

网络出版时间: 2020-4-7 16:49 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200403.1821.032.html>

◇ 综 述 ◇

LncRNA 调控各类细胞成骨分化的机制研究进展

余杨洋^{1,2,3}, 蒋伟东^{1,2,3}, 朱佩琪^{1,2,3} 综述 周 诺^{1,2,3} 审校

摘要 骨缺损是一种以骨丧失为主要特征的常见疾病,多由感染、肿瘤、创伤、手术并发症等原因造成,严重影响患者的生活质量。而传统的骨缺损治疗手段存在多种弊端,随着生物组织工程学和再生医学的发展,从分子水平阐释成骨分化的机制成为引领发现新型治疗手段的研究热点。长链非编码 RNA(LncRNA)是一类长度>200 bp 的、不直接编码蛋白质的 RNA,它们一度被认为是所谓的“转录噪音”。尽管它们没有或仅有极低的蛋白质编码潜力,却可在转录水平、转录后水平以及表观遗传水平调控基因的表达,从而参与包括成骨分化在内的多种生物调控过程。由此可见,LncRNA 调控各类细胞成骨分化的机制有着相当的研究价值。该文对 LncRNA 在各类细胞成骨分化中的调控机制进行综述。

关键词 LncRNA; 成骨分化; 机制研究

中图分类号 R 782.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)04-0647-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.04.032

骨缺损是一种以骨丧失为主要特征的常见疾病,多由感染、肿瘤、创伤、手术并发症等原因造成,严重影响患者的生活质量。传统治疗手段主要局限在各种自体骨或人工骨的移植,但由于免疫排斥、感染等可能存在的术后并发症,完全性的骨愈合率并不高^[1]。得益于生物组织工程学和再生医学的发展,出现了如牵张成骨等新的骨缺损治疗手段^[2]。这启示人们从分子水平研究成骨分化的机制,或许可成为研发新型临床治疗手段的新方向。

随着人类基因组计划(human genome project, HGP)的完成,人们发现仅有不足 2% 的 RNA 能够编码蛋白质。其余无法编码蛋白质的 RNA 被统称为非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA),这当中转

录本长度大于 200 bp 的被统称为长链非编码 RNA(Long noncoding RNA, LncRNA)^[3]。LncRNA 一般具有 mRNA 的结构特征,但缺少用于编码多肽链的开放阅读框,它们曾一度被认为是没有生物学功能的“转录噪音”。然而,尽管它们没有或仅有非常低的蛋白质编码潜力,却可在转录水平、转录后水平及表观遗传水平调控基因的表达,从而参与物种进化、胚胎发育、物质代谢和疾病发生等过程,这当中就包括成骨分化^[4-5]。目前用于研究 LncRNA 调节成骨分化的细胞主要有间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)、脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)、小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(mouse embryo osteoblast precursor cells, MC3T3-E1)等,该文就各类细胞中 LncRNA 调控成骨分化机制的研究进展进行综述,以期 LncRNA 调控成骨分化在骨缺损治疗领域的理论发展和临床应用提供参考。

1 LncRNA 在成骨中的主要机制

LncRNA 不具有或仅有极小的蛋白编码潜能,且大多表达水平较低,然而很多 LncRNA 具有类似 mRNA 外显子/内含子的长度,剪接模式也相似。随着对 LncRNA 功能的逐渐了解,它已被证明可通过不同的机制调控成骨分化过程^[6]。近年来世界范围内涌现出大量对它的研究及报道。根据 LncRNA 在基因表达过程中调控的阶段,将其作用机制主要分为转录水平、转录后水平和表观遗传水平。

在转录水平, LncRNA 可通过阻断启动子与转录因子的结合进而调控基因的表达,例如 LncRNA MEG3 位于 BMP4 基因附近,可将 BMP4 有转录抑制作用的转录因子 SOX2 与 BMP4 启动子分离,形成一个包含 MEG3、SOX2 以及 BMP4 和 SOX2 共识位点的稳定复合物,从而减少 SOX2 对 BMP4 的转录抑制,进而促进成骨^[7];此外, LncRNA 也可与 RNA 结合蛋白相互作用从而调节基因表达,例如 RNA 结合蛋白 Lin28A 的表达与 PDLSCs 经诱导后

