

长链非编码 RNA(lncRNA)在骨关节炎中的研究进展

戴国达¹, 王培民², 蔡建平¹, 严松鹤¹, 夏涵¹

(1.南京中医药大学无锡附属医院, 江苏 无锡 214000; 2.南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

【摘要】 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上的常见病,发病率随年龄的增长显著增加,患者的生活质量受到严重影响。在 OA 的发病过程中,软骨退行性病变是主要病因。在骨关节炎中有很多特异性表达的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),并与骨关节炎的发生、发展有着密切的关系。本文通过查阅 2014 年至 2019 年最新研究为基础,对 lncRNA 在骨关节炎中的差异性表达、lncRNA 调控软骨细胞功能的机制、lncRNA 对软骨基质代谢的机制予以总结,在 OA 进展的不同阶段识别出 lncRNA 的表达改变的事实表明 lncRNA 可以被开发为生物标志物和治疗靶点,为骨关节炎的预防和治疗及研究提供参考。

【关键词】 骨关节炎; RNA,长链非编码; 综述

中图分类号:R684.3

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2020.11.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress on long non-coding RNA (lncRNA) in osteoarthritis DAI Guo-da, WANG Pei-min*, CAI Jian-ping, YAN Song-he, and XIA Han. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

ABSTRACT Osteoarthritis(OA) is a common clinical disease. The incidence of OA increases significantly with age, and the quality of life of patients is seriously affected. In the pathogenesis of OA, cartilage degeneration is the main cause. There are many long non-coding RNA (lncRNA) specifically expressed in osteoarthritis, which is closely related to the occurrence and development of osteoarthritis. Based on the latest research from 2014 to 2019, this paper summarizes the differential expression of lncRNA in osteoarthritis, the mechanism of lncRNA regulating chondrocyte function, and the mechanism of lncRNA regulating cartilage matrix metabolism. The fact that the expression of lncRNA is altered at different stages of OA development indicates that lncRNA can be developed for life. The biomarkers and therapeutic targets can provide reference for the prevention, treatment and research of osteoarthritis.

KEYWORDS Osteoarthritis; RNA, long noncoding; Review

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的退行性关节病,主要发生在老年人身上,主要表现为关节软骨的破坏,软骨下骨病变的存在以及相关的滑膜炎^[1]。作为退行性疾病,关节软骨的退变在骨关节炎的发病机制中起关键作用^[2]。许多因素导致关节软骨退化,包括衰老,肥胖,劳损,创伤,先天性畸形和炎症^[3]。老龄化是骨关节炎最突出的风险因素。已经认为各种与衰老相关的生物过程通过促进促炎状态伴随着细胞死亡增加而最终导致关节组织破坏而促进骨关节炎的发展。随着肥胖症的普遍存在和世界人口的老齡化,预计这种疾病的患病率在不久的将来会增加^[4]。

临床上,患有骨关节炎的患者经常患有疼痛,丧

失活动能力并缩短工作寿命^[5]。不幸的是,目前用于骨关节炎的药物部分有效,导致骨关节炎患者的治疗策略有限,仅缓解疼痛或最终关节置换^[6]。软骨稳态对关节的功能至关重要,并且在骨关节炎进展期间会向破坏倾斜^[7]。通过调节软骨基质合成和降解的平衡,软骨细胞已被证实是维持软骨完整性的关键参与者。所以更清楚地了解关节软骨退变将有助于骨关节炎的预防,诊断和治疗。骨关节炎正在成为一个主要的公共卫生问题,其潜在的机制尚未完全掌握。最近,越来越多的研究人员注意到长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在骨关节炎进展中起着重要作用。

lncRNA 是一类不编码蛋白并且长度>200 bp 的 RNA^[8]。由于 RNA 的灵活性,lncRNA 能够折叠成独特的二级构象,包括 DNA 结合域, RNA 结合域和蛋白质结合域,这使它们能够与 DNA, RNA 颗粒和蛋

