

· 综述 ·

绝经后骨质疏松症相关的 LncRNA 研究进展

陈桐莹¹ 万雷^{2*} 刘少津¹ 柴爽¹ 林燕平¹

1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510375

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1631-06

摘要: 绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后妇女常见的全身性骨骼疾病。绝经期间卵巢雌激素减少导致骨小梁微结构遭到破坏, 皮质骨吸收增加, 皮质孔隙增加, 这些影响促进了骨质疏松症的发展并增加了脆性骨折风险。现有研究显示长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, LncRNA) 在调节成骨细胞分化、破骨细胞分化等方面有重要作用。本文将就绝经后骨质疏松症相关的 LncRNA 基因展开综述。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 长链非编码 RNA; 研究进展

LncRNAs associated with postmenopausal osteoporosis

CHEN Tongying¹, WAN Lei^{2*}, LIU Shaojin¹, CHAI Shuang¹, LIN Yanping¹

1. The Third Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510375, China

* Corresponding author; WAN Lei, Email: gzw1802@163.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis is a common systemic bone disease among postmenopausal women. During menopause, estrogen hormone decreases sharply, Resulting in the loss of the trabecular bone. Meanwhile, the resorption of the subchondral cortical bone increases, and the cortical pore increases as well, leading to fractures. Existing studies have shown that long-chain non-coding RNA (LncRNA) plays an important role in regulating osteoblast differentiation and osteoclast differentiation. Therefore, this article reviews the LncRNA gene associated with postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis; LncRNA; research progress

骨质疏松症是一种临床较为常见的全身性骨骼疾病, 可分为原发性与继发性两种类型, 绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是原发性骨质疏松症中最常见的一种, 又称 I 型骨质疏松症。据预测, 从 1997 年到 2050 年, 中国的骨质疏松症人群将从 8 390 万急剧攀升至 2.12 亿^[1]。由于 PMOP 是一种慢性代谢性疾病, 严重影响绝经后妇女的身心健康, 给她们及家庭带来沉重的负担。因此研究绝经后骨质疏松症的发病机制和探索其防治手段就显得非常重要。传统观点认为 PMOP 的基本发病机制涉及破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成之间的不平衡, 主要是由于雌激素水平下降, 继

发甲状旁腺功能亢进, 降钙素分泌不足, 从而导致骨吸收大于骨形成^[2]。近年来, 越来越多的研究认为遗传因素、肠道菌群失调、氧化应激和骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 异常分化等也是绝经后骨质疏松症发生的主要机制^[3]。此外随着对长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, LncRNA) 研究的深入, 发现这些 LncRNA 在绝经后骨质疏松症中起着重要作用。本文将针对近年来与 PMOP 相关的 LncRNA 展开综述。

1 LncRNA 的作用机制及生物学特性

2002 年日本学者 Okazaki 在对小鼠 cDNA 文库进行测序时, 第一次发现并鉴定了一类较长的转录产物, 将其命名为 LncRNA^[4]。它是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 主要来源有: ① 编码蛋白

基金项目: 国家自然科学基金 (81673786, 81674004); 广东省科技计划项目 (2016A020216024)

* 通信作者: 万雷, Email: gzw1802@163.com

质的基因结构发生中断产生;②染色质重组;③非编码基因复制过程中的反移位产物;④局部的串联复制子中产生;⑤基因组中插入一个转座成分而产生有功能的非编码 RNA。而根据其在基因组上相对于蛋白质编码基因的位置,LncRNA 分为以下几种:①反义长链非编码 RNA;②内含子非编码 RNA;③基因区间的非编码 RNA;④启动子相关 LncRNA;⑤非翻译区 LncRNA。另外,LncRNA 可通过以下方式对基因进行调控:①表观遗传调控(基因组印记和 X 染色体失活);②转录调控(LncRNA 的转录可以干扰邻近基因的表达,还可以作为共因子调节转录因子的活性);③转录后调控。近年有大量研究^[5]表明 LncRNA 在多种疾病发生、细胞周期、干细胞分化等生物进程中发挥着作用。在成骨分化过程中,也证实了分化的间充质干细胞中超过 100 个 LncRNA 被上调或下调;在对骨质疏松的研究中发现,LncRNA 在 Wnt/ β 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、BMPs/TGF- β 信号通路、Notch 信号通路和 Hedgehog 信号通路中能促进成骨细胞的分化,而在 RANK/RANKL/OPG 通路、MAPK 通路、PPAR- γ 通路能抑制破骨细胞的分化。可见 LncRNA 在骨质疏松等骨代谢疾病的发生中起着重要作用。

