

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1651.012.html\(2022-03-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1651.012.html(2022-03-15))

miR-451a 通过下调巨噬细胞移动抑制因子抑制胶质瘤增殖的研究*

吴伟川¹, 刘磊峰², 门东海¹, 陈银慧³, 梁兴波¹, 李承燕^{3△}

(广东医科大学附属医院:1. 神经外科;2. 耳鼻喉科;3. 儿科, 广东湛江 524000)

[摘要] **目的** 研究癌基因巨噬细胞移动抑制因子(MIF)受 miR-451a 负调控构成的调控网络在胶质瘤发生发展中的作用。**方法** qRT-PCR 检测 miR-451a 在 27 例胶质瘤患者组织样本和细胞系中的表达;采用 Western blot 及 qRT-PCR 检测胶质瘤组织中 MIF 的表达变化;双荧光素酶报告基因检验靶向调控关系;Western blot 检测 miR-451a-MIF 轴的调控关系;Transwell、细胞划痕和 TUNEL 实验分别检测 miR-451a-MIF 轴对细胞侵袭、迁移和凋亡的影响;构建胶质瘤裸鼠皮下移植瘤模型,采用多组增殖细胞核抗原(PCNA)实验检测 miR-451a-MIF 轴对体内细胞增殖的影响。**结果** miR-451a 在胶质瘤组织和细胞系中均低表达,MIF 在胶质瘤组织和细胞系中均上调。MIF 受 miR-451a 负调控。体外细胞实验中 miR-451a 抑制 U87 细胞侵袭、迁移及促进凋亡,而 MIF 逆转 miR-451a 的抑制作用。体内实验中 miR-451a 抑制体内细胞增殖,同样 MIF 抑制 miR-451a 减少体内细胞增殖的能力。**结论** miR-451a 可能通过负调控 MIF 的蛋白表达,参与胶质瘤的发生发展。

[关键词] miR-451a;巨噬细胞移动抑制因子;胶质瘤;增殖

[中图法分类号] R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1649-05

miR-451a suppresses proliferation of glioma by down-regulating macrophage migration inhibitory factors*

WU Weichuan¹, LIU Leifeng², MEN Donghai¹, CHEN Yinhui³, LIANG Xingbo¹, LI Chengyan^{3△}

(Affiliated Hospital of Guangdong Medical University:1. Department of Neurosurgery;2. Department of Otolaryngology;3. Department of Pediatrics, Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of the regulatory network composed of oncogene macrophage migration inhibitory factor (MIF) by the negative regulation of miR-451a in the occurrence and development of glioma. **Methods** qRT-PCR was used to detect the miR-451a expression in tissue specimens from 27 glioma patients and cell lines. Western blot was used to detect MIF expression in glioma tumor tissues. The dual-luciferase reporter gene was used to detect the target regulatory relationship. Western blot was used to detect the regulatory relationship of the miR-451a-MIF axis. Transwell, scratch-wound healing and TUNEL experiments were used to detect the effects of the miR-451a-MIF axis on invasion, migration and apoptosis, respectively. The nude mouse subcutaneous xenograft model of glioma was established, and a proliferating cell nuclear antigen (PCNA) assay was used to detect the effects of the miR-451a-MIF axis on cell proliferation in vivo. **Results** miR-451a was lowly expressed in glioma tissues and cell lines. MIF was up-regulated in glioma tissue and cell lines. MIF was negatively regulated by miR-451a. In the in vitro cell experiment, miR-451a inhibited the invasion and migration of U87 cells and promoted their apoptosis, while MIF reversed the inhibitory effects of miR-451a. In the in vivo experiment, miR-451a inhibited the in vivo cell proliferation, and MIF similarly inhibited miR-451a to decrease the in vivo cell proliferation. **Conclusion** miR-451a participates in the occurrence and development of glioma possibly by negatively regulating MIF protein expression.

