

论著·基础研究

miR-877-3p 对骨质疏松症小鼠骨髓间充质干细胞增殖能力的影响

童 徐^{1,2,3}, 舒林径^{2,3,4}

1. 重庆医科大学附属口腔医院修复科, 重庆 401147; 2. 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆 401147; 3. 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147; 4. 重庆医科大学附属口腔医院种植科, 重庆 401147

[摘要] **目的**·研究骨质疏松症发生及发展过程中 miR-877-3p 对骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 增殖能力的影响。**方法**·8 周龄的雌性健康小鼠 20 只, 进行双侧卵巢摘除术, 建立绝经后骨质疏松模型 (OVX 组)。另选 20 只雌性健康小鼠, 切除卵巢附近脂肪组织, 建立假手术模型 (假手术组)。术后 2 个月, 对 2 组小鼠骨参数指标包括骨体积分数、骨小梁数量及骨密度行 micro-CT 检测; 采用 CCK-8 法和细胞计数法检测 2 组 BMSCs 增殖能力; 通过实时荧光 PCR (real-time PCR) 检测 2 组细胞 miR-877-3p 的表达。上调 (下调) 细胞内 miR-877-3p 水平, 通过 CCK-8 法和细胞计数法检测 BMSCs 增殖能力的变化。**结果**·Micro-CT 检测结果发现, 假手术组与 OVX 组各项骨参数指标比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。CCK-8 法及细胞计数结果显示, 假手术组 BMSCs 的增殖能力明显高于 OVX 组 ($P<0.05$)。Real-time PCR 结果显示, 假手术组 BMSCs 中 miR-877-3p 的表达明显低于 OVX 组 ($P<0.05$)。上调 (下调) miR-877-3p 后, BMSCs 增殖能力下降 (上升)。**结论**·绝经后骨质疏松症小鼠中, BMSCs 的增殖能力受到 miR-877-3p 调控, 这可能是影响骨质疏松发病的重要因素之一。

[关键词] 骨髓间充质干细胞; 增殖; miR-877-3p; 绝经**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.07.006 **[中图分类号]** R392.6 **[文献标志码]** A

Effect of miR-877-3p on proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis

TONG Xu^{1,2,3}, SHU Lin-jing^{2,3,4}

1. Department of Prosthodontics, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing 401147, China; 3. Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China; 4. Department of Implant, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of miR-877-3p on the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) during the occurrence and development of osteoporosis. **Methods**·Twenty female healthy mice aged 8 weeks underwent bilateral ovariectomy to establish the postmenopausal osteoporosis models (OVX group). In addition, 20 healthy female mice were selected in the same period and the adipose tissue near the ovary was removed to establish sham operation models (Sham group). Two months after surgery, bone parameters of the mice, including bone volume fraction (BVF), trabecular number (Tb.N), and bone mineral density (BMD) were detected by micro-CT, and cell proliferation ability of the two groups was detected by CCK-8 and cell counting. The expression of miR-877-3p in the two groups was detected by real-time PCR. After up-regulating (down-regulating) the level of miR-877-3p in the BMSCs, cell proliferation was detected by CCK-8 and cell counting. **Results**·The micro-CT results showed that there were significant differences in bone parameters between the Sham group and the OVX group ($P<0.05$). The results of CCK-8 and cell counting showed that the proliferation ability of BMSCs in the Sham group was significantly higher than that in the OVX group ($P<0.05$). Real-time PCR results showed that the expression of miR-877-3p in BMSCs in the Sham group was significantly lower than that in the OVX group ($P<0.05$). After upregulation (downregulation) of miR-877-3p, the proliferation ability of BMSCs decreased (increased). **Conclusion**·In postmenopausal osteoporosis mice, the proliferation ability of BMSCs is regulated by miR-877-3p, which may be one of the important factors affecting the incidence of osteoporosis.

[Key words] bone mesenchymal stem cells; proliferation; miR-877-3p; menopause

骨质疏松症是以骨质丧失及骨破坏为特点的一类全身性疾病, 严重影响人们的生活质量。该疾病与雌激素缺乏相关, 尤其以绝经后女性高发^[1]。骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 是存在骨髓

中的多潜能干细胞, 其能够分化为成骨细胞、成软骨细胞、成脂细胞等^[2-4]。因此, BMSCs 在维持骨平衡稳态、维护骨健康中发挥重要作用^[5]。BMSCs 生物学特性的改变会打破骨平衡稳态, 从而导致骨质疏松症的发生^[6]。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金 (81800979)。**[作者简介]** 童 徐 (1983—), 女, 主治医师, 博士; 电子信箱: 500235@hospital.cqmu.edu.cn。**[通信作者]** 舒林径, 电子信箱: 501128@hospital.cqmu.edu.cn。**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (81800979)。**[Corresponding Author]** SHU Lin-jing, E-mail: 501128@hospital.cqmu.edu.cn。**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210629.1044.014.html> (2021-06-29 14:00:23)。

