

miRNA通过调控成骨 - 破骨平衡及经典通路干预骨质疏松的关联研究

钱亚宁, 李洪涛*

黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月15日; 录用日期: 2025年9月8日; 发布日期: 2025年9月17日

摘要

骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的 systemic 骨骼疾病, 骨质疏松症的核心病理机制在于骨稳态失衡, 即骨吸收与骨形成的动态平衡被破坏, 导致骨量减少、骨微结构退化及脆性增加, 骨稳态失衡严重影响着人类健康。近年研究表明, 微小RNA (miRNA) 作为一类非编码小RNA, 通过调控成骨与破骨细胞的分化、功能及相互作用, 成为骨稳态失衡的关键分子开关, 其双向调控能力使其成为骨稳态的核心协调者, 同时通过整合Wnt、RANKL/RANK/OPG、BMP等经典通路, 形成多维调控网络以改善骨稳态, 进而防止骨代谢疾病。本文通过总结近年相关文献, 对miRNA调控成骨与破骨细胞的分化及经典信号通路调控骨重塑研究进行综述, 以期改善骨稳态提供靶点与通路。

关键词

骨质疏松症, 骨稳态失衡, miRNA, 经典通路

miRNA Intervention in Osteoporosis: Regulation of Osteoblast-Osteoclast Balance and Classic Pathways

Yaning Qian, Hongtao Li*

Department of Orthopedics and Traumatology I, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 15th, 2025; accepted: Sep. 8th, 2025; published: Sep. 17th, 2025

Abstract

Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disease characterized by reduced bone mass and damaged

*通讯作者。

文章引用: 钱亚宁, 李洪涛. miRNA 通过调控成骨-破骨平衡及经典通路干预骨质疏松的关联研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 998-1004. DOI: 10.12677/acm.2025.1592585

bone microstructure. The core pathological mechanism of osteoporosis lies in the imbalance of bone homeostasis, that is, the dynamic balance between bone resorption and bone formation is disrupted, leading to decreased bone mass, degradation of bone microstructure, increased bone fragility, which seriously affects human health. Recent studies have shown that microRNAs (miRNAs), as a class of non-coding small RNAs, have become key molecular switches in bone homeostasis imbalance by regulating the differentiation, function and interaction of osteoblasts and osteoclasts. Their bidirectional regulatory ability makes them core coordinators of bone homeostasis. Meanwhile, by integrating classic pathways such as Wnt, RANKL/RANK/OPG, and BMP, they form a multi-dimensional regulatory network to improve bone homeostasis and thus prevent bone metabolic diseases. This article summarizes recent relevant literatures and reviews the research on miRNA regulating the differentiation of osteoblasts and osteoclasts and the regulation of bone remodeling by classic signaling pathways, aiming to provide targets and pathways for improving bone homeostasis.

Keywords

Osteoporosis, Imbalance of Bone Homeostasis, microRNA, Classic Pathways

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症(OP)是一种以骨量低和骨组织微观结构退化为特征的全身性骨骼疾病,从而导致脆性增加和骨折易感性增加[1]。骨质疏松症在全球老龄人口中的患病率正在增加,由于骨质疏松症的慢性特征,需要数年甚至数十年的预防措施或治疗[2]。骨质疏松症是全球性的公共卫生问题,影响着超过2亿人[3]。

骨骼作为高度动态的组织,骨骼在一生中不断重建,通过平衡破骨细胞介导的骨吸收和骨形成细胞介导的骨形成而不断重塑[4],骨吸收与骨形成过程紧密耦合、协同运作来维持骨量,使得骨骼保持一个动态的平衡状态。成骨细胞形成的骨骼和破骨细胞吸收的骨骼构成了骨骼重建稳态,骨稳态调节信号网络的失调会导致骨稳态失衡,致使骨小梁微结构退化、骨量进行性丢失,进而诱发许多骨骼疾病的发展和进展,这其中就包括骨质疏松症这一全身性骨骼疾病[2]。

miRNA(微小核糖核酸)是一类内源性的非编码单链RNA分子,长度约为18~22个核苷酸,通过与其靶mRNA的互补序列结合,在转录后水平负调控基因表达,参与多种生理和病理过程的调节,包括细胞增殖、分化、凋亡等[5]。越来越多的证据表明,表观遗传修饰可能代表遗传和环境因素与骨质疏松症和骨折风险之间联系的潜在机制,微小RNA(miRNA)已被证明是表观遗传调节因子,在控制基因表达、影响包括骨代谢在内的多种生物过程中发挥着重要作用[6]。miRNA通过调控成骨细胞和破骨细胞的分化与功能,影响骨代谢动态平衡。此外,miRNA还通过靶向信号通路中的关键分子如激酶、转录因子、受体等,精细调控多种经典信号通路的活性,影响着骨稳态平衡。

