

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.003

咖啡因在高氧诱导早产仔鼠肺损伤中的修复作用研究*

邓 萌¹,宋亚楠²,程 宇²,李 青¹,张 翔¹,王 欢¹,吴凯峰¹,刘晓丽¹,郑兴惠¹,黄 波^{1△}

(1. 遵义医科大学第三附属医院 PICU, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医科大学研究生院, 贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨咖啡因干预早产仔鼠高氧肺损伤时的修复作用及机制。**方法** 将 72 只早产仔鼠分配到空气+生理盐水(A+N)组、空气+咖啡因(A+C)组、高氧+生理盐水(H+N)组和高氧+咖啡因(H+C)组,每组 18 只。分别于第 3、7、14 天各组选取 6 只早产仔鼠进行肺组织取材:在光镜下观察各组肺组织病理形态学改变,检测辐射状肺泡计数(RAC)、肺组织胶原纤维含量、肺湿/干重(W/D)比值;免疫组织化学法检测肺组织磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)分布;Western blot 法检测 p-ERK 蛋白水平。**结果** 高氧暴露后早产仔鼠肺组织均有不同程度炎症及纤维化,且随着高氧暴露时间延长加重,咖啡因干预后有一定程度改善。高氧暴露 7、14 d 时,H+N 组与 H+C 组早产仔鼠 RAC 值较 A+N 组与 A+C 组明显降低($P<0.05$),W/D 值及肺组织胶原纤维含量较 A+N 组与 A+C 组明显升高($P<0.05$)。与 A+N 组、A+C 组比较,高氧暴露 3、7、14 d 时 H+N 组肺组织 p-ERK 平均光密度值明显增加,H+C 组肺组织 p-ERK 平均光密度值较 H+N 组明显减少($P<0.05$)。H+N 组早产仔鼠肺组织中 p-ERK 蛋白水平较 A+N 组与 A+C 组明显升高($P<0.05$),H+C 组较 H+N 组 p-ERK 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。**结论** 高氧可引起早产仔鼠肺组织损伤,其机制是通过上调 ERK 信号表达介导肺组织纤维化;咖啡因干预可通过抑制 ERK 信号通路激活以减少高氧暴露下肺组织纤维化,从而起到保护作用。

[关键词] 咖啡因;肺损伤;早产;细胞外信号调节激酶
[中图分类号] R722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)12-1991-05

Recovery effect of caffeine on hyperoxia-induced lung injury in preterm rats*
DENG Meng¹, SONG Yanan², CHENG Yu², LI Qing¹, ZHANG Xiang¹, WANG Huan¹,
WU Kaifeng¹, LIU Xiaoli¹, ZHENG Xinghui¹, HUANG Bo^{1△}

(1. PICU, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China;
2. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the recovery effect and mechanism of caffeine on hyperoxic lung injury in preterm rats. **Methods** A total of 72 preterm rats were randomly assigned to the air+normal saline (NS) group (group A+N), the air+caffeine group (group A+C), the hyperoxic+NS group (group H+N), the hyperoxic+caffeine group (group H+C), with 18 rats in each group. Lung tissue samples were collected from 6 preterm rats in each group at days 3, 7 and 14, respectively. Pathomorphology changes of lung tissue in each group were observed under light microscopy. Radial alveolar count (RAC), collagen fiber content in lung tissue, the ratio of lung wet/dry weight (W/D) were measured. Distribution of phosphorylated extracellular signal-regulating kinase (p-ERK) in lung tissue was detected by immunohistochemistry. Expression of p-ERK protein was measured by Western blot. **Results** The lung tissue of preterm rats presented different degrees of inflammation and fibrosis after hyperoxia exposure, and aggravated with the time extension of hyperoxia exposure which improved somewhat after caffeine intervention. After 7 and 14 days of hyperoxic exposure, RAC of preterm rats in group H+N and group H+C were significantly lower than those of group A+N and group A+C ($P<0.05$) while W/D ratio and collagen fiber content in lung tissue significantly increased ($P<0.05$). Compared with group A+N and group A+C, the average optical density of p-ERK in lung tissue of group H+N significantly increased at days 3, 7 and 14 after hyperoxic exposure, and the average optical density of p-ERK in lung tissue of group H+C significantly reduced compared with that of group H+N ($P<0.05$). Compared with group A+N and group A+C, the expression of p-ERK protein in lung tissue of preterm rats in group H+N significantly increased ($P<0.05$), while the expression of p-ERK protein in group H+C significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Hyperoxia can cause lung tissue injury of preterm rats, the mechanism is

