

长链非编码 RNA 基于竞争性内源 RNA 网络机制 调控椎间盘退变的研究进展

Research progress of long non-coding RNA regulating intervertebral disc degeneration based on competing endogenous RNA network

李冠莘¹, 李小军², 王胜茹¹, 邓乔松¹, 陈剑峰²

(1 南京中医药大学 210023 南京市; 2 南京中医药大学无锡附属医院脊柱科 214071 无锡市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.06.11

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-06-0553-05

腰痛目前已成为困扰全球医疗及社会性问题,严重影响患者生活质量,增加社会负担。40%~50%的腰痛由椎间盘退变(intervertebral disc degeneration,IDD)引起^[1]。且IDD的程度与腰痛呈显著正相关^[2]。IDD在临床上还可引起椎管狭窄、脊柱节段不稳、椎间盘突出、神经根病和脊髓病等系列疾病^[3]。椎间盘(intervertebral disc,IVD)是由上下软骨板(cartilaginous endplates,CEP)、中央的髓核(nucleus pulposus,NP)以及周围的纤维环(annulus fibrosus,AF)组成,其中NP是由NP细胞、凝胶状的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)组成,含水量70%~90%。IDD受异常应力、细胞因子、营养、基因、创伤、环境、年龄等因素的影响^[4]。目前对IDD相关疾病的治疗手段包括保守治疗和手术治疗,但二者均存在一定缺陷^[5]。虽能改善部分症状,但无法延缓或逆转IDD病理过程^[6,7]。近年来随着分子水平上对IDD机制的研究日益深入,越来越多的证据表明长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)作为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA,ceRNA)参与IDD,发挥着重要的调控作用^[8]。有学者基于芯片数据分析观察到多种lncRNA在IDD中异常表达,且证实了差异表达的lncRNA在IDD过程中发挥着重大作用^[9]。笔者就lncRNA通过ceRNA网络机制影响IDD的研究进展做一综述,为分子水平的诊断及治疗提供新思路。

1 lncRNA 的特点

lncRNA是指长度超过200个核苷酸的一类不编码蛋白质的RNA分子^[10]。哺乳动物基因组序列中,4%~9%的基因序列产生的转录本是lncRNA(相应的蛋白编码RNA的比例是1%)。

lncRNA起初被认为是基因组转录的“噪音”,是RNA聚合酶II转录的副产物,不具备生物学功能^[11]。然而,随着研究的深入,越来越多的研究发现lncRNA参与了X染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的调控过程^[12]。lncRNA在多种生物学过程和人类疾病中扮演着关键的角色,在基因表达中发挥着十分重要的调控作用^[13-15]。根据lncRNA在基因组上相对于蛋白编码基因的位置,可以将其分为反义lncRNA、增强子lncRNA、基因间lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA,这种位置关系对于推测lncRNA的功能有很大帮助。根据其功能可将其分为信号分子、诱饵分子、引导分子、支架分子^[16]。其中lncRNA充当诱饵分子时,一种常见的诱饵机制即是ceRNA机制,lncRNA通过应答元件(microRNA response elements,MREs)竞争性地与微小RNA(micro RNA,miRNA)结合,从而调控miRNA下游靶基因或信号通路。

2 ceRNA 网络机制概述

ceRNA网络机制最早于2011年由哈佛医学院Pier Paolo Pandolfi研究小组提出。该小组在传统的miRNA→RNA逻辑基础上,创造性地提出了反向RNA→miRNA基因表达模式,认为所有类型的RNA转录本可以通过MREs进行相互沟通,相互调控,编码和非编码RNA(non-coding RNA,ncRNA)之间通过MREs形成了跨转录组的大规模调控网络,赋予了所有ncRNA一种新的、全局的功能^[17]。已知miRNA作为基因表达的负调控因子,可以靶向mRNA,从而降解mRNA或是抑制其翻译,导致基因沉默。而一些ncRNA可以通过MREs竞争性结合同一个体miRNA或一组miRNA,隔离miRNA活性,而这些ncRNA即是ceRNA^[18]。目前已发现的ceRNA包括人工miRNA抑制剂、假基因、lncRNA、环状RNA、病毒RNA抑制剂和mRNA等。以lncRNA为例,lncRNA表达沉默时,mRNA则在miRNA介导的RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC)作用下降解或抑制其翻译,而当

