

吴凉彬, 翁鉴, 李艾康, 等. miR-138-5p 在骨关节炎中作用机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(7): 142-149.  
Wu LB, Weng J, Li AK, et al. Research progress on the mechanism of miR-138-5p in osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(7): 142-149.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.07.016

## miR-138-5p 在骨关节炎中作用机制的研究进展

吴凉彬<sup>1,2,3</sup>, 翁鉴<sup>1,2,3</sup>, 李艾康<sup>1,2,3</sup>, 齐天天<sup>1,2,3</sup>, 张耕<sup>1,2,3</sup>, 曾晖<sup>2,3,4</sup>, 于斐<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 北京大学深圳医院骨关节科, 广东 深圳 518036; 2. 骨科生物材料国家地方联合工程研究中心, 广东 深圳 518036;  
3. 深圳市骨科疾病与生物材料研究重点实验室, 广东 深圳 518036;  
4. 深圳市第二人民医院骨科, 广东 深圳 518000)

**【摘要】** miR-138-5p 作为一种微小 RNA, 在骨关节炎发病中起重要调节作用, 其可通过 NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/AKT 等信号通路作用调节细胞的炎症、细胞凋亡与增殖、基质降解等生物学过程进而影响骨关节炎的发生和发展。笔者就 miR-138-5p 对骨关节炎作用机制的研究进展作一综述。

**【关键词】** miR-138-5p; 骨关节炎; 发病机制

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 07-0142-08

## Research progress on the mechanism of miR-138-5p in osteoarthritis

WU Liangbin<sup>1,2,3</sup>, WENG Jian<sup>1,2,3</sup>, LI Aikang<sup>1,2,3</sup>, QI Tiantian<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Geng<sup>1,2,3</sup>, ZENG Hui<sup>2,3,4</sup>, YU Fei<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Department of Bone & Joint Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China.  
2. National & Local Joint Engineering Research Center of Orthopaedic Biomaterials, Shenzhen 518036.  
3. Shenzhen Key Laboratory of Orthopaedic Diseases and Biomaterials Research, Shenzhen 518036.  
4. Department of Osteology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518000)

**【Abstract】** MiR-138-5p is a microRNA that plays an important regulatory role in the pathogenesis of osteoarthritis. MiR-138-5p regulates various biological processes, including inflammation, cell apoptosis and proliferation, and matrix degradation in osteoarthritis, by modulating signaling pathways including nuclear factor- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin, and phosphoinositide 3-kinase/AKT. This review summarizes the research progress regarding the mechanism of miR-138-5p in osteoarthritis.

**【Keywords】** miR-138-5p; osteoarthritis; pathogenesis

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨的退变为特征, 在年龄<sup>[1]</sup>、性别<sup>[2]</sup>、肥胖<sup>[3]</sup>、生活方式<sup>[4]</sup>等因素作用下发生的慢性退行性疾病, 其发

病率随年龄增加而升高<sup>[5]</sup>。OA 的发病机制尚不明确, 近期研究发现, 一些分子如 miR-138-5p<sup>[6]</sup>、II 型胶原  $\alpha$ 1 (recombinant collagen type II alpha 1,

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82102568, 82172432); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2022B1515120046, 2022A1515220111); 深圳“医疗卫生三名工程”项目 (SZSM202211038); 深圳市科技计划项目 (JCYJ20220818102815033, KCXFZ20201221173411031, JCYJ20210324110214040, ZDSYS20220606100602005); 北京大学深圳医院科研启动金项目 (KYQD2021099); 深圳市高水平医院建设专项经费资助。

**【作者简介】** 吴凉彬 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 骨关节炎。E-mail: 15260527477@163.com

**【通信作者】** 于斐 (1989—), 男, 博士, 研究方向: 骨关节炎, 骨科生物材料, 骨、软骨、周围神经损伤修复。E-mail: oscarfyu@163.com

COL2A1)<sup>[7]</sup>、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)<sup>[8]</sup>、沉默信息调节因子 1 (silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)<sup>[9]</sup>等在 OA 的发生发展过程中起到重要作用,这为研究 OA 的预防及治疗提供了新靶点。miRNA (microRNA) 广泛存在于真核生物细胞中,可以调节具有互补结构的 mRNA 和基因组 DNA,从而影响基因表达和细胞活动<sup>[10]</sup>。近年研究显示,miRNA 中的 miR-138-5p 在人类疾病中起重要作用,其可参与神经退行性疾病<sup>[11]</sup>、炎症性疾病<sup>[12]</sup>和癌症<sup>[13]</sup>等疾病的病理生理过程,并可通过调控生长因子及细胞因子、调控炎症和细胞凋亡及增殖、影响代谢等多种途径影响 OA 的进程。本文就 miR-138-5p 在 OA 中的作用机制作一综述,为相关研究提供理论支撑。

