

miRNA 在骨性关节炎中的作用机制 及中医药干预研究进展

周海东¹, 罗晖¹, 胡梁深², 张凤婷³, 胡文涛¹, 谢杰飞¹, 卢姚宏¹,
单记春², 范少勇², 陈虞文^{3*}

(1. 江西中医药大学 临床医学院, 江西 南昌 330004;

2. 江西中医药大学附属洪都中医院, 江西 南昌 330038;

3. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006)

[摘要] 骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的退行性骨关节疾病,其主要特征包括关节软骨退变、滑膜炎、骨赘形成及关节间隙狭窄等,严重影响患者的活动能力和生活质量。OA的发病机制十分复杂,涉及多种细胞类型和信号通路,其中软骨细胞的异常功能、炎症反应的持续激活及细胞凋亡和自噬失衡等是其关键病理过程。近年来,微小核糖核酸(miRNA)作为一种小分子非编码RNA,通过调控基因表达,在多种疾病的发生发展中发挥重要作用。miRNA在OA的炎症调控、软骨细胞凋亡与自噬、细胞外基质代谢、软骨下骨重塑等方面均具有重要调控功能,多个特定miRNA被证实与OA的发生发展密切相关,具有潜在的诊断和治疗价值。中医药作为传统治疗OA的重要手段,具有多成分、多靶点、多通路的调控优势,近年来研究发现,中药单体、中药复方及针灸疗法可通过上调或下调特定miRNA的表达,干预其下游靶基因和相关信号通路,从而发挥抗炎镇痛、抑制软骨细胞凋亡、促进基质合成及软骨修复等作用。该文系统综述了miRNA在OA发生发展过程中的作用机制,重点探讨了中医药通过调控miRNA干预OA的最新研究进展,旨在为OA的早期分子诊断、靶向治疗以及中医药的现代化研究与临床转化应用提供理论依据和新思路。

[关键词] 骨性关节炎; miRNA; 中医药; 研究进展

Mechanisms of miRNA in osteoarthritis and research advances in traditional Chinese medicine intervention

ZHOU Hai-dong¹, LUO Hui¹, HU Liang-shen², ZHANG Feng-ting³, HU Wen-tao¹, XIE Jie-fei¹, LU Yao-hong¹,
SHAN Ji-chun², FAN Shao-yong², CHEN Yu-wen^{3*}

(1. Clinical Medical College, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Hongdu Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330038, China;

3. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is a common degenerative joint disease characterized by cartilage degeneration, synovial inflammation, osteophyte formation, and joint space narrowing, seriously impairing patients' mobility and quality of life. The pathogenesis of OA is highly complex, involving multiple cell types and signaling pathways. Key pathological processes include abnormal chondrocyte function, sustained activation of inflammatory responses, and imbalances in apoptosis and autophagy. In recent years, microRNAs (miRNAs), small non-coding RNAs, have been recognized for their crucial roles in regulating gene expression and

[收稿日期] 2025-06-06

[基金项目] 江西省重点研发计划项目(20202BBG73028); 2024年江西省校级大学生创新创业训练计划项目(202410412281); 2024年江西省研究生创新专项资金项目(YC2024-B239); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2200986)

[通信作者] * 陈虞文, 硕士, 主治医师, 主要从事中医药防治骨关节疾病研究, E-mail: 594049402@qq.com

[作者简介] 周海东, 博士研究生, E-mail: 291074907@qq.com

influencing the progression of various diseases. miRNAs exhibit important regulatory functions in OA-related processes such as inflammatory regulation, chondrocyte apoptosis and autophagy, extracellular matrix metabolism, and subchondral bone remodeling. Multiple specific miRNAs have been shown to be closely associated with the onset and progression of OA, demonstrating potential diagnostic and therapeutic value. Traditional Chinese medicine (TCM) is an important treatment approach for OA, offering advantages such as multi-component, multi-target, and multi-pathway regulation. Recent studies have shown that TCM single herbs, compound prescriptions, acupuncture, and moxibustion can upregulate or downregulate the expression of specific miRNAs, thereby intervening in their downstream target genes and related signaling pathways. This leads to anti-inflammatory and analgesic effects, inhibition of chondrocyte apoptosis, promotion of matrix synthesis, and cartilage repair. This review systematically summarizes the mechanisms of miRNAs in the progression of OA, with a focus on the latest research advances in TCM regulation of miRNAs to intervene in OA. The aim is to provide a theoretical basis and new insights for the early molecular diagnosis, targeted therapy, and modern research and clinical translation of TCM in OA.

[Key words] osteoarthritis; miRNA; traditional Chinese medicine; research progress

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20251009.201

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是最常见的退行性关节疾病之一,其主要特征是关节软骨的进行性退化、骨结构的改变及周围软组织的损伤^[1]。随着全球老龄化进程的加快,OA 的患病率逐年上升^[2]。OA 的临床表现为关节疼痛、僵硬及功能障碍为主,不仅显著降低患者的生活质量,还增加了社会经济负担^[3]。尽管现有治疗手段包括药物治疗、物理疗法和手术干预等,但均无法根治 OA^[4],这使得探索其发病机制和开发精准有效的干预方法成为当前研究的重点。近年来,微小核糖核酸 (miRNA) 作为一类重要的非编码 RNA 分子,受到广泛关注,miRNA 通过结合靶基因的 mRNA,抑制其翻译或促进降解,从而调控基因表达和细胞功能^[5]。在 OA 的发病过程中,miRNA 发挥了重要的调控作用,涉及炎症反应、细胞凋亡和自噬、软骨基质代谢、软骨下骨重塑等多个关键生物学过程^[6-8]。随着中医药在 OA 治疗中的应用不断深入,越来越多的研究表明,中医药不仅能够缓解 OA 的临床症状,还可能在调控炎症反应、调控细胞凋亡和自噬、保护关节软骨和改善软骨下骨重塑等方面发挥积极作用^[9-10]。随着现代分子生物学技术的进步,关于中医药通过调控 miRNA 表达干预 OA 的研究逐渐增多。本文总结了 miRNA 在 OA 中的调控机制,重点探讨中医药通过调节 miRNA 网络干预 OA 的研究进展,为 OA 的早期诊断、靶向治疗及中医药应用提供理论依据与指导^[11]。

1 miRNA 在 OA 中的作用机制

1.1 miRNA 调控炎症反应

OA 的病理特征之一是关节内的慢性低度炎症,滑膜细胞和免疫细胞的激活会释放促炎细胞因子,进一步加重关节损伤^[12]。miRNA 通过调控核因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路影响炎症反应,部分 miRNA 促进炎症因子释放,加重软骨损伤,而另一些 miRNA 具有抗炎作用,可抑制炎症级联反应。DING Y 等^[13]实验发现,miR-93 的过表达在体外和体内显著抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 NF- κ B 活化,表明 miR-93 通过抑制 Toll 样受体 (TLR) 4/NF-

κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的炎症反应。研究发现,地塞米松、塞来昔布和吲哚美辛通过上调 miR-let-7c-5p 和 miR-149-5p 表达,有效降低 OA 滑膜成纤维细胞 (OASFs) 和 RA 滑膜成纤维细胞 (RASFs) 中关节炎症细胞因子白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的合成,表明 miR-let-7c-5p 和 miR-149-5p 过表达可以抑制关节炎症反应^[14]。富血小板血浆 (PRP) 上调 miR-337 和 miR-375,抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的 mRNA 表达^[15]。JIANG P 等^[16]发现在体外 IL-1 β 处理的软骨细胞模型中,miR-590-5p 的过表达显著增加了促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 的产生,使用 miR-590-5p 抑制剂能够逆转上述效应。也有研究发现,在 IL-1 β 处理的软骨细胞及 OA 小鼠模型中,miR-4287 的表达显著下调,过表达 miR-4287 能够显著下调 IL-8、IL-6、TNF- α 的水平^[17]。近年研究表明,miR-34a-5p 过表达可以促进炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放,最终引发软骨细胞损伤^[18]。研究发现,miR-8485 下调或 IL-1 β 刺激可促进促炎因子 TNF- α 、IL-6 释放,同时研究还发现,细胞因子受体样因子 1 (CRLF1) 被鉴定为 miR-8485 的靶基因,其过表达可削弱 miR-8485 对炎症的抑制作用,miR-8485 可能通过抑制 CRLF1,调控 MAPK/细胞外信号调节激酶 (ERK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路,从而缓解 OA 软骨炎症^[19]。实验发现,M2 型巨噬细胞分泌体通过递送 miR-26b-5p,靶向 TLR3 信号通路抑制 M1 型巨噬细胞促炎极化,降低 IL-1 β 、TNF- α 分泌,体内实验证实,关节腔注射 miR-26b-5p 激动剂 (ago-mir) 可显著改善前交叉韧带横断 (ACLT) 诱导的 OA 小鼠步态异常和机械性痛觉超敏,同时减轻滑膜炎^[20]。

1.2 miRNA 调控软骨细胞凋亡与自噬

软骨细胞的存活状态在维持关节软骨的结构与功能中起着至关重要的作用,在 OA 发展过程中,软骨细胞的过度凋亡和自噬功能障碍是导致软骨退变和基质破坏的关键病理机制。凋亡程度的增加会直接导致软骨细胞数量减少,从而加速软骨组织的退行性变;而自噬作为维持细胞内环境稳

