



王伟, 博士, 主治医师, 硕士研究生导师。担任云南省口腔正畸学专业住院医师规范化培训指导教师, 口腔执业医师资格实践技能考试考官; 中华口腔医学会第八届、第九届口腔正畸专业委员会青年委员, 云南省口腔医学会第三届口腔正畸专业委员会委员兼秘书; 世界正畸医师联盟(WFO)会员, 国际牙科研究学会(IADR)会员。入选云南省“兴滇英才支持计划”青年人才。获云南省科技进步三等奖1项, 授权专利1项。主持包括国家自然科学基金在内的3项国家及省厅级科研项目, 第一作者发表SCI论文3篇。

长链非编码 RNA 在软骨发育及骨关节炎中作用机制的研究进展

谢飞飞^{1,2)}, 辛隐子^{1,2)}, 徐敏¹⁾, 李景涵^{1,2)}, 王伟¹⁾

(1)昆明医科大学口腔医学院/医院正畸科;

2)云南省口腔医学重点实验室, 云南昆明 650106)

[摘要] 软骨的生长发育及骨关节炎进程十分复杂, 同时受到多种生长因子、细胞因子、内外环境等因素影响, 并由多条生物信号分子通路交叉调控, 因此, 其分子作用机制对于软骨发育和骨关节炎的诊治至关重要。长链非编码 RNA(Long non-coding RNAs, lncRNAs)是一类转录本长度超过200个核苷酸的非编码 RNA, 在生物发育、基因表达以及表观遗传中发挥着复杂精确的调控作用, 与人类疾病的发生、发展和防治具有密切关系。近年来, 许多与软骨生长发育和炎症相关的 lncRNAs 被相继发现。通过对 lncRNAs 的分类、功能及其在软骨发育和炎症中的作用进行系统综述, 发现多种 lncRNAs 参与了软骨生长发育和骨关节炎的发生与发展, 调控相关 lncRNAs 的表达可减轻软骨炎症, 减缓疾病进展。旨在为 lncRNAs 与软骨生长发育及骨关节炎的基础研究及临床应用提供科学的参考依据。

[关键词] 骨关节炎; 长链非编码 RNA; 基因调控; 软骨生长发育; 软骨疾病

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)10-0001-07

Mechanisms of Long Non-Coding RNAs in Cartilage Development and Related Diseases

XIE Feifei^{1,2)}, XIN Yinzi^{1,2)}, XU Min¹⁾, LI Jinghan^{1,2)}, WANG Wei¹⁾

(1) Dept. of Orthodontics, School / Hospital of Stomatology Kunming Medical University,

Kunming Yunnan 650106; 2) Yunnan Key Laboratory of Stomatology,

Kunming Yunnan 650106, China)

[Abstract] The growth and disease progression of cartilage are highly complex, influenced by various growth factors, cytokines, and both internal and external environmental factors. This process is regulated by multiple intersecting biological signaling pathways. Consequently, the study of its molecular mechanisms is crucial for the development and treatment of cartilage-related diseases. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of regulatory

[收稿日期] 2024-05-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82060196); 云南省“兴滇英才支持计划”资助项目(XDYC-QNRC-2022-0313); 云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项资助项目(202401AY070001-332); 昆明医科大学错颌畸形多阶段多学科联合防治科技创新团队项目(CXTD202213); 昆明医科大学复杂颅颌牙面畸形诊治技术团队基金项目(2024XKTDTS08)

[作者简介] 谢飞飞(1998~), 女, 云南昆明人, 在读硕士研究生, 主要从事骨关节炎炎症研究工作。

[通信作者] 王伟, E-mail: wangwei8@kmmu.edu.cn

non-coding RNAs with transcript lengths exceeding 200 nucleotides. They play a complex and precise role in biological development, gene expression and epigenetics, and are closely associated with the onset, progression and prevention of human diseases. In recent years, numerous lncRNAs related to cartilage growth and disease have been discovered. This article systematically reviews the classification, function and mechanisms of action of lncRNAs in cartilage development and disease. It reveals that various lncRNAs are involved in the onset and progression of cartilage growth and diseases. Regulating the expression of relevant lncRNAs can alleviate cartilage inflammation and slow disease progression. This paper aims to provide a scientific basis for basic research and clinical application of lncRNAs in cartilage growth and disease.

