

非编码RNA对骨关节炎的调控机制及中药干预研究进展^Δ

黄范焯^{1*}, 黎缘², 张璇¹, 刘渊^{1#}(1. 广西中医药大学骨伤学院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院护理部, 南宁 530011)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)14-1819-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.14.23



摘要 骨关节炎(OA)是一种以关节软骨退变为核心病理特征的慢性退行性疾病,其发病机制涉及炎症反应、软骨细胞凋亡及细胞外基质(ECM)降解等。非编码RNA(ncRNA)凭借其多样化的调控途径参与OA的发生发展,为其治疗提供了新的潜在靶点。本文系统阐述了ncRNA[微小ncRNA(miR)、环状ncRNA(circR)、长链ncRNA(lncR)]调控OA的作用机制及中药通过调控ncRNA干预OA的研究现状。结果显示,ncRNA通过构建多层次调控网络参与OA的病理进程:miR靶向关键基因的翻译抑制,调控下游信号通路;circR既可作为“分子海绵”竞争性吸附miR间接参与调控,又能直接调节蛋白功能;lncR兼具“分子海绵”作用和直接通路干预能力。穿心莲内酯、新风胶囊等通过调节miR的表达,形成“中药-miR-下游反应链”,以减少基质水解酶表达、抑制炎症因子分泌等途径干预OA进程;芍药苷、荣筋拈痛方等通过影响circR和lncR,形成“中药-lncR/circR-miR-下游反应链”,以促进软骨细胞增殖,减少ECM降解等途径干预OA进程。

关键词 骨关节炎;中药;复方;非编码RNA;调控机制

Regulatory mechanism of non-coding RNA in osteoarthritis and the research on traditional Chinese medicine intervention

HUANG Fanzhuo¹, LI Yuan², ZHANG Xuan¹, LIU Yuan¹(1. College of Orthopedics and Traumatology, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Nursing Department, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

ABSTRACT Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease characterized primarily by the degeneration of articular cartilage, with its pathogenesis involving a multifactorial interplay of inflammatory responses, chondrocyte apoptosis, and extracellular matrix (ECM) degradation. Non-coding RNA (ncRNA) participates in the occurrence and development of OA through their diverse regulatory pathways, providing new potential targets for its treatment. This paper systematically elucidates the mechanisms of ncRNA [micro ncRNA (miR), circular ncRNA (circR), and long ncRNA (lncR)] in regulating OA, as well as the current research status of traditional Chinese medicine (TCM) intervening in OA by modulating ncRNA. It is found that ncRNA participate in the pathological processes of OA by constructing a multi-layered regulatory network: miR inhibits the translation of key target genes and regulate downstream signaling pathways; circR can act as ‘molecular sponges’ to competitively absorb miRs for indirect regulation, as well as directly modulate protein functions; lncR possess both ‘molecular sponge’ capabilities and the ability to intervene directly in pathways. Andrographolide, Xinfeng capsules and others intervene in the OA process by regulating the expression of miR, forming a ‘TCM-miR-downstream response chain’, which reduces the expression of matrix-hydrolyzing enzymes and inhibits the secretion of inflammatory factors; paeoniflorin, Rongjin niantong formula and others intervene in the OA process by affecting circR and lncR, thereby forming a ‘TCM-lncR/circR-miR-downstream response chain’ to promote chondrocyte proliferation and reduce ECM degradation.

KEYWORDS osteoarthritis; traditional Chinese medicine; compound formula; non-coding RNA; regulatory mechanism

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中医骨伤科常见病范畴,多因素交互作用使其病因复杂,病情缠绵难愈。

Δ基金项目 广西自然科学基金面上项目(No.2021JJA140086); 广西中医药大学“国医大师韦贵康学术思想与临床诊疗传承发展研究中心”开放课题; 广西中医药大学自然科学基金面上项目(No. 2021MS007)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向: 脊柱与四肢退行性疾病的中医防治。E-mail: 2298387465@qq.com

