

- [2] PERFAHL H, JAIN HV, JOSHI T, et al. Hybrid modelling of transarterial chemoembolisation therapies (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):10571.
- [3] SUN X, HOU Z, LI N, et al. MiR-597-5p suppresses the progression of hepatocellular carcinoma via targeting transcriptional enhancer associate domain transcription factor 1 (TEAD1) [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2022, 58(2):96-108.
- [4] 梅孝臣,王娟,王磊,等.微小RNA-597靶向Rab23对肝癌细胞增殖、周期和凋亡的影响[J].中华实验外科杂志,2022,39(2):265-268.
- [5] LLOVET JM, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements [J]. J Hepatol, 2020, 72(2):288-306.
- [6] KIMURA Y, KANEKO R, YANO Y, et al. The prognosis of hepatocellular carcinoma treated with sorafenib in combination with TACE [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(6):1797-1805.
- [7] CHEN Z, REN R, WAN D, et al. Hsa_circ_101555 functions as a competing endogenous RNA of miR-597-5p to promote colorectal cancer progression [J]. Oncogene, 2019, 38(32):6017-6034.
- [8] 周蓓,王婧,李仲洋.miR-597调控FOSL2抑制乳腺癌细胞增殖、迁移及侵袭的研究[J].临床外科杂志,2021,29(3):248-252.
- [9] WEN HL, XU ZM, LIN SY, et al. miR-597-3p inhibits invasion and migration of thyroid carcinoma SW579 cells by targeting RAB23 [J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1):22-28.
- [10] 何兴桢,潘翔,郑培奋.miR-100-5p用于肝癌患者预后判断的临床意义分析[J].浙江医学,2021,43(1):51-55.
- [11] QIU G, XIE K, JIN Z, et al. The multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. Biosci Trends, 2021, 15(3):148-154.
- [12] 贺娟,肖伟利,任志宏,等.血清AFP、CEA与肝癌患者临床病理分期和预后的关系及其诊断价值分析[J].现代生物医学进展,2020,20(8):1501-1505.

(收稿日期:2022-08-24,修回日期:2022-10-07)

引用本文:尹文平,陈丹,包旭佳.长链非编码RNAMIR22HG和微RNA-9-3p在骨关节炎病人血清中的表达及与病情严重程度的相关性[J].安徽医药,2024,28(2):294-298.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.018.

◇临床医学◇



长链非编码RNAMIR22HG和微RNA-9-3p在骨关节炎病人血清中的表达及与病情严重程度的相关性

尹文平^a,陈丹^b,包旭佳^a

作者单位:南充市中医医院,^a骨伤四科,^b内二科,四川 南充 637300

基金项目:南充市市级应用技术与开发专项资金项目(20YFZJ0063)

摘要 目的 探究长链非编码RNA(lncRNA)MIR22HG和微RNA-9-3p(miR-9-3p)在骨关节炎(OA)病人血清中的表达及与病情严重程度的相关性。方法 选取2020年10月至2021年10月在南充市中医医院确诊为OA的病人120例,作为OA组,60例体检健康人群作为对照组;采用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平;Pearson法分析lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的相关性以及二者与视觉模拟(VAS)评分、美国特种外科医院膝关节评分(HSS)以及西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)评分的相关性;绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析lncRNA MIR22HG和miR-9-3p对OA的诊断价值。结果 OA组的血清中lncRNA MIR22HG表达水平显著高于对照组(1.48±0.25比1.01±0.22),miR-9-3p的表达水平显著低于对照组(0.72±0.13比1.05±0.12)($P<0.05$);相关性分析显示,lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平呈负相关关系($P<0.05$);KLⅣ级血清lncRNA MIR22HG的表达水平、VAS评分、WOMAC评分显著高于KLⅢ级和KLⅡ级,KLⅢ级显著高于KLⅡ级($P<0.05$),KLⅣ级血清miR-9-3p的表达水平、HSS评分显著低于KLⅢ级和KLⅡ级,KLⅢ级显著低于KLⅡ级($P<0.05$);OA病人lncRNA MIR22HG的表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈正相关,与HSS评分呈负相关($P<0.05$);miR-9-3p表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈负相关,与HSS评分呈正相关($P<0.05$);二者联合诊断的AUC高于lncRNA MIR22HG、miR-9-3p单独诊断的AUC值($Z=2.22, P=0.012; Z=1.43, P=0.025$)。结论 OA病人血清中lncRNA MIR22HG表达水平显著升高,miR-9-3p表达水平显著降低,二者与OA病情严重程度密切相关,且对OA具有一定的诊断价值。

