

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.15.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 15-0067-06

综述

Runx2在骨关节炎发生发展中的作用*

湛超, 付桂仙, 杨明晓, 张帆

(昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032)

摘要: 骨关节炎(OA)是一种以关节退化或衰老为病理基础, 以关节肿胀、疼痛或功能障碍为主要临床表现的常见关节疾病, 是导致疼痛和残疾的主要原因之一, 然而, 目前其发病机制尚不完全明确。OA中Runx2相关转录因子2(Runx2)表达升高, Runx2作为调控成骨细胞分化、软骨及骨骼发育的主要转录因子, 通过组织及其分子层面与OA进展过程中的不同关节组织(如关节软骨细胞、滑膜细胞、软骨下骨、半月板)相互作用。同时Runx2还可调节细胞外基质降解酶的表达, 导致关节软骨细胞外基质合成与分解稳态失衡, 在OA的发生发展中扮演重要的角色。

关键词: 骨关节炎; Runx2; 软骨细胞; 细胞外基质

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

Role of Runx2 in development of osteoarthritis*

Chao Chen, Gui-Xian Fu, Ming-Xiao Yang, Fan Zhang

(Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Osteoarthritis is a common joint disease based on joint degeneration or aging, with joint swelling, pain or dysfunction as the main clinical manifestations, and is one of the leading causes of pain and disability worldwide; however, its pathogenesis is not fully understood. It has been found that the expression of Runx2-related transcription factor 2 (Runx2) is elevated in human osteoarthritis, and Runx2, as a major transcription factor regulating osteoblast differentiation, cartilage and bone development, interacts with different joint tissues during the progression of osteoarthritis, such as articular chondrocytes, synovial cells, subchondral bone and its meniscus, through both from the tissue and its molecular level. Runx2 also regulates the expression of extracellular matrix degrading enzymes, leading to an imbalance in the homeostasis of extracellular matrix synthesis and catabolism in articular cartilage, and plays an important role in the development of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; Runx2; chondrocytes; extracellular matrix

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以临床症状和关节组织变形为特征的慢性退行性关节疾病, 主要损害关节软骨, 导致关节周围疼痛、肿胀、僵硬^[1], 是导致疼痛和身体残疾(畸形和活动范围受限)的第4大原因^[2]。随着生活方式的改变及人口的老龄化, 预计OA的患病率将逐渐增加。OA显著

降低了患者日常活动的的能力, 成为全球的一个主要医疗负担, 其主要特点是关节软骨退化、骨质增生形成、软骨下硬化、滑膜炎及最终的关节功能丧失^[3]。除此之外, 关节周围肌肉、神经、脂肪垫和黏液囊的变化也与OA的发展相关^[4]。目前研究^[5-6]表明, OA是一种涉及细胞和分子异常的关系

收稿日期: 2022-02-18

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.82160428); 云南省科技厅重大科技专项计划项目(No.202102AA310068)

[通信作者] 张帆, E-mail: spinezhangf@126.com

节退行性疾病,其发生机制目前尚不完全明确。然而,最近研究表明,Runx2在人类OA软骨和OA动物模型中表达升高,进一步的研究发现Runx2的异常表达会出现关节软骨破坏及骨赘形成,从而导致关节软骨退化,且当Runx2缺失后上述表征会减弱,表明Runx2在OA的发生发展中存在潜在作用^[7-9]。本文就Runx2在OA发生发展中的作用进行综述。

