 的失调与疼痛相关, 已被报道参与介导炎症和疼痛途径, 其中包括 miR-9、miR-27 和 miR-34a。有最新研究表明, 抑制 miRNA-27b-3p 可增强赖氨酸脱甲基酶 4B(Lysine demethylase 4B, KDM4B) 和 DLX5(Distal-Less Homeobox 5) 基因表达, 促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 抑制成脂分化, 最终通过 KDM4B 脱甲基化减轻骨关节炎患者疼痛^[48]。KDM4B 是 KDM4 家族中的一员, 是一组组蛋白去甲基化酶, 与疾病发展、精子和肿瘤发生有密切的联系^[49]。其高表达与 KDM4B 的抑制和炎症有关, 可成为导致骨质破坏高炎类疾病的新治疗靶点^[50]。miR-558 在软骨组织中呈低表达, 抑制炎症因子, 减轻患者疼痛。miR-199a-3P 却与之作用相反, 其可以使炎症因子表达上调, 进而产生疼痛效果。WANG 等^[51]发现, miR-146a 的异常表达加剧关节疼痛并影响了骨关节炎病程的进展。

2.4 miRNA 与软骨衰老 年龄因素影响着骨关节炎的发生, 随着年龄增长, 可以引起关节慢性损伤、合成分解代谢紊乱、调节异常等情况。虽然没有明确证实 miRNA 与衰老之间的相互关系, 但大量研究表明, miRNA 与软骨衰老息息相关。软骨细胞的衰老是导致骨关节炎发展过程中基质代谢失衡的重要原因^[52]。在关节软骨中含有大量丰富的硫酸化蛋白多糖 (proteoglycans, PGS), 蛋白多糖是由核心蛋白结合的糖胺聚糖链组成^[53]。有研究表明, 上调 miR-204 的同时针对蛋白多糖生物合成途径的多个组分, 可以有效地关闭 PG 的合成代谢。异位表达的 miR-204 触发了自发性软骨丢失和骨关节炎的发展, 而抑制 miR-204, 同时伴随着软骨 PG 合成的增加和抑制炎症衰老相关分泌表型因子的表达^[54]。另外, 有学者研究, 在骨关节炎患者中 miR-204 表达显著增高, 在软骨细胞的损伤中起重要作用, miR-204 可能为临床骨关节炎治疗提供一个新方法^[55]。UKAI 等^[56]研究发现 miR-193b、miR-199a-3p 和 miR-320c 均参与软骨细胞衰老的调控。miR-21 调控表达可以增加软骨的衰老^[57]。MIYAKI 等^[34]研究表明, miR-140 是软骨发育和维持内稳态以及软骨正常代谢的调控者, 由于骨关节炎发病过程中的某因素存在使 miR-140 水平下降, 引起年龄相关性关节软骨的病变, 最终导致骨关节炎的发生。有研究发现, HDAC2 作为靶点, miR-92a-3P 可以作用其来调节软骨的发育和衰老, 且在软骨细胞外基质增加中起到了一定的作用。MiR-138-5P 可促进软骨细胞中的白细胞介素 1 β 诱导软骨降解, 这表明 miR-138 能够促进软骨降解^[58]。

2.5 miRNA 与骨关节炎早期诊断 骨关节炎的疼痛、肿胀、功能障碍困扰并折磨着患者, 所以预防和早期诊断对于临床诊治来说是至关重要的。由于 miRNA 可以稳定存在人类的体液如血液、关节液、尿液以及唾液中, 所以它可以作为诊断多种疾病的生物学标志物^[59]。目前, 对于骨关节炎的早期诊断在临床上还尚未有有效的方法, 在确诊的骨关节炎患者中, 大多数患者关节软骨已破坏, 达到了不可逆转的阶段, 为了减轻患者痛苦和能达到良好的预后效果, 早期诊断并加以干

