

· 综述 ·

miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路延缓骨关节炎的作用及机制

刘建军¹ 李元贞¹ 王多贤¹ 陈欣^{1,2} 齐伟² 韩宪富² 谢兴文^{1,2*}

1.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000

2.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1523-05

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)作为慢性低度炎症性疾病,对它的研究一直是重点和难点,因此如何延缓 OA 的进展成为最主要的问题。miR-146a 作为维持软骨稳态的关键调节因子,其表达的变化对软骨退变和炎症具有调节作用。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear Factor- κ B, NF- κ B)信号通路通过调节免疫炎症反应,维持软骨代谢稳态。虽然 miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路延缓 OA 已有研究,但是具体作用机制仍然不完善。本研究通过 miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路对炎症及软骨退变方面的综述,为 OA 的治疗提供理论依据和潜在分子靶标。

关键词: 骨关节炎;miR-146a;TLR4/NF- κ B 信号通路;研究进展

The effect and mechanism of miR-146a mediating TLR4/NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis

LIU Jianjun¹, LI Yuanzhen^{1,2}, WANG Duoxian¹, CHEN Xin^{1,2}, QI Wei², HAN Xianfu², XIE Xingwen^{1,2*}

1.The Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author; XIE Xingwen, Email: 827975272@qq.com

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a chronic low-grade inflammatory disease. It has always been the focus and difficulty. How to delay the progress of OA has become the most important problem. As a key regulator to maintain cartilage homeostasis, miR-146a has a regulatory effect on cartilage degeneration and inflammation. Toll-like receptor 4 (TLR4) / Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway maintains the metabolic homeostasis of cartilage by regulating immune and inflammatory responses. Although it has been studied that miR-146a mediates TLR4/NF- κ B signaling pathway to delay OA, the specific mechanism is still not perfectly understood. This study reviews the effects of miR-146a on inflammatory factors, chondrocyte apoptosis, and cartilage extracellular matrix degradation through TLR4/NF- κ B signaling pathway, so as to provide theoretical basis and potential molecular targets for the treatment of OA.

Key words: osteoarthritis; miR-146a; TLR4/NF- κ B signaling pathway; research progress

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是以受累关节肿胀、疼痛、畸形为主要症状的临床常见病,好发于 50 岁至 70 岁之间的中老年人^[1]。随着老龄化社会进

程,OA 表现出高发病、高致残、治疗周期长的特点,不仅影响患者的生活质量,而且还增加额外医疗支出^[2]。目前其发病机制尚未明确,研究证明,TLR4/NF- κ B 信号通路与 OA 低度慢性炎症发病机制密切相关^[3-4]。随着 OA 的发生,炎症因子调控 TLR4/NF- κ B 信号通路关键分子促进关节滑膜、软骨免疫炎症循环,导致关节慢性低度炎症反应,加速 OA 进程^[5]。研究发现,miR-146a 是固有免疫炎症反应关系密切的 miRNA 成员之一,在 OA 进程中发挥重要作用,负反馈调节软骨细胞的凋亡以及机体炎症因

基金项目:甘肃省卫生健康行业科研项目(CSWSKY-2021-009);兰州市城关区科技计划项目(2020-2-2-7);甘肃中医药大学附属医院院内创新基金(gzfy-2020-24);甘肃省科技计划资助(20JR5RA129);兰州市科技发展指导性计划项目(2022-20-91);甘肃省青年科技基金计划(20JR10RA345)

* 通信作者:谢兴文,Email:827975272@qq.com

子的释放,延缓 OA 发生发展^[6-10]。因此,通过对 miR-146a 调控 TLR4/NF- κ B 信号通路相关机制进行研究,进一步了解 OA 的发病机制,为靶向治疗 OA 提供新的治疗策略。