[Key words] miR-451a; migration inhibitory factor; glioma; proliferation

* 基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2019A151110564);广东省医学科学技术研究基金项目(A2020286)。 作者简介:吴伟川(1983—),主治医师,博士,主要从事神经外科肿瘤方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:chengyan_may@163.com。

胶质瘤作为中枢神经系统肿瘤之一,近年来随着早期诊断和治疗的迅速发展,患者 5 年生存率有所提高^[1]。但由于胶质瘤的高复发率、高侵袭性^[2],目前临床治疗效果欠佳,因此研究胶质瘤转移关键调节因子,对于提高胶质瘤患者远期生存率有重要意义。

微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类内源性 ncRNA, miRNA 转录后调节影响靶基因表达,从而介入生理及病理过程中^[3]。研究证实多种 miRNA 与胶质瘤发生的分子机制有关, XIONG 等^[4]研究发现 miR-320 可以抑制结肠癌细胞的增殖和迁移;同时 miR-93 可以促进体外胶质瘤细胞的恶性生物学行为^[5]。目前虽有研究显示, miR-451 可以抑制胶质瘤细胞的增殖,但具体机制尚未阐明。本研究前期通过软件预测发现巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 是 miR-451 的潜在靶基因, MIF 目前被证实与肺腺癌^[6]、结直肠癌^[7]、鼻咽癌^[8]等多种肿瘤的侵袭转移相关。本研究探讨 miR-451 和 MIF 的相互关系,观察二者在结肠癌细胞生物学行为中的作用,并阐明 miR-451 在胶质瘤中的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人脑神经胶质细胞系 HEB(永生细胞)和神经胶质瘤细胞系 (U87、U251 和 Hs683) 购自上海酶联生物科技有限公司。MIF 抗体 (1 : 500 稀释使用) 购自美国 Abcam 公司,增殖细胞核抗原 (PNCA, 1 : 100 稀释使用) 购自美国 Invitrogen 公司,BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自中国 Beyotime 公司。TRIZOL 购自美国 Invitrogen 公司,Prime Script™ RT reagent Kit 购自中国 TaKaRa 公司,Lipofectamine 3000 试剂盒购自美 Thermo Fisher Scientific 公司,Dead End™ 荧光测定 TUNEL 系统购自 Promega 公司。胎牛血清购自 Gibco 公司;0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化液 (Trypsin-EDTA)、DMEM、EDTA、青霉素+链霉素 (PS)、二甲基亚砜 (DMSO)、二氯乙酸 (DAC)、四氮唑蓝 (MTT) 等均购自美国 Invitrogen 公司。荧光显微镜、Real-time PCR 仪及全自动酶标仪 (BIO-RAD550) 购自美国 BIO-RAD 公司。

1.2 方法

1.2.1 样本采集

样本采集自广东医科大学附属医院神经外科确诊的 27 例胶质瘤患者,在患者知情同意的情况下手术切除的肿瘤组织、癌旁正常组织,男 18 例,平均年龄 (49.7 ± 5.3) 岁,女 9 例,平均年龄 (45.3 ± 4.5) 岁。研究获得本院伦理委员会批准。

1.2.2 细胞培养和转染

人脑正常胶质细胞 HEB(永生化细胞)及胶质瘤细胞 U87、U251、Hs683 置于 37 °C 含 95% 空气和 5% CO₂ 的细胞培养箱中,使用含 10% 胎牛血清,100 U/mL 青霉素及 0.1 mg/mL 链霉素的 DMEM 培养基

培养。选取 U87 细胞对 miR-451a 进行功能性研究,将细胞分为 miR-NC 组、miR-451a 组、miR-451a + MIF 组,按照转染试剂说明书对 U87 细胞分别转染 miR-NC、miR-451a、miR-451a + MIF。

1.2.3 qRT-PCR 检测 mRNA 相对表达水平

用 TRIzol 试剂从各组 U87 细胞或者胶质瘤组织中提取总 RNA,并根据制造商推荐的方案,qRT-PCR 结果以 2^{-ΔΔCT} 值形式得到,每个样本重复 3 次。MIF 的 mRNA 表达水平以 GAPDH 为内参,按照 qRT-PCR 试剂盒说明书进行 PCR 反应。

