

DOI: 10.13376/j.cbls/2022006

文章编号: 1004-0374(2022)01-0055-07

# LncRNA介导Runx2调控骨疾病的研究进展

杨雨轩<sup>1</sup>, 李婷婷<sup>1</sup>, 张士花<sup>1</sup>, 元宇<sup>2\*</sup>, 邹军<sup>1\*</sup>

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 广州体育学院运动科学学院, 广州 510630)

**摘要:** 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是转录调控、细胞生长和分化等多种生物过程中的关键调节因子。近年有研究表明, lncRNA 能够通过骨代谢中的关键因子或者微小 RNA (microRNA, miRNA) 广泛参与骨质疏松症和骨肉瘤等骨疾病的调控。Runt 相关转录因子 2 (runt related transcription factor 2, Runx2) 是重要的成骨因子, 在骨疾病的发生与发展和维持骨代谢稳定中有着不可或缺的作用。LncRNA 能通过 Runx2 调控骨代谢并参与骨疾病的发病过程, 但目前国内仍未有关于 lncRNA 介导 Runx2 调控骨疾病的综述报道。因此, 该文主要以 Runx2 与骨代谢为切入点, 概述 lncRNA 在骨疾病中的作用, 为骨疾病的靶向治疗提供一定的理论基础。

**关键词:** 长链非编码 RNA; Runx2; 骨疾病

中图分类号: R681 文献标志码: A

## Research progress in the regulation of lncRNA in bone diseases via Runx2

YANG Yu-Xuan<sup>1</sup>, LI Ting-Ting<sup>1</sup>, ZHANG Shi-Hua<sup>1</sup>, YUAN Yu<sup>2\*</sup>, ZOU Jun<sup>1\*</sup>

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;

2 School of Kinesiology, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** Long noncoding RNA (lncRNA) is emerging as key regulators in multiple biological processes, including cell differentiation and transcriptional regulation. In recent years, studies have shown that lncRNA can widely participate in the regulation of bone diseases such as osteoporosis and osteosarcoma through regulating the key factors in bone metabolism or microRNA (miRNA). Runt related transcription factor 2 (Runx2) is an important osteogenic factor, which plays an indispensable role in the occurrence and development of bone diseases. LncRNA can regulate bone metabolism and participate in the pathogenesis of bone diseases by mediating Runx2. But there are few reviews reporting that lncRNA regulates bone diseases via Runx2. Therefore, we summarize here the role of lncRNA in bone diseases from the perspective of Runx2 and bone metabolism, which may help to provide more reliable theoretical basis for the targeted therapy of bone diseases.

**Key words:** long non-coding RNA; runt-related transcription factor 2; bone disease

LncRNA 是转录调控、细胞生长和分化等多种生物过程的关键调节因子<sup>[1-2]</sup>, 在细胞分化、发育以及疾病中发挥特定作用<sup>[3]</sup>, 其异常表达已经被证实与许多疾病有关<sup>[4]</sup>。在骨肉瘤 (osteosarcoma, OS)、骨质疏松 (osteoporosis, OP) 和骨折等相关骨疾病的

调控中, lncRNA 能够直接调控骨代谢中的关键因子, 也能靶向吸附 miRNA 或与 miRNA 竞争结合 mRNA 发挥调控作用, 通过控制基因表达, 影响多种生物学过程包括骨代谢<sup>[5]</sup>。Runt 相关转录因子 2 (runt related transcription factor 2, Runx2) 属于转录

收稿日期: 2021-05-13; 修回日期: 2021-08-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(81901430, 81871835); 上海市运动与代谢健康前沿科学研究基地和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)(11DZ2261100)

\*通信作者: E-mail: zoujun777@126.com (邹军); yuanyumail@126.com (元宇); Tel: 021-65507526

因子 Runt 域家族<sup>[6]</sup>, 是调控间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 分化和软骨功能的关键转录因子<sup>[7]</sup>。Runx2 通过上调其下游成骨相关基因 I 型胶原蛋白 (collagen-I, COL-I)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 的表达来参与骨代谢进程<sup>[8]</sup>。Runx2 作为成骨细胞分化中最重要的上游转录因子, 其表达或活性改变会导致骨骼的发育不良, 在小鼠中靶向敲除 Runx2 将导致骨形成受阻<sup>[9-10]</sup>。

