

MicroRNA 在无菌性松动中的研究进展

刘国印, 王瑞, 赵建宁

(南京大学附属医院南京军区南京总医院骨科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 MicroRNA(miRNA)是一种非编码的小分子 RNA,在基因的表达调控过程中起着非常重要的作用。近年来,miRNA 在疾病发生发展过程中的作用已成为研究的热点。磨损微粒诱导的持续性炎症反应以及破骨细胞的增殖分化或成骨细胞分化成熟的减少是无菌性松动发生过程中的重要因素。而最新研究表明,持续性炎症反应,成骨细胞、破骨细胞的分化与 miRNA 有着密切的关联,提示 miRNA 在无菌性松动的发生发展中起重要作用,改变相关 miRNA 的表达水平也能对其起到治疗作用。随着 miRNA 新的靶点的研究发现,其重要作用进一步被证实。

【关键词】 MicroRNA; 磨损微粒; 破骨细胞; 成骨细胞; 无菌性松动; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2014.03.015

Progress on microRNA in aseptic loosening of prostheses LIU Guo-yin, WANG Rui, and ZHAO Jian-ning. Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

ABSTRACT MicroRNA(miRNA) is a class of non-coding RNA that plays an important role in gene expression and controlling. In recent years, the role of miRNA in the development of the disease has aroused great interest. Abnormal osteoclastogenesis and persistent inflammatory response induced by wear particles or osteoblast differentiation and maturation is the main cause of aseptic loosening in joint replacements. New researches shows that persistent inflammatory response, osteoclastogenesis and osteoblast differentiation are closely associated with miRNA, suggesting that there are certain relations between miRNA and aseptic loosening of prostheses. Additionally, the alteration of the expression levels of some miRNA may be curative for aseptic loosening. With the findings of the new miRNA targets, the important role of miRNA is further confirmed.

KEYWORDS MicroRNA; Wear particles; Osteoclasts; Osteoblasts; Aseptic loosening; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(3):232-236 www.zggszz.com

人工关节置换术是治疗骨关节疾病的有效方法,能达到解除关节疼痛、重建活动功能、改善总体生活质量的目的。在现代医学中它已成为一个革命性的手术,是本世纪骨科手术最伟大的突破之一。然而随着假体植入时间的延长,假体无菌性松动影响了人工关节长期稳定性和使用寿命,而各种原因行翻修术者逐渐增多。目前全世界每年有超过 100 万台关节置换手术,翻修手术病例数已经达到同期全髋关节置换手术的 20% 左右,翻修的主要原因是人工关节发生无菌性松动^[1]。而无菌性松动最常见的原因是假体磨损产生的颗粒诱发假体周围组织细胞产生一系列生物学反应,并导致假体周围骨溶解。无论假体采用何种材质或何种固定方式,材料与骨界面间的微动和关节摩擦,必然产生磨损颗粒,磨损颗粒在假体周围骨溶解的发生和发展过程中起着关键性作用,相比未发生骨溶解的患者,骨溶解患者有着更高的假体磨损率。由于人口老龄化的加速以及假体使用的低龄化,关节置换的数量在不断的增多。最新研究发现^[2],未来 25 年全髋关节翻修术带来的负担将增加 137%。而且,翻修手术需要的花费和资源大大超过了 I 期置换术。假体松动常发生在术后 10~20 年,除了翻修术目前对于无菌性松动还没有的其他好的治疗策略,而翻

修术可能会导致严重的身体和精神损害。

RNA 一度被认为仅仅是 DNA 和蛋白质之间的“过渡”,RNA 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,随着对小分子 RNA 研究的不断深入,现已证明 miRNA 参与基因转录后水平的调控,并且这种调控方式非常广泛,miRNA 参与生命过程中一系列的重要进程,包括细胞生长、发育、分化、增殖和凋亡,个体发育,机体代谢及免疫调节。miRNA 的发现揭示了生物一种新的基因表达调控方式。虽然 miRNA 仅占有所有 RNA 的 1% 左右,但是却调节了人类 30%~50% 的基因表达^[3]。然而 miRNA 的异常表达及与靶 miRNA 结合的改变可促使肿瘤的发生,此外大量研究证明 miRNA 参与骨关节炎、骨质疏松症、骨肿瘤的形成以及破骨细胞的分化过程。然而很少有人研究假体松动发病机制中 miRNA 的功能作用。本文就 miRNA 与无菌性松动之间的关系做一综述。

