

DOI: 10.13376/j.cblls/2021110

文章编号: 1004-0374(2021)08-1002-08

lncRNAs调控破骨细胞分化的研究进展

朱琛煜¹, 刘莉菲¹, 邹军¹, 陈熙^{2*}

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 温州医科大学体育科学学院, 温州 325035)

摘要: 长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 调控转录和转录后的基因表达, 在各种生命活动过程中都起着重要的作用。破骨细胞是一种组织特异性的多核巨噬细胞, 受多种信号因子和信号通路的调控, 作为人体唯一的骨吸收细胞对维持骨代谢平衡具有非常重要的作用, 当平衡被打破时则会引起一系列骨代谢疾病, 如骨质疏松症、骨硬化症等。近些年研究发现, lncRNAs 在破骨细胞分化过程中呈现差异化表达, 且在其增殖、分化、凋亡过程中具有多重调控作用。该文就 lncRNAs 调控破骨细胞分化和功能的机制进行归纳总结, 为破骨细胞功能异常所造成的骨代谢疾病提供新的研究靶点和诊疗思路。

关键词: 破骨细胞; 破骨细胞分化; lncRNA

中图分类号: Q522; R336 **文献标志码:** A

Research progress on the regulation of osteoclast differentiation by long noncoding RNAs

ZHU Chen-Yu¹, LIU Li-Fei¹, ZOU Jun¹, CHEN Xi^{2*}

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;
2 School of Sports Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract: Long noncoding RNA (lncRNA) is a class of noncoding RNA that is longer than 200 nucleotides. It plays an important role in various activities of life by regulating transcriptional and post-transcriptional gene expression. The osteoclast is a tissue-specific macrophage polykaryon cell, which is regulated by various signal factors and signal pathways. As the only bone resorbing cell, it plays an important role in maintaining the balance of bone metabolism. Unbalance of this metabolism will cause bone-related diseases such as osteoporosis, osteopetrosis. Recently studies have revealed that lncRNAs differentially express during the differentiation of osteoclasts and have effects on the proliferation, differentiation, and apoptosis of osteoclasts. This article reviewed the mechanism of lncRNAs on regulating osteoclast differentiation and function to provide new research targets and diagnosis and treatment ideas for bone metabolism diseases caused by osteoclast dysfunction.

Key words: osteoclast; osteoclast differentiation; lncRNA

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 几乎不具有蛋白质编码功能^[1]。根据与其临近蛋白质编码基因的关系, lncRNA 可分为顺义或反义 lncRNA、

双向 lncRNA、内含子或基因区间 lncRNA^[2]。lncRNA 可以调控转录和转录后的基因表达, 在各种生命活动中都起着非常重要的作用^[3]。lncRNA 的多种生物学功能与其所在位置、结合位点以及作用方式的

收稿日期: 2021-02-22; 修回日期: 2021-04-08

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20190019); 国家自然科学基金项目(81702235, 81871835); 上海市人类运动能力开发与保障重点实验室项目(上海体育学院)(11DZ2261100)

*通信作者: E-mail: chenab004@126.com; Tel: 0577-86699351

不同有很大关系^[4]。lncRNA的表达是组织特异性的,在不同的细胞中表达后可以进入到各个亚细胞,继而发挥细胞的生物学功能,如增殖、分化、凋亡等^[5]。

1 破骨细胞分化的主要调控途径

破骨细胞是一种组织特异性的多核巨噬细胞,由骨表面或骨表面附近的单核细胞或巨噬细胞前体分化而产生,是人体唯一的骨吸收细胞,在骨代谢平衡中具有重要的作用。破骨细胞的分化、成熟受多种信号因子和通路的影响。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是破骨细胞分化过程中最重要的两种调节因子^[6]。M-CSF可诱导核因子- κ B受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)受体的表达,进一步与RANKL结合促进破骨细胞分化。此外, M-CSF结合破骨细胞前体细胞上的巨噬细胞集落刺激因子受体(c-Fms),从而激活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路,参与破骨细胞形成过程^[7]。参与破骨细胞分化的信号通路有OPG/RANKL/RANK信号通路、NF- κ B经典信号通路、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)通路、钙调磷酸酶/活化T细胞核因子(calcineurin/nuclear factor of activated T cells, CN/NFAT)通路、吲哚胺-2,3-二加氧酶/色氨酸(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO/tryptophan)通路等^[8]。而lncRNAs可能在上述调控过程中发挥着重要作用。一项芯片分析研究显示,在破骨细胞前期分化到成熟的过程中有1896条lncRNAs表达上调,2706条lncRNAs表达下调,提示lncRNAs可能在此过程中扮演着重要的角色^[9]。另外,相关研究也证实了一些调控破骨细胞分化的重要因子和通路(如NFATc1、RANKL信号通路、Notch信号通路等)均受到lncRNAs的调控。本文主要通过归纳总结近年来有关lncRNAs调控破骨细胞分化的研究,为骨代谢疾病的治疗提供新的思路。