2. 骨稳态的核心协调者——miRNA

2.1. 成骨细胞与破骨细胞的动态平衡

骨稳态是通过破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成之间的平衡来维持的,这是骨重塑的两个主要过程。骨细胞主要有这两种,其发育来源不同;成骨细胞来源于间充质谱系,而破骨细胞来源于造血谱系,成骨细胞负责构建骨的有机和无机成分。相比之下,破骨细胞负责去除骨的有机和无机成

分[4]。成骨细胞不仅通过合成多种骨基质蛋白在骨形成中发挥核心作用, 而且通过可溶性因子和同源相互作用调节破骨细胞的成熟, 导致骨吸收[7], 破骨细胞也通过溶酶体(H⁺) ATP 酶 V0 结构域的 d2 亚型 (Atp6v0d2)、补体成分 3a、semaphorin 4D 或 microRNA 等途径影响成骨细胞形成骨骼[8]。破骨细胞负责老年骨吸收, 成骨细胞负责新骨形成。在生理条件下, 吸收和形成保持稳定, 维持着我们的骨稳态平衡。然而, 当平衡被打破时, 骨骼结构或功能将异常, 将发生骨代谢疾病, 如骨质疏松症。

2.2. miRNA 对成骨细胞分化与功能的调控

促成骨 miRNA 和抑成骨 miRNA

南京医科大学江宏兵课题组揭示 miR-31a-5p 在衰老骨髓微环境中高表达, 通过外泌体传递抑制成骨分化, 靶向转录因子 SATB2 和 RUNX2, 导致骨形成减少 1。miR-31a-5p 作为衰老相关的骨髓微环境的重要调节剂, 影响成骨细胞和破骨细胞的分化, 可能作为与衰老有关的骨质疏松症的潜在治疗靶点[9]。浙江中医药大学寿旦与童培建等在高脂高糖饮食联合链脲佐菌素诱导的 DOP 小鼠模型中发现 miR-702-5p 在高糖环境下表达升高, 靶向骨基质蛋白 OGN, 抑制 RUNX2 和 ALP 活性, 阻碍成骨细胞矿化能力。形成 miR-702-5p/OGN/Runx2 轴, 介导高糖诱导的成骨障碍[10]。一项随机对照试验通过评估益骨汤对患者血浆 miRNA 水平的影响, 探讨益骨汤与 microRNAs (miRNAs)、骨代谢之间的关系, 研究过程中发现 miR-133a-3p 在绝经后骨质疏松症患者血浆中显著高表达, 抑制成骨分化; 中药益骨汤(YGD)通过下调 miR-133a-3p, 激活 PI3K-Akt 和 FOXO 通路, 改善骨代谢[11]。miR-214-3p 在破骨细胞中高表达, 通过抑制 TIMP2 促进骨重塑失衡, 加剧软骨下骨流失, 升高的骨吸收细胞。miR-214-3p 可以通过靶向 TIMP2 来促进软骨下骨重塑, 从而促进早期骨关节炎的发展[12]。来自中国航天员科研训练中心航天医学基础与应用国家重点实验室李英贤研究团队发现 miR-214 在骨质疏松患者骨组织中显著升高, 与骨形成负相关, 破骨细胞通过外泌体将其转运至成骨细胞, 抑制其活性。使用 miR-214 抑制剂可改善卵巢切除小鼠的骨微结构和骨量 12。血清外泌体 miR-214 水平可作为骨质疏松诊断标志物, 也可以选择性地调节成骨细胞的功能[13]。

