

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.002

过表达 SCD1 对骨髓间质干细胞成骨分化的影响 及其基因表达谱变化研究*

张云鹏^{1#} 王耀^{1#} 陈翊圣² 应陈艇² 齐鑫² 周孜辉² 陶杰^{1Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院骨科 上海 200080; 2 上海市交通大学附属第一人民医院骨科 上海 200080)

摘要 目的:研究固醇辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)过表达后对骨髓间质干细胞(BM-MSCs)成骨分化作用的影响,并利用基因芯片技术分析基因表达谱的变化。**方法:**利用已构建成功的 SCD1 慢病毒转染 BM-MSCs,采用 RT-PCR 及 C14 技术检测 SCD1 在 BM-MSCs 中过表达情况及其活性。成骨诱导培养 BM-MSCs 后,采用 Western blot 和茜素红染色技术检测骨钙素(OC)等相关成骨指标,进一步运用全基因芯片检测过表达 SCD1 对 BM-MSCs 成骨分化表达谱的影响。**结果:**SCD1 在 BM-MSCs 中成功过表达,过表达组 SCD1 活性明显高于对照组。成骨诱导 7 天、14 天时,过表达组中的碱性磷酸酶(APL)活性和骨钙素水平均明显高于对照组($P<0.05$)。成骨诱导一周、两周时,过表达组的碱性磷酸酶染色和茜素红染色均多于对照组。基因表达芯片的结果显示,过表达 SCD1 改变骨髓间质干细胞表达谱,检测出差异基因 2896 个。基因通路分析提示干扰素通路为表达差异最显著通路($P<0.05$)。**结论:**过表达 SCD1 可以促进 BM-MSCs 的成骨分化,可能通过作用于干扰素通路影响成骨分化功能。这一发现可能为骨折愈合提供重要的思路和潜在治疗策略,值得深入研究。

关键词:固醇辅酶 A 去饱和酶 1;骨髓间充质干细胞;成骨分化;干扰素信号通路

中图分类号:R-33;R329.2;R683 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-08-06

Effect of SCD1 Overexpression on the Osteogenic Differentiation Function of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Differential Gene Expression Profile*

ZHANG Yun-peng^{1#}, WANG Yao^{1#}, CHEN Yi-sheng², YING Chen-ting², QI Xin², ZHOU Zi-hu², TAO Jie^{1Δ}

(1 Department of Orthopedics, Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China; 2 Department of Orthopedics, Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of steroid coenzyme A desaturase 1 (SCD1) overexpression on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs), and to analyze the changes of whole genome expression profile by gene chip technology. **Methods:** BM-MSCs were transfected with SCD1 lentivirus. The overexpression and activity of SCD1 in BM-MSCs were detected by RT-PCR and C14 technique. OC and other related osteogenesis indexes were detected by Western blot and alizarin red staining after BM-MSCs were induced and cultured. The effect of overexpression of SCD1 on osteogenic differentiation expression profile of BM-MSCs was further examined by whole gene chip. **Results:** SCD1 was successfully overexpressed in BM-MSCs, and SCD1 activity in overexpressing group was significantly higher than that in control group. The levels of alkaline phosphatase (APL) and osteocalcin (OC) in the overexpression group were higher than those in the control group at 7 and 14 days after osteogenesis induction ($P<0.05$). Alkaline phosphatase staining and alizarin red staining were more in the overexpression group than in the control group at 7 and 14 days after osteogenesis induction. The results of gene expression microarray showed that 2896 differentially expressed genes were detected by overexpression of SCD1 in bone marrow mesenchymal stem cells. Gene pathway analysis showed that the interferon pathway was the most significant pathway ($P<0.05$). **Conclusion:** Overexpression of SCD1 can promote the osteogenic differentiation of BM-MSCs, which may affect the osteogenic differentiation function through interferon pathway. This finding may provide important thinking and potential therapeutic strategies for fracture healing, and is worthy of further study.