通信作者 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 中医药防治膝骨关节炎和脊柱相关疾病。E-mail: 115140093@qq.com

全球范围内有超过5.9亿的OA患者, 病例数增长超过了130%^[1]。骨关节由覆盖骨端的关节软骨和关节囊共同构成, 内部含有滑液, 其中关节软骨能够吸收应力, 滑液可减少运动时的磨损, 但由于此结构的特殊性, 这一部位容易发生损伤^[2]。传统观点认为, OA是一种炎性损伤性疾病, 主要表现为进行性疼痛、肿胀和关节僵硬。近年来研究发现, OA的病理机制复杂, 涉及软骨细胞凋亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、自噬稳态失衡等多个过程, 且与年龄、代谢异常、机械应力等密

切相关^[3]。为优化OA治疗策略,研究者不断深入探究其病理机制及调控网络,目前已揭示若干关键机制:肠道菌群可通过介导炎症反应影响OA进程^[4],脂肪因子可通过调控关节微环境从而抑制OA发展^[5],非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)可通过抑制炎症反应和减少软骨细胞凋亡等延缓OA进展。这些多样化的调控途径不仅体现了OA病理机制的复杂性,也为开发新型治疗策略提供了思路。其中,ncRNA凭借其复杂的调控网络和治疗潜力,已成为当前研究的热点之一。

ncRNA是一类不具备蛋白质编码功能的RNA,在表观遗传调控中发挥重要作用。研究表明,ncRNA在OA动物模型及患者体内均存在特异性表达谱,其可通过调控软骨代谢、炎症反应及细胞凋亡等过程影响OA进展。中药治疗OA具有简便易行、成本低廉、效益显著及多靶点调控等优势。研究发现,中药提取物及其复方不仅能通过干预AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调控OA进程^[6],还能特异性调节ncRNA的表达,通过减少软骨细胞凋亡、减轻炎症反应等方式干预OA发展,为OA治疗提供了新的研究方向。本文以ncRNA为切入点,系统阐述ncRNA调控OA的作用机制及中药通过调控ncRNA干预OA的研究进展,旨在为OA的临床治疗优化及创新药物研发提供理论依据。

1 ncRNA的概述

人类基因组中约80%的DNA可转录为RNA,但其中仅有1.5%最终翻译为蛋白质。根据结构与功能特征,ncRNA可分为两类:(1)传统类型,包括核糖体RNA和转运RNA;(2)新型类型,包括微小ncRNA(micro non-coding RNA, miR)、环状ncRNA(circular non-coding RNA, circR)、长链ncRNA(long non-coding RNA, lncR)等。随着生物信息学和高通量测序等技术的发展,研究者已鉴定出大量ncRNA,并运用基因编辑、交联免疫沉淀测序等技术证实,其可通过表观遗传调控、转录后修饰及信号通路整合等多种机制参与OA进程^[7]。

2 ncRNA在OA发生发展中的作用

在OA中,ncRNA可通过调控软骨细胞增殖分化、ECM代谢及炎症因子表达等关键环节影响疾病进展^[8]。OA根据病因可分为原发性(病因未明,多与年龄、性别、遗传相关)和继发型(由创伤、肥胖、感染等病因所致)两种亚型。虽然这两种亚型在部分病理机制和临床表现上存在重叠,但由于缺乏特异性诊断的生物标志物,临床实践中往往难以准确区分,导致OA治疗策略存在单一局限性^[9]。ncRNA在OA中的多维调控网络为解决这一问题提供了新思路:一方面可针对共有病理环节(如软骨损伤级联反应、炎症微环境失衡、关节结构破坏等)

