

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.005

富含血小板血浆和脐带干细胞联用对糖尿病足模型 lncRNA 表达谱的影响*

李晓燕 张 艳 李 辉 董春萍 吴贵福[△]

(陕西省人民医院内分泌科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨富含血小板血浆(PRP)和脐带干细胞(UBC-MSCs)联用对糖尿病足(DF)模型 lncRNA 表达谱的影响。**方法:**采用 SPF 级 SD 大鼠(20 只)建立糖尿病足模型,随机分为 4 组,每组 5 只大鼠。A 组注射 PBS 于 DF 动物溃疡处,B 组采用人 PRP 注射于 DF 动物溃疡处,C 组采用人 UBC-MSCs 注射于 DF 动物溃疡处,D 组采用人 UBC-MSCs+PRP 注射于 DF 动物溃疡处。治疗 14d 后,记录大鼠的血糖水平与血清 CRP、TNF- α 、VEGF 相对表达,采用 arraystar 公司 12 $\times$ 135K 芯片测定 lncRNA 的表达谱。**结果:**治疗 14d 后,B、C、D 组均较 A 组显著降低,D 组显著低于 B、C 组,组间差异有统计学意义 ($P<0.05$);D 组大鼠的血清 CRP、TNF- α 相对表达较 A、B、C 组显著降低,血清 VEGF 相对表达较 A、B、C 组显著升高,差异都有统计学意义($P<0.05$)。B 组与 A 组比较存在 1563 个显著差异的 lncRNA,C 组与 A 组比较存在 1982 个显著差异的 lncRNA,D 组与 A 组比较存在 2854 个显著差异的 lncRNA。将靶基因带入差异 mRNA 数据,筛选得到与 DF 相关的靶基因的 lncRNA 有 6 条,具体为 CHI3L1、FA2H、CAMTA1、DOCK、STRADB 和 TNFRSF1A (P1101039、BF74369、Uc001aoh、N385370、AF116618 和 HMLincRNA1336)。**结论:**UBC-MSCs 和 PRP 联合可能通过改变 lncRNA 的表达,影响炎症因子、血管生成因子等的表达,进而发挥降血糖和治疗 DF 的目的。

关键词:富含血小板血浆;脐带干细胞;糖尿病足;lncRNA 表达谱

中图分类号:R-33; R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)22-4224-05

Effects of Platelet Rich Plasma and Umbilical Cord Stem Cells on the lncRNA Expression Profiles in Diabetic Foot Models*

LI Xiao-yan, ZHANG Yan, LI Hui, DONG Chun-ping, WU Gui-fu[△]

(Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of platelet rich plasma (PRP) and umbilical cord stem cells (UBC-MSCs) on the expression profiles of lncRNA in diabetic foot (DF) models. **Methods:** The diabetic foot model of SPF SD rats (20 rats) were established and were divided into 4 groups randomly, 5 rats in each group. Group A were injected with PBS to DF animal ulcers, Group B were injected with PRP to DF animal ulcer, Group C were injected with UBC-MSCs to DF animal ulcer, Group D were injected with UBC-MSCs+PRP to DF animal ulcer, The expression level of lncRNA were detected by arraystar 12 $\times$ 135K chip. **Results:** After treatment for 14d, the blood glucose levels in group A, group B, group C and D group were 23.38 ± 2.85 mmol/L, 13.88 ± 3.19 mmol/L, 13.48 ± 2.84 mmol/L and 7.22 ± 3.18 mmol/L respectively, and compared the difference were statistically significant ($P<0.05$). The relative expression level of CRP and TNF- α in group D were decreased significantly, while VEGF were increased significantly, compared the difference were statistically significant ($P<0.05$). There were 1563 lncRNAs were significant differences compared between group B and group A, so that were 1982 lncRNAs and 2854 lncRNAs compared between the group C and group A, group D and group A; there were 6 lncRNAs of DF related target genes of common screened DF were changed in the difference mRNA data [CHI3L1, FA2H, CAMTA1, DOCK, STRADB and TNFRSF1A (P1101039, BF74369, Uc001aoh, N385370, AF116618 and HMLincRNA1336)]. **Conclusion:** The combination of UBC-MSCs and PRP could decrease the blood glucose and treat DF via may changing the expression of lncRNA and further mediating the expression of inflammatory factors, angiogenic factors, etc.