1.2.4 双荧光素酶报告基因检测 miR-451a 和 MIF 荧光素酶活性

构建 MIF 的野生型和突变质粒。分别提取 MIF-WT 和 MIF-Mut 的质粒,与 miR-451a mimic 共同转染 U87 细胞。转染 48 h 后,测量细胞中的荧光素酶活性。

1.2.5 Western blot 检测蛋白相对表达量

提取胶质瘤组织或 U87 细胞蛋白,测定蛋白浓度,加入 12% SDS-PAGE 分离蛋白后进行转膜,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。分别加入 MIF (1 : 500) 及兔抗 GAPDH 抗体 (1 : 1 000) 的抗体稀释液中 4 °C 过夜,加入二抗 (1 : 1 000) 室温孵育 1 h,随后进行 ECL 测定。

1.2.6 免疫组织化学检测增殖细胞核抗原

将组织切片脱蜡入水,微波加热法修复抗原,温度 94 °C 左右,10~15 min,用 5% 的正常羊血清封闭,37 °C 孵育 60 min。弃去血清,加入以 1 : 100 比例稀释的 PNCA 抗体,4 °C 过夜。加入二抗 37 °C 孵育 30 min。采用 DAB 显色后,苏木精室温染色 2 min,采用正置显微镜观察切片。

1.2.7 Transwell 实验检测细胞侵袭

转染后,将 miR-NC 组、miR-451a 组、miR-451a + MIF 组的 U87 细胞密度调整为 1 × 10⁶ 个/mL,次日用 Matrigel 胶对 Transwell 小室进行预包被,然后将 200 μL 细胞悬液接种于上室,在下室加入 600 μL 含 10% 胎牛血清的培养基,随后恒温培养箱培养 24 h。取出腔室后,将小室用 95% 的乙醇固定 10 min。0.5% 结晶紫染色液染色 10 min,用棉签轻轻拭去小室滤膜上层的细胞,显微镜观察下层细胞。

1.2.8 细胞划痕实验检测细胞迁移

将 U87 细胞接种于 6 孔板上,当细胞汇合度达到 80%~90% 时,用 200 μL 的移液器枪头在正中央位置划一直线,形成单层细胞间的划痕。分别观察 miR-NC 组、miR-451a 组、miR-451a + MIF 组的 U87 细胞显微镜下切片。

1.2.9 TUNEL 实验检测细胞凋亡

U87 细胞用 4% 多聚甲醛固定 30~60 min,在 0.3% H₂O₂ 中室温孵育 20 min。加 50 μL 生物素标记液,37 °C 孵育 60 min。滴加 0.1~0.3 mL 标记反

应终止液,室温孵育 10 min,PBS 洗涤 3 次。加 50 μ L Streptavidin-HRP 工作液,37 $^{\circ}$ C,30 min,滴加 0.2~0.5 mL DAB 显色液,用苏木素染色液进行细胞核染色。用 95%乙醇脱水 5 min,随后以 100%乙醇脱水 2 次(3 min/次),最后用甲苯透明 2 次(5 min/次),显微镜下观察切片。

1.2.10 体内增殖细胞核抗原

选取 BALB/c 裸鼠 18 只,裸鼠随机分为 miR-451a mimic 组和 miR-451a+MIF 组及对照组,每组 6 只。转染 U87 细胞,然后配置成浓度约为 1×10^7 个/mL 单细胞悬液,每组裸鼠左前上肢腋下处皮下对应接种(0.2 mL/只),21 d 后处死 3 组小鼠,剥离瘤体,选取组织切片进行检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胶质瘤组织和细胞系中表达情况

通过 TargetScan 数据库,找到 miR-451a 相关信息和茎环结构,本研究选取 miR-451a 作为研究对象。对 27 例胶质瘤患者胶质瘤组织和癌旁正常组织进行检测,结果发现,相较于正常组织,miR-451a 在胶质瘤组织中表达显著降低(图 1A)。然后选取人脑正常胶质细胞 HEB(永生化细胞)及胶质瘤细胞 U87、U251、Hs683 作为研究对象进行检测,结果发现,miR-451a 在胶质瘤细胞系中表达较在正常胶质细胞 HEB 中的表达显著减少(图 1B)。Western blot 结果发现,MIF 在胶质瘤组织中蛋白表达明显增加(图 1C)。相比