通讯作者:王培民 E-mail:wpm1963@163.com

Corresponding author: WANG Pei-min E-mail:wpm1963@163.com

白质复合物形成广泛的调节网络,越来越多的报告提供了证据表明 lncRNA 参与多基因表达的调控^[9-10]。lncRNA 的异常表达与许多人类疾病的发病机制有关,包括骨关节炎^[11]。已报道几种 lncRNA 在骨关节炎的发病机制中起重要作用,Huang 等^[12]报道 lncRNA TNFSF10 的上调通过 miR-376-3p/FGFR1 轴促进骨关节炎进展;Liu 等^[13]发现 lncRNA TMSB4 作为竞争性内源性 RNA 发挥作用,促进人骨关节炎软骨降解。最近报道了骨关节炎患者受损骨和软骨中 lncRNA 的异常表达谱,表明其在骨关节炎发展中的潜在贡献和疾病诊断和治疗的有希望的目标^[14]。

鉴于 lncRNA 在骨关节炎的发病的病理过程中有着十分重要的调控作用,本文将以 lncRNA 为关键点,探讨与骨关节炎病程变化密切相关的 lncRNA 以及 lncRNA 在骨关节炎中可能起到的作用机制,以期为骨关节炎的诊断和治疗提供一些新的思路。

1 lncRNA 在骨关节炎中的差异性表达

lncRNA 的表达与骨关节炎的发生发展有着十分密切的联系,与正常的软骨相比,在骨关节炎关节软骨异常表达的 lncRNA 约有 150~4 700 余种^[15],老龄化是骨关节炎最突出的风险因素。lncRNA 在人类疾病中的具有关键性作用,包括骨关节炎^[16]。虽然骨关节炎的潜在机制仍然很大程度上未知,但越来越多的证据表明成骨细胞功能障碍与骨关节炎的发病机制有关。成骨细胞分化过程中多个基因的异位表达是导致异常骨重建和矿化减少的原因。最近,越来越多的研究人员注意到 lncRNAs 在骨关节炎进展中起着重要作用。确定了几种 lncRNA 对骨关节炎进展有贡献,包括生长阻滞特异性转录因子 5,前列腺癌基因表达标志物 1,lncRNA-CIR 和 HOTAIR^[17-19]骨关节炎患者的软骨细胞减少与软骨细胞死亡密切相关,余晓等发现 lncRNA MIR4435-2HG 抑制了软骨细胞的凋亡^[20]。尽管在这些致病过程中确定了大量的 lncRNA 被差异表达,但只有一小部分 lncRNA 被阐明。单个 lncRNA 不太可能导致软骨破坏或滑膜关节中观察到的临床症状。相反,可能需要 lncRNA 和它们的靶标的组合,因此,验证参与骨关节炎发展的其他 lncRNA 非常重要。

2 lncRNA 调控软骨细胞功能的机制

成人关节软骨由细胞外基质蛋白胶原蛋白(蛋白多糖和非胶原蛋白)和软骨细胞组成,软骨细胞是一种独特的细胞成分。虽然软骨细胞通常不会分裂,但它们可以通过更换低温软骨来缓慢再生和维持软骨。在衰老和关节疾病期间,在骨关节炎中,软骨细胞的数量可能逐渐减少,因此基质蛋白丢失的速度

可能超过合成的速度。软骨稳态对关节的功能至关重要,并且在骨关节炎进展期间会向破坏倾斜^[21]。通过调节软骨基质合成和降解的平衡,软骨细胞已被证实是维持软骨完整性的关键参与者。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β)IL-1 β 是一种关键的炎症细胞因子,其与骨关节炎的发病机制有关。一旦用 IL-1 β 刺激,软骨细胞就会引起分解代谢酶基质金属蛋白酶的产生。抑制 II 型胶原的合成,导致软骨退化^[22-23]。IL-1 β 还诱导炎症细胞因子和介质的释放,例如前列腺素 E2 和 NO,最终加重骨关节炎中的炎症反应^[24-25]。新出现的证据通过减少 IL-1 β 诱导的软骨基质破坏和炎症反应来支持骨关节炎的潜在治疗方法^[26-27]。杨骐宁等^[28]研究表明 Piezo1 蛋白可以作为骨性关节炎软骨细胞过度凋亡的启动信号,在人类退变软骨细胞中,新型机械敏感性离子通道 Piezo1 蛋白有微量表达,加载周期性机械拉伸力后,Piezo1 蛋白的表达量增多,并且呈现时间依赖性,而差异性表达的 lncRNA 与 Piezo1 蛋白之间是否有相关性可进一步研究;李旭升等^[29]研究发现骨关节炎的渐进性发展过程与 JAK2/STAT3 信号通路存在密切联系,而姜黄素由于其天然药物特性可明显降低炎症因子表达、增强细胞抗氧化功能、抑制软骨细胞凋亡,在骨关节炎的预防与治疗中有广泛而更进一步的应用前景,而此过程是否与差异性表达的相关 lncRNA 亟待进一步研究。Chen 等^[30]发现沉默 lncRNA MIAT 可能是通过上调 miR-132 和抑制 NF- κ B 和 JNK 途径对软骨起保护作用。Hu 等^[31]发现 lncRNA CRNDE 和 LINC00152,参与关节软骨的年龄相关性退化过程。Jiang 等^[32]研究 lncRNA PACER 的过表达介导了软骨细胞的抑制凋亡。有研究者发现 lncRNA PVT1^[33-34]在骨关节炎软骨细胞中上调,其上调促进骨关节炎和正常软骨细胞的凋亡,发现 lncRNA-HIT 起作用表观遗传调节因子介导软骨形成分化和软骨形成。Li 等^[35]提出 lncRNA ANCR 可能通过下调转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)参与骨关节炎,促进软骨细胞的增殖。但由于软骨通常具有很小的内在再生能力,因此有效改善或阻止骨关节炎进展具有挑战性,后续还需对骨关节炎中更多差异性表达 lncRNA 的研究。

