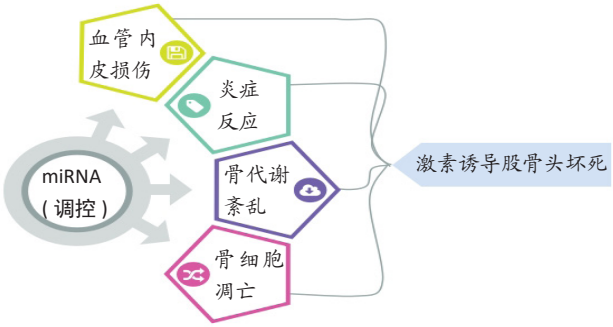
miRNA 在激素诱导股骨头坏死机制中的研究进展

王正业，刘万林，赵振群

https://doi.org/10.12307/2026.003
投稿日期：2024-11-15
采用日期：2025-01-06
修回日期：2025-02-17
在线日期：2025-03-17
中图分类号：
R459.9；R319；R681.8
文章编号：
2095-4344(2026)05-01207-08
文献标识码：A

文章快速阅读： miRNA 在激素诱导股骨头坏死病理过程中的作用

(1) miRNA 如 miR-33-5p、miR-99a、miR-106b-5p、miR-155、miR-146a 和 miR-21 在血管损伤、炎症反应和骨细胞分化及凋亡中的调控作用尤为重要；
(2) miRNA 特定表达模式与激素诱导股骨头坏死的发病机制密切相关，为早期诊断和治疗反应监测提供了新的生物标志物候选物。



文题释义：
miRNA：是一类基因表达的精细调控因子，在多种病理过程中扮演着关键角色。在激素诱导股骨头坏死的背景下，特定的miRNA如miR-33-5p、miR-99a、miR-106b-5p、miR-155、miR-146a和miR-21在血管损伤、炎症反应和骨细胞分化及凋亡中的调控作用尤为重要。
激素诱导股骨头坏死：是一种严重的骨科疾病，这种病症通常与长期使用糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)相关，特征是股骨头的血液供应中断，导致骨细胞死亡和随后的骨结构破坏。激素诱导股骨头坏死的发病机制复杂，涉及多种细胞和分子途径，主要包括血管内皮损伤、骨细胞凋亡、炎症反应和骨代谢紊乱。

摘要
背景：激素诱导股骨头坏死的发病机制复杂，涉及血管内皮损伤、骨细胞凋亡、炎症反应和骨代谢紊乱。微小RNA(microRNAs，miRNA)作为基因表达的关键调控因子在激素诱导股骨头坏死中扮演着重要角色。
目的：综合分析miRNA在激素诱导股骨头坏死病理过程中的作用，评估miRNA作为激素诱导股骨头坏死生物标志物的潜力与治疗策略的最新进展。
方法：通过计算机检索PubMed、Web of Science、CNKI和万方数据库中的相关文献，使用特定的关键词进行筛选，并根据纳入和排除标准选择相关文章。通过阅读标题和摘要或全文，排除与主题相关性差或内容重复的文献，最终筛选出76篇文献进行分析。
结果与结论：miRNA通过与目标mRNA的3’非翻译区结合调控基因表达，影响细胞增殖、分化、凋亡和应激反应。特定的miRNA如miR-33-5p、miR-99a、miR-106b-5p、miR-155、miR-146a和miR-21在激素诱导股骨头坏死的血管损伤、炎症反应、骨细胞分化和凋亡中起着核心调控作用；此外，miRNA的表达模式与激素诱导股骨头坏死的发病机制密切相关，显示出作为生物标志物的潜力。尽管miRNA作为生物标志物展现出巨大潜力，但样本量有限和缺乏多人群验证限制了其普适性；此外，miRNA治疗策略的有效性和安全性(包括脱靶效应和递送问题)仍是实现临床应用的主要挑战。
关键词：激素诱导股骨头坏死；miRNA；生物标志物；治疗靶点；骨细胞凋亡；工程化组织构建
缩略语：激素诱导股骨头坏死：steroid-induced osteonecrosis of the femoral head，SINOF

Advance in the mechanisms underlying miRNAs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head

Wang Zhengye, Liu Wanlin, Zhao Zhenqun
Center for Pediatric Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010090, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Wang Zhengye, Master candidate, Center for Pediatric Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010090, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Corresponding author: Liu Wanlin, Professor, Center for Pediatric Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010090, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Abstract
BACKGROUND: The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head is complex, involving vascular endothelial injury, osteocyte apoptosis, inflammatory responses, and bone metabolism disorders. MicroRNAs (miRNAs), as key regulators of gene expression, play an important role in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head.

内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科医学中心，内蒙古自治区呼和浩特市 010090
第一作者：王正业，男，1997 年生，汉族，在读硕士，主要从事髋关节方面的研究。
通讯作者：刘万林，教授，内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科医学中心，内蒙古自治区呼和浩特市 010090
https://orcid.org/0009-0006-6873-7422 (王正业)
基金资助：国家自然科学基金项目 (81960397)，项目负责人：刘万林；国家自然科学基金项目 (82160414)，项目负责人：赵振群；内蒙古自治区成果转化项目 (CGZH2018146)，项目负责人：刘万林
引用本文：王正业，刘万林，赵振群 . miRNA 在激素诱导股骨头坏死机制中的研究进展 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(5):1207-1214.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze the regulatory role of miRNAs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and to evaluate their potential as biomarkers and therapeutic tools.
METHODS: Relevant literature was retrieved from PubMed, Web of Science, CNKI, and WanFang databases using specific keywords, and articles were selected based on the inclusion and exclusion criteria. By reading titles, abstracts, or full texts, articles with poor relevance or repetitive content were excluded, and 76 articles were finally included for analysis.
RESULTS AND CONCLUSION: miRNAs regulate gene expression by binding to the 3' untranslated region of target mRNAs, affecting cell differentiation, proliferation, apoptosis, and stress responses. Specific miRNAs such as miR-33-5p, miR-99a, miR-106b-5p, miR-155, miR-146a, and miR-21 play a central regulatory role in vascular injury, inflammatory responses, osteocyte differentiation, and apoptosis in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Additionally, the expression patterns of miRNAs are closely related to the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, showing potential as biomarkers. Although miRNAs shows great potential as biomarkers in therapeutic strategies, the current limitation of sample size and lack of multi-population validation restrict the universality and reliability of the results. Moreover, the efficacy and safety of miRNA therapeutic strategies (including off-target effects and delivery issues) remain major challenges in realizing clinical applications.
Key words: steroid-induced osteonecrosis of the femoral head; miRNA; biomarker; therapeutic target; osteocyte apoptosis; engineered tissue construction

Funding: *National Natural Science Foundation of China, Nos. 81960397 (to LWL) and 82160414 (to ZZQ); Inner Mongolia Autonomous Region Achievement Transformation Project, No. CGZH2018146 (to LWL)*
How to cite this article: *WANG ZY, LIU WL, ZHAO ZQ. Advance in the mechanisms underlying miRNAs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(5):1207-1214.*