设计广谱治疗策略;另一方面基于ncRNA在OA两种亚型中表现出的特异性表达谱,有望建立具有亚型针对性的诊疗体系,从而突破传统疗法的局限性。

2.1 miR通过抑制基因翻译机制干预OA

miR是一种长度为20~25个核苷酸的ncRNA,广泛存在于真核细胞中,其主要通过不完全互补配对与靶信使RNA(messenger RNA, mRNA)结合,抑制靶标mRNA翻译,从而调控mRNA下游蛋白表达水平及细胞功能状态。研究发现,miR在OA进程中发挥重要作用,例如,在白细胞介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的体外OA软骨细胞模型中,*miR-98-5p*通过靶向结合细胞凋亡关键执行蛋白——胱天蛋白酶3(Caspase-3)的mRNA,抑制其翻译过程,下调其蛋白的表达,从而有效减少软骨细胞凋亡、ECM降解及炎症反应,进而延缓OA进程^[10]。部分miR还具有多靶点调控特性,例如,*miR-17*可以同时靶向基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase, MMP3)、MMP13、血管性血友病因子裂解蛋白酶5(a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif member 5, ADAMTS5)及一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2, NOS2)等多种基质水解酶相关mRNA,上调*miR-17*可通过抑制基因翻译的方式降低小鼠OA模型中上述基质水解酶的蛋白表达水平,减轻ECM损伤,从而延缓OA进程^[11]。值得注意的是,外源性递送*miR-17*时上述保护策略仍然有效。

2.2 miR通过调控信号通路干预OA

基于mRNA翻译抑制机制,miR可通过参与包括Wnt/磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)等在内的各种信号通路调控细胞凋亡、炎症反应、软骨降解等OA病理过程。例如,*miR-214-3p*通过特异性结合NF- κ B信号通路的关键调控因子——核因子 κ B激酶抑制因子 β 的mRNA,抑制其翻译过程,减少其蛋白的表达,阻断NF- κ B信号通路的激活,从而减轻ECM降解和软骨细胞凋亡,最终延缓OA进展^[12]。*miR-155*通过特异性结合磷酸肌醇3激酶调节亚基1的mRNA并抑制其蛋白表达,从而减弱PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活,减少软骨细胞凋亡,延缓OA进程^[13]。*miR-1*通过靶向卷曲蛋白受体7的mRNA,下调其蛋白的表达,抑制Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路激活,进而减少软骨细胞凋亡及ECM降解,延缓OA发展^[14]。

2.3 circR通过调控miR干预OA

circR具有共价闭环结构,不易被RNA外切酶影响,相比于线性RNA,其稳定性更强、半衰期更长,在细胞生理调控和疾病发生发展中展现出重要潜力^[15]。circR分子常含有miR结合位点,可作为“分子海绵”竞争性结合特定miR,从而减少miR与其靶mRNA的结合,解除miR对靶基因的翻译抑制作用,最终通过调控蛋白的表

达和信号通路的联级反应参与OA进程。这种竞争性结合miR产生了调控作用的机制被称为竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制。例如, *circR-TBX5* 可竞争性结合 *miR-558*, 阻断 *miR-558* 对NF- κ B 信号通路关键调控因子——髓样分化因子88 mRNA 的抑制作用, 敲低 *circR-TBX5* 将增加 *miR-558* 的mRNA 翻译抑制作用, 下调髓样分化因子88蛋白的表达, 减弱NF- κ B 信号通路激活引起的软骨细胞凋亡、ECM降解及炎症反应, 从而抑制OA进程^[16]。

