•短篇论著•

移植沉默 miR-214 的骨髓间充质干细胞对大鼠肝纤维化的影响

吴振兴　夏青青

【摘要】 **目的**　研究沉默 miR-214 的骨髓间充质干细胞（BMSC）移植对大鼠肝纤维化的影响，并探讨相关作用机制。**方法**　将 50 只肝纤维化大鼠随机分为 4 组，分别设为 PBS 组（门静脉注射 0.5 mL PBS）、BMSC 组（门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个 BMSC 的 PBS）、miR-214 NC 组（门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个转染 pcDNA3.1-NC 的 BMSC 的 PBS）和 miR-214 inhibitor 组（门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个转染 pcDNA3.1-miR-214 inhibitor 的 BMSC 的 PBS）。采用实时荧光定量 PCR 法检测各组 BMSC 中 miR-214 的相对表达量。采用 Masson 染色法观察各组肝纤维化情况。采用蛋白质印迹法检测各组肝组织中转化生长因子 -β1（TGF-β1）、p38 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和磷酸化 -p38 MAPK（p-p38 MAPK）的蛋白表达水平。**结果**　与 PBS 组比较，BMSC 组血清 ALT、AST 的表达水平，以及肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平和 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值均较低，差异均有统计学意义（P 均＜0.05）。与 BMSC 组和 miR-214 NC 组比较，miR-214 inhibitor 组血清 ALT、AST 的表达水平，以及肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平和 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值均较低，差异均有统计学意义（P 均＜0.05）。BMSC 组与 miR-214 NC 组血清 ALT、AST 的表达水平，以及肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平和 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值的差异均无统计学意义（P 均＞0.05）。**结论**　移植沉默 miR-214 的 BMSC 可以抑制大鼠肝纤维化，这可能与其调控 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路有关。

【关键词】 miR-214；骨髓间充质干细胞；肝纤维化

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 013

肝纤维化是一种可逆性损伤，是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经阶段，也是原发性肝癌的一种前期预兆[1]。骨髓间充质干细胞（BMSC）在不同诱因下可在体内外分化为神经细胞、脂肪细胞、成骨细胞和肝样细胞。动物实验结果表明，BMSC 移植在肝纤维化治疗中具有一定效果，但其机制尚未明确[2]。Yang 等[3] 的研究指出，BMSC 经 miR-214 抑制物转染后，其细胞培养上清可提高同种异体 BMSC 在急性肝衰竭大鼠中的治疗潜力，这提示 miR-214 可能在一定程度上影响 BMSC 的治疗效果。本研究通过构建 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型，研究移植沉默 miR-214 的 BMSC 对其的治疗作用，并探讨相关作用机制。

1　材料与方法

1.1　实验动物和细胞株

选取 50 只 9 月龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量为 390～410 g，均购自上海睿太莫斯生物科技有限公司。大鼠第 3 代 BMSC 细胞株购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2　BMSC 鉴定

选取第 3 代 BMSC，在 DMi8-M 倒置荧光显微镜（购自德国 Leica 公司）下观察细胞形态。经 0.25% 胰蛋白酶消化、离心后，制成细胞密度为 1×10^6 个 /mL 的单细胞悬液。取 100 μL 单细胞悬液，加入无菌 EP 管，根据流式多因子检测试剂盒操作

基金项目：台州市科技计划项目（22ywa30）

作者单位：318020　台州市第一人民医院消化内科（吴振兴），检验科（夏青青）

要求加入抗大鼠 CD29、CD34、CD44、CD45 单克隆抗体（各 2 μL，均购自美国 Gibco 公司），充分振荡，4 ℃孵育 20 min，使用流式细胞仪鉴定 BMSC 表面特异性标志物。