关键词 骨关节炎; 长链非编码RNA MIR22HG; 微RNA-9-3p

Expression of lncRNA MIR22HG and miR-9-3p in serum of patients with osteoarthritis and their correlation with disease severity

YIN Wenping^a, CHEN Dan^b, BAO Xujia^a

Author Affiliation:^aBone Injuries,^bInternal Medicine,Nanchong Hospital of Traditional Chinese Medicine,Nanchong, Sichuan 637300,China

Abstract Objective To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) MIR22HG and miR-9-3p in serum of patients with osteoarthritis (OA) and their correlation with disease severity. **Methods** From October 2020 to October 2021, 120 patients diagnosed with OA in Nanchong Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the OA group, and 60 healthy people with physical examination as the control group. The expression levels of serum lncRNA MIR22HG and miR-9-3p were detected by qRT-PCR; Pearson method was used to analyze the correlation between lncRNA MIR22HG and miR-9-3p and their correlation with VAS score, HSS score and WOMAC score; ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of lncRNA MIR22HG and miR-9-3p for OA. **Results** The expression level of lncRNA MIR22HG in serum of OA group was greatly higher than that of control group (1.48 ± 0.25 vs. 1.01 ± 0.22), and the expression level of miR-9-3p was greatly lower than that of control group (0.72 ± 0.13 vs. 1.05 ± 0.12) ($P < 0.05$); correlation analysis showed that the expression levels of lncRNA MIR22HG and miR-9-3p were negatively correlated ($P < 0.05$); the expression level of serum lncRNA MIR22HG, VAS score and WOMAC score in KL grade IV were greatly higher than those in KL grade III and KL grade II, and KL grade III were greatly higher than KL grade II ($P < 0.05$), the expression level of serum miR-9-3p and HSS score in KL grade IV were greatly lower than those in KL grade III and KL grade II, and KL grade III were greatly lower than KL grade II ($P < 0.05$); the expression level of lncRNA MIR22HG in OA patients was positively correlated with VAS score and WOMAC score, and negatively correlated with HSS score ($P < 0.05$); the expression level of miR-9-3p was negatively correlated with VAS score and WOMAC score, and positively correlated with HSS score ($P < 0.05$); the AUC of combined diagnosis was higher than that of lncRNA MIR22HG and miR-9-3p alone ($Z = 2.22, P = 0.012; Z = 1.43, P = 0.025$). **Conclusion** The expression level of lncRNA MIR22HG in serum of patients with OA is greatly increased, and the expression level of miR-9-3p is greatly decreased, they are closely related to the severity of OA, and have certain diagnostic value for OA.

Keywords Osteoarthritis; lncRNA MIR22HG; miR-9-3p

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是最常见的关节退行性疾病之一,其特点是软骨逐渐退化,软骨下骨增厚,骨刺形成增加^[1]。OA病人的身体和经济负担是巨大的,随着人口老龄化,其影响到总人口的15%,而60岁以上的老年人口占50%^[2]。因此,探索与OA相关的生物标志物对OA的治疗十分重要。长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 作为一组核苷酸长度大于200的非编码RNA,已被证实与多种疾病的发病机制有关,越来越多的研究表明,大量lncRNA异位表达于OA软骨中,参与了OA的发生发展^[3]。MIR22HG是最近发现的一种lncRNA,被发现与许多癌症的发生和进展有关^[4]。研究发现,MIR22HG在受损的膝关节软骨中显著上调^[5]。miRNA是非编码小分子RNA,可以调节细胞的增殖、分化和凋亡^[6]。miR-9-3p是具有多种功能的miRNA,在细胞炎症、增殖以及分化过程中起关键的调控作用^[7]。有研究证实miR-9在OA中低表达,是OA的潜在保护因子^[8]。因此推测lncRNA MIR22HG和miR-9-3p可能与OA的发生、发展存在联系。本研究通过检测OA病人与健康体检者血清lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平,探讨lncRNA MIR22HG和miR-9-3p与病情严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月至2021年10月在南充市中医医院确诊为OA的病人120例,为OA组,采用随机数字表法选择体检健康者60例为对照组。由两名影像学专家对OA病人严重程度进行膝