1 Runx2 结构和功能

Runx 相关的转录因子 2 (Runx2) 是一种转录因子,属于 Runx 基因家族,该家族具有 DNA 结合域 Runx,由 Runx1、Runx2、Runx3 组成^[10],在各种组织生长发育的转录调节及其细胞增殖、凋亡、分化方面发挥关键作用^[11]。作为骨骼生长发育的重要转录因子,Runx2 在软骨细胞、成骨细胞及多能间质细胞的增殖、成熟、分化中显著表达并发挥重要作用。首先,Runx2 在软骨细胞成熟过程中通过诱导软骨细胞中 Ihh 的表达进一步调节软骨细胞的成熟和增殖及肢体的生长^[12-13],同时 Runx2 还决定暂时性或永久性软骨的形成^[14]。其次,Runx2 对成骨细胞的分化和骨祖细胞的增殖至关重要。一方面,Runx2 通过直接调控 Fgfr2 和 Fgfr3 的表达来诱导骨祖细胞的增殖^[15];另一方面,Runx2 在诱导骨祖细胞分化为软骨内骨的前成骨细胞中发挥重要作用,Runx2、Sp7 及典型 Wnt 信号之间的相互调节作用与前骨细胞分化为不成熟的成骨细胞密切相关^[12, 16]。最后,Runx2 通过调控 Hedgehog (Gli1、Pth1、Ihh)、Fgf (Fgfr2、Fgfr3)、Wnt (Tcf7、Wnt10b) 及 Pthlh (Pth1r) 信号通路基因的表达,诱导间质细胞增殖,并使其向成骨细胞系的细胞转化^[15]。

2 Runx2 在不同关节组织中的作用

2.1 关节软骨细胞

2.1.1 Runx2 在关节软骨细胞成熟中的作用 关节软骨细胞是 OA 发生发展的主要参与者,软骨细胞成熟是 OA 发生发展的一个重要因素,而 Runx2 在软骨细胞成熟中扮演着主要角色,其在软骨细胞中的过度表达会加速整个软骨细胞的成熟,从而导致关节损伤。软骨细胞的分化和成熟是按照静止期、增殖期、肥大前期、肥大期、终末肥大期

的顺序连续进行的。Runx2 在静止期和增殖期软骨细胞中弱表达,而在肥大前期和终末肥大期的软骨细胞中表达上调^[17],所以 Runx2 是肥大前期软骨细胞分化成熟为肥大期软骨细胞的必要条件^[18]。与此同时,有学者^[13]指出,Ihh 在调控软骨细胞的增殖和成熟过程起着重要作用,在肥大前期软骨细胞中,Runx2 通过诱导 Ihh 的表达,从而增加增殖期软骨细胞的增殖,证明 Runx2 诱导 Ihh 的表达间接调控软骨细胞的增殖和成熟。然而,有研究^[19]发现甲状腺旁腺激素样激素 (Pthlh) 可被 Ihh 诱导,至少部分通过抑制 Runx2 的表达从而抑制软骨细胞成熟,因此 Runx2-Ihh-Pthlh 形成的负反馈环路在软骨细胞成熟调控过程中起重要作用。除此之外,在 OA 的进展过程中,Runx2 的表达在关节软骨细胞肥大分化过程中显著上调^[9, 20],其上调过程主要通过以下 4 个途径介导^[6]: ① β -连环蛋白/淋巴增强子结合因子 (LEF)/T 细胞因子 (TCF) 复合物通过 Wnt 信号通路; ②典型 Wnt 信号,介导从 Sox9 至 Runx2 通路的转换; ③成纤维细胞生长因子 (FGF2) 启动快速加速纤维肉瘤 (Raf)-丝裂原活化蛋白 (MEK1/2)-细胞外受体激酶 (ERK1/2) 级联反应; ④ HIF-2 α 与 β -连环蛋白和 NF- κ B 通路的通信。同时,软骨细胞特异性敲除 Runx2 延缓了 OA 的进展,而在 OA 的实验性小鼠模型中,他莫昔芬诱导的 Runx2 在关节软骨中的表达加速了 OA 的进展^[7]。因此,上述发现表明 Runx2 在 OA 关节软骨细胞成熟肥大分化过程中作为主转录因子发挥作用。

2.1.2 Runx2 调控软骨细胞基质降解酶的表达

OA 的发生与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成和分解之间的稳态失衡密不可分,由 IL-1 β 和 TNF- α 刺激的基质金属蛋白酶 (MMP) 过度产生是 ECM 稳态失衡的主要原因,而 Runx2 作为一种直接调节关节软骨细胞中 MMP 表达的主要转录介质^[21],可促使 MMP 的表达上调,导致 ECM 合成和分解之间的平衡失调,进一步促使 OA 的发生。目前研究^[22]反映由软骨细胞产生的 MMP13 可靶向软骨进行降解,是 ECM 降解的主要参与者,在 OA 的发病机制和软骨的 ECM 变性中起着重要作用。MMP13 在 ECM 破坏中具有双重作用,其不仅参与 ECM 主要组成成分 II 型胶原蛋白的降解,还介导了另一组成成分蛋白聚糖 (一种蛋白多糖分子) 的消化^[22]。同时, MMP13 在正常和早期退化软骨中表达较低,