Key words: Stearoyl-CoA desaturase 1; Bone marrow mesenchymal stem cells; Osteogenesis differentiation; Interferon signaling pathway

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81371963)

为共同第一作者

作者简介:张云鹏(1992-),硕士研究生,主要研究方向:骨科,电话:18701869850,E-mail: zhangyunpeng24@sjtu.edu.cn

王耀(1991-),男,硕士研究生,主要研究方向:骨科,E-mail: wangyao1991@sjtu.edu.cn

Δ 通讯作者:陶杰(1965-),硕士生导师,教授,主要研究方向:骨科,E-mail: taojie123@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2019-04-23 接受日期:2019-05-18)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R329.2; R683 Document code: A

Article ID:1673-6273(2020)01-08-06

前言

近年来,骨与脂质的研究表明,成骨与脂肪代谢之间的关系越来越密切。成骨细胞和骨髓脂肪细胞由同种间充质祖细胞分化而来,骨量丢失与骨髓中脂肪组织增多有关^[1]。固醇辅酶 A 去饱和酶 1(Stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)作为脂质合成的限速酶,可能在成骨分化中具有一定的作用。作为一种锚定在内质网上的内膜蛋白^[2],SCD1 可将机体中的饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸^[3],而单不饱和脂肪酸是构成人体脂肪组织中不饱和脂肪酸的主要部分。SCD1 在脂肪酸的储存与消耗之间以及在促进和预防脂质引起的疾病之间起到重要的转换作用^[4]。

骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)作为一种应用前景广阔的干细胞,可以从成人或胎儿体内的多种组织中分离获得^[5-8]。且研究表明,BM-MSCs 最突出的特点就是向间质分化的能力,可以分化为软骨、骨、脂肪、肌肉等相关组织^[9,10]。现已成功将 BM-MSCs 可分化为成骨细胞这一能力运用至骨组织工程中。

目前,关于过表达 SCD1 和成骨之间的关系尚无相关研究,SCD1 过表达后对 BM-MSCs 的成骨分化的影响及其可能的机制亦无相关报道。本研究采用慢病毒介导的 SCD1 过表达技术,研究过表达 SCD1 基因对 BM-MSCs 成骨分化的影响,并利用基因芯片技术分析 BM-MSCs 成骨分化表达谱的改变,以进一步明确过表达 SCD1 基因对骨髓间充质细胞成骨分化的相关机理。

1 材料及方法

1.1 材料

人骨髓间充质干细胞 BM-MSCs 由上海市第一人民医院提供;胎牛血清购自 Ausbian 公司;DMEM 及胰酶购自 Corning 公司;Trizol,oligo dT 购自上海普飞公司;氯仿、酒精(浓度为 75%) 购自 promega 公司;逆转录试剂盒购自生物科技公司 R&D;人 IgG 的二抗购自 CST;流式法细胞检测试剂盒购自碧云天公司;荧光显微镜购自 LEICA;Nanodrop 2000 分光光度计购自 Thermo 公司;ALP 试剂盒购自 WAKO Kintaro 公司;抗 SCD1 抗体购自美国 Abcam Cambridge 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 1.取出细胞冻存管,置入常温水(37℃)直至其完全解冻。离心(3 min, 1300 rpm),并用酒精消毒管壁,然后放入生物安全柜中进行操作。去上清液,加新鲜的完全培养基(15%胎牛血清,DMEM 培养基,1%PS),约 1 mL,预备含有 3 mL 完全培养基的 6 cm 培养皿,然后接种至培养皿中。充分均匀分布后放入培养箱(37℃、5% CO₂),每 24 h 更换培养液。观察细胞,汇合度约 80%时传代培养。

1.2.2 慢病毒转染 细胞胰酶处理快速生长期的骨髓间充质干细胞,制成 3-5×10⁴ 个/mL 细胞悬液,接种至培养板,铺板量为 15-30%时进行病毒感染。慢病毒系统(pCDH-SCD1, psPAX2 and pMD)在课题组前实验中已成功构建,方法见前实验^[11]。换为感染培养基(Polybrene, 8 μg/mL),加入 4 mL 通过慢病毒系统转染获取的病毒上清液进行感染。72 h 后,荧光显微镜观察表达情况。

1.2.3 SCD1 表达及活性检测 表达和检测方法同前实验^[12],简言之,抽取总 RNA,并用 DNase I 处理。分别用 RT-PCR 和 C¹⁴ 硬脂酸 /C¹⁴ 油酸的转化率来检测 SCD1 的表达和活性情况^[12,13]。SCD1 及内参 β-actin 引物序列如表 1。

