

文章编号 1006-8147(2020)03-0199-05

论 著

## BICC1 对骨髓基质细胞定向分化的调控作用研究

杨俊英, 李晓霞

(天津医科大学基础医学院病原生物学系, 天津 300070)

**摘要** 目的: 探讨 BICC1 在骨髓基质细胞向成骨细胞及脂肪细胞分化过程中的作用。方法: 构建 Bicc1 过表达质粒 Bicc1-pcDNA3.1, 以 pcDNA3.1 为对照, 分别转染小鼠骨髓基质细胞 ST2。对两组细胞进行成脂和成骨诱导, 在成骨诱导 14 d 时碱性磷酸酶染色检测成骨分化情况, 在成脂诱导 5 d 时利用油红 O 染色检测脂滴形成情况; 采用 qRT-PCR 及 Western blot 技术检测细胞 Bicc1 过表达对成骨及成脂相关因子的影响。结果: 酶切及测序结果显示 Bicc1 过表达质粒构建成功, 将其转染到 ST2 细胞后, Bicc1 mRNA 表达水平较对照组升高 15.23 倍 ( $P < 0.05$ )。成骨诱导条件下, Bicc1 过表达组 ST2 细胞碱性磷酸酶染色增强, 成骨相关因子 Osterix、碱性磷酸酶、Osteopontin、Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 和骨钙素的 mRNA 和/或蛋白表达水平显著上升 (均  $P < 0.05$ )。成脂诱导条件下, Bicc1 过表达组 ST2 细胞中脂滴形成减少, 油红 OD<sub>520</sub> 较对照组明显降低 ( $P < 0.01$ ), 成脂相关因子过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ )、脂肪酸结合蛋白 (FABP4/aP2) 和 adipsin 的 mRNA 及蛋白表达水平显著下降 (均  $P < 0.05$ )。结论: BICC1 可促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化, 抑制其向脂肪细胞分化。

**关键词** Bicc1; 骨髓基质细胞; 分化; 成骨细胞; 脂肪细胞

中图分类号 R37

文献标志码 A

### The role of BICC1 in osteogenic and adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells

YANG Jun-ying, LI Xiao-xia

(Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** **Objective:** To study the role of BICC1 in osteogenic and adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells. **Methods:** Bicc1 expression construct was made and transfected into mouse marrow stromal cell line ST2. The cells transfected with the vector pcDNA3.1 served as control. The transfected cells were subjected to osteogenic treatment for 14 days or adipogenic treatment for 5 days. For the osteogenic differentiation assay, alkaline phosphatase (ALP) staining was done and the expression of osteogenic factors were examined by using qRT-PCR and Western blot. For the adipogenic differentiation assay, oil-red O staining was done and the expression of adipogenic factors were examined. **Results:** The identify of the Bicc1 overexpression plasmid was verified by enzyme digestion and DNA sequencing. The Bicc1 mRNA in over-expressed group was markedly increased compared with control group (15.23-fold difference,  $P < 0.05$ ). Following osteogenic induction, Bicc1 overexpression stimulated the differentiation of osteoblasts from ST2 cells as compared to vector transfection, as evidenced by the enhanced ALP staining and the increased mRNA and protein levels of osteogenic factors such as osterix, ALP, osteopontin, Runt-related transcription factor (Runx2) and osteocalcin (all  $P < 0.05$ ). Following adipogenic induction, Bicc1 overexpression inhibited the differentiation of adipocytes from ST2 cells, as evidenced by the attenuated oil-red O staining and the decreased mRNA and protein levels of adipogenic factors such as peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), CCAAT enhancer-binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ), fatty acid-binding protein 4 (FABP4/aP2) and adipsin (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** BICC1 promotes osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells.