HEB 细胞中,MIF 在胶质瘤细胞系中的 mRNA 表达水平均上调(图 1D)。这些结果都提示 miR-451a 和 MIF 的表达异常可能和胶质瘤发生发展相关。

2.2 miR-451a 对 MIF 的负调控作用

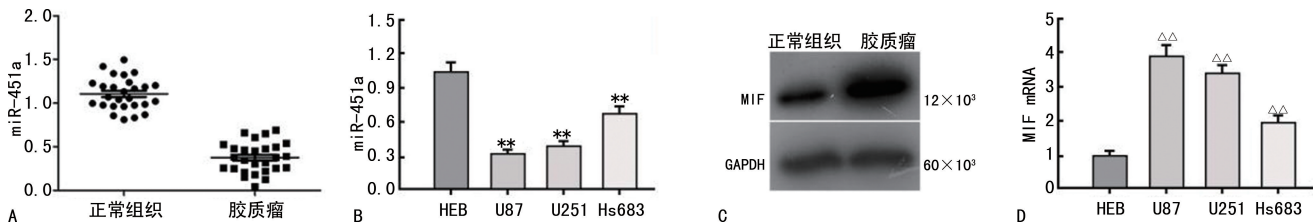
通过查找 TargetScan 数据库发现 miR-451a 能够与 MIF 结合。将 miR-451a 质粒转染进 U87 细胞后,检测发现 miR-451a 的表达显著升高(图 2A)。并且在 U87 细胞中,过表达的 miR-451a 能够显著降低 MIF 相关的荧光素酶的活性,而对突变型质粒连接的荧光素酶的活性却无显著影响(图 2B)。采用 Western blot 实验进一步检测发现,过表达 miR-451a 导致 MIF 的蛋白表达明显减少(图 2C)。这些结果都提示,MIF 受 miR-451a 负调控。

2.3 对 U87 细胞侵袭、迁移及凋亡的情况

在体外细胞实验中(图 3)采用 Transwell 侵袭和细胞划痕实验检测发现,相比 miR-NC 组,miR-451 组显著抑制 U87 细胞侵袭和迁移,而 MIF 的加入(miR-451+MIF 组),逆转了 miR-451a 的抑制作用,显著增加了 U87 细胞侵袭能力和迁移距离。而 TUNEL 细胞凋亡实验发现,miR-451 明显促进 U87 细胞凋亡,而 miR-451+MIF 组相比 miR-451 组抑制 U87 细胞凋亡。

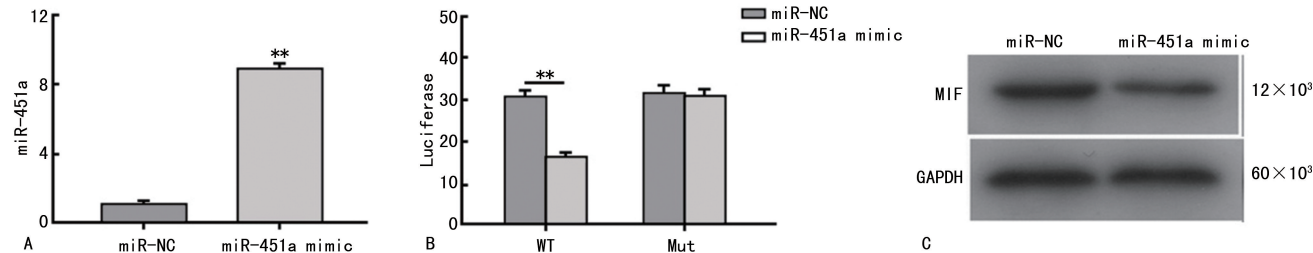
2.4 增殖细胞核抗原(PCNA)