基金项目: 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(HB2020068);无锡市科技局项目(NZ2019025)

第一作者简介:男(1997-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱学
电话:(0510)88859999 E-mail:18340078519@163.com

通讯作者:陈剑峰 E-mail:chengjfcy@126.com

lncRNA 被转录后,其可以通过 MREs 竞争性结合 RISC,从而削弱 miRNA 抑制作用,上调靶基因的表达量。

3 lncRNA 通过 ceRNA 网络机制对 IDD 的调控

随着对 lncRNA 与 IDD 联系的研究日益深入,lncRNA 通过 ceRNA 网络机制在其中发挥的调控作用已经成为研究的焦点。Zhu 等^[19]提出 ceRNA 作用轴可能是 IDD 发生的重要机制;Zhang 等^[20]首次在 IDD 患者中构建了关于 lncRNA 调控 IDD 的 ceRNA 网络,认为其对于检测 IDD 发生发展具有重大的意义;Fan 等^[21]创建了 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络,认为其可能是 IDD 的一个重要调控机制。上述研究表明多种 lncRNA 通过 ceRNA 机制参与调控 IDD。

3.1 调控 NP 细胞的增殖或凋亡

NP 细胞过度凋亡影响 NP 内部的正常代谢活动,破坏正常的 IVD 结构及生理功能,NP 细胞的异常增殖及凋亡与 IDD 直接相关^[22]。Tan 等^[23]提出 lncRNA SNHG1 在 IDD 发生发展中通过 ceRNA 网络机制发挥部分生物学作用。虽然样本数量较少,不过仍为关于 lncRNA SNHG1/miR-326/CCND1 的 ceRNA 网络的构建建立了基础。Wang 等^[24]发现 lncRNA RMRP 在 IDD 过程中发挥了重要作用,lncRNA RMRP 作为 miR-206 的 ceRNA,通过增加 II 型胶原和聚集蛋白的表达及降低 MMP13 和 ADAMTS4 的表达,促进 NP 细胞增殖,调节 ECM,影响 IDD 进程。Zhang 等^[25]发现 lncRNA MALAT1 表达上调可通过抑制 Caspase-3 活性、促进细胞增殖来抑制 IDD,但是其未对具体分子机制做进一步研究;Zheng 等^[26]的体外细胞实验及体内动物实验也验证了上述观点,并对 lncRNA MALAT1 的下游信号通路做了进一步研究,发现 lncRNA MALAT1 作为 miR-503 的 ceRNA,通过 lncRNA MALAT1/miR-503/MAPK 通路来发挥其生物学作用。Yang 等^[27]基于 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用机制,研究了 lncRNA JPX 作用于 IDD 的具体分子机制,建立了 lncRNA JPX/miR-18a-5p/HIF-1 α 相关的 ceRNA 网络调控机制,认为 lncRNA JPX 过表达可通过 miR-18a-5p/HIF-1 α 轴激活相关信号通路,促进 NP 细胞增殖、抑制 NP 细胞凋亡。

上述 lncRNA 分子在 IDD 中异常表达,且均对 IDD 起到一定的抑制作用。然而,在 IDD 过程中,一些 lncRNA 分子却起到了促进作用。Yu 等^[28]针对 lncRNA LINC00969 在 IDD 进展中的调控机制做了研究,发现 lncRNA LINC00969 作为 miR-335-3p 的 ceRNA 在 NP 细胞中正向调节硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的表达,从而抑制 NP 细胞的增殖并加速其凋亡。同样的,Xi 等^[29]认为 lncRNA HCG18 通过 ceRNA 机制也发挥着同样的作用。一般认为 caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,也是细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤机制的重要组成部分,p21 可以通过抑制周期素依赖激酶(cyclin-dependent ki-

nases, CDKs)复合物活性,协调细胞周期,Bax 和 Bcl-2 分别是促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白,两者之间的比例关系是决定细胞凋亡的关键因素^[30]。Gao 等^[31]建立大鼠模型,提出 lncRNA SNHG6 可以通过 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用机制,靶向 miR-101-3p 增加 Bax、caspase-3、p21 表达,减少 Bcl-2 表达,从而抑制 NP 细胞的增殖及加速其凋亡。