预治疗就更加必要了。研究发现, 在骨关节炎患者中, miR-98、miR-25、miR-9 的表达均为上升, miR-98、miR-9 与许多免疫性疾病 (包括骨关节炎) 具有相关的基因, 高表达 miR-98、miR-9、miR-146, 可以使白细胞介素 1 β 调控的表达产物减少。高表达 miR-9 可以通过调控白细胞介素 1 β 诱导基质金属蛋白酶 13 的释放, 这些表明 miRNA 在骨关节炎的发展过程中起作用。因此, 通过检测患者 miR-98、miR-25、miR-9 等基因表达水平, 可作为临床诊断骨关节炎提供新的途径, 并可以作为辅助检测可以提高诊断的正确率^[60]。SOYOCAK 等^[61]研究表明, 骨关节炎患者血清中的 miR-146a 和 miR-155 表达远高于健康人, 且随病程的加重而增加, miR-146a 和 miR-155 可作为早期诊断骨关节炎的分子水平的标志物, 其表达水平越高代表骨关节炎病程越严重。同样有研究显示, miR-1282 和 miR-4284 也可作为诊断骨关节炎的辅助诊断标志物^[62]。LIPOULOS 等^[63]发现在正常人关节液中的 miR-132 表达要明显高于骨关节炎的患者。CHAO 等^[64]研究分析比较正常人与早、中及晚期的骨关节炎患者膝关节滑膜中 miR-140 的表达水平, 结果发现骨关节炎患者关节滑液中 miR-140 表达量较正常人少。早期诊断不仅可以为不可逆的关节损害提供干预机会, 而且很大程度上避免了患者晚期的痛苦。随着分子水平技术的进步, 体液中的部分生物标志物在骨关节炎早期诊断及预防方面的作用受到广大学者的广泛关注。某些 miRNAs 在体液中持续稳定的表达, 可以作为临床用于监测骨关节炎病情进展的可控指标。

根据上述研究成果可以得出结论: miRNA 在人的关节液中存在并稳定表达, 可以根据不同 miRNA 在骨关节炎患者的关节液中表达水平不同, 来区分骨关节炎患者与正常人, 并以辅助诊断骨关节炎。miRNA 对骨关节炎的早期诊断具有非常重要的临床意义。

2.6 miRNA 与骨关节炎治疗 miRNA 可能为骨关节炎治疗提供新靶点。软骨细胞来源于软骨组织中的细胞外基质, 其在维持软骨的结构和功能方面起重要作用^[65]。Zust 同源增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, Ezh2) 是一种组蛋白甲基转移酶, 参与多种类型癌症的发生, 包括结肠癌、乳腺癌和前列腺癌^[66]。有证据表明, EZH2 在许多疾病的转录和转录后水平上发生失调, 包括前列腺癌、白血病^[67], 但 miR-17-5p 与 EZH2 的关系未知。最近有文献报道, 在骨关节炎软骨组织和白细胞介素 1 β 诱导的软骨细胞中, miR-17-5p 的表达下调, 而 EZH2 的表达上调。miR-17-5P 模拟物可抑制白细胞介素 1 β 诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解。在软骨细胞中, EZH2 是 miR-17-5p 和 miR-19b-3p 的靶点, 可促进白细胞介素 1 β 诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解。挽救实验表明, EZH2 过表达可逆转抑制 miR-17-5p 或 miR-19b-3p 模拟诱导的骨关节炎进展, 即 miR-17-5p 和 miR-19b-3p 通过 EZH2 靶向抑制骨关节炎的进展, 从而达到临床治疗效果^[68]。有研究显示, miR-410-3p 在骨关节炎小鼠的关节组织和脂多糖诱导的软骨细胞中表达明显下调。miR-410-3p 的上调可明显抑制被脂多糖诱导的软骨细胞的凋亡、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein box-1, HMGB1) 的表达、核因子 KB 活性和促炎细胞因子的产生。脂多糖诱导的

