

## 长链非编码 RNA 在骨关节炎发生发展中的作用

于辰曦，孙水

山东大学附属省立医院骨科，济南 250021

通信作者：孙水 电话：0531-68776351，E-mail：shunshui1965@foxmail.com

**【摘要】**骨关节炎（osteoarthritis，OA）是一种老年人中最为常见的慢性关节疾病，其主要特征表现为关节软骨退行性变，但确切发病机制尚不十分明确。长链非编码 RNA（long non-coding RNAs, lncRNAs）是一种长度超过 200 个核苷酸的 RNA，缺少开放阅读框和蛋白编码功能。近年来研究发现，lncRNAs 在正常关节软骨与 OA 关节软骨中的表达呈现差异化，且部分差异化表达的 lncRNAs 通过调控细胞凋亡、软骨细胞外基质降解、炎症反应、血管生成、细胞自噬、软骨细胞应力响应等过程参与了 OA 的发生发展。本文将对 lncRNAs 在 OA 发生发展中的作用进行综述，以期为 OA 的诊断和特异性治疗提供新靶点。

**【关键词】**长链非编码 RNA；骨关节炎；关节软骨；软骨细胞

**【中图分类号】**R68      **【文献标志码】**A      **【文章编号】**1674-9081(2020)01-0085-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.20170138

## Roles of Long Noncoding RNAs in the Development and Progression of Osteoarthritis

YU Chen-xi, SUN Shui

Department of Joint Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author: SUN Shui Tel: 86-531-68776351, E-mail: shunshui1965@foxmail.com

**【Abstract】**Osteoarthritis (OA), the most common chronic joint disease in the elderly population, is mainly characterized by the degeneration of articular cartilage and its pathogenesis is not fully understood yet. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are of a new class of regulatory non-coding RNAs with a length longer than 200 nucleotides. They lack open reading frames and have no potential capacity for protein translation. Increasing evidence indicates that LncRNAs can be differentially expressed in the normal articular cartilage and OA cartilage. Moreover, some lncRNAs have been shown to be involved in multiple pathological processes of OA, including extracellular matrix degradation, inflammatory responses, apoptosis, angiogenesis, autophagy, the response of chondrocytes to mechanic stress, etc. In this review article, we will focus on the function of lncRNAs in the development and progression of OA and the potential new targets that might be used for the diagnosis and treatment of OA.

**【Key words】**long non-coding RNAs; osteoarthritis; articular cartilage; chondrocyte

Med J PUMCH, 2020,11(1):85-90

骨关节炎（osteoarthritis，OA）是一种退行性关节疾病，其特征表现为关节软骨退行性变、滑膜炎和

疼痛，并最终导致残疾<sup>[1]</sup>。美国调查数据显示，OA 是导致 50 岁以上男性丧失工作能力的第 2 位因素，

仅次于心血管疾病。然而，到目前为止 OA 的发病机制尚不十分明确，且无十分有效的恢复退化软骨和延缓疾病进展的干预措施<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一种长度超过 200 个核苷酸的 RNA，无开放阅读框架，缺少蛋白编码功能。过去认为 lncRNAs 不具备生物学功能，但越来越多的研究证实 lncRNAs 在基因表达、转录后修饰、表观遗传修饰等方面发挥着重要作用<sup>[3]</sup>，且参与了癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病等多种疾病的发生发展<sup>[4]</sup>。近来研究证实，lncRNAs 亦可通过调控软骨细胞及滑膜细胞凋亡、影响软骨细胞外基质 (extracellular matrix, EMC) 降解、参与炎症反应、抑制血管生成、促进软骨细胞自噬、调节软骨细胞应力响应等多个环节参与 OA 的发生发展<sup>[5-6]</sup>。本文对 lncRNAs 在 OA 发生发展中的作用加以综述，以期为 OA 的诊断和特异性治疗提供新靶点。