## 1 miR-138-5p 介绍

不同物种中 miR-138 的核心结构相似,其两个主要转录物为 pri-miR-138-1 和 pri-miR-138-2,前者位于第 3 号染色体 (3p21) 上,后者位于第 16 号染色体 (16q13) 上,两者合为成熟的 miR-138,miR-138-5p 则是 miR-138 家族中的一员<sup>[14]</sup>。miR-138-5p 是长度为 23 个核苷酸的非编码 RNA,位于染色体 Xq38.13,它通过与靶基因 mRNA 上具有互补序列的部分结合以调控某些基因的表达。miR-138-5p 已被证实多种疾病和生物学过程中起重要作用,如肿瘤<sup>[13]</sup>、神经病变<sup>[11]</sup>、免疫疾病<sup>[15]</sup>以及一些炎

症性和代谢性疾病<sup>[12]</sup>。也有研究证实,miR-138-5p 在 OA 的进程中起重要作用。

## 2 miR-138-5p 对 OA 的影响

OA 是一种慢性、渐进性的疾病,其发病涉及多种因素。其中,miR-138-5p 在 OA 的发展中扮演重要角色,与多种发病因素密切相关。该 miRNA 不仅自身对 OA 的进展产生影响,还通过调控炎症、细胞凋亡与增殖、基质降解等过程,参与了 OA 疾病过程<sup>[16]</sup>(见图 1)。

### 2.1 miR-138-5p 通过调控炎症参与 OA 的病程

OA 的炎症反应主要表现在关节软骨和关节周围组织中,受损的关节组织会释放炎症介质,包括前列腺素 (prostaglandin, PG)、白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等<sup>[17]</sup>,这些炎症介质激活附着在软骨细胞上的酶类,破坏软骨基质,导致软骨的退化和损伤<sup>[18]</sup>。同时,关节滑液及关节滑膜中炎症介质的增加,使得滑液失去正常的润滑及缓冲作用,关节滑膜肿胀,增加关节内的压力,导致疼痛和僵硬<sup>[19]</sup>。近年来,有学者对 IL-1 和 TNF 在 OA 发病中的作用进行了广泛研究。实验发现,在 OA 患者的软骨细胞和滑膜细胞中大量表达 IL-1 和 TNF<sup>[20]</sup>。IL-1 和 TNF 的合成和释放是相互影响的,IL-1 能够诱导靶细胞合成和释放 TNF,而 TNF 同样也能刺激靶细胞产生 IL-1。此外,受到 IL-1 刺激的靶细胞还能自主作用,再次释放 IL-1,形成自我刺激循环,这也导致

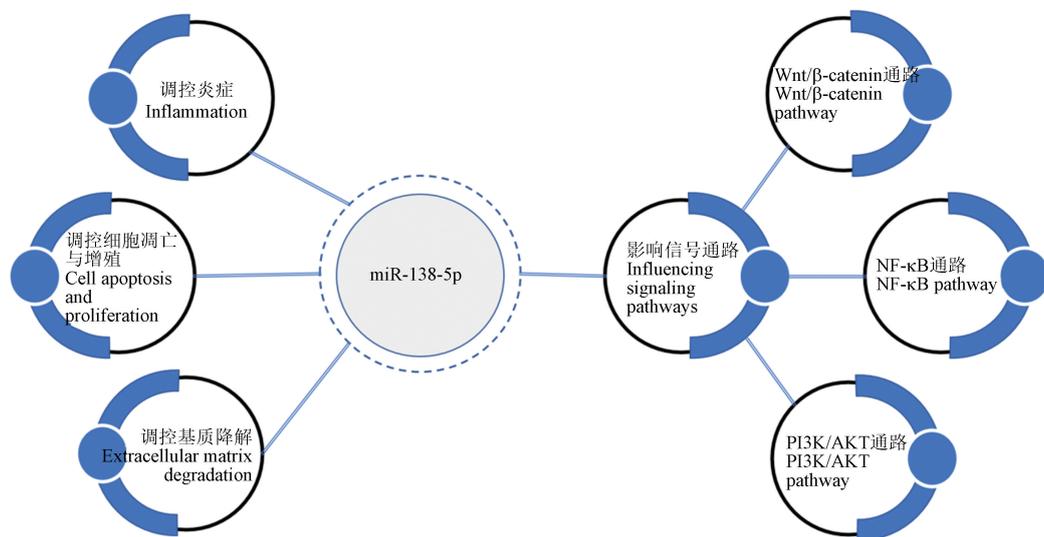


图 1 miR-138-5p 对 OA 的影响机制

Figure 1 Impact mechanism of miR-138-5p on osteoarthritis (OA)