但在晚期 OA 标本中显著上调^[23], 其表达是由 Runx2 通过复杂的增强子排列介导的^[24]。MMP13 作为 Runx2 的下游靶点, Runx2 可通过与 MMP13 启动子结合^[25], 在体内直接调节 MMP13 的表达和启动子活性, 且通过实时荧光定量聚合酶链反应分析表明 Runx2 mRNA 表达上调与体内 MMP13 表达下调相关^[26], 从而证明 Runx2 与 MMP13 的表达密不可分。研究^[27]表明, 循环张力可加速软骨内骨化, MMP13 在循环张力下表达上调, 受 Runx2/Cbfa1 通路的控制^[28]。然而, 在 Runx2 KO 小鼠中, 由于 Runx2 的敲低导致 MMP13 表达的显著降低, OA 的病理进展得到改善。因此, 结合 MMP13 是软骨细胞肥大的标志, 故 Runx2 是应激诱导 MMP13 表达的关键介质。此外, Runx2 也可通过控制聚集蛋白聚糖酶(Adamts)的表达, 进一步降解 ECM 的组成成分蛋白聚糖来影响 ECM 的完整性, 从而参与 OA 的发病机制及关节软骨破坏。研究^[29]发现, Adamts5 单基因缺失消除了 OA 样软骨破坏, 因此 Adamts5 也是导致 OA 软骨降解的主要因素。然而, 进一步研究^[30]证明, Runx2 过度表达可使人软骨肉瘤细胞和原代牛软骨细胞中 Adamts5 的表达增加。同时机械应力诱导 Runx2 过表达会使 Adamts5 的表达上调, 而 Runx2 siRNA 转染会导致机械诱导的 Adamts5 表达显著下调, 因此 Runx2 可控制 Adamts5 表达, 进一步参与 OA 的发生发展^[31]。除此之外, 研究发现 Runx2 单倍体不足和软骨细胞特异性 Runx2 缺失均被证明在创伤性膝关节损伤后具有软骨保护作用, 且这两种模型中 MMP13 和 Adamts5 的表达和整体软骨退变均降低^[8]。Runx2 通过直接调控上述两种细胞外基质降解酶的表达, 分别消化胶原蛋白或聚集蛋白聚糖, 从而促进 OA 过程中的关节软骨降解, 导致关节软骨 ECM 的完整性受损, 在 OA 进展过程中扮演重要角色。

2.1.3 OA 中 Runx2 和 miRNA 的相互调节 从分子层面来看, 近年来, 随着对 microRNA(miRNA)研究的深入, 其在人类退行性 OA 疾病中越来越多的作用被发现。据报道, miRNA 通过调节 OA 关节软骨中 Runx2 的表达, 进一步参与 OA 的发生发展。在软骨细胞增殖成熟分化过程中, 机械敏感性 miR-365 通过靶向组蛋白脱乙酰酶 4(HDAC4), 从而减轻其对 Runx2 的抑制来促进软骨细胞的成熟,

miR-365 表达的异常升高与人类原发性和外伤性 OA 相关^[32-33]; 而 miR-204 以 Runx2 依赖机制降低了软骨细胞增殖, 改善了啮齿动物模型中的 OA 样表型^[34], 同时 miR-204/miR-211 双 KO 小鼠表现出严重的、时间依赖性的 OA 征象^[35]; miR-186 通过调节关节软骨细胞 P2X7 表达和 P2X7 介导的组织蛋白酶-K/Runx2/Adamts5 信号轴来调节 OA 的发病机制, 延缓 OA 进展^[36]。此外, Runx2 的 miRNA 调节常常以间接方式发挥作用, miR-145 通过减轻软骨主调节剂 SOX9 介导的 Runx2 抑制, 间接调控 Runx2, 从而诱导 Runx2 mRNA 水平的过表达^[37]。上述研究证明 Runx2 和 miRNA 的相互作用在 OA 进展中扮演重要角色, miRNA 可作为未来 OA 治疗的潜在靶标, 目前 Runx2 和 miRNA 的相互作用是 OA 发生发展的一个关注领域, 但应加强转基因动物或基因疗法的体内研究, 从而促进对 miRNA-Runx2 在 OA 发病机制中作用的深入理解。越来越多的证据支持 Runx2 通过对软骨细胞成熟肥大的调控、基质降解酶的直接调节、Runx2 与 miRNA 相互调节作用及介导必要 OA 信号通路, 从而在调节 OA 关节软骨细胞中发挥重要作用。