## 1 长链非编码 RNA 结构与功能

lncRNAs 的结构具有多样性，目前 GENCODE 研究计划在人类基因组中已鉴定了 15 767 种。根据 lncRNAs 在基因组上相对于蛋白编码基因的位置，可将其分为同义 lncRNAs、反义 lncRNAs、双向 lncRNAs、内含子 lncRNAs 和基因间 lncRNAs 5 类。也可根据基因调节机制，将其分为信号 lncRNAs、诱饵 lncRNAs、向导 lncRNAs 和支架 lncRNAs 4 类。

lncRNAs 的功能具有多样性，其基本生物学功能可概括为<sup>[7]</sup>：(1) lncRNAs 参与转录后水平调控基因表达，方式包括生成微小 RNA (microRNA, miRNA)、负性调节 miRNA 表达、直接降解信使 RNA 等。lncRNAs 负性调节 miRNA 表达的方式之一是竞争性结合 miRNA，抑制 miRNA 与目标信使 RNA 结合，该过程被称为 lncRNAs 诱导的 miRNA 沉默，此 lncRNAs 亦被称之为“miRNA 海绵”，又被称为内源性竞争 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA)。(2) lncRNAs 参与转录水平调控基因表达，其方式包括从活性增强子转录成瞬态 lncRNAs、lncRNAs 产生增强子样活性、lncRNAs 招募形成染色质修饰复合物等。

## 2 长链非编码 RNA 在骨关节炎关节软骨中的表达

lncRNAs 的表达具有组织特异性和时空性。不同

组织表达 lncRNAs 的量不同，即使是同一组织中处于不同状态时表达量也不尽相同。lncRNAs 在关节软骨中的表达也具有这些特点。Liu 等<sup>[8]</sup> 报道，与正常关节软骨相比，OA 关节软骨中有 152 种 lncRNAs 表达出现差异，其中 82 种表达上调、70 种表达下调，且表达上调最为明显的是软骨损伤相关 lncRNAs (cartilageinjury-related lncRNAs, lncRNA-CIR)；Fu 等<sup>[9]</sup> 报道在 OA 关节软骨中有 4714 种 lncRNAs 表达出现差异，其中 3007 种表达上调、1707 种表达下调，且 6 种下调的 lncRNAs (THBS2-1、RP11-195E11.3、RP11-632K21.1、SUN2、RP11-396J17.1、AP003175.1) 与基因芯片检测结果一致；Xing 等<sup>[10]</sup> 报道在 OA 关节软骨中有 121 种 lncRNAs 表达出现差异，其中 73 种表达上调、48 种表达下调，且 6 种上调的 lncRNAs (HOTAIR、GAS5、PMS2L2、RP11-445H22.4、H19、CTD2574D22.4) 已由实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 实验结果得到确认。近年来，更多的证据进一步证实 lncRNAs 在 OA 关节软骨的表达存在差异，且证实部分表达差异的 lncRNAs 与 OA 的发生发展有关<sup>[11,14,16-17,19,22,29,31,36]</sup>。

## 3 长链非编码 RNA 在骨关节炎发生发展中的作用

### 3.1 调节细胞凋亡

与 OA 发生发展密切相关的凋亡细胞主要是软骨细胞和滑膜细胞，lncRNAs 对这 2 类细胞的凋亡均有影响。

#### 3.1.1 调节软骨细胞的凋亡

大量证据显示软骨细胞凋亡可导致软骨退行性变，从而促进 OA 的发生发展，且抑制软骨细胞凋亡成为治疗 OA 的重要靶点<sup>[12-13]</sup>。但不同 lncRNAs 对软骨细胞凋亡的调节作用不同，包括：(1) 促进软骨细胞凋亡。变异性浆细胞瘤异位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 是一种特异性 lncRNAs，位于 8q24.21，Li 等<sup>[14]</sup> 研究发现 PVT1 在 OA 软骨细胞中比在正常软骨细胞中的表达上调，沉默 PVT1 可抑制 OA 软骨细胞凋亡及基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1)、MMP13 表达，过表达 PVT1 则促进正常软骨细胞凋亡及 MMP1、MMP13 表达；进一步研究证实，过表达 PVT1 可抑制 miR-488-3p 在 OA 软骨细胞中表达，而过表达 miR-488-3p 则反过来抑制 PVT1 在 OA 软骨细胞中表达，且 PVT1 的促凋亡作用具有 miR-488-3p 依赖性，提示 PVT1 是通过充