2.3. miRNA 对破骨细胞活化与骨吸收的调控

促成骨 miRNA 和促破骨 miRNA

马萨诸塞大学陈医学院发现 miR-34a-5p 过表达可激活成骨细胞分化, 同时抑制破骨生成靶向, Notch1/TGF β 通路。AAV 载体递送 miR-34a-5p 至骨质疏松小鼠, 显著增加骨密度(BMD)且无组织毒性, 揭示了骨靶向 rAAV 介导的 miR-214-3p 或 miR-34a-5p 的调节是一种很有前途的治疗骨质疏松症的新方法, 同时限制了对非骨骼组织的不良反应[14]。山东中医药研究发 现 金 丝 桃 苷 通 过 上 调 miR-19a-5p 减轻雌激素缺乏性骨丢失, 揭示了 miR-19a-5p 靶向炎症因子 IL-17A, 抑制破骨活化, 表现遗传调控绝经后骨质疏松骨丢失[15]。研究人员构建 OF 中 miRNA-mRNA 网络, 探究 hsa-miR-32-3p/TNFSF11 轴对破骨细胞功能的影响。结果发现 miR-32-3p 低表达导致 TNFSF11 (RANKL)升高, 激活破骨细胞分化。骨质疏松性骨折患者血清中 miR-32-3p 显著降低, 与骨密度负相关, 揭示了该轴参与破骨细胞活性调节, 为 OF 治疗提供潜在靶点[15]。王晓波等人在糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)患者中发现 circRNA_0006393 吸附 miR-145-5p, 解除其对 FOXO1 的抑制, 促进成骨基因表达, 从而使该通路下调, 过表达 circRNA 可恢复骨形成[16]。

3. miRNA 介导的成骨 - 破骨细胞交互

3.1. 旁分泌调控

骨骼重建是由破骨细胞和成骨细胞协调调控, 表明两种细胞之间存在相互串扰。除了有充分的证据

证实成骨细胞引导了破骨细胞骨吸收,越来越多的证据表明破骨细胞通过直接的细胞间接触及借助细胞因子的间接接触调控了成骨细胞骨形成[17]。抑制破骨细胞中的 miR-214-3p 有可能是骨形成减少相关骨疾病的一种治疗策略。外泌体通过转移 microRNAs 促进破骨细胞生成和成骨的相互调节,从而影响骨稳态。为了探索交感神经应激是否通过诱导骨骼 microRNAs 和增强其细胞间转移来破坏骨重塑平衡,胡成虎团队研究建立 microRNA 和外泌体靶向的交感骨质减少疗法,交感神经应激激活成骨细胞 $\beta1/2$ -AR $\rightarrow$ cAMP/CREB 通路,上调外泌体 miR-21 并递送至破骨前体细胞,加速其分化,从而揭示了交感神经应激驱动外泌体 microRNA 通讯以调节器官稳态,并有助于建立可行的策略来抵消心理应激下的骨质流失[18]。

3.2. 双向调控网络

在骨微环境中,miRNA 通过三种主要模式介导成骨-破骨细胞互作:细胞自主调控、旁分泌信号及内分泌信号。这些机制共同构成了复杂的“双向调控网络”,使两类细胞能突破传统单向调控模式,实现双向信息交换[19]。成骨-破骨细胞间 miRNA 双向调控网络的失衡是多种骨系统疾病的核心病理机制。在骨质疏松症中,这种失衡表现为破骨细胞活性增强与成骨细胞功能抑制的恶性循环。老年性骨质疏松患者破骨细胞 miR-214-3p 过表达,通过外泌体转移至成骨细胞抑制 ATF4 合成;同时成骨细胞 miR-34a-5p 上调抑制 Notch1 介导的干细胞自我更新,导致成骨细胞数量减少。这种“双重打击”使骨形成率下降至正常水平的 30%~50%,而骨吸收率增加约 80%,最终导致进行性骨丢失。未来研究需聚焦于靶向递送系统优化、治疗时序调控及个体化监测体系建立,推动 miRNA 调控网络从基础研究向临床转化迈进。

4. 经典信号通路中的 miRNA 调控网络

4.1. Wnt/ β -Catenin 通路

miR-214 负向调控 Wnt 通路,靶向 β -catenin mRNA 抑制其翻译。OVX 大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)中 miR-214 表达升高,成骨分化能力下降;龟板提取物通过抑制 miR-214,激活 Wnt3a/ β -catenin/LRP5 轴,提升骨密度 40% [20];临床样本显示 OP 患者血清 miR-214 水平与骨形成标志物(OCN, ALP)呈负相关[21]。miR-21 正向调控 Wnt 通路,靶向 PTEN(PI3K/AKT 通路抑制因子)间接激活 β -catenin。OP 模型小鼠中 miR-21 过表达可提升 β -catenin 和 Runx2 蛋白水平,改善骨微结构 45,敲除 miR-21 则加剧骨流失,证实其保护性作用[21]。这些结果显示可调节骨量和骨微结构,激活 Wnt 通路,或与抑制骨髓间充质干细胞(BMSCs)中 miR-214 有关,为 OP 治疗提供新方向。