构建胶质瘤裸鼠皮下移植瘤模型,选取组织切片进行免疫组织化学抗原实验。PCNA 实验均发现,相比对照组,miR-451a 明显抑制体内细胞增殖,而 MIF 抑制了 miR-451a 的调控效果,导致体内细胞增殖增加(图 4)。



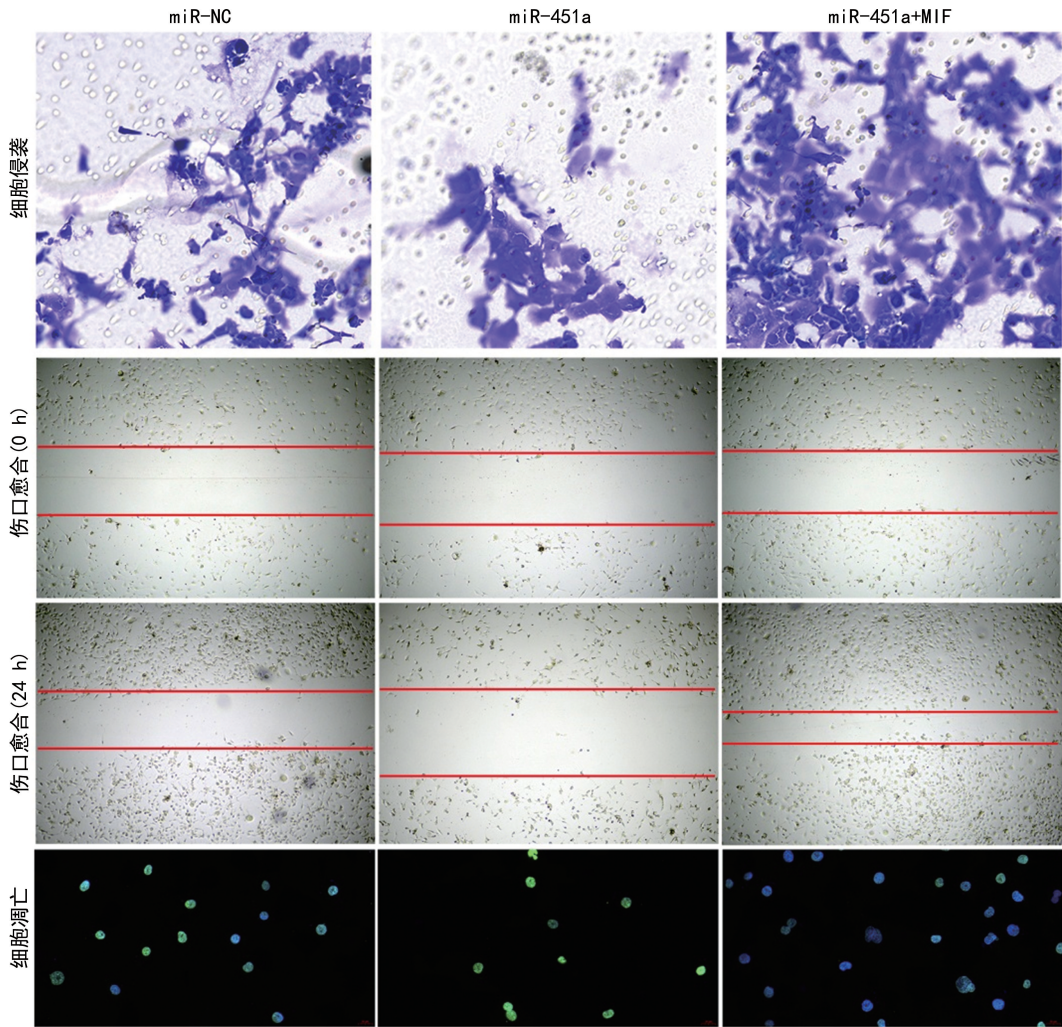
A:miR-451a 在正常组织和胶质瘤中的表达;B:miR-451a 在 HEB、U87、U251、Hs683 中的表达, ** : $P<0.05$,与 HEB 比较;C:MIF 蛋白在正常组织和胶质瘤中的表达;D:MIF mRNA 在 HEB、U87、U251、Hs683 中的表达; $\triangle\triangle$: $P<0.05$,与 HEB 比较。