**Key words** Bicc1; bone marrow stromal cells; differentiation; osteoblast; adipocyte

骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSC) 是成体骨髓中一种多能干细胞, 能够分化为包括脂肪细胞和成骨细胞在内的多种细胞<sup>[1-2]</sup>。研究表明, BMSC 向脂肪细胞和成骨细胞的分化过程存在着一定的相互制约的动态关系, 二者此消彼长, 若该过程失衡将可能导致骨质疏松等疾病的发生<sup>[3-5]</sup>。因此,

对 BMSC 的研究可能为预防和治疗这类疾病的发生提供新的治疗方向。

双尾-C 基因 (Bicc family RNA binding protein 1, Bicc1) 编码产物是一种由 977 个氨基酸组成的保守的 RNA 结合蛋白<sup>[6]</sup>, 在体外可以与 RNA 结合, 使 mRNA 3'-UTR 在细胞质中发生多腺苷酸化, 从而在转录后水平发挥调节作用<sup>[7-8]</sup>。目前发现, 与 Bicc1 基因突变相关的小鼠模型均出现肾脏囊性变, 其表型与人类多囊肾疾病病理表型高度相似<sup>[9]</sup>。有研究

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (81772297)

作者简介 杨俊英 (1994-), 女, 硕士在读, 研究方向: 病原生物学; 通信作者: 李晓霞, E-mail: lilian\_lxx@126.com。

筛选了与 BICC1 蛋白相互作用的因子,发现 BICC1 能够与糖异生酶、乙酰辅酶 A 羧化酶  $\alpha$  及脂肪酸合成酶等多种酶结合<sup>[10-11]</sup>,表明其可能在多种代谢途径中发挥作用。目前,BICC1 在骨代谢相关疾病中的作用和调控机制尚不明确。本研究以 BMSC 系 ST2 为研究对象,探讨 BICC1 对 BMSC 定向分化的调控作用,为进一步的机制研究奠定基础。

## 1 材料与方法

**1.1 主要实验材料** ST2 细胞由本室保存;限制性内切酶、 $\alpha$ -MEM 培养基、胎牛血清(FBS)、Opti-MEM、逆转录试剂盒为 Thermo Fisher 产品;ClonExpress® II 克隆试剂盒购自南京诺唯赞生物科技有限公司;引物及 BCIP/NBT 碱性磷酸酶显色试剂盒购自生工生物;Attractene 转染试剂为 QIAGEN 产品;总 RNA 提取试剂盒购买自 GeneMark 公司;抗坏血酸、 $\beta$ -甘油磷酸、胰岛素、地塞米松、吡哆美辛、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)、油红 O 为 Sigma 产品; $\beta$ -actin、C/EBP $\alpha$ 、 $\alpha$ P2 及 PPAR $\gamma$  抗体为 Proteintech 产品,RunX2 抗体购自 CST 公司,ALP、Osteopontin 抗体为 Abcam 产品。

## 1.2 方法

**1.2.1 建立 Bicc1 过表达质粒** 小鼠 ST2 cDNA 为模板扩增 Bicc1 编码序列,在上下游分别引入 *Kpn* I 和 *Xba* I 酶切位点。引物序列为:Fw: 5'-TAGCGTTTAACTTAAGCTTGGTACCGCCACCATGGCCTCGCAGAGCGAG-3'; Rev:5'-GTTTAAACGGGCCCCTCTAGACTACCAGCGGCCACTGACGCT-3'。按照 95℃ 预变性 2 min,35 个循环(95℃ 30 s;56℃ 30 s;72℃ 1 min),72℃ 10 min 进行 PCR 扩增。将扩增片段进行纯化回收,利用 ClonExpress® II 克隆试剂盒克隆,转化至感受态细胞 DH5 $\alpha$ ,提取质粒后用 *Kpn* I/*Xba* I 进行酶切鉴定和测序,将测序正确的重组子命名为 Bicc1-pcDNA3.1。

**1.2.2 ST2 细胞的培养及转染** 用含 5% FBS、1% 双抗的  $\alpha$ -MEM 完全培养基培养骨髓基质细胞 ST2 于 24 孔板,待细胞汇合度达 70% 时进行转染。对照组 pcDNA3.1 与实验组 Bicc1-pcDNA3.1 质粒(375 ng/孔)及转染试剂 Attractene(0.75  $\mu$ L/孔)分别稀释于 Opti-MEM(25  $\mu$ L/孔),混匀后室温静置 5 min,然后向含有质粒的混合物中加入等量的转染试剂混合物,混匀后室温静置 18 min,缓慢滴加于 24 孔板(50  $\mu$ L/孔)后培养,转染 12~18 h 后换  $\alpha$ -MEM 完全培养基。