4.2. RANKL/RANK/OPG 通路

南方科技大学专利研究鉴定出 miR-17、miR-20a/b、miR-106a/b、miR-93 可靶向抑制 RANKL mRNA 翻译,降低破骨细胞活性。过表达这些 miRNA 降低 RANKL 蛋白水平,提高 OPG/RANKL 比值,增加骨密度。在骨质疏松(OP)模型中,通过 CRISPR/Cas 系统递送 miR-17 家族,可避免传统药物(如地舒单抗)的颌骨坏死等副作用。骨髓干细胞外泌体携带的 miR-21-5p 通过促进 RANKL 与 OPG 结合,抑制破骨分化,促进牙槽骨再生。脂肪干细胞外泌体中的 let-7b-5p 协同抑制 RANKL,减轻骨吸收,用于骨质疏松无细胞治疗[22]。

4.3. BMP/Smad 通路

慢性肾衰竭(CRF)血管钙化模型中,高磷环境下调 miR-30b/c,解除其对 BMP2/Smad1/5/8 通路的抑制,导致 Runx2 表达升高,促进血管平滑肌细胞(VSMC)向成骨样细胞转分化。应用 BMP2 抑制剂(LDN-193189)可上调 miR-30b/c,减少钙沉积。王洪刚等人体外实验证实,过表达 miR-30b/c 可降低 p-Smad1/5/8

和 Smad6 蛋白水平, 阻断成骨分化[23]。miR-378 靶向 Traf3, 激活 NF- κ B 信号(p65 核转位、NIK/p52 上调), 促进破骨细胞分化标志物(TRAP、NFATc1)表达。通过 TGF β /Traf3/ β -catenin 轴抑制 Runx2 和 OCN, 减少矿化结节形成。卵巢切除(OVX)小鼠模型中, miR-378 过表达导致骨小梁厚度(Tb. Th)降低 37.5%, 抗 miR-378 慢病毒治疗可恢复骨微结构[24]。揭示了 miR-378 通过靶向 Traf3 激活 NF- κ B 信号通路促进破骨细胞分化, 同时通过 TGF β /Traf3/ β -catenin 轴抑制成骨作用的双重调控机制。抗 miR-378 慢病毒治疗可显著改善卵巢切除(OVX)模型骨微结构损伤, 为 OP 诊疗提供新靶点。

5. miRNA 在骨质疏松诊断与治疗中的转化潜力

5.1. 早期预警的诊断潜力

首先就是它的高灵敏性与早期预警, 循环 miRNA 在骨代谢失衡早期即发生异常表达, 早于骨密度显著下降或传统标志物的变化, 为高危人群筛查提供时间窗口。其次是它的疾病分型与活动度评估, 特定 miRNA 谱可区分骨质疏松亚型, 如绝经后型、糖皮质激素诱导型, 并动态反映骨转换状态, 辅助预测骨折风险。此外无创便捷性, 血液检测替代骨活检, 适用于大规模筛查与长期随访[25]。

5.2. 精准调控的治疗潜力

首先 miRNA 多靶点协同调控, 单 miRNA 可同时调控成骨-破骨通路多个节点, 如 miR-29b 抑制 Wnt 通路拮抗因子群。再者可恢复生理平衡, 模拟内源性调控机制, 避免传统药物如双膦酸盐的过度抑制副作用。还可联合增效潜力, 与抗骨吸收药如地舒单抗或促骨形成药特立帕肽联用, 突破疗效瓶颈[26]。

总而言之, miRNA 作为重要的转录后调控因子, 在骨质疏松的发病机制解析、早期诊断探索及靶向治疗研发中显示出一定的转化潜力, 为骨质疏松精准医疗的发展提供了新的研究方向。在诊断应用方面, 循环 miRNA 因其独特的生物学特性, 被认为可能为骨质疏松的早期检测提供更敏感性和特异性的指标, 但目前多数研究仍处于临床前阶段, 其检测标准化及临床适用性有待进一步验证。在治疗领域, 通过递送 miRNA 模拟物或拮抗剂以精准调控骨代谢平衡的策略展现出一定的理论可行性, 然而该技术在递送系统的稳定性、靶向性优化及潜在安全性风险等方面仍面临诸多挑战。尽管 miRNA 相关研究为骨质疏松的防治带来了新的思路, 但从基础研究到临床应用的转化仍需长期系统的探索。现有证据表明, 诊断应用的临床转化进程可能相对快于治疗应用, 但这一推测仍需更多临床研究数据的支持。