1 miRNA 及其生物学特性

miRNA 是一类广泛存在于生物基因组,由内含子和编码基因间隔区的基因编码的、长度在 20~22 nt 的内源性非蛋白编码单链小分子 RNA。自 Lee 发现编码基因 lin-4 以来,学者们相继在多细胞生物体内发现了大量 miRNA。目前为止,miRBase 中已收录约超过 15 000 个从植物、动物、病毒中预测出的序列,其中与人类有关的 miRNA 至少有 1 900 个序列,且约有 30% 调控着基因组内的基因表达,约 50% 的

通讯作者:赵建宁 E-mail:zhaojianning.0207@163.com

Corresponding author: ZHAO Jian-ning E-mail: zhaojianning.0207@163.com

miRNA 在基因组上定位于肿瘤相关基因的脆性位点^[4]。miRNA 在进化上有很高的保守性,其表达具有高度的时序性和组织特异性。miRNA 可通过调控细胞信号中某些信号分子如转录因子、细胞因子、生长因子、促凋亡和抗凋亡基因的表达,来调节细胞代谢和发育,促进细胞增殖与分化,调控细胞凋亡^[5]。随着对 miRNA 研究的深入,学者们已延伸到了某些疾病的相关研究中,如肿瘤疾病的发生、发展,自身免疫性疾病的发病机制等,同时在骨科领域的研究也日渐深入。如某些 miRNA 参与调控骨组织代谢和软骨形成并与骨关节炎、骨质疏松症、骨肿瘤、无菌性松动的发病密切相关^[6-8]。

2 假体周围骨溶解和无菌性假体松动

骨组织正常结构功能的维持是骨形成代谢(由合成骨基质的成骨细胞完成)和骨吸收代谢(由吸收骨基质的破骨细胞完成)动态平衡的结果。成骨细胞的骨形成减少或破骨细胞的骨吸收活动增强都可能干扰骨的重建过程,并可导致骨溶解。换言之,骨溶解主要是由磨损微粒刺激破骨细胞增殖、抑制成骨细胞分化,进而引起骨吸收增加、邻近骨形成减少,最终导致假体松动。因此,凡是能够导致成骨细胞数量减少、破骨细胞活动增强的因素均能加速骨溶解进程,加重松动发生率。大量研究证实^[9],翻修术中取下的界膜组织里可看到大量磨损颗粒,磨损颗粒在多种动物模型身上均可引起骨质溶解,并可引起体外培养的巨噬细胞的炎症反应。磨损微粒诱导的持续性炎症反应以及破骨细胞增殖分化的增加或成骨细胞分化成熟的减少是无菌性松动发生过程中的重要因素。最新研究表明,miRNA 参与成骨细胞、破骨细胞的分化以及类风湿关节炎、骨质疏松症和骨肿瘤的形成,然而很少有人研究假体松动发病机制中 miRNA 的功能作用。由于磨损微粒诱导的持续性炎症反应以及破骨细胞的增殖分化或成骨细胞分化成熟的减少是无菌性松动发生过程中的重要因素,因此 miRNA 也可能参与骨溶解和无菌性松动的过程。