1.3　BMSC 转染

选取第 3 代 BMSC，经 0.25% 胰蛋白酶消化、离心后，置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基内重悬细胞，调整细胞密度为 1×10^5 个 /mL，重新接种至 6 孔板，待细胞再次融合至 70% 时，参照 Lipofactamine^{TM} 3000 试剂盒（购自上海吉玛制药技术有限公司）说明书进行细胞转染。构建 miR-214 沉默 RNA 重组真核载体 pcDNA3.1-miR-214 inhibitor 和阴性对照载体 pcDNA3.1-NC，并转染至 BMSC，分别设为沉默组、阴性对照组，另取不作处理的 BMSC 设为空白对照组。3 组均设 5 个复孔，37 ℃、5% CO_2 培养 6 h 后更换为含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基，继续培养至 48 h。

1.4　BMSC 中 miR-214 表达水平的检测

采用实时荧光定量 PCR 法检测各组 BMSC 中 miR-214 的相对表达量。取沉默组、阴性对照组、空白对照组细胞，经 PBS 洗涤，采用 TRIzal 法提取细胞总 RNA，测定总 RNA 的浓度和纯度后，使用反转录试剂盒得到对应的 cRNA。使用 StepOne^{TM} Puls 荧光定量 PCR 仪（购自美国 ABI 公司），反应条件为：95 ℃预变性 6 min；95 ℃变性 20 s，60 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 20 s，共计 40 个循环。以 U6 作为内参，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法分析 miR-214 的相对表达量。实验所用引物见表 1。

表 1　引物序列

引物名称	序列
miR-214	正向：5'-TGCATGTCGTGTGCACGTTGCACG-3'
	反向：5'-CTCGTGCACGCCATGTGCGTGTGC-3'
U6	正向：5'-AGCTTGTAAGCGTGTGTGCAACAC-3'
	反向：5'-GTGACGTCACACGGCCGTGCACAC-3'

1.5　构建肝纤维化大鼠模型

50 只大鼠饲养 1 周后，在大鼠背部皮下注射体积分数为 30% 的 CCl_4 花生油溶液（剂量为 3 mL/kg），每周注射 2 次，连续 8 周，每周称重后调节注射剂量。注射 8 周后将 50 只大鼠随机分为 PBS 组（12 只）、BMSC 组（12 只）、miR-214 NC 组（13 只）和 miR-214 inhibitor 组（13 只），处死后观察大鼠肝纤维化情况，实验结束剔除建模失败及移植 BMSC 后死亡大鼠的数据。最终各组均纳入 10 只大鼠。

1.6　干预方式

选取第 3 代 BMSC，在注射前 48 h，掺入 BrdU 并使其终浓度为 10 μmol/L。PBS 组经门静脉注射 0.5 mL PBS，BMSC 组经门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个 BMSC 的 PBS，miR-214 NC 组经门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个转染 pcDNA3.1-NC 的 BMSC 的 PBS，miR-214 inhibitor 组经门静脉注射 0.5 mL 含有 2×10^6 个转染 pcDNA3.1-miR-214 inhibitor 的 BMSC 的 PBS。使用无菌棉签压迫止血 5 min，均为一次性注射。

1.7　组织取材

移植 3 周后，腹腔注射戊巴比妥钠麻醉大鼠，取腹主动脉血 5 mL，离心后冷冻保存；血液采集完毕后，采用颈椎脱臼法处死大鼠，迅速解剖，分离肝脏，切取 4 mm 左右厚度的肝组织，使用 4% 多聚甲醛固定，用于免疫组织化学染色及 Masson 染色，其余组织迅速保存于液氮中待测。

1.8　大鼠肝功能指标检测

取 1.7 小节中冷冻保存的血清，使用 Mindray BS-180 全自动生物化学分析仪（购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）检测 ALT 和 AST 的表达水平，严格按照 ALT、AST 检测试剂盒（均购自上海瑞番生物科技有限公司）说明书操作。