OA 的炎症反应不断进展加重。何春来<sup>[21]</sup>发现, miR-138-5p 抑制物能够抑制软骨细胞系 CHON-001 和 ATDC5 的炎症因子表达,减轻细胞的炎症反应。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是合成前列腺素的重要酶类,它存在两个亚型,二者具有不同的生物功能。COX-1 正常生理条件下在人体内起维持代谢平衡和保护作用,相反,COX-2 在炎症反应中发挥重要作用,其特异表达不仅扰乱正常细胞功能,还协助炎症细胞因子诱发软骨蛋白多糖代谢失衡,进而不可逆地推动 OA 的发展<sup>[22]</sup>。胡显腾<sup>[23]</sup>提出在 IL-1 $\beta$  干预下,软骨细胞中的 CircRNA\_Atp9b 作为 miR-138-5p 海绵调节 II 型胶原、MMP-13、IL-6 和 COX-2 的表达,下调 CircRNA\_Atp9b 对软骨细胞起保护性作用,此过程中 CircRNA\_Atp9b 本身并不能直接发挥作用,而是通过 miR-138-5p 发挥作用。MCM3AP-AS1 是一种竞争性内源性 RNA(ceRNA),在 OA 患者软骨组织中表达显著降低,其通过调节 miR-138-5p/SIRT1 轴,激活胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)和下游的磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(phosphate inositol dependent protein kinase-1, PDK1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt),从而磷酸化 MDM2 基因,抑制 p53 基因,提高软骨细胞的活力,并抑制细胞凋亡和炎症反应<sup>[24]</sup>。SOX 基因广泛分布于人体组织中,并在性别决定、早期胚胎发育、神经发育、造血、晶状体发育、骨组织形成和肿瘤发生中发挥着重要作用<sup>[25]</sup>。SOX-9 激活软骨特异性分子如 II 型胶原  $\alpha$ 1、聚集蛋白聚糖和 I 型胶原  $\alpha$ 2 的转录,从而加速间充质干细胞向软骨细胞的分化<sup>[26]</sup>。低表达的 miR-138-5p 可通过上调 SOX-9,促进软骨修复,减少炎症损伤<sup>[6]</sup>。OA 炎症反应主要表现在软骨和关节周围组织,受损组织释放炎症介质,如 PG、IL、TNF,激活附着酶类导致软骨退化。SOX-9 和 COX-2 在调节炎症反应中也发挥作用。miR-138-5p 可通过调控以上因子来影响 OA 的进程。

## 2.2 miR-138-5p 调控细胞凋亡与增殖对 OA 的影响

OA 中细胞的凋亡与增殖是两个重要的生物学过程<sup>[27]</sup>,细胞增殖和凋亡的平衡是细胞维持健康的基础,软骨细胞的凋亡导致细胞数量减少、质量下

降,使得软骨无法自我修复;同时,炎症细胞、滑膜细胞及骨细胞的增殖加重炎症反应,导致滑膜变性及骨赘生长<sup>[28]</sup>。在 OA 早期阶段,细胞凋亡通常占主导地位,导致软骨和其他组织的损伤。然而,随着 OA 的发展,一些细胞会尝试通过增殖以应对损伤,但通常作用是有限的,并不足以恢复受损的组织。何春来<sup>[21]</sup>发现,下调 miR-138-5p 能促进软骨细胞的增殖和迁移,并抑制细胞凋亡,对 OA 的进程产生影响。另有研究证明,软骨细胞增殖及自噬相关因子的活性能够被过表达的 miR-138-5p 所抑制,细胞中点状定位的内源性 LC3 蛋白明显减少,转变为细胞质弥散定位<sup>[29]</sup>。许多通路参与细胞的凋亡<sup>[30]</sup>,其中 B 淋巴细胞瘤家族(BCLs)以及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)在线粒体通路调控细胞凋亡的过程中扮演重要角色<sup>[31]</sup>。栾依霖<sup>[32]</sup>的实验结果发现缺硒导致鸡软骨细胞中 miR-138-5p 的表达上调,抑制硒代蛋氨酸载体蛋白(selenomethionine, SelM)的表达,使得细胞抗氧化能力降低,线粒体凋亡信号通路被激活,进而诱导软骨细胞异常凋亡。MCF2L 基因可增加滑膜成纤维细胞凋亡从而促进 OA 的发生<sup>[33]</sup>,lncRNA MCF2L-AS1 作为 MCF2L 的反义 RNA,其高表达通过调控 miR-138-5p 使成骨相关因子碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、矮小相关转录因子(runt-related transcription factor, RUNX)2、骨钙素(osteocalcin, OCN)的表达水平升高,促进人骨髓间充质干细胞(human bone marrow mesenchymal stem cells, hBMSCs)增殖和成骨分化,加速骨赘的形成<sup>[34]</sup>。miR-138-5p 可直接靶向 SIRT1 抑制成骨细胞分化<sup>[35]</sup>,其也可靶向调节 MACF1 抑制成骨细胞分化<sup>[36]</sup>。细胞分裂蛋白激酶 6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)是蛋白激酶复合物的催化亚基,在细胞周期 G1 期进展和 G1/S 期过渡中必不可少<sup>[37]</sup>。通过同时驱动 mTORC1 和 E2F 家族, CyclinD-CDK6 能够调节细胞生长和细胞周期进程。下调 Circ\_101238 通过调节 miR-138-5p/CDK6 轴抑制细胞增殖,促进成纤维细胞凋亡<sup>[38]</sup>。OA 中细胞凋亡与增殖的平衡对维持软骨健康至关重要。BCLs 和 caspase 在调控细胞凋亡中起重要作用。缺硒导致软骨细胞异常凋亡。MCF2L、SelM、MCF2L-AS1 和 MACF1 参与调控细胞凋亡和增殖。SIRT1、CDK6 和 MACF1 影响细胞分化、增殖和凋亡。Circ\_101238 抑制细胞增殖,促进成纤维细胞凋亡。这些