然而,其具体机制仍不明确。微小RNA (microRNA, miRNA) 能够调控多种细胞的增殖、分化、凋亡,受到研究人员的关注^[7-9]。细胞内miRNA表达的变化会导致细胞生物学特性的改变,从而导致疾病的发生。研究^[10]发现,miR-877-3p能够促进细胞的分化;但尚无研究指出miR-877-3p能够调控BMSCs的增殖能力。本实验旨在研究绝经后骨质疏松症发生、发展过程中,雌激素的减少是否影响miR-877-3p的变化,并调控BMSCs的增殖能力。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 8周健康雌性WT C57BL/6J小鼠,购于重庆医科大学实验动物中心。动物生产许可证号为SCXK(渝)2018-0003,使用许可证号为SYXK(渝)2018-0003。将小鼠在SPF级动物房饲养,自由饮水及采食。所有动物实验经重庆医科大学附属口腔医院伦理委员会批准[2020年伦审(067)号]。

1.1.2 主要试剂及设备 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)(天杭生物,中国); α -MEM培养基(Gibco,美国);实时荧光PCR(real-time PCR)试剂盒、RNA提取试剂盒(TaKaRa,日本);茜素红、胰蛋白酶(Sigma,美国);CKK-8试剂盒(Invitrogen,美国);成脂诱导剂、成骨诱导剂(百恩维,中国);siPORTTM转染剂(Ambion,美国);miR-877-3p冻干粉(锐博,中国);micro-CT检测仪(西门子,德国)。

1.2 实验方法

1.2.1 骨质疏松模型及假手术模型建立 手术在10 g/L戊巴比妥钠麻醉下进行。将40只小鼠随机分为卵巢摘除术后骨质疏松症组(OVX组, $n=20$)和假手术组(Sham组, $n=20$)。OVX组小鼠切除双侧卵巢,Sham组切除卵巢附近部分脂肪,分层缝合肌肉和皮肤层。

1.2.2 血清雌激素水平及骨参数检测 术后8周,小鼠头部及眶周消毒后眼球取血,离心取血清,用酶联免疫试剂盒测定血清雌激素水平。术后2个月,脱颈处死2组小鼠,多聚甲醛固定小鼠股骨48 h;micro-CT扫描检测2组小鼠骨参数,包括骨体积分数(bone volume fraction, BVF)、骨小梁数量(trabecular number, Tb.N)及骨密度(bone mineral density, BMD)。

1.2.3 BMSCs培养及表型鉴定 取Sham组及OVX组小鼠股骨,在超净台内冰袋上去尽肌肉与筋膜,剪刀剪去股骨两端。注射器插入髓腔,将骨髓冲出,剪碎吹均成

单细胞悬液,加入含FBS的 α -MEM培养液,于37℃培养箱中常规培养。取状态较好的P3代BMSCs消化,用含3% FBS的PBS清洗后重悬,分别加入Sca-1、CD90、CD45、CD34抗体,4℃避光1 h,离心,弃上清液,用含3% FBS的磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)清洗,重悬,流式细胞仪检测细胞表面抗原表达率。

1.2.4 BMSCs成骨诱导及观察

(1) 茜素红染色观察 取P3代细胞,按照 2×10^5 个/孔密度接种于6孔板中,随后加入成骨诱导液培养,每3 d换液。培养21 d后, PBS清洗,多聚甲醛固定, PBS轻轻冲洗,去除多聚甲醛。茜素红染液染色,显微镜下拍照观察,利用分光光度仪检测吸光度 [$D(520\text{ nm})$]。

(2) 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)染色 取P3代细胞,按照 2×10^5 个/孔密度接种于6孔板中,随后加入成骨诱导液培养,每3 d换液,培养7 d。PBS清洗,多聚甲醛固定,依照ALP检测试剂盒说明进行ALP染色,拍照观察,检测吸光度 [$D(520\text{ nm})$]。

1.2.5 BMSCs成脂诱导及观察 取P3代细胞,按照 2×10^5 个/孔的密度接种于6孔板中,加入成脂诱导液培养,每3 d换液。培养14 d后, PBS清洗,多聚甲醛固定,再用PBS轻轻冲洗,去除多聚甲醛。油红O染色,显微镜下拍照观察,利用分光光度仪检测吸光度 [$D(520\text{ nm})$]。

1.2.6 PPAR γ 2和Runx2基因检测 将OVX组和Sham组P3代BMSCs进行成脂基因PPAR γ 2与成骨基因Runx2检测。提取2组细胞RNA,按照试剂盒说明进行反转录及合成cDNA, real-time PCR检测。PPAR γ 2上游引物为5'-GGGTCAGCTCTTGTGAATGG-3',下游引物为5'-CTG-ATGCACTGCCTATGAGC-3'; Runx2上游引物为5'-TTCTCCAACCCACGAATGCAC-3',下游引物为5'-CAGG-TACGTGTGGTAGTGAGT-3'; Gapdh上游引物为5'-GACTTCAACAGCAACTCCCAC-3',下游引物为5'-TCCA-CCACCTGTTGCTGTA-3'。