0 引言 Introduction

激素诱导股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of the femoral head，SINOF)是一种严重的骨科疾病，特征是股骨头的血液供应中断导致骨细胞死亡和随后的骨结构破坏[1]，这种病症通常与长期使用糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)相关，严重影响患者的生活质量。SINOF的发病机制复杂，涉及多种细胞和分子途径，包括血管内皮损伤、骨细胞凋亡、炎症反应和骨代谢紊乱[2]，因此，深入理解SINOF的分子机制对于开发有效的预防和治疗策略至关重要。

近年来，微小RNA(microRNA，miRNA)作为基因表达的精细调控因子，已被发现在多种疾病的发病机制中扮演着关键角色，包括SINOF。miRNA是一类内源性的小型非编码RNA分子，能够通过结合靶mRNA的3’非翻译区来调控基因的表达[3]，在细胞分化、增殖、凋亡和应激反应中起着核心调控作用。在骨骼系统中，特定的miRNA已被证实参与骨形成、吸收和修复过程，因此，miRNA在SINOF中的研究不仅有助于揭示SINOF的病理机制，还可能为早期诊断和治疗提供新的生物标志物和治疗靶点。

该综述旨在综合分析当前的文献，探讨miRNA在SINOF中的调控网络，讨论它们如何作为诊断和治疗的潜在工具；详细讨论miRNA在SINOF病理过程中的作用，包括它们在骨细胞凋亡、炎症反应和血管生成中的功能；评估miRNA作为SINOF生物标志物的潜力，并探讨miRNA治疗策略的最新进展。通过这些讨论，笔者希望为读者提供一个全面的视角，了解miRNA在SINOF中的重要性，并激发进一步的研究和临床应用。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2024年11月进行检索。

1.1.2 文献检索时限 各数据库建库至2024年11月。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、CNKI和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head，microRNA/miRNA/miR，Biomarker，Therapeutic Target，Endothelial injury，Osteocyte Apoptosis，Inflammatory Responses，Bone Metabolism Disorders，Signaling Pathway”，中文检索词为“激素性股骨头坏死，股骨头坏死，microRNA/miRNA/miR，生物标志物，治疗靶点，骨细胞凋亡，血管内皮损伤，炎症反应，骨代谢紊乱，信号通路”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著及综述。

1.1.6 手工检索情况 手工查阅相关书籍。

1.1.7 检索策略 以中国知网与PubMed数据库检索策略为例，见**图1**。

1.1.8 检索文献量 初步检索得到文献1 842篇，包括英文文献1 031篇、中文文献811篇，其中PubMed数据库982篇、中国知网182篇、万方数据库342篇、Web of Science数据库336篇。

中国知网	PubMed 数据库
#1 激素性股骨头坏死 in 主题	#1 Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head[All Fields]
#2 股骨头坏死 in 主题	#2 necrosis of the femoral head [All Fields]
#3 microRNA/miRNA/miR in 主题	#3 microRNA/miRNA/miR [All Fields]
#4 生物标志物 in 主题	#4 Biomarker [All Fields]
#5 治疗靶点 in 主题	#5 Therapeutic Target [All Fields]
#6 骨细胞凋亡 in 主题	#6 Osteocyte Apoptosis [All Fields]
#7 血管内皮损伤 in 主题	#7 Endothelial injury [All Fields]
#8 炎症反应 in 主题	#8 Inflammatory Responses[All Fields]
#9 骨代谢紊乱 in 主题	#9 Bone Metabolism Disorders[All Fields]
#10 信号通路 in 主题	#10 Signaling Pathway[All Fields]

图1 | 中国知网和PubMed数据库检索策略

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①选择与miRNA在SINOF中的作用机制、生物标志物和治疗有关的文章；②文献质量、相关性、可靠性高，或创新性较为突出的文献；③优先选择最近10年内发表的文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究主题无关的文献；②重复性文献；③观点陈旧或存在争议的文献。

1.3 文献质量评价和筛选 共检索到1 842篇文献，初筛剔除重复文献后，通过泛读对剩余文献的标题、摘要进行筛选，无法判别时精读全文，选取与主题更为相符的文献，最终纳入符

合要求的文献 76 篇，包括英文文献 60 篇、中文文献 16 篇。文献筛选流程详见**图 2**。

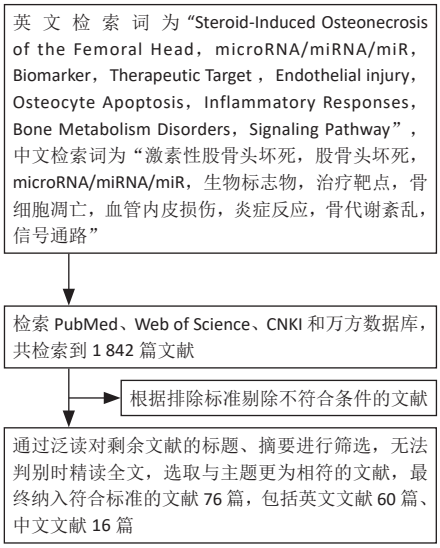


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 miRNA 在 SINOF 机制领域研究的重要事件 自 1993 年 VICTOR AMBROS 和 GARY RUVKUN 首次发现 miRNA 以来，这一领域取得了显著进展，为后续研究奠定了基础。进入 2000 年代初，DAVID BARTEL 和 PHILLIP SHARP 等科学家进一步阐明了 miRNA 的生物合成途径，提供了理解其功能和调控机制的关键信息。2005 年，ROSALIND LEE 团队首次报道 miRNA 与疾病相关，开启了 miRNA 在疾病机制研究的新篇章。到了 2008 年，MANUELA SOARES 团队揭示了 miRNA 在骨代谢中的作用，为 miRNA 在 SINOF 中的作用研究提供了理论基础。2010 年，内蒙古医科大学第二附属医院团队发现 miR-21 在 SINOF 中上调，这是 miRNA 与 SINOF 病理过程相关性的首个证据。2012 年，多个国内外研究团队进一步阐明了 miRNA 调控网络在 SINOF 中的作用，为理解 SINOF 的分子机制提供了新视角。2015 年，多个国际研究团队评估了 miRNA 作为 SINOF 生物标志物的潜力，为 SINOF 的诊断和预后评估提供了新工具。2018 年，刘万林教授团队等在 miRNA 在 SINOF 中的机制研究中取得重要进展，深化了对 miRNA 作用机制的理解。到了 2020 年，中国科学院动物研究所团队在 miRNA 递送技术的研究中取得进展，为 miRNA 治疗 SINOF 提供了新的技术手段。这些事件和贡献标志着 miRNA 在 SINOF 机制研究领域的重要进展，从基础科学到潜在的临床应用，每一步都为理解 SINOF 的复杂性提供了新的视角，并为未来的治疗策略提供了科学依据。miRNA 在 SINOF 机制领域研究的重要事件，见**表 1**。