态的重要途径,其功能受损或反应迟缓将削弱软骨细胞抵御氧化应激、炎症等外界有害刺激的能力。miR-214-3p在IL-1 β 刺激的软骨细胞及小鼠膝骨性关节炎(KOA)软骨组织中显著下调,miR-214-3p直接靶向软骨细胞中的I κ B激酶 β (IKKB),其表达减少显著增加核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)和核因子 κ B p65亚基(NF- κ B p65)磷酸化,导致IKK β 蛋白水平升高,进而激活NF- κ B通路,增加裂解的半胱天冬酶(cleaved caspase)-3的表达,下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达,促进软骨细胞凋亡^[21]。研究表明,内脂素可通过上调miR-34a和miR-181a的表达,激活NF- κ B信号通路,从而抑制Bcl-2介导的抗凋亡作用^[22]。近期研究表明,miRNA-103在OA患者及手术诱导的OA大鼠模型软骨组织中显著高表达,并通过靶向抑制鞘氨醇激酶1(SPHK1),下调PI3K/AKT通路活性,进而抑制软骨细胞增殖、迁移并诱导凋亡,SPHK1过表达可逆转miRNA-103对PI3K/AKT通路的抑制作用,提示miRNA-103-SPHK1轴通过调控PI3K/AKT信号加剧OA软骨退变^[23]。最新研究表明,关节腔内注射miR-199-3p agomir可减轻KOA大鼠的软骨炎症反应和病理损伤,降低细胞凋亡,而miR-199-3p antagomir则加剧疾病进展;体外实验进一步表明,过表达miR-199-3p或沉默DNA甲基转移酶(DNMT)3A可促进KOA软骨细胞增殖并抑制凋亡,提示miR-199-3p通过表观遗传调控改善软骨稳态^[24]。研究发现,小鼠OA模型软骨中miR-149表达下降,而血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达上升,利用小鼠OA模型,通过提升miR-149表达或抑制VCAM-1,从而使PI3K/AKT信号通路失活,抑制软骨组织的凋亡,结果表明上调miR-149可能通过抑制VCAM-1及其下游PI3K/AKT信号,发挥对OA的保护作用^[25]。FENG L等^[26]实验发现miR-378通过靶向抑制自噬相关蛋白自噬相关基因2A(Atg2a)的表达,抑制软骨细胞自噬,进一步研究表明,在OA模型中关节腔内注射抗miR-378慢病毒可改善OA进展。研究表明,miR-204在OA患者中显著高表达,并对软骨细胞产生损伤作用,其过表达可降低软骨细胞的活力、抑制增殖并减少存活率,同时促进细胞凋亡^[27]。研究表明,miR-4303过表达可显著降低LPS诱导的软骨细胞中的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B(p27)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9的表达,上调细胞周期蛋白(Cyclin)A1、Cyclin B1、Cyclin D2、Bcl-2的表达,表明miR-4303过表达可显著改善LPS诱导的软骨细胞损伤,提高细胞活力,减轻细胞周期阻滞,同时抑制细胞凋亡^[28]。研究表明,miR-650的过表达可促进SW1353细胞增殖,抑制细胞凋亡,进一步研究发现,Wnt家族成员1(WNT1)是miR-650的靶基因,其过表达可抵消miR-650对软骨细胞的保护作用,表明miR-650可能通过靶向WNT1在OA中发挥软骨保护作用^[29]。

1.3 miRNA 调控软骨基质代谢

软骨基质主要由II型胶原(Col II)和蛋白聚糖(Acan)

组成,其动态平衡对维持软骨功能至关重要。在OA中,基质金属蛋白酶(MMPs)和脱氧腺苷酸基质金属蛋白酶样物质蛋白酶家族(ADAMTS)的异常激活加速软骨降解,导致关节损伤和功能障碍。miRNA作为重要的基因调控因子,可通过靶向MMPs、ADAMTS-5、Col II和Acan等关键分子影响软骨基质的合成与降解,从而调节OA的进程。研究表明,miR-3680-3p在OA软骨组织中显著上调,IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤表现为MMP-1、MMP-13表达的增加并抑制蛋白聚糖合成,miR-3680-3p抑制剂可逆转上述损伤,并在OA大鼠模型中缓解软骨退变^[30]。研究发现,miR-181a-5p在OA软骨组织中低表达,其靶基因DDX3X表达上调,IL-1 β 诱导可抑制miR-181a-5p并促进DDX3X上调,上调MMP-3、MMP-13的水平,加剧软骨基质降解^[31]。CHE X等^[32]在Col2a1-Cre-ERT2/GFPfl/fl-RFP-miR-1转基因小鼠模型中实验发现,他莫昔芬诱导miR-1表达后,可上调胶原蛋白(Col)2a1和Acan表达,并抑制印度刺猬因子(Ihh)、胶质瘤相关癌基因同源物(Gli)1/2/3、平滑同源物(Smo)、MMP-13及胶原蛋白X型(Col10)的表达。相关文献发现,miR-653-5p的过表达可以促进Col II和Acan蛋白的表达,同时miR-653-5p可通过靶向IL-6,抑制IL-6/Janus激酶(JAK)/信号转导子和转录激活子3(STAT3)信号通路的活化^[33]。实验显示miR-33b-3p过表达或DNMT3A敲低可促进软骨细胞增殖,同时减少细胞外基质(ECM)降解相关蛋白MMP-13和ADAMTS-5的表达,上调II型胶原和聚集蛋白聚糖水平,维持ECM稳态;此外DNMT3A过表达可逆转miR-33b-3p的保护作用,表明miR-33b-3p通过靶向DNMT3A调控ECM代谢,进而缓解OA软骨退变^[34]。研究表明,miR-122和miR-486的过表达可通过抑制沉默信息调节因子2相关蛋白(SIRT)1或SIRT6活性,促进细胞外基质分解代谢因子MMP-13和ADAMTS-4的表达,同时抑制II型胶原和聚集蛋白聚糖等合成代谢基因的表达,从而加剧软骨退变,然而抑制miR-122、miR-486可减少ECM降解并促进软骨合成代谢,发挥保护作用^[35-36]。体外研究表明,过表达miR-455-3p或抑制p21-激酶2(PAK2)均可显著上调软骨特异性基因SRY相关高迁移率蛋白9(SOX9)、Col2a1和Acan水平,并下调肥大相关基因核受体相关转录因子2(RUNX2)、Col10a1和MMP-13水平,且PAK2抑制可激活转化生长因子- β /Smad(TGF- β /Smad)信号通路,促进软骨稳态维持,表明miR-455-3p/PAK2轴可通过调控TGF- β /Smad通路抑制软骨退变^[37]。

1.4 miRNA 调控软骨下骨重塑

OA的病理过程不仅限于软骨退变,更核心的是骨-软骨代谢耦联的失衡,这一机制被认为是导致关节结构破坏的关键因素,早期的微骨折会引发软骨下骨硬化,导致关节应力分布不均,进而加剧软骨损伤。同时破骨细胞的过度活化加速了骨吸收,使软骨下板的微结构逐渐塌陷,进一步削弱关节的稳定性。在此过程中,miRNA通过调控受体活化因子核

因子 κ B 配体 (RANKL)、骨保护素 (OPG)、Runx2 等关键因子,维持骨吸收与骨形成的动态平衡,对骨的重建和修复起到重要调节作用。ZHANG G 等^[38] 实验发现抑制 miR-27b-3p 可显著促进骨髓间充质干细胞 (BMSC) 的成骨分化标志物表达。研究表明,通过 miR-26b 过表达 (agomiR-26b) 可增强大鼠颞下颌关节 OA 样变模型下软骨的成骨作用,进一步的实验表明,miR-26b 通过激活 β -连环蛋白 (β -catenin) 通路,影响 BMSCs 的成骨分化,并且 β -catenin 是 miR-26b 的直接靶标,表明 miR-26b 可能通过 β -catenin 调控由异常咬合引起的软骨下骨丢失,进而影响颞下颌关节 OA 的进展^[39]。实验发现,单侧前牙反颌诱导的颞下颌关节 OA 模型中,软骨下骨 BMSCs 的 miR-29b 表达显著下调,并通过激活 Wnt5a 信号增强促破骨效应,表现为破骨标志基因 Cathepsin K、TRAP 及 RANKL/RANK 通路异常上调,导致骨小梁稀疏、骨密度降低^[40]。实验发现,过表达 miR-9-5p 的软骨细胞分泌的外泌体可显著抑制 MSC 成骨分化,表现为成骨标志基因碱性磷酸酶 (ALP)、RUNX2 和 Osterix 表达下调,且 ALP 活性及矿化结节形成显著减少,然而通过 AMO-9-5p (miR-9-5p 拮抗剂) 敲低软骨细胞中 miR-9-5p 后,其外泌体则促进 MSC 成骨分化,上述标志物表达及矿化能力显著增强^[41]。在 ACLT 联合内侧半月板切除诱导的大鼠 KOA 模型中,关节腔注射 miR-140-5p 工程化人尿源性干细胞外泌体 (hUSC-140-Exos) 改善软骨下骨异常重塑^[42]。过度的软骨下血管生成是 OA 的一个关键病理特征,因为它改变了软骨下骨重塑的平衡并导致进行性软骨退化,实验发现,在缺氧环境下,过表达 miR-210-3p 通过抑制 TGFBR1 的 mRNA 翻译并降解 ID4 mRNA,从而抑制血管生成关键因子 VEGF、CXCL1 和 CCL2 的释放,抑制内皮细胞的血管生成能力,可显著减少 OA 小鼠软骨下黏蛋白阳性 (Emcn⁺) 血管生成,改善软骨下骨异常重塑,并抑制 Th17 型免疫反应^[43]。