1.2.7 BMSCs增殖能力检测

(1) CCK-8法 将P3代BMSCs按照 4×10^3 个/孔的密度接种于96孔板,连续7 d每日定时检测细胞增殖能力。每孔滴入10 μ L CCK-8液,置于37℃培养箱中2 h,取出后用酶联免疫检测机测量吸光度 [$D(490\text{ nm})$]。

(2) 细胞计数法 将P3代BMSCs按照 4×10^3 个/孔的密度接种于96孔板,连续7 d每日定时对细胞进行计数。

1.2.8 miR-877-3p表达检测 收集OVX组和Sham组P3代BMSCs, PBS清洗,参照试剂盒说明书提取总RNA及反转录合成cDNA。miR-877-3p上游引物为5'-UGUCC-

UCUUCUCCCUCCUCCCA-3', 下游引物为 5'-UGGGA-GGAGGGAGAAGAGGACA-3'; 内参 U6 上游引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3', 下游引物为 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3'。具体反应条件及体系参照产品说明。

1.2.9 miR-877-3p 转染及 BMSCs 增殖能力检测 取 P3 代 BMSCs, 以 4×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板, 待 BMSCs 贴壁, 按照 miRNA 转染试剂盒说明书将 miR-877-3p mimics (miR-877-3p 过表达组)、miR-877-3p inhibitor (miR-877-3p 抑制组)、空白对照试剂 control (对照组) 进行 BMSCs 转染。步骤如下: 用 50 μ L 不含血清的培养基稀释 1 μ L 转染试剂 siPORTTM, 轻轻混匀并室温孵育 5 min; 用 50 μ L 不含血清培养基分别稀释 0.5 μ L (20 μ mol) 的 miR-877-3p mimics、miR-877-3p inhibitor、control 存储液, 轻轻混匀, 室温孵育 5 min; 将稀释后的转染试剂 siPORTTM 与稀释后的 miR-877-3p mimics、

inhibitor、control 轻轻混匀, 静置后分别加入含有 BMSCs 的 96 孔板, 置于 37 $^{\circ}$ C 的 5% CO₂ 培养箱中培养。分别采用 CCK-8 法和细胞计数法检测 BMSCs 的增殖能力。

1.3 统计学分析

采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs 鉴定

细胞表面抗原流式检测结果显示, 间充质来源干细胞表面标志物 Sca-1 和 CD90 表达率分别为 88.4% 和 90.3%, 而非间充质来源干细胞表面标志物 CD45 和 CD34 的表达率分别为 4.9% 和 0.3% (图 1)。

