

· 综述 ·

骨性关节炎靶向基因治疗的研究进展[△]

赵尧焯, 刘震东, 高延征*

(郑州大学人民医院脊柱脊髓外科, 河南郑州 450003)

摘要: 骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是常见的关节退行性疾病, 其病理改变累及关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊和滑膜, 主要表现为进行性软骨退变和继发性骨质增生。早期 OA 可选择运动、药物等治疗方式, 病情加重时, 则需要手术治疗。随着人类基因组信息不断揭示, 为解决 OA 提供了新的思路。基因治疗借助病毒或非病毒载体将目的基因导入退变关节腔, 使目的基因能够在关节稳定、可控、靶向的表达, 通过减轻关节局部炎症、抑制软骨基质降解和促进软骨基质合成等方式, 保护和修复受损的软骨。本文就 OA 基因治疗对炎症及软骨基质代谢的影响、基因递送系统、小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 及长非编码核糖核酸 (long non-coding ribonucleic acid, LncRNA) 等方面进行综述, 为未来相关研究提供参考。

关键词: 骨性关节炎, 基因治疗, microRNA, LncRNA

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 09-0820-05

Research progress in targeted gene therapy for osteoarthritis // ZHAO Yao-ye, LIU Zhen-dong, GAO Yan-zheng. Department of Spine and Spinal Cord, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a common joint degenerative disease with pathological changes involving articular cartilage, subchondral bone, ligaments, joint capsule and synovium. Its main manifestations are progressive cartilage degeneration and secondary hyperostosis. Early treatment options for OA include exercise and medication, but when the condition worsens, surgical treatment is required. With the continuous disclosure of human genome information, gene therapy provides a new way to solve OA. Gene therapy utilizes viral or non-viral vectors to transfer target genes into the degenerative joint cavity, enabling stable, controllable and targeted expression of target genes in joints. By reducing local inflammation, inhibiting cartilage matrix degradation and promoting cartilage matrix synthesis, gene therapy protects and repairs damaged cartilage. This article reviews the effects of OA gene therapy on inflammation and cartilage matrix metabolism, gene delivery systems, micro ribonucleic acid (microRNA) and long non-coding ribonucleic acid (LncRNA) related to this field.

Key words: osteoarthritis, gene therapy, micro ribonucleic acid (microRNA), long non-coding ribonucleic acid (LncRNA)

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是常见的关节退行性疾病, 主要表现为进行性软骨退变和继发性骨质增生^[1]。早期 OA 采用减轻体重、运动疗法等基础治疗, 病情加重后, 可采用药物治疗。若病情继续加重, 基础和药物治疗无效时, 则选择手术治疗^[2]。随着人类基因组携带的遗传信息不断被揭示, 为解决 OA 提供了新的思路。OA 基因治疗是通过载体把目的基因引入受损的关节腔内, 使目的基因在关节稳定、可控、靶向的表达, 进而保护和修复受损的软骨^[3]。近年来, OA 基因治疗在炎症及软骨基质代谢、基因递送系统、小核糖核酸 (micro ribonucleic

acid, miRNA) 及长非编码核糖核酸 (long non-coding ribonucleic acid, LncRNA) 等方面的研究不断深入。本文就基因治疗在 OA 中的现状进行综述, 介绍基因治疗的相关研究及应用。

1 OA 基因治疗策略

1.1 减轻关节炎症并抑制软骨基质降解

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是 OA 发生的重要炎症介质之一, 过表达会导致细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 合成和分解代谢失衡, 最

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.09.09

[△]基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82172438)

作者简介: 赵尧焯, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨肿瘤和关节炎, (电子信箱) drzhaoyaoye@163.com

* 通信作者: 高延征, (电子信箱) drgaoyanzheng@126.com

终出现关节软骨破坏^[4]。白细胞介素-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)可竞争性结合 IL-1 受体,但不激活炎症信号通路,从而抑制 IL-1 β 作用并延缓关节软骨破坏。Senter 等^[5]研究发现,改良腺病毒载体 FX201 携带 IL-1RA 基因注射到大鼠 OA 模型关节后,局部炎症减轻,同时软骨基质降解受到抑制。

