

- [15] Wang S, Jiao B, Geng S, et al. Combined aberrant expression of microRNA-214 and UBC9 is an independent unfavorable prognostic factor for patients with gliomas[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):767.
- [16] Yamane K, Jinnin M, Etoh T, et al. Down-regulation of miR-124/-214 in cutaneous squamous cell carcinoma mediates abnormal cell proliferation via the induction of ERK[J]. *J Mol Med*, 2013, 91(1):69-81.
- [17] Wang J, Zhang X, Wang L, et al. MicroRNA-214 suppresses oncogenesis and exerts impact on prognosis by targeting PDRG1 in bladder cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0118086.
- [18] Penna E, Orso F, Cimino D, et al. miR-214 coordinates melanoma progression by upregulating ALCAM through TFAP2 and miR-148b downmodulation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13):4098-4111.
- [19] Mitra AK, Zillhardt M, Hua Y, et al. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12):1100-1108.
- [20] Wang YS, Wang YH, Xia HP, et al. MicroRNA-214 regulates the acquired resistance to gefitinib via the PTEN/AKT pathway in EGFR-mutant cell lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1):255-260.
- [21] Zhang XJ, Ye H, Zeng CW, et al. Dysregulation of miR-15a and miR-214 in human pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1):46.
- [22] Yu ZW, Zhong LP, Ji T, et al. MicroRNAs contribute to the chemoresistance of cisplatin in tongue squamous cell carcinoma lines[J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(4):317-322.
- [23] Xu CZ, Xie J, Jin B, et al. Gene and microRNA expression reveals sensitivity to paclitaxel in laryngeal cancer cell line[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7):1351-1361.
- [24] Wang F, Liu M, Li X, et al. MiR-214 reduces cell survival and enhances cisplatin-induced cytotoxicity via down-regulation of Bcl2l2 in cervical cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(5):488-495.
- [25] Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, et al. MicroRNA-214 down-regulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3):584-591.
- [26] Van Mil A, Grundmann S, Goumans MJ, et al. MicroRNA-214 inhibits angiogenesis by targeting Quaking and reducing angiogenic growth factor release[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):655-665.
- [27] Van Balkom BW, De Jong OG, Smits M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J]. *Blood*, 2013, 121(19):3997-4006.
- [28] Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(8):1273-1281.

(收稿日期:2017-03-10 修回日期:2017-05-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.041

lncRNA 在骨性关节炎的研究进展*

曾文泓¹综述,王丽华^{2△},姚浩群³审校

(1. 江西中医药大学,江西南昌 330004;2. 江西中医药大学附属医院骨科,江西南昌 330006;
3. 南昌大学第一附属医院骨科,江西南昌 330006)

[关键词] 长链非编码 RNA;基因调控;骨性关节炎

[中图分类号] R684

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2427-04

骨性关节炎(OA)是一种以关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,是最常见的退行性关节疾病。OA多为对症治疗,目前尚无治愈的方法和手段,后期往往需行关节置换术以恢复关节功能。因此,于OA早期,在临床症状不明显时将其甄别并进行行为干预,可延缓病程。从核酸水平寻找本病病因及发病机制,为早期诊断与治疗提供有效分子生物学基础,以预测和指导本病的发生。近年来,对长非编码RNA(lncRNA)的研究越来越受到重视,研究表明其异常表达与遗传疾病、肿瘤、代谢性疾病等密切相关^[12]。通过表观遗传、转录及转录后调控相关基因的表达,对细胞的代谢、分化起着重要的作用。通过研究lncRNA在各种疾病中的生物学功能,为探寻疾病的发生机制、寻找疾病相关生物标志物及治疗靶点提

供了很好的切入点,为OA的治疗提供了新的思路。

1 lncRNA 的概述与疾病

非编码RNA(ncRNA)是指不编码蛋白质的RNA,其包括rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA和microRNA等多种已知功能的RNA,还包括未知功能的RNA。这些RNA的共同特点是都从基因组上转录而来,但不翻译成蛋白,在RNA水平上就能行使生物学功能。ncRNA从长度上来划分可以分为3类:小于50 nt,包括microRNA、siRNA、piRNA;50 nt到200 nt,包括rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA等;大于200 nt的lncRNA,包括长的mRNA-like的ncRNA,长的不带polyA尾巴的ncRNA等。研究显示,lncRNA并非以前所认识的那样没有功能,它广泛存在于生物体内,具有跨物种的低保守性,组织