当 miR-488-3p 海绵而促进软骨细胞凋亡的。HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR) 是一种在大多数人类癌症中表达、与癌症相关的 lncRNAs, Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现 HOTAIR 在颞下颌关节 OA 患者滑液中的表达明显上调, 体外给予白细胞介素 1β (interleukin 1β, IL-1β) 刺激后软骨细胞 MMP1、MMP3、MMP9 和 HOTAIR 的表达均明显上调, 但敲除 HOTAIR 可抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞凋亡及 MMP1、MMP3 和 MMP9 表达, 提示 HOTAIR 在颞下颌关节 OA 患者中发挥促凋亡作用。生长抑制特异性基因 5 (growth arrest specific 5, GAS5) 是一种负性调节细胞生长的 lncRNAs, 在细胞缺乏营养或生长因子时表达上调。Song 等<sup>[16]</sup>采用 qRT-PCR 和 RNA 荧光原位杂交法发现 GAS5 在 OA 软骨细胞中比在正常软骨细胞中的表达明显上调, 过表达 GAS5 基因可促进 MMP2、MMP3、MMP9、MMP13 以及蛋白聚糖酶 ADAMTS-4 表达, 促进软骨细胞凋亡。此外, 还发现 miR-21 在 OA 软骨细胞中明显下调, 沉默 miR-21 可增加 GAS5 的表达并诱发软骨细胞凋亡, 但转染 GAS5 后又可显著抑制 miR-21 在软骨细胞中的表达。上述结果提示, GAS5 基因通过负向调控 miR-21 表达诱发软骨细胞凋亡从而促进了 OA 的发生发展。(2) 抑制软骨细胞凋亡。UFC1 是一种基因间 lncRNAs, Zhang 等<sup>[17]</sup>研究发现 UFC1 在 OA 软骨中的表达明显下调, 过表达 UFC1 可促进软骨细胞增殖、抑制凋亡, 且 UFC1 的抗凋亡作用具有 miRNA-34a 依赖性, 结合沉默 miRNA-34a 可抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞凋亡, 推测 UFC1 可通过抑制 miRNA-34a 表达而对 IL-1β 损伤软骨细胞产生保护作用。

### 3.1.2 抑制滑膜细胞凋亡

大量证据显示, 活化成纤维细胞样滑膜细胞可通过分泌炎性因子等活性物质促进软骨降解, 从而在 OA 的发生发展中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。Kang 等<sup>[19]</sup>发现在人 OA 滑膜细胞中, 38 种 lncRNAs 表达下调, 14 种 lncRNAs 表达上调。前列腺癌基因表达标记 1 (prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1) 是一种与前列腺癌有关的 lncRNAs, 但在人 OA 滑膜细胞中明显过表达。该研究还显示外源过表达的 PCGEM1 可抑制滑膜细胞凋亡、促进滑膜细胞增殖, 转染 miRNA-770 前体可抑制滑膜细胞增殖、促进滑膜细胞凋亡。此外, PCGEM1 可抑制 miRNA-770 表达, 并可逆转 miRNA-770 对滑膜细胞的作用。上述结果提示, PCGEM1 可充当 miRNA-770 海绵, 进而抑制滑膜细胞凋亡从而参与 OA 治疗的发生发展。基

于现有研究推测, lncRNAs 可抑制滑膜细胞凋亡。

## 3.2 调节软骨细胞外基质稳态

维持 ECM 合成与分解代谢的稳态是保证关节软骨正常结构、维持正常功能的关键<sup>[20]</sup>。近年来研究显示, lncRNAs 在维持 ECM 稳态方面发挥一定作用。

