

本文引用:梁百慧,谭小宁,成金林,林静,陈燕. 基于“肾生髓,髓养骨”理论的补肾药膳方对成骨细胞 Runx2、Col- I、MGP 的影响研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(5):779-784.

基于“肾生髓,髓养骨”理论的补肾药膳方对成骨细胞 Runx2、Col- I、MGP 的影响研究

梁百慧¹,谭小宁¹,成金林²,林静¹,陈燕^{3*}

(1.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;
3.湖南省中医药研究院,湖南长沙 410006)

〔摘要〕目的 探讨补肾药膳方对成骨细胞 Runx2、Col- I、MGP 的影响。方法 30 只大鼠随机分为两组,每组 15 只。一组予以生理盐水灌胃干预 7 d,另一组予以同剂量补肾药膳方灌胃干预 7 d;分别提取两组大鼠血清,将血清分别与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)共同培养,生理盐水大鼠血清培养为对照组,补肾药膳方大鼠血清培养为实验组,分别提取外泌体,并加入成骨细胞中。采用 Western blot 法检测两组成骨相关蛋白表达量,利用 RT-qPCR 法检测成骨相关基因的表达。结果 与对照组比较,实验组 BMSCs 分泌外泌体增加($P<0.01$),miR-26a-3p,miR-218-3p,miR-199b-3p 表达量升高($P<0.05$),Runx2、Col- I、MGP 蛋白及 mRNA 表达量均增多($P<0.01$)。结论 补肾药膳方可能通过促进 BMSCs 分泌成骨相关 miRNA 及更多成骨转化相关因子,促进成骨细胞成骨分化。

〔关键词〕 补肾药膳方;成骨细胞;骨髓间充质干细胞;绝经后骨质疏松症;外泌体

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.015

Study on the effect of reinforcing kidney medicinal diet on osteoblast Runx2, Col- I, MGP based on the theory of "kidney producing marrow, marrow nourishing bone"

LIANG Baihui¹, TAN Xiaoning¹, CHENG Jinlin², LIN Jing¹, CHEN Yan^{3*}

(1. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha, Hunan 410006, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the effect of reinforcing kidney medicinal diet on Runx2, Col- I, MGP of osteoblasts. **Methods** Thirty rats were randomly divided into two groups, 15 rats in each group. One group was given normal saline gavage for 7 days, and the other group was given the same dose of reinforcing kidney medicinal diet for 7 days; serum was extracted from the two groups of rats, and the serum was co-cultured with bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). The normal saline rat serum culture group was the control group, and the reinforcing kidney medicinal diet rat serum culture group was the experimental group, and exosomes were extracted respectively, and added to osteoblasts. Western blot was used to detect the expression of osteogenic-related proteins of the two groups, and RT-qPCR was used to detect the expression of osteogenic-related genes. **Results** Compared with the control group, the secretion of exosome of BMSCs in the experimental group was increased ($P<0.01$); the expression levels of miR-26a-3p, miR-218-3p and miR-199b-3p in the experimental group were

〔收稿日期〕2021-08-27

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81774163);长沙市科技计划项目(kq1901065)。

〔第一作者〕梁百慧,女,硕士,护师,研究方向:中医药膳。

〔通信作者〕*陈燕,女,教授,博士研究生导师,E-mail:969639737@qq.com。

higher ($P<0.05$); the protein expression levels of Runx2, Col-I, and MGP and the mRNA expression levels of Runx2, Col-I and MGP were higher ($P<0.01$). **Conclusion** Reinforcing kidney medicinal diet can promote the osteogenic differentiation of osteoblasts by promoting BMSCs to secrete osteogenic-related miRNA and more osteogenic transformation-related factors.