特异性表达和丰度低等特点。它们在多种层面上(如表观遗传学、转录调控及转录后调控等)调控基因的表达水平。其功能涉及许多方面,如参与 X 染色体的失活,调控 mRNA 的降解,构成细胞核亚结构的骨架,作为染色质重塑的调控因子等。而目前研究数据呈爆炸性增长,尽管对于大量的 lncRNA 的功能及它们行使功能的过程等信息人们知之甚少,但人们已经认识到,lncRNA 是个待开发的“富矿”。

随着基因检测方法的发展和相关调控机制的研究深入,越来越多的证据表明 lncRNA 与疾病发生有着密切关系。lncRNA 能够调节与之相关的蛋白编码基因,lncRNA 的不当表达可能导致疾病的发生。这一发现,开拓了对病因学上 lncRNA 作用机制研究的新领域。此前一些研究表明 lncRNAs 及其相关结合蛋白的转录、表达、结构和调控的异常可能是肿瘤、老年痴呆、自闭症等许多重要疾病发生和发展的重要原因。研究发现 ANRIL 基因所处的染色质区域与冠心病、颅内动脉瘤、II 型糖尿病的易感性显著相关^[3]。还有科学家发现 9p21 邻近 CdKn2A 基因区域的 LncRNA-ANRIL 失调可以引起冠心病,以及 LncRNA-MIAT(RNCR2)失常可引起心肌梗死^[4]。Liu 等^[5]利用 Arraystar Human LncRNA 芯片研究发现了一种显著调控 OA 的长链非编码 RNA-lncRNA-CIR,能够促进细胞外基质降解,导致 OA。lncRNA 参与诱导疾病的发生,这一机制也可能还与疾病相关基因的多态性和非编码区的染色体改变有关。

2 lncRNA 的炎症通路调控机制

OA 主要病理表现为软骨降解和滑膜炎,目前仅少数 lncRNAs 的功能得以明确,进一步研究表明,越来越多的 lncRNAs 被确定与炎症通路调节相关,且在关节组织中呈差异表达。尽管目前 lncRNA 与 OA 相关的炎症通路并不确切,但鉴于以下 lncRNA 在炎症通路调节作用,确定其在 OA 中的表达作用成为重要研究方向之一。已知 lncRNAs 的主要相关的炎症调节通路包括: NF- κ B 信号通路、p38/MAPK 通路、花生四烯酸途径和 TLR 信号通路。

2.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 被认为是炎症各阶段的主要调控因子,已被证明调节参与 OA 病理产生的促炎细胞因子,包括 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α ,抑制 NF- κ B 信号通路一直被用于治疗慢性炎症性疾病的有效途径之一。Rapicavoli 等^[6]研究发现将小鼠胚胎成纤维细胞暴露于 TNF- α ,可激活 NF- κ B,在细胞内 lncRNA 表达发生上调或下调,其中 lncRNA 中的假基因 Lethe,经由 NF- κ B 或者糖皮质激素受体激动剂被促炎细胞因子选择性诱导,并对 NF- κ B 的负反馈信号起作用。研究还发现,随着年龄增长,NF- κ B 表达水平增加,而 Lethe 表达水平却显著下调。在老年小鼠的脾脏中,Lethe 表达水平分别比年轻雄性和雌性小鼠下降了 20 和 160 倍。提示对于与年龄相关炎性关节疾病(如 OA),调控该潜在基因将使 NF- κ B 活性表达的减少^[7]。研究发现在 RA 患者中低水平表达的 lncRNA-P21 有助于增加 NF- κ B 活性。以甲氨蝶呤(MTX)治疗 RA 患者,发现 lncRNA-p21 通过隔离 T 细胞核因子- κ Bp65 (RelA)来抑制 NF- κ B 信号,而 MTX 则通过 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PKcs)依赖机制增加 lncRNA-P21 水平,以降低 NF- κ B 活性的基础水平^[8]。