2019-12-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81870748)

作者单位: 广西医科大学¹ 广西口腔颌面修复与重建研究自治区级重点实验室、² 广西颅颌面畸形临床医学研究中心、³ 颌面外科疾病诊治研究重点实验室(广西高校重点实验室), 广西 530000

作者简介: 余杨洋,男,硕士研究生;

周 诺,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: nuozhou@hotmail.com

的成骨分化呈正相关,而 Lin28A 上包含 LncRNA TUG1 的多个结合位点,是 TUG1 调控成骨分化过程中的潜在靶点^[6];同时,LncRNA 还可通过竞争性结合转录因子等方式来调节成骨基因的表达,例如 LncRNA HoxA-AS3 直接调节关键成骨转录因子 Runx2 上 H3K27me3 的活性,进而抑制骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell,BMSCs)的成骨分化^[7]。

在转录后水平,LncRNA 可与 mRNA 互补形成双链 RNA,例如前体 mRNA Runx2 和反义 LncRNA Runx2-AS1 通过碱基互补配对杂交形成 RNA 双链,降低了 Runx2 的剪接效率,抑制了 Runx2 基因的表达,进而产生对 MSCs 成骨分化的抑制^[8];此外,LncRNA 也可作为内源性竞争性 RNA(competing endogenous RNA,ceRNA)与 mRNA、miRNA 相互调控,例如 LncRNA TCONS_00041960 通过直接海绵吸附 miRNA-204-5p 和 miRNA-125a-3p,分别调控细胞中 Runx2 和 GILZ 的表达,从而促进 BMSCs 的成骨分化^[9]。

在表观遗传水平,LncRNA 可依靠染色质重塑、DNA 甲基化或组蛋白修饰这些方式从表观遗传水平来调控成骨分化,例如 LncRNA ANCR 与增强子 EZH2 发生作用,后者催化 H3K27me3 发生甲基化,抑制 Runx2 基因表达,使得 ANCR 间接发挥着调控染色质的作用^[10];再例如 HOTAIR 的下调导致 miR-17-5p 启动子 DNA 甲基化水平降低,从而导致 miR-17-5p 上调^[11];此外有研究^[12]表明,由于 HOTAIR 对 ALPL 的调控,在 SaOS-2 矿化的过程中可通过组蛋白修饰调控 ALPL 基因的表达。

2 LncRNA 在各类细胞中调控成骨分化的机制

2.1 MSCs

MSCs 是一类细胞的总称。人的间充质干细胞属于多能干细胞,可像未分化细胞那样进行体外扩增,也可分化为间充质类细胞。间充质干细胞可分化为多种间充质组织,如骨、关节、脂肪、肌腱、肌肉、骨髓基质等。其中 BMSCs 形成于发育中的骨髓腔,它在尚未建立造血功能的骨髓中,分裂旺盛,类似前成骨细胞,在体外可专一性的诱导分化为脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞等^[13]。文献检索的结果显示,MSCs 是目前成骨相关研究中最常使用的细胞,它的成骨分化受多种 LncRNA 调控。

例如 LncRNA H19 作为 miR-141 和 miR-22 的 ceRNA,与 miR-141 和 miR-22 结合后下调 miR-141 和 miR-22 对 Wnt/ β -catenin 通路的抑制作用,从而促进成骨分化^[14]。再例如 LncRNA AK141205 通过

启动子区 H4 组蛋白乙酰化促进 CXC 趋化因子配体-13(CXC chemokine ligand-13,CXCL13)的表达,从而促进 BMSCs 的成骨分化^[15]。再例如 LncRNA MALAT1 可直接与 miR-143 结合并负调控其表达,而 miR-143 可直接结合到 Osx 基因 3'-UTR 上的靶位点,进而抑制 Osx 的表达。MALAT1 通过靶向结合 miR-143 进而调节 Osx 的表达,因此被认为是 hBMSC 成骨分化的正调节因子^[16]。LncRNA 在 MSCs 成骨分化中的调控因子、通路以及功能具体见表 1。

