



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.023

· 继续教育园地 ·

# 长链非编码 RNA 对间充质干细胞成骨分化的影响

王健雄 徐胜前

**[摘要]** 近年来,长链非编码 RNA(LncRNA)的生物学功能不断被发现,其对拥有多向分化潜能的间充质干细胞的成骨分化可能起重要的调控作用。本文归纳了 LncRNA 在多个组织间充质干细胞中促进、抑制成骨分化的调控机制,总结 LncRNA 对相关疾病发生、发展的影响,并对其调控间充质干细胞成骨分化的研究趋势进行展望。

**[关键词]** 长链非编码 RNA; 间充质干细胞; 成骨分化

**[中图分类号]** R563.3 **[文献标识码]** A

炎症和新骨形成是强直性脊柱炎的疾病特征,异位骨化和新骨形成也是导致强直性脊柱炎患者脊柱强直乃至残疾的主要原因<sup>[1]</sup>,但典型的影像学改变常出现在疾病发生多年之后,因此探讨其成骨机制对强直性脊柱炎的早期治疗及预防脊柱强直的发生具有重要意义。具有自我更新和多向分化潜能的间充质干细胞来源于中胚层,在骨髓、肌肉、外周血及全身结缔

组织等多处均有存在。如骨髓间充质干细胞作为生殖成纤维细胞的多能祖细胞,可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞,是成人骨髓中能分化为成骨细胞和脂肪细胞的主要干细胞来源<sup>[2]</sup>。这些干细胞对骨关节疾病异位骨化和新骨发生的影响及其参与调控的机制一直在探讨中。近年来,随着生物学、表观遗传学的发展,目前已有不少研究显示长链非编码 RNA(LncRNA)与成骨、成肌、脂肪生成相关。炎症、辐射射线等因素均可通过影响 LncRNA 的表达,从而改变成骨分化能力<sup>[3]</sup>。综上,我们推测 LncRNA 可能通过影响间充质干细胞的方式参

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571572)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者:徐胜前,E-mail:xsqian-1112@163.com

- [7] Wan Z, Hu L, Hu M, et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(2):158-164.
- [8] Lu C, Jia H, Xu A, et al. Helicobacter pylori infection and pepsinogen levels have Clinical significance in hypertension patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5675.
- [9] Yan J, She Q, Zhang Y, et al. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11):1139.
- [10] Wang DZ, Chen W, Yang S, et al. Helicobacter pylori infection in Chinese patients with atrial fibrillation[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 813-819.
- [11] Tetta C, Moula AI, Matteucci F, et al. Association between atrial fibrillation and Helicobacter pylori[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(7):730-740.
- [12] Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, et al. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection; Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? [J]. Int J Cardiol, 2016, 223:711-712.
- [13] Wan Z, Song, L, Hu L, et al. Helicobacter pylori infection is associated with diabetes among Chinese adults[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(1):199-205.
- [14] Pyo JH, Lee H, Choi SC, et al. Lack of Association between Past Helicobacter pylori Infection and Diabetes: A Two-Cohort Study[J]. Nutrients, 2019, 11(8):1874.
- [15] Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, et al. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with Helicobacter pylori infection. [J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8:34.
- [16] Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, et al. First-line Helicobacter pylori eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:1425-1431.
- [17] Mekonnen HD, Fisseha H, Getinet T, et al. Helicobacter pylori Infection as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma: A Case-Control Study in Ethiopia[J]. Int J Hepatol, 2018, 2018:1941728.
- [18] Huang J, Cui J, Evaluation of Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(2): 149-154.
- [19] Liu Y, Wang WM, Zou LY, et al. Ubiquitin specific peptidase 5 mediates Histidine-rich protein Hpn induced cell apoptosis in hepatocellular carcinoma through P14-P53 signaling[J]. Proteomics, 2017, 17(12).
- [20] Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, et al. Helicobacter pylori infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(32):3617-3625.
- [21] Schulz C, Schütte K, Reisener N, et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(2):191-195.
- [22] Polyzos SA, Kountouras J, Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: Time for large clinical trials evaluating eradication therapy[J]. Helicobacter, 2019, 24(3):e12588.
- [23] 刘爽, 李建新, 李静. 幽门螺旋杆菌感染与自身免疫性甲状腺炎孕妇流产的关系研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(12):846-847.
- [24] Zhan Y, Si M, Li M, et al. The risk of Helicobacter pylori infection for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2019, 24(2):e12562.
- [25] Suzuki H, Ataka K, Asakawa A, et al. Helicobacter pylori Vacuolating Cytotoxin A Causes Anorexia and Anxiety via Hypothalamic Urocortin 1 in Mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):6011.
- [26] Gu Y, Zheng L, Kumari S, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and depressive symptoms in the general population in China: The TCSIH cohort study [J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12632.
- [27] Tepler A, Narula N, Peek RM, et al. Systematic review with meta-analysis: association between Helicobacter pylori CagA seropositivity and odds of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(2): 121-131.