2.2 花生四烯酸(AA)途径 AA 代谢产物前列腺素和白三烯是炎性反应介质,在 OA 有差异表达^[9]。因此治疗炎症和疼痛方面,AA 途径的靶向抑制作用一直是一个重要的研究领域。环氧合酶(COX)是 AA 代谢、前列腺素(PG)和血栓素 A2(TXA2)生物合成过程中重要的限速酶之一。非甾体类抗炎药(NSAIDs)的作用机制为抑制 COX,阻断 AA 的代谢,减

少 PG 的生成,从而达到抗炎镇痛的目的。选择性 COX-2 抑制剂如伐地考昔能明显改善 OA 的症状。研究发现 lncRNA PACER(p50-associated COX-2 extragenic RNA),控制着 COX-2 基因的开或关,而 COX-2 基因活跃度与炎症、癌症都密切相关。PACER 能够阻断 p50 的结合,同时促进另一个活化因子的装配,增强 COX-2 基因的活性。PACER 可富集组蛋白乙酰基转移酶 p300,促进染色质乙酰基化,影响 RNA pol II 复合物形成(RNAP II)。NF- κ B 家族蛋白 p50 会与 PACER 结合,PACER 则会促进结合在基因启动子上的基因抑制复合物 p50/p50 二聚体转化成 p50/p65 二聚体,实现富集 p300 的作用^[10]。最近研究发现在膝关节和髌关节 OA 软骨与非 OA 软骨对比中,PACER 和 2 个新的软骨细胞炎症相关的 lncRNAs (cilinc01 和 cilinc02)存在差异表达^[11]。

2.3 p38 MAPK 信号 转导通路 p38 是 MAPK 家族控制炎症反应最重要的成员,它可因生理性应激、脂多糖、渗透性应激和紫外线照射而激活。脂多糖、肿瘤坏死因子(TNF)、血小板激活因子、白细胞介素-1 和缺血/再灌注等炎症刺激,能诱导内源性免疫细胞如单核细胞、内皮细胞和中性粒细胞内的 p38 激活。MAPK-APK2(MAPK 活化蛋白激酶 2)在 OA 关节软骨和孤立的初级软骨细胞中通过介导 p38 活化对前列腺素 E2 (PGE2),基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)和基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)的表达和释放。MK2 在 OA 感觉过敏关节退行性变中起重要作用^[12],临床研究显示 p38 的小分子抑制剂使用在 OA 模型上,软骨退变有明显改善。关于 p38 通路的 lncRNA 调控,研究表明长链非编码 RNA-肺腺癌转移相关转录 1(lncRNA-MALAT1)参与着 p38 通路的调控,MALAT1 最早在非小细胞肺癌的研究中发现,它在哺乳动物中显示出高度保守特点,这也意味着它具有非常重要的生物学功能,目前研究表明它在多种癌组织中都有高表达,能促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[13]。此外研究发现 MALAT1 与炎症有密切联系,它可调控高糖诱导的内皮细胞炎症,通过激活 SAA3,增加炎症介质 IL-6 的表达和活性氧(ROS)生成^[14]。

2.4 TLR 信号通路人类 Toll 样受体(TLR) 可以对不同病原相关分子模式进行识别、结合,并引发一系列信号转导,进而导致炎性介质的释放。先天免疫细胞如巨噬细胞和中性粒细胞存在于 OA 患者的关节内,TLR 信号通路对这些细胞的聚集和激活起着关键作用。因此了解这些细胞的细胞因子和趋化因子信号调节将有助于提供更多关节内慢性炎症发生和维持的线索。Toll 样受体引起许多 lncRNA 的表达。其中之一,lncRNA-Cox2 介导了不同类型免疫基因的激活和抑制。靶基因的转录抑制依赖于 lncRNA-Cox2 和异质性细胞核糖核蛋白 A/B 和 A2/B1(hnRNP-A/B and hnRNP-A2/B1)的相互作用,研究表明了 lncRNA-Cox2 作为控制炎症反应回路的一个广泛作用调节组件的中心作用。研究发现 lncRNA(lincrna-cox2)位于 PTGS2 基因附近,但不像前面提到的 PACER,它与 PTGS2 没有相互产生作用,而是 TLR2 信号通路激活后 lncrna-cox2 表达上调^[15]。NEAT1 调节的基因均为 TLR2 持续缓慢诱导基因,而 TLR2 信号的早期反应基因 TNF- α 、IL-1 β 不受 NEAT1 调节。以上结果说明 lncRNA NEAT1 参与 TLR2 介导的先天免疫调节,并且选择性地调控一组 TLR2 信号活化缓慢持续诱导的晚期反应炎症因子的表达^[16]。研究发现在免疫系统激活时,一个 lncRNA 与 hnRNPL 结合形成了功能性的复合体 THRIL(TNF-alpha and hnRNPL-related immunoregulatory lincRNA),即功能性 linc1992-hnRNPL 复合体,其参与了对 TNF-alpha 的遗传学控制,而 TNF-alpha 是能促进炎症的强力细胞因子。复合体结合启动子而调控基因 TNF α

