综述

miRNA影响椎间盘退变的机制研究进展

Review of the molecular mechanisms of miRNA in intervertebral disc degeneration

王睿哲[1]，徐　辰[1]，李　真[2]，钟华建[1]，袁　文[1]

(1 海军军医大学附属长征医院脊柱外科 200003 上海市；
2 海军军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室 200433 上海市)

doi：10.3969/j.issn.1004-406X.2018.10.12

中图分类号：R681.5　　文献标识码：A　　文章编号：1004-406X(2018)-10-0949-05

在当今社会，腰痛(low back pain，LBP)患者数量庞大，LBP 患者也因此饱受病痛折磨，椎间盘退变(intervertebral disc degeneration，IDD)作为 LBP 的最主要病因，其发病机制十分复杂，目前已知的就有基因、年龄和包括职业因素、吸烟、酗酒在内的一些不良生活习惯等因素[1]。据统计，作为腰痛的主要病因的 IDD 疾病一年会给全球的经济造成超过 700 亿欧元的损失[2]，并且 IDD 目前暂无较好的非手术治疗方法，这很大程度上与 IDD 具体机制不明，缺乏有效特异性靶点密切相关。随着近年来针对 IDD 发生机制研究的不断深入，发现退变相关基因在 IDD 进程中发挥了重要作用，但其之间的相互作用及异常表达机制仍不明确。而微小 RNA(microRNA，miRNA)作为基因表达的重要调控分子之一，被证明在多种疾病起始及进展阶段发挥关键作用，因此认为其可能在椎间盘退变中亦发挥重要作用[3]。目前对于 miRNA 影响椎间盘退变的研究发现，多种 miRNA 主要通过作用于细胞凋亡、炎症信号反应、细胞外基质(extracellular matrix，ECM)成分等环节参与影响 IDD 的发生发展[4]，笔者就此对 miRNA 影响椎间盘退变性疾病的研究进展综述如下。

1　椎间盘与椎间盘退变

椎间盘(intervertebral disc，IVD)是连接相邻两椎体之间的纤维软骨组织，IVD 提供的稳定性对于整个脊柱的作用十分重要，IVD 的中央部分是髓核(nucleus pulposus，NP)，形成 IVD 中的水凝胶样核。NP 主要由蛋白聚糖和Ⅱ型胶原纤维组成，在每个 IVD 内其弹性功能可以分布在所有方向上的液压[5]。髓核细胞主要有脊索细胞和成熟髓核细胞两种细胞类型[6]。NP 被纤维环(annulus fibrosus，AF)所包围。AF 是由Ⅰ型和Ⅱ型胶原纤维以及弹性蛋白纤维组成的同心排列的薄片，它们有助于承受压缩力并在受压过程中维持 NP 位置的稳定。最后，NP 和 AF 像三明治一样夹在软骨终板(cartilaginous endplates，CEP)中间。CEP 是透明软骨组织，将 IVD 与相邻的椎体连接，最终形成具有功能连续性的椎间关节[5]。

在椎间盘退变过程中，椎间盘发生了复杂的生物化学以及分子水平的改变，这些改变包括蛋白聚糖含量的减少、Ⅱ型胶原向Ⅰ型胶原的转变以及 NP 细胞密度的降低等，这些改变直接导致 IVD 机械作用的降低并最终导致结构的破坏，比如纤维环破裂、NP 细胞突出等[7]。与导致细胞外基质分解因素形成鲜明对比的是刺激细胞外基质的合成因素，它们在再生过程中发挥了一定的作用[8]。然而上述改变的具体分子机制仍不明确，导致相关非手术治疗研究受到极大限制。