1.5 miRNA 的临床应用潜力

1.5.1 作为 OA 诊断生物标志物的 miRNA OA 的早期诊断对于防止疾病进展、提高患者生活质量具有重要意义,然而当前 OA 的诊断主要依赖影像学检查,如 X 线和 MRI 等,往往只能在病变较为明显时才能检测到,寻找敏感性更高的生物标志物已成为 OA 研究的热点。miRNA 在 OA 患者的血清、滑液及软骨组织中均表现出特异性表达变化,研究表明,miR-146a-5p 在正常软骨中低表达,而在 OA 患者的软骨中表达显著上调,抑制 miR-146a-5p 可增强软骨细胞活力并减少炎症,提示其可能在 OA 的发生过程中具有保护作用^[44]。miR-126-3p 在 OA 患者的滑液中表达水平降低,具有可以抑制软骨细胞炎症和软骨退化的作用^[45]。miR-504-3p 是男性和女性 OA 患者中唯一上调的常见 miR,具有高度性别特异性^[46]。也有研究报道,来自 OA 软骨细胞的外来体样囊泡可以部分地通过 miR-449a-5p/ATG4B 介导的自噬抑制来增加成熟 IL-1 β 的产生,这可能进一步加重 OA 中的滑膜炎和软

骨侵蚀^[47]。miR-155-5p 在 OA 患者的滑液中表达水平升高,可能与炎症反应密切相关^[48]。相关研究表明,血浆 miR-320c 在 OA 患者中的表达较高,以及 miR-320c 的高表达水平与高 Kellgren-Lawrence 分级、高西方安大略和麦克马斯特关节病指数 (WOMAC) 和高炎症细胞因子 (IL-1 β 和 IL-6) 水平呈正相关,miR-320c 可以负性调节环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 5 (CREB5) 的表达,而 CREB5 的敲低可以抑制 c-fos 和 c-jun 的表达^[49]。同时一项荟萃分析显示,使用关节软骨进行的研究数量最多,其中上调最多的 miRNA 为 miR-146a-5p 和 miR-34a-5p,下调最多的 miRNA 为 miR-127-5p 和 miR-140-5p,因此,这些特异性表达的 miRNA 可作为 OA 的潜在生物标志物^[50]。

1.5.2 作为治疗靶点的 miRNA 在 OA 的发生发展过程中,miRNA 通过调控软骨细胞凋亡、细胞外基质降解、炎症因子表达及成软骨分化等多种机制影响关节组织的稳态,因此针对 miRNA 的调控机制,开发新型 OA 治疗策略成为可能。miRNA 模拟物和 miRNA 抑制剂是目前研究较多的治疗策略。miR-320c 抑制剂可通过上调 MAPK1 促进人关节软骨细胞增殖并抑制凋亡^[51]。有研究表明,在 KOA 的外科小鼠模型中进行静脉内和关节内 miR-126-3p 模拟治疗后,显示雄性动物的疾病严重程度降低;在人 KOA 生物标本中,miR-126-3p 模拟物处理减少了与血管生成相关的基因和标志物脾脏增殖抑制蛋白 1 (SPRED1)、金属蛋白酶整合素重复域蛋白 9 (ADAM9)、胰岛素受体底物 1 (IRS1) 和 VEGFA,以及与骨生成、脂肪生成和继发于血管生成的滑膜炎过程相关的基因骨钙素 (OCN)、osterix、RUNX2、瘦素 (Lep)、脂联素 (ADIPOQ)、CCAAT 增强子结合蛋白 α (CEBPA)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6^[52]。文献表明,OA 软骨缺损患者关节软骨中的细胞衰老上调,衰老标记物 miR-24 与 OA 患者的软骨损伤呈负相关,miR-24 通过靶向丝裂原活化蛋白激酶激酶相关激酶 1 (TAOK1) 减轻软骨细胞衰老^[53]。膝关节 OA 患者和半月板内切术 (DMM) 诱导关节炎小鼠滑膜中 miR-27b-3p 表达增加,在小鼠膝关节中注射 miR-27b-3p 模拟物可诱导滑膜纤维化样表型、滑膜炎评分增加以及 Col1a1 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达增加,在 DMM 诱导的关节炎小鼠模型中,注射 miR-27b-3p 抑制剂可降低 α -SMA,但未改变 Col1a1 表达水平或滑膜炎评分^[54]。研究发现,miR-217-5p 在 OA 软骨细胞中上调,而靶预测和富集分析显示 SIRT1 为 miR-217 靶基因,miR-217 受体处理的 OA 软骨细胞中 NF- κ B p65 和 p53 的去乙酰化被 siSIRT1 处理逆转,miR-217 抑制剂处理的 OA 软骨细胞显示出增加的 Col2a1、Acan 和降低的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax、cleaved caspase-3 和 MMPs 表达水平^[55]。在过表达 miR-495 的软骨细胞中,AKT1、p-S6 和 p-mTOR 的水平降低,AKT1 过表达增加了磷酸化核糖体蛋白 S6 (p-S6) 和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR) 水平,并消除了 miR-495 模拟物诱导的细胞凋亡和增殖抑制^[56]。miR-105-

5p 过表达显著逆转了 IL-1 β 刺激的 C28/I2 细胞中活力的降低和炎症因子产生、软骨基质降解和凋亡的促进^[57]。miR-92a 在患有严重 OA 的马的滑液中下调,并且在 miR-92a 模

拟处理单层培养的马软骨细胞后,关节软骨寡聚基质蛋白 (COMP)、Col1a2、RUNX2 和 SOX9 显著增加^[58]。骨性关节炎中异常表达的 miRNA 与致病机制见表 1。

表 1 骨性关节炎中异常表达的 miRNA 与致病机制

Table 1 miRNAs abnormally expressed in osteoarthritis and their pathogenic mechanisms

OA 中异常表达的 miRNA	表达	作用靶点/通路	miRNA 对 OA 进展的影响	参考文献
miR-93	上调	抑制 TLR4/NF- κ B	抑制炎症和抑制细胞凋亡	[13]
miR-141-3p, miR-149-5p	上调	抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α	抑制炎症	[14]
miR-337, miR-375	上调	抑制 IL-1 β 、IL-18、TNF- α	抑制炎症	[15]
miR-590-5p	上调	促进 TNF- α 、IL-6、IL-8	促进炎症	[16]
miR-4287	上调	抑制 IL-8、IL-6、TNF- α	抑制炎症	[17]
miRNA-34a-5p	上调	抑制 SIRT1, 激活 p53	促进凋亡, 促进炎症	[18]
miR-8485	上调	抑制 cleaved caspase-3、MMP-13、ADAMTS-5、CRLFI, 抑制 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路, 升高 Col II、Acan	抑制炎症、抑制凋亡, 促进软骨形成, 减少软骨降解	[19]
miR-26b-5p	上调	抑制 IL-1 β 、TNF- α	抑制炎症	[20]
miR-214-3p	下调	促进 IKK β /NF- κ B	加剧 ECM 降解并促进软骨细胞凋亡	[21]
miRNA-34a, miRNA-181a	上调	升高 NF- κ B, 抑制 Bcl-2, 升高 ROS、SOD2、CAT、NRF2	促进氧化应激, 促进凋亡	[22]
miRNA-103	上调	抑制 SPHK1、PI3K/AKT	抑制软骨细胞增殖、迁移并诱导凋亡	[23]
miR-199-3p	上调	抑制 DNMT3A	减轻软骨炎症反应和病理损伤, 降低细胞凋亡	[24]
miR-149	上调	抑制 VCAM-1、PI3K/AKT	减轻了软骨炎症并抑制凋亡	[25]
miR-378	上调	抑制 Atg2a	抑制 OA 软骨细胞中的自噬并抑制软骨形成	[26]
miR-204	上调	-	降低软骨细胞的活力、增殖能力和存活率, 促进软骨细胞凋亡	[27]
miR-4303	上调	升高 Cyclin A1、Cyclin B1、Cyclin D2、Bcl-2, 抑制 p27、Bax、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9、TNF- β 、IL-1 β 、IL-6	减轻细胞周期阻滞, 抑制细胞凋亡和炎症	[28]
miR-650	上调	抑制 WNT1	促进 SW1353 细胞增殖, 抑制细胞凋亡及炎症反应	[29]
miR-3680-3p	上调	升高 IL-6、TNF- α 、MMP-1、MMP-13, 抑制 Acan	加剧 OA 炎症及软骨基质降解	[30]
miR-181a-5p	下调	升高 DDX3X、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MMP-3、MMP-13、NF- κ B	加剧 OA 炎症及软骨基质降解	[31]
miR-1	上调	升高 Col2a1 和 Acan, 抑制 Ihh、Gli1/2/3、Smo、MMP-13、Col 10	减轻软骨损伤, 维持软骨完整性	[32]
miR-653-5p	上调	升高 Col II、Acan, 抑制 IL-6、JAK、STAT3	促进软骨基质合成和细胞增殖, 抑制软骨细胞衰老	[33]
miR-33b-3p	上调	抑制 DNMT3A、MMP-13/ADAMTS-5、Bax/caspase-3, 升高 Col II/Acan、Bcl-2	促进软骨细胞增殖, 并抑制凋亡	[34]
miR-122, miR-486	上调	抑制 SIRT1、SIRT6、Col II、Acan, 升高 MMP-13、ADAMTS-4	促进软骨退变	[35-36]
miR-455-3p	上调	升高软骨特异性基因 SOX 9、Col2a1 和 Acan 水平, 抑制肥大相关基因 RUNX2、Col10a1、MMP-13 水平	促进软骨稳态维持	[37]
miR-27b-3p	下调	促进骨髓间充质干细胞的成骨分化标志物表达	缓解 OA 疼痛及修复骨稳态	[38]
miR-26b	上调	上调 β -catenin	增强软骨下骨成骨的作用, 改善软骨退化	[39]
miR-29b	下调	激活 Wnt5a、Cathepsin K、TRAP、RANKL/RANK	导致骨小梁稀疏、骨密度降低	[40]
miR-9-5p	上调	抑制 ALP、RUNX2、Osterix	成骨分化下降	[41]
miR-140-5p	上调	-	改善软骨下骨异常重塑	[42]
miR-210-3p	上调	抑制血管生成关键因子 VEGF、CXCL1、CCL2、TGFB β 1、ID4	减少 OA 小鼠软骨下骨黏蛋白阳性 (Emcn ⁺) 血管生成, 改善软骨下骨异常重塑, 并抑制 Th17 型免疫反应	[43]