核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路是 OA 重要的炎症通路,该通路在被 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等因子激活后,产生炎症级联反应,进而合成大量趋化因子和细胞降解酶,诱发关节炎,造成软骨破坏^[6]。有研究表明,核因子 κ B 激酶亚基 β 抑制因子(inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta Gene, IKK β) 在 NF- κ B 通路激活和许多疾病进展中发挥重要作用,通过使用 miR-214-3p 靶向抑制 IKK β 表达, NF- κ B 通路激活将受到抑制,进而可减缓 OA 局部炎症发生^[7]。

基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 是重要的软骨基质降解酶,可以降解基质中 II 型胶原和蛋白多糖,导致软骨破坏^[8]。Hu 等^[9] 在研究中发现,通过对 MMP-13 基因表观遗传学及上下游因子进行调控,可以间接干扰 MMP-13 的表达,抑制软骨基质中 II 型胶原和蛋白多糖的降解。

低氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 由软骨细胞分解代谢产生, HIF-2 α 在 OA 中表达上调,诱导 MMP-13、具有血小板反应蛋白基序 4 的去整合素和金属蛋白酶 (disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4, ADAMTS4) 等酶类合成,进而破坏关节软骨^[10]。研究显示,在小鼠 miR-455 基因敲除模型中,注射 miR-455-5p 和 miR-455-3p 可以抑制 HIF-2 α 表达,减少炎症因子合成和软骨破坏,同时抑制滑膜炎进展^[11]。还有研究表明,多配体蛋白聚糖-4 (syndecan-4, SDC-4) 通过诱导 miR-96-5p 表达,负性调控小鼠软骨组织和软骨细胞中 HIF-2 合成,最终对关节局部稳态和细胞表型产生影响,抑制 OA 病理进展^[12]。

1.2 促进关节软骨基质合成

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族参与软骨形成,其中 TGF- β 1 在 OA 中促进软骨细胞增殖并调控 ECM 合成^[13]。Cai 等^[14] 研究发现, TGF- β 1 通过诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化,能够促进软骨损伤修复。此外,韩国目

前已经批准了注射过表达 TGF- β 1 的同种异体软骨细胞来治疗 OA^[15]。考虑到关节内细胞注射发挥作用的半衰期短,是否需要重复给药以维持适宜的基因浓度尚不清楚。同时,鉴于关节内 TGF- β 1 的长期过表达可导致滑膜纤维化、骨赘形成和软骨细胞肥大,因此, TGF- β 1 的瞬时表达可能是有益的^[16]。

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是一种多功能蛋白,可由多种细胞分泌产生,其属于 TGF- β 超家族^[17]。有研究显示, BMP 2、3、4、6、7 和 9 作为生长因子,能够促进软骨再生^[18]。还有研究表明, OA 关节局部注射 BMP7 过表达的骨髓间充质干细胞,能较好地修复缺损软骨^[19]。

生长和分化因子-5 (growth differentiation factor-5, GDF-5) 同样是 TGF- β 超家族的成员。有研究表明,通过调控配对样同源结构域 1 (paired like homeodomain 1, PITX1) 或锌指 E-盒结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1) 与 GDF-5 上游启动子中增强序列结合,有望提高 GDF-5 表达水平。同时, GDF-5 在关节软骨形成中起重要作用, GDF-5 蛋白或基因的外源应用可促进骨和软骨的分化^[20]。也有证据显示, GDF-5 在 OA 发生早期表达上调,在关节软骨的修复中发挥重要作用^[21]。

2 基因递送载体

关节软骨细胞在基质的包裹下形成致密的软骨结构,基因需要借助载体穿过致密的软骨结构,才能进入软骨细胞发挥治疗作用。目前常用的载体包括病毒载体和非病毒载体^[22]。