1 miR-146a 对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响

1.1 miR-146a

微小 RNAs (microRNAs, miRNAs) 是一类约 18~25 个核苷酸组成的保守型非编码短链 RNA 序列,主要通过靶向结合 mRNAs 的 3'-非翻译区 (UTR) 参与基因表达,引起靶基因 mRNAs 的降解、抑制 mRNAs 转化为蛋白质^[11]。miR 参与了多种疾病细胞衰老和细胞信号级联的调控过程^[12]。其中,miR-146 是与固有免疫炎症反应密切相关的 miRNAs 家族成员之一^[13]。miR-146 通过 TLR4、MyD88、NF- κ B 和 Akt 等信号通路抑制机体炎症因子的产生,参与了多系统免疫炎症相关疾病的发生与发展,如固有免疫、炎症反应、细胞分化、癌症以及其他类型的疾病^[14]。miR-146 家族明星分子 miR-146a 和 miR-146b 在不同物种中具有高度保守性。人 miR-146a 源于 5 号染色体 LOC285628 基因的第 2 个外显子区域调控机体炎症性病变^[15]。研究和探索 miR-146a 在调控炎症反应循环链的作用机制,可以为 OA 的治疗提供靶点和新思路^[16-17]。

1.2 miR-146a 调控 TLR4/NF- κ B 信号通路

OA 病理过程中软骨细胞程序性死亡产生损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 活化的固有免疫细胞 Toll 样受体 (TLRs) 家族成员及髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)。NF- κ B 是 TLR4 蛋白下游负责调解炎症的枢纽信号蛋白,无致病原侵袭的生理状态下 NF- κ B 二聚体可与 I κ B (抑制蛋白) 结合组成三聚体,使蛋白失活。当致病原侵袭机体或细胞后形成 DAMPs 被固有免疫细胞表面模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 启动固有免疫应答促进炎症性细胞的分泌^[18]。炎症细胞因子加速细胞程序性死亡导致细胞释放 DAMPs,形成炎症恶性循环链^[19]。因此,TLR4、NF- κ B 是免疫炎症信号传导的核心转录因子,参与了 OA 的发病机制,干预该通路能够抑制膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 发展^[20]。研究显示, KOA 退变软骨中 TLR4、NF- κ B 基因及蛋白的表达升高^[21], TLR4/NF- κ B 信号通路介导的自身免疫与 KOA 的

发生、发展密切相关^[22]。小分子药物淫羊藿苷^[23]、连翘苷元^[24]、丹参酮 II A^[25]、白藜芦醇^[26] 等可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥延缓 KOA 的作用。同时,针刺可以抑制 TLR4 及下游 MyD88、NF- κ B 的表达,延缓软骨退变和炎症治疗 OA^[27-29]。因此,通过调控 TLR4/NF- κ B 免疫炎症信号通路可以靶向抑制炎症反应和延缓软骨退变治疗 OA。

miR-146a 是参与炎症应答最重要的 miRNA 之一^[30-31]。研究表明 miR-146a 可通过负反馈调节 TLR4 信号通路 MyD88 募集和活化下游 IL-1 受体相关激酶家族 (interleukin-1 receptor associated kinases, IRAKs) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF-6), 形成 MyD88-IRAKs-TRAF-6 复合体参加信号传导,降低 NF- κ B 靶基因 IKK 的表达水平、抑制炎症因子 (如: IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α) 转录、释放^[32-33]。随着 miR-146a 水平的升高, MyD88 水平会进一步降低,激活的 IKK 则会减少,进一步降低信号通路下游的促炎因子分泌^[34-35]。miR-146a 在参与该循环过程时,作为一种负性炎症介质释放调节剂,调节 TLR4/NF- κ B 信号通路延缓 OA 的进程。所以,我们可以通过促进 miR-146a 的表达,减少 TLR4 及 NF- κ B 的积累,进而调控免疫炎症信号通路来抑制炎症因子和软骨分解代谢因子延缓 OA 的进展。

2 miR-146a 对 OA 的影响

2.1 miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路影响 OA 炎症反应

研究发现, OA 是软骨和滑膜之间的低度炎症正反馈循环疾病^[36-37]。由于关节软骨的退变及磨损产生的坏死细胞、组织碎片释放到关节腔刺激滑膜巨噬细胞和成纤维细胞产生和释放炎症细胞因子和趋化因子等损伤相关分子模式因子 (DAMPs)^[38-39]。DAMPs 激活软骨细胞、成骨细胞和滑膜细胞的表面 TLR4 模式识别受体调控 NF- κ B 信号通路关键转录因子和释放分解代谢因子,导致关节软骨、滑膜炎症反应循环,进一步促进软骨细胞凋亡、软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解,临床表现为软骨退变、关节疼痛等^[40-41]。因此,通过调控炎症反应相关基因表达抑制免疫炎症信号通路,下调炎症因子表达和阻断炎症循环延缓软骨退变。