**1.2.3 成骨分化诱导** 待细胞汇合度达 80% 时,更换含有 50  $\mu$ g/mL 抗坏血酸、5 mmol/L  $\beta$ -甘油磷

酸钠的  $\alpha$ -MEM 完全培养基,每 3 d 换液,至第 14 天进行碱性磷酸酶染色。

**1.2.4 成脂分化诱导** 待细胞汇合度达 100% 时,更换含有 0.5  $\mu$ mol/L 地塞米松、0.25 mmol/L IBMx、5  $\mu$ g/mL 胰岛素、50  $\mu$ mol/L 吡哆美辛的  $\alpha$ -MEM 完全培养基,诱导 3 d 后更换含有 5  $\mu$ g/mL 胰岛素的  $\alpha$ -MEM 完全培养基,继续培养 2 d 进行油红 O 染色。

**1.2.5 碱性磷酸酶染色** 弃去孔板中的培养基,1 $\times$  PBS 洗涤细胞 2 次后用 4% 多聚甲醛室温固定 15 min,弃固定液,1 $\times$  PBS 洗涤 1 次,NBT/BCIP 碱性磷酸酶染色剂盒避光染色 15 min,用 Image J 软件对染色进行半定量分析。

**1.2.6 油红 O 染色** 弃去孔板中的培养基,1 $\times$  PBS 洗涤细胞 2 次,4% 多聚甲醛固定 15 min,1 $\times$  PBS 洗涤 1 次,加 60% 异丙醇(200  $\mu$ L/孔),1 min 后弃去,加入油红 O 染液室温染色 5 min。镜下观察脂滴着色情况。蒸馏水轻轻冲洗,倒置显微镜下观察细胞分化情况并拍照;待培养板晾干后,加入 100 % 异丙醇(100  $\mu$ L/孔),室温静置 20 min,萃取油红 O,用分光光度计测定 OD<sub>520</sub>。

**1.2.7 qRT-PCR 实验** 细胞诱导 2 d 后采用 Gen-eMark 总 RNA 提取试剂盒提取 RNA 并逆转成 cDNA,然后进行 qRT-PCR 反应。反应体系如下:模板 cDNA 2  $\mu$ L,特异性上、下游引物(10  $\mu$ mol/L)各 0.5  $\mu$ L,2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix 5  $\mu$ L,去离子水 2  $\mu$ L。反应条件:95℃ 预变性 3 min,35 个循环(95℃ 5 s;56℃ 15 s;72℃ 15 s)。以  $\beta$ -actin 为内参,采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算实验组的各目的基因相比于对照组的 mRNA 相对表达量,其中  $\Delta$ Ct=Ct<sub>目的 mRNA</sub>-Ct<sub>内参 mRNA</sub>;  $\Delta\Delta$ Ct= $\Delta$ Ct<sub>实验组</sub>- $\Delta$ Ct<sub>对照组</sub>。所有实验重复 3 次,引物见表 1。

**1.2.8 Western blot** 细胞诱导 3 d 后提取蛋白,10% SDS-PAGE 凝胶电泳后转膜,牛奶室温封闭 2 h,4℃ 孵一抗过夜,1 $\times$  TBST 洗 3 次,每次 10 min,室温孵二抗 2 h,1 $\times$  TBST 洗 3 次,每次 10 min,曝光。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,所有实验均重复 3 次,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

