

## • 综 述 •

# 长链非编码 RNA 在骨关节炎软骨损伤中的调控作用



何璐<sup>1,2</sup>, 李彦林<sup>1,2</sup>, 王国梁<sup>1,2</sup>, 李灿章<sup>1,2</sup>

1. 昆明医科大学(昆明 650000)

2. 昆明医科大学第一附属医院运动医学科(昆明 650000)

**【摘要】** 目的 总结长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 软骨损伤中的调控作用。方法 广泛查阅近年国内外相关文献, 介绍 lncRNA 的分子功能和作用机制, 并详细阐述其对 OA 病理过程的调控作用。结果 OA 病理特征是关节软骨退变和滑膜组织炎症, 但其病因和病理机制尚未明确。lncRNA 是一类异质性非编码 RNA, 在许多炎症相关疾病中起调控作用并且发挥广泛的生物学功能。lncRNA 是参与 OA 发病机制的调节器, 在 OA 软骨中异常表达, 从而导致软骨细胞外基质变性。结论 目前对于 lncRNA 调控 OA 的病理作用及软骨细胞生物学功能已有初步研究, 但 lncRNA 及其调控网络在 OA 的发病机制、调节炎症途径的方式尚不明确, 有待进一步探索。

**【关键词】** 骨关节炎; 长链非编码 RNA; 软骨退变; 调控

## Regulation of long non-coding RNA in cartilage injury of osteoarthritis

HE Lu<sup>1,2</sup>, LI Yanlin<sup>1,2</sup>, WANG Guoliang<sup>1,2</sup>, LI Canzhang<sup>1,2</sup>

1. Kunming Medical University, Kunming Yunnan, 650000, P.R.China

2. Department of Sports Medicine, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan, 650000, P.R.China

Corresponding author: LI Yanlin, Email: 852387873@qq.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the regulatory effect of long non-coding RNA (lncRNA) on osteoarthritis (OA) cartilage injury. **Methods** The molecular functions and mechanisms of lncRNA were introduced and its regulatory effects on the pathological processes of OA were elaborated by referring to the relevant literature at domestic and abroad in recent years. **Results** The pathological characteristics of OA are degeneration of articular cartilage and inflammation of synovial tissue, but its etiology and pathological mechanism have not been clarified. lncRNA is a kind of heterogeneous non-coding RNA, which plays a regulatory role in many inflammation-related diseases and exerts a wide range of biological functions. lncRNA is a regulator involved in the pathogenesis of OA, and is abnormally expressed in OA cartilage, leading to the degeneration of the extracellular matrix of cartilage. **Conclusion** At present, there have been preliminary studies on the pathological effects of lncRNA in regulating OA and the biological functions of chondrocytes. However, the pathogenesis of lncRNA and its regulatory network in OA and the way in which it regulates inflammatory pathways are still unclear, and further exploration is needed.

**【Key words】** Osteoarthritis; long non-coding RNA; cartilage degeneration; regulation

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (81960409, 81760403); Key Project Natural Science Foundation of Yunnan Province [2017FE467 (-007)]; Yunnan Province Medical Leadership Training Program Project (L-201601)

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床上最常见的骨骼疾病, OA 导致关节疼痛、僵硬和关节功能

受限, 严重影响患者骨关节功能和生活质量<sup>[1]</sup>。尽管疾病晚期可行关节置换, 但假体寿命有限, 术后

DOI: 10.7507/1002-1892.202002109

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81960409、81760403); 云南省自然科学基金重点项目 [2017FE467 (-007)]; 云南省医学领军人才培养计划项目 (L-201601)