过程都与 miR-138-5p 密不可分。

### 2.3 miR-138-5p 调控基质降解对 OA 的影响

OA 中基质降解是一个重要的病理生理过程,它是疾病进展的重要因素之一<sup>[39]</sup>。关节组织中的细胞产生酶类,如金属蛋白酶、组织蛋白酶、脯氨酰内肽酶及酪氨酸酶等,分解 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖,引起软骨和其他关节组织的退行性病变。马泽涛等<sup>[29]</sup>的实验结果显示,转染 miR-138-5p 模拟物的细胞中 MMP1、MMP3 和 MMP13 miRNA 的表达水平均上升,其中 MMP1 上调最为明显,MMP 降解细胞外基质 (extracellular matrix degradation, ECM),进而引发软骨退化。Zhou 等<sup>[40]</sup>实验证明了 circRNA\_Atp9b 在 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞中表达上调,其直接靶向 miR-138-5p,其表达模式与 miR-138-5p 的表达模式呈负相关,下调 miR-138-5p 部分逆转了 circRNA\_Atp9b 对 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞 ECM 分解代谢和炎症反应的保护作用。Seidl 等<sup>[41]</sup>认为 miR-138-5p 能够通过靶向特异性蛋白 (specific protein, Sp)-1 和缺氧诱导因子 2 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ) 来抑制软骨 ECM 主要成分 COL2A1 的表达。miR-138-5p 的调节可以有效地影响 IL-1 $\beta$  诱导的 OA 软骨细胞 ECM 降解。抑制 miR-138-5p 可以逆转 IL-1 $\beta$  诱导的 COL2A1 的降低以及逆转 IL-1 $\beta$  诱导的 MMP-13 升高<sup>[42]</sup>。OA 中基质降解是疾病进展的重要因素之一,miR-138-5p 调节 MMP1、MMP3、MMP13 以及 COL2A1 的表达,影响软骨细胞 ECM 降解和炎症反应,还通过靶向 Sp-1 和 HIF-2 $\alpha$  抑制 COL2A1 的表达,具体的机制和治疗策略仍需要进一步的研究和验证。

### 3 miR-138-5p 激活或抑制 OA 相关信号通路

有多条信号通路参与 OA 的疾病进程,如 NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/AKT、TGF- $\beta$  及 MAPK 等,miR-138-5p 可以通过激活或抑制这些通路中相关因子的表达,参与 OA 病程中。

#### 3.1 miR-138-5p 与 NF- $\kappa$ B 通路

miR-138-5p 与核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路之间的关系在炎症性疾病、肿瘤和免疫调节中都有广泛的研究<sup>[43]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路是一个重要的细胞信号通路,对于炎症、免疫反应和细胞生存等多种生物学过程都起着关键作用。其经典途径 (canonical pathway)<sup>[44]</sup>由细菌脂多糖、病毒、炎症因子等激活,涉及核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  抗体

(inhibitor of NF- $\kappa$ B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的磷酸化和降解;非经典途径 (non-canonical pathway)<sup>[45]</sup>由肿瘤坏死因子相关激活蛋白 (TNF associated activation protein, TRAP)、激素等激活,涉及 I $\kappa$ B 蛋白家族成员的磷酸化和降解。该通路的激活包括以下步骤:机体内 NF- $\kappa$ B 通路通常处于非激活状态,I $\kappa$ B 蛋白结合 NF- $\kappa$ B 并抑制其活性<sup>[46]</sup>;I $\kappa$ B 蛋白将 NF- $\kappa$ B 锚定在胞质中,阻止其进入细胞核;当细胞受到炎症因子、病毒感染、细胞应激等刺激时,I $\kappa$ B 蛋白磷酸化,导致其与 NF- $\kappa$ B 的结合减弱<sup>[47]</sup>;随后,磷酸化的 I $\kappa$ B 被泛素化并降解,释放出 NF- $\kappa$ B;I $\kappa$ B 降解时,NF- $\kappa$ B 进入细胞核,与 DNA 结合,激活下游基因的转录。这些下游基因编码多种炎症介质、抗凋亡蛋白和免疫调节因子。有研究发现,miR-138-5p 可以抑制 SIRT1 的表达并间接激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,加重组织损伤程度、氧化应激反应和炎症反应,并抑制细胞增殖,促进细胞凋亡<sup>[48]</sup>。但也有不同观点认为,降低 miR-138-5p 的表达可能导致下游直接靶基因 h-NFKB1、h-RELA 和 h-RELB 的表达上调,从而增加 NF- $\kappa$ B 蛋白的形成<sup>[49]</sup>。NF- $\kappa$ B 蛋白作为细胞质中 NF- $\kappa$ B 通路的下游信号分子,被转运到细胞核内,有效激活 NF- $\kappa$ B 通路中靶基因的转录,NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 分离并易位到核内,调节炎症细胞因子的表达,增加了 MMP-3 和 MMP-13 蛋白的表达水平,诱导软骨分解、关节破坏,导致 OA 的发生<sup>[50]</sup>。Liu 等<sup>[51]</sup>同样证明了 miR-138-5p 可以直接靶向 NF- $\kappa$ B p65 转录物,而花青素通过 miR-138-5p/SIRT1 轴抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活,减缓 OA 进程。

