

# 环状 RNA 与激素性股骨头坏死发病机制的相关性研究

高向明<sup>1</sup>, 周明旺<sup>2\*</sup>, 王晓萍<sup>2</sup>, 肖 振<sup>1</sup>, 郑昊天<sup>1</sup>, 黄克松<sup>1</sup>, 付志斌<sup>2</sup>

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 中国甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院 骨科, 中国甘肃 兰州 730050)

**摘要:** 激素性股骨头坏死(steroid-induced necrosis of the femoral head, SANFH)作为髋关节常见疾病, 早期诊断及治疗较为困难, 寻找 SANFH 分子生物标志物对其早期诊断具有重要意义。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类闭合环状非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 可通过海绵吸附微 RNA (microRNA, miRNA)、结合 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)、直接翻译蛋白质、调控基因表达等方式参与众多疾病的发生发展, 是机体重要的调控因子。近年来, 诸多研究基于 circRNA 探讨 SANFH 发病机制。本文就 circRNA 的生物学特征、功能, 以及其在作为 SANFH 发病机制的血管微循环障碍、脂代谢紊乱、骨代谢异常中的调控作用进行综述, 探讨 circRNA 作为早期诊断 SANFH 生物标志物的可能性。

**关键词:** 激素性股骨头坏死(SANFH); 环状 RNA (circRNA); 生物学功能; 发病机制; 生物标志物

中图分类号: Q752, R681.8

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)01-0016-07

## Correlation Between Circular RNAs and Pathogenesis of Steroid-induced Necrosis of the Femoral Head

GAO Xiangming<sup>1</sup>, ZHOU Mingwang<sup>2\*</sup>, WANG Xiaoping<sup>2</sup>, XIAO Zhen<sup>1</sup>,  
ZHENG Haotian<sup>1</sup>, HUANG Kesong<sup>1</sup>, FU Zhibin<sup>2</sup>

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Orthopedics Department, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**Abstract:** Steroid-induced necrosis of the femoral head (SANFH) is a common disease of the hip joints, and its early diagnosis and treatment are difficult. Finding molecular biomarkers of SANFH is of great significance for its early diagnosis. Circular RNAs (circRNAs) are a kind of closed circular non-coding RNAs (ncRNAs), which are involved in the occurrence and development of many diseases by adsorbing microRNAs (miRNAs) like sponges, binding RNA-binding proteins (RBPs), directly translating proteins, regulating gene expression and so on. They are important regulatory factors in the body. In recent years, many studies have explored the pathogenesis of SANFH based on circRNAs. This article reviews the biological characteristics, functions, and regulatory roles of circRNAs in vascular microcirculation, lipid metabolism, and bone metabolism related to pathogenesis of SANFH, and discusses the potential roles of circRNAs as biomarkers for diagnosing early-stage SANFH.

**Key words:** steroid-induced necrosis of the femoral head (SANFH); circular RNA (circRNA); biological function; pathogenesis; biomarker

(Life Science Research, 2023, 27(1): 016-022)

收稿日期: 2022-08-08; 修回日期: 2022-10-20; 网络首发日期: 2022-12-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860861, 82060876)

作者简介: 高向明(1997—), 男, 河南新乡人, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨关节疾病研究; \* 通信作者: 周明旺(1977—), 男, 甘肃兰州人, 博士, 主任医师, 甘肃中医药大学硕士研究生导师, 主要从事中医药防治骨关节疾病研究, E-mail: zmw2006@126.com。

激素性股骨头坏死(steroid-induced necrosis of the femoral head, SANFH)是临床应用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)类药物引起的血管微循环障碍、脂代谢紊乱、骨代谢异常等诱发股骨头内骨微血管、骨细胞及组织的结构和功能异常改变,继而引发骨坏死的一类骨科常见疑难病,多表现为前期膝髌部隐痛、活动受限及中后期缺血坏死、负重区塌陷等<sup>[1]</sup>。一项流行病学研究显示,我国的 SANFH 患者已接近 200 万<sup>[2]</sup>。目前,临床缺乏特异性 SANFH 生物标志物,早期诊断只能依靠影像学检查,因此探寻 SANFH 诊断的生物标志物对疾病的诊治具有重要意义。环状 RNA (circular RNA, circRNA)于 1976 年在真核生物细胞质中被发现,是一种闭合环状非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。随着研究的深入,人们发现 circRNA 在疾病中发挥重要作用,包括肿瘤、骨质疏松、骨关节炎、心血管疾病等<sup>[3-4]</sup>。血管微循环障碍、脂代谢紊乱、骨代谢异常是 SANFH 重要的发病机制,而 circRNA 已被证实在这类机制中作为调节因子存在<sup>[5-7]</sup>。本文基于对 circRNA 特征及生物学功能的描述,以及 circRNA 在 SANFH 发病机制中发挥的作用,讨论 circRNA 作为 SANFH 生物标志物和新型药物治疗靶点的可能性,为 SANFH 的早期诊断、临床治疗提供新的研究思路。