图 1 胶质瘤组织和细胞系中表达情况



A:转染后 miR-451a 的表达, ** : $P<0.05$,与 miR-NC 比较;B:双荧光素酶报告实验检测 miR-NC 和 miR-451a mimic 组的荧光素酶活性;C:Western blot 检测 MIF 蛋白表达。

图 2 miR-451a 对 MIF 的负调控作用



A:Transwell 侵袭实验结果(×400);B:细胞划痕实验结果(×400);C:TUNEL 凋亡实验结果(×500)。

图 3 MIF 对 U87 细胞侵袭、迁移及凋亡的情况

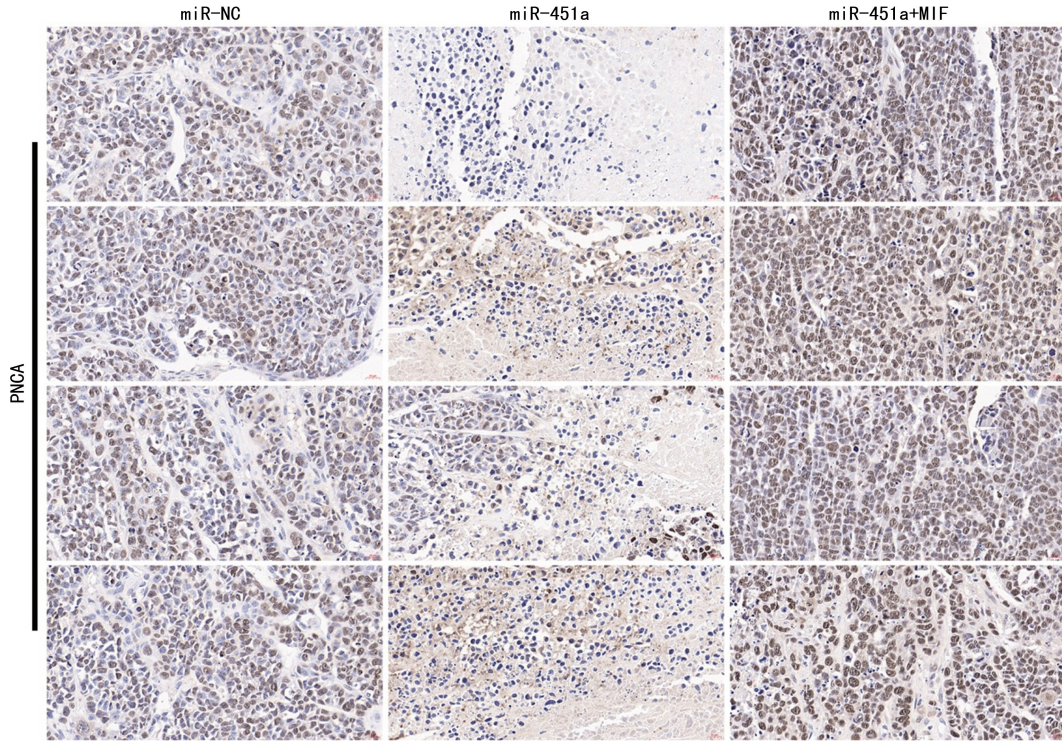


图 4 增殖细胞核抗原实验(×200)

3 讨 论

近几年,多项研究^[9-10]表明 miRNAs 可用来评估胶质瘤发生和转移的风险,在本研究预测并分析了 miR-451 的其中一个靶基因,并从细胞水平和动物水平充分说明二者在胶质瘤中的作用机制,最终评估 miR-451 作为胶质瘤靶点的潜力。

