



NEAT1在骨和软骨代谢及骨骼疾病中的作用*

温瑞明¹⁾ 黄睿奇¹⁾ 常一行²⁾ 徐可¹⁾ 衣雪洁^{1)**}⁽¹⁾ 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; ⁽²⁾ 吉林大学文学院, 长春 130025

摘要 长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 作为人类转录组中的关键组分, 虽不参与编码蛋白质, 却能积极调控细胞的基因表达、改变细胞类型和功能。多项研究显示, lncRNA在骨骼疾病的进程中发挥重要作用, 但其具体调控机制仍未完全阐明。lncRNA核副斑点组装转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 是一种哺乳动物细胞核中高度丰富的RNA, 在细胞生长、发育和分化中扮演重要角色, 特别是在调节骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs)、成骨细胞 (osteoblast, OB)、破骨细胞 (osteoclast, OC)、软骨细胞等骨和软骨代谢中发挥重要影响。此外, NEAT1可用作生物标志物或干预靶点为骨骼疾病的诊断和治疗提供新的见解, 如骨质疏松症 (osteoporosis, OP)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 和骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 等, 这意味着NEAT1在其中充当重要的传感器和效应器。本文综述了NEAT1调控骨稳态的分子机制, 以及其在多种骨骼疾病中的作用, 并探讨了NEAT1靶向药物临床试验的进展, 旨在为骨骼疾病的研究和防治提供理论支持。

关键词 NEAT1, 骨代谢, 骨质疏松, 骨关节炎, 骨肉瘤

中图分类号 Q5, G8

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0457

CSTR: 32369.14.pibb.20240457

骨组织作为一种由无机矿物晶体、细胞外有机基质、细胞、脂质和水构成的复合材料, 在维持生物体的生理稳态中扮演着核心角色^[1]。在整个生命周期中, 骨组织依赖于多种细胞的协同作用, 通过持续的骨形成与骨吸收过程, 维持着良好的周转调节功能, 这一功能对骨骼的生长、运动功能、器官保护, 以及维持体内钙/磷酸盐的稳态是至关重要的^[2-3]。这一过程需要机体精确协调转录网络和信号通路, 其失调可能导致骨骼和软骨组织的病理变化^[4]。

长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度超过200 nt的多功能分子, 尽管其缺乏编码蛋白质的能力^[5], 但能在构建特定的转录网络和转录后控制系统中发挥关键作用^[6]。lncRNAs通过多种机制调控基因表达及转录水平, 包括作为诱饵、向导、支架和稳定因子, 以及作为竞争性内源RNA (ceRNA), 通过吸附miRNA (如分子海绵) 解除其对靶基因的抑制作用^[7-9]。值得注意的是, 大多数lncRNA由于其低表达水平及高组织特异性, 相关功能和机制的研究受到限制^[10-12]。但核副斑点组装转录本1 (nuclear

paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 却是一个例外, 作为哺乳动物细胞核中极为丰富的RNA^[13], 可通过RNA聚合酶II (RNA polymerase II, RNaseP) 从人体11号染色体中的特定位置转录, 产生两种不同的亚型, 即NEAT1_1和NEAT1_2^[13-14]。NEAT1在细胞生长发育及应激反应过程中发挥特定的作用^[15-16]。例如, NEAT1能通过平衡骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 分化, 调控成骨细胞 (osteoblast, OB)、破骨细胞 (osteoclast, OC) 和软骨细胞发育以维持骨代谢^[17-20]。重要的是, NEAT1还在骨质疏松症 (osteoporosis, OP)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA)、骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 等骨骼疾病患者中被证明有差异表达^[21-23]。反过来, 调控NEAT1水平则可通过多种信号转导通路影响骨骼疾病的发展^[21, 24-25]。除此之外, NEAT1还可作为骨骼疾病防治 (运动或天然产物) 的关键传感器,

* 国家自然科学基金 (12072202) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15940278868, E-mail: yixuejie8387@163.com

收稿日期: 2024-11-04, 接受日期: 2025-01-03

保证骨骼的正常生长^[21, 26]。以上证据均表明, NEAT1可能是骨骼生物学和骨骼疾病的参与者。然而, NEAT1在多种骨骼疾病中的表达水平、具体作用及调控关系仍存在较大争议。本文综述NEAT1在维持骨和软骨代谢中的作用, 并探讨其在多种骨骼疾病中的表达和功能, 旨在开拓骨骼疾病防治的新视角。

1 长链非编码RNA NEAT1

作为一种 lncRNA, NEAT1 首次于 2007 年被 Hutchinson 等^[27] 从人类及小鼠的染色体 11q 13.1 区域上的多发性内分泌系统细胞增生基因位点转录获取。NEAT1 包括两个结构重叠的亚型转录本: NEAT1_1 和 NEAT1_2, 长度分别为 3.7 kb 和 23 kb^[28]。这两个亚型源自同一基因, 二者的 5'端完全重叠, 且能通过替代性 3'端加工形成, 它们具有相同的转录起始点和 RNA 聚合酶 II 启动子, 不同之处在于它们 3'端的终止位置^[29]。这一位置主要由 3'端的多聚腺苷酸化信号 (polyadenylation signals, PAS) 所决定。具体来说, 这两个亚型在转录到达各自特定的 PAS 时终止, 从而形成了不同长度的 RNA 分

子。这一机制确保了 NEAT1_1 和 NEAT1_2 虽然源自同一基因并具有相同的转录起始点, 但能够通过选择不同的 3'端加工位点来产生具有不同功能和特性的 RNA 产物^[29-30]。NEAT1_2 的 3'端展现出类似 tRNA 的结构, 由 RNase P 切割形成而非通过 poly-A 尾部加工, 以形成一个三螺旋结构^[31]。NEAT1 能与具有易聚集朊病毒样结构域的特征性 RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 的无膜核体共同构成副斑点^[32], 主要参与调节基因表达, 包括 mRNA 保留、mRNA 断裂等^[33]。NEAT1_1 可作为副斑点传导事件的功能单元^[34], 而 NEAT1_2 被称为副斑点的核糖核蛋白体的重要支架, 这是由于其特有的中间域所募集的 non-POU 域八聚体结合蛋白 (non-POU-domain-containing octamer binding protein, NONO) 二聚体所决定的^[35] (图 1)。因此, 这决定了二者在副斑点处位置上的差异, NEAT1_2 存在于副斑点的内部核心中, 而 NEAT1_1 则位于副斑点的外围区域^[36]。考虑到结构位置的不同影响二者的功能作用, 这些在探讨 NEAT1 及其衍生的副斑点对于骨骼疾病的研究时是不可忽视的。

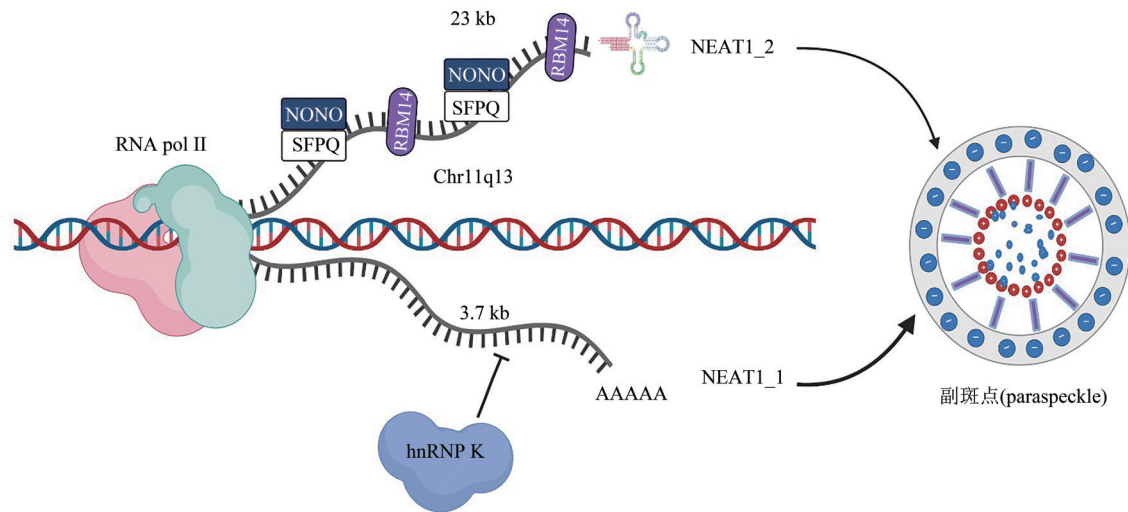


Fig. 1 Classification and structure of NEAT1 (created with BioRender.com)
图1 NEAT1的分子结构图 (使用BioRender.com绘制)

2 NEAT1参与骨代谢调控

骨代谢作为生命体内一个至关重要的生理过程, 涉及骨骼的不断重塑与更新, 是维持骨骼健康

与功能的关键^[37], 并需要 OB、OC、骨细胞、软骨细胞之间的信号转导以及 BMSCs 等干细胞的增殖分化参与^[38]。雌激素缺乏、异常机械应力和药物副作用等因素可引发骨代谢失衡, 从而导致 OP、

OA 和其他骨骼疾病的发生。因此, 如何调控多种骨骼细胞的发育和分化将成为预防骨骼疾病的重要思路。NEAT1 作为一个关键的核富集转录物, 在多种骨骼细胞的生物学行为中起着至关重要的作用。

2.1 NEAT1调控BMSCs的衰老与分化能力

BMSCs 具备多向分化、自我更新的潜力, 可被分化为 OB、脂肪细胞和软骨细胞等^[39]。其中, BMSCs 向成骨/成脂分化是一种“此消彼长”的过程^[40], 并随着 BMSCs 的衰老, BMSCs 更偏向于成脂分化而非成骨分化, 进而引起骨质流失等现象发生^[41]。而这一分化平衡的相关分子开关和转录网络则受到启动子和增强子区域的多时空表观遗传响应^[42]。终末分化的 BMSCs 出现 NEAT1 高表达, 并伴有细胞标记物丢失、细胞周期停滞和细胞衰老的现象^[17]。NEAT1 在 BMSCs 细胞质中的表达量高于细胞核中的表达量^[43-45], 并在 BMSCs 衰老和分化进程中不断从细胞核向细胞质外移, 表现出明显的年龄依赖性及其细胞质核增加的同步性^[17], 提示 NEAT1 在人和小鼠 BMSCs 中可以通过转录后调控以实现细胞衰老。此外, 敲低 NEAT1 可以导致 G0/G1 循环停滞释放和衰老缓解^[17], 这意味着 NEAT1 与衰老是密切相关的。