(收稿日期:2020-01-06)

(本文编辑:张一冰)

与成骨相关疾病的发生发展。

### 一、LncRNA 的生物学功能

LncRNA 是长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA。在哺乳动物的基因组序列中,4% ~ 9% 序列产生的转录本是 LncRNA。LncRNA 起初被认为是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具有生物学功能。然而,近年来的研究表明,人类基因组编码了近 50 000 个 LncRNA,其中大部分具有组织特异性,在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多方面发挥重要作用<sup>[4]</sup>。LncRNA 具有丰富多样的生物学功能:(1)发挥微小 RNA (miRNA, miR) 的海绵样吸附作用;(2)作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体;(3)干扰蛋白编码基因的表达;(4)抑制 RNA 聚合酶 II 或介导染色质重构和组蛋白修饰;(5)与编码蛋白基因的转录本形成互补双链,干扰 mRNA 的剪切,进而产生不同的剪切形式;(6)与编码蛋白基因的转录本形成互补双链,在 Dicer 酶作用下产生内源性的小干扰 RNA (siRNA),调控基因的表达水平;(7)结合特定蛋白,调节蛋白活性;(8)与特定蛋白结合,从而改变该蛋白的胞质定位。鉴于这些 LncRNA 可通过多种方式参与生命体内重要的调控过程,目前已成为研究热点。

### 二、干细胞来源及其生物学特性

间充质干细胞作为常见的成体干细胞之一,广泛分布于全身各大组织中,如骨髓、牙髓、脂肪。作为生成成纤维细胞的多能祖细胞,在 LncRNA 多种途径及骨形成蛋白 (BMP) 信号通路、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (catenin) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等多个经典信号通路的参与下,具有分化为多种细胞组织的潜能,可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞,是成骨细胞和脂肪细胞的主要干细胞来源。如来源广泛的骨髓间充质干细胞,早在 1867 年,德国病理学家 Cohnheim 首次提出了骨髓中存在间充质干细胞,随后的研究证明其具有向中胚层和神经外胚层来源的组织细胞分化的能力,以及自我复制能力和多项分化潜能。牙源性干细胞则是牙再生研究中使用最多的种子细胞,包括牙髓干细胞、牙乳头细胞、牙周膜干细胞等,其分化、增殖能力强,免疫原性低,对受植区环境的适应能力强,被认为是可替代骨髓干细胞成为干细胞研究的更好来源之一。其他组织的间充质干细胞、鼠间充质干细胞增殖能力也很强,且具有多项分化潜能,在实验中应用广泛。甚至在既往只因其参与组织的代谢、促进血管生成等作用而受到关注的、来源于脂肪组织中的再生细胞-脂肪干细胞,近期被学者指出,可利用 LncRNA 调控脂肪干细胞成骨分化,从而应用于干细胞治疗,以减轻骨髓干细胞的提取有创操作所产生的疼痛症状<sup>[5]</sup>。