近年研究发现, lncRNA 能够介导 Runx2 调控骨疾病的发展过程。如在人骨肉瘤细胞中, Runx2 能够促进骨肉瘤的生长与侵袭, 而敲除 lncRNA TUG1 能够下调 Runx2 表达, 进而抑制骨肉瘤的生长<sup>[11]</sup>。在骨折愈合过程中, 低表达 lncRNA ANCR 能够显著提升 Runx2 的表达, 从而促进兔子 BMSC 成骨分化, 加快兔子胫骨骨折的愈合<sup>[12]</sup>。目前国内关于 lncRNA 介导 Runx2 调控骨疾病的综述研究未见报道。因此, 本文以 Runx2 这一重要成骨转录因子为切入点, 阐述 lncRNA 在骨疾病中的作用机制, 为骨疾病的治疗提供一定的理论基础。

## 1 lncRNA介导Runx2调控骨代谢

### 1.1 lncRNA靶向吸附miRNA调控Runx2

lncRNA 可以作为一种天然的 miRNA 海绵来减少内源性 miRNA 与转录后靶 mRNA 的结合, 从而调节基因表达<sup>[13]</sup>。如 lncRNA TUG1 能够通过海绵吸附 miRNA-204-5P 上调 Runx2 的表达, 对 Runx2 起到正向调控的作用, 在钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 患者的瓣膜间隙细胞中敲除 lncRNA TUG1 后, Runx2 表达降低, OCN、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和锌指转录因子 (osterix, OSX) 等成骨特异性蛋白表达水平下调, 从而抑制瓣膜钙化<sup>[14]</sup>, 提示 lncRNA TUG1 可能是 CAVD 新的潜在治疗靶点。有研究表明, lncRNA XIXT 可以通过靶向作用于 miRNA-30A-5P 来上调 Runx2 的表达, 从而促进 BMSC 成骨分化来减轻 OP 的发展<sup>[15]</sup>。Feng 等<sup>[16]</sup>通过 Target Scan7.1 平台发现 miRNA-498 可以与 lncRNA GAS5 和 Runx2 mRNA 的 3'-UTR 端结合, 随后在从 OP 患者骨髓分离出的 MSC 中低表达 lncRNA GAS5, 发现 miRNA-498 的表达增加, Runx2 的表达下调, 而高表达 lncRNA GAS5 则可以逆转这一结果, 上述结果证实了 lncRNA GAS5 可以通过靶向作用于 miRNA-498 正向调控 Runx2 的表达, 从而调控成骨分化。MiRNA

可以靶向作用于上百个 mRNA, 并且抑制这些 mRNA 的表达或促进 mRNA 的降解, 在调节细胞增殖、凋亡、血管生成和代谢等方面发挥多功能作用<sup>[17]</sup>。lncRNA 不仅可以结合 miRNA 自身, 还可与其靶 mRNA 上的 miRNA 结合位点相结合来调节 miRNA 的活性, 提示 lncRNA-miRNA 的动态调节可能会为未来临床骨疾病的相关诊断和治疗提供更多手段, 但仍需进一步的动物实验和临床试验来充分解释骨代谢中的 lncRNA-miRNA 网络。

### 1.2 lncRNA通过信号通路调控Runx2

信号通路如 Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch、BMP/TGF- $\beta$ 、PI3K/Akt/mTOR、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PDGF、IGF、FGF、Ca<sup>2+</sup> 等在骨生长及相关骨疾病的发展中起着重要的调控作用<sup>[18]</sup>。lncRNA 在介导相关信号通路时, 能够作为一个支架与通路中信号分子相互作用, 从而影响基因表达<sup>[19]</sup>。近些年研究证实, lncRNA 可以通过这些通路参与 Runx2 的调控。如 Fu 等<sup>[20]</sup>通过 KEGG 通路分析发现 lncRNA HOTAIRM1 与 MAPK/JNK 通路密切相关, MAPK/JNK 信号通路是成骨分化的关键信号通路<sup>[21]</sup>, 高表达 lncRNA HOTAIRM1 后, JNK/AP1 以及 JNK 通路的下游基因 c-Jun 的活性增加, c-Jun 可以通过协助 p300 到达 Runx2 的启动子区域, 从而在 K27 位点共同激活 p300 介导的组蛋白 3 乙酰化和随后的 Runx2 基因转录。上述研究表明, lncRNA HOTAIRM1 可以通过 JNK/c-Jun 信号通路来正向调控 Runx2 的表达, 从而促进 MSC 成骨分化。另一项研究报道, 低表达 lncRNA TUG1 后, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路标记物 Runx2、Frizzled-2、Axin2 和  $\beta$ -catenin 表达均下降, 成骨细胞的增殖和分化受阻, 提示 lncRNA TUG1 可以通过对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控来控制 Runx2 的表达<sup>[22]</sup>。目前 lncRNA 与信号通路的研究仍处于早期阶段, 预期在不久的将来会有更多参与调控信号通路的 lncRNA 被发掘, 为 lncRNA 和信号分子如何共同作用提供新的见解。

