doi:10.11659/jjssx.03E024082

·基础研究·

lncRNA NEAT1调控骨关节炎软骨细胞焦亡的机制

唐 捷,张丕军,林 维,李超艺 (海南医科大学第二附属医院关节外科,海南 海口 570311)

[摘 要] **目的** 探讨长链非编码RNA(lncRNA)核富集丰富转录本1(NEAT1)对骨关节炎(OA)软骨细胞焦亡信号轴的影响和潜在机制。**方法** 收集6例OA患者的膝关节软骨组织和6例正常软骨组织。使用TargetScan 7.2和StarBase预测miR-26a与lncRNA NEAT1的靶向关系,双荧光素酶报告基因实验验证lncRNA NEAT1与miR-26a的靶向调控作用。将培养的软骨细胞系分为对照组(不进行药物干预)、IL-1β组(添加10 μg/L IL-1β诱导体外OA)、IL-1β+NEAT1-EV组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-EV)、IL-1β+NEAT1-OE组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE)、IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE和50 μg/L的mimic-NC)、IL-1β+NEAT1-OE+mimic组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE和50 μg/L的miR-26a mimic)。qRT-PCR法检测OA软骨组织和细胞中lncRNA NEAT1和miR-26a的表达水平。CCK-8法检测各组细胞的活力,蛋白免疫印迹法检测各组Caspase1和cleaved-Caspase1蛋白表达及细胞焦亡标志物[NOD样受体蛋白3(NLRP3)、白细胞介素18(IL-18)和切割模式的Gasdermin D(cleaved-Gasdermin D)]的表达。**结果** OA软骨组织中lncRNA NEAT1的表达水平高于正常软骨组织($P<0.05$),而miR-26a的表达水平低于正常软骨组织($P<0.05$)。双荧光素酶报告基因实验证实,lncRNA NEAT1与miR-26a具有靶向调控作用。与对照组比较,IL-1β组细胞中lncRNA NEAT1、cleaved-Caspase1、NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D的表达水平均上调($P<0.05$),而miR-26a表达水平下调($P<0.05$),细胞活力降低($P<0.05$)。与IL-1β+NEAT1-EV组比较,IL-1β+NEAT1-OE组细胞中lncRNA NEAT1、cleaved-Caspase1、NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D的表达水平均上调($P<0.05$),而miR-26a表达水平下调($P<0.05$),细胞活力下降($P<0.05$)。与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,IL-1β+NEAT1-OE+mimic组细胞中cleaved-Caspase1、NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D的表达水平均下调($P<0.05$),而miR-26a表达水平上调($P<0.05$),细胞活力升高($P<0.05$)。**结论** lncRNA NEAT1通过靶向抑制miR-26a激活OA软骨细胞中Caspase1介导的焦亡信号轴。

[关键词] lncRNA NEAT1;miR-26a;骨关节炎;软骨细胞;半胱天冬酶1;细胞焦亡信号轴

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-15

Mechanism of lncRNA NEAT1 regulating chondrocyte pyroptosis in osteoarthritis

TANG Jie, ZHANG Pi-jun, LIN Wei, LI Chao-yi (Department of Joint Surgery, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of long non-coding RNA (lncRNA) nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) on the chondrocyte pyroptosis signaling axis in osteoarthritis (OA) and its potential mechanism. **Methods** Knee joint cartilage tissues were collected from 6 OA patients and 6 healthy individuals. The targeting relationship between miR-26a and lncRNA NEAT1 was predicted by TargetScan 7.2 and StarBase, and the targeting regulatory effect of lncRNA NEAT1 and miR-26a was verified by dual luciferase reporter assays. The cultured chondrocyte lines were divided into the control group (without drug intervention), IL-1β group (with 10 μg/L of IL-1β for inducing OA in vitro), IL-1β+NEAT1-EV group (with 10 μg/L of IL-1β and transfected with 20 μg/L of NEAT1-EV), IL-1β+NEAT1-OE group (with 10 μg/L of IL-1β and transfected with 20 μg/L of NEAT1-OE), IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC (with 10 μg/L of IL-1β and co-transfected with 20 μg/L of NEAT1-OE and 50 μg/L of mimic-NC), and IL-1β+NEAT1-OE+mimic (with 10 μg/L of IL-1β and co-transfected with 20 μg/L of NEAT1-OE and 50 μg/L of miR-26a mimic). The expression levels of lncRNA NEAT1 and miR-26a in OA cartilage tissues and cells were detected using qRT-PCR. The cell viability was determined using CCK-8 assay. The expression of Caspase1 and cleaved-Caspase1, as well as the pyroptosis markers [NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3), interleukin-18 (IL-18) and cleaved-Gasdermin D] were detected using Western blot. **Results** In the OA cartilage tissue, the expression level of lncRNA NEAT1 was higher than that in the normal cartilage tissue, while the expression level of miR-26a was lower than that in the normal cartilage group ($P<0.05$). The dual luciferase reporter assays confirmed the targeted regulatory effect of lncRNA NEAT1 and miR-26a. Compared with the control group, the IL-1β group showed upregulation of lncRNA NEAT1, cleaved-Caspase1, NLRP3, IL-18, and cleaved-Gasdermin D expression levels ($P<0.05$), downregulation of miR-26a expression level ($P<0.05$), and a decrease of cell viability ($P<0.05$).