另外, NEAT1 能影响 BMSCs 的分化能力。在衰老 BMSCs 中, 过表达 NEAT1 可以促进 BMSCs 的成骨分化能力, 并抑制成脂分化, 这一过程中线粒体转录激活因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 发挥重要作用^[17], 而在年轻 BMSCs 中则恰恰相反^[17]。过表达 NEAT1 显著降低了线粒体功能相关 ATF2、Bcl-2 同源拮抗剂 1 (BCL2 antagonist/killer 1, BAK1)、Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 样 (BCL2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3 like, BNIP3L) 的表达水平, 同时改善了衰老 BMSCs 在成骨分化过程中的去乙酰化酶沉默信息调节因子 3 (silence information regulator, sirtuin3, SIRT3)/超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 通路^[17]。Zhang 等^[17]进一步发现, NEAT1 的过表达还增强了细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 与 SRY-box 转录因子 2 (SRY-box transcription factor 2, SOX2) 之间的相互作用, 这些作用被 siCDK2 转染所抑制, 暗示 NEAT1 通过支架 RNA 结合蛋白 SOX2 和 CDK2 并激活 SOX2/

OCT4 复合物来控制 BMSCs 的多能性。此外, NEAT1 还通过下调 miR-27b-3p 来调节老年 BMSCs 的线粒体功能和谱系分化^[17]。上述研究说明, NEAT1 在衰老 BMSCs 中通过影响线粒体功能决定 BMSCs 分化的命运。

不仅如此, NEAT1 还能诱导未分化的 BMSCs 向成骨分化及成熟^[46-47]。随着 hBMSCs 的成骨分化, NETA1、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor-2, Runx2) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的相关表达明显升高, 将 NEAT1 质粒转染到 hBMSCs 抑制了成骨相关基因的表达、ALP 活性以及钙沉积^[43], 这表明 NEAT1 可以促进 hBMSCs 的成骨分化。随后研究人员发现, miR-339-5p 可作为 NEAT1 的下游靶基因^[43], miR-339-5p 抑制剂可部分抵消 NEAT1 沉默所带来成骨分化的降低^[43], 并通过染色质免疫共沉淀发现, 沙门氏菌致病岛 1 (*Salmonella* pathogenicity island 1, SPI1) 可作为 miR-339-5p 的靶标, 而 hBMSCs 中 NEAT1 的上调则使 SPI1 通过结合 NEAT1 启动子来激活其转录, 形成一个正反馈环^[43]。Zhang 等^[45]发现, NEAT1 还能通过调控 miR-29b-3p/BMP1 通路促进 hBMSCs 的成骨分化。与上述结论相反的是, 敲低 NEAT1 可促进糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 刺激引起的 hBMSCs 增殖和成骨分化, 钙结节增加^[44], 并通过吸附 miR-23b-3p 来促进细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员 2 (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2, CYP1A2) 的表达, 进而抑制 GC 诱导的 hBMSCs 成骨分化^[44]。这可能与其干预模型是相关的, 小剂量的 GC 可促进成骨分化, 而高剂量的 GC 则可以抑制这一过程^[48]。

综上所述, NEAT1 作为一种 lncRNA, 在 BMSCs 的生物学功能中发挥着重要作用, 特别是在调控 BMSCs 的分化方向和衰老过程中。NEAT1 的表达量与 BMSCs 的分化状态密切相关, 其表达量的变化可以影响 BMSCs 向成骨或成脂方向的分化。这一过程中, NEAT1 可能通过影响线粒体的功能、调控相关基因的表达以及与不同 miRNA 的相互作用来实现对 BMSCs 分化命运的决定。未来的研究可以关注 NEAT1 与其他分子的相互作用, 其在不同生理和病理条件下的表达变化以及其对 BMSCs 分化过程的具体影响等方面, 以期更全面地揭示 NEAT1 在 BMSCs 生物学功能中的作用。

2.2 NEAT1调控成骨细胞及骨形成

随着原代成骨细胞分化, NEAT1 和 NEAT1_2 的相关表达也随之升高, 并伴有副斑点数量及成骨基因表达的上调^[21]。NEAT1 或 NEAT1_2 敲除可导致副斑点破坏、成骨标志物表达降低, 而对于短亚型 NEAT1_1 过表达则没有明显变化^[21], 这也验证了前人的研究^[49-50]。从机制上说, NEAT1 和副斑点通过将 SMAD 特异性 E3 泛素蛋白连接酶 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1, Smurf1) 的 mRNA 保留在细胞核中以调节 OB 功能, 从而降低细胞质中 Smurf1 蛋白水平, 参与调节 Runx2 的蛋白质稳定性^[21]。相反, Dai 等^[51]则认为 NEAT1 参与抑制骨形成。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的人成骨肉瘤 MG63 细胞中 NEAT1 显著下调, 并伴有炎症细胞因子和细胞凋亡的升高, 沉默 NEAT1 能降低自噬水平, 损害 OB 的功能活性。在 MC3T3-E1 细胞中沉默 NEAT1 导致自噬标志物 LC3II/I、苡氯素 1 (Beclin1, BECN1) 和自噬相关蛋白 5 (autophagy related 5, ATG5) 表达降低, P62 表达增加^[19], 并促进细胞周期进程^[51]。功能上, NEAT1 能与 miR-466f-3p 结合并显著下调 miR-466f-3p, 从而抑制自噬的发生。过表达 miR-466f-3p 可以显著降低己糖激酶 (hexokinase 2, HK2) 的 mRNA 和蛋白质表达^[19], 另外, 过表达 HK2 挽救了 NEAT1 敲低所带来的自噬效应^[19]。这表明敲除 NEAT1 通过海绵化 miRNA-466f-3p 以靶向 HK2 抑制 OB 自噬。

由此看出, NEAT1 与骨形成之间已存在必然联系。然而目前的报道尚存在矛盾点, NEAT1 或 NEAT1_2 的敲除会破坏副斑点, 降低成骨标志物的表达, 但 NEAT1_1 的过表达无显著效果^[21]。然而, 也有研究显示, 敲除 NEAT1 通过海绵化 miRNA-466f-3p 以靶向 HK2 抑制 OB 自噬^[19]。这些矛盾点可能是由于 NEAT1_1 及 NEAT1_2 研究中的实验技术 (过表达/沉默) 不成熟, 需要更深一步完善。

2.3 NEAT1调控破骨细胞及骨吸收

OC 是从单核巨噬细胞分化而来。单核巨噬细胞经过反复融合, 最终形成多核成熟的 OC^[52]。OC 形成常表现出精细的调控模式, 包括 lncRNA 的内源性合成及骨吸收特异性基因的转录后调控^[53-54]。在 OC 分化过程中, 小鼠骨髓巨噬细胞

(bone marrow-derived macrophages, BMM) 中总 NEAT1 和 NEAT1_2 的表达以核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 剂量依赖性方式响应分化刺激逐渐增加, 这种趋势可能归因于分化后的 BMM 是以多核成熟 OC 形式存在。慢病毒敲低 NEAT1 和 NEAT1_2 显著降低 BMM 中破骨细胞关键基因活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor-activated T cell 1, NFATc1)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP5)、整合素 β 3 (integrin subunit beta 3, ITG β 3) 和组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 的表达、OC 数量及体积, 并抑制 I 型胶原羧基末端肽 (type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX) 和肌动蛋白环的释放^[20], 这表明 NEAT1 对于 OC 分化是必不可少的。髓系细胞中特异性过表达 NEAT1 可以使小鼠的骨微结构受损, 并出现 OC 的数量和表面积增加^[20], 这证实 NEAT1 通过促进体内 OC 生成来减少骨量。同样该研究将其机制也聚焦于 miRNA, 荧光素酶报告分析显示, miR-7 可作为 NEAT1 的靶基因, 且在 OC 分化过程中 miR-7 的表达降低, 而当 NEAT1 耗尽时, OC 分化前后的 miR-7 水平保持不变^[20]。NEAT1 过表达还增加蛋白酪氨酸激酶 2 (protein tyrosine kinase 2, PTK2) 缺陷细胞的骨吸收活性, 当 PTK2 表达受到干扰后, miR-7 与 NEAT1 的结合明显增加, 提示 NEAT1 与 miR-7 竞争性结合并阻断其调节 PTK2 的功能^[20]。另外, OC 的分化还受到其他干细胞经细胞外囊泡的精确调控^[55], 在老年 BMSCs 中 NEAT1 调控的集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF1) 可以通过旁分泌途径在细胞外递送, 上调 ITG β 3、CTSK 和降钙素受体 CALCR 的表达, 以诱导 OC 分化^[17]。这也暗示 NEAT1 可能在多种细胞之间的交叉对话中发挥作用。

2.4 NEAT1调控软骨细胞发育

软骨细胞作为构成人体骨骼系统的关键细胞类型之一, 不仅负责合成与分泌软骨基质, 还在维持软骨弹性和稳定性方面发挥关键作用, 在维持和修复软骨组织中发挥重要作用^[56]。体外功能研究表明, NEAT1 能与特定 miRNA 相互作用, 共同调控软骨细胞分化^[57]。过表达 NEAT1 能显著上调软骨细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase,

MMP)-3、MMP-9、MMP-13、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 5 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5, ADAMTS5)、白介素 (interleukin, IL) -6 和 IL-8 的表达, 并能通过海绵化 miR-543 以诱导磷脂酶 A2 组蛋白 4A (phospholipase A2 group IVA, PLA2G4A) 表达, 从而抑制软骨细胞增殖并促进细胞凋亡^[58], 且 NEAT1 能与 miR-150-5p 相互作用以促进 β 连环蛋白 (β -catenin) 的表达, 使软骨细胞中 MMP-13 和 ADAMTS5 的表达增加, 从而发挥其分解代谢的作用^[57]。此外, NEAT1 还能通过 miR-193a-3p/SOX5 轴和 miR-181a/甘油 -3- 磷酸脱氢酶样基因 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene, GPD1L) 轴共同调控软骨细胞的炎症反应、细胞凋亡和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解^[59-60]。除此之外, NEAT1 还能与 PIWI 相互作用 RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) 发挥作用, hsa_piR_019949 在 IL-1 β 刺激的 C28/I2 细胞和

