

长链非编码 RNA 对骨组织代谢影响的研究进展

郭铁峰¹, 周明旺¹, 李盛华¹, 叶丙霖¹, 陈威¹, 付志斌¹

(甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 骨与软骨的代谢机制一直是骨科领域的研究热点之一,其临床及基础研究在骨质疏松、骨关节退变、骨肿瘤等骨科疑难疾病的防治方面发挥了至关重要的作用。目前,随着基因技术的发展,相关机制的研究已经从蛋白、信号通路水平,逐步深入至 mRNA 转录因子的调控水平。长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)作为非编码蛋白质的新型基因表达调控因子,在转录调控水平参与了生物的各种生理及病理过程。近年来,大量研究表明 LncRNA 在骨与软骨代谢中起重要作用,并证实其参与了多种骨代谢疾病的发生、发展及转归过程,随着 LncRNA 作用途径及靶点不断地被发现,其在骨代谢中的关键地位被不断证实。本文通过总结 LncRNA 的生物学特性,及其在骨与软骨代谢中的作用和相关靶点,进一步阐释骨与软骨代谢的基因调控机制,探讨了其在诊断和治疗骨代谢性疾病中的重要价值,为骨代谢性疾病的防治提供了新的思路及治疗靶点。

【关键词】 骨和骨组织; 代谢; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.03.020

Long non-coding RNA for metabolism of bone tissue GUO Tie-feng, ZHOU Ming-wang, LI Sheng-hua, YE Bing-lin, CHEN Wei, and FU Zhi-bin. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730030, Gansu, China

ABSTRACT The mechanism of metabolism of bone and cartilage are one of focus of orthopedic knowledge, and its clinical and basic study plays an important role in preventing and treating osteoporosis, degeneration of bone and joint, bone tumor. At present, the mechanism of metabolism of bone and cartilage studied from protein, signal pathway to mRNA transcription factor regulation. As a new regulatory factor for non-coding proteins, long non-coding RNA (LncRNA) participates in physiological and pathological process. In recent years, a large number of researches showed that LncRNA plays an important role in metabolism of bone and cartilage, and proved LncRNA participates in development and conversion of bone metabolism. With the exposure of function channel and target of LncRNA, the key role of LncRNA in bone metabolism were proved constantly. The paper concluded biological characteristics of LncRNA, function and target spot of LncRNA in bone and cartilage metabolism, and in further state gene regulatory mechanism of bone and cartilage metabolism, explore diagnosis and treatment, provide new thought and treatment target for bone metabolism.

KEYWORDS Bone and bones; Metabolism; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(3):286-291 www.zggszz.com

骨组织代谢具备促进与抑制两个方面,当这两方面达到平衡后,可使骨的代谢保持常态,并且可发挥一定的改建和重建功能。当这种平衡被打破,则会导致骨或软骨的异常改变或退变,进而引起骨代谢性疾病,如骨质疏松、骨质硬化、骨质软化、关节退变、骨肿瘤及各种由于软骨组织代谢异常引起的骨关节退行性病变。长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)是一类长链非编码,功能与 miRNA 相似,主要在 mRNA 转录过程中起修饰作用,参与表观遗传调控,此外还对特定的蛋白分子有调控作

用。近年来,许多研究证实 LncRNA 在骨代谢中都起到了关键的调控作用,参与维持骨与软骨组织的代谢平衡,本文对 LncRNA 的生物学特性及其在骨代谢、软骨代谢、骨病相关分子机制中发挥的作用作一综述。

1 LncRNA 的作用机制及生物学特性

LncRNA 是一类长度>200 nt,但不具备编码蛋白质功能的 RNA,占到非编码 RNA 的 80%,细胞发育过程中调控 X 染色体失活的 Xist 是有关 LncRNA 起源的重要学说之一^[1]。LncRNA 起初被认为是一个“转录噪音”^[2]。但近年来,研究表明 LncRNA 对调控基因表达起到重要作用,与细胞的增殖分化^[3]、物种进化、胚胎发育、物质代谢以及肿瘤发生等关系密切^[4],参与了 X 染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录干扰、核内运输等多种重要调控过程。研

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81473712)
Fund program:Supported by National Natural Science Foundation (No. 81473712)
通讯作者:周明旺 E-mail:923433675@qq.com
Corresponding author:ZHOU Ming-wang E-mail:923433675@qq.com

