

DOI: 10.13376/j.cblls/2019142

文章编号: 1004-0374(2019)11-1158-06

长链非编码RNA对骨质疏松症调控作用的研究进展

刘莉菲^{1,2}, 周绪昌¹, 邹 军^{1*}

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 中国医科大学人民医院辽宁省人民医院康复医学科, 沈阳 110016)

摘要: 骨质疏松症是以骨密度减低和骨微结构破坏为特征的骨代谢性疾病, 可引起脆性增加和骨折风险增大。近年来, 随着骨质疏松症病因研究的深入, 基因领域的机制研究获得了更多发现。长链非编码RNA参与多种生理和病理变化, 已成为控制基因表达和影响多种生物过程的重要表观遗传调节因子。大量研究表明, 长链非编码RNA能够通过调控干细胞分化和骨重塑等过程对骨质疏松症产生影响。该文主要针对长链非编码RNA对干细胞、成骨细胞及破骨细胞增殖、分化调控作用进行综述, 旨在探讨长链非编码RNA在骨质疏松症形成机制中的调控作用, 为骨质疏松症的预防和临床治疗提供理论依据。

关键词: lncRNAs; 骨质疏松症; 干细胞; 成骨细胞; 破骨细胞

中图分类号: R394; R68 **文献标志码:** A

Advances in the regulation of long-chain non-coding RNA on osteoporosis

LIU Li-Fei^{1,2}, ZHOU Xu-Chang¹, ZOU Jun^{1*}

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2 Rehabilitation Department, People's Hospital of China Medical University, People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China)

Abstract: Osteoporosis is a bone metabolic disease characterized by decreased bone density and bone microstructural destruction, which can cause increased bone fragility and fracture risk. Recent years, the mechanism research of genes has gained more discoveries with the development of research on osteoporosis. Long noncoding RNAs are involved in a variety of physiological and pathological processes and have become important epigenetic regulators which control gene expression and affect a variety of biological processes. Increasing evidence shows that long noncoding RNAs are involved in the regulation of stem cell differentiation and bone remodeling, thereby affecting the formation of osteoporosis. This article reviews the regulation of long noncoding RNAs on the proliferation and differentiation of stem cells, osteoblasts and osteoclasts, aiming to investigate the role of long noncoding RNAs in the pathogenesis of osteoporosis, and provide a theoretical basis for the prevention and clinical treatment of osteoporosis.

Key words: lncRNAs; osteoporosis; stem cell; osteoblast; osteoclast

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种常见的骨代谢性疾病, 常见于绝经后女性、老年人、长期卧床患者和长期口服糖皮质激素患者^[1]。其主要特征为骨密度 (bone mineral density, BMD) 和骨质量的减少, 导致骨微结构受损。进一步可引起脆性增加, 骨折风险增大^[2]。骨质疏松性骨折给家庭和社会造成巨大的经济负担, 因此, OP已成为全球公共卫生的重要问题之一^[3]。生理状态下, 骨是一种能够通过不断自身重塑来应对机械应力和激素变化的活

性组织。骨重塑始于破骨细胞主导的骨吸收作用来消化旧骨, 之后通过成骨细胞主导的骨形成作用产生新骨, 骨吸收和骨形成之间的动态平衡使骨质量

收稿日期: 2019-05-05; 修回日期: 2019-06-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81871835); 上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)项目(11DZ2261100)

*通信作者: E-mail: zoujun777@126.com; Tel: 021-65508062

维持在一个相对稳定的水平^[4-5]。当成骨与破骨相关的细胞因子、激素等因素表达异常时,可引起骨形成减少或骨吸收增加而打破此动态平衡,使骨重塑能力减弱,导致BMD降低,OP产生^[6-7]。近年来,对于OP病因的机制研究逐渐深入,在基因领域更获得了众多学者的关注。长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)、信使RNA、环状RNA、microRNA等对于OP调控的机制研究逐渐增多^[8],其中lncRNAs的相关研究备受瞩目。