2.4 *circR*通过调控间充质干细胞干预OA

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)通过其抗炎作用和组织修复能力等多重机制, 为OA治疗提供了兼具症状控制和软骨组织修复的治疗新策略。研究发现, *circR-SERPINE2* 可以通过增强紧密连接蛋白1与Y盒结合蛋白3(Y-box binding protein 3, YBX3)的相互胶合作用, 同时还可以通过与YBX3碱基配对结合, 阻止YBX3从MSC细胞质向细胞核的易位, 抑制增殖细胞核抗原的转录, 同时干扰细胞周期抑制蛋白p21的降解, 诱导MSC发生衰老; 下调 *circR-SERPINE2* 表达可有效抑制MSC衰老并恢复其活力, 这为干预衰老引起的原发性OA提供了新的治疗思路^[17]。炎症微环境会显著削弱MSC的治疗效果, 而 *circR-IRAK3* 可能成为克服这一限制的关键调控因子。研究发现, *circR-IRAK3* 一方面可与异质核糖核蛋白结合, 竞争性阻断该蛋白对IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及IL-6等促炎因子mRNA的保护作用, 从而加速这些mRNA降解以抑制炎症反应; 另一方面还能促进MSC向软骨细胞的分化和增殖, 低表达 *circR-IRAK3* 会逆转上述效应, 而上调 *circR-IRAK3* 既可减弱炎症对MSC的负面影响, 又能增强软骨细胞生成, 这种双重作用机制有助于恢复OA中软骨细胞凋亡与再生的动态平衡, 为OA治疗提供新策略^[18]。*circR-ZCCHC14* 可作为“分子海绵”竞争性结合 *miR-181a*, *miR-181a* 可靶向抗骨形态发生蛋白并抑制其表达, 而该蛋白会抑制MSC向成骨方向分化; 下调 *circR-ZCCHC14* 可降低其“分子海绵”的吸附作用, 上调 *miR-181a* 的表达, 从而增强 *miR-181a* 对抗骨形态发生蛋白的抑制作用, 最终促进MSC向成骨方向分化^[19]。上述研究证实, *circR* 可通过调控MSC衰老、炎症应答及分化方向, 为优化MSC治疗OA提供多维度潜在的干预靶点。

2.5 *circR*经靶向关键分子通路干预OA

circR-ZSWIM6 可通过抑制蛋白酶降解途径增强核糖体蛋白S14的稳定性, 敲低 *circR-ZSWIM6* 可导致核糖体蛋白S14表达下降, 进而上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1的表达, 激活AMPK信号通路促进能量代谢平衡, 改善软骨细胞能量代谢失衡; 同时, 敲低 *circR-ZSWIM6* 可能会抑制MMP13和ADAMTS5的表达, 减轻ECM降解, 从而延缓OA进程^[20]。

circR-ARPC1B 通过竞争性结合波形蛋白的泛素化位点, 阻断其通过蛋白酶体途径的降解。在高胆固醇环境中, 波形蛋白对维持软骨细胞骨架完整性具有关键作用, 上调 *circR-ARPC1B* 可显著提升高胆固醇小鼠OA模型中的软骨细胞活力并有效减少ECM降解, 这为拮抗肥胖风险引起的继发型OA提供了新的治疗策略^[21]。

机械负力诱导的ECM降解是OA的致病机制之一。在机械应激的OA模型中, *circR-Strn3* 的表达水平显著降低, 而在 *circR-Strn3* 低表达的软骨细胞中, II型胶原蛋白合成呈现上升趋势; 此外, 下调 *circR-Strn3* 可减少其对 *miR-9-5p* 的竞争性吸附, 导致后者表达增加, 进而靶向抑制MMP13和ADAMTS5的表达, 减少ECM降解^[22]。这些发现提示, 在异常机械应激风险引起的继发型OA中, *circR-Strn3* 可能通过调控 *miR-9-5p*/MMP13/ADAMTS5信号通路发挥保护作用。

2.6 *lncR*经信号通路干预OA

lncR 是一类长度大于等于200个核苷酸的ncRNA分子, 虽无编码蛋白能力, 但在OA中发挥关键调控作用。与 *circR* 相似, *lncR* 通过“分子海绵”作用, 竞争性结合miR调控其下游反应链, 参与OA进程。例如, 上调 *lncR-SNHG7* 将竞争性结合 *miR-324-3p*, 解除 *miR-324-3p* 对双特异性磷酸酶1的抑制作用并增加该酶的表达, 而该酶是促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的负向调控酶, 上调 *lncR-SNHG7* 经 *miR-324-3p*/MAPK信号通路减少软骨细胞凋亡及减少炎症反应, 最终延缓OA进展^[23]。此外, *lncR* 还可直接干预信号通路传导, 例如, 上调 *lncR-SNHG1* 可直接激活PI3K/Akt/mTOR信号通路, 抑制软骨细胞自噬, 显著促进软骨细胞活力并抵抗其凋亡, 最终延缓OA进展^[24]。