2 LncRNA 调节成骨细胞的分化

2.1 MEG3、DANCR 和 BDNF 通过表观遗传调控调节成骨细胞分化

LncRNA 可以通过表观遗传调控影响成骨分化,即可通过 DNA 甲基化或去甲基化、RNA 干扰、组蛋白修饰、染色体重塑等,在表观修饰水平调控基因的表达。MEG3 位于染色体 14q9 上,对于正常生长和发育很重要,其是一种特定的肿瘤抑制因子,功能是激活 p53 并抑制细胞增殖,并可以控制印迹基因表达。在 LncRNA MEG3 的早期研究^[6-7]中发现其在某些癌症中特异性地低表达。Zhuang 等^[8]研究成骨细胞分化过程中的 MEG3 功能,发现 MEG3 敲低可以靶向 BMP4 转录进而抑制间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的成骨分化。敲低 MEG3 会显著降低关键成骨标志物 Runt 相关转录因子 2、Osterix 和骨钙素的表达,过表达 MEG3 则会增强它们的表达;MEG3 还可以通过从骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP) 4 基因中解离 SOX(sry-related HMG-box) 2 来阻断关键转录因子 SOX2 对 BMP4 启动子的激活。BMP4 是转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)家族的成

员,被认为是软骨和骨形成的调节因子,并且其在胚胎发育、造血,组织和细胞分化增殖以及间充质干细胞发育中起非常关键的作用。Zhuang 的实验显示了 LncRNA MEG3 可能通过控制邻近编码基因 BMP4 的转录调控间充质干细胞的成骨分化。Chen 等^[9]在 BMMSCs 中发现了 LncRNA MEG3 的一种抑制剂 DEPTOR,并发现其能通过抑制 MEG3 介导的 BMP4 信号传导活化来调节成骨分化,参与骨质疏松症的发生。此研究结果也证明了 MEG3 介导的 BMP4 信号传导可以正向调节成骨分化这一过程。

Zhu 等^[10]发现 DANCR 能抑制成骨分化,其通过募集 EZH2 至 Runx2 基因启动子,催化甲基化,导致 Runx2 及成骨分化被抑制。LncRNA-DANCR 位于人 4 号染色体上,最接近的相邻注释基因位于 USP46 上游 54.8 kb 和 ERVMER34-1 ANCR 基因座下游 28.7 kb。与蛋白质编码相比,DANCR 是非编码转录物的可能性是 7.64×10^{90} 倍。DANCR 参与了祖细胞的分化。此外,DANCR 调节成骨细胞分化,是成骨细胞分化的重要介质^[11]。而 Xiang 等^[12]在探索 LncRNA 与人类骨质疏松症相关的循环单核细胞中的作用的实验发现,DANCR 在有骨吸收活动循环单核细胞中能促进 IL-6 和 TNF- α 的表达。首先,循环单核细胞直接参与破骨细胞生成,它们是破骨细胞的前体,并且还分泌骨诱导因子,例如 IL-1、IL-6 和 TNF- α ^[13-14]。其次,细胞因子 IL-6 可以促进造血和破骨细胞生成,骨和骨髓基质细胞产生的 IL-6 在体外被 17 β -雌二醇抑制。因此,雌激素的损失导致 IL-6 介导的破骨细胞生成刺激,这也是绝经后骨质疏松症中骨吸收增加的机制^[15]。另外过度表达人类 TNF 的转基因小鼠除了糜烂外还会发生全身性骨质流失和骨质疏松症^[16]。由此可知 DANCR 可能在骨质疏松症的病理机制中发挥重要作用。