有研究表明,一些lncRNAs在OP患者中表达异常^[9]。学者们在研究绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)时发现,有51个lncRNAs表达异常,其中部分lncRNAs可以通过调节mRNAs表达或破骨细胞分化而参与PMOP的病理过程^[10]。有大量文献表明,lncRNAs可通过对转录调节因子、表观遗传因子以及免疫因子进行调控,从而影响骨再生和修复过程,最终调节OP的形成过程^[11-12]。

1 lncRNAs简介

lncRNAs是一种长度大于200 nt的非编码RNA,广泛存在于动物、植物、原核生物等各个物种^[13]。依据不同蛋白质编码基因位置,lncRNAs可分为反义长非编码RNA(antisense lncRNA)、内含子长非编码RNA(intronic lncRNA)、基因间区长非编码RNA(long intergenic noncoding RNA, lincRNA)、正义长非编码RNA(sense lncRNA)和双向长非编码RNA(bidirectional lncRNA)5大类^[14],其中lincRNA由RNA聚合酶II转录而成,参与了胚胎发育等多种生命活动^[15]。lncRNAs是一种具有高度灵活性的动态分子,其折叠结构使它们具有功能多样性、核定位性、稳定性以及能够与蛋白质相互作用等特性,在转录、剪接、翻译、蛋白质定位、细胞凋亡、干细胞多能性等多种生物过程中发挥不同作用^[16]。这些作用的产生主要通过以下4种作用方式完成:介导表观遗传修饰、调节转录表达、介导转录后调控和其他特定调控模式^[17]。

上述4种作用方式使lncRNAs能够调控核染色体结构和基因表达,从而调节多种生理和病理变化^[18-19],进一步参与多种疾病的发生发展过程。lncRNAs在骨肉瘤、骨性关节炎、强直性脊柱炎、椎间盘退行性改变等骨骼肌肉疾病的进程中均起到不同的调节作用^[20-22],其在OP中的调控作用尤为显著。下面通过总结lncRNAs对OP干细胞、成骨细胞、破骨细胞调节作用,对lncRNAs调控OP的

作用机制进行详细阐述。

2 lncRNAs对干细胞的调控

干细胞具有不断分化和增殖的能力,是成骨细胞产生的主要来源,在骨形成作用中起到关键作用^[23]。干细胞增殖活性的降低及成骨能力下降可能是导致OP患者骨质量减少的主要原因^[24]。其中,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)和脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)能够参与调节成骨分化,与OP的发生关系密切。

作为多能干细胞,BMSCs可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等,BMSCs成骨分化减弱或成脂分化增强均可导致骨微结构改变,BMD减低,骨脆性增加,骨折发生率增高^[25-26]。骨-脂比例失调,即骨髓中脂肪组织增加,骨矿物质含量减少,可进一步导致BMD的降低^[27],促进OP形成。BMSCs的增殖和成骨分化能力随年龄增长而逐渐降低,但老年人的ASCs仍保持着良好的成骨分化能力,且ASCs来源广泛,易于获得,因此,近年来对于ASCs的研究逐渐增多^[28-29]。有学者通过基因芯片技术检测ASCs的成骨分化过程发现,lncRNAs中1460个表达上调,1112个表达下调,其中识别出94个反义长非编码RNA和160个lincRNA^[30],表明lncRNAs可以对干细胞分化进行调控。

研究发现,lncRNAs可以调控干细胞成骨分化过程。一些lncRNAs可以抑制成骨分化,促进OP产生。Wang等^[31]对去卵巢小鼠BMSCs进行研究发现,lncRNA MEG3可以通过调节miR-133a-3p,一种参与BMSCs异常分化且可引发PMOP的miRNA,而负向调节BMSCs的成骨分化过程,促进OP形成。Zhang等^[32]通过研究人BMSCs发现,过表达lncRNA SEMA3B-AS1可以通过下调相关蛋白质的表达而改变肌动蛋白细胞骨架、黏着斑和细胞外基质受体间的相互作用,并增加剪接体中蛋白质的表达,从而减缓BMSCs的成骨过程。还有学者发现,lncRNA BDNF-AS可以促进BMSCs增殖但抑制成骨分化,lncRNA H19对ASCs成骨分化具有抑制作用^[30,33]。另一些lncRNAs可以通过促进成骨分化而抑制OP发生。Feng等^[34]在BMSCs成骨分化过程中发现,linc ROR表达上调,而敲低linc ROR可抑制细胞成骨分化;进一步研究表明,linc ROR可以通过海绵吸附作用调节成骨分化的负向调节剂miR-138和miR-145,最终激活Wnt/ β -catenin途径,