的转录,而研究显示 TNF- α 转录与转录后调控因子的表达都需要 linc1992。Linc1992 表达的抑制造成了 THP1 巨噬细胞先天免疫激活中这些基因表达的紊乱。研究表明 lincRNAs 与蛋白相结合调节 TNF- α 的表达,在人类先天免疫反应和炎症性疾病发挥了重要作用^[17]。

3 lincRNA 在 OA 组织中的表达

研究人员利用生物芯片和第二代测序技术(NGS)对 OA 患者的关节组织进行测序,确定了几个 lincRNA 在组织中的差异表达,并调控着与 OA 发病密切相关的蛋白表达,在 OA 发病的过程中起着关键的调控作用。(1)lincRNA-H19 已被发现在 OA 软骨有高表达,其与软骨代谢有关。H19 基因编码一个 2.3×10^3 的 ncRNA 分子,位于人染色体 11P15.5。lincRNA-H19 是 microRNA(miR)-675 的前体,它能限制胎盘的生长,可以调节 II 型胶原蛋白的表达,介导多种组织细胞的发展,与肿瘤的发生密切相关^[18]。有研究发现在缺氧条件下培养的软骨细胞,H19、COL2A1 基因和 miR-675 表达上调,且具有显著相关性。炎症细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达下调与 COL2A1、H19 和 miR-675 没有显著的相关性。lincRNA-H19 是通过调节 COL2A 基因、miR-675 的表达,从而促进软骨修复,可能成为刺激软骨恢复潜在的治疗靶点^[19]。(2)lincRNA-CIR 在 OA 中的软骨中高表达,促进软骨细胞外基质降解,从而促进骨关节炎发生。研究表明 IL-1 和 TNF- α 刺激软骨细胞能够明显增加 lincRNA-CIR 的表达水平。通过 RNAi 沉默 lincRNA-CIR 后,基质降解酶基因 MMP13 和 ADAMTS5 的表达水平明显降低^[5]。(3)lincRNAs(cilinc01 和 cilinc02)在膝关节和髌关节 OA 软骨与非 OA 软骨中存在差异表达,在人类软骨细胞利用锁核酸(LNA)介导的抑制 cilinc01、cilinc02 表达后,显著增强促炎细胞因子的分泌,如白细胞介素-6 等。表明它们在炎症介质软骨退变中发挥着重要的作用^[11]。(4)lincRNA-MEG3 在 OA 患者的软骨中表达明显下调,其表达水平与血管内皮生长因子(VEGF)水平呈负相关,提示 MEG3 可能通过调节血管生成参与骨性关节炎的发生、发展^[20]。(5)lincRNA-GAS5 在 OA 的软骨细胞中表达明显上调,能够增强 MMP、ADAMTS-4 等蛋白酶的表达,促进软骨基质降解、软骨组织退变。同时 lincRNA-GAS5 使 miR-21 在 OA 患者的关节软骨中表达下调,增强软骨组织的自噬作用^[21]。(6)lincRNA-HOTTIP 在 OA 患者的关节软骨中表达明显上调,抑制整合素蛋白 $\alpha 1$ 的合成,促进关节软骨破坏。整合素 $\alpha 1$ 是软骨内成骨过程中的正调节蛋白,在软骨的生成和骨化过程中发挥重要作用,其能够减轻关节软骨的破坏^[22]。(7)lincRNA-PC-GEM1 在 OA 患者的滑膜细胞中表达明显上调,对人滑膜细胞具有抑制细胞凋亡、减少细胞自噬和促进细胞增殖作用。PC-GEM1 表达上调后会通过内源性竞争作用下调 miR770 的水平,使滑膜细胞的增殖受到了抑制^[23]。(8)lincRNA uc. 343 在 OA 软骨细胞中表达上调。Fu 等^[24]研究显示在 OA 软骨中,lincRNAs 通过差异表达与转录因子 SP1 的协同作用来调控靶基因的表达,如 lincRNA uc. 343 上调并调控 HOXC8 顺式表达。(9)lincRNA-HOTAIR 在 OA 患者关节滑液中表达上调,Zhang 等^[25]发现在动物模型下颌关节炎滑液中 HOTAIR 显著上调,研究进一步发现抑制 HOTAIR 表达能逆转 L-1 β 介导的 MMP1、MMP3 和 MMP9 的表达,此外,抑制 HOTAIR 表达能降低体外 IL-1 β 介导的软骨细胞凋亡,提示 HOTAIR 对下颌关节 OA 软骨细胞有重要的促凋亡作用,为 OA 软骨细胞破坏的机制提供了新线索。