[Keywords] reinforcing kidney medicinal diet; osteoblasts; bone marrow mesenchymal stem cells; postmenopausal osteoporosis; exosome

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)又称“ I 型骨质疏松症”,以绝经后全身性骨量减少及骨组织显微结构破坏为特征,是危及中老年妇女健康的常见疾病。资料显示,在我国 50 岁以上人群中,女性骨质疏松症发病率达 20.7%,男性达 14.4%^[1]。骨质疏松症一旦发生,受到轻微外力即可引发骨折,从而严重影响老年人生活质量,难以逆转,加强预防则能更有效地降低骨折的发生率。近年来,研究^[2-3]认为骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是骨再生的种子细胞,在骨稳态维持中发挥重要作用。BMSCs 的分泌因子并不能定向输送到病灶,只有 BMSCs 分泌的外泌体具有定向输送功能,并能够促进成骨细胞的增殖与分化。Liu 等^[4]在进行 BMSCs 移植研究中发现,抑制 Rab27a/b 表达后(外泌体释放减少),可抑制体外 BMSCs 的成骨分化作用,而在培养体系中补充 BMSCs 来源的外泌体则可以促进细胞的成骨分化作用。表明 BMSCs 源性的外泌体能够促进骨代谢和骨形成^[5-6]。

基于中医药食同源理论,药膳以其“寓医于食”的优势,在老年疾病防治、养生康复领域上有着一定的优势,已成为防控老年人常见病的应用热点,如老年糖尿病^[7]、老年功能性消化不良^[8]、老年高血压和高血脂^[9],其中包括 PMOP。而药膳的作用机制研究极少,探索其作用机制,可为 PMOP 的防治提供理论依据^[10]。本文对课题组前期防治 PMOP 的补肾药膳方^[11](狗肉 200 g,羊肾 150 g,山药 30 g,枸杞子 30 g)进行研究,其中狗肉为君药,有温肾壮阳的功效,羊肾为臣药,有补肾益精的功效,山药、枸杞子为使药,有养肝益肾的功效,全方可补肾强骨生髓。前期研究证明,补肾药膳方能促进 BMSCs 外泌体的分泌,改善 PMOP 模型大鼠骨代谢水平、骨结构,促进骨形成^[12],本文旨在通过观察补肾药膳方干预下 BMSCs 释放的外泌体对成骨细胞的成骨分化作用,深入了解补肾药膳方干预成骨过程的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料与细胞培养

大鼠 BMSCs(货号:CP-R131)、大鼠成骨细胞(货号:CP-R091)均购于武汉普诺赛生命科技有限公司;MSC 完全培养基(美国 ATCC 公司,货号:PCS-500-030);ES 级 FBS(美国 GIBCO 公司,货号:12664025C);FGF2(货号:233-FB-025)、rhIGF-1(货号:291-G1-200)均购自美国 R&D 公司;CD63(货号:Ab134045)、TSG101(货号:Ab125011)、ALIX(货号:Ab275377)、Calnexin(货号:Ab92573)、Runx2(货号:Ab192256)、Col-I(货号:Ab299450)、MGP(货号:Ab224367)均购于英国 Abcam 公司。

BMSCs 培养条件为:含 10% FBS 的 MSC 基础培养基添加 FGF2 和 rhIGF-1,于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。汇合率达 80%左右,0.25%胰酶消化细胞成单个细胞悬液,1:2 进行传代培养。

成骨细胞培养于含 10% FBS 的 DMEM/F-12 完全培养基中,37 °C、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中培养。汇合率达 80%左右,0.25%胰酶消化细胞成单个细胞悬液,1:2 进行传代培养。

1.2 实验动物

从湖南斯莱克景达实验动物有限公司(许可证号:SCXK(湘)2019-0004 购买 SPF 级 SD 大鼠 30 只(4~5 月龄),体质量为 200~220 g,大鼠质量由湖南斯莱克景达实验动物有限公司检测。大鼠由湖南省中医药研究院[许可证号:SYXK(湘):2020-0008]专业人员统一管理饲养,其环境符合卫生建议标准。大鼠平均分 6 笼,保证室温 22~25 °C,湿度 50%~70%,光照周期 12 h/12 h,饲以标准大鼠颗粒饲料,常规自由摄食及饮水,定期清洗笼舍并更换垫料。