2.2 miRNA 的生物学与作用通路 miRNA 是一类在真核生物中发现的内源性的具有调控功能的非编码 RNA，长度为 19–25 个核苷酸。miRNA 通过与目标 mRNA 的 3′ 非翻译区结合抑制其翻译或促进其降解，从而精细调控基因表达 [3]。miRNA 主要通过参与基因的转录后调控实现对靶基因表达的调节。miRNA 的生物合成过程涉及多个步骤，从初级转录本 (pri-miRNA) 到前体 miRNA(pre-miRNA)，再到成熟 miRNA 的生成。在这一过程中，RNA 聚合酶Ⅱ或Ⅲ首先转录生成 pri-miRNA[17]，随后在 Drosha-DGCR8 复合物的作用下被加工成具有茎环结构的 pre-miRNA[18-19]，这些 pre-miRNA 随后在 Ran-GTP-Exportin-5 (Exp5) 转运蛋白的帮助下从细胞核转运到细胞质中，最终被 Dicer-TRBP 复合物识别并剪切，形成 miRNA 二聚体，其中一条链降解，另一条链被装载到 Argonaute (AGO) 蛋白中 [20]，形成 RNA 诱导沉默复合体，最终生成成熟的单链 miRNA，如**图 3**。miRNA 的调控机制非常复杂，涉及多个层面的调控。miRNA 前体编码多肽的研究揭示了 miRNA 前体除了作为 RNA 分子外，还具有编码多肽的能力，这些多肽具有很强的免疫调节功能，是潜在的新药分子；此外，miRNA 的成熟过程也受到精细调控，例如通过 Lin-28 蛋白与 let-7 前体的相互作用调节 miRNA 的加工 [21]。miRNA 的稳定性和降解也受到严格调控，例如通过末端尿苷化酶家族 (如末端尿苷化酶 4 和末端尿苷化酶 7) 对 pre-miRNA 进行尿苷化修饰，影响其成熟和稳定性 [22]。

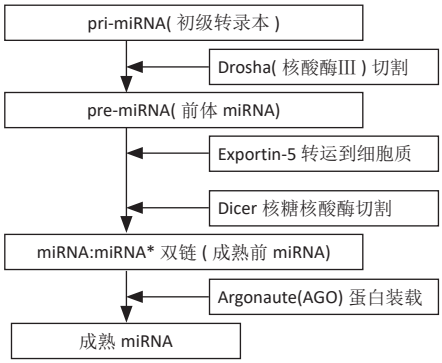


图 3 | 成熟 miRNA 的生成过程示意图

miRNA 与细胞信号通路的相互作用是细胞生物学中一个复杂而精细的调控网络，如**表 2**。现有研究表明，miRNA 主要调控位于信号通路中间或下游的因子，通过对关键信号蛋白的调控介导了细胞信号通路的信号级联放大、细胞信号通路之间的“相互作用”以及信号网络的鲁棒性。

信号级联放大是一个关键的生物学过程，其中信号分子与细胞表面受体结合后引发一系列反应，信号通过各种激酶逐步放大，使得原始信号变得更强，从而引起细胞的强烈反应，miRNA 通过靶向信号通路中的抑制因子可以显著影响这一过程。研究发现，在 Wnt 信号通路中 miRNA 可以靶向 Wnt 抑制因子 1、Wnt5a、轴蛋白、磷酸酶和张力蛋白同源物、DKK1 以及腺瘤性结肠息肉病蛋白等抑制因子，这些因子对于成熟体中 Wnt 通路的抑制起着关键作用 [29]。通过调节这些抑制因子的表达，miRNA 能够激活或抑制 Wnt 信号通路的级联反应，进而影响细胞的增殖、分化和迁移等生物学行为。

miRNA 还介导不同信号通路之间的“相互作用”，即不同信号通路间的相互影响 [30]。miRNA 在细胞内的交叉对话主要涉及它们与其他非编码 RNA(如长链非编码 RNA 和环状 RNA) 以及 mRNA 之间的相互作用，这种相互作用构成了一个复杂的基因表达调控网络，即竞争性内源 RNA 网络。竞争性内源 RNA 网络假说提出，一个 RNA 分子 (如 mRNA、长链非编码 RNA 或环状 RNA) 可以通过其 3′ 非翻

表 1 | miRNA 在激素诱导股骨头坏死机制领域研究的重要事件汇总

时间	事件	意义	贡献者 / 研究团队
1993 年	miRNA 的发现	揭示了 miRNA 在基因调控中的存在和作用	VICTOR AMBROS 和 GARY RUVKUN
2000 年	miRNA 的生物合成途径被阐明	为后续 miRNA 功能研究和应用奠定了基础	多个研究团队，包括 DAVID BARTEL 和 PHILLIP SHARP[4-5]
2005 年	miRNA 与疾病相关性的首次报道	打开了 miRNA 在疾病机制研究的新领域	ROSALIND LEE 团队 [6]
2008 年	miRNA 在骨代谢中的作用陆续被揭示	为研究 miRNA 在激素诱导股骨头坏死中的作用提供了理论基础	MANUELA SOARES 等多个团队 [7-9]
2010 年	发现 miR-21 在激素诱导股骨头坏死中上调	揭示了 miRNA 在激素诱导股骨头坏死病理过程中的潜在作用	内蒙古医科大学第二附属医院团队 [10-11]
2012 年	miRNA 调控网络在激素诱导股骨头坏死中的作用被进一步阐明	提供了激素诱导股骨头坏死分子机制的新见解	国内外多个研究团队 [12-13]
2015 年	miRNA 生物标志物在激素诱导股骨头坏死中的潜力被评估	为激素诱导股骨头坏死的早期诊断和预后评估提供了新工具	多个国际研究团队 [14]
2018 年	miRNA 在激素诱导股骨头坏死中的机制研究取得重要进展	深化了对 miRNA 在激素诱导股骨头坏死中作用机制的理解	国内外多个研究团队 [15-16]
2020 年	miRNA 递送技术的研究进展	为 miRNA 治疗激素诱导股骨头坏死提供了新的技术手段	中国科学院动物研究所团队

表 2 | miRNA 与细胞信号通路的相互作用汇总

miRNA	靶基因 / 信号通路	相互作用类型
miR-33-5p[23]	磷脂酰肌醇 −3 激酶 / 蛋白激酶 B	抑制
miR-99a[24]	转化生长因子 β	激活
miR-106b-5p[25]	Wnt/β-catenin	抑制
miR-155[26]	丝裂原活化蛋白激酶	激活
miR-146a[27]	磷脂酰肌醇 −3 激酶 / 蛋白激酶 B	抑制
miR-21[28]	转化生长因子 β	激活