2 lncRNAs通过NAFTc1调控破骨细胞分化

活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell 1, NAFTc1)是NFAT转录因子家族的成员,是破骨细胞分化过程中重要的转录因子^[10]。NFATc1

通过与小眼畸形相关转录因子(microphthalmia associated transcription factor, Mitf)和c-Fos的合作来控制破骨细胞特异性基因,如抗酒石酸碱性磷酸酶(trate resistant acid phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶K(cathepsin K, Ctsk)、降钙素受体(calcitonin receptor, CTR)和破骨细胞相关受体(osteoclast-associated receptor, OSCAR)等,从而影响破骨细胞活性,调节骨吸收能力^[11]。NFATc1还可直接结合到融合介导分子Atp6v0d2和DC-STAMP的启动子区域,诱导这些基因的表达,从而调节破骨细胞的多核化^[12]。近些年研究表明,多个lncRNAs可以通过直接或间接调控NAFTc1的表达及相应信号通路的激活影响破骨细胞分化。

2.1 lncRNAs直接调控NAFTc1影响破骨细胞分化

Lee等^[13]发现,在一水合尿酸钠(monosodium urate monohydrate, MSU)诱导破骨细胞系RAW264.7分化过程中,lncRNA Jak3的表达显著提高,而敲低lncRNA Jak3则抑制了该过程,提示lncRNA Jak3可能具有促进破骨细胞分化的作用;进一步研究发现,lncRNA Jak3上调了NFATc1的表达,而NFATc1进一步提高了Ctsk的表达水平,从而促进MSU诱导的破骨细胞分化。另一项研究通过建立条件性过表达和基因敲除的小鼠模型发现,lncRNA Nron与牙槽骨骨量丢失呈负相关,过表达lncRNA Nron能通过减少NFATc1进入破骨细胞核来抑制破骨细胞生成和分化^[14]。同时,Willingham等^[15]也发现lncRNA Nron可与NFAT激酶和IQ结构域三磷酸鸟苷合酶-激活蛋白1(IQ motif containing GTPase-activating protein 1, IQGAP1)结合形成RNA-蛋白质复合物,最终影响NFAT进入细胞核的转运,从而抑制细胞分化。由此表明,lncRNAs能够直接调节NFATc1从而影响破骨细胞的生成过程。

2.2 lncRNAs间接调控NAFTc1影响破骨细胞分化

NFAT相互作用蛋白45(NFAT interacting protein of 45 kDa, NIP45)是NFATc1信号转导过程中的负调节因子,NIP45通过抑制NFATc1表达负向调节破骨细胞的分化和骨吸收^[16-17]。Liu等^[18]发现在破骨细胞分化过程中lncRNA AK077216和NFATc1的表达显著上调,而NIP45的表达受到抑制;通过上调和降低lncRNA AK077216的表达则可以分别促进和抑制破骨细胞分化及骨吸收功能,而对NIP45的调控作用则表现相反。这提示lncRNA AK077216很可能通过抑制NIP45表达来促进NFATc1表达,从而促进破骨细胞的分化。肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物B(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene

homolog B, Mafb) 是 NFATc1 的另一个负调节因子, 其作用机制可能是通过干扰转录因子 c-Fos、Mitf 和 NFATc1 的 DNA 结合域来抑制 NFATc1 和 OSCAR 的反式激活, 从而负向调控破骨细胞的生成^[19]。Du 等^[20]发现 lncRNA TUG1 的表达在 CD14⁺ 外周血单核细胞向破骨细胞分化过程中显著提高, 敲低 lncRNA TUG1 则会导致破骨细胞分化受到抑制, 而 Mafb 的蛋白水平明显提高; 进一步实验证明, lncRNA TUG1 通过促进 Mafb 的降解来降低其表达; 此外, 敲低 lncRNA TUG1 通过上调 Mafb 来抑制破骨细胞的形成, 而低表达 Mafb 能够有效逆转低表达 lncRNA TUG1 对破骨细胞形成的抑制作用, 提示 lncRNA TUG1 通过靶向 Mafb 从而正向调节破骨细胞分化。

