

## · 基础研究 ·

## 骨关节炎软骨细胞衰老潜在生物标志物的筛选

白贵文, 许世林, 王胜, 张仲宁\*

(郑州大学第二附属医院, 河南郑州 450000)

**摘要:** [目的] 采用生物信息学分析方法, 筛选骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 软骨细胞衰老潜在生物标志物, 为揭示 OA 的发生机制及探索新的治疗方法提供理论依据。[方法] 从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 获取 OA 软骨组织数据集, 使用 RStudio 软件筛选出差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 并进行富集分析, 再将 DEGs 与 SenMayo 衰老基因集取交集获得 Hub 基因, 并进行验证, 最后用 miRNet 在线平台及 Cytoscape 软件构建竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络。[结果] 数据集 GSE169077 和 GSE114007 经差异分析并取交集后共得到 DEGs 272 个; 对 DEGs 行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 分析, 发现其主要富集在细胞外基质组织、细胞外结构组织等条目中; 行京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析, 发现其主要富集在 PI3K-Akt 信号通路, 黏着斑信号通路等; 经筛选及验证, 得到了 2 个 Hub 基因: IGF1 和 MMP2; 构建 ceRNA 网络并筛选出 3 组 RNA 调控途径: KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-16-5p-IGF1, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-424-5p-MMP2, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-377-3p-IGF1/MMP2。[结论] IGF1 和 MMP2 可作为 OA 软骨细胞衰老的 Hub 基因, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-16-5p-IGF1, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-424-5p-MMP2, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-377-3p-IGF1/MMP2 可能是调节 OA 软骨细胞衰老的潜在 RNA 调控途径。

**关键词:** 骨关节炎, 软骨细胞衰老, SenMayo 衰老基因集, 生物标志物, RNA 调控途径, 生物信息学

**中图分类号:** R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 10-0916-08

**Screening of potential biomarkers of chondrocyte senescence in osteoarthritis // BAI Gui-wen, XU Shi-lin, WANG Sheng, ZHANG Zhong-ning. Department of Orthopedic Surgery, The Second Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China**

**Abstract: [Objective]** To screen potential biomarkers associated with chondrocyte senescence in osteoarthritis (OA) by using bioinformatics analytics to provide a theoretical basis for unraveling the mechanisms of OA and exploring new therapeutic approaches. **[Methods]** The OA cartilage tissue datasets were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO), and we used RStudio software to screen the differentially expressed genes (DEGs) and perform enrichment analysis. Then, the DEGs were intersected with the SenMayo senescence gene set obtained to screen Hub genes, which were validated and identified. Finally, we used the miRNet online platform and Cytoscape software to construct the competitive endogenous RNA (ceRNA) network. **[Results]** A total of 272 DEGs were obtained from data sets GSE169077 and GSE114007 after difference analysis and intersection. The GO analysis showed that DEGs were mainly concentrated in extracellular matrix organization, extracellular structure organization, etc. The KEGG analysis showed that DEGs were mainly enriched in the PI3K-Akt signaling pathway, focal adhesion, etc. IGF1 and MMP2 were identified as the Hub genes. We constructed the ceRNA networks and screened out 3 groups of RNA regulatory pathways: KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-16-5p-IGF1, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-424-5p-MMP2, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-377-3p-IGF1/MMP2. **[Conclusion]** IGF1 and MMP2 can act as the Hub genes of chondrocyte senescence in OA. KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-16-5p-IGF1, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-424-5p-MMP2, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-377-3p-IGF1/MMP2 might be potential RNA regulatory pathways to regulate the chondrocyte Senescence of OA.

**Key words:** osteoarthritis, chondrocyte senescence, SenMayo senescence gene set, biomarker, RNA regulatory pathways, bioinformatics

OA 是一种以关节软骨的退行性改变为主, 累及全关节的进行性、退行性疾病, 其主要病理改变为软

骨退化、不同程度的滑膜及韧带退行性病变、半月板损伤、骨赘形成、软骨下骨增厚等<sup>[1]</sup>。当今社会,

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.10.10

作者简介: 白贵文, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨与关节疾病, (电子信箱) 1759753838@qq.com

\* 通信作者: 张仲宁, (电子信箱) 13733865769@139.com

OA 已成为一种导致残疾和疼痛的常见性疾病，严重影响患者的生活质量，并产生巨大的医疗和社会成本<sup>[2]</sup>，如何预防该病的发生或延缓该病的进展，是当前医学研究的重点。

虽然 OA 的发病机制尚未明确，但已有较多研究表明，软骨细胞衰老在 OA 的发生发展中扮演了关键角色。细胞衰老的特征是永久性的细胞周期停滞和促炎分子分泌增加，这一特征被称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)，随着年龄增长，衰老细胞不断积累，导致细胞增殖减少，组织再生和功能受损。衰老的软骨细胞也表现出 SASP，软骨的退化及 OA 的发生发展均与 SASP 具有相关性，但由于目前还没有完全探明 OA 中关节细胞与 SASP 的对应关系，这就使得评估以 OA 关键细胞及生物标志物为靶点的药物特异性具有较大的难度<sup>[3,4]</sup>。在此基础上，Saul 等<sup>[5]</sup>分析了以往衰老/SASP 基因组合的不足之处，提出了一种新的基因组合，即 SenMayo 衰老基因集，并在老年人队列的骨活检中验证了其富集状态，具有较高的可信度和效能，为研究者提供了可靠的数据参考。

