

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.15.011
文章编号: 1005-8982 (2023) 15-0069-07

综述

骨质疏松相关长链非编码RNA的研究进展*

唐星, 刘瑞端

(桂林医学院附属医院 脊柱外科, 广西 桂林 541001)

摘要: 骨质疏松是一种较为常见的全身性骨骼代谢疾病, 受环境和基因的共同影响, 以骨量减少及骨小梁微结构改变为特征, 导致骨脆性增加和骨折风险增高, 给患者的生活质量产生严重的负面影响。随着骨质疏松病因研究的深入, 越来越多的证据表明, 表观遗传修饰可能是遗传和环境因素与骨质疏松之间联系的机制。长链非编码RNA(LncRNA)是一种重要的表观遗传调节因子, 在基因表达调控中发挥着重要的作用, 影响着包括骨代谢在内的多种生物学过程。该文综述LncRNA介导的与骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞相关的骨质疏松机制的最新研究结果, 深入了解LncRNA在骨质疏松中的作用, 为骨质疏松的诊断及治疗提供理论依据。

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

中图分类号: R681

文献标识码: A

Research progress of long non-coding RNAs associated with osteoporosis*

Tang Xing, Liu Rui-duan

(Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University,
Guiling, Guangxi 541001, China)

Abstract: Osteoporosis is a common systemic bone metabolic disease. Influenced by both the environment and genes, it is characterized by reduced bone mass and changes in the microstructure of bone trabeculae, resulting in increased bone fragility and increased risk of fracture, which has a serious negative impact on patients' quality of life. With the further research on the etiology of osteoporosis, more and more evidences suggest that epigenetic modification may be the mechanism of the link between genetic and environmental factors and osteoporosis. Long non-coding RNA (LncRNA) is an important epigenetic regulator, which plays an important role in the regulation of gene expression and affects a variety of biological processes including bone metabolism. This paper reviews the latest research results of LncRNA-mediated osteoporosis mechanism related to bone mesenchymal stem cells, osteoblasts and osteoclasts, and the role of LncRNA in osteoporosis is deeply understood, providing theoretical basis for the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; RNA, long non-coding; bone marrow mesenchymal stem cells; osteoblasts; osteoclasts

人体骨骼代谢是一个相当复杂的过程, 涉及了成骨细胞介导的骨骼形成及破骨细胞介导的骨

质吸收。骨质疏松是一类由骨骼生成功能降低和骨质吸收增加所致的代谢性或全身性骨骼疾病,

收稿日期: 2022-10-19

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260442); 广西自然科学基金(No: 2022JJA140036)

[通信作者] 刘瑞端, E-mail: liuspinesur@163.com; Tel: 15277336369

其特征为骨量减少和骨组织微结构改变,进而导致骨的脆性及骨折风险增加^[1]。研究表明,骨质疏松的发生与许多因素有关,包括遗传和环境因素,如年龄、雌激素水平、后凸畸形等^[2]。上述各种因素主要是影响成骨细胞和破骨细胞的分化和活性。作为一种普遍且复杂的疾病,其发病率随着人口的老齡化而明显上升^[3]。ZENG等^[4]预计到2050年,中国骨质疏松患者人数将达到1.2亿以上。目前,骨质疏松的治疗方式主要包括双膦酸盐、激素替代疗法和免疫治疗等,但这些方法的疗效有限,且存在较多的不良反应,目前还没有高效的抗骨质疏松的治疗方法^[5]。然而,最近的表观遗传学研究提出了治疗骨质疏松的可能性。表观遗传学是指不干扰DNA的碱基序列调控基因组的表达,包含了组蛋白修饰、DNA甲基化、RNA编辑等^[6]。随着研究的深入,越来越多的文献报道显示,长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)与许多疾病的发生、发展密切相关,包括了炎症性疾病、代谢性疾病和癌症^[7]。骨质疏松是一种多因素疾病,与表观遗传学密切相关。作为一类潜在的生物标志物或治疗靶点,LncRNA已经成为了研究热点,吸引了较多临床工作者的兴趣。本文的主要目的旨在阐明LncRNA在骨质疏松发生、发展中的作用,以及其对骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞活性及分化的影响,为探索该病的发病机制和临床治疗潜力提供理论依据。