反义 LncRNA 可以通过招募形成染色质修饰复合物而沉默邻近基因转录,例如 BDNF。Xiao 等^[17]在卵巢切除(OVX)小鼠的实验中发现 OPN 和 Runx2(两者均为成骨标志物)被长链非编码 RNA BDNF-AS(脑源性神经营养因子-反义转录物)下调,而被 BDNF 上调。Xiao 等评估了在成骨分化期间 OVX 衍生的 BMMSC 中 BDNF-AS 的动态变化,发现 BDNF 基因和蛋白的下调支持了 BDNF-AS 和 BDNF 在成骨分化中是错综复杂且反向相关的。OPN 和 Runx2 的下调可能有助于解释 BDNF-AS 上调抑制或降低 BMMSCs 的成骨分化。该实验证明了 BDNF 在调节 BMMSC 的分化中起着重要作用,

同时还发现了一种新的信号通路 BDNF/BDNF-AS, 它参与了 BMMSCs 的成骨分化。

2.2 H19 通过竞争性内源 RNA 促进成骨细胞分化

LncRNA 可通过竞争性结合有限的 miRNA 特定定位点控制其他 RNA 包括编码 RNA 的水平。因此学者们提出了竞争性内源性 RNA 的假说, 认为 mRNA、假基因转录物、LncRNA 等转录物与 miRNA 具有相同的应答元件 (miRNA response element, MRE), 通过竞争性结合同种 miRNA 来调控各自的表达水平, 从而影响细胞的功能。LncRNA-19 位于人类 11 号染色体上, H19 是最著名的印记基因之一, 仅从母系遗传的等位基因转录。Huang 等^[18] 在研究 H19/miR-675 在人间充质干细胞 (human mesenchymal stem cells, hMSCs) 成骨分化中的作用和功能的实验中证明 H19 是细胞水平成骨分化的正向调节剂。Huang 等还发现 H19 可通过转化生长因子 (TGF) β 1/Smad3 蛋白/组蛋白 (HDAC) 信号通路来促进 hMSC 的成骨分化。随后, Fu^[19] 证明 H19 可通过竞争性内源 RNA 促进成骨细胞分化。最近, Li 等^[20] 研究 H19 在废用性骨质疏松症 (disuse osteoporosis, DOP) 发病机制中的生物学功能时发现敲低 H19 能抑制 Wnt 信号传导和成骨功能, 这与 H19 可能干预 Wnt/ β 连环蛋白信号传导途径 (Wnt 信号), 从而发挥调节骨形成和参与成骨细胞分化有关。Li 等的研究为 H19 正向调节成骨功能提供了实验证据。他们还进一步研究发现了 Dkk4 是 H19 的潜在靶向基因, 研究中 H19 的表达减少会促进 Dkk4 表达。而 Dkk 家族 (Dkk4) 已报道在成骨细胞中发挥负向调节作用, Dkk4 在成骨细胞中可以抑制 Wnt 信号传导。此发现亦可间接证明 H19 可促进成骨分化。

2.3 MEF2C 在转录后水平调节成骨分化

肌细胞增强因子 (musculocyte enhancement factor, MEF) 2 家族转录调节因子 MEF2C 在成熟的骨髓和外周成熟 B 细胞中高度表达^[21]。MEF2C 的遗传缺失会削弱软骨血管生成、骨化和纵向骨生长。相反, 超活化的 MEF2C 则能导致早熟的软骨细胞增生、生长板的骨化^[22]。MEF2C-AS1 是一种反义 LncRNA。Qin 等^[23] 通过研究单个 LncRNA 多态性, 发现 MEF2C-AS1 rs6894139 与 FN (股骨颈) 骨密度 (bone mineral density, BMD) 相关, 而 LOC100506136 rs6465531 与 HIP (腰椎和全髋) BMD 相关。Li 等^[24] 发现小鼠 BMD 定量性状基因座定位于 MEF2C-AS1 区域。信号、诱饵、导向、框架是

LncRNA 生物学效应的形式, 以上实验可证明 LncRNA MEF2C-AS1 可影响 MEF2C 表达或翻译, 特别是其二级结构间接影响软骨内骨发育。这些研究发现意味着 MEF2C-AS1 rs6894139、LOC100506136 rs6465531 在骨代谢中的潜在作用, 为绝经后骨质疏松症提供了更多的研究方向。

