

文章编号:1004-7220(2018)03-0285-06

微重力环境下 MicroRNA 调控成骨细胞分化研究进展

张 扬, 张西正

(军事医学科学院 卫生装备研究所, 天津 300161)

摘要: MicroRNA(miRNA)是生物学过程中基因表达的重要调控分子,但 miRNA 在骨组织代谢过程中发挥的重要调控作用尚未完全阐明。综述现阶段 miRNA 在微重力环境下对成骨细胞分化的调控作用,对 miRNA 的调控作用分为正负两类分别进行归纳,重点介绍不同基因的作用机制,并列举在微重力环境下对骨组织代谢有重要影响的一些 miRNA 分子。微重力环境下 miRNA 对骨组织代谢性疾病具有比较重要的调控作用,其相关研究对预防及治疗失重性骨质缺失病症意义重大。

关键词: 微小 RNA; 微重力环境; 成骨细胞; 骨代谢; 调控机制

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI:10.16156/j.1004-7220.2018.03.016

Research Progress on MicroRNA Regulating Osteoblast Differentiation under Microgravity

ZHANG Yang, ZHANG Xizheng

(Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China)

Abstract: MicroRNA (miRNA) is a kind of important gene expression regulatory molecules during biological process, but its regulation mechanism in metabolic process of bone tissues has not been completely clarified. In this review, the regulation of miRNA on osteoblast differentiation in microgravity environment was discussed. The positive and negative regulation of miRNA was summarized, respectively, with focus on introducing the mechanism of different genes. Some miRNA molecules that have important effects on bone metabolism under microgravity were enumerated. MiRNA plays an important role in regulating and controlling bone metabolic diseases in microgravity environment, and its related studies are significant for the prevention and treatment of bone loss induced by weightlessness.

Key words: microRNA(miRNA); microgravity; osteoblasts; bone metabolism; regulation mechanism

MicroRNA(miRNA)广泛存在于真核生物和病毒当中,对生物体 30% 以上的蛋白质编码基因有调控作用^[1-2]。特别是在细胞增殖、分化、代谢等过程中,这样的调控作用就更加明显而且关键^[3-4]。近年来,关于 miRNA 处于微重力环境下调控骨形成和骨代谢的相关课题已成为研究热点。在人类对太

空探索需求迅猛发展的大环境下,微重力环境对宇航员生理的影响备受关注,相关临床研究的需求与日俱增。其中,微重力环境所造成的航天员骨质丢失现象严重影响了太空环境中宇航员的身体健康,增加了宇航员骨折的风险^[5-6]。这一问题已经成为妨碍人类在太空长期停留、生活和探索的最大障

收稿日期:2017-05-08; 修回日期:2017-06-26

基金项目:国家自然科学基金项目(31370942,11432016)

通信作者:张西正,教授,博士研究生导师,E-mail: z84656716@sohu.com

碍。而有关骨代谢途径的研究普遍认为,骨细胞是力学主要的感受和效应细胞,力学环境是影响骨组织功能的重要因素^[7]。重力改变产生的相关影响与 miRNA 的调控作用联系十分密切:miRNA 已经被证实具有高度调控与成骨分化相关信号通路的功能,尤其是在间充质干细胞成骨分化过程中发挥着重要作用。清楚地阐明微重力环境下特定 miRNA 调控作用和骨质流失之间的关系,通过调控 miRNA 表达方式减少因失重作用引发的骨质流失,可以为航天员诊疗开辟新思路和方法,为人类航天事业做出积极贡献。因此,本文对 miRNA 在微重力环境下调控成骨细胞分化的相关研究进行论述,希望为后继研究提供参考。

1 微重力环境对成骨细胞的影响

1.1 微重力环境对成骨细胞的形态影响

微重力是物体所受的地球引力被抵消或减弱,而接近于零重力的状态。这种状态常出现于太空环境中,且会对物体产生一些物理性的变化。对于大多数已经适应了地球重力环境的生物体而言,在这样特殊力学环境下很多生物细胞的形态和代谢过程都会受到很大影响^[8]。成骨细胞是人体骨形成的主要功能细胞,骨基质的合成、分泌和矿化都要依靠成骨细胞;并且成骨细胞对外界应力较为敏感,重力改变可以较明显影响它的形态和功能^[9]。