3.2 影响 ECM 合成与降解

NP 细胞中 ECM 的代谢失调是 IDD 的一大特征。Zhao 等^[32]发现 lncRNA LINC00958 通过靶向 miR-203 促进 ECM 降解。Yang 等^[33]提出 lncRNA SLC20A1 作为 ceRNA 负调控 miR-31-5p 的表达及正调控 MMP3 的表达。lncRNA SLC20A1/miR-31-5p/MMP3 信号通路是一个全新的关于 ceRNA 的网络机制,在 IDD 发生发展过程中调控 ECM 降解。Gao 等^[34]发现 lncRNA PART1 在 IDD 患者 NP 组织中高表达,体外转染 siPART1 后,蛋白聚糖和胶原蛋白 II 的水平升高,ADAMTS4 和 MMP13 的水平则降低。ECM 主要是由蛋白聚糖和胶原蛋白 II 构成,它们在 IVD 内的异常表达,参与了 IDD 的病理过程^[35]。而基质金属蛋白酶和聚蛋白多糖酶是 ECM 降解的主要参与者,抑制两者表达可促进 ECM 修复及延缓 IDD 进程^[36]。Gao 等^[34]认为 lncRNA PART1 可作为分子海绵,通过 lncRNA PART1/miR-93/MMP2 信号通路促进 ECM 降解。且研究表明 MMP2 可被几种 miRNA 靶向,如 miR-29b、miR-34a,可以继续探求其上游信号分子,寻找其中联系。后来,Zhang 等^[37]的团队也对 lncRNA PART1 在 IDD 机制进行了深入研究,其用脂多糖处理人的 NP 细胞,建立体外 IDD 模型,得出了与 Gao 等^[34]相同的结论,lncRNA PART1 可以通过促进 ECM 降解来影响 IDD。不同的是,lncRNA PART1 是通过靶向 miR-190a-3p 发挥其调控作用的。说明相同的 lncRNA 可能含有多个不同的应答元件,其相互组合从而可以靶向不同的 miRNA 发挥作用。这也间接说明了 ceRNA 机制是一个极其复杂的而又普遍存在的庞大的基因表达的调控网络。Wang 等^[38]通过下载相关 lncRNA 图谱(GSE56081 和 GSE63492),并对其中的差异表达基因进行 GO 注释和富集分析及关联分析,构建了一个关于 lncRNA TRPC7-AS1/miR-4769-5p/HPN 的 ceRNA 调节网络。后续实验证明了 lncRNA-miRNA-mRNA 网络调控是 IDD 的重要分子机制。有研究发现 lncRNA GAS5 在退变 NP 细胞中差异表达^[39]。Tan 等^[40]首先运用 Starbase 系统对 lncRNA GAS5 的 ceRNA 网络进行了分析,提出 lncRNA GAS5 可以作为 ceRNA 靶向 miR-26a-5p 上调 PTEN 的表达,使 PI3K/Akt 通路失活,从而抑制退行性 NP 细胞中 ECM 的合成。Chen 等^[41]检测发现 lncRNA XIST 在 IDD 患者中高表达,并且认为 lncRNA XIST 作为 miR-19 的 ceRNA 增强了靶基因 PTEN 的表达。这表明同一靶基因的表达可受多种 lncRNA、miRNA 的调控,不同的 lncRNA 之间一定存在着某种特定的联系,而具体的相互作用机制还需进一步研究。

