

长链非编码 RNA 与骨质疏松

https://doi.org/10.12307/2022.921 亢腾¹, 蓝奉军², 覃浩², 刘钢^{1,2}

投稿日期: 2021-11-25

采用日期: 2022-01-29

修回日期: 2022-02-26

在线日期: 2022-03-15

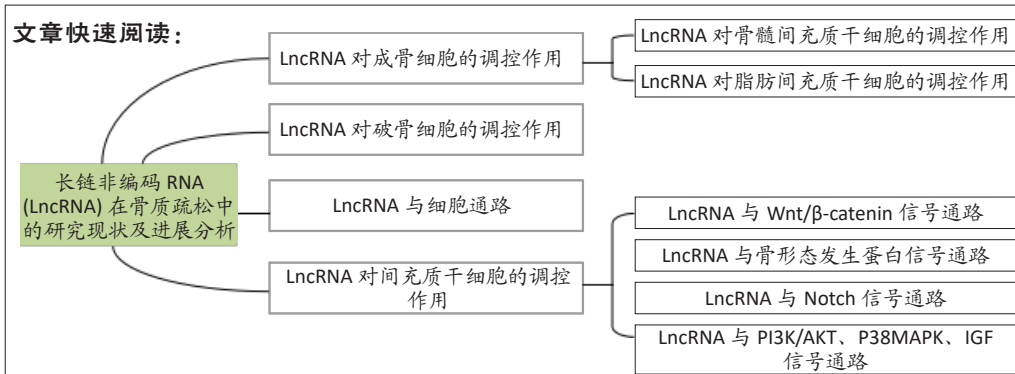
中图分类号:

R459.9; R318; R336

文章编号:

2095-4344(2022)32-05242-07

文献标识码: A



文题释义:

长链非编码RNA: 是一种长度超过200 nt的非编码RNA, 参与广泛的细胞机制调节, 从基因表达到蛋白质翻译和稳定性的几乎所有方面。最近的研究表明, 长链非编码RNA在细胞分化、细胞系选择、器官发生和组织稳态中发挥关键作用。此外, 长链非编码RNA还参与了癌症、心血管疾病、骨坏死、骨质疏松等多种疾病的发生发展, 因此可能为上述疾病提供新的生物标志物和药物靶点。

骨质疏松: 是一种常见的代谢性骨病, 受遗传和环境因素的影响, 增加了骨脆性和骨折的风险, 从而严重影响患者的生活质量, 目前治疗骨质疏松的药物多为骨吸收抑制剂, 由于价格高、注射不便、疗效差, 治疗效果有限, 重要的是要开发新的治疗方法和预防措施。

摘要

背景: 近年来的研究发现, 长链非编码RNA分子水平的表达与骨质疏松症的发生发展密切相关, 并在其中扮演着重要角色, 但其潜在的分子机制尚未阐明。

目的: 综述长链非编码RNA在骨质疏松发生发展中的作用和机制, 为长链非编码RNA在骨质疏松预防和诊疗中提供一个新思路 and 途径。

方法: 检索PubMed数据库、中国知网数据库、万方数据库, 以“长链非编码RNA, 骨质疏松, 间充质干细胞, 成骨细胞, 破骨细胞, 细胞通路”为中文检索词, 以“long non-coding RNA, osteoporosis, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclast, cellular pathways”为英文检索词, 排除陈旧、重复以及可信度低的观点, 将检索到的文献进行归纳、总结、分析, 选取59篇文章。

结果与结论: ①长链非编码RNA可以通过促进骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞的成骨分化和抑制其成脂分化来参与骨质疏松症的防治; ②长链非编码RNA可以促进成骨细胞分化和抑制破骨细胞增殖来影响骨质疏松的发生发展; ③长链非编码RNA的调节作用将引起成骨相关细胞通路的激活或抑制, 从而改变靶基因表达来参与骨质疏松的进程; ④因此, 对长链非编码RNA在骨质疏松发病机制中的研究有助于为骨质疏松的早期防治和临床治疗提供一个新思路和方法。

关键词: 长链非编码RNA; 骨质疏松; 间充质干细胞; 成骨细胞; 破骨细胞; 细胞通路

Long non-coding RNA and osteoporosis

Kang Teng¹, Lan Fengjun², Qin Hao², Liu Gang^{1,2}

¹Department of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ²School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Kang Teng, Master candidate, Department of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Corresponding author: Liu Gang, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, it has been found that the expression of long non-coding RNA molecules is closely related to the occurrence and development of osteoporosis and plays an important role in it. However, the underlying molecular mechanism has not yet been clarified.

OBJECTIVE: To review the role and mechanism of long non-coding RNA in the occurrence and development of osteoporosis, in an attempt to provide a new idea and approach for long non-coding RNA in the prevention and treatment of osteoporosis

METHODS: PubMed, CNKI, and WanFang databases were searched for relevant literature using the keywords of “long non-coding RNA, osteoporosis, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclasts, cellular pathways” in English and Chinese. Fifty-nine articles were enrolled for further analysis after excluding obsolete, repetitive and unreliable literature.

¹ 贵州医科大学附属医院骨科, 贵州省贵阳市 550004; ² 贵州医科大学临床医学院, 贵州省贵阳市 550004

第一作者: 亢腾, 男, 1998年生, 贵州省毕节市人, 汉族, 贵州医科大学在读硕士, 规培医师, 主要从事骨质疏松方面的研究。

通讯作者: 刘钢, 博士, 主任医师, 贵州医科大学附属医院骨科, 贵州省贵阳市 550004; 贵州医科大学临床医学院, 贵州省贵阳市 550004

https://orcid.org/0000-0002-5164-7803 (亢腾)

基金资助: 贵州省科技局基础研究计划 (J-2019-41), 项目负责人: 刘钢

引用本文: 亢腾, 蓝奉军, 覃浩, 刘钢. 长链非编码 RNA 与骨质疏松 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(32):5242-5248.