OA 软骨组织中的表达明显降低^[61]。过表达 hsa_piR_019949 显著增强 C28/I2 软骨细胞的增殖能力、II 型胶原的表达及软骨基质的合成和分泌, 并降低细胞凋亡能力。随后研究人员将其下游靶点富集至 NLRP3 和 NEAT1, hsa_piR_019949 模拟物可以下调 NEAT1 和 NLRP3 的表达, 而 NEAT1 和 NLRP3 则会抑制 hsa_piR_019949 对软骨细胞合成代谢的促进作用^[61]。上述报道表明, NEAT1 能够与特定的 miRNA (如 miR-543、miR-150-5p 等) 和 piRNA 共同作用, 以调控软骨细胞分化、增殖、凋亡以及炎症反应。

综上所述, NEAT1 通过参与调控 BMSCs 向成骨分化、调节 OB 发育及骨形成、OC 及骨吸收以及软骨细胞发育来维持骨代谢 (表 1)。但目前的报道仍存在争议, 需要进一步证实 NEAT1 在多重干细胞或母细胞中的特异性功能及对下游靶基因的影响, 而后针对其病理状态下的研究将更具实践意义和应用价值。

Table 1 Mechanism of NEAT1 in regulating bone metabolism

表1 NEAT1调控骨代谢的作用机理

研究对象	分子机制	表型指标	作用机制	参考文献
BMSCs	NEAT1/SIRT3/SOD2	Runx2、OCN、ALP升高, PPARG、PGC-1 α 降低	促进BMSCs向成骨分化, 而非成脂分化	[17]
BMSCs	NEAT1/SOD2/CDK2	ATF2、BAK1、BNIP3L降低	改善BMSCs线粒体功能	[17]
BMSCs	NEAT1/miR-27b-3p/BMP1	ATF2、BAK1、BNIP3L降低	改善BMSCs线粒体功能	[17]
hBMSCs	NEAT1/miR-339-5p/BMP1	成骨基因、ALP活性、钙沉积升高	促进BMSCs向成骨分化	[43]
hBMSCs	NEAT1/miR-23b-3p/CYP1A2	凋亡和增殖能力恶化, 钙结节降低	抑制BMSCs向成骨分化	[44]
原代成骨细胞	NEAT1/Smurf1	BGLAP、COL1 α 1升高	促进原代成骨细胞分化	[21]
MC3T3-E1细胞	NEAT1/miR-466f-3p/HK2	LC3II/I、BECN1、ATG5升高, P62降低	促进成骨细胞自噬	[19]
BMM	NEAT1/miR-7/PTK2	NFATc1、TRAP5、Itgb3、CTSK、CTX、肌动蛋白	促进破骨细胞分化	[20]
		环的释放升高		
BMSCs、THP-1细胞系	NEAT1/CSF1	ITG β 3、CTSK、CALCR升高	BMSC通过旁分泌以促进OC分化	[17]
人原代软骨细胞	NEAT1/miR-543/PLA2G4A	Bcl-2降低, MMP-3、MMP-9、MMP-13、IL-6、IL-8升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡和炎症反应	[58]
人原代软骨细胞	NEAT1/miR-150-5p/ β -catenin	MMP-13、ADAMTS-5降低	促进分解代谢	[57]

续表1

研究对象	分子机制	表型指标	作用机制	参考文献
小鼠原代软骨细胞	NEAT1/miR-377-3p	PERK、BIP、ATF4、CHOP、IL-6、TNF-α升高	缓解内质网应激	[26]
软骨细胞	NEAT1/miR-193a-3p/ SOX5	MMP-3、MMP-13、ADAMTS-5升高, ACAN、 Col2a1降低	促进炎症反应和细胞凋亡	[59]
软骨细胞	NEAT1/miR-181a/ GPD1L	IL-1β、IL-6、IL-8、COX2、MMP13升高	促进炎症反应和细胞凋亡, 促 进细胞增殖	[60]

BMSCs: 骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells), NEAT1: 核副斑点组转本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1), SIRT3: 去乙酰化酶 (Sirtuin 3), SOD2: 超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2), Runx2: Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor-2), ALP: 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase), OCN: 骨钙素 (osteocalcin), PPARG: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1), CDK2: 细胞周期蛋白依赖激酶 2 (cyclin dependent kinase 2), SOX2: SRY-box 转录因子 2 (SRY-box transcription factor 2), ATF2: 线粒体应激因子 2 (activating transcription factor 2), BAK1: Bcl-2 同源拮抗剂 1 (BCL2 antagonist/killer 1), BNIP3L: Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 样 (BCL2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3), BMP1: 骨形态发生蛋白 1(bone morphogenetic protein 1), CYP1A2: 细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员 2 (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2), Smurf1: SMAD 特异性 E3 泛素蛋白连接酶 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1), BGLAP: 骨含 γ -羧基谷氨酸蛋白(bone gamma-carboxyglutamate protein), COL1 α 1: I 型胶原 α 1 (collagen type I alpha 1 chain), HK2: 己糖激酶 (hexokinase 2), BECN1: 苺氯素 1 (Beclin1), ATG5: 自噬相关蛋白 5 (autophagy related 5), BMM: 骨髓巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages), PTK2: 蛋白酪氨酸激酶 2 (protein tyrosine kinase 2), NEATc1: 活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor-activated T cell 1), TRAP5 抗酒石酸酸性磷酸酶 5 (tartrate resistant acid phosphatase), ITG β 3: 整合素 β 3 (integrin subunit beta 3), CTSK: 组织蛋白酶 K (cathepsin K), CTX: I 型胶原羧基末端肽 (type I collagen carboxy-terminal peptide), CSF1: 集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1), PLA2G4A: 磷脂酶 A2 组蛋白 4A (phospholipase A2 Group IVA), MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase), ADAMTS5: 血小板反应蛋白解整合素金属蛋白酶 5 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5), IL: 白细胞介素 (interleukin), PERK: 蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), BIP: 重链结合蛋白(heavy-chain binding protein), ATF4: 激活转录因子 4 (activating transcription factor 4), TNF- α : 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor), SOX5: SRY 盒转录因子 5 (SRY-box transcription factor 5), ACAN: 聚集蛋白聚糖 (aggrecan), GPD1L: 甘油-3-磷酸脱氢酶样基因 (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene)。

3 NEAT1影响骨骼疾病的发生发展

大量研究表明, 常见骨骼疾病的发生发展常伴有 NEAT1 的表达水平异常 (图 2), NEAT1 可能成为骨骼疾病的早期诊断标志物。NEAT1 还可通过多种分子机制参与调控 OP、OA、OS 等骨骼疾病的进程, 并与运动、药物等多种防治骨骼疾病的措施密切相关^[21, 62]。基于此, NEAT1 有望成为骨骼疾病发现、诊断和预后的潜在生物标志物。本节着重讨论 NEAT1 在常见骨骼疾病中扮演的重要角色。

3.1 骨关节炎 (OA)

OA 是一种可以导致软骨和周围组织受损的退行性疾病, 以疼痛、僵硬和关节功能丧失为特点^[63], 其发病机制较为复杂, 会累及体内诸多关节^[64]。调节这些过程的生物因子在 OA 的发展中起着核心作用。

RNA-seq 数据集显示, NEAT1 在 OA 膝关节中高表达^[57, 65], 动物和细胞实验均表明, 在 LPS 诱导 OA 软骨细胞和 OA 患者软骨组织中的表达显著高于对照组^[25-26, 58-59, 66-69]。但仍有报道称在 OA 患者、OA 大鼠、DMM 小鼠模型和 LPS 诱导的软骨细胞中发现 NEAT1 明显下调^[22, 60], 这可能与 OA

的不同病理进程相关。且有研究指出 NEAT1 主要在软骨细胞细胞核中表达^[26], 这暗示 NEAT1 可能在 OA 中负责转录后调控。过表达 NEAT1 可以抑制 OA 软骨细胞中 p-Akt1 和 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 并上调 ECM 及炎症基因表达^[58], 降低 OA 细胞的凋亡率, 促进增殖、克隆、迁移及侵袭能力^[66-67], 这表明 NEAT1 在 OA 中存在消极作用。与之相反的是, 沉默 NEAT1 能显著抑制 LPS 诱导的软骨细胞的活力、G1/S 停滞, 并促进细胞凋亡和炎症反应^[22], 而过表达 NEAT1 可以增加 LPS 处理的 ATDC5 软骨细胞的细胞活力并减少细胞凋亡^[25]。另外, 有学者认为 NEAT1 敲低能抑制 OA 滑膜组织提取滑膜细胞中 MMP-13、IL-6 和 IL-8 的表达, 降低细胞增殖能力和活力^[68]。因此, 有人提出 NEAT1 是 OA 发病机制中的双刃剑^[25]。上述报道出现差异可能是细胞类型及培养条件的不同所引起的, 原代 OA 软骨细胞保留了 OA 软骨细胞的原始特性和生物学行为, 包括其病理状态下的代谢、增殖、凋亡等特征, 而 LPS 处理的 ATDC5 软骨细胞可能模拟了某种炎症环境下的软骨细胞行为。

