

· 综述 ·

MicroRNA 基因调控在膝骨关节炎发生发展作用中的研究进展

赵勇, 王钢

(中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

【摘要】 MicroRNA(miRNA)是一种从哺乳动物细胞内发现的非编码小分子 RNA,在基因的表达调控中起到了非常重要的作用,特别是转录后调节机制方面。近年来,miRNA 在疾病发生发展过程中的作用已经成为研究热点。膝骨关节炎是一种常见的老年性疾病,其病因及发病机制至今尚未完全明确,目前细胞因子通过调节炎症反应,成骨破骨细胞增值、凋零、分化在膝骨关节炎发病机制中的作用越来越受到关注。而最新的研究表明,炎性介质、成骨破骨细胞增值分化及各种细胞因子的转录表达都与 miRNA 有着密切的关联,这提示 miRNA 在膝骨关节炎的发生发展中起重要作用。由此可以想到,通过改变相关 miRNA 的表达可能会从更高的调节水平改变膝骨关节炎的表达,从而起到了治疗的目的。本文正是基于 MicroRNA 基因调控,探讨膝骨关节炎的发病机制,为临床提供更多的治疗思路。

【关键词】 MicroRNA; 骨关节炎,膝; 基因调控; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2016.04.021

Progress on the regulation of MicroRNA gene on the pathogenesis of knee osteoarthritis ZHAO Yong and WANG Gang. *Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China*

ABSTRACT MicroRNA (miRNA) is a kind of small non coding RNA molecules discovery from mammalian cells, plays a very important role in the regulation of gene expression, especially the regulation mechanism of post transcriptional aspects. In recent years, the role of miRNA in the initiation and progression of the disease has become a research hotspot. Knee osteoarthritis is a common disease of old age, its etiology and pathogenesis is still not completely clear, at present cytokines by modulating the inflammatory reaction, osteoblast osteoclast differentiation and value-added, withered, role in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee is more attention. The latest research suggests that inflammatory mediators, transcriptional bone osteoclasts differentiation and proliferation and various cytokines expression are closely associated with the miRNA, it suggests that miRNA plays an important role in the occurrence and development of osteoarthritis of the knee. It can be thought of by changing the expression of miRNA may be related to change knee osteoarthritis expression from higher level regulation, which played the purpose of treatment. This paper is based on the regulation of MicroRNA gene to explore the pathogenesis of knee osteoarthritis and provide more thinking for clinical treatment.

KEYWORDS MicroRNA; Osteoarthritis, knee; Gene regulation; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(4):383-385 www.zggszz.com

膝骨关节炎是一种退行性关节疾病,其基本病理改变是软骨退变与损伤,继而造成软骨下骨、韧带、滑膜、关节囊病变,并形成恶性循环。其病因及发病机制至今尚未完全明确,一般认为是力学与生物因素共同作用下,导致软骨细胞、细胞外基质、软骨下骨三者降解和合成耦联失衡的结果^[1]。近年来细胞因子在骨关节炎发病机制中的研究越来越得到关

注。随着 miRNA 的深入研究,其在转录后调节方面的研究已成为焦点。20 世纪 90 年代以前, microRNA (miRNA)被认为是只在非哺乳动物物种内表达相关功能的小分子 RNA,一直未受到广泛重视。随着 RNA 的干扰的发现,使得人们对 RNA 调控基因表达的能力有了全新的认识,现已证明 miRNA 参与基因转录后水平的调控,并参与生命过程中一系列的重要进程,包括生长、发育、分化、增殖和凋亡。虽然其仅占 RNA 的 1%左右,但是却调节了人类 30%~50%基因表达^[2]。本文基于 miRNA 的基因调控机制,从其生物学特性、膝骨关节炎与细胞因子的相关性、miRNA 与炎症反应、成骨破骨细胞分化增殖等几个方面,探讨膝骨关节炎的发病机制,为临床治疗提供

基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广项目(编号:Z151100004015158)