RESULTS AND CONCLUSION: Long non-coding RNAs can be involved in the prevention and treatment of osteoporosis by regulating and inhibiting the osteogenic differentiation of bone marrow and adipose mesenchymal stem cells. Long non-coding RNAs can promote osteoblasts and inhibit the proliferation of osteoclasts to influence the occurrence and development of osteoporosis. The regulation of long non-coding RNAs induces the activation or inhibition of osteoblast-related cellular pathways, thus altering the expression of target genes to participate in the procession of osteoporosis. Therefore, further studies on the role of long non-coding RNA in the pathogenesis of osteoporosis are helpful to provide a new idea and method for the early prevention and clinical treatment of osteoporosis.

Key words: long non-coding RNA; osteoporosis; mesenchymal stem cell; osteoblast; osteoclast; cellular pathway

Funding: the Basic Research Program of Science and Technology Bureau of Guizhou Province, No. J-2019-41 (to LG)

How to cite this article: KANG T, LAN FJ, QIN H, LIU G. Long non-coding RNA and osteoporosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(32):5242-5248.

0 引言 Introduction

骨质疏松症主要是骨代谢过程中各种因素引起的成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收失衡,导致骨质本身单位体积内的骨量减少、骨微结构损坏,骨脆性增加、轻微暴力极易发生骨折为特征的全身代谢性骨病^[1]。随着老龄化社会的到来,骨质疏松症已成为最常见的公共健康问题,主要引起疼痛、骨折、脊柱变形、心理变化等并发症,严重威胁人类的健康,是骨科领域治疗的难点,也是医学界研究的热点之一^[2]。根据目前的研究发现,骨质疏松症常好发于绝经后的女性和老年男性,伴随着逐年增长的患病数量、高额的治疗费用以及严重并发症的发生,给家庭和社会带来沉重的负担。目前治疗骨质疏松症的主要途径是应用双膦酸盐抑制骨吸收,但由于药物的不良反应大和疗效有限,如双膦酸盐相关的颌骨坏死以及老年患者的依从性差,治疗效果并不乐观^[3]。因此,进一步探索骨质疏松症的发病机制及其早期的防治方法迫在眉睫。

随着对长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)研究的进展,发现lncRNA不仅参与了骨质疏松症的病理生理过程,而且参与了人类多种疾病的发生发展。lncRNA是一种长度超过200 nt的非编码RNA,存在多种外显子转录,但多数不能被翻译成蛋白质,参与调控细胞分化和基因表达等多种生物学过程,在转录调控、翻译修饰和表观遗传学修饰等水平上参与靶基因的调控^[4]。lncRNA编码基因的突变、过表达或缺失与人类许多骨病密切相关,包括骨肿瘤、骨关节炎、骨坏死、骨质疏松等^[5]。大量研究表明,lncRNA在骨质疏松症发生发展机制中发挥重要的调控作用,参与了多种生理病理过程,如细胞增殖、分化、凋亡、抗氧化应激、细胞迁移等^[6]。该文章重点综述lncRNA与骨质疏松症的关系,以及其对骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞和细胞通路的影响,以期探讨骨质疏松症的发病机制和防治方法提供一个新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一、三作者在2021年10月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2012年1月至2021年12月。

1.1.3 检索数据库 中文数据库:中国知网数据库、万方数据库;英文数据库:PubMed数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词:长链非编码RNA,骨质疏松,间充质干细胞,成骨细胞,破骨细胞,细胞通路。英文检索词:long non-coding RNA, osteoporosis, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclast, cellular pathways。

1.1.5 检索文献类型 学位论文、研究原著、综述。

1.1.6 检索策略 长链非编码RNA AND 骨质疏松 OR 间充质干细胞 OR 成骨细胞 OR 破骨细胞 OR 细胞通路[主题]。long non-coding RNA AND osteoporosis AND mesenchymal stem cells OR osteoblasts OR osteoclast OR cellular pathways[Title/Abstract]。

1.1.7 检索文献量 中文文献48篇,英文文献400篇。

1.2 纳入标准 ①文章内容需与lncRNA、骨质疏松、间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞、细胞通路相关的文献;②论据详尽且论点可靠的文献;③优先选择近5年发表或在权威杂志上发表的文献。

1.3 排除标准 ①与题目内容不一致的文献;②内容较陈旧、结论重复和可信度较低的文章。

1.4 资料整合 共检索到448篇相关文献,其中排除390篇,实际纳入59篇,中文0篇,英文59篇,见图1。



图1 | 检索流程图

2 结果 Results

2.1 lncRNA对间充质干细胞的调控作用 间充质干细胞具有多向分化和无限增殖潜能,包括胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、滑膜间充质干细胞等^[7]。间充质干细胞在特定诱导条件下可以分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、支持造血的基质细胞等多种组织细胞^[8]。间充质干细胞已广泛应用于组织工程和再生医学领域,目前,lncRNA通过调控骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞在骨质疏松症发生机制中的研究相对较多。

2.1.1 lncRNA对骨髓间充质干细胞的调控作用 骨髓间充质干细胞向成骨细胞谱系分化是预防骨质疏松发生和形成的基础,骨髓间充质干细胞分化受到来自细胞外环境的机械信号和分子信号等多种信号的精确调控,主要体现在转录和转录后水平^[9-10]。近年来研究证实,lncRNA已成为骨髓间充质干细胞成骨过程中有前途的新型调节因子。ZHANG等^[11]采用人全转录组芯片对人骨髓间充质干细胞成骨分化过程中编码和非编码转录本表达谱和功能网络分析进行了研究,发现其中785个lncRNA显著上调,623个lncRNA显著下调,这揭示了lncRNA在骨髓间充质干细胞定向分化方向中可能起着非同一般的调节作用。XIAO LING等^[12]研究发现lncRNA H19在绝经后骨质疏松症患者中明显下调,而低表达H19则可以通过上调miR-19b-3p水平抑制骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化,从而加剧骨质疏松,这揭示了H19在绝经后骨质疏松症中的重要作用。除此之外,lncRNA Bmncr还可以通过调节细胞外基质蛋白、纤维调节蛋白和激活骨形态发生蛋白2(BMP2)信号通路来调控骨髓间充质干细胞的成骨生态位,并作为支架促进转录共激活因子TAZ和ABL酪氨酸激酶的相互作用,转录共激活因子TAZ可参与Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2,

