

· 综 述 ·

microRNAs 介导的炎症相关信号通路调控骨性关节炎软骨细胞功能的研究进展*

史振华¹, 王晓萍², 周明旺^{2△}, 杨 星¹, 高海源¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

[摘 要] 软骨细胞功能障碍是导致骨性关节炎(OA)软骨退变的重要机理。维持软骨细胞的增殖与凋亡平衡,从而延缓关节软骨退变是目前 OA 防治研究的主要方向。炎症是 OA 发生、发展的关键始动因素,其通过影响软骨细胞代谢以加速 OA 的病变进程。软骨稳态相关基因 microRNAs 的表达能够调控核转录因子- κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、Wnt/ β -catenin、丝裂原活化蛋白激酶、Notch 等信号通路影响炎症因子分泌,同时炎症因子又可反向干预信号通路的表达,从而加速 OA 的发生、发展,二者的互相作用可能是维持软骨细胞增殖与凋亡平衡的关键靶点。该文对炎症因子与 microRNAs 介导相关信号通路之间的靶向调控关系进行综述,以为 OA 发病机制的研究提供一定参考。

[关键词] 骨性关节炎; 软骨细胞; 增殖; 凋亡; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.037

中图法分类号:R681.3;R364.5

文章编号:1009-5519(2025)06-1469-06

文献标识码:A

Research progress of microRNAs mediated inflammation related signaling pathways regulating chondrocyte function in osteoarthritis*

SHI Zhenhua¹, WANG Xiaoping², ZHOU Mingwang^{2△}, YANG Xing¹, GAO Haiyuan¹

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] Chondrocyte dysfunction is an important mechanism of cartilage degeneration in osteoarthritis(OA). At present, the main direction of prevention and treatment of OA is to maintain the balance of chondrocyte proliferation and apoptosis, so as to delay the degeneration of articular cartilage. Inflammation is a key initiating factor in the occurrence and development of OA, which accelerates the pathological process of OA by affecting the metabolism of chondrocytes. The expression of microRNAs related to cartilage homeostasis can regulate nuclear factor kappa B, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, Wnt/ β -catenin, mitogen activated protein kinase, notch and other signaling pathways to affect the secretion of inflammatory factors. At the same time, inflammatory factors can reverse the expression of signaling pathways to accelerate the occurrence and development of OA. The interaction of the two may be the key target to maintain the balance between chondrocyte proliferation and apoptosis. This article reviews the targeted regulation relationship between inflammatory factors and microRNAs mediated signaling pathways, in order to provide some reference for the study of the pathogenesis of OA.

[Key words] Osteoarthritis; Chondrocytes; Proliferation; Apoptosis; Inflammatory factors

骨性关节炎(OA)是一种慢性退行性疾病,临床表现为关节疼痛、活动度降低和僵硬等,对中老年人活动能力和心理健康有很大的影响。随着老龄化的进程加快,OA 的患病率呈逐年上升趋势^[1-2]。在 OA

的众多病机中,软骨细胞代谢失衡是引发 OA 的关键因素,其凋亡加快会导致软骨结构破坏和功能丧失。慢性炎症在 OA 发病中至关重要,炎症侵袭部位血管通透性增强,巨噬细胞、肥大细胞等炎症细胞会向炎

* 基金项目:甘肃省重点研发项目(22YF7FA103);甘肃省临床医学研究中心建设项目(18JR2FA009);兰州市科技计划项目(2023-2-92)。

△ 通信作者, E-mail: zmw2006@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1311.008\(2025-04-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1311.008(2025-04-28))

症部位聚集,并释放前列腺素、组胺等促炎分子,进而改变炎症部位的化学环境,导致白细胞介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症细胞因子表达^[3]。有研究发现,内源非编码单链 RNA 分子[microRNAs(miRNAs)]可介导核转录因子- κ B(NF- κ B)等相关信号通路并与炎症因子表达密切相关,在 OA 软骨细胞代谢中发挥重要的调节作用,可能是控制 OA 发生发展的关键位点。因此,通过研究炎症因子及 miRNAs 介导的炎症相关信号通路调控 OA 软骨细胞增殖与凋亡的机制,可为 OA 的治疗提供新靶点及新思路。

