

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025165

文章编号: 1004-0374(2025)12-1697-10

LncRNA通过Hippo信号通路调控骨代谢

徐少杰¹, 欧亿林¹, 翁锡全^{2,3*}, 元宇^{2,3*}

(1 广州体育学院研究生院, 广州 510500; 2 广州体育学院运动与健康学院, 广州 510500; 3 广州体育学院广东省运动与健康重点实验室, 广州 510500)

摘要: 成骨细胞与破骨细胞主导的骨形成与吸收稳态维持骨代谢动态平衡, 但衰老、激素变化等因素可打破这一平衡, 诱发骨质疏松症等骨代谢疾病。长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNA) 和 Hippo 信号通路均可广泛参与间充质干细胞、成骨细胞等骨组织细胞分化与功能的调节, 对骨代谢发挥重要调控作用。同时, lncRNA 也能通过 Hippo 信号通路的核心分子、信号交互及代谢重编程等途径调控骨代谢。然而, 国内尚缺乏对 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢作用机制的全面总结。鉴于此, 本文综合国内外文献, 拟从 lncRNA 和 Hippo 信号通路切入, 总结归纳 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢的核心机制, 为防治骨代谢疾病提供理论基础。

关键词: LncRNA; Hippo 信号通路; 骨代谢

中图分类号: Q527; R336 **文献标志码:** A

LncRNA regulation of bone metabolism via the Hippo signaling pathway

XU Shao-Jie¹, OU Yi-Lin¹, WENG Xi-Quan^{2,3*}, YUAN Yu^{2,3*}

(1 School of Graduate, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 School of Exercise and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 3 Guangdong Key Laboratory of Exercise and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Osteoblasts and osteoclasts orchestrate bone formation and resorption, maintaining skeletal homeostasis. However, factors like aging and hormonal changes can disrupt this balance, leading to osteoporosis. Both lncRNAs and the Hippo signaling pathway are key regulators of osteoblast and mesenchymal stem cell differentiation and function. LncRNAs can modulate bone metabolism via Hippo pathway components, signaling crosstalk, and metabolic reprogramming. However, there is no research in China that comprehensively sums up the mechanisms of lncRNA in regulating bone metabolism through the Hippo signaling pathway. This paper aims to fill this gap by analyzing how lncRNAs regulate bone metabolism through the Hippo pathway, offering insights for managing bone metabolic disorders.

Key words: LncRNA; Hippo signaling pathway; bone metabolism

骨代谢的动态平衡依赖于成骨细胞主导的骨形成与破骨细胞主导的骨吸收之间的精细调控^[1, 2]。衰老和肥胖等因素会扰乱骨组织细胞功能, 破坏骨

稳态, 使骨代谢失调, 进而诱发骨质疏松症、骨硬化症等骨代谢疾病^[3, 4]。全球骨质疏松流行病学数据显示, 男性骨质疏松症的整体患病率为 11.7%,

收稿日期: 2025-04-03; 修回日期: 2025-06-26

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81901430); 广东省自然科学基金面上项目(2022A1515010379); 广东省哲学社会科学规划项目(GD23YTY04); 广东省普通高校重点领域专项(No.2024ZDZX2059); 广东省普通高校创新团队项目(2023WCXTD011)

*通信作者: 元宇, E-mail: yuanyumail@126.com; 翁锡全, E-mail: wengxq@gzsport.edu.cn

而女性的患病率则高达 23.1%^[5], 提示骨质疏松已成为重要的健康难题。因此, 探究其发病机制对靶向药物的研发及减轻全民医疗负担具有重要的现实意义。研究表明, Hippo 信号通路作为一个进化上高度保守的信号网络在细胞增殖、凋亡等方面意义重大, 可通过参与成骨细胞与破骨细胞等骨组织细胞的增殖与分化调控骨代谢^[6]。诸多研究证实, lncRNA 在骨代谢中发挥着尤为关键的作用^[7-9], 且能通过 Hippo 信号通路参与骨代谢的调控。目前, 国内关于 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢的相关综述鲜有报道。鉴于此, 本文在综合国内外文献的基础上, 概述 lncRNA 和 Hippo 信号通路对骨代谢的影响, 聚焦并分析 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢的具体机制, 旨在为骨质疏松等骨代谢疾病的预防和治疗奠定理论基础。

1 lncRNA调控骨代谢

lncRNA 是一类具有重要生物学功能的长链非编码 RNA, 其异常表达与多种疾病密切相关^[10]。研究表明, lncRNA 可参与不同类型骨组织细胞的调控, 包括间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC)、成骨细胞 (osteoblasts, OB)、骨细胞 (osteocytes, OCY) 及破骨细胞 (osteoclasts, OC) 等^[11-13]。

MSC 具备强大的分化潜能, 在适当的诱导条件下可分化为脂肪细胞、成骨细胞等多种细胞类型^[14]。在骨代谢中, lncRNA 可调控骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨成脂分化命运。如 lncRNA LINC00205 通过海绵吸附 miR-26b-5p, 降低了 miR-26b-5p 对赖氨酸特异性甲基转移酶 2C (lysine-specific methyltransferase 2C, KMT2C) 的抑制作用, 使 KMT2C 的表达水平上升, 而 KMT2C 能抑制 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 等成骨因子的基因表达, 进而抑制人类间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 向成骨细胞分化^[15]。lncRNA SNHG14 通过海绵吸附 miR-27a-3p 减弱 miR-27a-3p 对核纤层蛋白 B1 (lamin B1, LMNB1) mRNA 的抑制作用, 抑制成脂因子 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达, 改善 BMSC 成骨成脂分化平衡, 进而改善骨质疏松症^[16]。

成骨细胞是负责骨形成的关键细胞, 起源于多种骨骼干细胞, 通过分泌 I 型胶原蛋白等基质成分和调节矿化过程来构建骨组织^[17]。其分化受诸如

Runx2、Sp7 转录因子 (osterix, OSX) 等转录因子以及 WNT、BMP 等信号通路的调控, 并与破骨细胞相互协作调控骨代谢的平衡^[18, 19]。lncRNA 可调控成骨细胞的增殖与分化, 如在成骨细胞分化过程中, lncRNA TUG1 表达逐渐上调, 而低表达 lncRNA TUG1 可抑制 WNT 信号通路, 进而抑制成骨细胞的增殖和分化^[20]。lncRNA EMX2-AS 通过抑制 EMX2 蛋白翻译削弱 EMX2 对 Wnt/ β -Catenin 信号通路的负向调控, 进而促进成骨分化^[21]。LINC-01094 在骨质疏松症患者血清中表达上调, 其可通过调控成骨细胞分化影响骨质疏松性骨折的愈合。进一步研究发现, LINC01094 通过靶向 miR-3623p 抑制成骨分化, 进而抑制骨形成^[22]。