1 LncRNA简介

LncRNA的全长超过200个碱基,是一类非蛋白质编码转录本。根据基因组相对于编码蛋白质基因的位置,LncRNA分为:①启动子相关长链非编码RNA,②反义长链非编码RNA,③内含子长链非编码RNA,④基因区间的长链非编码RNA,⑤非翻译区长链非编码RNA。大多数LncRNA同时具备进化保守性和物种特异性,虽然跨物种保守性较低,但是却具有多种生物学功能,在多种疾病发生、发展和细胞生理的调控中发挥关键作用^[8]。这些作用通常经由以下4种作用方式完成:转录表达调节、转录后调控、表观遗传修饰和其他调控模式^[9]。LncRNA的异常可能导致疾病的发生。GENG等^[10]通过高通量转录组测序结合生物信

息学分析,鉴定老年骨质疏松患者来源的骨髓间充质干细胞中差异表达的信使RNA(messenger RNA, mRNA)和非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),结果发现,在老年骨质疏松组中,415个mRNA、30个LncRNA和27个小分子RNA(MicroRNA, miRNA)发生了显著变化。

2 LncRNA对骨髓间充质干细胞的调控

骨髓间充质干细胞是一种多能干细胞,拥有自我更新能力及多向分化潜能,被称为“种子细胞”。其在一定的微环境中可被诱导生长发育,可分化成多种细胞类型,包括成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、成肌细胞等^[11]。其增殖活力的降低及成骨活性的下降可能是导致骨质疏松的重要原因,加上骨髓中脂肪组织逐渐增多,矿物质含量逐渐减少,可进一步降低骨密度。骨髓间充质干细胞为再生医学及高龄患者的细胞治疗提供了重要来源。因此,研究骨髓间充质干细胞调控的分子机制具有重要意义。LncRNA与骨髓间充质干细胞的关系见图1。

2.1 LncRNA促进骨髓间充质干细胞成骨分化

LncRNA H19在许多肿瘤中高表达,对骨髓间充质干细胞成骨分化也有一定的影响。LncRNA H19在成骨分化后的第7天表达升高,第14~28天保持较高的水平,说明其对骨髓间充质干细胞的成骨分化过程有着较大的影响^[12]。人体雌激素水平下降与骨质疏松有较为密切的关系。LI等^[13]发现绝经后骨质疏松患者的LncRNA H19和SIRT1表达均明显降低,而miR-532-3p的表达显著升高,并且,雌激素通过LncRNA H19介导的miR-532-3p/SIRT1轴减轻去卵巢手术大鼠的骨质疏松。同样,在骨髓间充质干细胞成骨分化的过程中,LncRNA MSC-AS1和BMP2显著上调;而MSC-AS1和骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)2基因的3'UTR是miR-140-5p的对接点,抑制MSC-AS1可以降低成骨相关基因的表达及削弱骨髓间充质干细胞的矿化能力,但是抑制MSC-AS1和miR-140-5p可以挽救这种抑制效应;因此,MSC-AS1可通过miR-140-5p/BMP2信号轴刺激骨髓间充质干细胞的成骨分化以延缓骨质疏松的进展^[14]。与此相同的是,LncRNA KCNQ1OT1的表达在成骨分化过程中也增加。已知miR-214与BMP2的3'UTR结合,研究发