表 1 SCD1 及内参基因 β-actin 的引物序列

Table 1 Primer sequences of SCD1 and β-actin

Genes	Primer Sequences
SCD1	upstream primer 5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'
	downstream primer 5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT -3'
β-actin	5'- GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'
	downstream primer 5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT -3'

1.2.4 成骨诱导培养 将稳定过表达的 BM-MSCs 接种在含 10%FBS 的 DMEM 培养基中,细胞密度约为 1×10⁴ 个/孔,置入 37℃、5%CO₂ 的培养箱中。低糖 DMEM(含 10%FBS)在 24 h 后启动成骨。下游实验(下文描述)在骨生成诱导后的一周和两周进行,以评估 BM-MSCs 的成骨情况。

1.2.5 ALP 和茜素红染色 ALP 染色:去除原有的培养基,用 PBS 进行细胞冲洗,100%乙醇固定十分钟。之后,用 PBS 重复冲洗,2%硝酸孵育细胞。蒸馏水冲洗,1%硫化铵染色 2 分钟,再冲洗。茜素红染色:如上所述用乙醇固定细胞,然后用 PBS 冲洗,1 mL 0.12%茜素红染色 30 分钟,再次用 PBS 冲洗。以上在成骨诱导两周后进行。

1.2.6 ALP 活性分析 收集成骨诱导的 BM-MSCs,用 PBS 冲洗两次,并以 0.2%Triton X-100 的冻融循环进行溶解。离心,取上清。BCA 法测蛋白浓度。ALP 活性用产生的对硝基苯酚量表示。计算如下:C×样品稀释/蛋白浓度,其中 C 为给定样本的 OD 值。

1.2.7 Western blot 检测 SCD1 和骨钙素(Osteocalcin, OC) 细胞裂解在 RIPA 缓冲液中,在冰上分离蛋白质。用 BCA 法测定蛋白质浓度。取 8 μL 蛋白裂解物与 SDS 缓冲液混合,电泳分离蛋白。转至 PVDF 膜,在 PBS 中用 5%脱脂乳封闭 2 h 后,依次用一级抗 SCD1 抗体和抗小鼠二级抗体-辣根过氧化物酶对膜进行冲洗和培养。比色分析 Western blot。

1.2.8 基因芯片检测及数据分析 总 RNA 通过 agilent 2100 分析后,根据基因芯片操作手册,依次合成 cDNA,双链 DNA 模板和 rRNA(amplified RNA)。纯化及片段化带有生物素标记的 rRNA,并与芯片探针杂交,洗染,扫描得到图片和原始数据。用 IPA(www.ingenuity.com)进行生物信息分析。

1.3 统计学分析

所有实验重复 3 次,所有数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm$ SD)