本研究分析 GSE169077 和 GSE114007 数据集中 OA 软骨标本的基因表达谱，结合 SenMayo 衰老基因集，得到 OA 软骨细胞衰老相关的 Hub 基因，并进行筛选及验证，最后根据 Hub 基因构建 ceRNA 网络<sup>[6]</sup>，并筛选出可能的 RNA 调控途径。筛选与 OA 软骨细胞衰老相关的潜在生物标志物，为揭示 OA 的发生机制及开发以衰老软骨细胞及其相关的 SASP 为治疗靶点的潜在药物提供理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料获取

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中检索智人 OA 软骨标本数据集，经筛选最终纳入 GSE169077、GSE114007、GSE215039 共 3 个数据集，并将 GSE215039 作为外部验证集。下载并保存 3 个数据集的矩阵文件及其对应平台文件，以便进行差异表达分析。其中，GSE169077 数据集包括 5 例正常人关节软骨标本和 6 例 OA 患者关节软骨标本，GSE114007 数据集包括 18 例正常人关节软骨标本和 20 例 OA 患者关节软骨标本，GSE215039 数据集包括 5 例正常人关节软骨标本和 5 例 OA 患者关节软骨标本。从 Nature Communications 官网 (<https://www.nature.com/articles/s41467-022-32552-1#MOESM>

4) 获取 SenMayo 衰老基因集 (文末的 Supplementary Data 1)。

### 1.2 DEGs 的筛选

首先通过基于 RStudio (2023.03.0+386) 下的 limma 包 (3.54.2) 和 DESeq2 包 (1.38.3) 分别对 GSE169077、GSE114007 数据集进行数据清洗 (包括去除数据中的缺失值、异常值等) 及 ID 转换，继续使用上述 2 个 R 包分别对 2 组数据集中的 OA 患者关节软骨标本和正常人关节软骨标本进行基因表达谱的差异分析，其中设置筛选条件为  $\text{abs}(\log_2\text{FC}) > 1$  &  $P < 0.05$ 。经差异表达分析获得 2 个数据集的 DEGs，使用 ggplot2 包 (3.4.1) 绘制火山图进行展示。最后用 VennDiagram 包 (1.7.3) 对 2 组 DEGs 取交集，将结果作为后续分析使用的 DEGs，并以韦恩图进行展示。

### 1.3 DEGs 的富集分析

继续使用基于 RStudio (2023.03.0+386) 下的 clusterProfiler 包 (4.7.1.003) 和 rg.Hs.eg.db 包 (3.16.0) 对取交集得到的 DEGs 分别进行 GO 及 KEGG 富集分析，对分析结果进行可视化处理，其中 GO 分析结果以气泡图展示，KEGG 分析结果以网络图展示。

### 1.4 Hub 基因的筛选及验证

将 DEGs 与 SenMayo 衰老基因集取交集，其结果作为筛选出的 Hub 基因。在临床研究中，受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 及曲线下面积 (area under curve, AUC) 常用来反映新检查方法较于“金标准”的诊断效能，通常  $\text{AUC} > 0.5$  时，AUC 越接近于 1，说明诊断效果越好。因此分别对 GSE169077 和 GSE114007 两组数据集中 Hub 基因在 OA 患者组和正常人组的表达量进行 ROC 曲线分析并绘图，计算相应的 AUC，以评估 Hub 基因在 OA 中的诊断价值。最后在外围数据集 GSE215039 中验证 Hub 基因在 OA 患者组及正常人组中表达量是否存在差异，以评估 Hub 基因的可靠性及可重复性，并用 ggplot2 包 (3.4.1) 将分析结果以箱式图进行展示。

### 1.5 ceRNA 网络的构建

miRNet 2.0 在线数据库 (<https://www.mirnet.ca>) 是一个覆盖了绝大多数的 miRNA 相互作用知识库，构建了以 miRNA 为中心的系统生物学交互式集成平台，用户可以通过输入多种类型的数据来获取全面的调控网络，具有较高的可信度<sup>[7]</sup>。点击该平台的 Genes 模块，选择“智人”，设置基因表达组织为

“bone”，设置目标为“miRNA”，输入验证后的 Hub 基因，输出“miRNAs”结果；同样的方法，点击 miRNAs 模块，设置目标为“lncRNAs”，输入 Genes 模块的“miRNAs”结果，输出“lncRNAs”结果。最后使用 Cytoscape (3.9.1) 软件对 2 次输出结果进行构建 ceRNA 网络，根据 Degree 大小筛选出可能的调控途径。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件、R4.2.3 软件和 GraphPad Prism version 9 软件处理数据并进行统计学分析，计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示，资料呈正态分布时，采用单因素

方差分析，两两比较采用 LSD 法。资料呈非正态分布时，采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DEGs 的筛选

经过差异表达分析，在筛选条件为  $\text{abs}(\log_2\text{FC}) > 1$  &  $P < 0.05$  下，GSE169077 数据集筛选出 642 个 DEGs，GSE114007 数据集筛选出 4336 个 DEGs，二者取交集共得到 272 个 DEGs，结果用火山图及韦恩图展示 (图 1)。