#### 3.2 miR-138-5p 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

miR-138-5p 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin (Wnt/ $\beta$ -连环蛋白) 通路调控肿瘤和组织再生等生物学过程<sup>[52]</sup>。该通路的激活始于 Wnt 蛋白与细胞膜上的卷曲蛋白 (Frizzled) 家族受体结合。此过程由 Wnt 蛋白的分泌和受体的选择性结合触发<sup>[53]</sup>。Frizzled 受体激活导致低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 家族成员与其形成复合物,此为 Wnt 信号传导的关键步骤<sup>[54]</sup>。Frizzled-LRP 复合物形成会导致 Disheveled 蛋白激活,进一步阻止 Axin-GSK3 $\beta$ -APC 复合物形成,减少  $\beta$ -catenin 降解。Wnt/ $\beta$ -catenin 受抑制时,Axin-GSK3 $\beta$ -APC 复合物促使  $\beta$ -catenin 磷酸化和降解。Wnt 信号激活导致 Disheveled 激活,阻止 Axin-GSK3 $\beta$ -APC 复合物形成,减少  $\beta$ -catenin 降解。当

Axin-GSK3 $\beta$ -APC 复合物解离后,  $\beta$ -catenin 无法磷酸化、降解。稳定的  $\beta$ -catenin 会进入细胞核, 并与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 家族的转录因子结合。这一复合物的形成激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 响应基因的转录, 从而影响细胞命运和功能<sup>[55]</sup>。研究表明, miR-138-5p 可以与 Wnt 通路成员 (如 Wnt1、Wnt3a) 或  $\beta$ -catenin 相互作用, 导致这些因子的 mRNA 降解或抑制其翻译, 从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路异常活化与肿瘤的发生发展相关, miR-138-5p 的上调抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活, 进而抑制肿瘤细胞增殖和侵袭<sup>[56]</sup>。miR-138-5p 还可以调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路参与骨组织等再生修复<sup>[57]</sup>。miR-138-5p 过表达显著抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达, 而 miR-138-5p 和 RUNX2 同时过表达则逆转了这种作用, 提示 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与了 miR-138-5p/RUNX2 对成骨分化的调控<sup>[56]</sup>。在 OA 小鼠模型中, Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路被激活, 促进增殖软骨细胞向肥大软骨细胞分化, 防止软骨退化<sup>[58]</sup>, 但此作用有限, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的持续激活可能促进软骨降解和加重 OA<sup>[59]</sup>。miR-138-5p 可以使 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白 ( $\beta$ -catenin、Cyclin D1 和 cMyc) 表达减少<sup>[52]</sup>, 降低软骨细胞凋亡<sup>[60]</sup>。

### 3.3 miR-138-5p 与 PI3K/AKT 通路

miR-138-5p 可负调控 PI3K/AKT 通路。PI3K/AKT 通路的激活是由细胞外生长因子或细胞因子与其相应的受体 (如酪氨酸激酶受体) 结合触发的<sup>[61]</sup>。这一细胞外刺激会触发受体的磷酸化, 从而激活下游信号传导。激活的受体与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 作用进一步激活 PI3K。PI3K 是 PI3K/AKT 通路的关键酶, 它将细胞膜上的磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸 (phosphatidylinositol-bis-4,5-phosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-bis-3,4,5-phosphate, PIP3)<sup>[62]</sup>。PIP3 的积累是 PI3K/AKT 通路激活的关键标志。PIP3 是一个次要信号分子, 它在细胞膜上的积聚引发了后续信号传导级联。PIP3 作为第二信使, 会招募磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (phosphate inositol dependent protein kinase-1, PDK1) 和丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 2/3 (pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme-2/3, PDK2/3), 这些蛋白激酶共同参与 AKT 的激活。AKT 是 PI3K/AKT 通路的核心效应

蛋白, 其激活后可以调控细胞增殖、存活、周期进程及蛋白质合成等<sup>[63]</sup>。这对细胞的正常功能和生理状态至关重要。PI3K/AKT 通路中还存在一些负反馈机制, 有助于控制通路过度激活<sup>[64]</sup>。例如, PDK1 可磷酸化 PTEN 基因来减少 PIP3 表达, 进而降低该通路信号传导。SIRT1 被认为是肿瘤抑制因子 PTEN 的一种去乙酰化酶<sup>[65]</sup>, 而后者是 PI3K/AKT 通路的负调节因子, 并因此影响细胞生长和存活<sup>[66]</sup>。已有实验证明, miR-138-5p 的缺失会降低 PTEN 表达, 并通过 SIRT1 激活 PI3K/AKT 通路<sup>[67]</sup>, 进一步促进 ECM 降解, 抑制软骨细胞增殖<sup>[68]</sup>, Jiang 等<sup>[69]</sup>也得出了同样的结论, 而 Nintedanib 可抑制 OA 滑膜巨噬细胞的 M1 极化、抑制滑膜炎和纤维化以及通过 MAPK/PI3K-AKT 通路减少关节软骨退变来减轻 OA 病理过程<sup>[70]</sup>。lncRNA TRPM2-AS 是一种可以调控 miRNA 的致癌基因<sup>[71]</sup>, Cui 等<sup>[72]</sup>通过荧光素酶报告基因系统证明了 miR-138-5p 与 TRPM2-AS 之间存在适度但明显的负相关, miR-138-5p 可灭活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关键调控分子, 导致 OA 小鼠软骨组织中 II 型胶原、聚集蛋白聚糖升高, I 型胶原和 X 型胶原降低, 抑制 OA 组织炎症和软骨细胞凋亡<sup>[73]</sup>。