在微重力环境下培养成骨细胞、观察形态后发现,成骨细胞骨架系统对重力环境变化更敏感。这点类似于人骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),在失重环境下成骨细胞的骨架系统存在明显的解聚重排趋势^[10]。成骨细胞形态出现不规则变化,具体表现为整体结构变圆、骨架结构明显变细、绒毛分布发生变化、膜孔道增多、膜表面的功能区分布不均。这些改变可能与微重力环境下整合素 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 所对应的 miRNA 表达明显减少有关^[11-12]。这些形态结构上的改变明显影响成骨细胞的增殖、代谢、分化能力,从细胞形态来说,失重环境对成骨细胞的影响可见一斑。

1.2 微重力环境对成骨细胞分化的影响

大量相关实验证实,微重力环境可以诱导骨丢失,主要原因是微重力环境下成骨细胞的功能和代谢受到较大抑制^[13-15],但相关机制尚未完全阐明。

受制于现有科研条件,研究难点在于地面微重力实验条件的模拟控制,而对于生物和细胞的地面微重力模拟条件有多种方式^[16-18]。在地面模拟微重力环境条件下,可对成骨细胞分化情况进行分析。首先,在细胞分化周期的研究中,张晓铀等^[19]利用细胞回转器模拟微重力环境以研究人类成骨细胞,结果发现,在该条件下诱导的成骨细胞分化周期延长,甚至出现了成骨细胞转化停滞的现象,因而使成骨细胞功能受到相当大的影响。其次,从分子水平研究上来看,各类转录因子及成骨细胞标志分子和蛋白质表达水平均有较为明显下降,而其中具有代表性的转录因子 Runx2 和 Osterix 分别属于早期和晚期的转录因子,说明在成骨细胞分化的不同阶段都存在与微重力有关的抑制作用^[20]。此外,微重力环境中还可以出现 miRNA 表达谱的改变。模拟失重条件下培养的细胞对比常态环境细胞,可以发现部分 miRNA 表达有较为明显的改变。这些 miRNA 中不乏有对成骨细胞有调控作用的分子。通过研究 miRNA 对特定靶基因或细胞通路的作用,可以基本确定 miRNA 对成骨细胞调控作用的强度及正负性。总体来看,微重力环境对细胞成骨分化具有明显的抑制作用,故可以解释太空环境下宇航员骨质流失的现象。但是分子水平的相关研究仍然浅显,尤其是在新兴的 miRNA 领域,相关的发现和研究仍然不足。现有研究指出,微重力环境可以改变淋巴细胞某些 miRNA 表达^[21],而在微重力条件下与骨代谢相关的细胞研究鲜有报道。因此,研究 miRNA 对相关靶基因的调控机制,是解释微重力下成骨分化原理的新路径以及解决微重力造成骨质流失问题的新思路。

2 微重力下 miRNA 对成骨细胞分化的调控

2.1 miRNA 调控成骨细胞分化

在较早对成骨细胞分化的实际研究中,科研人员就认识到 miRNA 的调控扮演着十分重要的作用。在常重力条件下,成骨细胞分化离不开转录因子的调控,例如 Runx2 就是分化过程中最重要的特异性转录因子,敲除以后可导致骨代谢性异常^[22]。而 Runx2 这种特异性转录因子也同时是 miRNA 作用的重要靶点,miRNA 可以通过与转录因子的相互作用激活或抑制骨的分化^[23]。而在最新的一批采用