译区中的 miRNA 结合位点与 miRNA 相互作用，影响 miRNA 的可用性，进而调节其他含有相同 miRNA 结合位点 RNA 分子的稳定性和翻译。在这个网络中，不同的 RNA 分子通过共享 miRNA 响应元件来竞争性地结合 miRNA，从而调节彼此的表达 [31]。有研究表明，环状 RNA E3 泛素蛋白连接酶通过吸附 miR-7、miR-17 和 miR-214 从而调控 E3 泛素蛋白连接酶的表达，这种机制展示了竞争性内源 RNA 如何在细胞内通过竞争性结合 miRNA 来调节基因表达 [32]。值得注意的是，靶基因能以序列依赖性方式调控 miRNA 的生成和降解，表明 miRNA 和靶基因之间的调控不是单向的，而是相互调控 [33]。

miRNA 受不同信号通路的调控及其多靶效应的特性，决定了其在信号通路“相互作用”中的关键作用。有研究表明，miRNA-21 与肿瘤转移、肿瘤恶性程度以及早期诊断相关 [34]，而 miR-144 的异常表达与神经发育毒性相关，这些通过激活蛋白激酶 C/ 丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导 [35]，揭示了 miRNA 在细胞信号传导中的重要角色，并为理解 miRNA 的生物学意义提供了新的视角。最新研究进展显示，miRNA 通过直接或间接调控 Wnt1/β-catenin、磷脂酰肌醇 −3 激酶 / 蛋白激酶 B、转化生长因子 β、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路，在骨代谢机制下对股骨头坏死成骨细胞与破骨细胞分化进程中起到不同程度的调控作用 [36]，这些信号通路的异常激活或抑制可能导致骨形成和吸收的失衡，从而促进股骨头坏死的发展。因此，miRNA 如何与 Wnt1/β-catenin 信号通路相互作用影响骨代谢和修复，仍然是当前研究的热点之一。有研究表明，miR-144 通过激活 Wnt1/β–连环蛋白通路上调 Runt 相关转录因子 2、成骨细胞特异性转录因子重组蛋白表达，促进骨髓间充质干细胞增殖、抑制细胞凋亡和诱导成骨细胞分化 [37]。miR-134-5p 通过直接靶向丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活提高磷酸化 p38 和磷酸化细胞外信号调节激酶的丰度水平，调节破骨细胞分化 [38]。以上研究表明，miRNA 与细胞信号通路的相互作用可能在 SINOF 发生和发展中起到关键的调控作用。

miRNA 的表达和活性可以受到靶 mRNA 的影响，通过一种称为“目标导向的 miRNA 降解”机制，其中 miRNA 与高度互补的靶 mRNA 结合后被降解 [39]，这种机制为 miRNA 的调控增加了另一层复杂性，并可能影响 miRNA 在疾病中的功能。德州农工大学张秀任教授团队的研究表明，无序蛋白富含丝氨酸蛋白介导的相分离现象在 RNA m6A 甲基化修饰与 miRNA 生成这 2 个关键 RNA 代谢过程之间存在相互调控机制 [40]。

2.3 miRNA 参与 SINOF 的病理学 股骨头缺血性坏死是由于长期使用糖皮质激素引起的股骨头血供障碍和骨组织死亡，miRNA 在这一病理过程中扮演着关键角色，通过调控成骨细胞和破骨细胞的分化以及骨代谢机制影响股骨头坏死的病程进展。另外，miRNA 还参与调节细胞凋亡，这对于股骨头坏死的发生发展同样重要。miR-542-3p 通过抑制骨形态发生蛋白 7 及其下游信号传导来抑制成骨分化并促进成骨细胞凋亡 [41]。在类固醇诱导的股骨头缺血性坏死患者中，miR-206 的表达水平增加，而程序性细胞死亡因子 4 的表达受到抑制，并且 miR-206 的过表达抑制程序性细胞死亡因子 4、碱性磷酸酶和 B 细胞淋巴瘤 2 的表达，诱导成骨细胞凋亡，进而引发股骨头缺血性坏死的发生 [42]。

在 SINOF 中，miRNA 在血管损伤、炎症反应、骨代谢紊乱和骨细胞凋亡中的调控作用，见**图 4**。

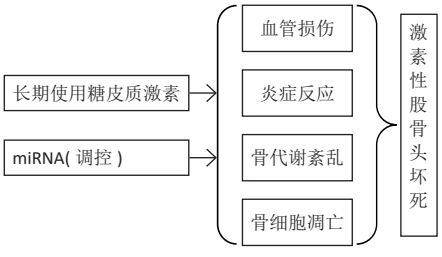


图 4 | miRNA 在激素诱导股骨头坏死中的机制示意图

2.3.1 血管损伤 在 SINOF 中血管损伤是一个关键的病理过程，而 miRNA 在其中扮演着重要的调控角色。最新的研究揭示了 miRNA 在血管损伤中的调控机制，特别是在血管内皮细胞凋亡、炎症反应和血管稳态中的作用。miRNA 通过调节特定基因的表达来影响血管内皮细胞的凋亡，例如：

miR-99a 能够抑制高胰岛素的促血管平滑肌细胞增殖效应，而 miR-106b-5p 过表达可以通过与磷酸酶和张力蛋白同源物的 3′ 非翻译区直接相互作用，降低磷酸酶和张力蛋白同源物表达，进而增加磷脂酰肌醇 −3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路活性，抑制内皮细胞凋亡并促进内皮细胞增殖 [43]。这些发现表明 miRNA 可以作为内皮细胞凋亡的调节因子，进而影响血管损伤的进程。miRNA 在血管内皮细胞的炎症反应中也起着关键作用。内皮细胞凋亡是血管内皮损伤的始动因素，是多种心血管疾病的病理基础，miRNA 通过与特异性靶基因 mRNA 的 3′ 非翻译区结合调控基因的表达，参与内皮细胞功能调节。miR-155 在内皮细胞中的过表达抑制了骨形态发生蛋白信号通路，影响成骨分化 [44]。力学敏感性 miRNA 在微重力环境导致的血管平滑肌细胞表型转换中的作用也不容忽视，而血管平滑肌细胞表型转换是血管损伤后修复、高血压、动脉粥样硬化等众多血管疾病发生与发展中的关键起始步骤。研究证实，生长因子、转录因子、缺氧、机械应力等因素能够调节血管平滑肌细胞的表型转换，而 miRNA 广泛参与了血管平滑肌细胞表型转换的调节。miRNA 在血管内皮细胞损伤防治动脉粥样硬化的作用机制中也有所涉及。中药通过 miRNA 调控血管内皮细胞损伤，从而在动脉粥样硬化的防治中发挥作用，例如丹酚通过 miR-21 在载脂蛋白 E 缺乏的小鼠中增加内皮一氧化氮产生并抑制动脉粥样硬化 [45]，miR-1 在血管内皮细胞损伤中同样起作用，可能通过影响炎症和动脉粥样硬化的进程 [46]。