研究发现, miR-146a 是 OA 炎症反应负调控因

子,能降低炎症因子的表达水平,从而减弱炎症因子对 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活^[42-43]。miR-146a 可以负调控 TLR4/NF- κ B 免疫炎症信号通路,抑制滑膜巨噬细胞和中性粒细胞吞噬坏死的细胞及组织保护软骨细胞^[44]。因此靶向调控 miR-146a 的表达负向抑制炎症因子延缓软骨退变而保护关节退行性改变达到治疗的效果。

2.2 miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路影响 OA 软骨退变

软骨细胞和软骨细胞外基质 (ECM) 是软骨的主要组成,共同维持软骨内稳态平衡。软骨细胞产生胶原蛋白和蛋白聚糖维持软骨 ECM 稳态,软骨 ECM 骨架结构保护软骨细胞并传递化学信号,软骨细胞凋亡与软骨 ECM 降解是软骨退变的生物学标记,也是预防软骨退变的重要靶点。软骨细胞对关节腔内的机械和生化信号的变化非常敏感^[45]。随着衰老及衰老表型分泌趋于积累常导致软骨细胞的外环境发生改变,通过多途径信号通路调节软骨细胞代谢及 ECM 的稳态影响 OA 的病情发展^[46]。其中,TLR4/NF- κ B 免疫炎症信号通路是参与软骨细胞代谢、抗氧化应激过程,调控软骨细胞程序性死亡的重要分子信号通路之一。TLR4/NF- κ B 上调编码 iNOS 和 COX-2 mRNA 表达活化软骨 ECM 重要的降解因子基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)^[4]。MMPs 抑制胶原蛋白和蛋白聚糖的合成,使得细胞外基质层中的 ACAN、COLII 含量降低、MMPs、ADAMTS 基因蛋白表达水平升高导致软骨 ECM 代谢稳态失衡,促进软骨 ECM 降解和软骨细胞凋亡导致软骨破坏现象^[47]。

miR-146a 家族中主要成员有 miR-146a-5p 和 miR-146a-3p^[48],这些成员根据其作用靶基因的性质常被标记为免疫炎症抑制因子,并在多种疾病的病理过程中发挥重要作用^[49]。研究发现,miR-146a-5p 是调节软骨细胞修复和保护软骨延缓软骨退变的保护基因^[50]。miR-146a-5p 通过降低 TRAF6 表达抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,从而保护软骨细胞与细胞外基质,延缓软骨退变。同时 miR-146a-5p 在 OA 关节液中高表达并参与炎性疼痛发生发展^[51]。miR-146a-3p 也参与 OA 早期的发生发展进程。研究发现,miR-146a-3p 上调 OA 大鼠 ACAN、SOX-9、COLII 蛋白表达水平保护软骨 ECM,延缓软骨退变治疗 OA^[52]。杨国红等^[53]报道,miR-146a-3p 能下调 MMP-13 和 COMP 表达延缓早期 OA 病理过程。基于 miR-146a 是延缓软骨退变治疗

OA 的重要靶标基因研究成为热点。启动 miR-146a 下调软骨及滑膜细胞炎症因子的表达及抑制免疫炎症相关信号通路传递延缓 OA 软骨退变和炎症的进展。研究发现,miR-146a 的靶向抑制剂 MALAT1 下调 MMP-13 和 ADAMTS-5 蛋白表达水平,上调 COL2A1 和 ACAN 蛋白表达水平,抑制软骨细胞凋亡治疗 OA^[54]。因此,miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路是抑制炎症反应延缓关节软骨退变重要调控途径。