Fund program: The Capital Clinical Characteristic Application Research and Promote Results (No. Z151100004015158)

通讯作者:赵勇 E-mail: zhaoyong423@sohu.com

Corresponding author: ZHAO Yong E-mail: zhaoyong423@sohu.com

更多的思路。

1 miRNA 及其生物学特性

miRNA 是一种存在于生物基因组中,由内含子和编码基因间隔区的基因编码,长度 20~22 nt 内源性非蛋白单链小分子 RNA。首先,初级转录本(Pri-miRNA)在细胞核内被一种 RNA 聚合酶切割,形成 60~70 碱基茎环 pre-miRNA。进而从细胞核转运至细胞质,并形成双链小 RNA。双链 RNA 解体后,形成成熟的 miRNA,成熟的 miRNA 最终形成 RNA 诱导沉默复合体。通过与靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区完全或非完全互补结合,导致靶 mRNA 降解或蛋白翻译抑制^[3-5]。自发现 lin-4 以来,越来越多的 miRNA 被发现。目前,miRNA 中有约 15 000 多种,与人类相关的至少 1 900 中,约 30% 参与调控基因表达,50% 在基因组上定位于肿瘤相关基因的脆性位点^[6]。miRNA 可通过调控转录因子、细胞因子、生长因子、促凋亡抗凋亡基因表达,来调控细胞的增殖与凋亡^[7]。随着 miRNA 研究深入,其与骨关节炎、骨质疏松症、骨肿瘤的发病密切相关^[8-9]。miRNA 是从更高级的调节顺序上,通过调控包括细胞因子、酶、各种细胞表达,达到对整个膝关节的宏观调节。

2 膝骨关节炎与细胞因子的相关性

在生理状况下,细胞与基质的正常结构和功能依赖于合成分解的动态平衡,细胞因子可调控该平衡。由此分为分解性、合成性、抑制性、促进性、调节性细胞因子。分解性因子主要包括白介素(IL),肿瘤坏死因子(TNF)等;合成性包括转化生长因子(TGF),胰岛素生长因子(IGF),骨形态发生蛋白(BMP)等。分解与合成的失衡是膝骨关节炎基质降解和破坏的基本原因^[10-11]。

IL 在骨关节炎中的作用通过以下机制进行调节:(1)介导基质金属蛋白酶(MMPs)与其抑制剂(TIMPs)之间的失衡,促进软骨降解;(2)破坏纤溶酶原系统,使其抑制剂合成减少,进而激活 MMPs,引起软骨损伤;(3)诱导软骨细胞及滑膜细胞产生 NO,加速细胞凋亡;(4)刺激滑膜产生前列腺素 E2(PGE2),促使炎症形成,反过来增强 IL 对软骨的破坏作用;(5)影响胶原合成,破坏基质的胶原纤维网。

TNF 分为 TNF- α 和 TNF- β ,具有强烈的破骨吸收活性,通过成骨细胞的介导,抑制成骨细胞生成 ALP,减少细胞内钙的含量,抑制骨形成与钙化^[11]。其中,TNF- α 在骨关节炎的破坏作用更大,其作用机制与 IL 相似。另外有研究表明,TNF- α 与病情的程度有关,随骨关节炎的严重指数的增加而增高,其含量与关节病变的程度呈正相关^[12-13]。

TGF 包括 α 和 β 两个成分,对膝骨关节炎有组

织修复、调节炎症反应的作用。首先,对细胞结构和功能有双向调节作用;其次,可调节 ECM 成分,促进胶原核蛋白多糖等组织基质合成;最后,可调节合成和分解代谢维持平衡,减少炎性介质的释放等。另外有研究显示,TGF- β 1 与骨赘增生呈负相关,与软骨退变呈负相关^[14]。

IGF 通过 2 个途径促进软骨和周围软组织的修复,调节炎症反应:(1)刺激软骨细胞形成与增殖;(2)促进蛋白多糖的合成,抑制 MMP 的表达,减缓基质降解。IGF-1 对软骨具有自分泌调节作用,调节软骨基质合成。