3 miRNA 与成骨细胞的分化成熟

成骨细胞的分化成熟受多种因素的调控,如遗传因素、激素水平及细胞调控因子。成骨细胞的定向分化由主要调节因子 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 调控,此外,骨形成相关调控因子 Osterix (OSX)、Distal-less homeobox 5 (Dlx5)、HOXC8 等在促使间充质干细胞向功能性成骨细胞的转化过程中发挥重要作用。此外 Smads、Wnt/ β -catenin、TGF- β /BMP、JAK/STAT 和 MAPK 等多个信号通路也可以通过调节成骨细胞的增殖、分化和功能来影响成骨细胞的分化和功能,并导致骨容量的变化。现已有多个研究发现 miRNA 参与成骨细胞分化过程中这些调控因素的调节,miRNA 在调节成骨细胞分化中起着至关重要的作用。

3.1 miRNA 与 Runx2 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 是调控骨形成的关键因子,对成骨细胞的分化起着重要作用。研究表明,miRNA 参与了 Runx2 的调节。Huang 等^[10]用逆转录病毒过表达 miR-204,成骨细胞分化受到抑制,Runx2 蛋白水平下降;用 anti-miR-204 的寡核苷酸链抑制 miR-204,成骨细胞分化增加,Runx2 的水平显著提高。说明内源性 miR-204/211 能够通过减少 Runx2 蛋白水平抑制间充质祖细胞和 BMSC 向成骨分化。成骨细胞优先表达的新型 miRNA (miR-2861 和 miR-3960) 也可以通过 Runx2 的表达来促进成骨细胞分化。miR-2861 和 miR-3960 过表达,可以使 BMP2 诱导的 ST2

细胞向成骨分化的指标如 ALP 活性、OC 分泌以及 Runx2 的表达均增加。此外,通过小鼠尾静脉注射 miR-2861 的反义寡核苷酸链特异性沉默 miR-2861 表达时发现 miR-2861 表达缺失的小鼠骨密度较正常小鼠低,Runx2 蛋白的表达下降,抑制骨形成、促进骨溶解^[11]。Hu 等^[12]在此研究的基础上发现 miR-3960 与 miR-2861 一起组成了调节成骨细胞分化的环路,过表达 miR-3960 促进 BMP-2 诱导的成骨细胞分化,抑制 miR-3960 的表达则降低了成骨细胞分化。过表达 Runx2 诱导了 miR-3960 和 miR-2861 的转录,阻断 Runx2 的表达则减少了 miR-3960 和 miR-2861 转录。这一研究表明,从同一个 miRNA 多顺反子转录的 miR-3960 和 miR-2861,在成骨细胞分化中均通过 Runx2/miR-3960/miR-2861 调节反馈回路发挥作用。此发现对 miRNA 在成骨细胞分化的作用为人们提供了新的认识。通过以上实验我们猜测,miRNA 可以通过上调或下降 Runx2 蛋白的表达从而参与调节骨形成以及骨溶解的过程。