2.3.2 炎症反应 miRNA 在炎症反应中扮演着复杂的角色，它们可以通过靶向特定的炎症相关基因来调节炎症过程。miR-146a 在多种慢性骨病中对骨相关细胞的增殖、分化、炎症和凋亡具有调控作用。在炎症条件下，miR-146a 水平会发生变化且其水平受到人关节软骨细胞机械负荷的调节，miR-146a 通过核因子 κB 引发炎症信号通路的负反馈效应 [47-48]，直接下调促炎因子，使得白细胞介素和肿瘤坏死因子表达降低。在 SINOF 中，miR-146a 可能通过调节炎症反应和骨细胞功能来影响骨代谢。miR-146a 通过抑制 Notch1/ 白细胞介素 6 信号通路来防止关节软骨变性，保护关节软骨，这可能对 SINOF 中的骨组织保护具有积极作用。另外，miRNA 能够结合到靶基因的启动子区域促进靶基因的转录，这一机制可能是体内互转化的关键因素。Toll 样受体 (toll-like receptor，TLR) 作为模式识别受体可以识别病原体相关分子模式，进而激活胞内信号转导级联反应，使炎性递质转录表达，引起炎症反应 [49]。多种 miRNA 对 TLR 信号通路具有调控作用，miRNA 通过与靶 mRNA 的 3′ 非翻译区互补配对结合使 mRNA 降解或抑制其翻译，从而发挥抑制靶 mRNA 的作用。在 SINOF 的病理过程中，血管内皮细胞的炎症反应是关键的起始因素。丹皮酚可能通过上调 THP-1 细胞外泌体中 miR-223 的表达抑制下游 STAT3 的信号通路，从而抑制内皮黏附作用，改善内皮细胞炎症反应 [50]，表明 miRNA 在调节血管内皮细胞的炎症反应中起着至关重要的作用。一些在炎症过程中诱导的蛋白质可以调节 miRNA 的加工，如腺苷脱氨酶能够在 miRNA 前体内插入突变从而改变 miRNA 的特异性靶点，这种调节机制可能对 SINOF 中的炎症反应和血管损伤具有重要影响。

2.3.3 骨细胞分化及骨代谢 miRNA 参与调控成骨细胞与破骨细胞的分化，从而对股骨头坏死病程进展起到不同程度的影响。成骨细胞和破骨细胞是骨代谢过程中 2 个关键细胞类型，成骨细胞负责骨质的形成，而破骨细胞则负责骨质的吸收，它们之间的平衡对于维持骨骼健康至关重要。miRNA 通过精确调控特定基因的表达影响骨髓间充质干细胞的成骨分化过程，例如：miR-4725-3p 可能通过靶向抑制 SP1 介导的转化生长因子 β 信号通路参与 SINOF 的发病机制，miR-127-5p 通过抑制磷酸酶和张力蛋白同源物表达间接增加蛋白激酶 B 的表达，从而促进骨髓间充质干细胞的成骨分化，这些发现不仅揭示了 miRNA 在骨细胞分化中的关键作用，而且为理解 miRNA 在 SINOF 中的调控机制提供了新的视角。有研究证实了在小鼠体内敲除由Ⅱ型胶原 α1 链介导的 Dicer 酶会导致严重的骨生成障碍 [51]，有研究进一步验证了成骨细胞中 Dicer 酶的功能，强调了 miRNA 在间充质干细胞成骨分化中的关键作用 [52]。miRNA 的双向性作用机制 (即同时抑制和促进基因表达) 可能是体内细胞表型转化的关键因素，对间充质干细胞成骨作用具有正反两面的影响 [53]。

有研究表明，miR-33-5p 能够通过靶向高迁移率族蛋白 A2 基因来促进成骨细胞分化，这可能有助于恢复 SINOF 中受损的骨形成过程；在体外实验中，miR-33-5p 能够明显促进小鼠成骨前体细胞系 MC3T3-E1 的成骨分化；将 miR-33-5p 投入小鼠后肢卸载模型后，能够部分恢复由机械卸载导致的骨质减少，表明 miR-33-5p 可能通过影响成骨细胞的功能来对抗骨质减少 [54-55]，靶向投递 miR-33-5p 的模拟物可以成为一种治疗病理性骨质减少的潜在治疗策略。

在骨代谢紊乱方面，miRNA 通过靶向作用于相关成骨因子或骨吸收因子广泛参与骨组织细胞增殖及分化的调控。运动和机械应力能够诱导骨髓间充质干细胞及成骨细胞中的 miRNA 差异表达，并通过 miRNA 参与成骨分化的调控 [47-48]。特别是 miR-138-5p 在运动及机械应力改善骨代谢过程中发挥着重要的调控作用，这可能对 SINOF 的骨代谢紊乱有重要影响 [56-58]。

2.3.4 骨细胞凋亡 miRNA 通过靶向特定基因的表达影响骨细胞的生存和凋亡。研究表明，miR-34a 的表达在早期骨关节炎患者的软骨细胞中显著增加，过表达 miR-34a 可以促进软骨细胞的凋亡，而沉默 miR-34a 基因则能显著减少这些细胞的凋亡，表明 miR-34a 在调控骨细胞凋亡中具有重要的促凋亡作用 [59]。miR-21 在 SINOF 患者的骨组织中上调，它通过抑制靶

基因磷酸酶和张力蛋白同源物来促进细胞凋亡[60]，通过调节 FNDC5/ 鸢尾素的表达来影响骨组织细胞焦亡和成骨细胞分化，这可能对 SINOF 中的血管损伤有重要影响[61]。氧化应激也是导致骨细胞凋亡的重要机制[62]。研究发现 miR-146a 在氧化应激条件下的表达增加，并能促进软骨细胞的凋亡，这一过程可能与氧自由基的产生有关，氧自由基可以调控 miRNA 的表达，从而影响骨细胞的生存状态[63]。通过调节这些 miRNA 的表达可能为 SINOF 治疗提供新的思路。低氧状态下的低氧诱导因子 1α 能够促进骨细胞的凋亡。在体外实验中，氯化钴处理的小鼠成骨细胞系 MLO-Y4 显示出氧诱导因子 1α 的上调与促凋亡因子 Caspase-3 的表达增加相关，提示氧诱导因子 1α 在低氧条件下通过促进骨细胞凋亡而影响骨代谢[64]。这些研究结果进一步强调了 miRNA 与氧诱导因子1α在骨细胞凋亡中的相互作用，为理解 SINOF 的病理机制提供了新的视角。