表示,数据分析用 SPSS 18.0 软件。

2 结果

2.1 SCD1 成功在骨髓间充质干细胞中过表达

荧光染色结果(图 1A,B)和流式细胞仪分析结果(图 1C)表明 SCD1 慢病毒转染率达 94.0%,有效。

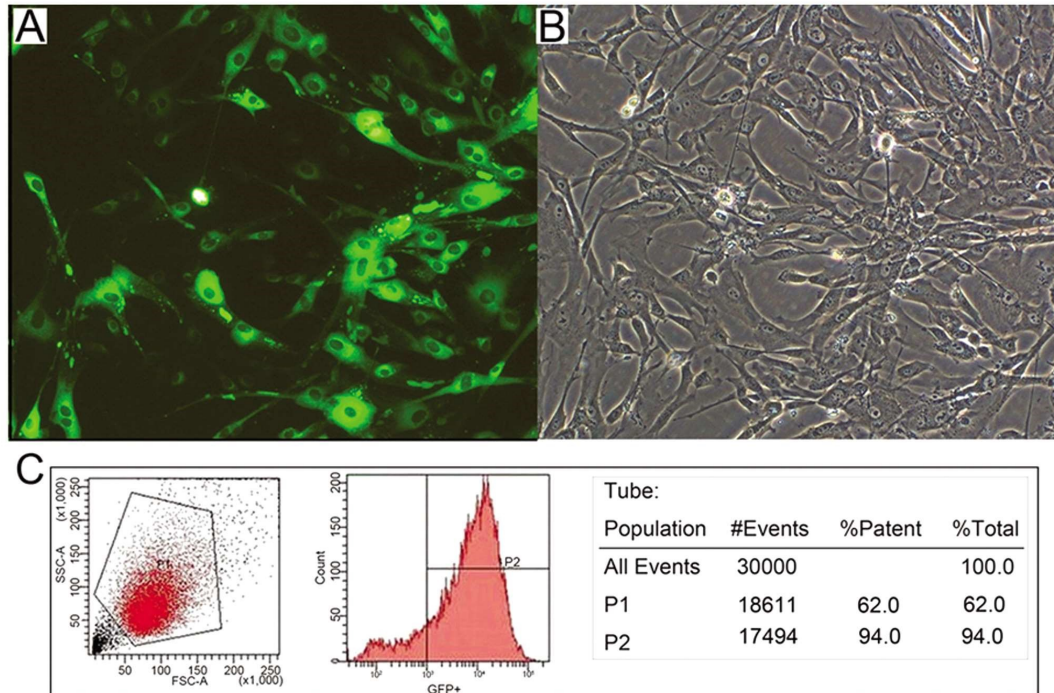


图 1 SCD1 转染后的荧光染色结果(A,B)和流式细胞分析结果(C)

Fig.1 Fluorescence staining and flow cytometry results of BM-MSCs transfected by the SCD1-lentivirus

RT-PCR 检测结果显示,与空载组相比,BM-MSCs 在转染 SCD1 慢病毒后,其 SCD1 mRNA 表达明显上调(表 2, $P<0.05$)。

C^{14} 硬脂酸 / C^{14} 软脂酸转化检测表明,较于空载组,成功转染的 SCD1 活性明显增高(表 2, $P<0.05$)。

表 2 过表达组与对照组的 SCD1 表达及 SCD1 活性情况

Table 2 SCD1 expression and activity in overexpression group and control group

	Overexpression group	Control group
SCD1 expression(SCD1/GAPDH)	8.79 $\pm$ 0.91*	1.91 $\pm$ 0.71
SCD1 activity (C^{14} stearic/palmitic acid)	35.75 $\pm$ 3.09*	23.78 $\pm$ 2.13

Note: Data are expressed as $\bar{x}\pm$ SD, n=3. * $P<0.05$, compared with control group (EV group).

2.2 SCD1 过表达促进 BM-MSCs 成骨分化

ALP 活性分析结果显示,在成骨诱导 1 周、2 周时,过表达组的 ALP 活性明显均明显高于对照组。WB 结果如图 2 所示,在成骨诱导 1 周、2 周时,过表达组的 SCD1 和 OC 富集度均高于对照组。ALP 染色结果(图 2A,B,D,E)及茜红素染色(图 3)显示,在成骨诱导 1 周、2 周时,过表达组的 ALP 及钙结节均多于对照组。

2.3 BM-MSCs 基因表达谱的差异

成骨诱导下的骨髓间充质干细胞在过表达 SCD1 前后是否存在基因表达差异,我们采用基因芯片技术来进一步探究。结果如图 4 示,较于对照组,骨髓间充质干细胞基因表达差异 2 倍以上的基因共有 2896 个,包括上调基因 846 个和下调基

因 2050 个。表达差异 4 倍以上的基因共有 439 个,其中上调基因 41 个和下调基因 398 个。

2.4 BM-MSCs 差异基因的经典通路分析

使用 IPA 分析差异基因所调控的经典通路,以深入研究 SCD1 过表达对骨髓间充质干细胞基因表达的影响。分析结果表明,这些差异表达基因主要参与了干扰素通路等重要的生物学功能(表 3)。

2.5 BM-MSCs 差异基因的疾病与功能分析

我们运用 IPA 分析差异基因在疾病与功能分类中的富集情况,以深入研究 SCD1 过表达对骨髓间充质干细胞基因表达的影响。分析结果表明,这些差异表达基因主要参与了细胞分化的生物学功能(表 4)。