## 1 circRNA 的生物学特征及功能

### 1.1 circRNA 的特征

circRNA 是一类通过反向剪接形成的共价闭合环状 ncRNA,无 5'端帽子和 3'端多聚 A 尾,在真核生物体内大量表达<sup>[8]</sup>。结构的特殊性意味着

circRNA 不易受 RNA 外切酶作用而降解,具有高度的稳定性、特异性及生物体内高表达性<sup>[9]</sup>。这使得 circRNA 具备在疾病诊治中作为生物标志物的诸多潜力。

### 1.2 circRNA 的功能

大量研究表明, circRNA 具有微 RNA (microRNA, miRNA)海绵吸附、结合 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)、翻译蛋白质、调控基因表达等功能<sup>[10]</sup>(图 1)。

#### 1.2.1 与 miRNA 竞争性结合

miRNA 是一类非编码小分子 RNA,通常由 22 个左右核苷酸组成<sup>[11]</sup>,在生物体内参与细胞分化、增殖、免疫调节等生理病理过程,通过与信使 RNA (messenger RNA, mRNA)靶向结合,抑制 mRNA 的表达<sup>[12]</sup>。circRNA 作为 miRNA 海绵,具有丰富的 miRNA 结合位点,即 miRNA 应答元件(miRNA response element, MRE),与 miRNA 竞争性结合可削弱 miRNA 对靶基因的调控<sup>[13]</sup>,以达到调节靶基因表达的目的。有研究表明, circRNA\_Atp9b 作为 miR-138-5p 海绵,通过抑制 miR-138-5p 表达调节软骨细胞中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的分解代谢及炎症反应,从而调控骨关节炎(osteoarthritis, OA)进展<sup>[14]</sup>; circRNA\_0000423 在骨关节炎中海绵吸附 miRNA-27b-3p 可靶向调控基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1)的表达,进而调节软骨 ECM 的合成<sup>[15]</sup>。

#### 1.2.2 结合 RNA 结合蛋白

RBP 是生物体内重要的参与基因调节的一类蛋白质,作为 RNA 分子转录后加工和转运的关键参与者<sup>[16]</sup>,在细胞发育、代谢、疾病等方面发

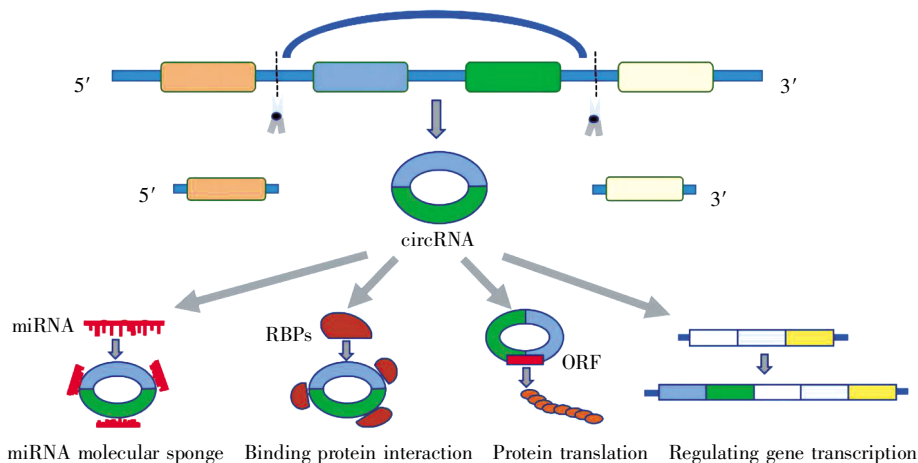


图 1 环状 RNA 功能示意图

Fig.1 Schematic diagram of circRNA functions

挥重要作用。circRNA 的表达可受到 RBP 的严格调控<sup>[17]</sup>。针对 circRNA 基因序列的生物信息学分析发现, circRNA 在 RBP 的结合位点富集较少, 部分 circRNA 可与 RBP 等分子结合、储存或转运到特定的亚细胞位置, 并调控 circRNA 的表达水平<sup>[18]</sup>。相关研究报道, 一些 RBP 如异质核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hn-RNP)和丝氨酸-精氨酸(SR)蛋白, 能够促进 circRNA 的产生, 而一些 RBP 如天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-组氨酸盒解旋酶 9 [DEAH (Asp-Glu-Ala-His)-box helicase 9, DHX9], 可抑制 circRNA 的形成<sup>[19]</sup>。有学者发现, circStag1 可与人类抗原 R (human antigen R, HuR)这种 RBP 相互作用, 并促进 HuR 进入细胞质, 而细胞内高水平的 HuR 通过稳定和增强低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6, LRP5/6)和  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的表达来激活 Wnt 信号通路, 从而刺激骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC)的成骨分化<sup>[20]</sup>。