3 lncRNA 对软骨基质代谢的机制

已知细胞外基质(extracellular matrix, ECM)主要由胶原蛋白,糖蛋白和蛋白多糖构成,并且将通过基质降解酶的产生而降解。软骨基质的降解和最具特征性的 II 型胶原蛋白在软骨基质降解中含量最高,在正常情况下,细胞外基质通常在关节软骨中的合成代谢和分解代谢之间保持动态平衡。然而,这种平

衡将在病理条件下丧失并引起包括骨关节炎在内的关节相关疾病。基质代谢酶如基质金属蛋白酶和具有血小板反应蛋白基序的去整合素和金属蛋白酶在软骨破坏中起重要作用。许多 lncRNA 已被证实是维持或降解细胞外基质的关键调节剂。在骨关节炎研究中,已经鉴定出几种 lncRNA 参与软骨细胞外基质的降解和随后的关节软骨损伤^[36-38]。高桂成等^[39]发现 lncRNA c-Jun, 肺癌转移相关转录 1 在 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞炎症中表达水平较低,值得注意的是 MALAT-1 抑制了氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的激活信号通路,促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡,减少细胞外基质降解。软骨由软骨细胞维持,分泌 ECM 成分,如胶原蛋白和聚集蛋白聚糖,软骨细胞外基质被认为受基质金属蛋白酶和聚集蛋白聚糖酶的调节,聚集蛋白聚糖酶是响应细胞外软骨基质分解的两种主要介质^[40]。越来越多的证据表明,关节软骨细胞外基质的合成和降解之间的不平衡,软骨细胞死亡以及软骨下骨的重建是软骨退化的主要原因,今后还需进一步深化研究 lncRNA 对软骨基质代谢的影响。

4 展望

骨关节炎是一种以关节软骨退化为特征的退行性关节病。软骨细胞的细胞外基质的降解与骨关节炎患者的关节破坏密切相关。骨关节炎是最常见的与年龄相关的衰弱性关节病,主要表现为关节软骨退化和软骨下骨病变。它也是老年人群慢性病发病的主要原因。骨关节炎的病因是多因素的,其潜在的监管机制仍然很大程度上未知。lncRNA 是一组非编码 RNA,其定义为长度 > 200 个核苷酸。lncRNA 因参与各种致病过程而受到越来越多的关注,包括癌症,心血管疾病和炎症性疾病。最近的研究支持了 lncRNAs 在关节相关疾病中的关键作用,这可能为开发新的治疗靶点开辟了一个充满希望的机会。越来越多的证据表明,许多 lncRNA 作为软骨形成和骨和软骨稳态的关键调节因子,从而影响骨关节炎的发展。虽然骨关节炎是一种多因素疾病,但 lncRNA 显示出对骨关节炎发展和进展具有深远影响。越来越多的 lncRNA 被鉴定为参与软骨形成和成骨分化,为建立基于组织工程的潜在骨关节炎治疗策略提供了希望。在骨关节炎进展的不同阶段识别出 lncRNA 的表达改变的事实表明 lncRNA 可以被开发为生物标志物和治疗靶点。然而,关于软骨形成,成骨和骨关节炎发病机制的研究仍处于起步阶段,需要进行更深入的研究。鉴定与骨关节炎发病机制相关的关键 lncRNA 可能有助于骨关节炎诊断和预后,目前,骨关节炎的治疗是通过改善关节内炎症、