lncRNAs 还可以通过对 miRNA 的海绵吸附作用间接实现其调控破骨细胞分化和活性的作用。lncRNAs 可作为竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 发挥 miRNA 的“分子海绵”(miRNA sponge) 作用来抑制 miRNA 的表达, 而 miRNA 又可以靶向沉默 NFATc1 的表达, 进而影响破骨细胞的分化功能^[21-22]。如 Ling 等^[23]发现在骨髓巨噬细胞 (bone marrow macrophages, BMMs) 向破骨细胞分化的过程中, lncRNA MIRG 和 NFATc1 的高表达呈正相关, 进一步探索发现 lncRNA MIRG 通过靶向吸附 miR-1897 对其进行负调控, 而 miR-1897 则抑制 NFATc1 的表达, 因此, lncRNA MIRG 可通过 miR-1897 间接促进 NFATc1 的表达, 从而促进破骨细胞分化。另外, Cui 等^[24]也发现, 内皮祖细胞和 BMMs 共培养分泌的外泌体中 lncRNA MALAT1 高表达, 其通过海绵吸附作用与 miR-124 结合, 而整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$) 又是 miR-124 的靶位点。ITGB1 是胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP1) 的受体, 在 NFATc1 的活化过程中起重要作用。IGFBP1 通过其 RGD 域与 ITGB1 相结合, 增强 RANKL 刺激的 ERK 磷酸化和 NFATc1 的激活, 从而参与破骨细胞的分化过程^[25]。因此, lncRNA MALAT1 可以通过结合并负向调控 miR-124 促进 ITGB1 的表达, 间接激活 NFATc1, 从而促进 BMMs 向破骨细胞分化。由此可见, lncRNAs 可以通过分子海绵吸附作用来减弱 miRNA 对靶基因的抑制作用, 从而形成了 lncRNA、miRNA 和靶基因 mRNA 的竞争性调节网络来对 NFATc1 的表达进行调控, 影响破骨细胞的成熟和分化。

以上研究表明, lncRNAs 不仅可以直接调控

NFATc1, 还可以通过间接调节其负向调控因子和 miRNA 来影响 NFATc1 的表达, 从而调控破骨细胞分化并影响其骨吸收功能 (图 1)。

3 lncRNAs调控RANKL信号通路影响破骨细胞分化

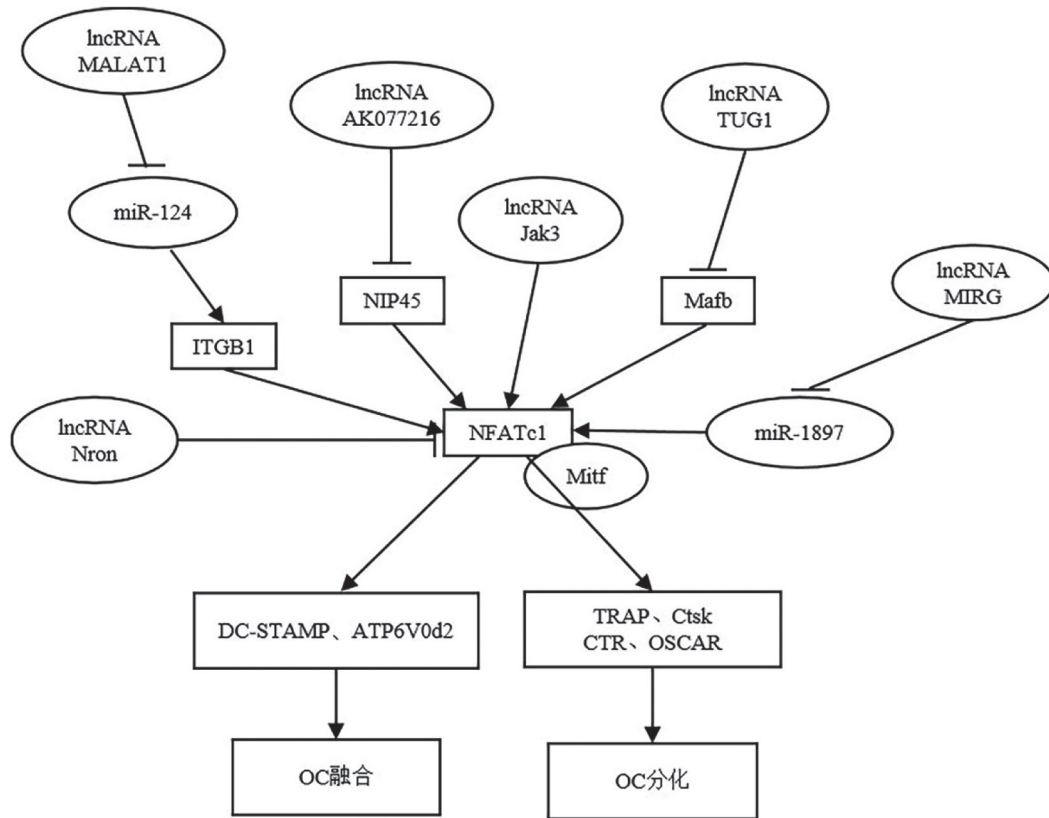
RANKL 是破骨细胞分化过程中的重要调节分子, 介导了多条经典信号通路, 如 OPG/RANK/RANKL、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)/RANKL、JAK 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/ 信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/RANKL 等^[26]。而现有研究表明 lncRNAs 在上述通路中发挥着重要的作用。