RUNX2)/ 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 转录复合物的组装, 从而促进骨髓间充质干细胞成骨分化和抑制其成脂分化^[13]。骨髓间充质干细胞在一定的诱导条件下也能够分化为脂肪细胞, 而脂肪的形成与骨形成呈反比关系, 成骨和成脂分化之间的不平衡容易引发骨质疏松症, 所以抑制 PPAR γ 等成脂因子可能有利于骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化而不是向脂肪细胞谱系分化^[14]。亮氨酸拉链蛋白 (GILZ) 是主要成脂因子 PPAR γ 2 的抑制剂, 可以通过抑制 PPAR γ 2 启动子上的 CCAAT/ 增强子结合蛋白 (C/EBP) 元件参与抑制 PPAR γ 2 启动子的转录^[15]。SHANG 等^[16] 发现过表达 LncRNA tcon00041960 不仅靶向调控 miR-204-5p 增加成骨因子 RUNX2 的表达, 促进成骨分化, 并且还可以靶向调控 miR-125a-3p 增加亮氨酸拉链蛋白的水平, 由此阻止骨髓间充质干细胞向脂肪分化, 这可能有助于延缓骨质疏松的进程。人同源框 a5(Hoxa5) 基因能促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化, 最近研究表明, LncRNA Xist 可能通过增加人同源框 a5 的表达水平形成衰老性骨质疏松^[17]。此外, LncRNA ENST000563492 还可以通过增加骨髓间充质干细胞成骨分化过程中血管内皮生长因子的表达, 改善成骨-血管生成耦合过程, 在体内促进骨髓间充质干细胞成骨预防骨质疏松^[18]。此类有关骨质疏松症的研究还有很多, 这些结果增加了对 LncRNA 功能网络的认识, 其能通过影响骨髓间充质干细胞的生物学特性来调控骨质疏松症疾病。

2.1.2 LncRNA 对脂肪间充质干细胞的调控作用 脂肪间充质干细胞具有分化为成骨细胞和脂肪细胞等多种细胞系的能力, 因此具有治疗骨质疏松的潜力。目前, 在脂肪间充质干细胞多向分化中 LncRNA 的研究还很有限。LI 等^[19] 研究发现 LncRNA MEG3 可以通过靶向调控 miR-140-5p 抑制人脂肪间充质干细胞成脂分化进而抑制骨质疏松症的发生。LncRNA HIF1A-AS2 可海绵化 miR-665, 从而上调白细胞介素 6 激活磷酸肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路, 加速脂肪间充质干细胞的成骨过程^[20]。在脂肪间充质干细胞成骨分化中 LncRNA PCAT1 和 Toll 样受体 4 表达水平上调, LncRNA PCAT1 负调控 miR-145-5p, 通过激活 Toll 样受体信号通路, 间接上调 Toll 样受体 4(TLR4) 的表达, 促进人脂肪间充质干细胞成骨分化^[21]。JIN 等^[22] 发现在人脂肪间充质干细胞成骨分化过程中 LncRNA MIAT 的表达明显下调, 体外敲除 LncRNA MIAT 可显著促进人脂肪间充质干细胞成骨分化, 其机制可能是敲低 LncRNA MIAT 可以抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平进而促进脂肪间充质干细胞成骨分化。

综上所述, LncRNA 可以通过调节骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞向成骨方向分化和抑制其成脂分化来参与骨质疏松症的防治, 见表 1。

2.2 LncRNA 对成骨细胞的调控作用 成骨细胞主要来源于间充质干细胞, 并合成复杂的细胞外基质, 包括骨钙素、碱性磷酸酶和 I 型胶原蛋白等, 随后沉积并矿化形成新骨^[23], 调节和影响骨的形成和重建过程。成骨细胞数量减少和功能降低均会使骨密度下降, 导致骨质疏松症的发生。因此, 骨质疏松症等代谢性骨病最重要的预防和治疗方式便是诱导间充质干细胞向成骨细胞分化和增加成骨细胞的活力。大量的研究表明, LncRNA 在成骨细胞的增殖、分化、凋亡中发挥着重要的调节作用。

LncRNA 根据功能在成骨细胞中可大致分为两类: ①促进成骨, 如 SUN 等^[24] 发现 Lnc-ob1 在成骨细胞中表达丰富, 在成骨形成过程中表达上调, 并通过上调成骨特异性转录因子 Osterix 调节小鼠成骨细胞活性和骨形成率, 在成骨细胞中特异性过表

表 1 | LncRNA 对间充质干细胞的调控作用

LncRNA	表达水平	细胞模型	目标分子和途径	作用效果	参考文献	发表时间
LncRNA H19	低表达	BMSCs	miR-19b-3p	抑制成骨分化 促骨质疏松	[12]	2020 年
LncRNA Bmncr	高表达	BMSCs	BMP2, TAZ, ABL	促进成骨分化 抑制成脂分化	[13]	2018 年
LncRNA tcon00041960	高表达	BMSCs	miR-204-5p, miR-125a-3p, RUNX2, GILZ	促进成骨分化 抑制成脂分化	[16]	2018 年
LncRNA Xist	高表达	BMSCs	Hoxa5	促进成脂分化和 形成骨质疏松	[17]	2020 年
LncRNA ENST000563492	高表达	BMSCs	VEGF	增加成骨-血管 生成耦合, 促成 骨分化	[18]	2020 年
LncRNA MEG3	高表达	ADSCs	miR-140-5p	抑制成脂分化进 而预防骨质疏松	[19]	2017 年
LncRNA HIF1A-AS2	高表达	ADSCs	PI3K/Akt	促进成骨分化	[20]	2018 年
LncRNA PCAT1	高表达	ADSCs	TLR4	促进成骨分化	[21]	2018 年
LncRNA MIAT	低表达	ADSCs	TNF- α	促进成骨分化	[22]	2018 年

表注: BMSCs 为骨髓间充质干细胞; ADSCs 为脂肪间充质干细胞; BMP2 为骨形态发生蛋白 2; TAZ 为转录共激活因子; ABL 为酪氨酸激酶; RUNX2 为 runt 相关转录因子 2; GILZ 为亮氨酸拉链蛋白; Hoxa5 为同源框 a5 基因; VEGF 为血管内皮生长因子; PI3K/AKT 为磷酸肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B; TLR4 为 Toll 样受体 4; TNF- α 为肿瘤坏死因子 α