miR-138-5p 可以既激活又抑制与 OA 相关的信号通路, 其在 OA 的发病机制中具有复杂的调节功能, 影响机理是多样且多因素的, 仍有许多未知领域等待进一步深入研究。

## 4 结语与展望

骨关节炎的病因和治疗研究依然是一个复杂而充满挑战的领域, 科学界对其发病机制尚未完全阐明, 现有的治疗方法疗效不佳, 亟需找到新的治疗策略。miR-138-5p 已在肿瘤学、神经科学、免疫学、心血管病学等领域有较为广泛的研究, 而其在慢性疾病、组织工程和再生医学等领域的作用还需学者们深入探索。越来越多的研究证实, miR-138-5p 在 OA 的疾病进程中起重要作用, 它可以通过调控炎症、细胞凋亡与增殖、基质降解等过程, 影响滑膜炎及软骨退变, 这一过程中 NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/AKT 等信号通路参与其中。鉴于 miR-138-5p 影响 OA 机制的复杂性, 只有深入对其研究才能够为临床治疗 OA 提供潜在靶点及思路。

参考文献:

[1] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al.

- Osteoarthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16072.
- [ 2 ] PALAZZO C, NGUYEN C, LEFEVRE-COLAU M M, et al. Risk factors and burden of osteoarthritis [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2016, 59(3): 134-138.
- [ 3 ] NEOGI T, ZHANG Y. Epidemiology of osteoarthritis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013, 39(1): 1-19.
- [ 4 ] VERONESE N, STUBBS B, NOALE M, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative [J]. Am J Clin Nutr, 2016, 104(5): 1403-1409.
- [ 5 ] SACITHARAN P K. Ageing and osteoarthritis [J]. Subcell Biochem, 2019, 91: 123-159.
- [ 6 ] HE C, ZHAO C, LIU S, et al. Down-regulation of miR-138-5p protects chondrocytes atdc5 and CHON-001 from IL-1 $\beta$ -induced inflammation via Up-regulating sox9 [J]. Curr Pharm Des, 2020, 25(43): 4613-4621.
- [ 7 ] ZHANG H, SHAO Y, YAO Z, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7 [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(5): 676-686.
- [ 8 ] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 555-561.
- [ 9 ] YU F, ZENG H, LEI M, et al. Effects of *SIRT1* gene knock-out via activation of SREBP2 protein-mediated PI3K/AKT signaling on osteoarthritis in mice [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2016, 36(5): 683-690.
- [ 10 ] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [ 11 ] LU Y, TAN L, WANG X. Circular HDAC9/microRNA-138/sirtuin-1 pathway mediates synaptic and amyloid precursor protein processing deficits in Alzheimer's disease [J]. Neurosci Bull, 2019, 35(5): 877-888.
- [ 12 ] YANG Y N, LUO Y B, XU G, et al. CircHECTD1 promoted MIRI-associated inflammation via inhibiting miR-138-5p and upregulating ROCK2 [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(7): 675-687.
- [ 13 ] XUN J, DU L, GAO R, et al. Cancer-derived exosomal miR-138-5p modulates polarization of tumor-associated macrophages through inhibition of KDM6B [J]. Theranostics, 2021, 11(14): 6847-6859.
- [ 14 ] DA CRUZ A T, HUNGER A, DE MELO F H M, et al. MiR-138-5p induces aggressive traits by targeting Trp53 expression in murine melanoma cells, and correlates with poor prognosis of melanoma patients [J]. Neoplasia, 2021, 23(8): 823-834.
- [ 15 ] SHAO L, HOU C. MiR-138 activates NF- $\kappa$ B signaling and PGRN to promote rheumatoid arthritis via regulating HDAC4 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(1): 166-171.
- [ 16 ] KOPAŃSKA M, SZALA D, CZECH J, et al. MiRNA expression in the cartilage of patients with osteoarthritis [J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 51.
- [ 17 ] WANG T, HE C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 44: 38-50.
- [ 18 ] MEHANA E S E, KHAFAGA A F, EL-BLEHI S S. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: an updated review [J]. Life Sci, 2019, 234: 116786.
- [ 19 ] HOFF P, BUTTGEREIT F, BURMESTER G R, et al. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes [J]. Int Orthop, 2013, 37(1): 145-151.
- [ 20 ] BERENBAUM F. Signaling transduction; target in osteoarthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2004, 16(5): 616-622.
- [ 21 ] 何春来. 低表达的 miR-138-5p 对 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞 ATDC5 和 CHON-001 炎症的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- HE C L. The protective effects and mechanism of Down-regulation miR-138-5p on the chondrocyte atdc5 and CHON-001 of the inflammation induced by IL-1 $\beta$  [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
- [ 22 ] FAN H W, LIU G Y, ZHAO C F, et al. Differential expression of COX-2 in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 12872-12879.
- [ 23 ] 胡昱腾. circRNA\_Atp9b 对 miR-138-5p 的调控在骨关节炎中的作用及机制研究 [D]. 上海: 海军军医大学, 2019.
- HU X T. Role and mechanism of circRNA\_Atp9b in regulating mir-138-5p in osteoarthritis [D]. Shanghai: Naval Medical University, 2019.
- [ 24 ] SHI J, CAO F, CHANG Y, et al. Long non-coding RNA MCM3AP-AS1 protects chondrocytes ATDC5 and CHON-001 from IL-1 $\beta$ -induced inflammation via regulating miR-138-5p/SIRT1 [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 1445-1456.
- [ 25 ] JIANG T, HOU C C, SHE Z Y, et al. The *SOX* gene family: function and regulation in testis determination and male fertility maintenance [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(3): 2187-2194.
- [ 26 ] HAN Y, LEFEBVRE V. L-Sox5 and Sox6 drive expression of the aggrecan gene in cartilage by securing binding of Sox9 to a far-upstream enhancer [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(16): 4999-5013.
- [ 27 ] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-257.
- [ 28 ] WONG S H J, CHIU K Y, YAN C H. Review article: osteophytes [J]. J Orthop Surg, 2016, 24(3): 403-410.
- [ 29 ] 马泽涛, 曾晖, 王德利, 等. 微小 RNA-138-5p 与软骨细胞增殖和自噬的关系 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5): 674-678.
- MA Z T, ZENG H, WANG D L, et al. MicroRNA-138-5p regulates chondrocyte proliferation and autophagy [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(5): 674-678.
- [ 30 ] 王力俭, 田可川, 吴伟伟, 等. 细胞凋亡信号传导通路的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(10): 132-135.