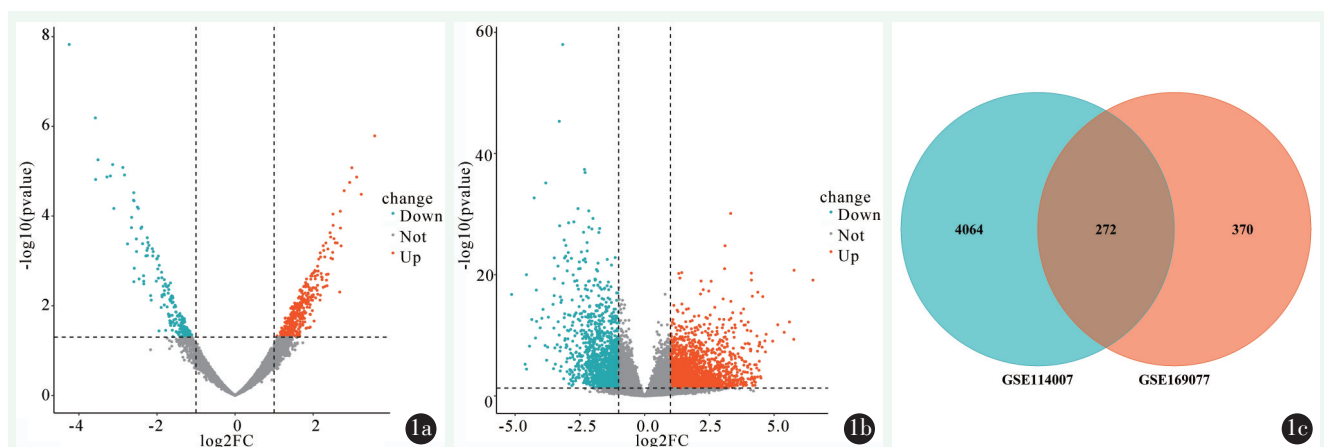


图 1. GSE169077 和 GSE114007 数据集差异表达分析的火山图和韦恩图。1a: GSE169077 的火山图；1b: GSE114007 的火山图 (火山图中的红色代表上调基因，蓝色代表下调基因)；1c: 2 个数据集的韦恩图。

Figure 1. Volcano maps and Venn diagram of the differential expression between GSE169077 and GSE114007 data sets. 1a: Volcano map of GSE169077; 1b: Volcano map of GSE114007 (Red represents up-regulated genes and blue represents down-regulated genes in the volcano map); 1c: Venn diagram of two data sets.

### 2.2 DEGs 的富集分析

对上述得到的 272 个 DEGs 进行富集分析，其中 GO 分析共得出 306 条结果，包括生物过程 (Biological Process, BP) 277 条，细胞组分 (Cellular Component, CC) 13 条和分子功能 (Molecular Function, MF) 16 条；BP 主要集中在细胞外基质组织、细胞外结构组织等条目中；CC 主要集中在含胶原蛋白的细胞外基质、内质网腔等条目中；MF 主要集中在细胞外基质结构成分、糖胺聚糖结合等条目中。KEGG 分析共得到 6 条通路，主要富集在 PI3K-Akt 信号通路、黏着斑信号通路等。取 GO 和 KEGG 分析中富集基因个数排名靠前的部分结果进行展示 (表 1)，并绘制气泡图和网络图分别展示 GO 及 KEGG 分析的部分结果 (图 2)。

### 2.3 Hub 基因的筛选及验证

SenMayo 衰老基因集共包含 125 个衰老/SASP 基因，与 DEGs 取交集后，共得到 3 个基因：ANGPTL4、IGF1 和 MMP2，其中 ANGPTL4 表达下调，IGF1 和 MMP2 表达上调。作者将上述 3 个基因作为与 OA 软骨细胞衰老相关的 Hub 基因，接着使用 SPSS26.0 及 GraphPad Prism 9.0 分别对 GSE169077 和 GSE114007 数据集中 3 个 Hub 基因在正常人组和 OA 患者组软骨标本中的表达量进行 ROC 分析，绘制 ROC 曲线并计算 AUC，评估 3 个 Hub 基因在 OA 软骨细胞衰老中的诊断效能。经计算发现，3 个 Hub 基因在两个数据集中的 AUC 均大于 0.5，说明 3 个 Hub 基因在 OA 软骨细胞衰老的识别中具有较高的诊断价值，具体结果如下图所示 (图 3)。

表 1. DEGs 的 GO 及 KEGG 富集分析部分结果  
Table 1. Partial results of GO and KEGG enrichment analysis of DEGs