由于上述报道所指出的 NEAT1 对 OA 的功效,

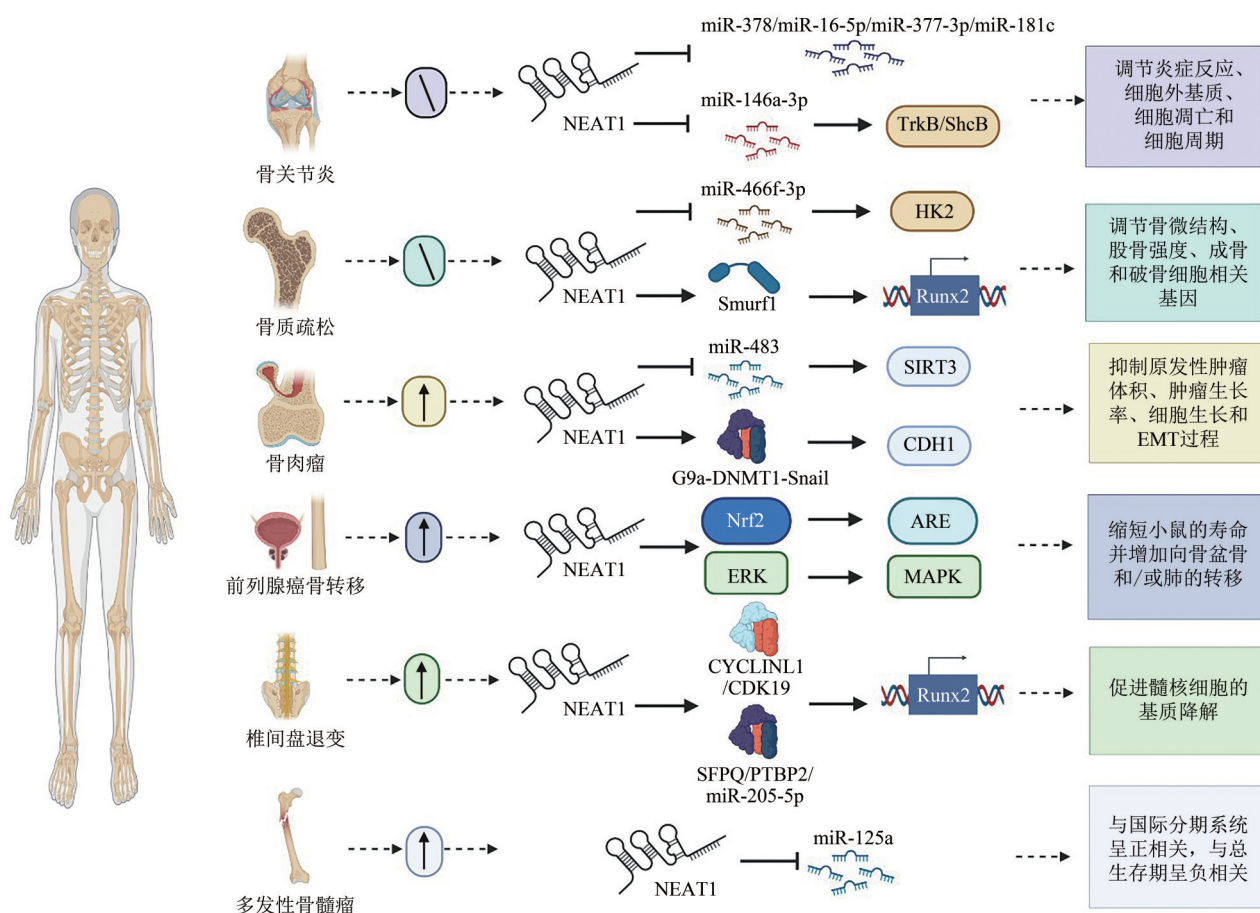


Fig. 2 The expression level and role of NEAT1 in common skeletal diseases (created with BioRender.com)

图2 NEAT1在常见骨骼疾病中的表达水平及作用 (使用BioRender.com绘制)

分析 lncRNA 相关竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 调控网络在 OA 进展中的作用对于识别更多 OA 相关生物标志物至关重要。NEAT1 主要通过 miRNA 竞争性结合来调节 OA 进程, 如 NEAT1 与 miR-378^[66]、miR-146a-3p/酪氨酸激酶受体 B (tropomyosin-related kinase B, TrkB)^[67] 和 miR-16-5p^[25], 可作为 ceRNA 发挥作用。敲低 NEAT1 促进软骨细胞的增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 逆转 miR-146a-3p 抑制剂对软骨细胞生理功能的调控, 并下调 TrkB 的表达^[67]。Huang 等^[22] 发现, NEAT1 能通过 miR-374b-5p/PGAP1 轴促进软骨细胞凋亡和炎症, 诱导 OA 的发展。此外, miR-378 在 OA 细胞中的表达与 NEAT1 恰恰相反, 抑制 miR-378 可以进一步增加 OA 软骨细胞的凋亡, 并逆转 NEAT1 对 OA 细胞的影响^[66]。值得关注的是, NEAT1 还能通过调控滑膜细胞来影响 OA 的进程。在 OA 的发病过程中, 滑膜细胞的增殖能力增强^[70]。滑膜细胞可以通过分泌炎症

介质, 分解代谢介质和/或其他可溶性因子来促进软骨降解^[71]。Wang 等^[68] 的研究显示, NEAT1 可直接靶向 miR-181c 发挥作用, 敲低 NEAT1 部分逆转了 miR-181c 对滑膜细胞增殖和活力的促进作用, 并与竞争 miR-181c 结合, 从而减少骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 的蛋白质和滑膜细胞增殖。这表明 NEAT1 可与 miRNA 相互作用来调控 OA 的病理变化。

天然产物 (natural products, NPs) 作为口服药的主要来源^[72], 具有广泛的功能和生物活性^[73]。乐观地说, NP 在 OA 中起着保护软骨的作用^[74]。而 NEAT1 似乎可以作为天然产物靶向治疗 OA 的关键节点。给予 OA 小鼠植物源性多糖牛膝多糖 (*Achyranthes bidentata* polysaccharides, ABPS) 明显抑制软骨细胞凋亡, 降低内质网应激及 NEAT1 的表达, 从而起到保护软骨的作用^[26]。沉默 NEAT1 可以减弱 ABPS 对毒胡萝卜素 (thapsigargin, TG) 诱导的软骨细胞内质网应激

(endoplasmic reticulum stress, ERS) 的治疗作用以及 miR-377-3p 的下调^[26]。这提示 ABPS 可以通过 NEAT1/miR-377-3p 轴抑制 TG 诱导的软骨细胞 ERS 作用。另一项研究发现, 丹参酮 IIA (tanshinone IIA, TAN) 可以提高 IL-1 β 介导的软骨细胞和 SW1353 细胞中的 NEAT1_2 水平, 从而逆转 IL-1 β 诱导引起的软骨细胞异常, 以维持软骨细胞再生。而随着 NEAT1_2 被敲除, TAN 在 IL-1 β 引起的应激下失去这一能力^[75]。这表明天然产物可通过 NEAT1 调控 OA 的发生发展。

由此可得, NEAT1 通过与 miRNA 竞争性结合, 激活或抑制下游靶基因, 以调控 OA 细胞的炎症反应、细胞外基质、自噬、细胞凋亡、细胞周期等, 从而缓解或加速 OA 的进程。

3.2 骨质疏松 (OP)

OP 通常被定义为一种全身性骨骼疾病, 伴有骨骼脆弱和易骨折的风险, 需要终身管理^[76]。然而, 最近针对 lncRNA 的研究提出了治疗 OP 的新见解^[77]。有证据表明, NEAT1 在 OP 中出现表达水平异常的现象。生物信息学预测 NEAT1 在 OP 患者中的表达水平显著升高^[78]。多项研究也同样在卵巢切除术 (ovariectomy, OVX) 小鼠和 OP 患者中发现这一趋势^[19, 45]。然而 Liu 等^[21]发现, NEAT1 和 Neat1_2 的总表达水平在 OP 患者骨组织中显著降低, 其水平与骨密度 T 评分呈正相关。而皮下注射 siNEAT1 至 OVX 小鼠股骨远侧端可以明显改善 OVX 小鼠的骨微结构、钙结节及自噬^[19], 还能显著上调 hBMSCs 中成骨基因表达^[45], 这表明 NEAT1 在 OP 中的作用是不利的。以上研究提示, NEAT1 与 OP 的关系复杂, 还需要进一步的探讨。另外, NEAT1 还能影响 OP 的遗传机制。基因间 SNP 位点 rs12789028 通过染色质相互作用, 发挥 NEAT1 的等位基因特异性长程增强子的作用, rs12789028-G 报告的 OP 风险等位基因增加了 NEAT1 的表达, 其表达的增加通过促进 OC 生成进一步减少骨量^[20], 上述结果提示了 NEAT1 位点与骨质疏松症风险相关的遗传机制。机械负荷是在 OB 分化和矿化以及维持适当的高骨量和密度中起重要作用。

有趣的是, NEAT1 还可作为一种机械传感器发挥作用。大多数研究主要通过体育锻炼、重力作用等机械负荷条件维持适当的高骨量和密度等现象^[79], 而机械卸载则通过长期卧床、模拟微重力 (microgravity, MG) 等环境下出现 OP、骨量减少

等问题^[80]。在模拟微重力 (microgravity, MG) 诱导的原代 OB 和后肢卸载小鼠骨骼中 NEAT1 的表达下降最为明显, 并伴有副斑点的数量和总面积显著减少, 且出现更小的圆形结构。而在 4 G 超重力、流体剪切力和刚性基质等机械加载条件下出现相反的结论^[21], 这表明 NEAT1 可充当 OB 中的机械传感器。NEAT1-KO 小鼠表现出骨骼生长异常 (较短小身材、较小的胸骨和长骨的成骨延迟)、骨微结构受损、股骨力量以及成骨标志基因的降低, 而在从 NEAT1-KO 小鼠中提取的原代 OB 中成骨标志基因也显著降低^[21]。MG 处理的 OB 水平显著下调, 出现成骨基因表达和 ALP 活性降低, 而 NEAT1-KO 成骨细胞对 MG 刺激无明显改变^[21]。与之相对应的是, 6 周的跑步运动或 4 周的后肢卸载干预无法改善 NEAT1 敲除所诱发的骨健康受损^[21], 这表明 NEAT1 耗竭导致骨形成中断、严重的骨质流失和对机械负荷的反应降低。尽管许多研究人员目前正在评估 NEAT1 介导 OP 的表型研究, 但相关信息仍然有限, 需要更有力的研究来证实这些发现。值得注意的是, NEAT1 与 miRNA 的相互作用对 OP 影响仍在研究中, 这些研究有望为理解 NEAT1 在 OP 中的复杂作用提供新的视角。

3.3 骨肉瘤 (OS)