从而加强成骨作用。另外,研究表明,ASCs在促炎细胞因子诱导的炎症条件下,成骨分化会受到抑制。以lncRNA MIR31HG为例,其能够通过和核因子 κ B(nuclear factor κ -B, NF- κ B)相互作用,构建lncRNA MIR31HG-NF- κ B调节环路而调节炎症反应过程,提高炎症微环境下ASCs的成骨能力^[35],促进ASCs成骨分化。LncRNAs还可以通过其他机制促进成骨。在BMSCs分化过程中,敲低lncRNA Bmncr的小鼠出现骨髓脂肪化、骨量减少,而过表达lncRNA Bmncr可以延缓骨髓脂肪的蓄积和骨质流失^[36]。该实验还发现,lncRNA Bmncr在骨小梁富集的干骺区可以通过上调细胞外基质的分子纤维调节素锚定BMSCs,并激活BMSCs中的BMP2信号通路。LncRNA Bmncr还可促进成骨细胞分化的内源性调节因子TAZ和Runx2/PPARG转录复合物的形成,促进BMSCs的成骨分化作用,抑制OP形成^[36]。除以上lncRNAs外,Gao等^[37]发现lncRNA MALAT1是成骨分化的正向调节因子,也可抑制OP发生。

研究发现,lncRNAs可以通过影响干细胞成脂分化而调节OP进程。Zhu等^[38]发现,lncRNA HoxA-AS3可以促进BMSCs成脂分化过程。LncRNA HoxA-AS3的转录物在BMSCs向脂肪细胞分化过程中逐渐增加,并可抑制Runx2表达和成骨作用。Nuermaiti等^[39]研究表明,一些lncRNAs可以抑制ASCs成脂分化,如lncRNA HOXA11-AS1可以通过抑制CEBP- α 、DGAT2等脂肪形成相关基因的转录,阻碍ASCs向脂肪细胞分化,进而降低脂肪积累。LncRNA ADNCR作为miR-204的竞争性内源RNA,通过增强miR-204靶基因SIRT1的表达并抑制脂肪形成的关键因子PPAR γ 的活性从而抑制脂肪形成^[40]。

以上研究表明,lncRNAs可以通过调控miRNAs、蛋白质表达、基因转录、海绵吸附、竞争性抑制或与核因子相互作用等原理来影响干细胞的成骨或成脂分化,进而干预骨形成过程,调节OP的发生。

3 LncRNAs对成骨细胞的调控

成骨细胞是骨重塑过程中的重要细胞,可以合成骨骼生长所必需的胶原蛋白、骨质和蛋白质,对维持骨稳态起着重要作用^[41-42]。老龄、制动、糖尿病等因素均可导致成骨细胞的增殖、分化能力减弱,使骨形成能力下降,BMD降低,最终导致OP^[43]。Xiao等^[44]通过孟德尔随机化分析发现,lncRNAs

与BMD之间存在紧密的因果关系;其进一步研究发现,过表达linc 00339可以显著下调成骨细胞中的骨代谢效应分子的表达,导致BMD降低,OP发病率增加。还有学者发现,后肢悬吊大鼠股骨远侧干骺端的骨小梁密度随时间推移而减低,成骨基因表达水平持续降低;随后进行RNA测序发现,464个lncRNAs和1351个mRNA在悬吊导致的机械应力减少的情况下表达异常,表明多种lncRNAs可能在OP产生过程中发挥作用^[36]。