通信作者: 李彦林, Email: 852387873@qq.com

功能结果仍不理想<sup>[2]</sup>。因此,目前研究重点应集中于 OA 的疾病预防和早期治疗,进一步探寻 OA 的发病机制、病理生理及致病因素。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 作为一类异质性非编码 RNA,其基因组的数量在发育和分化过程中显著增加,证明 lncRNA 在基因表达调控中起着至关重要的作用<sup>[3]</sup>。miRNA 作为一类长度为 20~23 个核苷酸的非编码 RNA,在骨和软骨中的作用与 OA 的发病机制密切相关。目前有研究通过阐述 miRNA 在 OA 发病中的重要作用与机制,发现了由 miRNA 靶向和调控下差异表达的 lncRNA,并构建了 miRNA 和 lncRNA 之间的调控机制网络<sup>[4]</sup>。大部分 lncRNA 在 OA 软骨中表达上调,在软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解中起关键作用,从而破坏关节软骨的完整性;这些 lncRNA 的治疗靶向性对 OA 进展的控制有显著影响<sup>[5]</sup>。但是 lncRNA 在 OA 病理变化调节中的作用仍不清楚。故本综述总结了有关 lncRNA 的最新知识,对其生物学功能和在 OA 疾病中调控的作用机制进行阐述,为 OA 的治疗提供参考。

## 1 lncRNA 的分子功能与作用机制

lncRNA 的分子功能在表观遗传、转录和转录后水平调控基因表达中发挥着重要作用。其通过基因组印记、染色体修饰和转录干扰等参与调控多种分子生物学领域和其他疾病的发生、发展<sup>[6-7]</sup>。随着新的 lncRNA 不断被研究发现,lncRNA 的分子作用机制也不断丰富和多样化。lncRNA 的分子作用机制可以分为 4 类:① 作为信号分子,通过转录调控对特异性细胞的刺激做出反应,如 lincRNA 环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2)、X 染色体失活特异转录本 (X inactive specific transcript, XIST) 和母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 等;② 作为诱饵分子,可与 RNA-RNA 及蛋白相互作用,降解 mRNA 和抑制转录,如生长停滞特异性 5 (growth arrest-specific 5, GAS5)、HOXA 远端转录本 (HOTTIP) 和 PTEN 同源物假基因 1 (PTENP1) 等;③ 作为导向分子,指导 RNA 结合蛋白复合体定位到特定的调控点,如 HOX 转录反义 RNA (HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR)、人肺腺癌转移相关转录本 1 基因 (MALAT1) 和 GAS5 等;④ 作为支架分子,lncRNA 是复合体装配的中心平台,可通过募集染色质重塑剂进行染色质修饰和表观遗传修饰,如 HOTAIR、位于 INK4 位点的反义

非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 等<sup>[8-9]</sup>。综上,虽然 lncRNA 的分子作用机制可以总结为以上 4 类,但是其作用机制和模式并非孤立存在,而是相互关联、彼此影响,与人类多种疾病密切相关。

## 2 lncRNA 在 OA 病理过程中的作用

lncRNA 在影响表观基因组的基本特征中发挥作用,这在蛋白质编码和非编码转录表达过程中都得到了体现。越来越多证据表明,各种 lncRNA 通过不同的调控途径对 OA 患者的软骨细胞分化和发育进行调节。lncRNA 通过参与 mRNA 转录、剪接和翻译等调控 OA 软骨细胞的增殖、凋亡和分化相关的生理过程。

### 2.1 lncRNA 对 OA 软骨细胞的影响

软骨细胞是软骨中唯一的细胞类型,与软骨的结构和功能密切相关。OA 的主要特征是软骨细胞凋亡引起关节软骨的进行性破坏。近年来研究发现,lncRNA 在软骨增殖、凋亡过程中的表达和维持软骨细胞内环境稳定方面发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。有研究证实脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是与 OA 发病相关的关键促炎症因子,暴露的 LPS 可以在体外诱导软骨细胞活力降低,导致细胞凋亡增加<sup>[11]</sup>。Luo 等<sup>[12]</sup>研究表明黑色素转铁蛋白反义 RNA (melanotransferrin antisense RNA1, MFI2-AS1) 参与调节软骨细胞进程,包括增殖、凋亡和炎症因子的释放等;研究人员通过敲除 lncRNA MFI2-AS1,减轻 LPS 诱导的软骨细胞损伤和 ECM 降解,从而减缓 OA 的疾病进展。Cao 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,OA 软骨组织中 FOXD2-邻近相反链 RNA 1 (FOXD2-AS1) 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) 表达显著增加,它们可以通过靶向 miR-206/CCND1 轴促进软骨细胞的生长。Xiao 等<sup>[14]</sup>实验观察发现,在 OA 患者血浆检测指标中 MIR4435-2 宿主基因 (MIR4435-2HG) 明显下降,抑制了软骨细胞的增殖。Hu 等<sup>[15]</sup>研究发现在 OA 软骨组织中,HOTAIR 表达水平显著增高,导致 ECM 降解和软骨细胞凋亡。Yang 等<sup>[16]</sup>研究发现 lncRNA 重编程调节物 (lncRNA-ROR) 通过缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和 p53 调节软骨细胞的凋亡和自噬。有研究表明,分化拮抗非编码 RNA (differentiation antagonistic non-coding RNA, DANCR) 在 OA 患者中明显上调,lncRNA DANCR 作为竞争内源性 RNA 充当“分子海绵”,通过吸附 miR-557 调控下游靶基因的表达,从而调控 OA