[**Key words**] Osteoarthritis; Long non-coding RNA; Regulation of genes; Cartilage growth and development; Cartilage diseases

软骨组织是人体中重要的结缔组织。软骨的生长发育是一个复杂的过程,来源于中胚层的间充质干细胞发生凝集,逐渐变为软骨祖细胞,在各种信号通路以及细胞因子的时空调控下,这些细胞逐渐增殖、分化为软骨细胞,并表达以 II 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1) 和蛋白聚糖为主的细胞外基质。骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性退行性疾病,常伴有关节肿胀和软骨损伤等变化^[1]。在正常情况下,关节软骨中的软骨细胞通过合成代谢和分解代谢的平衡维持关节的内稳态^[2]。炎症、外伤以及肿瘤等疾病则会破坏软骨的内稳态,各种生长因子、细胞因子、炎症、氧化应激反应以及分解代谢发生异常变化,从而引起关节炎^[3]。由于 OA 的致病机理十分复杂,其中的具体分子调控机制仍不清楚。

长链非编码 RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs), 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的调节性非编码 RNA (Non-coding RNAs, ncRNAs), 近来的研究表明, lncRNAs 在软骨生长发育以及软骨细胞分化过程中发挥重要调节作用,同时越来越多的证据表明 lncRNAs 参与了 OA 的病理生理过程^[4-6]。因此,认识 lncRNAs 的分类、功能及其在软骨发育和疾病中的作用机制具有重要的科学及临床价值,可以为寻找软骨细胞标记物及 OA 的治疗提供新的方向。

1 lncRNAs 概述

ncRNAs 由于缺乏开放阅读框 (open reading frames, ORFs), 曾经被认为是基因组转录的“噪音”^[7]。但近 20 a 来的研究表明,这些 ncRNAs 在调控细胞各项生命活动中的确具有特殊的生物学功能^[8]。其中 lncRNAs 是 1 类转录本长度超过 200 个核苷酸的调节性 ncRNAs, 在细胞核以及细

胞质中均有分布,但主要位于细胞核中,富集于染色体上^[9]。与信使 RNA (Messenger RNAs, mRNAs) 一样,大多数 lncRNAs 由 RNA 聚合酶 II 转录,并被加帽和多聚腺苷酸化^[10],而后通过折叠形成许多特定而复杂的空间结构,为相互作用的分子提供多个结合位点,发挥复杂多样的调控作用,包括细胞周期、分化和代谢,以及疾病^[11]。目前对 lncRNAs 的分类并没有明确的规范,大多数学者们更偏向于根据 lncRNAs 的功能来进行命名。例如, lncRNA DANCR 是名为分化拮抗非编码 RNA (Differentiation Antagonizing Non-Protein Coding RNA, DANCR) 的首字母缩写^[12]。而对于一些已经鉴定出来,但是由于某些原因,暂时还没有实验能够证实其功能的 lncRNAs,命名则根据该 lncRNA 在基因上相对于编码蛋白质基因的不同位置或 GENCODE 的分类来进行^[13]。目前,可将 lncRNAs 分为以下 6 类: (1) 外显子正义链重叠 lncRNAs (exon sense overlapping lncRNAs); (2) 内含子正义链重叠 lncRNAs (intron sense overlapping lncRNAs); (3) 天然反义链 lncRNAs (natural antisense lncRNAs); (4) 内含子反义链 lncRNAs (intronic antisense lncRNAs); (5) 基因间 lncRNAs (intergenic lncRNAs); (6) 双向 lncRNAs (bidirectional lncRNAs)。此外, lncRNAs 还可通过一种特异的作用方式发挥调控作用,即竞争性内源性 RNA (Competing endogenous RNAs, ceRNAs)。ceRNAs 是指 lncRNAs 与微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 碱基互补配对形成双链,起到吸附 miRNAs 的“海绵作用”,通过与 miRNAs 的靶向结合,消耗 miRNAs,从而间接调控 mRNAs 的表达^[14]。