究表明 LncRNA 功能的发挥依赖于其所具有的高保守元件的特定核苷酸序列和空间结构,2008 年首次有报道称^[5]在鼠胚胎干细胞分化过程中发现表达 945 条 LncRNA, 其中 174 条 LncRNA 表达有差异, 这些 LncRNA 与其多能性和特异性分化相关。LncRNA 可以分为: 正义 LncRNA, 反义 LncRNA, 双向 LncRNA, 基因内 LncRNA 和基因间 LncRNA。按照功能又可分为诱饵分子、信号分子、骨架分子和引导分子^[6], 其作用机制主要包括: (1) 参与表观遗传调控, 包括 DNA 甲基化、基因沉默、核仁显性、组蛋白修饰、基因组印迹、母体效应、休眠转座子激活及 RNA 编辑等。(2) 抑制 RNA 聚合酶 II 或者介导染色质重构以及组蛋白修饰, 影响下游基因的表达^[7]。(3) 与编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 干扰 mRNA 的剪切, 通过 RNA 剪切进行重新连接, 以此产生不同的 mRNA, 进而翻译成不同的蛋白质。(4) 与编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 在 Dicer 酶的作用下产生内源性 siRNA, 进而从转录后水平调控蛋白表达^[8]。(5) 通过调节 mRNA 的稳定性或翻译, 调节相应蛋白的活性。(6) 作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合物, 定位到染色体的特定部位, 进而改变基因(邻近基因、远距离基因均可)的表达^[8]。(7) 结合到特定蛋白质上, 改变该蛋白质的细胞定位^[9]。(8) 作为小分子 RNA(如 miRNA、piRNA)的前体分子。

随着 LncRNA 功能在细胞生物学中不断的深入研究, 其与疾病关系得到越来越多的关注。近年来, 研究表明 LncRNA 参与调节机体的各种病理过程, 如癌症、糖尿病、免疫病、缺血性疾病、阿尔茨海默病等^[10-12]。在骨代谢相关 LncRNA 研究方面, 学者们已发现了大量与成骨、成软骨分化相关的 LncRNA, 并且证实其在骨性关节炎、骨肿瘤、类风湿性关节炎、骨质疏松等骨病的病因病机分子生物学机制中扮演重要角色, 明确这些 LncRNA 的功能及作用机制将为上述疾病的诊断与防治提供新的思路与靶点。

2 LncRNA 参与调控骨代谢

骨的正常代谢是维持一种“生成与凋亡”的平衡状态, 维持这种平衡需要一系列信号通路共同参与调控, 包括 Runx2、BMP/smad、Ox、Wnt/ β -catenin、ATF4、Hedgehog、MAPK 等^[13-14], 目前相关研究显示 LncRNA 通过多种途径调控这些转录因子的活性, 改变相关蛋白的功能, 研究骨代谢特异性 LncRNA 对相关细胞因子及信号通路的作用机制, 有助于进一步揭示 LncRNA 在骨代谢机制中的作用。

2.1 LncRNA 在促进成骨分化中的作用

有学者^[15]通过基因芯片技术找到与成骨分化相

关的 LncRNA, 其中上调 923 条, 下调 993 条, 并选取差异性最大的 LncRNA ENST00000585537 进行生物信息学分析显示其与 MAPK 通路相关, 但对其作用机制未进行深入探讨。MAPK 作为胞内传导机制, 包括多条信号通路, 其中 ERK1/2 参与骨骼胶原合成、骨细胞增殖与分化, 由此推断 LncRNA ENST00000585537 的作用路径可能与 MAPK/ERK 通路相关, 但还需通过研究进一步证实。罗嘉全等^[16]通过 qRT-PCR 验证 hMSC 成骨分化前、后差异表达的 LncRNA, 发现多个 LncRNA 与成骨相关基因 Smurf、BMP1 及 MSX1 相关, 其中 AK096529 和 uc003ups 可以抑制 Smurf1 的活性。Smurf1 作为成骨分化的重要抑制因子, 主要参与 SAMD 依赖性信号通路的调节, 其对 SAMD1、SAMD5 及 Runx2 均具有降解作用, 可阻断 BMP/SAMD 通路, 抑制成骨分化。说明 AK096529、uc003ups 可正向调控成骨分化。高艳等^[17-18]发现抑制 LncRNA-AK051397、LncRNA-AK007000 的表达后, BMP-2 诱导的 C2C12 细胞中成骨分化指标 ALP、SP7 表达下降, 说明在 LncRNA-AK051397、LncRNA-AK007000 可能参与了由 BMP-2 介导的成骨分化机制, 但对其作用的靶点还未见报道。有研究^[19]发现通过 siRNA 干预抑制 LncRNA104 的表达后, 成骨分化细胞中 OC 浓度和 ALP 活性明显下调, 说明 LncRNA104 与小鼠成骨细胞分化的能力呈正相关。LncRNA-ENST00000585537.1 介导的 MAP2K6/TEKT1/ABCA5 与成骨分化具有正相关性^[20]。

