

lncRNAs 调控骨髓间充质干细胞分化的研究进展

彭波, 邹其声, 林文杰, 王蒙, 程龙, 杨泽, 张球良, 孙欣* (广东医科大学附属医院骨外科, 广东湛江 524011)

摘要: 近年来国内外越来越多的研究揭露了 lncRNAs 可能起到调控骨质疏松发病过程的潜在作用。该文从 lncRNAs 调控 BMMSCs 分化的角度出发, 对 lncRNAs 在骨质疏松症中影响及作用机制进行综述, 以进一步探讨 lncRNAs 在骨质疏松症治疗方面的潜在价值。

关键词: lncRNAs; 骨质疏松; BMMSCs; 成骨分化

中图分类号: R 329.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 05-0584-05

Progress in lncRNAs regulation of bone marrow mesenchymal stem cell differentiation

PENG Bo, ZOU Qi-sheng, LIN Wen-jie, WANG Meng, CHENG Long, YANG Ze, ZHANG Qiu-liang, SUN Xin* (Bone Surgery Department, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524011, China)

Abstract: In recent years, more and more researches at home and abroad have revealed the potential role of lncRNAs in regulating the pathogenesis process of osteoporosis. From the perspective of the regulation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCs) differentiation, this paper reviews the effects and mechanisms of action of lncRNAs in osteoporosis to further explore the potential value of lncRNAs in the treatment of osteoporosis.

Key words: lncRNAs; osteoporosis; BMMSCs; osteogenic differentiation

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨结构恶化为特征的疾病, 致使骨骼强度下降和骨折风险增加^[1]。药物是治疗骨质疏松的常见方式, 而长期用药往往存在各种副作用^[2]。长链非编码 RNA (Long-Non-Coding RNA, lncRNAs) 是没有编码能力, 但却参与调控各种细胞生物学过程的一类 RNA, 可以充当各种 miRNA 的海绵 (即 ceRNA) 来影响其表达, 直接或间接影响相关蛋白质调控的信号通路, 从而调节骨髓间充质干细胞 (BMMSCs) 的分化方向^[3-12]。本文对现阶段国内外对 lncRNAs 在骨质疏松中的 BMMSCs 分化调控的研究进行综述, 进一步探讨其在骨质疏松治疗方面的潜在价值。

1 lncRNAs 在 BMMSCs 分化过程中调控作用

关于 lncRNAs 在骨质疏松病理过程中调控作用的研究, 开展较多的是各种 lncRNA 调控骨髓间充质干细胞分化方向的领域。在这些 lncRNAs 中 BMNCR、GAS5、MSC-AS1、NEF 目前被认为可以促进 BMMSCs

成骨分化或抑制其分化为脂肪细胞或破骨细胞。而 ANCR、DANCR、SNHG1 可以抑制 BMMSCs 分化为成骨细胞或诱导其成脂分化以及分化为破骨细胞。MALAT1、MEG3、TUG1 对 BMMSCs 分化过程的调控作用是有争议的。

1.1 lncRNA-ANCR

lncRNA-ANCR 已被证明具有抑制骨质疏松中 BMMSCs 分化为成骨细胞的作用。有研究提出 lncRNA-ANCR 可以充当 miRNA-758 海绵, 通过抑制 miRNA-758 和 Notch2 的表达从而抑制牙周膜干细胞的成骨分化^[4]。lncRNA-ANCR 还能下调 EZH2 表达, 进而导致 RUNX2 的表达被抑制, 从而减少 BMMSCs 的成骨分化。最近, Cai 等^[5]通过建立绝经后骨质疏松症小鼠模型发现 lncRNA-ANCR 能与 EZH2 的特异性结合抑制了 RUNX2 的表达, 进而抑制了 PMOP 骨髓间充质干细胞的成骨作用。而早前 Zhu 等^[6]的研究结论也提到这一观点。最近, 也有国内学者通过骨质疏松大