2.2 PDLSCs

PDLSCs 是一种重要的间充质干细胞,来自牙周韧带组织,有潜力分化成多种细胞类型,包括骨、脂肪和软骨系的细胞^[17]。有部分学者研究了 LncRNA 在此类细胞中调控成骨分化的机制。例如异种核蛋白 I(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I,hnRNPI)具有一定的 RNA 结合结构域,是一种结合 RNA 和剪接信使 RNA 的蛋白质。LncRNA MEG3 通过与 mRNA BMP2 竞争结合 hnRNPI 从而抑制 BMP2 表达水平,进而抑制成骨分化^[18]。再例如 LncRNA POIR 和 miR-182 相互抑制,形成一个调控转录因子 FoxO1 的网络。FoxO1 与 TCF-4 竞争 β -catenin 和抑制 Wnt 信号通路从而促进 pPDLSCs 的成骨分化^[19]。LncRNA 在 PDLSCs 成骨分化中的调控因子、通路以及功能具体见表 2。

2.3 ASCs

ASCs 是一种能从脂肪组织中分离出来的多能成体干细胞,具有自我更新能力、高增殖能力和成骨分化潜能,是一种适合于骨组织工程研究的细胞类型^[20]。例如 LncRNA HIF1A-AS2 可海绵吸附 miR-665,从而上调白介素(interleukin,IL)-6,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,最终促进 ASCs 成骨分化^[21]。LncRNA 在 ASCs 成骨分化中的调控因子、通路以及功能具体见表 3。

2.4 MC3T3-E1

MC3T3-E1 是一类小鼠来源、可无限传代的未成熟成骨细胞,它与成骨细胞有着基本一致的分化过程,是一种有效的研究成骨细胞分化过程的体外模型^[22]。这类细胞也引起了部分研究者的注意,例如 LncRNA ODSM 抑制 miR-139-3p 表达,miR-139-3p 靶向调节 ELK1,而 ELK1 可促进成骨细胞分化。从而使 ODSM 有抑制成骨分化的作用^[23]。LncRNA 在 MC3T3-E1 成骨分化中的调控因子、通路以及功能具体见表 4。

2.5 其他细胞

除了以上 4 种提到的细胞,在 LncRNA 调节成骨分化的其他文献中还报道了有关骨髓基质细胞、上颌窦膜干细胞、外胚层间充质干细

表1 LncRNA在MSCs成骨分化中的调控因子、通路以及功能

LncRNA	调控因子	通路	功能	文献
H19	miR-675/NOMO1	Nodal	promotion	19
H19	FAK/miR-138/PTK2*		promotion	20
H19	miR-141, miR-22/miR-675-5p	Wnt/ β -catenin	promotion	16
H19	BMP9	Notch	promotion	21
MEG3	SOX2/BMP4		promotion	7
MEG3	miR-125b	BMP	promotion	22
MEG3	miR-133a-3p		inhibition	23
MEG3	DEPTOR	BMP4	promotion	24
ANCR	EZH2/Runx2		inhibition	12
DANCR	p38	MAPK	inhibition	25
ORLNC1	miR-296/Pten		inhibition	26
SEMA3B-AS1	Sema3b		inhibition	27
AK141205	CXCL13		promotion	17
ZBED3-AS1	IL-1 β	Wnt/ β -catenin	promotion	28
TCONS_00041960	miR-204-5p, miR-125a-3p		promotion	11
Linc00707	miR-370-3p/ WNT2B	Wnt/ β -catenin	promotion	29
MALAT1	Osx/ miR-143		promotion	18
HOTAIR	miR-17-5p/SMAD7		inhibition	13
Gm6166, Gm14328, Gm13998	Runx2, Col10a1	Lysosome	promotion	30
LncRNA-OG	hnRNPK/H3K27ac	BMP/Smad1/5/8	promotion	31
KCNQ1OT1		Wnt/ β -catenin	promotion	32
KCNQ1OT1	miR-214/BMP2	BMP2/Smad/Runx2	promotion	33
Linc-ROR	miR-138/ZEB2, miR-145/ZEB2	Wnt/ β -catenin	promotion	34
HoxA-AS2	P7	NF- κ B	promotion	35
HoxC-AS3	HOXC10		inhibition	36
HoxA-AS3	EZH2/ Runx2		inhibition	9
Runx2-AS1		Exosome	inhibition	37
Runx2-AS1		Exo-Runx2-AS1/Runx2	inhibition	10