HMGB1 表达上调明显抑制 miR-410-3p 的表达。说明 miR-410-3p/HMGB1 可能是通过核因子 κ B 信号通路在骨关节炎中发挥抗炎作用。这就更加说明 miR-410-3p 在骨关节炎中的作用机制，为骨关节炎的治疗提供有力支撑^[69]。LIU 等^[70] 研究发现在骨关节炎软骨中，miR-1207-5p 表达降低，人趋化因子 Fractalkine 受体 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 表达增加。从细胞的增殖、凋亡和细胞外基质降解的角度看，miR-1207-5p 表达增加，可以减轻脂多糖诱导细胞的损伤。CX3CR1 是 miR-1207-5p 的靶点，其下调增加了 miR-1207-5p 模拟物的作用，促进细胞增殖，减轻凋亡。在 CX3CR1 基因敲除后，miR-1207-5p 在骨关节炎中的调节作用将增强。miR-1207-5p/CX3CR1 轴可能为骨关节炎的治疗带来新进展。SI 等^[71] 研究发现，miR-14 能够调节其细胞外基质稳态性，从而抑制骨关节炎发生进展，miR-14 可能成为治疗骨关节炎的一个新的靶点。同样有文章报道，在动物模型关节腔内注射锁核酸-抗-miR-449a 能够增加软骨再生，在骨关节炎中，miR-449a 表达上调，II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的表达升高，骨关节炎进展延缓^[72]。研究显示，miR-142-3p 可以抑制 HMGB1 的表达，从而抑制软骨细胞凋亡，HMGB1 是骨关节炎重要的炎症因子，在大鼠骨关节炎模型的关节腔注射慢病毒过表达 miR-142-3p 可以阻断或延缓大鼠骨关节炎的进展^[73]。WANG 等^[74] 研究结果显示，miR-483-5p 在软骨中表达上调，向关节腔内注射慢病毒介导 miR-483-5p，使其上调表达，可以发现骨关节炎的病理变化加重，又将 antago-miR-483-5p 沉默内源性 miR-483-5p 注射骨关节炎关节腔内，则病变程度减轻，这又为临床治疗提供了新的思路。KANG 等^[75] 研究发现，II 型胶原和聚集蛋白聚糖表达受 miR-23a-3p 高表达的影响，SMAD 基因的敲除可逆转 miR-23a-3p 抑制剂对其表达的影响，这表明 miR-23a-3p 可直接作用于 SMAD 基因以影响骨关节炎发生发展，可以为骨关节炎治疗提供潜在的治疗靶点。

3 结论与展望 Conclusions and prospects

中国逐渐进入人口老龄化阶段，骨关节炎的增多不但使患者的生活质量严重降低，同时给公共卫生带来巨大挑战。骨关节炎的发病机制尚未明朗，还需进一步深入研究，骨关节炎缺乏有效的治疗手段，无法从根本上解决病痛。目前，骨关节炎的治疗主要集中在减轻患者疼痛及控制疾病的进展。例如早期使用非类固醇类消炎镇痛药缓解疼痛，晚期行人工关节置换恢复关节功能。然而，抗炎镇痛药物的不良反应以及人工关节置换的高昂费用，都阻碍其在世界范围内的广泛应用^[76]。随着研究的深入，基因治疗越来越多的被运用于关节炎的治疗研究中，其能阻止骨关节炎的进展速度，阻碍骨关节炎的发生发展。microRNA 是一种非编码调控基因，具有高度的时序性及组织特异性，通过调控 miRNA 在骨关节炎中表达水平的上调或下调，进而抑制骨关节炎发展。虽然 microRNA 在骨关节炎中的作用机制已有大量研究，但具体机制仍然不是非常明确。目前，在两者作用机制方面的研究仍然处于初级阶段，需要科研工作者的进一步探究。相信随

着医疗科研水平的进步及探索研究的深入，相关 microRNA 在骨关节炎中的作用机制研究会有更大突破，为骨关节炎的临床预防及治疗提供新手段和全新的思路。

作者贡献: 文章设计为第一作者和通讯作者，全体作者参与资料收集，第一作者对资料进行归纳、总结、成文并修改，通讯作者进行审核。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