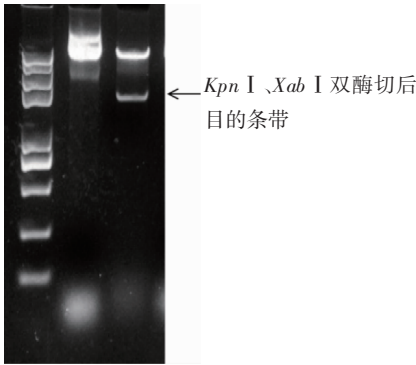
## 2 结果

**2.1 成功构建 Bicc1 过表达质粒** 以小鼠 ST2 cDNA 为模板扩增 Bicc1 编码区序列,克隆于 pcDNA3.1,命名为 Bicc1-pcDNA3.1。酶切鉴定(图 1)及测序结果显示过表达质粒构建成功。

**2.2 Bicc1-pcDNA3.1 在 ST2 细胞过表达 转染**

表 1 qRT-PCR 引物  
Tab 1 qRT-PCR primer

基因	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
β-actin	GTCCCTCACCTCCCAAAAG	GCTGCCTCAAC ACCTCAACC
Bicc1	GCTCTCAACACTTCGGTCAGTC	GGGAAGCATAAGGTGTGGTATCG
PPARγ	CTTGACAGGAAAGACAACGG	GCTTCTACGGATCGA AACTG
C/EBPα	CTGATTCTTGCCAAACTGAG	GAGGAAGCTAAGACCCACTAC
aP2	AAATCACCGCAGACGACAGG	GGCTCATGCCCTTTCATAAAC
adipsin	ATCCTGGAGCGGCTGTATG	ATCCGTCACTCCATCCATGC
ALP	CCAGAAAGACACCTTGACTGTGG	TCTTGTCCGTGTCGCTCACCAT
Osteopontin	ACTCCAATCGTCCCTACACTC	GA CTCACCGCTCTT CATGTG
Osterix	GGCTTTTCTGCGGCAAGAGGTT	CGCTGATGTTTGCTCAAGTGCTC
Osteocalcin	GCAATAAGGTAGTGAACAGACTCC	CCATAGATGCGTTTGTAGGCGG



注:DNA marker 自上而下依次为:8 000、5 000、3 000、2 000、1 000、750、500、250、100 bp,箭头指示为目标条带

图 1 Bicc1 过表达质粒酶切鉴定结果

Fig 1 Identification of Bicc1 construct by enzyme digestion

Bicc1-pcDNA3.1 后,ST2 细胞中 Bicc1 mRNA 表达水平较对照组升高 15.23 倍,差异有统计学意义( $n=3$ ,  $P<0.05$ ),见图 2。

2.3 BICC1 促进 ST2 细胞成骨分化 转染 Bicc1 过表达质粒后,ST2 细胞向成骨细胞分化增强,表现为实验组成骨细胞碱性磷酸酶染色较对照组增强(图 3A)。对染色结果进行半定量分析,结果显示实验组( $0.504\pm0.006$ )的平均光密度值较对照组( $0.368\pm0.003$ )明显升高(图 3B);成骨特异性基因

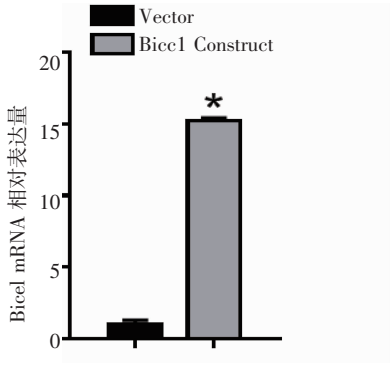


图 2 Bicc1 过表达效率

Fig 2 The overexpression of Bicc1 after transfection

oste rix (Osx)、ALP、骨桥蛋白(OPN)和骨钙素(Oc)的 mRNA 表达上调,分别为对照组的 2.93、4.19、2.55 和 3.02 倍,差异有统计学意义 ( $n=3$ ,  $P<0.05$ )(图 3C)。ALP、OPN 和 Runx2 的蛋白表达上调(图 3D)。

2.4 BICC1 抑制 ST2 细胞成脂分化 转染 Bicc1 过表达质粒后,ST2 细胞成脂分化减少,表现为实验组油红 O 染色阳性脂滴减少(图 4A)。对油红 O 染色结果进行定量分析,结果显示实验组( $0.288\pm0.022$ )的 OD<sub>520</sub> 测定值明显低于对照组( $0.418\pm0.048$ )(图 4B);成脂特异性基因 PPARγ、C/EBPα、aP2 和 adipsin 的