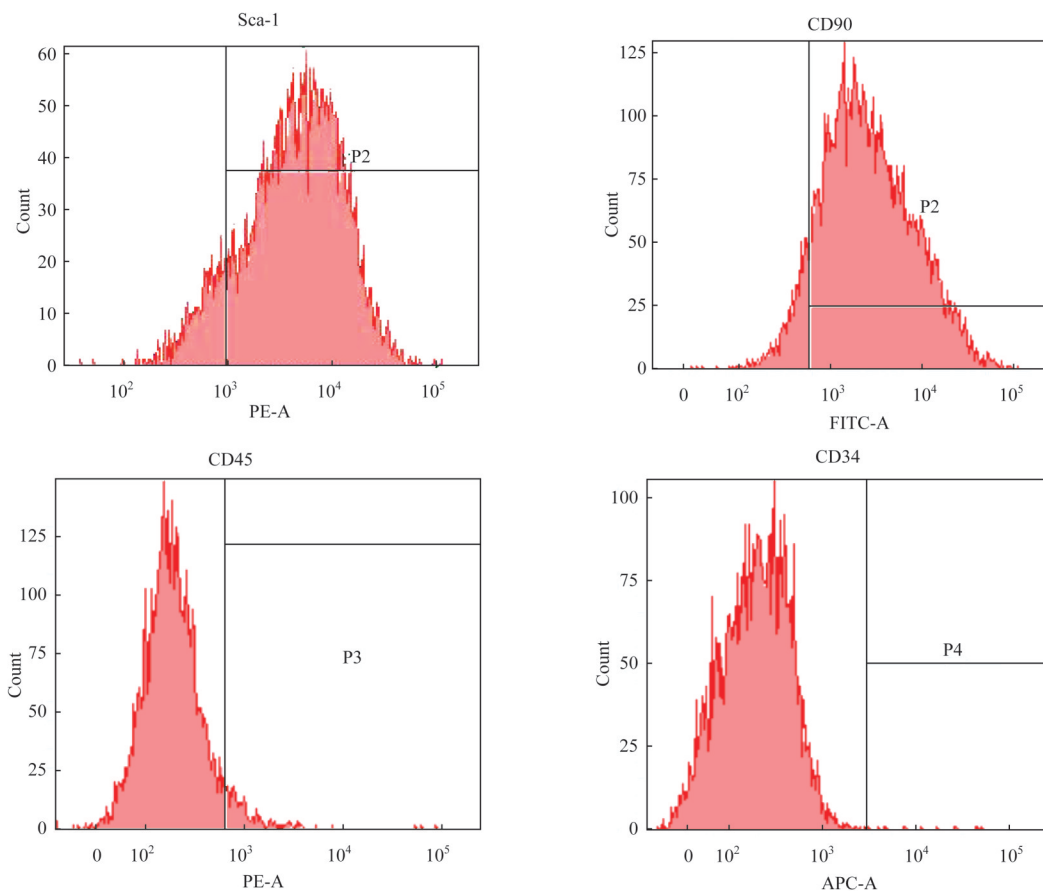


图1 BMSCs流式细胞鉴定

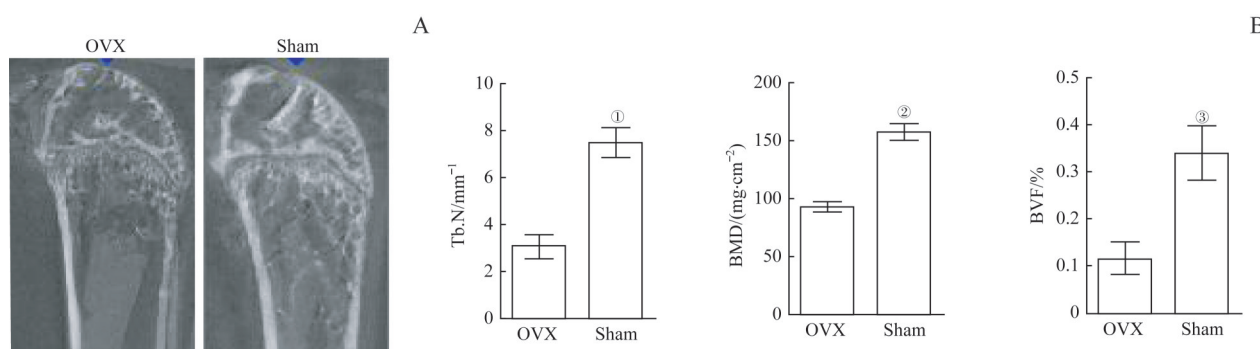
Fig 1 Flow cytometry analysis of BMSCs

2.2 血清雌激素水平的比较

术后 8 周, Sham 组血清雌激素水平为 (32.49 \pm 3.17) pg/mL, 显著高于 OVX 组的 (8.89 \pm 1.13) pg/mL, 差异具有统计学意义 ($P=0.002$)。

2.3 骨参数的比较

术后 2 个月, micro-CT 骨参数检测结果 (图 2) 显示, Sham 组 BVF、Tb.N、BMD 均明显高于 OVX 组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。



Note: A. Micro-CT imaging features of femurs in the OVX group (left) and Sham group (right). B. Comparison of bone parameters between the OVX group and Sham group. ^① $P=0.006$, ^② $P=0.002$, ^③ $P=0.034$, compared with the OVX group.