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中不存在利益冲突。

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表宗旨。

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

- ROSS AK, COUTINHO DE ALMEIDA R, RAMOS YFM, et al. The miRNA-mRNA interactome of murine induced pluripotent stem cell-derived chondrocytes in response to inflammatory cytokines. *FASEB J*. 2020;34(9):11546-11561.
- WANG K, XU J, CAI J, et al. Serum levels of interleukin-17 and adiponectin reassociated with in frapa-tellarfatpad volume and signal intensity alteration in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):193.
- LOESER RF. The Role of Aging in the Development of Osteoarthritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017;128:44-54.
- WANG T, HAO Z, LIU C, et al. LEF1 mediates osteoarthritis progression through circRNF121/miR-665/MYD88 axis via NF- κ B signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2020;11(7):598.
- MENDELL JT. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy. *Cell Cycle*. 2005;4(9):1179-1184.
- KOPAŃSKA M, SZALA D, CZECH J, et al. MiRNA expression in the cartilage of patients with osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):51.
- HUSSAIN SM, DAWSON C, WANG Y, et al. Vascular Pathology and Osteoarthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(5):748-760.
- NIELSEN FK, EGUND N, JØRGENSEN A, et al. Risk factors for joint replacement in knee osteoarthritis; a 15-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):510.
- LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-854.
- ENGELS BM, HUTVAGNER G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene*. 2006;25(46):6163-6169.
- SOLTANZADEH-YAMCHI M, SHAHBAZI M, ASLANI S, et al. MicroRNA signature of regulatory T cells in health and autoimmunity. *Biomed Pharmacother*. 2018;100:316-323.
- GIRALDEZ AJ, MISHIMA Y, RIHEL J, et al. Zebrafish miR-430 promotes deadenylation and clearance of maternal mRNAs. *Science*. 2006;312(5770):75-79.
- FILIPOWICZ W, JASKIEWICZ L, KOLB FA, et al. Post-transcriptional gene silencing by siRNAs and miRNAs. *Curr Opin Struct Biol*. 2005;15(3):331-341.
- WANG J, CHEN J, SEN S. MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):25-30.
- VALINEZHAD ORANG A, SAFARALIZADEH R, KAZEMZADEH-BAVILI M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int J Genomics*. 2014;2014:970607.
- SOYOC AK, KURT H, OZGEN M, et al. miRNA-146a, miRNA-155 and JNK expression levels in peripheral blood mononuclear cells according to grade of knee osteoarthritis. *Gene*. 2017;627:207-211.
- RASHEED Z, AL-SHOBAILI HA, RASHEED N, et al. Integrated study of globally expressed microRNAs in IL-1 β -stimulated human osteoarthritis chondrocytes and osteoarthritis relevant genes: a microarray and bioinformatics analysis. *Nucleic Acids Res*. 2016;35(7):335-355.
- IUOPOULOS D, MALIZOS K N, OIKONOMOU P, et al. Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One*. 2008;3(11):e3740.
- JONES SW, WATKINS G, LE GOOD N, et al. The identification of differentially expressed microRNA in osteoarthritic tissue that modulate the production of TNF- α and MMP13. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(4):464-472.
- ZHANG Z, KANG Y, ZHANG Z, et al. Expression of microRNAs during chondrogenesis of human adipose-derived stem cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1638-1646.