2　miRNA 的作用机理

miRNA 作为短片段非编码 RNA 在 2001 年被正式认为是真核细胞中经典的基因调控者之一[9]。miRNA 是内源性的小 RNA，通过作用于其他基因从而在细胞增殖、发生发展和新陈代谢中发挥了重要的作用[10]。miRNA 作为由 18~22 个核苷酸组成的非编码区单链 RNA，由 pri-miRNA 转录而形成，普遍认为 pri-miRNA 有两种来源方式：(1)由特殊的 miRNA 编码的基因通过Ⅱ型 RNA 聚合酶转录而来，然后这些 pri-miRNA 在核内通过多蛋白共同作用而裂解，这些蛋白包含了一种锚蛋白 DGCR8，能够促成大约 70 个核苷酸组成的 pre-miRNA；(2)由 mRNA 内在的片段转录而来，而它们的成熟过程不需要 Drosha/DGCR8 的参与，这些 miRNA 由套索脱支酶 (lariat debranching enzyme，Ldbr)分离拼接而成，并与宿主蛋白质编码基因共同转录，形成发夹状 pre-miRNA，这些内在的 miRNA 经常会和宿主蛋白质编码的基因出现在同一生物路径中[11]。学者们研究[12-30]发现，许多 miRNA 在退变椎间盘的髓核组织中表达出现显著异常，提示 miRNA 可能参与 IDD 的病理生理过程。

2.1　miRNA 通过影响细胞凋亡参与 IDD 的发生

在细胞凋亡方面，Meng 等[12]的研究发现，在正常的髓

第一作者简介：男(1995-)，在读硕士，研究方向：脊柱外科

电话：13774294166　E-mail：wangrzspine@163.com

核细胞中，抑制 miR-125b-1-3p 后,TSHZ3 表达量增加,通过用 H_2O_2 进行 DNA 损伤,Western Blot 检测 TSHZ3 的表达,发现在 DNA 损伤的髓核细胞中,TSHZ3 的表达量与 DNA 损伤程度相关。而 TSHZ3 是 miR-125b-1-3p 的靶基因,可能在椎间盘退变过程中发挥防御作用,而这种保护作用可被高水平的 miR-125b-1-3p 所抑制。Le 等[13]认为,在发育和应激反应过程中 miR-125b 是 p53 和 p53 诱导的细胞凋亡的直接负性调节剂。Zhou 等[14]认为,BAK1 是 miR-125b 的直接基因，下调 BAK1 可以抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡,并且会增加对紫杉醇的抵抗性。在 miR-125b 过表达的细胞中通过 miR-125b 抑制剂或者 BAK1 的再表达可以增加 BAK1 的表达以恢复紫杉醇的敏感性，对抗 miR-125 介导的紫杉醇抵抗性,并且发现在紫杉醇抵抗中 miR-125b 通过抑制 BAK1 的表达发挥了主要作用。此外,Liu 等[15]通过收集 193 例退变的腰椎间盘髓核组织以及 32 例正常的腰椎间盘髓核组织，使用 qRT-PCR 检测 miR-125a 和 BAK1 的表达，用 TUNEL 染色和流式细胞术检测髓核组织的凋亡,用 Western Blot 检测 BAK1、Caspase-3、BAX 和 BCL-2 的表达，认为 BAK1 是 miRNA-125a 的靶基因,miR-125a 可能通过抑制其靶基因 BAK1 的表达而调节髓核细胞的凋亡状态,在 IDD 患者中随着 BAK1 的增加,而 mIR-125a 出现下降的趋势,BAK1 mRNA 与细胞凋亡呈现正相关，而 miRN-125a 与髓核细胞的凋亡呈现负相关。在体外转染 miR-125a 后，髓核细胞的凋亡出现减少,同时可以发现 BAK1、Caspase-3、BAX 的下降及 BCL-2 的上调。并且发现 siBAK1 可以逆转髓核细胞中 miR-125a 抑制剂的亲凋亡作用。因此 miR-125 可能主要通过多种途径影响髓核细胞的凋亡，可能是重要的抗凋亡靶点。