收稿日期: 2022-01-04

基金项目: 湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目 (2020A01036)

作者简介: 彭波 (1997-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 1349445435@qq.com

通信作者: 孙欣 (1979-), 男, 学士, 主任医师, E-mail: sunxin20088@126.com

鼠模型的研究提出下调LncRNA-ANCR表达可以通过调控Wnt/ β -catenin通路促进大鼠脂肪源性干细胞分化为成骨细胞。尽管目前对LncRNA-ANCR研究仍然以动物实验为主且对BMMSCs分化影响的确切机制仍不明确,但越多的研究表明ANCR可能是成骨细胞分化的潜在分子靶点。LncRNA-ANCR在骨质疏松发展过程中调控作用的研究仍有待进一步开展和发掘。

1.2 lncRNA-BMNCR

lncRNA-BMNCR能促进BMMSCs成骨分化过程,抑制其破骨分化的作用,缓解骨质疏松症的进展。Li等^[7]认为lncRNA-BMNCR通过调节细胞外基质蛋白纤维调制素(FMOD)和激活BMP2通路来调节BMMSCs的成骨生态位,以及作为TAZ和ABL复合物的支架,促进TAZ与RUNX2/PPARG的组装,从而促进BMMSCs成骨分化并抑制其分化为脂肪细胞。lncRNA-BMNCR可能在调节小鼠和人的BMMSC功能以及衰老方面发挥重要作用。但是,他们并未发现lncRNA-BMNCR可能结合影响的相应miRNA,也未阐明FMOD调节细胞黏附的机制,lncRNA-BMNCR调控BMMSCs成骨分化方向作用的确切机制还需要进一步的研究。此外,最近Chen等^[8]研究也提出lncRNA-BMNCR可以通过下调破骨细胞相关基因(Atp6v0d2、Acp5、Ctr和Mmp9)的表达,抑制BMMSCs向破骨细胞分化的过程。尽管现阶段研究表明lncRNA-BMNCR可能起到诱导BMMSCs成骨分化的作用,但是对应的证据仍然欠缺,lncRNA-BMNCR在骨质疏松症中起到的作用仍有待更多研究的发掘。

1.3 lncRNA-DANCR

LncRNA-DANCR被认为能逆转骨质疏松症中BMMSCs的成骨分化命运,加快骨质疏松的发展过程。过去,LncRNA-DANCR被证明与肺癌的恶性程度密切相关^[9]。早前Zhang等^[10]提出LncRNA-DANCR可以使p38MAPK通路失活,从而让BMMSCs的增殖和成骨分化过程受到明显抑制。Tang等^[11]也认为LncRNA-DANCR能通过与FOXO1结合,降低FOXO1的表达,抑制BMMSCs分化为成骨细胞。最近Wang等^[12]在绝经后骨质疏松小鼠模型实验研究中发现,在骨质疏松症BMMSCs分化过程中,LncRNA-DANCR能够通过下调CTNNB1的表达以及消除miRNA-320a抑制剂对CTNNB1的上调作用,进而抑制Wnt/ β -catenin信号通路,对成骨过程起到负面调控作用。尽管目前LncRNA-DANCR在BMMSCs成骨过程的作用机制研究仍不充分和明确,但是现有的研究证据揭露了