关节骨性关节炎(KL)分级,如果出现意见不同,则由更高职称的影像学专家进行判定。影像KL分级分为I级到IV级,本研究OA病人为II级34例,出现少量骨赘,存在关节间隙变窄;III级42例,骨赘增生比II级多,软骨硬化,间隙变窄;IV级44例,关节间隙狭窄或基本消失,有明显的畸形现象^[9]。研究已经通过南充市中医医院伦理委员会审核批准(批号2020-0812),所有病人均知情并签署知情同意书。纳入标准:(1)符合OA诊断及治疗指南的诊断金标准^[10];(2)符合OA的临床和影像学诊断标准;(3)存在骨摩擦音,骨关节疼痛持续近1个月。排除标准:(1)其他慢性疾病或其他炎症性疾病者;(2)既往曾有继发性关节炎或创伤性关节炎病人;(3)患有自身免疫性疾病者;(4)病人伴有精神疾病或认知功能障碍,无法配合完成本研究。一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 骨关节炎(OA)组与健康对照一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)/例	BMI/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)
对照组	60	57.25±6.20	35/25	25.32±4.23
OA组	120	58.05±6.68	74/46	26.41±4.66
$t(\chi^2)$ 值		0.78	(0.19)	1.52
P值		0.439	0.666	0.129
KL II级	34	57.24±6.50	19/15	26.32±4.56
KL III级	42	58.12±6.70	28/14	26.41±4.66
KL IV级	44	58.62±6.80	27/17	26.49±4.74
$F(\chi^2)$ 值		0.41	(0.93)	0.01
P值		0.663	0.629	0.987

注: BMI为身体质量指数, KL为膝关节骨性关节炎。

1.2 评分方法 对OA病人进行视觉模拟评分(VAS)、美国特种外科医院膝关节评分(HSS)、西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)。VAS评分为0~10分,0分无痛,3分以下有轻微疼痛,4~6分疼痛到影响睡眠,7~10分病人疼痛难忍,分值越高越严重;HSS评分分为5个等级,共计100分,≥86为优秀,75~85为良好,60~74为中,<60为差,分值越低越严重;WOMAC评分是由关节疼痛、僵硬和功能三个方面构成,共有24个问题,每个问题分值为0~4,分值越高越严重^[10]。

1.3 lncRNA MIR22HG 和 miR-9-3p 水平检测方法 OA组病人于入院后第2天清晨,对照组于体检当天清晨分别取其静脉血3 mL,离心,分离上清,将血清于-80 °C储存,避免反复冻融影响实验。采用TRIzol试剂(货号Invitrogen,上海文彻生物科技有限公司)提取血清的总RNA。使用SYBR Premix Ex Taq试剂盒(货号DRR041A,日本Takara公司)对分离的RNA进行逆转录。使用SYBR Green PCR Master Mix(货号CD-06271-ML,武汉纯度生物科技有限公司)在荧光定量PCR仪(美国ABI-7300)中进行实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)。以U6和GAPDH作为内部对照。二者表达水平用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法估算。本研究中用于qRT-PCR的引物序列如表2所示,引物由上海杏园瑞民生物工程有限公司合成。

表2 qRT-PCR引物序列

引物名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
lncRNA MIR22HG	AAGTTGGAGAGCCTTT- GCCC	CGCACTATGCTGCCA- CATCT
miR-9-3p	GCGGCGGATAAAGCTA- GATAAC	ATCCAGTGCAGGGTCC- GAGG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGC- GT
GAPDH	GGAGCGAGATCCCTC- CAAAAT	GGCTGTTGTCATACTTCT- CATCG

注:lncRNA为长链非编码RNA,miR-9-3p为微RNA-9-3p,GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

1.4 统计学方法 数据处理使用SPSS 25.0软件完成。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验分析;三组间的比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson法分析OA病人血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的相关性以及二者与VAS评分、HSS评分和WOMAC评分等指标的相关性;受试者操作特征(ROC)曲线分析血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p对OA的诊

断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OA组和对照组血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平比较 OA组的血清中lncRNA MIR22HG的表达水平显著高于对照组,miR-9-3p的表达水平显著低于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 OA组和对照组血清中lncRNA MIR22HG、miR-9-3p的表达水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	lncRNA MIR22HG	miR-9-3p
对照组	60	1.01±0.22	1.05±0.12
OA组	120	1.48±0.25	0.72±0.13
t 值		12.36	16.46
P 值		<0.001	<0.001