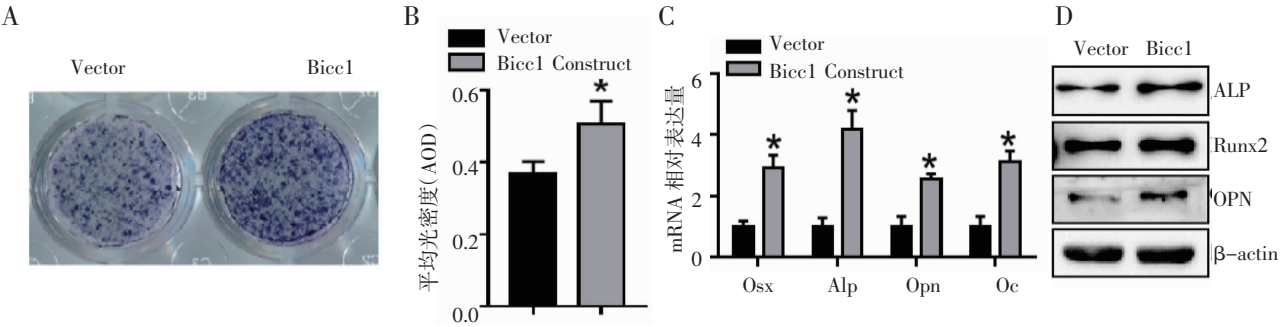
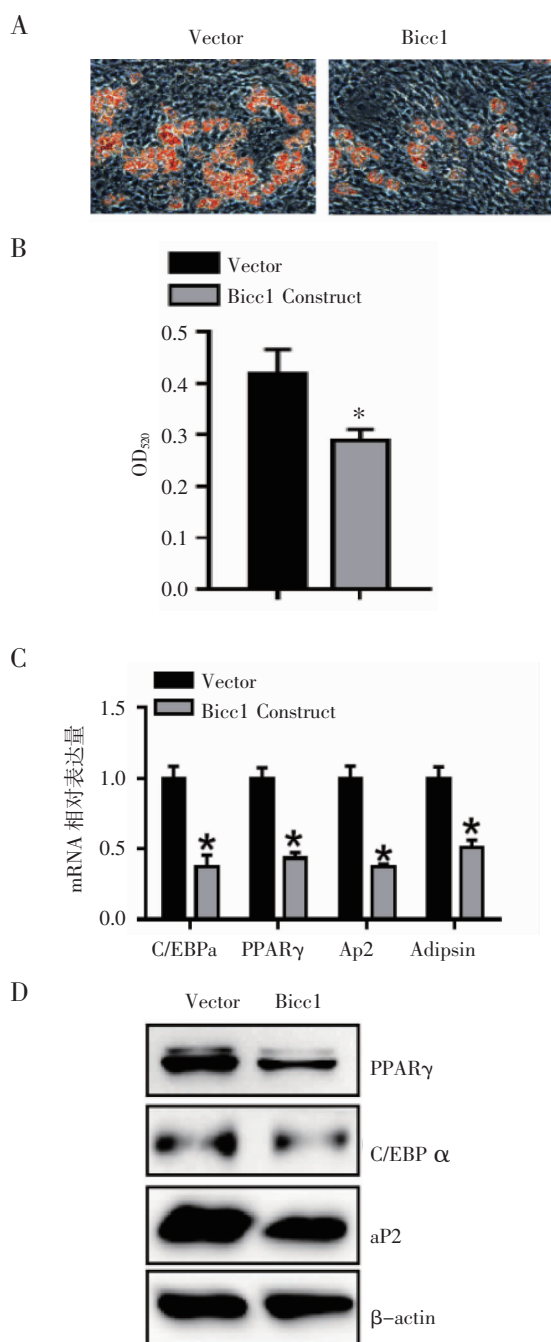