### 3.2.1 促进 ECM 分解

除 PVT1<sup>[14]</sup>、HOTAIR<sup>[15]</sup>、GAS5<sup>[16]</sup> 外, 下列 lncRNAs 也可促进 EMC 分解: (1) HOTTIP 基因。HOTTIP 位于 HoxA 基因簇的 5'-端, 通过染色体环接近 5' HoxA 基因, 并与 WDR/MLL 复合物相互作用并引导复合物至 5' HoxA 基因, 介导组蛋白 H3K4 三甲基化从而导致基因转录, 协同活化多个 5' HoxA 基因的表达<sup>[21]</sup>。HoxA13 属于 Hox 基因, 可调节关节软骨的生长和分化。Kim 等<sup>[22]</sup>研究发现, HOTTIP 在人 OA 软骨细胞中表达上调最为明显, 同时伴有 HoxA13 表达下调。且采用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默 OA 关节软骨细胞 HoxA13 后显著降低整合素 α1 水平。已有研究证实, 过表达整合素 α1 可促进软骨生成, 而敲出整合素 α1 时小鼠在早期即表现出软骨降解以及 MMP2 合成增加。由此推断, HOTTIP 促进 EMC 分解可能是通过抑制 HoxA13/整合素 α1/MMP2 信号通路实现的, 且 HOTTIP 可作为 OA 早期检测标志物和潜在治疗靶点。(2) lncRNA-CIR 基因。Liu 等<sup>[8]</sup>在对 lncRNA-CIR 的功能研究时发现, 采用 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 沉默 lncRNA-CIR 可抑制 OA 软骨细胞 MMP13、ADMTS-5 表达并可促进 I 型胶原、II 型胶原和聚集蛋白聚糖合成。且 lncRNA-CIR 上述作用可被波形蛋白逆转。基于此可以推断, lncRNA-CIR 可促进 EMC 降解, 破坏关节软骨完整性, 从而促进 OA 的发生发展。

### 3.2.2 促进 EMC 合成

H19 基因定位于人 11p15.5 和小鼠 7 号染色体远端, 成熟 H19 基因全长为 2.3kb。H19 基因在进化上高度保守, 在椎体动物胚胎期高度表达, 出生后在除骨骼肌、软骨以外的多数组织中不再表达, 但当组织受损后可被激活。Dudek 等<sup>[23]</sup>报道, H19 基因在人关节软骨细胞中高度表达且具有 SRY 相关高迁移率族盒蛋白-9 (SRY-related high mobility group box 9, SOX9) 依赖性, 连同其编码的 miRNA-675 可促进人关节软骨细胞分泌 II 型胶原, 维持软骨细胞功能。Lo Dico 等<sup>[24]</sup>研究证实, miRNA-675 可上调低氧诱导因子 HIF-1α 的表达, 抑制 HIF-1α 在有氧状态下的降解。Bouaziz 等<sup>[25]</sup>研究发现, 低氧环境能保护关节软骨, 其机制是低氧诱导因子 HIF-1α 与 β-连环蛋白相

互作用下调 MMP13 的表达从而抑制小鼠关节软骨损伤，由此推测 H19 基因对关节软骨的保护作用可能与其编码的 miRNA-675 上调 HIF-1 $\alpha$  表达有关。Steck 等<sup>[26]</sup>的实验结果证实了上述推测，即在缺氧或化学性缺氧状态下体外培养软骨细胞 H19 基因、miRNA-675、Ⅱ型胶原均表达上调并呈现正相关，但在 IL-β、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的刺激下软骨细胞 H19 基因、miRNA-675、Ⅱ型胶原均表达下调且无相关性。