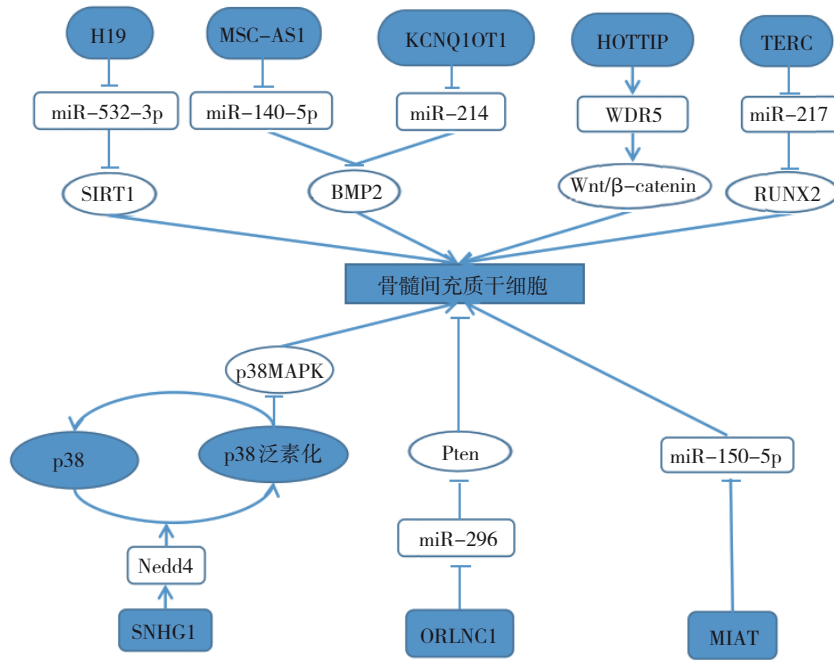


图 1 LncRNA 与骨髓间充质干细胞的关系

现, 通过靶向 miR-214, KCNQ10T1 通过上调 BMP2 表达调节骨髓间充质干细胞的成骨分化^[15]。LIU 等^[16]发现 LncRNA HOTTIP 在骨髓间充质干细胞成骨分化过程中表达上调, 其在几种哺乳动物中具有保守性, 进一步发现敲低 LncRNA HOTTIP 抑制骨髓间充质干细胞成骨分化, 过表达 LncRNA HOTTIP 促进骨髓间充质干细胞成骨分化, 移植 LncRNA HOTTIP 过表达的骨髓间充质干细胞能够促进裸鼠的异位成骨。这提示 LncRNA HOTTIP 具有促进骨髓间充质干细胞成骨分化, 可能在抗骨质疏松发病中发挥作用。为了维持端粒酶的活性, LncRNA TERC (端粒酶 RNA 元件) 提供了模板序列, GAO 等^[17]认为, 上调 TERC 可以靶向 miR-217, 降低其水平, 并间接增加 RUNX2, 从而促进成骨和减少骨质疏松的进展。LI 等^[18]的研究显示, LncRNA BMNCR 可以通过纤维调节蛋白和激活 BMP 途径来调节骨髓间充质干细胞。BMNCR 的缺乏会降低骨量, 而上调 BMNCR 可以刺激骨髓中的骨形成。此外, 其提供了骨形成所需的转录复合物。

2.2 LncRNA 抑制骨髓间充质干细胞成骨分化

LncRNA SNHG1 对肿瘤细胞中的 miRNA 起海绵作用; 同样, LncRNA 在成骨细胞和破骨细胞的分化中也起到关键作用。这些 miRNA 的变化可导致其分化能力丧失, 表明 SNHG1 可能参与骨质疏松^[19]。

SNHG1 的过表达通过促进 Nedd4 与 p-p38 和 p38 泛素化的相互作用而削弱骨髓间充质干细胞的成骨分化能力。因此, SNHG1 的沉默增加了去卵巢手术小鼠的骨密度和 Osterix 蛋白水平^[20]。Nedd4 是一种 E3 泛素连接酶, 参与膜蛋白的泛素化, 并在信号传导过程中调节离子通道和转运体膜蛋白的可用性, 同样也具有促进骨形成的作用^[21]。有研究报道, LncRNA ORLNC1 不仅在骨质疏松小鼠的骨髓间充质干细胞及血清中高表达, 同时也在骨质疏松患者的骨组织中高表达, 它能降低骨髓间充质干细胞的成骨分化。此外, ORLNC1 被证实是 miR-296 的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 通过靶向成骨负性调节因子磷酸酶和张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homologue, PTEN) 可抑制成骨分化^[22]。骨髓间充质干细胞向成骨细胞的初始分化通常通过检测碱性磷酸酶的活性来实现, 并且, 其活性也是骨髓间充质干细胞钙化的一个重要因素。已有研究表明, LncRNA XIST 的高表达对骨髓间充质干细胞中碱性磷酸酶和 RUNX2 的表达及成骨细胞分化有负面影响^[23]。WANG 等^[24]研究发现 LncRNA MIAT 在骨质疏松的治疗中可能具有潜在的影响, 骨质疏松患者血清 MIAT 水平与 miR-150-5p 的表达呈负相关, 此外, MIAT 的下调能显著促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 并促