在后肢悬吊大鼠的进一步研究中发现,lncRNA H19的表达降低35%,其下游基因DKK4表达增加2.44倍。离体实验证明,敲除lncRNA H19可以引起DKK4上调,从而下调Wnt信号通路转导而抑制成骨细胞功能,最终诱导OP产生^[45]。在不同的OP动物模型中同样可以观察到lncRNAs对成骨细胞的影响。Bu等^[46]通过植入Co-Cr-Mo金属颗粒(CoPs)建立颗粒诱导的骨溶解小鼠模型时发现,CoPs周围骨质的BMD显著下降;随后的研究结果表明,lncRNA TSIX可以通过负向调节下游的miR-30a-5p而调控TSIX/miR-30a-5p轴并促进成骨细胞凋亡,导致骨吸收加快。

通过以上研究发现,机械应力减少、金属颗粒植入等诱发因素可引起体内lncRNAs表达的改变,进而调控下游转导通路,抑制成骨细胞功能或促进其凋亡,导致OP产生。

4 LncRNAs对破骨细胞的调控

破骨细胞源于单核/巨噬细胞造血谱系,在骨修复、骨重塑等过程中起到重要作用^[47]。骨质流失是伴随年龄增长而出现的一种正常生理过程,也可以由破骨细胞活性增加引起。以OP为代表的多种代谢性骨病、类风湿性关节炎相关的骨质流失、Paget's骨病、糖尿病性骨质疏松等疾病的发病机制均可能与破骨细胞过度活跃有关^[48-50]。基因芯片技术研究发现,在破骨细胞生成过程中,多种lncRNAs参与调节,其中170个lncRNAs表达上调,348个lncRNAs表达下调^[51]。

LncRNAs通过促进破骨细胞生成而增强骨吸收作用。在破骨细胞生成过程中,lncRNA AK077216的表达显著上调。进一步研究发现,上调lncRNA AK077216的表达可以通过调节转录因子NFATc1的表达而增加破骨细胞形成,促进破骨细胞功能,导致骨吸收增加^[52]。还有研究表明,lncRNAs可以增加破骨细胞活性。Wang等^[53]发现,上调OP大

鼠破骨细胞中 linc 00311 的表达后, Notch2 和破骨细胞活性标志物 TRAP 的表达水平增加, 同时, 观察到 Notch 信号通路相关蛋白 DLL3、Jagged1、Hes-1 和 Notch1 的表达水平降低; 抑制 linc 00311 后观察到上述蛋白表达呈现出相反的趋势并且细胞凋亡增加, 表明 linc 00311 可以通过抑制 DLL3 的表达参与调节 Notch 信号通路, 进而诱导破骨细胞增殖并

抑制其凋亡, 最终导致 OP。除了调节破骨细胞活性外, lncRNAs 还可以促进破骨细胞生成。外周血单核细胞是破骨细胞的前体, 可直接参与破骨细胞的生成, 并且可分泌破骨细胞生成因子 IL-6 和 TNF- α [54-55]。Tong 等 [56] 研究表明, lncRNAs 可以通过调节 IL-6 和 TNF- α 的表达, 促进破骨细胞生成, 在 BMD 降低患者的血单核细胞中 lncRNA DANCR