### 1.2.3 翻译蛋白质

circRNA 缺乏 5'帽和 poly(A)尾, 因此在本质上被认为不可编码<sup>[21]</sup>, 但由于其剪切的特性, 部分 circRNA 拥有开放阅读框(open reading frame, ORF)<sup>[22]</sup>, 具备蛋白质翻译的潜能。2018 年, 张弩教授团队<sup>[23]</sup>研究表明, circ-FBXW7 能够表达新蛋白质 FBXW7-185aa, 其上调可抑制肿瘤细胞增殖, 该研究首次证实 circRNA 在生物体内的翻译功能, 打破了当时研究领域对于 ncRNA 的认知。一项对于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的研究发现, circHNRNP 编码一种名为 circHNRNP\_603aa 的蛋白质, 敲低其表达可通过调节骨髓微环境的各种细胞和选择性剪接抑制 MM 的发展<sup>[24]</sup>。

### 1.2.4 调控基因表达

随着基因组学的发展, 科研人员发现 circRNA 可在转录水平调控基因表达<sup>[25]</sup>。骨坏死中 BMSC 的增殖能力和成骨分化在维持股骨头的结构和功能完整性以预防股骨头坏死方面发挥着关键作用, 有研究表明 circHGF 可海绵吸附 miR-25-3p, 抑制 miR-25-3p 的表达, 并以此途径靶向调控 Smad7 的表达, 从而抑制骨坏死中 BMSC 的增殖和成骨分化<sup>[26]</sup>。在乳腺癌细胞中, SMARCA5 过表达可提高人癌细胞 DNA 修复能力, 而 circSMARCA5 与其亲本基因 SMARCA5 形成 R-loops, 可抑制 SMARCA5 在癌细胞中的表达, 从而参与调节 DNA

的损伤修复<sup>[27]</sup>。有研究报道, hsa\_circ\_0076690 的表达在成骨分化过程中升高时, miR-152 的表达下降, 这表明 hsa\_circ\_0076690 可海绵吸附 miR-152, 并通过抑制 miR-152 表达促进 BMSC 成骨分化<sup>[28]</sup>。

## 2 circRNA 与 SANFH 发病机制相关

近年来, 科研人员对 circRNA 与 SANFH 发病机制进行了大量研究。随着研究的深入, 如今医学界广泛认可的 SANFH 发病机制有 GC 诱发的血管微循环障碍、脂代谢紊乱、骨代谢异常等<sup>[29-30]</sup>。而大量研究表明 circRNA 在上述发病机制中有着重要作用, 这提示 circRNA 具备作为早期诊断 SANFH 的生物标志物的潜力。

### 2.1 circRNA 与血管微循环障碍

GC 类药物是引发血管微循环障碍的主要因素。其可通过不同机制及各类信号通路破坏正常血管微循环<sup>[31]</sup>, 促进生物体内血管炎症反应的发生及凝血障碍<sup>[32]</sup>, 从而促发血管微循环障碍, 而这会导致股骨头微血管内凝血形成血栓, 阻碍血液供应引发骨微动脉循环障碍, 造成骨小梁坏死从而引发股骨头负重区塌陷<sup>[33]</sup>; 同时损伤血管内皮细胞, 造成血液循环障碍、骨内压增高等, 亦可导致股骨头水肿、坏死<sup>[34]</sup>。circRNA 可参与 GC 对血管微循环的影响以调控 SANFH 的发生发展<sup>[35]</sup>。氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)是一类运输胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白, 胆固醇可吸附于血管壁上, 促进泡沫细胞的生成, 进而加速动脉硬化和血栓的形成及阻碍血运; ox-LDL 自身亦带有细胞毒性, 可破坏血管内皮细胞的结构和功能, 促使细胞炎症和凋亡的发生, 从而导致股骨头内骨微血管血运障碍甚至缺血坏死。针对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的研究发现, ox-LDL 可抑制 circRSF1 和组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)的表达, 而 circRSF1 可通过调节 AS 中的 miR-135b-5p/HDAC1 轴, 调控 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞增殖、凋亡和炎症抑制<sup>[36]</sup>, 从而减缓 AS 的进展, 对动脉血管起到保护作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是特定作用于内皮细胞增殖、促进血管形成的蛋白质, 其表达量可直接调控血管生理功能从而影响血运。在 GC 诱导的疾病中, circ-RanGAP1 海绵吸附 miR-877-3p 可上调血管内皮生长因子 A (vascular endothelial