### 3.3 抑制炎症反应

炎症与 OA 发生发展之间的关系已十分明确，目前认为炎症主要通过细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、TNF- $\alpha$  等诱导软骨细胞凋亡、激活 MMP 水解 EMC，最终导致关节软骨退行性变<sup>[27]</sup>。lncRNAs 参与调节机体炎症反应<sup>[28]</sup>，故也参与调节了 OA 炎症反应<sup>[29]</sup>。目前研究较为深入的是 Pearson 等<sup>[29]</sup>以体外培养人髋 OA 软骨细胞为研究对象所开展的实验。IL-1 $\beta$  刺激人髋 OA 软骨细胞后 125 种 lncRNAs 出现差异化表达，其中 106 种表达上调、19 种表达下调。进一步实验结果显示，P50-相关环氧合酶 2-基因 RNA (p50-associated cyclooxygenase 2-extragenic RNA, PACER) 和 2 种软骨细胞炎症相关性 lncRNAs (CILinc01、CILinc02) 均可在膝、髋 OA 软骨中表达下调。选择 IL-1 $\beta$ 、TNF、瘦素、内脂素等与 OA 病理过程相关的促炎细胞因子刺激体外培养软骨细胞后，上述 3 种 lncRNAs 呈现时间依赖性快速表达上调。敲除人软骨细胞 CILinc01 可明显增强 IL-1 $\beta$  诱导的 IL-6、IL-8、TNF、巨噬细胞炎性蛋白 1 $\beta$  (macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ )、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, GCSF) 等促炎细胞因子分泌，而敲除 CILinc02 后可增强 IL-6 分泌。上述数据提示，3 种 lncRNAs 可抑制 OA 炎症反应从而对炎症所诱导的软骨退行性变产生保护作用。同时，Pearson 等<sup>[29]</sup>也初步阐明 PACER 对 OA 炎症反应的调节作用与其调节花生四烯酸信号通路有关，而 CILinc01 和 CILinc02 则与其调节 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

### 3.4 调节血管生成

炎症能够刺激血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌而诱导血管生成，而血管生成又能促进炎症发展，并促进滑膜过度生长及软骨骨化，二者共同参与了 OA 的发生发展。母系印记表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 定位于人染色体 14q32.3，长度为 35kb，具

有肿瘤抑制作用<sup>[30]</sup>。Su 等<sup>[31]</sup>研究发现，MEG3 在 OA 关节软骨中表达明显下调，而 VEGF 及其信使 RNA 水平表达明显上调，且二者之间呈现明显负相关，提示 MEG3 可通过抑制血管生成而参与 OA 的发生发展，但其抑制血管生成的机制尚不清楚。MEG3 可选择性激活 p53 表达从而发挥抑癌作用，而 Zhu 等<sup>[32]</sup>报道 p53 在膝 OA 软骨细胞中表达上调且可诱导软骨细胞凋亡，因此推测 MEG3 激活 p53 表达或许也是其抑制血管生成的机制。

### 3.5 调节细胞自噬

自噬可清除细胞受损的细胞器和大分子，是维持细胞内稳态不可或缺的机制。越来越多的研究证实，OA 的发生发展与软骨细胞自噬水平下降有关<sup>[33]</sup>。近来研究证实，lncRNAs 在自噬过程中发挥着重要作用，并借此参与了 OA 等多种疾病的发生发展<sup>[34]</sup>。Song 等<sup>[16]</sup>等发现过表达 GAS5 可抑制软骨细胞自噬，下调自噬相关蛋白如 LC3B、Atg7 和 beclin-1 的表达，其机制是 GAS5 与 miR-21 相互作用即 GAS5 上调抑制 miR-21 表达、miR-21 表达下调又可抑制自噬。Kang 等<sup>[19]</sup>发现 lncRNAs 对滑膜细胞自噬也有影响，PCGEM1 可上调自噬基因如 ATG12、ATG5、ATG3 和 beclin-1 表达，提示 PCGEM1 诱导滑膜细胞自噬。

### 3.6 调节软骨细胞应力响应

机械应力是 OA 发展的关键因素<sup>[35]</sup>。Liu 等<sup>[36]</sup>发现与完整软骨相比，107 种 lncRNAs 在受损软骨中的表达出现差异，其中 51 种表达上调、56 种表达下调。lncRNA-MSR (TMSB4 pseudogene lncRNA related to mechanical stress) 不仅在受损软骨中表达上调，而且当软骨细胞受到机械应力时也可被激活，其机制是 lncRNA-MSR 作为一种 ceRNA 竞争性结合 miRNA-152 从而上调 TMSB4 表达，而 TMSB4 表达上调又可诱导细胞骨架解体和 ECM 降解，提示 lncRNA-MSR 可调节软骨细胞应力响应从而参与 OA 的发生发展。