的发生、发展<sup>[17]</sup>。因此,很多 lncRNA 在 OA 软骨细胞调控中起重要作用,可以促进软骨细胞增殖或抑制细胞凋亡,为 OA 提供了治疗方向。

## 2.2 lncRNA 对 OA 软骨 ECM 的影响

ECM 不仅是软骨细胞的支架,也可作为生长因子和细胞因子的储存库,并调节细胞活化状态和更新。在 OA 患者软骨中,lncRNA 通过调节基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMP)及解聚素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)的表达水平参与 ECM 的降解。Liu 等<sup>[18]</sup>研究表明,软骨损伤相关的 lncRNA (lncRNA cartilage injury-related, lncRNA-CIR) 可通过降低 MMP-13 和 ADAMTS5 等基质降解酶的表达,促进 ECM 降解,加剧关节软骨组织的破坏,并在 OA 的发病机制中发挥关键作用。Wang 等<sup>[19]</sup>研究发现 lncRNA XIST 在 OA 软骨组织表达明显增加,促进了 ECM 的降解,对 OA 的发病机制起着关键作用。GAS5 是一种非编码基因,它含有许多小的核仁 RNA (snoRNA),起到了抑制肿瘤的作用<sup>[20]</sup>。研究发现 OA 软骨细胞中 GAS5 的过度表达增加了 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 等多种 MMPs 的表达水平,导致软骨细胞凋亡和软骨 ECM 降解;GAS5 还作为 miR-21 的负性调节因子参与 OA 的发病,调节软骨细胞的寿命<sup>[21]</sup>。由此推断,lncRNA CIR/XIST/GAS5 对软骨 ECM 起到重要的调控作用,与 OA 患者关节的破坏密切相关。

## 2.3 lncRNA 对 OA 滑膜细胞的影响

滑膜炎是 OA 常见的病理特征,其病理变化是滑膜细胞的增殖和炎症介质的渗出。在 OA 患者病情进展中,活化的滑膜细胞可分泌 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子,产生大量 MMPs,导致骨关节损伤和软骨退变。Li 等<sup>[22]</sup>研究发现 lncRNA 胃癌相关转录本 3 (lncRNA GACAT3) 在 OA 滑膜细胞中高表达,并且可能通过 IL-6/STAT3 信号通路影响 OA 滑膜细胞的增殖。Li 等<sup>[23]</sup>发现 ANRIL 仅在滑膜细胞中过表达,而过表达的 ANRIL 显著抑制了 miR-122-5p。因此,该研究者认为 lncRNA ANRIL 通过 miR-122-5p/人双特异性蛋白磷酸酶 4 (DUSP4) 轴调节 OA 滑膜细胞的增殖。Kang 等<sup>[24]</sup>研究发现,前列腺癌基因表达标志物 1 (prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1) 在退行性疾病 OA 滑膜细胞中发挥作用。作为 miR-770 的海绵,外源性 PCGEM1 的过表达可抑制滑膜细胞凋亡,诱导自噬,促进 OA 滑膜细胞的增殖。PCGEM1 的表达

水平上调后会通过内源性竞争下调 miR-770 的表达,从而限制滑膜细胞的增殖,并提示 PCGEM1 可能成为 OA 治疗的靶点。因此,限制 OA 滑膜细胞的增殖和恢复滑膜功能已成为 OA 治疗的新热点。