### 三、LncRNA 抑制间充质干细胞成骨分化

骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 拥有多重分化潜能和自我更新能力,LncRNA 参与其中一系列调节。在最近一项研究中,牛磺酸上调基因 1 (TUG1) 通过与 Smad 蛋白同源物 5 (Smad5) 的 50 ~ 90 个氨基酸区域互补并阻断其核转位<sup>[4]</sup>,或结合 miR-204-5p 调节 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 的转录后表达,来抑制 BMSCs

的成骨分化<sup>[6]</sup>。这种 LncRNA-miRNA 模式是成骨分化的重要调控途径之一。同样,双荧光素酶报告证实 WNT2B 是促进 BMSCs 成骨分化的关键基因,miR-370-3p 被认为可以调控基因 WNT2B, LINC00707 对 miR-370-3p 的海绵样吸附作用可减少其对 WNT2B 的负调节,以达到促进成骨分化的作用<sup>[7]</sup>。通过此方式的还可通过 LncRNA PGC1 $\beta$ -OT1 调节内源性 miR-148a-3p 及其靶基因赖氨酸特异性脱甲基酶的表达,导致脂肪蓄积并抑制成骨细胞的分化<sup>[8]</sup>。针对 BMSCs 还发现了一些其他的调控方式,如 LncRNA SEMA3B-AS1 下调肌动蛋白细胞骨架、粘着斑和细胞外基质-受体相互作用的相关蛋白质的表达,增加剪接体中蛋白质的表达,显著改变了成骨过程<sup>[9]</sup>。LncRNA SNHG1 则被证明可通过 Nedd4 泛素化调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号通路,抑制 BMSCs 的成骨分化<sup>[10]</sup>。

在牙周病研讨中,牙周膜干细胞 (PDLSCs) 是最广为研究的间充质干细胞之一。在该类干细胞的研究中,对 LncRNA MEG3 的研究广泛而富有争议。有研究报道,MEG3 过表达促进了磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (Akt) 下游蛋白 IRS1 和 p-Akt 的表达<sup>[11]</sup>,并可与异质核糖核蛋白 I 相互影响从而抑制 BMP2 的表达,降低成骨分化能力。而在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的研究中,MEG3 调节 Wnt 基因启动子上的 H3K27me3 水平,以促进 PDLSCs 成骨分化<sup>[12]</sup>。既往文献报道,MEG3 还可通过结合 miRNA 的方式,如结合 miR-133a-3p、miR-27a-3p 参与正调节,结合 LY294002 参与负调节<sup>[11-13]</sup>。

在针对瓣膜间充质细胞 (VICs) 的研究中发现,LncRNA OIP5-AS1 可以通过上调 miR-137 靶基因 TWIST1 抑制 VICs 的成骨分化<sup>[14]</sup>。RUNX2 反义链 LncRNA RUNX2-AS1 在小鼠实验中可被外来体传递给骨髓干细胞,在重叠区域与 RUNX2 形成 RNA 双链体,后者通过降低剪接效率抑制转录,导致鼠间充质干细胞成骨潜能降低<sup>[15]</sup>。而在炎症环境下,LncRNA POIR 下调导致循环中 miR-182 表达水平的进一步增加,使 FoxO1 基因抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游细胞周期蛋白 D1 的表达,进而抑制成骨分化<sup>[11]</sup>。

### 四、LncRNA 促进间充质干细胞成骨分化

相比抑制成骨分化,既往研究中报道了更多促进成骨分化的 LncRNA,它们在不同细胞中调控成骨分化的作用不尽相同。实验中我们常利用几种成骨相关基因确认成骨分化,包括成骨细胞分泌蛋白 (OCN)、骨唾液酸蛋白 (BSP) 和碱性磷酸酶 (ALP) 的表达等<sup>[16]</sup>。研究报道在成骨培养时,LncRNA ANCA 能调控上游网络促进牙周间充质干细胞成骨分化、脂肪分化和神经分化,可作为 miR-758 海绵,还可调节 Notch2 表达。Notch2 是 Notch2-wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关键因子。LncRNA ANCA 对同期培养的牙髓干细胞、根尖乳头干细胞几乎没有影响<sup>[17]</sup>。通过 miRNA 海绵作用调控的还包括 lncPCAT1 组成的前反馈网络,lncPCAT1 吸附 miR-106a-5p 共同调控 BMP2 和 E2F5 的表达,E2F5 又可以反过来促进 lncPCAT1 转录的方式诱导牙周干细胞成骨分化<sup>[18]</sup>。其他一些研究发现,下调 TWIST1、上调 TUG1 都可调节牙周干细胞的成骨分化,被认为在牙周组织工程和骨再生中应用前景广阔<sup>[19-20]</sup>。