2 lncRNAs 的功能

2.1 表观遗传调控

lncRNAs 能够干扰染色质复合物,以表观遗

传方式抑制或激活基因表达。其中具有功能特征的 lncRNAs 主要是位于细胞核内的染色质调控因子, 发挥功能主要是通过与染色质修饰复合体结合, 从而改变染色体的状态来实现的^[15]。lncRNAs 的表观遗传调控还可以通过顺式、反式或二者兼有的作用进行^[16]。其中, lncRNA 同源盒 A 基因簇远端转录本(homeobox A transcript at the distal tip, HOTTIP)能够通过顺式作用影响其邻近基因同源盒 A(homeobox A, HOXA)的表达^[17]。siRNA 干扰实验发现, HOTTIP 可以与三斑蛋白/混合谱系白血病蛋白(trithorax/mixed-lineage leukemia, Trx/MLL)复合物相互作用, 激活组蛋白 H3 赖氨酸 4(Histone H3 lysine 4, H3K4)的三甲基化, 促进 HOXA 的表达^[17]。然而, 研究发现, 大多数 lncRNAs 都是通过反式作用调控不同染色体上的独立位点基因的表达。研究发现, lncRNA 同源盒转录反义 RNA(homeobox transcript antisense, HOTAIR)由人类第 12 号染色体上的同源盒 C(Homeobox C, HOXC)基因转录而来, 虽然 HOTAIR 位于 HOXC 基因内, 但是其缺失并不会影响 HOXC 的表达^[18]。有研究发现, HOTAIR 的 5' 端可以与聚合物抑制复合体 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)结合, 引起组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化, 从而抑制基因的表达, 此外, 另外其 3' 端也可以结合赖氨酸特异性去甲基酶 1(lysine specific demethylase 1, LSD1)复合体, 介导 H3K4 去甲基化, 从而促进基因表达^[19]。

2.2 转录水平调控

lncRNAs 能够直接与 DNA 或转录因子结合, 从而在转录水平上实现基因的表达调控。lncRNAs 可以直接与 DNA 相互作用, 产生 RNA-DNA 杂合体, 与染色质修饰物或转录因子结合, 激活或抑制靶基因的转录^[20]。例如, lncRNA 转移相关转录物 1(metastasis associated transcript 1, MAT1)通过形成 RNA-DNA 三链体结构, 阻断混合谱系白血病 1(mixed lineage leukemia 1, MLL1)复合物与原钙黏蛋白 20(protocadherin 20, PCDH20)启动子之间的相互作用, 从而消除 H3K4 甲基化并使肿瘤抑制因子 PCDH20 的转录失活, 加速肿瘤发生^[21]。核内的 lncRNAs 也可以直接或间接地与转录因子相互作用, 靶向结合染色质修饰体, 调控相关基因位点的表达^[22]。例如 lncRNA 类固醇受体 RNA 激活剂(SRA)可以通过激活三线群(trithorax group, TrxG)或抑制 PRC2 复合物来调控不同基因的表达。

2.3 转录后水平调控

lncRNAs 能够靶向 mRNAs、miRNAs 或蛋白质, 介导信号转导途径、翻译程序和基因表达的转录后控制^[23], 最近也被证明与信号受体直接相互作用^[24], 除此之外, 许多细胞质 lncRNAs 还可以直接与核糖体结合^[25]。最近的一项研究表明, lncRNAs 可以在细胞质中充当支架, 以形成复杂的蛋白质网络, 这些蛋白质在紧密调节的信号转导程序中发挥作用^[26]。同时, 有些 lncRNAs 还可以调控 mRNAs 的稳定或降解, 或者通过碱基互补配对方式形成 lncRNA-mRNA 双链结构, 募集蛋白质进行调控^[27]。近来, 越来越多的实验表明, lncRNAs 还可以作为分子“圈套”, 结合其他 ncRNAs, 例如 miRNAs, 发挥 ceRNAs 的作用, 减少 miRNAs 对其他目标基因的调控, 从而间接地影响这些目标基因的表达水平^[28]。一些 lncRNAs 主要通过“miRNA 海绵”的作用, 靶向吸附 miRNAs; 另外一些 lncRNAs 则可以通过结合 mRNAs, 从而阻止 miRNAs 介导的 mRNAs 降解。