3.1 OPG/RANKL/RANK信号通路

成骨细胞可以通过分泌 RANKL 和骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) 来调节破骨细胞的生成。RANKL 可与破骨细胞前体细胞表面上的 RANK 结合, 激活下游的一系列信号通路, 从而促进破骨细胞的分化。而 OPG 是一种可溶性“诱饵”受体, 可以通过与 RANKL 高亲和力结合来抑制 RANKL 与 RANK 的相互作用, 从而阻止破骨细胞生成^[27]。如 Liu 等^[28]发现下调破骨细胞中 lncRNA SNHG15 的表达可以通过抑制 RANK/RANKL 通路来抑制炎症因子的分泌, 从而减少破骨细胞的形成和增殖。lncRNAs 不仅可以直接调节破骨细胞中的 RANK/RANKL 通路, 还可以间接通过调控成骨细胞中 RANKL 和 OPG 的分泌来调节 OPG/RANKL 比率进而影响破骨细胞的生成。Mei 等^[29]发现在 U-2OS 和 hFOB1.19 细胞中过表达 lncRNA ZBTB40-IT1 会抑制成骨分化, 并导致 OPG 表达显著降低, RANKL 表达增加; 而敲低 lncRNA ZBTB40-IT1 则表现相反。这表明 lncRNA ZBTB40-IT1 可能通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路来促进破骨细胞生成。

3.2 TRAF6/RANKL信号通路

RANKL 与 RANK 结合后诱导了 RANK 和 TRAF6 的三聚, 从而使 NF- κ B 以及氨基末端激酶 (phosphorylated Jun N-terminal kinase, JNK)、ERK、p38 这 3 条 MAPK 信号通路激活, 引起 NFATc1、c-Fos 和 c-Jun 表达增加, 促进破骨细胞的分化与形成^[30]。Chang 等^[31]发现 lncRNA NONMMUT037835.2 抑制 BMMs 的破骨细胞分化潜能, 过表达 lncRNA NONMMUT037835.2 抑制了 RANKL 介导的核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor kappa-B, I κ B)、



注: —| 表示抑制, —▶ 表示促进或者信号转导过程。

图1 NFATc1调控通路与调节相关靶点的lncRNAs

ERK、p38 和 JNK 的磷酸化, 降低了 RANK 的表达水平以及破骨细胞生成相关蛋白标志物 c-Fos 和 TRAP 的表达, 从而减少破骨细胞的生成; 而敲低 lncRNA NONMMUT-037835.2 会增加破骨标记物的生成并促进破骨细胞产生。这表明 lncRNA NONMMUT-037835.2 可能通过负向调控 RANK 表达来抑制 NF-κB/MAPK 信号通路, 从而减少破骨细胞的生成。

3.3 JAK2/STAT3/RANKL信号通路

白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 是常见的免疫因子之一, 可产生许多下游信号因子如 RANKL, 进而强力地促进破骨细胞生成及骨吸收能力^[32]。研究发现, IL-6/ 白细胞介素 6 受体 (interleukin-6R, IL-6R) 复合物以剂量依赖性方式增加 RANKL 表达。IL-6 与 IL-6R 结合后与 gp130 组成复合物, 活化 JAK 酪氨酸激酶, 随后优先诱导了 STAT3 酪氨酸的磷酸化, 激活 JAK2/STAT3 通路。STAT3 被激活后转移进入细胞核内, 与相应的 DNA 反应元件结合, 促使 RANKL 基因转录, 从而促进 RANKL 的表达^[33]。Ma 等^[34]发现, 血浆 lncRNA NEF 高表达的骨质疏松患者治疗过程明显缩短, 治疗后复发

