

· 综 述 ·

# 长链非编码 RNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的研究进展

元宇<sup>1,2</sup>, 张玲莉<sup>1</sup>

1 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006

2 广州体育学院 运动与健康学院, 广东 广州 510500

元宇, 张玲莉. 长链非编码 RNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(7): 2342-2350.  
Yuan Y, Zhang LL. Long non-coding RNA regulates bone metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. Chin J Biotech, 2021, 37(7): 2342-2350.

**摘要:** 骨代谢的平衡取决于骨形成及骨吸收之间的动态平衡, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够广泛参与骨吸收及骨形成的调控, 在维持骨代谢平衡中发挥着重要作用。近年来有研究表明, 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 也广泛参与骨代谢各阶段的调节, 还能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路参与骨代谢平衡的调控。目前关于 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的综述报道较为鲜见。鉴于此, 文中主要以 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路为切入点, 概述 lncRNA 在骨代谢中的调控作用, 发现 lncRNA 能够通过靶向作用于 miRNA 间接调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 也能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上的关键因子直接激活或抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而发挥其对骨代谢的调控作用, 这些发现为 lncRNA 调控骨代谢作用机制的研究提供了新的思路和方向。

**关键词:** 长链非编码 RNA, Wnt,  $\beta$ -连环蛋白, 骨代谢

## Long non-coding RNA regulates bone metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

Yu Yuan<sup>1,2</sup>, and Lingli Zhang<sup>1</sup>

1 School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

2 School of Exercise and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, Guangdong, China

**Abstract:** The balance of bone metabolism depends on the dynamic balance between bone formation and bone resorption. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is involved in the regulation of bone resorption and bone formation, and plays an important role in maintaining the balance of bone metabolism. Recently, long non-coding RNA (lncRNA) is shown to play an essential role in different process of bone metabolism. lncRNA can also regulate the balance of bone metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. Few studies report that lncRNA regulates bone metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway.

**Received:** July 24, 2020; **Accepted:** October 10, 2020

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (No. 81901430), China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (Nos. 2018M640792, 2019T120739).

**Corresponding author:** Lingli Zhang. Tel: +86-20-39310260; E-mail: lingliwdc@163.com

国家自然科学基金 (No. 81901430), 中国博士后科学基金 (Nos. 2018M640792, 2019T120739) 资助。

网络出版时间: 2020-11-18

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20201118.1113.002.html>

Therefore, we summarize here the role of lncRNA in bone metabolism from the perspective of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. LncRNA indirectly regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by targeting miRNAs as well as activating or inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway via targeting the key molecules of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, thus to regulate bone metabolism. These findings provide new ideas and directions for the study of the mechanism whereby lncRNA regulates bone metabolism.

**Keywords:** lncRNA, Wnt,  $\beta$ -catenin, bone metabolism

成骨细胞主导的骨形成与破骨细胞主导的骨吸收之间的动态平衡是维持骨代谢平衡的关键,骨代谢失衡将诱发骨质疏松症、骨硬化症等骨疾病的发生<sup>[1]</sup>。大量研究表明, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够通过调控骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、成骨细胞及破骨细胞的增殖与分化参与骨代谢的调节<sup>[2-6]</sup>。近年的研究发现, 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 广泛参与骨代谢的调控, 对微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 发挥海绵效应, 作为竞争性内源 RNA (Competing endogenous RNA, ceRNA) 吸附 miRNAs, 或与 miRNAs 竞争性结合 mRNA 参与骨形成及骨吸收的调控<sup>[7-8]</sup>。此外, lncRNA 还能通过 Wnt 信号通路参与骨代谢的调控。目前关于 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的综述较为鲜见, 因此, 本文主要综述 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 lncRNA 在骨代谢中的调控作用以及 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的相关报道, 为 lncRNA 在骨疾病中的诊断及治疗提供理论基础。

## 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨代谢中的调控作用

Wnts 是一类高度保守的分泌型糖蛋白, 在细胞增殖、分化及凋亡等生物学过程中发挥着重要的调控作用<sup>[9]</sup>。Wnts 家族成员众多, 目前在人类基因组中共发现 19 种 Wnt 蛋白<sup>[10]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路又称为经典 Wnt 信号通路, 在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中,  $\beta$ -catenin 是最关键的