## 2 lncRNA介导Runx2调控骨疾病

### 2.1 lncRNA介导Runx2调控骨折的修复

骨折是人类最常见的大器官创伤<sup>[23]</sup>, 其修复涉及到遗传、生理、细胞等多种因素的影响<sup>[24]</sup>。近年有研究发现, lncRNA 可以参与骨折的修复, 如 lncRNA HOXA11-AS 可以通过吸附 miRNA-124-3p 来抑制 OS-732 细胞和 293T 胚胎肾细胞增殖, 促进

成骨细胞凋亡, 从而参与骨折发展<sup>[25]</sup>。另外, 在骨折愈合过程中发现, 随着 Runx2 表达增加, 成骨标志性基因 ALP、OSX 的表达也增加<sup>[26]</sup>。进一步研究发现, lncRNA 可以和 Runx2 共同调控骨折的恢复。lncRNA KCNQ1OT1 也参与了骨折修复的调控, 在 HC-a 细胞中高表达 lncRNA KCNQ1OT1 可以显著激活成骨标志性通路 Wnt/ $\beta$ -catenin, 增加下游成骨相关因子 Runx2 的表达, 促进成骨细胞增殖分化, 进而促进胫骨骨折愈合<sup>[27]</sup>。Liu 等<sup>[12]</sup>在兔胫骨骨折愈合研究中发现, 低表达 lncRNA ANCR 可以提高成骨相关基因 Runx2 的表达, 增加骨矿物质密度和骨干重量, 提升胫骨的承载能力和抗弯曲能力等生物力学特性, 同时促进骨胶原生成, 加速骨折愈合。

骨折修复是一个复杂的过程, 涉及到生理、细胞和分子遗传因素的影响, 包括骨吸收和骨重建两个过程。目前 lncRNA 介导 Runx2 在骨折修复中的研究多集中于 MSC 的成骨分化, 然而破骨细胞主导的骨吸收也是骨折愈合的一个重要环节, 可影响骨痂的吸收和骨的重建。Runx2 在先前的研究中被证实可以通过 AKT/NFATc1/CTSK 轴促进破骨细胞形成和骨吸收<sup>[28]</sup>, lncRNA 也可以参与对破骨细胞的调控<sup>[2]</sup>, 但 lncRNA 是否可以介导 Runx2 调控破骨细胞的生成与分化尚未见报道。

## 2.2 LncRNA介导Runx2调控骨质疏松

骨质疏松是由于骨代谢失衡所引起的代谢性骨疾病, 其特征性表现为骨密度减小和骨脆性增加, 导致骨折的风险增大<sup>[29]</sup>。有报道指出 lncRNAs 能够参与 OP 的调控, 如 lncRNA MEG3 可以通过靶向结合 miRNA-133a-3p 从而下调 Runx2、OPN、OCN 等成骨相关因子来抑制绝经后骨质疏松小鼠的 BMSCs 成骨分化<sup>[30]</sup>。近年的研究表明, lncRNA 还可以通过介导 Runx2 的表达影响骨代谢, 从而参与骨质疏松的进程。如 Cai 等<sup>[31]</sup>发现绝经后骨质疏松模型小鼠成骨细胞中 lncRNA ANCR 的表达升高, 低表达 lncRNA ANCR 后, zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的表达减少, 相关成骨因子 Runx2、OSX 的表达增加, 成骨细胞的凋亡减少而增殖分化变多, 其机制在于 lncRNA ANCR 可特异性与 EZH2 结合, EZH2 可以通过在目的基因启动子赖氨酸 27 处催化组蛋白 H3 三甲基化 (histone H3 trimethylation at lysine 27, H3K27me3) 来沉默 Runx2 的表达, 芯片分析显示, 高表达 lncRNA ANCR 增加了 H3K27me3 和 Runx2 启动子结合从而导致 Runx2 表达下降, 从而抑制了成骨细胞的成骨