growth factor A, VEGFA) 的表达, circSHKBP1 则可通过竞争性结合 miR-582-3p 增加 HuR 的表达, 进而增强 VEGF mRNA 稳定性<sup>[37-38]</sup>。在兔股骨头坏死模型中加入 GC 干预后, VEGF 的 mRNA 和蛋白质水平明显降低<sup>[39]</sup>。Yao 等<sup>[40]</sup>通过双荧光素酶报告基因实验和荧光原位杂交实验证实, hsa\_circ\_0058122 通过靶向 miR-7974/IGFBP5 轴抑制内皮细胞凋亡, 恢复人体血供, 可预防 GC 诱导的股骨头坏死。另一研究表明, cZFP609 在血管内皮细胞中过表达可将低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 滞留在细胞质中, 从而抑制 VEGFA 表达和内皮血管生成功能<sup>[41]</sup>。

综上所述, circ-RanGAP1、circSHKBP1 等 circRNA 可调控血管内皮细胞的增殖、凋亡及 VEGF 的表达(表 1), 在 GC 导致血管微循环障碍中有重要作用, 这提示 circRNA 可能通过血管微循环这一机制影响 SANFH 的发生发展。

## 2.2 circRNA 与脂代谢

目前的研究已证实脂代谢紊乱是导致 SANFH 的机制之一, 这是由于 GC 可参与诱导脂肪细胞的生殖活动, 调节与脂代谢相关的蛋白质表达, 损伤血管内皮细胞<sup>[42-43]</sup>, 而脂代谢紊乱会导致细胞脂肪变性坏死、脂肪栓塞, 并可影响血液黏稠度, 引起血管循环障碍, 进而引发股骨头坏死。circRNA 在脂代谢的研究中已被证实可作为脂质代谢新的调控节点。一项针对牛前脂肪细胞和分化脂肪细胞的 circRNA 差异表达谱研究发现, 2 215 个 circRNA 显著上调, 1 865 个 circRNA 显著下调<sup>[44]</sup>。Wu 等<sup>[45]</sup>发现, circPPAR $\gamma$  通过海绵吸附 miR-92a-3p 促进脂肪细胞分化并抑制其增殖和凋亡, 但 Jiang 等<sup>[46]</sup>的研究显示, circFUT10 海绵吸附 let-7c 能够促进脂肪细胞增殖, 且海绵吸附 let-7c 的 circFUT10 可通过结合脂肪细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)  $\gamma$  辅因子 1 $\beta$  (PPAR gamma coactivator 1-beta, PPARGC1B) 抑制其分化, 这表明 circRNA 对脂肪细胞增殖及分化的调控作

用不尽相同。circ\_0090231、circ\_0003546、circ\_0028198 和 circFASN 已被证实与脂蛋白代谢密切相关<sup>[47]</sup>, 其中, circ\_0090231 通过海绵吸附 miR-9-5p 靶向硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)轴, 减少 ox-LDL 引起的血管生成及氧化应激, 其低表达可减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤, circ-BANP 亦可在低表达下通过靶向 miR-370/硫氧还蛋白轴调节 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤<sup>[48]</sup>。从上述研究结果可推测, 部分 circRNA 通过调控脂代谢中 ox-LDL 的作用机制影响内皮细胞的增殖及凋亡, 从而引起血管微循环障碍, 导致 SANFH 的发生。Guo 等<sup>[49]</sup>对肝脂肪细胞进行了生物信息学分析, 构建了 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 发现与脂肪变性相关的 circRNA 有 357 个, 其中 circRNA\_021412 的低水平表达会提高 miR-1972 对脂素基因 1 (lipin1, LPIN1) 的抑制, 影响 LPIN1 诱导长链脂酰辅酶 A 合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL)表达下调, 最终导致脂肪变性。该团队进一步的研究发现, circRNA\_0046366/miR-34a/PPAR $\alpha$  轴的表达失调可能是影响细胞脂肪变性的一种新机制<sup>[50]</sup>, 这是因为 circRNA\_0046366 通过海绵吸附 miR-34a 消除了 miR-34a 对 PPAR $\alpha$  表达的抑制, PPAR $\alpha$  与脂代谢密切相关, 其缺失会导致脂质的过量累积, 而提高其表达可加速脂质的分解及转化, 降低脂肪变性概率。