达 Lnc-ob1 可以抵抗卵巢切除诱导的小鼠骨质疏松症, 这也许是应用成骨细胞治疗骨质疏松症的药物靶点。YANG 等^[25] 研究发现骨髓间充质干细胞来源外泌体 LncRNA MALAT1 能够通过 miR-34c 结合, 促进成骨细胞中富含 AT 序列特异性结合蛋白 2(SATB2) 蛋白的表达, 从而增强骨质疏松小鼠成骨细胞的活性, 而沉默 LncRNA MALAT1 则降低了成骨细胞的活性和矿化结节的数量。WANG 等^[26] 发现机械负荷的增加可以促进骨形成, 在流体剪切应力作用下, LncRNA TUG1 可以上调成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1) 的表达, 从而促进成骨细胞增殖, 抑制成骨细胞凋亡。②抑制成骨, YIN 等^[27] 研究发现一种新型的 LncRNA AKO16739, 敲低 LncRNA AKO16739 可以上调成骨因子 RUNX2 的表达, 从而促进转录因子 TCF7/LEF1 的表达和活性来促进成骨细胞分化和骨形成。LncRNA WT1-AS 在骨质疏松患者血浆中表达上调, 过表达 LncRNA WT1-AS 可导致凋亡基因 p53 表达升高, 而 P53 是人体一种重要的抑癌基因, 与细胞周期的调控、DNA 的修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能相关, 二者相互作用共同调控成骨细胞凋亡^[28], LncRNA-ANCR 在绝经后骨质疏松症患者中表达增加, 沉默 LncRNA-ANCR 可减少其与 zeste 同源物增强子 2 (EZH2) 的结合, 增加 RUNX2 基因的表达, 显著提高成骨细胞增殖、碱性磷酸酶活性, 从而使成骨细胞增殖能力更高, 钙沉积更稳定^[29]。I 型胶原 α 1 与 α 2 的比例 (2 : 1) 是维持正常骨微结构所必需的, 此比例的改变会引起胶原同质三聚体的形成和骨骼微结构的恶化, 过表达 LncRNA AWPPH 导致成骨细胞中 I 型胶原 α 1 下调而 I 型胶原 α 2 上调, 使 I 型胶原 α 1 与 α 2 的比值低于 2 : 1, 从而致使骨质疏松症的发生^[30]。

2.3 LncRNA 对破骨细胞的调控作用 骨质疏松症的发生与破骨细胞的活性增强息息相关, 破骨细胞是起源于单核 / 巨噬细胞前体细胞的多核细胞, 其可分泌盐酸和蛋白水解酶, 形成骨吸收陷窝, 病理状态下其可溶解骨矿物质并消化骨基质导致骨质疏松和骨破坏^[31]。NF- κ B 配体受体激活因子 (receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand, RANKL) 和巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 是单核 / 巨噬细胞前体细胞向破骨细胞分化的 2 个重要的调控因子, RANKL 受体 (RANK) 是位于破骨细胞表面的肿瘤坏死因子受体超家族成员, RANKL 通过结合并激活其受体

RANK 来促进破骨细胞分化^[32]。研究表明, 雌激素缺乏、免疫学疾病和恶性骨紊乱能够激活 RANKL/RANK 通路, 从而促进破骨细胞分化, 最终导致骨质疏松症的发生^[33]。LncRNA 可以通过 RANKL/RANK 通路调节破骨细胞的增殖、分化、凋亡, 从而调控骨质疏松症。LING 等^[34]发现 LncRNA-MIRG 在破骨细胞中表达上调, 其可以作为分子海绵通过调节 miR-1897 对活化 T 细胞核因子 (NFATc1) 的抑制作用, 促进破骨细胞生成和骨吸收, 从而导致骨质疏松症。NF-κB 家族包括 p50、p52、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel, 抑制 NF-κB 信号通路需要抑制 IKBs 蛋白, 包括 IKBα、IKBβ 和 IKBε^[35]。LncRNA HOTAIRM1 可以通过抑制 p65 和 IKBα 的磷酸化, 减弱 RANKL 介导的磷酸化 p65 和 IKBα 的增强, 表明 LncRNA HOTAIRM1 能够通过灭活 NF-κB 通路促进成骨分化和抑制破骨细胞分化, 预防骨质疏松症^[36]。骨保护素是 RANKL 的天然拮抗剂, 可抑制 RANKL 与其受体 RANK 的结合, 从而阻断破骨细胞前体向成熟破骨细胞分化^[37], CHE 等^[38]首次发现 RANKL 可以诱导 LncRNA MALAT1 的表达, LncRNA MALAT1 敲低可逆转 RANKL 诱导的细胞生长抑制和细胞周期阻滞, 并且还可以上调骨保护素的表达进而促进成骨分化。LncRNA-NONMMUT037835.2 可抑制破骨细胞分化, 而下调 LncRNA-NONMMUT037835.2 促进破骨细胞形成和融合, 进一步的研究表明, LncRNA-NONMMUT037835.2 可能通过负向调节 RANK 表达, 抑制 NF-κB/MAPK 信号通路来调节破骨细胞的形成^[39]。