分化。

除此之外, lncRNA AK045490 也可能是通过 Runx2 抑制成骨分化的 lncRNAs 之一。在衰老型骨质疏松小鼠和绝经型骨质疏松小鼠的 BMSCs 中均发现 lncRNA AK045490 表达明显增多同时伴有骨量减少和骨微结构破坏, 低表达 lncRNA AK045490 后发现 ALP、OCN 和 COL-I 的表达相较于对照组分别上调 76%、21% 和 34%。此外, ALP 活性和矿化结节的数量也都出现升高。靶向敲除 lncRNA AK045490 后,  $\beta$ -catenin 表达增多, TCF1 的转录活性增高, Tcf1、Lef1 和 Runx2 等基因表达水平增高, 由于  $\beta$ -catenin/TCF1 直接靶向 Runx2, 上述结果表明 lncRNA AK045490 抑制了成骨细胞中  $\beta$ -catenin 信号从而抑制了成骨因子 Runx2 的表达<sup>[32]</sup>。

Zhang 等<sup>[15]</sup>在 OP 患者血清中发现 lncRNA XIXT 的含量显著降低, 而 miRNA-30a-5p 的含量升高, 在从股骨头组织中提取的人 BMSCs 中发现, 随着成骨分化诱导时间的延长, ALP、Runx2 和 lncRNA XIXT 的表达水平均显著升高, 然而 miRNA-30a-5p 的表达则逐渐降低。靶向敲除 lncRNA XIXT 后, 成骨相关因子 ALP 和 Runx2 的表达均受到抑制, hBMSCs 的成骨分化受到了抑制。通过在线生物信息平台预测提示 lncRNA XIXT 与 miRNA-30a-5p 之间存在结合位点, 随后双荧光素酶报告基因检测显示 lncRNA XIXT 可以靶向作用于 miRNA-30a-5p, 高表达 lncRNA XIXT 可以下调 miRNA-30a-5p 的表达, TargetScan 平台和双荧光素酶报告显示 Runx2 是 miRNA-30a-5p 在 hBMSCs 中的下游靶点, 敲除 miRNA-30a-5p 明显增强 Runx2 的表达, 而过表达 miRNA-30a-5p 则降低 Runx2 的表达。上述研究显示, lncRNA XIXT 可以通过与 miRNA-30a-5p 之间的相互作用来正向调控成骨相关因子 Runx2 的表达从而影响 BMSCs 的成骨分化, 进而减轻骨质疏松的发展。

综上所述, lncRNA 能够通过 Runx2 间接或直接影响骨代谢的进程从而参与到 OP 的发生发展中, 其主要的调控途径可能是通过与 miRNA 或相关信号通路调控 Runx2 的表达, 进而影响骨代谢。在骨微环境中, 只有骨生成和骨吸收动态平衡, 才能在一定程度上维持骨代谢平衡, 骨代谢失衡是发生骨质疏松的根源。

## 2.3 LncRNA介导Runx2调控骨肉瘤

骨肉瘤是常发于儿童和青少年的骨骼原发性恶性肿瘤<sup>[33]</sup>。lncRNAs 的失调在骨肉瘤的发生和发



展中起着重要作用<sup>[34]</sup>。如 lncRNA BE503655 在骨肉瘤细胞和骨肉瘤细胞系中过表达, 靶向敲除 lncRNA BE503655 可以抑制 OS 细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[35]</sup>。成骨细胞是 OS 的发生和转移的主要细胞类型, Runx2 能够调控成骨细胞的细胞周期, 并使其随后分化为 OS 细胞, 促进 OS 的发展<sup>[36]</sup>。Xie 等<sup>[37]</sup>研究发现, 在 OS 组织中 Runx2 表达上调, miRNA-302b 可以靶向作用于 Runx2 mRNA 的 3'-UTR 来减少 OS 的发生。进一步研究发现, lncRNA 也可通过介导 Runx2 参与骨肉瘤的发生发展。如 Sheng 和 Li<sup>[11]</sup>发现, lncRNA TUG1 在 OS 患者中表达显著上调, 高表达 lncRNA TUG1 后, OS 细胞中 Runx2 的表达上调, 其中转录因子 Runx2 在先前的研究中被发现可以促进 OS 的生长以及转移<sup>[38]</sup>, 提示 lncRNA TUG1 可以通过正调控 Runx2 促进 OS 发展。Wang 等<sup>[39]</sup>发现靶向敲除 lncRNA SNHG20 可抑制 OS 细胞的增殖和侵袭, miRNA-139 可以以 Runx2 mRNA 和 lncRNA SNHG20 的 3'-UTR 端为靶点, 低表达 lncRNA SNHG20 可以上调 miRNA-139 的表达水平而减少 Runx2 的表达, 从而抑制 OS 的发生。高表达 lncRNA NNT-AS1 可以降低 miRNA-320 表达, 同时  $\beta$ -catenin 和 Runx2 蛋白表达水平显著升高, 其中 Runx2 和  $\beta$ -catenin 在先前的研究中已经被证明是 miRNA-320a 的靶点<sup>[40]</sup>, 并且  $\beta$ -catenin 和 Runx2 作为两种转录因子, 可以通过增加相关促癌基因的转录来促进 OS 的发展<sup>[41-42]</sup>。这提示 lncRNA NNT-AS1 可以通过海绵性吸附 miRNA-320a 来正向调控相关转录因子 Runx2、 $\beta$ -catenin 的表达参与 OS 的发生发展<sup>[43]</sup>。