矫正不科学力线等达到缓解临床症状的目的,难以阻断及逆转骨关节炎病理的发展,lncRNA 可通过调控软骨细胞的功能、软骨基质的代谢、软骨下骨及滑膜细胞,影响关节软骨的退变,是研究骨关节炎新治疗手段的关键点。中药复方具有多靶点的作用特点,在骨关节炎的治疗上具有独特的优势,进一步阐明 lncRNA 调控骨关节软骨退变的机制,为探讨中药复方的多靶点效应提供新的思路,同时利用 lncRNA 的表观遗传干预能力,为研制出骨关节炎的靶向治疗药物提供新的切入点。

参考文献

- [1] Appleton CT. Osteoarthritis year in review 2017:biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(3):296-303.
- [2] Sun H, Peng G, Ning X, et al. Emerging roles of long noncoding RNA in chondrogenesis, osteogenesis, and osteoarthritis[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1):16-30.
- [3] Luan L, Liang Z. Tanshinone IIA protects murine chondrogenic AT-DC5 cells from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-203a[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103:628-636.
- [4] Huang T, Wang J, Zhou Y, et al. LncRNA CASC2 is up-regulated in osteoarthritis and participates in the regulation of IL-17 expression and chondrocyte proliferation and apoptosis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5)pii:BSR20182454.
- [5] Kan L, Zhang J, Yang Y, et al. The effects of Yoga on pain, mobility, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016:6016532.
- [6] Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(5):609-621.
- [7] Monteagudo S, Cornelis FMF, Aznar-Lopez C, et al. DOT1L safeguards cartilage homeostasis and protects against osteoarthritis[J]. Nat Commun, 2017, 8:15889.
- [8] Huang T, Wang J, Zhou Y, et al. LncRNA CASC2 is up-regulated in osteoarthritis and participates in the regulation of IL-17 expression and chondrocyte proliferation and apoptosis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5)pii:BSR20182454.
- [9] Li H, Yang HH, Sun ZG, et al. Whole-transcriptome sequencing of knee joint cartilage from osteoarthritis patients[J]. Bone Joint Res, 2019, 8(6):288-301.
- [10] Gao Q, Gu Y, Jiang Y, et al. Long non-coding RNA Gm2199 rescues liver injury and promotes hepatocyte proliferation through the upregulation of ERK1/2[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6):602.
- [11] Pearson MJ, Jones SW. Review: long noncoding RNAs in the regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ), 2010, 68:2575-2583.
- [12] Huang BZ, Yu HC, Li YZ, et al. Upregulation of long noncoding TNFSF10 contributes to osteoarthritis progression through the miR-376-3p/FGFR1 axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2):19610-19620.
- [13] Liu Q, Hu X, Zhang X, Dai L, Duan X, Zhou C, et al. The TMSB4