Liu等[16]的研究发现,在通过压力诱导的髓核细胞凋亡中,miR-27a 出现一个增高趋势,miR-27a 通过直接作用于 PIK3CD 的 3′-UTRs 而抑制 PIK3CD 的表达并且促进髓核细胞的凋亡,过表达 miR-27a 后也能诱导髓核细胞的凋亡，所以认为 PI3K 是 miR-27a 的靶基因，上调的 miR-27a 通过作用于 PI3K 而促进人椎间盘细胞的凋亡,然而其在调控椎间盘髓核细胞凋亡中的重要性仍有待进一步研究。

Wang等[17]通过 RT-qPCR 研究发现,miR-138-5p 在退变的髓核组织中明显升高，在人的髓核细胞中应用 miR-138-5p 抑制剂后发现 TNF-α 介导的细胞凋亡被抑制,并且抑制了成熟 caspase-3 的表达,敲除 miR-138-5p 后，作用于其 3′-UTR 的 SIRT1 的表达增加，抑制 miR-138-5p 后,下调了 PTEN 蛋白的表达,并且提高了 PI3K/AKT 的活性。因此认为在椎间盘退变中,miR-138-5p 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路作用于 SIRT1 从而促进了 TNF-α诱导的凋亡。

Wang等[18]的研究发现,在人的髓核组织中,miR-494 的水平明显增加，他们使用不同浓度的 TNF-α 刺激人的髓核细胞,发现 TNF-α 能够诱导髓核细胞的凋亡,并且它的诱导呈现剂量以及时间相关性,并且通过 qPCR 检测出 miR-494 的表达量明显增加,使用 miR-494 抑制剂或者敲除 miR-494 后,TNF-α 诱导的髓核细胞凋亡明显减弱。

上述 miRNA 分子均参与髓核细胞凋亡通路的调控,但上述研究的凋亡相关通路均不具有显著的疾病特异性。而上述 miRNA 分子是否具有 IDD 代表性，是否能够反应 IDD 疾病的特异性改变仍值得进一步研究分析,力求通过寻找 IDD 特异性改变 miRNA 分子并明确其机制以为今后的应用研究提供重要理论依据。

2.2 miRNA 通过影响炎症信号通路参与 IDD 的发生

众所周知,炎症是促进 IDD 进程的重要因素,而研究表明部分 miRNA 也通过此过程影响 IDD 的进展。

Xu 等[19]的研究发现,在退变的髓核组织中,硫酸软骨素(chondroitin sulfate,CS)的含量明显下降,而 5 种硫酸软骨素糖基转移酶在退变的髓核组织中的变化却有些不同，通过使用数据库综合分析后，认为 miR-29b、-194、-515、-2355 可能均能够对 CHSYs 产生作用，通 qPCR 研究发现炎症因子刺激后只是 miR-194 和 miR-515 明显升高,过表达 miR-194 和 miR-515 后发现 CHSYs 的蛋白水平明显下降,而 mRNA 水平没有明显变化,使用 miR-194 和 miR-515 抑制剂后,CHSYs 的蛋白水平明显升高,而 mRNA 水平没有明显改变。所以他们认为在退变的髓核中,miR-194 和 miR-515 在炎症因子白细胞介素 1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)调控 CHSYs 这一过程中发挥重要作用。