1 软骨细胞代谢失衡调控 OA 发病

软骨细胞是关节软骨中唯一的驻留细胞,其通过合成细胞外基质(ECM)维持软骨稳态,在保持软骨的结构完整和功能方面发挥着重要作用^[4-5]。OA 的发病机制尚未完全明确,直观表现为关节软骨的磨损过程^[6]。正常关节内,软骨细胞增殖和凋亡处于动态平衡,维持着细胞数量和功能^[7],在组织稳定和关节重建过程中发挥关键作用^[8]。软骨的破坏是细胞过度凋亡的后果,是遗传因素决定并在进化过程中保留下来的生理性细胞自杀,过度的细胞凋亡会加重 OA 的病理过程,在炎症的持续刺激下,软骨细胞凋亡迅速增加,加速 OA 发展^[9]。当软骨细胞的增殖和凋亡平衡被打破、过度凋亡导致关节软骨开始破坏时,患者会出现 OA 的临床症状及影像学表现。

2 炎症因子表达对 OA 软骨细胞的影响

2.1 IL-1 β 促进软骨细胞凋亡 IL-1 β 主要由活化的巨噬细胞和单核细胞合成和分泌,能够明显抑制软骨细胞的活力,促进 ECM 降解、炎性细胞因子分泌和软骨细胞的凋亡^[10-11]。IL-1 β 的表达水平越高,软骨损伤越严重,并诱导 TNF- α 和基质金属蛋白酶(MMPs)等的激活表达,产生级联反应,导致软骨细胞凋亡^[12]。有研究发现,生物力学压力等可刺激早期 OA 炎症因子 IL-1 β 的释放,而释放的 IL-1 β 能够激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)、NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)等信号通路^[13],同时激活的信号通路又进一步诱导其他炎症因子如(TNF- α 、NO)等高表达,进而破坏软骨细胞功能、抑制软骨细胞生长、加速软骨细胞凋亡,最终导致关节炎症的发生发展。因此,抑制 OA 发生过程中 IL-1 β 的分泌,可能有效逆转软骨细胞凋亡进而延缓 OA 发展。

2.2 TNF- α 加速软骨细胞凋亡 同 IL-1 β 的释放一样,在关节发生炎症时单核细胞可浸润关节组织,刺激和诱导 TNF- α 的释放,其与软骨细胞凋亡密切相关^[14]。有研究发现,IL-17 可以诱导软骨细胞释放 TNF- α ,促进炎症的发生发展和软骨细胞的凋

亡^[15-16]。TNF- α 还可通过调控炎症介质的释放来激活 NF- κ B 和 MAPKs 等相关信号通路,从而促进软骨细胞凋亡^[17]。由此可见,关节受损后 TNF- α 作为主要促炎因子在 OA 软骨组织中高表达,进而导致软骨细胞凋亡,或通过 MAPKs、NF- κ B 等信号通路促进软骨细胞损伤加速软骨细胞的凋亡。

2.3 其他 其他炎症介质 IL-6、IL-18 等均参与慢性炎症过程,并且相关分解酶及炎症因子的表达可造成软骨细胞 ECM 的降解,如 MMPs、环氧化酶-2(COX-2)、凝集素酶、血栓软骨素基序的崩解酶、前列腺素 E₂ 等^[18-19],促进软骨细胞凋亡,加速 OA 进程。