[基金项目] 海南省卫生健康行业科研项目(22A200068)

[通信作者] 李超艺,E-mail:li35499015@126.com

Compared with the IL-1β+NEAT1-EV group, the IL-1β+NEAT1-OE group exhibited upregulation of lncRNA NEAT1, cleaved-Caspase1, NLRP3, IL-18, and cleaved-Gasdermin D expression levels (P<0.05), downregulation of miR-26a expression level (P<0.05), and a decrease of cell viability (P<0.05). Compared with the IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC group, the IL-1β+NEAT1-OE+mimic group showed downregulation of cleaved-Caspase1, NLRP3, IL-18, and cleaved-Gasdermin D expression levels, upregulation of miR-26a expression level (P<0.05), and an increase of cell viability (P<0.05). **Conclusion** lncRNA NEAT1 activates the chondrocyte pyroptosis signaling axis mediated by Caspase1 in OA by the targeted inhibition of miR-26a.

Keywords: lncRNA NEAT1; miR-26a; osteoarthritis; chondrocyte; Caspase1; pyroptosis signaling axis

软骨退行性变及软骨细胞异常迁移和增殖引发的关节软骨康复功能障碍与骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发病密切相关[1-3]。长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)是不具有蛋白编码能力的RNA亚群,其可密切调控OA中软骨细胞增殖和凋亡、炎症反应和细胞外基质的合成,从而影响关节软骨的代谢[4-7]。LncRNA核富集丰富转录本1(nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)是一种核限制性lncRNA,可通过与miR-16-5p竞争性结合从而促进软骨细胞凋亡,促进OA进展[8]。细胞焦亡是一种与炎症性死亡有关的新型细胞程序化死亡类型,研究发现lncRNA NEAT1可以通过激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体从而调控滋养细胞和巨噬细胞的焦亡[9-10]。然而,lncRNA NEAT1调控OA软骨细胞焦亡的作用尚不清楚。因此,本研究旨在探讨lncRNA NEAT1对OA软骨细胞焦亡的调控作用和潜在机制,以期为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集我院行全膝关节置换术的6例OA患者的临床软骨组织标本,其中男3例、女3例,平均年龄(63.21±2.03)岁。OA的诊断依据《2019年美国风湿病学会/关节炎基金会手部、髋关节和膝关节骨关节炎管理指南》制定的标准[11]。取于我院行全髋关节置换术的6例股骨颈骨折患者的正常软骨组织标本,其中男3例、女3例,平均年龄(62.53±3.08)岁;患者无OA类风湿性关节炎病史,全髋关节置换术后从损伤关节处取关节软骨。软骨组织于-80 ℃的超低温冰箱中保存。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:N2521564),所有涉及人体组织的实验工作均获得患者的书面知情同意。

1.2 试剂与耗材

人正常软骨细胞系购自上海雅吉生物科技有限公司。杜氏改良细胞培养基购自美国ThermoFisher公司。双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自上海吉玛公司。miR-26a mimic(序列5′-UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU-3′)、miR-26a mimic的阴性对照(mimic-NC)及使用pmirGLO载体构建的野生型lncRNA NEAT1荧光素酶报告载体(lncRNA NEAT1野生型)和突变型lncRNA NEAT1荧光素酶报告载体(lncRNA NEAT1突变型)均购自上海吉玛公司。重组白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)购自英国Abcam公司。lncRNA NEAT1表达载体的空质粒(NEAT1-EV)和过表达lncRNA NEAT1的重组质粒(NEAT1-OE)由上海和元生物技术有限公司构建。CCK-8试剂购自上海碧云天生物科技有限公司。兔抗半胱天冬酶1(Caspase 1)、兔抗切割模式的半胱天冬酶(cleaved-Caspase 1)、兔抗NLRP3、兔抗白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)、兔抗切割模式的Gasdermin D(cleaved-Gasdermin D)的一抗和IgG偶联的羊抗兔二抗均购自英国Abcam公司。