3.2 miRNA 对干细胞向成骨细胞分化的影响 干细胞向成骨细胞分化通常是在 RUNX2 调节下转变为前成骨细胞,前成骨细胞又接着在 RUNX2、OSX 作用下分化为成骨细胞,而 RUNX2 又受 Smad 家族蛋白、DLX3/5 调控;同时,骨形成蛋白也能影响 Smad 家族蛋白表达而影响干细胞的分化。胚胎干细胞、脂肪干细胞、骨髓基质干细胞在特定条件下均可以向成骨细胞方向分化,而 miRNA 参与这些干细胞向成骨细胞的定向分化过程。Schoolmeesters 等^[13]在研究胚胎干细胞向成骨细胞分化时发现 miRNA-489、miRNA-27a 表达水平下调,miRNA-148b 表达水平上调。Kim 等^[14]研究了 miR-196a 在人类脂肪组织来源的基质干细胞(hASC)增殖和成骨细胞分化过程中的作用,发现 miR-196a 的靶点是 HOXC8。过表达 miR-196a 抑制了 hASC 的增殖,促进了成骨细胞分化。用反义 RNA 抑制 hASC 细胞中 miR-196a 的表达,HOXC8 蛋白增加,但成骨细胞分化减少。Gao 等^[15]研究骨髓基质干细胞向成骨细胞分化时发现 miR-31、miR-106a、miR-148a、miR-424 表达降低,miR-30c、miR-15b、miR-130b 表达升高,并证实 miR-31 作用于 Runx2 和 BMP2 促进骨髓基质干细胞向成骨细胞分化。Eskildsen 等^[16]发现 miR-138 在骨髓基质干细胞成骨细胞分化时表达下调,体外过表达 miR-138,成骨细胞分化受到抑制;抑制 miR-138 后,OSX、骨钙素表达增加,碱性磷酸酶活性升高以及基质矿化。把 miR-138 和 anti-miR-138 分别转染到骨髓基质干细胞,再把骨髓基质干细胞装载到羟基磷灰石磷酸三钙支架上,植入小鼠体内发现,过表达 miR-138,减少了 85% 的异位骨形成;抑制 miR-138,增加了 60% 的骨形成。这说明开发出抑制 miR-138 的药物制剂可能成为增强骨形成、抑制骨溶解的治疗策略。以上实验说明,miRNA 参与胚胎干细胞、脂肪干细胞、骨髓基质干细胞向成骨细胞方向分化,从而加速或抑制骨形成过程,而骨溶解过程是由于骨形成减少或骨吸收增加引起的,因此,miRNA 参与的骨形成的变化会对骨溶解的发生发展起到一定作用。根据 miRNA 在成骨细胞分化过程中的表达水平的变化,我们可以通过增强或抑制这些 miRNA 的表达从而达到促进成骨细胞的分化、调节骨形成、改善无菌性松动的发生。

3.3 miRNA 与假体表面成骨细胞分化 之前有人预测^[17],假体(如钛合金假体)的表面特性影响成骨细胞的翻译过程,

钛合金假体表面在诱导成骨细胞系 miRNA 的差异表达调节中起着一定的作用。Palmieri 等^[18]发现涂有 TiO₂ 纳米颗粒的钛合金假体表面有一些 miRNA 的差异表达,说明假体表面的微纳米结构能够影响 miRNA 的表达。在与假体表面相互作用时祖细胞的活动和特性受到一定影响,关键调控基因的激活和去激活是祖细胞的分化过程至关重要的因素。研究表明^[19],miRNA 可以通过翻译抑制和基因沉默影响基因表达,是分化过程中的重要调节器。此外,研究发现^[20],假体植入人体早期,骨祖细胞会与之发生反应并触发激活 TGF- β /BMP 和 WNT 信号通路,从而调节成骨细胞的分化过程。然而,调节假体表面成骨细胞分化的详细分子机制仍不是很清楚。Chakravorty 等^[21]对早期暴露于钛合金假体的骨祖细胞进行骨祖细胞发育、分化过程中 miRNA 的分布和表达以及成骨细胞分化过程中的潜在调节因子进行了研究。他们对 88 个与干细胞分化有关的 miRNA 的表达进行了评估,相对于抛光钛合金表面,表面改性的假体表面总共有 31 个 miRNA 显著下调,8 个 miRNA 上调。对下调的 miRNA 进行 TargetScan 预测时发现 TGF- β /BMP 和非经典的 Wnt /Ca²⁺信号通路是这些下调的 miRNA 的靶点。这项研究表明,修改后的钛合金假体表面能够引起 miRNAs 的差异表达,而这些差异表达的 miRNA 通过调控 TGF- β /BMP 和非经典的 Wnt /Ca²⁺信号通路调节成骨细胞的分化过程。