骨细胞是骨骼的主要细胞类型之一, 由成骨细胞分化而来, 嵌入骨基质中, 通过其细胞突起与邻近骨细胞形成连接。它们在维持骨组织的结构和功能、调节骨代谢以及感知和响应机械应力方面发挥重要作用^[23]。在骨细胞矿化过程中, lncRNA 发挥重要作用。如 lncRNA 953Rik 通过结合核蛋白 CCAR2 (cell cycle and apoptosis regulatory protein 2), 使其与组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 解离, 导致 OSX 启动子区域的 H3K27 去乙酰化, 从而抑制 OSX 表达和骨细胞功能^[24]。lncRNA H19 通过抑制细胞周期抑制因子 p53 促进骨细胞增殖并抑制细胞凋亡, 从而加速骨折愈合^[25]。

破骨细胞是由单核细胞 / 巨噬细胞谱系分化而来的多核巨细胞, 在维持骨代谢平衡中发挥关键作用^[26]。在破骨细胞中, lncRNA 的作用同样不可或缺。如 lncRNA-Gm5532 在破骨细胞生成的过程中表达上调。下调其表达可降低溶酶体半胱氨酸蛋白酶 (cathepsin K, CTSK)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 和 NFAT 家族的转录因子活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T-cells, Cytoplasmic 1, NFATc1) 等破骨细胞相关因子的蛋白表达, 从而抑制破骨细胞的生成及功能^[27]。另一项研究表明, 在 lncRNA Norn 转基因 (Norn cTG) 小鼠中, 破骨细胞生成与骨吸收功能降低; 而在 Norn 敲除小鼠中, 破骨细胞生成与骨吸收功能增强, 提示 Norn 可通过调节 NFATc1 的核易位抑制破骨细胞的生成和活性, 进而抑制骨吸收^[28]。

此外, lncRNA 还可通过靶向作用于 miRNA 间接调控骨代谢。如 lncRNA-SOX2OT 可通过结合 miR-194-5p, 解除 miR-194-5p 对 RAC1 (Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1) 的抑制, 促进破骨细胞分化

和功能^[29]。在脂肪干细胞 (human adipose-derived stem cells, hADSCs) 成骨分化中, lncRNA PCAT1 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 表达上升, 而 miR-145-5p 下降。LncRNA PCAT1 通过海绵作用结合 miR-145-5p 上调 TLR4 表达, 促 hADSCs 成骨分化^[30]。LncRNA MALAT1 通过 miR-124-3P/IGF2BP1 轴上调 ALP、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和 Runx2 表达, 促进牙周韧带干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) 向成骨分化^[31]。

综上, lncRNA 可直接作用于相关成骨因子或骨吸收因子, 调控 MSC、成骨细胞、骨细胞以及破骨细胞的增殖与功能, 也可通过海绵吸附 miRNA 间接调控骨代谢 (表 1)。

2 Hippo信号通路调控骨代谢

Hippo 信号通路最早在黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的遗传筛选中被发现。果蝇体内 Hippo 蛋白激酶 (Hpo) 突变导致组织过度增生, 表现为头部异常增大且颈部出现褶皱, 形似河马 (Hippopotamus), 故得此名^[32]。Hippo 信号通路是一条在进化上高度保守的信号通路, 在细胞增殖、分化、凋亡及器官大小调控中起关键作用^[33]。在哺乳动物中, 该通路的核心组分包括哺乳动物 STE20 样激酶 1/2 (mammalian STE20-like kinase 1/2, MST1/2)、SAV1 蛋白 (protein Salvador homologue 1)、MOB 激酶激活因子 1A/B (MOB kinase activator 1A/B, MOB1A/B)、大肿瘤抑制剂激酶 1/2 (large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/2)、Yes 相关蛋白 (yes-associate protein, YAP)、含 WW 结构域的转录调节剂 (TAZ) 和转录

增强相关结构域 (transcriptional enhanced associated domain, TEAD) 等, 通过激活转录共激活因子和激酶级联反应决定细胞命运^[34, 35]。其激活特征为: (1) YAP/TAZ 磷酸化后滞留于细胞质并降解, 无法进入细胞核激活下游靶基因; (2) LATS1/2 被上游激酶 MST1/2 与 SAV1 形成的复合体激活, 其磷酸化水平可评估通路状态; (3) YAP/TAZ 滞留在细胞质中, 无法进入细胞核, 是通路激活的典型特征; (4) 下游基因表达变化, YAP/TAZ 无法与 TEAD 结合, 抑制促增殖和抗凋亡基因表达。因此, 可通过检测 YAP/TAZ 磷酸化水平、LATS1/2 激活状态及 YAP/TAZ 亚细胞定位来判断 Hippo 信号通路是否激活^[36, 37]。在骨代谢中, Hippo 信号通路通过调控 MSC、成骨细胞、骨细胞及破骨细胞的增殖与分化, 维持骨稳态^[38, 39]。

2.1 Hippo信号通路调控间充质干细胞成骨-成脂分化

研究表明, Hippo 信号通路在调控包括 BMSC 在内的多种细胞分化过程中扮演关键角色^[40]。在 MSC 成骨成脂平衡研究中发现, 成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, FGF9) 作为一种在骨髓壁龛中表达的细胞因子, 通过影响 BMSC 分化调节骨脂平衡。研究发现, FGF9 可通过其受体 FGFR1 激活 Hippo 信号通路, 增加 BMSCs 中 YAP1 磷酸化 (p-YAP1) 水平, 同时, BMSCs 中与脂肪生成相关的基因 (如 CEBP α 、PPAR γ 和 ADIPOG) 的表达水平显著增强, 成骨相关基因 ALP、Runx2、OSX、I 型胶原蛋白 α 1 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A) 表达减弱。而 Hippo 信号通路的抑制剂 (如 XMU-