注:lncRNA为长链非编码RNA,miR-9-3p为微RNA-9-3p。

2.2 血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平相关性 相关性分析结果显示,OA组病人血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平呈负相关关系($r = -0.44, P < 0.001$)。如图1所示。

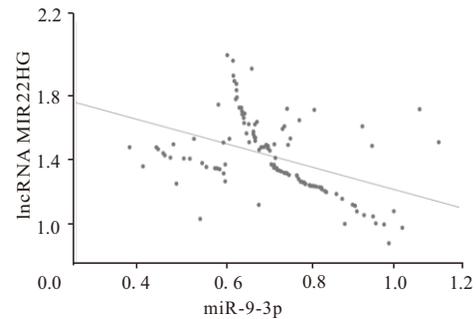


图1 血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平相关性

2.3 病情严重程度不同的OA病人血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平比较 KL IV级血清lncRNA MIR22HG的表达水平显著高于KL III级和KL II级($q = 5.22, P = 0.045; q = 8.39, P < 0.001$), KL III级表达水平显著高于KL II级($q = 3.42, P = 0.001$); KL IV级血清miR-9-3p的表达水平显著低于KL III级和KL II级($q = 8.31, P < 0.001; q = 12.26, P < 0.001$), KL III级表达水平显著低于KL II级($q = 4.37, P = 0.007$)。见表4。

2.4 病情严重程度不同的OA病人的VAS评分、HSS评分以及WOMAC评分 KL IV级病人的VAS评分和WOMAC评分显著高于KL III级和KL II级($q = 6.68, P < 0.001; q = 9.86, P < 0.001$ 和 $q = 3.84, P = 0.021; q = 7.36, P < 0.001$), KL III级病人评分显著高于KL II级($q = 3.51, P = 0.038$ 和 $q = 3.69, P = 0.027$); KL IV级病人的HSS评分显著低于KL III级和KL II级

表4 病情严重程度不同的OA病人血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	lncRNA MIR22HG	miR-9-3p
KL II级	34	1.31±0.24	0.84±0.10
KL III级	42	1.45±0.25 ^①	0.75±0.13 ^①
KL IV级	44	1.65±0.26 ^{①②}	0.59±0.14 ^{①②}
F值		18.18	39.82
P值		<0.001	<0.001

注:lncRNA为长链非编码RNA,miR-9-3p为微RNA-9-3p,KL为膝关节骨性关节炎。

①与KL II级比较, $P<0.05$ 。②与KL III级比较, $P<0.05$ 。

($q=5.88, P<0.001$ 和 $q=10.35, P<0.001$),KL III级病人评分显著低于KL II级($q=4.75, P=0.003$)。见表5。

表5 病情严重程度不同的OA病人的VAS评分、HSS评分以及WOMAC评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS评分	HSS评分	WOMAC评分
KL II级	34	4.89±0.45	72.19±7.34	60.12±7.12
KL III级	42	5.21±0.56 ^①	66.66±7.11 ^①	64.56±7.25 ^①
KL IV级	44	5.78±0.63 ^{①②}	60.25±7.02 ^{①②}	68.88±7.66 ^{①②}
F值		25.72	27.18	13.62
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:VAS为视觉模拟评分,HSS为美国特种外科医院膝关节评分,WOMAC为西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表,KL为膝关节骨性关节炎。

①与KL II级比较, $P<0.05$ 。②与KL III级比较, $P<0.05$ 。

2.5 OA病人血清lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平与VAS评分、HSS评分以及WOMAC评分的相关性分析 相关性分析显示,OA病人血清lncRNA MIR22HG的表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈正相关($P<0.05$),与HSS评分呈负相关($P<0.05$);miR-9-3p表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈负相关($P<0.05$),与HSS评分呈正相关($P<0.05$)。见表6。

表6 OA病人血清lncRNA MIR22HG和miR-9-3p表达水平与VAS评分、HSS评分以及WOMAC评分的相关性分析

评分	lncRNA MIR22HG		miR-9-3p	
	r值	P值	r值	P值
VAS评分	0.42	<0.001	-0.56	<0.001
HSS评分	-0.51	<0.001	0.57	<0.001
WOMAC评分	0.52	<0.001	-0.47	<0.001