## 2.4 lncRNA 对 OA 周围组织血管生成的影响

血管生成受促血管生成因子和抗血管生成因子的调节,并参与 OA 的发生、发展。lncRNA MEG3 作为母系表达基因,可通过抑制血管生成来抑制肿瘤进展<sup>[25]</sup>。Su 等<sup>[26]</sup>研究表明,lncRNA MEG3 水平与 VEGF 水平成负相关;在 OA 患者软骨中 lncRNA MEG3 明显下调,VEGF mRNA 和蛋白的表达上调;该研究证实 MEG3 可能通过调节血管增生,为 OA 滑膜细胞提供了丰富的营养物质,从而导致滑膜炎症介质渗出、软骨细胞改变、骨赘形成等病理变化。p53 是 MEG3 功能的重要转录因子,研究发现敲低 MEG3 基因后,可诱导 p53 的表达水平上调,进而降低 VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达,抑制 OA 软骨中的血管生成<sup>[26-27]</sup>。综上,lncRNA MEG3 对 OA 周围组织血管生成的作用提供了新见解,通过 p53 途径抑制血管生成可能是 OA 治疗的潜在靶点。Shui 等<sup>[28]</sup>通过对 OA 患者滑膜组织的共表达基因进行了基因本体论(GO)富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,研究结果表明 lncRNA NONHSAG034351 是 OA 患者滑膜组织中被下调的枢纽 lncRNA,其生物学功能是调节血管生成和 LPS 的炎症反应。因此, NONHSAG034351 可能是 OA 发生发展过程中的关键调控因子。

## 2.5 lncRNA 对 OA 炎症反应的调控

在早期阶段,OA 已经具有不同程度的炎症性质表现,最主要的炎症因子包括 IL-1、TNF、MMPs、IL-6 和 IL-17 等<sup>[29]</sup>。Zheng 等<sup>[30]</sup>研究发现,软骨细胞炎症相关基因间 lncRNA (CILinc02) 表达水平在 OA 软骨组织和细胞中明显升高,促进了 IL-1、IL-6、IL-17 的表达,从而诱导炎症反应和关节软骨降解。越来越多证据表明,母系印记表达转录本(H19)是炎症反应的重要调节因子,而且在一系列炎症疾病中观察到 H19 的异常表达。与正常软骨相比,OA 中 lncRNA H19 显著升高。lncRNA H19 作为 miR-130a 的“分子海绵”,通过对 miR-130a 的刺激作用加重了 LPS 诱导的 C28/I2 细胞损伤,提示了一种新的调节机制可能作为 OA 的潜在治疗靶点<sup>[31]</sup>。炎症是 OA 关节疾病的重要标志,随着对 OA 的进一步研究,lncRNA 广泛参与其炎症信号通路的全过程,且在骨关节组织中呈差异表达<sup>[32]</sup>。

**2.5.1 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路** 作为调节基因表达的转录因子, NF- $\kappa$ B 在炎症反应的发展中发挥着重要作用, 同时它的作用也广泛伴随 OA 的病理生理过程, 尤其是对退变和炎症期间软骨细胞的调控。研究发现 NF- $\kappa$ B 信号通路在 OA 关节软骨和滑膜细胞中被激活, NF- $\kappa$ B 通过诱导炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-13 的分泌, 诱导软骨细胞凋亡, 导致 ECM 丧失和软骨破坏, 从而促进 OA 的发生、发展<sup>[33]</sup>。Hu 等<sup>[34]</sup>研究表明, NF- $\kappa$ B 诱导的 lincRNAs-COX2 可发挥新的调节作用, 通过调节表观遗传染色质重塑, 充当先天免疫细胞中晚期主要应答基因转录调控 NF- $\kappa$ B 的激活因子。作为人类染色体上的基因, lincRNA RP11-445H22.4 在 OA 软骨细胞中表达水平显著上调, 其作为竞争内源性 RNA 充当“分子海绵”吸附 miR-301a, 从而间接调控 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) /ERK 途径, 减少软骨细胞凋亡和炎症因子的分泌<sup>[35]</sup>。Yang 等<sup>[36]</sup>通过研究 miR-495 和趋化因子配体 4 (chemokine receptor 4, CCL4) 在 OA 中的作用, 发现 miR-495 的表达水平与 NF- $\kappa$ B、CCL4、II 型胶原蛋白的表达成负相关; CCL4 可作为 miR-495 的潜在靶基因。研究表明在 OA 小鼠中, 通过抑制 miR-495 可使 OA 中的 CCL4 上调, 并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制了 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞凋亡, 从而延缓了 OA 的发展。