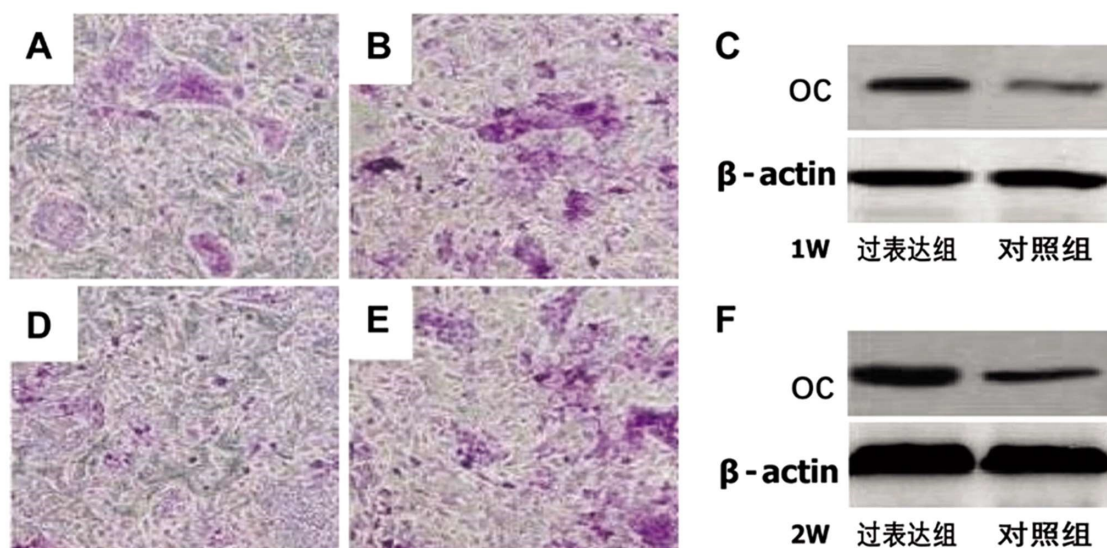


图 2 ALP 染色结果 (过表达组: B E, 对照组: A D) 及 Western Blot 结果 (C, F)

Fig.2 ALP results (Overexpression Group: B E; Control group: A D) and Western Blot result (C, F)

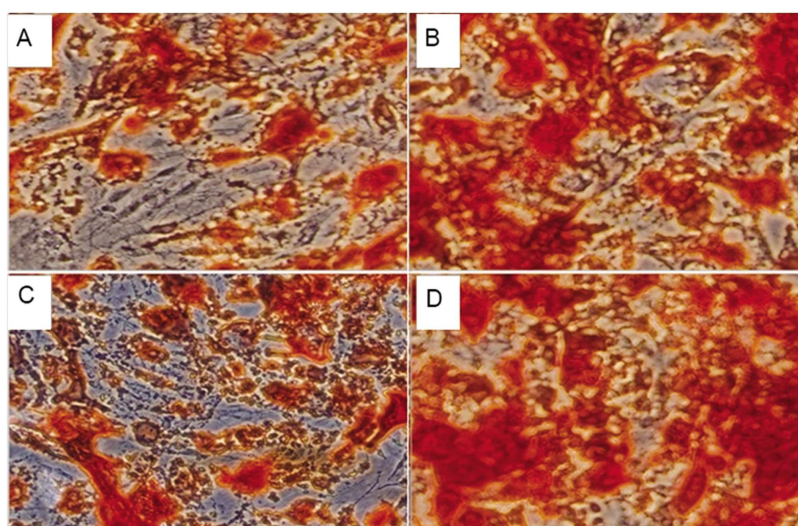


图 3 茜红素染色结果 (过表达组: B D, 对照组: A C)

Fig.3 Results of cetyl stain (Overexpression Group: B D; Control group: A C)

3 讨论

MSCs 是一种具有自我更新和多谱系分化能力的多能基质细胞^[14]。它是一种多功能干细胞,存在于人体很多的组织中。骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)起源于骨髓集落祖细胞,一种具有向 MSCs 和 ECs 分化潜能的细胞^[15]。其已被证实不同的培养环境下可以分化成为骨细胞、脂肪细胞等多种细胞^[16,17]。多种证据表明,BM-MSCs 在成骨分化、增强骨折愈合能力上具有巨大的潜能,值得深入研究。