* 基金项目:遵义市科技局基金项目(遵市科合社字[2016]01 号);遵义市科技局科技计划基金项目(遵市科合社字[2013]14 号);遵义市科学技术基金项目(遵市科合人才[2015]24 号);遵义市“15851 人才精英工程”培养人才在研项目经费资助项目(2014-20)。 作者简介:邓萌(1989—),住院医师,本科,主要从事儿科重症医学方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:672879381@qq.com。

that it mediated lung fibrosis through up-regulating the expression of ERK signaling. Caffeine intervention can reduce lung fibrosis under hyperoxia exposure through the inhibition of ERK signaling pathway activation and achieve protection effects.

[Key words] caffeine; lung injury; premature birth; extracellular signal-regulated kinase

早产儿出生时肺部发育不成熟,常需要氧气支持和机械通气治疗。然而,长期暴露在高氧环境极易造成氧化应激,形成肺纤维化,使肺部发育迟缓,最终导致支气管肺发育不良(BPD)^[1]。细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族中重要成员之一,参与基因表达,细胞增殖、凋亡等重要生命过程^[2]。大量研究显示,高氧条件下可以触发 ERK 途径^[3-5]。咖啡因通常用于治疗早产儿的呼吸暂停^[6-7],一项回顾性研究发现咖啡因在预防支气管肺发育不良(BPD)中有非常重要的功效^[8]。然而,咖啡因的肺保护作用机制目前尚不清楚。本研究以早产 Wistar 大鼠为研究对象,复制高氧肺损伤动物模型,观察咖啡因干预后肺纤维化情况,ERK 的分布及蛋白表达,并分析咖啡因干预对早产鼠高氧肺损伤修复的作用及其与 MAPKs/ERK 信号通路的关系,以期临床指导用药及综合治疗 BPD 提供重要的临床及理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康成年 Wistar 大鼠[扬州大学比较医学中心,许可证号:SCXK(苏)2012-0004] 32 只,其中雄性 8 只,雌性 24 只,体质量 200~250 g。分为 8 组,每组雌鼠和雄鼠按 3:1 合笼交配,第 2 天上午 8:00 查见阴栓记为妊娠第 1 天,将孕鼠分笼并于妊娠第 19 天行剖宫产取出早产鼠。

1.1.2 主要试剂 牛血清清蛋白(BSA,德国 Roche 公司);抗兔/鼠通用型免疫组织化学试剂盒[Real Envision™ HRP (rabbit/mouse),丹麦 Dako 公司];Phospho-p44/42(pErk)兔多克隆抗体(美国 Abcam 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 8 窝(72 只)早产大鼠出生 12~24 h 内聚拢,分配给代母鼠并分为 4 组,即空气+9 g/L 盐水组(A+N 组)、空气+咖啡因组(A+C 组)、高氧+9 g/L 盐水组(H+N 组)、高氧+咖啡因组(H+C 组),每组 18 只。

1.2.2 高氧模型复制 H+N 组和 H+C 组持续暴露于高氧中,A+C 组和 H+C 组予腹腔注射咖啡因 29 mg·kg⁻¹·d⁻¹,A+N 和 H+N 组每天腹腔注射同等体积的 9 g/L 盐水。代母鼠每 24 小时在 4 组之间更换 1 次,以避免氧中毒,同时排除不同组间代母鼠影响。高氧暴露在自制氧箱内完成,氧流量 5 L/min,连续检测氧浓度(CYS-1 数字测氧仪,上海嘉定电子仪器厂),使氧浓度维持于 60%~70%。早产大鼠高氧、空气暴露 14 d,室温维持在 24~25℃,昼夜各 12 h,自由进食进水,每天开箱 15 min 进行清扫,无水氯化钙和生石灰吸收水蒸气和二氧化碳并每