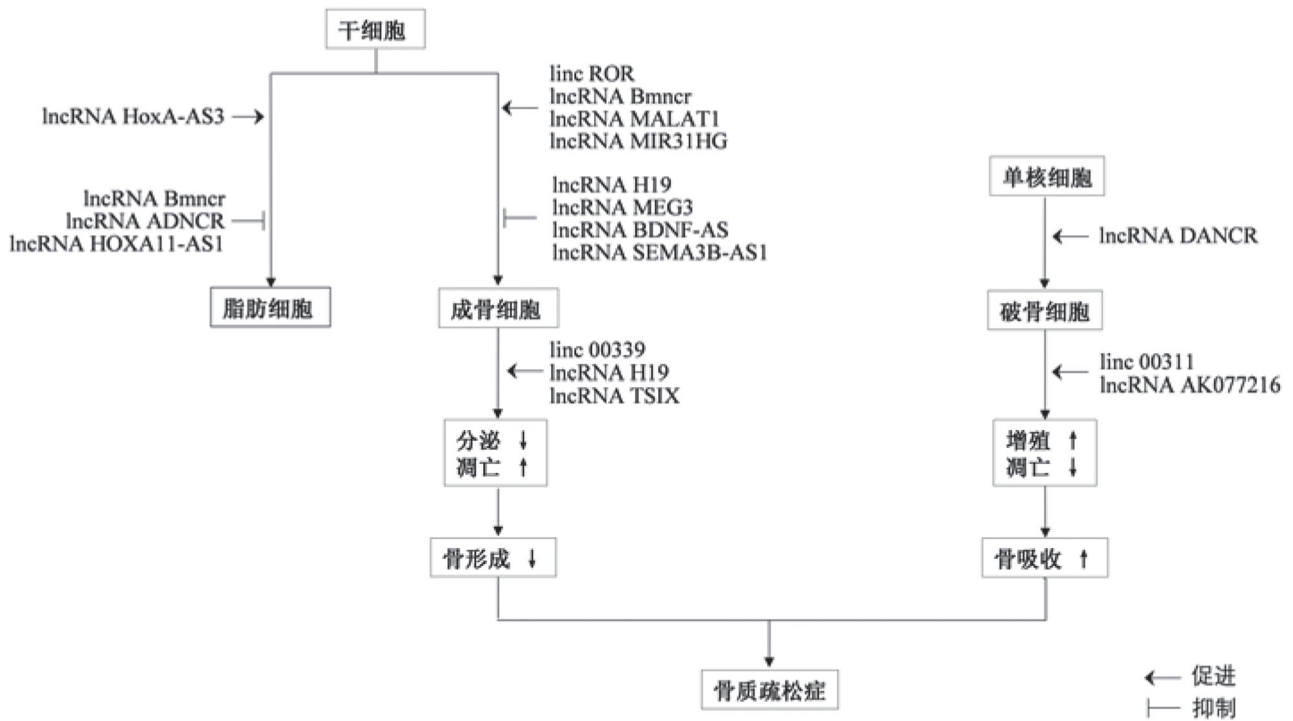


图1 lncRNAs对OP的调控作用

表1 lncRNAs的主要作用

细胞类型	长链非编码RNA	主要作用	参考文献
骨髓间充质干细胞(BMSCs)	lncRNA MEG3	抑制成骨分化	[31]
	lncRNA SEMA3B-AS1	抑制成骨分化	[32]
	lncRNA BDNF-AS	抑制成骨分化	[33]
	linc ROR	促进成骨分化	[34]
	lncRNA Bmncr	促进成骨分化、抑制成脂分化	[36]
	lncRNA MALAT1	促进成骨分化	[37]
脂肪干细胞(ASCs)	lncRNA HoxA-AS3	促进成脂分化	[38]
	lncRNA H19	抑制成骨分化	[30]
	lncRNA MIR31HG	促进成骨分化	[35]
	lncRNA HOXA11-AS1	抑制成脂分化	[39]
成骨细胞(osteoblast)	lncRNA ADNCR	抑制成脂分化	[40]
	linc 00339	抑制成骨细胞代谢	[44]
	lncRNA H19	抑制成骨细胞功能	[45]
破骨细胞(osteoclast)	lncRNA TSIX	促进成骨细胞凋亡	[46]
	lncRNA AK077216	促进破骨细胞生成	[52]
	linc 00311	促进破骨细胞增殖、抑制凋亡	[53]
	lncRNA DANCR	促进破骨细胞生成	[56]