2.4 LINc00963、LOC105376834、LOC101929866、LOC105374771 和 LOC100506113

随着技术的进步, 从单个基因位点的分析已经扩大到 LncRNA 与 mRNA 的网络构建分析。Qi 等^[25] 在骨质疏松患者的 RNA 测序研究中发现了差异表达的 LINc00963、LOC105376834、LOC101929866、LOC105374771 和 LOC100506113 明显下调, 他们建立了 EnncRNA-DEmRNA 共表达网络, 此表达网络能反映出 LncRNA 与 mRNA 之间的正相关性。同时检测到差异表达的 mRNA 碱性磷酸酶 (ALPL)、细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3)、肾上腺髓质素 (ADM)、分泌性白细胞蛋白酶抑制剂 (SLPI) 和 CD177 均明显下调。在下调的 LncRNA 中, LOC105374771 是最显著下调的 LncRNA, 其与 130 个 dEmRNA 共表达, 包括 ALPL、SOCS3、ADM、CD177 和 SLPI。故 LOC105374771 可能通过调节这些 dEmRNA 的表达来影响 PMOP 的发病。已知 ALPL 是一种成骨细胞标志物, 下调的 ALPL 可以反映成骨细胞活性降低、骨形成和细胞外基质矿化。以往的研究也已经检测到 PMOP 患者和卵巢切除小鼠骨组织样本中的 ALPL 下调。而 SOCS3 升高转化生长因子- β 、TNF- α 和 RANK 配体 (RANKL) 诱导的破骨细胞形成, 并通过抑制剂促进破骨细胞谱系的前体。SOCS3 还通过调节相关细胞来参与 RANKL 介导的树突细胞衍生的破骨细胞生成。ADM 与调节骨形成密切相关。可以在体外促进软骨细胞和成骨细胞的生长^[26]。此外, ADM 可以减少血清饥饿的成骨细胞中的凋亡细胞死亡。CD177 是 PMOP 中第三个重要的 DEmRNA, 也可能是雌激素相关基因。由此可以得出, LINc00963、LOC105376834、LOC101929866、LOC105374771 和 LOC100506113 与以上五种 DEmRNA 的共同表达可能提示这些差异表达的 LncRNAs 参与了 PMOP 的发病。

3 LncRNA 调节破骨细胞的分化

3.1 LncRNA AK077216 通过转录调控促进破骨分化

LncRNA 可以依赖与靶基因的相对位置及序列

特点,如通过将转录调控因子募集到邻近的靶基因启动子上的方式,在转录水平上调靶基因的表达。Liu 等^[27]在 LncRNA AK077216 对破骨细胞生成和骨吸收作用的实验中发现,LncRNA AK077216 促进了破骨细胞分化并增强破骨细胞骨吸收。具体通过抑制活化 T 细胞核因子蛋白(nuclear factor of activated T cell interacting protein, NIP) 45 并提高 NFATc1 的表达来促进 RANKL 诱导的破骨细胞生成和骨吸收。核因子 κ B 配体(RANKL)可以通过激活 MAPK 和 NF- κ B 途径诱导破骨细胞生成转录因子(c-Fos 和 NFATc1)的表达,进而影响破骨细胞的分化。而活化的 NFATc1 反过来可以调节破骨细胞特异性基因的表达,例如编码抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、基质金属蛋白酶和组织蛋白酶 K(CTSK)的基因,这些基因参与破骨细胞骨吸收^[28]。故 NFATc1 是破骨细胞生成过程中的一种必需的转录因素。而在先前的实验中^[29]发现在 RANKL 刺激的前破骨细胞中敲低 NIP45 的表达会增加 NFATc1、NFATc2 和 TRAF6 的水平,这表明 NIP45 通过抑制 NFATc1 表达负调节破骨细胞分化和骨吸收。Liu 等的实验中生物信息学分析表明 NFATc1 和 NIP45 可能还具有负调控关系。由此发现了 Lnc-AK077216 作为一种调节破骨细胞形成和功能的 LncRNA,同时抑制破骨细胞前体细胞凋亡,为开发由破骨细胞骨吸收活性变化引起的各种骨科疾病的新疗法提供了新思路。