miRNA 在调节成骨细胞的分化过程中起着非常重要的作用。值得一提的是,假体表面上差异表达的 miRNA 与成骨细胞分化过程中 miRNA 的变化一致。miR-125b 抑制成骨细胞的分化^[22],而 miR-125b 在钛合金假体表面显著下调^[21];miR-16 在成骨细胞分化中表达下调^[15],而在表面改性的假体表面 miR-16 显著下调^[21]。研究证明,miR-26a 作用于 SMAD1 来抑制成骨细胞分化^[23]。抑制 miR-21a,人脂肪组织来源的干细胞(hADSCs)向成骨分化增强^[24]。miR-1 和 miR-21 分别在生肌和成脂分化中起着重要作用^[25]。而在假体表面,这些 miRNA 也被观察到表达下调^[21]。Chakravorty 等^[21]发现潜在目标是 RUNX2 基因的 miR-218 表达下调,然而,Zhang 等^[26]没有发现 miR-218 对成骨细胞分化的影响。由上可推测成骨细胞的分化很有可能是由一组 miRNA 协同工作来完成的,假体表面在诱导成骨细胞 miRNA 的差异表达以及调节成骨细胞分化过程中起着重要作用。因此,笔者可以通过改变假体表面的理化特性进而调整 miRNA 的表达,从而达到促进成骨细胞分化、改善骨溶解的作用。

4 miRNA 与炎症反应

人工关节置换随着假体植入时间的延长会在体内产生大量的磨损颗粒,这些理化性质稳定的磨损颗粒在与界膜组织周围的细胞接触或被吞噬后可诱导假体周围界膜的慢性炎症反应,最终导致假体周围骨溶解以及无菌性松动的发生。磨损微粒引起的持续性炎症反应以及破骨细胞的增殖分化是无菌性松动发生过程中的重要因素。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是由巨噬细胞,成纤维细胞,内皮细胞和其他细胞生成的一个重要的促血管生成因子。研究表明,破骨细胞的生成是无菌性松动发生过程中重要过程,VEGF 被认为是骨吸收过程中破骨细胞增殖分化的一个重要调控因素,VEGF 可以直接靶向破骨细胞,促进破骨细胞的生存,增强炎症反应的进程,并最终加重炎症性骨溶解。Zhang

等^[27]发现在 air pouches 动物模型中加入钛合金磨损微粒能够引起陷凹囊膜区域的炎症反应,而局部注射慢病毒介导的 VEGF 的 miRNA 可以降低陷凹囊膜的厚度、减少炎症细胞浸润,说明注入 miRNA 可以减轻钛合金磨损颗粒诱导的组织炎症反应,从而表明局部注射慢病毒介导的 VEGF 的 miRNA 能抑制钛颗粒诱导的组织炎症反应。此外,Zhang 等^[27]还发现,转染慢病毒介导的血管内皮生长因子的 miRNA 可以导致炎性细胞因子 VEGF、TNF- α 、IL-1 β 以及 RANKL 的表达显著降低,这些细胞因子在骨溶解以及无菌性松动的发生发展中起着不可或缺的作用,说明 miRNA 很可能通过破骨细胞的增殖、分化参与磨损颗粒诱导的假体无菌性松动过程。