1.9　BMSC 定植情况检测

采用免疫组织化学染色法检测 BMSC 的定植情况。取经 4% 多聚甲醛固定 48 h 的肝脏组织，用冷冻切片机切片（厚度约 10 μm），灭活内源性过氧化物酶后经 HCl 处理使 DNA 变性；脱除 HCl，加入硼酸缓冲液在室温条件下中和反应 10 min，PBS 充分冲洗，5% BSA 封闭液封闭 20 min，滴加鼠抗 BrdU 多克隆抗体（1 ∶ 100），4 ℃过夜，PBS 充分冲洗，滴加山羊抗兔 IgG，37 ℃孵育 20 min，PBS 充分冲洗，DAB 显色试剂盒显色 15 min，苏木精复染，经二甲苯透明后封片。荧光显微镜下观察细胞，细胞核呈棕黄色为阳性细胞。

1.10　BMSC 分化情况检测

采用免疫组织化学双重染色法检测 BMSC 的分化情况。肝脏组织切片后滴加鼠抗 BrdU 多克隆抗体（1 ∶ 100），4 ℃过夜，PBS 充分冲洗，一抗为兔抗大鼠 BrdU 抗体、山羊抗兔 Alb 抗体，二抗为山羊抗兔 FITC 标记抗体及兔抗羊 RITC 标记抗

体。按照说明书设计检测步骤,荧光显微镜下观察，在同一视野用 2 种荧光拍照后叠加图片观察 BrdU、Alb 共表达情况。

1.11 肝星状细胞凋亡情况检测

采用 TUNEL 和 α-SMA 免疫组织化学双重染色法检测肝星状细胞的凋亡情况。肝组织切片后，灭活内源性过氧化物酶，经 HCl 处理使 DNA 变性，蛋白酶 K 消化 10 min；加入标记缓冲液与标记液，37 ℃标记 2 h；加入生物素标记抗地高辛抗体，37 ℃反应 30 min；加入 SABC，37 ℃反应 60 min；NBT/BCIP 显色 20～60 min,血清封闭,α-SMA 染色，脱水，透明后封片，显微镜下观察并计数。

1.12 各组肝纤维化程度检测

采用 Masson 染色法观察各组的肝纤维化程度。取 1.7 小节中的肝组织，经石蜡包埋、切片、常规脱蜡，苏木精染液染色 10 min，蒸馏水漂洗；1% 盐酸分化液分化 5 s，蒸馏水冲洗；Masson 染色液染色 10 min，蒸馏水漂洗；0.2% 冰醋酸溶液浸洗 2 min，1% 磷钼酸溶液浸洗 4 min；苯胺蓝染色液复染；置于 0.2% 冰醋酸溶液；无水乙醇脱水，二甲苯透明，树胶封片后，经光学显微镜观察肝纤维化程度。根据《肝纤维化诊断及治疗共识（2019 年）》判断肝纤维化分期[4]：0 期指无纤维化；Ⅰ期指汇管区扩大，局限窦周与小叶纤维化；Ⅱ期指汇管区纤维化，形成少量纤维间隔；Ⅲ期指形成大量纤维间隔，小叶结构紊乱;Ⅳ期指早期肝硬化。

1.13 肝组织中 TGF-β1、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 的蛋白表达水平检测

采用蛋白质印迹法检测肝组织中转化生长因子 -β1（TGF-β1）、p38 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和磷酸化 -p38 MAPK（p-p38 MAPK）蛋白的表达水平。取 100 mg 保存于液氮的肝组织，加入 RIPA 裂解液，研磨后匀浆，移至离心管，置于冰上，离心取上清液，采用 BCA 法测定蛋白含量。取 50 μg 蛋白样本按 1 ：5 比例与上样缓冲液混合，置于沸水 5 min，离心取上清液，经 TY-80 型电泳仪（购自南京普阳科学仪器研究所）电泳后湿转至硝酸纤维素膜，脱脂牛奶封闭 2 h，加入兔抗大鼠 TGF-β1、p38 MAPK、p-p38 MAPK 一抗（1 ：500，购自美国 Abcam 公司），4 ℃摇床孵育过夜，加入山羊抗兔 IgG 二抗（1 ：2 000，购自美国 Abcam 公司），室温摇床孵育 2 h，TBST 洗涤 3 次，置于暗室内显影，使用 Gene GENIUS 凝胶成像系统（购自英国 Syngene 公司）扫描后，分析灰度值，计算 TGF-β1、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白的相对表达量及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 比值。