综上所述, 部分 circRNA 可参与调控脂肪细胞的增殖、分化、变性及脂蛋白代谢等, 这些 circRNA 作为调控脂代谢的重要因子(表 2), 具备诊断 SANFH 的生物标志物潜质。

## 2.3 circRNA 与骨代谢

骨代谢指骨髓及骨细胞的生成、修复重建等过程。成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)相互作用, 并通过骨形成及骨吸收构建骨代谢的平衡发展。GC 类药物会抑制成骨细胞的生成及功能并延长破骨细胞的寿命<sup>[51]</sup>, 打破成骨细胞和破骨细胞之间的平衡, 引发骨代谢异常, 导

表 1 circRNA 在血管微循环中的作用

Table 1 The roles of circRNAs in vascular microcirculation

circRNA name	Downstream miRNA	Signal path	Expression	Effect
RSF1 <sup>[36]</sup>	miR-135b-5p	HDAC1	Up	Promotes cell proliferation
circ-RanGAP1 <sup>[37]</sup>	miR-877-3p	VEGFA	Up	Promotes cell proliferation
circSHKBP1 <sup>[38]</sup>	miR-582-3p	VEGF	Down	Inhibits cell proliferation
hsa_circ_0058122 <sup>[40]</sup>	miR-7974	IGFBP5	Up	Increases expression of IGFBP5
cZFP609 <sup>[41]</sup>	-	HIF-1 $\alpha$	Up	Inhibits VEGFA expression

表 2 circRNA 在脂代谢中的作用  
Table 2 The roles of circRNAs in lipid metabolism

circRNA name	Downstream miRNA	Signal path	Expression	Effect
circPPAR $\gamma$ <sup>[45]</sup>	miR-92a-3p	-	Up	Promotes adipocyte differentiation
circFUT10 <sup>[46]</sup>	let-7c	PPARGC1B	Up	Promotes adipocyte proliferation/inhibits cell differentiation
circ_0090231 <sup>[47]</sup>	miR-9-5p	TXNIP	Down	Reduces endothelial cell damage
circ-BANP <sup>[48]</sup>	miR-370	ox-LDL	Down	Regulates endothelial cell damage
circRNA_021412 <sup>[49]</sup>	miR-1972	LPIN1	Down	Promotes steatosis
circRNA_0046366 <sup>[50]</sup>	miR-34a	PPAR $\alpha$	Up	Reduces steatosis

致骨密度下降、骨质疏松、骨细胞凋亡或骨质增生、骨硬化病等骨病发生<sup>[52-53]</sup>，继发股骨头内骨小梁塌陷坏死。成骨细胞由 BMSC 分化而来，国内外学者已证实多种 circRNA 在 BMSC 成骨分化中作为重要调控因子影响成骨。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路可调控多种细胞过程如干细胞分化和增殖等，有研究证明 GC 类药物能够导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路表达受限，从而抑制 BMSC 向成骨细胞分化和成熟<sup>[54]</sup>；Zhang 等<sup>[55]</sup>在探究人 BMSC 成骨分化的机制时发现，circ\_FBLN1 呈高表达，并通过调控 let-7i-5p/FZD4 轴和 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进 BMSC 增殖和成骨分化，而在敲除 circ\_FBLN1 后 Wnt6 和  $\beta$ -catenin 低水平表达，同时 BMSC 的成骨分化受到抑制。此外，一项 SD 大鼠研究发现，circPVT1 可通过海绵吸附 miR-21-5p 并靶向 Smad7/TGF- $\beta$  通路减轻 GC 类药物诱导的股骨头坏死<sup>[56]</sup>，这是由于过表达的 circPVT1 减弱了 GC 诱导的细胞凋亡和对细胞活性的抑制。Notch 通路是细胞间作用的重要枢纽，调节细胞间的增殖、分化，在成骨分化过程中呈高表达，且对其具有正向调控作用。研究表明，GC 类药物地塞米松的使用能够阻碍 Notch 信号的传导<sup>[57]</sup>，导致其对间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的保护作用减弱，进而使 MSC 数量减少。有学者在研究人 MSC 成骨分化过程中证实，hsa\_circ\_0006766 海绵吸附 miR-4739/Notch2 轴是 BMSC 向成骨细胞分化的重要调控因素<sup>[58]</sup>，其上调会阻碍 miR-4739 表达，解除 miR-4739 对 Notch2 信号的抑制，从而促进 MSC 成骨。骨形态发生蛋白(bone

morphogenetic protein, BMP)作为重要的促成骨蛋白，推动 MSC 定向分化为成骨细胞，circRNA 亦可通过调节 BMP 的表达影响 MSC 成骨。Zhou 等<sup>[59]</sup>在研究鼠 BMSC 成骨的过程中发现，miR-142-5p 能够抑制 BMP2 表达，阻碍成骨分化，而 circ\_0000020 可通过海绵吸附 miR-142-5p 上调 BMP2 表达，促进 MSC 向成骨分化。