OS 作为最常见的原发性骨恶性肿瘤, 具有高度的局部浸润和转移倾向^[81], 发生转移后 5 年的存活率不及 20%^[82], 好发于儿童和青少年^[83]。过去的几年中, 人们逐渐认识到 lncRNA 参与 OS 的进展, 影响 OS 细胞的迁移、侵袭等^[84-85]。几项研究报告了从 OS 患者获得的组织样本中 NEAT1 的异常高表达^[23-24, 86-88]。其高表达与 OS 患者临床分期晚期、远处转移、较差预后及总生存期差密切相关^[24, 87-88]。沉默 NEAT1 能抑制 U2OS 细胞系的细胞增殖、迁移、侵袭^[88-90], 并促进凋亡率^[23]。敲低 NEAT1 明显抑制 BALB/c 裸鼠的原发性肿瘤体积、重量及肿瘤生长速度及体内 OS 细胞的增殖^[24, 91], 这均说明 NEAT1 在 OS 中存在着有益影响。

骨肉瘤细胞起源于原始间充质的成骨类细胞, 具有很强的增殖、侵袭和血管生成能力, 有助于其早期转移, 并伴有高度恶性^[92-93], 这一结果很大程度是由不同促转移基因的异常激活和/或抗转移基因的失活引起的。NEAT1 促进 OS 细胞在体内转移^[88], 过表达 NEAT1 则可以促进 U2OS 细胞中上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition,

EMT) 能力^[24, 88, 91]。有趣的是, 沉默NEAT1抑制了OS在转移部位的间充质-上皮转化(MET)(与EMT相反的过程)^[91]。这表明原发性肿瘤的EMT和转移性肿瘤的MET过程都需要NEAT1的积极参与。从机制上来说, NEAT1能调控多种miRNA在OS中发挥作用^[24, 90-91, 94]。过表达NEAT1可以抑制miR-483、提高STAT3水平及磷酸化水平, 进而促进U2OS细胞的EMT过程, 而使用miR-483模拟剂或STAT3抑制剂则会缓解这一现象^[91], 这表明NEAT1/miR-483/STAT3在调节OS转移中起着至关重要的作用。另外, NEAT1可介导miR-186-5p/HIF-1 α 轴以促进OS细胞的增殖、侵袭和EMT过程, 从而起到致癌作用^[24]。值得注意的是, NEAT1还可以通过表观遗传修饰来调控OS的发展。敲低NEAT1显著降低了G9a-DNMT1-Snail复合物在CDH1启动子的H3K9me2和DNA甲基化水平, 从而降低CDH1表达水平, 抑制OS细胞的迁移和侵袭。而Snail-G9a-DNMT1复合物的耗竭显著抑制了NEAT1所诱导的迁移和侵袭^[88], 这表明NEAT1对G9a-DNMT1-Snail诱导的CDH1至关重要。但是尚未有研究探讨NEAT1影响MET的分子机制。

3.4 椎间盘退变

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是腰痛的常见原因, 而腰痛是导致残疾的主要原因, 其退化的过程包括逐渐的结构变化以及代谢稳态的严重改变^[95]。有报道指出NEAT1在退化的髓核(nucleus pulposus, NP)组织中高表达, 且能通过调节Nrf2/ARE信号通路促进NP细胞的基质降解^[96]。Ruan等^[62]发现, NEAT1可以上调细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路, 从而加剧退行性人NP细胞中ECM代谢的不平衡。而二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)作为一种常见的营养素, 在治疗越来越多的疾病方面具有独特的抗炎作用^[97]。氧化应激刺激后, NP细胞中NEAT1表达上调, 而加入DHA后, NEAT1的异常上调得到缓解^[98], 这表明NEAT1可能是DHA改善IVDD的靶点之一。在NP细胞中过表达NEAT1能显著削弱DHA改善ECM降解的作用, 这表明DHA能通过缓解NEAT1的异常上调来改善IVDD^[98]。上述研究揭示了NEAT1作为天然产物靶向治疗IVDD的关键靶点, 为相关疾病的治疗提

供了新的思路。

3.5 前列腺癌的骨转移

前列腺癌(prostate adenocarcinoma, PCa)是男性生殖系统中最常见的癌症, 且可以转移扩散到包括骨骼在内的不同器官。有研究发现, NEAT1_1的水平与PCa进展、骨转移呈正相关, 与患者的生存率呈负相关, 过表达NEAT1_1会降低小鼠的生存寿命, 并增加向骨盆骨和/或肺转移的可能性^[99]。从机制上看, NEAT1_1能诱导CYCLINL1/CDK19复合物的活性, 并通过RNA/DNA杂交将其募集到Runx2启动子上, 从而加速PCa的骨转移^[99]。此外, PCa衍生的外泌体负载的NEAT1通过谷氨酰胺剪接因子(splicing factor proline and glutamine rich gene, SFPQ)/多聚嘧啶区结合蛋白2(polypyrimidine tract binding protein 2, PTBP2)轴与miR-205-5p竞争性结合, 上调Runx2以促进hBMSCs的成骨分化, 但外源性过表达NEAT1并不导致以上变化^[18]。综上所述, NEAT1作为一种关键的lncRNA, 在PCa的进展和骨转移中发挥着重要作用。通过深入研究NEAT1的作用机制, 可能为PCa的诊断和治疗提供新的靶点和方法。

3.6 其他骨骼疾病

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种目前无法治愈的B细胞来源的恶性浆细胞肿瘤。早些年就有报道指出, NEAT1在MM患者外周血单核细胞和骨髓中表达明显升高, 并具有良好的敏感性和高特异性, 可作为克服MM治疗中地塞米松(dexamethasone, DEX)耐药的重要分子标志物^[100]。Yu等^[101]发现, NEAT1与MM患者的国际分期系统分期、 β 2微球蛋白和乳酸脱氢酶呈正相关, 且与总生存期呈负相关, 这种相关性可能是依赖于NEAT1与miR-125a之间的相互作用。这意味着抑制NEAT1的策略可能在治疗MM中具有极大益处。

同样, NEAT1在类固醇诱导的股骨头坏死(steroid-induced necrosis of femoral head, SNFH)患者BMSCs中表达也明显升高, 且可以吸附miR-23b-3p并促进CYP1A2的表达, 进而抑制hBMSCs增殖和成骨分化, 加速SNFH的进展^[44]。这表明NEAT1可作为SNFH的治疗靶点。

4 总结与展望

近期研究表明, NEAT1作为骨骼疾病预防与治疗的潜在生物标志物, 对维持骨骼稳态具有重要

作用。它通过调节骨骼细胞的发育和分化, 参与多种骨骼疾病的发展过程。NEAT1 的异常表达与多种骨骼疾病的恶化过程密切相关, 其通过激活不同的信号转导途径, 影响疾病的进展 (表2), 但目前关于NEAT1 的临床靶向药物仍很局限, 其在人体中的疗效和安全性仍无定论。

Table 2 Molecular mechanism of NEAT1 regulating bone diseases
表2 NEAT1调控骨骼疾病的分子机制

疾病	研究对象	途径	表型变化	作用机制	参考文献
OA	人正常软骨细胞	NEAT1/miR-146a-3p/TrkB/ShcB	Bcl-2降低, Bax、caspase-3升高, 促进细胞凋亡抑制迁移和侵袭		[67]
OA	LPS诱导软骨细胞	NEAT1/miR-378	软骨细胞活性降低, 凋亡率升高	促进细胞凋亡	[66]
OA	LPS诱导ATDC5细胞	NEAT1/miR-16-5p	凋亡率降低	抑制细胞凋亡	[25]
OA	原代软骨细胞	NEAT1/miR-377-3p	PERK、BIP、ATF4、CHOP、IL-6、TNF- α 、RELA升高	抑制内质网应激	[26]
OA	滑膜细胞	NEAT1/miR-181c	MMP13、IL-6、OPN降低	抑制滑膜细胞炎症反应和细胞增殖	[68]
OP	OVX 小鼠, 成骨细胞	NEAT1/miR-466f-3p/HK2	HK2升高, 改善骨微结构	促进成骨细胞自噬	[19]
OP	后肢悬吊小鼠, 原代成骨细胞	NEAT1/Smurf1/Runx2	ALP、BGLAP和Col1 α 1升高	促进骨形成	[21]
OS	人OS细胞系, 裸鼠模型	NEAT1/ miR-483/STAT3	N-cadherin, Vimentin, Snail升高	促进OS细胞侵袭和EMT过程, 促进小鼠肝和肺转移	[91]
OS	OS细胞、裸鼠模型	NEAT1/miR-186-5p/HIF-1 α	E-cadherin降低, 促进体内肿瘤生长、肿瘤体积和重量	促进OS细胞的增殖和EMT过程	[24]
OS	OS细胞、裸鼠模型	NEAT1/G9a-DNMT1-Snail/CDH1	E-cadherin、 α -catenin降低, Vimentin、N-cadherin升高	促进OS细胞的EMT和小鼠肺转移	[88]
IVDD	NP细胞	NEAT1/Nrf2/ARE	MMP-3、MMP-13升高, Col II、Aggrecan降低	促进细胞外基质降解	[96]
IVDD	人退行性NP细胞	NEAT1/ERK/MAPK	ADAMTS-4、MMP-13升高, Col II、Aggrecan降低	促进细胞外基质降解	[62]
PCa	异种移植小鼠, PDX细胞	NEAT1/CYCLINL1/CDK19复合物/RUNX2	促进肿瘤生长及转移	促进骨转移, 缩短小鼠的生存期	[99]
PCa	PCa细胞系	NEAT1/SFPQ/PTBP2/miR-205-5p/RUNX2	ALP、COL1A1、RUNX2、OCN升高, 骨微结构均改善	骨转移微环境中启动成骨细胞表型	[18]
MM	MM患者中浆细胞	NEAT1/miR-125a	促进细胞增殖	/	[101]
SNFH	hBMSCs	NEAT1/miR-23b-3p/CYP1A2	钙结节、ALP活性降低	抑制细胞增殖和成骨分化	[44]