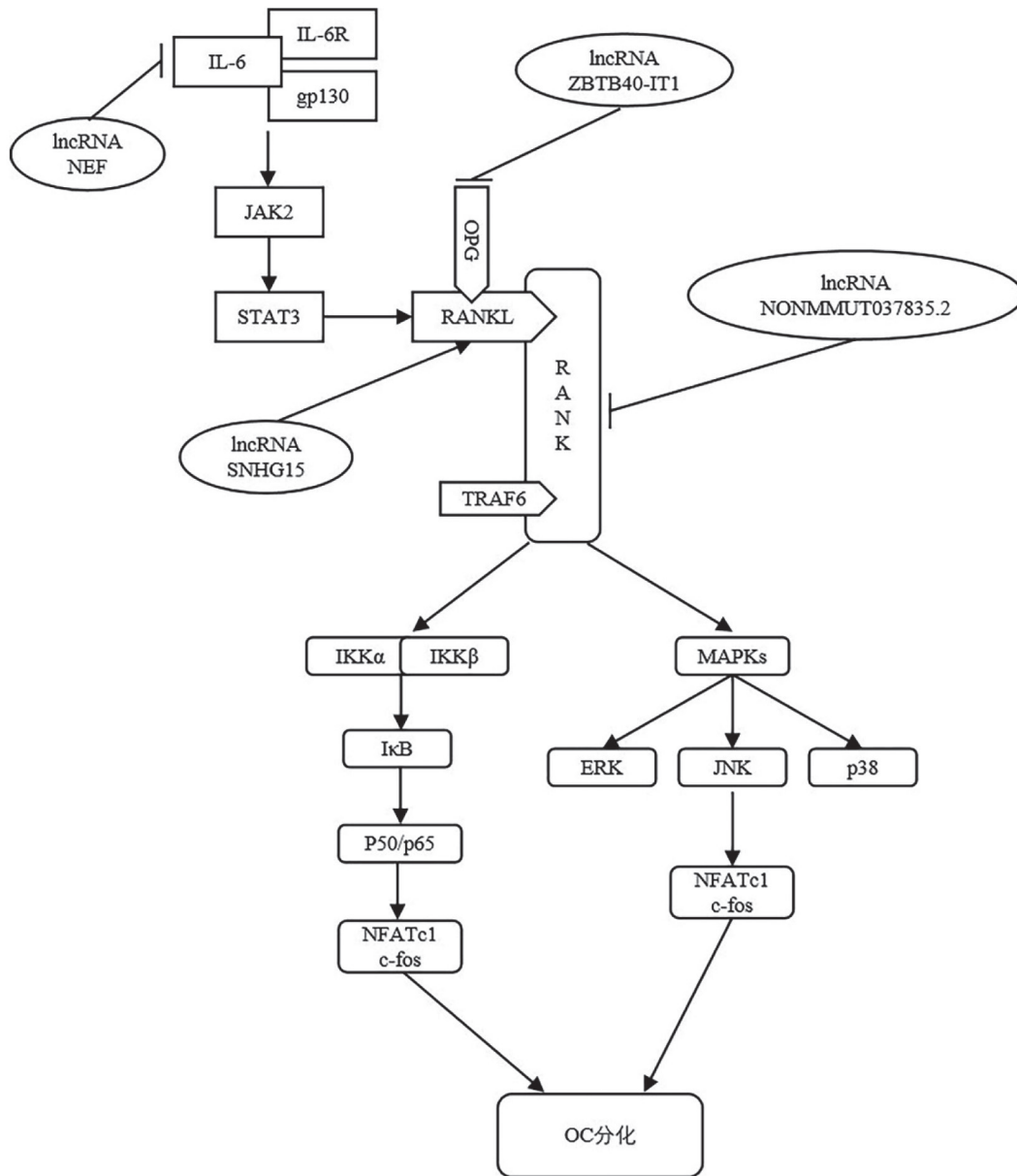
率降低, 其机理是 lncRNA NEF 通过抑制 IL-6 表达来减少 RANKL 表达从而在骨质疏松中发挥作用。

以上研究表明 lncRNAs 不仅可以直接调控经典 RANKL 通路来影响破骨细胞分化, 还可以间接通过免疫因子 IL-6 来调控 RANKL 信号通路进而影响破骨细胞的形成 (图 2)。

4 lncRNAs调控Notch信号通路影响破骨细胞分化

Notch 信号通路在破骨细胞生成过程中具有重要作用, Notch1 的激活会抑制破骨细胞生成, 而破骨细胞中的 Notch1 失活则抑制了 OPG 的表达, 从而促进 RANK 介导的破骨细胞分化^[35]。而激活 Notch2 则通过介导 RANKL 的表达促进破骨细胞形成, 研究发现在破骨细胞前体中诱导 Notch2 的表达可提高 NFATc1 启动子的活性, 加强 RANK 诱导的破骨细胞生成^[36-37]。

Delta-like 3 (DLL3) 是一种抑制性的 Notch 通路配体^[38]。Wang 等^[39]发现在破骨细胞中, 过表达 lncRNA LINC00311 可以提高 Notch2 表达水平, 降



注： —| 表示抑制， —▶ 表示促进或者信号转导过程

图2 RANKL信号通路与调节相关靶点的lncRNAs

低 DLL3、Notch1 的表达水平，敲低 lncRNA LINC00311 则可以逆转上述结果。这提示 lncRNA LINC00311 可能通过下调 DLL3 表达来激活 Notch2 信号通路，从而促进破骨细胞的增殖和分化并抑制其凋亡。