Gu等[20]通过对敲除 miR-146a 的小鼠研究发现,miR-146a 能够减弱炎性因子的作用,认为 miR-146a 通过抑制炎性因子来参与到保护椎间盘退变的过程。Zhou 等[21]的研究发现,IL-6/STAT3 信号通路可能通过 miR-146a 的高表达量来调节腰椎间盘退变,IDD 患者的 miR-146a、IL-6、STAT3、MMP3、ADAMTS 的水平是明显高于对照组的,而 Col2 和 ACAN 是明显低于对照组的，使用 miR-146a mimic 后,miR-146a 的 mRNA 水平提高了 15 倍,IL-6、STAT3、MMP3、ADAMTS 的水平明显增加,Col2 和 ACAN 的水平明显下降。而使用 miR-146a 抑制剂后,miR-146a 的 mRNA 水平降低了 66%,IL-6、STAT3、MMP3、ADAMTS 的水平明显下降,Col2 和 ACAN 的水平明显上升,所以认为 IDD 与 miR-146a 有关，由于 IL-6 引起的炎症反应和 STAT3 信号通路的激活，从而影响了髓核组织中 Col2 和 ACAN的表达。Xi 等[22]的研究发现,过表达 miR-146a 后,LncRNA HCG18 通过抑制 miR-146a-5p 和调节 TRAF6 的表达来促进椎间盘退变,HCG18 通过 miR-146a-5p/TRAF6/NFκB 来抑制髓核细胞的生长和促进椎间盘退变的进程。miR-146a-5p 抑制巨噬细胞并且通过 TRAF6 来保护髓核细胞以防御 TNF-α 诱导的凋亡。HCG18 通过作用于 miR-146a-5p 来刺激椎间盘退变的进程。所以认为 HCG18 是 miR-146a-5p 海绵并且在 IDD 患者中呈现增加

趋势。上述研究表明 miR-146 可能在 IDD 的进展中发挥了重要作用。

Cao等[23]的研究发现,IDD 组与对照组相比,miR-27a 表达量明显增加,在脂多糖刺激的髓核细胞中,减少 miR-27a 可以降低促炎性因子的水平,也抑制了 p38/MAPK 信号通路的活性。所以他们认为 miR-27a 可能是椎间盘退变的一个促进因子,当抑制 miR-27a 后,那些通过 p38/MAPK 信号通路影响椎间盘细胞的促炎性因子也得到抑制。Lu 等[24]发现在脂多糖刺激过的髓核细胞,miR-589-3P 的表达量增加,抑制 miR-589-3P 可降低细胞中促炎性因子的水平,增加 Col 2、ACAN 的表达,miR-589-3P 的下调可以明显减少细胞凋亡。Cheng 等[25]发现在 IDD 患者的 NP 组织中,miR-200c、miR-130b-p、miR-2355-5p 均上升,但以 miR-200c 的增加最为明显,过表达 miR-200c 后,细胞凋亡率明显增加,并且增加了 MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5 的表达,降低了 XIAP、ACAN 和 Col2 的表达,说明了 miR-200c 的促凋亡以及促分解作用,使用 TNF-α 和 IL-1β 干预后,miR-200c 的表达水平明显增加,敲除 miR-200c 后,XIAP 的表达量增加,并且再使用 TNF-α 和 IL-1β 干预后,细胞外基质的凋亡被显著抑制,敲除 XIAP 能够促进 NP 细胞的凋亡,并且能够加快 ECM的分解代谢和降低 ECM 的表达,因此认为 miR-200c 在 IDD 中通过 XIAP 发挥其促炎性作用。Jing 等[26]的研究发现,在退变的 NP 组织中,miR-93 的表达量下降,并且和椎间盘退变程度相关,在 NPCs 中,miR-93 能够诱导 Col2 的表达,并且抑制 MMP-3 的表达,过表达 miR-93 后,Col2 在 mRNA 和蛋白水平均明显增加,但这一作用可被 MMP-3 显著抑制,在退变的 NP 组织中,miR-93 的表达与 MMP-3 mRNA 的水平呈明显的负相关关系,因此认为,miR-93 通过作用于 MMP-3 从而增加 Col2 的表达。上述 miRNA 分子尽管能够直接影响炎症相关通路或因子,是重要的疾病促进因子,但其本身表达改变的机制仍需进一步明确以确定其在 IDD 发生发展中的作用与价值。