OA: 骨关节炎 (osteoarthritis), TrkB: 酪氨酸激酶受体B (tropomyosin-related kinase B), BAK1: Bcl-2同源拮抗剂1 (BCL2 antagonist/killer 1), BNIP3L: Bcl-2/腺病毒E1B相互作用蛋白3样 (BCL2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3 like), LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide), caspase: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteinyI aspartate specific proteinase), PERK: 蛋白激酶RNA样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), BIP: 重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chain binding protein), ATF4: 激活转录因子4 (activating transcription factor 4), CHOP: C/EBP同源蛋白 (CCAAT enhancer binding protein), IL-6: 白介素-6 (interleukin-6), TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α), MMP13: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase 13), OPN: 骨桥蛋白 (osteopontin), OVX: 卵巢切除术 (ovariectomy), HK2: 己糖激酶 (hexokinase 2), ALP: 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase), BGLAP: 含 γ -羧基谷氨酸蛋白 (bone gamma-carboxyglutamate protein), COL1A1: I型胶原蛋白 α 1链 (collagen type I α 1 chain), Smurf1: SMAD特异性E3泛素蛋白连接酶1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1), Runx2: Runt相关转录因子2 (Runt-related transcription factor-2), OP: 骨质疏松症 (osteoporosis), 信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, SIRT3), OS: 骨肉瘤 (osteosarcoma), HIF-1: 缺氧诱导因子1 (hypoxia inducible factor-1), EMT: 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition), E-Cad: E钙黏着蛋白 (E-cadherin), IVDD: 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration), NP: 髓核 (nucleus pulposus), Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclearfactor erythroidderived 2-like 2), ARE: 抗氧化反应元件 (antioxidant response element), ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases), MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase), ADAMTSs: 含I型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (a disintegrin and metallo-proteinase with thrombospondin motifs), PCa: 前列腺癌 (prostate adenocarcinoma), SFPQ: 谷氨酰胺剪接因子 (splicing factor proline and glutamine rich gene), PTBP2: 多聚嘧啶区结合蛋白2 (polypyrimidine tract binding protein 2), MM: 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma), SNFH: 类固醇诱导的股骨头坏死 (steroid-induced necrosis of femoral head), CYP: 细胞色素P450超家族 (cytochrome P450 proteins)。

尽管 NEAT1 在骨骼中发挥重要的作用, 但仍有诸多问题尚未被完全阐明。例如, 靶向 m6A 修饰的 NEAT1 已被发现参与多种生物学进程^[99, 102], 但其在骨骼疾病中的作用效果仍尚未可知。其次, 不同亚型 NEAT1 在多种细胞中的表达模式及其所介导的下游机制仍存较大争议, 这可能需要利用谱系追踪等基因表达谱分析以及 RNA 测序和表达阵列等转录组学的方法得以确定。此外, 运动可作为无创的防治骨骼疾病的干预措施, 尽管现有研究指出 NEAT1 能受到运动调控, 但仍存在矛盾点^[102-104], 这也许归因于运动方案的影响。未来的研究仍需要继续探讨 NEAT1 在不同类型的骨骼细胞中的具体作用及其机制, 尤其是其在病理状态下的角色。同时, 未来的药物研发将更多聚焦于 NEAT1 这一靶点, 设计小分子调控剂调节骨形成和骨吸收平衡, 利用基因编辑技术干预 NEAT1 表达。除传统药物治疗外, NEAT1 还可作为生物标志物用于骨骼疾病的早期诊断和预后评估, 基于 NEAT1 的细胞疗法和基因疗法等新型治疗手段也将逐步进入临床试验阶段, 为患者带来更多选择。因此, 未来的研究应关注 NEAT1 的靶向干预策略, 以及如何通过调节 NEAT1 活性来改善或防治相关骨骼疾病。进一步研究 NEAT1 在骨骼疾病中的分子机制, 有望为开发新的治疗靶点提供依据。

参 考 文 献

- [1] Carvalho M S, Cabral J M S, da Silva C L, *et al.* Bone matrix non-collagenous proteins in tissue engineering: creating new bone by mimicking the extracellular matrix. *Polymers*, 2021, **13**(7): 1095
- [2] Castaneda M, Strong J M, Alabi D A, *et al.* The gut microbiome and bone strength. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, **18**(6): 677-683
- [3] Wu Y, Song P, Wang M, *et al.* Extracellular derivatives for bone metabolism. *J Adv Res*, 2024, **66**: 329-347
- [4] Bouvard B, Mabilieu G. Gut hormones and bone homeostasis: potential therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, **20**(9): 553-564
- [5] Kopp F, Mendell J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, **172**(3): 393-407
- [6] Herman A B, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. *Mol Cell*, 2022, **82**(12): 2252-2266
- [7] Venkatesh J, Wasson M D, Brown J M, *et al.* LncRNA-miRNA axes in breast cancer: Novel points of interaction for strategic attack. *Cancer Lett*, 2021, **509**: 81-88
- [8] Ma B, Wang S, Wu W, *et al.* Mechanisms of circRNA/lncRNA-miRNA interactions and applications in disease and drug research. *Biomed Pharmacother*, 2023, **162**: 114672
- [9] Li X, Yang Y, Liang L, *et al.* Effect of XBP1 deficiency in cartilage on the regulatory network of lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(1): 315-330
- [10] Almaghrbi H, Giordo R, Pintus G, *et al.* Non-coding RNAs as biomarkers of myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 2023, **540**: 117222
- [11] Ulitsky I. Evolution to the rescue: using comparative genomics to understand long non-coding RNAs. *Nat Rev Genet*, 2016, **17**(10): 601-614
- [12] Gao F, Cai Y, Kapranov P, *et al.* Reverse-genetics studies of lncRNAs-what we have learnt and paths forward. *Genome Biol*, 2020, **21**(1): 93
- [13] An H, Elvers K T, Gillespie J A, *et al.* A toolkit for the identification of NEAT1_2/paraspeckle modulators. *Nucleic Acids Res*, 2022, **50**(20): e119
- [14] Azizidoost S, Ghaedrahmati F, Anbiyaei O, *et al.* Emerging roles for lncRNA-NEAT1 in colorectal cancer. *Cancer Cell Int*, 2022, **22**(1): 209
- [15] Zhao D, Hou Y. Long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 (lncRNA NEAT1) upregulates Cyclin T2 (CCNT2) in laryngeal papilloma through sponging miR-577/miR-1224-5p and blocking cell apoptosis. *Bioengineered*, 2022, **13**(1): 1828-1837
- [16] Adriaens C, Marine J C. NEAT1-containing paraspeckles: central hubs in stress response and tumor formation. *Cell Cycle*, 2017, **16**(2): 137-138
- [17] Zhang H, Xu R, Li B, *et al.* LncRNA NEAT1 controls the lineage fates of BMSCs during skeletal aging by impairing mitochondrial function and pluripotency maintenance. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(2): 351-365
- [18] Mo C, Huang B, Zhuang J, *et al.* LncRNA nuclear-enriched abundant transcript 1 shuttled by prostate cancer cells-secreted exosomes initiates osteoblastic phenotypes in the bone metastatic microenvironment via miR-205-5p/runt-related transcription factor 2/splicing factor proline- and glutamine-rich/polypyrimidine tract-binding protein 2 axis. *Clin Transl Med*, 2021, **11**(8): e493
- [19] Zhao X, Zhao D, Geng B, *et al.* A novel ceRNA regulatory network involving the long noncoding NEAT1, miRNA-466f-3p and its mRNA target in osteoblast autophagy and osteoporosis. *J Mol Med*, 2022, **100**(11): 1629-1646
- [20] Zhang Y, Chen X F, Li J, *et al.* lncRNA Neat1 stimulates osteoclastogenesis via sponging miR-7. *J Bone Miner Res*, 2020, **35**(9): 1772-1781
- [21] Liu C, Gao X, Li Y, *et al.* The mechanosensitive lncRNA Neat1 promotes osteoblast function through paraspeckle-dependent Smurf1 mRNA retention. *Bone Res*, 2022, **10**(1): 18
- [22] Huang F, Su Z, Yang J, *et al.* Downregulation of lncRNA NEAT1 interacts with miR-374b-5p/PGAP1 axis to aggravate the development of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*, 2023, **18**(1): 670
- [23] Wang H, Yu Y, Fan S, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA NEAT1 inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis of osteosarcoma by inhibiting miR-194 expression. *Yonsei Med J*,