1.3 试验药物及给药方案

补肾药膳方是课题组前期确定的防治 PMOP 的药膳方,由狗肉 200 g、羊肾 150 g、山药 30 g、枸杞子 30 g 组成,由湖南省中医药研究院附属医院提

供。将补肾药膳方中的食材清洗干净后放入砂锅,加水 2 L,先用武火煮沸,再改文火煎煮 1 h,取汤汁,加水再煮一次,两次煎煮汤汁需浓缩至 100 mL,汤汁药膳含量为 4.1 g/mL,将汤汁冷却后,放置于冰箱冷冻备用。用药剂量为人体给药剂量的 6 倍,大鼠的给药剂量为 41 g/(kg·d),折算标准体质量大鼠的给药剂量为 8.2 g/d。

30 只大鼠适应性饲养 1 周进入实验状态,随机分为两组,一组在饲料饲养的基础上用生理盐水灌胃,另一组用补肾药膳方灌胃。给药方法均为每日上午灌胃一次,每次 2 mL,连续 7 d。各组大鼠均自由饮食、水。动物实验获得湖南省中医药研究院附属医院伦理委员会的同意。

1.4 主要仪器

透射电镜(型号:H-7650,日立高新技术有限公司);颗粒电位滴定及粒度分析仪(型号:ZETAVIEW,德国 PMX 公司);电泳仪电源(型号:DYY-7C)、双垂直电泳仪(型号:DYCZ-24DN)均购自北京六一生物科技有限公司;酶标仪(型号:ELX800,美国博腾仪器有限公司);PCR 仪[型号:ABI7500,赛默飞世尔(苏州)仪器有限公司]。

1.5 含药血清的制备

实验大鼠在最后一次灌胃后,禁食 24 h,处死后立即取材。腹主动脉取血,将每只大鼠的血液分别移入无菌离心管,并于 4 °C 保鲜冰箱内静置 2 h,3000 r/min,离心半径 10 cm,离心 20 min,吸取上层血清,同组含药血清合并。含药血清经 56 °C 水浴 30 min 灭活,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,放置于-20 °C 冰箱保存备用。

1.6 实验分组

分为实验组和对照组。实验组采用补肾药膳方灌胃大鼠血清,对照组采用生理盐水灌胃大鼠血清,超速离心去除外泌体后分别培养 BMSCs,收集 BMSCs 的外泌体后处理成骨细胞。

1.7 外泌体的鉴定

(1)电镜检测。取 10 μL 外泌体溶液在透射电镜下观察,并与 80 kV 成像。(2)粒径检测。使用粒子矩阵 ZetaView PMX 11 计算外泌体浓度,用 PBS 稀释外泌体并对其大小及质量进行测定,并分析粒子运动轨迹。(3)BCA 检测。通过测量外泌体吸光

值,计算出蛋白浓度。(4)Western blot 法检测外泌体膜表面标志性蛋白 CD63、TSG101、ALIX、Calnexin,稀释比例均为 1:1000。

1.8 外泌体 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 相对表达量检测

取上述经过提取的 BMSCs 外泌体,采用 TRNzol 总 RNA 提取试剂进行样本 RNA 提取,后行 RNA 质量检测,采用 Reverse Transcriptase M-MLV 进行 cDNA 反转录后,进行 RT-qPCR 反应分析 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 的表达情况。目的基因引物序列见表 1。

表 1 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 引物序列

引物名称	引物序列	扩增片段大小/bp
miR-26a-3p	反向 GTGCGTGTCTGGAGTCC	67
	正向 CCTATCTTGGTTACTTGCAC	
miR-218-3p	反向 GTGCGTGTCTGGAGTCC	67
	正向 AAACATGTTCCCTCAAGCAC	
miR-199b-3p	反向 GTGCGTGTCTGGAGTCC	67
	正向 ACAGTAGTCTGCACATTGGTTA	
U6	反向 GTGCGTGTCTGGAGTCC	60
	正向 CAAGGATGACACGCCAAATTC	