3 miRNAs 介导的炎症相关信号通路调控软骨细胞功能的机制

miRNAs 是一类小分子非编码 RNA,其通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)结合,可对 mRNA 进行翻译抑制或降解,成为细胞过程的强大表观遗传调控因子,抑制或促进其翻译成蛋白质,且 miRNAs 可通过介导细胞凋亡、炎症反应、自噬平衡等途径深度参与 OA 的病理进程^[20-24]。OA 患者的软骨细胞中存在多种异常表达的 miRNAs,这些 miRNAs 可以影响软骨细胞的增殖、软骨基质降解、分化和凋亡等生物学行为^[25-26]。NF- κ B、PI3K/AKT、MAPKs、Wnt/ β -catenin、Notch 等通路通过调控炎症因子表达在软骨细胞增殖与凋亡中发挥重要作用,同时 miRNAs 介导的 NF- κ B、PI3K/AKT 等通路在 OA 软骨细胞增殖与凋亡的稳态调节中作用显著。

3.1 miRNAs 介导 NF- κ B 通路影响软骨细胞代谢 NF- κ B 是特异性结合免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子区域的转录因子,该通路的激活会导致 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎细胞因子的产生,诱导 NF- κ B 抑制蛋白激酶抑制剂(IKK)的磷酸化,并分离 NF- κ B 游离体使其与靶基因结合,促进 OA 的发展^[27-29]。关节软骨中 β 1、4-半乳糖基转移酶-I(4-GalT-I)的表达增加与炎症反应有关,miRNA-15a/ β 1、4-GalT-I 轴可抑制 NF- κ B 的磷酸化,抑制软骨细胞的衰老凋亡^[30]。有研究发现,OA 中 miRNA-20a 的表达增加,但在其表达下调后发现促炎因子表达、软骨细胞凋亡和 NF- κ B 通路均被抑制,提示上调 miRNA-20a 的表达能够激活 NF- κ B 通路,促进 OA 的发展^[31]。内脂素有诱导 OA 软骨细胞凋亡的能力,有学者推测这些作用可能是由 miRNA-34a 通过 NF- κ B 信号通路介导的,并证实了抑制 miRNA-34a 的表达能使 NF- κ B 信号通路的激活降低^[32]。miRNA-93 的表达也被证实对软骨细胞凋亡具有调控作用,主要通过减少促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达,抑制炎症的发生和软骨细胞的

凋亡。此外, toll 样受体 4(TLR4)是 NF- κ B 信号通路的重要调控因子, miRNA-93 表达能够抑制 LPS 处理的软骨细胞中 TLR4/NF- κ B 通路的激活^[33]。miRNAs 对 NF- κ B 信号通路的活化起到重要的调节作用, 其中 miRNA-20a、miRNA-34a 等的表达下调可抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 而 miRNA-93 的表达上调可抑制 NF- κ B 信号通路的活化, NF- κ B 信号通路的活化又与诱发 OA 炎症因子分泌和促使 OA 软骨细胞凋亡等密切相关。

3.2 miRNAs 介导 PI3K/AKT 通路影响软骨细胞表达 PI3K/AKT 通路参与细胞生长、新陈代谢、细胞及 ECM 蛋白变化等密切相关^[34-35]。miRNAs 能调节 PI3K/AKT 信号通路的表达, 抑制或促进软骨细胞的增殖、凋亡。正常的软骨组织中 miRNA-34a 的表达降低, 且其表达下调可通过激活 PI3K/AKT 通路来抑制软骨细胞凋亡, 促进软骨细胞的增殖^[36]。有研究发现, miRNA-103 在 OA 的软骨细胞中表达增加, 可降低鞘氨醇激酶-1(SPHK1)的表达并抑制软骨细胞增殖, 诱导软骨细胞凋亡; 在上调 SPHK1 后, PI3K 和 p-AKT 的表达增加, 而 miRNA-103 表达增加可显著降低 PI3K 和 p-AKT 的表达, 推测 miRNA-103 可通过下调 SPHK1 的表达抑制 PI3K/AKT 信号通路, 促进软骨细胞凋亡^[37]。有研究在 OA 小鼠模型中检测到 miRNA-149 水平升高, 血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)水平降低, 且上调的 miRNA-149 可通过抑制 VCAM-1 和 PI3K/AKT 通路缓解 OA, 限制 OA 小鼠软骨组织中的炎症和细胞凋亡^[38]。同样, 在 OA 小鼠模型中检测到低表达的 miRNA-186、高表达的分泌磷蛋白 1(SPP1)和激活的 PI3K-AKT 信号通路, 上调 miRNA-186 的表达或沉默 SPP1 可通过调节半胱天冬酶 3 和半胱天冬酶 9 的活性来抑制软骨细胞凋亡, 进而揭示了 miRNA-186 可以靶向并耗尽 PI3K/AKT 信号通路的调控因子 SPP1 而影响软骨细胞的凋亡^[39]。也有研究发现, miRNA-455-3p 能够调节 PI3K/AKT 信号通路, 使软骨细胞凋亡降低, 其可能为 OA 的防治提供新的治疗靶点^[40]。尽管 OA 的发生机制尚未明确, 但越来越多关于 miRNAs 与 PI3K/AKT 对软骨细胞凋亡的调控机制被发现, 其可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路而引发 OA 炎症反应和基质代谢失衡, 从而打破软骨细胞的代谢平衡。