- [21] WANG GL, WU YB, LIU JT, et al. Upregulation of miR-98 Inhibits Apoptosis in Cartilage Cells in Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(11):645-653.
- [22] WANG T, HAO Z, LIU C, et al. miR-193b modulates osteoarthritis progression through targeting ST3GAL4 via sialylation of CD44 and NF- κ B pathway. *Cell Signal*. 2020;76:109814.
- [23] ZHANG G, SUN Y, WANG Y, et al. miR-502-5p inhibits IL-1 β -induced chondrocyte injury by targeting TRAF2. *Cell Immunol*. 2016;302:50-57.
- [24] SONG J, JIN EH, KIM D, et al. MicroRNA-222 regulates MMP-13 via targeting HDAC-4 during osteoarthritis pathogenesis. *Bba Clinical*. 2015;3(1):79-89.
- [25] DÍAZ-PRADO S, CACIONE C, MUIÑOS-LÓPEZ E, et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:144.
- [26] CAO P, FENG Y, DENG M, et al. miR-15b is a key regulator of proliferation and apoptosis of chondrocytes from patients with condylar hyperplasia by targeting IGF1, IGF1R and BCL2. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(2):336-346.
- [27] 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. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(3):1304-1316.
- [28] LU J, ZHOU Z, SUN B, et al. miR-520d-5p modulates chondrogenesis and chondrocyte metabolism through targeting HDAC1. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18545-18560.
- [29] TU M, LI Y, ZENG C, et al. MicroRNA-127-5p regulates osteopontin expression and osteopontin-mediated proliferation of human chondrocytes. *Rep*. 2016;6:25032.
- [30] SHEN PF, QU YX, WANG B, et al. miR-30a-5p promotes the apoptosis of chondrocytes in patients with osteoarthritis by targeting protein kinase B. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(39):3079-3084.
- [31] CHEN L, LI Q, WANG J, et al. miR-29b-3p promotes chondrocyte apoptosis and facilitates the occurrence and development of osteoarthritis by targeting PGRN. *J Cell Mol Med*. 2017;21(12):3347-3359.
- [32] YAN S, WANG M, ZHAO J, et al. MicroRNA-34a affects chondrocyte apoptosis and proliferation by targeting the SIRT1/p53 signaling pathway during the pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Med*. 2016;38(1):201-209.
- [33] LI X, HE P, LI Z, et al. Interleukin 1 β mediated suppression of microRNA 27a 3p activity in human cartilage via MAPK and NF κ B pathways: A potential mechanism of osteoarthritis pathogenesis. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):541-549.
- [34] MIYAKI S, SATO T, INOUE A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. *Genes Dev*. 2010;24(11):1173-1185.
- [35] 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 Mol Med*. 2016;94(7):771-785.
- [36] WANG G, ZHANG Y, ZHAO X, et al. MicroRNA-411 inhibited matrix metalloproteinase 13 expression in human chondrocytes. *Am J Trans Res*. 2015;7(10):2000-2006.
- [37] ZHANG H, SONG B, PAN Z. Downregulation of microRNA-9 increases matrix metalloproteinase-13 expression levels and facilitates osteoarthritis onset. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3708-3714.
- [38] CHOI AM, RYTER SW, LEVINE B. Autophagy in Human Health and Disease. *N Engl J Med*. 2013;368(7):651-662.
- [39] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132:27-42.
- [40] BERGAMINI E, CAVALLINI G, DONATI A, et al. The role of autophagy in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1114(1):69-78.
- [41] WANG Z, ZHANG HB, CHEN C, et al. Effect of PPAR γ on AGEs-induced AKT/MTOR signaling-associated human chondrocytes autophagy. *Cell Biol Int*. 2018;42(7):841-848.
- [42] DE FIGUEROA PL, LOTZ MK, BLANCO FJ, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):966-976.
- [43] WAN G, XIE W, LIU Z, et al. Hypoxia-induced miR155 is a potent autophagy inducer by targeting multiple players in the MTOR pathway. *Autophagy*. 2014;10(1):70-79.
- [44] CHEN Z, JIN T, LU Y. AntimiR-30b Inhibits TNF- α Mediated Apoptosis and Attenuated Cartilage Degradation through Enhancing Autophagy. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(5):883-894.
- [45] D'ADAMO S, CETRULLO S, GUIDOTTI S, et al. Hydroxytyrosol modulates the levels of microRNA-9 and its target sirtuin-1 thereby counteracting oxidative stress-induced chondrocyte death. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(4):600-610.
- [46] SUN W, LI Y, WEI S. miR-4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/AKT/MTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):1119-1128.
- [47] ZHANG FQ, WANG Z, ZHANG H, et al. miR-27a alleviates osteoarthritis in rabbits via inhibiting inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(3 Suppl):89-95.
- [48] ZHANG G, ZHOU Y, SU M, et al. Inhibition of microRNA-27b-3p relieves osteoarthritis pain via regulation of KDM4B-dependent DLX5. *Biofactors*. 2020;46(5):788-802.