基因芯片方法对成骨细胞分化过程中 miRNA 的调控作用进行分析的研究中,揭示了 miRNA 在成骨细胞分化过程中其他多种调控方式^[24-25]。例如: miRNA-27靶向 Apc 基因调节 Wnt 信号来促进成骨细胞分化^[24]; miRNA-182 在成骨细胞分化的过程中,抑制 FoxO1 靶基因的转录和翻译,从而使细胞凋亡增加,抑制骨细胞的分化和增殖^[27]; miRNA-210 则通过促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)靶基因的表达促进成骨细胞的分化,改善由于缺乏雌性激素引起的骨质疏松症状^[28]。上述研究都表明,miRNA 在调节成骨细胞分化和骨形成过程中起重要作用。但是目前关于 miRNA 在微重力环境下调节成骨细胞分化的研究还很少,都局限于普通重力环境。而在失重条件下成骨细胞 miRNA 表达谱发生了相应的改变,成骨细胞的活性和功能显著下降,表现在个体生物上的反应就是产生废用性骨质疏松症^[29]。要清楚其中的机制和解决这一病症,所要研究的内容还有很多。

2.2 微重力环境下正向调控成骨分化的 miRNA

研究表明,miRNA 对于外界的力学刺激十分敏感,可以调节成骨细胞的功能,例如参与诱导流体剪切应力(fluid shear stress, FSS)下前成骨细胞分化的 miRNA (miR-20a、miR-21、miR-19b 等)^[30]。miR-153 则对力学负荷敏感,对应靶基因 BMP2 来调节成骨细胞的分化^[31]。因此,miRNA 在成骨细胞感应外力调节中起重要的作用。

在 Wang 等^[32]的筛选中,miRNA-33-5p 作为对机械力敏感的 miRNA,可以对重力环境的改变做出较为明显的响应,而且 miR-33-5p 的表达与成骨细胞分化成正相关关系。基本过程为:Hmga2 基因是与成骨细胞分化密切联系的基因,可以抑制成骨细胞的分化过程。在微重力环境下,miR-33-5p 通过靶向结合 Hmga2 基因的 3' UTR 端,使 Hmga2 基因的表达受到抑制从而促进成骨细胞的分化。上述研究确定了 miR-33-5p 是微重力环境下成骨细胞分化的正向调控 miRNA,而且是一个对外部力学环境敏感的 miRNA,这对于研究微重力下 miRNA 对成骨细胞的调控具有重大意义。

由 Mizuno 等^[33]筛选的 miR-210 也是成骨细胞分化的正向调控因子。在该课题研究中,通过转染

和标记的方式确定了相应的靶基因是重组人活化素-A 受体 IB 型(AcvR1b)蛋白基因,该蛋白可以显著抑制转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的信号通路活性。最终,miR-210 的表达可以促进成骨细胞的分化。

其他比较重要的正向调控基因还有 miR-15^[25]、miR-2861^[34]、miR-29b^[35]、miR-20a^[36]等(见表 1)。

表 1 正向调控基因及作用机制

Tab. 1 Positive regulatory genes and its mechanism

miRNA 种类	作用机制
miRNA-33-5p	靶向结合 Hmga2 基因
miR-210	靶向 AcvR1b 基因,抑制 TGF-β 信号通路
miR-15	抑制 BMP 结合调控因子 BMPER 的蛋白表达,释放 BMP 家族蛋白
miR-2861	靶向结合抑制 HDAC5mRNA,促进 Runx2 的表达
miR-29b	促进 Runx2 和 ALP 的蛋白表达
miR-20a	抑制成骨分化负性调控基因 PPARγ、Bambi 和 Crim1 的表达,提高 Runx2 和 BMPs 的表达

2.3 微重力环境下负向调控成骨分化的 miRNA

基因的时序性表达是细胞增殖分化以及组织器官生长发育得以正常进行的必要条件,miRNA 同样存在着时序性表达。在不同分化阶段的成骨细胞内,有不同的 miRNA 起着主导调控作用^[37]。不同 miRNA 对于细胞成骨的分化是作用于不同阶段或不同过程。在最新关于微重力下 miRNA 对于成骨细胞分化的研究中,负调控成骨分化的 miRNA 主要通过作用于特定靶基因或抑制钙离子(Ca²⁺)通道抑制成骨细胞的分化。