LncRNA-DANCR通过影响各种信号通路表达来影响BMMSCs分化过程的潜在可能。

1.4 lncRNA-GAS5

LncRNA-GAS5在诱导BMMSCs向成骨细胞分化的途径中起到非常关键的作用。目前,LncRNA-GAS5在骨质疏松症BMMSCs中表达水平的高低是有争议的,部分研究人员认为是上调的,但也有学者持反对意见,认为LncRNA-GAS5在骨质疏松BMMSCs中表达减少^[13-17]。Feng等^[15]的研究提出,LncRNA-GAS5可以提高BMMSCs中碱性磷酸酶的活性以及与miRNA-498竞争性结合来介导其表达从而上调RUNX2途径,诱导BMMSCs向成骨细胞方向分化。最近,也有学者表明GAS5可能通过调节UPF1/Smad7相关通路,降解Smad7mRNA,从而促进BMMSCs成骨分化^[16]。此外,也有学者通过研究骨质疏松患者血浆后提出LncRNA-GAS5还可以通过充当miRNA-21海绵抑制其表达,从而促进破骨细胞的凋亡^[17]。虽然LncRNA-GAS5诱导BMMSCs成骨分化的证据仍不充分,但是最近几年国内外的相关研究都指出LncRNA-GAS5具有充当ceRNA或调控各种信号通路来影响骨质疏松进展的潜在可能。

1.5 lncRNA-MALAT1

目前学者对于lncRNA-MALAT1在诱导BMMSCs分化为成骨细胞过程中是起到正向调节还是负面调节的观点并不一致。部份学者如Gao等^[18]通过细胞研究提出lncRNA-MALAT1可以充当miRNA-143海绵,与miRNA-143相结合并降低其表达,增加OSX在BMMSCs中表达,以及通过促进BMMSCs中Osxaxis的生成来靶向调节miRNA-143/Osxaxis,最终起到促进BMMSCs成骨分化的作用^[19]。甚至还有研究人员认为去卵巢小鼠体内BMMSCs来源的外泌体中lncRNA-MALAT1能转移到成骨细胞中,进而充当miRNA-34c的海绵,上调SATB2在成骨细胞中的表达,增强成骨细胞活性,从而减轻骨质疏松症^[20]。但是,也有部分学者得出相反的研究结论。Zheng等^[21]在骨质疏松模型小鼠研究发现lncRNA-MALAT1可以增强MAPK信号通路来减少BMMSCs分化为成骨细胞,从而加快骨质疏松进展。目前国内外近几年有关lncRNA-MALAT1在BMMSCs成骨分化过程中的作用机制的研究存在研究数量少以及争议性高的问题,这就需要广大学者开展更多的相关研究来进一步阐述其可能的机制,以期未来lncRNA-MALAT成为骨质疏松治疗的有效靶点。

1.6 lncRNA-MEG3

lncRNA-MEG3 在骨质疏松的病理发展过程中发挥的调节作用是有争议的,其对BMMSCs 分化为成骨细胞调节作用仍不明确。早些年有研究提出lncRNA-MEG3 能够逆转成骨过程介导的 miRNA-133a-3p 表达下调,通过与 miRNA-133a-3p 结合来增加其表达,从而下调SLC39A1 的表达,抑制绝经后骨质疏松症中BMMSCs 转化为成骨细胞^[22]。但是最近Yang 等^[23]在动物模型研究中发现得出相反的结论,lncRNA-MEG3 能充当miRNA-214 的ceRNAs 下调其表达水平从而增加 TXNIP 的表达(MEG3/miRNA-214/TXNIP 轴),促进BMMSCs 成骨分化并改善骨质疏松症。此外,Chen 等^[24]的最新研究还发现lncRNA-MEG3 的表达会受到上游DEPTOR 的调控。DEPTOR 能抑制lncRNA-MEG3 转录表达,进而抑制lncRNA-MEG3 介导的BMP4 激活,促进BMMSCs 成骨分化过程,延缓骨质疏松的发展。还有研究认为,lncRNA-MEG3 还能与miRNA-140-5p 结合来下调其表达,诱导脂肪干细胞(HASCs)分化为成骨细胞^[25-26]。尽管早些年国内外对lncRNA-MEG3 在BMMSCs 转化过程中的作用研究开展较早,但是近年来越来越多的研究提出与早前相反的结论。lncRNA-MEG3 在骨质疏松过程中的作用仍然是有争议的。