4 小结和展望

lincRNA 是临床医学研究中新兴的热点分子,可以通过不

同的分子生物学机制调控编码基因的表达,参与疾病的信号通路,从而对疾病的发生、发展及治疗有重要作用。从现阶段研究来看,在病变的关节组织中 lincRNAs 是存在差异表达,或在关节病理有关的炎症通路起着重要的调节作用。lincRNAs 表达的变化将可以影响 OA 的发病过程,并且可能是 OA 的病因之一,尽管目前还没有确切的 lincRNA 和 OA 严重程度之间的关系。因此随着研究深入,将确定与 OA 相关 lincRNAs 的作用方式与功能作用,通过关节组织的表达分析确定 lincRNAs 在炎症通路的关键作用。随着进一步认识 lincRNA 在 OA 的重要作用,其多功能性特点使它在 OA 治疗方面有巨大的应用潜力,lincRNA 作为关节炎或关节修复过程中的生物标志物将成为可能。今后的研究成果将判断 lincRNA 是否可以作为预测骨相关疾病(如骨质疏松症)的生物标志物。最近使用 siRNA 的 RNA 干扰治疗取得进展,在动物模型上针对性的抑制 TNF- α 或 NF- κ B 改变了 OA 的疾病进展,研究表明 lincRNAs 可以作为新的 RNA 干扰治疗的靶向目标。因此确定 lincRNA 调节炎症通路的作用模式,以及与关节病理之间的关系,有助于识别新的治疗干预目标,以及发现高危患者人群^[7]。

对于 lincRNA 调节软骨形成的研究仍处于起步阶段,在未来几年,在这方面的研究将显著增加,并为我们提供重要的相关知识,将发现参与调节软骨代谢的新成员,虽然目前还没有研究发现 lincRNAs 如何控制软骨代谢平衡;鉴于 lincRNAs 的数量庞大和细胞定位,试图通过抑制或过表达这些非编码 RNA 作为一种治疗手段来治疗疾病是存在很大挑战。然而,随着技术的发展,可以预期的是,调节体内 lincRNA 表达或功能的有效方法,将很快被发现^[26]。

参考文献

- [1] Marian AJ. Recent developments in cardiovascular genetics and genomics[J]. Circ Res, 2014, 115(7): e11-17.
- [2] Mathieu EL, Belhocine M, Dao LT, et al. Functions of lincRNA in development and diseases[J]. Med Sci, 2014, 30(8/9): 790-796.
- [3] Wan G, Mathur R, Hu X, et al. Long non-coding RNA ANRIL(CDKN2B-AS) is induced by the ATM-E2F1 signaling pathway[J]. Cell Signal, 2013, 25(5): 1086-1095.
- [4] Holdt LM, Beutner F, Scholz M, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(3): 620-627.
- [5] 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(4): 969-978.
- [6] Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, et al. A mammalian pseudogenelincRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics[J]. Elife, 2013, 2(2): e00762.
- [7] Mark JP, Simon WJ. Long non-coding RNAs in the regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(11): 2575-2583.
- [8] Spurlock CF, Tossberg JT, Matlock BK, et al. Methotrexate inhibits Nf κ B activity via long intergenic (noncoding) RNA-p21 induction[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 2947-2957.
- [9] Kojima F, Kapoor M, Kawai S, et al. New insights into eicosanoid biosynthetic pathways: implications for arthritis