2.2 滑膜细胞

滑膜由滑膜成纤维细胞和巨噬细胞组成, 可分泌滑液润滑和滋养关节, 是关节的主要组成成分之一。滑膜炎是导致 OA 致病机制的关键因素, 与趋化因子和细胞因子密切相关, 是 OA 进展的主要标志^[38], 同时滑膜成纤维细胞的衰老被认为是 OA 发生发展的原因之一^[39]。研究发现, 成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)存在于滑液中, 通过控制软骨细胞分化维持软骨稳态, 与 OA 软骨退变的严重程度高度相关^[40]。研究^[41]发现, 人类 OA 中 FGF-2 通过 MEK/ERK 信号通路激活 Runx2, 并上调 MMP13 的表达, 相应地, MEK/ERK 通路的抑制阻碍了 FGF-2 对 Runx2 的激活, 用 FGF-2 处理增加了 Runx2 磷酸化, 说明 FGF-2 对于 OA 软骨退变的调控是通过 Runx2 介导的。除此之外, ZENG 等^[42]研究表明, 来源于 OA 滑膜成纤维细胞的外泌体 PCGEM1 通过上调 Runx2 和隔离 miR-142-5p, 从而促进 IL-1 β 诱导软骨细胞凋亡和 ECM 降解。同时, PÉREZ-GARCÍA 等^[43]首次报道了 2 个参与软骨细胞代谢和 OA 病理学的 Wnt/ β -连环蛋白和 ERK-Runx2

信号通路,通过介导 OA 滑膜成纤维细胞衍生的 Adams-7 和-12 也参与了软骨 ECM 降解,为 OA 的致病机制提供了新的见解。WANG 等^[44]研究表明,来自滑膜间质干细胞(SMSCs)过量表达 miR-155-5p 的外泌体(SMSC-155-5p-Exos)通过靶向 Runx2 促进软骨细胞的增殖、迁移及 ECM 分泌并抑制细胞凋亡,从而减少 OA 相关损伤,促进软骨再生及预防 OA 的发生。然而,Runx2 的过表达可部分逆转上述 SMSC-155-5p-Exos 在 OA 软骨细胞中的影响。

从分子水平上来看,HUANG 等^[45]发现 miR-204 和 miR-211 两种同源 microRNA,其通过维持关节稳态以抑制 OA 的发病机制,且特异性敲除间质祖细胞(MPCs)中 miR-204/-211 会导致 Runx2 在多类型关节细胞中的累积,从而引起全关节退化变性。具体而言,miR-204/-211 的功能丧失会上调关节软骨细胞和滑膜细胞中的基质降解蛋白酶的表达,从而刺激关节软骨的破坏^[45]。此外,miR-204/-211 敲除以 Runx2 依赖的方式增强神经生长因子(NGF)的表达,从而过度激活 Akt 信号和 MPCs 增殖,成为多种非软骨性 OA 疾病的基础,包括滑膜增生、骨赘生长及软骨下硬化,重要的是,Runx2 缺失很大程度上可缓解 miR-204/-211 缺失诱发的 OA^[45]。上述研究证实了 Runx2 在滑膜细胞导致 OA 的发生发展过程中扮演着至关重要的角色。