1.3 方法

1.3.1 软骨细胞培养 人正常软骨细胞系移至含10%胎牛血清的杜氏改良细胞培养基中,置于37 ℃含有95%空气和5% CO_2的湿润培养箱中培养,每24 h换液1次,待软骨细胞生长至对数期,进行后续实验。

1.3.2 双荧光素酶报告基因实验 使用TargetScan 7.2和StarBase预测miR-26a与lncRNA NEAT1之间的靶向关系,并使用Dual Luciferase®双荧光素酶报告基因检测系统进行验证。将包含预测结合位点的lncRNA NEAT1野生型片段及其突变序列分别克隆至pmirGLO双荧光素酶报告载体(Promega)的多克隆位点,构建lncRNA NEAT1野生型重组载体和lncRNA NEAT1突变型重组载体。按照说明书将OA软骨细胞以2×10⁴个/孔接种于96孔板,待细胞融合度达70%时进行后续实验。将细胞分为mimic-NC组和mimic组,mimic-NC组细胞用lncRNA NEAT1野生型重组载体或lncRNA NEAT1突变型重组载体分别与mimic-NC共转染;mimic组细胞用lncRNA NEAT1野生型重组载体或lncRNA NEAT1突变型重组载体分别与miR-26a mimic共转染。使用Lipofectamine™ 3000作为转染试剂(质粒与转染试剂体积比为3∶1混合)转染6 h,随后更换为完全培养基,继续培养48 h。收集各组细胞并进行

裂解,随后按照Dual-Luciferase® Reporter Assay System说明书操作,加入100 μL Firefly Luciferase Assay Reagent Ⅱ检测萤火虫荧光素酶活性,随后加入100 μL Stop & Glo® Reagent检测海肾(Renilla)荧光素酶活性,以Firefly/Renilla作为相对荧光素酶活性。

1.3.3 细胞分组 将软骨细胞分为对照组(不进行药物干预)、IL-1β组(添加10 μg/L IL-1β诱导体外OA)、IL-1β+NEAT1-EV组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-EV)、IL-1β+NEAT1-OE组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE)、IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE和50 μg/L的mimic-NC)、IL-1β+NEAT1-OE+mimic组(添加10 μg/L IL-1β,联合转染20 μg/L的NEAT1-OE和50 μg/L的miR-26a mimic)。各组处理24 h后收集细胞进行后续实验。

1.3.4 qRT-PCR检测 采用qRT-PCR法检测软骨组织和细胞中lncRNA NEAT1及miR-26a的表达。根据说明书,用TRIzol提取软骨组织和细胞中的总RNA。用qRT-PCR Starter Kit检测lncRNA NEAT1的表达水平,以GAPDH作为内参基因。用RNAiso for Small RNA试剂盒提取软骨组织和细胞中的总miRNA。用miRNA qPCR Starter Kit试剂盒检测miR-26a的表达水平,以U6作为内参基因。采用相对定量$2^{-\triangle\triangle CT}$法进行分析。所有实验重复3次。lncRNA NEAT1正向引物:5′-TGCAAGGAGACTGATACAAT-3′,反向引物:5′-ACGCGCTAAAGCTCGAGGAT-3′;GAPDH正向引物:5′-CGCTCTCTGCTCCTCCTGTTC-3′,反向引物:5′-ATCCGTTGACTCCGACCTTCAC-3′;miR-26a正向引物:5′-GCGGCGGTTCAAGTAATCCAGG-3′,反向引物:5′-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3′;U6正向引物:5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′,反向引物:5′-AACGCTTCAGGAATTTGCGT-3′。

1.3.5 CCK-8法检测细胞活力 各组细胞以1×10^5/孔的密度接种至96孔板。按照CCK-8试剂盒操作说明处理后,每孔加入20 μL CCK-8原液,37 ℃孵育4 h后,使用微孔板分光光度计(GENESYS™140/150,美国ThermoFisher公司)在450 nm波长处测定吸光度值,计算细胞活力。细胞活力(%)=[(实验组OD_{450}−空白组OD_{450})/(对照组OD_{450}−空白组OD_{450})]×100%。