续表1

OA 中异常表达的 miRNA	表达	作用靶点/通路	miRNA 对 OA 进展的影响	参考文献
miR-146a-5p	下调	抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	增强软骨细胞活力并减少炎症	[44]
miR-126-3p	上调	抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	抑制软骨细胞炎症和软骨退化	[45]
miR-449a-5p	上调	上调 IL-1 β	加重 OA 中的滑膜炎和软骨侵蚀	[47]
miR-155-5p	上调	上调 TNF- α	加重 OA 中的滑膜炎	[48]
miR-320c	上调	升高 IL-1 β 、IL-6 抑制 CREB5、c-fos、c-jun	促进炎症	[49]
miR-320c	上调	下调 MAPK1	抑制人关节软骨细胞增殖并促进凋亡	[51]
miR-126-3p	上调	下调 SPRED1、ADAM9、IRS 1、VEGFA、OCN、osterix、RUNX2、LEP、ADIPOQ、CEBPA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α	减少血管生成并间接减弱与硬化和骨赘病相关的骨生成、与代谢和信号传导扰动相关的脂肪生成以及及与滑膜炎相关的炎症反应来缓解膝关节 OA	[52]
miR-24	上调	下调 TAOK1	减轻软骨细胞衰老并防止关节退变	[53]
miR-27b-3p	上调	上调 Col1a1、 α -SMA	在 OA 滑膜纤维化相关的 ECM 调节中具有关键作用	[54]
miR-217-5p	下调	上调 Col2a1、Acan, 下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax、cleaved caspase-3、MMPs	影响 OA 软骨细胞中促炎、促分解代谢和促凋亡反应的表达	[55]
miR-495	上调	下调 AKT1、p-S6、p-mTOR	诱导软骨细胞凋亡和衰老	[56]
miR-105-5p	上调	下调 SPARCL1	抑制炎症、抑制软骨基质降解和抑制凋亡	[57]
miR-92a	上调	上调 COMP、Col1a2、RUNX2、SOX9	-	[58]

2 miRNA 在 OA 中的中医药干预研究

2.1 中医对 OA 的认识

OA 在中医理论中属于“骨痹”或“痹证”范畴,其发生与肝肾亏虚、气血不足、风寒湿邪侵袭等因素密切相关,病机主要表现为“本虚标实”。《素问·阴阳应象大论》记载“肾生骨髓,……在体为骨”,《素问·阴阳应象大论》曰“肝生筋”,说明肝肾亏虚可致筋骨失养,加速关节退变。《素问·痹论》提出“风寒湿三气杂至,合而为痹”,说明风、寒、湿邪是本病的重要外因,风邪善行而数变,寒邪凝滞不通,湿邪黏滞阻络,共同导致关节疼痛、肿胀、活动受限^[59]。临床上,中医根据 OA 的不同表现,将其分为肝肾亏虚型、气滞

血瘀型、寒湿痹阻型、湿热痹阻型、气血虚弱型等证型^[60],并采取相应治疗方法。肝肾亏虚型多见关节疼痛、活动受限、腰膝酸软、头晕耳鸣,治疗以补益肝肾为主,如六味地黄丸、虎潜丸等;寒湿痹阻型表现为关节肿胀、疼痛、肢体沉重、舌苔厚腻,治疗侧重散寒祛湿、活血化瘀,可选用身痛逐瘀汤、二陈汤等。中医治疗 OA 的方法多样,除了中药内服,还能外用、中医特色治疗等^[61]。综上所述,中医学对 OA 的认识涵盖病因病机、辨证论治及治疗方法等多个方面,强调整体调理,改善关节功能,为 OA 的防治提供了独特的理论依据和实践指导。中药调控 miRNA 防治 OA 的作用机制见图 1。

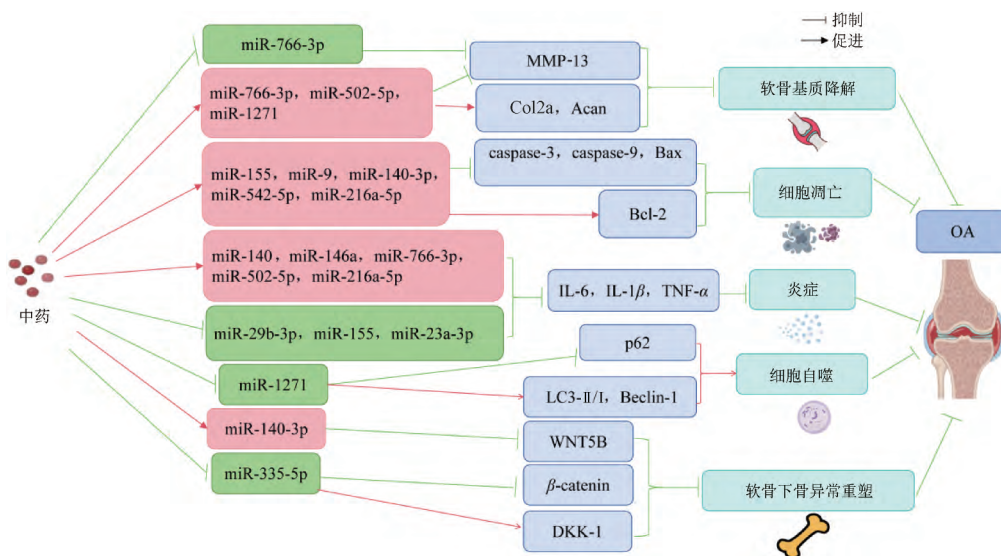


图 1 中药调控 miRNA 防治骨性关节炎的作用机制

Fig.1 Mechanism of TCM regulation of miRNA in the prevention and treatment of osteoarthritis

2.2 中药单体对 miRNA 调控 OA 的作用机制研究

LIU J 等^[62]实验发现黄芩素(BAI)治疗可显著降低 OARS 评分,减少关节液中促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 及氧化应激标志物丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平,促进微管相关蛋白1轻链3-II型(LC3-II)和 Beclin 表达,抑制 p62 表达,减少了 TUNEL 阳性细胞,同时 BAI 可上调 miR-766-3p 表达,抑制其靶基因凋亡诱导因子线粒体相关1(AIFM1)蛋白水平,提高 Col2a 和 Acan 的表达,降低 MMP-13 的表达,而关节腔注射 miR-766-3p 抑制剂可部分抵消 BAI 的抗炎、抗氧化及软骨保护作用,综上所述 BAI 可能通过调控 miR-766-3p/AIFM1 轴发挥抗炎、抗氧化、促进自噬、抑制软骨细胞凋亡和促进细胞外基质合成的作用。最新研究表明, HUANG Z 等^[63]实验发现雷公藤多苷(TG)干预能够显著改善 $\text{IL-1}\beta$ 导致的软骨细胞活力下降,下调 Bax 和 cleaved caspase-3、TLR4、髓样分化因子88(MyD88)、p-P65、p-I κ B α 水平,上调 Bcl-2、I κ B α 水平,并减少炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 、 IL-8 的释放,值得注意的是,TLR4 过表达可削弱 TG 的抗炎和抗凋亡作用,而 miR-216a-5p 的补充能够逆转 TLR4 过表达导致的促炎及促凋亡效应,以上结果表明 TG 可通过调控 miR-216a-5p/TLR4/NF- κ B 轴,减轻 $\text{IL-1}\beta$ 诱导的软骨细胞炎症和凋亡。最新研究表明,白藜芦醇可降低 OA 模型组软骨组织中转移相关长链非编码 RNA1(MALAT1)和 NF- κ B1 表达水平,增加 miR-9 表达水平,降低炎症因子 IL-6 、MMP-13、caspase-3 蛋白水平^[64]。芍药苷显著下调由 $\text{IL-1}\beta$ 诱导的人软骨细胞(C28/I2)中的 Bax、上调 Bcl-2 蛋白,减少促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌,并促进细胞增殖及抗炎因子 IL-10 释放;OA 患者软骨及 $\text{IL-1}\beta$ 刺激的细胞中 circ-PREX1 表达异常上调,而 miR-140-3p 表达下调, WNT5B 表达上调,过表达 circ-PREX1 或沉默 miR-140-3p 均可拮抗芍药苷对 $\text{IL-1}\beta$ 诱导的细胞损伤的保护作用^[65]。蒲公英甾醇(TAX)干预可显著缓解木瓜蛋白酶诱导的大鼠 OA 模型关节退变的症状,并降低血清促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ 水平,抑制 NF- κ B 信号通路,上调软骨保护性 miRNA miR-140 和 miR-146a 的表达;生物信息学分析显示 miR-140/miR-146a 共同靶基因 HSPA4L、ST5、ERBB4 的表达受 TAX 调控,且 TAX 显著抑制 OA 模型中炎症相关基因 S100 钙结合蛋白 A8(S100A8)、趋化因子配体3(CCL3)、 α -2-巨球蛋白(A2M)、脂多糖结合蛋白(LBP)、趋化因子受体1(CCR1)的表达^[66]。JIN Q 等^[67]从体内实验验证了苦参碱可抑制 $\text{IL-1}\beta$ 处理的软骨细胞产生 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平的表达,抑制 miR-29b-3p 的表达,而增加前蛋白素(PGRN)的表达,抑制 CIA 大鼠体重减轻,降低关节炎评分,增加 $\text{IL-1}\beta$ 处理的软骨细胞的活力并抑制其凋亡。研究表明,在 $\text{IL-1}\beta$ 诱导的大鼠软骨细胞模型中,雪松醇显著逆转 $\text{IL-1}\beta$ 的促炎效应,表现为提高细胞活力、上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达,并减少炎症介质诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-