3 lncRNAs 与软骨的生长发育及疾病

3.1 调节干细胞成软骨向分化

干细胞的成软骨分化对软骨的生成和降解具有重要意义, 而 lncRNAs 在干细胞分化过程中发挥重要作用。lncRNA NONHSAT030 515 在人脂肪干细胞(human adipose-derived stem cells, hADSCs)成软骨分化过程中表达上调。在细胞转染实验中, 过表达 NONHSAT030 515 的 hADSCs 组中聚集蛋白(Aggrecan)、性决定区 Y 相关高迁移率族蛋白盒 9(Sex Determining Region Y-Box 9, SOX9)和 COL2A1 等软骨标记物的蛋白表达水平和 mRNAs 表达水平比抑制 NONHSAT030 515 的 hADSCs 组显著升高, 表明 lncRNA NONHSAT030 515 在 hADSCs 向软骨细胞分化过程中具有促进作用^[29]。同样, lncRNAs 亦可抑制干细胞软骨向分化, 有实验发现, 在大鼠的骨髓间充质干细胞(BMSCs)软骨向分化过程中, lncRNA LRRC75A-AS1 表达减少。沉默 LRRC75A-AS1 会增加第二型胶原蛋白(type II collagen, COL II)、Aggrecan 和 SOX9, 从而促进软骨形成分化。然而, LRRC75A-AS1 的过度表达抑制软骨分化^[30]。除此之外, WANG 等^[31]通过基因芯片检测了小鼠 ATDC5 细胞成软骨分化过程中 lncRNAs 的表达谱。结果显示, 1 009 个 lncRNAs 在成软骨分化过程中差异表达。

其中上调的 lncRNA AK136 902、AK016 344 和 ENSMUST00 000 180 767 可能作为 ceRNAs 促进成软骨分化。敲低 lncRNA AK136 902 可以抑制成软骨分化过程中成软骨相关基因的 mRNAs 表达, 包括 Aggrecan 和 COL2A1。在人脐带间充质干细胞 (human umbilical-cord-derived mesenchymal stem cells, hUCMSCs) 成软骨分化过程中 lncRNA 环状 RNA (CircRNA_104670, CIR) 显著降低, 而敲低了 CIR 后 hUCMSCs 具有更高水平的成软骨标志物, 如 SOX9, Aggrecan, COL2A1^[32]。因此, lncRNAs 在不同类型干细胞的软骨向分化过程中发挥正向或负向的调控功能, 并存在潜在调控机制。

3.2 调节软骨生长发育

X 盒结合蛋白 1 (XBP1) 是内质网应激中未折叠蛋白反应的关键组分, 在软骨细胞分化的增殖和肥大阶段表达, 并且在软骨细胞中参与软骨细胞分化和软骨发育的调控, 通过激活成软骨生长因子促进软骨内骨形成, 软骨中 XBP1 的缺失会影响小鼠软骨发育并引起其他相关疾病。LI 等^[33]对 XBP1 条件性敲除小鼠的软骨组织进行了全转录组测序, 并进行了 lncRNA 差异表达谱分析, 发现了 441 个可能在软骨发育中发挥作用的差异表达基因, 其中 lncRNA ENSMUST00 000 206 990 具有 miR-23a-5p 的结合位点。综上所述, 软骨细胞中 XBP1 的缺失导致一些 lncRNAs 的表达发生改变, 这些 lncRNAs 与调控软骨生长的靶标志基因呈正相关或负相关。可能通过 miRNA-lncRNA 网络参与骨和软骨生长过程, 在软骨生长和骨相关疾病中发挥重要作用。