BMP 作为 TGF- β 超家族成员之一,参与了骨质的生长发育和修复,具有诱导成骨的作用。正常 BMP 含量是维持软骨结构与功能的重要条件之一^[15]。通常在正常成年体内不表达,当软骨损伤后表达明显升高,说明其在维持软骨形成及修复过程中有着重要作用。首先,通过多途径抑制软骨破坏;其次,修复缺损的软骨;最后,诱导软骨细胞的形成与成熟。

另外,还有很多例如成纤维细胞生长因子(FGF)、一氧化氮(NO)、结缔组织生长因子、巨噬细胞集落刺激因子、血管内皮生长因子(VEGF)等,都对膝骨关节炎起到了重要的作用。随着细胞因子的深入研究,已有很多学者通过实验证明了细胞因子在膝骨关节炎中的作用机制。其中心环节就是有多种因子共同作用,导致 MMPs-TIMPs 失衡。现已有通过关节腔注射调节细胞因子的药物,治疗膝骨关节炎的报道,为其治疗提供了新的治疗途径。

3 miRNA 与炎症反应、成骨破骨细胞分化增殖

在炎症反应过程中,IL-10 是强有力的抗炎分子,有研究证明 IL-10 依赖的 miRNA187 直接针对 TNF- α mRNA 的稳定性和翻译,并且通过调控 I κ B ζ 间接减少 IL-6 和 IL-12p40 的转录表达^[16]。Tian 等^[17]利用 oxLDL 处理转染 miRNA476b 类似物,发现 miRNA476b 通过 LPL 显著减少 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌。近来,通过细菌脂多糖刺激 Toll 样受体(TLR)信号途径,可抑制炎症反应,如 miRNA-146a 靶向 TLR4 抑制炎症反应,而 miRNA-147 则负性调节。另外,miRNA-1、24、26a、208、155 等都有报道与炎症反应关系密切。

膝骨关节炎后期,通过 X 线可以发现,膝关节应力区及负重区,软骨下骨质溶解,非应力区有骨赘形成,这些都与成骨、破骨细胞的异常分化增殖有关。成骨细胞的分化受多重因素调控,如遗传因素、激素水平、细胞因子。定向分化主要由调节因子 Runt 相关转录因子调控,此外还有一些调控因子,

在干细胞向成骨细胞转化过程中发挥作用。现已有多个研究发现,miRNA 参与成骨细胞分化中的某些重要过程^[18]。破骨细胞分化发育比较复杂,近年来,通过对细胞因子、信号通路等的研究,其分化机制已经有了初步了解。但 miRNA 对其的影响的研究很少。然而通过已有的研究可以发现,破骨细胞的增殖分化可以导致骨关节炎、骨质疏松症等相关疾病,并且 miRNA 在其过程中发挥重要作用。已有研究发现 miRNA-21 通过激活 RANKL 通路,调节破骨细胞的分化。因此,miRNA-21 可以作为膝骨关节炎的一种新型靶向治疗的靶点,为疾病治疗提供了新思路。

4 展望

miRNA 作为一种新型靶点,通过与细胞因子的相互影响,改变靶基因的表达,进而影响其生物学特性,已经成为医学研究中不可或缺的一环。检测特异性 miRNA 分子的表达对膝骨关节炎的诊断和预后判断可能有重要的潜在价值,通过调节特异性 miRNA 的表达,在疾病的治疗过程中的作用也可能有潜在作用。如果能通过体外补充 miRNA 的方式对某些重要的内源性 miRNA 起作用,就能够从更根本上,有效缓解膝骨关节炎症状。以此作为治疗靶点,比起传统治疗方法具有更加定向而独特的优越性。