1.14 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，2 组间比较采用 LSD-*t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSC 的形态观察及表面特异性标志物鉴定

经倒置显微镜观察，结果显示第 3 代 BMSC 呈梭形、圆形或多角形，排列紧密，部分成团，折光性强；传代后细胞生长与扩增能力旺盛，传代过程中细胞贴壁生长，至第 7 天融合度＞80%，呈长梭形。流式细胞仪检测结果显示，BMSC 表面 CD29 和 CD44 的表达率均＞95%，而 CD34 和 CD45 为阴性表达。

2.2 BMSC 中 miR-214 的表达水平

转染后，沉默组的 miR-214 相对表达量为 0.41±0.02，低于空白对照组（1.12±0.08）和阴性对照组（1.07±0.07），差异均有统计学意义（*P* 均＜0.05）。空白对照组与阴性对照组的 miR-214 相对表达量差异无统计学意义（*P*＞0.05）。

2.3 各组肝功能指标比较

与 PBS 组比较，BMSC 组血清 ALT、AST 的表达水平较低，差异均有统计学意义（*P* 均＜0.05）；与 BMSC 组和 miR-214-NC 组比较，miR-214 inhibitor 组血清 ALT、AST 的表达水平较低，差异均有统计学意义（*P* 均＜0.05）。BMSC 组与 miR-214 NC 组血清 ALT、AST 的表达水平差异无统计学意义（*P*＞0.05）。见表 2。

表 2 各组血清 ALT、AST 的表达水平比较

组别	例数	ALT/U•L^{-1}	AST/U•L^{-1}
PBS 组	10	572.10±68.70	126.57±36.91
BMSC 组	10	289.74±35.50^{a}	82.31±12.42^{a}
miR-214 NC 组	10	293.45±40.18	84.76±11.95
miR-214 inhibitor 组	10	103.04±21.13^{bc}	65.42±7.19^{bc}
F 值		185.933	15.802
P 值		＜0.001	＜0.001

注：与PBS组比较，$^{a}P<0.05$；与BMSC组比较，$^{b}P<0.05$；与miR-214 NC组比较，$^{c}P<0.05$

2.4　肝组织中 BMSC 的定植情况

在荧光显微镜下观察肝组织切片，结果显示在 BMSC 组、miR-214 inhibitor 组和 miR-214 NC 组中均可见 BrdU 标记的阳性细胞，该细胞呈圆形，灶状分布，细胞核呈棕黄色，这提示局部移植的 BMSC 可在肝组织定植。

2.5　肝组织中 BMSC 的分化情况

在荧光显微镜下观察肝组织切片，结果显示 BrdU 标记的阳性细胞呈灶状分布，Alb 标记的阳性细胞呈片状弥漫性分布。将 BrdU 及 Alb 标记的图片叠加后可观察到部分共表达 BrdU 和 Alb 细胞，其中部分细胞呈圆形，与肝细胞形状相似，这提示局部移植的 BMSC 可分化为有功能的肝细胞。

2.6　各组肝星状细胞凋亡率比较

BMSC 组肝星状细胞的凋亡率为（1.73±0.57）%，高于 PBS 组 [（1.24±0.35）%]，差异有统计学意义（$P<0.05$）。miR-214 inhibitor 组肝星状细胞的凋亡率为（2.59±0.57）%，高于 BMSC 组和 miR-214 NC 组 [（1.75±0.62）%]，差异均有统计学意义（P 均<0.05）。BMSC 组与 miR-214 NC 组肝星状细胞的凋亡率差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.7　各组肝纤维化程度比较