2)、MMP-13 的表达及一氧化氮(NO)、前列腺素 E2(PGE2)的分泌,同时雪松醇通过上调 miR-542-5p 的表达发挥保护作用,抑制 miR-542-5p 可部分抵消雪松醇对细胞凋亡及炎症反应的抑制作用,以上研究表明,雪松醇可能通过调控 miR-542-5p 缓解 OA 软骨细胞炎症与凋亡^[68]。研究表明,怀牛膝多糖(ABPS)通过调控 lncRNA NEAT1/miR-377-3p 轴抑制内质网应激(ERS)介导的 OA 软骨细胞凋亡,在毒胡萝卜素诱导的 OA 模型中,ABPS 显著降低 ERS 水平,减少软骨细胞凋亡,实验还表明,ABPS 通过上调 lncRNA NEAT1 表达吸附 miR-377-3p,从而解除 miR-377-3p 对软骨保护性信号的抑制^[69]。研究表明,在 LPS 诱导的人关节软骨细胞模型中,丹参酮 II_A 显著逆转 LPS 的促炎效应,表现为抑制细胞凋亡、减少促炎因子 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌,并下调凋亡相关蛋白 caspase-3、caspase-9 表达,同时 LPS 通过上调 miR-155 水平抑制叉头框 O3 转录因子(FOXO3)表达,而丹参酮 II_A 通过抑制 miR-155 恢复 FOXO3 表达,进而阻断炎症与凋亡信号通路,该研究揭示了丹参酮 II_A 通过 miRNA 介导的表观遗传调控缓解 OA 软骨退变的作用^[70]。实验表明,柴胡皂苷 D(SSD)灌胃可剂量依赖性(0.5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)改善 OA 小鼠软骨病理损伤,降低炎症因子水平并激活自噬,同时上调软骨组织中 miR-199-3p 表达并抑制其靶基因 T 细胞因子4(TCF4)的表达;而敲低 miR-199-3p 可显著削弱 SSD 的上述保护效应^[71]。中药单体调控 miRNA 干预骨性关节炎的作用机制见表2。

2.3 中药复方对 miRNA 调控 OA 的作用机制研究

最新研究表明,益气养血方(YQYXF)可抑制 miR-34a 和 MMP-13 mRNA 的表达,降低 MMP-13 和 ADAMTS-5 蛋白的表达,20% YQYXF 含药血清可显著上调泛素结合酶1(UFC1)表达并降低 miR-34a 水平;值得注意的是在 UFC1 基因沉默(sh-UFC1)的软骨细胞中,添加 10%、20% YQYXF 血清干预后,miR-34a 表达较 sh-UFC1 组呈剂量依赖性显著下降,以上结果表明,YQYXF 通过多靶点调控 lncRNA-UFC1/miR-34a/MMP-13 轴,抑制 miR-34a 介导的基质降解酶表达,促进软骨细胞增殖并减少凋亡,从而缓解 OA 软骨退变^[72]。研究表明,新风胶囊(XFC)可以降低 OA 患者软骨及外周血中的促炎因子 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平,上调抗炎因子 IL-10 及 PTEN 表达,体外实验中,OA 患者 CD4⁺T 细胞与软骨细胞共培养模型显示,XFC 通过抑制 miR-23a-3p 解除其对 PTEN 的负调控,进而阻断 PI3K/AKT/mTOR 通路激活,最终减少炎症介质释放,表明 miR-23a-3p 过表达可逆转 XFC 的抗炎效应,而 XFC 通过恢复 PTEN 表达抑制下游 PI3K/AKT/mTOR 信号传导^[73]。也有研究通过 XFC 含药血清处理 $\text{IL-1}\beta$ 诱导的培养人软骨细胞,发现 $\text{IL-1}\beta$ 显著降低细胞活力,增加细胞凋亡率,并下调 miR-502-5p、 IL-4 、 IL-10 、Col2a1 的表达,同时上调 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、MMP-13、ADAMTS-5、TNF 受体相关因子2(TRAF2)、NF- κ B p65 的表达,转染 miR-502-5p 抑

表 2 中药单体调控 miRNA 干预骨性关节炎的作用机制

Table 2 Mechanism underpinning the treatment of osteoarthritis with TCM active components via regulation of miRNAs

中药单体	来源	干预对象	作用机制	参考文献
黄芩素	黄芩	SD 大鼠	miR-766-3p ↑、TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑、LC3-II ↑、Beclin ↑、p62 ↓、AIFM1 ↓、Col2a ↑、Acan ↑、MMP-13 ↓	[62]
雷公藤多苷	雷公藤	SD 大鼠原代软骨细胞	miR-216a-5p ↑、Bax ↓、cleaved caspase-3 ↓、TLR 4 ↓、MyD88 ↓、p-P65 ↓、p-IκBα ↓、Bcl-2 ↑、IκBα ↑、TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-8 ↓	[63]
白藜芦醇	葡萄、虎杖	C57BL/6 小鼠, 小鼠软骨细胞系 ATDC5	MALAT1 ↓、NF-κB1 ↓、miR-9 ↑、IL-6 ↓、MMP-13 ↓、caspase-3 ↓	[64]
芍药苷	芍药	人软骨细胞 (C28/I2)	Bax ↓、Bcl-2 ↑、TNF-α ↓、circ-PREX1 ↓、miR-140-3p ↑、WNT5B ↓	[65]
蒲公英甾醇	蒲公英	Wistar 大鼠	TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-1β ↓、NF-κB ↓、miR-140 ↑、miR-146a ↑、S100A8 ↓、CCL3 ↓、A2M ↓、LBP ↓、CCR1 ↓	[66]
苦参碱	苦参	Wistar 大鼠, Wistar 大鼠软骨细胞	IL-6 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、miR-29b-3p ↓、PGRN ↑	[67]
雪松醇	木香	Wistar 大鼠, Wistar 大鼠软骨细胞	Bcl-2 ↑、Bax ↓、iNOS ↓、COX-2 ↓、MMP-13 ↓、NO ↓、PGE2 ↓、miR-542-5p ↑	[68]
怀牛膝多糖	怀牛膝	C57BL/6 雄性小鼠, NEAT1 ↑、miR-377-3p ↑、ERS ↓		[69]
丹参酮 II _A	丹参	SD 大鼠原代软骨细胞	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、caspase-3 ↓、caspase-9 ↓、miR-155 ↓、FOXO3 ↑	[70]
柴胡皂苷 D	柴胡	C57BL/6 小鼠	miR-199-3p ↑、TCF4 ↓	[71]

注: ↓, 下调, ↑, 上调(表 3、4 同)。

制剂后, IL-1β、TNF-α、ADAMTS-5、MMP-13、TRAF2、NF-κB p65 的表达升高, 而 XFC 含药血清可逆转 miR-502-5p 抑制剂的作用, 研究结论表明 XFC 可能通过调节 miR-502-5p/TRAF2/NF-κB 轴抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症反应和 ECM 降解^[74]。研究表明, 在 IL-1β 诱导的 KOA 细胞模型中, 苍膝通痹胶囊可显著上调 circRNA_0008365 表达, 通过吸附 miR-1271 抑制其活性, 进而阻断 miR-1271 对 p38 MAPK 通路的激活, 最终抑制 p62 表达、促进自噬相关蛋白 LC3-II / I、自噬相关蛋白 Beclin-1 表达并抑制凋亡, 同时苍膝通痹胶囊可减少细胞外基质降解, 表现为 Col II 升高、ADAMTS-5 下降及炎症因子 IL-1β、TNF-α 降低^[75]。透骨消痛胶囊 (TXC) 作为治疗 OA 的传统中药复方, 其作用机制与调控 p38 MAPK 炎症信号通路密切相关, 体内实验和体外实验表明, TXC 可显著抑制软骨退变标志物 ADAMTS-4、ADAMTS-5、Col I、Col V、MMP-3、MMP-9、MMP-13 的表达及促炎因子 IL-1β、TNF-α、IL-6 的表达, 同时促进胶原蛋白 (Col I / V) 合成, 提示其具有多靶点修复软骨及抗炎作用, 同时分子机制研究表明, TXC 通过下调 p38 MAPK 磷酸化水平阻断炎症信号传导, 并逆转 OA 的 miR-27b、miR-140、miR-92a-3p 异常表达, 该研究为 TXC 通过抑制 p38 MAPK 通路减轻软骨降解和炎症反应提供了实验依据^[76]。通络止痛凝胶制剂可以减轻 KOA 滑膜增生, 减少炎性细胞浸润, 改善关节液质地, 下调大鼠 KOA 滑膜组织中 NF-κB p65、IL-1β、TNF-α、MMP-13 mRNA 和蛋白表达以及 miR-502-5p 水平, 上调肿瘤蛋白 53 (p53) mRNA 和蛋白的表达; 表明通络止痛凝胶制剂可能通过调节滑膜组织中 p53、miR-502-5p、NF-κB p65 的表达, 减轻 KOA 滑膜增生及炎症反应^[77]。中药复方调控 miRNA 干预