注:lncRNA为长链非编码RNA,miR-9-3p为微RNA-9-3p,VAS为视觉模拟评分,HSS为美国特种外科医院膝关节评分,WOMAC为西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表。

2.6 ROC曲线分析血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p对OA的诊断价值 ROC曲线显示,lncRNA MIR22HG和miR-9-3p诊断OA发生的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为[0.89, 95%CI:(0.84,0.94)]和[0.84,95%CI:(0.81,0.91)],

灵敏度分别为87.50%和85.80%,特异度分别为78.30%和91.70%。两者联合诊断AP的AUC为[0.95,95%CI:(0.92,0.98)],其灵敏度、特异度分别为89.50%和77.30%,其中二者联合诊断的AUC高于lncRNA MIR22HG、miR-9-3p单独诊断的AUC值($Z=2.22, P=0.012; Z=1.43, P=0.025$)。

3 讨论

OA是人类最常见的关节疾病,临床表现为疼痛、活动受限和不同严重程度的炎症,宏观上表现为关节软骨的逐渐退化^[11-12]。OA以软骨完整性进行性丧失和关节间隙狭窄为典型,是全世界范围内导致疼痛、残疾和缩短工作寿命的主要原因^[13]。不幸的是,目前还没有有效的治疗方法可以改变疾病的进展。因此,寻找对OA疾病诊断以及治疗的生物标志物具有重要的意义。

研究表明lncRNA与OA的发病密切相关,与正常的骨关节相比,在OA关节异常表达的lncRNA大约有1700~4700种^[14]。lncRNA可以调节软骨细胞功能、软骨基质代谢、滑膜细胞功能和周围血管增生,在OA的发病过程发挥重要的作用^[15]。研究表明在OA病人血清中lncRNA MIR22HG显著高表达,lncRNA MIR22HG的抑制可降低细胞凋亡和软骨基质降解,表明lncRNA MIR22HG在OA发病机制中发挥了重要作用^[16]。MIR22HG在OA关节软骨中过表达,可能是OA进展的重要因素,MIR22HG通过PTEN/AKT通路促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)成骨分化^[17]。本次研究发现,OA组的血清中lncRNA MIR22HG的表达水平显著高于对照组;KL IV级血清lncRNA MIR22HG的表达水平、VAS评分、WOMAC评分显著高于KL III级和KL II级,KL III级显著高于KL II级;KL IV级病人的HSS评分显著低于KL III级和KL II级,KL III级病人评分显著低于KL II级,提示VAS评分、WOMAC评分越高、HSS评分越低,OA病人病情越严重,lncRNA MIR22HG的表达水平与OA严重程度有关,MIR22HG的表达水平越高,OA影像KL分级就越重,关节症状体征越明显;OA病人血清lncRNA MIR22HG的表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈正相关,与HSS评分呈负相关;提示lncRNA MIR22HG与OA病人的病情严重程度存在联系,可以作为评估OA病情的潜在生物学指标。

MicroRNAs是一种小的、高度保守的RNA,被认为可以快速调节细胞对环境条件变化的反应,如细

胞分化、癌症发展、炎症或缺氧应激^[18]。miRNAs与OA的发病过程,如骨代谢、炎症以及软骨内稳态有关^[19]。研究表明miR-140、miR-9和miR-146a在骨骼发育过程中发挥重要的作用,与正常的组织相比,在OA病人软骨组织中,miR-140、miR-9和miR-146a的表达量是减少的^[20]。目前的研究中,发现miR-9通过成纤维细胞样滑膜细胞中的NF- κ B1-RANKL通路抑制关节炎,除此之外,MIR22HG还通过miR-9-3p/ADAMTS5通路参与调节细胞增殖、凋亡和软骨基质退变^[21]。本次研究表明,OA组miR-9-3p的表达水平显著低于对照组;KL IV级血清miR-9-3p的表达水平显著低于KL III级和KL II级,KL III级表达水平显著低于KL II级,提示miR-9-3p的表达水平越低,OA影像KL分级就越重,关节症状体征越明显;miR-9-3p表达水平与VAS评分、WOMAC评分均呈负相关,与HSS评分呈正相关,表明miR-9-3p在一定程度上参与OA的发生,miR-9-3p表达与病情严重程度密切相关。

研究结果显示,OA组病人血清中lncRNA MIR22HG和miR-9-3p的表达水平呈负相关关系,表明二者共同参与OA的发生,二者联合诊断的AUC高于单独诊断值,推测lncRNA MIR22HG和miR-9-3p对OA的诊断具有一定的价值。