Masson 染色结果显示，PBS 组细胞排列紊乱，细胞间隙存在明显脂肪变性，出现胶原纤维组织增生，肝小叶异常增生形成假小叶；BMSC 组和 miR-214 NC 组细胞排列紊乱情况有所改善，细胞间隙存在少量脂肪变性，纤维组织增生及假小叶形成均有所减少；miR-214 inhibitor 组细胞排列紊乱情况进一步改善，未发现脂肪填充，有少量纤维组织增生及假小叶形成。见表 3、图 1。

表 3　各组肝纤维化程度比较 / 例

组别	例数	0 期	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
PBS 组	10	0	0	1	9	0
BMSC 组	10	0	8	2	0	0
miR-214 NC 组	10	0	8	2	0	0
miR-214 inhibitor 组	10	0	5	5	0	0

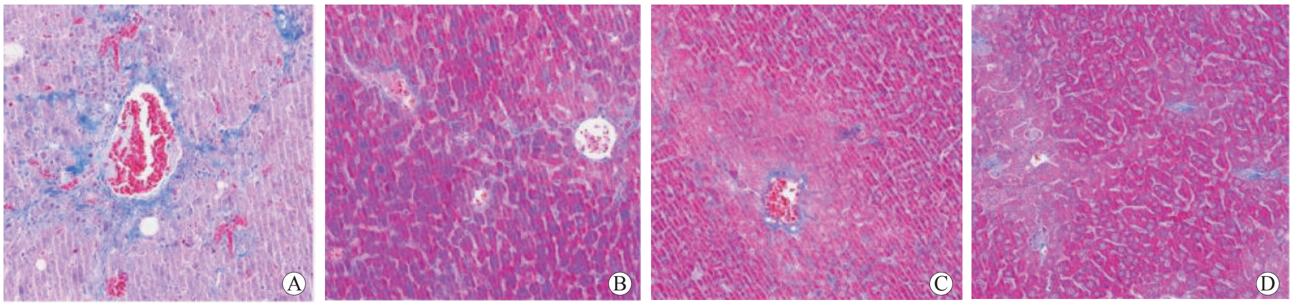

图 1　各组肝纤维化病理图　Masson 染色　×200　**A**　PBS 组　**B**　BMSC 组　**C**　miR-214 NC 组　**D**　miR-214 inhibitor 组

2.8　各组肝组织中 TGF-β1 蛋白表达水平及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 比值比较

与 PBS 组比较，BMSC 组肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平及 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值较低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与 BMSC 组和 miR-214 NC 组比较，miR-214 inhibitor 组肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平及 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值较低，差异均有统计学意义（P 均<0.05）。BMSC 组与 miR-214 NC 组肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平及 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值的差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4、图 2。

3　讨论

肝纤维化是由多种病因及慢性刺激导致的肝内结缔组织异常增生 [5]。目前认为其发病机制主要是肝脏中细胞外基质合成与分解失衡，致其大量沉积于肝脏，形成纤维化 [6]。寻找有效的药物和治疗手段遏制并逆转肝纤维化过程，对于临床治疗慢性肝病及预防肝硬化具有重要意义。BMSC 是成体多功能干细胞，拥有多向分化和自我更新的能力，在修复组织损伤中发挥重要作用，可抑制肝星状

表 4　各组肝组织中 TGF-β1 蛋白的相对表达量及 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值比较

组别	例数	TGF-β1	p-p38 MAPK/p38 MAPK
PBS 组	10	0.61±0.06	0.97±0.07
BMSC 组	10	0.52±0.04^{a}	0.51±0.04^{a}
miR-214 NC 组	10	0.50±0.04	0.50±0.03
miR-214 inhibitor 组	10	0.27±0.03^{bc}	0.24±0.02^{bc}
F 值		108.918	472.650
P 值		<0.001	<0.001