SCD1 是一种速率限制酶,它能催化饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸。这些单不饱和脂肪酸是甘油三酯和膜磷脂的关键成分^[18,19]。此外,SCD1 是一种高度调控和保守的酶,具有多个亚型,组织分布重叠,底物特异性明显。SCD1 的活性受多不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸影响,前者能够降低 SCD1 的活性,而后者的作用恰恰相反。大量的文献表明,scd1 基因增多会引起肥胖相关性炎症和胰岛素抵抗^[20],当发生胰岛素抵抗时,机体

代偿引起胰岛素增多,从而诱导激活 socs^[21]。该蛋白会特异性抑制干扰素信号通路中的 JAK-STAT 通路,通常表达为阴性,当其被激活后,通过以下三种途径发挥抑制作用:1.直接抑制 JAKs 内在激酶活性^[22]。2. 竞争性与干扰素受体结合,抑制 STATs 磷酸化^[23]。3.SOCS 蛋白通过与 JAKs,STATs 结合导致酶解,从而发挥对 JAK-STAT 通路的负性调节作用^[24,25]。

在本研究中,我们在 BM-MSCs 中过表达 SCD1,而成骨相关指标 ALP 和 OC 的水平也被显著提高。因此,我们推断 SCD1 的增加可能会促进 BM-MSCs 的成骨分化。

基因芯片及通路分析结果显示,过表达 SCD1 改变了 BM-MSCs 的基因表达,主要是增强骨骼和肌肉系统的发育和功能。IPA 分析表明,在过表达 SCD1 转导至 BM-MSCs 后,干扰素通路的表达有明显差异,并且显著下调。这与我们上述文献支持的结果相符合。干扰素在建立和调节宿主防御以及对抗肿瘤及病毒方面发挥重要的作用。受激基因 ISGs 被诱导后,通过 Janus kinase (JAK) 信号换能器和转录 STAT 信号通路来发