3.3 调节软骨内稳态及炎症

OA 是一种以关节软骨细胞减少及关节基质进行性破坏为主要病理特点的退行性病变。在正常情况下, 关节软骨中的软骨细胞通过合成代谢和分解代谢的平衡维持关节的内稳态^[2]。炎症、外伤以及肿瘤等疾病则会破坏软骨的内稳态, 各种生长因子、细胞因子、炎症、氧化应激反应以及分解代谢发生异常变化, 从而引起关节炎^[34, 3]。近年来, 越来越多的研究表明 lncRNAs 参与 OA 的发病。H19 是第一个报道的在成熟软骨细胞中高表达并且受 Sox9 调控的 lncRNA, 在调控软骨细胞的表型方面具有重要作用。ZHANG 等^[35]发现在 OA 样本和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β) 处理的软骨细胞中 H19 的表达均显著上调, 其过表达可能通过吸附 miR-106a-5p 抑制 OA 软骨细胞的增殖并诱导其凋亡。YANG 等^[36]在 OA

软骨组织的临床样本中也观察到 H19 的上调, 沉默 H19 不仅降低了细胞凋亡水平, 而且促进了软骨细胞的增殖, 进一步证明了 H19 在 OA 中发挥着复杂多样的调控作用。

Zhang C 等^[37]比较了 21 名颞下颌关节炎患者与 13 名健康志愿者的颞下颌关节滑液中 lncRNAs 的表达情况, 发现 HOTAIR 在颞下颌关节炎的滑液中高表达。同时在 IL-1 β 诱导的兔颞下颌关节软骨细胞体外炎症模型中发现, HOTAIR 与基质金属蛋白酶-1、3、9 (matrix metalloproteinase-1、3、9, MMP-1、3、9) 等均呈现高表达敲除 HOTAIR 后, 不仅 MMP-1、3、9 的表达降低, 而且软骨细胞的凋亡数量也明显减少, 提示 HOTAIR 在软骨细胞的炎症反应中发挥重要作用。最近, WANG 等^[38]研究表明, HOTAIR 在人 OA 软骨和 IL-1 β 诱导的永生化软骨细胞 (C28I2) OA 模型中高表达, 在细胞中敲低 HOTAIR 导致 COLII、SOX9 和白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 上调, 同时炎症因子 MMP-13、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 水平下调, 提示阻断 HOTAIR 可保护人软骨细胞免受 IL-1 β 诱导的炎症损伤。另一项研究揭示了在 OA 软骨和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的 CHON-001 软骨细胞中 HOTAIR 的上调和 miR-1277-5p 的下调, 此外, 抑制 HOTAIR 可抑制 LPS 诱导的炎症和细胞凋亡, 表明 HOTAIR 通过吸附 miR-1277-5p 发挥其调控作用^[39]。值得注意的是, HOTAIR 在以上三个实验中的表达均增高, 提示 HOTAIR 可以作为 OA 病变的重要参考指标, 抑制 HOTAIR 的表达可能是延缓 OA 进展的新策略。

Zhang H 等^[40]应用基因芯片技术检测了 34 例膝关节炎患者的 OA 软骨细胞和 19 例患者的正常软骨细胞中 lncRNAs 的表达变化, 发现 2 042 个 lncRNAs 在 OA 和正常组织中的表达水平存在显著差异, SAMD14-4、MARCKS-7、MSMP-2 和 NPVF-4 表达显著上调, 其中上调最明显的是 SAMD14-4。进一步研究发现, 在 IL-1 β 处理的人软骨细胞中, SAMD14-4 与 I 型胶原蛋白 α 1 链 (Collagen Type I Alpha 1 Chain, COL1A1) 基因和 I 型胶原蛋白 α 2 链 (collagen type I alpha 2 chain, COL1A2) 基因的表达呈正相关, 且与骨关节炎患者软骨中发现的表达模式一致。提示 SAMD14-4 可能通过促进 COL1A1 基因和 COL1A2 基因的表达, 在 OA 的发病机制中发挥关键作用。LI 等^[41]报道, lncRNA MALAT1 在 OA 患者软骨中表达升