骨性关节炎的作用机制见表 3。

2.4 miRNA 与其他中医特色疗法的研究进展

研究表明, 电针治疗通过上调 OA 膝关节软骨组织中 miR-214 的表达, 抑制促凋亡蛋白 Bax 及痛觉敏化相关通道蛋白 TRPV4 的表达, 进而显著改善关节疼痛并抑制软骨细胞凋亡, 这一机制提示 miR-214 在 OA 病理进程中作为关键分子介导了电针的治疗效应^[78]。研究发现, 电针大鼠内膝眼穴、犊鼻穴, 可显著上调大鼠 KOA 软骨组织中 miR-146a 和 miR-140-5p 的表达, 下调 DMNT1、DMNT3A、DMNT3B、NF-κB 和信号转导与转录激活因子 3 (SMAD-3) 的表达, 表明电针刺激内膝眼穴、犊鼻穴可能通过影响 miR-146a 和 miR-140-5p 的 DNA 甲基化调控转录而减轻 KOA^[79]。同时电针能改善 KOA 大鼠的疼痛症状, 促进运动功能恢复, 改善软骨组织病理形态, 下调 miR-335-5p、β-catenin、MMP-13 mRNA 和蛋白表达, 上调 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1) 的 mRNA 和蛋白表达, 表明电针可能通过调节 miR-335-5p 的表达, 调控 β-catenin 通路和抑制软骨外基质相关降解酶的释放, 从而发挥治疗 KOA 的作用^[80]。也有研究表明, 针刀能上调新西兰大白兔软骨组织中 CircSERPINE2、ERG mRNA 表达, 下调 miR-1271-5p mRNA 表达, 同时还能抑制软骨细胞凋亡^[81]。相关临床研究也发现, 血清 miR-19b-3p 与 KOA 患者的 WOMAC 症状评分呈一定的相关性, 经过 4 周的温针灸治疗后, KOA 患者血清中 miR-19b-3p 的表达水平下降得到延缓, 这可能与针灸在 KOA 中的保护作用有关^[82]。同时针刺治疗可以调节 KOA 患者血清外泌体 miRNA 的表达, 尤其是 miR-338-3p、miR-15b-3p、miR-199b-5p、miR-3168 和 miR-1296-5p 等 miRNA, 这些 miRNA 可能在针刺治疗 KOA 的过程中起到重要作

表 3 中药复方调控 miRNA 干预骨性关节炎的作用机制

Table 3 Mechanisms underpinning the treatment of osteoarthritis with TCM compound prescriptions via regulation of miRNAs

中药复方	方药组成	干预对象	作用机制	参考文献
益气养血方	黄芪、党参、陈皮、升麻、柴胡、当归、桂枝、白芍、白术、防风、川芎、骨碎补、淫羊藿、甘草	SD 大鼠, SD 大鼠原代软骨细胞	miR-34a ↓、MMP-13 ↓、ADAMTS-5 ↓、UFC1 ↑	[72]
新风胶囊	薏苡仁、黄芪、蜈蚣、雷公藤	人外周血原代 CD4 ⁺ T 细胞, 人原代软骨细胞	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、IL-10 ↑、PTEN ↑、miR-23a-3p ↓、PI3K ↓、AKT ↓、mTOR ↓	[73]
新风胶囊	薏苡仁、黄芪、蜈蚣、雷公藤	人原代软骨细胞	miR-502-5p ↑、IL-4 ↑、IL-10 ↑、Col2a1 ↑、IL-1β ↓、TNF-α ↓、ADAMTS-5 ↓、MMP-13 ↓、TRAF2 ↓、NF-κB p65 ↓	[74]
苍膝通痹胶囊	苍术、川牛膝、独活、萆薢、鸡血藤、威灵仙、桑寄生、骨碎补、川续断	SD 大鼠, 人原代软骨细胞	circRNA_0008365 ↑、miR-1271 ↓、p38 MAPK ↓、p62 ↓、LC3-II/I ↑、Beclin-1 ↑、Col II ↑、ADAMTS-5 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓	[75]
透骨消痛胶囊	巴戟天、白芍、川芎、肿节风	SD 大鼠, SD 大鼠原代软骨细胞	miR-27b ↑、miR-140 ↑、miR-92a-3p ↑、miR-34a ↓、ADAMTS-4 ↓、ADAMTS-5 ↓、Col I ↓、Col V ↓、MMP-3 ↓、MMP-9 ↓、MMP-13 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、Col I / V ↑	[76]
通络止痛凝胶制剂	桂枝、白芍、桃仁、红花、牛膝、制草乌、细辛、川椒	Wistar 大鼠	NF-κB p65 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、MMP-13 ↓、miR-502-5p ↓、p53 ↑	[77]

用^[83]。中医特色疗法调控 miRNA 干预骨性关节炎的作用机制见表 4。

表 4 中医特色疗法调控 miRNA 干预骨性关节炎的作用机制

Table 4 Mechanisms underpinning the treatment of osteoarthritis by specific TCM therapies via regulation of miRNAs

中医特色疗法	穴位	干预对象	作用机制	参考文献
电针	膝眼、犊鼻、梁丘、血海	SD 大鼠	miR-214 ↑、Bax ↓、TRPV4 ↓	[78]
电针	内膝眼、犊鼻	SD 大鼠	DMNT1 ↓、DMNT3A ↓、DMNT3B ↓、NF-κB ↓、SMAD3 ↓、miR-146a ↑、miR-140-5p ↑	[79]
电针	阳陵泉、血海	SD 大鼠	miR-335-5p ↓、β-catenin ↓、MMP-13 ↓、DKK-1 ↑	[80]
针刀	-	新西兰大白兔	CircSERPINE2 ↑、ERG ↑、miR-1271-5P ↓	[81]
温针灸	阴陵泉、足三里、犊鼻、内膝眼、血海、梁丘、鹤顶	KOA 患者	miR-19b-3p ↑	[82]
针刺	鹤顶、内膝眼、犊鼻、血海、梁丘、阴陵泉、阳陵泉、足三里	KOA 患者	miR-338-3p ↓、miR-15b-3p ↓、miR-499b-5p ↑、miR-3168 ↑、miR-1296-5p ↓	[83]

3 讨论

OA 作为一种常见的退行性关节疾病,其发病机制复杂且多因素参与。近年来,miRNA 作为一类重要的非编码 RNA 分子,在 OA 的发病机制及治疗中逐渐受到关注。miRNA 通过调控基因表达,影响炎症反应、细胞凋亡和自噬、软骨基质代谢及软骨下骨重塑等多个关键生物学过程。中医药作为传统医学的重要组成部分,在 OA 治疗中也展现了独特的优势。本文结合 miRNA 在 OA 中的作用机制及中医药干预的研究进展,深入探讨了 miRNA 在 OA 治疗中的潜力及中医药的调控机制。

3.1 中医药调控 miRNA 的特色优势

中医药在 miRNA 调控中的优势,体现于“多组分、多靶点、多通路”协同作用模式。相较于单一中药单体主要通过特定 miRNA 及靶基因通路实现调控,中药复方往往含有多种活性成分,可同时作用于多个 miRNA 网络^[84],例如益气养血方通过 LncRNA-UFC1/miR-34a/MMP-13 轴调控软骨基

质降解,展现出对细胞凋亡、炎症反应及 ECM 代谢的多层次干预,同时透骨消痛胶囊调控 miR-27b、miR-140、miR-92a-3p 等多个 miRNA,通过不同通路协同改善软骨结构,体现了复方在系统性疾病如 OA 中的独特适应性。在疗法比较方面,针灸作为中医非药物疗法,通过经络穴位刺激激活体内 miRNA 表达,如电针对 miR-214、miR-140-5p、miR-146a 的上调,不仅影响软骨细胞凋亡和免疫调节,还可能通过表观遗传修饰调控 DNA 甲基化状态,间接改变基因表达。针灸与药物治疗法在 miRNA 调控路径上也呈现出不同特点,针灸通过针刺穴位激发机体经络反应,在神经-内分泌-免疫等网络中产生系统性调节效应,最新研究提出“针灸调控网络”概念,认为针灸刺激可激活穴位网络、神经-内分泌-免疫网络和疾病网络等多层次通路,miRNA 作为这些网络间的共通生物语言,参与信息传导和放大^[85]。换言之,针灸作用更偏向整体性、系统性的通路整合;而药物则通常通过靶向特定分子或信号通路发挥作用,属于针对性更强的调控方式,针灸疗法

的“通全身、调全局”的作用方式与单纯药物治疗形成互补,共同影响 miRNA 水平和相关病理过程。结合中医整体观,miRNA 可被视作连接“证候-疗效”的分子桥梁^[86],在中医治疗中,不同证候类型对应机体不同的分子水平特征,如研究发现慢性乙型肝炎中肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者血清 miRNA 表达存在差异,miR-483-3p、miR-4700-3p 和 miR-4745-5p 或许分别作为 2 种证候的标志性分子^[87]。这一发现提示 miRNA 在反映中医“证型”本质上具有潜力。同样,有研究发现,KOA 患者的血清中 miR-146a 表达水平存在异常,并在不同中医证型之间表现出差异,其中以气滞血瘀证患者的 miR-146a 表达最高,同时 miR-146a 水平与病情严重程度呈正相关,其表达升高与临床症状加重密切相关^[88]。总之,中医“整体观念”强调辨证施治,而 miRNA 作为可测量的分子标志物,为阐明中医证候与疗效之间的关系提供了新的研究切入点。