上述研究表明, lncRNA 可以通过直接或借助 miRNA 来介导 Runx2 调控骨肉瘤的发展。骨形成异常是骨肉瘤的特征性表现, 其中成骨细胞是 OS 和转移性肿瘤组织中的主要细胞类型, Runx2 作为成骨细胞的特异性因子从而参与到骨肉瘤的发生发展之中<sup>[44]</sup>。因此, lncRNA 介导 Runx2 在骨肉瘤中发展的机制可以概括为依赖于 Runx2 的成骨特异性来调控。

#### 2.4 lncRNA介导Runx2调控非创伤性股骨头坏死

MSC 成骨分化能力的失调导致了骨坏死和骨再生的失衡, 这是非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of femoral head, ONFH) 发病的关键因素<sup>[45]</sup>。有报道指出 lncRNA 可以参与 ONFH 的修复, 在 ONFH 患者的坏死骨组织中沉默 lncRNA Miat 可以促进 MSC 的成骨分化, 改善 ONFH<sup>[46]</sup>。高表达

lncRNA RP11-154D6 可以促进 ONFH 患者的 BMSC 成骨分化, 从而减轻 ONFH。Runx2 作为调控 MSC 成骨分化的重要因子也参与到了 ONFH 的进程<sup>[47]</sup>。进一步研究发现, lncRNA 还可以通过介导 Runx2 的表达来参与 ONFH 的进展。如 Wei 等<sup>[48]</sup>发现 ONFH 患者的血清中 lncRNA HOTAIR 表达增加, 低表达 lncRNA HOTAIR 可以降低 miRNA-17-5p 启动子的 DNA 甲基化水平和增加 miRNA-17-5p 的表达, 同时还发现成骨相关因子 Runx2、COL-1 的表达增加以及 ALP 的活性增强, 表明低表达 lncRNA HOTAIR 可能通过调节 miRNA-17-5p 来上调 Runx2 的表达从而在成骨分化和增殖中发挥调节作用, 为 ONFH 的治疗提供了新的治疗靶点。后来的研究在 ONFH 患者血清和 MSC 中发现了另一种 lncRNA, 即 lncRNA AWPPH, 它和 Runx2 的表达与健康人群相比均显著下降, 高表达 lncRNA AWPPH 后则发现 Runx2 的表达增加, MSC 成骨分化增多, 而低表达 lncRNA AWPPH 则与之相反<sup>[49]</sup>。再次证实 lncRNA 可以通过对成骨因子 Runx2 的调节来改善 ONFH 的发展。

ONFH 以成骨细胞凋亡增多为特征性表现, 上述研究证实了 lncRNA 可以通过 Runx2 促进 MSC 的成骨分化来对 ONFH 进行治疗。但由于目前相关研究数量较少且以细胞实验为主, lncRNA 介导 Runx2 在 ONFH 中的具体调控以及临床应用仍有待更深入的研究。上述研究都表明 lncRNA 可通过 Runx2 来调控骨代谢从而影响骨疾病 (表 1)。其主要调控路径可能是借助海绵性吸附 miRNA 或作用于信号通路中的关键因子, 从而作用于关键性因子 Runx2 来发挥作用。

## 4 小结

lncRNA 和 Runx2 在维持骨代谢平衡中均发挥着重要调控作用, 而骨代谢的失衡是许多骨疾病发生的基础。lncRNA 能够介导 Runx2 调控骨代谢并参与骨疾病的发病过程 (图 1)。目前国内外有关 lncRNA 通过介导 Runx2 来调控骨疾病的报道较少, 并且 Runx2 作为一种可以参与多种疾病进程的转录因子, 提示 lncRNA 不仅可以通过 Runx2 调控骨疾病, 还可以参与如肿瘤、动脉和瓣膜硬化等疾病的发生发展。目前研究大多关注于 MCSs 的成骨分化, 对于相关肿瘤因子、信号通路和破骨细胞的研究较为少见, 并且大多研究多集中于体外细胞研究, 因此需要进一步研究来论证确切机制和调控网络, 并