表2 LncRNA在PDLSCs成骨分化中的调控因子、通路以及功能

LncRNA	调控因子	通路	功能	文献
MEG3	BMP2		inhibition	39
MEG8, MIR22HG			promotion	41
POIR	miR-182/FoxO1	Wnt, NF- κ B	promotion	40
ANCR	miR-758/Notch2	Wnt/ β -catenin	inhibition	42
HIF1AAS2	HIF1 α		promotion	43

表3 LncRNA在ASCs成骨分化中的调控因子、通路以及功能

LncRNA	调控因子	通路	功能	文献
MIAT	TNF- α		inhibition	46
MEG3	miR-140-5p		promotion	47
HIF1A-AS2	miR-665/IL-6	PI3K/Akt	promotion	45

表4 LncRNA在MC3T3-E1成骨分化中的调控因子、通路以及功能

LncRNA	调控因子	通路	功能	文献
ODSM	miR-139-3p/ELK1		promotion	49
SNHG7	miR-9	TGF- β -2	promotion	50
LncRNA-1	Runx2/p57, Sp7		promotion	51
AK016739	TCF7/ LEF1		inhibition	52
PGC1 β -OT1	miR-148a-3p/KDM6B		promotion	53

胞、骨肉瘤细胞系、瓣膜间质细胞、人牙滤泡干细胞、

大鼠成骨细胞/骨细胞样细胞的研究。LncRNA在这些细胞成骨分化中的调控因子、通路以及功能具体见表5。

大鼠骨肉瘤细胞系(a rat osteosarcoma cell line, UMR106); 外胚层间充质干细胞(ectomesenchymal stem cells, EMSCs); 上颌窦膜干细胞(maxillary sinus membrane stem cells, MSMSCs); 人骨肉瘤细胞系(two human osteosarcoma cell lines, U-2OS/SaoS-2); 人成骨细胞系(a human osteoblast cell line, hFOB1.19); 瓣膜间质细胞(Valve stromal cells, VICs); 牙滤泡干细胞(Dental follicle stem cells, DFSCs)

3 总结与展望

随着对LncRNA的认识不断深入,这一曾经的“转录噪音”已被证明可在转录水平、转录后水平以及表观遗传水平调控基因的表达,从而参与包括成骨分化在内的多种生物调控过程。此文回顾了LncRNA(H19、MEG3、ANCR、HOTAIR等)在各类细胞(MSCs、PDLSCs、ASCs、MC3T3-E1等)中调控成骨分化的研究,大量体内和体外的实验研究表明

表5 LncRNA 在其他细胞成骨分化中的调控因子、通路以及功能

细胞	LncRNA	调控因子	通路	功能	文献
BMSCs	H19	miR-188/LCoR		promotion	54
BMSCs	SUPT3H-1:16	miR-6797-5p/Runx2		promotion	55
UMR106	H19	Dkk4	Wnt/ β -catenin	promotion	56
rEMSCs	H19	miR-141, miR-22	Wnt/ β -catenin	promotion	57
MSMSCs	NTF3-5	miR-93-3p/Runx2		promotion	58
U-2OS, hFOB1.19	ZBTB40-IT1	WNT4, Runx2 et al.		inhibition	59
SaoS-2	HOTAIR	ALPL		inhibition	14
VICs	MALAT1	miR-204/Smad4		promotion	60
DFSCs	MEG3	EZH2	Wnt/ β -catenin	inhibition	61