天更换。

1.2.3 肺组织收集与制备 于早产仔鼠出生后 3、7、14 d,各组选取 6 只进行取材,3.5%水合氯醛(10 mL/kg)腹腔麻醉大鼠,开胸并结扎右肺,剪开左心耳,右心室注入含肝素的生理盐水,直到左心耳流出的液体清亮为止,分离心、肺。

1.2.4 肺组织指标检测 留取左中肺组织,经 4%多聚甲醛固定,常规进行切片、HE 染色,光镜下观察肺组织形态学改变。在 100 倍光镜下进行辐射状肺泡计数(RAC),每张切片计数 5 次,取平均值。肺湿重/干重(W/D)测定:右肺取部分组织称湿重后置 80℃温箱,48 h 后称肺干重,计算肺 W/D 值。

1.2.5 各组肺组织胶原纤维含量检测 采用 Masson 染色法,NikonDSRil 偏振光显微镜下观察 4 组仔鼠各时间点的胶原纤维分布情况。每张切片选取 5 个视野,采用病理图文分析系统测试阳性细胞倍数(阳性细胞倍数=阳性细胞数/总细胞数×100%)。

1.2.6 免疫组织化学检测磷酸化 ERK(p-ERK)在肺组织中的分布 脱蜡,水化组织切片,3% H₂O₂ 孵育 5~10 min,将切片浸于 0.01 mmol/L 枸橼酸盐缓冲液热修复抗原,5% BSA 封闭 20 min,滴加 pERK 抗体(1:250),4℃过夜。滴加辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG,1:1 000),37℃孵育 20 min。二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素轻度复染,脱水,透明,封片。结果判定:胞核和(或)胞质呈现棕黄色即为阳性细胞。

1.2.7 Western blot 检测肺组织 p-ERK 蛋白表达水平 各组分别提取肺组织总蛋白,用 BCA 法进行蛋白质定量,再采用 Western blot 方法检测肺组织 p-ERK 蛋白表达水平,经发光、曝光、显影后分析结果,内参蛋白为 β -actin,以蛋白灰度值进行统计分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相同时间点多组间比较采用方差分析(ANOVA),组间两两差别比较采用 LSD-*t* 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肺组织病理学观察 A+N 组、A+C 组 3 d 时肺泡结构不规则,肺泡腔小,肺泡间隔较厚;H+N 组、H+C 组 3 d 时可见肺泡内少量红细胞及液体渗出,偶见炎性细胞和肺水肿表现。A+N 组、A+C 组 7 d 时肺泡结构逐渐清楚,无液体和炎性渗出,肺泡间隔变薄。H+N 组、H+C 组 7 d 时肺泡壁增厚,肺组织结构紊乱,肺间质细胞增加,肺泡内大量红细胞及液体渗出,炎性细胞增多。A+N 组、A+C 组 14 d 时肺泡结构逐渐清楚,无液体和炎性渗出,肺泡间隔变