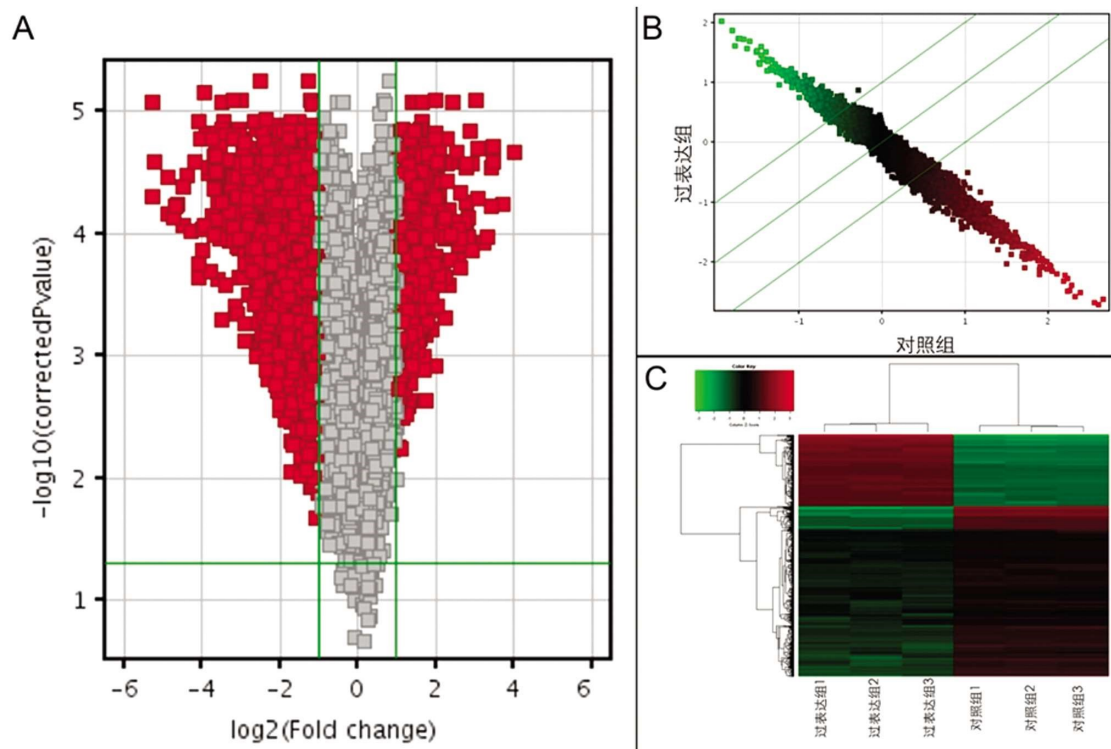


图4 差异基因检测结果

Fig.4 The results of differential gene detection

Note: the volcano map (A) demonstrates the distribution of different genes and all genes that Fold Change > 2 and $P < 0.05$ are shown in red. scatter (B) demonstrates the up-regulated and down-regulated genes of the differentially expresses genes. Compared with the control group, the up-regulated were above the upper green line and the down-regulated genes were below the lower green line. Clustering diagram (C) demonstrates that the aggregation of all samples and differentially expressed genes at the level of expression value in the experimental group and the control group.

表3 差异基因的 IPA 经典通路分析

Table 3 IPA analysis of classical pathways

Signal pathway	$-\log(P\text{-value})$	$ Z\text{-score} $	up/down
Interferon signaling pathway	8.51	3.91	down
IRF signaling pathway	3.51	2.34	down
Pancreatic cancer signal metastasis pathway	3.50	2.81	down
Hypoxia signaling pathway	3.21	2.56	down
Apoptosis signaling pathway	3.05	2.64	down

Note: $-\log(P\text{-value})$ reflects the significance of the difference in the classical pathway; $|Z\text{-score}| > 2$ means the pathways or function were strongly activated or inhibited.

表4 差异基因的 IPA 疾病与功能分析

Table 4 IPA analysis of Disease and Function

Disease and Function	$-\log(P\text{-value})$	$ Z\text{-score} $	up/down
Cell differentiation	41.15	3.51	up
Virus infection	28.40	3.14	down
Tumor proliferation	27.68	3.81	down
Protein metabolism	25.41	3.06	up
Development and function of skeletal and muscular systems	5.95	2.42	down

Note: $-\log(P\text{-value})$ reflects the significance of disease and functional difference; $|Z\text{-score}| > 2$ means the pathways or function were strongly activated or inhibited.

挥作用^[26,27]。IFNs 是细胞因子的超家族,现在被分为三种类型,分别是 I 型、II 型、III 型。这三种类型的干扰素都可以通过 JAK

信号传感器和转录信号因子 STAT 途径触发细胞内信号级联,从而导致生物和病理条件下的多种免疫功能^[24]。研究显示 IL-22

增强了 MSC 体外成骨能力^[28]。为了重建促炎性环境, IFN- γ 和 TNF 联合使用可以有效抑制 IL-22 增强成骨的能力。因此, 我们猜测 IFN- γ 在一定程度上起着抑制成骨的功能。抑制干扰素通路能促进 BM-MSCs 的成骨分化这一生物学功能是否由 SCD1 直接作用调控, 且具体机制仍需进一步的实验论证。

总之, 在过表达的 SCD1 作用下, 成骨诱导的 BM-MSCs 基因表达谱发生变化, 这些差异基因可能通过调控干扰素信号通路等促进了 BM-MSCs 的成骨分化。这一作用可能为骨组织工程, 尤其是骨折愈合不良的治疗提供新的思路及方法。

4 结论

SCD1 可以成功在 BM-MSCs 中过表达, 且过表达的 SCD1 可以显著增强 BM-MSCs 成骨方向分化的能力。SCD1 过表达对 BM-MSCs 成骨诱导下的表达谱产生了重要影响, 基因芯片共检测出 2896 个差异基因, IPA 分析差异基因主要参与干扰素信号通路、肌肉和骨骼系统的发育功能等重要的生物学功能。SCD1 这一促进作用可能为骨折愈合不良的治疗提供新的思路及方法。

参考文献(References)