类别	分类编号	英文注释	中文注释	基因数	P 值	q 值
BP	GO:0030198	extracellular matrix organization	细胞外基质组织	31	9.256E-18	1.218E-14
BP	GO:0043062	extracellular structure organization	细胞外结构组织	31	1.013E-17	1.218E-14
BP	GO:0045229	external encapsulating structure organization	外部封装结构组织	31	1.212E-17	1.218E-14
BP	GO:0001503	ossification	骨化	29	1.476E-12	1.112E-09
CC	GO:0062023	collagen-containing extracellular matrix	含胶原蛋白的细胞外基质	48	3.324E-30	1.022E-27
CC	GO:0005788	endoplasmic reticulum lumen	内质网腔	23	3.686E-11	5.664E-09
MF	GO:0005201	extracellular matrix structural constituent	细胞外基质结构成分	32	1.852E-26	9.142E-24
MF	GO:0005539	glycosaminoglycan binding	糖胺聚糖结合	18	9.846E-09	1.620E-06
KEGG	hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	PI3K-Akt 信号通路	21	5.678E-07	6.365E-05
KEGG	hsa04510	Focal adhesion	黏着斑信号通路	13	3.692E-05	2.069E-03
KEGG	hsa04512	ECM-receptor interaction	ECM-受体相互作用信号通路	11	2.597E-07	5.824E-05

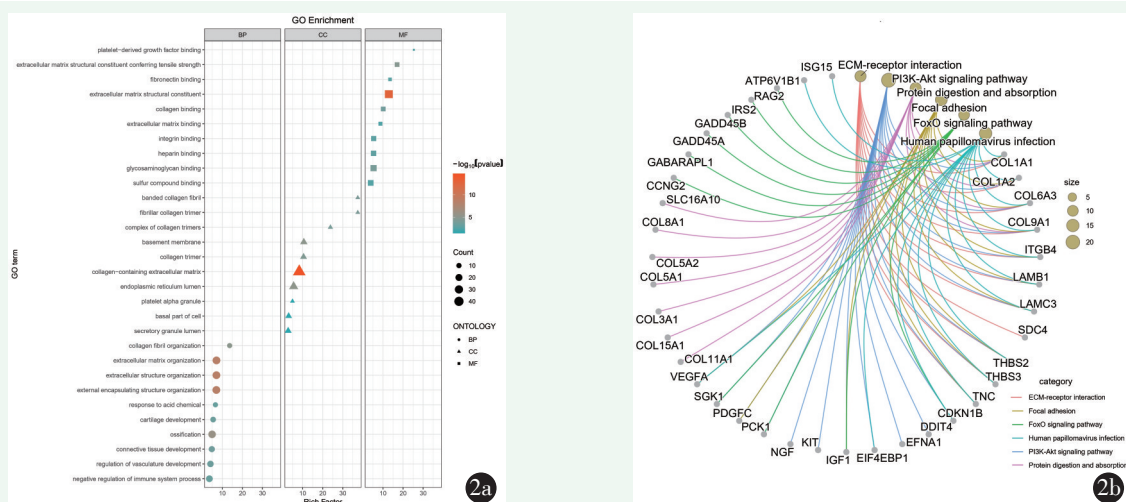


图 2. DEGs 的 GO 及 KEGG 分析的气泡图及网络图。2a: GO 分析的气泡图 (横坐标为富集因子, 表示富集该条目下的 DEGs 与所有注释基因的比值, 比值越大, 代表富集程度越高; 纵坐标为 GO terms 名称; 3 种图形大小代表该条目下的富集基因个数, 图形越大, 富集基因个数越多); 2b: KEGG 分析的网络图 (不同颜色线条代表不同的信号通路; 灰色圆形代表 DEGs; 黄褐色圆形大小代表 DEGs 在该通路下的富集个数)。  
Figure 2. Bubble and network diagram of GO and KEGG analysis of DEGs. 2a: Bubble diagram of GO analysis (The horizontal coordinate is the rich factor, which represents the ratio of the DEGs enriched under the term to all the annotated genes, the larger the ratio, the higher the degree of enrichment; the vertical coordinate is the name of the GO terms; the size of the three graphs represents the number of genes enriched under the term, the larger the graph, the greater the number of genes enriched.); 2b: Bubble diagram of KEGG analysis (Different color lines represent different signaling pathways; grey circles represent DEGs; the size of yellow-brown circles represents the number of DEGs enriched under this pathway).

外部验证集可以评估 Hub 基因是否具有可靠的外延性, 因此对 GSE215039 数据集的正常人组和 OA 患者组软骨标本中 3 个 Hub 基因的表达量是否有差异行进一步验证。由于样本资料为非正态分布, 故采用 Wilcoxon 符号秩检验方法, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。经计算发现, IGF1、MMP2 和 ANG-

PTL4 在验证集 OA 患者组软骨标本中较正常人组表达上调, IGF1 和 MMP2 的表达情况与前面差异表达分析的结果一致, 而 ANGPTL4 则相反。此外, IGF1 和 MMP2 对应的 P 值表达量差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且 ANGPTL4 对应的表达量差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具体结果见箱式图 (图 4)。上

述结果说明, IGF1 和 MMP2 在 OA 患者的软骨标本中表达上调, 且具有一定的诊断价值, 而 ANGPTL4 虽然诊断价值较高, 但是不具有外延性。因此, 经过