Hu 等^[38]筛选出成骨细胞分化的负调控基因 miRNA-132-3p。miRNA-132-3p 基因的作用机制是以 Ep300 基因作为靶基因,抑制其蛋白的翻译过程。这样的抑制作用可以显著的降低 Ep300 激活的核心结合因子(runt-related transcription factor 2, Runx2)的活性和乙酰化进程,进而影响成骨细胞的功能和机体骨形成进程。

Bergh 等^[39]成功筛选出 miRNA-103 基因。miRNA 的作用机制是通过抑制 Ca²⁺ 通道实现对成骨细胞的调控,Ca²⁺ 作为成骨细胞中重要的调节剂,钙通道的功能与成骨细胞调节的功能密切相关。特别是 Ca²⁺ 选择性通过性调节物(L-type calcium channel, LTCC)控制了细胞内 Ca²⁺ 平衡。最新研究表明,LTCC 在调节成骨细胞功能中发挥

着重要的作用,并且对机械力的刺激高度敏感^[40];此外,LTCC可以由miRNA进行相应的调节。Sun等^[41]试验研究证实,模拟微重力诱导的miRNA-103表达上调与LTCC的抑制和Cav1.2的表达下降高度相关。因而,在一定程度上可以认为在微重力下miRNA-103是成骨细胞的负调控基因。

秦炜炜^[42]对miRNA基因的筛选中发现,模拟微重力下miRNA的表达谱发生显著改变,其中miRNA-494基因上调明显;并证实miRNA在微重力环境下可以直接作用抑制重要转录因子的表达影响成骨分化,还可以间接调控Osterix(Osx)因子表达影响MSCs的成脂和成肌分化^[42]。

其他比较重要的负向调控因子有miR-34b/c^[43]、miR-23a~27a-24-2簇^[44]、miR-100^[45]、miR-125b^[46]等(见表2)。

表2 负向调控基因及作用机制

Tab. 2 Negative regulatory genes and its mechanism

miRNA 种类	作用机制
miRNA-132-3p	靶向结合 Ep300 基因,降低 Runx2 的活性和乙酰化进程
miRNA-103	调节 LTCC 的活性,调控成骨细胞钙离子的平衡
miRNA-494	抑制重要转录因子的表达还可以间接调控 Osterix 因子
miR-34b/c	降低 SATB-2、CDK4 和 CDK6 表达来抑制成骨细胞分化和成熟
miR-23a~27a-24-2 簇	靶向结合 SATB2/Runx2 基因,限制 Runx2 对成骨细胞的诱导分化作用
miR-100	靶向 BMPR2 基因
miR-125b	靶向抑制 ErbB2 基因

3 展望

在过往对成骨细胞研究探索中,多聚焦于力环境下的细胞变化或常重力环境下miRNA和成骨细胞分化的调控性研究。而力环境下miRNA对成骨细胞分化的研究尚在萌芽阶段,相关的研究性论述较少,实验性理论相对匮乏。近几年在生物科学领域,鉴于miRNA对于生物性过程调节的普遍性和研究领域的广阔性,正逐渐成为热点领域。在微重力环境条件下,相关研究团队已经筛选出个别的正相关和负相关的基因,其作用方式和作用阶段不尽相同。现有研究中仍存在许多问题亟需解决:①微重力模拟模型有待于新科技的优化和改进,以便更

好模拟微重力环境;②相关筛选出的miRNA作用机制和方式还未完全阐明;③将有重要作用的miRNA研究结果应用于对实际“太空病”的诊疗当中。相信在未来的研究中,会有更多相关miRNA基因可以被筛选出来,其相应机制也会被更清楚地阐明。系统研究miRNA对成骨细胞调控作用的机制,将有助于微重力下骨骼疾病的预防和治疗。

参考文献:

- [1] LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] SONG L, TUAN RS. MicroRNAs and cell differentiation in mammalian development [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2006, 78(2): 140-149.
- [3] CHENG AM, BYROM MW, SHELTON J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(4): 1290-1297.
- [4] GANGARAJU VK, LIN H. MicroRNAs: Key regulators of stem cells [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(2): 116-125.
- [5] DUNCAN RL, TURNER CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain [J]. Calcified Tissue Int, 1995, 57(5): 344-358.
- [6] NISHIZUKA Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C [J]. Science, 1992, 258(5082): 607-614.
- [7] 张西正. 骨重建的力学生物学研究[J]. 医用生物力学, 2016, 31(4): 356-361.
ZHANG XZ. The research on mechanobiology mechanism of bone remodeling[J]. J Med Biomech, 2016, 31(4): 356-361.
- [8] 孙树津, 陈勤, 王成之, 等. 微重力下的细胞生长与物质运输[J]. 力学与实践, 2016, 38(2): 221-224.
- [9] 李军, 张春秋, 宋光明, 等. 高重力下成骨细胞的力学生物学响应[J]. 医用生物力学, 2016, 31(3): 278-283.
LI J, ZHANG CQ, SONG GM, et al. The mechanobiology responses of osteoblasts under hypergravity [J]. J Med Biomech, 31(3): 278-283.
- [10] LUO MZ, MENG R, LI SS, et al. Weightlessness simulated with random positioning machine influences the cytoskeleton and migration of MC3T3-E1 cells [J]. J Jpn Soc Microgravity Appl, 2011, 28(2): 41-45.
- [11] KAPITONOVA MY, SALIM N, OTHMAN S, et al. Alteration of cell cytoskeleton and functions of cell recovery of normal human osteoblast cells caused by factors associat-