3.3 调控炎症反应

炎症反应也在 IDD 中有着举足轻重的地位, 炎症因子升高, IDD 进程加速^[42], IDD 过程中又会产生大量的促炎细胞因子, 其可诱导炎症反应的发生^[43]。近年来关于 lncRNA 参与 IDD 炎症反应的分子机制研究也成为热门。已有研究发现, TARF6/NF- κ B 信号通路在炎症反应和促炎细胞因子释放中起重要作用^[44]; Xi 等^[29]为阐明 lncRNA HCG18 在 IDD 中的分子机制, 验证了 TARF6/NF- κ B 信号通路并提出 lncRNA HCG18 通过 miR-146a-5p/TARF6/NF- κ B 轴参与调控炎症反应, 加速 IDD 进展。Yu 等^[28]的实验研究发现, 过表达 lncRNA LINC00969 可消除 miR-335-3p 诱导的 NP 细胞中 TXNIP、NLRP3 炎症小体、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白水平的降低, 且与对照组相比, IDD 组的细胞培养上清液中 IL-1 β 的产生显著升高。这表明了 lncRNA LINC00969 作为 miR-335-3p 的 ceRNA, 调节 TXNIP 的表达, 促进 NP 细胞凋亡的过程中, 炎症反应也参与其中。Tang 等^[45]提出 lncRNA TUG1 可通过靶向 miR-26a/HMGB1 轴参与促进 NP 细胞的凋亡和 ECM 降解, 而已有研究表明 HMGB1 促进 IVD 细胞中炎症细胞因子的释放, 加重 IDD 的进展, 所以 lncRNA TUG1 促进 IDD 进程与炎症反应必然密切相关, 两者的联系值得进一步研究发掘^[46]。Jing 等^[47]发现 lncRNA HOXC13-AS 在 IDD 标本中高表达, miR-497-5p 在 IDD 标本中低表达, 两者呈现显著负相关, 荧光素酶分析数据显示, ADAMTS5 是 miR-497-5p 的直接靶基因, 而 lncRNA HOXC13-AS 过表达增加了炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达, 其认为 lncRNA HOXC13-AS 通过 miR-497-5p/ADAMTS5 的 ceRNA 调控机制促进炎症细胞因子表达, 影响 IDD 进程。

3.4 影响细胞自噬

细胞自噬是一种进化保守的溶酶体降解途径, 自噬功能障碍已在 NP 细胞中被观察到, 这是细胞死亡的一个主要因素^[48]。有证据表明细胞自噬是导致 IDD 发生极其重要的因素。Zhan 等^[49]的研究提出 lncRNA HOTAIR 通过诱导 NP 细胞自噬促进 IDD, 文中虽提到自噬激活涉及 AMPK/mTOR/ULK1 通路, 但 lncRNA HOTAIR 调控 IDD 的具体分子机制却未进一步细致研究。Wang 等^[50]对在 IDD 中 lncRNA 调控自噬的机制进行了研究, 证明 lncRNA LINC00641 作为 ceRNA 分子, 抑制 miR-153-3p 的表达及其生物学功能, 从而影响 ATG5 表达、细胞自噬。Chen 等^[51]为研究 lncRNA XIST、miR-19 和 PTEN 之间的相关性, 发现其潜在的信号通路, 将 lncRNA XIST、miR-19 和 PTEN 过表达和沉默, 并检测了它们在体外 NP 细胞自噬中的作用, 发现 lncRNA XIST 可以作为 miR-19 的 ceRNA, 上调 PTEN 的表达, 通过诱导 NP 细胞自噬促进 IDD 进程。已有研究发现 lncRNA H19 可作为 miR-29b-3p 的分子海绵, 通过 ceRNA 机制具有诱导膀胱癌上皮间质转化和转移的作用^[52]。Sun 等^[53]为探讨 lncRNA H19 在 IDD 中的具体 ceRNA 机制, 建立了 IDD 大鼠模型, 初步证实了 lncRNA H19 可作为 ceRNA 竞争性结合 miR-139-3p 调控 CXCR4

的表达, 且在这一过程中 NF- κ B 通路被激活, 加快了 NP 细胞的自噬及凋亡。但 IDD 中 NP 细胞自噬与凋亡之间的相互作用以及 lncRNA H19 是否在两者之间的关系中发挥作用还有待探索。