1.3.6 蛋白免疫印迹法检测相关蛋白表达 收集各组细胞,用含有蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液裂解细胞。蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移到聚偏氟乙烯膜上。用5%脱脂乳封闭液封闭膜,然后与兔抗Caspase1(1∶1 500)、cleaved-Caspase1(1∶1 000)、NLRP3(1∶600)、IL-18(1∶800)、cleaved-Gasdermin D(1∶600)的一抗4 ℃孵育过夜。TBST清洗后,将膜与山羊抗兔二抗(1∶20 000)孵育。内参蛋白为GAPDH,用ECL检测系统检测蛋白条带,并用Image J软件进行定量。实验重复3次。

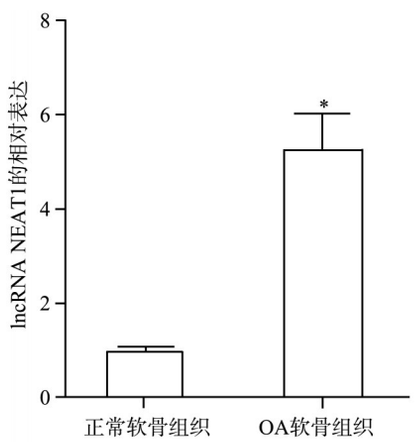
1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用*Students't*检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用*LSD-t*检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA NEAT1在OA软骨组织中的表达

lncRNA NEAT1在OA软骨组织中的表达高于正常软骨组织($P<0.05$),见图1。



*:与正常软骨组织比较,$P<0.05$

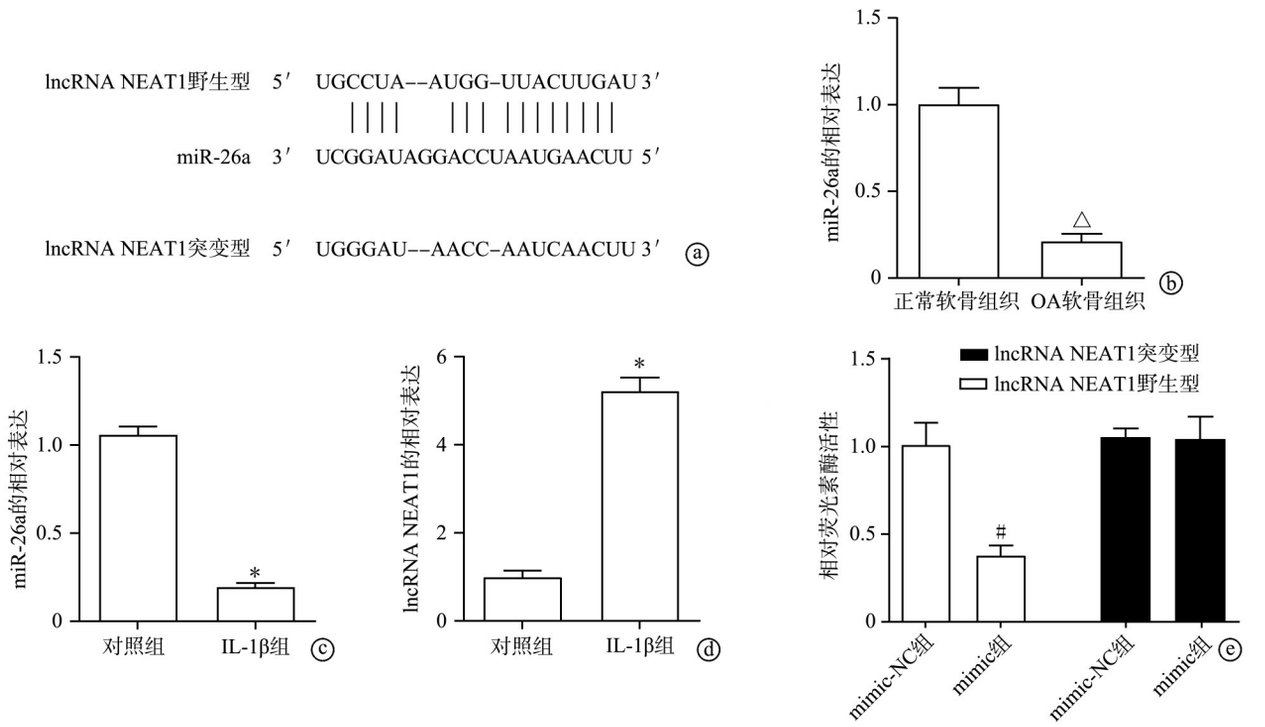
图1 qRT-PCR法检测OA软骨组织和正常软骨组织中lncRNA NEAT1的表达