3.2 LncRNA LINC00311 通过 Notch 信号通路影响破骨分化

当 Notch 信号通路增强,骨质疏松症患者骨细胞的增殖和分化可能增加^[30]。Delta-like 3(DLL3)是目前仅在哺乳动物中被鉴定的位于 Notch 信号通路中的分歧配体和调节剂,其表达的变化与成骨诱导有关,还能够通过 Notch2 促进破骨细胞生成^[31-32]。DLL3 还是一种脊柱发育不良/矮胖基因,其突变可能导致轴向骨骼缺陷和脊柱骨质疏松症^[33]。Wang 等^[34]通过实验研究 LncRNA LINC00311 与 Notch 信号通路及 DLL3 三者之间的关系,发现 LncRNA LINC00311 通过 Notch 信号通路靶向影响 DLL3,促进骨质疏松大鼠破骨细胞的增殖和分化,实验证明了 LncRNA LINC00311 靶向调控 DLL3。当 LncRNA LINC00311 上调时,DLL3 表达下降,而下调的 DLL3 可以通过激活 Notch 信号传导途径来促进破骨细胞的增殖和分化,同时抑制破骨细胞的凋亡。Notch 信号通路的发现有助于促进对骨

质疏松症机制的现有理解,并有可能作为未来治疗骨质疏松症的预后标志物。

4 LncRNA 调节细胞信号通路的激活

骨代谢的平衡有赖于骨形成与骨吸收的协调统一,这一过程既需要细胞间的信息交流,也需要细胞内多条通路的交互作用及信号转导。既往针对骨代谢的研究已发现多条通路,如 Wnt/ β -catenin 通路、MAPK 通路、Toll 样受体通路等可以被自分泌或旁分泌的信号分子如 Wnt 蛋白、硬化蛋白以及雌激素、糖皮质激素等激活或抑制。近年来研究^[35]发现 LncRNA 可以作为信号分子参与信号通路对细胞生命进程的调控。例如 LncRNA-H19 通过直接激活 Wnt/ β -连环蛋白途径来增强骨生成^[19];H19 下调可通过抑制 ERK 信号传导而抑制骨形成^[36];LncRNA LINC00311 可通过 Notch 信号通路靶向影响 DLL3 促进骨质疏松大鼠破骨细胞的增殖和分化^[34]。而最近 Tang 等^[37]使用定制的微阵列在成骨分化的第 0 天和第 10 天确定了 BMMSC 中的 LncRNA 表达谱,并确认了一个新的成骨相关的 LncRNA (LncRNA-OG),此基因在成骨分化过程中被上调,并显示 LncRNA-OG 在体外显著促进 BM-MSC 骨生成。LncRNA-OG 与异质核糖核蛋白 K(hnRNPK)蛋白相互作用可以调节骨形态发生蛋白(BMP)信号通路激活,hnRNPK 通过促进 LncRNA-OG 启动子的 H3K27 乙酰化来正向调节 LncRNA-OG 转录活性。这种新的 LncRNA 对 BM-MSC 成骨分化具有积极作用,Tang 等还提出了 hnRNPK 和 LncRNA-OG 相互作用可以调节骨形态发生蛋白(BMP)信号通路激活并促进成骨分化的观点。另外 Li 等^[38]发现 LncRNA-Bmncr 通过维持细胞外基质蛋白纤维调节素(FMOD)和 BMP2 通路的激活来调节 BMSCs 的成骨分化 Bmncr,它在衰老过程中可以调节 BMSCs 的命运。Bmncr(Bmncr-KO)缺失的小鼠显示骨量减少和骨髓脂肪堆积,而 Bmncr(Bmncr-Tg)的转基因过表达减轻了骨丢失和骨髓脂肪积累。且有进一步的分析表明,Bmncr 可作为促进 TAZ 和 ABL 相互作用的支架,从而促进 TAZ 和 RUNX2/PPARG 转录复合物的组装,促进成骨和抑制脂肪生成。这些研究将为防治绝经后骨质疏松症提供一种新方法。