1.7 lncRNA-MSC-AS1

lncRNA-MSC-AS1 被认为可以促进BMMSCs 分化为成骨细胞,减缓骨质疏松的进展速度。既往的研究认为lncRNA-MSC-AS1 在胰腺癌与肝细胞癌的病理过程中起到调控作用^[27-28]。近年,Zhang 等^[29]通过对小鼠体内BMMSCs 研究发现lncRNA-MSC-AS1 能充当miRNA-140e-5p 海绵与之结合,进而上调BMP2 的表达,通过miRNA-140e-5p/BMP2/Smad 信号通路来调节BMMSCs 的成骨分化过程,延缓骨质疏松的进展。目前有关lncRNA-MSC-AS1 调节骨质疏松中BMMSCs 分化方面的研究仍然相当有限,而且缺乏有说服力的实验数据,需要更多的研究投入来阐明其内在机理。

1.8 lncRNA-NEF

lncRNA-NEF 能够促进脂肪源性干细胞分化为成骨细胞,但对BMMSCs 分化命运的调控机制仍不明确。以往的研究认为lncRNA-NEF 能明显的抑制肝癌的病理发展过程及肿瘤转移^[30]。近年一项回顾性研究指出,lncRNA-NEF 在绝经后骨质疏松患者血浆中表达会下调,而IL-6 的表达上调,lncRNA-NEF 可能与IL-6 相

互作用,参与绝经后骨质疏松症^[31]。但该研究都未阐明lncRNA-NEF 影响绝经后骨质疏松症BMMSCs 分化的潜在机制。此外,近年Ming 等^[32]对10 例骨质疏松患者的血清样本分析后发现,lncRNA-NEF 能通过调节miRNA-155/PTEN 通路来抑制ADSCs 分化为脂肪细胞,而是诱导其成骨分化。尽管这些研究证据都指出lncRNA-NEF 具有诱导BMMSCs 成骨分化的潜在可能,但是其中的确切机制仍不明确。

1.9 lncRNA-SNHG1

最近几年国内外研究提出lncRNA-SNHG1 能抑制BMMSCs 成骨分化,诱导其分化为破骨细胞或脂肪细胞,最终加快骨质疏松的发展过程。近年一项动物研究指出,去卵巢小鼠体内lncRNA-SNHG1 能负面调节Nedd4 介导的p38 MAPK 信号通路,从而抑制BMMSCs 成骨分化过程^[33]。此外,Yu 等^[34]最新的研究成果也表明,lncRNA-SNHG1 能作为miRNA-181c-5p 的海绵与之结合,下调miRNA-181c-5p 的表达,从而调控SFRP1/Wnt/ β -catenin 信号通路,最终抑制BMMSCs 分化为成骨细胞,并诱导其分化为破骨细胞,促进骨质疏松的病理发展过程。还有研究指出,lncRNA-SNHG1 能促进PTBP1 的表达,从而上调DNMT1 的表达,促进骨保护素高甲基化来降低其的表达,进而促进BMMSCs 的分化为脂肪细胞,增加骨质疏松发生的可能性^[35]。最近几年国内外越来越多相关研究都指出lncRNA-SNHG1 能通过直接或间接调控各种信号通路来加快骨质疏松进展,未来lncRNA-SNHG1 有望成为骨质疏松治疗和药物研发的新的靶点。

1.10 lncRNA-TUG1

lncRNA-TUG1 对BMMSCs 分化的调控作用是有争议的,其对骨质疏松病理过程的影响也不明确。早些年部分研究人员通过检测分析骨质疏松症患者血浆,发现其中lncRNA-TUG1 表达降低,miRNA-23b 表达增加,他们认为下调lncRNA-TUG1 可以通过靶向miRNA-23b/RUNX 2 信号通路进而抑制BMMSCs 分化为成骨细胞^[36]。然而Han 等^[37]通过检测分析骨质疏松症患者血浆,发现lncRNA-TUG1 可以通过PTEN 途径对破骨细胞增殖起到正向调节作用,而对破骨细胞凋亡起到负向调节作用。但是他们并未阐明lncRNA-TUG1 是否会影响BMMSCs 破骨分化及其相关机制。然而,最近Wang 等^[38]的研究提出lncRNA-TUG1 可以通过靶向miRNA-34a/FGFR1 途径促进BMMSCs 分化为成骨细胞并抑制其凋亡,为骨质疏松提供潜在的治