3.5 影响 CEP

CEP 是应力分布和营养物质运输到 IVD 的关键的结构^[54]。由于 CEP 毛细血管负责为 IVD 提供营养, 软骨终板退化 (cartilaginous endplate degeneration, CED) 被认为是 IDD 的风险因素之一^[55]。然而, 关于 lncRNA 作为 ceRNA 分子调控 CED 的研究报道却寥寥无几。Yuan 等^[56]利用 ceRNA 微阵列分析报道了颈椎 CED 中 lncRNA 的综合表达谱, 并基于差异表达的 lncRNA 和差异表达基因构建了 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 调控网络。这些结果为更好地理解 ceRNA 介导的 CED 调控提供了新的视角。其还指出 lnc-DNAJB6-3:1 可能通过 miR-20a-5p/ITGB8 轴调控 CED。其研究填补了 lncRNA 作为 ceRNA 分子调控 CED 研究的空白, 丰富了关于 lncRNA 调控 IDD 的理论基础, 但是, 这还需进一步的实验来验证其研究的结果。

4 总结与展望

lncRNA 在人类 IVD 中含量丰富, 构建关于 IDD 的 ceRNA 机制网络对于检测 IDD 的发生发展有重要意义。lncRNA 主要通过 ceRNA 机制调控 NP 细胞的增殖与凋亡、ECM 的降解与合成、炎症反应等途径参与 IDD, 然而关于 lncRNA 基于 ceRNA 机制影响 AF 及 CEP 的研究却少有报道。研究发现 lncRNA 既有广谱调控作用, 一种 lncRNA 可以靶向数个基因; 与此同时, 多个 lncRNA 也可同时调控一个基因的表达。然而, 大多数研究都是将单个 lncRNA 孤立开来进行分析研究, 各个 lncRNA 之间的相互联系、相互作用的研究相对匮乏, lncRNA 作为 ceRNA 分子调节 IDD 机制的巨大“网络”仍有待构建补充。

目前, 对早期 IDD 类疾病诊断仍存在一定困难, 在一定情况下, 临床影像学方法并不能获得明确诊断, 并且 IDD 相关疾病的影像学表现与临床症状有时并不完全符合。在 IDD 的早期阶段其生物标志物的开发具有很大的价值。有学者曾基于其发现的差异表达基因和 lncRNA 建立 lncRNA 诊断模型, 结果显示在训练数据集和验证数据集均具有 100% 的诊断性能。所以, lncRNA 在 IDD 类疾病诊断方面存在巨大潜力。目前针对人类 IDD 在分子水平上的治疗仍处于空白期, 对 lncRNA 或其下游靶基因与信号通路的特异性调控可能是 IDD 治疗的一个新阶段。随着对 IDD 机制研究的深入及纳米技术的发展, 载体传递 lncRNA 靶向治疗 IDD 已在动物模型上得到了验证。lncRNA 在 IDD 相关疾病的分子水平上的诊断及治疗中将会发挥更大的作用。

5 参考文献

1. Geurts JW, Willems PC, Kallewaard JW, et al. The impact of chronic discogenic low back pain: costs and patients' burden