6. 当前挑战与未来方向

6.1. miRNA 在骨质疏松症诊断与治疗中面临的挑战

尽管 miRNA 在 OP 诊断与治疗方面展现出了巨大的潜力, 但目前仍面临诸多挑战。在诊断方面, 虽然已发现了一些与 OP 相关的 miRNA 标志物, 但不同研究结果之间存在差异, 缺乏统一的诊断标准和规范化的检测方法。此外, miRNA 在不同生物样本中的表达水平可能受到多种因素的影响, 如样本采集、保存和处理方法等, 这些因素均可能影响 miRNA 诊断的准确性和可靠性。

在治疗方面, miRNA 的递送系统是目前面临的主要难题之一。现有的病毒载体和非病毒载体均存在一定的局限性, 难以满足临床应用的需求。此外, miRNA 治疗的安全性和有效性也需要进一步验证。由于 miRNA 可调控多个靶基因的表达, 在体内应用时可能会产生脱靶效应, 导致不良反应的发生。同时, miRNA 治疗的长期疗效和稳定性也有待进一步研究。

6.2. miRNA 在骨质疏松症诊断与治疗中的未来研究方向

针对上述挑战, 未来在 miRNA 应用于骨质疏松(OP)诊断与治疗的研究中, 可考虑开展大规模、多中

心的临床研究, 尝试筛选出特异性较高、稳定性较好的 miRNA 组合, 同时推动统一诊断标准和规范化检测方法的建立, 以逐步提升 miRNA 诊断的准确性与可靠性。深入探究 miRNA 在 OP 发病机制中的具体作用, 明确其上下游调控网络, 这或将为开发更有效的 miRNA 治疗靶点提供理论支撑。进一步优化 miRNA 递送系统, 致力于提高递送效率与靶向性, 减少免疫原性及脱靶效应的发生。同时, 探索智能响应型递送系统、原位生成递送系统等新的递送技术和策略, 为 miRNA 治疗的临床转化积累基础。加强对 miRNA 治疗安全性与有效性的评价, 通过开展系统的动物实验及临床试验, 全面评估其长期疗效、稳定性及可能出现的不良反应, 为其临床应用的安全性及有效性提供依据。此外, 可结合基因编辑技术、单细胞测序技术、人工智能技术等新兴技术, 深化对 miRNA 在 OP 中作用机制的认识, 助力 miRNA 在 OP 精准诊断与治疗中的应用探索。需要注意的是, 这些研究方向的推进均需克服诸多技术与实践难题, 其进展可能较为缓慢, 且最终能否实现临床转化仍有待验证。

参考文献

- [1] Wood, A.J.J., Riggs, B.L. and Melton, L.J. (1992) The Prevention and Treatment of Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **327**, 620-627. <https://doi.org/10.1056/nejm199208273270908>
- [2] Foessel, I., Dimai, H.P. and Obermayer-Pietsch, B. (2023) Long-Term and Sequential Treatment for Osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, **19**, 520-533. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00866-9>
- [3] Ebeling, P.R., Nguyen, H.H., Aleksova, J., Vincent, A.J., Wong, P. and Milat, F. (2021) Secondary Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, **43**, 240-313. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>
- [4] Wan, Y. (2010) Ppar γ in Bone Homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **21**, 722-728. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.006>
- [5] 魏娟娟, 李雪雁, 何文芳, 等. miRNA 参与骨代谢调节的作用机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(4): 589-593, 605.
- [6] Yang, Y., Yujiao, W., Fang, W., Linhui, Y., Ziqi, G., Zhichen, W., *et al.* (2020) The Roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the Development of Osteoporosis. *Biological Research*, **53**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00309-z>
- [7] Tanaka, Y., Nakayamada, S. and Okada, Y. (2005) Osteoblasts and Osteoclasts in Bone Remodeling and Inflammation. *Current Drug Target-Inflammation & Allergy*, **4**, 325-328. <https://doi.org/10.2174/1568010054022015>
- [8] Chen, X., Wang, Z., Duan, N., Zhu, G., Schwarz, E.M. and Xie, C. (2017) Osteoblast-Osteoclast Interactions. *Connective Tissue Research*, **59**, 99-107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
- [9] Xu, R., Shen, X., Si, Y., Fu, Y., Zhu, W., Xiao, T., *et al.* (2018) MicroRNA-31a-5p from Aging BMSCs Links Bone Formation and Resorption in the Aged Bone Marrow Microenvironment. *Aging Cell*, **17**, e12794. <https://doi.org/10.1111/acer.12794>
- [10] Zhang, Y., Li, M., Lou, P., Zhang, M., Shou, D. and Tong, P. (2024) miRNA-seq Analysis of High Glucose Induced Osteoblasts Provides Insight into the Mechanism Underlying Diabetic Osteoporosis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 13441. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64391-z>
- [11] Chen, H., Zhang, R., Li, G., Yan, K., Wu, Z., Zhang, Y., *et al.* (2024) Yigu Decoction Regulates Plasma miRNA in Postmenopausal Osteoporosis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1460906. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1460906>
- [12] Jin, L., Wu, X., Lu, A. and Zhang, G. (2017) Elevated Osteoclastic MIR-214-3p Targets Timp2 to Promote Subchondral Bone Remodeling in Early Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **25**, S290-S291. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.02.489>
- [13] Sun, W., Zhao, C., Li, Y., Wang, L., Nie, G., Peng, J., *et al.* (2016) Osteoclast-Derived microRNA-Containing Exosomes Selectively Inhibit Osteoblast Activity. *Cell Discovery*, **2**, Article No. 16015. <https://doi.org/10.1038/celldisc.2016.15>
- [14] Aijaz-Ahmad, J., Xie, J., Yang, Y.-S., *et al.* (2022) AAV-Mediated Delivery of Osteoblast/Osteoclast-Regulating miRNAs for Osteoporosis Therapy. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **29**, 296-311.
- [15] An, H., Chu, C., Zhang, Z., Zhang, Y., Wei, R., Wang, B., *et al.* (2023) Hyperoside Alleviates Postmenopausal Osteoporosis via Regulating miR-19a-5p/IL-17A Axis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **90**, e13709. <https://doi.org/10.1111/aji.13709>
- [16] Wang, X., Li, P., Guo, S., Yang, Q., Chen, Z., Wang, D., *et al.* (2019) circRNA_0006393 Promotes Osteogenesis in

- Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Sponging miR1455p and Upregulating FOXO1. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 2851-2858. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10497>
- [17] Li, D.F., Liu, J., Guo, B.S., *et al.* (2016) Osteoclast-Derived Exosomal miR-214-3p Inhibits Osteoblastic Bone Formation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10872.
 - [18] Hu, C., Sui, B., Liu, J., Dang, L., Chen, J., Zheng, C., *et al.* (2021) Sympathetic Neurostress Drives Osteoblastic Exosomal MiR-21 Transfer to Disrupt Bone Homeostasis and Promote Osteopenia. *Small Methods*, **6**, e2100763. <https://doi.org/10.1002/smt.202100763>
 - [19] Lan, Y.C., Yu, L.Y., Hu, Z.A., *et al.* (2024) Research Progress in the Regulatory Role of circRNA-miRNA Network in Bone Remodeling. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, **55**, 263-272.
 - [20] Lin, Q., Zhao, B., Li, X., Sun, W., Huang, H., Yang, Y., *et al.* (2025) Plastrum Testudinis Stimulates Bone Formation through Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway Regulated by miR-214. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **31**, 707-716. <https://doi.org/10.1007/s11655-025-4012-9>
 - [21] 谢兴文, 闫文, 顾玉彪, 等. microRNA-21 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 1012-1015.
 - [22] 黄霞, 魏津钿, 苏琦, 等. 干细胞源性细胞外囊泡经 RANKL/RANK/OPG 通路促进牙槽骨成骨的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(20): 60-64.
 - [23] 王洪刚, 内科学肾病. BMP2 调节 SMAD 与 microRNA 介导慢性肾衰竭血管钙化的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
 - [24] Nan, K., Zhang, Y., Zhang, X., Li, D., Zhao, Y., Jing, Z., *et al.* (2021) Exosomes from miRNA-378-Modified Adipose-Derived Stem Cells Prevent Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head by Enhancing Angiogenesis and Osteogenesis via Targeting miR-378 Negatively Regulated Suppressor of Fused (Sufu). *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 331. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02390-x>
 - [25] 祁彩虹, 李丽, 廖璞. 血清外泌体 miRNA-21、miRNA-214 联合检测在骨质疏松症诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1203-1207.
 - [26] Han, J., Nie, M., Chen, C., Cheng, X., Guo, T., Huangfu, L., *et al.* (2022) SDCBP-AS1 Destabilizes β -Catenin by Regulating Ubiquitination and SUMOylation of hnRNP K to Suppress Gastric Tumorigenicity and Metastasis. *Cancer Communications*, **42**, 1141-1161. <https://doi.org/10.1002/cac.2.12367>