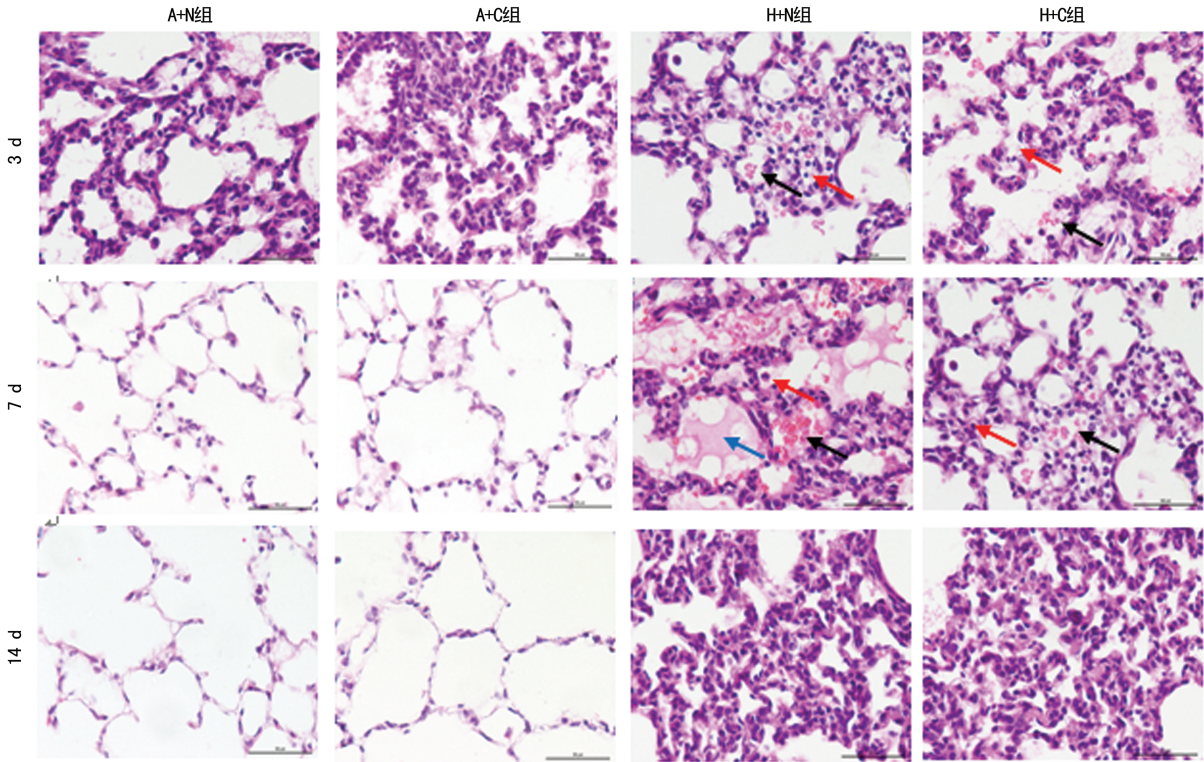


图 1 各组 3、7、14 d 时肺组织病理结构(HE 染色,×200)