2.3 软骨下骨细胞

近年来,软骨下骨因其在关节损伤中的重要作用而受到越来越多的关注。软骨下骨的组成或机械性能的改变似乎介导了 OA 的发生发展,例如软骨下骨硬化降低了软骨下骨的减震能力,并增加了关节软骨交联的剪切诱导的拉伸失效风险,同时软骨下骨也被证明是炎症介质的潜在来源,这些炎症介质与更深层的关节软骨降解退化有关^[46]。研究^[47]表明,软骨下骨结构改变是 OA 发生的主要原因,其结构紊乱是 OA 的标志,包括硬化改变、囊性病变及骨赘形成,软骨下骨的异常重塑在 OA 的病理中起着重要作用。在 OA 的发生发展过程中,软骨下骨会发生不同的病理变化,早期发生软骨下骨磨损,晚期则表现为软骨下骨硬化^[48]。为了进一步研究 Runx2 在软骨下骨细胞中的特定作用,LIAO 等^[49]通过复制 Runx2 cKO 小鼠模型发现,Runx2 缺失阻断了软骨细胞易位到软骨下骨

区域,并抑制软骨细胞转分化为祖细胞。相比之下,对照组小鼠组织学分析显示软骨下骨中存在广泛的软骨细胞,表明 Runx2 在软骨下骨重塑中起着关键作用。

2.4 半月板

半月板作为一种纤维软骨结构,对膝关节内结构起着机械保护作用^[50]。研究表明膝关节退化变性往往始于半月板损伤^[51]。由于内侧半月板是无血管的,因此传统医学上认为内侧半月板损伤变性后无法再生^[52]。有学者^[53]通过 OA 患者的内侧半月板无血管部分进行外植体培养,发现了一组具有迁移性、多向性和多功能性的细胞,被称为半月板祖细胞(MPC),且 MPC 似乎被 Runx2 调节。进一步的研究发现病变半月板标本中 Runx2 水平升高,而转化生长因子 β (TGF- β)水平降低,同时 MPC 的软骨生成潜力受 TGF- β 信号传导的控制,该信号通过诱导 SOX9 增加和 Runx2 减少,从而增强 MPC 的软骨形成潜力。SCHMINKE 等^[54]通过抑制 OA 小鼠模型内侧半月板中的 Runx2,证明了 Runx2 是半月板 OA 疾病发生的重要因素。这些研究表明 Runx2 有助于损伤半月板的再生,是半月板中 OA 进展的主要调节因子。

3 总结与展望

Runx2 是骨骼生长发育的重要转录因子,其正常表达是骨骼发生过程中膜内成骨和软骨内成骨的先决条件,在关节组织正常生长发育过程中必不可少,其在组织和分子层面与不同的 OA 关节组织(关节软骨、半月板、滑膜细胞及软骨下骨)都存在相互作用。同时 Runx2 还可调节细胞外基质降解酶的表达,在 OA 的进展过程中促进软骨降解。虽然目前关于 Runx2 在 OA 发生发展中的作用机制尚未完全阐明,但目前的研究表明 Runx2 在 OA 发生机制的调控作用和治疗潜力巨大,随着研究的逐渐深入,基于 Runx2 的分子靶向治疗有望成为 OA 相关疾病治疗的新策略。

参 考 文 献 :

- [1] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619.