5 miRNA 与破骨细胞增殖分化

破骨细胞是一种来源于造血干细胞的高度分化的终末细胞,是由单核/巨噬细胞家族中的单核细胞祖细胞融合后形成的一种多核细胞,在生理骨重建和病理性骨吸收中具有重要作用。破骨细胞的分化发育是一个涉及多种调控机制的复杂过程,近年来对细胞因子、转录因子和多种信号传导通路的研究使我们对破骨细胞分化机制有了初步认识。相对于成骨细胞,miRNA 对破骨细胞分化的影响研究较少。研究发现,miRNA 可促进破骨细胞的分化。Sugatani 等^[28]发现 miR-223 在小鼠破骨前体细胞 RAW264.7 中表达,在体外运用 siRNA 干扰技术抑制 miRNA 合成过程中的重要因子 DGCR8、Dicer 或 Ago2 表达能够显著抑制 miR-223 的表达、抑制破骨细胞相关转录因子表达、阻碍破骨细胞形成、抑制骨吸收,并发现 NFI-A 表达上调,而 M-CSF 表达下调。在体内 Dicer 缺失的小鼠因 TRAP 阳性破骨细胞数量减少和骨吸收受抑制而表现为骨质疏松。在 RAW264.7 中过表达 NFI-A 后,M-CSF 和 PU.1 表达减少,TRAP 阳性破骨细胞数量减少,骨吸收活性被抑制。用反义寡核苷酸抑制 miR-223 在 RAW264.7 中表达,也能抑制 RAW264.7 向破骨细胞分化。这些都提示在破骨细胞分化过程中 miR-223 的适度表达是有利的。由此 Sugatani 等^[29]得出一个重要的正反馈环路:PU.1 刺激 miR-223 表达,miR-223 靶向负调控 NFI.A 表达,引起 M.CSF 和 PU.1 表达上调,从而促进破骨细胞分化成熟,而 M-CSF 又可增加 PU.1 表达,因而形成一个正反馈环路。此外,Mann 等^[30]发现小鼠破骨前体细胞 RAW264.7 向巨噬细胞诱导分化时,miR-155 表达显著上调,而向破骨细胞诱导分化时,miR-155 表达明显下降。RAW264.7 内 miR-155 异常表达能通过以抑制 MITF 和 PU.1 表达而抑制 TRAP 表达,抑制破骨细胞分化及骨吸收活性,促进巨噬细胞分化。说明 miR-155 过表达能促进 RAW264.7 向巨噬细胞分化,而抑制其向破骨细胞分化。由此可以看到,miRNA 在破骨细胞的增殖分化过程中发挥着重要的作用,而破骨细胞的增殖分化是骨代谢一个关键的病理生理过程,可以导致关节炎、骨质疏松和植入物松动等相关疾病,最新研究表明,miRNA 可以参与破骨细胞分化以及类风湿关节炎的形成,然而很少有人研究假体松动发病机制中 miRNA 的功能作用。由于微粒诱导破骨细胞活化是假体周围骨溶解的主要原因,因此由 miRNA 的执行的破骨细胞的增殖分化也可能在体内导致 PIO 过程和假体松动。研究表明,miR-21 是破骨细胞分化过程中的一个重要的功能因子。Zhou 等^[31]在磨损微粒诱导骨溶解动物模型(PIO)上应用 RT-PCR 方法来检测 miR-21 的表达时发现在磨损微粒诱导骨溶解动

物模型上 miR-21 显著上调,应用 miR-21 的抑制剂后骨溶解症状得到改善,再次在模型中加入 miR-21 后骨溶解症状又显著加剧。miR-21 是一个功能强大的 miRNA,参与许多生理和病理过程。miR-21 最公认的功能是它能够促进肿瘤细胞的增殖以及抗凋亡功能^[32],最近的一项关于单核巨噬细胞功能和调节机制的研究中发现,在单核细胞活化过程中 miR-21 的表达显著上调。单核细胞的浸润活化是通过 TNF- α , IL-1B, M-CSF, GM-CSF, IL-6 和 PDGF 等炎症因子的刺激引起的^[33],而这些炎症因子是破骨细胞的活化和骨溶解过程中的必不可少的关键步骤。其中 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 能够激活 miR-21 的重要转录因子 stat3 的或 AP-1^[34]。miR-21 可能参与这些细胞因子介导的调控信号并促进单核细胞活化。RANKL 激活通路是破骨细胞分化的另一个重要信号,也能诱导单核细胞中的 miR-21 的表达^[35]。这些结果表明,miR-21 可以作为细胞因子刺激的下调调节信号并根据不同的上游刺激调节单核细胞向破骨细胞的分化。此外,miR-21 可以通过不断加强 c-fos / AP-1 转录因子的功能促进破骨细胞的分化。Zhou 等^[31]在 PIO 动物模型以及敲除 miR-21 的 PIO 动物模型中研究 PDCD4 和 c-Fos(AP-1 的亚基)的表达时发现,PIO 动物模型骨膜组织中 PDCD4 的表达显著下调,c-Fos 蛋白水平明显增加。而敲除 miR-21 后,PDCD4 表达增加,c-Fos 蛋白水平减少。由于 AP-1 是 miR-21 的转录因子,AP-1 受 PDCD4 的调节,PDCD4 是 miR-21 的直接靶点,因此,AP-1,miR-21 和 PDCD4 形成双负反馈调节回路。由此可知,AP-1/miR-21/PDCD4 这种自促作用的双负反馈回路在体外破骨细胞的生成中发挥着重要功能^[36],也在磨损微粒诱导的骨溶解中发挥了重要的作用,因此 miR-21 可以作为骨溶解相关疾病的治疗目标,miR-21 的靶向治疗很可能是无菌性松动的一个新的治疗方案。