多种方式验证, 作者确定 IGF1 和 MMP2 可作为 OA 软骨细胞衰老的 Hub 基因。

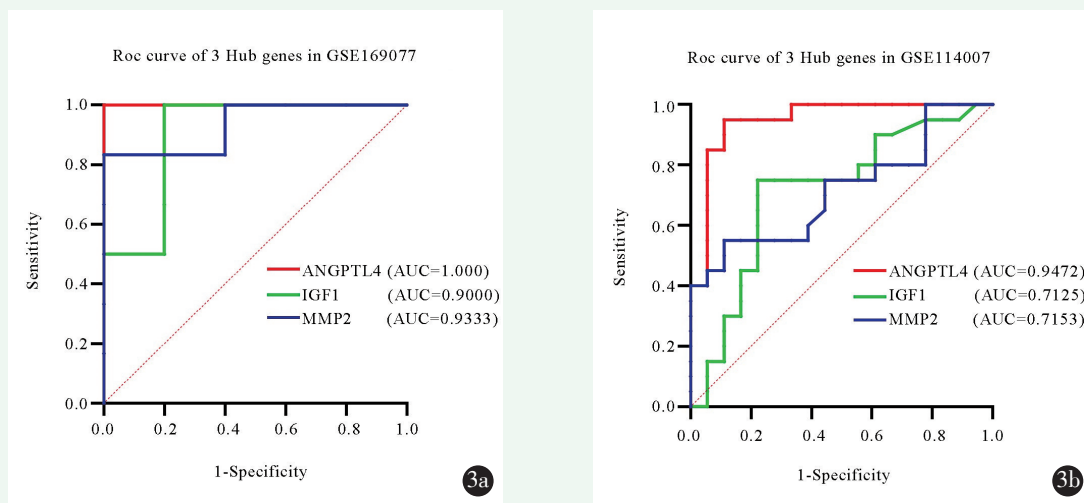


图 3. GSE169077 和 GSE114007 数据集中 3 个 Hub 基因的 ROC 曲线。3a: GSE169077 中 3 个 Hub 基因的 ROC 曲线; 3b: GSE114007 中 3 个 Hub 基因的 ROC 曲线。

Figure 3. ROC curves of 3 Hub genes in GSE169077 and GSE114007 data sets. 2a: ROC curves of 3 Hub genes in GSE169077; 2b: ROC curves of 3 Hub genes in GSE114007.

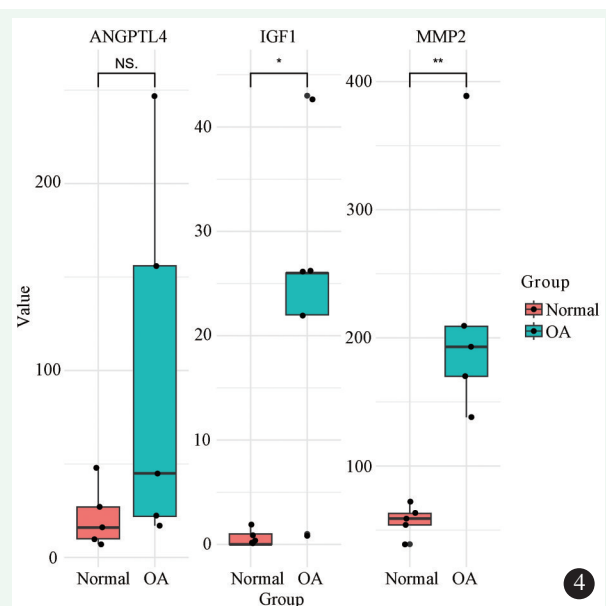


图 4. GSE215039 数据集中正常人和 OA 患者组软骨标本中 3 个 Hub 基因表达的箱形图 (横坐标为分组; 纵坐标为基因表达量; \*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$ , NS. 表示  $P > 0.05$ )。

Figure 4. Box plots of the expression of the 3 Hub genes in cartilage specimens from the normal and OA patient groups of the GSE215039 dataset (Horizontal coordinates are groups; vertical coordinates are the level of gene expression; \*indicates  $P < 0.05$ , \*\*indicates  $P < 0.01$ , and NS. indicates no statistically significant difference).

#### 2.4 ceRNA 网络的构建

既往研究发现, miRNA 通过结合 mRNA 诱导基因沉默并下调基因表达。然而, 它的上游分子 lncRNA 可以通过结合 miRNA 反应元件 (microRNA response elements, MREs) 来影响 miRNA 的功能, 从而上调基因表达, RNA 之间的这种相互作用称为 ceRNA 网络<sup>[6]</sup>。作者借助 miRNet 数据库对验证得到的 IGF1 和 MMP2 进行 miRNA 和 lncRNA 预测, 设置基因特异表达组织为 “bone”, 将结果导入 Cytoscape 软件, 并根据 Degree 大小剔除连接度较小的节点, 构建 ceRNA 网络, 最终得到 82 个节点和 401 条相互作用关系。然后根据 Degree 大小以及与 IGF1 和 MMP2 连接关系, 筛选出与 IGF1 和 MMP2 关联度较高的 RNA 调控途径, 最终得到 3 组调节 OA 软骨细胞衰老的潜在 RNA 调控途径, 即 KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-16-5p-IGF1, KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-424-5p-MMP2 和 KCNQ10T1/XIST-hsa-mir-377-3p-IGF1/MMP2。ceRNA 网络和 RNA 调控途径图如下 (图 5)。

### 3 讨论

OA 是最常见的关节炎类型之一, 其影响全球超过 2.4 亿人, 同时该病具有较高的致残率以及巨大的

社会成本<sup>[7]</sup>。在此背景下，探索其发病原因以及新的治疗方案是该领域的研究热点。前文提到，软骨细胞衰老对 OA 的发生具有重要作用，以衰老细胞及 SASP 为靶点的药物开发已经成为未来的研究方向。