2.3 miRNA 通过影响细胞外基质生成参与 IDD 的发生

在椎间盘退变过程中,细胞外基质合成减少,分解代谢增加,表现为 ACAN 含量的降低、Col2 向 Col1 的转变,部分 miRNA 通过靶基因进而影响了髓核组织细胞外基质的合成分解代谢过程。

Zhang等[27]收集了 20 例 IDD 患者的样本以及 20 例与 IDD 样本年龄、性别相匹配的正常椎间盘样本,在使用 limma package 法对椎间盘退变样本和对照组样本时发现,miR-3150a-3p 是上调的 miRNA 中最明显的。Aggrecan (ACAN) 被认为是 miR-3150a-3p 的直接靶基因,并且 miR-3150a-3p 可以调节 ACAN 的表达。在髓核细胞中,过表达 miR-3150a-3p 时,通过 qRT-PCR,Western Blot 等方法发现 ACAN 的表达降低;抑制 miR-3150a-3p 时,ACAN 的表达增加,而 ACAN 的表达与 IDD 分级呈负相关。所以他们认为在 IDD 的病程进展中 miR-3150a-3p 的增加诱导了 ACAN 的表达下降。

Liu 等[28]的研究发现,在退变的髓核组织中,miR-132 的表达量增加。过表达 miR-132 后,MMP3、ADAMTS4 在 mRNA 和蛋白水平的表达均明显增加,髓核细胞中 GDF5 的 mRNA 和蛋白表达均被抑制,抑制 miR-132 后,Col2 和 ACAN 的水平升高,MMP3、ADAMTS4 在 mRNA 和蛋白水平的表达均明显降低,髓核细胞中 GDF5 的 mRNA 和蛋白表达均增加。在人的髓核细胞中,miR-132 通过靶基因 GDF5 发挥作用,miR-132/GDF5 的作用通过 MAPK/ERK 通路发挥,抑制 miR-132 能有效阻止髓核细胞中细胞外基质的退变。

Tan等[29]的研究发现,在退变的 NP 组织中,miR-665 的表达量明显增加,并且增加的程度和椎间盘退变的程度成正比,过表达 miR-665 后,MMP-13 表达量增加,ACAN 和 Col2 的表达量降低,并且抑制了 GDF5 的表达,过表达 GDF5 后,减弱了 miR-665 对 ACAN、Col2、MMP-3、MMP-13 的作用,因此认为,miR-665 的增加通过降低 GDF5 的表达能够促进 NP 细胞增殖,促进 ECM 的退变。

Ji 等[30]的研究发现,在退变的 NP 组织中,miR-193a-3p 的水平降低,并且 miR-193a-3p 的水平与椎间盘退变的程度呈负相关,过表达 miR-193a-3p 后,Col2 的表达量明显增加,MMP14 水平显著下降,而抑制 miR-193a-3p 后,Col2 的表达量明显降低,MMP14 水平显著提高,在小鼠模型上,加了 miR-193a-3p 的小鼠与正常小鼠的椎间盘相比,Col2 和 ACAN 的水平增高,Col1 和 MMP14 的水平降低。因此认为在椎间盘中,miR-193a-3p 通过靶基因 MMP14 来发挥作用。

上述 miRNA 均能够通过直接影响基质合成基因而产生影响 IDD 进程的作用,然而这些 miRNA 的上游调控机制以及其对 ECM 以外基因的影响是目前待解决的关键问题。通过高通量蛋白或 RNA 测序手段明确其在髓核细胞整体水平的改变来找出关键通路与关键靶分子的方法比目前现有研究结果更为有价值。