以上这些研究结果都有助于更好地理解 LncRNA 与成骨细胞和破骨细胞相互作用在骨质疏松症形成中的分子机制, 见表 2。

表 2 | LncRNA 对成骨细胞和破骨细胞的调控作用

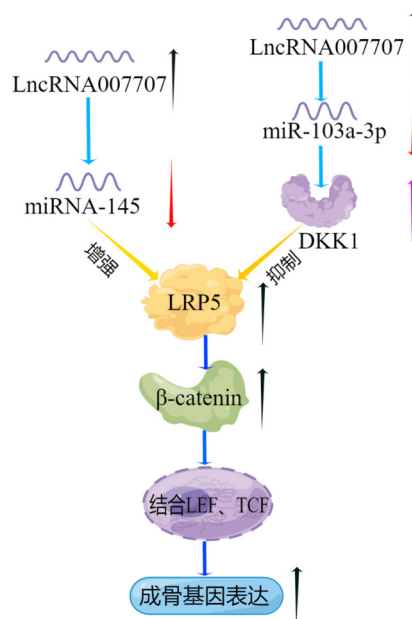
LncRNA	表达水平	细胞模型	目标分子和途径	作用效果	参考文献	发表时间
Lnc-ob1	高表达	OB	Osterix	增强成骨细胞活性和增加骨形成	[24]	2019 年
LncRNA MALAT1	高表达	OB	miR-34c, SATB2	增强成骨细胞活性	[25]	2019 年
LncRNA TUG1	高表达	OB	miR-34a, FGFR1	促进成骨细胞增殖, 抑制细胞凋亡	[26]	2021 年
LncRNA AK016739	低表达	OB	RUNX2	促进成骨细胞分化和骨形成	[27]	2019 年
LncRNA WT1-AS	高表达	OB	P53	促进成骨细胞凋亡	[28]	2021 年
LncRNA-ANCR	低表达	OB	EZH2, RUNX2	提高成骨细胞增殖能力、碱性磷酸酶活性	[29]	2019 年
LncRNA AWPPH	高表达	OB	Collagen I	使成骨细胞微结构恶化	[30]	2020 年
LncRNA-MIRG	高表达	OC	miR-1897, NFATc1	促进破骨细胞生成和骨吸收	[34]	2019 年
LncRNA HOTAIRM1	高表达	OC	NF-κB	抑制破骨细胞生成和增加成骨标志物表达	[36]	2021 年
LncRNA-NONMMUT037835.2	高表达	OC	NF-κB/MAPK	促进破骨细胞形成和融合	[39]	2020 年

表注: OB 为成骨细胞; Osterix 为成骨特异性转录因子; SATB2 为富含 AT 序列特异性结合蛋白 2; FGFR1 为成纤维细胞生长因子受体 1; RUNX2 为 runt 相关转录因子 2; EZH2 为 zeste 同源物增强子 2; Collagen I 为 I 型胶原蛋白; OC 为破骨细胞; NFATc1 为活化 T 细胞核因子; NF-κB 为核因子 κB; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶

2.4 LncRNA 与细胞通路

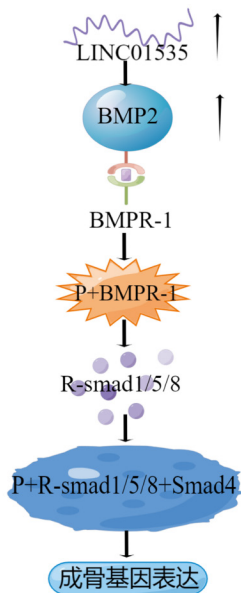
- LncRNA 与 Wnt/β-catenin 信号通路
- LncRNA 与骨形态发生蛋白信号通路
- LncRNA 与 Notch 信号通路
- LncRNA 与 PI3K/AKT、P38MAPK、IGF 信号通路

2.4.1 LncRNA 与 Wnt/β-catenin 信号通路 在经典的 Wnt/β-catenin 信号通路中, Wnt 蛋白与卷曲蛋白 (Frizzled) 的氨基端和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6) 结合, 抑制 β-catenin 磷酸化, 导致细胞内的 β-catenin 水平升高并进入细胞核与转录因子淋巴增强因子 (lymphoid enhance factor, LEF)/T 细胞因子 (T-cell Factor, TCF) 结合, 最终诱导相关成骨靶基因的表达^[40]。LncRNA 能够通过 Wnt/β-catenin 信号通路发挥其骨代谢的调控作用, 如 LncRNA00707 通过靶向调控 miR-145 上调 LRP5 的表达, 激活 Wnt/β-catenin 通路促进人骨髓间充质干细胞的成骨分化^[41]。上调的 LncRNA00707 同时也可以通过靶向 miR-103a-3p 增加 DKK1 的水平, DKK1 是一种有效的 LRP5/6 拮抗剂, 可抑制 Wnt 信号通路, 从而抑制成骨相关基因的表达, 见图 2^[42]。WANG 等^[43]发现在骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 LncRNA DANCR 的表达水平降低, 而 CTNNB1 的 mRNA 和蛋白水平均升高, CTNNB1 编码 β-catenin 的基因, 从而激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进成骨分化, 预防骨质疏松症。LIU 等^[44]报道了在骨质疏松症患者来源骨髓间充质干细胞中 LncRNA SNHG14 表达显著下调, 过表达 LncRNA SNHG14 促进成骨分化, 其可能是通过下调 Wnt1 诱导信号通路蛋白 2 (WISP2) 轴加速了骨质疏松症的进展。



图注: DKK1 为分泌型糖蛋白 Dickopf-1; LRP5 为低密度脂蛋白受体相关蛋白 5; β-catenin 为 β 连环蛋白; LEF 为转录因子淋巴增强因子; TCF 为 T 细胞因子
图 2 | LncRNA00707 促进成骨分化的机制

2.4.2 LncRNA 与骨形态发生蛋白信号通路 骨形态发生蛋白是一类重要的分泌型骨诱导蛋白, 属于转化生长因子超家族的一员, 骨形态发生蛋白在许多细胞调控过程中发挥重要作用, 包括骨和软骨细胞的分化和形成^[45]。迄今为止, 已在哺乳动物身上发现超过 20 多种骨形态发生蛋白配体, 其中骨形态发生蛋白 1, 2, 4, 6, 7, 9 在间充质干细胞分化中研究较为广泛, 且不同的配体对受体的亲和性不同^[45]。LINC01535 能够增加骨形态发生蛋白 2 的表达水平, 骨形态发生蛋白 2 配体可以与 II 型受体结合, 进而磷酸化 I 型受体, I 型受体磷酸化下游的 R-Smads (Smad1/5/8 复合体), 细胞质中磷酸化的 R-Smads 与 Smad4 结合形成转录复合物, 转位进入核内上调成骨相关基因表达, 见图 3^[46]。低水平的 LncRNA UCA1 能够上调成骨细胞中骨形态发生蛋白 2、Smad1/5/8 和 Runx2 蛋白的表达, 从而促进成骨细胞



图注：BMP2 为骨形态发生蛋白 2；BMPR- I 为骨形态发生蛋白 I 型受体；P 为磷酸化；BMPR- I 为骨形态发生蛋白 I 型受体；R-Smads 为 Smad1/5/8 复合体