作者首次引入 SenMayo 衰老基因集，探讨了 OA 软骨细胞衰老与 SASP 的对应关系，同时构建 ceRNA 网络，将潜在的靶点进行扩展，为以生物标志物为靶点的治疗新方法提供了理论依据。

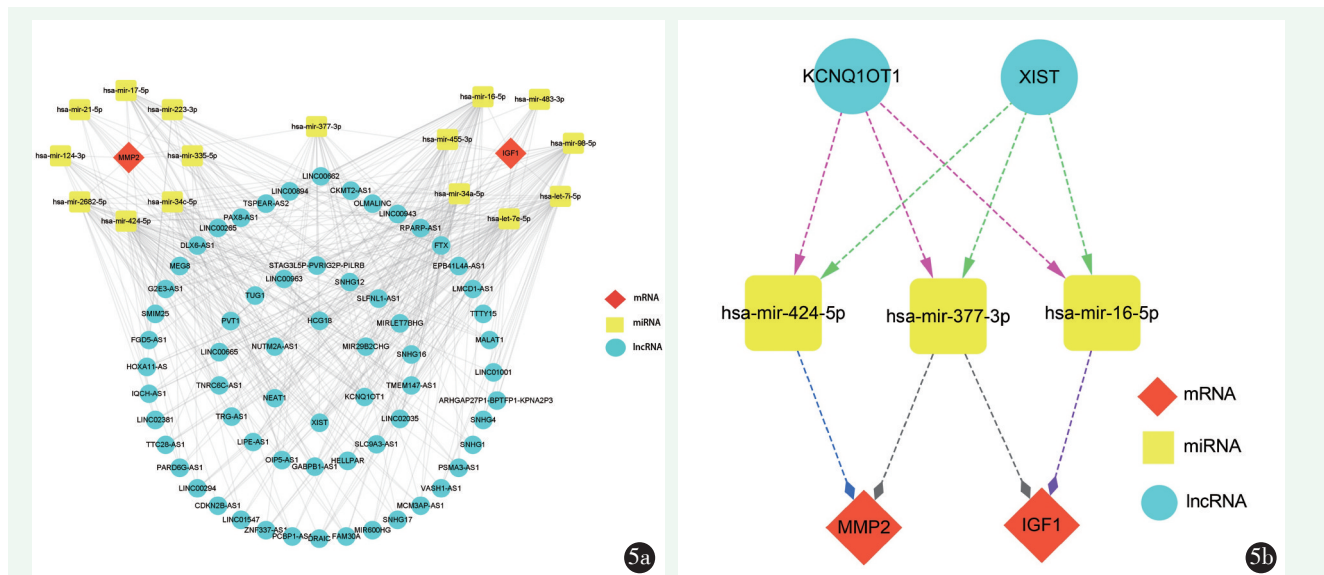


图 5. IGF1 和 MMP2 的 ceRNA 网络及 RNA 调控途径图。5a: IGF1 和 MMP2 的 ceRNA 网络图；5b: IGF1 和 MMP2 的 RNA 调控途径图。

Figure 5. Maps of the ceRNA network and RNA regulatory pathways of IGF1 and MMP2. 5a: Map of the ceRNA network of IGF1 and MMP2; 5b: Map of the RNA regulatory pathways of IGF1 and MMP2.

软骨细胞是软骨中的唯一细胞<sup>[8]</sup>，其衰老与 OA 紧密联系。Ji 等<sup>[9]</sup>发现 Sirt6 抑制相关信号传导来减弱软骨细胞衰老，延缓 OA 进展。而 Xu 等<sup>[10]</sup>发现，在小鼠关节腔内注射衰老软骨细胞可诱导小鼠出现 OA。这均说明软骨细胞衰老在 OA 进展中的重要作用。本研究共得到 272 个 DEGs，GO 分析及 KEGG 分析均提示富集的 DEGs 与软骨细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 相关。多项研究表明，ECM 与软骨细胞的衰老密切相关，Lotz 等<sup>[11]</sup>说明了 ECM 分解代谢增加是 OA 发生发展的关键因素，随着年龄的增长，分子途径失去调控，影响软骨中 ECM 的动态平衡，导致软骨结构破坏。Loeser 等<sup>[12]</sup>阐述了“衰老、氧化应激和 OA 的理论模型”，认为与衰老相关的氧化应激导致软骨细胞中活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 水平升高，导致基质合成减少及 OA 发生。张梓宁等<sup>[13]</sup>也认为，氧化应激与 ROS 系统会激活 SASP，促进细胞衰老，从而通过多种信号通路而影响 OA 的进程。

多项研究表明，IGF1 和 MMP2 参与 ECM 的代谢，与软骨细胞衰老相关。Jenniskens 等<sup>[14]</sup>通过实验证明，IGF1 增加胶原蛋白和蛋白聚糖沉积，而蛋