综上所述,OA病人血清中lncRNA MIR22HG表达水平显著增加,而miR-9-3p表达水平显著降低,二者表达呈负相关,二者与病情严重程度密切相关。由于OA的作用机制比较复杂,研究结果有待更加深入的研究来证实。

参考文献

- [1] 范峥睿,马剑雄,赵兴文,等.基于CT三维重建分析距骨软骨下骨囊肿形态学及分布特点[J].中华创伤杂志,2022,38(2):125-129.
- [2] 张虎林,喻琳,王亮,等.膝骨性关节炎关键信号通路的研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2021,29(10):84-88.
- [3] 谢锦伟,鲁凌云,余希杰.细胞衰老在骨关节炎发病机制中的研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2021,35(4):519-526.
- [4] LIAO XB, WEN LB, LUO LQ. The effect and mechanism of lncRNA NR2F1-As1 / miR-493-5p / MAP3K2 axis in the progression of gastric cancer [J]. J Oncol, 2021, 2021: 3881932. DOI: 10.1155/2021/3881932.
- [5] LONG H, LI Q, XIAO Z, et al. lncRNA MIR22HG promotes osteoarthritis progression via regulating miR-9-3p/ADAMTS5 pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1):3148-3158.
- [6] 徐立,张旭然,张森.microRNA-448对类风湿关节炎滑膜细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J].现代医学,2021,49(11):1290-1296.
- [7] 崔帅帅,杨晓红.miRNA在骨髓间充质干细胞自我更新,多向分化及命运和功能调控中的作用[J].中国组织工程研究,2022,26(1):101-105.
- [8] 王友庆,许瑜佳,殷丽娟,等.miR-9靶向糖原合成酶激酶-3 β -Wnt/ β -catenin影响骨关节炎软骨基质降解的研究[J].中华风湿病学杂志,2021,25(6):383-388.
- [9] 冯要菊.类风湿关节炎相关间质性肺疾病患者血生化指标水平及CT影像特点分析[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(2):41-43,87.
- [10] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [11] 薛若雪,汤苏安,阮光峰,等.长链非编码RNAs靶向软骨炎症信号通路调节骨关节炎的研究进展[J].中国药理学通报,2022,38(1):1-5.
- [12] 张健哲,杨永菊,关雪峰.基于调控软骨细胞代谢的中药牛膝防治骨关节炎的药效物质基础和作用机制研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(1):147-153.
- [13] 罗安玉,刘瀚霖,谢小飞,等.TGF- β 1和BMP2在骨关节炎患者的关节软骨细胞中诱导的代谢特征[J].中国免疫学杂志,2020,36(15):1884-1888.
- [14] XU J, SHAO T, SONG M, et al. MIR22HG acts as a tumor suppressor via TGF β /SMAD signaling and facilitates immunotherapy in colorectal cancer [J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1):1-15.
- [15] 杨羽淇,刘楠楠.lncRNA-H19通过促进成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)活性参与胶原蛋白诱导关节炎(CIA)小鼠滑膜炎进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(10):865-871.
- [16] CHEN ZB, CAO WL, SU K, et al. MIR22HG inhibits cell growth, migration and invasion through regulating the miR-24-3p/p27kip1 axis in thyroid papillary carcinomas [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13):5851-5862.
- [17] JIN C, JIA L, TANG Z, et al. Long non-coding RNA MIR22HG promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via PTEN/ AKT pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7):601.
- [18] 李钊,蔡玉强.骨源性外泌体miRNAs主要物理特性及在骨重建和骨代谢中的应用潜力[J].中国组织工程研究,2021,25(29):4697-4702.
- [19] TU J, HUANG W, ZHANG W, et al. The emerging role of lncRNAs in chondrocytes from osteoarthritis patients [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110642. DOI: 10.1016/j. biopha.2020.110642.
- [20] VALERA VA, PARRA-MEDINA R, WALTER BA, et al. microRNA expression profiling in young prostate cancer patients [J]. Journal of Cancer, 2020, 11(14):4106-4114.
- [21] CUI Z, AN X, LI J, et al. lncRNA MIR22HG negatively regulates miR-141-3p to enhance DAPK1 expression and inhibits endometrial carcinoma cells proliferation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104:223-228.

(收稿日期:2022-07-18,修回日期:2022-09-10)