图 3 | LINC01535 促进成骨分化的机制

的增殖、分化^[47]。在骨质疏松症患者中骨形态发生蛋白 1 相对低表达，骨形态发生蛋白 1 被证明是 miR-29b-3p 的靶 mRNA，LncRNA NEAT1 可调控 miR-29b-3p-BMP1 轴促进成骨分化，进而防治骨质疏松^[48]。

2.4.3 LncRNA 与 Notch 信号通路 Notch 是调节细胞生命进程的保守信号受体，在调节细胞增殖、分化、迁移及凋亡等方面具有重要作用^[49]。哺乳动物中 Notch 受体有 4 种亚型，配体分别为 Delta1, 3, 4 及 Jagged1, 2，当 Notch 受体与配体结合后，分别在 TAGE 及 γ -分泌酶的作用下水解释放 Notch 胞内活性片段 (NICD)，NICD 向细胞核内转移激活并启动下游靶基因的表达^[50]。LncRNA Rmst 通过拮抗 Notch 信号通路，在 BMP9/Smad 诱导的间充质干细胞成骨分化中发挥重要的中介作用，沉默 LncRNA Rmst 可下调 Notch 受体和配体的表达，并抑制了骨形态发生蛋白 9 诱导的成骨、成软骨和成脂分化，而激活的 Notch 突变体可有效逆转这一过程^[51]。LncRNA HCG18 在骨质疏松症患者中表达升高，LncRNA HCG18 促进 NOTCH1 的表达从而抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化，慢病毒介导 HCG18 敲低可缓解后肢去负荷小鼠诱导的骨量丢失^[52]。YU 等^[53] 研究发现骨质疏松症患者骨和血清样本中的 LncRNA FTX 表达受到抑制，而 miR-137 表达则显著升高，下调的 LncRNA FTX 通过靶向 miR-137 抑制 Notch1 信号通路的激活，促进破骨细胞的形成，抑制成骨分化。

2.4.4 LncRNA 与 PI3K/AKT、P38MAPK、IGF 信号通路 PI3K/AKT 是参与调控细胞增殖、死亡和存活的重要信号通路，LncRNA AK023948 可通过 PI3K/AKT 信号通路调节雌激素缺乏相关性骨质疏松大鼠成骨细胞 AKT 磷酸化水平，从而调节成骨细胞增殖^[54]。MAPK 信号通路在骨质疏松症骨代谢异常中起重要调节作用，LncRNA AK125437 通过激活 MAPK 信号通路促进破骨细胞的增殖和分化，最终加剧骨质疏松症^[55]。胰岛素样生长因子 1 是生长发育中的重要因子，与矿化相关基因如碱性磷酸酶、骨钙蛋白、I 型胶原蛋白的表达密切相关，LncRNA H19 可以减轻 miR-185-5p 对胰岛素样生长因子 1 的抑制，从而增强成骨细胞基质矿化^[56]。此外，在某些信号通路如 Hedgehogs 通路中 LncRNA 的作用尚未得到研究。

以上研究发现，多种信号通路共同介导和影响骨质疏松，见表 3，并且这些信号通路不仅仅是单一的发挥作用，而是与其他信号通路共同协作组成复杂的调控网络。常见的细胞信号通路包括 Wnt/ β -catenin、BMP、Notch、PI3K/AKT、P38 MAPK、IGF 等。LncRNA 的调节作用将引起上述细胞通路的激活或抑制，从而改变靶基因表达来参与骨质疏松症的进程。

表 3 | LncRNA 与细胞通路在骨质疏松症中的作用

LncRNA	细胞模型	信号通路	作用效果	参考文献	发表时间
LncRNA 00707	BMSCs	Wnt/ β -catenin	抗骨质疏松	[41]	2020 年
LncRNA DANCR	HBMSCs	Wnt/ β -catenin	促骨质疏松	[43]	2020 年
LncRNA SNHG14	HBMSCs	Wnt/ β -catenin	抗骨质疏松	[44]	2021 年
LncRNA 01535	HBMSCs	BMP2	抗骨质疏松	[46]	2020 年
LncRNA UCA1	OB	BMP2	促骨质疏松	[47]	2019 年
LncRNA NEAT1	HBMSCs	BMP1	抗骨质疏松	[48]	2019 年
LncRNA Rmst	MSCs	Notch	抗骨质疏松	[51]	2019 年
LncRNA HCG18	BMSCs	Notch1	促骨质疏松	[52]	2020 年
LncRNA FTX	OC	Notch1	抗骨质疏松	[53]	2020 年
LncRNA AK023948	OB	PI3K/AKT	抗骨质疏松	[54]	2020 年
LncRNA AK125437	OC	P38MAPK	促骨质疏松	[55]	2020 年
LncRNA H19	OB	IGF	抗骨质疏松	[56]	2019 年

表注：BMSCs 为骨髓间充质干细胞；HBMSCs 为人骨髓间充质干细胞；MSCs 为间充质干细胞；OC 为破骨细胞；OB 为成骨细胞；PI3K/AKT 为磷酸肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B；P38 MAPK 为 p38 丝裂原活化蛋白激酶；IGF 为胰岛素样生长因子

3 小结与展望 Conclusions and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 骨质疏松是一种系统性、进行性骨骼疾病，影响全球超过 2 亿人，相关的骨折发生率超过每年 900 万例次^[57]。目前，在骨质疏松发病机制中 LncRNA-miRNA-mRNA 构建的竞争性内源性 RNA 调控骨髓间充质干细胞分化方向是近年来研究的热点，也产生众多可喜的研究成果。然而，作为非编码 RNA 之一的环状 RNA(circRNA) 也可以通过竞争性结合目标 miRNA 上的结合位点，抑制 miRNA 与靶标的结合发挥分子海绵作用，参与骨质疏松的进程^[58]。例如，在成骨过程中，circRNA_0016624 报道通过激活 miR-98，增强骨形态发生蛋白 2 的表达，已知骨形态发生蛋白 2 在诱导成骨分化中发挥重要作用，因此 circRNA_0016624 能够促进成骨细胞分化^[59]。尽管目前对 circRNA 的报道较少，但与线性的 LncRNA 相比，环状的 circRNA 具有很高的稳定性。因此，circRNA 在骨质疏松发病过程的作用机制值得深入研究。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 在这篇综述中强调了 LncRNA 在骨质疏松症中重要的调节作用，如调控骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞分化方向、成骨细胞和破骨细胞的增殖和凋亡、成骨相关通路的激活和抑制，最终导致和预防骨质疏松。