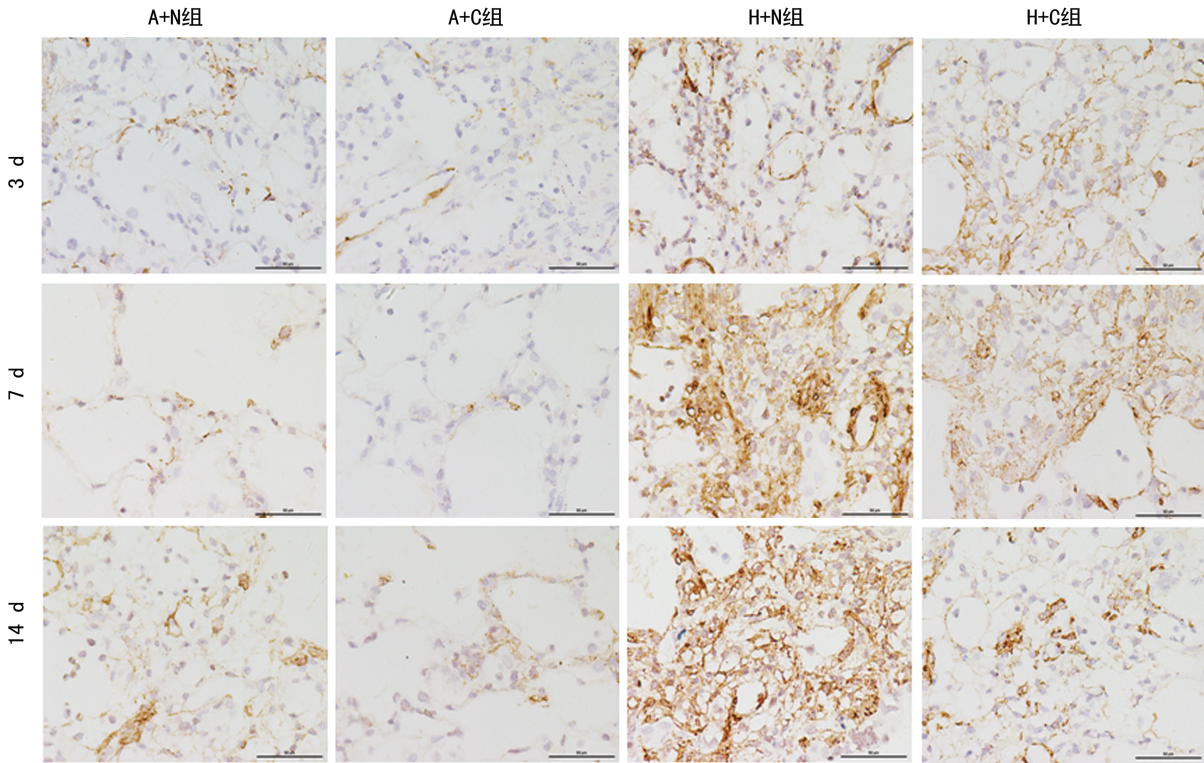


图 2 各组 3、7、14 d 时肺组织 p-ERK 蛋白分布(Masson 染色,×200)

薄。H+N 组、H+C 组 14 d 时炎性渗出减少,肺间质增厚并伴随纤维化,见图 1。

2.2 各组肺 RAC、W/D、胶原纤维含量比较 第 3 天,H+N 组的 RAC 较 A+C 组明显降低($P<0.05$)。H+N 组、H+C 组的胶原纤维含量与 A+N 组、A+C 组比较明显提高($P<0.05$),H+N 组的胶原纤维含量较 H+C 组更高($P<0.05$)。第 7、14 天,

H+N 组、H+C 组的 RAC、W/D 值和胶原纤维含量与 A+N 组、A+C 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),H+N 组、H+C 组的 RAC 降低,W/D 值和胶原纤维含量增高;与 H+C 组比较,H+N 组 RAC 更低,W/D 值和胶原纤维含量更高($P<0.05$),见表 1。

2.3 各组肺组织 p-ERK 蛋白分布 免疫组织化学检测结果表明,p-ERK 蛋白阳性反应产物在细胞质表

达,为棕黄色颗粒状。与 A+N 组、A+C 组比较,高氧暴露 3、7、14 d 时 H+N 组肺组织 p-ERK 平均光密度值均增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 H+C 组 p-ERK 平均光密度值较 H+N 组明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2~3。

表 1 各组肺组织 RAC、W/D 值、胶原纤维含量比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	RAC	W/D 值	胶原纤维含量(%)
3 d	A+N 组	7.0 $\pm$ 0.65	4.589 $\pm$ 0.529	8.12 $\pm$ 0.22
	A+C 组	7.1 $\pm$ 0.64	4.479 $\pm$ 0.657	7.98 $\pm$ 0.17
	H+N 组	6.3 $\pm$ 0.82 ^b	5.617 $\pm$ 0.766	9.12 $\pm$ 0.28 ^{ab}
	H+C 组	6.6 $\pm$ 0.83	5.535 $\pm$ 0.712	8.62 $\pm$ 0.32 ^{abc}
7 d	A+N 组	7.3 $\pm$ 0.65	4.682 $\pm$ 0.095	7.54 $\pm$ 0.43
	A+C 组	7.5 $\pm$ 0.52	4.407 $\pm$ 0.207	8.02 $\pm$ 0.25
	H+N 组	5.7 $\pm$ 0.70 ^{ab}	6.366 $\pm$ 0.130 ^{ab}	10.34 $\pm$ 0.31 ^{ab}
	H+C 组	6.5 $\pm$ 0.74 ^{abc}	5.692 $\pm$ 0.343 ^{ab}	9.82 $\pm$ 0.42 ^{abc}
14 d	A+N 组	9.7 $\pm$ 0.80	4.700 $\pm$ 0.055	7.78 $\pm$ 0.29
	A+C 组	9.3 $\pm$ 0.80	4.530 $\pm$ 0.038	8.13 $\pm$ 0.36
	H+N 组	5.1 $\pm$ 0.74 ^{ab}	6.895 $\pm$ 0.036 ^{ab}	16.28 $\pm$ 0.22 ^{ab}
	H+C 组	7.5 $\pm$ 0.83 ^{abc}	6.243 $\pm$ 0.074 ^{abc}	12.34 $\pm$ 0.46 ^{abc}