炎症是导致骨疾病的重要诱因之一,通过模拟骨髓炎炎症微环境后的酶联免疫吸附试验(ELISA)结果显示,炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1A、IL-6 和肿瘤坏死因子分泌增加。茜素红染色和血清碱性磷酸酶(ALP)检测结果表明,炎性微环境抑制了 BMSCs 的成骨分化。与正常人对照组相比,总共发现了 2 033 个 LncRNA 异常表达。在这些 LncRNA 中,641 个被下调,1 392 个被上调<sup>[21]</sup>。H19 是哺乳动物发育中最丰富和最保守的非编码转录本之一,H19 在细胞生物学中的重要性及其在控制细胞或组织分化中的潜在作用正在研究中,有学者证明了 H19 在骨形成蛋白 9(BMP9)刺激骨髓干细胞的早期阶段急剧上调,随后迅速下降并逐渐恢复到基础水平,该过程与 BMP9 诱导的成骨表达相关,且能通过 Notch 信号通路逆转。H19 通过调节 Notch 信号通路的 miRNA 而充当 BMP9 信号传导的重要介质。Li 等<sup>[22]</sup>在骨质疏松的研究中发现,H19 与 Dickkopf 相关蛋白 4(Dkk4)在切除后肢的小鼠中显著下调和上调。实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)结果显示,H19 表达水平在 3 和 4 周分别降低 64.5% 和 68.4%,而 Dkk4 的表达水平增加 117.8% 和 426.8%,当 Dkk4 过表达后,Wnt 信号通路下游的 3 个关键基因(c-Myc、ZEB1 和 SNAIL)显著下调。提示  $\beta$ -catenin 表达的时间依赖性主要发生在第 3 周后,H19、Dkk4 和 Wnt 信号通路均对废用性骨质疏松至关重要。H19 同样也有经典 miRNA 海绵吸附作用的报道,H19 结合 miR-675 不仅下调 Smad3 磷酸化以减少组蛋白去乙酰化酶向 Runx2 靶基因的募集,而且还可抑制组蛋白去乙酰化酶 4/5 表达。这种作用显著抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,抑制转化生长因子- $\beta_1$ 诱导的内源性 OCN 启动子组蛋白 H4 的去乙酰化,从而促进成骨分化<sup>[23]</sup>。在骨质疏松症患者相关的研究中,LncRNA MALAT1 也被提及。骨质疏松症患者 BMSCs 中 MALAT1 的表达明显降低,miR-30、miR-143 是 MALAT1 的潜在结合分子,敲低 MALAT1 或过表达 miR-30、miR-143 会抑制成骨细胞分化<sup>[24]</sup>。类似地,将人类主动脉瓣膜间质细胞成骨诱导后,也可观察到 MALAT1 海绵 miR-204 正向调节 Smad4 表达,促进成骨分化的作用。针对 BMSCs 的 LncRNA 研究还涉及 DANCER,在 BMSCs 成骨分化过程中 DANCER 表达水平显著降低。通过下调 DANCER,BMSCs 中 S 期细胞数量、ALP 活性水平、成骨标志物基因 mRNA 的表达和矿化基质沉积异常增加。其对于成骨分化的调节既不是细胞外调节蛋白激酶依赖性也不是应激活化蛋白激酶依赖性的,而是 p38MAPK 依赖性的<sup>[25]</sup>。其他如 OG、PRNCR1 分别通过人异质核糖核蛋白 K 促进启动子 H3K27 的乙酰化来激活骨形态发生蛋白信号通路(BMP 信号通路)和抑制 miR-211-5p 正向调节 CXCR4 的方式,上调和下调骨髓间充质干细胞的成骨分化<sup>[26]</sup>。除了成骨分化,LncRNA 也与肌生成、脂肪生成相关<sup>[4]</sup>,LncRNA KCNQ10T1 通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和对 miR-214 海绵样作用促进鼠间充质干细胞(MMSCs)成骨分化<sup>[27]</sup>。LncRNA TCONS\_0004196 与 miR-204-5p 和 miR-125a-3p 结合增加 MMSCs 的成骨分化能力,并减弱其脂肪分化。