3.3 miRNAs 介导 MAPKs 通路影响软骨细胞表达 MAPKs 广泛存在于哺乳动物体内, 能将细胞外的刺激传递到细胞核内。有研究发现, OA 中 MAPKs 的表达与 miRNAs 的介导有关, 而且与 OA

软骨细胞的损伤、凋亡、炎症因子及 MMPs 的表达密切相关的通路有 JNK-MAPKs、p38-MAPK 和 ERK-MAPKs 通路, 这 3 条通路激活均能够加速 OA 的进展。研究已证实, miRNA-125b-5p 能够调控 IL-1 β 诱导 OA 软骨细胞炎症因子表达, miRNA-125b-5p 水平增高能够显著抑制 IL-1 β 诱导的 JNK-MAPKs、p38-MAPK 和 ERK-MAPKs 磷酸化, 并且在 IL-1 β 存在的前提下, 转染 miRNA-125b-5p 模拟物能够抑制软骨细胞促炎细胞因子的表达^[41], 说明 miRNA-125b-5p 能够负协同靶向调节 MAPKs 相关信号通路, 从而调节 OA 软骨细胞的炎症反应。在 IL-1 β 刺激下, 软骨细胞中 COX-2 mRNA 和蛋白表达显著增加, 用 p38-MAPK 抑制剂 SB202190 预处理 OA 软骨细胞后, miRNA-199a * 的表达量增加了约 58%, COX-2 mRNA 和蛋白表达量则显著下降, 且 IL-1 β 诱导的 p38-MAPK 激活负向调节了 miRNA-199a * 的表达, 而过表达 miRNA-199a * 可抑制 COX-2 介导的炎症及疼痛, 减轻对软骨细胞的损伤^[42]。但是 miRNAs 介导的 MAPKs 信号通路是否对 OA 发生发展中软骨细胞的增殖和凋亡具有调控作用, 具体的调节靶点是什么? 目前相关研究甚少, 可能会成为后续 OA 发病机制研究的重点。

3.4 miRNAs 介导 Wnt/ β -catenin 通路影响软骨细胞表达 miRNAs 可通过间接或直接调控 Wnt/ β -catenin 的表达, 诱导关节软骨细胞的增殖与凋亡, 维持 OA 中骨骼系统的稳定。IL-1 β 可刺激 β -catenin 的表达增加。在 OA 中, Wnt/ β -catenin 的下游信号介质及靶标升高, 并可诱导软骨降解, 这与 MMP-1、MMP-3、MMP-13、MMP-14、ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 的表达升高有关。研究发现, miRNA-122 能够抑制 Wnt/ β -catenin 对 OA 的负面影响^[43]。miRNA-127-3p 被骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)外泌体包裹, 其表达增强可促进外泌体对 OA 软骨细胞的保护, 抑制 IL-1 β 刺激导致的 Wnt/ β -catenin 通路激活, 并可靶向抑制钙黏蛋白 11(CDH11)的表达, 阻断 Wnt/ β -catenin 通路的激活, 减缓 OA 中软骨细胞凋亡^[44]。miRNA-497-5p 被证实也可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞软骨基质降解, 为治疗 OA 提供了一个潜在的治疗靶点^[45]。上述研究结果证实, miRNA-122、miRNA-127-3p 能够抑制 OA 关节软骨中 Wnt/ β -catenin 的激活, 减轻对关节软骨的破坏, 促进软骨细胞增殖, 维持软骨细胞代谢平衡。探寻阻断调控 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 miRNAs 及其调节的下游分子, 可能成为 OA 防治的又一新靶点。