a: $P<0.05$,与 A+N 组比较; b: $P<0.05$,与 A+C 组比较; c: $P<0.05$,与 H+N 组比较

2.4 各组肺组织 p-ERK 蛋白水平 Western blot 结果表明,各组在 3 个不同的时间段 ERK 蛋白水平无明显差异(图 4B)。高氧暴露第 3 天、第 7 天和第 14 天时,p-ERK 蛋白水平在 H+N 组中明显升高,与 A+C 组、A+N 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中在第 7 天水平最高;在高氧暴露第 7 天和第 14 天时,H+C 组中的 p-ERK 蛋白水平降低,与 H+N 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4C。各组 p-ERK/ERK 比值与 p-ERK 蛋白水平情况表现出相同的趋势,见图 4D。

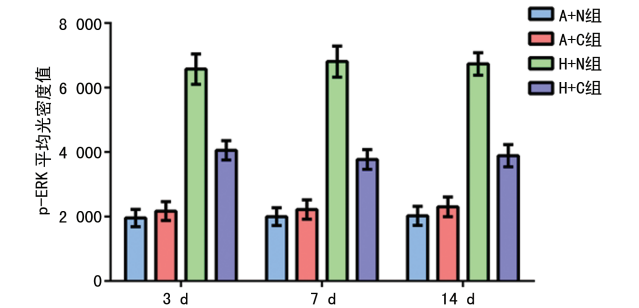
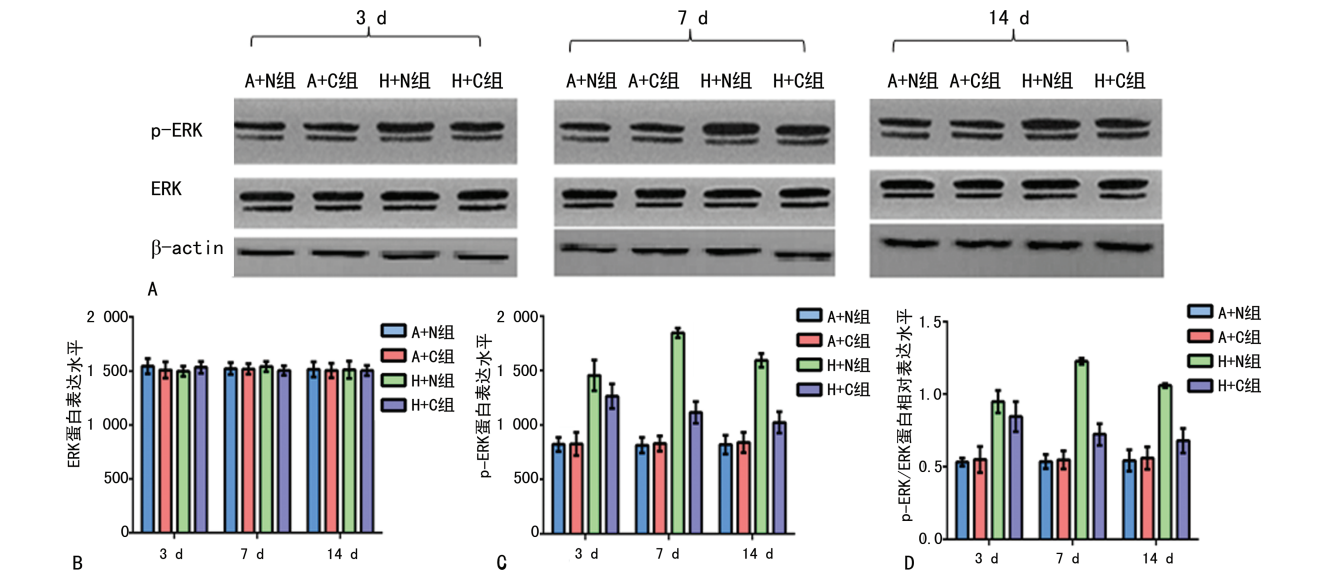