LncRNA 与 miRNA 均属于 mRNA 转录调控因子, 它们之间亦可以通过交互作用、对成骨分化作用产生重要影响, Aravin 等^[21]报道 LncRNA 在 Drosha 和 Dicer 酶剪切作用下将产生一段 miRNA, 表明 LncRNA 能够作为 miRNA 前体参与 miRNA 合成。LncRNA 能够与 miRNA 相互作用, 形成机体内源性 miRNA“海绵”, 通过与 miRNA 下游靶点结合, 竞争性抑制其功能^[22]。例如在成骨诱导过程中, miR-141 和 miR-22 可通过拮抗 β -catenin 阻断 Wnt/ β -catenin 通路, 从而抑制成骨分化, 但 LncRNA-H19 可发挥 miRNA“海绵”的作用, 抑制 miR-141 和 miR-22 的功能的拮抗功能, 恢复 Wnt/ β -catenin 的成骨分化作用^[23]。

2.2 LncRNA 在抑制成骨分化中的作用

LncRNA 对抑制成骨分化的调控, 通过两方面发挥作用, 一方面是对成骨细胞分化机制的抑制, 另一方面是对破骨细胞骨吸收机制的促进。LncRNA-DANCR 可以通过上调 IL-6、TNF- α 的表达, 促进破骨细胞直接参与的骨吸收过程。LncRNA-ANCR 与

EZH2 结合,可降低 Runx2 的表达,从而抑制间充质干细胞的成骨分化^[24-25]。有文献^[26]报道过表达的 LncRNA-AK035085 可抑制 BMP-2 对 C3H10T1/2 细胞的成骨分化作用。有研究^[27]根据“表皮生长因子受体信号通路通过抑制成骨因子 Runx2 和 Osterix 来抑制成骨分化”这一研究结果,引入 LncRNA 进一步深入探讨,发现大鼠 LncRNA0231 可通过阻断该通路来抑制成骨分化。说明 mouse LncRNA 对成骨分化的影响可能是由表皮生长因子受体信号通路来介导的。

3 LncRNA 参与调控软骨代谢

软骨细胞不仅合成分泌软骨的细胞外基质,同时合成与分泌大量细胞因子,参与调节和维持软骨细胞的正常生命活动和软骨的正常结构,多种细胞因子通过调节软骨特异性基质的合成,如增加成骨细胞 I 型胶原的合成,骨基质蛋白、骨粘连素、蛋白聚糖、纤维结合蛋白的产生等参与软骨代谢^[28]。同时有研究证实 TGF- β 家族可诱导滑膜中的间充质细胞成软骨分化,并保护软骨基质不被各种蛋白酶水解破坏^[29]。软骨细胞的凋亡、坏死主要是由于软骨细胞分解性因子主要包括白介素,肿瘤坏死因子的异常增多,可引起基质金属蛋白酶 (MMPs) 与其抑制剂 (TIMPs) 之间的平衡^[30],并产生 NO、前列腺素 E (PGE2) 导致细胞外基质的降解及软骨的破坏,目前研究人员已经对 LncRNA 与软骨代谢的相关性进行了一定的研究,发现其参与了成软骨分化及细胞外基质代谢相关分子生物学过程,LncRNA 将有可能成为软骨再生及修复的又一研究热点。