表达显著提高,而在绝经后BMD减低女性中, lncRNA DANCR 与 IL-6 和 TNF- α 的表达也存在相关性。IL-6 和 TNF- α 作为免疫因子,也可以直接参与 OP 的调控。在免疫角度上看, OP 可被认为是一种慢性的由免疫介导的炎症性疾病,细胞因子的产生和炎症反应诱导免疫激活使得破骨细胞活性增强、骨转换失调,导致骨吸收作用增强,产生 OP^[57]。

综上所述, lncRNAs 可以通过调节 Notch 信号通路、转录因子及免疫因子的表达促进破骨细胞的产生和增殖,增加破骨细胞活性,促进 OP 的产生。

5 小结

OP 的产生可能与干细胞的成骨分化减弱、成脂分化增强、成骨细胞的骨形成作用减弱、破骨细胞的增殖及骨吸收作用增强和免疫调控等多种作用机制有关,具体调控作用如图 1 及表 1 所示。 lncRNAs 可以调控 miRNAs、核因子、免疫因子、转录因子,调节 TGF- β 、Wnt、BMP2、Notch 等信号通路的转导或直接调节蛋白质表达而产生上述作用,影响 OP 的产生。 lncRNAs 可能作为预测及判断预后的指标以及相关治疗的潜在生物靶点,为 OP 的预防和临床治疗提供理论指导。

[参 考 文 献]

- [1] Albaum JM, Youn S, Levesque LE, et al. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2014, 21: e486-504
- [2] Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan -- from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 513-21
- [3] Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 43
- [4] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 2000, 21: 115-37
- [5] Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1092: 385-96
- [6] Gibon E, Lu LY, Nathan K, et al. Inflammation, ageing, and bone regeneration. *J Orthop Translat*, 2017, 10: 28-35
- [7] Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM. Update on osteoporosis. *Prim Care*, 2019, 46: 175-90
- [8] Jin D, Wu X, Yu H, et al. Systematic analysis of lncRNAs, mRNAs, circRNAs and miRNAs in patients with postmenopausal osteoporosis. *Am J Transl Res*, 2018, 10: 1498-510
- [9] Wu QY, Li X, Miao ZN, et al. Long non-coding RNAs: a new regulatory code for osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 587
- [10] Fei Q, Bai X, Lin J, et al. Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in postmenopausal osteoporosis. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 3537-50
- [11] Kunej T, Obsteter J, Pogacar Z, et al. The decalog of long non-coding RNA involvement in cancer diagnosis and monitoring. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51: 344-57
- [12] Zhu L, Zhu J, Liu Y, et al. Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 18
- [13] Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol*, 2013, 10: 925-33
- [14] Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22: 5-7
- [15] Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142: 409-19
- [16] Lu Z, Chang HY. Decoding the RNA structurome. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 36: 142-8
- [17] Peng S, Cao L, He S, et al. An overview of long noncoding RNAs involved in bone regeneration from mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 8273648
- [18] Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet*, 2015, 47: 199-208
- [19] Gayen S, Kalantry S. Chromatin-enriched lncRNAs: a novel class of enhancer RNAs. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24: 556-7
- [20] Wang Y, Huang Y, Xiang P, et al. lncRNA expression and implication in osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 5355-61
- [21] Chen WK, Yu XH, Yang W, et al. lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis. *Cell Prolif*, 2017, 50: e12313
- [22] Li X, Chai W, Zhang G, et al. Down-regulation of lncRNA-AK001085 and its influences on the diagnosis of ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 11-6
- [23] Sanghani-Kerai A, McCreary D, Lancashire H, et al. Stem cell interventions for bone healing: fractures and osteoporosis. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13: 369-77
- [24] Yao W, Guan M, Jia J, et al. Reversing bone loss by directing mesenchymal stem cells to bone. *Stem Cells*, 2013, 31: 2003-14
- [25] Rodriguez JP, Montecinos L, Rios S, et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation. *J Cell Biochem*, 2000, 79: 557-65
- [26] Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2016, 374: 254-62
- [27] Scheller EL, Rosen CJ. What's the matter with MAT? Marrow adipose tissue, metabolism, and skeletal health. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311: 14-30
- [28] Antebi B, Pelled G, Gazit D. Stem cell therapy for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12: 41-7
- [29] Mirsaidi A, Genelin K, Vetsch JR, et al. Therapeutic