2.1 病毒载体

病毒转基因进入细胞是目前基因递送的常用方法,病毒载体包括腺病毒、慢病毒等。

腺病毒在体外对软骨细胞的转染效率高,且转染不受细胞分裂影响,但在体内试验中因诱发机体免疫反应,导致目的基因作用时间较短。有研究表明,携带 IL-1RA 基因的腺病毒载体用于关节腔注射后,有效治疗了大鼠 OA 模型中软骨缺损^[5]。Ji 等^[23] 研究发现,长寿蛋白 6 (sirtuin 6, Sirt6) 基因缺乏会加剧软骨细胞衰老和骨关节炎的进展,而关节内注射携带 Sirt6 基因的腺病毒,可显著减轻小鼠 OA 模型骨关节炎症状。

慢病毒来源于人类免疫缺陷 I 型病毒 (human immunodeficiency virus-I, HIV-I), 经过改造后,可以介导目的基因插入宿主基因组并稳定表达,对软骨细

胞的转染效率高且不受细胞分裂影响。有研究表明,在大鼠 OA 模型中,通过将慢病毒介导的多聚 ADP 核糖聚合酶-1 [poly (ADP-ribose) polymerase - 1, PARP-1] 基因抑制序列导入关节腔,能够降低 PARP-1 表达、抑制软骨基质分解酶的合成、减轻炎症反应和软骨退变^[24]。尽管慢病毒转染有上述优势,且大量实验证实其不会对机体造成伤害,但考虑到慢病毒含有 HIV 序列遗传物质,依然可能会给受试者带来一定的心理问题。

2.2 非病毒载体

在非病毒载体基因递送中,传统方法是通过电穿孔和超声波等物理方法将携带目的基因的质粒转入受体细胞,目前,纳米材料及水凝胶递送外源性核酸逐步取代了传统方案。与病毒载体相比,非病毒载体避免了病毒载体的免疫原性、致癌效应等不足,是一种理想的基因递送工具^[25]。然而,非病毒载体进入细胞后,通常在胞质以游离形式存在并表达目的蛋白,而不插入宿主基因组中,因此基因递送效率较低^[22]。

纳米颗粒是介导转染的新型材料,有研究显示,负载整合素 $\beta 1$ (integrin beta-1, ITGB1) 的质粒经过脂质纳米颗粒转导进入软骨细胞后,主要定位于胞质。在暴露于 IL-1 β 刺激后,ITGB1 能够减弱大鼠软骨细胞的凋亡并增强组织修复^[26]。还有研究表明,与商业转染试剂 lipofectamine 3000 相比,纳米颗粒不仅表现出更高的质粒转染效率,而且能够促进细胞增殖和迁移^[14]。

此外,介导转染的新型材料还有水凝胶,其是具有水溶性的三维聚合物网络材料,理化性质可变,能够满足不同条件下的需求,已被广泛应用于生物医学领域,如从病理机制研究到组织再生和疾病治疗^[27]。研究发现,miR-29b-5p 在 OA 中显著下调,使用可注射的水凝胶递送 miR-29b-5p 激动剂,能够募集到大量滑膜干细胞并加速其分化为软骨细胞,进而促进软骨修复^[28]。同时,Hu 等^[29] 研究表明,水凝胶能够协助含 miR-23a-3p 的囊泡作用于软骨细胞和间充质干细胞,miR-23a-3p 通过抑制磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 水平并提高蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的表达,从而促进软骨再生,修复软骨缺损。

3 MiRNA

MiRNA 是一类含 19~25 个碱基的内源性非编码 RNA,其通过与 mRNA 3'端非翻译区结合,诱导翻译

沉默或降解 mRNA,进而影响细胞增殖、分化、凋亡和个体发育等过程^[30]。miRNA 具有高度保守性,在转录过程中与其他基因相独立,自身不翻译蛋白质,而参与多种代谢过程。MiRNA 在 OA 的进展中发挥重要调控作用,Zhang 等^[31] 研究发现,miR-17 在 OA 软骨细胞中表达减少并导致 OA 的进展。通过补充外源性 miR-17 或经 GDF-5 内源性诱导,可以靶向抑制 MMP3、MMP 13、一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) 等分解代谢因子表达,继而有效预防 OA。还有研究表明,miR-214-3p 同样在 OA 中表达水平下调,通过在 OA 小鼠关节内注射 miR-214-3p 激动剂,可下调 IKK- β 表达并导致 NF- κ B 通路激活障碍,进而发挥软骨保护作用^[7]。