1.9 成骨细胞 Runx2、Col-I、MGP 蛋白表达量及 mRNA 表达量检测

取上述经过提取的 BMSCs 外泌体,并分别将其与成骨细胞共培养 12 d。取处理后的两组成骨细胞,一部分用于提取蛋白,对两组行 Western blot 检测。用 RIPA 细胞裂解液裂解细胞,获得细胞内总蛋白,通过免疫电泳检测成骨细胞中 Runx2、Col-I、MGP 蛋白含量。另一部分细胞用于提取 RNA,行 RT-qPCR 检测。采用 TRNzol 总 RNA 提取试剂提取细胞内的总 RNA,通过 RT-qPCR 定量检测 Runx2、Col-I、MGP mRNA 表达量。目的基因引物序列见表 2。

表 2 Runx2、Col-I、MGP 引物序列

引物名称	引物序列	扩增片段大小/bp
Runx2	反向 CCTGGTGGTGTCACTGAATG	217
	正向 ACCTCCAGGAAGCCTTTGAT	
Col-I	反向 GATAGCGACATCGGCAGGAT	250
	正向 TGAAGGAAAGAGCGGAGAGT	
MGP	反向 ACAAGCAACGCACACGAATC	244
	正向 CCAGGAAAGACTCCGGGAAC	
GAPDH	反向 GCCAGTAGACTCCACGACAT	140
	正向 GCAAGTTCAACGGCACAG	

1.10 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,所有实验数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足正态性、方差齐性的采用独立样本 *t* 检验;对于不服从正态分布的计量资料,两组比较采用 *Mann-Whitney* 检验。 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外泌体鉴定

所提取的外泌体粒径大小约为 100 nm(图 1),电镜下可见,外泌体形态均匀,标准形态清晰,为杯状脂质双分子层膜微小囊泡(图 2)。所提取的外泌体中可见阳性蛋白标志物 ALIX、TSG101、CD63 的表达,Calnexin 无表达(图 3)。外泌体蛋白浓度为 45.85 ng/ μ L(表 3)。

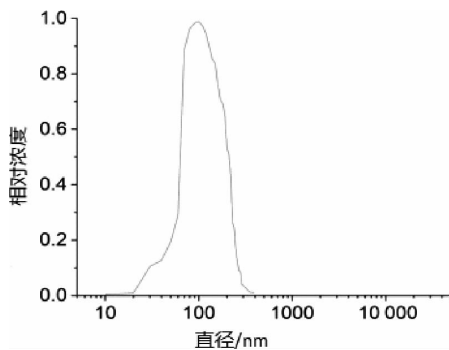


图 1 粒径检测结果

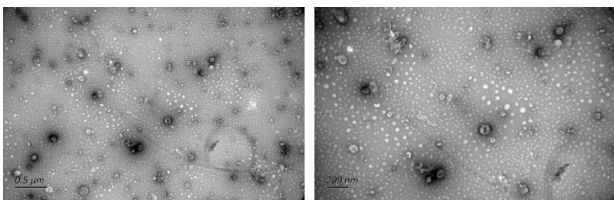


图 2 电镜检测结果

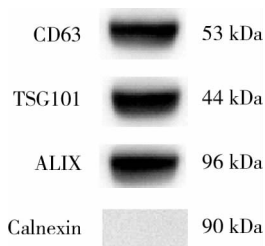


图 3 外泌体阳性蛋白标志物蛋白条带图

表 3 BCA 定量结果

样品名称	BCA 浓度/(ng/ μ L)	外泌体体积/ μ L
BMSCs	45.85	200

2.2 补肾药膳方对 BMSCs 细胞分泌外泌体量的影响

实验组 BMSCs 细胞外泌体的释放启动因子 Rab27a/b、ISG15 蛋白表达量高于对照组($P<0.01$) (图 4),说明补肾药膳方能促进 BMSCs 细胞分泌外泌体。