图 3 各组 3、7、14 d 时肺组织 p-ERK 的平均光密度值



A: ERK、P-ERK、 β -actin 蛋白灰度条带; B: 4 组 ERK 灰度值与 β -actin 灰度值的比值柱形图; C: 4 组 p-ERK 灰度值与 β -actin 灰度值的比值柱形图; D: 4 组 p-ERK/ERK 蛋白相对表达量柱状图

图 4 各组 ERK 和 p-ERK 蛋白在肺组织中的表达

3 讨论

随着医疗技术的发展,氧疗及机械通气的应用使早产儿存活率明显提升,但过度或高浓度的氧气治疗极易导致 BPD 发生。近年来 BPD 在存活的早产儿中发生率为 60% 以上,严重影响儿童的生存质量甚至导致其死亡。拮抗氧化应激,抑制肺组织纤维化被认为是减少 BPD 发生的重要因素,因此本研究拟对咖啡因干预早产鼠高氧肺损伤修复的作用及机制进行研究。本课题组选用妊娠 19 d 破宫产仔鼠作为实验动物,暴露于高氧环境后,其组织学变化模拟了早产儿的 BPD^[9]。通过病理切片发现,A+N 组与 A+C 组中,肺组织随着时间延长逐渐发育;高氧暴露 7 d 时,

H+N 组肺泡壁增厚,肺组织结构紊乱,肺间质细胞增加,肺泡内大量红细胞及液体渗出,炎性细胞增多,随着高氧暴露时间的延长,H+N 组肺间质增厚并伴随纤维化;咖啡因干预后,这一现象得以缓解。这与谭利平等^[10]研究相符。

咖啡因是一种非选择性的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,其在治疗预防 BPD 中的益处是近几年才被学界所发现的^[11-12]。JING 等^[13]研究证实咖啡因通过改变三磷酸鸟苷环化水解酶(GCH1)和四氢生物蝶呤(BH4)水平,进而改善内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性来保护新生仔鼠未成熟的肺免于高氧诱导的损伤。在家兔建立的高氧肺损伤模型中,也证实了咖啡因可

减少肺部功能性和炎性改变^[14]。本研究发现,高氧暴露可导致仔鼠肺组织中 RAC 降低,W/D 值与胶原纤维含量增加,而咖啡因干预后可明显抑制这些现象,这充分说明高氧暴露可增加早产仔鼠肺部炎性反应和肺组织纤维化,使肺发育受阻,咖啡因干预后炎性反应和肺组织纤维化程度减轻。

MAPKs 是信号转导途径中重要的中间体,包括 ERK、c-Jun、P38 和 ERK5 4 种不同级联反应,ERK 作为其重要成员广泛参与细胞生长、增殖、分化、应激反应和细胞凋亡。高氧刺激可以激活 ERK,这种现象通常归因于细胞活性氧(ROS)生成^[15]。LI 等^[16]利用吉非替尼抑制 ERK 激酶磷酸化拮抗博莱霉素诱导的肺纤维化,说明 ERK 信号通路激活可以使肺组织纤维化。因此,能否抑制 ERK 信号通路的激活成为拮抗高氧诱导肺损伤的关键因素。本实验通过免疫组织化学和 Western blot 检测发现,高氧暴露后 p-ERK 水平明显升高,咖啡因干预使 p-ERK 水平降低,说明高氧暴露使 ERK 信号通路激活,而咖啡因可以抑制这一现象。综合病理切片、RAC、W/D 值和胶原纤维含量结果,本研究认为高氧暴露后,ERK 信号通路被激活,导致肺组织出现炎性反应,肺纤维化程度增加;咖啡因干预后,通过降低 p-ERK 水平,抑制 ERK 信号通路激活,从而抑制肺组织纤维化来行使在早产仔鼠高氧肺损伤时的保护作用。