以上研究表明,miRNA 在 OA 中通过减轻关节炎症并抑制软骨基质降解,促进软骨基质合成等方式修复软骨缺损,然而有部分 miRNA 会加速软骨细胞的凋亡,对 OA 不发挥正性保护作用。例如,miR-146a-5p 在 OA 患者膝关节软骨组织中高表达,通过靶向抑制内吞衔接蛋白 (endocytic adaptor protein, NUMB) 表达水平,进而促进细胞凋亡并减少软骨细胞的自噬。关节内注射 miR-146a-5p 拮抗剂可以逆转 miR-146a-5p 对 OA 小鼠膝关节软骨细胞凋亡和自噬的影响^[32]。同时,Lu 等^[33] 研究表明,miR-99b-5p 在 OA 软骨中表达显著上调,其负性调控含乳脂肪球 EGF 和因子 V/VIII 结构域基因 (milk fat globule EGF and factor V/VIII domain containing, MFG-E8) 表达,MFG-E8 水平下降会导致小鼠进行性关节软骨损伤、大量骨赘形成和滑膜增生。总之,miRNA 在 OA 中发挥正性保护作用,还是促进软骨细胞凋亡,加速软骨退变,仍有许多问题值得研究和探讨。

4 LncRNA

LncRNA 可以竞争性结合 miRNA,减少 miRNA 和下游基因结合,进而增加下游基因的转录和表达,在 OA 病理进程中起着重要作用,LncRNA 已成为 OA 早期诊断和有效治疗的靶点^[34]。Wang 等^[35] 研究结果显示,LncRNA THUMP3-AS1 在 OA 软骨组织和 IL-1 β 刺激的软骨细胞系中下调。LncRNA THUMP3-AS1 过表达能够减轻细胞凋亡并促进炎症反应,而敲低则具有相反作用。此外,Tian 等^[36] 研究证实,与正常组织和软骨细胞相比,OA 组织和 IL-1 β 处理的软骨细胞中 LncRNA SNHG7 表达下

调,同时其下游靶点 miR-34a-5p 上调, LncRNA SNHG7 过表达可促进细胞增殖,抑制细胞凋亡和自噬。

5 总结与展望

目前许多学者已经对 OA 基因治疗靶点及载体进行了深入研究,同时在各种动物模型上评估了基因治疗的效果。基因治疗借助病毒或非病毒载体将目的基因导入退变关节,通过减轻关节局部炎症、抑制软骨基质降解和促进软骨基质合成等方式,减轻 OA 的症状,为 OA 治疗提供了新的思路。然而,在组织局部微环境中,炎症通路激活可能是组织修复所必需的,抑制炎症信号传导可能打破微环境的稳态,并导致炎症反应加重和组织损伤。因此,调控病变关节中目的基因表达水平和维持时间,减少基因治疗副作用,进而提高治疗效果,需要对其中的精细调控机制不断研究和认知。进一步的研究也将为局部软骨组织达到最佳修复状态提供新的思路。此外,单一或复合基因治疗的发现与不断发展的递送技术相结合,有望早日实现临床转化,造福患者。