3.1 LncRNA 在促进成软骨分化中的作用

Wang 等^[31]通过基因芯片比较分化与未分化软骨细胞中 LncRNA 的差异性表达,发现 3 638 个具有差异的 LncRNA (2 166 上调和 1472 下调),并发现 LncRNA-ZBED3-AS1 and CTA-941F9.9 可能在软骨细胞的分化中起重要作用。Zhang 等^[32]研究发现 LncRNA-danc 与 SOX4 特异性结合后,可上调 SOX4 的表达量,增强 SOX4 的成软骨能力。有研究^[33]称 LncRNA-hit-p100/CBP 复合体在软骨形成中发挥重要作用,通过 siRNA 抑制 LncRNA-hit-p100 表达后,可使 H3K27ac 或 P100 活性受到抑制,从而抑制复合体对成软骨的促进作用。研究^[34]显示沉默 LncRNA-HIT 可抑制间充质细胞的凝聚,并减少软骨结节的形成,其机制可能是沉默 LncRNA-HIT 导致 H3K27ac 及 P100 活性的降低,从而影响了促进软骨生成的相关基因的表达。

3.2 LncRNA 在抑制成软骨分化中的作用

Liu 等^[35]报道 LncRNA CIR 可通过抑制细胞基

质中胶原和蛋白聚糖的形成、促进 ADAMTS-5 和 MMP-13 等基质降解酶的合成参与抑制成软骨分化,对软骨细胞产生负向调节作用。研究表明在 IL-1 β 诱导颞下颌关节的关节软骨细胞中 LncRNA-HOTAIR 及 MMP-1, MMP-3 和 MMP-9 均呈现高表达,通过抑制 LncRNA-HOTAIR 不但可以降低 IL-1 β 诱导下升高的 MMP-1, MMP-3 和 MMP-9,亦可以显著降低 IL-1 β 引起的软骨细胞凋亡^[36]。在另一个 LncRNA-HOITIP 异常表达的研究^[37]中发现在退变的软骨中 LncRNA-HOITIP 高度表达,而由他所调控的 HOXA13 表达则明显降低,低表达的 HOXA13 抑制了整合素 $\alpha 1$,从而导致软骨破坏。在一个机械应力调控机制对软骨细胞 LncRNA 表达影响的研究^[38]中发现循环拉伸应变可刺激后骨细胞中 TMSB4 基因、LncRNA-MSR 表达上调,引起软骨破坏,且 LncRNA-MSR 与 miRNA-152 竞争性调控 TMSB4 基因的表达,而抑制 LncRNA-MSR 表达可成为治疗软骨退变的新靶点。

4 LncRNA 对骨代谢性疾病的影响

随着 LncRNA 在骨代谢中所发挥的重要作用不断被证实,其与骨代谢性疾病发病机制的相关性研究也日益受到国内外研究人员的重视,尤其是在骨肿瘤的研究方面,研究人员力图从肿瘤发病特异性 LncRNA 中找到新的癌症标志物。Zhuang 等^[39]研究发现 LncRNA MEG3 作为多发性骨髓瘤的潜在标志物,其表达过低可显著抑制 RUNX2、Osterix 等成骨标志物的表达,还可以降低 SOX2 活性,从而抑制 BMP-4 的表达。有研究^[40]表明 LncRNA-LOC285194 可以通过调控细胞的凋亡和转录促进成骨细胞增殖,其表达异常可引起肿瘤抑制基因(编码的边缘系统相关膜蛋白)拷贝数的改变,从而引起骨肉瘤的发生。研究证实在骨肉瘤相关 LncRNA 的筛选中找到 11 个表达上调的 LncRNA 和 12 个表达下调的 LncRNA,其中 LncRNA-ASLNC01877 在骨肉瘤中的表达确实比在癌旁组织中低,有显著特异性,这种特异性说明 LncRNA 在骨肉瘤发病分子生物学机制中起重要作用。在 LncRNA 与骨肉瘤发病分子生物学机制的研究中,He 等^[41]发现在骨肉瘤细胞中 miR-141 过表达可抑制成骨细胞再生,并可通过下调 LncRNA-H19 及 miR-675 (来源于 LncRNA-H19) 诱导细胞凋亡。说明 LncRNA 可通过与相关 miRNA 的相互调节、相互作用影响在骨肉瘤的发生及发展。相关文献报道^[42-43] LncRNA-UCA1、LncRNA-BANCR 等 LncRNA 的高表达作为骨肉瘤预后的不利因素,与肿瘤体积、恶性程度、是否转移呈正相关,当下调 LncRNA-UCA1 表达量后,可有效降低