以上研究结果表明，circRNA 在骨代谢异常这一 SANFH 发病机制中起到重要的调控作用(表 3)，提示 circRNA 和 SANFH 有着千丝万缕的联系，并可能通过调控骨代谢来影响 SANFH 的发生发展。

### 3 总结与展望

综上所述，circRNA 在多种生命过程中发挥作用，在 SANFH 发病机制中的调控也使其具备作为早期诊断 SANFH 生物标志物的潜力。目前，circRNA 与 SANFH 相关的研究尚处于起步阶段，许多方面有待更加深入，第一，circRNA 的功能研究大多集中在海绵吸附 miRNA 方面，而有关 circRNA 翻译表达的蛋白质的详细功能及生理机制尚缺乏深入探究，今后可结合蛋白质组学探究 circRNA 蛋白质产物的详细功能机制和对 GC 的影响；第二，circRNA 现已被证实是在血管微循环、脂代谢、骨代谢中具有积极的调控作用，虽然这三类生命活动与 SANFH 发病密切相关，但是 circRNA 与 SANFH 直接相关的研究较为少见，未来可深入探究该领域，挖掘 circRNA 在 SANFH 发生发展中的分子机制，如探讨 circRNA 调控

表 3 circRNA 在骨代谢中的作用  
Table 3 The roles of circRNAs in bone metabolism

circRNA name	Downstream miRNA	Signal path	Expression	Effect
circ_FBLN1 <sup>[55]</sup>	let-7i-5p	FZD4, Wnt/ $\beta$ -catenin	Up	Promotes BMSCs proliferation, osteogenic differentiation
circPVT1 <sup>[56]</sup>	miR-21-5p	Smad7/TGF- $\beta$	Up	Inhibits apoptosis
hsa_circ_0006766 <sup>[58]</sup>	miR-4739	Notch2	Up	Promotes MSCs osteogenesis
circ_0000020 <sup>[59]</sup>	miR-142-5p	BMP2	Up	Promotes osteogenic differentiation

GC 在体内表达及作用的直接相关性研究; 第三, circ-RanGAP1、circ\_FBLN1、circPVT1 等部分 circRNA 的表达水平对 SANFH 的发病机制起着明显调控作用, 临床上可对其在 SANFH 早期诊断及靶向治疗方面的作用开展针对性探究。总的来讲, 随着基因组学、转录组学等研究的不断深入, 以及 circRNA 基因数据库的整合完备, circRNA 有望成为 SANFH 的早期诊断生物标志物及临床治疗新靶点。