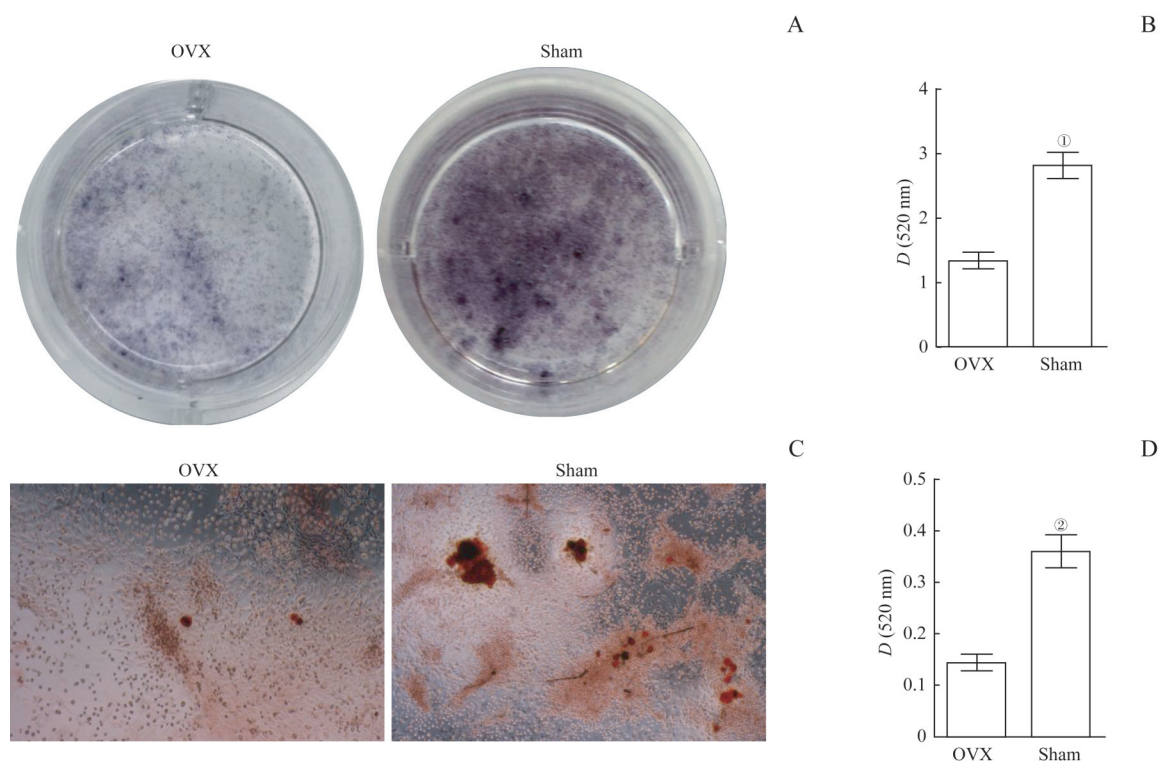
图2 2组小鼠股骨micro-CT影像学表现及骨参数比较

Fig 2 Comparison of micro-CT imaging features of femurs and bone parameters between the two groups

2.4 BMSCs成骨分化及成脂分化鉴定

BMSCs经过成骨诱导液培养7 d后, ALP染色(图3A)及定量检测(图3B)结果显示, OVX组ALP活性低于Sham组($P=0.004$)。BMSCs经过成骨诱导液培养

21 d后, 经茜素红染色, 显微镜下可见橘红色钙盐沉淀, Sham组橘红色钙化结节多于OVX组(图3C); 定量检测结果(图3D)显示Sham组吸光度明显高于OVX组($P=0.005$)。



Note: A. ALP staining of the OVX group and Sham group. B. Quantitatively analysis of ALP activity. C. Bone-induced calcified nodules of the OVX group and Sham group. D. Comparison of the absorbance values of BMSCs in the two groups after alizarin red staining ($\times 100$). ^① $P=0.004$, ^② $P=0.005$, compared with the OVX group.

图3 2组BMSCs成骨能力比较

Fig 3 Comparison of osteogenic ability of BMSCs between the two groups

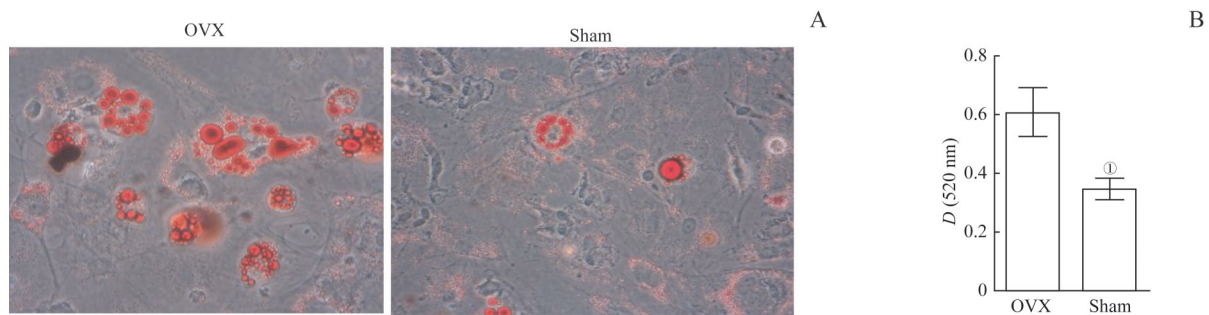
BMSCs成脂诱导14 d后, 经油红O染色, 显微镜下可见成串脂滴(图4A)。定量检测结果(图4B)显示, OVX组吸光度明显高于Sham组($P=0.042$)。

Real-time PCR检测结果(图5)显示, OVX组BMSCs成骨基因*Runx2*的相对表达量低于Sham组, OVX组BMSCs成脂基因*PPAR γ 2*的相对表达量高于Sham组,

差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.5 2组BMSCs增殖能力比较

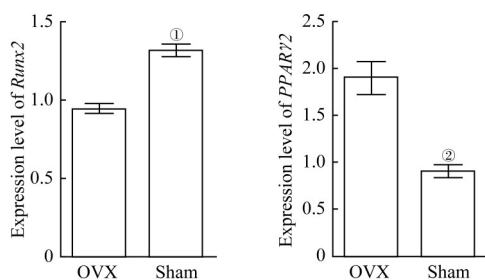
连续7 d采用CCK-8法检测2组BMSCs的增殖能力, 结果(图6A)显示, Sham组BMSCs与OVX组BMSCs增殖能力从第4日开始逐步显现差异, Sham组BMSCs的



Note: A. Lipid drops of the OVX group and Sham group. B. Comparison of the absorbance values of BMSCs in the two groups after Oil red O staining ($\times 100$). ^① $P=0.042$, compared with the OVX group.