此外，miRNA 的生物学功能不仅限于基因沉默，它们还参与细胞分化、增殖和生存等多条基因表达通路的调控，对生物体的发育和功能至关重要。

2.4 miRNA 作为 SINOF 的生物标志物

miRNA 作为生物标志物在 SINOF 中的潜力正受到越来越多的关注。特定的 miRNA 表达模式与 SINOF 的发病机制密切相关，这些 miRNA 不仅参与了骨细胞凋亡、血管损伤、炎症反应和骨代谢紊乱的调控，而且它们的表达水平在 SINOF 患者中发生了显著变化。有研究表明，miR-146a 敲除小鼠骨质疏松模型中骨保护素的表达水平提升，而 miR-21 敲除小鼠表现出核因子 κB 受体活化因子配体的升高和骨保护素的降低[65]，表明 miRNA 的表达变化与 SINOF 的病理过程有关，可能作为疾病活动的生物标志物。miRNA 能够通过外泌体从细胞中释放并进入体液，这使得 miRNA 可以作为血液、尿液等体液中的生物标志物，进行疾病的早期诊断和治疗反应监测。miRNA 表达具有组织特异性和发育阶段特异性，不同体液中的 miRNA 也能通过 PCR 方法被检测出来，这使得 miRNA 成为无创性标志物。研究表明，miRNA 表达在不同人群中存在差异，这可能与性别、年龄、遗传背景和环境因素有关[66]，因此，miRNA 作为 SINOF 的生物标志物需要在不同人群中进行验证，以确定其表达模式是否具有普遍性或特定人群的差异性。miRNA 作为肿瘤标志物潜力的研究也表明，miRNA 在癌细胞和组织有特异性表达谱，而且可以进入体液循环，这增加了 miRNA 作为诊断标记的潜力[67]。随着新一代肿瘤标志物的研究进展，miRNA 的稳定性和组织特异性使其成为理想的生物标志物候选物，它们在癌细胞和组织中有特异性表达谱，并且可以进入体液循环，这些特性使得 miRNA 不仅在理论上具有作为 SINOF 生物标志物的潜力，而且在实际应用中也显示出巨大的潜力[68-71]。

2.5 miRNA 在 SINOF 治疗中的潜力

研究表明，miR-214 通过靶向 ATF4 抑制骨形成[72]。miRNA 不仅在 SINOF 的病理过程中扮演着关键角色，而且在治疗策略中显示出巨大的潜力，虽然搜索结果中没有直接提及 SINOF 的临床前实验，但提供了其他疾病领域中 miRNA 治疗的临床前研究进展。例如在非小细胞肺癌小鼠异种移植模型中，脂质体包裹的 miR-34 mimics 通过皮下或静脉注射给肺癌小鼠后肿瘤生长得到明显抑制，并且没有观察到载体介导的免疫刺激不良反应[73-74]，为 miRNA 在 SINOF 治疗中的临床前实验提供了方法学参考。当前，小干扰 RNA 和信使核糖核酸治疗方法在临床上的领先地位依然稳固，但 miRNA 作为新兴疗法仍有潜力成为未来基因治疗领域的重要组成部分。近期有研究表明，工程化细胞载体递送的 miR-138-5p 能够通过 DNMT3A/Rhebl1 轴增强线粒体自噬并保护缺氧损伤的神经元[75]，这表明通过特定 miRNA 的递送可以改善神经元的线粒体功能，为 SINOF 等缺血性疾病的治疗提供了新的思路。miRNA 的治疗潜力也体现在作为药物递送工具的应用上。中国科学院动物研究所的研究团队开发了一种器官和细胞双重特异性的 mRNA-LNP 递送平台，该平台通过在 mRNA 骨架中引入特定的 miRNA 靶点反向互补序列，实现了 mRNA 在靶组织特定细胞类型中的受控蛋白质表达[76]，这一技术的进步为 miRNA 的精准递送和治疗应用提供了新的可能，尤其是在 SINOF 等需要精确调控基因表达的疾病中。尽管 miRNA 治疗在临床上的应用还面临诸多挑战，如脱靶效应、递送和安全性等问题，但随着对 miRNA 生物学作用的深入理解，以及递送技术和靶向技术的进步，miRNA 有望在未来的治疗中占据一席之地，为 SINOF 治疗提供新的策略和希望。

3 总结与展望 Summary and prospects

该综述深入分析了 miRNA 在 SINOF 中的调控作用，总结了 miRNA 作为潜在生物标志物和治疗靶点的可能性。通过细致的文献回顾，文章揭示了 miRNA 在 SINOF 病理生理过程中的关键角色，特别是在骨细胞凋亡、炎症反应、骨代谢和血管生成等方面。miRNA 作为 SINOF 生物标志物的潜力不容忽视，特定的 miRNA 表达模式与 SINOF 的发病机制密切相关，这为早期诊断和治疗反应监测提供了新的可能性。然而，当前研究的样本量有限，并且缺乏不同人群和疾病阶段的广泛验证，未来的研究应扩大样本量，并在不同人群和疾病阶段中验证 miRNA 表达模式的稳定性和一致性。miRNA 治疗策略的有效性和安全性是实现临床应用的关键，尽管已有动物实验和临床前实验提供了初步证据，但 miRNA 治疗在临床上的应用还面临诸多挑战，如脱靶效应、递送和安全性等问题，未来的研究需要开发新的递送系统和靶向技术，以提高 miRNA 治疗的精确性和效率。同时，大规模临床试验是必要的，以评估 miRNA 治疗的长期效果和安全性。文章强调了 miRNA 在 SINOF 中的复杂调控网络，尤其是对 Wnt/β-catenin、磷脂酰肌

醇-3 激酶 / 蛋白激酶 B、转化生长因子 β、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路的调控，这些发现为理解 SINOF 的分子机制提供了新的视角，并可能揭示新的治疗靶点。未来的研究应进一步探索这些 miRNA 如何与 SINOF 中的信号通路相互作用，以及这些相互作用如何影响疾病的进展和治疗反应。该文的局限性在于样本量、患者群体的多样性以及长期随访数据的缺乏，为了克服这些局限性，未来的研究应致力于扩大样本量并进行多中心合作研究，探索 miRNA 治疗策略的长期效果和安全性；此外，研究应聚焦于 miRNA 在不同阶段疾病中的作用，以及它们如何影响疾病的进展和对治疗的响应。

综上所述，该篇综述为 SINOF 的研究领域提供了宝贵的见解，并为未来的研究方向和临床应用提供了指导，笔者期待更多的研究能够进一步探索 miRNA 在 SINOF 中的作用，并最终实现 miRNA 治疗策略的临床转化。

作者贡献：王正业进行资料收集及文章书写，刘万林和赵振群负责的文章设计及最后成文的审校。

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。

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

4 参考文献 References

[1] 白锐 , 赵振群 , 刘万林 , 等 . 糖皮质激素诱导缺氧状态及程序性细胞死亡在股骨头坏死中调控机制 [Z]. 内蒙古医科大学第二附属医院 ,2023.

[2] 孔令跃 , 刘万林 , 任逸众 . 激素性股骨头缺血坏死与 Dickkopf-1 及细胞凋亡的关系 [J]. 中国组织工程研究 ,2017,21(28):4436-4441.

[3] TYC KM, WONG A, SCOTT RT JR, et al. Analysis of DNA variants in miRNAs and miRNA 3'UTR binding sites in female infertility patients. Lab Invest. 2021;101(4):503-512.

[4] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 200;116(2): 281-297.

[5] NOVINA CD, SHARP PA. The RNAi revolution. Nature. 2004;430(6996):161-164.

[6] LONG D, LEE R, WILLIAMS P, et al. Potent effect of target structure on microRNA function. Nat Struct Mol Biol. 2007;14(4):287-294.

[7] KOBAYASHI T, LU J, COBB BS, et al. Dicer-dependent pathways regulate chondrocyte proliferation and differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(6):1949-1954.

[8] PALMIERI A, PEZZETTI F, BRUNELLI G, et al. Medpor regulates osteoblast's microRNAs. Biomed Mater Eng. 2008;18(2):91-97.