进其增殖、抑制凋亡，miR-150-5p 抑制剂则消除了 MIAT 的作用。

3 LncRNA 对成骨细胞的调控

在骨组织中，多条信号通路通过促进骨形成参与骨内稳态的调节进而影响骨质疏松^[25]。骨骼形成须经历成骨细胞的增殖、细胞外基质成熟和矿化及成骨细胞凋亡这些重要阶段。成骨细胞主要

是由骨膜内外及骨髓中的间充质祖细胞分化而来，这些细胞特异性分泌多种生物活性物质。成骨细胞作为骨骼生成和重建中的重要功能细胞，承担着骨基质的合成、分泌和矿化的任务。所以，成骨细胞的活性和分化与骨质疏松的联系尤为密切，其中 LncRNA 扮演了至关重要的角色。LncRNA 与成骨细胞的关系见图 2。

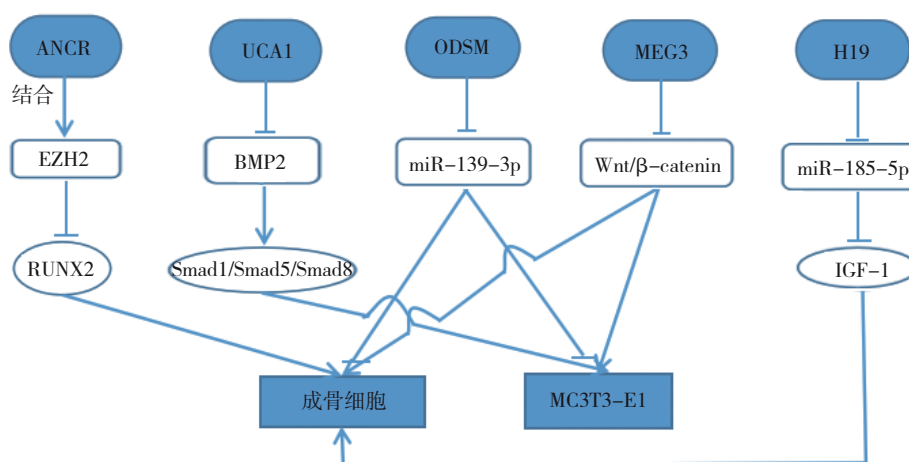


图 2 LncRNA 与成骨细胞的关系

LncRNA ANCR 是成骨细胞的分化一个不可或缺的因素。上调 ANCR 不仅能抑制绝经后骨质疏松患者成骨细胞在体外的增殖，还能抑制成骨细胞在体内的成骨及类骨的形成，这种抑制作用与 ANCR 和 EZH2 相互作用降低了 RUNX2 的表达有关^[26]。相似的是，在骨质疏松患者血浆中 LncRNA UCA1 的高表达抑制了成骨细胞的功能，抑制 UCA1 通过刺激 BMP-2/Smad1/5/8 信号通路使成骨细胞前体 MC3T3-E1 细胞系的增殖和分化增加^[27]。一些 LncRNA 也可受微重力的影响，据报道，模拟微重力在体外可防止成骨细胞凋亡并增强成骨细胞矿化。在微重力下 LncRNA ODSM 表达的提高有助于降低 MC3T3-E1 细胞的凋亡，并促进其分化。另外，在微重力环境下给小鼠补充 LncRNA ODSM 能减少骨组织细胞的凋亡，并提升成骨细胞的活性^[28]。研究发现沉默 LncRNA MEG3 也能刺激 MC3T3-E1 细胞增殖并分化为成骨细胞^[29]。基质的矿化在骨形成过程中是一个重要的步骤。在这个过程中 LncRNA H19 在成骨细胞中表达升高，而后续研究发现，H19 可以通过靶向 miR-185-5p 抑制