3 总结与展望

综上,我们发现目前针对椎间盘退变中 MicroRNA 的研究主要集中在髓核细胞凋亡、炎症信号通路以及细胞外基质的变化这三方面(表 1)。且相较于纤维环以及软骨终板,对髓核细胞的作用首当其冲。然而,目前绝大多数研究均以 miRNAs 的表达量变化为前提,只针对细胞凋亡或炎症信号通路或细胞外基质中的其中一者进行机制研究,并不能够提供有力的证据证明其实际作用,此外缺乏相关动物研究也使得上述成果均停留在标本及细胞水平。

miRNAs 由于与靶基因 3′-UTR 进行的是不完全互补结合,所以能抑制多个靶基因 mRNA 的表达,从而在一定程度上抑制靶基因的生物作用。同时又具有高度的时空特异性,以及组织特异性。这些特性对研究 MicroRNA 在椎间盘退变性疾病中发挥的作用既提供了基础,也带来挑

表 1　MicroRNA 在椎间盘退变中的作用及机制总结

MicroRNA	靶基因/作用通路	在 IDD 中水平	对 IDD 的影响	影响方式
miR-3150a-3p	ACAN	增加	促进	细胞外基质
miR-27a	PI3K;P38/MAPK	增加	促进	细胞凋亡;炎症信号通路
miR-138-5p	PTEN/PI3K/AKT	增加	促进	细胞凋亡
miR-146a	IL-6、STAT3	增加	促进	炎症信号通路
miR-589-3p	SMAD4	增加	促进	炎症信号通路
miR-200c	SIAP	增加	促进	炎症信号通路
miR-132	GDF5	增加	促进	细胞外基质
miR-665	GDF5	增加	促进	细胞外基质
miR-494	JunD;cytochrome C	增加	促进	细胞凋亡
miR-194, miR-515	CHSY-1,2,3	增加	促进	炎症信号通路
miR-125a	BAK1	降低	保护	细胞凋亡
miR-193a-3p	MMP14	降低	保护	细胞外基质
miR-93	MMP3	降低	保护	炎症信号通路

战。因此对椎间盘有特异性作用的 MicroRNAs 仍需进一步研究。因此,后续研究应当建立在高通量组学基础之上,通过针对单一 miRNA 干预明确其对髓核或其他椎间盘细胞的整体改变入手,分析关键通路及因子,这样才能更为有效地给出具有疾病特异性的关键调控分子,以为后续应用研究打下重要理论基础。

众所周知,椎间盘退变的机制复杂,由多种因素共同作用导致,而椎间盘退变目前的相对有效的治疗方法只有手术治疗,如若能够早期识别诊断椎间盘退变,可延缓椎间盘退变的进程,给患者带来福音。已有的对 miRNAs 的研究成果通过对 miRNAs 表达量的检测来早期诊断椎间退变提供了一种可能。

4　参考文献

1. Ouyang ZH, Wang WJ, Yan YG, et al. The PI3K/Akt pathway: a critical player in intervertebral disc degeneration [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57870-57881.
2. van Uden S, Silva-Correia J, Oliveira JM, et al. Current strategies for treatment of intervertebral disc degeneration: substitution and regeneration possibilities [J]. Biomater Res, 2017, 21: 22.
3. Le MTN, Teh C, Shyhchang N, et al. MicroRNA-125b is a novel negative regulator of p53[J]. Genes Dev, 2009, 23(7): 862-876.
4. 李小川, 阮狄克. MicroRNAs 在退变椎间盘中表达与调控机制的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(10): 942-945.
5. Clouet J, Fusellier M, Camus A, et al. Intervertebral disc regeneration: From cell therapy to the development of novel bioinspired endogenous repair strategies [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, [epub ahead of print].
6. Colombier P, Camus A, Lescaudron L, et al. Intervertebral disc regeneration: a great challenge for tissue engineers [J]. Trends Biotechnol, 2014, 32(9): 433-435.
7. Li P, Zhang R, Zhou Q. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Retarding Intervertebral Disc Degeneration: A Meta-Analysis of Animal Studies[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7919201.
8. Henry N, Clouet J, Le Bideau J, et al. Innovative strategies for intervertebral disc regenerative medicine: from cell therapies to multiscale delivery systems[J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(1): 281-294.
9. Bensen JT, Graff M, Young KL, et al. A survey of microRNA single nucleotide polymorphisms identifies novel breast cancer susceptibility loci in a case-control, population-based study of African-American women[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 45.
10. Li J, Han X, Wan Y, et al. TAM 2.0: tool for MicroRNA set analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1): W180-w185.
11. Li Z, Yu X, Shen J, et al. MicroRNA in intervertebral disc degeneration[J]. Cell Prolif, 2015, 48(3): 278-283.
12. Meng X, Zhu Y, Tao L, et al. MicroRNA-125b-1-3p mediates intervertebral disc degeneration in rats by targeting teashirt zinc finger homeobox 3[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2627-2633.
13. 宋庆鑫, 张帆, 王琨, 等. miRNA 在急性脊髓损伤病理生理调节机制中的作用研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(11): 1022-1024
14. Zhou M, Liu Z, Zhao Y, et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1(Bak1) expression[J]. J Biol Chem, 2010, 285(28): 21496-21507.
15. Liu P, Chang F, Zhang T, et al. Downregulation of microRNA-125a is involved in intervertebral disc degeneration by

targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(11): 1260-1267.
16. Liu G, Cao P, Chen H, et al. MiR-27a regulates apoptosis in nucleus pulposus cells by targeting PI3K [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75251.
17. 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.
18. Wang T, Li P, Ma X, et al. MicroRNA-494 inhibition protects nucleus pulposus cells from TNF-alpha-induced apoptosis by targeting JunD[J]. Biochimie, 2015, 115: 1-7.
19. Hu B, Xu C, Tian Y, et al. Inflammatory microRNA-194 and -515 attenuate the biosynthesis of chondroitin sulfate during human intervertebral disc degeneration[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49303-49317.
20. Gu SX, Li X, Hamilton J L, et al. MicroRNA-146a reduces IL-1 dependent inflammatory responses in the intervertebral disc[J]. Gene, 2015, 555(2): 80-87.
21. Zhou T, Lin H, Cheng Z, et al. Mechanism of microRNA-146a-mediated IL-6/STAT3 signaling in lumbar intervertebral disc degeneration[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1131-1135.
22. Xi Y, Jiang T, Wang W, et al. Long non-coding HCG18 promotes intervertebral disc degeneration by sponging miR-146a-5p and regulating TRAF6 expression[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13234.
23. Cao Z, Chen L. Inhibition of miR-27a suppresses the inflammatory response via the p38/MAPK pathway in intervertebral disc cells [J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (5): 4572-4578.
24. Lu A, Wang Z, Wang S. Role of miR-589-3p in human lumbar disc degeneration and its potential mechanism[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1616-1621.
25. Cheng X, Zhang L, Zhang K, et al. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 770-779.
26. Jing W, Jiang W. MicroRNA-93 regulates collagen loss by targeting MMP3 in human nucleus pulposus cells [J]. Cell Prolif, 2015, 48(3): 284-292.
27. Zhang B, Guo W, Sun C, et al. Dysregulated MiR-3150a-3p Promotes Lumbar Intervertebral Disc Degeneration by Targeting Aggrecan[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2506-2515.
28. Liu W, Xia P, Feng J, et al. MicroRNA-132 upregulation promotes matrix degradation in intervertebral disc degeneration[J]. Exp Cell Res, 2017, 359(1): 39-49.
29. Tan H, Zhao L, Song R, et al. microRNA-665 promotes the proliferation and matrix degradation of nucleus pulposus through targeting GDF5 in intervertebral disc degeneration[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9): 7218-7225.
30. Ji ML, Zhang XJ, Shi PL, et al. Downregulation of microRNA-193a-3p is involved in invertebral disc degeneration by targeting MMP14[J]. J Mol Med(Berl), 2016, 94(4): 457-468.

（收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-09-18）

（本文编辑 彭向峰）