信号转导因子。当细胞外的 Wnt 蛋白与细胞膜上的卷曲蛋白受体 (Frizzled) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (Low density lipoprotein receptor related proteins, LRP5/6) 结合时, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被激活, 导致腺瘤息肉蛋白 (Adenomatous polyposis coli, APC)、Axin 及糖原合酶激酶 3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 组成的复合体解体, 抑制  $\beta$ -catenin 磷酸化, 细胞内  $\beta$ -catenin 的水平升高并进入细胞核与转录因子 TCF 结合, 进而启动下游靶基因的转录。当 Wnt 未能与 Frizzled、LRP 5/6 结合时, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被抑制, APC、Axin 及 GSK3 $\beta$  组成的复合体促使  $\beta$ -catenin 磷酸化, 磷酸化的  $\beta$ -catenin 被泛素化, 然后被蛋白酶体降解<sup>[11-12]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路通过干预 BMSCs、成骨细胞以及破骨细胞等骨组织细胞的增殖及分化广泛参与骨代谢的调控。在一定的诱导条件下, BMSCs 能够分化为成骨细胞、脂肪细胞及软骨细胞。BMSCs 向成骨细胞分化能力的衰退可能是骨质疏松的病因之一。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够调控 BMSCs 的分化, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够通过上调 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, Runx2) 及骨钙素 (Osteocalcin, OCN) 等成骨因子的表达促进 BMSCs 向成骨细胞分化, 通过抑制 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer-binding protein alpha, C/EBP $\alpha$ ) 等相关成脂因子的表达, 抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化<sup>[13-15]</sup>。

在成骨细胞中, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也发挥着重要作用。激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够促进小鼠成骨细胞前体细胞系 MC3T3E1 中

Runx2、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、I 型胶原  $\alpha 1$  (Collagen Type I Alpha 1, Col1 $\alpha 1$ )、OCN 以及骨形态发生蛋白 4 (Bone morphogenetic protein4, BMP4) 等成骨因子的表达, 进而促进成骨细胞的增殖及分化<sup>[2,16]</sup>。我们前期的研究也发现, 适宜的机械应力能够上调成骨细胞中 ALP、OCN、Runx2 及 Osterix 的 mRNA 水平, 增强 Wnt1 和  $\beta$ -catenin 的蛋白表达, 通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨细胞的分化<sup>[17]</sup>。与野生型小鼠比较, 成骨细胞条件性 *Wnt10b* 基因敲入小鼠股骨干骺端有更高的骨密度、骨体积分数及骨小梁数目。而 *Wnt10b* 基因敲除小鼠则表现为骨量及骨小梁数量下降, 骨形成率降低<sup>[18]</sup>。成骨细胞条件性 *Wnt1* 基因敲除小鼠出现骨丢失的症状, 与之相反, 成骨细胞条件性 *Wnt1* 基因敲入小鼠则出现骨量增加的症状<sup>[19]</sup>。而人体中 *Wnt1* 基因功能缺失突变则会导致早发性骨质疏松及成骨不全症<sup>[20]</sup>。*LRP5* 基因敲除小鼠也表现出成骨细胞功能缺失以及骨量降低的症状<sup>[21]</sup>。但在条件性 *LRP5* 基因敲除的小鼠模型中, 只有骨细胞条件性 *LRP5* 基因敲除小鼠出现骨量下降, 而肠 *LRP5* 基因条件性敲除小鼠则未出现类似症状, 提示 *LRP5* 能够在骨组织中特异性调控骨量增长<sup>[22]</sup>。成骨细胞条件性 *LRP5* 基因敲除小鼠在 16 周龄时开始出现骨丢失的症状, 成骨细胞条件性 *LRP6* 基因敲除小鼠则在 4 周龄时开始出现骨丢失。成骨细胞条件性 *LRP5/6* 双敲除小鼠则表现出更加严重的骨量流失症状<sup>[23]</sup>。人类遗传学的相关研究也表明, 人体中 *LRP5* 基因功能缺失突变将导致骨形成能力低下, 诱发骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征。而人体 *LRP5* 基因功能获得性突变则与高骨量及骨硬化症有关<sup>[10,24]</sup>。在骨细胞中, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够通过 *LRP5* 介导骨细胞对机械刺激信号的应答, 对于骨稳态的维持有着必不可少的作用<sup>[25-26]</sup>。骨细胞能特异性分泌骨硬化蛋白 (Sclerostin), Sclerostin 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的拮抗剂, 由 *SOST* 基因编码, 人体 *SOST* 基因功能缺失突变将导致