3.3 综述的局限性 LncRNA 在各个水平的基因表达中均发挥着不同的作用，LncRNA 可参与染色体的沉默、基因组印记以及染色质的修饰、转录激活、转录干扰、核内运输、表观遗传等多种重要的调控过程，这些调控方式在骨质疏松等多种生物学过程中可能也发挥关键的调节作用，但是文中并没有进行深入探讨。

3.4 综述的重要意义 随着 LncRNA 在骨质疏松症中的调控作用逐渐被揭示，LncRNA 可能成为骨质疏松症诊断、治疗及预后的生物标志物和治疗靶点。

3.5 课题专家组对未来的建议 此外，未来的研究中依旧有许多问题亟需解决：第一，目前 LncRNA 在破骨细胞分化中调控作用的研究远远少于对成骨细胞分化的研究。因此，LncRNA 在破骨细胞形成中的调控作用值得研究者关注；第二，LncRNA 调控骨形成的体内实验相对有限，其作用机制的探索大部分集中在分

子水平和细胞实验, 应加强 LncRNA 在动物模型方面的研究; 第三, 只有少数小样本量的研究评估了 LncRNA 在骨质疏松症中的诊断和预后价值, LncRNA 的研究应逐渐向临床转化; 第四, LncRNA 应用于临床会不会产生毒副作用还需要以后进一步验证。因此, LncRNA 调控骨质疏松病理生理过程中的作用机制和功能意义还有待广大的学者们更进一步探索。

作者贡献: 亢腾负责综述构思设计, 蓝奉军负责文章写作校对, 覃浩参与文献收集、分析总结, 刘钢负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] LI H, XIAO Z, QUARLES LD, et al. Osteoporosis: Mechanism, Molecular Target and Current Status on Drug Development. *Curr Med Chem*. 2021;28(8):1489-1507.
- [2] EL HAGE C, HALLIT S, AKEL M, et al. Osteoporosis awareness and health beliefs among Lebanese women aged 40 years and above. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):771-786.
- [3] JIN F, LI J, ZHANG YB, et al. A functional motif of long noncoding RNA Nron against osteoporosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):3319.
- [4] CHARLES RICHARD JL, EICHORN PJA. Platforms for Investigating LncRNA Functions. *SLAS Technol*. 2018;23(6):493-506.
- [5] LI D, YANG C, YIN C, et al. LncRNA, Important Player in Bone Development and Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(1):50-66.
- [6] GUO Q, GUO Q, XIAO Y, et al. Regulation of bone marrow mesenchymal stem cell fate by long non-coding RNA. *Bone*. 2020;141:115617.
- [7] LI WY, XIONG H. Study on MSCs homing and its research on osteodiseases. *Zhongguo Gu Shang*. 2020;33(7):689-692.
- [8] BAKER N, BOYETTE LB, TUAN RS. Characterization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in aging. *Bone*. 2015;70:37-47.
- [9] CHEN Q, SHOU P, ZHENG C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ*. 2016;23(7):1128-1139.
- [10] YI S, YU M, YANG S, et al. Tcf12, A Member of Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factors, Mediates Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Osteogenic Differentiation In Vitro and In Vivo. *Stem Cells*. 2017;35(2):386-397.
- [11] ZHANG W, DONG R, DIAO S, et al. Differential long noncoding RNA/mRNA expression profiling and functional network analysis during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):30.
- [12] XIAOLING G, SHUAIBIN L, KAILU L. MicroRNA-19b-3p promotes cell proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs by interacting with lncRNA H19. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):11.
- [13] LI CJ, XIAO Y, YANG M, et al. Long noncoding RNA Bmncr regulates mesenchymal stem cell fate during skeletal aging. *J Clin Invest*. 2018;128(12):5251-5266.
- [14] GUO J, REN R, YAO X, et al. PKM2 suppresses osteogenesis and facilitates adipogenesis by regulating β -catenin signaling and mitochondrial fusion and fission. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(4):3976-3992.
- [15] MOTA DE SÁ P, RICHARD AJ, Hang H, et al. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol*. 2017;7(2):635-674.
- [16] SHANG G, WANG Y, XU Y, et al. Long non-coding RNA TCONS_00041960 enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cell by targeting miR-204-5p and miR-125a-3p. *J Cell Physiol*. 2018;233(8):6041-6051.
- [17] CHEN S, LI Y, ZHI S, et al. lncRNA Xist Regulates Osteoblast Differentiation by Sponging miR-19a-3p in Aging-induced Osteoporosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1058-1068.
- [18] OUYANG Z, TAN T, ZHANG X, et al. LncRNA ENST0000563492 promoting the osteogenesis-angiogenesis coupling process in bone mesenchymal stem cells (BMSCs) by functions as a ceRNA for miR-205-5p. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):486.
- [19] LI Z, JIN C, CHEN S, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits adipogenesis and promotes osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via miR-140-5p. *Mol Cell Biochem*. 2017;433(1-2):51-60.
- [20] WU R, RUAN J, SUN Y, et al. Long non-coding RNA HIF1A-AS2 facilitates adipose-derived stem cells (ASCs) osteogenic differentiation through miR-665/IL6 axis via PI3K/Akt signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):348.
- [21] YU L, QU H, YU Y, et al. LncRNA-PCAT1 targeting miR-145-5p promotes TLR4-associated osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(12):6134-6147.
- [22] JIN C, ZHENG Y, HUANG Y, et al. Long non-coding RNA MIAT knockdown promotes osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Cell Biol Int*. 2017;41(1):33-41.
- [23] KIM JM, LIN C, STAVRE Z, et al. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073.
- [24] SUN Y, CAI M, ZHONG J, et al. The long noncoding RNA lnc-ob1 facilitates bone formation by upregulating Osterix in osteoblasts. *Nat Metab*. 2019;1(4):485-496.
- [25] YANG X, YANG J, LEI P, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):8777-8791.
- [26] WANG X, HE J, WANG H, et al. Fluid shear stress regulates osteoblast proliferation and apoptosis via the lncRNA TUG1/miR-34a/FGFR1 axis. *J Cell Mol Med*. 2021;25(18):8734-8747.
- [27] YIN C, TIAN Y, YU Y, et al. A novel long noncoding RNA AK016739 inhibits osteoblast differentiation and bone formation. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):11524-11536.
- [28] WANG C, XIE Q, SUN W, et al. lncRNA WT1-AS is upregulated in osteoporosis and regulates the apoptosis of osteoblasts by interacting with p53. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):734.
- [29] CAI N, LI C, WANG F. Silencing of lncRNA-ANCR Promotes the Osteogenesis of Osteoblast Cells in Postmenopausal Osteoporosis via Targeting EZH2 and RUNX2. *Yonsei Med J*. 2019;60(8):751-759.
- [30] QIAN G, YU Y, DONG Y, et al. LncRNA AWPPH is downregulated in osteoporosis and regulates type I collagen α 1 and α 2 ratio. *Arch Physiol Biochem*. 2020:1-5. doi: 10.1080/13813455.2020.1767150. Online ahead of print.
- [31] CHEN RS, ZHANG XB, ZHU XT, et al. LncRNA Bmncr alleviates the progression of osteoporosis by inhibiting RANML-induced osteoclast differentiation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(21):9199-9206.