### 参考文献(References):

- [1] KONARSKI W, POBOŻY T, ŚLIWCZYŃSKI A, *et al.* Avascular necrosis of femoral head—overview and current state of the art[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(12): 7348.
- [2] 何晓铭, 沈莹珊, 庞凤祥, 等. 股骨头坏死患者血瘀证诊断指标的临床调查研究[J]. *中华中医药杂志 (HE Xiaoming, SHEN Yingshan, PANG Fengxiang, et al. Study on clinical investigation of diagnostic indicators of blood stasis syndrome in patients with osteonecrosis of femoral head[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy)*, 2022, 37(1): 328–332.
- [3] KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, *et al.* The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 2022, 19(3): 188–206.
- [4] KUMARI R, RANJAN P, SULEIMAN Z G, *et al.* mRNA modifications in cardiovascular biology and disease: with a focus on m6A modification[J]. *Cardiovascular Research*, 2022, 118(7): 1680–1692.
- [5] JIANG Q, LIU C, LI C P, *et al.* Circular RNA-ZNF532 regulates diabetes-induced retinal pericyte degeneration and vascular dysfunction[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(7): 3833–3847.
- [6] XU F, LI W H, YANG X, *et al.* The roles of epigenetics regulation in bone metabolism and osteoporosis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 8: 619301.
- [7] CHEN C, ZHANG X, DENG Y, *et al.* Regulatory roles of circRNAs in adipogenesis and lipid metabolism: emerging insights into lipid-related diseases[J]. *The FEBS Journal*, 2021, 288(12): 3663–3682.
- [8] PATOP I L, WÜST S, KADENER S. Past, present, and future of circRNAs[J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(16): e100836.
- [9] CHEN L, WANG C L, SUN H Y, *et al.* The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(2): 1706–1728.
- [10] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, *et al.* Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [11] HOU Y W, LI Y M, WANG Y C, *et al.* Screening and analysis of key genes in miRNA-mRNA regulatory network of membranous nephropathy[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2021, 2021: 5331948.
- [12] PENG P, ZHANG B, HUANG J Y, *et al.* Identification of a circRNA-miRNA-mRNA network to explore the effects of circRNAs on pathogenesis and treatment of spinal cord injury[J]. *Life Sciences*, 2020, 257: 118039.
- [13] MISIR S, WU N, YANG B B. Specific expression and functions of circular RNAs[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2022, 29(3): 481–491.
- [14] ZHOU Z B, DU D, HUANG G X, *et al.* Circular RNA Atp9b, a competing endogenous RNA, regulates the progression of osteoarthritis by targeting miR-138-5p[J]. *Gene*, 2018, 646: 203–209.
- [15] LI X, XIE C F, XIAO F J, *et al.* Circular RNA circ\_0000423 regulates cartilage ECM synthesis via circ\_0000423/miRNA-27b-3p/MMP-13 axis in osteoarthritis[J]. *Aging*, 2022, 14(8): 3400–3415.
- [16] WOZNAK A L, ADAMS A, KING K E, *et al.* The RNA binding protein FMR1 controls selective exosomal miRNA cargo loading during inflammation[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2020, 219(10): e201912074.
- [17] VAN ZONNEVELD A J, KÖLLING M, BIJKERK R, *et al.* Circular RNAs in kidney disease and cancer[J]. *Nature Reviews. Nephrology*, 2021, 17(12): 814–826.
- [18] DU W W, ZHANG C, YANG W N, *et al.* Identifying and characterizing circRNA-protein interaction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4183–4191.
- [19] ZHENG S L, ZHANG X J, ODAME E, *et al.* circRNA-protein interactions in muscle development and diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(6): 3262.
- [20] CHEN G Y, LONG C L, WANG S, *et al.* Circular RNA circStag1 promotes bone regeneration by interacting with HuR[J]. *Bone Research*, 2022, 10(1): 32.
- [21] SINHA T, PANIGRAHI C, DAS D, *et al.* Circular RNA translation, a path to hidden proteome[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA*, 2022, 13(1): e1685.
- [22] OBI P, CHEN Y G. The design and synthesis of circular RNAs[J]. *Methods*, 2021, 196: 85–103.
- [23] YANG Y B, GAO X Y, ZHANG M L, *et al.* Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, 110(3): 304–315.
- [24] TANG X Z, DENG Z D, DING P G, *et al.* A novel protein encoded by circHNRNPU promotes multiple myeloma progression by regulating the bone marrow microenvironment and alternative splicing[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022, 41(1): 85.
- [25] YANG L, WILUSZ J E, CHEN L L, *et al.* Biogenesis and regulatory roles of circular RNAs[J]. *Annual Review of Cell & Developmental Biology*, 2022, 8(38): 263–289.
- [26] FENG X B, XIANG Q, JIA J, *et al.* circHGF suppressed cell proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs in ONFH via inhibiting miR-25-3p binding to Smad7[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2022, 28: 99–113.
- [27] XU X L, ZHANG J W, TIAN Y H, *et al.* circRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19: 128.
- [28] HAN S J, KUANG M J, SUN C, *et al.* Circular RNA hsa\_circ\_0076690 acts as a prognostic biomarker in osteoporosis and regulates osteogenic differentiation of hBMSCs via sponging miR-152[J]. *Aging*, 2020, 12(14): 15011–15020.
- [29] KONG L C, ZUO R T, WANG M W, *et al.* Silencing microRNA-137-3p, which targets RUNX2 and CXCL12 prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by facilitating osteogenesis and angiogenesis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(4): 655–670.
- [30] XU H H, LI S M, FANG L, *et al.* Platelet-rich plasma promotes bone formation, restrains adipogenesis and accelerates vascularization to relieve steroids-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Platelets*, 2021, 32(7): 950–959.