硬化性骨化病以及弥漫性骨皮质增生症 (Van Buchem 病)<sup>[26-27]</sup>。此外,  $\beta$ -catenin 在骨细胞中也发挥着重要作用, 骨细胞条件性  $\beta$ -catenin 基因敲除小鼠出现早发性的骨质流失、轻度生长迟缓以及过早死亡等症状, 其松质骨质量及皮质骨厚度均明显减少, 这种骨量丢失的表型与骨细胞骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 分泌减少所导致的破骨细胞数量增加及骨吸收能力增强有关<sup>[28]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也参与破骨细胞生成的调控, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能通过下调活化 T 细胞核因子 c1 (Nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1) 的表达, 抑制破骨细胞前体细胞向破骨细胞分化。有研究报道, 破骨细胞前体细胞条件性  $\beta$ -catenin 基因敲除小鼠具有破骨细胞分化能力增强且骨量减少的症状<sup>[29]</sup>。破骨细胞前体细胞条件性 *LRP5/6* 基因敲除小鼠则表现出骨吸收及骨形成能力同时衰退的现象, 且同样存在骨量减少的症状<sup>[30]</sup>。上述研究从细胞实验、动物实验及人类遗传学等多个维度充分证实了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨代谢平衡的调控中有着不可或缺的作用。

## 2 LncRNA 在骨代谢中的调控作用

LncRNA 广泛参与机体的生理和病理过程, 是一类长度大于 200 个核苷酸 (Nucleotide, nt) 的非编码 RNA, 在表观遗传、细胞周期及细胞分化的调控中发挥着重要作用。近年的研究表明, lncRNA 能够通过调节 BMSCs、成骨细胞以及破骨细胞等骨组织细胞的增殖及分化广泛参与骨代谢相关的生物学过程的调控<sup>[31-33]</sup>。在 BMP2 诱导人骨髓间充质干细胞 (hBMSCs) 向成骨分化的过程中, lncRNA LOC100506178 表达上调, 过表达 lncRNA LOC100506178 能够提高 BMSCs 的 ALP 活性以及 *Runx2*、*Osterix* 与 ALP 的 mRNA 水平, 此外, 还能增强 BMP2 的促成骨作用<sup>[34]</sup>。国内也有研究报道, 在诱导 hBMSCs 细胞株向成

骨分化的过程中, lncRNA-1708 表达下调, 过表达 lncRNA-1708 能够降低 Runx2 及 ALP 等相关成骨因子的表达, 而低表达则能上调相关成骨因子的表达, 提示 lncRNA-1708 可能抑制 hBMSCs 的成骨分化<sup>[35]</sup>。Zhang 等研究发现, 骨质疏松病人血浆中 lncRNA UCA1 的水平是普通人的 11.54 倍。在成骨细胞系中低表达 lncRNA UCA1 能够上调 Col1 $\alpha$ 1、Runx2 以及骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN) 等相关成骨因子的表达, 激活 BMP-2/(Smad1/5/8) 信号通路, 进而促进成骨细胞的增殖及分化<sup>[33]</sup>。在破骨细胞中, lncRNA 也发挥着重要的调控作用, 如 lncRNA AK077216 在破骨细胞生成的过程中表达上调, 过表达 lncRNA AK077216 能够上调 c-Fos、NFATc1 及 CTSK 等相关骨吸收因子的表达, 下调 NIP45 的表达, 促进破骨细胞分化, 而低表达 lncRNA AK077216 则与之相反, 当在破骨细胞中同时过表达 lncRNA AK077216 及 NIP45 时, 破骨细胞生成能力减弱, 提示 lncRNA AK077216 能够通过抑制 NIP45 来上调 NFATc1 的表达, 进而增强破骨细胞的生成及功能<sup>[36]</sup>。lncRNA Bmncr 在破骨细胞中的调控作用则与此不同, 其在骨质疏松小鼠的骨髓及脾脏中低表达, 且在破骨细胞分化的过程中表达逐渐下调, 过表达 lncRNA Bmncr 能够减少破骨细胞数量并抑制其骨吸收能力, 低表达 lncRNA Bmncr 则与之相反。这些结果表明, lncRNA Bmncr 能够抑制破骨细胞的分化, 进而缓解骨质疏松的进程<sup>[37]</sup>。