IGF-1 促进成骨细胞矿化^[30]。

4 LncRNA 对破骨细胞的调控

破骨细胞来源于单核-巨噬细胞谱系，其在骨吸收和骨重建中发挥着重要的作用^[31]。破骨细胞功能异常可引起骨吸收异常，而功能亢进则可致骨质疏松等骨骼退行性疾病，因此破骨细胞同样也在骨质疏松中发挥着重要功能。LncRNA 与破骨细胞的关系见图 3。

在破骨细胞形成的过程中，LncRNA AK077216 的表达明显增加，其抑制 NIP45 的表达并促进 NFATc1 表达。NFATc1 是参与破骨细胞分化的一种主要的转录因子^[32]，促进破骨细胞的形成及功能的增强，进而增强骨吸收。LncRNA 同样也被证明通过调节靶 miRNA 的表达来调节破骨细胞的生成。LncRNA MIRG 高表达时可刺激破骨细胞的生成，进一步研究表明，MIRG 作为 miR-1897 的竞争性内源性 RNA 可以发挥重要作用，miR-1897 靶向 NFATc1，因此 MIRG 部分控制了 miR-1897 对 NFATc1 的负面影响^[33]。研究报道 MALAT1 在骨质

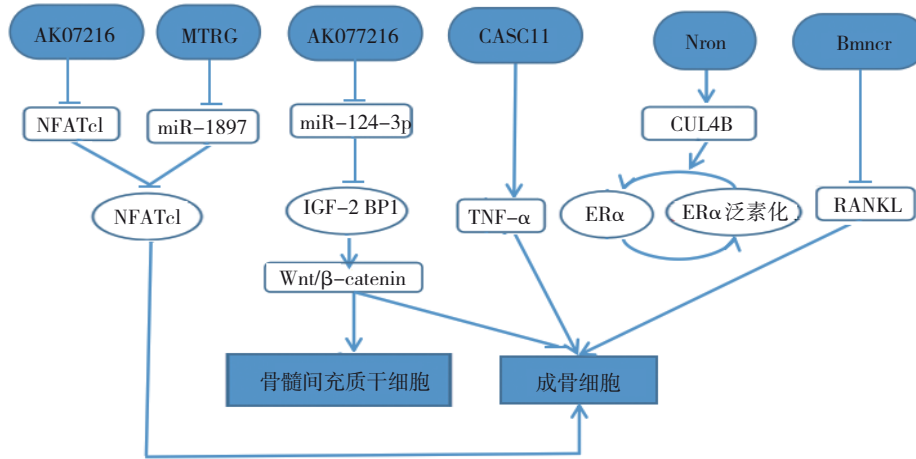


图 3 LncRNA 与破骨细胞的关系

疏松患者中下调, 在骨髓间充质干细胞成骨分化后表达增加, 在巨噬细胞破骨细胞分化后表达减少, 进一步研究发现 MALAT1 是通过 miR-124-3p/IGF2BP1/Wnt/β-catenin 轴促进骨髓间充质干细胞的成骨分化并抑制骨质疏松中单核巨噬细胞的破骨细胞分化^[34]。这也表明了骨质疏松的发病过程中, 一些 LncRNA 可以通过相同的信号通路调控不同细胞的生理功能及分化过程而影响病情。LncRNA CASC11 是一种致癌的 LncRNA, 在胃癌、结直肠癌中被发现, 也在大量骨质疏松患者中被发现。LncRNA CASC11 上调后对破骨细胞中 TNF-α 的表达产生了积极的作用, 而 TNF-α 能够激活破骨细胞并增强骨质吸收^[35]。相反, 在骨质疏松小鼠的脾脏和骨髓中, LncRNA BMNCR 表达下调, 但上调其表达可降低破骨细胞标志基因的表达, 如 Atp6v0d2、Acp5、Ctr 和 MMP-9 及 RANKL 诱导的破骨细胞分化。除此之外, 其还降低了骨吸收能力, 从而延缓了骨质疏松的进展^[36]。LncRNA 的碱基序列相对较长, 最近有研究发现某些 LncRNA 中的特定保守序列可能作为功能单位而对疾病产生较大的影响^[37-38]。JIN 等^[39]使用小鼠模型进行系统评估, 证明了 LncRNA Nron 是骨吸收的负调节因子并进一步应用骨吸收表面靶向核酸递送系统评估了其对于骨质疏松的体内治疗效果, 结果发现, Nron 靶向治疗可显著抑制骨质疏松小鼠的骨吸收并提高其骨量; 然而, Nron 也显示出明显的毒性作用, 小鼠有脾肿大的表现, 免疫反应激活也是主要问题之一; 为了降低 LncRNA 的毒副作用, 其团队进一步研究发现 Nron 3' 端保守基序 2 (NCM2) 是 Nron 抑

制骨吸收的功能单位, 长度仅为全长 Nron 的 1/3。NCM2 基序的骨吸收抑制活性与全长 Nron 一样有效且在 NCM2 处理的小鼠中未观察到脾肿大或其他明显的副作用。

5 总结与展望