3 总结及展望

骨关节炎已成为严重的社会负担,严重的病情造成中老年人肢体残疾和经济负担。目前,非甾体类抗炎药是发挥抗炎作用抑制炎症反应减轻患者关节疼痛治疗 OA,但是,长时间服用有消化道出血风险。因此,研究 OA 的病理机制进行早期干预有重要研究意义。低度炎症反应在 OA 软骨退变病理过程中具有关键作用。通过调控炎症相关基因表达能延缓 OA 软骨的破坏病变具有重要的意义。目前越来越多的研究关注 miR-146a 对软骨成分的调控。因此,调控 miR-146a 表达干预免疫炎症信号通路能够延缓软骨退变及抑制炎症反应治疗 OA。针对 OA 低度慢性炎症机制调控 miR-146a 干预免疫炎症反应通路阻断炎症因子循环为改善 OA 病情药物提供更多的选择。miR-146a 通过介导 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制免疫炎症反应,下调炎症因子水平,降低细胞程序性死亡,保护软骨细胞,维持软骨细胞 ECM 稳态是治疗 OA 的可能的分子机制。因此,上调 miR-146a 或者促进 miR-146a 与 TLR4/NF- κ B 信号通路关键蛋白结合的治疗手段或途径可能在 OA 炎症和软骨退变病理中发挥重要作用。日前基于 miR-146a 介导 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗 OA 的治疗药物研究处于理论阶段,对于 OA 作用效果需要进一步实验研究的支持。

【参考文献】

- [1] 黄铭汝,陈俊,陈世益,等.膝关节骨性关节炎运动疗法研究进展[J].中国运动医学杂志,2022,41(4):320-329.
- [2] O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018,32(2):312-326.
- [3] 许亚辉,胡素芹,郭健.外泌体通过 Toll 样受体调节固有免疫的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(21):2584-2591.
- [4] 韩宪富,李宁,谢兴文,等.TLR4/MyD88 信号通路在膝骨关节炎滑膜炎中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(11):