表1 LncRNA介导Runx2调控骨代谢

lncRNA	中间miRNA	信号通路/信号因子	对Runx2的调控	作用
XIXT <sup>[15]</sup>	miRNA-30a-5p	/	促进	促进BMSC成骨分化
GASS <sup>[16]</sup>	miRNA-498	/	促进	促进MSC成骨分化
HOTAIRM1 <sup>[20]</sup>	/	JNK/c-Jun	促进	促进MSC成骨分化
TUG1 <sup>[22]</sup>	/	Wnt/ $\beta$ -catenin	促进	促进成骨细胞增殖分化
KCNQ1OT1 <sup>[27]</sup>	/	Wnt/ $\beta$ -catenin	促进	促进成骨细胞增殖分化
ANCR <sup>[12]</sup>	/	/	抑制	抑制BMSC成骨分化
ANCR <sup>[31]</sup>	/	EZH2	抑制	抑制成骨细胞增殖分化
MEG3 <sup>[30]</sup>	miRNA-133a-3p	/	抑制	抑制BMSC成骨分化
AK045490 <sup>[32]</sup>	/	$\beta$ -catenin	抑制	抑制BMSC成骨分化
HOTAIR <sup>[48]</sup>	miRNA-17-5p	/	抑制	抑制MSC成骨分化
AWPPH <sup>[48]</sup>	/	/	促进	促进MSC成骨分化
TUG1 <sup>[11]</sup>	/	/	促进	促进OS细胞增殖
SNHG20 <sup>[39]</sup>	miRNA-139	/	促进	促进OS细胞增殖
NNT-AS1 <sup>[43]</sup>	miRNA-320a	/	促进	促进OS细胞增殖