表1 LncRNA调控骨代谢

长链非编码RNA	来源	分子机制	功能	参考文献
LncRNALINC00205	人类间充质干细胞	ALP↓	骨形成↓	[15]
LncRNASNHG14	骨髓间充质干细胞	PPAR γ ↓, C/EBP α ↓	骨形成↑ 脂肪形成↓	[16]
LncRNA TUG1	成骨细胞	Runx2↑, Frizzled-2↑, Axin 2↑, β -catenin↑	骨形成↑	[20]
LncRNA EMX2-AS	成骨细胞	EMX2↓, Wnt/ β -Catenin↑	骨形成↑	[21]
LINC01094	成骨细胞	miR-3623p↓	骨形成↓	[22]
LncRNA 953Rik	骨细胞	OSX↓	骨形成↓	[24]
LncRNA H19	骨细胞	p53↓	骨形成↑	[25]
LncRNA-Gm5532	破骨细胞	CTSK↑, MMP9↑, NFATc1↑	骨吸收↑	[27]
LncRNA Norn	破骨细胞	NFATc1↓	骨吸收↓	[28]
LncRNA-SOX2OT	破骨细胞	miR-194-5p↓	骨吸收↑	[29]
LncRNA PCAT1	脂肪干细胞	miR-145-5p↓	骨形成↑	[30]
LncRNA MALAT1	牙周韧带干细胞	miR-124-3p↓	骨形成↑	[31]

注: ↑促进/上调; ↓抑制/下调

MP-1) 能逆转此过程, 表明 FGF9 通过激活该通路促进 BMSCs 向脂肪细胞 (adipocytes) 分化, 抑制其向成骨细胞分化^[41, 42], 提示 Hippo 信号通路可在调控 BMSCs 成骨分化过程中发挥关键作用。

有动物实验模拟颞下颌关节骨性硬核病的发展过程, 发现 YAP 在 MSC 的成骨分化中高表达。同时细胞实验表明, YAP 对 MSCs 成骨、增殖和迁移功能起关键调控作用。抑制 YAP 表达会导致钙结节面积减少、ALP 活性降低, Runx2、OCN 和 OSX 表达下降, MSC 成骨分化受到抑制^[43]。LATS1 和 MOB1B 是 Hippo 信号通路的关键调节因子, 上调其表达可激活该通路, 导致 YAP 和 TAZ 磷酸化滞留于细胞质。YAP 和 TAZ 进入细胞核可与 TEAD 结合, 促进成骨因子 ALP、OSX、Runx2、OPN 的表达。研究报道, miR-135b-5p 可通过抑制 LATS1 和 MOB1B 激活 YAP/TAZ-TEAD 信号轴, 增加 YAP 和 TAZ 核表达并增强 TEAD 活性, 进而促进 hMSCs 成骨分化^[44]。

上述研究表明, 激活 Hippo 信号通路可诱发 MSC 成骨成脂分化失衡, 促进 MSC 成脂分化, 抑制 MSC 成骨分化。

2.2 Hippo信号通路调控成骨细胞分化

在成骨细胞中, Hippo 信号通路同样发挥重要作用。研究发现, 在成骨细胞中高表达 YAP1 可上调 DNA 结合分化抑制蛋白 1 (inhibitor of DNA binding 1, ID1) 的 mRNA 和蛋白质表达, 促进成骨分化^[45]。一项以斑马鱼尾鳍再生为模型的实验研究表明, YAP 能在 MSC 中诱导 cBmp2a (编码 BMP 信号通路的配体) 表达, 从而激活相邻成骨细胞中的 BMP 信号转导, 促进成骨细胞分化^[46]。在过量氟化物暴露条件下, 成骨细胞 YAP 和有丝分裂激活蛋白激酶 (MAPK) 信号通路被激活, Runx2 等成骨因子表达增加, 成骨细胞分化增强^[47]。由此可见, Hippo 信号通路在抑制成骨细胞分化过程中扮演重要角色。

2.3 Hippo信号通路调控骨细胞矿化

在骨细胞矿化过程中, Hippo 信号通路也扮演着重要角色。研究表明, 体内 YAP/TAZ 缺失会降低骨细胞基质蛋白酶 MMP13 (matrix metalloproteinase 13)、MMP14 (matrix metalloproteinase 14) 和 CTSK 的表达, 导致骨细胞矿化能力受到抑制^[48]。在骨细胞矿化的研究中发现, YAP/TAZ 受机械刺激时, 将从细胞质入核, 与 TEAD 结合激活矿化相关基因。YAP/TAZ 缺失小鼠的成骨因子如 ALP、Runx2、OCN

和 COL1A 表达下调, 骨细胞矿化能力下降。同时, 细胞外基质蛋白聚糖 Agrin 可通过抑制 Hippo 信号通路关键因子 (如 Merlin 和 LATS1/2), 促进 YAP 核定位和矿化基因表达, 即使 YAP 被抑制, Agrin 仍可部分恢复矿化相关基因表达, 显示了其在调控骨细胞矿化中的重要作用^[49]。由上可知, Hippo 信号通路的激活负向调控骨细胞的矿化过程。

2.4 Hippo信号通路调控破骨细胞的生成和功能

在破骨细胞中, Hippo 信号通路的调控作用也不可忽视。骨质疏松小鼠模型 (卵巢切除小鼠) 的破骨细胞中 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型 (11 β -HSD1) 表达增加。11 β -HSD1 可通过抑制 YAP 的表达, 促进破骨细胞的生成^[50]。此外, 过表达 TEAD-1 可导致糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 的意外激活和 NFATc1 表达的减少, 进而抑制破骨细胞生成^[51]。此外, 当 Hippo 信号通路被激活时, TAZ 会被磷酸化并保留在细胞质中, 无法进入细胞核发挥其转录共激活功能, TAZ 的缺失或功能丧失会导致 TAK1/NF- κ B 信号轴的激活。TAK1/NF- κ B 信号轴的激活会导致破骨细胞的分化和骨吸收的增强, 从而加剧骨质流失。这表明 Hippo 信号通路通过调控 TAZ 的活性和定位, 可间接影响破骨细胞的功能和骨稳态^[52]。

综上, Hippo 信号通路通过调控 BMSC、成骨细胞、骨细胞及破骨细胞的生成及功能维持骨稳态, 在骨形成和骨吸收过程中都发挥重要作用, 影响骨代谢的平衡 (图 1)。

3 LncRNA通过Hippo信号通路调控骨代谢

3.1 LncRNA通过Hippo信号通路调控间充质干细胞分化

LncRNA 和 Hippo 信号通路均能调控骨代谢过程。近年的研究揭示, lncRNA 还可通过与 Hippo 信号通路相互作用, 进而实现对骨代谢的精细调控。例如, 成肌细胞来源的外泌体 Prrx2 在 C2C12 细胞及其外泌体中表达升高, 在促进 BMSC 的成骨分化过程中发挥关键作用。外泌体 Prrx2 可直接结合 lncRNA-MIR22HG 的启动子区域, 促进其转录和表达, 后者通过海绵吸附 miR-128 增强 YAP 的表达和核易位, 从而促进 BMSC 成骨分化^[53], 提示 lncRNA 可通过 Hippo 信号通路调控骨代谢过程。在人类牙髓干细胞 (human dental pulp stem cells, hDPSCs) 中, lncRNA H19 通过招募增强子结合蛋白同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, ZEH2) 到 LATS1 的启