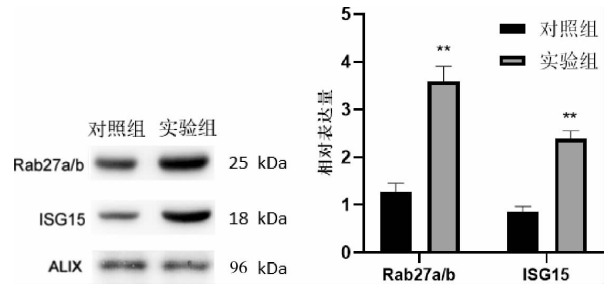


图 4 两组 Rab27a/b、ISG15 蛋白表达量

注:与对照组比较,** $P<0.01$ 。

2.3 补肾药膳方对 BMSCs 细胞分泌外泌体中成骨分化相关 miRNA 的影响

外泌体样本中 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 均有表达,实验组中的 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 表达量高于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

表 4 两组 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 表达量比较

组别	miR-26a-3p	miR-218-3p	miR-199b-3p
对照组	1.000	1.000	1.000
实验组	4.166*	3.107*	4.435*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 补肾药膳方对成骨细胞成骨分化的影响

与对照组相比,实验组 Runx2、Col-I、MGP 蛋白表达量及 Runx2、Col-I、MGP mRNA 表达量均增多($P<0.01$)。详见图 5-6。

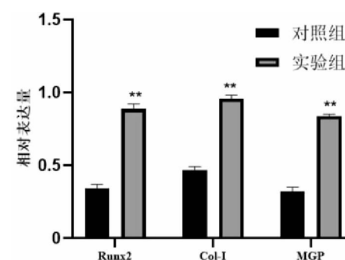
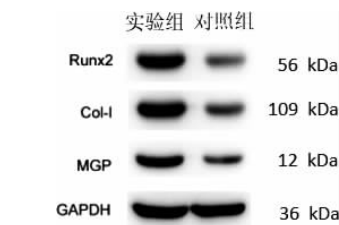


图 5 两组 Runx2、Col-I、MGP 蛋白表达量

注:与对照组比较,** $P<0.01$ 。

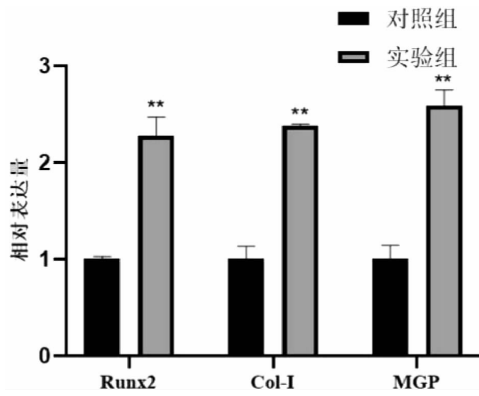


图6 两组 Runx2、Col-I、MGP mRNA 表达量

注:与对照组比较,** $P<0.01$ 。

3 讨论

中医将 PMOP 归属于“骨痿”“骨痹”范畴,《中西汇通医经精义·五脏所主》云:“肾藏精,精生髓,髓养骨”,认为 PMOP 以肾虚型多见,肾精渐衰,骨髓生化无源,不能充养骨骼而致骨髓空虚,导致骨质疏松症的发生,提示肾与骨髓和骨质疏松症有着极其密切的关系。