对于同样分化潜能巨大的 LncRNA ADSCs,可通过 PCAT1 的海绵样作用,吸附 miR-145-5p 参与的 TLR 信号通路、HIF1A-AS2 与 miR-665 相互作用导致 IL-6 增加并激活 PI3K/Akt 信号通路

等方式促进 ADSCs 成骨分化<sup>[23-28]</sup>。

## 五、LncRNA 调控间充质干细胞成骨分化相关信号通路

成骨细胞分化受多种基因和信号通路调节。TGF- $\beta$ /BMP 信号通路是依赖于一系列 Smad 蛋白参与调控成骨分化,包括受体调节的 Smads(R-Smads)、共同伴侣 Smads(Co-Smads)和抑制性 Smads(I-Smads)。通过 BMP-2/Smad/Runx2 信号通路激活增强骨髓间充质干细胞的成骨细胞分化<sup>[26]</sup>,当成骨信号传导到骨髓干细胞的细胞质中时,Smad5 被磷酸化,然后被导入细胞核,诱导、抑制间充质多能细胞和前成骨细胞的成骨细胞分化<sup>[29]</sup>。在此过程中,Smad5 核转位对成骨信号传导至关重要。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在人类的成骨分化中起重要的调节作用,是骨折治疗的最常见靶点之一。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在转录水平上调节成骨细胞相关基因 WNT2B 蛋白、RUNX2 和成骨细胞特异性转录因子(OSX)等的表达。OSX 作为 RUNX2 的下游靶基因,在成骨细胞分化中发挥着重要的调节作用。调节 RUNX2 的表达后,可促进 OSX 基因和蛋白的表达水平平均升高。Wnt2B 可抑制 ALP 的表达,调节成骨的关键基因如 RUNX2 和 OSX 的表达,从而调节骨形成过程。

MAPK 信号通路包括 JNK、ERK1/2 和 p38 途径,已经成为细胞生理学的主要调控因子,是成骨分化关键的触发因素<sup>[25]</sup>。特别是 p38 途径,通过活化 MAPK 促进蛋白激酶 2(MK2)磷酸化,从而抑制 MK2 造成骨质流失<sup>[30]</sup>。

虽然 TLR 信号通路对脂肪干细胞成骨分化方面的研究有限,但一些证据提示 TLR4 参与骨骼系统的多个生物过程。据报道,TLR 信号通路可通过骨钙蛋白将动脉成纤维细胞转化为肌成纤维细胞。在骨相关感染性疾病中,TLR2 和 TLR4 与成骨细胞中人  $\beta$ -防御素-3 的产生增加有关。另有研究报道,过表达热休克蛋白 60(HSP60)可使 TLR4 表达上调,在骨丢失中扮演关键作用。在后续研究中,沉默 TLR4 几乎可消除 HSP60 介导的骨间充质干细胞凋亡。

此外,如 NOTCH1 可以通过改变 HES1、HEY1、RUNX2、BMP2、Sox9 的表达促进骨化,对骨稳态具有关键调控作用<sup>[31]</sup>。胰岛素样生长因子 1(IGF-1)也可通过 ERK 和 JNK MAPK 途径促进骨生成。PI3K/Akt 信号通路对骨生成和软骨内骨化也非常重要,有研究报道其通过 RUNX2、BMP 诱导成骨表达。动物实验也证实,阻断 PI3K/Akt 信号通路会对骨化造成负面影响<sup>[32]</sup>。