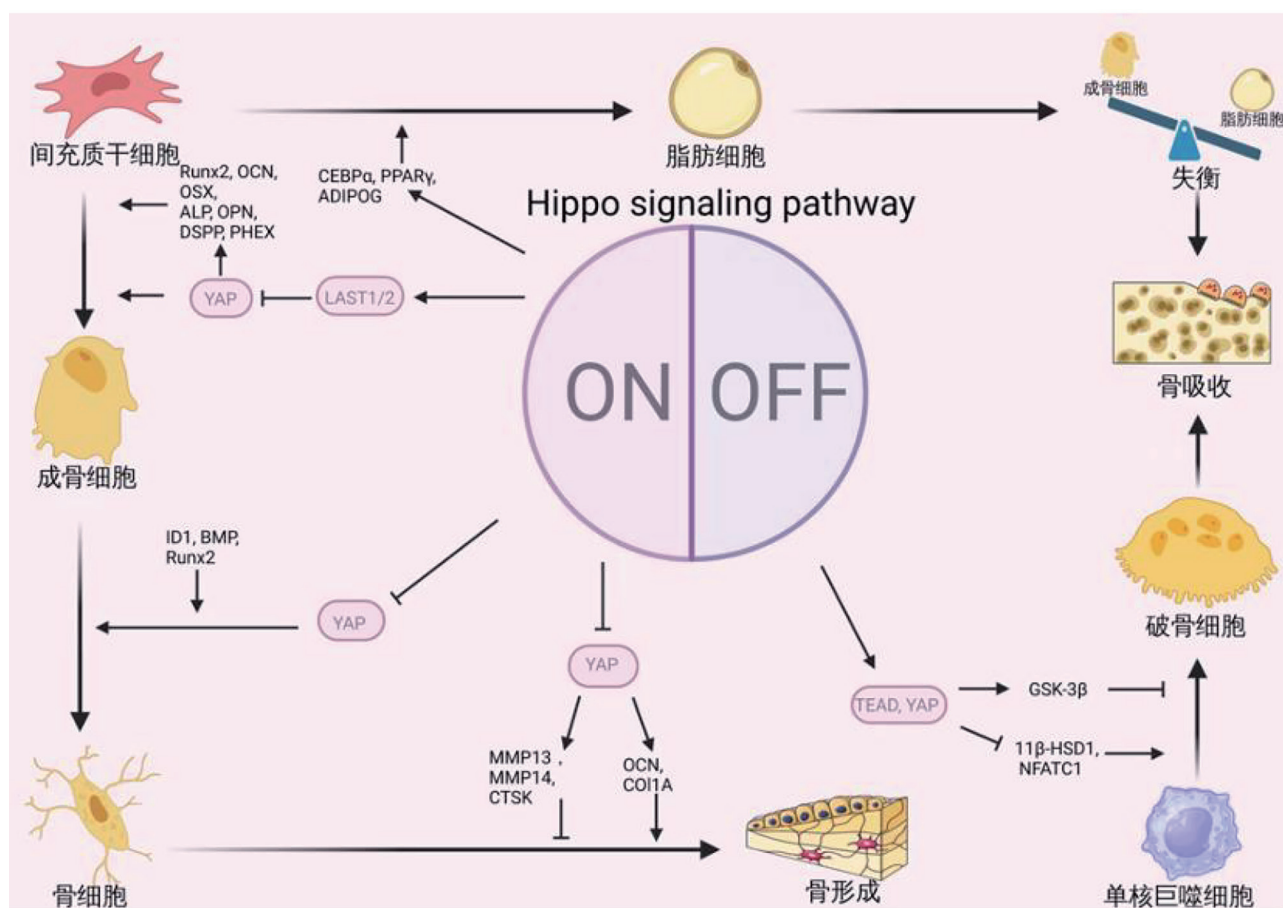


图1 Hippo信号通路调控骨代谢示意图

动子区域, 诱导 H3K27me3 (组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸三甲基化), 从而抑制 LATS1 的表达。LATS1 是 Hippo 信号通路的关键调节因子, 其抑制导致 YAP/TAZ 的活性增加。YAP/TAZ 的激活可促进 hDPSCs 的成骨分化、增殖和迁移。体内实验也表明, 过表达 H19 的 hDPSCs 能够促进牙母细胞的生成, 而 LATS1 的恢复则抑制这一过程。这些结果提示 lncRNA H19 通过 EZH2 依赖的 LATS1 甲基化调控 Hippo 信号通路, 进而促进 hDPSCs 的分化和功能^[54]。这一机制揭示 lncRNA 通过表观遗传调控影响 Hippo 信号通路, 进而调控骨代谢的新途径。

3.2 LncRNA通过Hippo信号通路调控成骨细胞分化

在成骨细胞分化过程中, lncRNA 与 Hippo 信号通路的重要作用同样不可忽视。研究表明, lncRNA 可通过 Hippo 信号通路影响糖酵解活性进而实现对成骨细胞的调控作用。LncRNA BCAR4 可通过与 Hippo 信号通路的关键效应蛋白 YAP 相互作用, 调控糖代谢。其具体机制为: YAP 激活后可上调 BCAR4 的表达, BCAR4 随后进一步与

Hedgehog 信号通路的效应蛋白 Gli 家族锌指蛋白 2 (GLI family zinc finger 2, GLI2) 协同作用, 激活糖酵解关键酶 HK2 和 PFKFB3 的转录。这一过程依赖于 BCAR4 与 GLI2 形成的复合物, 通过招募组蛋白乙酰转移酶 (E1A binding protein p300, Ep300), 催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (histone H3 acetylated lysine 27, H3K27) 发生乙酰化, 促进己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 和 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3, PFKFB3) 转录, 从而增强糖酵解活性^[55]。糖酵解产物乳酸可经由单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 进入细胞, 并通过调节低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α) 的稳定性及其活性, 促进成骨细胞的分化^[56]。即 lncRNA BCAR4 通过与 Hippo 信号通路的 YAP 相互作用, 调控糖酵解关键酶 HK2 和 PFKFB3 的表达, 增强糖酵解活性。产生的乳酸经 MCT1 转运并稳定 HIF1 α , 促进成骨细胞分化。简言之, lncRNA 通过 Hippo 信号通路在促进成骨