肾为先天之本,肾藏精。《灵枢·决气》曰:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”由此可知,“先天”是指禀受于父母的“两神相搏”之精,即胚胎,胚胎为肾所藏的先天之精。胚胎分化出人体各组织器官的干细胞(包括 BMSCs),BMSCs 主要来自于骨髓,在特定环境下向成骨细胞转化,即实现髓养骨,与中医理论“肾精生髓养骨”高度吻合,故认为中医理论的“髓”与 BMSCs 二者同源同功^[13]。前期有许多研究证明,补肾药物对 BMSCs 的增殖和成骨分化都有促进作用,也验证了肾、髓、骨之间的关联^[14-16]。药膳是中医学与饮食文化相结合的产物,流传悠久,“寓医于食”,接受程度高,因此,将补肾药膳与 BMSCs 外泌体相结合,研究其对成骨细胞成骨分化的机制,对于骨质疏松症患者的治疗意义重大。

BMSCs 具有很强的更新能力,可刺激相关组织再生,是向成骨细胞转化的干细胞,有临床研究证明,BMSCs 可加速改善骨质疏松症患者临床症状,推动骨再生^[17]。外泌体是直径 30~100 nm 的由内涵体与质膜融合后分泌到细胞外环境的囊泡,内部包裹着丰富的蛋白质、RNA 等生物活性分子,可以激活下游的、远程的信号分子,被认为是细胞与周围靶细胞间信息交流的重要“内分泌”物质^[18]。Rab 家族

是一种小 GTP 酶蛋白,控制着细胞内囊泡的移动、定位等,Rab27a/b 是外泌体释放的启动因子,控制外泌体分泌、移动^[19]。

本研究中,通过补肾药膳方灌胃大鼠血清、生理盐水灌胃大鼠血清对 BMSCs 进行干预,跟踪观察两组产生的外泌体,发现实验组释放的启动因子 Rab27a/b、ISG15 蛋白表达量比对照组多($P<0.01$),提示补肾药膳方可促使 BMSCs 分泌外泌体增加。

miRNA 是基因表达的关键转录调节因子,在骨形成中发挥重要作用,可加快人体骨重建进程^[2]。郝静等^[20]研究证明外泌体 miRNA 对骨代谢具有积极作用。成骨关键转录因子 Runx2 的活化是成骨细胞开始分化的标志,高表达 Runx2 能促进新生成骨细胞的分泌和成熟,并能调节多种成骨细胞增殖分化特异性标志物的表达。目前,已发现多个 miRNAs 调控 Runx2 在成骨细胞分化过程中发挥重要作用,外泌体携带并转送 miRNAs 至成骨细胞,有 miR-124-3p、miR-590、miR-122-5p,参与成骨分化的调节,促进骨形成^[21-23]。因此,探究如何促进 BMSCs 分泌更多含有成骨相关 miRNAs 的外泌体,促进成骨细胞的成骨分化,可为促进骨再生、修复骨缺损的骨质疏松症治疗提供参考。

本研究中,实验组 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 表达量高于对照组;实验组与对照组相比,Runx2、Col-I、MGP 蛋白与 mRNA 表达量增多($P<0.01$)。这提示了补肾药膳方可促进 BMSCs 外泌体中成骨相关 miRNA 的产生,并在成骨转化相关因子的产生中发挥着积极作用。补肾药膳方可通过促进 BMSCs 分泌成骨相关 miRNA 及更多成骨转化相关因子,促进成骨细胞成骨分化。

间充质干细胞被认为是骨再生的种子细胞,可促进成骨再生。本实验研究补肾药膳方对成骨细胞成骨分化的影响及其机制,实验结果表明,补肾药膳方可增加 ISG 15、Rab27a/b 蛋白表达量,促进 BMSCs 外泌体的分泌,外泌体可能携带 miR-26a-3p、miR-218-3p、miR-199b-3p 等 miRNAs 增加成骨细胞中 Runx2、Col-I、MGP 表达,调控成骨信号、促进成骨分化。可见未来可将外泌体作为切入点,更全面地研究中医药膳治疗 PMOP 的机制。