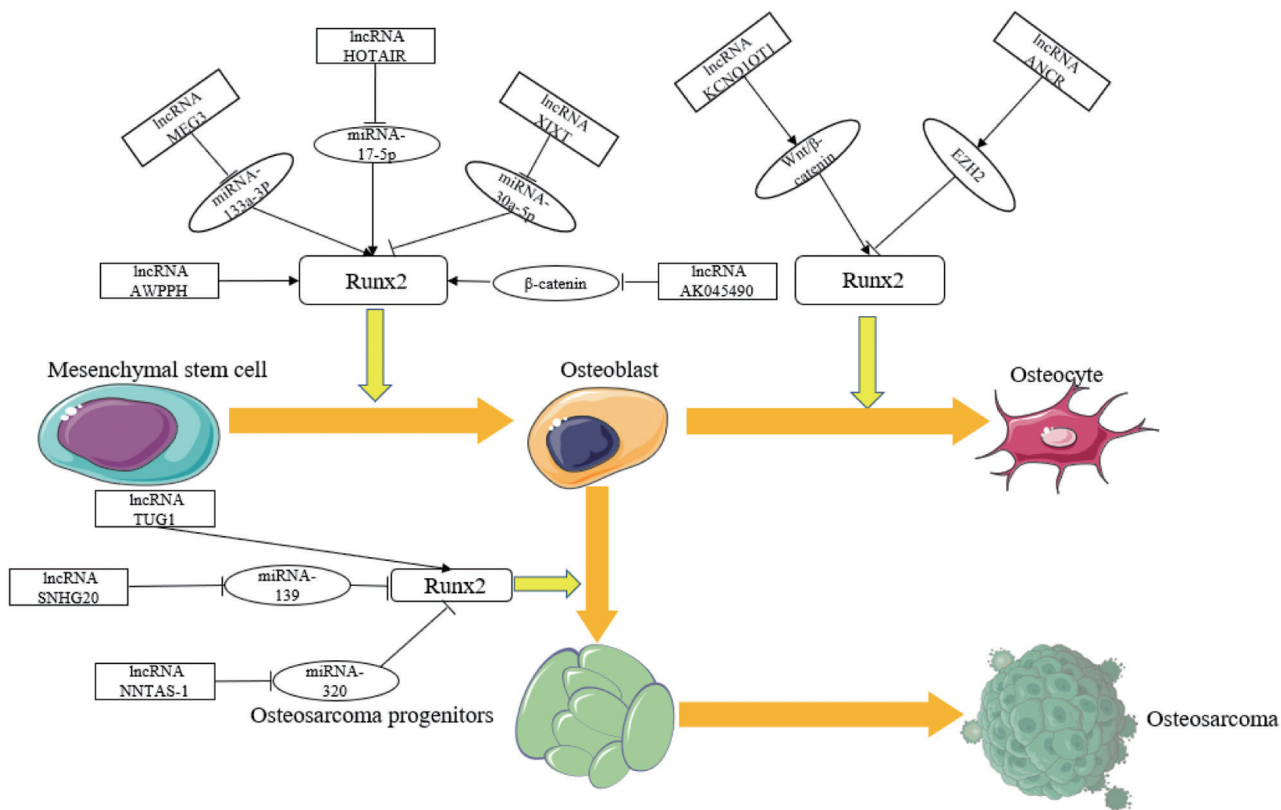


图1 LncRNA介导Runx2调控骨疾病

通过后期的动物实验和临床试验来进一步验证, 从而为骨疾病的临床治疗提供更多的理论依据。随着基因组学的进一步发展, 愈来愈多与人类疾病相关的 lncRNA 将被发掘, 如何应用 lncRNA 来治疗疾病应成为下一步研究的重点。

[参 考 文 献]

[1] Kumar MM, Goyal R. LncRNA as a therapeutic target for angiogenesis. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17: 1750-7  
 [2] 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 Sci, 2019, 23: 9199-206
- [3] Flynn RA, Chang HY. Long noncoding RNAs in cell-fate programming and reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 752-61
- [4] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 861-74
- [5] Song W, Xie JH, Li JY, et al. The emerging roles of long noncoding RNAs in bone homeostasis and their potential application in bone-related diseases. *DNA Cell Biol*, 2020, 39: 926-37
- [6] Komori T. Roles of Runx2 in skeletal development. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 962: 83-93
- [7] Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by Runx2. *Cell Tissue Res*, 2010, 339: 189-95
- [8] Fakhry M, Hamade E, Badran B, et al. Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation towards osteoblasts. *World J Stem Cells*, 2013, 5: 136-48
- [9] Hou Z, Wang Z, Tao YX, et al. KLF2 regulates osteoblast differentiation by targeting of Runx2. *Lab Invest*, 2019, 99: 271-80
- [10] Gomathi K, Akshaya N, Srinaath N, et al. Regulation of Runx2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation. *Life Sci*, 2020, 245: 117389
- [11] Sheng K, Li Y. LncRNA TUG1 promotes the development of osteosarcoma through Runx2. *Exp Ther Med*, 2019, 18: 3002-8
- [12] Liu ZC, Xu YL, Jiang Y, et al. Low-expression of lncRNA-ANCR promotes tibial fracture healing via targeting Runx2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 60-6
- [13] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 47-62
- [14] Yu C, Li LF, Xie F, et al. LncRNA TUG1 sponges miR-204-5p to promote osteoblast differentiation through upregulating Runx2 in aortic valve calcification. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 168-79
- [15] Zhang HL, Du XY, Dong QR, et al. LncRNA XIXT promotes osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells and alleviates osteoporosis progression by targeting miRNA-30a-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 8721-9
- [16] Feng J, Wang JX, Li CH, et al. LncRNA GAS5 overexpression alleviates the development of osteoporosis through promoting osteogenic differentiation of MSCs via targeting microRNA-498 to regulate Runx2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 7757-65
- [17] Goh JN, Loo SY, Datta A, et al. MicroRNAs in breast cancer: regulatory roles governing the hallmarks of cancer. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2016, 91: 409-28
- [18] Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B, et al. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 2937-48
- [19] Peng WX, Koirala P, Mo YY, et al. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer. *Oncogene*, 2017, 36: 5661-7
- [20] Fu L, Peng SF, Wu WF, et al. LncRNA HOTAIRM1 promotes osteogenesis by controlling JNK/AP-1 signalling-mediated Runx2 expression. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 7517-24
- [21] Zha X, Xu ZM, Liu YY, et al. Amentoflavone enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells through JNK and p38 MAPK pathways. *J Nat Med*, 2016, 70: 634-44
- [22] Liu SC, Sun QZ, Qiao XF, et al. LncRNA TUG1 influences osteoblast proliferation and differentiation through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 4584-90
- [23] Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11: 45-54
- [24] Mitchell SAT. New insights in understanding and treating bone fracture pain. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16: 325-32
- [25] Wang XN, Zhang LH, Cui XD, et al. LncRNA HOXA11-AS is involved in fracture healing through regulating miR-124-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 4771-6
- [26] Takebe H, Shalehin N, Hosoya A, et al. Sonic hedgehog regulates bone fracture healing. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 677
- [27] Gu H, Li Z, Lv XF, et al. LncRNA KCNQ10T1 delayed fracture healing through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 4575-83
- [28] Xin Y, Liu Y, Liu DD, et al. New function of RUNX2 in regulating osteoclast differentiation via the AKT/NFATc1/CTSK axis. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106: 553-66
- [29] Yang Y, Wang YJ, Wang F, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis. *Biol Res*, 2020, 53: 40
- [30] Wang Q, Li Y, Zhang YX, 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
- [31] Cai N, Li C, Wang F, et al. Silencing of lncRNA-ANCR promotes the osteogenesis of osteoblast cells in postmenopausal osteoporosis via targeting EZH2 and Runx2. *Yonsei Med J*, 2019, 60: 751-9
- [32] Li D, Tian Y, Yin C, et al. Silencing of lncRNA AK045490 promotes osteoblast differentiation and bone formation via  $\beta$ -Catenin/TCF1/Runx2 signaling axis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 6229
- [33] Tian W, Li YS, Zhang JH, et al. Combined analysis of DNA methylation and gene expression profiles of osteosarcoma identified several prognosis signatures. *Gene*, 2018, 650: 7-14
- [34] Xu R, Feng F, Yu XS, et al. LncRNA SNHG4 promotes tumour growth by sponging miR-224-3p and predicts poor survival and recurrence in human osteosarcoma. *Cell Prolif*, 2018, 51: e12515
- [35] Huang Q, Shi SY, Ji HB, et al. LncRNA BE503655 inhibits osteosarcoma cell proliferation, invasion/migration via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20182200
- [36] Gupta S, Ito T, Alex D, et al. Runx2 (6p21.1) amplification