- 1690-1694.
- [5] Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, et al. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434 (1-2):171-179.
- [6] Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(9):e3045.
- [7] 石瑶, 安方玉, 颜春鲁, 等. miR-146a 对慢性骨病骨相关细胞增殖、分化、凋亡调控机制的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(18):2234-2238.
- [8] 谭俊龙, 郑明霞, 刘湘宁, 等. miR-146a 的功能及其靶基因的研究进展 [J]. *生命科学*, 2020, 32(4):387-395.
- [9] Li X, Gibson G, Kim JS, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Gene*, 2011, 480(1-2):34-41.
- [10] 朱嘉豪, 陈婷, 刁欠云. miR-146a 参与不同疾病的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(9):64-70.
- [11] 闫文, 顾玉彪, 谢兴文, 等. microRNA-223 调控 NF- κ B 信号通路干预骨关节炎的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(11):1706-1710.
- [12] 胡玲慧, 李慧, 吴伟. 非编码 RNA 在软骨细胞衰老中作用机制的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(9):1702-1708.
- [13] Li L, Chen XP, Li YJ. MicroRNA-146a and human disease [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 71(4):227-231.
- [14] 徐阳洋, 谢文光, 青玉凤, 等. 微 RNA-146a 在风湿性疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(23):4597-4601.
- [15] Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5):1284-1292.
- [16] 万磊, 刘健, 黄传兵, 等. 消瘀接骨散对骨关节炎患者血瘀状态及 miR146、IL-12 家族的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(6):156-161.
- [17] 陈进城, 林荣, 张圆芳, 等. 基于 miR-146a 调控 NF- κ B 信号通路探讨芍药甘草汤治疗颈型颈椎病颈后肌炎症损伤的作用机制 [J]. *康复学报*, 2020, 30(3):206-211.
- [18] Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010:672395.
- [19] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Cells*, 2019, 8(7):734.
- [20] Piao S, Du W, Wei Y, et al. Protectin DX attenuates IL-1 β -induced inflammation via the AMPK/NF- κ B pathway in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis progression in a rat model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:106043.
- [21] 俞银贤, 陈金伟, 阮琪, 等. TLR4/NF- κ B 在国人膝关节 OA 关节软骨中表达的实验研究 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2015, 12(4):4-7, 81.
- [22] 李梅, 蒋锦梅, 欧大明, 等. 白术多糖对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4):552-557.
- [23] 余永林, 吴家顺, 热合米丁·艾买提, 等. 淫羊藿苷干预脂肪间充质干细胞修复膝骨性关节炎的作用及相关机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3):301-306.
- [24] 胡志源, 曹珊, 陈文明, 等. 连翘苷元通过抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路减轻大鼠骨关节炎软组织损伤和基质降解 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(2):115-121.
- [25] 张金锋, 徐志龙, 吴梦, 等. 丹参酮 II A 通过抑制信号通路延缓膝骨关节炎大鼠软骨退变及抑制局部炎症的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(23):1918-1926.
- [26] 董鑫, 孙应许, 姚嘉诺, 等. 白藜芦醇通过 TLR4 调节自噬发挥抗骨关节炎作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2021, 30(1):7-12.
- [27] 林道冠, 徐桂丽. 基于 miRNA-30b-5p/TLR4/NF- κ B 轴探究针灸改善大鼠膝骨关节炎损伤的实验研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(22):2730-2735.
- [28] 李媛, 徐媛, 陈波, 等. 针灸对骨关节炎软骨损伤的作用及机制研究进展 [J]. *针刺研究*, 2022, 47(9):837-842.
- [29] 赵玉伟, 刘志昂, 车文生, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 炎性轴探讨针灸联合感觉运动训练对膝骨关节炎模型大鼠运动能力的改善作用 [J]. *中医学报*, 2022, 37(2):376-382.
- [30] Li SH, Wu QF. MicroRNAs target on cartilage extracellular matrix degradation of knee osteoarthritis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3):1185-1197.
- [31] Shao J, Ding Z, Peng J, et al. MiR-146a-5p promotes IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis through the TRAF6-mediated NF- κ B pathway [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6):619-630.
- [32] Li X, Kroin JS, Ke R, et al. Altered spinal microRNA-146a and the microRNA-183 cluster contribute to osteoarthritic pain in knee joints [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(12):2512-2522.
- [33] Mao Yizhia, Li Lianga, Luo Zhihong, et al. Chaihu Longgu Muli Decoction relieving temporal lobe epilepsy in rats by inhibiting TLR4 signaling pathway through miR-146a-3p and miR-146a-5p [J]. *Digital Chinese Medicine*, 2022, 5(3):317-325.
- [34] Rousseau JC, Millet M, Croset M, et al. Association of circulating microRNAs with prevalent and incident knee osteoarthritis in women: the OFELY study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):2.
- [35] Huang Y, Wang H, Wang Y, et al. Regulation and mechanism of miR-146 on renal ischemia reperfusion injury [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(1):29-34.
- [36] Chou CH, Jain V, Gibson J, et al. Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10868.
- [37] Lambert C, Zappia J, Sanchez C, et al. The damage-associated molecular patterns (DAMPs) as potential targets to treat osteoarthritis: perspectives from a review of the literature [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7:607186.
- [38] 晏黎, 饶亚华, 黄伟, 等. 损伤相关分子模式与组织修复 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(7):872-877.
- [39] 刘志超, 钱周畅, 王英男, 等. 程序性坏死在骨关节炎病理机制和治疗中的作用 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2022, 51(2):261-265.
- [40] 付长龙, 叶锦霞, 林洁, 等. 新型程序性细胞死亡对骨关节炎软

- 骨基质稳态影响之初探[J].风湿病与关节炎,2020,9(5):55-57+80.
- [41] 卢晓君,熊波涵,杨腾云,等.骨关节炎软骨细胞的新型程序性死亡[J].中国组织工程研究,2023,27(28):4571-4576.
- [42] 周圆家,邹磊,董金波,等.miR-146a/27a 在 SD 大鼠 OA 软骨、滑膜组织中的表达及意义[J].安徽医科大学学报,2015,50(3):275-279.
- [43] 万磊,刘健,黄传兵,等.消除接骨散对骨关节炎患者血瘀状态及 miR146、IL-12 家族的影响[J].中药药理与临床,2021,37(6):156-161.
- [44] 何至,颜端国,严林.人退变椎间盘髓核组织中 miR-146a 的表达及对 NP 细胞增殖、凋亡和炎症细胞因子的影响作用机制[J].现代检验医学杂志,2022,37(1):72-76,118.
- [45] Toh WS, Brittberg M, Farr J, et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis. *Acta Orthop*, 2016,87(Sup363):6-14.
- [46] 徐伟,廖冬发,王娟,等.细胞衰老在骨关节炎中作用的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2022,30(15):1386-1390.
- [47] Latourte A, Cherifi C, Maillet J, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(4):748-755.
- [48] 徐晓荣,王海滨,白晓月,等.miR-146a-3p 靶向 TLR4 减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(7):495-502.
- [49] Ning F, Zhu S, Gao H, et al. NEAT1/miR-146a-3p/TrkB/ShcB axis regulates the development and function of chondrocyte[J]. *Cell Cycle*, 2021,20(20):2174-2194.
- [50] Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, et al. Expression of MicroRNA-146a in osteoarthritis cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 2009,60(4):1035-1041.
- [51] Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010,12(3):R86.
- [52] 杨利斌,杨林,赵恩典,等.miR-106a-5p 过表达对 ACLT 诱导的骨关节炎大鼠软骨退变和细胞外基质降解的修复及血清炎症因子的影响[J].中国免疫学杂志,2021,37(13):1553-1557.
- [53] 杨国红,闵继康,杨红航,等.血浆微小 RNA-146a 在骨关节炎早期诊断中的作用及机制[J].中华实验外科杂志,2017,34(9):1589-1592.
- [54] 宋超,王治,蒲劲松,等.MALAT1 通过调控 miR-146a 减轻关节软骨细胞凋亡和基质降解的研究[J].现代免疫学,2021,41(2):111-117.