- potential of adipose-derived stromal cells in age-related osteoporosis. *Biomaterials*, 2014, 35: 7326-35
- [30] Huang G, Kang Y, Huang Z, et al. Identification and characterization of long non-coding RNAs in osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42: 1037-50
- [31] 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. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1178-86
- [32] Zhang C, Zhu Y, Liu Y, et al. SEMA3B-AS1-inhibited osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells revealed by quantitative proteomics analysis. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 2491-9
- [33] Feng X, Lin T, Liu X, et al. Long non-coding RNA BDNF-AS modulates osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biochem*, 2018, 445: 59-65
- [34] Feng L, Shi L, Lu YF, et al. Linc-ROR promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by functioning as a competing endogenous RNA for miR-138 and miR-145. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 345-53
- [35] Jin C, Jia L, Huang Y, et al. Inhibition of lncRNA MIR31HG promotes osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Stem Cells*, 2016, 34: 2707-20
- [36] 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: 5251-66
- [37] 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 Cell Biochem*, 2018, 119: 6986-96
- [38] Zhu XX, Yan YW, Chen D, et al. Long non-coding RNA HoxA-AS3 interacts with EZH2 to regulate lineage commitment of mesenchymal stem cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 63561-70
- [39] Nuermaiti N, Liu J, Liang X, et al. Effect of lncRNA HOXA11-AS1 on adipocyte differentiation in human adipose-derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495: 1878-84
- [40] Li M, Sun X, Cai H, et al. Long non-coding RNA ADNCR suppresses adipogenic differentiation by targeting miR-204. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859: 871-82
- [41] Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11: 219-27
- [42] Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters'. *Trends Mol Med*, 2014, 20: 449-59
- [43] Lee WC, Guntur AR, Long F, et al. Energy metabolism of the osteoblast: Implications for osteoporosis. *Endocr Rev*, 2017, 38: 255-66
- [44] Chen XF, Zhu DL, Yang M, et al. An osteoporosis risk SNP at 1p36.12 acts as an allele-specific enhancer to modulate LINC00339 expression via long-range loop formation. *Am J Hum Genet*, 2018, 102: 776-93
- [45] Li B, Liu J, Zhao J, et al. LncRNA-H19 modulates Wnt/ β -catenin signaling by targeting Dkk4 in hindlimb unloaded rat. *Orthop Surg*, 2017, 9: 319-27
- [46] Bu Y, Zheng D, Wang L, et al. LncRNA TSIX promotes osteoblast apoptosis in particle-induced osteolysis by down-regulating miR-30a-5p. *Connect Tissue Res*, 2018, 59: 534-41
- [47] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423: 337-42
- [48] Findlay DM, Haynes DR. Mechanisms of bone loss in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 2005, 15: 232-40
- [49] Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget's disease of bone. *J Bone Metab*, 2014, 21: 85-98
- [50] Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13: 327-35
- [51] Dou C, Cao Z, Yang B, et al. Changing expression profiles of lncRNAs, mRNAs, circRNAs and miRNAs during osteoclastogenesis. *Sci Rep*, 2016, 6: 21499
- [52] Liu C, Cao Z, Bai Y, et al. LncRNA AK077216 promotes RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via NFATc1 by inhibition of NIP45. *J Cell Physiol*, 2018, 234: 1606-17
- [53] 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. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47: 2291-306
- [54] Fujikawa Y, Quinn JM, Sabokbar A, et al. The human osteoclast precursor circulates in the monocyte fraction. *Endocrinology*, 1996, 137: 4058-60
- [55] Cohen-Solal ME, Graulet AM, Denne MA, et al. Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77: 1648-53
- [56] Tong X, Gu PC, Xu SZ, et al. Long non-coding RNA-DANCR in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015, 79: 732-77
- [57] Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and beyond. *Curr Med Chem*, 2016, 2: 3754-74