骨质疏松是全世界亟待解决的一个公共健康问题。LncRNA 在不同骨细胞类型和骨质疏松中的不同功能见表 1。作为一类拥有多种生物学功能的重要调控分子, LncRNA 通过多条信号通路调控着骨质疏松的发生发展; 许多 LncRNA 充当着 microRNA 的竞争性内源性 RNA 来调控其靶向基因的表达, 这些途径与方式在调节骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞的增殖、分化及凋亡方面不可或缺, 进而影响着骨质疏松。一种 LncRNA 能够同时调控骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等多种细胞; 一种 LncRNA 也能够通过多种方式、多条信号通路调控同一种细胞, 并由此产生了巨大的调控网络影响着疾病; 目前也有发现指出, 在体内使用 LncRNA 基因治疗可能会产生难以忽视和无法预料的副作用。有关研究也发现了 LncRNA 功能基序的存在, 这些基序可以用于减少或减轻对于 LncRNA 基因治疗方式带来的潜在副作用, 在预防与治疗疾病方面展示出了巨大的潜力与应用前景。未来可以通过研究 LncRNA 对疾病精确的调控机制, 从而找出目标 LncRNA 所参与的分子生物调控调节网络, 并找到靶向治疗骨质疏松的 LncRNA 分子标志物及其功能基序加以针对性地干预, 为骨

表 1 骨质疏松相关 LncRNA 汇总

LncRNA	样本	表达	靶向基因、通路等	作用
H19	骨髓间充质干细胞	下调	miR-532-3p/SIRT1	可促进骨髓间充质干细胞成骨分化
MSC-AS1	骨髓间充质干细胞	下调	miR-140-5p/BMP2	可促进骨髓间充质干细胞成骨分化
KCNQ1OT1	骨髓间充质干细胞	下调	miR-214/BMP2	可促进骨髓间充质干细胞成骨分化
HOTTIP	骨髓间充质干细胞	下调	WDR5,Wnt/ β -catenin	可促进骨髓间充质干细胞成骨分化
TERC	骨髓间充质干细胞	下调	miR-217/RUNX2	可促进骨髓间充质干细胞成骨分化
SNHG1	骨髓间充质干细胞	上调	Nedd4/p38	可抑制骨髓间充质干细胞成骨分化
ORLNC1	骨髓间充质干细胞	上调	miR-296/Pten	可抑制骨髓间充质干细胞成骨分化
MIAT	骨髓间充质干细胞	上调	miR-150-5P	可抑制骨髓间充质干细胞成骨分化
ANCR	成骨细胞	上调	EZH2/RUNX2	抑制成骨
UCA1	MC3T3-E1	上调	BMP2/Smad1/5/8	抑制成骨
MEG3	MC3T3-E1,成骨细胞	上调	Wnt/ β -catenin	抑制成骨
ODSM	MC3T3-E1,成骨细胞	下调	miR-139-3p	促进成骨
H19	成骨细胞	下调	miR-185-5p/IGF-1	促进成骨
AK077216	破骨细胞	上调	NIP45/NFATc1	促进破骨
MIRG	破骨细胞	上调	miR-1897/NFATc1	促进破骨
MALAT1	骨髓间充质干细胞,破骨细胞	下调	miR-124-3p/IGF2BP1/Wnt/ β -catenin	促进成骨分化,抑制破骨
CASC11	破骨细胞	上调	TNF- α	促进破骨
Bmncr	破骨细胞	下调	RANKL	抑制破骨
Nron	破骨细胞	下调	CUL4B/ ER α	抑制破骨