骨肉瘤细胞的增殖及抑制肿瘤细胞的转移。

除骨肿瘤外,研究人员在其他的骨代谢性疾病(包括骨性关节炎、类风湿性关节炎、骨质疏松等)研究中已发现了一些新的 LncRNA 标志物,并对它们的功能作了初步的探讨。且发现 LncRNA uc.343 与 HOXC8 呈正相关。Su 等^[44]研究发现 OA 患者软骨中 LncRNA-MEG3 表达明显下调,其可通过调节 VEGF 的表达水平参与 OA 的软骨退变。有研究^[45]收集到髌、膝骨性关节炎关节置换术患者的软骨,并进行 LncRNA 差异性表达分析,结果发现 LncRNA 表达的变化与关节软骨周围 IL-1 等炎症因子的分泌呈负相关。Jiang 等^[46]发现 260 个 LncRNA 在类风湿性关节炎表达异常,通过 mRNA 分析发现 6 个 LncRNA 可能与类风湿性关节炎分子机制具有相关性的 LncRNA (包括 XR_008357, U75927, MRAK046251, XR_006457, DQ266363 和 MRAK003448)。同时, Song 等^[47]发现类风湿性关节炎患者血清抗体及单核细胞中 LncRNA-Hotair 呈高表达,而在破骨细胞和 RA 的滑膜细胞中呈低表达,通过增加 LncRNA-Hotair 的表达量可以明显降低 MMP-2 和 MMP-13 的表达量。进一步说明 LncRNA-Hotair 可能是 RA 潜在标志物之一。Teng 等^[48]采用先天性髋关节脱位患者骨组织作为对照,发现 LncRNA-PRNCR1 表达下调与成骨不全具有一定的相关性。Liu 等^[49]对青少年特发性脊柱侧弯的特异性 LncRNA 及 mRNA 表达谱进行研究,发现 139 LncRNAs 与 546 mRNAs 有显著差异,并且有 4 个特异性表达 LncRNA 在按照不同条件(年龄、体重、AIS 分型)分组的病例中亦具有显著差异,这项研究间进一步帮助了解 LncRNA 在 AIS 发病机制中所发挥的作用。

LncRNA 骨科疑难疾病及骨肿瘤的研究方面还处于初级阶段,目前虽然已发现了一些与难治性骨病密切相关的 LncRNA,其作为新型的诊断标志物,也在一定程度上推动了相关疾病的诊断方法,但是对于它们的作用靶点与分子机制仍然不够明确,使其在 LncRNA 的靶向治疗上还未有突破性的进展,还需要不断地努力和探索。

5 展望

LncRNA 是机体中一个庞大复杂的调控网络体系的一部分,其主要是通过通过对相关 DNA、miRNA、mRNA,功能蛋白及信号通路的相互作用,相互影响参与机体各种生理病理状态的调控,目前的研究从相关性、功能验证、作用机制或途径等方面试图找到 LncRNA 对疾病发生发展影响的精确调节机制,为疾病的诊断、防治寻找新的治疗靶点。目前对骨代谢相关 LncRNA 的研究仍处于初级阶段,虽然已在基

因芯片上找到成百上千条在成骨、成软骨过程中特异性表达的 LncRNA,但对它们的功能、作用途径还知之甚少。目前更多的研究是为了将其运用于包括骨肿瘤在内的骨代谢性疾病的诊断中。而对其作用途径或作用机制的研究,可进一步将其应用于临床研究,主要集中于骨缺损和骨折早期快速愈合等。笔者认为在 LncRNA 的研究中,必须从核酸(包括 mRNA、miRNA、circRNA 等)、蛋白及信号通路水平,对其进行深入研究,找到目标 LncRNA 所参与的分子生物调控网络,才能对其在疾病变化过程中所起的作用有准确的认识,这种认识有助于指导 LncRNA 的临床运用及科学研究。