- [2] PRIETO-ALHAMBRA D, JUDGE A, JAVAID M K, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1659-1664.
- [3] SAMVELYAN H J, HUGHES D, STEVENS C, et al. Models of osteoarthritis: relevance and new insights[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(3): 243-256.
- [4] LOESER R F, GOLDRING S R, SCANZELLO C R, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [5] ORFANIDOU T, ILIOPOULOS D, MALIZOS K N, et al. Involvement of SOX-9 and FGF-23 in RUNX-2 regulation in osteoarthritic chondrocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9B): 3186-3194.
- [6] CHEN D, KIM D J, SHEN J, et al. Runx2 plays a central role in osteoarthritis development[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 23: 132-139.
- [7] LIAO L F, ZHANG S X, GU J H, et al. Deletion of Runx2 in articular chondrocytes decelerates the progression of DMM-induced osteoarthritis in adult mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2371.
- [8] CATHELINE S E, HOAK D, CHANG M, et al. Chondrocyte-specific RUNX2 overexpression accelerates post-traumatic osteoarthritis progression in adult mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(9): 1676-1689.
- [9] KAMEKURA S, KAWASAKI Y, HOSHI K, et al. Contribution of runt-related transcription factor 2 to the pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2462-2470.
- [10] KOMORI T. Regulation of proliferation, differentiation and functions of osteoblasts by Runx2[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1694.
- [11] CHUANG L S H, ITO Y. The multiple interactions of RUNX with the hippo-YAP pathway[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2925.
- [12] KOMORI T. Molecular mechanism of Runx2-dependent bone development[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 168-175.
- [13] YOSHIDA C A, YAMAMOTO H, FUJITA T, et al. Runx2 and Runx3 are essential for chondrocyte maturation, and Runx2 regulates limb growth through induction of Indian hedgehog[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(8): 952-963.
- [14] KOMORI T. Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 87(1): 1-8.
- [15] KAWANE T, QIN X, JIANG Q, et al. Runx2 is required for the proliferation of osteoblast progenitors and induces proliferation by regulating Fgfr2 and Fgfr3[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13551.
- [16] YOSHIDA C A, KOMORI H, MARUYAMA Z, et al. SP7 inhibits osteoblast differentiation at a late stage in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32364.
- [17] ENOMOTO H, ENOMOTO-IWAMOTO M, IWAMOTO M, et al. Cbfa1 is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 8695-8702.
- [18] TAKEDA S, BONNAMY J P, OWEN M J, et al. Continuous expression of Cbfa1 in nonhypertrophic chondrocytes uncovers its ability to induce hypertrophic chondrocyte differentiation and partially rescues Cbfa1-deficient mice[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(4): 467-481.
- [19] IWAMOTO M, KITAGAKI J, TAMAMURA Y, et al. Runx2 expression and action in chondrocytes are regulated by retinoid signaling and parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(1): 6-15.
- [20] HIGASHIKAWA A, SAITO T, IKEDA T, et al. Identification of the core element responsive to runt-related transcription factor 2 in the promoter of human type X collagen gene[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(1): 166-178.
- [21] CHEN D, SHEN J, ZHAO W W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. *Bone Res*, 2017, 5: 16044.
- [22] ELLIOTT S, HAYS E, MAYOR M, et al. The triterpenoid CDDO inhibits expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-13 and Bcl-3 in primary human chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(5): R285-R291.
- [23] BAU B, GEBHARD P M, HAAG J, et al. Relative messenger RNA expression profiling of collagenases and aggrecanases in human articular chondrocytes *in vivo* and *in vitro*[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(10): 2648-2657.
- [24] MEYER M B, BENKUSKY N A, PIKE J W. Selective distal enhancer control of the Mmp13 gene identified through clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) genomic deletions[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(17): 11093-11107.
- [25] SHEN J, LI J, WANG B L, et al. Deletion of the transforming growth factor β receptor type II gene in articular chondrocytes leads to a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(12): 3107-3119.
- [26] SELVAMURUGAN N, JEFCOAT S C, KWOK S, et al. Overexpression of Runx2 directed by the matrix metalloproteinase-13 promoter containing the AP-1 and Runx/RD/Cbfa sites alters bone remodeling *in vivo*[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(2): 545-557.
- [27] WONG M, SIEGRIST M, GOODWIN K. Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes[J]. *Bone*, 2003, 33(4): 685-693.
- [28] KAMEKURA S, HOSHI K, SHIMOAKA T, et al. Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(7): 632-641.
- [29] GLASSON S S, BLANCHET T J, MORRIS E A. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(9): 1061-1069.
- [30] THIRUNAVUKKARASU K, PEI Y, WEI T. Characterization of the human ADAMTS-5 (aggrecanase-2) gene promoter[J]. *Mol Biol Rep*, 2007, 34(4): 225-231.