## 4 基于长链非编码 RNA 的骨关节炎靶向治疗

上述研究显示，PCGEM1<sup>[19]</sup>、lncRNA-CIR<sup>[8]</sup>、HOTTIP<sup>[22]</sup>、H19<sup>[23]</sup>、GAS5<sup>[16]</sup> 和 HOTAIR<sup>[15]</sup> 有可能成为 OA 诊断的生物标志物以及治疗靶点。RNAi 是指将与靶基因的转录产物信使 RNA 存在同源互补序列的双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 导入细胞后特异性地降解该信使 RNA，从而产生相应功能表型缺失的过程<sup>[37]</sup>。而采用 siRNA 诱导 RNAi

的发生已成功用于肝、乳腺、前列腺、肺等癌症的治疗<sup>[37]</sup>。同其他基因一样，lncRNAs 也可通过特异性 siRNA 而被沉默，并已用于研究 OA 的靶向 lncRNAs 治疗。研究证实采用 siRNA 沉默 lncRNA-CIR<sup>[8]</sup>、HOTTIP<sup>[22]</sup>、HOTAIR<sup>[15]</sup> 等可延缓 OA 的发生发展。由于 siRNA 具有高度特异性，只靶向 1 种信使 RNA，而 miRNAs 却能靶向多种信使 RNA<sup>[38]</sup>，因此基于 siRNA 的 OA 靶向 lncRNAs 治疗具有很好的发展前景。然而，应同时看到该方法还面临着很多挑战如稳定性不高、摄取率低、效价低、脱靶 (off-target) 等<sup>[37,39]</sup>。

## 5 小结与展望

lncRNAs 的研究已成为近年热点，lncRNAs 具有重要而广泛的生物学功能的观点已广为接受。部分差异化表达的 lncRNAs 参与了 OA 的发生发展，同时可作为 OA 诊断的生物标志物和治疗靶点。但笔者认为目前研究仍存在一定的局限性，如因 lncRNAs 的多样性对哪些 lncRNAs 在 OA 的发生发展中发挥关键作用尚未完全明确；以 lncRNAs 为靶点对 OA 的干预尚处于初级试验阶段，缺乏临床结果支持等。因此，今后的研究重点应是尽快明确与 OA 发生发展密切相关的 lncRNAs，在此基础上借鉴药理学研究抗癌药物的思路<sup>[40-41]</sup>，开发以 lncRNAs 为靶点的可干预 OA 小分子药物、反义寡核苷酸等；采用遗传学研究策略，利用功能获得和缺失的方法进一步证实 lncRNAs 与 OA 发生发展的关系，有望推动以 lncRNAs 为生物标志物对 OA 进行早期诊断和以 lncRNAs 为靶点对 OA 进行精准治疗的深入开展。

## 参 考 文 献

- [1] Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16: 26035-26054.
- [2] Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism [J]. Bone Res, 2017, 5: 16044.
- [3] McAninch D, Roberts CT, Bianco-Miotto T. Mechanistic insight into long noncoding RNAs and the placenta [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: E1371.
- [4] Harries LW. Long non-coding RNAs and human disease [J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40: 902-906.
- [5] Jiang SD, Lu J, Deng ZH, et al. Long noncoding RNAs in osteoarthritis [J]. Joint Bone Spine, 2016, 84: 553-556.
- [6] Chen WK, Yu XH, Yang W, et al. lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis [J]. Cell Prolif, 2017, 50. doi: 10.1111/cpr.12313.
- [7] Dykes IM, Emanueli C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2017, 15: 177-186.
- [8] 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: 969-978.
- [9] Fu M, Huang G, Zhang Z, et al. Expression profile of long noncoding RNAs in cartilage from knee osteoarthritis patients [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23: 423-432.
- [10] Xing D, Liang JQ, Li Y, et al. Identification of long non-coding RNA associated with osteoarthritis in humans [J]. Orthop Surg, 2014, 6: 288-293.
- [11] Zhang C, Wang P, Jiang P, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1 $\beta$ -induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. Gene, 2016, 586: 248-253.
- [12] Huang Z, Li J, Du S, et al. Effect of UCP4 on the proliferation and apoptosis of chondrocyte: its possible involvement and regulation in osteoarthritis [J]. PLoS One, 2016, 11: e0150684.
- [13] Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16: 26035-26054.
- [14] 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: 571-580.
- [15] Zhang C, Wang P, Jiang P, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1 $\beta$ -induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. Gene, 2016, 586: 248-253.
- [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]. J Orthop Res, 2014, 32: 1628-1635.
- [17] Zhang G, Wu Y, Xu D, et al. Long Noncoding RNA UFC1 Promotes Proliferation of Chondrocyte in Osteoarthritis by Acting as a Sponge for miR-34a [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35: 691-695.
- [18] Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14 [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64: 2268-2277.