参考文献

- [1] Duret L, Chureau C, Samain S, et al. The Xist RNA gene evolved in eutherians by pseudogenization of a protein-coding gene [J]. *Science*, 2006, 3(12): 57-80.
- [2] Whitehead J, Pandey GK, Kanduri C. Regulation of the mammalian epigenome by long noncoding RNA [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(9): 936-947.
- [3] Arun G, Diermeier S, Akerman M, et al. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 LncRNA loss [J]. *Genes & Development*, 2016, 30(1): 34-51.
- [4] Lin A, Li C, Xing Z, et al. The LINK-A LncRNA activates normoxic HIF1 signal in triple-negative breast cancer [J]. *Nature Cell Biol*, 2016, 18(2): 213-224.
- [5] Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, et al. Long non-coding RNA in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation [J]. *Genome Res*, 2008, 18(9): 1433-1445.
- [6] Atala A. Re. LncRNA-dependent mechanisms of androgen receptor regulated gene activation programs [J]. *J Urol*, 2014, 191(5): 1470-1471.
- [7] Kameswaran V, Kaestner KH. The missing Lnc(RNA) between the pancreatic beta-cell and diabetes [J]. *Front Genet*, 2014, 5: 200.
- [8] Yan L, Zhou J, Gao Y, et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/let-7 axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation [J]. *Oncogene*, 2014, 10(28): 236.
- [9] Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 360-373.
- [10] Song C, Zhang J, Liu Y, et al. Construction and analysis of cardiac hypertrophy-associated LncRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional LncRNAs in cardiac hypertrophy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 10827-10840.
- [11] Mendell JT. Targeting a long noncoding RNA in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2287-2289.
- [12] Ma S, Qing L, Yang X, et al. Expression profiles of long noncoding RNAs and messenger RNAs in mn-exposed hippocampal neurons of sprague-dawley rats ascertained by microarray: implications for mn-induced neurotoxicity [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145856.
- [13] 罗明, 黄宏兴, 黄红, 等. Hedgehog 信号通路与骨质疏松症 [J]. *中国骨伤*, 2014, 27(2): 169-172.
LUO M, HUANG HX, HUANG H, et al. Hedgehog signaling pathway and osteoporosis [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(2): 169-172. Chinese with abstract in English.