2.2 lncRNA NEAT1对miR-26a的靶向调控作用

通过生物信息学预测发现,lncRNA NEAT1与miR-26a的序列有多个配对位点,见图2a。miR-26a在OA软骨组织中的表达低于正常软骨组织($P<0.05$),见图2b。IL-1β组细胞中miR-26a的表达明显低于对照组($P<0.05$),lncRNA NEAT1的表达明显高于对照组($P<0.05$),见图2c、d。双荧光素酶报告基因实验检测发现,mimic组细胞中lncRNA NEAT1野生型的荧光素酶活性明显低于mimic-NC组($P<0.05$),而细胞中lncRNA NEAT1突变型的荧光素酶活性与mimic-NC组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图2e。

2.3 lncRNA NEAT1通过调控miR-26a对IL-1β刺激下软骨细胞活力的影响

与对照组比较,IL-1β各处理组细胞中lncRNA NEAT1和miR-26a表达及细胞活力均有显著变化



a:TargetScan V7.2及Starbase生物信息学网站预测lncRNA NEAT1和miR-26a序列的互补配对情况;b:qRT-PCR法检测OA软骨组织和正常软骨组织中miR-26a的表达;c~d:qRT-PCR检测lncRNA NEAT1和miR-26a的表达;e:双荧光素酶报告基因实验验证lncRNA NEAT1与miR-26a的相互关系 △:与正常软骨组织比较,$P<0.05$;*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与mimic-NC组比较,$P<0.05$

图2 lncRNA NEAT1靶向调控miR-26a

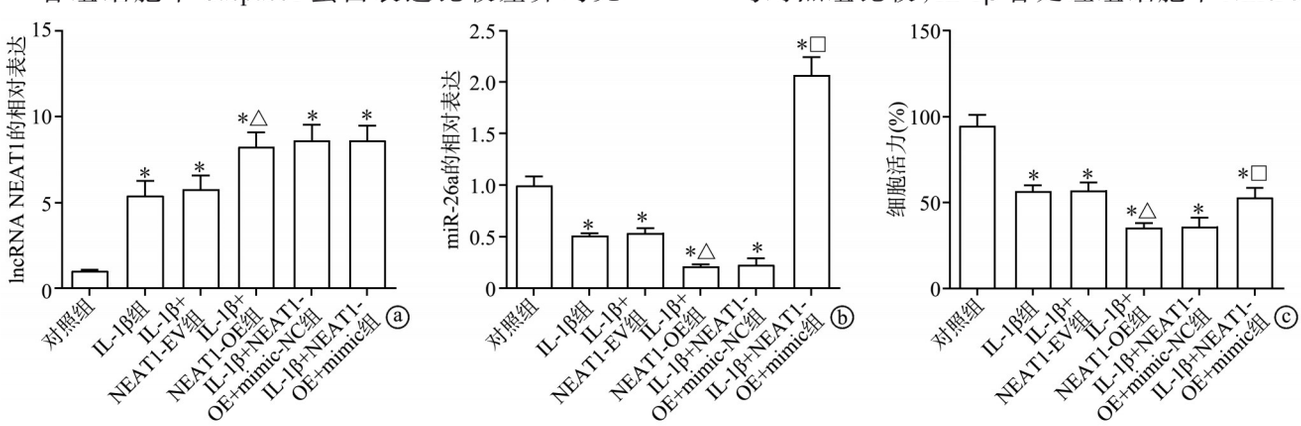
($P<0.05$);与IL-1β+NEAT1-EV组比较,IL-1β+NEAT1-OE组细胞中lncRNA NEAT1表达增加($P<0.05$),而miR-26a表达减少($P<0.05$),细胞活力降低($P<0.05$);与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,IL-1β+NEAT1-OE+mimic组细胞中lncRNA NEAT1表达无显著变化($P>0.05$),而miR-26a表达增加($P<0.05$),细胞活力增高($P<0.05$),见图3。