参考文献

- [1] 寇龙威,郭珈宜,李峰,等.外泌体在修复骨关节炎软骨损伤中的应用[J].中国矫形外科杂志,2020,28(22):2073-2076. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.22.13.
Kou LW, Guo JY, Li F, et al. Application of exosomes in repairing cartilage damage of osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28 (22) : 2073-2076. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.22.13.
- [2] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. Med Clin North Am, 2020, 104 (2) : 293-311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- [3] Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations [J]. Genes (Basel), 2020, 11 (8) : 32722615. DOI: 10.3390/genes11080854.
- [4] Chien SY, Tsai CH, Liu SC, et al. Noggin inhibits IL-1 β and BMP-2 expression, and attenuates cartilage degeneration and subchondral bone destruction in experimental osteoarthritis [J]. Cells, 2020, 9 (4) : 32290085. DOI: 10.3390/cells9040927.
- [5] Senter R, Boyce R, Repic M, et al. Efficacy and safety of FX201, a novel intra-articular IL-1Ra gene therapy for osteoarthritis treatment, in a rat model [J]. Hum Gene Ther, 2022, 33 (9-10) : 541-549. DOI: 10.1089/hum.2021.131.
- [6] Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8 (1) : 56. DOI: 10.1038/s41392-023-01330-w.
- [7] Cao Y, Tang S, Nie X, et al. Decreased miR-214-3p activates NF- κ B pathway and aggravates osteoarthritis progression [J]. EBio-Medicine, 2021, 65: 103283. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103283.
- [8] 马崇文,张小辉,杨信信,等.MMP13在骨关节炎发病机制中的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2019,27(19):1773-1776. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.10.
Ma CW, Zhang XH, Yang XX, et al. Research progress on MMP13 in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2019, 27 (19) : 1773-1776. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.10.
- [9] Hu Q, Ecker M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (4) : 33572320. DOI: 10.3390/ijms22041742.
- [10] Zhou X, Zheng Y, Sun W, et al. D-mannose alleviates osteoarthritis progression by inhibiting chondrocyte ferroptosis in a HIF-2 α -dependent manner [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (11) : e13134. DOI: 10.1111/cpr.13134.
- [11] Ito Y, Matsuzaki T, Ayabe F, et al. Both microRNA-455-5p and -3p repress hypoxia-inducible factor-2 α expression and coordinately regulate cartilage homeostasis [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1) : 4148. DOI: 10.1038/s41467-021-24460-7.
- [12] Zhou K, He S, Yu H, et al. Inhibition of syndecan-4 reduces cartilage degradation in murine models of osteoarthritis through the downregulation of HIF-2 α by miR-96-5p [J]. Lab Invest, 2021, 101 (8) : 1060-1070. DOI: 10.1038/s41374-021-00595-5.
- [13] Lin S, Li H, Wu B, et al. TGF- β 1 regulates chondrocyte proliferation and extracellular matrix synthesis via circPhf21a-Vegfa axis in osteoarthritis [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20 (1) : 75. DOI: 10.1186/s12964-022-00881-9.
- [14] Cai Y, Wu C, Ou Q, et al. Enhanced osteoarthritis therapy by nano-engineered mesenchymal stem cells using biomimetic CuS nanoparticles loaded with plasmid DNA encoding TGF- β 1 [J]. Bioact Mater, 2023, 19: 444-457. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.04.021.
- [15] Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Gene delivery to joints by intra-articular injection [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29 (1) : 2-14. DOI: 10.1089/hum.2017.181.
- [16] Rice SJ, Roberts JB, Tselepi M, et al. Genetic and epigenetic fine-tuning of TGFB1 expression within the human osteoarthritic joint [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73 (10) : 1866-1877. DOI: 10.1002/art.41736.
- [17] 刘帅,白伦浩.转化生长因子超家族在骨性关节炎软骨细胞退变中的作用[J].中国矫形外科杂志,2021,29(2):140-144. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.02.11.
Liu S, Bai LH. Role of TGF- β superfamily in chondrogenic degeneration of osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (2) : 140-144. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.02.11.
- [18] 邓桢翰,黄勇,肖璐璐,等.骨形态发生蛋白在关节软骨再生过程中的作用与应用[J].中国组织工程研究,2021,25(5):798-806. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3018.
Deng ZH, Huang Y, Xiao LL, et al. Role and application of bone