Jagged1 是 Notch 信号通路中的重要配体之一^[40]。Jagged1 为肿瘤细胞中的 TGF- β 靶基因，该基因通过激活 Notch 信号与骨基质细胞接合，从而提供正反馈来激活破骨细胞分化，而抑制 Jagged1 表达则可以通过 Notch1 减少破骨细胞生成，这提示 Jagged1 介导的 Notch 通路在破骨细胞分化过程中发挥着重要作用^[41-42]。研究发现，在经压应力处理的人牙周

膜细胞中，Jagged1 蛋白和 lncRNA DANCR 表达增加。进一步研究发现，lncRNA DANCR 能够正向调控 Jagged1 蛋白的表达，敲低 lncRNA DANCR 可以抑制压应力对破骨细胞生成和骨吸收的促进作用，而 Jagged1 的过表达则逆转了低表达 lncRNA DANCR 的作用，该结果提示 lncRNA DANCR 可能通过促进 Jagged1 的表达来增强破骨细胞形成和骨吸收作用^[43]。

5 调控破骨细胞分化的其他lncRNAs

调节破骨细胞分化的 lncRNAs 除了上述信号转导过程中的之外，还包括 lncRNA Neat1^[44]、lncRNA

GAS5^[45]、lncRNA Bmncr^[46]、lncRNA RP11-498C9.17^[47]等, 其中 lncRNA Neat1 对破骨细胞分化具有正向调节作用。Zhang 等^[44]在 BMMs 中敲低 lncRNA Neat1 后, 破骨细胞分化受到显著抑制, 而过表达 lncRNA Neat1 则表现相反。进一步研究发现, lncRNA Neat1 可与 miR-7 结合并抑制 miR-7 的表达。酪氨酸蛋白激酶 2 (protein tyrosine kinase 2, PTK2) 是 miR-7 的靶基因之一^[48], 同时也是破骨细胞足小体和肌动蛋白环形成过程中的下游效应子之一, 在破骨细胞前体中敲除 PTK2 会导致骨吸收功能降低^[49-50]。而 lncRNA Neat1 与 PTK2 竞争性地结合 miR-7, 干扰了 miR-7 与 PTK2 的结合, 并阻断其调节 PTK2 的功能, 促进 PTK2 表达, 刺激破骨细胞的生成^[44]。此外, 洪宇桁和雪原^[51]也发现 lncRNA Neat1 在成骨分化过程中低表达, 在破骨细胞分化过程中高表达, 并通过促进破骨细胞分化及抑制成骨细胞分化诱发骨质疏松。

另外, lncRNA GAS5、lncRNA Bmncr、lncRNA RP11-498C9.17 能抑制破骨细胞的分化。Cong 等^[45]发现 lncRNA GAS5 在骨质疏松患者血浆中表达上调, 并在 3' 端非翻译区与 miR-21 结合, 通过下调 miR-21 表达来促进破骨细胞的凋亡, 从而在骨质疏松症疾病进展过程中起保护作用。Chen 等^[46]发现 lncRNA Bmncr 在骨质疏松症小鼠的骨髓中低表达, 并在 RANKL 和 M-CSF 诱导 BMMs 向破骨细胞分化的过程中表达逐渐下降。进一步的过表达和敲除实验证实了 lncRNA Bmncr 可以抑制 RANKL 诱导

的破骨细胞分化。lncRNA RP11-498C9.17 与各种表观遗传调控因子, 如组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylases4, HDAC4)、死亡率因子 4-样蛋白 1 (mortality factor 4-like protein 1, MORF4L1) 和高迁移率族蛋白 A1 (high mobility group A1, HMGA1) 密切相关。其中, 下调 HDAC4 可促进破骨细胞分化, 提示 lncRNA RP11-498C9.17 可能通过 HDAC4 调节破骨细胞的产生^[47]。lncRNAs 不但通过经典通路对破骨细胞产生调控作用, 也能够直接调控 miRNA 及其下游因子和调节表观遗传调控因子影响破骨细胞的生成。

6 总结与展望

骨代谢的动态平衡需要破骨细胞主导的骨吸收和成骨细胞主导的骨形成共同维持, 两者之间的代谢平衡失调会导致各种骨代谢疾病的发生。目前许多研究表明 lncRNAs 在成骨分化与骨形成过程中发挥重要作用, 但 lncRNAs 如何调控破骨细胞分化仍处在初步研究阶段。本文归纳总结了目前已发表的关于 lncRNAs 调控破骨细胞分化的研究, 发现 lncRNAs 可以通过 NFATc1、RANKL、Notch 信号通路等影响破骨细胞分化(表 1)。其中 lncRNA-miRNA- 标靶 mRNA 网络调控破骨细胞分化的相关报道较为少见, 但大量研究证实了 miRNA 对破骨细胞的调控作用, 故今后可进一步探索 lncRNAs 调节破骨代谢过程中的潜在 miRNA 靶点, 从而完善 lncRNA-miRNA- 标靶 mRNA 网络, 为破骨细胞