- [49] WILSON C, KRIEG AJ. KDM4B: A Nail for Every Hammer? *Genes (Basel)*. 2019;10(2):134.
- [50] KIRKPATRICK JE, KIRKWOOD KL, WOSTER PM. Inhibition of the histone demethylase KDM4B leads to activation of KDM1A, attenuates bacterial-induced pro-inflammatory cytokine release, and reduces osteoclastogenesis. *Epigenetics*. 2018;13(5):557-572.
- [51] WANG JH, SHIH KS, WU YW, et al. Histone deacetylase inhibitors increase microRNA-146a expression and enhance negative regulation of interleukin-1 β signaling in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(12):1987-1996.
- [52] LOESER RF, COLLINS JA, DIEKMANN BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412-420.
- [53] MOUW JK, OU G, WEAVER VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):771-785.
- [54] KANG D, SHIN J, CHO Y, et al. Stress-activated miR-204 governs senescent phenotypes of chondrocytes to promote osteoarthritis development. *Sci Transl Med*. 2019;11(486):eaar6659.
- [55] LIU X, GAO F, WANG W, et al. Expression of miR-204 in patients with osteoarthritis and its damage to chondrocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(2):265-271.
- [56] UKAI T, SATO M, AKUTSU H, et al. MicroRNA-199a-3p, microRNA-193b, and microRNA-320c are correlated to aging and regulate human cartilage metabolism. *Orthop Res*. 2012;30(12):1915-1922.
- [57] PEFFERS MJ. Transcriptomic signatures in cartilage ageing. *Arthritis Res Ther*. 2013;21(4):1-17.
- [58] YUAN Y, ZHANG GQ, CHAI W, et al. Silencing of microRNA-138-5p promotes IL-1 β -induced cartilage degradation in human chondrocytes by targeting FOXO1: miR-138 promotes cartilage degradation. *Bone Joint Res*. 2016;5(10):523-530.
- [59] MANNE U, SHANMUGAM C, BOVELL L, et al. miRNAs as biomarkers for management of patients with colorectal cancer. *Biomark Med*. 2010;4(5):761-770.
- [60] IUOPOULOS D, MALIZOS K N, OIKONOMOU P, et al. Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One*. 2008;3(11):e3740.
- [61] SOYOCAK A, KURT H, OZGEN M, et al. miRNA-146a, miRNA-155 and JNK expression levels in peripheral blood mononuclear cells according to grade of knee osteoarthritis. *Gene*. 2017;627:207-211.
- [62] 顾宗欣, 王五洲. 微小RNA对骨关节炎发生发展影响的研究进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2017,23(12):1102-1105.
- [63] LIPOPOULOS D, MALIZOS KN, OIKONOMOU P, et al. Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One*. 2008;3(11):e3740.
- [64] CHAO Y, ZHANG L, ZHANG X, et al. Expression of miR-140 and miR-199 in synovia and its correlation with the progression of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2020;26:e918174.
- [65] ŞAHİN Ş, TUNCEL SA, SALIMI K, et al. Advanced Injectable Alternatives for Osteoarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1077:183-196.
- [66] YAN KS, LIN CY, LIAO TW, et al. EZH2 in Cancer Progression and Potential Application in Cancer Therapy: A Friend or Foe? *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1172.
- [67] YAMAGISHI M, UCHIMARU K. Targeting EZH2 in cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):375-381.
- [68] LI Y, YUAN F, SONG Y, et al. miR-17-5p and miR-19b-3p prevent osteoarthritis progression by targeting EZH2. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):1653-1663.
- [69] PAN H, DAI H, WANG L, et al. MicroRNA-410-3p modulates chondrocyte apoptosis and inflammation by targeting high mobility group box 1 (HMGB1) in an osteoarthritis mouse model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):486.
- [70] LIU XC, XU L, CAI YL, et al. miR-1207-5p/CX3CR1 axis regulates the progression of osteoarthritis via the modulation of the activity of NF- κ B pathway. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(8):1057-1065.
- [71] 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(10):1698-1707.
- [72] BAEK D, LEE KM, PARK KW, et al. Inhibition of miR-449a Promotes Cartilage Regeneration and Prevents Progression of Osteoarthritis in In Vivo Rat Models. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;13:322-333.
- [73] WANG X, GUO Y, WANG C, et al. MicroRNA-142-3p Inhibits Chondrocyte Apoptosis and Inflammation in Osteoarthritis by Targeting HMGB1. *Inflammation*. 2016;39(5):1718-1728.
- [74] WANG H, ZHANG H, SUN Q, et al. Intra-articular Delivery of Antago-miR-483-5p Inhibits Osteoarthritis by Modulating Matrilin 3 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2. *Mol Ther*. 2017;25(3):715-727.
- [75] KANG L, YANG C, SONG Y, et al. MicroRNA-23a-3p promotes the development of osteoarthritis by directly targeting SMAD3 in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(1):467-473.
- [76] HONVO G, REGINSTER JY, RABENDA V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):65-99.

(责任编辑: WZH, ZN, SX)