- morphogenetic proteins in articular cartilage regeneration [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2021, 25 (5) : 798-806. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3018.
- [19] Sun J, Lyu J, Xing F, et al. A biphasic, demineralized, and Decellularized allograft bone-hydrogel scaffold with a cell-based BMP-7 delivery system for osteochondral defect regeneration [J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108 (9) : 1909-1921. DOI: 10.1002/jbm.a.36954.
- [20] Sun K, Guo J, Yao X, et al. Growth differentiation factor 5 in cartilage and osteoarthritis: a possible therapeutic candidate [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (3) : e12998. DOI: 10.1111/cpr.12998.
- [21] Kania K, Colella F, Riemen AHK, et al. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1) : 157. DOI: 10.1038/s41598-019-57011-8.
- [22] Liang Y, Xu X, Xu L, et al. Non-surgical osteoarthritis therapy, intra-articular drug delivery towards clinical applications [J]. J Drug Target, 2021, 29 (6) : 609-616. DOI: 10.1080/1061186x.2020.1870231.
- [23] Ji ML, Jiang H, Li Z, et al. Sirt6 attenuates chondrocyte senescence and osteoarthritis progression [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1) : 7658. DOI: 10.1038/s41467-022-35424-w.
- [24] Liu Z, Wang H, Wang S, et al. PARP-1 inhibition attenuates the inflammatory response in the cartilage of a rat model of osteoarthritis [J]. Bone Joint Res, 2021, 10 (7) : 401-410. DOI: 10.1302/2046-3758.107.Bjr-2020-0200.R2.
- [25] Mao L, Wu W, Wang M, et al. Targeted treatment for osteoarthritis: drugs and delivery system [J]. Drug Deliv, 2021, 28 (1) : 1861-1876. DOI: 10.1080/10717544.2021.1971798.
- [26] Zhao Y, Chen H, Wang L, et al. Cationic solid lipid nanoparticles loaded by integrin $\beta 1$ plasmid DNA attenuates IL- 1β -induced apoptosis of chondrocyte [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (22) : 22527-22537. DOI: 10.18632/aging.103656.
- [27] Cao H, Duan L, Zhang Y, et al. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1) : 426. DOI: 10.1038/s41392-021-00830-x.
- [28] Zhu J, Yang S, Qi Y, et al. Stem cell-homing hydrogel-based miR-29b-5p delivery promotes cartilage regeneration by suppressing senescence in an osteoarthritis rat model [J]. Sci Adv, 2022, 8 (13) : eabk0011. DOI: 10.1126/sciadv.abk0011.
- [29] Hu H, Dong L, Bu Z, et al. miR-23a-3p-abundant small extracellular vesicles released from Gelma/nanoclay hydrogel for cartilage regeneration [J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9 (1) : 1778883. DOI: 10.1080/20013078.2020.1778883.
- [30] 李建, 江攀, 李大鹏, 等. 脂多糖诱导的 ATDC5 细胞中 MicroRNA 表达 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (5) : 446-449. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.05.14.
Li J, Jiang P, Li DP, et al. Expression of MicroRNA in ATDC5 cells induced by lipopolysaccharide [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (5) : 446-449. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.05.14.
- [31] Zhang Y, Li S, Jin P, et al. Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1) : 2447. DOI: 10.1038/s41467-022-30119-8.
- [32] Zhang H, Zheng W, Li D, et al. miR-146a-5p promotes chondrocyte apoptosis and inhibits autophagy of osteoarthritis by targeting NUMB [J]. Cartilage, 2021, 13 (2_suppl) : 1467s-1477s. DOI: 10.1177/19476035211023550.
- [33] Lu Y, Liu L, Pan J, et al. MFG-E8 regulated by miR-99b-5p protects against osteoarthritis by targeting chondrocyte senescence and macrophage reprogramming via the NF- κ B pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (6) : 533. DOI: 10.1038/s41419-021-03800-x.
- [34] Xie F, Liu YL, Chen XY, et al. Role of MicroRNA, LncRNA, and exosomes in the progression of osteoarthritis: a review of recent literature [J]. Orthop Surg, 2020, 12 (3) : 708-716. DOI: 10.1111/os.12690.
- [35] Wang Y, Li T, Yang Q, et al. LncRNA THUMP3-AS1 enhances the proliferation and inflammatory response of chondrocytes in osteoarthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108138. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108138.
- [36] Tian F, Wang J, Zhang Z, et al. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis [J]. Biol Res, 2020, 53 (1) : 9. DOI: 10.1186/s40659-020-00275-6.

(收稿:2023-04-03 修回:2023-11-01)

(同行评议专家: 李宏宇, 马东洋, 王林杰)

(本文编辑: 宁桦)