LncRNA 在成骨分化过程中存在差异性表达,并与 miRNA、mRNA、转录因子以及 RNA 结合蛋白等有着明显的交互作用,激活或抑制了诸如 Wnt/ β -catenin、TGF- β 、NF- κ B、BMP/Smad、Notch 等信号通路。了解这些作用和分子机制,不仅对研究正常组织的发育有重要意义,而且对研究疾病的发生、发展以及治疗手段也具有重要意义。

当然也要认识到,虽然部分研究已经验证了 LncRNA 在成骨分化中的具体调控机制,却仍有大量的实验仅仅只在功能上验证了 LncRNA 促进/抑制成骨分化,其具体的机制仍未阐明。

值得关注的是,在所纳入的文献中,H19 在多种细胞中对成骨分化的作用是促进,HOTAIR、ANCR 在多种细胞中对成骨分化的作用是抑制,但 MEG3 在同种或不同种细胞间对成骨分化的作用却出现了不同(促进/抑制)。进一步文献复习后发现,LncRNA 的序列保守性较低,且保守性主要体现在其启动子区域^[62-63]。而且,同一种 LncRNA 的作用在不同物种间却可能不同甚至截然相反^[64]。同时,大约三分之一的人类 LncRNA 仅来源于灵长类谱系^[65]。LncRNA 的这些特性增加了将 LncRNA 的分子功能转化为实际临床应用的难度。

综上所述,LncRNA 的调控作用与成骨分化有着密切的联系,这为丰富骨缺损等疾病的临床治疗手段指明了新的方向。然而,人们对于 LncRNA 的认识仍远远不足,其序列不稳定、功能难以跨物种的特性也为其具体临床应用带来了不确定因素。

参考文献

- 胡金龙,王静成,颜连后. 组织工程技术治疗骨缺损的最新研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志,2013, 21(2): 150-3.
- 秦泗河. Ilizarov 技术概述 [J]. 中华骨科杂志,2006, 26(9): 642-5.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome [J]. Nature, 2004, 431(7011): 931-45.
- Ruiz-Orera J, Messegue X, Subirana J A, et al. Long non-coding RNAs as a source of new peptides [J]. Elife, 2014, 3: e03523.
- Peng S, Cao L, He S, et al. An overview of long noncoding RNAs involved in bone regeneration from mesenchymal stem cells [J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 8273648.
- Mercer T R, Dinger M E, Mattick J S. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-9.
- Zhuang W, Ge X, Yang S, et al. Upregulation of LncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients by targeting BMP4 transcription [J]. Stem Cells, 2015, 33(6): 1985-97.
- 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.
- Zhu X X, Yan Y W, Chen D, et al. Long non-coding RNA HoxA-AS3 interacts with EZH2 to regulate lineage commitment of mesenchymal stem cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63561-70.
- 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): 5508-19.
- Shang G, Wang Y, Xu Y, et al. Long non-coding RNA TCONS_00041960 enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cell by targeting miR-204-5p and miR-125a-3p [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8): 6041-51.
- Zhu L, Xu P C. Downregulated LncRNA-ANCR promotes osteoblast differentiation by targeting EZH2 and regulating Runx2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(4): 612-7.
- Wei B, Wei W, Zhao B, et al. Long non-coding RNA HOTAIR inhibits miR-17-5p to regulate osteogenic differentiation and proliferation in non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0169097.
- Aya M, Hideo O. LncRNA HOTAIR inhibits mineralization in osteoblastic osteosarcoma cells by epigenetically repressing ALPL [J]. Calcif Tissue Int, 2018, 103(4): 422-30.
- Bianco P, Robey P G, Simmons P J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays [J]. Cell Stem Cell, 2008,