2.4 lncRNA NEAT1通过调控miR-26a对IL-1β刺激的软骨细胞中Caspase1的影响

各组细胞中Caspase1蛋白表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比较,IL-1β各处理组细胞中cleaved-Caspase1蛋白表达均显著增加($P<0.05$);与IL-1β+NEAT1-EV组比较,IL-1β+NEAT1-OE组细胞中cleaved-Caspase1蛋白表达水平升高($P<0.05$);与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,IL-1β+NEAT1-OE+mimic组细胞中cleaved-Caspase1蛋白表达水平降低($P<0.05$),见图4。

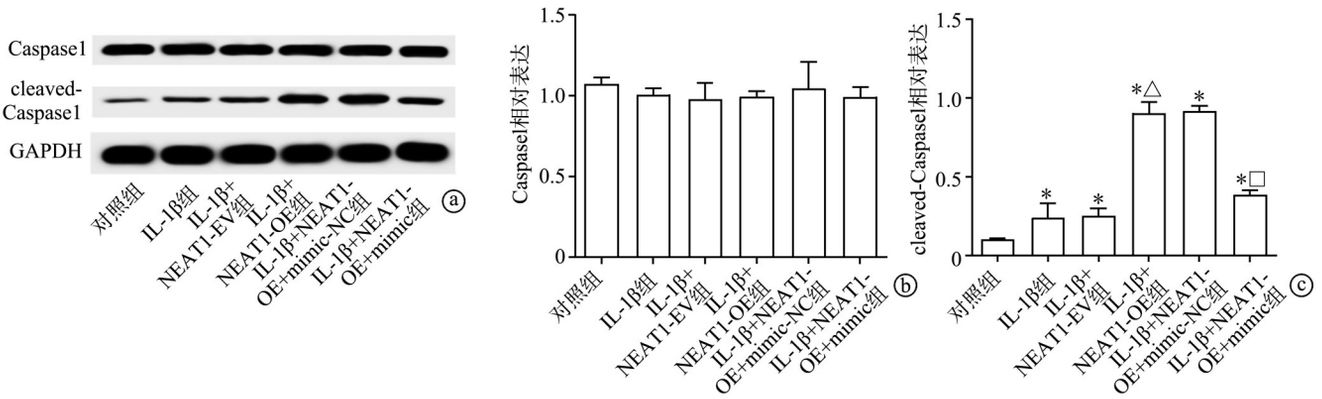
2.5 lncRNA NEAT1通过调控miR-26a对IL-1β刺激的软骨细胞焦亡的影响

与对照组比较,IL-1β各处理组细胞中NLRP3、



a~b:qRT-PCR法检测IL-1β刺激下软骨细胞中lncRNA NEAT1和miR-26a的表达;c:CCK-8法检测IL-1β刺激下软骨细胞活力 *:与对照组比较,$P<0.05$;△:与IL-1β+NEAT1-EV组比较,$P<0.05$;□:与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,$P<0.05$