3.5 miRNAs 介导 Notch 通路影响软骨细胞表达 Notch 信号通路在哺乳动物细胞发育及维持组织稳态中发挥重要调控作用,可调控炎症因子及软骨代谢相关蛋白表达,促进或抑制 OA 疾病的进展,包括软骨细胞凋亡和 ECM 降解。研究发现,miRNA-9 能抑制 Notch 通路和下调 Bax 的表达,激活 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白的表达促进软骨细胞的分化和再生^[46]。miRNA-146a 能够抑制炎症因子 IL-1 β 的表达,并且使 miRNA-146a 过表达或注射 Notch1 抑制剂能够缓解 IL-1 β 诱导的分解代谢,这验证了 miRNA-146a 能够使 Notch 的表达下调来保护或延缓 OA 的发病^[47]。miRNA-4640-5p/Notch2 轴也能够刺激 Notch 通路,促进炎症细胞因子 IL-33、IL-17F 和 IL-6 的转录,从而促进小鼠软骨细胞的凋亡^[48]。上述文献研究结果证明,miRNAs 可以通过调控 Notch 信号通路的表达来促进 OA 软骨细胞的代谢。因此,阻断 Notch 通路中相关分子的表达可能为 OA 防治提供新思路。

3.6 其他 除了经典的炎症及软骨细胞代谢相关信号通路,miRNAs 还可调控 MyD88/NF- κ B、Indian Hedgehog 等信号通路,其与炎症介质的表达紧密相关,在 OA 的进程中发挥作用。另外,miRNAs 基因表达片段被剔除也可调控相关信号通路及炎症表达,这可能是探索 OA 防治新靶点的思路。

4 小结与展望

OA 早期主要为软骨变性、软骨细胞受损,当软骨细胞受损后则巨噬细胞等可产生大量的炎症因子破坏软骨细胞的增殖,激活 OA 中炎症因子相关信号通路,影响软骨细胞的稳态,导致软骨退化^[49-50]。miRNAs 可介导 NF- κ B、PI3K/AKT、MAPKs、Wnt/ β -catenin 和 Notch 等信号通路(其中 NF- κ B、MAPKs、Wnt/ β -catenin、Notch 通路被激活,PI3K/AKT 通路被抑制)及炎症因子的表达,在 OA 发生、发展中具有关键作用,可促进软骨细胞凋亡,破骨软骨细胞代谢平衡。因此,不同 miRNAs 的激活或抑制对于上述信号通路的调控发挥关键作用,探寻能够调控上述信号通路的 miRNAs 可能是进一步明确 OA 发病机制的关键。

随着研究的深入,miRNAs 的作用和其相关的调控网络机制已成为 OA 类疾病分子水平发病机制的研究热点。基因编辑、基因敲除、基因测序、基因芯片与微阵列技术等已成为研究基因介导炎症相关信号通路在疾病发展机制中的重要手段,从基因蛋白等微分子层面研究细胞组织的代谢等变化,进而明确疾病的发病机制依旧是未来推动生命科学和医学的发展重要方向。总而言之,miRNAs 已逐渐取代单一和局

部的研究方法,成为研究 OA 细胞凋亡、炎症介质和信号通路等的主要途径。

参考文献

[1] LIN R G, YIN J B, HUANG J L, et al. Macrophage-derived ectosomal miR-350-3p promotes osteoarthritis progression through downregulating chondrocyte H3K36 methyltransferase NSD1[J]. Cell Death Discovery, 2024, 10(1):223.