疗靶点。目前关于lncRNA-TUG1影响调控骨质疏松BMMSCs分化方向的研究是稀少的,要明确lncRNA-TUG1影响骨质疏松中BMMSCs分化的机制还需要更多研究开展。

2 结语与展望

有关骨质疏松症方面的lncRNAs研究领域仍然是相对较新的领域,这反映在目前可搜集到的研究数量上。近年来,国内外越来越多的研究解释了lncRNAs在骨质疏松生理和病理过程可能起到的调控作用,并为骨质疏松治疗提供了新的视角。关于lncRNAs在骨质疏松病理过程中调控作用的研究,开展较多的是各种lncRNA调控骨髓间充质干细胞分化方向的领域。现有的研究证据表明,lncRNAs可以充当各种miRNA的海绵而与之竞争性结合,进而通过各种信号通路影响BMMSCs分化命运,最终影响骨质疏松的病理发展过程。但是这些研究大多数采用的是细胞模型、动物实验,相比之下,人体研究、临床研究采用的较少。因此由细胞研究、动物研究的结论推广到人类身上的说服力是有限的。最关键的是,骨质疏松症和lncRNAs之间仍然缺乏明确的联系,距离它们成为新的骨质疏松治疗靶点还有很长的路要走。此外,将各种lncRNA的研究成果转移到实际临床应用还有许多障碍需要克服。

参考文献:

[1] NIH. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference[J]. South Med J, 2001, 94(6): 569-573.

[2] TABATABAEI-MALAZY O, SALARI P, KHASHAYAR P. New horizons in treatment of osteoporosis[J]. Daru, 2017, 25(1): 2.

[3] GU X, LI M, JIN Y, et al. Identification and integrated analysis of differentially expressed lncRNAs and circRNAs reveal the potential ceRNA networks during PDLSC osteogenic differentiation[J]. BMC Genet, 2017, 18(1): 100.

[4] 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): 815-821.

[5] 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[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(8): 751-759.

[6] 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): 612-617.

[7] LI C J, XIAO Y, YANG M, et al. Long noncoding rna bmncr regulates mesenchymal stem cell fate during skeletal aging[J]. J Clin Invest, 2018, 128(12): 5251-5266.

[8] CHEN R S, ZHANG X B, ZHU X T, et al. Lncrna bmncr alleviates the progression of osteoporosis by inhibiting ranml-induced osteoclast differentiation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(21): 9199-9206.

[9] ZHEN Q, GAO L N, WANG R F, et al. Lncrna dancr promotes lung cancer by sequestering mir-216a[J]. Cancer Control, 2018, 25(1): 1073274818821765.

[10] ZHANG J, TAO Z, WANG Y, et al. Long noncoding 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): 213-219.

[11] TANG Z, GONG Z, SUN X. Lncrna dancr involved osteolysis after total hip arthroplasty by regulating foxo1 expression to inhibit osteoblast differentiation[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 4.

[12] WANG C G, HU Y H, SU S L, et al. Lncrna dancr and mir-320a suppressed osteogenic differentiation in osteoporosis by directly inhibiting the wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(8): 1310-1325.

[13] VISCONTI V V, FITTIPALDI S, CIUFFI S, et al. Circulating long non-coding rna gas5 is overexpressed in serum from osteoporotic patients and is associated with increased risk of bone fragility[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6930.

[14] CENTOFANTI F, SANTORO M, MARINI M, et al. Identification of aberrantly-expressed long non-coding rnas in osteoblastic cells from osteoporotic patients[J]. Biomedicines, 2020, 8(3): 65.