白聚糖是 ECM 的重要组成部分<sup>[15]</sup>，提示 IGF1 可以促进 ECM 合成。Wen 等<sup>[16]</sup>认为，IGF1 可以促进软骨细胞增殖，增强基质产生，并抑制软骨细胞凋亡，从而调节软骨修复。此外，Loeser 等<sup>[17]</sup>通过培养正常人关节软骨中分离的软骨细胞，发现衰老降低了软骨细胞对 IGF1 的反应性，其刺激蛋白聚糖合成呈现与年龄相关的下降。MMP2 属于明胶酶，在 OA 中通常高表达。它对 ECM 的分解具有重要作用，能够分解多种胶原蛋白、聚集聚糖核心蛋白等<sup>[18]</sup>。Conte 等<sup>[19]</sup>合成了一种 siRNA 递送系统，证实抑制上调表达的 MMP-2 活性，可以防止基质降解并支持 ECM 稳态。这些与本研究结果一致。

杨飞等<sup>[20]</sup>阐明了 miRNA 通过调节自噬在 OA 中的重要作用。李兰等<sup>[21]</sup>验证了上调 miR-140 表达可有效抑制早期 OA 软骨衰老。Ali 等<sup>[22]</sup>报道 miRNA 和 lncRNA 在 OA 中的相互调节作用。均表明研究 OA 相关的 miRNA 和 lncRNA 具有积极意义。为此，作者构建了基于 Hub 基因的 ceRNA 网络，筛选出 3 组 KCNQ10T1 和 XIST 相互作用的 RNA 调控途径。Wang 等<sup>[23]</sup>验证了 XIST 在 OA 软骨中表达上调，促进 ECM 降解，下调 XIST 则对 ECM 降解起保护作

用。Liu等<sup>[24]</sup>验证了KCNQ1OT1在OA软骨中表达为下调,而上调KCNQ1OT1能增强OA软骨细胞活力。由此作者认为,XIST和KCNQ1OT1存在相互拮抗作用,二者的动态平衡通过特定miRNA作用于IGF1和MMP2,进而影响OA,这将在后续的实验中进行进一步的验证。

综上所述,IGF1和MMP2可作为OA软骨细胞衰老的Hub基因,而KCNQ1OT1和XIST可能通过相互作用的RNA途径来调控IGF1和MMP2的表达,为阐明OA发病机制及研发以OA软骨细胞衰老的生物标志物为靶点的药物提供了新思路。

### 参考文献

- [1] Miller RE, Scanzello CR, Malfait AM. An emerging role for Toll-like receptors at the neuroimmune interface in osteoarthritis [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41 (5) : 583-594. DOI: 10.1007/s00281-019-00762-3.
- [2] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9991) : 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
- [3] 徐伟,廖冬发,王娟,等.细胞衰老在骨关节炎中作用的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2022,30(15):1386-1390. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.09.  
Xu W, Liao DF, Wang J, et al. Research progress on the role of cellular senescence in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (15) : 1386-1390. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.09.
- [4] Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17 (1) : 47-57. DOI: 10.1038/s41584-020-0053-7.
- [5] Saul D, Kosinsky RL, Atkinson EJ, et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) : 4827. DOI: 10.1038/s41467-022-32552-1.
- [6] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language [J]. *Cell*, 2011, 146 (3) : 353-358. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [7] Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (6) : 568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- [8] Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 49-65. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.036.
- [9] 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.
- [10] Xu M, Bradley EW, Weivoda MM, et al. Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72 (6) : 780-785. DOI: 10.1093/gerona/glw154.
- [11] Lotz M, Loeser RF. Effects of aging on articular cartilage homeostasis [J]. *Bone*, 2012, 51 (2) : 241-248. DOI: 10.1016/j.bone.2012.03.023.
- [12] Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (8) : 971-979. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.002.
- [13] 张梓宁,邓荣辉,付江楠,等.骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2023,31(15):1401-1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.  
Zhang ZN, Deng RH, Fu JN, et al. Research progress on the role of oxidative stress and related interventions in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (15) : 1401-1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
- [14] Jenniskens YM, Koevoet W, de Bart AC, et al. Biochemical and functional modulation of the cartilage collagen network by IGF1, TGFbeta2 and FGF2 [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14 (11) : 1136-1146. DOI: 10.1016/j.joca.2006.04.002.
- [15] Luo Y, Sinkeviciute D, He Y, et al. The minor collagens in articular cartilage [J]. *Protein Cell*, 2017, 8 (8) : 560-572. DOI: 10.1007/s13238-017-0377-7.
- [16] Wen C, Xu L, Xu X, et al. Insulin-like growth factor-1 in articular cartilage repair for osteoarthritis treatment [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1) : 277. DOI: 10.1186/s13075-021-02662-0.
- [17] Loeser RF, Gandhi U, Long DL, et al. Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (8) : 2201-2209. DOI: 10.1002/art.38641.
- [18] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (3) : 562-573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
- [19] Conte R, Finicelli M, Borrone A, et al. MMP-2 Silencing through siRNA loaded positively-charged nanoparticles (AcPEI-NPs) counteracts chondrocyte de-differentiation [J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15 (5) : 1172. DOI: 10.3390/polym15051172.
- [20] 杨飞,王国栋,黄蓉,等.miRNA在骨关节炎软骨细胞自噬中的调控作用[J].中国矫形外科杂志,2019,27(19):1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.  
Yang F, Wang GD, Huang R, et al. Regulations of miRNA on chondrocytes autophagy in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (19) : 1777-1780. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.19.11.
- [21] 李兰,梁明玮,陆燕蓉,等.miR-140对早期骨关节炎软骨细胞衰老的调控作用及机制[J].中国矫形外科杂志,2020,28(3):252-259. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.03.13.  
Li L, Liang MW, Lu YR, et al. Regulatory effect and mechanism of miR-140 on chondrocyte senescence in early-stage osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (3) : 252-259. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.03.13.