- WANG L J, TIAN K C, WU W W, et al. Recent advances on the signal transduction pathways of apoptosis [J]. *China Anim Husb Vet Med*, 2011, 38(10): 132-135.
- [31] LI J, YUAN J. Caspases in apoptosis and beyond [J]. *Oncogene*, 2008, 27(48): 6194-6206.
- [32] 栾依霖. 缺硒通过 *gga-miR-138-5p* 靶向 SelM 激活的线粒体通路诱导软骨细胞凋亡 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2017.
- LUAN Y L. Selenium deficiency induce chondrocyte apoptosis through *gga-miR-138-5p* targeting SelM-activated mitochondrial pathway [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2017.
- [33] 许永权, 张金山, 施纯南, 等. 骨性关节炎相关基因 *MCF2L* 可增加滑膜成纤维细胞凋亡及诱导炎症反应 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(6): 2137-2142.
- XU Y Q, ZHANG J S, SHI C N, et al. Osteoarthritis related genes *MCF2L* could increase apoptosis of synovial fibroblasts and induce inflammatory response [J]. *Genom Appl Biol*, 2017, 36(6): 2137-2142.
- [34] 徐梅玲, 张育珠, 申大年. LncRNA *MCF2L-AS1* 靶向调控 *miR-138-5p* 对人骨髓间充质干细胞增殖、凋亡和成骨分化的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 9(1): 188-192.
- XU M L, ZHANG Y Z, SHEN D N. Effect of LncRNA *MCF2L-AS1*-targeted regulation of *miR-138-5p* on proliferation, apoptosis and osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 9(1): 188-192.
- [35] 徐丽群, 张丽君, 李高志, 等. 模拟失重下 *miR-138-5p* 靶向 *SIRT1* 负调控成骨细胞分化的研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(10): 1074-1080.
- XU L Q, ZHANG L J, LI G Z, et al. *MiR-138-5p* inhibits osteoblast differentiation by downregulating *SIRT1* expression under simulated weightlessness [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2021, 42(10): 1074-1080.
- [36] CHEN Z, HUAI Y, CHEN G, et al. *MiR-138-5p* targets *MACF1* to aggravate aging-related bone loss [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 4837-4852.
- [37] ROMERO-POZUELO J, FIGLIA G, KAYA O, et al. *Cdk4* and *Cdk6* couple the cell-cycle machinery to cell growth via *mTORC1* [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(2): 107504.
- [38] YANG D, LI M, DU N. Effects of the *circ\_101238/miR-138-5p/CDK6* axis on proliferation and apoptosis keloid fibroblasts [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 1995-2002.
- [39] HODGKINSON T, KELLY D C, CURTIN C M, et al. Mechanosignalling in cartilage: an emerging target for the treatment of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(2): 67-84.
- [40] 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.
- [41] SEIDL C I, MARTINEZ-SANCHEZ A, MURPHY C L. Derepression of microRNA-138 contributes to loss of the human articular chondrocyte phenotype [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2): 398-409.
- [42] YUAN Y, ZHANG G Q, CHAI W, et al. Silencing of microRNA-138-5p promotes IL-1 $\beta$ -induced cartilage degradation in human chondrocytes by targeting *FOXC1*: *miR-138* promotes cartilage degradation [J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(10): 523-530.
- [43] POMA P. NF- $\kappa$ B and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9181.
- [44] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [45] SUN S C. Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 71-85.
- [46] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362.
- [47] LAWRENCE T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [48] WU Y, JIANG W, LU Z, et al. *MiR-138-5p* targets *sirtuin1* to regulate acute lung injury by regulation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(8): 522-530.
- [49] CHEN Y, LI Q, TAN Z, et al. MicroRNA-mediated regulation of BM-MSCs differentiation into sweat gland-like cells: targeting NF- $\kappa$ B [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2): 155-166.
- [50] ZHAO P, MA G, MA L. *MiR-181a-5p* targets *DDX3X* to inhibit the progression of osteoarthritis via NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 606.
- [51] LIU Y, ZHANG M, ZHANG H, et al. Anthocyanins inhibit airway inflammation by downregulating the NF- $\kappa$ B pathway via the *miR-138-5p/SIRT1* axis in asthmatic mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(5): 539-551.
- [52] HUANG B, ZHANG Y, SUN P, et al. *MiR-138-5p* inhibits thyroid cancer cell growth and stemness by targeting *TRPC5/wnt/ $\beta$ -catenin* pathway [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(3): 544-553.
- [53] HAYAT R, MANZOOR M, HUSSAIN A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6): 863-877.
- [54] MACDONALD B T, TAMAI K, HE X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 9-26.
- [55] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [56] YAN F, HUO Q, ZHANG W, et al. *MiR-138-5p* targets *RUNX2* to inhibit osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 24.
- [57] ZENG Q, SONG R, AO L, et al. *Notch1* promotes the pro-osteogenic response of human aortic valve interstitial cells via