- in osteosarcoma. *Hum Pathol*, 2019, 94: 23-8
- [37] Xie Y, Sun WC, Deng ZM, et al. MiR-302b suppresses osteosarcoma cell migration and invasion by targeting Runx2. *Sci Rep*, 2017, 7: 13388
- [38] Martin JW, Zielenska M, Stein GS, et al. The role of Runx2 in osteosarcoma oncogenesis. *Sarcoma*, 2011, 2011: 282745
- [39] Wang W, Luo P, Guo WJ, et al. LncRNA SNHG20 knockdown suppresses the osteosarcoma tumorigenesis through the mitochondrial apoptosis pathway by miR-139/Runx2 axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 1927-33
- [40] Zhang CL, Wang H, Yan CY, et al. Deregulation of Runx2 by miR-320a deficiency impairs steroidogenesis in cumulus granulosa cells from polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 1469-76
- [41] Hamam D, Ali D, Vishnubalaji R, et al. MicroRNA-320/Runx2 axis regulates adipocytic differentiation of human mesenchymal (skeletal) stem cells. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1499
- [42] Sun JY, Huang Y, Li PJ, et al. MicroRNA-320a suppresses human colon cancer cell proliferation by directly targeting  $\beta$ -catenin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420: 787-92
- [43] Li C, Zhang SY, Qiu TG, et al. Upregulation of long non-coding RNA NNT-AS1 promotes osteosarcoma progression by inhibiting the tumor suppressive miR-320a. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20: 413-22
- [44] Li N, Luo DW, Hu XX, et al. Runx2 and osteosarcoma. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015, 15: 881-7
- [45] Lee JS, Lee JS, Roh HL, et al. Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor. *J Orthop Res*, 2006, 24: 604-9
- [46] Fang B, Li Y, Chen C, et al. Huo Xue Tong Luo capsule ameliorates osteonecrosis of femoral head through inhibiting lncRNA-Miat. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111862
- [47] Pengde K, Pei FX, Shen B, et al. Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine*, 2008, 75: 696-701
- [48] Wei B, Wei W, Zhao BX, et al. Long non-coding RNA HOTAIR inhibits miR-17-5p to regulate osteogenic differentiation and proliferation in non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *PLoS One*, 2017, 12: e0169097
- [49] Chen X, Li J, Liang DW, et al. LncRNA AWPPH participates in the development of non-traumatic osteonecrosis of femoral head by upregulating Runx2. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 153-9