- [J]. *Pain Res Manag*, 2018, 2018: 1–8.
2. Cheung K, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals[J]. *Spine*, 2009, 34(9): 934–940.
3. Chen WK, Yu XH, Yang W, et al. lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(1): e12313–e12313.
4. 刘志超, 李春根, 祝永刚, 等. 生物力学与椎间盘退变关系的研究进展[J]. *实用骨科杂志*, 2019, 25(7): 616–621.
5. 刘宇, 杜传超, 海宝, 等. 细胞疗法治疗椎间盘退变研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(9): 643–647.
6. Sun Z, Liu B, Luo ZJ. The immune privilege of the intervertebral disc: implications for intervertebral disc degeneration treatment[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(5): 685–692.
7. Uden SV, Silva-Correia J, Oliveira JM, et al. Current strategies for treatment of intervertebral disc degeneration: substitution and regeneration possibilities[J]. *Biomater Res*, 2017, 21 (Suppl_2): 247–261.
8. Fan X, Chen G, Ma F, et al. An lncRNA–miRNA–mRNA–ceRNA network regulates intervertebral disc degeneration: a bioinformatics study based on the dataset analysis [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(4): 317–327.
9. Wan ZY, Song F, Sun Z, et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs in human intervertebral disc degeneration: a microarray related study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(5): 465.
10. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393–407.
11. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775–1789.
12. Borsani G, Tonlorenzi R, Simmler MC, et al. Characterization of a murine gene expressed from the inactive X chromosome [J]. *Nature*, 1991, 351(6324): 325–329.
13. Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494–1504.
14. Li J, Xuan Z, Liu C. Long Non-Coding RNAs and complex human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 18790–18808.
15. Li Z, Li X, Chen C, et al. Long non-coding RNAs in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5): e12483.
16. 杨峰, 易凡, 曹慧青, 等. 长链非编码 RNA 研究进展[J]. *遗传*, 2014, 36(5): 456–468.
17. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353–358.
18. Zhang YH, Song J, Shen L, et al. Systematic identification of lncRNAs and circRNAs–associated ceRNA networks in human lumbar disc degeneration[J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(8): 1–11.
19. Zhu J, Zhang X, Gao W, et al. lncRNA/circRNA–miRNA–mRNA ceRNA network in lumbar intervertebral disc degeneration[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3160–3174.
20. Chen Y, Ni H, Zhao Y, et al. Potential role of lncRNAs in contributing to pathogenesis of intervertebral disc degeneration based on microarray data[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3449–3458.
21. Fan X, Chen G, Ma F, et al. An lncRNA–miRNA–mRNA–ceRNA network regulates intervertebral disc degeneration: a bioinformatics study based on the dataset analysis[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(4): 317–327.
22. Liao Z, Luo R, Li G, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4084–4100.
23. Tan H, Liang Z, Song R, et al. The long noncoding RNA SNHG1 promotes nucleus pulposus cell proliferation through regulating miR–326/ CCND1[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(1): C21–C27.
24. Wang X, Peng L, Gong X, et al. lncRNA–RMRP promotes nucleus pulposus cell proliferation through regulating miR–206 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (11): 5468–5476.
25. Zhang H, Li J, Duan D, et al. The role of lncRNA MALAT1 in intervertebral degenerative disc disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(10): 10611–10617.
26. Zheng H, Wang T, Li X, et al. lncRNA MALAT1 exhibits positive effects on nucleus pulposus cell biology in vivo and in vitro by sponging miR–503[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1): 23.
27. Yang H, Wang G, Liu J, et al. lncRNA JPX regulates proliferation and apoptosis of nucleus pulposus cells by targeting the miR–18a–5p/HIF–1 α /Hippo–YAP pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 566: 16–23.
28. Yu L, Hao Y, Xu C, et al. LINC00969 promotes the degeneration of intervertebral disk by sponging miR–335–3p and regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 611–618.
29. 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]. *Rep*, 2017, 7(1): 13234.
30. Olivai ZN. Bcl–2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. *Cell*, 1993, 74(4): 609–619.
31. Gao ZX, Lin YC, Wu ZP, et al. lncRNA SNHG6 can regulate the proliferation and apoptosis of rat degenerate nucleus pulposus cells via regulating the expression of miR–101–3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(16): 8251–8262.