- 2(4): 313–9.
- [16] Liang W C, Fu W M, Wang Y B, et al. H19 activates Wnt signaling and promotes osteoblast differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20121.
 - [17] Li H, Zhang Z, Chen Z, et al. Osteogenic growth peptide promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells mediated by LncRNA AK141205-induced upregulation of CXCL13 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1): 82–8.
 - [18] 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): 6986–96.
 - [19] Zhao N, Zeng L, Liu Y, et al. DLX3 promotes bone marrow mesenchymal stem cell proliferation through H19/miR-675 axis [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2017, 131(22): 2721–35.
 - [20] Wu J, Zhao J, Sun L, et al. Long non-coding RNA H19 mediates mechanical tension-induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via FAK by sponging miR-138 [J]. *Bone*, 2018, 108: 62–70.
 - [21] Liao J, Yu X, Hu X, et al. LncRNA H19 mediates BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells(MSCs) through notch signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53581–601.
 - [22] Izadpanahi M, Seyedjafari E, Arefian E, et al. Nanotopographical cues of electrospun PLLA efficiently modulate non-coding RNA network to osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells during BMP signaling pathway [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 93: 686–703.
 - [23] 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: 1178–86.
 - [24] Chen S, Jia L, Zhang S, et al. DEPTOR regulates osteogenic differentiation via inhibiting MEG3-mediated activation of BMP4 signaling and is involved in osteoporosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 185.
 - [25] Zhang J, Tao Z, Wang Y. Long non-coding 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): 213–9.
 - [26] Yang L, Li Y, Gong R, et al. The long non-coding RNA-ORLN1 regulates bone mass by directing mesenchymal stem cell fate [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 394–410.
 - [27] 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): 2491–9.
 - [28] Hu K, Jiang W, Sun H, et al. Long noncoding RNA ZBED3-AS1 induces the differentiation of mesenchymal stem cells and enhances bone regeneration by repressing IL-1 β via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17863–75.
 - [29] 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.
 - [30] Cao Z, Huang S, Li J, et al. Long noncoding RNA expression profiles in chondrogenic and hypertrophic differentiation of mouse mesenchymal stem cells [J]. *Funct Integr Genomics*, 2017, 17(6): 739–49.
 - [31] 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 hnRNP [J]. *Stem Cells*, 2019, 37(2): 270–83.
 - [32] Gao X, Ge J, Li W, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes osteogenic differentiation to relieve osteolysis via Wnt/ β -catenin activation [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8: 19.
 - [33] Wang C G, 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: 77–84.
 - [34] Feng L, Shi L, Lu Y F, et al. Linc-ROR promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by functioning as a competing endogenous RNA for miR-138 and miR-145 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 345–53.
 - [35] Zhu X, Yu J, Du J, et al. LncRNA HOXA-AS2 positively regulates osteogenesis of mesenchymal stem cells through inactivating NF- κ B signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1325–32.
 - [36] Li B, Han H, Song S, et al. HOXC10 regulates osteogenesis of mesenchymal stromal cells through interaction with its natural antisense transcript lncHOXC-AS3 [J]. *Stem Cells*, 2019, 37(2): 247–56.
 - [37] Léveillé N, Baglio S R. Exosome-transferred LncRNAs at the core of cancer bone lesions [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 139: 125–7.
 - [38] Park J C, Kim J M, Jung I H, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament(PDL) stem cells(PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: in vitro and in vivo evaluations [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(8): 721–31.
 - [39] Liu Y, Zeng X, Miao J, et al. Upregulation of long noncoding RNA MEG3 inhibits the osteogenic differentiation of periodontal ligament cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4617–26.
 - [40] Wang L, Wu F, Song Y, et al. Long noncoding RNA related to periodontitis interacts with miR-182 to upregulate osteogenic differentiation in periodontal mesenchymal stem cells of periodontitis patients [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2327.
 - [41] Zheng Y, Li X, Huang Y, et al. Time series clustering of mRNA and LncRNA expression during osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells [J]. *Peer J*, 2018, 6: e5214.
 - [42] Peng W, Deng W, Zhang J, et al. Long noncoding RNA ANCR suppresses bone formation of periodontal ligament stem cells via sponging miRNA-758 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 815–21.
 - [43] Chen D, Wu L, Liu L, et al. Comparison of HIF1A-AS1 and HIF1A-AS2 in regulating HIF-1 α and the osteogenic differentiation