**2.5.2 p38MAPK 炎症信号通路** p38MAPK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 可通过细胞炎症刺激而激活, 并影响细胞凋亡、细胞增殖和自噬。p38MAPK 可以通过诱导转录因子复合物 NF- $\kappa$ B 的转录活性, 介导多种促炎细胞反应<sup>[37]</sup>。p38MAPK 作为重要的炎症信号通路, 在 OA 的发生发展中起着重要作用。p38MAPK 炎症通路主要通过 IL-1 介导的人软骨细胞中蛋白聚糖基因表达水平下调导致 OA。Lei 等<sup>[38]</sup>研究发现, 小核仁 RNA 宿主基因 1 (small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1) 通过抑制 miR-16-5p 介导的 p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低炎症因子 IL-1 $\beta$  的表达, 为 OA 靶向 lincRNA SNHG1 的治疗提供了理论依据。

**2.5.3 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 炎症信号通路** TLR 是进化上的保守分子, 属于一类跨膜蛋白, 在 OA 病理发展中起关键作用。TLR4 的表达水平与 OA 的严重程度成正相关; TLR4 炎症信号通路在骨关节组织中高表达, 导致 OA 患者滑膜组织中 MMPs 产生增加, 并通过炎症和炎症诱导的分解代谢促进 OA 病理进展<sup>[39]</sup>。在 TLR 与细胞外

刺激物结合后, 其下游信号通路被激活以调节软骨细胞功能。NF- $\kappa$ B 信号通路是 TLR2 激活后炎症反应调节的关键因素, 其通过传导上游炎症因子影响软骨细胞凋亡。TLR2 的激活导致 OA 患者软骨细胞磷酸化, 从而通过减少 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖的合成, 促进关节损伤以及 NF- $\kappa$ B 的激活来影响软骨细胞的合成代谢活性<sup>[40]</sup>。Liu 等<sup>[41]</sup>研究发现在 OA 组织中, TLR2、NF- $\kappa$ B、MMP-13 等相关炎症因子的表达明显上调, 提示 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路可能参与 OA 的发生。

**2.5.4 基质细胞衍生因子 1 (stromal cell derived factor 1, SDF-1) /CXC 趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4) 炎症信号通路** SDF-1 是一种小分子量的趋化因子, 通过与软骨表面的 G 蛋白偶联受体 CXCR4 结合而发挥作用<sup>[42]</sup>。SDF-1 介导 CXCR4 的激活参与调控各种生物学过程, 包括细胞运动、趋化反应、细胞黏附、基因转录、细胞增殖等。在骨关节中, SDF-1 在滑膜细胞中合成, CXCR4 由关节软骨细胞表达。研究表明 SDF-1/CXCR4 可能在 OA 的发生发展中起一定作用, SDF-1 通过刺激 MMP-3 和 MMP-13 的释放来调节软骨细胞的分解代谢活性<sup>[43]</sup>。Wang 等<sup>[44]</sup>研究发现 SDF-1 在炎症因子的刺激下触发 SDF-1/CXCR4 信号传导通路, 可诱导人关节软骨 ECM 降解; 同时 CXCR4 受体拮抗剂 T140 在体内阻断 SDF-1/CXCR4 信号通路, 降低 MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 的 mRNA 表达水平, 减缓 II 型胶原蛋白降解, 为 OA 的治疗提供了理论依据。Jia 等<sup>[4]</sup>研究发现 miRNA 在 SDF-1 诱导软骨降解中起关键作用, 通过调控 OA 软骨细胞 miR-146a-5p 的表达水平, 发现 CXCR4 和 MMP-3 水平与 miR-146a-5p 表达成负相关, 与 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖水平成正相关。CXCR4 拮抗剂 T14003 通过直接靶向 SDF-1/CXCR4 轴上调 miR-146a-5p 的表达水平, 明确 miR-146a-5p 在抑制软骨退变中的新作用, 为 SDF-1/CXCR4 信号通路在 OA 发病机制中的影响提供了全新依据。