骨质疏松的有效防治提出一种新的科学的解决方式。

参 考 文 献 :

- [1] AKKAWI I, ZMERLY H. Osteoporosis: current concepts[J]. Joints, 2018, 6(2): 122-127.
- [2] ENSRUD K E, CRANDALL C J. Osteoporosis[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(4): 306-307.
- [3] SCHUILING K D, ROBINIA K, NYE R. Osteoporosis update[J]. J Midwifery Womens Health, 2011, 56(6): 615-627.
- [4] ZENG Q, LI N, WANG Q Q, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(10): 1789-1797.
- [5] AWASTHI H, MANI D, SINGH D, et al. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis[J]. Med Res Rev, 2018, 38(6): 2024-2057.
- [6] TZOUVELEKIS A, KAMINSKI N. Epigenetics in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Biochem Cell Biol, 2015, 93(2): 159-170.
- [7] BEERMANN J, PICCOLI M T, VIREECK J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches[J]. Physiol Rev, 2016, 96(4): 1297-1325.
- [8] KOPP F. Molecular functions and biological roles of long non-coding RNAs in human physiology and disease[J]. J Gene Med, 2019, 21(8): e3104.
- [9] PENG S P, CAO L H, HE S W, et al. An overview of long noncoding rnas involved in bone regeneration from mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 8273648.
- [10] GENG Y Y, CHEN J F, CHANG C F, et al. Systematic analysis of mRNAs and ncRNAs in BMSCs of senile osteoporosis patients[J]. Front Genet, 2021, 12: 776984.
- [11] da SILVA MEIRELLES L, CHAGASTELLES P C, NARDI N B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues[J]. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 11): 2204-2213.
- [12] WANG L, WANG Y P, LI Z Y, et al. Differential expression of long noncoding ribonucleic acids during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Int Orthop, 2015, 39(5): 1013-1019.
- [13] LI T, JIANG H X, LI Y, et al. Estrogen promotes lncRNA H19 expression to regulate osteogenic differentiation of BMSCs and reduce osteoporosis via miR-532-3p/SIRT1 axis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 527: 111171.
- [14] ZHANG N D, HU X Y, HE S H, et al. LncRNA MSC-AS1 promotes osteogenic differentiation and alleviates osteoporosis through sponging microRNA-140-5p to upregulate BMP2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(4): 790-796.
- [15] WANG C G, LIAO Z, XIAO H, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promoted BMP2 expression to regulate osteogenic differentiation by sponging miRNA-214[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 107: 77-84.
- [16] LIU R D, LI Z H, SONG E H, et al. LncRNA HOTTIP enhances