表1 lncRNAs对破骨分化的影响及其作用靶点

lncRNA	是否有中间miRNA	靶向分子	是否有下游分子/信号通路	对破骨分化的作用	文献
Jak3	/	NFATc1	/	促进	[13]
Nron	/	NFATc1	/	抑制	[14]
AK077216	/	NIP45	NFATc1	促进	[18]
TUG1	/	Mafb	NFATc1	促进	[20]
MIRG	miR-1897	NFATc1	/	促进	[23]
MALAT1	miR-124	ITGB1	NFATc1	促进	[24]
ZBTB40-IT1	/	OPG	OPG/RANKL/RANK信号通路	促进	[29]
SNHG15	/	RANKL	RANK/RANKL信号通路	促进	[28]
NONMMUT037835.2	/	RANK	NF- κ B/MAPK信号通路	抑制	[31]
NEF	/	IL-6	JAK2/STAT3/RANKL信号通路	抑制	[34]
LINC00311	/	DLL3	Notch信号通路	促进	[39]
DANCR	/	Jagged1	Notch信号通路	促进	[43]
Neat1	miR-7	PTK2	/	促进	[44]
GAS5	miR-21	/	/	抑制	[45]
Bmncr	/	/	/	抑制	[46]
RP11-498C9.17	/	HDAC4	/	抑制	[47]

功能异常所造成的骨代谢疾病提供多靶点治疗方案。同时,作为免疫因子的IL-6在lncRNA调控破骨细胞分化过程中也发挥了重要的作用,lncRNAs调控免疫因子参与破骨细胞分化机制也将可能成为新的研究热点。

[参 考 文 献]

- [1] Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 542-51
- [2] Ma H, Hao Y, Dong X, et al. Molecular mechanisms and function prediction of long noncoding RNA. *Scientific-WorldJournal*, 2012, 2012: 1-11
- [3] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172: 393-407
- [4] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 7-21
- [5] Lennox KA, Behlke MA. Cellular localization of long non-coding RNAs affects silencing by RNAi more than by antisense oligonucleotides. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 863-77
- [6] Roodman GD. Osteoclast differentiation. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991, 2: 389-409
- [7] 蒋鹏, 宋科官. 破骨细胞及其分化调节机制的研究进展. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6: 223-7
- [8] 王链链, 郭晓英. 破骨细胞分化过程中的信号通路及信号因子的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21: 742-8
- [9] Dou C, Cao Z, Yang B, et al. Changing expression profiles of lncRNAs, mRNAs, circRNAs and miRNAs during osteoclastogenesis. *Sci Rep*, 2016, 6: 21499
- [10] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*, 2002, 3: 889-901
- [11] Kim JH, Kim N. Regulation of NFATc1 in osteoclast differentiation. *J Bone Metab*, 2014, 21: 233-41
- [12] Kim K, Lee SH, Ha Kim J, et al. NFATc1 induces osteoclast fusion via up-regulation of Atp6v0d2 and the dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP). *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 176-85
- [13] Lee CP, Huang YN, Nithiyantham S, et al. LncRNA-Jak3:Jak3 coexpressed pattern regulates monosodium urate crystal-induced osteoclast differentiation through Nfatc1/Ctsk expression. *Environ Toxicol*, 2019, 34: 179-87
- [14] Zhang R, Li J, Li G, et al. LncRNA Nron regulates osteoclastogenesis during orthodontic bone resorption. *Int J Oral Sci*, 2020, 12: 14
- [15] Willingham AT, Orth AP, Batalov S, et al. A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT. *Science*, 2005, 309: 1570-3
- [16] Shanmugarajan S, Haycraft CJ, Reddy SV, et al. NIP45 negatively regulates RANK ligand induced osteoclast differentiation. *J Cell Biochem*, 2012, 113: 1274-81
- [17] Bryce PJ, Oyoshi MK, Kawamoto S, et al. TRAF1 regulates T(h)2 differentiation, allergic inflammation and nuclear localization of the T(h)2 transcription factor, NIP45. *Int Immunol*, 2006, 18: 101-11
- [18] 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
- [19] Kim K, Kim JH, Lee J, et al. MafB negatively regulates RANKL-mediated osteoclast differentiation. *Blood*, 2007, 109: 3253-9
- [20] Du YJ, Yu QQ, Zheng XF, et al. LncRNA TUG1 positively regulates osteoclast differentiation by targeting v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B. *Autoimmunity*, 2020, 53: 443-9
- [21] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146: 353-8
- [22] Franceschetti T, Kessler CB, Lee SK, et al. MiR-29 promotes murine osteoclastogenesis by regulating osteoclast commitment and migration. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33347-60
- [23] 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*, 2019, 23: 10195-203
- [24] Cui Y, Fu S, Sun D, et al. EPC-derived exosomes promote osteoclastogenesis through LncRNA-MALAT1. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 3843-54
- [25] Wang X, Wei W, Krzeszinski JY, et al. A liver-bone endocrine relay by IGFBP1 promotes osteoclastogenesis and mediates FGF21-induced bone resorption. *Cell Metab*, 2015, 22: 811-24.
- [26] 王梦蝶, 吴虹, 王荣慧, 等. RANKL介导的诱导破骨细胞分化的相关经典信号通路研究进展. *中国药理学通报*, 2020, 36: 898-902
- [27] Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*, 2006, 12: 17-25
- [28] Liu ZZ, Zhang CY, Huang LL, et al. Elevated expression of lncRNA SNHG15 in spinal tuberculosis: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2019, 23: 9017-24
- [29] Mei B, Wang Y, Ye W, et al. LncRNA ZBTB40-IT1 modulated by osteoporosis GWAS risk SNPs suppresses osteogenesis. *Hum Genet*, 2019, 138: 151-66
- [30] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 292-304
- [31] 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
- [32] Wu Q, Zhou X, Huang D, et al. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity *in vitro*. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41: 1360-9
- [33] Choe JY, Park KY, Park SH, et al. Regulatory effect of calcineurin inhibitor, tacrolimus, on IL-6/sIL-6R-mediated