5 展望

绝经后骨质疏松症是一种全身代谢性骨病,由体内雌激素水平降低引起,会极大地影响老年女性

的生活质量,国家也需要投入大量的防治费用。笔者认为,对绝经后骨质疏松症的预防和靶向治疗是可行的一种防治思路,而 LncRNA 是机体中一个庞大复杂的调控网络体系的一部分,其主要是通过对相关基因、蛋白和信号通路的相互作用、相互影响参与各种生理病理活动。可以通过深入研究 LncRNA 对疾病的精确调节机制,为骨质疏松症等代谢性疾病的诊治寻找新的治疗靶点。而且现有研究对 LncRNA 的探索已经扩大到对 miRNA、mRNA 与 LncRNA 的网络关系研究层次,研究水平也慢慢从细胞和动物实验转移到临床研究。笔者认为在对绝经后骨质疏松症相关 LncRNA 的研究中,可以从核酸、蛋白、信号通路等方面找寻目标 LncRNA 所参与的分子生物调控网络,有针对性地进行精确干预,为绝经后骨质疏松症的防治提供一种新的科学的解决方法。

【 参 考 文 献 】

- [1] Lin X, Xiong D, Peng YQ, et al. Epidemiology and management of osteoporosis in the People's Republic of China: current perspectives [J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2015, 10(5): 1017-1033.
- [2] 李冠慧, 李灿东, 李西海, 等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收-骨形成耦联失衡的机制[J]. *中医正骨*, 2016, 28(2): 36-40.
- [3] 刘晨, 李兴勇, 姚兴璋, 等. 绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展[J]. *中医正骨*, 2018, 30(3): 52-54.
- [4] Okazaki Y. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs[J]. *Nature*, 2002, 420(6915): 63-73.
- [5] Zuo C, Wang Z, Lu H, et al. Expression profiling of LncRNAs in C3H10T1/2 mesenchymal stem cells undergoing early osteoblast differentiation[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 463-467.
- [6] Benetatos L, Vartholomatos G, Hatzimichael E. MEG3 imprinted gene contribution in tumorigenesis [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 773-779.
- [7] Zhou YL, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: A tumor suppressor[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45-R53.
- [8] Zhuang W, Ge X, Yang S, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients by targeting BMP4 transcription [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1985-1997.
- [9] Chen S, Jia L, et al. DEPTOR regulates osteogenic differentiation via inhibiting MEG3-mediated activation of BMP4 signaling and is involved in osteoporosis[J]. *Stem Cell Research and Therapy*, 2018, 9(1): 185.
- [10] Zhu L, Xu PC. Downregulated LncRNA-ANCR promotes osteoblast differentiation by targeting EZH2 and regulating Runx2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(4): 612-617.
- [11] Kretz M, Webster DE, Flockhart RJ. Suppression of progenitor-differentiation requires the long noncoding RNA ANCR [J]. *Genes*, 2012, 26(4): 338-343.
- [12] Tong X, Gu PC, Xu SZ. Long non-coding RNA-DANCR in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis [J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2015, 79(5): 732-737.
- [13] Fujikawa Y, Quinn JM, Sabokbar A. The human osteoclast precursor circulates in the monocyte fraction [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(9): 4058-4060.
- [14] Cohen-Solal ME, Graulet AM, Denne MA, et al. Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(6): 1648-1653.
- [15] Jilka RL, Hangoc G, Girasole G. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 [J]. *Science*, 1992, 257(5066): 88-91.
- [16] Yao Z, Xing L, Boyce BF. NF- κ B p100 limits TNF-induced bone resorption in mice by a TRAF3-dependent mechanism [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10): 3024-3034.
- [17] Feng XB, Lin T, Liu XZ. Long non-coding RNA BDNF-AS modulates osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2017, 445(1-2): 1-7.
- [18] Huang Y, Zheng Y, Jia L. Long Noncoding RNA H19 promotes osteoblast differentiation via TGF- β 1/Smad3/HDAC signaling pathway by deriving miR-675 [J]. *Stem Cells*, 2016, 33(12): 3481-3492.
- [19] Fu WM, Liang WC, Wang YB, et al. H19 activates Wnt signaling and promotes osteoblast differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20121.
- [20] Li B, Liu J, Zhao J, et al. LncRNA-H19 modulates Wnt/ β -catenin signaling by targeting Dkk4 in hindlimb unloaded rat [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 319-327.
- [21] Irina D, Roundy KM, Pioli PD, et al. Bone marrow-induced MEF2c deficiency delays B-cell development and alters the expression of key B-cell regulatory proteins [J]. *Int Immunol*, 2013, 25(2): 99-115.
- [22] Arnold M, Kim Y, Czubyrt M, et al. MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development [J]. *Developmental Cell*, 2007, 12(3): 377-389.
- [23] Zeng Q, Wu KH, Liu K, et al. Genome-wide association study of LncRNA polymorphisms with bone mineral density [J]. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(5): 244-253.
- [24] Ackert-Bicknell CL, Karasik D, Li Q, et al. Mouse BMD quantitative trait Loci show improved concordance with human genome-wide association Loci when recalculated on a new, common mouse genetic map [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(8): 1808-1820.
- [25] Fei Q, Bai XD, Lin JS. Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in postmenopausal osteoporosis [J]. *Int J Mol*