6 展望

近年来,miRNA 在疾病发生发展过程中的作用已成为研究的热点。基因转录后调节是基因表达的重要环节。通过对 miRNA 表达的调节,可改变靶基因的表达,改变细胞或组织的蛋白合成,进而改变其生物学功能。因此,miRNA 可作为一种新的靶点,为疾病的临床诊断和治疗提供一种新的思路^[37]。

人工关节置换随着假体植入时间的延长,最终会导致假体周围骨溶解以及无菌性松动的发生。而无菌性松动能够影响人工关节的长期稳定性和使用寿命,目前除了翻修术尚无有效治疗手段来阻止或逆转无菌性松动的进展。而翻修术会导致严重的身体和精神损害。无菌性松动是一个多因素相互作用、相互调节的极为复杂的过程,而 miRNA 与无菌性松动的关系是近年来新的发现。随着对 miRNA 研究的深入,发现越来越多的 miRNA 与骨溶解的发生有着千丝万缕的联系。检测特异 miRNA 分子的表达对疾病的诊断和预后判断可能有重要的潜在价值,调节特异 miRNA 分子的表达则在疾病的治疗中可能起重要的潜在作用。同时,由于 miRNA 所靶向的目的基因的不同,其发挥的作用也不尽相同。如果能够通过外源注射 miRNA 的方式对这些起着关键作用的内源性 miRNA 或者基因在体内的表达量加以调节,就能够有效的缓解骨溶解症状,同时也为治疗无菌性松动提供了可能。松动的发生是多因素共同作用的结果,miRNA 可调控多种靶基因及相应信号

通路,作为治疗靶点比起传统治疗化疗方法具有独特的优越性。虽然对 miRNA 与松动相互关系机制的研究缺乏完全足够的了解,但是通过改变松动中 miRNA 表达水平的变化或者通过改变某些 miRNA 的表达引起松动相关基因的变化进而直接影响松动的生物学行为都无疑是良好的临床治疗思路。根据无菌性松动中 miRNA 的表达水平及 miRNA 的特性,我们可以通过增强或减弱这些 miRNA 的表达水平而达到调节骨形成及骨溶解的过程、改善无菌性松动的发生。随着对 miRNA 的研究日益深入,已发现部分 miRNA 在成骨细胞、软骨细胞及破骨细胞的分化过程中起着关键的调控作用。继续深入研究 miRNAs 及其基因调控和信号传导途径在人工关节假体无菌性松动中作用,有可能揭开人工关节假体松动的奥秘,有助于阐明骨形成和骨吸收机制,为无菌性松动的防治拓展新思路,进而使人工关节假体在体内获得长期稳定性成为可能,避免翻修术给患者带来的痛苦。

参考文献

- [1] Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review [J]. Br Med Bull, 2012, 101: 39-55.
- [2] Singh JA, Sloan JA. Health-related quality of life in veterans with prevalent total knee arthroplasty and total hip arthroplasty [J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(12): 1826-1831.
- [3] Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs [J]. J Cell Physiol, 2010, 222(3): 540-545.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Miyaki S, Sato T, Inoue A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis [J]. Genes Dev, 2010, 24(11): 1173-1185.
- [8] 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. MicroRNA and cancer [J]. Yi Xue Yan Jiu Sheng Xue Bao, 2011, 24(2): 203-207. Chinese.
- [9] Haynes DR, Crotti TN, Zreiqat H. Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissues [J]. Biomaterials, 2004, 25(20): 4877-4885.
- [10] Huang J, Zhao L, Xing L, et al. MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation [J]. Stem Cells, 2010, 28(2): 357-364.
- [11] Li H, Xie H, Liu W, et al. A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans [J]. J Clin Invest, 2009, 119(12): 3666-3677.
- [12] Hu R, Li H, Liu W, et al. Targeting miRNAs in osteoblast differentiation and bone formation [J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(10): 1109-1120.
- [13] Schoolmeesters A, Eklund T, Leake D, et al. Functional profiling