在骨代谢中, lncRNA 还能够作为 miRNAs 的诱饵分子, 对 miRNAs 发挥海绵吸附作用, 抑制 miRNA 对相关成骨因子或骨吸收因子的调控<sup>[36,38]</sup>。如 lncRNA AK131850 通过抑制破骨细胞中的 miR-93-5p 增强 VEGFA 的分泌, 促进内皮祖细胞血管生成<sup>[38]</sup>。lncRNA LOC100506178 能够通过海绵吸附 miR-214-5p 上调 BMP2 的表达, 进而促进 BMSCs 向成骨分化<sup>[34]</sup>。除此之外, lncRNA 也能够与 miRNAs 竞争性结合调控骨代谢的 mRNA, 减少 miRNA 与相关 mRNA 的结合位点, 进而实

现对骨代谢的调控。如在软骨细胞中, lncRNA MSR 能够通过和 miR-152 竞争性结合胸腺素  $\beta$ 4 (Tymosin  $\beta$ 4, TMSB4), 进而参与软骨退化的调控。上述研究表明, lncRNA 在骨代谢中发挥着重要的调控作用, 能够通过调节相关成骨因子或骨吸收因子的表达调控骨形成及骨吸收, 也能够通过与 miRNAs 的相互作用实现对骨代谢的间接调控。

### 3 lncRNA 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢

如前文所述, lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路均在骨代谢中发挥着重要的调控作用。近年的研究发现, lncRNA 能够通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控 BMSCs 及成骨细胞的增殖及分化, 进而发挥其对骨代谢的调控作用。如 lncRNA H19 通过吸附 miR-141 及 miR-22 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进间充质干细胞向成骨分化<sup>[39]</sup>。lncRNA H19 还能通过靶向作用于 Dickkopf-4 (DKK4), 抑制 DKK4 的表达, 促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活。低表达 lncRNA H19 则上调 DKK4 的表达, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 抑制大鼠成骨细胞系 UMR106 的成骨分化<sup>[40]</sup>。lncRNA LINC00707 能够通过海绵吸附 miR-145 上调 LRP5 的表达, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而促进 BMSCs 的成骨分化<sup>[41]</sup>。lncRNA HOTTIP 能够与 WD 重复域蛋白 5 (WD repeat domain 5, WDR5) 相互作用, 促进  $\beta$ -catenin 的转录并激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进人 BMSCs 的成骨分化<sup>[42]</sup>。

一些临床的证据也表明, 骨折延迟愈合患者的骨组织中 lncRNA KCNQ1OT1 表达显著下调, 在 hFOB1.19 人成骨细胞系中过表达 lncRNA KCNQ1OT1 能够激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进成骨细胞增殖并抑制细胞凋亡, 而低表达 lncRNA KCNQ1OT1 则与之相反<sup>[43]</sup>。此外, lncRNA KCNQ1OT1 还能通过靶向作用于  $\beta$ -catenin 促进间充质干细胞向成骨分化, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号