- pseudogene LncRNA functions as a competing endogenous RNA to promote cartilage degradation in human osteoarthritis[J]. *J Am Soci Gene Ther*, 2016, 24: 1726–1733.
- [14] Fu M, Huang G, Zhang Z, et al. Expression profile of long noncoding RNAs in cartilage from knee osteoarthritis patients[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2015, 23: 423–432.
- [15] Fu M, Huang G, Zhang Z, et al. Expression profile of long noncoding RNAs in cartilage from knee osteoarthritis patients[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2015, 23(3): 423–432.
- [16] 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, 1628–1635.
- [17] Kang Y. PCGEM1 stimulates proliferation of osteoarthritic synovio-cytes by acting as a sponge for miR-770[J]. *Orthop Res*, 2016, 34: 412–418.
- [18] 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: 1628–1635.
- [19] Chang JC. Global molecular changes in a tibial compression induced ACL rupture model of post-traumatic osteoarthritis [J]. *Orthop Res*, 2017, 35: 474–485.
- [20] Yu X, Yucheng B, Liang T, et al. LncRNA MIR4435-2HG is downregulated in osteoarthritis and regulates chondrocyte cell proliferation and apoptosis[J]. *Orthop Surg Res*, 2019, 14: 247.
- [21] Monteagudo S, Cornelis FMF, Aznar-Lopez C, et al. DOT1L safeguards cartilage homeostasis and protects against osteoarthritis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15889.
- [22] Lorenz J, Schafer N, Bauer R, et al. Norepinephrine modulates osteoarthritic chondrocyte metabolism and inflammatory responses [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2016, 24: 325–334;
- [23] Tang Q, Zheng G, Feng Z, et al. Wogonoside inhibits IL-1 β -induced catabolism and hypertrophy in mouse chondrocyte and ameliorates murine osteoarthritis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 61440–61456.
- [24] Zheng W, Zhang H, Jin Y, et al. Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 1–10.
- [25] Lou Y, Wang C, Zheng W, et al. Salvianolic acid B inhibits IL-1 β -induced inflammatory cytokine production in human osteoarthritis chondrocytes and has a protective effect in a mouse osteoarthritis model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 31–37.
- [26] Tang Q, Feng Z, Tong M, et al. Piceatannol inhibits the IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritic chondrocytes and ameliorates osteoarthritis in mice by activating Nrf2[J]. *Food Funct*, 2017, 8: 3926–3937.
- [27] Zheng W, Feng Z, You S, et al. Fisetin inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through activating SIRT1 and attenuates the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 135–147.
- [28] 杨骐宁, 曹杨, 周勇伟, 等. Piezo1 蛋白在人退变软骨细胞应力模型中的表达特点[J]. *中国骨伤*, 2018, 31(6): 550–555.
- YANG QN, CAO Y, ZHOU YW, et al. Expression characteristics of Piezo1 protein in stress models of human degenerative chondrocytes[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2018, 31(6): 550–555. Chinese with abstract in English.
- [29] 李旭升, 陈慧, 甄平, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导姜黄素在骨性关节炎软骨细胞代谢中的影响[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(12): 1104–1109.
- LI XS, CHEN H, ZHEN P, et al. JAK2/STAT3 signal pathway mediating curcumin in cartilage cell metabolism of osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2016, 29(12): 1104–1109. Chinese with abstract in English.
- [30] Chen L, Su P, Yan S, et al. Silence of lncRNA MIAT protects AT-DC5 cells against lipopolysaccharides challenge via up-regulating miR-132[J]. *Artificial Cells Naomed Biotech*, 2019, 47: 2521–2527.
- [31] Hu PF, Sun FF, Ran JS, et al. Identify CRNDE and LINC00152 as the key lncRNAs in age-related degeneration of articular cartilage through comprehensive and integrative analysis[J]. *Peer J*, 2019, 7: e7024.
- [32] Jiang M, Liu J, Luo T, et al. LncRNA PACER is down-regulated in osteoarthritis and regulates chondrocyte apoptosis and lncRNA HOTAIR expression[J]. *Biosci Rep*, 2019, 7: 39.
- [33] Li Y, Li S, Luo Y, et al. LncRNA PVT1 regulates chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by acting as a sponge for miR-488-3p [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(7): 571–580.
- [34] Carlson HL, Quinn JJ, Yang YW, et al. Scott, LncRNA-HIT functions as an epigenetic regulator of chondrogenesis through its recruitment of p100/CBP complexes[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(12): e1005680.
- [35] Li QS, Zhang ZX, Guo SG, et al. LncRNA ANCR is positively correlated with transforming growth factor- β 1 in patients with osteoarthritis[J]. *Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14226–14232.
- [36] Zhang Y, Wang F, Chen G, et al. LncRNA MALAT1 promotes osteoarthritis by modulating miR-150-5p/AKT3 axis[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 54.
- [37] Li YF, Li SH, Liu Y, et al. Long noncoding RNA CIR promotes chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis by acting as a sponge for Mir-27b, Cell[J]. *Physiol Biochem Int*, 2017, 43: 602.
- [38] Liu Q, Zhang X, Dai L, et al. Long noncoding RNA related to cartilage injury promotes chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 969.
- [39] Gao GC, Cheng XG, Wei QQ, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 inhibits apoptosis and matrix metabolism disorder in interleukin-1 β -induced inflammation in articular chondrocytes via the JNK signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17167–17171.
- [40] Zhou W, He X, Chen Z, et al. LncRNA HOTAIR-mediated Wnt/ β -catenin network modeling to predict and validate therapeutic targets for cartilage damage[J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(1): 412.

(收稿日期: 2019-09-20 本文编辑: 王玉蔓)