(收稿日期:2023-01-19;修回日期:2023-02-27)

(上接第 1522 页)

- [36] Gouloupoulou S, McCarthy CG, Webb RC. Toll-like receptors in the vascular system: sensing the dangers within[J]. *Pharmacol Rev*, 2016,68(1):142-167.
- [37] Hu Z, Xiao M, Cai H, et al. Glycyrrhizin regulates rat TMJOA progression by inhibiting the HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022,26(3):925-936.
- [38] Meng Y, Qiu S, Sun L, Zuo J. Knockdown of exosome mediated lnc PVT1 alleviates lipopolysaccharide induced osteoarthritis progression by mediating the HMGB1/TLR4/NF κ B pathway via miR-93-5p[J]. *Mol Med Rep*, 2020,22(6):5313-5325.
- [39] Heinola T, Kouri VP, Clarijs P, et al. High mobility group box-1 (HMGB-1) in osteoarthritic cartilage[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010,28(4):511-518.
- [40] 梅伟,洪博文,黄桂成.大鼠膝关节炎模型中高迁移率族蛋白 1 的高表达机制[J].南方医科大学学报,2021,41(8):1142-1149.
- [41] Kamiya N, Kim HK. Elevation of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in the Synovial Fluid of Patients With Legg-Calvé-Perthes Disease and Correlation With IL-6[J]. *JBM R Plus*, 2020,5(2):e10429.
- [42] 李渊博,许鹏.高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 与类风湿性关节炎发病的关系[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(8):1128-1132.
- [43] 何峰,于世宾.程序性坏死在颞下颌关节骨关节炎软骨退变中的研究进展[J].口腔医学研究,2021,37(1):15-18.
- [44] Insua-Rodríguez J, Oskarsson T. The extracellular matrix in breast cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016,97:41-55.
- [45] Peng Z, Sun H, Bunpetch V, et al. The regulation of cartilage extracellular matrix homeostasis in joint cartilage degeneration and regeneration[J]. *Biomaterials*, 2021,268:120555.
- [46] Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, et al. Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention[J]. *Biomedicine*, 2022,10(5):1109.
- [47] Toh W.S, Brittberg M, Farr J, et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis[J]. *Acta Orthop*, 2016,87(Sup.363):6-14.
- [48] Wang X, Guo Y, Wang C, et al. MicroRNA-142-3p inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting HMGB1[J]. *Inflammation*, 2016,39(5):1718-1728.
- [49] Lee WJ, Song SY, Roh H, et al. Profibrogenic effect of high-mobility group box protein-1 in human dermal fibroblasts and its excess in keloid tissues[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):8434.
- [50] Li YY, Feng YP, Liu L, et al. Inhibition of HMGB1 suppresses inflammation and catabolism in temporomandibular joint osteoarthritis via NF- κ B signaling pathway[J]. *Eur J Histochem*, 2022,66(3):3357.
- [51] 景嵘月,江悦.新痹痛灵对胶原诱导性关节炎大鼠及其滑膜组织中 HMGB1 mRNA 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):159-162.

(收稿日期:2023-01-04;修回日期:2023-04-07)