本研究首先对 27 例胶质瘤患者组织和癌旁组织进行检测,结果发现 miR-451a 在胶质瘤组织和细胞系中均呈现低表达。体外细胞实验发现 miR-451a 能抑制 U87 细胞侵袭、迁移并促进凋亡,并且体内实验中,也发现 miR-451a 能抑制体内细胞增殖。这些实验结果,都提示 miR-451a 可能是一种能影响胶质瘤发生发展的分子标志物。研究显示 miR-451 已经在多种癌症中异常低表达^[11],LIU 等^[12]发现在前列腺癌中,miR-451 表达下调,在甲状腺癌中,miR-451 可以抑制肿瘤生长和上皮间充质转化^[13],这与本研究结果类似。

研究 miRNA 靶基因是分析 miRNA 具体作用及机制重要环节,研究显示 miRNA 主要通过靶基因 mRNA 的 3'UTR 碱基互补配对结合而引起靶基因 mRNA 降解或翻译抑制,在转录后水平调节基因的表达^[14-15]。本研究通过生物数据库发现 MIF 与 miR-451a 有结合位点,并且验证它们之间的调控关系,结果发现 MIF 受 miR-451a 负调控。以往研究显示,MIF 作为一种炎症因子,在多种癌症中异常高表达^[16],本研究发现 MIF 在胶质瘤组织中蛋白表达水平显著增加,在细胞系中也均上调。这和大部分记载的文献结果一致,说明 MIF 可能是胶质瘤的一种致癌基因。

为了进一步研究 miR-451 和 MIF 在胶质瘤中的作用,首先通过体外细胞实验发现 MIF 能逆转 miR-451a 对 U87 细胞的生物学功能的调控作用,随后构建体内动物模型,实验结果显示 miR-451a 组裸鼠的瘤体体积和重量均明显低于对照组,进一步表明了 miR-451a 对胶质瘤具有抑癌的作用。而 MIF 抑制了 miR-451a 的调控效果,导致体内细胞增殖增加,这更加证实了,miR-451a 是通过负调控 MIF 来参与胶质瘤的病理发展。

综上所述,miR-451a 通过负调控 MIF 的蛋白表达,在细胞实验中,抑制了 U87 细胞侵袭、迁移,促进凋亡,动物实验中,抑制体内细胞增殖,充分证实了 miR-451 通过 MIF 参与胶质瘤的发生发展过程。

参考文献

[1] LI Z W, XUE M, ZHU B X, et al. microRNA-4500 inhibits human glioma cell progression by targeting IGF2BP1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(4): 800-806.

[2] REIFENBERGER G, WIRSCHING H G, KNOBBE-THOMSEN C B, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 434-452.

[3] YUE X, LAN F, XIA T. Hypoxic glioma cell-secreted exosomal miR-301a activates Wnt/ β -catenin signaling and promotes radiation resistance by targeting TCEAL7 [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(11): 1939-1949.

[4] XIONG W, RAN J, JIANG R, et al. miRNA-320a inhibits glioma cell invasion and migration by directly targeting aquaporin 4 [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1939-1947.

[5] LIU D K, WEI Y J, GUO Y, et al. MiRNA-93 functions as an oncogene in glioma by directly targeting RBL2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2343-2350.

[6] YU H X, WANG X M, HAN X D, et al. miR-608 exerts tumor suppressive function in lung adenocarcinoma by directly targeting MIF [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4908-4916.

[7] 马颖光, 韩云志, 张自森, 等. miR-451 靶向巨噬细胞移动抑制因子对结直肠癌细胞增殖迁移的影响及其作用机制 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(4): 312-318.

[8] LIU N, JIANG N, GUO R, et al. miR-451 inhibits cell growth and invasion by targeting MIF and is associated with survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 123.

[9] QIAN Z, JING L, JING Q, et al. MicroRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of glioma: a systematic review and meta - analysis [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2651-2659.

[10] SWELLAM M, EZZ EL ARAB L, AL-POSTTANY A S, et al. Clinical impact of circulating oncogenic MiRNA-221 and MiRNA-222 in glioblastoma multiform [J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(3): 545-551.