细胞分化过程中发挥重要作用。

3.3 lncRNA通过Hippo信号通路调控破骨细胞的生成与功能

在破骨细胞中, lncRNA 可通过 Hippo 信号通路调控破骨细胞的生成与功能。研究报道, ROR1-HER3 和 Hippo 通路之间的相互作用通过 lncRNA 依赖方式促进乳腺癌骨转移。孤儿受体酪氨酸激酶 (orphan receptor tyrosine kinase1, ROR1) 在神经胶刺激下, 可在位点 Tyr1307 处磷酸化 HER3。随后, p-HER3 Tyr1307 招募适配器蛋白 LLGL2、lncRNA MAYA 和甲基转移酶 NSUN6, 形成 ROR1/HER3-LLGL2-MAYA-NSUN6 信号轴, 该信号轴可在 Lys59 甲基化 Hippo/MST1。这种甲基化可消除 MST1 激酶活性, 并激活 YAP 及其靶基因结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF), 而 CTGF 能诱导破骨细胞分化, 从而增强骨吸收, 导致骨转移^[57, 58]。有研究发现在人类和小鼠破骨细胞生成过程中, lncRNA MALAT1 的表达显著下调, MALAT1 可通过抑制破骨细胞的生成, 对骨质疏松症和骨转移发挥预防作用。该研究通过 RNA 免疫沉淀 (RIP) 实验证实, MALAT1 能够直接与 TEAD3 蛋白结合。TEAD3 能直接与 NFATc1 相互作用, 进而增强 NFATc1 的活性, 促进破骨细胞的生成及功能。因此, lncRNA MALAT1 通过与 TEAD3 结合抑制 TEAD3 与 NFATc1 之间的相互作用, 进而抑制 NFATc1 的活性, 最终抑制破骨细胞的生成^[59]。进一步的研究表明, Hippo 信号通路可参与 lncRNA MALAT1/miR-181a-5p 的调控过程。细胞实验证明, 低表达 MALAT1 通过上调 miR-181a-5p 激活 Hippo 信号通路, 抑制骨髓瘤细胞的增殖和黏附^[60]。此外, 有研究报道多发性骨髓瘤期间破骨细胞功能活跃^[61]。由此可见, lncRNA MALAT1 可通过抑制 miR-181a-5p 抑制 Hippo 信号通路, 从而促进骨髓瘤细胞的增殖与功能, 进而间接调控破骨细胞的功能。

综上, lncRNA 可通过与 Hippo 信号通路相互作用, 调控 MSC 的成骨-成脂分化平衡、成骨细胞的增殖与分化以及破骨细胞的生成, 进而影响骨代谢。

3.4 lncRNA通过Hippo信号通路调控骨代谢的其他机制

除调控 BMSC 等骨组织细胞之外, lncRNA 还可通过 Hippo 信号通路影响衰老、肥胖等状态, 或通过其他新机制 (如跨组织/跨细胞调控、微生物肠道菌群轴、代谢途径等) 调节骨代谢。如 Hippo

通路的核心效应分子 YAP/TAZ 通过调控下游靶基因 (如 CTGF、CYR61) 促进乳腺癌细胞的迁移、侵袭和骨转移。其中, lncRNA MAYA 与 LLGL2 和 NSUN6 形成复合物, 通过甲基化 Hippo/MST1 抑制其激酶活性, 进而使 YAP/TAZ 去磷酸化, 进入细胞核, 激活下游基因如 CTGF 等的表达, 促进破骨细胞分化和骨吸收, 推动乳腺癌骨转移。此外, 在缺氧微环境中, HIF-1 α 与 TAZ 相互作用, 进一步增强了乳腺癌骨转移的进程。这些机制表明, lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控肿瘤微环境和骨代谢失衡, 在乳腺癌骨转移中发挥重要作用^[62]。

衰老是骨质疏松症的重要危险因素之一, 其机制与 Hippo 信号通路的失调密切相关。随着年龄增长, Hippo 信号通路核心蛋白 YAP/TAZ 的核定位和活性下降, 导致成骨细胞分化及骨形成能力减弱, 同时破骨细胞活性相对增强, 从而破坏骨稳态^[63]。研究发现, 部分 lncRNA (如 Bmncr) 可直接调控 Hippo 通路: Bmncr 通过增强 TAZ 的转录活性维持 BMSC 的成骨分化能力, 其基因敲除会加速骨骼衰老表型, 而 TAZ 过表达则可逆转这一现象。这些发现揭示了 Bmncr-TAZ 调控轴在维持骨稳态中的关键作用, 为骨质疏松的防治提供了新的分子靶点^[64]。

肥胖也会对骨骼健康产生复杂影响。一方面, 肥胖者体内过多的脂肪组织会分泌多种炎症因子和脂肪因子, 如 TNF- α 、IL-6、瘦素等, 这些因子可能干扰骨骼代谢的正常调控, 抑制成骨细胞的增殖和分化, 同时促进破骨细胞的活化, 从而增加骨质疏松的风险^[65]。同时有研究显示, lncRNA H19 在骨代谢中扮演双重角色, 与 Hippo 信号通路及肥胖相关的骨质疏松症密切相关。如 H19 在骨质疏松症患者中表达上调, 通过抑制成骨细胞分化和促进破骨细胞形成加剧骨质流失。其机制涉及作为竞争性内源性 RNA 海绵吸附 miRNA (如 miR-141), 进而调控下游靶基因 (如 SPAG9) 的表达, 影响成骨分化。此外, H19 可能通过干扰 Hippo 信号通路的关键效应分子 (如 YAP/TAZ), 破坏骨形成与脂肪生成的平衡, 这在肥胖相关的骨质疏松中尤为突出——肥胖导致的骨髓脂肪积累与 H19 介导的成骨抑制协同加剧骨强度下降。因此, 靶向 H19 或 Hippo 通路组分可能成为改善肥胖相关骨代谢异常的治疗策略, 但需进一步研究其调控网络及潜在副作用^[66]。

越来越多的研究表明, 肠道稳态的平衡经多种途径影响骨代谢, 且可能参与骨质疏松症的调控^[67]。肠道菌群的代谢产物和免疫调节作用可能影响肠道

上皮细胞等中 lncRNA 的表达,进而影响 Hippo 信号通路。例如,肠道菌群产生的短链脂肪酸等代谢产物,可能通过表观遗传机制调节肠道上皮细胞中某些 lncRNA 的合成,这些 lncRNA 进一步调节肠道上皮细胞的 Hippo 信号通路,影响其增殖和分化,这种调节可能间接影响肠-骨轴的通讯,进而影响骨代谢^[68]。