- of PDLs under hypoxia [44]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1529–36.
- [44] Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells(ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling [44]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 613–33.
- [45] 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 [45]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 348.
- [46] Jin C, Zheng Y, Huang Y, et al. Long non-coding RNA MIAT knockdown promotes osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells [46]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1): 33–41.
- [47] Li Z, Jin C, Chen S, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits adipogenesis and promotes osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via miR-140-5p [47]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433(1/2): 51–60.
- [48] Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells [48]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(3): 874–7.
- [49] Wang Y, Wang K, Hu Z, et al. MicroRNA-139-3p regulates osteoblast differentiation and apoptosis by targeting ELK1 and interacting with long noncoding RNA ODSM [49]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1107.
- [50] Chen Z, Liu Z, Shen L, et al. Long non-coding RNA SNHG7 promotes the fracture repair through negative modulation of miR-9 [50]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 974–82.
- [51] Nardocci G, Carrasco M E, Acevedo E, et al. Identification of a novel long noncoding RNA that promotes osteoblast differentiation [51]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7657–66.
- [52] Yin C, Tian Y, Yu Y, et al. A novel long noncoding RNA AK016739 inhibits osteoblast differentiation and bone formation [52]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11524–36.
- [53] Yuan H, Xu X, Feng X, et al. A novel long noncoding RNA PGC1 β -OT1 regulates adipocyte and osteoblast differentiation through antagonizing miR-148a-3p [53]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(10): 2029–45.
- [54] Wang Y, Liu W, Liu Y, et al. Long noncoding RNA H19 mediates LCoR to impact the osteogenic and adipogenic differentiation of mBMSCs in mice through sponging miR-488 [54]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7435–46.
- [55] Arumugam B, Vishal M, Shreya S, et al. Parathyroid hormone-stimulation of Runx2 during osteoblast differentiation via the regulation of lnc-SUPT3H-1: 16(Runx2-AS1: 32) and miR-6797-5p [55]. *Biochimie*, 2019, 158: 43–52.
- [56] Li B, Liu J, Zhao J, et al. LncRNA-H19 modulates Wnt/ β -catenin signaling by targeting Dkk4 in hindlimb unloaded rat [56]. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 319–27.
- [57] Gong Y Y, Peng M Y, Yin D Q, et al. Long non-coding RNA H19 promotes the osteogenic differentiation of rat ectomesenchymal stem cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [57]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(24): 8805–13.
- [58] Peng W, Zhu S X, Wang J, et al. Lnc-NTF3-5 promotes osteogenic differentiation of maxillary sinus membrane stem cells via sponging miR-93-3p [58]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20(2): 110–21.
- [59] Mei B, Wang Y, Ye W, et al. LncRNA ZBTB40-IT1 modulated by osteoporosis GWAS risk SNPs suppresses osteogenesis [59]. *Hum Genet*, 2019, 138(2): 151–66.
- [60] Xiao X, Zhou T, Guo S, et al. LncRNA MALAT1 sponges miR-204 to promote osteoblast differentiation of human aortic valve interstitial cells through up-regulating Smad4 [60]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 404–12.
- [61] 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 [61]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2061–7.
- [62] Ulitsky I, Shkumatava A, Jan C H, et al. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution [62]. *Cell*, 2011, 147(7): 1537–50.
- [63] Chodroff R A, Goodstadt L, Sirey T M, et al. Long noncoding RNA genes: conservation of sequence and brain expression among diverse amniotes [63]. *Genome Biol*, 2010, 11(7): R72.
- [64] Schorderet P, Duboule D. Structural and functional differences in the long non-coding RNA hotair in mouse and human [64]. *PLoS Genet*, 2011, 7(5): e1002071.
- [65] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [65]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775–89.