2.7 *lncR*通过调控铁死亡干预OA

铁死亡作为一种非经典死亡途径, 其诱导的软骨细胞损伤可加速OA进展。*lncR-MEG3* 可通过上调 *miR-885-5p*, 显著抑制铁死亡关键调控因子——溶质载体家族7成员11及谷胱甘肽过氧化物酶4的表达, 降低脂质过氧化物的累积水平, 同时减弱软骨细胞对铁死亡的敏感性; 上述保护效应可被 *lncR-MEG3* 敲低逆转^[25]。上述发现证实, 上调 *lncR-MEG3* 可拮抗铁死亡途径引起的继发型OA的软骨破坏, 阻止OA进程。

2.8 *lncR*通过调控MSC功能干预OA

lncR 可通过双向调控MSC功能参与OA的病理进程。*lncR-LINC00665* 过表达可竞争性吸附 *miR-214-3p*, 显著抑制MSC增殖及软骨分化功能, 这种作用在 *miR-214-3p* 过表达时被逆转; 而敲低 *lncR-LINC00665* 则可解除其对 *miR-214-3p* 的抑制作用, 增强MSC增殖及软骨分化功能, 从而延缓OA进程^[26]。此外, MSC对 *lncR* 存在双向调控网络, MSC来源的外泌体可通过递送 *lncR-TUC339* 至巨噬细胞, 促进巨噬细胞由促炎的M1

增加抗氧化蛋白血红素加氧酶1及醌氧化还原酶1的表达,最终降低大鼠软骨细胞OA模型中软骨细胞氧化应激损伤引起的软骨细胞凋亡及炎症反应^[37]。这些研究结果表明,荣筋拈痛方可通过lncR介导的基质代谢调控和抗氧化应激双重机制发挥抗OA作用。

苍熙通痹胶囊由苍术、川牛膝、独活、萆薢、鸡血藤、威灵仙、桑寄生、骨碎补、川续断组成。研究发现,苍熙通痹胶囊以剂量依赖性方式上调*circR-0008365*的表达,该*circR*作为“分子海绵”竞争性结合*miR-1271*,从而解除*miR-1271*对p38 MAPK信号通路的抑制作用,最终减轻人软骨细胞OA模型中ECM的降解^[38]。这表明苍熙通痹胶囊可通过*circR-0008365/miR-1271*/p38 MAPK信号通路干预OA进程。

4 结语与展望

基于ncRNA对OA蛋白调控、信号通路调控,中药通过调控ncRNA参与OA治疗:一方面,穿心莲内酯、新风胶囊等通过调节miR的表达,形成“中药-miR-下游反应链”,以减少基质水解酶表达、抑制炎症因子分泌等途径干预OA进程;另一方面,芍药苷、荣筋拈痛方等通过影响*circR*和lncR,形成“中药-lncR/circR-miR-下游反应链”,以促进软骨细胞增殖,减少ECM降解等途径干预OA进程。此外,姜黄素囊泡为中药干预OA提供了思路,提示可以通过新型处理加工方式(如细胞工程化改造、外泌体载药系统)对中药成分进行功能化修饰,以突破传统药物存在的代谢过快、肝脏首关效应过快等难题。

虽然中药为OA治疗开辟了一条极具潜力的新途径,然而,当前研究仍存在若干亟待解决的问题:(1)部分ncRNA调控网络的分子机制尚未完全阐明,特别是风险因素(如机械应力、代谢异常等)介导的OA中ncRNA调控特征的研究不足;(2)现有研究多基于体外细胞或动物模型,缺乏临床前体内验证;(3)中药复方多组分-多靶点的协同调控机制解析不够深入,且缺乏系统的临床转化数据。针对上述问题,后续研究建议运用现代筛选技术(如高通量测序、交联免疫沉淀测序等)、基因编辑技术并结合多学科交叉研究,系统解析ncRNA调控网络,探索新型干预策略(如MSC疗法、靶向递药系统等)及其对OA风险因素的拮抗机制,发掘更多具有ncRNA调控潜力的中药活性成分;同时,加速基础研究成果转化,对已鉴定的中药候选物开展规范的临床试验验证。

参考文献

[1] GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(8): e507-e517.