通路, 进而促进骨形成<sup>[44]</sup>。在骨质疏松患者的血清及 BMSCs 中, lncRNA HOTAIR 表达上调。在大鼠 BMSCs 中低表达 lncRNA HOTAIR 能够上调 ALP、OCN、OPN 及  $\beta$ -catenin 等成骨因子的表达, 下调 DKK1 的表达, 促进 BMSCs 向成骨分化, 而高表达 lncRNA HOTAIR 则与之相反。此外, 在低表达 lncRNA HOTAIR 的过程中使用 DKK1 干预能够削弱其促成骨作用, DKK1 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的拮抗蛋白, 提示 lncRNA HOTAIR 能够通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制大鼠 BMSCs 的成骨分化<sup>[45]</sup>。在骨关节炎中, lncRNA HOTAIR 则能够靶向作用于 miR-17-5p 间接调控  $\alpha$ -(1,2) 岩藻糖基转移酶 2 (Alpha-1,2 fucosyl transferase 2, FUT2) 的表达, 进而通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制软骨细胞增殖, 促进

软骨细胞凋亡, 加速关节炎的发生<sup>[46]</sup>。在关节炎大鼠的滑膜组织中, 低表达 lncRNA HOTAIR 能够通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路缓解滑膜炎及滑膜细胞增殖, 促进滑膜细胞凋亡, 进而缓解关节炎<sup>[45]</sup>。这些研究都表明, lncRNA 能够通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥对骨代谢的调控作用 (表 1)。其主要调控路径可能是通过直接作用于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上的关键因子, 或者与 miRNAs 相互作用间接调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 但这两种调控途径之间的关系是相互独立还是相互作用仍未可知。此外, 由于目前相关研究数量较少且主要集中在骨形成的研究, 相关机制研究也主要以细胞实验为主, 因此, lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢平衡的整体效应及其重要性还有待更深入的研究论证。

表 1 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢

Table 1 lncRNA regulates bone metabolism via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

lncRNA	Sample resources	Targets	Function	References
LncRNA H19	hMSCs	miR-141↓ miR-22↓	Osteogenesis↑	[39]
LncRNA H19	Femur from SD rats rat osteoblast/osteocyte-like cell line (UMR106)	DKK4↓	Osteogenesis↑	[40]
LncRNA KCNQ1OT1	mMSCs	$\beta$ -catenin↑	Osteogenesis↑	[44]
LncRNA KCNQ1OT1	Tibia(human/rabbit) hFOB1.19 cell line; serum from fracture patients	-	Cell proliferation↑ Cell apoptosis↓ Osteoblast	[43]
LncRNA DANCR	MC3T3-E1 osteoblast cell line	-	proliferation↓ Osteogenesis↓ osteoblast	[47]
LncRNA TUG1	Osteoblasts (SD rat)	-	Proliferation↑ Osteogenesis↑	[48]
LncRNA LINC00707	hBMSCs	miR-145↓	Osteogenesis↑	[41]
LncRNA HOTTIP	hBMSCs	WDR5↑	Osteogenesis↑	[42]
LncRNA HOTAIR	Serum from osteoporotic patients BMSCs (human/rat)	-	Osteogenesis↓	[49]
LncRNA HOTAIR	Synovial tissue from osteoarthritis rats synoviocytes (SD rat)	-	Synovial inflammation↑ Synoviocyte proliferation ↑ Synoviocyte apoptosis↓ Chondrocyte apoptosis↑	[45]
LncRNA HOTAIR	Cartilage tissues from osteoarthritis patients and rats	miR-17-5p↓	Chondrocyte proliferation↓ Osteoarthritis↑	[46]

hMSCs: human mesenchymal stem cells; mMSCs: mouse mesenchymal stem cells; ↑: promotion or up-regulation; ↓: inhibition or down-regulation; -: no mention.