近年的研究显示,铁代谢异常与骨代谢紊乱密切相关,且铁死亡可通过诱导活性氧产生脂质过氧化,激活多条信号通路,参与成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收的调节,进而导致骨稳态失衡^[69]。研究报道,铁代谢相关 lncRNA (LncRNA Related to Iron Metabolism, lncRIM) 可通过直接结合肿瘤抑制蛋白 NF2, 阻断其与激酶 LATS1 的相互作用,从而抑制 Hippo 信号通路的核心效应分子 YAP 的磷酸化,导致 YAP 核转位并激活。激活 YAP 上调铁转运蛋白 DMT1 和 TFR1 的表达,促进细胞内铁积累,形成“铁-lncRIM-YAP”正反馈循环,驱动乳腺癌进展。此外,YAP 通过调控糖酵解相关基因(如 GLUT3、HK2)促进能量代谢重编程(Warburg 效应),

支持肿瘤细胞的增殖需求。虽然研究未直接涉及骨代谢,但 Hippo-YAP 通路已知通过调控成骨细胞分化和骨重塑相关基因(如 Runx2、OPN)影响骨代谢,暗示 lncRIM 可能通过类似机制间接参与骨微环境调控。综上,lncRIM 通过整合 Hippo-YAP 信号、铁代谢和能量代谢,协同促进肿瘤生长,并可能通过 YAP 的骨代谢调控功能影响癌症骨转移^[70, 71]。

以上研究揭示了 lncRNA 通过调控 Hippo-YAP 信号通路影响骨代谢的多重机制。具体而言,lncRNA(如 lncRIM、H19、BCAR4 等)通过直接结合 NF2 或表观遗传修饰(如 H3K27me3)抑制 LATS1, 激活 YAP/TAZ, 进而调控下游靶基因(如 DMT1/TFR1、HK2/PFKFB3 等),改变铁代谢和糖酵解活性。YAP 的激活可促进成骨细胞分化(通过稳定 HIF1 α 和 Runx2 表达)从而影响骨稳态。此外,lncRNA-MALAT1 通过抑制 TEAD3-NFATc1 相互作用抑制破骨细胞分化,而 MAYA 则通过甲基化 MST1 促进骨转移。这些机制在衰老、肥胖及肠道菌群调控的骨代谢紊乱中同样发挥作用,表明 lncRNA-Hippo-代谢轴是骨疾病治疗的潜在靶点(图2)。

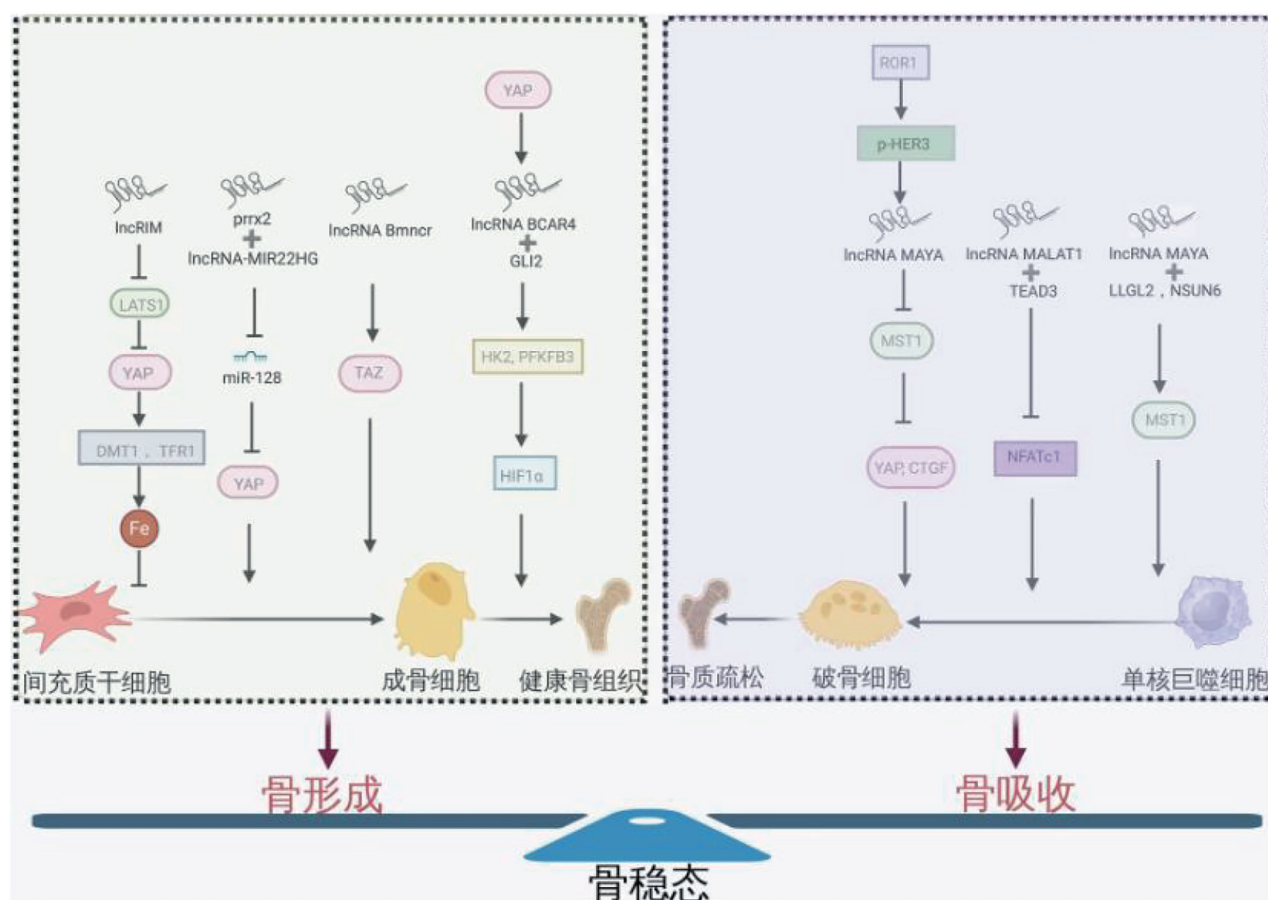


图2 LncRNA介导Hippo信号通路调控骨代谢示意图

4 小结与展望

Hippo 信号通路可通过促进 MSC 成脂分化、抑制 MSC 成骨分化及成骨细胞分化、抑制骨细胞矿化及促进破骨细胞生成等方式直接调控骨代谢；lncRNA 能够通过直接作用于成骨因子及骨吸收因子调控骨组织细胞的增殖与功能，也可靶向作用于 miRNA 间接调控骨代谢。此外，lncRNA 还可通过作用于 Hippo 信号通路上的关键分子调控骨代谢，但相关研究较为鲜见，其具体调控机制仍有待进一步阐明，且目前研究主要集中在细胞实验，且以 MSC 为主，后续可聚焦于成骨细胞、破骨细胞等其他骨组织细胞，并通过更多动物实验进一步探究 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢的确切机制。