[2] ZHOU M, LIU B, YE H M, et al. ROS-induced imbalance of the miR-34a-5p/SIRT1/p53 axis triggers chronic chondrocyte injury and inflammation[J]. Heliyon, 2024, 10(11):e31654.

[3] GUJAR V, PANDE R D, DAS S. Nerve growth factor shows biphasic expression during Adjuvant-Induced neurogenic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7):4029.

[4] 杨双庆, 刘亚伟, 张苏丹, 等. miRNAs 调控骨关节炎软骨组织的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(05):621-624.

[5] ZHANG Y, JIAO X, WANG T, et al. piRNA mmu_piR_037459 suppression alleviated the degeneration of chondrocyte and cartilage[Z], 2024:111473.

[6] JIANG T, ZHANG J H, RUAN B T, et al. Trachelogenin alleviates osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and enhancing chondrocyte survival[J]. Chin Med, 2024, 19(1):37.

[7] ZHU W C, YANG X H, LIU S J, et al. Lentivirus-based shRNA of Caspase-3 gene silencing inhibits chondrocyte apoptosis and delays the progression of surgically induced osteoarthritis[J]. Biotechnol J, 2024, 19(1):2300031.

[8] ZHANG X, WANG X, YU F, et al. PiRNA hsa_piR_019949 promotes chondrocyte anabolic metabolism by inhibiting the expression of lncRNA NEAT1[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1):31.

[9] KONG H, HAN J J, DMITRII G, et al. Phytochemicals against Osteoarthritis by Inhibiting Apoptosis[J]. Molecules, 2024, 29(7):1487.

[10] DONG S, XU G, LI X, et al. Exosomes derived from quercetin-treated bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit the progression of osteoarthritis through delivering miR-124-3p to chondrocytes[J]. DNA Cell Biol, 2024, 43(2):85-94.

[11] ZHANG Z X, YU P H, BAI L G. Hsa_circular RNA_0045474 facilitates osteoarthritis via modulating microrna-485-3p and augmenting transcription factor 4[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(5):1174-1187.

[12] MARKS P H, DONALDSON M L. Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the an-