本研究虽然明确了咖啡因可通过抑制 ERK 信号通路的激活以起到在高氧肺损伤中的保护作用,但并未探讨咖啡因是通过何种途径对 p-ERK 水平产生影响。在今后的工作中,本课题组将着重探讨咖啡因影响 ERK 信号通路行使保护作用的具体机制,为临床防治 BPD 提供更多理论依据。

参考文献

- [1] SAUGSTAD O D. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia[J]. J Perinat Med, 2010, 38(6): 571-577.
- [2] PORZIONATO A, SFRISO M M, MAZZATENTA A, et al. Effects of hyperoxic exposure on signal transduction pathways in the lung[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2015 (209): 106-114.
- [3] JIANG J S, LANG Y D, CHOU H C, et al. Activation of the renin-angiotensin system in hyperoxia-induced lung fibrosis in neonatal rats[J]. Neonatology, 2012, 101(1): 47-54.
- [4] MENON R T, SHRESTHA A K, BARRIOS R, et al. Hy-

peroxia disrupts extracellular signal-regulated kinases 1/2-Induced angiogenesis in the developing lungs[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): E1525.

- [5] CARNESECCHI S, DEFFERT C, PAGANO A, et al. NADPH oxidase-1 plays a crucial role in hyperoxia-induced acute lung injury in mice[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(10): 972-981.
- [6] ARANDA J V, BEHARRY K, VALENCIA G B, et al. Caffeine impact on neonatal morbidities[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23 Suppl 3: S20-23.
- [7] KASSIM Z, GREENOUGH A, RAFFERTY G F. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants[J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(12): 1491-1495.
- [8] LODHA A, SESHIA M, MCMILLAN D D, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(1): 33-38.
- [9] O'REILLY M, THÖBAUD B. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term rat models[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(12): L948-958.
- [10] 谭利平, 许峰, 匡凤梧. MAPKs 通路在高氧肺损伤发病机制中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(11): 1613-1618.
- [11] BARBARA S S. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. N Engl J Med, 2006(354): 2112-2121.
- [12] SCHMIDT B, ANDERSON P, DOYLE L, et al. The caffeine for apnea of prematurity (cap) trial: preliminary outcomes at 5 years[J]. Pediatr Res, 2011, 70(5): 24.
- [13] JING X, HUANG Y W, JARZEMBOWSKI J, et al. Caffeine ameliorates hyperoxia-induced lung injury by protecting GCH1 function in neonatal rat pups[J]. Pediatr Res, 2017, 82(3): 483-489.
- [14] NAGATOMO T, JIMENEZ J, RICHTER J, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced functional and structural lung damage in preterm rabbits[J]. Neonatology, 2016, 109(4): 274-281.
- [15] KIM M N, LEE K E, HONG J Y, et al. Involvement of the MAPK and PI3K pathways in chitinase 3-like 1-regulated hyperoxia-induced airway epithelial cell death[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(4): 790-796.
- [16] LI L, CAI L, ZHENG L X, et al. Gefitinib inhibits Bleomycin-induced pulmonary fibrosis via alleviating the oxidative damage in mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018: 8249693.

(收稿日期: 2018-11-20 修回日期: 2019-02-25)

(上接第 1990 页)

- [16] TIAN F, YUAN C, YUE H. MiR-138/SIRT1 axis is implicated in impaired learning and memory abilities of cerebral ischemia/reperfusion injured rats[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(2): 232-240.
- [17] ZHU H, XUE H, JIN Q H, et al. MiR-138 protects cardiac cells against hypoxia through modulation of glucose metabolism by targeting pyruvate dehydrogenase kinase 1

(PDK1)[J]. Biosci Rep, 2017, 37(6): BSR20170296.

- [18] SUN X K, ZHOU J, ZHANG L, et al. Down-regulation of Noggin and miR-138 coordinately promote osteogenesis of mesenchymal stem cells[J]. J Mol Histol, 2017, 48(5/6): 427-436.

(收稿日期: 2018-12-18 修回日期: 2019-03-23)