- RANKL expression through JAK2-STAT3-SOCS3 signaling pathway in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15: R26
- [34] Ma X, Guo Z, Gao W, et al. LncRNA-NEF is downregulated in postmenopausal osteoporosis and is related to course of treatment and recurrence. *J Int Med Res*, 2019, 47: 3299-306
- [35] Bai S, Kopan R, Zou W, et al. Notch1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells. *J Biol Chem*, 2008, 283: 6509-18
- [36] Canalis E, Schilling L, Yee SP, et al. Hajdu Cheney mouse mutants exhibit osteopenia, increased osteoclastogenesis, and bone resorption. *J Biol Chem*, 2016, 291: 1538-51
- [37] Fukushima H, Nakao A, Okamoto F, et al. The association of Notch2 and NF- κ B accelerates RANKL-induced osteoclastogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 6402-12
- [38] Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, et al. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2019, 12: 61
- [39] 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
- [40] Oda T, Elkahlon AG, Pike BL, et al. Mutations in the human *Jagged1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet*, 1997, 16: 235-42
- [41] Kang Y. Dissecting tumor-stromal interactions in breast cancer bone metastasis. *Endocrinol Metab*, 2016, 31: 206-12
- [42] Sekine C, Koyanagi A, Koyama N. Differential regulation of osteoclastogenesis by Notch2/Delta-like 1 and Notch1/Jagged1 axes. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R45
- [43] Zhang X, Zhao Y, Zhao Z, et al. Knockdown of DANCR reduces osteoclastogenesis and root resorption induced by compression force via Jagged1. *Cell Cycle*, 2019, 18: 1759-69
- [44] Zhang Y, Chen XF, Li J, et al. LncRNA Neat1 stimulates osteoclastogenesis via sponging miR-7. *J Bone Miner Res*, 2020, 35: 1772-81
- [45] Cong C, Tian J, Gao T, et al. LncRNA GAS5 is upregulated in osteoporosis and downregulates miR-21 to promote apoptosis of osteoclasts. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 1163-9
- [46] 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*, 2019, 23: 9199-206
- [47] Li L, Wang XQ, Liu XT, et al. Integrative analysis reveals key mRNAs and lncRNAs in monocytes of osteoporotic patients. *Math Biosci Eng*, 2019, 16: 5947-71
- [48] Zeng CY, Zhan YS, Huang J, et al. MicroRNA-7 suppresses human colon cancer invasion and proliferation by targeting the expression of focal adhesion kinase. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 1297-303
- [49] Ray BJ, Thomas K, Huang CS, et al. Regulation of osteoclast structure and function by FAK family kinases. *J Leukocyte Biol*, 2012, 92: 1021-8
- [50] Kim JB, Leucht P, Luppen CA, et al. Reconciling the roles of FAK in osteoblast differentiation, osteoclast remodeling, and bone regeneration. *Bone*, 2007, 41: 39-51
- [51] 洪宇桁, 雪原. LncRNA Neat1过表达促进破骨细胞分化并抑制成骨细胞分化诱发骨质疏松. *天津医科大学学报*, 2019, 25: 5-9