- [14] 王刚,陆超锋,李敏,等. 骨细胞研究的最新进展[J]. 中国骨伤, 2016, 29(1): 89-93.
WANG G, LU CF, LI M, et al. Recent advances in the study of bone cells[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(1): 89-93. Chinese with abstract in English.
- [15] Han Y, Wu Z, Wu T, et al. Tumor-suppressive function of long non-coding RNA MALAT1 in glioma cells by downregulation of MMP2 and inactivation of ERK/MAPK signaling[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(3): 21-23.
- [16] 罗嘉全, 黄路, 刘会文, 等. hMSC 成骨分化相关 LncRNA 的筛选和初步鉴定[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35(2): 230-236.
LUO JQ, HUANG L, LIU HW, et al. Screening and preliminary identification of LncRNA related to osteogenic differentiation of hMSC [J]. Zhong Shan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ke Xue Ban), 2014, 35(2): 230-236. Chinese.
- [17] 高艳, 程晨, 李静, 等. LncRNA AK051397 在 BMP-2 诱导的 C2C12 成骨分化中的作用[J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(4): 23-28.
GAO Y, CHENG C, LI J, et al. The role of AK051397 LncRNA in BMP-2 induced differentiation of C2C12[J]. Tong Ji Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban), 2014, 35(4): 23-28. Chinese.
- [18] 高艳, 程晨, 李静, 等. 骨形态发生蛋白 2 诱导成骨分化与长链非编码 RNA AK007000 的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(15): 2297-2302.
GAO Y, CHENG C, LI J, et al. Effect of bone morphogenetic protein 2 on osteogenic differentiation and long chain non coding AK007000 RNA[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2014, 18(15): 2297-2302. Chinese.
- [19] 万郁. 小鼠成骨细胞分化中表达上调长链非编码 RNA 的鉴定[D]. 长沙: 湘雅二医院, 2016.
WAN H. Identification of long chain non coding RNA expression in mouse osteoblast differentiation[D]. Changsha: Xiangya No.2 Hospital, 2016. Chinese.
- [20] 孙翔. 长链非编码 RNA 在人骨髓间充质干细胞成骨分化中差异表达的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
SUN X. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into bone marrow mesenchymal stem cells with long chain and non coding RNA[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2015. Chinese.
- [21] Aravin AA, Hannon GJ, Brennecke J. The Piwi-piRNA pathway provides an adaptive defense in the transposon arms race[J]. Science, 2007, 318(5851): 761-764.
- [22] 陈旭, 刘莹, 杨安钢, 等. 长链非编码 RNA 与其他表观遗传修饰的相互调控及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(11): 1567-1570.
CHEN X, LIU Y, YANG AG, et al. The interaction between long chain non coding RNA and other epigenetic modifications and their research progress in autoimmune diseases[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2015, 31(11): 1567-1570. Chinese.
- [23] Liang WC, Fu WM, Wang YB, et al. H19 activates Wnt signaling and promotes osteoblast differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20121.
- [24] Tong X, Gu PC, Xu SZ, et al. Long non-coding RNA-DANCR in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79(5): 1-6.
- [25] Zhu L, Xu PC. Downregulated LncRNA-ANCR promotes osteoblast differentiation by targeting EZH2 and regulating Runx2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(4): 612-617.
- [26] 程晨, 高艳, 李静, 等. 骨形态发生蛋白 2 诱导 C3H10T1/2 细胞成骨分化中长链非编码 RNA 的作用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(20): 3223-3229.
CHENG C, GAO Y, LI J, et al. Effect of bone morphogenetic protein 2 on long chain non coding RNA in osteogenic differentiation of C3H10T1/2 cells[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2014, 18(20): 3223-3229. Chinese.
- [27] Zuo C, Wang Z, Lu H, et al. Expression profiling of LncRNAs in C3H10T1/2 mesenchymal stem cells undergoing early osteoblast differentiation[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(2): 463-467.
- [28] 高世超, 殷海波, 刘宏潇, 等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国骨伤, 2014, 27(5): 441-444.
GAO SC, YIN HB, LIU HX, et al. Research progress of MAPK signaling pathway in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(5): 441-444. Chinese with abstract in English.
- [29] 谢健, 童培建, 肖鲁伟. Wnt/ β -catenin 信号通路调节软骨代谢作用于骨坏死疾病的研究进展[J]. 中国骨伤, 2013, 26(7): 613-616.
XIE J, TONG PJ, XIAO LW, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in the regulation of cartilage metabolism in the development of bone necrosis disease[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013(7): 613-616. Chinese with abstract in English.
- [30] 高宁阳, 曹月龙, 刘婷, 等. Wnt 信号通路与骨关节炎[J]. 中国骨伤, 2010, 23(4): 320-323.
GAO NY, CAO YL, LIU T, et al. Wnt signaling pathway and osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(4): 320-323. Chinese with abstract in English.
- [31] Wang L, Li Z, Li Z, et al. Long noncoding RNAs expression signatures in chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(1): 459-464.
- [32] Zhang L, Chen S, Bao N, et al. SOX4 enhances chondrogenic differentiation and proliferation of human synovium-derived stem cell via activation of long noncoding RNA DANCR[J]. Histol, 2015, 46(6): 467-473.
- [33] Carlson, HL, Quinn, JJ, Yang, YW, et al. LncRNA -HIT functions as an epigenetic regulator of chondrogenesis through its recruitment of p100/CBP complexes[J]. PLoS Genet, 2016, 11(12): 78-83.
- [34] Carlson HL, Quinn JJ, Yang YW, et al. LncRNA-HIT functions as an epigenetic regulator of chondrogenesis through its recruitment of p100/CBP complexes[J]. PLoS Genet, 2015, 11(12): e1005680.
- [35] Liu Qiang, Zhang Xin, Dai Linghui, et al. Long noncoding RNA related to cartilage injury promotes chondrocyte extracellular matrix degradation in osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(4): 969-978.
- [36] Zhang CP, Wang P, Jiang PF, et al. Upregulation of LncRNA HOTAIR contributes to IL-1 beta-induced MMP over expression and chondrocytes apoptosis in temp or omand ibular joint osteoarthritis[J]. Gene, 2016, 586(2): 248-253.
- [37] Kim D, Song J, Han J, et al. Two non-coding RNAs, MicroRNA-

101 and HOTTIP contribute cartilage integrity by epigenetic and homeotic regulation of integrin-alpha 1[J]. Cell Signal, 2013, 25 (12):2878-2887.

[38] Rogler LE, Kosmyrna B, Moskowitz D, et al. Small RNAs derived from LncRNA RNase MRP have gene-silencing activity relevant to human cartilage-hair hypoplasia[J]. Human Mol Genet, 2014, 23 (2):368-382.