相信随着相关研究的不断深入，未来 lncRNA 通过 Hippo 信号通路调控骨代谢的机制将被逐一揭示，这将为骨质疏松症等骨代谢疾病的防治及相关靶向药物的研发提供新的靶点和方向。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang J, Liu H, Liu Y, et al. Unlocking the potential of histone modification in regulating bone metabolism. *Biochimie*, 2024, 227: 286-98
- [2] Wang S, Zhang H, Zhu Y, et al. Progranulin protects against osteoporosis by regulating osteoclast and osteoblast balance via TNFR pathway. *J Cell Mol Med*, 2025, 29: e70385
- [3] 翁凯鸿, 何玉婷, 毛钰衡, 等. 衰老相关分泌表型调控骨组织细胞功能的研究进展. *生命科学*, 2024, 36: 1503-13
- [4] Fan S, Cai Y, Wei Y, et al. Sarcopenic obesity and osteoporosis: research progress and hot spots. *Exp Gerontol*, 2024, 195: 112544
- [5] Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16: 609
- [6] Han J, Zhang J, Zhang X, et al. Emerging role and function of Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in musculoskeletal disorders. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15: 386
- [7] Ning Q, Li M, Liao Z, et al. LncRNA MRF targeting FSHR inhibits the osteogenic differentiation of BMSCs and bone defect repair through the regulation of the cAMP-PKA-CREB signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16: 200
- [8] Ma C, Chen Q, Wei YF, et al. LncRNA PTS-1 protects against osteoarthritis through the miR-8085/E2F2 axis. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 347-66
- [9] Faraldi M, Maroni P, Gomasasca M, et al. Long non-coding and circular RNAs in osteoporosis: translation to clinical practice. *Adv Clin Chem*, 2024, 122: 141-70
- [10] Montano C, Flores-Arenas C, Carpenter S. LncRNAs, nuclear architecture and the immune response. *Nucleus*, 2024, 15: 2350182
- [11] Wang D, Gao Y, Tan Y, et al. LncRNA Ubr5 promotes BMSCs apoptosis and inhibits their proliferation and osteogenic differentiation in weightless bone loss. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1543929
- [12] Long L, Zhang C, He Z, et al. LncRNA NR_045147 modulates osteogenic differentiation and migration in PDLSCs via ITGB3BP degradation and mitochondrial dysfunction. *Stem Cells Transl Med*, 2025, 14: szae088
- [13] Ni F, Li J, Yin Q, et al. Novel lncRNA LncMSTRG.11341.25 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stem cells via the miR-939-5p/PAX8 axis. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0601
- [14] Gou Y, Huang Y, Luo W, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) are a superior cell source for bone tissue engineering. *Bioact Mater*, 2024, 34: 51-63
- [15] Wang H, Xu W, Chen X, et al. LncRNA LINC00205 stimulates osteoporosis and contributes to spinal fracture through the regulation of the miR-26b-5p/KMT2C axis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24: 262
- [16] Tang JS, Yu HX, Ruan RX, et al. LncRNA SNHG14 delivered by bone marrow mesenchymal stem cells-secreted exosomes regulates osteogenesis and adipogenesis in osteoporosis by mediating the miR-27a-3p/LMN1 axis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2025, 41: e70004
- [17] Donsante S, Palmisano B, Serafini M, et al. From stem cells to bone-forming cells. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 3989
- [18] Zhang Y, Cui Y, Sun C, et al. ED-71 ameliorates OVX-induced osteoporosis by regulating calcium homeostasis and SIRT1-mediated mitochondrial function, alleviating osteoblast senescence and suppressing osteoclastogenesis. *Cell Signal*, 2025, 131: 111713
- [19] Amarasekara DS, Kim S, Rho J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 2851
- [20] Liu SC, Sun QZ, Qiao XF, et al. LncRNA TUG1 influences osteoblast proliferation and differentiation through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 4584-90
- [21] Fan L, Zhang L, Zhang X, et al. Long noncoding RNA EMX2-AS facilitates osteoblast differentiation and bone formation by inhibiting EMX2 protein translation and activating Wnt/ β -catenin pathway. *Stem Cells Int*, 2024, 2024: 4397807
- [22] Xu J, Tian Z, Huang L, et al. LINC01094 as a diagnostic marker of osteoporotic fractures is involved in fracture healing. *J Endocrinol*, 2025, 265: e250008
- [23] Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. The osteocyte and its osteoclastogenic potential. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1121727
- [24] Arai M, Ochi H, Sunamura S, et al. A novel long noncoding RNA in osteocytes regulates bone formation through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 13633