图3 过表达lncRNA NEAT1联合过表达miR-26a对IL-1β刺激下软骨细胞活力的影响



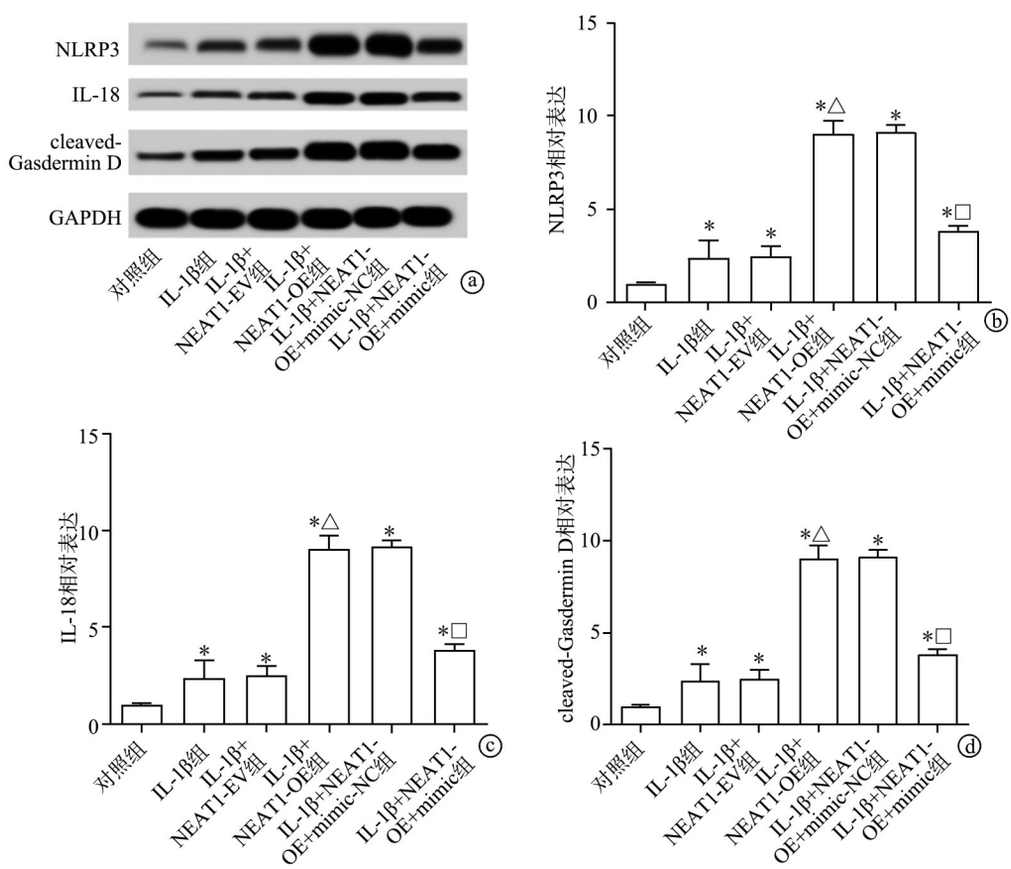
a~c:蛋白免疫印迹法检测各组Caspase1和cleaved-Caspase1蛋白表达 *:与对照组比较,$P<0.05$;△:与IL-1β+NEAT1-EV组比较,$P<0.05$;□:与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,$P<0.05$

图4 过表达lncRNA NEAT1联合过表达miR-26a对IL-1β刺激下的Caspase1表达的影响

IL-18、cleaved-Gasdermin D蛋白表达水平均增加($P<0.05$)。与IL-1β+NEAT1-EV组比较,IL-1β+NEAT1-OE组细胞中NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D蛋白表达水平增加($P<0.05$);与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,IL-1β+NEAT1-OE+mimic组细胞中NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D蛋白表达水平降低($P<0.05$),见图5。

3 讨论

据报道,lncRNA NEAT1可以调节肿瘤、肺损伤、心肌损伤、软骨损伤等炎症相关疾病[12-15]。Li等[8]的研究表明,lncRNA NEAT1在OA组织中表达上调;本研究结果亦显示,与正常软骨组织或细胞相比,lncRNA NEAT1在OA软骨组织和细胞中均高表达。研究表明,OA发生后,软骨细胞增殖活力会发生变



a~d:蛋白免疫印迹法检测NLRP3、IL-18、cleaved-Gasdermin D蛋白表达 *:与对照组比较,$P<0.05$;△:与IL-1β+NEAT1-EV组比较,$P<0.05$;□:与IL-1β+NEAT1-OE+mimic-NC组比较,$P<0.05$

图5 过表达lncRNA NEAT1联合过表达miR-26a对IL-1β刺激下软骨细胞焦亡的影响

化[16],而沉默lncRNA NEAT1可以上调OA软骨细胞活力[17]。本研究结果显示,OA软骨细胞中过表达lncRNA NEAT1导致细胞活力降低,表明lncRNA NEAT1过表达对OA软骨细胞的增殖具有抑制作用。

NLRP3炎症小体是细胞焦亡的触发因子之一,当一些特定的细胞损伤、感染或刺激发生时,NLRP3被激活,并与凋亡相关斑点样蛋白结合刺激Caspase1形成cleaved-Caspase1,进一步裂解Gasdermin D和诱导IL-1β和IL-18分泌,从而促进炎症级联进一步发展,进而引发细胞焦亡[18-19]。本研究中,过表达lncRNA NEAT1能够抑制miR-26a的表达,上调cleaved-Caspase1表达,从而促进细胞焦亡,表明lncRNA NEAT1/miR-26a轴可能是减轻OA软骨炎症和细胞焦亡的关键信号轴。