图 3 BICC1 促进 ST2 成骨分化

Fig 3 Overexpression of BICC1 in ST2 promoted osteoblast differentiation



mRNA 表达分别下降 43%、38%、37% 和 49%, 差异均有统计学意义 ( $n=3$ , 均  $P<0.05$ ) (图 4C), PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  和 aP2 的蛋白表达下调 (图 4D)。



注: A. 成脂诱导后 5 d 油红 O 染色结果 ( $\times 200$ ); B. 萃取油红测 OD<sub>520</sub> 值; C. 诱导 2 d 后成脂相关基因 mRNA 表达情况; D. 诱导 3 d 后成脂相关蛋白表达情况

图 4 BICC1 抑制 ST2 细胞成脂分化

Fig 4 Overexpression of BICC1 in ST2 inhibited adipocyte differentiation

### 3 讨论

多囊肾病(PKD)是一种退行性的常染色体隐性遗传疾病,与 Pkd1 和 Pkd2 基因(分别编码多囊蛋白-1 和多囊蛋白-2)突变有着密切的关系<sup>[12]</sup>。近期研

究发现,多囊蛋白复合物对成骨细胞也有着重要的调控作用,Pkd1 在成骨细胞中缺失,可通过多囊蛋白-1 和 TAZ 的相互作用从而降低 Runx2 表达而增加 PPAR $\gamma$  表达,使得骨形成减少<sup>[13-14]</sup>。Pkd1<sup>-/-</sup>模型小鼠肾脏细胞中 Bicc1 的表达出现明显下调,提示 Bicc1 的表达与 Pkd1 密切相关<sup>[15]</sup>。

Bicc1 是果蝇双尾 C 基因的同源基因,其编码产物普遍存在于从线虫到人类的各个物种中,并且序列高度保守<sup>[16]</sup>,参与胚胎内肾脏的形成<sup>[17]</sup>。Bicc1 等位基因突变小鼠(Bicc1<sup>icpk</sup>)由于终止密码子提前出现产生功能缺陷的 BICC1,表现出严重的早发性 PKD,与人类常染色体显性多囊肾病极为相似。通过全基因组关联性研究(GWAS)发现,Bicc1 与骨密度相关基因 Bmd42、Bmd43 有着密切的联系。测量 Bicc1<sup>icpk</sup> 小鼠的骨密度,结果显示在 28 周时杂合 Bicc1<sup>+/icpk</sup> 雄性小鼠股骨的骨密度(BMD)明显低于野生型小鼠,由此可以推测,Bicc1 基因表达减少可能导致了骨密度的降低。通过分离模型小鼠颅骨细胞进行成骨诱导,结果显示 ALP 活性显著降低,成骨标志物的表达降低,证实 BICC1 能够增强成骨细胞活性<sup>[18]</sup>。目前关于 BICC1 在成骨分化和脂肪分化中作用的研究相对较少,尤其是脂肪分化方面鲜有报道。因此,本研究通过构建 Bicc1 过表达质粒,以 BMSC ST2 为细胞模型,来探讨 BICC1 对 BMSC 的调控功能。

本实验中,通过转染的方式使 Bicc1 在 ST2 细胞中高表达,随后分析了 Bicc1 对骨髓基质细胞成骨分化的作用。结果显示,Bicc1 高表达后,ST2 成骨分化显著增强,表现为成骨诱导后 Bicc1 高表达组 ALP 染色增强,Runx2、Osterix、Oc、OPN 及骨涎蛋白(BSP)等成骨特异性基因的 mRNA 和/或蛋白表达水平均显著升高。由此推测,BICC1 可以促进 BMSC 向成骨细胞分化。

骨稳态依赖于破骨细胞再吸收和成骨细胞骨形成之间的动态平衡<sup>[19]</sup>,成骨细胞的活力与骨髓基质细胞的分化密切相关<sup>[20]</sup>。成骨细胞和脂肪细胞都来源于 BMSC,在分化过程中存在着彼此竞争的关系,对骨稳态的维持有着重要的作用<sup>[21-23]</sup>。因此笔者进一步检测了 BICC1 对 BMSC 成脂分化的调节作用。成脂诱导后,Bicc1 高表达组脂肪细胞分化明显减少,胞内储脂降低。此外,PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 、aP2 及 adipsin 等脂肪特异性基因 mRNA 及蛋白表达水平均显著下降。由此推测,BICC1 可以抑制 BMSC 向脂肪细胞分化。