虽然目前对 miRNA 与膝骨关节炎的相互关系及参与其中的各种物质还缺乏足够的认识,但是相信随着研究的日益深入,可能会揭开膝骨关节炎发病机制的面纱,为临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(Suppl 2):S1.
- [2] Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(3): 540-545.
- [3] Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5'UTR as in the 3'UTR [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(23): 9667-9672.
- [4] Rigoutsos I. New tricks for animal microRNAs: targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3245-3248.
- [5] Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodeling, inflammation and atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 950-956.
- [6] Tilghman SL, Rhodes LV, Bratton MR, et al. Phytoalexins, miRNAs and breast cancer: a review of phytochemical-mediated miRNA regulation in breast cancer[J]. *J Health Care Poor Underserved*, 2013, 24(1 Suppl): 36-46.
- [7] Lodewijk L, Prins AM, Kist JW, et al. The value of miRNA in diagnosing thyroid cancer: a systematic review[J]. *Cancer Biomark*, 2012, 11(6): 229-238.
- [8] Abouheif MM, Nakasa T, Shibuya H, et al. Silencing microRNA-34a inhibits chondrocyte apoptosis in a rat osteoarthritis model in vitro [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(11): 2054-2060.
- [9] 程文. 微小 RNA 与肿瘤相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(2): 203-207.
Cheng W. Correlation research of microRNA with tumor[J]. *Yi Xue Yan Jiu Sheng Bao*, 2011, 24(2): 203-207. Chinese.
- [10] 程园园, 刘健. 中医药对骨关节炎细胞因子调节作用的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(10): 2200-2202.
Cheng YY, Liu J. Progress on research of traditional Chinese medicine for osteoarthritis cytokine regulation[J]. *Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Bao*, 2012, 30(10): 2200-2202. Chinese.
- [11] 刘健, 赵文海. 对骨性关节炎发病机制的研究概况[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(2): 80-81.
Liu J, Zhao WH. The general situation of the research on osteoarthritis pathogenesis[J]. *Liao Ning Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2008, 10(2): 80-81. Chinese.
- [12] 高清元, 李军. 肿瘤坏死因子 α 水平与骨性关节炎相关性的 Meta 分析[J]. *中国临床研究*, 2010, 9: 102-106.
Gao QY, Li J. Meta analysis of tumor necrosis factor alpha levels correlated with osteoarthritis[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu*, 2010, 9: 102-106. Chinese.
- [13] 江锋, 陈巍, 马川, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液肿瘤坏死因子 α 的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(2): 246-247.
Jiang F, Chen W, Ma C, et al. Expression of joint synovial fluid tumor necrosis factor alpha on patients with knee osteoarthritis and its clinical significance[J]. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2010, 26(2): 246-247. Chinese.
- [14] 修忠标, 陈文通, 孙克民. 瘀血阻滞型膝骨性关节炎与其关节镜下病理改变及细胞因子的相关性[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(12): 890-893.
Xiu ZB, Chen WT, Sun KM. Study on correlation between the pathological changes under arthroscopy and the cytokine levels in the knee osteoarthritis of the Blood Stasis type[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(12): 890-893. Chinese with abstract in English.
- [15] 侯晓东, 刘洪柏, 刘克敏. 体外冲击波对兔膝关节炎软骨白介素及肿瘤坏死因子表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(2): 121-124.
Hou XD, Liu HB, Liu KM. Expression of rabbit knee osteoarthritis cartilage interleukins and tumor necrosis factor by extracorporeal shock wave [J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2014, 20(2): 121-124. Chinese.
- [16] 曹幸毅, 袁明. MicroRNAs 与动脉粥样硬化[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(5): 446-448.
Cao XY, Yuan M. MicroRNAs and atherosclerosis[J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2014, 20(5): 446-448. Chinese.
- [17] Tian GP, Chen WJ, He PP, et al. MicroRNA-476b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion[J]. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2749-2755.
- [18] 刘国印, 王瑞, 赵建宁. MicroRNA 在无菌性松动中的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(3): 232-236.
Liu GY, Wang R, Zhao JN. Progress on microRNA in aseptic loosening of prostheses[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(3): 232-236. Chinese with abstract in English.

(收稿日期: 2015-11-20 本文编辑: 王玉蔓)