参考文献

- [1] 夏维波,章振林,林 华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [2] 陈 燕,姜胜军,彭友俭.骨髓间充质干细胞来源的外泌体对成骨细胞增殖和分化的影响[J].口腔医学研究,2019,35(4):401-404.
- [3] 申恩谱,黄 霸,刘丹平等.褪黑素预处理骨髓间充质干细胞外泌体促进骨髓间充质干细胞成骨[J].中国组织工程研究,2022,26(30):4800-4805.
- [4] LIU S, LIU D, C HEN C, et al. M SC Transplantation improves osteopenia via epigenetic regulation of Notch signaling in lupus[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(4): 606-618.
- [5] 何 伟,陈荣春,曾芳俊,等.骨髓间充质干细胞来源的外泌体对骨再生机制研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(4):477-483.
- [6] 蔡 惠,黄 霸,杰永生,等.干细胞外泌体对骨质疏松大鼠骨生成的影响[J].中国矫形外科杂志,2021,29(8):726-730.
- [7] 卫 利,贾 敏.辨证食疗方在老年气阴两虚型糖尿病的应用[J].光明中医,2019,34(11):1750-1752.
- [8] 俞晓青,包晓萍,王青平,等.不同中医证型药膳干预在老年功能性消化不良患者中的应用价值[J].中华全科医学,2019,17(3):483-486.
- [9] 麻 静.药膳粥辅助治疗老年高血压和高血脂[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(15):75-76.
- [10] 张 洁,林 静,陈 燕.补肾药膳方影响卵巢去势骨质疏松模型大鼠骨形成机制探讨[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(3):353-356.
- [11] 林 静,张 洁,梁百慧,等.基于德尔菲法选取防治肾虚型骨质疏松症药膳方的研究[J].中医药导报,2018,24(7):4.
- [12] 林 静,张 洁,陈 燕.补肾药膳方对绝经后骨质疏松症模型大鼠 CTX-I 指标及骨组织形态的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):389-392.
- [13] 王晓宁,许云腾,韩一旦,等.从肾藏精主骨探析绝经后骨质疏松症骨髓间充质干细胞成骨-成脂分化失衡的机制[J].中华中医药杂志,2021,36(6):4.
- [14] 梁学振,杨 曦,李嘉程,等.补肾活血胶囊介导 Hedgehog 信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨成脂分化[J].中国组织工程研究,2022,26(7):1020-1026.
- [15] 陈锦成,朱国涛,秦晓飞,等.龟鹿二仙胶含药血清介导大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化[J].中国组织工程研究,2022,26(13):2020-2026.
- [16] 张锦明,田滢舟,赵 玲,等.淫羊藿苷促进骨髓间充质干细胞成骨分化缓解小鼠骨质疏松的机制[J].中国组织工程研究,2022,26(19):2991-2996.
- [17] 王 剑,李 想,张 宇,等.异补骨脂素干预后 BMSCs 源性外泌体调控 MC3T3-E1 成骨分化的研究[J].内蒙古医学杂志,2021,53(4): 397-399.
- [18] ZHANG L, YU D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer, 2019, 1871(2): 455-468.
- [19] LI W, HU Y, JIANG T, et al. Rab27A regulates exosome secretion from lung adenocarcinoma cells A 549: involvement of EPI64[J]. Acta Pathologica Microbiologica Et Immunologica Scandinavica, 2014, 122(11):1080-1087.
- [20] 郝 静,邓润智.骨源性外泌体微小 RNA 对骨代谢的影响研究进展[J].转化医学杂志,2020,9(4):246-248.
- [21] 史宏利,姜 鑫,徐翠娣,等.miR-124-3p 抑制骨髓间充质干细胞向成骨分化降低骨质量在老年骨质疏松中的作用[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(3):233-239.
- [22] 周 翔.miR-590 调控老年骨质疏松患者 BMSCs 成骨分化的研究[J].中国老年保健医学,2019,17(3):35-38.
- [23] 陈思圆,魏劲松,林 翰,等.姜黄素通过微小 RNA-122-5p/成纤维细胞生长因子 18 通路促进骨髓间充质干细胞骨向分化的研究[J].中华实验外科杂志,2020,37(6):1066-1069.

(本文编辑 周 旦)