32. Zhao K, Zhang Y, Yuan H, et al. Long noncoding RNA LINC00958 accelerates the proliferation and matrix degradation of the nucleus pulposus by regulating miR-203/SMAD3 [J]. *Aging*(Albany NY), 2019, 11(23): 10814-10825.
33. Yang Y, Zhong Z, Zhao Y, et al. LincRNA-SLC20A1 (SLC20A1) promotes extracellular matrix degradation in nucleus pulposus cells in human intervertebral disc degeneration by targeting the miR-31-5p/MMP3 axis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9): 3632-3643.
34. Gao D, Hao L, Zhao Z. Long non-coding RNA PART1 promotes intervertebral disc degeneration through regulating the miR 93/MMP2 pathway in nucleus pulposus cells [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 289-299.
35. Jiang J, Sun Y, Xu G, et al. The role of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of intervertebral disk degeneration(Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 555.
36. Vo NV, Hartman RA, Yurube T, et al. Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration[J]. *Spine J*, 2013, 13(3): 331-341.
37. Zhang Z, Huo Y, Zhou Z, et al. Role of lncRNA PART1 in intervertebral disc degeneration and associated underlying mechanism[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 131.
38. Wang X, Li D, Wu H, et al. LncRNA TRPC7-AS1 regulates nucleus pulposus cellular senescence and ECM synthesis via competing with HPN for miR-4769-5p binding [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 190(3): 111293.
39. Wang Y, Song Q, Huang X, et al. Long noncoding RNA GAS5 promotes apoptosis in primary nucleus pulposus cells derived from the human intervertebral disc via Bcl 2 down-regulation and caspase 3 upregulation [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 2164-2172.
40. Tan L, Xie Y, Yuan Y, et al. LncRNA GAS5 as miR-26a-5p sponge regulates the PTEN/PI3K/Akt axis and affects extracellular matrix synthesis in degenerative nucleus pulposus cells in vitro[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 653341.
41. Chen W, Li S, Zhang F. Role of lncRNA XIST/microRNA-19/PTEN network in autophagy of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(17): 1629-1641.
42. Krock E, Millemans M, Ouellet J, et al. Toll-like receptors in intervertebral disc degeneration and pain: from man to mouse[J]. *Journal of Pain*, 2017, 18(4): S5.
43. 陈仁场, 李念虎, 管华鹏, 等. 椎间盘退变中的炎症反应与通路作用机制的研究进展[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(20): 1509-1518.
44. Lim R, Barker G, Lappas M. The TLR2 ligand FSL-1 and the TLR5 ligand Flagellin mediate pro-inflammatory and pro-labour response via MyD88/IRAK1/NF- κ B-dependent signalling[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(5): 401-417.
45. Tang N, Dong Y, Xiao T, et al. LncRNA TUG1 promotes the intervertebral disc degeneration and nucleus pulposus cell apoptosis through modulating miR-26a/HMGB1 axis and regulating NF- κ B activation[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5449-5464.
46. Fang F, Jiang D. IL-1 β /HMGB1 signalling promotes the inflammatory cytokines release via TLR signalling in human intervertebral disc cells [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00379-e00379.
47. Jing W, Liu W. HOXC13-AS induced extracellular matrix loss via targeting miR-497-5p/ADAMTS5 in intervertebral disc[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 643997.
48. Li S, Hua W, Wang K, et al. Autophagy attenuates compression-induced apoptosis of human nucleus pulposus cells via MEK/ERK/NRF1/Atg7 signaling pathways during intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(1): 87-97.
49. Zhan S, Wang K, Xiang Q, et al. lncRNA HOTAIR upregulates autophagy to promote apoptosis and senescence of nucleus pulposus cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2195-2208.
50. Wang XB, Wang H, Long HQ, et al. LINC00641 regulates autophagy and intervertebral disc degeneration by acting as a competitive endogenous RNA of miR-153-3p under nutrition deprivation stress [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7115-7127.
51. Chen W, Li S, Zhang F. Role of lncRNA XIST/microRNA-19/PTEN network in autophagy of nucleus pulposus cells in intervertebral disc degeneration via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(17): 1629-1641.
52. Lv M, Zhong Z, Huang M, et al. lncRNA H19 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by miR-29b-3p as competing endogenous RNA [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(10): 1887-1899.
53. Sun Z, Tang X, Wang H, et al. LncRNA H19 aggravates intervertebral disc degeneration by promoting the autophagy and apoptosis of nucleus pulposus cells through the miR-139/CXCR4/NF- κ B axis[J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(14): 736-748.
54. Zhu Q, Xin G, Levene HB, et al. Influences of nutrition supply and pathways on the degenerative patterns in human intervertebral disc[J]. *Spine*, 2016, 41(7): 568-576.
55. Yin S, Du H, Zhao W, et al. Inhibition of both endplate nutritional pathways results in intervertebral disc degeneration in a goat model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 138.
56. Yuan J, Jia J, Wu T, et al. Comprehensive evaluation of differential long non-coding RNA and gene expression in patients with cartilaginous endplate degeneration of cervical vertebra[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 260.

(收稿日期:2021-12-03 末次修回日期:2022-05-02)

(本文编辑 姜雅浩)