注：与PBS组比较，$^{*}P<0.05$；与BMSC组比较，$^{b}P<0.05$；与miR-214 NC组比较，$^{c}P<0.05$

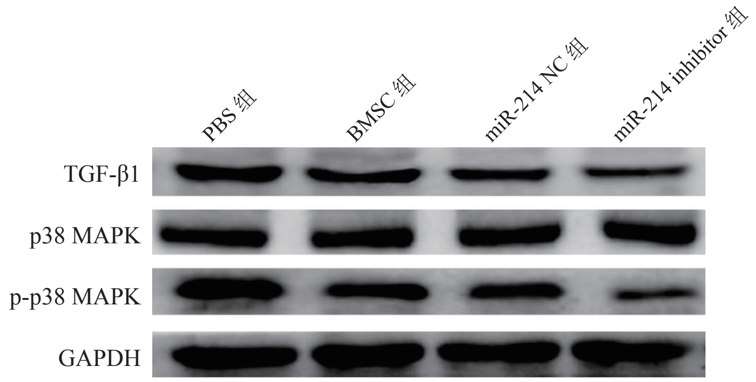

图 2　蛋白质印迹法检测各组肝组织中 TGF-β1、p38 MAPK、p-p38 MAPK 和 p38 MAPK 蛋白的表达水平

细胞激活并诱导其凋亡，分解胶原纤维，分泌损伤修复因子，促进肝细胞再生，从而抑制肝纤维化 [7-8]。

miRNA 是一类内源性非编码短序列 RNA，具有调控基因的作用 [9]。近年来研究发现，miRNA 在 BMSC 增殖、分化、迁移及细胞因子旁分泌等病理、生理过程中起关键作用，并参与调控 BMSC 组织损伤修复过程 [10]。Wang 等 [11] 在研究 BMSC 对 1 型糖尿病成骨分化的作用时发现，miR-214-3p 激动剂 AgomiR-214-3p 可抑制 BMSC 的成骨分化，而 miR-214-3p 抑制剂 AntagomiR-214-3p 则可增强 BMSC 的成骨分化作用，推测 miR-214 可作为 BMSC 成骨分化的关键调节剂。本研究结果显示，与 BMSC 组和 miR-214 NC 组比较，miR-214 inhibitor 组血清 ALT、AST 表达水平较低，且 Masson 染色结果显示 miR-214 inhibitor 组肝细胞排列紊乱情况得到改善，纤维组织增生及假小叶形成减少，这提示移植沉默 miR-214 的 BMSC 可保护肝纤维化大鼠的肝功能，并减轻肝纤维化程度。由此推测，沉默 miR-214 可增强 BMSC 分化为肝细胞的能力，从而抑制肝纤维化的进展。

TGF-β1 是一种多功能的生长因子 [12]。在肝纤维化过程中，TGF-β1 通过调控 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路刺激肝星状细胞活化，使 p38 MAPK 磷酸化，抑制蛋白水解酶合成，导致细胞外基质累积，胶原蛋白合成增加，促进肝星状细胞增殖和迁移，加重肝纤维化程度 [13-14]。Ghafoory 等 [15] 关于小鼠肝损伤的研究表明，TGF-β1 缺乏可减轻小鼠肝纤维化程度。另有研究表明，抑制 TGF-β1/Smads 信号通路可有效防止肝细胞发生上皮 - 间质转化，阻滞肝纤维化进展 [16]。本研究结果显示，与 BMSC 组和 miR-214 NC 组比较，miR-214 inhibitor 组肝组织中 TGF-β1 蛋白的表达水平及 p38 MAPK/p-p38 MAPK 比值较低，这提示移植沉默 miR-214 的 BMSC 对大鼠肝纤维化的抑制作用可能与调控 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路有关。

综上所述，移植沉默 miR-214 的 BMSC 可抑制大鼠肝纤维化，这可能与调控 TGF-β1/p38 MAPK 信号通路有关。本研究仅检测了 TGF-β1、p-p38 MAPK 和 p38 MAPK 的蛋白表达水平，未能完全阐明移植沉默 miR-214 的 BMSC 后对肝纤维化的具体作用机制，在今后的研究中需进一步探索。

参 考 文 献

1　Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, et al. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(2): 96-108.