- ed with real space flight [J]. *Malays J Pathol*, 2013, 35 (2): 153-163.
- [12] 胡丽芳, 蹇爱荣, 李迪杰, 等. 不同分化阶段的成骨细胞对强微重力环境的响应[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35 (7): 950-957.
- [13] DAI ZQ, WANG R, LING SK, *et al.* Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Cell Proliferation*, 2007, 40(5): 671-684.
- [14] BASSO N, BELLOWS CG, HEERSCHKE JN, *et al.* Effect of simulated weightlessness on osteoprogenitor cell number and proliferation in young and adult rats [J]. *Bone*, 2005, 36(1): 173-183.
- [15] RODIONOVA NV. The dynamics of proliferation and differentiation of osteogenic cells under supportive unloading [J]. *Tsitol Genet*, 2011, 45(2): 80-84.
- [16] MITCHELL DG, VINITSKI S, RIFKIN MD, *et al.* Sampling bandwidth and fat suppression: Effects on long TR/TE MR imaging of the abdomen and pelvis at 1.5 T [J]. *Am J Roentgenol*, 1989, 153(2): 419-425.
- [17] 麦燕兴, 黄震, 简炼, 等. 模拟失重与骨组织的细胞凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(46): 8585-8589.
- [18] YE Z. Experimental technologies for imposing mechanical force on cells [J]. *Space Med Med Eng*, 2007, 20(3): 227-234.
- [19] 张晓袖, 汪恭质. 模拟失重对成骨样细胞细胞周期变化的影响[J]. *中华航空航天医学杂志*, 2000, 11(1): 43-45.
- [20] MAKIHIRA S, KAWAHARA Y, YUGE L, *et al.* Impact of the microgravity environment in a 3-dimensional clinostat on osteoblast- and osteoclast-like cells [J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(9): 1176-1181.
- [21] MANGALA LS, ZHANG Y, HE Z, *et al.* Effects of simulated microgravity on expression profile of microRNA in human lymphoblastoid cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (37): 32483-32490.
- [22] RODAN GA, HARADA S. The missing bone [J]. *Cell*, 1997, 89(5): 677-680.
- [23] HUANG J, ZHAO L, XING L, *et al.* MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation [J]. *Stem Cells*, 2010, 28 (2): 357-364.
- [24] ZHANG ZJ, ZHANG H, KANG Y, *et al.* miRNA expression profile during osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113 (3): 888-898.
- [25] GAO J, YANG T, HAN J, *et al.* MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1844-1856.
- [26] WANG T, XU Z. miR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2): 186-189.
- [27] KIM KM, PARK SJ, JUNG SH, *et al.* miR-182 is a negative regulator of osteoblast proliferation, differentiation, and skeletogenesis through targeting FoxO1 [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1669-1679.
- [28] LIU XD, CAI F, LIU L, *et al.* MicroRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. *Biol Chem*, 2015, 396(4): 339-347.
- [29] 戴钟铨, 李莹辉, 万玉民, 等. 微重力对成骨细胞及其分化过程的影响[J]. *中华航空航天医学杂志*, 2005, 16(2): 148-151.
- [30] MAI Z, PENG Z, WU S, *et al.* Single bout short duration fluid shear stress induces osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via integrin $\beta 1$ and BMP2 signaling cross-talk [J]. *PloS One*, 2013, 8(4): e61600.
- [31] CAO Y, LV Q, LV C. MicroRNA-153 suppresses the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by targeting bone morphogenetic protein receptor type II [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3): 760-766.
- [32] WANG H, SUN Z, WANG Y, *et al.* miR-33-5p, a novel mechano-sensitive microRNA promotes osteoblast differentiation by targeting Hmga2 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23170.
- [33] MIZUNO Y, TOKUZAWA Y, NINOMIYA Y, *et al.* miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b [J]. *Febs Lett*, 2009, 583(13): 2263-2271.
- [34] LI H, XIE H, LIU W, *et al.* A novel microRNA targeting HDAC5 regulates osteoblast differentiation in mice and contributes to primary osteoporosis in humans [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3666-3677.
- [35] LI Z, HASSAN MQ, JAFFERJI M, *et al.* Biological functions of miR-29b contribute to positive regulation of osteoblast differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23): 15676-15784.
- [36] ZHANG JF, FU WM, HE ML, *et al.* MiRNA-20a promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by co-regulating BMP signaling [J]. *Rna Biology*, 2011, 8(5): 829-838.
- [37] 胡泽兵. miRNA-132-3p 对大鼠成骨细胞功能的抑制作用研究[D]. 西安: 第四军医大学硕士学位论文, 2013.
- [38] HU Z, WANG Y, SUN Z, *et al.* miRNA-132-3p inhibits osteoblast differentiation by targeting Ep300 in simulated microgravity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18655.
- [39] BERGH JJ, SHAO Y, PUENTE E, *et al.* Osteoblast Ca(2+) permeability and voltage-sensitive Ca(2+) channel expression is temporally regulated by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,

- 2006, 290(3): C822-831.
- [40] SCOTT A, KHAN KM, DURONIO V, *et al.* Mechano-transduction in human bone: *In vitro* cellular physiology that underpins bone changes with exercise [J]. *Sports Med*, 2008, 38(2): 139-160.
- [41] SUN Z, CAO X, ZHANG Z, *et al.* Simulated microgravity inhibits L-type calcium channel currents partially by the up-regulation of miR-103 in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8077.
- [42] 秦炜炜. 模拟失重条件下 microRNA-494 抑制成骨细胞分化作用机制的研究 [D]. 西安: 第四军医大学博士学位论文, 2010.
- [43] WEI J, SHI Y, ZHENG L, *et al.* miR-34s inhibit osteoblast proliferation and differentiation in the mouse by targeting SATB2 [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(4): 509-521.
- [44] HASSAN MQ, GORDON JA, BELOTI MM, *et al.* A network connecting Runx2, SATB2, and the miR-23a ~27a ~24-2 cluster regulates the osteoblast differentiation program [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(46): 19879-19884.
- [45] ZENG Y, QU X, LI H, *et al.* MicroRNA-100 regulates osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells by targeting BMP2 [J]. *Febs Lett*, 2012, 586(16): 2375-2381.
- [46] MIZUNO Y, YAGI K, TOKUZAWA Y, *et al.* miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(2): 267-272.