## 4 总结与展望

在骨代谢中，Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及 lncRNA 均发挥着重要的调控作用。它们能够通过调控 BMSCs、成骨细胞以及破骨细胞等骨组织细胞的增殖及分化广泛参与骨代谢相关的各个生物学过程的调控。lncRNA 能够直接作用于相关的成骨因子或破骨因子参与对骨组织细胞的调控，也能够通过靶向作用于 miRNA 间接调控相关成骨因子或骨吸收因子的表达。如 lncRNA 能够通过 miRNA 或者 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上的关键因子，激活或抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路，进而实现对骨代谢的调控 (图 1)。

目前 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的相关研究较少，且主要以研究 BMSCs 及成骨细胞的成骨分化为主，破骨细胞及骨细胞的相关研究较为鲜见，其在骨代谢调控中的重要

性还有待进一步验证。随着相关研究的逐渐深入，相信 lncRNA 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨代谢中的相互作用及关系将逐渐成为相关领域的研究热点，其对骨细胞和破骨细胞的作用及调控机制也将会被一一揭晓，这为进一步揭示 lncRNA 调控骨代谢的作用机制提供了新的研究方向。

此外，相关机制研究主要以细胞实验为主，在体实验部分仅检测分析临床骨疾病患者或动物骨组织及血清的 lncRNA 水平，仅极少数研究使用 shRNA 或慢病毒载体构建 lncRNA 低表达或高表达动物模型，应用 lncRNA 条件性基因敲除小鼠的研究较为鲜见。在后续的研究中，为了进一步验证 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控骨代谢的整体效应及相关机制，lncRNA 低表达及高表达动物模型将普遍应用在相关研究中。随着基因编辑技术的日趋完善及普及，lncRNA 条件性敲除小鼠在相关研究的应用也将进一步普及化。

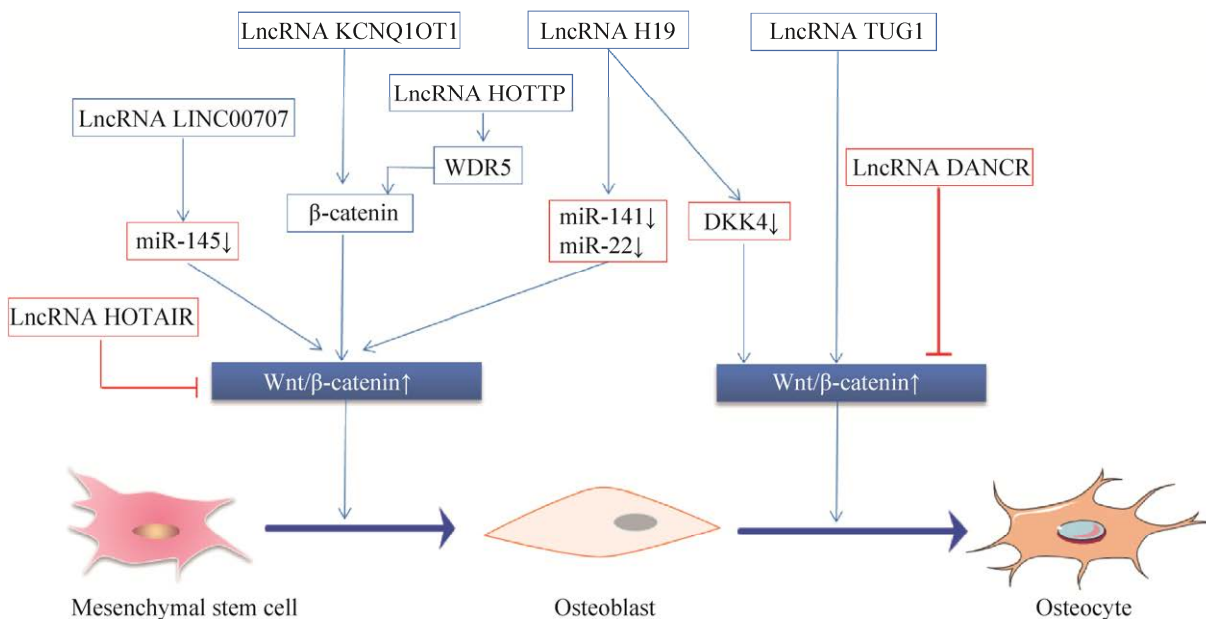


图 1 lncRNA 介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控成骨分化示意图

Fig. 1 The model for regulating effects of lncRNA on osteogenesis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway.