[2] LIN W F, KLEIN J. Recent progress in cartilage lubrication[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(18): e2005513.

[3] GUAN M Q, YU Q Y, ZHOU G H, et al. Mechanisms of

chondrocyte cell death in osteoarthritis: implications for disease progression and treatment[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 550.

[4] LONGO U G, LALLI A, BANDINI B, et al. Role of the gut microbiota in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondylarthritis: an update on the gut-joint axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3242.

[5] ECONOMOU A, MALLIA I, FIORAVANTI A, et al. The role of adipokines between genders in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10865.

[6] 廖太阳, 张力, 杨楠, 等. 基于AMPK/mTOR信号通路研究膝痹宁方对膝骨关节炎模型大鼠的改善作用机制[J]. *中国药房*, 2023, 34(1): 23-28.

[7] LOGANATHAN T, GEORGE DOSS C. Non-coding RNAs in human health and disease: potential function as biomarkers and therapeutic targets[J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(1): 33.

[8] 王文涛, 陈月琴. 非编码RNA调控蛋白翻译与疾病发生[J]. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53(11): 1527-1545.

[9] COPPOLA C, GRECO M, MUNIR A, et al. Osteoarthritis: insights into diagnosis, pathophysiology, therapeutic avenues, and the potential of natural extracts[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(5): 4063-4105.

[10] LV H, LIU P R, HU H, et al. miR-98-5p plays suppressive effects on IL-1 β -induced chondrocyte injury associated with osteoarthritis by targeting CASP3[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 239.

[11] ZHANG Y, LI S J, JIN P S, et al. Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2447.

[12] CAO Y M, TANG S A, NIE X Y, et al. Decreased miR-214-3p activates NF- κ B pathway and aggravates osteoarthritis progression[J]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103283.

[13] FAN Z Y, LIU Y H, SHI Z L, et al. miR-155 promotes interleukin-1 β -induced chondrocyte apoptosis and catabolic activity by targeting PI3K1-mediated PI3K/Akt pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8441-8451.

[14] YANG Y, WANG Y W, JIA H B, et al. microRNA-1 modulates chondrocyte phenotype by regulating FZD7 of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cartilage*, 2021, 13(Suppl. 2): 1019S-1029S.

[15] MISIR S, WU N, YANG B B. Specific expression and functions of circular RNAs[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 481-491.

[16] WEI W, MU H J, CUI Q Y, et al. CircTBX5 knockdown modulates the miR-558/MyD88 axis to alleviate IL-1 β -induced inflammation, apoptosis and extracellular matrix degradation in chondrocytes via inactivating the NF- κ B signaling[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 477.