3.2 miRNA 信号通路的交互作用以及 miRNA 在 OA 中的双重作用

目前关于 miRNA 作用机制的研究多聚焦于其对单一信号通路的调控,但在 OA 等多因素介导的慢性退行性疾病中,miRNA 往往通过调控多个信号网络交叉节点,协同影响炎症、细胞凋亡、自噬及软骨下骨重塑等多个病理环节。NF- κ B 通路不仅是炎症反应的核心调控轴,同时也是诱导细胞凋亡的重要信号之一,已有研究证实,miR-214-3p 的下调可激活 IKK β /NF- κ B 通路,加剧炎症及软骨细胞凋亡^[21];而 miR-34a 和 miR-181a 则通过同一通路上调 ROS,诱导凋亡反应^[22],这提示多个 miRNA 可能协同或对立地作用于同一通路,不同生物学过程间存在调控重叠。在 miRNA 的研究中,miR-146a-5p 作为一个重要的调控分子,其在 OA 中的作用存在较大争议,作者综述发现,miR-146a-5p 的作用是促炎的,其通过上调 IL-6、TNF- α 等炎症因子,加剧滑膜炎及软骨退化。然而另一些研究却提出,miR-146a-5p 具有保护作用,主要通过负向调节基质细胞衍生因子-1/趋化因子受体 4 (SDF-1/CXCR4) 信号轴抑制软骨细胞自噬,延缓膝关节 OA 的病理进程^[89]。这些差异可能与 OA 的不同病理阶段、物种差异、实验模型、细胞类型以及 miR-146a-5p 靶基因的多样性有关。

3.3 未来研究方向

尽管 miRNA 在 OA 中的调控作用已被广泛关注,相关研究仍面临诸多挑战:①miRNA 在不同病程阶段及组织中的表达具有时空特异性,目前尚未形成系统的表达谱,部分研究结果甚至相互矛盾,限制了对其机制的深入理解;②miRNA 可通过 NF- κ B、MAPK、Wnt/ β -catenin 等信号通路参与 OA 进展,但通路间的交互关系复杂,尚缺乏完整的调控网络分析;③虽然部分中药成分或复方已被证实可通过调控 miRNA 发挥抗炎和保护软骨作用,但大多数研究仍停留在实验阶段,干预机制尚不明确,研究标准不统一也影响了结果的可比性

与推广应用;④尚未建立以 miRNA 为靶点的成熟诊疗体系,相关生物标志物的开发和转化应用仍处于起步阶段,中医辨证分型与分子标志物的融合应用亦有待深入。未来应加强 miRNA 调控网络及关键靶点的研究,系统阐明其在 OA 各阶段的作用特征,深入探索中医药干预机制,推动基础研究向临床转化,并在“辨证论治”指导下构建中西医结合的精准治疗新模式。

综上所述,miRNA 在 OA 的发病机制及治疗中具有重要作用,其在炎症调控、细胞凋亡和自噬、软骨基质代谢及骨重塑等病理过程中发挥着关键影响,中医药通过多途径调控 miRNA 表达,在改善 OA 症状、延缓疾病进程方面展现出独特优势,尽管现有研究取得了一定进展,但仍需加强机制阐释和临床转化,以推动 miRNA 与中医药在 OA 防治中的深入融合。

【参考文献】

- [1] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376.
- [2] HAMOOD R, TIROSH M, FALLACH N, et al. Prevalence and incidence of osteoarthritis: a population-based retrospective cohort study [J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 4282.
- [3] XUE Q, LONGH, LIN J, et al. Quality of life and treatment satisfaction with pharmacological interventions in Chinese adults with chronic pain due to osteoarthritis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 178.
- [4] THOENE M, BEJER-OLENSKA E, WOJTKIEWICZ J. The current state of osteoarthritis treatment options using stem cells for regenerative therapy: a review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8925.
- [5] 李生龙,梁永林,杨秀娟,等.miRNA 在前列腺癌中的作用及中医药干预研究进展[J].中国中药杂志,2025,50(10): 2619.
- [6] SUI C, ZHANG L, HU Y. MicroRNA-let-7a inhibition inhibits LPS-induced inflammatory injury of chondrocytes by targeting IL6R [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2633.
- [7] GUO Y, TIAN L, DU X, et al. MiR-203 regulates estrogen receptor α and cartilage degradation in IL-1 β -stimulated chondrocytes [J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(3): 346.
- [8] FELEKKIS K, PIERI M, PAPANEPHYTOU C. Exploring the feasibility of circulating miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in osteoarthritis: challenges and opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13144.
- [9] QI B, WANG Z, CAO Y, et al. Study on the treatment of osteoarthritis by acupuncture combined with traditional Chinese medicine based on pathophysiological mechanism: a review [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(14): e37483.
- [10] 段戡,延伟伟,王雯雯,等.基于 DNA 甲基化和 miRNA 探讨中医药干预骨关节炎研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(1): 1.
- [11] XIE F, LIU Y L, CHEN X Y, et al. Role of microRNA, lncRNA, and exosomes in the progression of osteoarthritis: a

- review of recent literature [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(3): 708.
- [12] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580.
- [13] DING Y, WANG L, ZHAO Q, et al. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 779.
- [14] LAW Y Y, LEE W F, HSU C J, et al. MiR-let-7c-5p and miR-149-5p inhibit proinflammatory cytokine production in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 17227.
- [15] SUN X, MI L, DU G, et al. Platelet-rich plasma treatment alleviates osteoarthritis-related pain, inflammation, and apoptosis by upregulating the expression levels of microRNA-375 and microRNA-337 [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(1): 87.
- [16] JIANG P, DOU X, LI S, et al. MiR-590-5p affects chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammation by targeting FGF18 in osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 8728.
- [17] XIA M, LU J, WU Y, et al. MicroRNA-4287 alleviates inflammatory response via targeting RIPK1 in osteoarthritis [J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(5): 301.
- [18] ZHOU M, LIU B, YE H M, et al. ROS-induced imbalance of the miR-34a-5p/SIRT1/p53 axis triggers chronic chondrocyte injury and inflammation [J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e31654.
- [19] YANG G, JI B, LI H, et al. Inhibition of CRLF1 expression by miR-8485 alleviates IL-1 β -induced chondrocyte inflammation, apoptosis, and extracellular matrix degradation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113643.
- [20] QIAN Y, CHU G, ZHANG L, et al. M₂ macrophage-derived exosomal miR-26b-5p regulates macrophage polarization and chondrocyte hypertrophy by targeting TLR3 and COL10A1 to alleviate osteoarthritis [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 72.
- [21] CAO Y, TANG S, NIE X, et al. Decreased miR-214-3p activates NF- κ B pathway and aggravates osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103283.
- [22] CHELESCHI S, TENTI S, MONDANELLI N, et al. MicroRNA-34a and microRNA-181a mediate visfatin-induced apoptosis and oxidative stress via NF- κ B pathway in human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 874.
- [23] LI F, YAO J, HAO Q, et al. miRNA-403 promotes chondrocyte apoptosis by down-regulation of sphingosine kinase-1 and ameliorates PI3K/AKT pathway in osteoarthritis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20191255.
- [24] GU W, SHI Z, SONG G, et al. MicroRNA-199-3p up-regulation enhances chondrocyte proliferation and inhibits apoptosis in knee osteoarthritis via DNMT3A repression [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 171.
- [25] JIANG Y, ZHANG L, TIAN H. MicroRNA-449 improves osteoarthritis via repression of VCAM-1 and inactivation of PI3K/AKT pathway [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 174: 112103.
- [26] FENG L, YANG Z, LI Y, et al. MicroRNA-378 contributes to osteoarthritis by regulating chondrocyte autophagy and bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenesis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 328.
- [27] LIU X, GAO F, WANG W, et al. Expression of miR-204 in patients with osteoarthritis and its damage to chondrocytes [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20(2): 265.
- [28] WANG C, WANG L, GUAN X, et al. MiR-4303 relieves chondrocyte inflammation by targeting ASPN in osteoarthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 618.
- [29] LIU H, WANG Y, WANG S, et al. Study on the role and mechanism of MicroRNA-650/wnt1 in the repair of articular cartilage injury [J]. *Acta Orthop Bras*, 2024, 32(4): e278218.
- [30] XIE Y, LI J, SUO Y, et al. Downregulation of miR-3680-3p inhibits the progression of osteoarthritis via targeting OGG1 [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2022, 100: 104626.
- [31] ZHAO P, MA G, MA L. MiR-181a-5p targets DDX3X to inhibit the progression of osteoarthritis via NF- κ B signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 606.
- [32] CHE X, CHEN T, WEI L, et al. MicroRNA-1 regulates the development of osteoarthritis in a Col2a1-Cre-ERT2/GFP β /fl-RFP-miR-1 mouse model of osteoarthritis through the downregulation of Indian hedgehog expression [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 360.
- [33] LIN Y, ZHANG L, JI M, et al. MiR-653-5p drives osteoarthritis pathogenesis by modulating chondrocyte senescence [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 111.
- [34] MA F, LI G, YU Y, et al. MiR-33b-3p promotes chondrocyte proliferation and inhibits chondrocyte apoptosis and cartilage ECM degradation by targeting DNMT3A in osteoarthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(2): 430.
- [35] BAI Y, CHEN K, ZHAN J, et al. MiR-122/SIRT1 axis regulates chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20191908.
- [36] YANG J, ZHOU Y, LIANG X, et al. MicroRNA-486 promotes a more catabolic phenotype in chondrocyte-like cells by targeting SIRT6: possible involvement in cartilage degradation in osteoarthritis [J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(7): 459.
- [37] HU S, ZHAO X, MAO G, et al. MicroRNA-455-3p promotes TGF- β signaling and inhibits osteoarthritis development by directly targeting PAK2 [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(10): 1.
- [38] ZHANG G, ZHOU Y, SU M, et al. Inhibition of microRNA-27b-3p relieves osteoarthritis pain via regulation of KDM4B-dependent DLX5 [J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 788.
- [39] YANG J, XU Y, XUE X, et al. MicroRNA-26b regulates BMSC osteogenic differentiation of TMJ subchondral bone through β -catenin in osteoarthritis [J]. *Bone*, 2022, 162: 116448.
- [40] SUN J L, YAN J F, YU S B, et al. MicroRNA-29b promotes