### 3 小结与展望

近年来, 大量科学实验证实了 lincRNA 作为基因表达调控因子对 OA 调控的价值, 确定下一步深入研究是有意义的。虽然已经初步发现了大量与软骨发育相关的 lincRNA, 但只有一小部分功能被阐明。在软骨发育或软骨形成过程中, 各种表观遗传因素之间存在相互作用的基因共表达网络, 单个

lncRNA 难以破坏 OA 关节软骨或出现临床症状。因此,进一步验证与 OA 进展密切相关的 lncRNA 尤为重要。lncRNA 在 OA 中的功能、作用机制和治疗意义还有待进一步研究,未来的研究领域将着重于探索 lncRNA 及其调控网络在 OA 的发病机制,确定 lncRNA 调节炎症途径的作用方式,寻求有效调节 OA 病情进展的治疗靶点。

**作者贡献:**何璐负责综述构思、文献查阅及文章撰写;李彦林、王国梁、李灿章负责审核并修改论文。

**利益冲突:**所有作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。课题经费支持没有影响文章观点。

### 参考文献

- Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port*, 2015, 28(1): 99-106.
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, *et al.* Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: New players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21.
- Jia D, Li Y, Han R, *et al.* miR-146a-5p expression is upregulated by the CXCR4 antagonist TN14003 and attenuates SDF-1-induced cartilage degradation. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4388-4400.
- Jiang SD, Lu J, Deng ZH, *et al.* Long noncoding RNAs in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(5): 553-556.
- Romagnolo DF, Daniels KD, Grunwald JT, *et al.* Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(6): 1310-1329.
- Chu C, Zhang QC, da Rocha ST, *et al.* Systematic discovery of Xist RNA binding proteins. *Cell*, 2015, 161(2): 404-416.
- Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S, *et al.* Long non-coding RNA: Classification, biogenesis and functions in blood cells. *Mol Immunol*, 2019, 112: 82-92.
- Zhu J, Yu W, Wang Y, *et al.* lncRNAs: function and mechanism in cartilage development, degeneration, and regeneration. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 344.
- Zhao C, Wang Y, Jin H, *et al.* Knockdown of microRNA-203 alleviates LPS-induced injury by targeting MCL-1 in C28/I2 chondrocytes. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 171-178.
- Luo X, Wang J, Wei X, *et al.* Knockdown of lncRNA MFI2-AS1 inhibits lipopolysaccharide-induced osteoarthritis progression by miR-130a-3p/TCF4. *Life Sci*, 2020, 240: 117019.
- Cao L, Wang Y, Wang Q, *et al.* lncRNA FOXD2-AS1 regulates chondrocyte proliferation in osteoarthritis by acting as a sponge of miR-206 to modulate CCND1 expression. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1220-1226.
- Xiao Y, Bao Y, Tang L, *et al.* lncRNA MIR4435-2HG is downregulated in osteoarthritis and regulates chondrocyte cell proliferation and apoptosis. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 247.
- Hu J, Wang Z, Shan Y, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR promotes osteoarthritis progression via miR-17-5p/FUT2/beta-catenin axis. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 711.
- Yang Z, Tang Y, Lu H, *et al.* Long non-coding RNA reprogramming (lncRNA-ROR) regulates cell apoptosis and autophagy in chondrocytes. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8432-8440.
- Fan X, Yuan J, 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 658-664.
- Liu Q, Zhang X, Dai L, *et al.* Long noncoding RNA related to cartilage injury promotes chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(4): 969-978.
- Wang T, Liu Y, Wang Y, *et al.* Long non-coding RNA XIST promotes extracellular matrix degradation by functioning as a competing endogenous RNA of miR-1277-5p in osteoarthritis. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 630-642.
- Kino T, Hurt DE, Ichijo T, *et al.* Noncoding RNA gas5 is a growth arrest-and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3(107): ra8.
- Song J, Ahn C, Chun CH, *et al.* A long non-coding RNA, GAS5, plays a critical role in the regulation of miR-21 during osteoarthritis. *J Orthop Res*, 2014, 32(12): 1628-1635.
- Li X, Ren W, Xiao ZY, *et al.* GACAT3 promoted proliferation of osteoarthritis synoviocytes by IL-6/STAT3 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5114-5120.
- Li X, Huang TL, Zhang GD, *et al.* lncRNA ANRIL impacts the progress of osteoarthritis via regulating proliferation and apoptosis of osteoarthritis synoviocytes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 9729-9737.
- Kang Y, Song J, Kim D, *et al.* PCGEM1 stimulates proliferation of osteoarthritic synoviocytes by acting as a sponge for miR-770. *J Orthop Res*, 2016, 34(3): 412-418.
- Benetatos L, Vartholomatos G, Hatzimichael E. MEG3 imprinted gene contribution in tumor-igenesis. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 773-779.
- Su W, Xie W, Shang Q, *et al.* The long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 356893.
- Song J, Huang S, Wang K, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 attenuates the angiotensin II-induced injury of human umbilical vein endothelial cells by interacting with p53. *Front Genet*, 2019, 10: 78.
- Shui X, Xie Q, Chen S, *et al.* Identification and functional analysis of long non-coding RNAs in the synovial membrane of osteoarthritis Patients. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(4): 460-471.
- Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- Zheng J, Li Q. Methylene blue regulates inflammatory response in osteoarthritis by noncoding long chain RNA cILinc02. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3331-3338.
- Hu Y, Li S, Zou Y. Knockdown of lncRNA H19 relieves LPS-induced damage by modulating miR-130a in osteoarthritis. *Yonsei Med J*, 2019, 60(4): 381-388.
- Jahanban-Esfahlan R, Mehrzadi S, Reiter RJ, *et al.* Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and