- [31] TETSUNAGA T, NISHIDA K, FURUMATSU T, et al. Regulation of mechanical stress-induced MMP-13 and ADAMTS-5 expression by RUNX-2 transcriptional factor in SW1353 chondrocyte-like cells[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(2): 222-232.
- [32] GUAN Y J, YANG X, WEI L, et al. MiR-365: a mechanosensitive microRNA stimulates chondrocyte differentiation through targeting histone deacetylase 4[J]. *FASEB J*, 2011, 25(12): 4457-4466.
- [33] YANG X, GUAN Y J, TIAN S Q, et al. Mechanical and IL-1 β responsive miR-365 contributes to osteoarthritis development by targeting histone deacetylase 4[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 436.
- [34] CAO J Q, HAN X Y, QI X, et al. miR-204-5p inhibits the occurrence and development of osteoarthritis by targeting Runx2[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(5): 2560-2568.
- [35] EGGER G, LIANG G N, APARICIO A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy[J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 457-463.
- [36] DENG R L, ZHANG H J, HUANG L, et al. MicroRNA-186 ameliorates knee osteoarthritis via regulation of P2X7-mediated Cathepsin-K/Runx2/ADAMTS5 signalling axis in articular chondrocytes[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8): 4270-4275.
- [37] MARTINEZ-SANCHEZ A, DUDEK K A, MURPHY C L. Regulation of human chondrocyte function through direct inhibition of cartilage master regulator SOX9 by microRNA-145 (miRNA-145)[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 916-924.
- [38] SCANZELLO C R, GOLDRING S R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Bone*, 2012, 51(2): 249-257.
- [39] WU C J, LIU R X, HUAN S W, et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 59.
- [40] ELLMAN M B, YAN D, AHMADINIA K, et al. Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(4): 735-742.
- [41] WANG X B, MANNER P A, HORNER A, et al. Regulation of MMP-13 expression by RUNX2 and FGF2 in osteoarthritic cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(12): 963-973.
- [42] ZENG G X, DENG G, XIAO S L, et al. Fibroblast-like synoviocytes-derived exosomal PCGEM1 accelerates IL-1 β - induced apoptosis and cartilage matrix degradation by miR-142-5p/RUNX2 in chondrocytes[J]. *Immunol Invest*, 2021: 1-18.
- [43] PÉREZ-GARCÍA S, CARRIÓN M, VILLANUEVA-ROMEROR, et al. Wnt and RUNX2 mediate cartilage breakdown by osteoarthritis synovial fibroblast-derived ADAMTS-7 and -12[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3974-3983.
- [44] WANG Z R, YAN K, GE G R, et al. Exosomes derived from miR-155-5p - overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(1): 85-96.
- [45] HUANG J, ZHAO L, FAN Y S, et al. The microRNAs miR-204 and miR-211 maintain joint homeostasis and protect against osteoarthritis progression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2876.
- [46] STEWART H L, KAWCAK C E. The importance of subchondral bone in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Front Vet Sci*, 2018, 5: 178.
- [47] ZHANG L L, WEN C Y. Osteocyte dysfunction in joint homeostasis and osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6522.
- [48] FANG H, HUANG L S, WELCH I, et al. Early changes of articular cartilage and subchondral bone in the DMM mouse model of osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2855.
- [49] LIAO L F, ZHANG S X, ZHOU G Q, et al. Deletion of Runx2 in condylar chondrocytes disrupts TMJ tissue homeostasis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3436-3444.
- [50] CHANG A, MOISIO K, CHMIEL J S, et al. Subregional effects of meniscal tears on cartilage loss over 2 years in knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 74-79.
- [51] ENGLUND M, ROEMER F W, HAYASHI D, et al. Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 412-419.
- [52] FOX A J S, WANIVENHAUS F, BURGE A J, et al. The human meniscus: a review of anatomy, function, injury, and advances in treatment[J]. *Clin Anat*, 2015, 28(2): 269-287.
- [53] MUHAMMAD H, SCHMINKE B, BODE C, et al. Human migratory meniscus progenitor cells are controlled via the TGF- β pathway[J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3(5): 789-803.
- [54] SCHMINKE B, KAUFFMANN P, SCHUBERT A, et al. SMURF1 and SMURF2 in progenitor cells from articular cartilage and meniscus during late-stage osteoarthritis[J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_suppl): 117S-128S.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 湛超, 付桂仙, 杨明晓, 等. Runx2在骨关节炎发生发展中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(15): 67-72.

Cite this article as: CHEN C, FU G X, YANG M X, et al. Role of Runx2 in development of osteoarthritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(15): 67-72.