- terior cruciate ligament-deficient knee[J]. *Arthroscopy*, 2005,21(11):1342-1347.
- [13] CHOW Y Y, CHIN K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020,2020:8293921.
- [14] XIAO S Q, CHENG M, WANG L, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Int Orthop*, 2023,47(8):1895-1919.
- [15] HONORATI M C, NERI S, CATTINI L, et al. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(4):345-352.
- [16] BUCKLAND J. Osteoarthritis: positive feedback between ADAMTS-7 and TNF in OA [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013,9(10):566.
- [17] LIACINI A, SYLVESTER J, QING LI W, et al. Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF- α is mediated by MAP kinases, AP-1, and NF- κ B transcription factors in articular chondrocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2003,288(1):208-217.
- [18] LEE Y M, KIM D S. Analgesic, anti-inflammatory, and chondroprotective activities of siraitia grosvenorii residual extract [J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(8):4268.
- [19] LOU C, FANG Y Q, MEI Y F, et al. Cucurbitacin B attenuates osteoarthritis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7):3352-3369.
- [20] AN F Y, SUN B, LIU Y, et al. Advances in understanding effects of miRNAs on apoptosis, autophagy, and pyroptosis in knee osteoarthritis [J]. *Mol Genet Genomic*, 2023, 298(6):1261-1278.
- [21] 赵园园, 代思明, 张跃, 等. miRNAs 对骨关节炎调控的研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2019,99(3):235-237.
- [22] YAN M, ZHANG D W, YANG M. Saikosaponin D alleviates inflammatory response of osteoarthritis and mediates autophagy via elevating microRNA-199-3p to target transcription Factor-4 [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1):151.
- [23] BRITO V, BELL-HENSLEY A, MCALINDEN A. MicroRNA-138: an emerging regulator of skeletal development, homeostasis, and disease [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023,325(6):C1387-C1400.
- [24] LI Y, FU T, ZHAO Y, et al. Micro-223 promotes diabetic osteoarthritis progression by regulating cartilage degeneration and subchondral bone remodeling [J]. *Cartilage*, 2023;19476035231210631.
- [25] WANG J R, CHAI L, TANG Y, et al. MicroRNA-322 attenuates cartilage matrix degradation in osteoarthritis via direct suppression of TRAF3 [J]. *Cartilage*, 2023;19476035231213207.
- [26] QIAN Y F, CHU G L, ZHANG L, et al. M2 macrophage-derived exosomal miR-26b-5p regulates macrophage polarization and chondrocyte hypertrophy by targeting TLR3 and COL10A1 to alleviate osteoarthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024,22(1):72.
- [27] 尤从新, 骆文生, 陈威, 等. NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023,31(15):1397-1400.
- [28] WANG Q, ZHOU X, ZHAO Y, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway [J]. *Front Immunol*, 2018,9:2091.
- [29] CHEN J Y, LIU Z T, SUN H, et al. MiR-203a-3p attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes by regulating the MYD88/NF- κ B pathway to alleviate osteoarthritis progression [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23):14457-14472.
- [30] WANG H R, WANG W L, WANG J, et al. MicroRNA-15a/ β 1, 4-GalT-I axis contributes to cartilage degeneration via NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2023,78:100254.
- [31] ZHAO H, GONG N J. miR-20a regulates inflammatory in osteoarthritis by targeting the I κ B β and regulates NK- κ B signaling pathway activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,518(4):632-637.
- [32] CHELESCHI S, TENTI S, MONDANELLI N, et al. MicroRNA-34a and MicroRNA-181a mediate Visfatin-Induced apoptosis and oxidative stress via NF- κ B pathway in human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cells*, 2019, 8(8):874.
- [33] DING Y J, WANG L F, ZHAO Q, et al. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019,43(2):779-790.
- [34] XIE L Z, XIE H A, CHEN C H, et al. Inhibiting the PI3K/AKT/NF- κ B signal pathway with nobiletin for attenuating the development of osteoarthritis: in vitro and in vivo studies [J]. *Food Funct*, 2019,10(4):2161-2175.
- [35] JANG B Y, GUO S B, BAI R, et al. Methylprednisolone inhibits autophagy of vascular endothelial cells in rat femoral head via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Orthop Surg*, 2022,14(10):2669-2681.
- [36] TAO H T, CHENG L, YANG R X. Downregulation of miR-34a promotes proliferation and inhibits apoptosis of rat osteoarthritic cartilage cells by activating PI3K/Akt pathway [J]. *Clin Interv Aging*, 2020,15:373-385.
- [37] LI F, YAO J, HAO Q, et al. miRNA-103 promotes chondrocyte apoptosis by down-regulation of sphingosine kinase-1 and ameliorates PI3K/AKT pathway in osteoarthritis [J]. *Biosci Rep*, 2019,39(10):BSR20191255.

[38] JIANG Y, ZHANG L, TIAN H. MicroRNA-149 improves osteoarthritis via repression of VCAM-1 and inactivation of PI3K/AKT pathway[Z], 2023:112103.

[39] LIN Z, TIAN X Y, HUANG X X, et al. microRNA-186 inhibition of PI3K-AKT pathway via SPP1 inhibits chondrocyte apoptosis in mice with osteoarthritis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):6042-6053.

[40] WEN X Z, LI H Y, SUN H, et al. MiR-455-3p reduces apoptosis and alleviates degeneration of chondrocyte through regulating PI3K/AKT pathway [J]. Life Sci, 2020, 253:117718.

[41] RASHEED Z, RASHEED N, ABDULMONEM W A, et al. MicroRNA-125b-5p regulates IL-1 β induced inflammatory genes via targeting TRAF6-mediated MAPKs and NF- κ B signaling in human osteoarthritic chondrocytes [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):6882.

[42] AKHTAR N, HAQQI T M. MicroRNA-199a * regulates the expression of cyclooxygenase-2 in human chondrocytes[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6):1073-1080.