- human osteogenic BMSCs differentiation via interaction with WDR5 and activation of Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4): 1037-1043.
- [17] GAO G C, YANG D W, LIU W. LncRNA TERC alleviates the progression of osteoporosis by absorbing miRNA-217 to upregulate RUNX2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 526-534.
- [18] LI C J, XIAO Y, YANG M, et al. Long noncoding RNA BMNCR regulates mesenchymal stem cell fate during skeletal aging[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5251-5266.
- [19] HUANG S H, ZHU X W, XIAO D, et al. LncRNA SNHG1 was down-regulated after menopause and participates in postmenopausal osteoporosis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20190445.
- [20] JIANG Y P, WU W L, JIAO G J, et al. LncRNA SNHG1 modulates p38 MAPK pathway through Nedd4 and thus inhibits osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2019, 228: 208-214.
- [21] JEON S A, LEE J H, KIM D W, et al. E3-ubiquitin ligase NEDD4 enhances bone formation by removing TGF β 1-induced pSMAD1 in immature osteoblast[J]. *Bone*, 2018, 116: 248-258.
- [22] YANG L, LI Y, GONG R, et al. The long non-coding RNA-ORLNC1 regulates bone mass by directing mesenchymal stem cell fate[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 394-410.
- [23] CHEN X, YANG L, GE D W, et al. Long non-coding RNA XIST promotes osteoporosis through inhibiting bone marrow mesenchymal stem cell differentiation[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 803-811.
- [24] WANG F, DENG H M, CHEN J M, et al. LncRNA MIAT can regulate the proliferation, apoptosis, and osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells by targeting miR-150-5p[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6343-6352.
- [25] WANG F, WANG Y M, ZHAO Y L, et al. Sialoglycoprotein isolated from eggs of *Carassius auratus* ameliorates osteoporosis: an effect associated with regulation of the Wnt/ β -catenin pathway in rodents[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(14): 2875-2882.
- [26] CAI N Y, LI C, WANG F K. Silencing of LncRNA-ANCR promotes the osteogenesis of osteoblast cells in postmenopausal osteoporosis via targeting EZH2 and RUNX2[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(8): 751-759.
- [27] ZHANG R F, LIU J W, YU S P, et al. LncRNA UCA1 affects osteoblast proliferation and differentiation by regulating BMP-2 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16): 6774-6782.
- [28] WANG Y X, WANG K, ZHANG L J, et al. Targeted overexpression of the long noncoding RNA ODSM can regulate osteoblast function *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 133.
- [29] LI X G, LIU S C, QIAO X F, et al. LncRNA MEG3 promotes proliferation and differentiation of osteoblasts through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4521-4529.
- [30] WU Y, JIANG Y, LIU Q, et al. LncRNA H19 promotes matrix mineralization through up-regulating IGF1 by sponging miR-185-5p in osteoblasts[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 48.
- [31] KYLMAOJA E, NAKAMURA M, TUUKKANEN J. Osteoclasts and remodeling based bone formation[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(8): 626-633.
- [32] LIU C, CAO Z, BAI Y, et al. LncRNA AK077216 promotes RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via NFATc1 by inhibition of NIP45[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1606-1617.
- [33] LING L, HU H L, LIU K Y, et al. Long noncoding RNA MIRG induces osteoclastogenesis and bone resorption in osteoporosis through negative regulation of miR-1897[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(23): 10195-10203.
- [34] LI X X. LncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1 promotes osteogenic differentiation of bone marrow stem cells and inhibits osteoclastic differentiation of M ϕ in osteoporosis via the miR-124-3p/IGF2BP1/Wnt/ β -catenin axis[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(3): 311-329.
- [35] YU H T, ZHOU W, YAN W M, et al. LncRNA CASC11 is upregulated in postmenopausal osteoporosis and is correlated with TNF- α [J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1663-1669.
- [36] CHEN R S, ZHANG X B, ZHU X T, et al. LncRNA Bmncr alleviates the progression of osteoporosis by inhibiting RANML-induced osteoclast differentiation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9199-9206.
- [37] LIN N W, CHANG K Y, LI Z H, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(6): 1005-1019.
- [38] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSER D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142(3): 409-419.
- [39] JIN F J, LI J H, ZHANG Y B, et al. A functional motif of long noncoding RNA Nron against osteoporosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3319.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 唐星, 刘瑞端. 骨质疏松相关长链非编码 RNA 的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(15): 69-75.

Cite this article as: TANG X, LIU R D. Research progress of long non-coding RNAs associated with osteoporosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(15): 69-75.