[39] 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):1985-1997.

[40] Pasic I, Shlien A, Durbin AD, et al. Recurrent focal copy-number changes and loss-of-heterozygosity implicate two non-coding RNAs and one tumor-suppressor gene at chromosome 3q13.31 in osteosarcoma[J]. Cancer Res, 2010, 70(1):160-171.

[41] He P, Zhang Z, Huang G, et al. miR-141 modulates osteoblastic cell proliferation by regulating the target gene of LncRNA H19 and LncRNA H19-derived miR-675[J]. Am J Transl Res, 2016, 8 (4):1780.

[42] Li W, Xie P, Ruan W. Overexpression of LncRNA UCA1 promotes osteosarcoma progression and correlates with poor prognosis[J]. J Bone Oncol, 2016, 5(2):80-85.

[43] Peng ZQ, Lu RB, Xiao DM, et al. Increased expression of the LncRNA BANCR and its prognostic significance in human osteosarcoma[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1):2-8.

[44] Su W, Xie W, Shang QK, et al. The long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:356893.

[45] Pearson MJ, Philp AM, Heward JA, et al. Long intergenic non-coding RNAs mediate the human chondrocyte inflammatory response and are differentially expressed in osteoarthritis cartilage [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68 (4):142-146.

[46] Jiang H, Qin X J, Li W P, et al. LncRNAs expression in adjuvant-induced arthritis rats reveals the potential role of LncRNAs contributing to rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. Gene, 2016, 593 (1):131-142.

[47] Song J, Kim D, Han J, et al. PBMC and exosome-derived Hotair is a critical regulator and potent marker for rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(1):121-126.

[48] Teng YW, Ren XZ, Wang YZ, et al. Differential expression analysis of 14 long chain non coding RNA in osteogenesis[J]. J Rare Uncommon Dis, 2016, 23(2):55-57.

[49] Liu XY, Wang L, Yu B, et al. Expression signatures of long noncoding RNAs in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:276049.

(收稿日期:2017-2-19 本文编辑:李宜)

2018 年《中国骨伤》杂志征订启事

《中国骨伤》(ISSN1003-0034, CN11-2483)杂志是中国期刊方阵双奖期刊、RCCSE 中国权威学术期刊(A+)、中国精品科技期刊和中国科技核心期刊,是美国《医学索引》(IM/MEDLINE)等国内外著名数据库收录期刊。

《中国骨伤》杂志的办刊宗旨是坚持中西医并重原则,突出中西医结合特色,执行理论与实践,普及与提高相结合的方针。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果,理论探讨和临床诊疗经验,反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的新进展,以促进国内外骨伤科的学术交流。《中国骨伤》杂志设有专家述评、临床研究、基础研究、骨伤论坛、经验交流、影像分析、诊治失误、手法介绍、临床病例报告、文献综述、继续教育园地、科研思路与方法、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。

凡订阅《中国骨伤》杂志并参加继续教育园地试题答题者可获得中国中西医结合学会颁发的医学继续教育学分证书(全年 12 分)。

《中国骨伤》杂志为月刊,每月 25 日出版,期刊内页采用 80 g 亚光铜版纸,国际通用 16 开大版本,96 页,单价 30.00 元,全年价 360.00 元。国内外公开发行,全国各地邮局订阅,邮发代号:82-393,国外代号 M587。如错过征订机会,可向《中国骨伤》杂志社直接订阅。

《中国骨伤》杂志邮购方式:(1)支付宝付款。登陆后请选择转账-转账付款;收款人账户请填写“zggszz@sina.com”;收款人名称“《中国骨伤》杂志社”;请将收杂志人姓名、地址、邮编以及发票抬头单位、单位纳税人识别号发送至 zggszz@sina.com。(2)银行汇款。本刊开户银行:工商银行北京北新桥支行;户名:《中国骨伤》杂志社,账号:0200004309089113244。请将收杂志人姓名、地址、邮编以及发票抬头单位、单位纳税人识别号发送至 zggszz@sina.com。

联系地址:北京市东城区东直门内南小街甲 16 号《中国骨伤》杂志社,100700;电话:(010)64089489

网址: <http://www.zggszz.com> E-mail: zggszz@sina.com