lncRNA NEAT1在细胞焦亡中具有重要作用,其通过与miRNA结合发挥作用[18-20]。本研究表明,lncRNA NEAT1通过靶向结合miR-26a从而抑制软骨细胞中miR-26a的表达,而过表达miR-26a却不影响lncRNA NEAT1的表达水平,表明lncRNA NEAT1通过特异性结合降低miR-26a的表达,进而激活焦亡相关信号通路,且miR-26a对lncRNA NEAT1的表达无显著反馈调控作用,证实lncRNA NEAT1对miR-26a的调控关系具有单向性。Huang等[20]的研究亦显示,lncRNA NEAT1作为上游调控基因与miR-374b-5p存在靶向结合关系。本研究利用双荧光素酶报告基因实验证明了lncRNA NEAT1与miR-26a的靶向调控关系。还有研究发现,在髓核细胞中miR-26a可以通过调控NLRP3抑制髓核细胞焦亡[21],提示miR-26a也可能具有调控细胞焦亡的潜能。本研究在过表达lncRNA NEAT1的基础上继续诱导miR-26a过表达,结果显示,Caspase1和cleaved-Caspase1表达明显被抑制,而且IL-1β和lncRNA NEAT1诱导上调的软骨细胞焦亡效应蛋白NLRP3、IL-18、Gasdermin D被过表达miR-26a所抑制。这些结果提示,miR-26a具有抑制Caspase1介导的软骨细胞焦亡的作用,而在软骨细胞焦亡发生时,lncRNA NEAT1通过吸附miR-26a直接抑制了miR-26a的表达并限制了miR-26a对细胞焦亡的抑制作用。因此,lncRNA NEAT1可能通过靶向抑制miR-26a促进Caspase1介导OA软骨细胞中的焦亡信号轴。

本研究仍存在局限性,样本量较小,且缺乏体内动物实验及临床研究验证,尚未明确miR-26a的下游靶基因,因此未来需要增加样本量并开展更多体内外实验及临床研究,以期更好地了解lncRNA NEAT1/miR-26a轴及其下游靶基因在Caspase1介导的软骨细胞焦亡中的作用及其相关的分子调控机制。

综上所述,本研究揭示了lncRNA NEAT1可通过靶向抑制miR-26a激活Caspase1介导的OA软骨细胞焦亡信号轴,靶向调控lncRNA NEAT1/miR-26a轴有望成为治疗OA的方式之一。

[参考文献]

[1] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020,104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.

[2] Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.

[3] Liu S, Deng Z, Chen K, et al. Cartilage tissue engineering: from proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (review)[J]. Mol Med Rep, 2022,25(3):99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.

[4] Yuan A, Wu P, Zhong Z, et al. Long non-coding RNA Gm37494 alleviates osteoarthritis chondrocyte injury via the microRNA-181a-5p/GABRA1 axis[J]. J Orthop Surg Res, 2022,17(1):304. doi: 10.1186/s13018-022-03202-5.

[5] Giordano R, Petersen KK, Santoro M, et al. Circulating long non-coding RNA signature in knee osteoarthritis patients with postoperative pain one-year after total knee replacement[J]. Scand J Pain, 2021,21(4):823-830. doi: 10.1515/sjpain-2021-0069.

[6] Liu Y, Lin L, Zou R, et al. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis[J]. Cell Cycle, 2018,17(21/22):2411-2422. doi: 10.1080/15384101.2018.1526603.

[7] Duan J, Shen T, Dong H, et al. Association of the expression levels of long-chain noncoding RNA TUG1 and its gene polymorphisms with knee osteoarthritis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2021,25(2):102-110. doi: 10.1089/gtmb.2020.0208.

[8] Li D, Sun Y, Wan Y, et al. LncRNA NEAT1 promotes proliferation of chondrocytes via down-regulation of miR-16-5p in osteoarthritis[J]. J Gene Med, 2020,22(9):e3203. doi: 10.1002/jgm.3203.

[9] Fu D, Ju Y, Zhu C, et al. LncRNA NEAT1 promotes TLR4 expression to regulate lipopolysaccharide-induced trophoblastic cell pyroptosis as a molecular sponge of miR-302b-3p[J]. Mol Biotechnol, 2022,64(6):670-680. doi: 10.1007/s12033-021-00436-2.

[10] Zhang P, Cao L, Zhou R, et al. The lncRNA Neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages[J]. Nat Commun, 2019,10(1):1495. doi: 10.1038/s41467-019-09482-6.

[11] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020,72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131.

[12] Fan XY, Ma ZX, Tang LB, et al. lncRNA NEAT1 mediates LPS-induced pyroptosis of BEAS-2B cells via targeting miR-26a-5p/ROCK1 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023,39(7):665-674. doi: 10.1002/kjm2.12681.