[11] LIU Y, LI H, LI L H, et al. miR-451 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells via targeting LKB1/AMPK [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3 Suppl): 274-280.

[12] LIU Y, YANG H Z, JIANG Y J, et al. miR-451a is down regulated and targets PSMB8 in prostate cancer [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(7): 494-500.

- [13] HASHIMOTO R, KATOH Y, MIYAMOTO Y, et al. Increased extracellular and intracellular Ca^{2+} lead to adipocyte accumulation in bone marrow stromal cells by different mechanisms [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4):647-652.
- [14] CHEN X, LIU Y, DING W, et al. Mechanical stretch-induced osteogenic differentiation of human jaw bone marrow mesenchymal stem cells (hJBMMSCs) via inhibition of the NF- κ B pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):207.
- [15] BORNES T, JOMHA N, MULET-SIERRA A, et al. Porous scaffold seeding and chondrogenic differentiation of BMSC seeded scaffolds [J]. *Bio Protoc*, 2015, 5(24):e1693.
- [16] MALGORZATA L, TOMASZ G. Amniotic membrane: new concepts for an old dressing [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(1):145.
- [17] KARALASHVILI L, KAKABADZE A, VYSHNEVSKA G, et al. Acellular human amniotic membrane as a three-dimensional scaffold for the treatment of mucogingival defects [J]. *Georgian Med News*, 2015, 245:84-89.
- [18] ZELEN C M, SNYDER R J, SERENA T E, et al. The use of human amnion/chorion membrane in the clinical setting for lower extremity repair [J]. *Clin Podiat Med Surg*, 2015, 32(1):135-146.
- [19] KATAGIRI H, MENDES L F, LUYTEN F P. Definition of a critical size osteochondral knee defect and its negative effect on the surrounding articular cartilage in the rat [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(9):1531-1540.
- [20] HUNZIKER E B, LIPPUNER K, KEEL M J, et al. An educational review of cartilage repair: precepts & practice-myths & misconceptions-progress & prospects [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(3):334-350.
- [21] NIETHAMMER T R, PIETSCHMANN M F, HORNG A, et al. Graft hypertrophy of matrix-based autologous chondrocyte implantation: a two year follow-up study of NOVOCART 3D implantation in the knee [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(6):1329-1336.
- [22] BENTLEY G, BIANI L C, VIJAYAN S, et al. Minimum ten-year results of a prospective randomized study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(4):504-509.
- [23] VANLAUWE J, SARIS D B, VICTOR J, et al. Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters [J]. *Am J Sports Med*, 2011, 39(12):2566-2574.
- [24] CHEN Y J, CHUNG M C, YAO C C J, et al. The effects of acellular amniotic membrane matrix on osteogenic differentiation and ERK1/2 signaling in human dental apical papilla cells [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(2):455-463.
- [25] NAZEMPOUR A, VAN WIE B J. Chondrocytes, mesenchymal stem cells, and their combination in articular cartilage regenerative medicine [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(5):1325-1354.
- [26] SWIESZKOWSKI W, TUAN B H, KURZYDLOWSKI K J. Repair and regeneration of osteochondral defects in the articular joints [J]. *Biomol Eng*, 2007, 24(5):489-495.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2022-02-08)

(上接第 1653 页)

- [13] FAN X, ZHAO Y. miR-451a inhibits cancer growth, epithelial-mesenchymal transition and induces apoptosis in papillary thyroid cancer by targeting PSMB8 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):8067-8075.
- [14] BUONFIGLIOLI A, EFE I E, GUNEYKAYA D, et al. let-7 microRNAs regulate microglial function and suppress glioma growth through toll-like receptor 7 [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11):3460-3471.
- [15] LI C, LIU Z, YANG K, et al. miR-133b inhibits glioma cell proliferation and invasion by targeting Sirt1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):36247-36254.
- [16] PENTICUFF J C, WOOLBRIGHT B L, SIELECKI T M, et al. MIF family proteins in genitourinary cancer: tumorigenic roles and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(5):318-328.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2022-02-11)