- 2017, **58**(6): 1092-1100
- [24] Tan H, Zhao L. lncRNA nuclear-enriched abundant transcript 1 promotes cell proliferation and invasion by targeting miR-186-5p/HIF-1 α in osteosarcoma. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(4): 6502-6514
- [25] Li D, Sun Y, Wan Y, *et al.* lncRNA NEAT1 promotes proliferation of chondrocytes *via* down-regulation of miR-16-5p in osteoarthritis. *J Gene Med*, 2020, **22**(9): e3203
- [26] Fu C, Qiu Z, Huang Y, *et al.* Achyranthes bidentata polysaccharides alleviate endoplasmic reticulum stress in osteoarthritis *via* lncRNA NEAT1/miR-377-3p pathway. *Biomed Pharmacother*, 2022, **154**: 113551
- [27] Hutchinson J N, Ensminger A W, Clemson C M, *et al.* A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC Genomics*, 2007, **8**: 39
- [28] Park M K, Zhang L, Min K W, *et al.* NEAT1 is essential for metabolic changes that promote breast cancer growth and metastasis. *Cell Metab*, 2021, **33**(12): 2380-2397.e9
- [29] Naganuma T, Nakagawa S, Tanigawa A, *et al.* Alternative 3'-end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. *EMBO J*, 2012, **31**(20): 4020-4034
- [30] Machitani M, Taniguchi I, Ohno M. ARS2 regulates nuclear paraspeckle formation through 3'-end processing and stability of NEAT1 long noncoding RNA. *Mol Cell Biol*, 2020, **40**(4): e00269-19
- [31] Isobe M, Toya H, Mito M, *et al.* Forced isoform switching of Neat1_1 to Neat1_2 leads to the loss of Neat1_1 and the hyperformation of paraspeckles but does not affect the development and growth of mice. *RNA*, 2020, **26**(3): 251-264
- [32] Hirose T, Yamazaki T, Nakagawa S. Molecular anatomy of the architectural NEAT1 noncoding RNA: the domains, interactors, and biogenesis pathway required to build phase-separated nuclear paraspeckles. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, **10**(6): e1545
- [33] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1): a long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*, 2019, **111**: 51-59
- [34] Bhattacharya A, Wang K, Penailillo J, *et al.* MUC1-C regulates NEAT1 lncRNA expression and paraspeckle formation in cancer progression. *Oncogene*, 2024, **43**(28): 2199-2214
- [35] Yamazaki T, Souquere S, Chujo T, *et al.* Functional domains of NEAT1 architectural lncRNA induce paraspeckle assembly through phase separation. *Mol Cell*, 2018, **70**(6): 1038-1053.e7
- [36] Zhang H, Su X, Burley S K, *et al.* mTOR regulates aerobic glycolysis through NEAT1 and nuclear paraspeckle-mediated mechanism in hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 2022, **12**(7): 3518-3533
- [37] 杨小瑞, 曹林忠, 胡康一, 等. 细胞焦亡在骨代谢异常疾病中的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2024, **30**(1): 124-128
Yang X, Cao L, Hu K, *et al.* Chinese Journal of Osteoporosis, 2024, **30**(1): 124-128
- [38] Chen W, Wu P, Yu F, *et al.* HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases. *Cells*, 2022, **11**(22): 3552
- [39] Wang J, Liu S, Li J, *et al.* Roles for miRNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2019, **10**(1): 197
- [40] Wen R, Huang R, Xu K, *et al.* Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1285788
- [41] Liu Z Z, Hong C G, Hu W B, *et al.* Autophagy receptor OPTN (optineurin) regulates mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance during aging by clearing FABP3. *Autophagy*, 2021, **17**(10): 2766-2782
- [42] Huang Y, Hu R, Liu Z, *et al.* Bushen Huoxue recipe ameliorates ovarian function *via* promoting BMSCs proliferation and homing to ovaries in POI mice. *Phytomedicine*, 2024, **129**: 155630
- [43] Zhu D, Zhu Z, Qi H. NEAT1/microRNA 339-5p/SPI1 axis feedback loop contributes to osteogenic differentiation in acute suppurative osteomyelitis in children. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 2675-2687
- [44] Zhou Y, Zhang F, Xu F, *et al.* lncRNA NEAT1 regulates CYP1A2 and influences steroid-induced necrosis. *Open Life Sci*, 2021, **16**(1): 969-980
- [45] Zhang Y, Chen B, Li D, *et al.* lncRNA NEAT1/miR-29b-3p/BMP1 axis promotes osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Pathol Res Pract*, 2019, **215**(3): 525-531
- [46] Chen S C, Jiang T, Liu Q Y, *et al.* Hsa_circ_0001485 promoted osteogenic differentiation by targeting BMPR2 to activate the TGF β -BMP pathway. *Stem Cell Res Ther*, 2022, **13**(1): 453
- [47] Wei Q, Holle A, Li J, *et al.* BMP-2 signaling and mechanotransduction synergize to drive osteogenic differentiation *via* YAP/TAZ. *Adv Sci*, 2020, **7**(15): 1902931
- [48] Güler-Yüksel M, Hoes J N, Bultink I E M, *et al.* Glucocorticoids, inflammation and bone. *Calcif Tissue Int*, 2018, **102**(5): 592-606
- [49] Knutsen E, Harris A L, Perander M. Expression and functions of long non-coding RNA NEAT1 and isoforms in breast cancer. *Br J Cancer*, 2022, **126**(4): 551-561
- [50] Adriaens C, Rambow F, Bervoets G, *et al.* The long noncoding RNA *NEAT1_1* is seemingly dispensable for normal tissue homeostasis and cancer cell growth. *RNA*, 2019, **25**(12): 1681-1695
- [51] Dai W, Wang M, Wang P, *et al.* lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammation in MG63 cells by activating autophagy and suppressing the NLRP3 inflammasome. *Int J Mol Med*, 2021, **47**(2): 607-620
- [52] Wang Q, Wang H, Yan H, *et al.* Suppression of osteoclast multinucleation *via* a posttranscriptional regulation-based spatiotemporally selective delivery system. *Sci Adv*, 2022, **8**(26): eabn3333
- [53] Zhang C, Pan L, Zhang H, *et al.* Osteoblasts-derived exosomal lncRNA-MALAT1 promotes osteoclastogenesis by targeting the miR-124/NFATc1 signaling axis in bone marrow-derived macrophages. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 781-795

- [54] Yang J G, Sun B, Wang Z, *et al.* Exosome-targeted delivery of METTL14 regulates NFATc1 m6A methylation levels to correct osteoclast-induced bone resorption. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(11): 738
- [55] Lin L, Guo Z, He E, *et al.* SIRT2 regulates extracellular vesicle-mediated liver-bone communication. *Nat Metab*, 2023, **5**(5): 821-841
- [56] Iijima H, Gilmer G, Wang K, *et al.* Age-related matrix stiffening epigenetically regulates α -Klotho expression and compromises chondrocyte integrity. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 18
- [57] Papathanasiou I, Balis C, Destounis D, *et al.* NEAT1-mediated miR-150-5p downregulation regulates b-catenin expression in OA chondrocytes. *Funct Integr Genomics*, 2023, **23**(3): 246
- [58] Xiao P, Zhu X, Sun J, *et al.* LncRNA NEAT1 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis via targeting miR-543/PLA2G4A axis. *Hum Cell*, 2021, **34**(1): 60-75
- [59] Liu F, Liu X, Yang Y, *et al.* NEAT1/miR-193a-3p/SOX5 axis regulates cartilage matrix degradation in human osteoarthritis. *Cell Biol Int*, 2020, **44**(4): 947-957
- [60] Wang Z, Hao J, Chen D. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) regulates proliferation, apoptosis, and inflammation of chondrocytes via the miR-181a/glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like (GPD1L) axis. *Med Sci Monit*, 2019, **25**: 8084-8094
- [61] Zhang X, Wang X, Yu F, *et al.* PiRNA hsa_piR_019949 promotes chondrocyte anabolic metabolism by inhibiting the expression of lncRNA NEAT1. *J Orthop Surg Res*, 2024, **19**(1): 31
- [62] Ruan Z, Ma H, Li J, *et al.* The long non-coding RNA NEAT1 contributes to extracellular matrix degradation in degenerative human nucleus pulposus cells. *Exp Biol Med*, 2018, **243**(7): 595-600
- [63] Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, **30**(2): 207-215
- [64] Favero M, Belluzzi E, Ortolan A, *et al.* Erosive hand osteoarthritis: latest findings and outlook. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, **18**(3): 171-183
- [65] Okuyan H M, Begen M A. LncRNAs in osteoarthritis. *Clin Chim Acta*, 2022, **532**: 145-163
- [66] Wang X, Hu Y, Fang C, *et al.* 4cRNA NEAT1 sponge adsorption of miR-378 modulates activity of lipopolysaccharide-treated articular chondrocytes and influences the pathological development of osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*, 2022, **28**(6): 103-111
- [67] Ning F, Zhu S, Gao H, *et al.* NEAT1/miR-146a-3p/TrkB/ShcB axis regulates the development and function of chondrocyte. *Cell Cycle*, 2021, **20**(20): 2174-2194
- [68] Wang Q, Wang W, Zhang F, *et al.* NEAT1/miR-181c regulates osteopontin (OPN) -mediated synovioocyte proliferation in osteoarthritis. *J Cell Biochem*, 2017, **118**(11): 3775-3784
- [69] Tu Y, Ma T, Wen T, *et al.* microRNA-377-3p alleviates IL-1 β -caused chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in osteoarthritis in part by downregulating ITGA6. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **523**(1): 46-53
- [70] Kim S J, Kim J E, Choe G, *et al.* Self-assembled peptide-substance P hydrogels alleviate inflammation and ameliorate the cartilage regeneration in knee osteoarthritis. *Biomater Res*, 2023, **27**(1): 40
- [71] Fan A, Wu G, Wang J, *et al.* Inhibition of fibroblast activation protein ameliorates cartilage matrix degradation and osteoarthritis progression. *Bone Res*, 2023, **11**(1): 3
- [72] Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(3): 200-216
- [73] Danelius E, Halaby S, van der Donk W A, *et al.* MicroED in natural product and small molecule research. *Nat Prod Rep*, 2021, **38**(3): 423-431
- [74] Mao L, Wu W, Wang M, *et al.* Targeted treatment for osteoarthritis: drugs and delivery system. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1861-1876
- [75] Sun J, Chen W, Zhou Z, *et al.* Tanshinone IIA facilitates efficient cartilage regeneration under inflammatory factors caused stress via upregulating LncRNA NEAT1_2. *Biomedicines*, 2023, **11**(12): 3291
- [76] Reid I R, Billington E O. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*, 2022, **399**(10329): 1080-1092
- [77] Chen T, Huo K, Kong D, *et al.* Comprehensive analysis of lncRNA expression profiles in postmenopausal osteoporosis. *Genomics*, 2022, **114**(5): 110452
- [78] Deng Y J, Li Z, Wang B, *et al.* Immune-related gene *IL17RA* as a diagnostic marker in osteoporosis. *Front Genet*, 2023, **14**: 1219894
- [79] Kang K S, Lee S J, Lee H S, *et al.* Effects of combined mechanical stimulation on the proliferation and differentiation of pre-osteoblasts. *Exp Mol Med*, 2011, **43**(6): 367-373
- [80] Liu X, Yan Z, Cai J, *et al.* Glucose- and glutamine-dependent bioenergetics sensitize bone mechanoreponse after unloading by modulating osteocyte calcium dynamics. *J Clin Invest*, 2023, **133**(3): e164508
- [81] Chen C, Xie L, Ren T, *et al.* Immunotherapy for osteosarcoma: fundamental mechanism, rationale, and recent breakthroughs. *Cancer Lett*, 2021, **500**: 1-10
- [82] Shoaib Z, Fan T M, Irudayaraj J M K. Osteosarcoma mechanobiology and therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, 2022, **179**(2): 201-217
- [83] Cersosimo F, Lonardi S, Bernardini G, *et al.* Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: from mechanisms to therapy. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(15): E5207
- [84] Gong H, Tao Y, Xiao S, *et al.* LncRNA KIAA0087 suppresses the progression of osteosarcoma by mediating the SOCS1/JAK2/STAT3 signaling pathway. *Exp Mol Med*, 2023, **55**(4): 831-843
- [85] Huang X, Wu W, Jing D, *et al.* Engineered exosome as targeted lncRNA MEG3 delivery vehicles for osteosarcoma therapy. *J Control Release*, 2022, **343**: 107-117
- [86] Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Hussen B M, *et al.* The critical roles of lncRNAs in the development of osteosarcoma. *Biomed Pharmacother*, 2021, **135**: 111217
- [87] Zhao H, Zhao Y, Tao J, *et al.* Up-regulated expression of lncRNA