- [19] Kang Y, Song J, Kim D, et al. PCGEM1 stimulates proliferation of osteoarthritic synoviocytes by acting as a sponge for miR-770 [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34: 412-418.
- [20] Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis- a complex process that involves the entire joint [J]. *J Med Life*, 2014, 7: 37-41.
- [21] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472: 120-124.
- [22] Kim D, Song J, Han J, et al. Two non-coding RNAs, MicroRNA-101 and HOTTIP contribute cartilage integrity by epigenetic and homeotic regulation of integrin- $\alpha$ 1 [J]. *Cell Signal*, 2013, 25: 2878-2887.
- [23] Dudek KA, Lafont JE, Martinez-Sanchez A, et al. Type II collagen expression is regulated by tissue-specific miR-675 in human articular chondrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 24381-24387.
- [24] Lo Dico A, Costa V, Martelli C, et al. MiR675-5p acts on HIF-1 $\alpha$  to sustain hypoxic responses: a new therapeutic strategy for glioma [J]. *Theranostics*, 2016, 6: 1105-1118.
- [25] Bouaziz W, Sigaux J, Modrowski D, et al. Interaction of HIF1 $\alpha$  and  $\beta$ -catenin inhibits matrix metalloproteinase 13 expression and prevents cartilage damage in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 5453-5458.
- [26] Steck E, Boeuf S, Gabler J, et al. Regulation of H19 and its encoded microRNA-675 in osteoarthritis and under anabolic and catabolic in vitro conditions [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90: 1185-1195.
- [27] Liu-Bryan R. Inflammation and intracellular metabolism: new targets in OA [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23: 1835-1842.
- [28] Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292: 12375-12382.
- [29] Pearson MJ, Philp AM, Heward JA, et al. Long intergenic noncoding RNAs mediate the human chondrocyte inflammatory response and are differentially expressed in osteoarthritis cartilage [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 845-856.
- [30] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48: R45-R53.
- [31] Su W, Xie W, Shang Q, et al. The Long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 356893.
- [32] Zhu X, Yang S, Lin W, et al. Roles of cell cycle regulators cyclin D1, CDK4, and p53 in knee osteoarthritis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20: 529-534.
- [33] Li YS, Zhang FJ, Zeng C, et al. Autophagy in osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83: 143-148.
- [34] Xu Z, Yan Y, Qian L, et al. Long non-coding RNAs act as regulators of cell autophagy in diseases (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 1359-1366.
- [35] Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25: 815-823.
- [36] Liu Q, Hu X, Zhang X, et al. The pseudogene LncRNA function as a competing endogenous RNA to promote cartilage degradation in human osteoarthritis [J]. *Mol Ther*, 2016, 24: 1726-1733.
- [37] Dana H, Chalbatani GM, Mahmoodzadeh H, et al. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA [J]. *Int J Biomed Sci*, 2017, 13: 48-57.
- [38] Lam JK, Chow MY, Zhang Y, et al. siRNA versus miRNA as therapeutic for gene silencing [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4: e252.
- [39] Barata P, Sood AK, Hong DS. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future direction [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 35-47.
- [40] Pastori C, Kapranov P, Penas C, et al. The Bromodomain protein BRD4 controls HOTAIR, a long noncoding RNA essential for glioblastoma proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 8326-8331.
- [41] Zhou T, Kim Y, MacLeod AR. Targeting long noncoding RNA with antisense oligonucleotide technology as cancer therapeutics [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1402: 199-213.

(收稿日期：2017-07-17)