## 六、间充质干细胞与疾病

目前的研究集中于发现疾病状态下具有差异表达的 LncRNA。如强直性脊柱炎患者的间充质干细胞的成骨分化能力显著高于健康人,这种差异被认为是强直性脊柱炎病理性骨生成可能的基础机制之一。相关研究报道了强直性脊柱炎患者与健康人之间存在差异表达的 LncRNA 和 mRNA,二者被认为参与调控间充质干细胞的成骨分化。膝关节骨性关节炎患者的软骨间充质干细胞也发现类似的成骨能力差异。此外,骨髓间充质干细胞在炎症环境下会失去成骨分化的潜能,且细胞传代 9 次后仍可观察到该现象。后续研究发现,LncRNA 可改善炎症环境中被抑制的细胞的成骨分化能力<sup>[21]</sup>。最新研究表明,脂肪干

细胞可以替代骨髓间充质干细胞作为骨再生的细胞来源,在骨质疏松中脂肪干细胞拥有更稳定的成骨分化周期<sup>[28]</sup>。

健康人成骨分化的促进与抑制保持相对平衡,随着更多相关的 lncRNA 被发现,为骨肿瘤、多发性骨髓瘤、骨关节术后的骨溶解、心脏瓣膜钙化等疾病的预后和治疗方式找到了新的方向。但 lncRNA 结合 miRNA、结合蛋白、介导各个信号通路在间充质干细胞成骨分化中的分子机制仍有待确定。对于间充质干细胞而言,尽管不同来源的间充质干细胞均具有成骨分化潜能,但终究存在各自来源组织的特点,这种差异可能与不同组织的基因、细胞因子、表面受体有关,那么不同来源的间充质干细胞在 lncRNA 的调控下,应用于同种疾病时是否可以弥补这种差异需要进一步研究。

## 七、总结与展望

有效避免强直性脊柱炎导致的异位骨化和新骨形成是临床亟待解决的问题,结构损伤严重影响患者的组织功能、身心健康及生存质量。近年来,lncRNA 对拥有多向分化潜能的间充质干细胞成骨分化的调控作用已成为研究的热点,进一步深入研究强直性脊柱炎疾病相关的 lncRNA 及其分子调控机制,为理解强直性脊柱炎的发病机制和开发潜在的生物学标志物提供了新思路。

## 参 考 文 献

- [1] Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(13): 1303.
- [2] Bianco P, Robey PG. Skeletal stem cells[J]. Development, 2015, 142(1): 1023-1027.
- [3] Zhang W, Chen L, Wu J, et al. Long noncoding RNA TUG1 inhibits osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via Smad5 after irradiation[J]. Theranostics, 2019, 9(8): 2198-2208.
- [4] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease[J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(6): 354.
- [5] 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[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 348.
- [6] Yu C, Li L, Xie F, et al. LncRNA TUG1 sponges miR-204-5p to promote osteoblast differentiation through upregulating Runx2 in aortic valve calcification[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1): 168-179.
- [7] Jia B, Wang Z, Sun X, et al. Long noncoding RNA LINC00707 sponges miR-370-3p to promote osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells through upregulating WNT2B[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 67.
- [8] Yuan H, Xu X, Feng X, et al. A novel long noncoding RNA PGC1 $\beta$ -OT1 regulates adipocyte and osteoblast differentiation through antagonizing miR-148a-3p[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(10): 2029-2045.
- [9] Zhang C, Zhu Y, Liu Y, et al. SEMA3B-AS1-inhibited osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells revealed by quantitative proteomics analysis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2491-2499.
- [10] Jiang Y, Wu W, Jiao G, 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, 220(1): 84-91.
- [11] Liu Y, Liu C, Zhang A, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 suppresses osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells (PDLSCs) through miR-27a-3p/IGF1 axis in periodontitis[J]. Albany NY, 2019, 11(15): 5334-5350.
- [12] Deng L, Hong H, Zhang X, et al. Down-regulated lncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of human dental follicle stem cells by epigenetically regulating Wnt pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 2061-2067.
- [13] Wang Q, Li Y, Zhang Y, et al. LncRNA MEG3 inhibited osteogenic

- differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from postmenopausal osteoporosis by targeting miR-133a-3p[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89(1): 1178-1186.
- [14] Zheng D, Wang B, Zhu X, et al. LncRNA OIP5-AS1 inhibits osteoblast differentiation of valve interstitial cells via miR-137/TWIST1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(4): 826-832.
- [15] Li B, Xu H, Han H, et al. Exosome-mediated transfer of lncRUNX2-AS1 from multiple myeloma cells to MSCs contributes to osteogenesis[J]. Oncogene, 2018, 37(41): 5508-5519.
- [16] Gong ZM, Tang ZY, Sun XL, et al. LncRNA PRNCR1 regulates CXCR4 expression to affect osteogenic differentiation and contribute to osteolysis after hip replacement[J]. Gene, 2018(5): 673: 251-261.
- [17] Jia Q, Chen X, Jiang W, et al. The Regulatory Effects of Long Noncoding RNA-ANCR on Dental Tissue-Derived Stem Cells[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016(28): 1-12.
- [18] Jia B, Qiu X, Chen J, et al. A feed-forward regulatory network lncPCAT1/miR-106a-5p/E2F5 regulates the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19523-19538.
- [19] Xu Y, Qin W, Guo D, et al. LncRNA-TWIST1 Promoted Osteogenic Differentiation Both in PPDLSs and in HPDLSCs by Inhibiting TWIST1 Expression The Regulatory Effects of Long Noncoding RNA-ANCR on Dental Tissue-Derived Stem Cells[J]. Biomed Res Int, 2019, 23(1): 1-12.
- [20] He Q, Yang S, Gu X, et al. Long noncoding RNA TUG1 facilitates osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells via interacting with Lin28A[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 455.
- [21] Cui Y, Lu S, Tan H, et al. Silencing of Long Non-Coding RNA NONHSAT009968 Ameliorates the Staphylococcal Protein A-Inhibited Osteogenic Differentiation in Human Bone Mesenchymal Stem Cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1347-1359.
- [22] Li B, Liu J, Zhao J, et al. LncRNA-H19 Modulates Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling by Targeting Dkk4 in Hindlimb Unloaded Rat[J]. Orthop Surg, 2017, 9(3): 319-327.
- [23] Huang Y, Zheng Y, Jia L, et al. Long Noncoding RNA H19 Promotes Osteoblast Differentiation Via TGF- $\beta$ /Smad3/HDAC Signaling Pathway by Deriving miR-675[J]. Stem Cells, 2015, 33(12): 3481-3492.
- [24] Gao Y, Xiao F, Wang C, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes osterix expression to regulate osteogenic differentiation by targeting miRNA-143 in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 6986-6996.
- [25] Zhang J, Tao Z, Wang Y, et al. Long noncoding RNA DANCER regulates the proliferation and osteogenic differentiation of human bone-derived marrow mesenchymal stem cells via the p38 MAPK pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 213-219.
- [26] 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; LncRNA-OG Promotes BM-MSC Osteogenesis[J]. Stem Cells, 2018, 37(2): 270-283.
- [27] Wang CG, 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(4): 77-84.
- [28] 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]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 6134-6147.
- [29] 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[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(3): 525-531.
- [30] Li Q, Yu H, Zinna R, et al. Silencing mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase-2 arrests inflammatory bone loss[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(3): 633-642.
- [31] Hadji F, Boulanger MC, Guay SP, et al. Altered DNA Methylation of Long Non-coding RNA H19 in Calcific Aortic Valve Disease Promotes Mineralization by Silencing NOTCH1[J]. Circulation, 2016, 134(23): 1848-1862.
- [32] Ulici V, Hoenselaar KD, Agoston H, et al. The role of Akt1 in terminal stages of endochondral bone formation: angiogenesis and ossification[J]. Bone, 2009, 45(2): 1133-1145.

(收稿日期:2020-01-28)

(本文编辑:周三凤)