- osteoarthritis: Involvement of circadian clock genes. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3230-3238.
- 33 Choi MC, Jo J, Park J, *et al.* NF- $\kappa$ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction. *Cells*, 2019, 8(7): 734.
- 34 Hu G, Gong AY, Wang Y, *et al.* LincRNA-Cox2 promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF-mediated chromatin remodeling. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2799-2808.
- 35 Sun T, Yu J, Han L, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA RP11-445H22.4 alleviates LPS-induced injuries by regulation of MiR-301a in osteoarthritis. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 832-843.
- 36 Yang DW, Qian GB, Jiang MJ, *et al.* Inhibition of microRNA-495 suppresses chondrocyte apoptosis through activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway by regulating CCL4 in osteoarthritis. *Gene Ther*, 2019, 26(6): 217-229.
- 37 Ewendt F, Föllner M. p38MAPK controls fibroblast growth factor 23 (FGF23) synthesis in UMR106-osteoblast-like cells and in IDG-SW3 osteocytes. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(12): 1477-1483.
- 38 Lei J, Fu Y, Zhuang Y, *et al.* LncRNA SNHG1 alleviates IL-1 $\beta$ -induced osteoarthritis by inhibiting miR-16-5p-mediated p38 MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Biosci Rep*, 2019, 39(9): BSR20191523.
- 39 Murata K, Uchida K, Takano S, *et al.* Osteoarthritis patients with high haemoglobin A1c have increased toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-13 expression in the synovium. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1151-1159.
- 40 Liu YD, Ji CB, Li SB, *et al.* Toll-like receptor 2 stimulation promotes colorectal cancer cell growth via PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 375-383.
- 41 Liu YX, Wang GD, Wang X, *et al.* Effects of TLR-2/NF- $\kappa$ B signaling pathway on the occurrence of degenerative knee osteoarthritis: An *in vivo* and *in vitro* study. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38602-38617.
- 42 Qin HJ, Xu T, Wu HT, *et al.* SDF-1/CXCR4 axis coordinates crosstalk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 2019, 125: 140-150.
- 43 Wei F, Moore DC, Wei L, *et al.* Attenuation of osteoarthritis via blockade of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R177.
- 44 Wang K, Li Y, Han R, *et al.* T140 blocks the SDF-1/CXCR4 signaling pathway and prevents cartilage degeneration in an osteoarthritis disease model. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176048.

收稿日期: 2020-02-22 修回日期: 2020-06-23

本文编辑: 王雁