高, 同时 环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-6 和 MMP-13 等炎症因子的表达增加, 而软骨标记物 COLII 的水平降低。在体外实验中, 与未处理的软骨细胞相比, LPS 处理的软骨细胞也显示出 MALAT1 水平的升高, 在 LPS 诱导的软骨细胞分解代谢、炎症和凋亡过程中, MALAT1 通过调节 miR-146a 来控制 PI3K/AKT/mTOR 通路。同样, Liu C 等^[42]的研究也报道了 MALAT1 在 OA 发病机制中的作用, 数据表明 MALAT1 在 OA 软骨和 IL-1 β 刺激的软骨细胞中表达上调。在 IL-1 β 处理期间, 过表达 MALAT1 通过上调金属蛋白酶 5(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5)抑制软骨细胞活力并增强软骨分解代谢。上述两项研究表明, MALAT1 参与了 OA 的炎症过程, 但其在 OA 发病机制中的作用存在争议, 仍需进一步探究。

Gao S T 等^[43]研究发现, lncRNA GAS5(Growth arrest-specific 5) 在膝关节炎患者血清和软骨中的表达明显升高, 体外实验中, GAS5 在 OA 患者软骨细胞中同样出现高表达。细胞功能分析表明, 上调 GAS5 显著诱导软骨细胞凋亡, 抑制了细胞增殖, 其机制可能与增加凋亡因子钙蛋白酶 I、Bax/Bcl-2 水平有关。而下调 GAS5 后, 软骨细胞的凋亡被抑制, 增殖被促进。钙蛋白酶 I 和 Bax/Bcl-2 水平的降低可以抑制细胞凋亡, 对 OA 具有保护作用, 提示 GAS5 参与 OA 的病理机制, 并能调节软骨细胞的凋亡和增殖。

最近, Meng Y 等^[44]在 LPS 诱导的 C28/I2 细胞中发现 lncRNA PVT1 明显上调, 通过转染使 PVT1 的表达降低抑制了 LPS 处理的 C28/I2 细胞中白细胞介素 6(interleukin-1, IL-6), IL-1 β 和 TNF- α 的增加, 而 PVT1 沉默逆转了 LPS 对 C28/I2 细胞中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、Aggrecan 和 MMP13 蛋白水平的影响。总之, PVT1 可能参与了软骨细胞的凋亡, 炎症反应和胶原降解。Lu X 等^[45]发现在 OA 患者的软骨组织和 IL-1 β 处理的 C28/I2 细胞中 PVT1 的表达上调, 而沉默 PVT1 可抑制炎症反应和细胞凋亡。因此, 有可能通过抑制 PVT1 的表达来延缓 OA 的进展。综上, 这些发现表明 lncRNAs 是 OA 治疗的潜在治疗靶点, lncRNAs 在软骨稳态和 OA 发病机制中有着重要的作用。

4 小结

许多实验都已证实, lncRNAs 在调控细胞

周期及功能中具有重要作用, 而 lncRNAs 的异常表达常常与疾病有关。当前关于 lncRNAs 在软骨发育及骨关节炎中的研究主要是集中在干细胞的软骨向分化方面, 笔者所在课题组的体外实验研究发现 lncRNAs AK136 902、AK016 344 和 ENSMUST00 000 180 767 可能作为 ceRNAs 促进了小鼠 ATDC5 细胞的成软骨向分化^[31]。目前, 关于 lncRNAs 在软骨发育及骨关节炎中的分子调控机制研究仍处于起步阶段, 因此, 后续的研究方向将集中于通过体内及体外实验探索 lncRNAs 在转录及转录后水平的分子调控机制, 寻找软骨发育及疾病相关的分子靶标, 为其诊断与治疗带来新的曙光。

[参考文献]