- subchondral bone loss in TMJ osteoarthritis [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(13): 1469.
- [41] LI B, DING T, CHEN H, et al. CircStrn3 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.
- [42] LIU Y, ZENG Y, SI H B, et al. Exosomes derived from human urine-derived stem cells overexpressing miR-140-5p alleviate knee osteoarthritis through downregulation of VEGFA in a rat model [J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(4): 1088.
- [43] TANG H, ZHU W, CAO L, et al. MiR-210-3p protects against osteoarthritis through inhibiting subchondral angiogenesis by targeting the expression of TGFBR1 and ID4 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 982278.
- [44] ZHAO G, GU W. Effects of miR-146a-5p on chondrocyte interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis involving thioredoxin interacting protein regulation [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520969550.
- [45] ZHOU Y, MING J, LI Y, et al. Exosomes derived from miR-126-3p-overexpressing synovial fibroblasts suppress chondrocyte inflammation and cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 37.
- [46] KOLHE R, HUNTER M, LIU S, et al. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2029.
- [47] NI Z, KUANG L, CHEN H, et al. The exosome-like vesicles from osteoarthritic chondrocyte enhanced mature IL-1 β production of macrophages and aggravated synovitis in osteoarthritis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 522.
- [48] LI G S, CUI L, WANG G D. MiR-155-5p regulates macrophage M1 polarization and apoptosis in the synovial fluid of patients with knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 68.
- [49] ZHOU R, ZHAO L, WANG Q, et al. Plasma microRNA-320c as a potential biomarker for the severity of knee osteoarthritis and regulates cAMP responsive element binding protein 5 (CREB5) in chondrocytes [J]. *Dis Markers*, 2024, 2024: 9936295.
- [50] LIU H, YAN L, LI X, et al. MicroRNA expression in osteoarthritis: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3737.
- [51] ZHAO L, ZHOU R, WANG Q, et al. MicroRNA-320c inhibits articular chondrocytes proliferation and induces apoptosis by targeting mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1) [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(3): 402.
- [52] WILSON T G, BAGHEL M, KAUR N, et al. Circulating miR-126-3p is a mechanistic biomarker for knee osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2021.
- [53] SUN Y, YOU Y, WU Q, et al. Senescence-targeted MicroRNA/organoid composite hydrogel repair cartilage defect and prevention joint degeneration via improved chondrocyte homeostasis [J]. *Bioact Mater*, 2024, 39: 427.
- [54] TAVALLAE G, LIVELY S, ROCKEL J S, et al. Contribution of microRNA-27b-3p to synovial fibrotic responses in knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(12): 1928.
- [55] PAPAGEORGIOU A A, ROUSSOS A, PAPATHANASIOU I, et al. MiR-217 regulates SIRT1 expression and promotes inflammatory and apoptotic responses in osteoarthritis [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(12): 2155.
- [56] ZHAO X, WANG T, CAI B, et al. MicroRNA-495 enhances chondrocyte apoptosis, senescence and promotes the progression of osteoarthritis by targeting AKT1 [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2232.
- [57] JIANG D, CHENG S, KANG P, et al. MicroRNA-105-5p protects against chondrocyte injury, extracellular matrix degradation, and osteoarthritis progression by targeting SPARCL1 [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(4): 483.
- [58] BAKER M E, LEE S, CLINTON M, et al. Investigation of microRNA biomarkers in equine distal interphalangeal joint osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15526.
- [59] 黄帝内经[M].李楠编. 沈阳: 辽海出版社 2014: 12.
- [60] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020年版) [J]. 中医正骨 2020, 32(10): 1.
- [61] 范少勇, 周明, 胡梁深, 等. 膝关节炎治疗方法研究进展 [J]. 江西中医药 2023, 54(10): 86.
- [62] 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.
- [63] HUANG Z, SONG S, ZHANG D, et al. Protective effects of *Tripterygium* glycoside on IL-1 β -induced inflammation and apoptosis of rat chondrocytes via microRNA-216a-5p/TLR4/NF- κ B axis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(1): 61.
- [64] ZHANG G, ZHANG H, YOU W, et al. Therapeutic effect of resveratrol in the treatment of osteoarthritis via the MALAT1/miR-9/NF- κ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2343.
- [65] WU L, TANG R, XIONG W, 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.
- [66] XIE Z, WANG B, ZHENG C, et al. Taraxasterol inhibits inflammation in osteoarthritis rat model by regulating miRNAs and NF- κ B signaling pathway [J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(4): 811.
- [67] JIN Q, LI Z, XU Q, et al. Matrine from *sophora flavescens* attenuates on collagen-induced osteoarthritis by modulating the activity of miR-29B-3P/PGRN axis [J]. *Physiol Res*, 2023, 72(4): 475.
- [68] DONG W, WANG S, QIAN W, et al. Cedrol alleviates the apoptosis and inflammatory response of IL-1 β -treated chondrocytes by promoting miR-542-5p expression [J]. *In Vitro Cell Dev Biol*

- Anim, 2021, 57(10): 962.
- [69] FU C, QIU Z, HUANG Y, et al. Achyranthes bidentata polysaccharides alleviate endoplasmic reticulum stress in osteoarthritis via lncRNA NEAT1/miR-377-3p pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113551.
- [70] ZHOU B, LI L H, TAN L M, et al. Tanshinone II_A ameliorates inflammation response in osteoarthritis via inhibition of miR-155/FOXO3 axis [J]. Pharmacology, 2021, 106(1-2): 20.
- [71] YAN M, ZHANG D, YANG M. Saikosaponin D alleviates inflammatory response of osteoarthritis and mediates autophagy via elevating microRNA-199-3p to target transcription factor-4 [J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 151.
- [72] ZHAO T, WANG X, LI Z, et al. Yiqi Yangxue Formula inhibits cartilage degeneration in knee osteoarthritis by regulating lncRNA-UFC1/miR-34a/MMP-13 axis [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 3): 118930.
- [73] 鲍丙溪, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制骨关节炎 CD4⁺T 与软骨细胞共培养的免疫炎症[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(4): 483.
- [74] 周巧, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊抑制软骨细胞炎症和细胞外基质降解: 基于调控 miR-502-5p/TRAF2/NF-κB 轴[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(1): 108.
- [75] 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.
- [76] LI X, ZHANG Z, LIANG W, et al. Tougou Xiaotong Capsules may inhibit p38 MAPK pathway-mediated inflammation: *in vivo* and *in vitro* verification [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249: 112390.
- [77] 张晓哲, 张栋, 阮安民, 等. 通络止痛凝胶剂对 KOA 滑膜组织中 p53/miR-502-5p/NF-κB p65 的影响[J]. 中国骨伤, 2020, 33(7): 643.
- [78] HE J, ZUO J, FAN X, et al. Electro-acupuncture modulated miR-214 expression to prevent chondrocyte apoptosis and reduce pain by targeting BAX and TRPV4 in osteoarthritis rats [J]. Braz J Med Biol Res, 2024, 57: e13238.
- [79] DING L B, WANG H J, LI Y, et al. Electroacupuncture stimulating Neixiyan (EX-LE5) and Dubi (ST35) alleviates osteoarthritis in rats induced by anterior cruciate ligament transaction affecting DNA methylation regulated transcription of miR-146a and miR-140-5p [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(5): 983.
- [80] 朱浩, 颜雪华, 陈帅, 等. 电针调控 miR-335-5p 表达改善膝关节骨关节炎大鼠软骨组织损伤的机制研究[J]. 针刺研究, 2025, 50(3): 310.
- [81] 卢梦雅, 杨永晖, 伍闲, 等. 基于 CircSERPINE2-miR-1271-5P-ERG 轴探讨针刀对膝关节骨关节炎兔膝关节软骨细胞凋亡的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(4): 447.
- [82] 余运莎. 温针灸治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察及其与血清 microRNA-19b-3p 的相关性分析[D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
- [83] 张琪. 基于外泌体 microRNA 表达研究针刺治疗膝骨性关节炎的机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [84] 王菲, 方格, 胡思远, 等. 中药复方及有效成分靶向 microRNA 调控心肌纤维化的研究进展[J]. 生命的化学, 2024, 44(8): 1412.
- [85] LI S, HUANG Q, YANG Q, et al. MicroRNAs as promising therapeutic agents: a perspective from acupuncture [J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154652.
- [86] 宋敏, 许晴, 汤小茜, 等. MiRNA 在原发性高血压研究中的作用及与中医证候的相关性[J]. 中医学报, 2022, 37(9): 1884.
- [87] 闫秀丽, 商嘉玮, 苏式兵, 等. 慢性乙型病毒性肝炎肝胆湿热证和肝郁脾虚证患者尿液中 microRNAs 的表达研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(7): 39.
- [88] 王卫刚, 李知浩, 邹勇根. 血清 miR-146a 表达水平与膝骨性关节炎患者中医辨证及病情严重程度的关系[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(7): 990.
- [89] 李灿章. MiR-146a-5p 调控 SDF-1/CXCR4 轴介导骨关节炎软骨细胞自噬的分子机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2021.

[责任编辑 张宁宁]