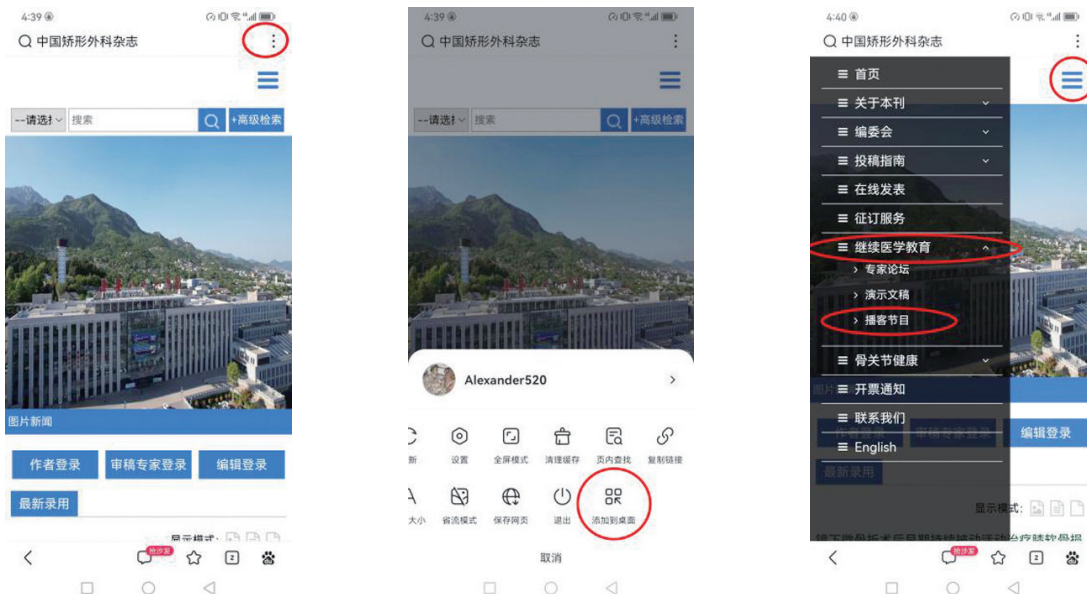
- [22] Ali SA, Peffers MJ, Ormseth MJ, et al. The non-coding RNA interactome in joint health and disease [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17 (11): 692-705. DOI: 10.1038/s41584-021-00687-y.
- [23] Wang T, Liu Y, Wang Y, et al. Long non-coding RNA XIST promotes extracellular matrix degradation by functioning as a competing endogenous RNA of miR-1277-5p in osteoarthritis [J]. Int J Mol Med, 2019, 44 (2): 630-642. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4240.
- [24] Liu Y, Zhao D, Wang X, et al. LncRNA KCNQ10T1 attenuates osteoarthritic chondrocyte dysfunction via the miR-218-5p/PIK3C2A axis [J]. Cell Tissue Res, 2021, 385 (1): 115-126. DOI: 10.1007/s00441-021-03441-8.
- (收稿:2023-08-28 修回:2024-02-06)  
(同行评议专家: 苏郁, 邵佳, 宋力)  
(本文编辑: 宁桦)

## 读者 · 作者 · 编者

### 《中国矫形外科杂志》网站开设播客栏目的公告

为积极响应国家新闻出版署关于组织实施 2024 年度出版融合发展工程的通知, 深化出版业数字化、智能化、绿色化发展, 推进传统出版和数字出版深度融合的指示精神。《中国矫形外科杂志》编辑部决定自 2024 年 2 月始在本刊网站开设播客栏目。该栏目每期将选取近期出版的《中国矫形外科杂志》精彩文章 3~4 篇, 通过播客的形式进行播出, 读者可以“听”杂志, 以满足不同读者需求, 为广大读者提供更加丰富、便捷的阅读体验。

手机“听”杂志的操作步骤: 百度搜索“中国矫形外科杂志官方网站”, 点开后点击右上角“虚拟导航栏”, 显示功能键, 点击“添加到桌面”, 在桌面通过快捷方式, 打开本刊网站→点击右上角蓝色色块(见图示)→继续医学教育→播客节目。



播客栏目将汇集本刊各期精选文章, 内容涵盖矫形外科领域的最新研究成果、临床实践经验、新技术交流等方面。我们将根据杂志出版周期, 适时更新播客栏目, 确保信息的时效性和连续性。后续我们将根据听众反映的情况, 酌情增加每期播客数量。希望这些文章能为广大读者提供有益的参考和启示, 帮助大家更好地了解矫形外科领域的发展动态和前沿技术, 以不断提高广大矫形外科临床医师的学术水平, 更好地为广大患者服务。

未来本刊网站将继续着力于为广大读者提供更多优质的内容和服务, 感谢您的关注和支持, 让我们一起为《中国矫形外科》杂志的不断发展贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部  
2024 年 2 月 22 日