2 Matsuda T, Takami T, Sasaki R, et al. A canine liver fibrosis model to develop a therapy for liver cirrhosis using cultured bone marrow-derived cells[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(7): 691-703.

3 Yang J, Li R, Zhao D, et al. Downregulation of microRNA-214 improves therapeutic potential of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell by targeting PIM-1 in rats with acute liver failure[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 12887-12903.

4 中华医学会肝病学分会 , 中华医学会消化病学分会 , 中华医学会感染病学分会 . 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J]. 胃肠病学 , 2019, 24(9): 546-556.

5 Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(1): 14-21.

6 Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.

7 Mehrabani D, Khajehahmadi Z, Tajik P, et al. Regenerative effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in thioacetamide-induced liver fibrosis of rats[J]. Arch Razi Inst, 2019, 74(3): 279-286.

8 Sitanggang EJ, Antarianto RD, Jusman SWA, et al. Bone marrow stem cells anti-liver fibrosis potency: inhibition of hepatic stellate cells activity and extracellular matrix deposition[J]. Int J Stem Cells, 2017, 10(1): 69-75.

9 李丹 , 安娜 , 柳璐 , 等 . 缺血性急性肾损伤大鼠 miR-214 介导的 HIF1α、KIM1 信号通路作用机制 [J]. 海南医学院学报 , 2019, 25(24): 1847-1851.

10 Cetin Z, Saygili EI, Görgisen G, et al. Preclinical experimental applications of miRNA loaded BMSC extracellular vesicles[J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(2): 471-501.

11 Wang R, Zhang Y, Jin F, et al. High-glucose-induced miR-214-3p inhibits BMSCs osteogenic differentiation in type 1 diabetes mellitus[J]. Cell Death Discov, 2019, 5: 143.

12 Delaney K, Kasprzycka P, Ciemerych MA, et al. The role of TGF-β1 during skeletal muscle regeneration[J]. Cell Biol Int, 2017, 41(7): 706-715.

13 雷玲 , 闵珺 , 刘锋 , 等 . 黄芪对肝纤维化大鼠肝损伤保护作用及机制研究 [J]. 陕西中医 , 2020, 41(9): 1192-1196.

14 韩云雪 , 李丽梅 , 石洁琼 . 鸡血藤提取物对大鼠纤维化肝细胞中胶原蛋白表达及 TGF-β1/p38MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志 , 2020, 36(21): 2608-2612, 2618.

15 Ghafoory S, Varshney R, Robison T, et al. Platelet TGF-β1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury[J]. Blood Adv, 2018, 2(5): 470-480.

16 Song L, Chen TY, Zhao XJ, et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF-β1/Smads signalling[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(11): 1619-1634.

(收稿日期 : 2022-04-24)

(本文编辑 : 周骏)

(上接第 315 页)

14 Zhang M, Wang W, Li T, et al. Long noncoding RNA SNHG1 predicts a poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80: 73-79.

15 Venkatesh J, Wasson MD, Brown JM, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: Novel points of interaction for strategic attack[J]. Cancer Lett, 2021, 509: 81-88.

16 Pei X, Wang X, Li H. LncRNA SNHG1 regulates the differentiation of Treg cells and affects the immune escape of breast cancer via regulating miR-448/IDO[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118(Pt A): 24-30.

17 李锐 , 祝喜萍 , 宋蕾 . 长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 1 靶向 miR-330 促进胰腺癌细胞吉西他滨耐药作用 [J]. 中华胰腺病杂志 , 2021, 21(5): 359-364.

(收稿日期 : 2022-4-19)

(本文编辑 : 周骏)