- NEAT 1 promotes progression of osteosarcoma by regulating the activity of Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, **9**(1):11466-11472
- [88] Li Y, Cheng C. Long noncoding RNA NEAT1 promotes the metastasis of osteosarcoma *via* interaction with the G9a-DNMT1-Snail complex. *Am J Cancer Res*, 2018, **8**(1): 81-90
- [89] Li P, Huang R, Huang T, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 promotes proliferation, migration and invasion of human osteosarcoma cells. *Int J Med Sci*, 2018, **15**(11): 1227-1234
- [90] Zhang L, Lu X Q, Zhou X Q, *et al.* NEAT1 induces osteosarcoma development by modulating the miR-339-5p/TGF- β 1 pathway. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(4): 5097-5105
- [91] Chen Y, Li J, Xiao J K, *et al.* The lncRNA NEAT1 promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of osteosarcoma cells by sponging miR-483 to upregulate STAT3 expression. *Cancer Cell Int*, 2021, **21**(1): 90
- [92] He G, Nie J J, Liu X, *et al.* Zinc oxide nanoparticles inhibit osteosarcoma metastasis by downregulating β -catenin *via* HIF-1 α /BNIP3/LC3B-mediated mitophagy pathway. *Bioact Mater*, 2023, **19**: 690-702
- [93] Zhou Y, Yang D, Yang Q, *et al.* Single-cell RNA landscape of intratumoral heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in advanced osteosarcoma. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 6322
- [94] Ji S, Wang S, Zhao X, *et al.* Long noncoding RNA NEAT1 regulates the development of osteosarcoma through sponging miR-34a-5p to mediate HOXA13 expression as a competitive endogenous RNA. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, **7**(6): e673
- [95] Francisco V, Pino J, González-Gay M Á, *et al.* A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, **18**(1): 47-60
- [96] Li C, Ma X, Ni C, *et al.* LncRNA NEAT1 promotes nucleus pulposus cell matrix degradation through regulating Nrf2/ARE axis. *Eur J Med Res*, 2021, **26**(1): 11
- [97] Calder P C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2010, **2**(3): 355-374
- [98] Shang L, Ma H, Zhang X, *et al.* Docosahexaenoic acid alleviates the excessive degradation of extracellular matrix in the nucleus pulposus by reducing the content of lncRNA NEAT1 to prevent the progression of intervertebral disc degeneration. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, **50**(5): 403-414
- [99] Wen S, Wei Y, Zen C, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 promotes bone metastasis of prostate cancer through N6-methyladenosine. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 171
- [100] Ren Y, Liu Y, He W, *et al.* Expression of NEAT1 can be used as a predictor for Dex resistance in multiple myeloma patients. *BMC Cancer*, 2023, **23**(1): 630
- [101] Yu H, Peng S, Chen X, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 serves as a novel biomarker for treatment response and survival profiles *via* microRNA-125a in multiple myeloma. *J Clin Lab Anal*, 2020, **34**(9): e23399
- [102] Yang Q, Chen S, Wang X, *et al.* Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, **43**(6): 910-926
- [103] Li T, Tao X, Sun R, *et al.* Cognitive-exercise dual-task intervention ameliorates cognitive decline in natural aging rats *via* inhibiting the promotion of lncRNA NEAT1/miR-124-3p on caveolin-1-PI3K/Akt/GSK3 β pathway. *Brain Res Bull*, 2023, **202**: 110761
- [104] Kazeminasab F, Marandi S M, Baharlooie M, *et al.* Aerobic exercise modulates noncoding RNA network upstream of FNDC5 in the Gastrocnemius muscle of high-fat-diet-induced obese mice. *J Physiol Biochem*, 2021, **77**(4): 589-600

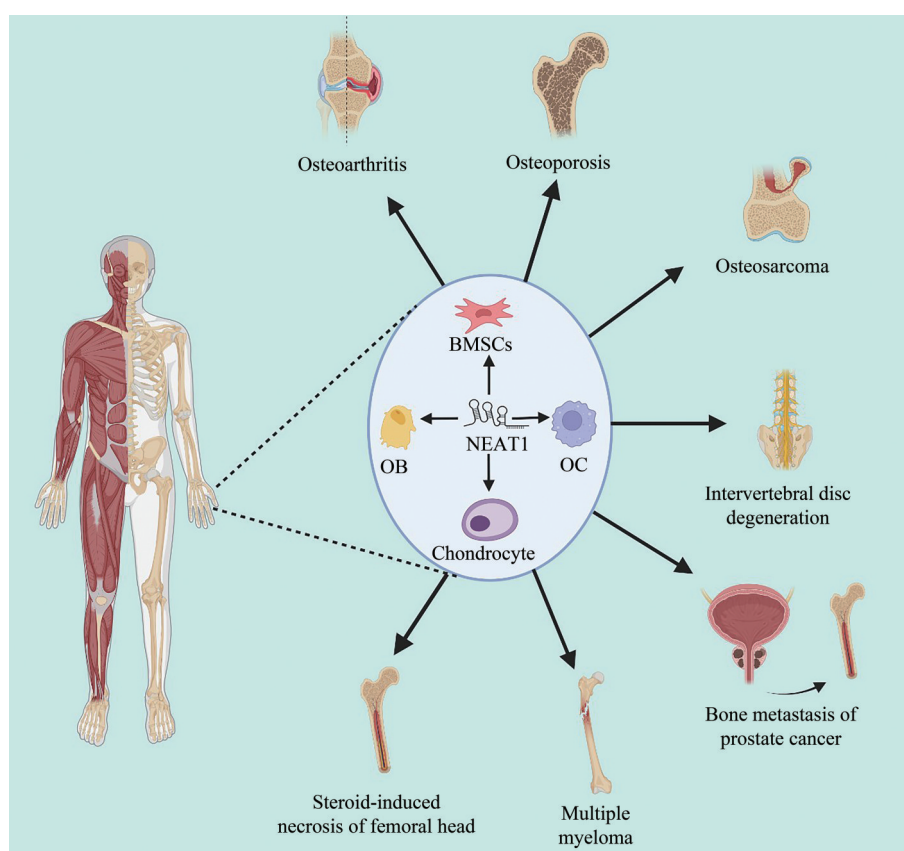
The Role of NEAT1 in Bone and Cartilage Metabolism and Bone Diseases*

WEN Rui-Ming¹⁾, HUANG Rui-Qi¹⁾, CHANG Yi-Xing²⁾, XU Ke¹⁾, YI Xue-Jie^{1)**}

(¹⁾*School of Sports and Human Sciences, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China;*

(²⁾*College of Humanities, Jilin University, Changchun 130025, China)*

Graphical abstract



Abstract In the process of maintaining the steady state of bone tissue, the transcription network and signal pathway of the body play a vital role. These complex regulatory mechanisms need precise coordination to ensure the balance between bone formation and bone absorption. Once this balance is broken, it may lead to pathological changes of bone and cartilage, and then lead to various bone diseases. Therefore, it is of great significance to understand these regulatory mechanisms for the prevention and treatment of bone diseases. In recent years, with the deepening of research, more and more lncRNA has been found to be closely related to bone health. Among them, nuclear paraspeckle assembly transcript 1 (NEAT1), as an extremely abundant RNA molecule in

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (12072202).

** Corresponding author.

Tel: 86-15940278868, E-mail: yixuejie8387@163.com

Received: November 4, 2024 Accepted: January 3, 2025

mammalian nuclei, has attracted extensive attention. NEAT1 is mainly transcribed from a specific site in human chromosome 11 by RNA polymerase II (RNaseP), which can form two different subtypes NEAT1_1 and NEAT1_2. These two subtypes are different in intracellular distribution and function, but they participate in many biological processes together. Studies have shown that NEAT1 plays a specific role in the process of cell growth and stress response. For example, it can regulate the development of osteoblasts (OB), osteoclasts (OC) and chondrocytes by balancing the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), thus maintaining the steady state of bone metabolism. This discovery reveals the important role of NEAT1 in bone development and remodeling. In addition, NEAT1 is closely related to a variety of bone diseases. In patients with bone diseases such as osteoporosis (OP), osteoarthritis (OA) and osteosarcoma (OS), the expression level of NEAT1 is different. These differential expressions may be closely related to the pathogenesis and progression of bone diseases. By regulating the level of NEAT1, it can affect a variety of signal transduction pathways, and then affect the development of bone diseases. For example, some studies show that by regulating the expression level of NEAT1, the activity of osteoclasts can be inhibited, and the proliferation and differentiation of osteoblasts can be promoted, thus improving the symptoms of osteoporosis. It is worth noting that NEAT1 can also be used as a key sensor for the prevention and treatment of bone diseases. When exercising or receiving some natural products, the expression level of NEAT1 will change, thus reflecting the response of bones to external stimuli. This feature makes NEAT1 an important target for studying the prevention and treatment strategies of bone diseases. However, although the role of NEAT1 in bone biology and bone diseases has been initially recognized, its specific mechanism and regulatory relationship are still controversial. For example, the expression level, mode of action and interaction with other molecules of NEAT1 in different bone diseases still need further in-depth study. This paper reviews the role of NEAT1 in maintaining bone and cartilage metabolism, and discusses its expression and function in various bone diseases. By combing the existing research results and controversial points, this paper aims to provide new perspectives and ideas for the prevention and treatment of bone diseases, and provide useful reference and enlightenment for future research.

Key words NEAT1, bone metabolism, osteoporosis, osteoarthritis, osteosarcoma

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0457

CSTR: 32369.14.pibb.20240457