## REFERENCES

[1] Zhao XY, Cui PL, Hu GL, et al. PIP5k1 $\beta$  controls

bone homeostasis through modulating both osteoclast and osteoblast differentiation. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(1): 55-70.

- [2] Man XJ, Yang LY, Liu SY, et al. Arbutin promotes MC3T3-E1 mouse osteoblast precursor cell proliferation and differentiation via the Wnt/ $\beta$  catenin signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 463794644.
- [3] Liu S, Luo ZH, Ji GM, et al. Cajanolactone a from *Cajanus cajan* promoted osteoblast differentiation in human bone marrow mesenchymal stem cells via stimulating Wnt/LRP5/ $\beta$ -catenin signaling. *Molecules*, 2019, 24(2): 271.
- [4] Yao CJ, Lv Y, Zhang CJ, et al. MicroRNA-185 inhibits the growth and proliferation of osteoblasts in fracture healing by targeting PTH gene through down-regulating Wnt/ $\beta$ -catenin axis: in an animal experiment. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 55-63.
- [5] Xiao LP, Fei YR, Hurley MM. FGF2 crosstalk with Wnt signaling in mediating the anabolic action of PTH on bone formation. *Bone Rep*, 2018, 9: 136-144.
- [6] Uehara S, Udagawa N, Kobayashi Y. Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(20): 3683-3692.
- [7] Li DJ, Yang CF, Yin C, et al. LncRNA, important player in bone development and disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(1): 50-66.
- [8] Zeng Q, Wu KH, Liu K, et al. Genome-wide association study of lncRNA polymorphisms with bone mineral density. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(5): 244-253.
- [9] Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [10] Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by wnt signaling. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5525.
- [11] Zeng X, Tamai K, Doble B, et al. A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature*, 2005, 438(7069): 873-877.
- [12] Li VSW, Ng SS, Boersema PJ, et al. Wnt signaling through inhibition of  $\beta$ -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell*, 2012, 149(6): 1245-1256.
- [13] Visweswaran M, Pohl S, Arfuso F, et al. Multi-lineage differentiation of mesenchymal stem cells—To Wnt, or not Wnt. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 68: 139-147.
- [14] Shen GY, Ren H, Shang Q, et al. Foxf1 knockdown promotes BMSC osteogenesis in part by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway and prevents ovariectomy-induced bone loss. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102626.
- [15] Zhu B, Xue F, Li GY, et al. CRYAB promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stem cells via stabilizing  $\beta$ -catenin and promoting the Wnt signalling. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12709.
- [16] Molagoda IMN, Karunarathne WAHM, Choi YH, et al. Fermented oyster extract promotes osteoblast differentiation by activating the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, leading to bone formation. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 711.
- [17] Chen X, Guo JM, Yuan Y, et al. Cyclic compression stimulates osteoblast differentiation via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2890-2896.
- [18] Bennett CN, Ouyang HJ, Ma YL, et al. Wnt10b increases postnatal bone formation by enhancing osteoblast differentiation. *J Bone Mineral Res*, 2007, 22(12): 1924-1932.
- [19] Luther J, Yorgan TA, Rolvien T, et al. Wnt1 is an Lrp5-independent bone-anabolic Wnt ligand. *Sci Transl Med*, 2018, 10(466): eaau7137.
- [20] Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, et al. *WNT1* mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1809-1816.
- [21] Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. *Cbfa1*-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in *Lrp5*, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol*, 2002, 157(2): 303-314.
- [22] Cui YJ, Niziolek PJ, Macdonald BT, et al. *Lrp5* functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med*, 2011, 17(6): 684-691.
- [23] Riddle RC, Diegel CR, Leslie JM, et al. *Lrp5* and