[9] PALMIERI A, PEZZETTI F, SPINELLI G, et al. PerioGlas regulates osteoblast RNA interfering. J Prosthodont. 2008;17(7): 522-526.

[10] 白锐 , 刘万林 . 激素性股骨头缺血坏死病因学机制研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志 ,2010, 42(8):955-958.

[11] 赵振群 , 刘万林 . 激素性股骨头缺血坏死发病机理基因学研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志 , 2010,42(7): 804-808.

[12] LIAN JB, STEIN GS, VAN WIJNEN AJ, et al. MicroRNA control of bone formation and homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(4): 212-227.

[13] TAIPALEENMÄKI H, BJERRE HOKLAND L, CHEN L, et al. Mechanisms in endocrinology: micro-RNAs: targets for enhancing osteoblast differentiation and bone formation. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):359-371.

[14] ALEČKOVIĆ M, KANG Y. Bone marrow stroma-derived miRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets of bone metastasis. Bonekey Rep. 2015;4:671.

[15] 刘万林 . 自噬基因 Beclin1 与 MAP1LC3 在激素性股骨头缺血坏死中的作用及 3-MA 对其影响的实验研究 [D]. 呼和浩特 : 内蒙古医科大学第二附属医院 ,2018.

[16] 赵振群 . 低氧诱导因子 -1 与自噬相关基因 MAP1LC3 在激素性股骨头缺血坏死中作用的实验研究 [D]. 呼和浩特 : 内蒙古医科大学第二附属医院 ,2018.

[17] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic. Trends Genet. 2022;38(6):613-626.

[18] NOGAMI M, MIYAMOTO K, HAYAKAWA-YANO Y, et al. DGCR8-dependent efficient pri-miRNA processing of human pri-miR-9-2. J Biol Chem. 2021;296:100409.

[19] LI Z, IIDA J, SHIIMORI M, et al. Exportin-5 binding precedes 5'- and 3'-end processing of tRNA precursors in Drosophila. J Biol Chem. 2024;300(9):107632.

[20] MCGEARY SE, LIN KS, SHI CY, et al. The biochemical basis of microRNA targeting efficacy. Science. 2019;366(6472):eaav1741.

[21] NEWMAN MA, THOMSON JM, HAMMOND SM. Lin-28 interaction with the Let-7 precursor loop mediates regulated microRNA processing. RNA. 2008;14(8):1539-1549.

[22] RYBAK A, FUCHS H, SMIRNOVA L, et al. A feedback loop comprising lin-28 and let-7 controls pre-let-7 maturation during neural stem-cell commitment. Nat Cell Biol. 2008;10(8):987-993.

[23] ZHAO L, HUANG J, ZHU Y, et al. miR-33-5p knockdown attenuates abdominal aortic aneurysm progression via promoting target adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 expression and activating the PI3K/Akt signaling pathway. Perfusion. 2020;35(1):57-65.

[24] EMMRICH S, RASCHE M, SCHÖNING J, et al. miR-99a/100~125b tricistrons regulate hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis by shifting the balance between TGFβ and Wnt signaling. Genes Dev. 2014; 28(8):858-874.

[25] RONG L, XU Y, ZHANG K, et al. HNRNPA2B1 inhibited SFRP2 and activated Wnt-β/catenin via m6A-mediated miR-106b-5p processing to aggravate stemness in lung adenocarcinoma. Pathol Res Pract. 2022; 233:153794.

[26] XU Y, ZHANG C, CAI D, et al. Exosomal miR-155-5p drives widespread macrophage M1 polarization in hypervirulent Klebsiella pneumoniae-induced acute lung injury via the MSK1/p38-MAPK axis. Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):92.

[27] XIA C, ZHU K, ZHANG Y, et al. Serum exosome-derived miR-146a-3p promotes macrophage M2 polarization in allergic rhinitis by targeting VAV3 via PI3K/AKT/mTOR pathway. Int Immunopharmacol. 2023; 124(Pt B):110997.

[28] ZEBOUDJ L, SIDERIS-LAMPRETSAS G, SILVA R, et al. Silencing miR-21-5p in sensory neurons reverses neuropathic allodynia via activation of TGF-β-related pathway in macrophages. J Clin Invest. 2023;133(11):e164472.

[29] ONYIDO EK, SWEENEY E, NATERI AS. Wnt-signalling pathways and microRNAs network in carcinogenesis: experimental and bioinformatics approaches. Mol Cancer. 2016; 15(1):56.

[30] WANG Z, LI Y, KONG D, et al. Cross-talk between miRNA and Notch signaling pathways in tumor development and progression. Cancer Lett. 2010;292(2):141-148.

[31] 李文超 , 肖骋风 , 曾朝阳 , 等 . 微 RNA 的发现及其意义：2024 年诺贝尔生理学或医学奖的启示 [J]. 生物化学与生物物理进展 , 2024,51(12):3061-3072.

[32] THOMSON DW, DINGER ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy. Nat Rev Genet. 2016;17(5):272-283.

[33] 赵健志 , 李欢欢 , 刘柯欣 , 等 .microRNA 与靶基因相互调控机制的研究进展 [J]. 科学通报 ,2021,66(24):3123-3140.