- [1] 徐文飞, 梅其杰, 明春玉, 等. 基于单细胞转录组测序分析骨关节炎软骨细胞分化的分子机制 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2024, 21(1): 1-6+13.
- [2] Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis [J]. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2011, 25(6): 815-823.
- [3] Tong L, Yu H, Huang X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches [J]. *Bone Research*, 2022, 10(1): 60.
- [4] Bai J, Zhang Y, Zheng X, et al. LncRNA MM2P-induced, exosome-mediated transfer of Sox9 from monocyte-derived cells modulates primary chondrocytes [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(9): 763.
- [5] Hoolwerff M, Metselaar P I, Tuerlings M, et al. Elucidating epigenetic regulation by identifying functional *cis*-acting long noncoding RNAs and their targets in osteoarthritic articular cartilage [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2020, 72(11): 1845-1854.
- [6] Okuyan H M, Begen M A. LncRNAs in osteoarthritis [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2022, 532: 145-163.
- [7] The ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 799-816.
- [8] Della Bella E, Koch J, Baerenfaller K. Translation and emerging functions of non-coding RNAs in inflammation and immunity [J]. *Allergy*, 2022, 77(7): 2025-2037.

- [9] Guo C J, Ma X K, Xing Y H, et al. Distinct Processing of lncRNAs contributes to non-conserved functions in stem cells[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 621–636. e22.
- [10] Statello L, Guo C J, Chen L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(2): 96–118.
- [11] Gupta S C, Awasthee N, Rai V, et al. Long non-coding RNAs and nuclear factor- κ B crosstalk in cancer and other human diseases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 2020, 1873(1): 188316.
- [12] Kretz M, Webster D E, Flockhart R J, et al. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR[J]. *Genes & Development*, 2012, 26(4): 338–343.
- [13] Frankish A, Diekhans M, Ferreira A M, et al. GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D766–D773.
- [14] Yan L, Liu G, Wu X. The umbilical cord mesenchymal stem cell - derived exosomal lncRNA H19 improves osteochondral activity through miR - 29b - 3p/FoxO3 axis[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2021, 11(1): e255.
- [15] Zhang Y, Liu Q, Liao Q. Long noncoding RNA: A dazzling dancer in tumor immune microenvironment[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 231.
- [16] Ye X, Wang S, Zhao X, et al. Role of lncRNAs in cis- and trans-regulatory responses to salt in *Populus trichocarpa*. [J]. *The Plant Journal*, 2022, 110(4): 978–993.
- [17] Wang F, Tang Z, Shao H, et al. Long noncoding RNA HOTTIP cooperates with CCCTC-binding factor to coordinate HOXA gene expression[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 500(4): 852–859.
- [18] Ma Z, Li M, Roy S, et al. Chromatin boundary elements organize genomic architecture and developmental gene regulation in *Drosophila* Hox clusters[J]. *World Journal of Biological Chemistry*, 2016, 7(3): 223.
- [19] Chu C, Quinn J, Chang H Y. Chromatin Isolation by RNA Purification (ChIRP) [J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2012, 61: 3912.
- [20] Niehrs C, Luke B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(3): 167–178.
- [21] Pan H, Wang H, Zhang X, et al. Chromosomal instability-associated MAT1 lncRNA insulates MLL1-guided histone methylation and accelerates tumorigenesis[J]. *Cell Reports*, 2022, 41(11): 111829.
- [22] Ghafouri-Fard S, Abak A, Fattahi F, et al. The interaction between miRNAs/lncRNAs and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in human disorders[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 138: 111519.
- [23] Herman A B, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(12): 2252–2266.
- [24] Schmidt K, Weidmann C A, Hilimire T A, et al. Targeting the oncogenic long non-coding RNA SLNCR1 by blocking its sequence-specific binding to the androgen receptor[J]. *Cell Reports*, 2020, 30(2): 541–554. e5.
- [25] Carlevaro-Fita J, Johnson R. Global positioning system: Understanding long noncoding RNAs through subcellular localization[J]. *Molecular Cell*, 2019, 73(5): 869–883.
- [26] Aznaouova M, Janga H, Sefried S, et al. Noncoding RNA *MalI1* is an integral component of the TLR4 - TRIF pathway[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(16): 9042–9053.
- [27] Gong C, Maquat L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 284–288.
- [28] 王为, 汤翔宇, 易智谦, 等. 骨关节炎诱导软骨细胞凋亡和细胞外基质降解的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(20): 3133–3140.
- [29] Yang Q, Guo J, Ren Z, et al. lncRNA NONHSAT030515 promotes the chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells via regulating the miR-490-5p/BMP2 axis[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2021, 16(1): 658.
- [30] Shen P, Wang B, Zheng C, et al. LRRC75A-AS1 inhibits chondrogenic differentiation of bmscs via targeting the Mir-140-3p/Wnt/B-Catenin pathway.[J]. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 2023, 18(8): 1142–1149.
- [31] Wang W, Ding Y, Xu Y, et al. Comprehensive analysis of long noncoding RNAs and mRNAs expression profiles and functional networks during chondrogenic differentiation of murine ATDC5 cells[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2019, 51(8): 778–790.