- modulation of ERK1/2 and nuclear factor- $\kappa$ B activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1580–1590.
- [58] YE P, MI Z, WEI D, et al. MiR-3960 from mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles inactivates SDC1/wnt/ $\beta$ -catenin axis to relieve chondrocyte injury in osteoarthritis by targeting PHLDA2 [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 9455152.
- [59] DONG Y F, SOUNG D O Y, SCHWARZ E M, et al. Wnt induction of chondrocyte hypertrophy through the Runx2 transcription factor [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 208(1): 77–86.
- [60] LI W, XIONG Y, CHEN W, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling may induce senescence of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2631–2638.
- [61] VISWANATHAN A, KUTE D, MUSA A, et al. 2-(2-(2, 4-dioxopentan-3-ylidene)hydrazineyl)benzotrile as novel inhibitor of receptor tyrosine kinase and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in glioblastoma [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 291–303.
- [62] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(7): 1946–1954.
- [63] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1–17.
- [64] NI Y, SINNETT-SMITH J, YOUNG S H, et al. PKD1 mediates negative feedback of PI3K/Akt activation in response to G protein-coupled receptors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73149.
- [65] IKENOUE T, INOKI K, ZHAO B, et al. PTEN acetylation modulates its interaction with PDZ domain [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 6908–6912.
- [66] DATTA S R, BRUNET A, GREENBERG M E. Cellular survival: a play in three Akts [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(22): 2905–2927.
- [67] WANG B, WANG D, YAN T, et al. MiR-138-5p promotes TNF- $\alpha$ -induced apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting SIRT1 through PTEN/PI3K/Akt signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 345(2): 199–205.
- [68] ZHANG H, ZHENG W, LI D, et al. MiR-379-5p promotes chondrocyte proliferation via inhibition of PI3K/akt pathway by targeting YBX1 in osteoarthritis [J]. *Cartilage*, 2022, 13(1): 19476035221074024.
- [69] JIANG L, ZHOU X, XU K, et al. MiR-7/EGFR/MEGF9 axis regulates cartilage degradation in osteoarthritis via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8622–8634.
- [70] YAN J, FENG G, YANG Y, et al. Nintedanib ameliorates osteoarthritis in mice by inhibiting synovial inflammation and fibrosis caused by M1 polarization of synovial macrophages via the MAPK/PI3K-AKT pathway [J]. *FASEB J*, 2023, 37(10): e23177.
- [71] HU J, XU L, SHOU T, et al. Systematic analysis identifies three-lncRNA signature as a potentially prognostic biomarker for lung squamous cell carcinoma using bioinformatics strategy [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(5): 614–635.
- [72] CUI D, FENG Y, SHI K, et al. Long non-coding RNA TRPM2-AS sponges microRNA-138-5p to activate epidermal growth factor receptor and PI3K/AKT signaling in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20): 1313.
- [73] JIANG Y, ZHANG L, TIAN H. MicroRNA-149 improves osteoarthritis via repression of VCAM-1 and inactivation of PI3K/AKT pathway [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 174: 112103.

[收稿日期]2023-11-28