[34] LI H, QU L. Correlation of miRNA-21 and blood Cr levels with tumor infiltration and distant metastasis in renal cancer patients. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2022;68(5):117-123.
[35] DIAO W, QIAN Q, SHENG G, et al. Triclosan targets miR-144 abnormal expression to induce neurodevelopmental toxicity mediated by activating PKC/MAPK signaling pathway. J Hazard Mater. 2022;431:128560.
[36] NING W, LI S, YANG W, et al. Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the ANGPT1-mediated VEGF/PI3k/Akt/eNOS pathway. Cell Signal. 2021;77:109812.
[37] TANG L, LU W, HUANG J, et al. miR-144 promotes the proliferation and differentiation of bone mesenchymal stem cells by downregulating the expression of SFRP1. Mol Med Rep. 2019;20(1):270-280.
[38] HUANG M, WANG Y, WANG Z, et al. miR-134-5p inhibits osteoclastogenesis through a novel miR-134-5p/Itgb1/MAPK pathway. J Biol Chem. 2022;298(7):102116.
[39] GHINI F, RUBOLINO C, CLIMENT M, et al. Endogenous transcripts control miRNA levels and activity in mammalian cells by target-directed miRNA degradation. Nat Commun. 2018; 9(1):3119.
[40] FENG H, YUAN X, WU S, et al. Effects of writers, erasers and readers within miRNA-related m6A modification in cancers. Cell Prolif. 2023;56(1):e13340.
[41] KUREEL J, DIXIT M, TYAGI AM, et al. miR-542-3p suppresses osteoblast cell proliferation and differentiation, targets BMP-7 signaling and inhibits bone formation. Cell Death Dis. 2014;5(2):e1050.
[42] ZHANG Z, JIN A, YAN D. MicroRNA-206 contributes to the progression of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by inducing osteoblast apoptosis by suppressing programmed cell death 4. Mol Med Rep. 2018;17(1):801-808.
[43] 刘佳 , 胡桃红 , 袁敏 , 等 . 微小 RNA 调控血管内皮细胞凋亡机制的研究进展 [J]. 解放军医学院学报 ,2018,39(9):826-829.
[44] 张斌 , 谢满江 . 力学敏感性 microRNA 在微重力环境致血管平滑肌细胞表型转换中的作用 [J]. 心脏杂志 ,2019,31(2):190-194.
[45] YANG D, YANG Z, CHEN L, et al. Dihydromyricetin increases endothelial nitric oxide production and inhibits atherosclerosis through microRNA-21 in apolipoprotein E-deficient mice. J Cell Mol Med. 2020;24(10): 5911-5925.
[46] JIANG F, CHEN Q, WANG W, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles promote endothelial inflammation and atherogenesis via microRNA-1. J Hepatol. 2020;72(1): 156-166.
[47] JIANG C, LIN Y, SHAN H, et al. miR-146a Protects against Staphylococcus aureus-Induced Osteomyelitis by Regulating Inflammation and Osteogenesis. ACS Infect Dis. 2022;8(5):918-927.
[48] SUN J, LIAO Z, LI Z, et al. Down-regulation miR-146a-5p in Schwann cell-derived exosomes induced macrophage M1 polarization by impairing the inhibition on TRAF6/NF-κB pathway after peripheral nerve injury. Exp Neurol. 2023;362:114295.
[49] XIAO L, LIU Y, WANG N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014; 306(3):H317-325.
[50] 刘丹丹 , 秦合伟 , 高洋 , 等 . 中药通过 miRNA 调控血管内皮细胞损伤防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展 [J]. 中国药房 , 2023,34(12):1524-1528.
[51] 韩杰 , 林智宇 , 徐志为 , 等 .miRNA 通过骨代谢机制干预股骨头坏死 [J]. 中国组织工程研究 ,2023,27(32): 5238-5248.
[52] YING W, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. Cell. 2017;171(2):372-384. e312.
[53] YANG C, LIU X, ZHAO K, et al. miRNA-21 promotes osteogenesis via the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1α pathway and enhances bone regeneration in critical size defects. Stem Cell Res Ther. 2019; 10(1):65.
[54] WANG H, SUN Z, WANG Y, et al. miR-33-5p, a novel mechano-sensitive microRNA promotes osteoblast differentiation by targeting Hmga2. Sci Rep. 2016;6:23170.
[55] WANG H, HU Z, SHI F, et al. Osteoblast-targeted delivery of miR-33-5p attenuates osteopenia development induced by mechanical unloading in mice. Cell Death Dis. 2018;9(2):170.
[56] CHEN Z, HUAI Y, CHEN G, et al. MiR-138-5p Targets MACF1 to Aggravate Aging-related Bone Loss. Int J Biol Sci. 2022;18(13): 4837-4852.
[57] CHEN Z, ZHAO F, LIANG C, et al. Silencing of miR-138-5p sensitizes bone anabolic action to mechanical stimuli. Theranostics. 2020; 10(26):12263-12278.
[58] CHUNLEI H, CHANG Z, SHENG L, et al. Down-regulation of MiR-138-5p Protects Chondrocytes ATDC5 and CHON-001 from IL-1 β-induced Inflammation Via Up-regulating SOX9. Curr Pharm Des. 2020;25(43): 4613-4621.
[59] 赵园园 , 代思明 , 张跃 , 等 .miRNAs 对骨关节炎调控的研究进展 [J]. 中华医学杂志 , 2019,99(3):235-237.
[60] HAO Y, LU C, ZHANG B, et al. CircPVT1 up-regulation attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through regulating miR-21-5p-mediated Smad7/TGFβ signalling pathway. J Cell Mol Med. 2021; 25(10):4608-4622.
[61] KIM H, WRANN CD, JEDRYCHOWSKI M, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors. Cell. 2018;175(7): 1756-1768.e17.
[62] 赵振群 , 张志峰 , 刘万林 , 等 . 激素性股骨头坏死过程中低氧诱导因子 1α 与骨细胞凋亡 [J]. 中国组织工程研究 ,2015,19(51): 8201-8207.
[63] ZHAO G, GU W. Effects of miR-146a-5p on chondrocyte interleukin-1β-induced inflammation and apoptosis involving thioredoxin interacting protein regulation. J Int Med Res. 2020;48(11): 300060520969550.
[64] 宋熙雯 , 唐燚 , 宋朝卉 , 等 . 低氧状态下 HIF-1α 对骨细胞凋亡的影响 [J]. 口腔颌面外科杂志 ,2020,30(6):369-375.
[65] ZHOU D, YANG D. [miRNA Is Involved in the Pathogenesis of Multiple Diseases by Targeting Osteoprotegerin]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2024;55(3):777-782.
[66] 李文娜 , 秦怡 , 彭伟盼 .MicroRNA 检测方法研究进展 [J]. 传感器与微系统 ,2024,43(3): 1-5+13.
[67] What will it take to get miRNA therapies to market? Nat Biotechnol. 2024;42(11): 1623-1624.
[68] AKHLAGHIPOUR I, TAGHEHCHIAN N, ZANGOUEI AS, et al. MicroRNA-377: A therapeutic and diagnostic tumor marker. Int J Biol Macromol 2023;226:1226-1235.
[69] GAHLAWAT AW, WITTE T, SINN P, et al. Circulating cf-miRNA as a more appropriate surrogate liquid biopsy marker than cfDNA for ovarian cancer. Sci Rep. 2023;13(1): 5503.
[70] SWELLAM M, ZAHRAN RFK, GHONEM SA, et al. Serum MiRNA-27a as potential diagnostic nucleic marker for breast cancer. Arch Physiol Biochem. 2021;127(1):90-96.
[71] ZHANG M, BAI X, ZENG X, et al. circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer. Clin Chim Acta. 2021;523:120-130.
[72] WANG X, GUO B, LI Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. Nat Med. 2013;19(1):93-100.
[73] WIGGINS JF, RUFFINO L, KELNAR K, et al. Development of a lung cancer therapeutic based on the tumor suppressor microRNA-34. Cancer Res. 2010;70(14): 5923-5930.
[74] TRANG P, WIGGINS JF, DAIGE CL, et al. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice. Mol Ther.2011;19(6): 1116-1122.
[75] ZHU X, LIU Q, ZHU F, et al. An engineered cellular carrier delivers miR-138-5p to enhance mitophagy and protect hypoxic-injured neurons via the DNMT3A/Rhebl1 axis. Acta biomater. 2024;186:424-438.
[76] FEI Y, YU X, LIU P, et al. Simplified Lipid Nanoparticles for Tissue- And Cell-Targeted mRNA Delivery Facilitate Precision Tumor Therapy in a Lung Metastasis Mouse Model. Adv Mater. 2024;36(48):e2409812.

（责任编辑：关伟，王蕾，张楠）