[15] FENG J, WANG J X, LI C H. Lncrna gas5 overexpression alleviates the development of osteoporosis through promoting osteogenic differentiation of mscs via targeting microrna-498 to regulate runx2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 7757-7765.

[16] LI M, XIE Z, LI J, et al. GAS5 protects against osteoporosis by targeting UPF1/SMAD7 axis in osteoblast differentiation[J]. Elife, 2020, 9: e59079.

[17] CONG C, TIAN J, GAO T, et al. Lncrna gas5 is upregulated in osteoporosis and downregulates mir-21 to promote apoptosis of osteoclasts[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 1163-1169.

[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): 6986-6996.
- [19] ZANG L Y, YANG X L, LI W J, et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 promotes the osteoblast differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by targeting the microrna-96/osterix axis[J]. *J Craniofac Surg*, 2022, 33(3): 956-961.
- [20] YANG X, YANG J, LEI P, et al. Lncrna malat1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microrna-34c/satb2 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 8777-8791.
- [21] ZHENG S, WANG Y B, YANG Y L, et al. Lncrna malat1 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in osteoporosis rats through mapk signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4609-4617.
- [22] 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: 1178-1186.
- [23] YANG C, GU Z, DING R, et al. Long non-coding rna meg3 silencing and microrna-214 restoration elevate osteoprotegerin expression to ameliorate osteoporosis by limiting txnip[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2025-2039.
- [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] 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[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433(1-2): 51-60.
- [26] ZHU G, ZENG C, QIAN Y, et al. Tensile strain promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through upregulating lncRNA-MEG3[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(9): 939-946.
- [27] SUN Y, WANG P, YANG W, et al. The role of lncRNA MSC-AS1/miR-29b-3p axis-mediated CDK14 modulation in pancreatic cancer proliferation and Gemcitabine-induced apoptosis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(6): 729-739.
- [28] CAO C, ZHONG Q, LU L, et al. Long noncoding RNA MSC-AS1 promotes hepatocellular carcinoma oncogenesis via inducing the expression of phosphoglycerate kinase 1[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 5174-5184.
- [29] ZHANG N, HU X, HE S, et al. LncRNA MSC-AS1 promotes osteogenic differentiation and alleviates osteoporosis through sponging microRNA-140-5p to upregulate BMP2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 790-796.
- [30] LIANG W C, REN J L, WONG C W, et al. LncRNA-NEF antagonized epithelial to mesenchymal transition and cancer metastasis via cis-regulating FOXA2 and inactivating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2018, 37(11): 1445-1456.
- [31] 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]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7): 3299-3306.
- [32] MING Y, LIU Z P. Overexpression of lncRNA-NEF regulates the miR-155/PTEN axis to inhibit adipogenesis and promote osteogenesis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(11): 930-939.
- [33] JIANG Y, WU W, JIAO G, et al. LncRNA SNHG1 modulates p38 MAPK pathway through Nedd4 and thus inhibits osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2019, 228: 208-214.
- [34] YU X, RONG P Z, SONG M S, et al. LncRNA SNHG1 induced by SP1 regulates bone remodeling and angiogenesis via sponging miR-181c-5p and modulating SFRP1/Wnt signaling pathway[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 141.
- [35] YU X, SONG M S, RONG P Z, et al. LncRNA SNHG1 modulates adipogenic differentiation of BMSCs by promoting DNMT1 mediated Opg hypermethylation via interacting with PTBP1[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 27(1): 141.
- [36] TENG Z, ZHU Y, HAO Q, et al. Long non-coding RNA taurine upregulated gene 1 is downregulated in osteoporosis and influences the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11251.
- [37] HAN Y, LIU C, LEI M, et al. LncRNA TUG1 was upregulated in osteoporosis and regulates the proliferation and apoptosis of osteoclasts[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 416.
- [38] WANG X, HE J, WANG H, et al. Fluid shear stress regulates osteoblast proliferation and apoptosis via the lncRNA TUG1/miR-34a/FGFR1 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8734-8747.