图4 2组BMSCs成脂能力比较

Fig 4 Comparison of adipogenic ability of BMSCs between the two groups

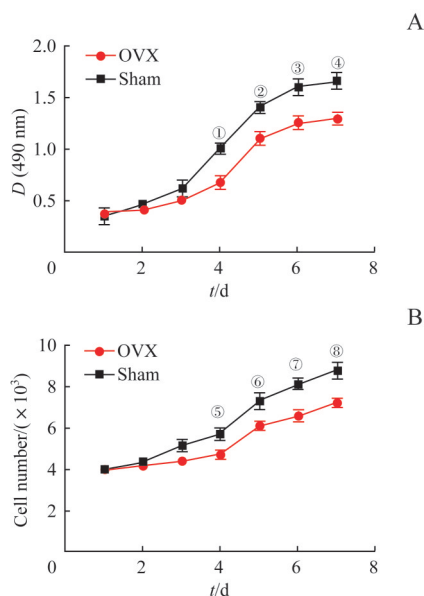


Note: Comparison of *Runx2* and *PPARγ2* mRNA in the two groups. ^① $P=0.002$, ^② $P=0.005$, compared with the OVX group.

图5 2组小鼠BMSCs *Runx2* and *PPARγ2* 表达量比较

Fig 5 Comparison of expression levels of *Runx2* and *PPARγ2* in BMSCs between the two groups

增殖能力显著高于OVX组(均 $P<0.05$)。同样,连续7 d细胞计数结果(图6B)显示,Sham组BMSCs的增殖能力也是从第4日开始,显著高于OVX组(均 $P<0.05$)。



Note: A. Detection of BMSCs proliferation by CCK-8 method. B. Detection of BMSCs proliferation by cell count method. ^① $P=0.013$, ^② $P=0.014$, ^③ $P=0.024$, ^④ $P=0.022$, ^⑤ $P=0.040$, ^⑥ $P=0.040$, ^⑦ $P=0.015$, ^⑧ $P=0.025$, compared with the OVX group.

图6 2组BMSCs增殖能力比较

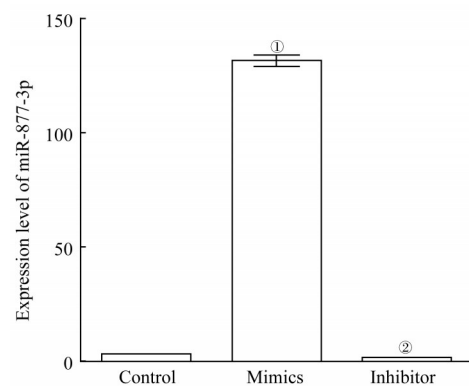
Fig 6 Comparison of proliferation ability of BMSCs between the two groups

2.6 2组miR-877-3p表达量的比较

Real-time PCR检测OVX组和Sham组BMSCs miR-877-3p的表达水平,结果显示OVX组BMSCs miR-877-3p相对表达量(0.23 ± 0.04)明显高于Sham组(0.06 ± 0.02),差异具有统计学意义($P=0.018$)。

2.7 转染效率检测

将BMSCs转染miR-877-3p mimics后,miR-877-3p的相对表达量显著上升;转染miR-877-3p inhibitor后,miR-877-3p的表达显著下降。该结果证实转染有效(图7)。



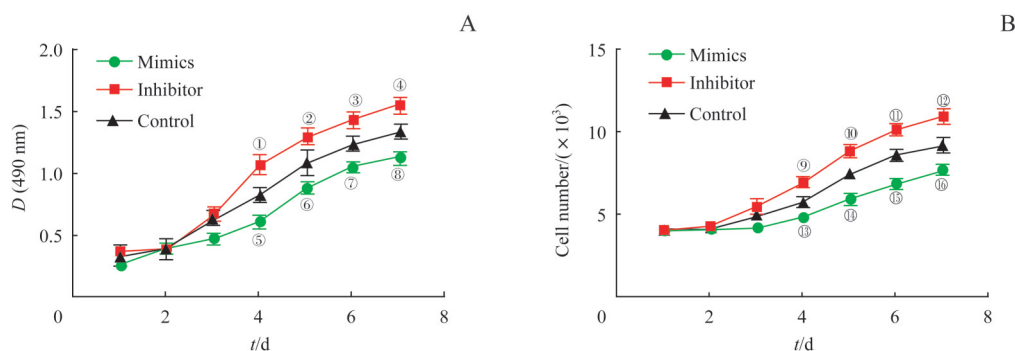
Note: ^① $P=0.009$, ^② $P=0.003$, compared with the control group.

图7 转染后BMSCs中miR-877-3p的相对表达量

Fig 7 Expression of miR-877-3p in BMSCs after transfection

2.8 转染miR-877-3p后BMSCs增殖能力变化

转染miR-877-3p后通过CCK-8法(图8A)和细胞计数(图8B)检测各组BMSCs的增殖能力,均发现各组BMSCs增殖能力从第4日开始逐步显现差异。miR-877-3p过表达组BMSCs增殖能力显著低于对照组,而miR-877-3p抑制组BMSCs的增殖能力显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。



Note: A. Detection of BMSCs proliferation by CCK-8 method. B. Detection of BMSCs proliferation by cell count method. ① $P=0.048$, ② $P=0.045$, ③ $P=0.021$, ④ $P=0.032$, ⑤ $P=0.043$, ⑥ $P=0.040$, ⑦ $P=0.032$, ⑧ $P=0.045$, ⑨ $P=0.047$, ⑩ $P=0.018$, ⑪ $P=0.048$, ⑫ $P=0.043$, ⑬ $P=0.042$, ⑭ $P=0.019$, ⑮ $P=0.024$, ⑯ $P=0.044$, compared with the control group.