- [31] CHEN K, LIU Y H, HE J B, *et al.* Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(11): 1888–1900.
- [32] SUN F, ZHOU J L, WEI S X, *et al.* Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/Akt/FOXO1 signaling pathway[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13319.
- [33] WALSH M, MERKEL P A, PEH C A, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(7): 622–631.
- [34] DEUCHER A, WOOL G D. How I investigate bone marrow necrosis[J]. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2019, 41(5): 585–592.
- [35] PRISBY R D. Bone marrow microvasculature[J]. *Comprehensive Physiology*, 2020, 10(3): 1009–1046.
- [36] ZHANG X H, LU J Y, ZHANG Q H, *et al.* circRNA RSF1 regulated ox-LDL induced vascular endothelial cells proliferation, apoptosis and inflammation through modulating miR-135b-5p/HDAC1 axis in atherosclerosis[J]. *Biological Research*, 2021, 54: 11.
- [37] XIE M Y, YU T, JING X M, *et al.* Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19: 112.
- [38] LU J, WANG Y H, YOON C, *et al.* Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Letters*, 2020, 471: 38–48.
- [39] ZHAO Y, LI D, DUAN D P, *et al.* The effect of endostatin on angiogenesis and osteogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in a rabbit model[J]. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2022, 56(3): 178–186.
- [40] YAO T, WANG L, DING Z F, *et al.* hsa\_circ\_0058122 knock-down prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by inhibiting human umbilical vein endothelial cells apoptosis via the miR-7974/IGFBP5 axis[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(4): e24134.
- [41] DOU Y Q, KONG P, LI C L, *et al.* Smooth muscle SIRT1 reprograms endothelial cells to suppress angiogenesis after ischemia[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1197–1212.
- [42] GIROUD M, TSOKANOS F F, CARATTI G, *et al.* HAND2 is a novel obesity-linked adipogenic transcription factor regulated by glucocorticoid signalling[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(8): 1850–1865.
- [43] MIR N, CHIN S A, RIDDELL M C, *et al.* Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(16): 8503.
- [44] ZHANG Y F, GUO X, PEI J, *et al.* circRNA expression profile during yak adipocyte differentiation and screen potential circRNAs for adipocyte differentiation[J]. *Genes*, 2020, 11(4): 414.
- [45] WU J Y, ZHANG S L, YUE B L, *et al.* circRNA profiling reveals circPPAR $\gamma$  modulates adipogenic differentiation via sponging miR-92a-3p[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(22): 6698–6708.
- [46] JIANG R, LI H, YANG J M, *et al.* circRNA profiling reveals an abundant circFUT10 that promotes adipocyte proliferation and inhibits adipocyte differentiation via sponging let-7[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2020, 20: 491–501.
- [47] LEI X B, YANG Y. Oxidized low-density lipoprotein contributes to injury of endothelial cells via the circ\_0090231/miR-9-5p/TXNIP axis[J]. *Central European Journal of Immunology*, 2022, 47(1): 41–57.
- [48] CHEN G, LI Y J, ZHANG A L, *et al.* Circular RNA circ-BANP regulates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury through targeting the miR-370/thioredoxin-interacting protein axis[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2021, 77(3): 349–359.
- [49] GUO X Y, HE C X, WANG Y Q, *et al.* Circular RNA profiling and bioinformatic modeling identify its regulatory role in hepatic steatosis[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 5936171.
- [50] GUO X Y, SUN F, CHEN J N, *et al.* circRNA\_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(3): 323–337.
- [51] LEE S, KRÜGER B T, IGNATIUS A, *et al.* Distinct glucocorticoid receptor actions in bone homeostasis and bone diseases[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 12: 815386.
- [52] GREGSON C L, ARMSTRONG D J, BOWDEN J, *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Archives of Osteoporosis*, 2022, 17: 58.
- [53] WANG A, REN M, WANG J C. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature[J]. *Gene*, 2018, 671: 103–109.
- [54] MESZAROS K, PATOCS A. Glucocorticoids influencing Wnt/ $\beta$ -catenin pathway; multiple sites, heterogeneous effects[J]. *Molecules*, 2020, 25(7): 1489.
- [55] ZHANG Z L, ZHOU H C, SUN F, *et al.* circ\_FBLN1 promotes the proliferation and osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating let-7i-5p/FZD4 axis and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2021, 53(5): 561–572.
- [56] HAO Y Q, LU C, ZHANG B G, *et al.* circPVT1 up-regulation attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through regulating miR-21-5p-mediated Smad7/TGF- $\beta$  signaling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(10): 4608–4622.
- [57] AHMED H M M, NIMMAGADDA S C, AL-MATARY Y S, *et al.* Dexamethasone-mediated inhibition of Notch signalling blocks the interaction of leukaemia and mesenchymal stromal cells[J]. *British Journal of Haematology*, 2022, 196(4): 995–1006.
- [58] GUO Z D, XIE M L, ZOU Y F, *et al.* Circular RNA hsa\_circ\_0006766 targets microRNA miR-4739 to regulate osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5679–5687.
- [59] ZHOU R K, MIAO S C, XU J, *et al.* Circular RNA circ\_0000020 promotes osteogenic differentiation to reduce osteoporosis via sponging microRNA miR-142-5p to up-regulate bone morphogenetic protein BMP2[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3824–3836.