- Lrp6 exert overlapping functions in osteoblasts during postnatal bone acquisition. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e63323.
- [24] Chang MK, Kramer I, Keller H, et al. Reversing *LRP5*-dependent osteoporosis and *SOST* deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1): 29-42.
- [25] Sabbagh Y, Graciolli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1757-1772.
- [26] Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*, 2013, 54(2): 244-249.
- [27] Van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*, 2017, 96: 51-62.
- [28] Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(12): 3071-3085.
- [29] Albers J, Keller J, Baranowsky A, et al. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 537-549.
- [30] Weivoda MM, Ruan M, Hachfeld CM, et al. Wnt signaling inhibits osteoclast differentiation by activating canonical and noncanonical cAMP/PKA pathways. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(1): 65-75.
- [31] Zhang RL, Li JH, Li GC, et al. LncRNA *Nron* regulates osteoclastogenesis during orthodontic bone resorption. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 14.
- [32] Wang MY, Ge XY, Zheng Y, et al. Microarray analysis reveals that lncRNA *PWRN1-209* promotes human bone marrow mesenchymal stem cell osteogenic differentiation on microtopography titanium surface *in vitro*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108(7): 2889-2902.
- [33] Zhang RF, Liu JW, Yu SP, et al. LncRNA *UCA1* affects osteoblast proliferation and differentiation by regulating *BMP-2* expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16): 6774-6782.
- [34] Li LN, Fang J, Liu Y, et al. LncRNA *LOC100506178* promotes osteogenic differentiation via regulating miR-214-5p-BMP2 axis in human bone marrow mesenchymal stem cells. *PeerJ*, 2020, 8: e8909.
- [35] 曹峻川, 孙翔, 赵建江. Lnc-1708 对体外人骨髓间充质干细胞成骨分化的抑制效应. *中山大学学报: 医学版*, 2019, 40(3): 343-350.
- Cao JC, Sun X, Zhao JJ. Inhibitory effect of Lnc-1708 on osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. *J SUN Yatsen Univ: Med Sci*, 2019, 40(3): 343-350 (in Chinese).
- [36] 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*, 2019, 234(2): 1606-1617.
- [37] 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(21): 9199-9206.
- [38] Quan H, Liang M, Li N, et al. LncRNA-*AK131850* sponges MiR-93-5p in newborn and mature osteoclasts to enhance the secretion of vascular endothelial growth factor a promoting vasculogenesis of endothelial progenitor cells. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 401-417.
- [39] Liang WC, Fu WM, Wang YB, et al. H19 activates Wnt signaling and promotes osteoblast differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Sci Rep*, 2016, 6: 20121.
- [40] Li B, Liu J, Zhao J, et al. LncRNA-H19 Modulates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by targeting *Dkk4* in hindlimb unloaded rat. *Orthop Surg*, 2017, 9(3): 319-327.
- [41] Cai WL, Zeng W, Liu HH, et al. LncRNA *LINC00707* promotes osteogenic differentiation of hBMSCs through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activated by *LINC00707/miR-145/LRP5* axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1): 18-28.
- [42] Liu RD, Li ZH, Song EH, et al. LncRNA *HOTTIP* enhances human osteogenic BMSCs differentiation



- via interaction with WDR5 and activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4): 1037-1043.
- [43] Gu H, Li Z, Lv XF, et al. LncRNA KCNQ1OT1 delayed fracture healing through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4575-4583.
- [44] Gao XR, Ge J, Li WY, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes osteogenic differentiation to relieve osteolysis via Wnt/ $\beta$ -catenin activation. *Cell Biosci*, 2018, 8: 19.
- [45] Mao T, He CJ, Wu HF, et al. Silencing lncRNA HOTAIR declines synovial inflammation and synoviocyte proliferation and promotes synoviocyte apoptosis in osteoarthritis rats by inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3189-3205.
- [46] Hu JL, Wang Z, Shan YJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes osteoarthritis progression via miR-17-5p/FUT2/ $\beta$ -catenin axis. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 711.
- [47] Jiang SY, Miao YX, Hirokazu T, et al. Effects of lncRNA DANCR on proliferation and differentiation of osteoblasts by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5558-5566.
- [48] 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(11): 4584-4590.
- [49] Shen JJ, Zhang CH, Chen ZW, et al. LncRNA HOTAIR inhibited osteogenic differentiation of BMSCs by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7232-7246.

(本文责编 陈宏宇)