图8 转染 miR-877-3p 后各组 BMSCs 增殖能力比较

Fig 8 Comparison of proliferation ability of BMSCs in the groups after transfection of miR-877-3p

3 讨论

雌激素缺乏在骨质疏松症的发生及发展中起着重要作用。绝经后骨质疏松症是女性最常见的疾病之一。伴随年龄增加,女性体内雌激素水平降低,骨质破坏逐渐增加。绝经期后女性的 BVF、Tb.N、BMD 等骨参数指标较绝经前明显降低。研究^[11]发现,雌激素影响体内成骨细胞的形成与破骨细胞的破坏,进而调控骨的破坏与重建。BMSCs 具有增殖和多向分化的潜能,在一定条件下能够分化为成骨细胞、成软骨细胞等,从而对体内骨平衡稳态有着重要的调控作用^[12]。近年来,研究人员^[13]发现,miRNA 因其特有的转录后调控作用,在绝经后骨质疏松症的发生及发展过程中产生了较大影响。本研究构建小鼠雌激素缺乏所致的骨质疏松症模型,比较来源于骨质疏松症小鼠的 BMSCs 与假手术组的 BMSCs 中 miR-877-3p 的表达情况;并通过上调(下调) BMSCs 中 miR-877-3p 的表达,观察 miR-877-3p 是否能够调控 BMSCs 的增殖,进而影响雌激素缺乏导致的骨质疏松症。

本实验发现,OVX 组小鼠行卵巢摘除术 8 周后,雌激素水平较假手术组明显降低, BVF、Tb.N、BMD 均下降,与 Shuai 等^[14]研究结果一致。BMSCs 作为成骨细胞的前体细胞,在骨质疏松症的发病过程中有重要作用。骨质疏松症与 BMSCs 相互影响的研究大多集中在骨质疏松症环境下 BMSCs 多向分化能力的生物学特性改变;而关于来源于骨质疏松症机体 BMSCs 增殖能力改变的分子机制,研究较少。Tan 等^[15]发现,TAZ 能够通过 PI3K/Akt 通路促进 BMSCs 的成骨分化。Qi 等^[16]发现,来源于骨质疏松症病理环境下的 BMSCs 成骨能力较弱,骨再生与改建能力降低;但自噬能够保护 BMSCs 的成骨能力,进而减少骨质疏松症的发生。Wang 等^[17]发现,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding

oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体的激活能够抑制 BMSCs 的成骨能力,而 BMSCs 的成脂能力却明显提升,进而导致骨质疏松症的发生。本实验发现,来源于卵巢摘除术所致的骨质疏松症小鼠模型的 BMSCs 经成骨诱导后,成骨能力低于假手术组,而成脂能力却高于假手术组,与上述相关研究结果一致。来源于骨质疏松症小鼠的 BMSCs 增殖能力较假手术组弱,说明在骨质疏松症的发病过程中,可能存在某些分子影响 BMSCs 的增殖能力。miRNA 是多种生理和病理过程的重要调节因子,并可能通过影响成骨细胞分化,在维持骨稳态中发挥关键作用^[18]。Wang 等^[10]研究发现,miR-877-3p 能够靶向调控 Smad7 的表达,进而调控肌纤维细胞的分化。有研究^[19]指出,在转化生长因子 β_1 诱导的成骨细胞分化过程中,miR-877-3p 参与了成骨细胞前体细胞系 MC3T3-E1 成骨分化的过程。本研究发现,OVX 组 BMSCs 中 miR-877-3p 表达水平高于假手术组,说明雌激素缺乏可能导致 BMSCs 中 miR-877-3p 表达升高,进而对 BMSCs 的增殖能力产生影响,导致骨质疏松症的发生。Li 等^[20]在膀胱癌的肿瘤抑制基因 *p16* 的启动子位点上发现了 miR-877-3p 的结合位点,通过高表达 miR-877-3p,能够增加 *p16* 的表达,抑制膀胱癌细胞的增殖,提示 miR-877-3p 可能参与细胞增殖能力调控。Xu 等^[21]发现,miR-877-3p 负调控 STARD13,进而调控胰腺癌细胞的增殖能力,影响胰腺癌的进展。本研究得到相似结果:OVX 组 BMSCs 中 miR-877-3p 表达升高, BMSCs 增殖能力降低;体外下调 miR-877-3p 后, BMSCs 的增殖能力有一定程度的升高。