- Med, 2018, 41(6):3537-3550.
- [26] Martinez-Herrero S, Larrayoz IM, Ochoa Callejero L. Prevention of bone loss in a model of postmenopausal osteoporosis through adrenomedullin inhibition[J]. Front Physiol, 2016, 7:280.
- [27] 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, 2018, 234(56):1-12.
- [28] Choi J, Choi SY, Lee SY, et al. Caffeine enhances osteoclast differentiation and maturation through p38 MAP kinase/Mitf and DC-STAMP/CtsK and TRAP pathway [J]. Cellular Signalling, 2013, 25(5):1222-1227.
- [29] Shanmugarajan S, Haycraft C J, Reddy, S V, et al. NIP45 negatively regulates RANK ligand induced osteoclast differentiation [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2012, 113(4):1274-1281.
- [30] Fan JZ, Yang L, Meng GL, et al. Estrogen improves the proliferation and differentiation of hBMSCs derived from postmenopausal osteoporosis through notch signaling pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1-2):85-93.
- [31] Wang H, Jiang Z, Zhang J, et al. Enhanced osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells on titanium substrates by inhibiting Notch3 [J]. Arch Oral Biol, 2017, 80:34-40.
- [32] Sekine C, Koyanagi A, Koyama N, et al. Differential regulation of osteoclastogenesis by Notch2/Delta-like 1 and Notch1/Jagged1 axes [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2):R45.
- [33] Turnpenny PD, Whitlock N, Duncan J, et al. Novel mutations in DLL3, a somitogenesis gene encoding a ligand for the Notch signalling pathway, cause a consistent pattern of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis [J]. J Med Genet, 2003, 40(5):333-339.
- [34] Wang Y, Luo TB, Liu L, et al. LncRNA LINC00311 promotes the proliferation and differentiation of osteoclasts in osteoporotic rats through the notch signaling pathway by targeting DLL3 [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(6):2291-2306.
- [35] 郭铁峰, 周明旺, 李盛华, 等. 长链非编码 RNA 对骨组织代谢影响的研究进展 [J]. 中国骨伤, 2018, 31(3):286-291.
- [36] Li B, Zhao J, Ma JX, et al. Overexpression of DNMT1 leads to hypermethylation of H19 promoter and inhibition of Erk signaling pathway in disuse osteoporosis [J]. Bone, 2018, 111:82-91.
- [37] Tang S, Xie Z, Wang P, et al. LncRNA-OG promotes the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells under the regulation of hnRNPK [J]. Stem Cells, 2019, 37(2):270-283.
- [38] Xiao Y, Li CJ. Long noncoding RNA Bmncr regulates mesenchymal stem cell fate during skeletal aging [J]. J Clin Invest, 2018, 128:4745-5185.

(收稿日期: 2018-11-19; 修回日期: 2019-02-18)