[17] CHEN F L, WANG S, ZENG C Y, et al. Silencing circ-

- SERPINE2 restrains mesenchymal stem cell senescence via the YBX3/PCNA/p21 axis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(11):325.
- [18] WEN X Z, FANG G B, LI H Y, et al. CircIRAK3 exerts negative feedback regulation on inflammation by binding to HNRNP U and destabilizing proinflammatory cytokine mRNA in osteoarthritis and chondrogenesis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256(Pt 2):128453.
- [19] ZHAO D H, CHEN H, ZHONG J, et al. circRNA-ZCCHC14 affects the chondrogenic differentiation ability of peripheral blood-derived mesenchymal stem cells by regulating GREM1 through miR-181a[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):2889.
- [20] GONG Z, WANG K F, CHEN J X, et al. CircZSWIM6 mediates dysregulation of ECM and energy homeostasis in ageing chondrocytes through RPS14 post-translational modification[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1):e1158.
- [21] LI J R, LI X, ZHOU S J, et al. Circular RNA circARPC1B functions as a stabilisation enhancer of vimentin to prevent high cholesterol-induced articular cartilage degeneration[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9):e1415.
- [22] LI B, DING T, CHEN H Y, et al. CircStrm3 targeting microRNA-9-5p is involved in the regulation of cartilage degeneration and subchondral bone remodelling in osteoarthritis[J]. *Bone Joint Res*, 2023, 12(1):33-45.
- [23] SUN H Y, LI Z W, LIU N N, et al. Long non-coding RNA SNHG7 suppresses inflammation and apoptosis of chondrocytes through inactivating of p38 MAPK signaling pathway in osteoarthritis[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(9):2287-2296.
- [24] WANG Q S, YANG J, PAN R, et al. LncRNA SNHG1 overexpression alleviates osteoarthritis via activating PI3K/Akt signal pathway and suppressing autophagy[J]. *Immunobiology*, 2024, 229(3):152799.
- [25] ZHU C T, CHEN B, HE X, et al. LncRNA MEG3 suppresses erastin-induced ferroptosis of chondrocytes via regulating miR-885-5p/SLC7A11 axis[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1):139.
- [26] CHEN S Y, LIU H, WANG Y, et al. Overexpression of lncRNA LINC00665 inhibits the proliferation and chondroblast differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting miR-214-3p[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1):2.
- [27] SHEN X, QIN J, WEI Z J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell exosome-derived lncRNA TUC339 influences the progression of osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization and chondrocyte apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167:115488.
- [28] NI W Y, ZHANG H T, MEI Z X, et al. An inducible long noncoding RNA, IncZFHX2, facilitates DNA repair to mediate osteoarthritis pathology[J]. *Redox Biol*, 2023, 66:102858.
- [29] CHEN S J, LUO Z H, CHEN X G. Andrographolide mitigates cartilage damage via miR-27-3p-modulated matrix metalloproteinase13 repression[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(8):e3187.
- [30] YANG D, CAO G H, BA X R, et al. Epigallocatechin-3-O-gallate promotes extracellular matrix and inhibits inflammation in IL-1 β stimulated chondrocytes by the PTEN/miRNA-29b pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):589-599.
- [31] LIU J, ZHOU H, CHEN J, et al. Baicalin ameliorates cartilage injury in rats with osteoarthritis via modulating miR-766-3p/AIFM1 axis[J]. *Physiol Res*, 2024, 73(4):633-642.
- [32] YANG X R, ZHANG Q, GAO Z M, et al. Baicalin alleviates IL-1 β -induced inflammatory injury via down-regulating miR-126 in chondrocytes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:184-190.
- [33] WU L E, TANG R K, XIONG W B, et al. Paeoniflorin shows chondroprotective effects under IL-1 β stress by regulating circ-PREX1/miR-140-3p/WNT5B axis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):766.
- [34] LI S S, STÖCKL S, LUKAS C, et al. Curcumin-primed human BMSC-derived extracellular vesicles reverse IL-1 β -induced catabolic responses of OA chondrocytes by upregulating miR-126-3p[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):252.
- [35] BAO B, LIU J, WAN L, et al. Xinfeng capsule inhibits immune inflammation in osteoarthritis by inhibiting the miR-23a-3p/PETN/PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J South Med Univ*, 2021, 41(4):483-494.
- [36] 赵忠胜. 从 lncRNA GAS5/miR-21 调控软骨基质代谢角度探讨荣筋拈痛方治疗膝骨关节炎的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学, 2020.
- [37] 付长龙, 谢新宇, 邱志伟, 等. 基于 LncRNA NEAT1 与 Nrf2/ARE 通路研究荣筋拈痛方延缓膝骨关节炎软骨退变作用机制[J]. *康复学报*, 2022, 32(4):332-337.
- [38] 谢文鹏, 马腾, 梁延琛, 等. 苍膝通痹胶囊调控 circRNA_0008365/miR-1271/p38 MAPK 通路轴促进膝骨关节炎软骨细胞自噬的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(18):4843-4851.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-07-03)

(编辑:邹丽娟)