- [25] Zhou QP, Zhang F, Zhang J, et al. H19 promotes the proliferation of osteocytes by inhibiting p53 during fracture healing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 2226-32
- [26] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39: 19-26
- [27] Zhang J, Zhang L, Yao G, et al. lncRNA-Gm5532 regulates osteoclast differentiation through the miR-125a-3p/TRAF6 axis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56: 54-61
- [28] Zhang R, Li J, Li G, et al. lncRNA Nron regulates osteoclastogenesis during orthodontic bone resorption. *Int J Oral Sci*, 2020, 12: 14
- [29] Ni J, Zhang X, Li J, et al. Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 662
- [30] 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 Cell Mol Med*, 2018, 22: 6134-47
- [31] Gu N, Wang Y, Li L, et al. The mechanism of lncRNA MALAT1 targeting the miR-124-3p/IGF2BP1 axis to regulate osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Clin Oral Investig*, 2024, 28: 219
- [32] Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development*, 2011, 138: 9-22
- [33] Zhong Z, Jiao Z, Yu FX. The Hippo signaling pathway in development and regeneration. *Cell Rep*, 2024, 43: 113926
- [34] Kuracha MR, Radhakrishna U, Kuracha SV, et al. New horizons in cancer progression and metastasis: Hippo signaling pathway. *Biomedicines*, 2024, 12: 2552
- [35] Cheng J, Wang S, Dong Y, et al. The role and regulatory mechanism of Hippo signaling components in the neuronal system. *Front Immunol*, 2020, 11: 281
- [36] Yang Y, Zhou H, Huang X, et al. Innate immune and proinflammatory signals activate the Hippo pathway via a Tak1-STRIPAK-Tao axis. *Nat Commun*, 2024, 15: 145
- [37] 段续接, 刘淑英. Hippo信号通路生物学作用研究进展. *生命科学*, 2023, 35: 1249-58
- [38] Lin S, Meng Z, Wang M, et al. Icariin modulates osteogenic and adipogenic differentiation in ADSCs via the Hippo-YAP/TAZ pathway: a novel therapeutic strategy for osteoporosis. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1510561
- [39] Li M, Zhang FJ, Bai RJ. The Hippo-YAP signaling pathway in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 1105-20
- [40] Kovar H, Bierbaumer L, Radic-Sarikas B. The YAP/TAZ pathway in osteogenesis and bone sarcoma pathogenesis. *Cells*, 2020, 9: 972
- [41] Chen M, Liang H, Wu M, et al. Fgf9 regulates bone marrow mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis by PI3K/AKT/Hippo and MEK/ERK signaling. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 3461-79
- [42] Gao X, Hong G, Zhan W, et al. DPA promotes hBMSCs osteogenic differentiation by miR-9-5p/ERK/ALP signaling pathway. *Int J Med Sci*, 2022, 19: 1879-87
- [43] Zhang TM, Jiao MN, Yang K, et al. YAP promotes the early development of temporomandibular joint bony ankylosis by regulating mesenchymal stem cell function. *Sci Rep*, 2024, 14: 12704
- [44] Si YJ, Ren QH, Bi L. miR-135b-5p regulates human mesenchymal stem cell osteogenic differentiation by facilitating the Hippo signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 7767-75
- [45] Yang B, Sun H, Chen P, et al. YAP1 influences differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells through the regulation of ID1. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 14007-18
- [46] Brandão AS, Bensimon-Brito A, Lourenço R, et al. Yap induces osteoblast differentiation by modulating Bmp signalling during zebrafish caudal fin regeneration. *J Cell Sci*, 2019, 132: cs231993
- [47] Zhu WQ, Yu YJ, Xu LN, et al. Regulation of osteoblast behaviors via cross-talk between Hippo/YAP and MAPK signaling pathway under fluoride exposure. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97: 1003-17
- [48] Kegelman CD, Coulombe JC, Jordan KM, et al. YAP and TAZ mediate osteocyte perilacunar/canalicular remodeling. *J Bone Miner Res*, 2020, 35: 196-210
- [49] Pandya M, Gopinathan G, Tillberg C, et al. The Hippo pathway effectors YAP/TAZ are essential for mineralized tissue homeostasis in the alveolar bone/periodontal complex. *J Dev Biol*, 2022, 10: 14
- [50] Li H, Hu S, Wu R, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 facilitates osteoporosis by turning on osteoclastogenesis through hippo signaling. *Int J Biol Sci*, 2023, 19: 3628-39
- [51] Tsika RW, Schramm C, Simmer G, et al. Overexpression of TEAD-1 in transgenic mouse striated muscles produces a slower skeletal muscle contractile phenotype. *J Biol Chem*, 2008, 283: 36154-67
- [52] Chen X, Ji X, Lao Z, et al. Role of YAP/TAZ in bone diseases: a transducer from mechanics to biology. *J Orthop Translat*, 2025, 51: 13-23
- [53] Li Y, Wang X, Pan C, et al. Myoblast-derived exosomal Prrx2 attenuates osteoporosis via transcriptional regulation of lncRNA-MIR22HG to activate Hippo pathway. *Mol Med*, 2023, 29: 54
- [54] Du Z, Shi X, Guan A. lncRNA H19 facilitates the proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells via EZH2-dependent LATS1 methylation. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 116-26
- [55] Zheng X, Han H, Liu GP, et al. lncRNA wires up Hippo and Hedgehog signaling to reprogramme glucose metabolism. *EMBO J*, 2017, 36: 3325-35
- [56] Wu Y, Wang M, Feng H, et al. Lactate induces osteoblast differentiation by stabilization of HIF1 α . *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 452: 84-92
- [57] Li C, Wang S, Xing Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 106-19

- [58] Choi Y, Yoo JH, Lee JH, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) regulates the fusion of osteoclast precursors by inhibiting Bcl6 in periodontitis. *Int J Med Sci*, 2020, 17: 647-56
- [59] Zhao Y, Ning J, Teng H, et al. Long noncoding RNA Malat1 protects against osteoporosis and bone metastasis. *Nat Commun*, 2024, 15: 2384
- [60] Sun Y, Jiang T, Jia Y, et al. LncRNA MALAT1/miR-181a-5p affects the proliferation and adhesion of myeloma cells via regulation of Hippo-YAP signaling pathway. *Cell Cycle*, 2019, 18: 2509-23
- [61] Kim H, Oh J, Kim MK, et al. Selenoprotein W engages in overactive osteoclast differentiation in multiple myeloma. *Mol Biol Rep*, 2024, 51: 587
- [62] Han Q, Qiu S, Hu H, et al. The relationship between the Hippo signaling pathway and bone metastasis of breast cancer. *Front Oncol*, 2023, 13: 1188310
- [63] Li Z, Lin J, Wu J, et al. The Hippo signalling pathway in bone homeostasis: under the regulation of mechanics and aging. *Cell Prolif*, 2024, 57: e13652
- [64] 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
- [65] Watt KI, Henstridge DC, Ziemann M, et al. Yap regulates skeletal muscle fatty acid oxidation and adiposity in metabolic disease. *Nat Commun*, 2021, 12: 2887
- [66] Jiang C, Wang P, Tan Z, et al. Long non-coding RNAs in bone formation: key regulators and therapeutic prospects. *Open Life Sci*, 2024, 19: 20220908
- [67] Qi P, Chen X, Liu H, et al. Regulatory mechanisms of gut homeostasis and bone metabolism interplay in osteoporosis. *Phenomics*, 2025, 5: 435-45
- [68] 魏伟, 陈玲, 周永进, 等. 肠道菌群介导的骨代谢失衡及中药干预研究进展. *南京中医药大学学报*, 2021, 37: 465-72
- [69] Zhang Y, Hu K, Shang Z, et al. Ferroptosis: regulatory mechanisms and potential targets for bone metabolism: a review. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103: e39158
- [70] He XY, Fan X, Qu L, et al. LncRNA modulates Hippo-YAP signaling to reprogram iron metabolism. *Nat Commun*, 2023, 14: 2253
- [71] Wang X, Wang Y, Liu G, et al. Ferroptosis-mediated immune responses in osteoporosis. *J Orthop Translat*, 2025, 52: 116-25