[43] SCOTT K M, COHEN D J, BOYAN B D, et al. miR-122 and the WNT/ β -catenin pathway inhibit effects of both interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in articular chondrocytes in vitro[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(6):1053-1063.

[44] DONG J S, LI L, FANG X, et al. Exosome-Encapsulated microRNA-127-3p released from bone Marrow-Derived mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis through regulating CDH11-Mediated Wnt/ β -Catenin pathway[J]. J Pain Res, 2021, 14:297-310.

[45] HOU L Y, SHI H, WANG M M, et al. MicroRNA-497-5p attenuates IL-1 β -induced cartilage matrix degradation in chondrocytes via Wnt/ β -catenin signal pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(8):3108-3118.

[46] YU H T, GU C Z, CHEN J Q. MiR-9 facilitates cartilage regeneration of osteoarthritis in rabbits through regulating Notch signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12):5051-5058.

[47] GUAN Y J, LI J, YANG X, et al. Evidence that miR-146a attenuates aging and trauma-induced osteoarthritis by inhibiting Notch1, IL-6, and IL-1 mediated catabolism[J]. Aging Cell, 2018, 17(3):e12752.

[48] SHAO C, NIU G Q, SU P, et al. circFOXK2 promotes the progression of osteoarthritis by regulating the miR-4640-5p/NOTCH2 axis [J]. Mod Rheumatol, 2024, 34(2):422-432.

[49] HUANG L, JIN M, GU R, et al. miR-199a-5p reduces chondrocyte hypertrophy and attenuates osteoarthritis progression via the Indian hedgehog signal pathway[J]. J Clin Med, 2023, 12(4):1313.

[50] TCHETINA E V, GLEMBE K E, MARKOVA G A, et al. Metabolic dysregulation and its role in postoperative pain among knee osteoarthritis patients[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7):3857.

(收稿日期:2024-09-20 修回日期:2025-04-03)

(上接第 1468 页)

hepatic and renal toxicity in rats; protection by rhodiola rosea extract through the involvement of oxidative stress, antioxidants, and inflammatory cytokines biomarkers[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(10):7623-7637.

[29] 曾连杰. 聚苯乙烯纳米塑料(PS-NPs)致卵巢功能损伤作用及机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.

[30] CHEN L X, QL, WU Y N, et al. Ameliorative effect of salidroside on the cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model[J]. Free Radic Res, 2024, 58(2):107-116.

[31] 王娜, 谢磊. 红景天苷调节免疫及抑制宫颈癌 U14 荷瘤小鼠肿瘤生长作用的研究[J]. 中药材, 2020, 43(7):1732-1736.

[32] LIN S S, CHIN L W, CHAO P C, et al. In vivo Th1 and Th2 cytokine modulation effects of rhodiola rosea standardised solution and its major constituent, salidroside [J]. Phytother Res, 2011, 25(11):1604-1611.

[33] 姬锐, 高玥, 邹文, 等. 红景天苷通过抑制 NF- κ B 通路降低多囊卵巢综合征模型小鼠的炎症反应[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(6):595-603.

[34] 朱景茹, 陈姝婷, 卓泽伟, 等. 补肾健脾方对卵巢早衰大鼠下丘脑-垂体-性腺轴功能的影响[J]. 福建中医药, 2021, 52(2):14-17.

[35] 阿孜古丽·要力瓦斯, 毛吾兰·买买提依明, 迪丽娜孜·艾尔肯, 等. 中药木尼孜其对慢性应激型卵巢早衰大鼠性腺轴的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(9):1700-1705.

[36] 赵粉琴, 赵艳, 刘洁颖, 等. 左归丸对早衰和初老大鼠下丘脑-垂体-卵巢 FSHR、LHR 和 ER 表达的影响[J]. 中医药学报, 2022, 50(9):25-31.

[37] 周彤. 女贞子及其炮制品对实验性卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[D]. 长春:长春中医药大学, 2022.

(收稿日期:2024-09-06 修回日期:2025-03-10)