- [32] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021; 39(1):19-26.
- [33] HE Y, CHEN Y. The potential role of lncRNAs in osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(3):341-352.
- [34] LING L, HU HL, LIU KY, et al. Long noncoding RNA MIRG induces osteoclastogenesis and bone resorption in osteoporosis through negative regulation of miR-1897. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(23):10195-10203.
- [35] BOYCE BF, XIU Y, LI J, et al. NF-kappaB-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44.
- [36] REN Y, ZHANG K, WANG J, et al. HOTAIRM1 promotes osteogenic differentiation and alleviates osteoclast differentiation by inactivating the NF-kB pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021;53(2): 201-211.
- [37] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):2-11.
- [38] CHE W, DONG Y, QUAN HB. RANKL inhibits cell proliferation by regulating MALAT1 expression in a human osteoblastic cell line hFOB 1.19. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2015;61(1):7-14.
- [39] CHANG Y, YU D, CHU W, et al. LncRNA expression profiles and the negative regulation of lncRNA-NOMMUT037835.2 in osteoclastogenesis. *Bone.* 2020;130:115072.
- [40] LI VS, NG SS, BOERSEMA PJ, et al. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell.* 2012;149(6): 1245-1256.
- [41] CAI WL, ZENG W, LIU HH, et al. LncRNA LINC00707 promotes osteogenic differentiation of hBMSCs through the Wnt/ β -catenin pathway activated by LINC00707/miR-145/LRP5 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(1):18-28.
- [42] LIU J, WU M, FENG G, et al. Downregulation of LINC00707 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating DKK1 via targeting miR-103a-3p. *Int J Mol Med.* 2020;46(3):1029-1038.
- [43] WANG CG, HU YH, SU SL, et al. LncRNA DANCR and miR-320a suppressed osteogenic differentiation in osteoporosis by directly inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Exp Mol Med.* 2020; 52(8):1310-1325.
- [44] LIU ZH, QI DD, LI X, et al. LncRNA SNHG14 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells via regulating miR-185-5p/WISP2 axis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2):605-615.
- [45] LOWERY JW, ROSEN V. The BMP Pathway and Its Inhibitors in the Skeleton. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2431-2452.
- [46] ZHAO Y, CHEN Y, HU X, et al. lncRNA LINC01535 upregulates BMP2 expression levels to promote osteogenic differentiation via sponging miR-3619-5p. *Mol Med Rep.* 2020;22(6):5428-5435.
- [47] ZHANG RF, LIU JW, YU SP, et al. LncRNA UCA1 affects osteoblast proliferation and differentiation by regulating BMP-2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(16):6774-6782.
- [48] ZHANG Y, CHEN B, LI D, et al. LncRNA NEAT1/miR-29b-3p/BMP1 axis promotes osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Pathol Res Pract.* 2019;215(3):525-531.
- [49] KOPAN R, ILAGAN MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell.* 2009;137(2):216-233.
- [50] ZANOTTI S, CANALIS E. Notch and the skeleton. *Mol Cell Biol.* 2010; 30(4):886-896.
- [51] ZHANG Z, LIU J, ZENG Z, et al. LncRNA Rmst acts as an important mediator of BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) by antagonizing Notch-targeting microRNAs. *Aging (Albany NY).* 2019;11(24):12476-12496.
- [52] CHE M, GONG W, ZHAO Y, et al. Long noncoding RNA HCG18 inhibits the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in osteoporosis by targeting miR-30a-5p/NOTCH1 axis. *Mol Med.* 2020;26(1):106.
- [53] YU Y, YAO P, WANG Z, et al. Down-regulation of FTX promotes the differentiation of osteoclasts in osteoporosis through the Notch1 signaling pathway by targeting miR-137. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):456.
- [54] WANG H, ZHAO W, TIAN QJ, et al. Effect of lncRNA AK023948 on rats with postmenopausal osteoporosis via PI3K/AKT signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2181-2188.
- [55] WANG H, LI YK, CUI M, et al. Effect of lncRNA AK125437 on postmenopausal osteoporosis rats via MAPK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2173-2180.
- [56] WU Y, JIANG Y, LIU Q, et al. LncRNA H19 promotes matrix mineralization through up-regulating IGF1 by sponging miR-185-5p in osteoblasts. *BMC Mol Cell Biol.* 2019;20(1):48.
- [57] MURACA M, CAPPARIELLO A. The Role of Extracellular Vesicles (EVs) in the Epigenetic Regulation of Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8682.
- [58] YANG Y, YUJIAO W, FANG W, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis. *Biol Res.* 2020;53(1):40.
- [59] YU L, LIU Y. circRNA_0016624 could sponge miR-98 to regulate BMP2 expression in postmenopausal osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516(2):546-550.

(责任编辑: MZH, ZN, ZJP)