- reveals critical role for miRNA in differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5605.
- [14] Kim YJ, Bae SW, Yu SS, et al. miR-196a regulates proliferation and osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(5): 816–825.
- [15] Gao J, Yang T, Han J, et al. MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1844–1856.
- [16] Eskildsen T, Taipaleenmäki H, Stenvang J, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(15): 6139–6144.
- [17] Palmieri A, Pezzetti F, Avantiaggiato A, et al. Titanium acts on osteoblast translational process[J]. *J Oral Implantol*, 2008, 34(4): 190–195.
- [18] Palmieri A, Brunelli G, Guerzoni L, et al. Comparison between titanium and anatase miRNAs regulation[J]. *Nanomedicine*, 2007, 3(2): 138–143.
- [19] Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions[J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2011, 3(3): 83–92.
- [20] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215–233.
- [21] Chakravorty N, Ivanovski S, Prasadam I, et al. The microRNA expression signature on modified titanium implant surfaces influences genetic mechanisms leading to osteogenic differentiation[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(9): 3516–3523.
- [22] Mizuno Y, Yagi K, Tokuzawa Y, et al. miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(2): 267–272.
- [23] Luzi E, Marini F, Sala SC, et al. Osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells is modulated by the miR-26a targeting of the SMAD1 transcription factor[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(2): 287–295.
- [24] Kim YJ, Hwang SJ, Bae YC, et al. MiR-21 regulates adipogenic differentiation through the modulation of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(12): 3093–3102.
- [25] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 228–233.
- [26] Zhang Y, Xie RL, Croce CM, et al. A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factor Runx2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(24): 9863–9868.
- [27] Zhang W, Peng X, Cheng T, et al. Vascular endothelial growth factor gene silencing suppresses wear debris-induced inflammation[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(12): 1883–1888.
- [28] Sugatani T, Hruska KA. MicroRNA-223 is a key factor in osteoclast differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 101(4): 996–999.
- [29] Sugatani T, Hruska KA. Impaired micro-RNA pathways diminish osteoclast differentiation and function[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(7): 4667–4678.
- [30] Mann M, Barad O, Agami R, et al. miRNA-based mechanism for the commitment of multipotent progenitors to a single cellular fate[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15804–15809.
- [31] Zhou Y, Liu Y, Cheng L. miR-21 expression is related to particle-induced osteolysis pathogenesis[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(11): 1837–1842.
- [32] Krichevsky AM, Gabriely G. miR-21: a small multi-faceted RNA[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(1): 39–53.
- [33] Sheedy FJ, Palsson - McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 141–147.
- [34] Gallo J, Kamfnek P, Tichá V, et al. Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2002, 146(2): 21–28.
- [35] Yoshida Y, Kumar A, Koyama Y, et al. Interleukin 1 activates STAT3/nuclear factor-kappaB cross-talk via a unique TRAF6- and p65-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(3): 1768–1776.
- [36] Sugatani T, Vacher J, Hruska KA. A microRNA expression signature of osteoclastogenesis[J]. *Blood*, 2011, 117(13): 3648–3657.
- [37] 余强, 李浩鹏, 郭雄. MicroRNA 在软骨损伤退变中作用机制的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(6): 530–534.
- Yu Q, Li HP, Guo X. The mechanism advance of microRNA in cartilage injury and degeneration[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2012, 25(6): 530–534. Chinese with abstract in English.

(收稿日期: 2013-05-13 本文编辑: 李宜)