综上,本研究结果提示 BICC1 可以调节 BMSC

成骨及成脂分化的平衡,这可能是其影响骨稳态和骨密度的细胞学基础。BICC1可能参与了骨质疏松骨重建紊乱的病理机制,调节BICC1表达水平可能成为改善骨健康状态的有效策略。

#### 参考文献:

- [1] Tontonoz P, Spiegelman B M. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma[J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 289
- [2] Hong J W, Park K W. Further understanding of fat biology: lessons from a fat fly[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(1):12
- [3] Gimble J M, Nuttall M E. The relationship between adipose tissue and bone metabolism[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(12):874
- [4] Ambrosi Th H, Scialdone A, Graja A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(6):771
- [5] Berendsen A D, Olsen B R. Osteoblast-adipocyte lineage plasticity in tissue development, maintenance and pathology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(3):493
- [6] Dowdle M E, Park S, Imboden S B, et al. A single KH domain in Bicaudal -C links mRNA binding and translational repression functions to maternal development[J]. *Development*, 2019, 146(10):1477
- [7] Dai X X, Jiang J C, Sha Q Q, et al. A combinatorial code for mRNA 3'-UTR-mediated translational control in the mouse oocyte[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1):328
- [8] Bouvrette D J, Price S J, Bryda E C. K homology domains of the mouse polycystic kidney disease-related protein, Bicaudal -C (Bicc1), mediate RNA binding *in vitro* [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2008, 108(1):e27
- [9] Piazzon N, Bernet F, Guihard L, et al. Urine Fetuin-A is a biomarker of autosomal dominant polycystic kidney disease progression[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:103
- [10] Leal-Esteban L C, Rothé B, Fortier S, et al. Role of bicaudal C1 in renal gluconeogenesis and its novel interaction with the CTLH complex[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(7):e1007487
- [11] Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9):1369
- [12] Foo J N, Xia Y. Polycystic kidney disease: new knowledge and future promises[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2019, 56:69
- [13] Xiao Z S, Cao L, Liang Y J, et al. Osteoblast-specific deletion of Pkd2 leads to low-turnover osteopenia and reduced bone marrow adiposity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114198
- [14] Xiao Z S, Baudry J, Cao L, et al. Polycystin-1 interacts with TAZ to stimulate osteoblastogenesis and inhibit adipogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1):157
- [15] Lian P W, Li A, Li Y, et al. Loss of polycystin-1 inhibits Bicc1 expression during Mouse Development[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e88816
- [16] Gamberi C, Lasko P. The Bic-C family of developmental translational regulators[J]. *Comp Funct Genomics*, 2012, 2012:141386
- [17] Gamberi C, Hipfner D R, Trudel M, et al. Bicaudal C mutation causes myc and TOR pathway up-regulation and polycystic kidney disease-like phenotypes in *Drosophila* [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(4):e1006694
- [18] Mesner L D, Ray B, Hsu Y H, et al. Bicc1 is a genetic determinant of osteoblastogenesis and bone mineral density[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2736
- [19] Chen X, Wang Z Q, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2):99
- [20] Chen R J, Qiu H M, Tong Y, et al. MiRNA-19a-3p alleviates the progression of osteoporosis by targeting HDAC4 to promote the osteogenic differentiation of hMSCs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3):666
- [21] Guan X, Gao Y, Zhou J, et al. miR-223 regulates adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through a C/EBPs/miR-223/FGFR2 regulatory feedback loop[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(5):1589
- [22] Yu W H, Li F G, Chen X Y, et al. PPAR $\gamma$  suppression inhibits adipogenesis but does not promote osteogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(2):377
- [23] Han Y, Kim C Y, Cheong H, et al. Osterix represses adipogenesis by negatively regulating PPAR gamma transcriptional activity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:35655

(2019-09-16 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