- [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2006, 2(2): 277-291.
- [10] Krawczyk M, Emerson BM. p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) activates COX-2 gene expression by occluding repressive NF-kappaB complexes [J]. *Elife*, 2014, 3(3): e01776.
- [11] 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(4): 845-856.
- [12] Jones SW, Brockbank SM, Clements KM, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) modulates key biological pathways associated with OA disease pathology [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(1): 124-131.
- [13] Han Y, Liu Y, Nie L, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Urology*, 2012, 81(1): e1-7.
- [14] Puthanveetil P, Chen S, Feng B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6): 1418-1425.
- [15] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long non-coding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, 341(6147): 789, 792.
- [16] 张飞飞, 沈南, 唐元家. LncRNA NEAT1 参与 TLR2 介导的炎症因子的表达 [J]. *现代免疫学*, 2015, 35(4): 316-321.
- [17] Li Z, Chao TC, Chang KY, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNF- α expression through its interaction with hnRNPL [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(3): 1002-1007.
- [18] Dey BK, Pfeifer K, Dutta A. The H19 long noncoding RNA gives rise to microRNAs miR-675-3p and miR-675-5p to promote skeletal muscle differentiation and regeneration [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(5): 491-501.
- [19] 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*, 2012, 90(10): 1185-1195.
- [20] 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.
- [21] 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(12): 1628-1635.
- [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(12): 2878-2887.
- [23] 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*, 2015, 34(3): 412-418.
- [24] 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(3): 423-432.
- [25] Zhang C, Wang P, Jiang P, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1 β -induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Gene*, 2016, 586(2): 248-253.
- [26] Huynh NP, Anderson BA, Guilak F, et al. Emerging roles for long non-coding RNAs in skeletal biology and disease [J]. *Connect Tissue Res*, 2017, 58(1): 116-141.

(收稿日期: 2017-03-09 修回日期: 2017-05-13)

(上接第 2421 页)

- 压缩性骨折 177 例临床分析 [J]. *海南医学*, 2015, 26(5): 664-666.
- [6] Armbrrecht G, Felsenberg D, Ganswindt M, et al. Vertebral Scheuermann's disease in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(10): 2509-2519.
- [7] Chen D, An ZQ, Song S, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with conservative treatment in patients with chronic painful osteoporotic spinal fractures [J]. *J Clin Neuros*, 2014, 21(3): 473-477.
- [8] 顾宇彤, 张键, 姜晓幸, 等. 微创椎弓根钉对经皮椎体成形术后再骨折的预防作用 [J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(10): 869-874.
- [9] 徐瑞生, 卢海丹, 钱宏, 等. 椎体后凸成形术中高温去神经机制对缓解腰背部疼痛的作用 [J]. *中华创伤杂志*, 2015, 31(10): 903-906.
- [10] 苏祥正, 毛克亚, 刘郑生, 等. 椎体成形术后骨水泥渗漏分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(10): 987-989.
- [11] 丁海, 朱振安, 薛晶, 等. 骨质疏松症对松质骨骨小梁应力与微损伤关系的影响 [J]. *医用生物力学*, 2015, 30(1): 68-73.
- [12] 陈荣国, 代凤雷, 欧先锋, 等. 椎弓根螺钉骨水泥强化修复老年腰椎退变的早期效果 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(35): 5666-5670.
- [13] 张相伟. 骨质疏松椎体压缩性骨折患者脊柱矢状面失平衡的原因分析 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [14] 王连波. 经皮椎弓根固定治疗胸腰椎骨折的临床研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [15] 严飞, 曹泽, 赵理平, 等. 经皮椎体成形、后凸成形术后新发椎体压缩性骨折的危险因素分析 [J]. *山东医药*, 2014, 54(35): 38-40.

(收稿日期: 2017-03-07 修回日期: 2017-05-11)