综上,本研究发现,在雌激素缺乏导致的骨质疏松症病理环境下, BMSC 中 miR-877-3p 表达升高,抑制了 BMSC 的增殖,但其涉及的相关靶基因调控机制有待进一步探索。

参·考·文·献

- [1] Pavel OR, Popescu M, Novac L, et al. Postmenopausal osteoporosis: clinical, biological and histopathological aspects[J]. Romanian J Morphol Embryol, 2016, 57(1): 121-130.
- [2] Moskaleva EY, Semochkina YP, Shuvatova VG, et al. Mesenchymal stem cells from mouse adipose tissue stimulate tumor growth[J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 167(1): 145-149.
- [3] Shuai Y, Yang R, Mu R, et al. MiR-199a-3p mediates the adipogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating KDM6A/WNT signaling[J]. Life Sci, 2019, 220: 84-91.
- [4] Mortada I, Mortada R. Epigenetic changes in mesenchymal stem cells differentiation[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(2): 114-118.
- [5] Zheng XD, Yu Y, Shao BY, et al. Osteole improves therapy for osteoporosis through increasing autophagy of mesenchymal stem cells[J]. Exp Anim, 2019, 68(4): 453-463.
- [6] Shao BY, Liao L, Yu Y, et al. Estrogen preserves Fas ligand levels by inhibiting microRNA-181a in bone marrow-derived mesenchymal stem cells to maintain bone remodeling balance[J]. FASEB J, 2015, 29(9): 3935-3944.
- [7] Yu Y, Liao L, Shao BY, et al. Knockdown of microRNA Let-7a improves the functionality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in immunotherapy[J]. Mol Ther, 2017, 25(2): 480-493.
- [8] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(d1): D155-D162.
- [9] Ritchie W. microRNA target prediction[J]. Methods Mol Biol Clifton N J, 2017, 1513: 193-200.
- [10] Wang C, Gu S, Cao H, et al. miR-877-3p targets Smad7 and is associated with myofibroblast differentiation and bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30122.
- [11] Zablotti A, Dakischew O, Trinkaus K, et al. Regulation of acetylcholine receptors during differentiation of bone mesenchymal stem cells harvested from human rearing debris[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(1): 119-126.
- [12] Li Y, Feng C, Gao M, et al. MicroRNA-92b-5p modulates melatonin-mediated osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting ICAM-1[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 6140-6153.
- [13] Chen R, Qiu H, Tong Y, et al. MiRNA-19a-3p alleviates the progression of osteoporosis by targeting HDAC4 to promote the osteogenic differentiation of hMSCs[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(3): 666-672.
- [14] Shuai Y, Liao L, Su X, et al. Melatonin treatment improves mesenchymal stem cells therapy by preserving stemness during long-term *in vitro* expansion[J]. Theranostics, 2016, 6(11): 1899-1917.
- [15] Tan FZ, Dai HL. TAZ accelerates osteogenesis differentiation of mesenchymal stem cells *via* targeting PI3K/Akt [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3 Suppl): 81-88.
- [16] Qi M, Zhang L, Ma Y, et al. Autophagy maintains the function of bone marrow mesenchymal stem cells to prevent estrogen deficiency-induced osteoporosis[J]. Theranostics, 2017, 7(18): 4498-4516.
- [17] Wang L, Chen K, Wan X, et al. NLRP3 inflammasome activation in mesenchymal stem cells inhibits osteogenic differentiation and enhances adipogenic differentiation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(4): 871-877.
- [18] Xie Y, Chen Y, Zhang L, et al. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(5): 1033-1041.
- [19] He G, Chen J, Huang D. miR-877-3p promotes TGF- β 1-induced osteoblast differentiation of MC3T3-E1 cells by targeting Smad7[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 312-319.
- [20] Li S, Zhu Y, Liang Z, et al. Up-regulation of p16 by miR-877-3p inhibits proliferation of bladder cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 51773-51783.
- [21] Xu X, Zheng S. MiR-887-3p negatively regulates STARD13 and promotes pancreatic cancer progression[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6137-6147.

[收稿日期] 2020-10-20

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

上海交通大学附属胸科医院方文涛教授团队发布国际首个胸腺肿瘤
术后复发预测模型

上海交通大学附属胸科医院胸外科方文涛教授领衔的中国胸腺肿瘤协作组 (ChART) 研究团队在国际肺癌研究协会 (ISLAC) 的官方期刊、胸部肿瘤领域国际权威学术杂志 *Journal of Thoracic Oncology* 上发表了最新研究成果 “A recurrence predictive model for thymic tumors and its implication for postoperative management: a Chinese Alliance for Research in Thymomas Database Study”。此项研究成果首次以中国人群为分析基础, 提出了国际首个胸腺肿瘤的复发预测模型及其对预后长期管理的意义, 为我国乃至全球胸腺肿瘤患者的管理模式提供了有力的临床指导与建议。同时, 这一研究结果有望改变国际上胸腺肿瘤领域的诊疗指南, 为术后辅助治疗临床试验设计, 尤其是入组对象选择和辅助治疗方式选择等提供重要的理论基础。