- [1] Yang Y, Liu G, Zhang Y, et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 646
- [2] Wang T, Lee H, Zhen Y. Responses of MAC-T Cells to Inhibited Stearoyl-CoA Desaturase 1 during cis-9, trans-11 Conjugated Linoleic Acid Synthesis[J]. *Lipids*, 2018, 53(6): 647-652
- [3] Dumas S, Ntambi J. Increased hydrophilic plasma bile acids are correlated with protection from adiposity in skin-specific stearyl-CoA desaturase-1 deficient mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199682
- [4] Ladeira M, Schoonmaker J, Swanson K, et al. Review: Nutrigenomics of marbling and fatty acid profile in ruminant meat[J]. *Animal*, 2018, 12(s2): s282-s294
- [5] Giacomelli C, Natali L, Nisi M, et al. Negative effects of a high tumour necrosis factor- α concentration on human gingival mesenchymal stem cell trophism: the use of natural compounds as modulatory agents[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 135
- [6] Lee R, Kim B, Choi I, et al. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2004, 14(4-6): 311-24
- [7] Lee O, Kuo T, Chen W, et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood[J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1669-1675
- [8] Song C, Zhang Y, Wu H, et al. Stem cells: a promising candidate to treat neurological disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(7): 1294-1304
- [9] Papanikolaou V, Stefanou N, Dubos S, et al. Synergy of leptin/STAT3 with HER2 receptor induces tamoxifen resistance in breast cancer cells through regulation of apoptosis-related genes [J]. *Cellular Oncology*, 2014, 38(2): 155-164
- [10] Prinsloo G, Papadi G, Hiben M, et al. In vitro bioassays to evaluate beneficial and adverse health effects of botanicals: promises and pitfalls[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(8): 1187-1200
- [11] Tao J, Shi J, Lu Y, et al. Overexpression of stearyl-CoA desaturase 1 in bone-marrow mesenchymal stem cells increases osteogenesis[J]. *Painminerva Med*, 2013, 55(3): 283-289
- [12] Bligh E, Dyer W. A rapid method of total lipid extraction and purification[J]. *Can J Biochem Physiol*, 1959, 37(8): 911-917
- [13] Minville-walz M, Pierre A, Pichon L, et al. Inhibition of stearyl-CoA desaturase 1 expression induces CHOP-dependent cell death in human cancer cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14363
- [14] Chen D, Gong Y, Xu L, et al. Bidirectional regulation of osteogenic differentiation by the FOXO subfamily of Forkhead transcription factors in mammalian MSCs[J]. *Cell Prolif*, 2018, e12540
- [15] Vodyanik M, Yu J, Zhang X, et al. A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6): 718-729
- [16] Miao C, Lei M, Hu W, et al. A brief review: the therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 242
- [17] Zhang Q, Xiang W, Yi Q, et al. Current status and potential challenges of mesenchymal stem cell-based therapy for malignant gliomas[J]. *Stem Cell Research*, 2018, 9: 228
- [18] Mauvoisin D and Mounier C. Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression[J]. *Biochimie*, 2011, 93(1): 78-86
- [19] Skuladottir G, Oskarsdottir H, Pisanu C, et al. Plasma stearyl-CoA desaturase activity indices and bile acid concentrations after a low-fat meal: association with a genetic variant in the FTO gene[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2018, 11: 611-618
- [20] Brown J, Rudel L. Stearyl-coenzyme A desaturase 1 inhibition and the metabolic syndrome: considerations for future drug discovery[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(3): 192-197
- [21] Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules[J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(12): 659-66
- [22] Lighthouse J, Naito Y, Helmy A, et al. Endotoxemia and benzodiazepine-like substances in compensated cirrhotic patients: a randomized study comparing the effect of rifaximine alone and in association with a symbiotic preparation[J]. *Hepatol Res*, 2004, 28(3): 155-160
- [23] Fenner J, Starr R, Cornish A, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(1): 33-39
- [24] Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(6): 454-465
- [25] Lv Y, Song G, Li P. Correlation of SOCS-1 gene with onset and prognosis of breast cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 16: 383-387
- [26] Chen K, Liu J, Cao X. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2017, 83: 1-11
- [27] Budhwani M, Mazzei R, Dolcetti R. Plasticity of Type I Interferon-Mediated Responses in Cancer Therapy: From Anti-tumor Immunity to Resistance[J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8: 322
- [28] El-zayadi A, Jones E, Churchman S, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(3): 488-493