- [32] Liu F, Song D Y, Huang J, et al. Long non-coding RNA CIR inhibits chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by epigenetically suppressing ATOH8 via methyltransferase EZH2[J]. *Molecular Medicine*, 2021, 27(1): 12.
- [33] Li X, Yang Y, Liang L, et al. Effect of XBP1 deficiency in cartilage on the regulatory network of lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18: 315-330.
- [34] Goldring M B. Articular cartilage degradation in osteoarthritis[J]. *HSS Journal*, 2012, 8(1): 7-9.
- [35] Zhang X, Liu X, Ni X, et al. Long non-coding RNA H19 modulates proliferation and apoptosis in osteoarthritis via regulating miR-106a-5p[J]. *Journal of Biosciences*, 2019, 44(6): 128.
- [36] Yang B, Xu L, Wang S. Regulation of lncRNA-H19/miR-140-5p in cartilage matrix degradation and calcification in osteoarthritis[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(4): 1896-1904.
- [37] Zhang C, Wang P, Jiang P, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1 β -induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Gene*, 2016, 586(2): 248-253.
- [38] Wang J, Luo X, Cai S, et al. Blocking HOTAIR protects human chondrocytes against IL-1 β -induced cell apoptosis, ECM degradation, inflammatory response and oxidative stress via regulating miR-222-3p/ADAM10 axis[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 98: 107903.
- [39] Wang B, Sun Y, Liu N, et al. LncRNA HOTAIR modulates chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis via regulating miR-1277-5p/SGTB axis[J]. *Wound Repair and Regeneration*, 2021, 29(3): 495-504.
- [40] Zhang H, Chen C, Cui Y, et al. lnc-SAMD14-4 can regulate expression of the COL1A1 and COL1A2 in human chondrocytes[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7491.
- [41] Li H, Xie S, Li H, et al. LncRNA MALAT1 mediates proliferation of LPS treated-articular chondrocytes by targeting the miR-146a-PI3K/Akt/mTOR axis[J]. *Life Sciences*, 2020, 254: 116801.
- [42] Liu C, Ren S, Zhao S, et al. LncRNA MALAT1/MiR-145 adjusts IL-1 β -induced chondrocytes viability and cartilage matrix degradation by regulating ADAMTS5 in human osteoarthritis[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2019, 60(11): 1081.
- [43] Gao S T, Yu Y M, Wan L P, et al. LncRNA GAS5 induces chondrocyte apoptosis by down-regulating miR-137[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(21): 10984-10991.
- [44] Meng Y, Qiu S, Sun L, et al. 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]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(6): 5313-5325.
- [45] Lu X, Yu Y, Yin F, et al. Knockdown of PVT1 inhibits IL-1 β -induced injury in chondrocytes by regulating miR-27b-3p/TRAF3 axis[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 79: 106052.