Key words: Platelet rich plasma; Umbilical cord stem cells; Diabetic foot; Expression profiles of lncRNA

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)22-4224-05

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2016JQ8055)

作者简介:李晓燕(1978-),女,博士,副主任医师,研究方向:糖尿病及风湿免疫病的免疫学发病机制方面,电话:13379292807, E-mail: lkl2652@163.com

[△] 通讯作者:吴贵福(1971-),男,本科,副主任医师,研究方向:糖尿病并发症的进展方面, E-mail: 544765894@qq.com

(收稿日期:2018-04-09 接受日期:2018-05-06)

随着人们生活水平的提高,生活节奏的加快,过多过高热量饮食的摄入,锻炼的缺乏,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率呈逐年上升趋势^[1,2]。糖尿病足(diabetic foot, DF)是 DM 患者的常见并发症,DM 患者一生中并发足部溃疡 (diabetic foot ulcers, DFUs)的机率约为 15%-25%,其中高达 33%的患者需接受截肢手术治疗^[3,4]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)是细胞疗法中重要的成员之一^[5,6]。脐血因富含造血干细胞、间充质干细胞、内皮祖细胞等干细胞,也是干细胞的重要来源。与自体骨髓干细胞相比,脐血中的干细胞来源更丰富,更容易获得,细胞采集简单;且脐血间充质干细胞更原始,扩增能力更强^[7]。近年来,学者们通过离心法从全血中提取出血小板浓聚物,即富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP),其含有数十种促进细胞增殖分化的高浓度生长因子^[8,9]。将 PRP 和 MSCs 联合注射可显著促进干细胞的生存、增殖、迁移以及伤口愈合^[10,11]。然而,将 PRP 和脐带干细胞(UBC-MSCs)联合是否可改善 DF 的血管新生和血供还未见研究报道。

近年研究认为非编码 RNA(ncRNA)在真核生物基因表达调控中发挥着关键的作用,长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)由 RNA 聚合酶 II 转录后,作为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子从不同层面参与到多种生物学过程中,因而可能是 DF 以及 DF 治疗中基因表达调控的重要机制^[12]。本研究通过构建 DF 模型,探讨 UBC-MSCs 和 PRP 联合治疗效果,并收集治疗前和治疗后的溃疡组织进行 lncRNA 芯片分析,探讨 UBC-MSCs 与 PRP 联合对 lncRNA 表达谱的影响,以期为临床上应用 UBC-MSCs 和 PRP 治疗 DF 提供理论依据。现总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究材料

SPF 级 SD 大鼠(20 只)购于本校实验动物中心,给予大鼠高脂高糖饲料:10%猪油、20%蔗糖、2.5%胆固醇、1%猪胆酸盐、1%鸡蛋、30%黄豆芽以及 35.5%基本饲料喂养。4 周后腹腔单次注射 30 mg/kg 链脲霉素。注射 3 d 后,对注射链脲霉素的大鼠测定尾静脉随机血糖,随机血糖 >16.7 mmol/L 者为 2 型 DM 造模成功^[1]。

造模后 21 d,麻醉鼠,足背部消毒,盖矩形印章后锐性移除全层皮肤;第 2d 观察与记录创面面积大小,每次测量重复 2 次。

1.2 动物分组与处理

将动物随机分为 4 组,每组 5 只大鼠,A 组:DF 对照组(注射 PBS),注射 PBS 于 DF 动物溃疡处;B 组:人 PRP 注射于 DF 动物溃疡处;C 组:人 UBC-MSCs 注射于 DF 动物溃疡处;D 组:人 UBC-MSCs + PRP,注射于 DF 动物溃疡处。

人脐带血干细胞的分离,培养及鉴定:UBC-MSCs 来自健康分娩孕妇的脐带血(均为非乙肝、丙肝、艾滋病及梅毒螺旋体抗体阳性者),采用干细胞分离试剂盒进行分离,提取,培养制成细胞悬液,每份含量为 5×10^8 个,4℃冷藏。并应用流式细胞仪鉴定细胞表面抗原 CD105、CD90、CD73、CD44,不表达 CD34、CD45 为 UBC-MSCs。

改良富血小板血浆的制备:采集 DF 患者自体静脉血制备

富血小板血浆。血小板计数加入肝素钠抗凝,装入冻存管内,液氮反复冻融 3 次,离心 25 min(1500 rpm/min),然后吸取上清液过滤。

1.3 lncRNA 表达谱分析

收集四组治疗 DF 后的溃疡组织,利用 arraystar 公司 12×135K 芯片,探针为 60 met 的长寡核苷酸。

RNA 提取:采用 Trizol 试剂盒分离总 RNA,采用 cDNA 合成试剂盒进行逆转录,进行双链 DNA 标记并检测荧光标记效率,进行排列杂交和清洗。利用 Axon 基因芯片扫描仪进行荧光强度扫描,然后将扫描图像输入 NumbScan 软件进行网格对齐和表达数据分析,采用 Agilent GeneSpring 软件进行差异基因,功能富集分析。

1.4 观察指标

(1)治疗 14d 后进行尾静脉采血,采用血糖仪检测空腹血糖水平。(2)皮肤组织切片的 HE 染色:将组织固定于 4%多聚甲醛溶液,常规脱水、包埋、切片、HE 染色、二甲苯透明、中性树胶封片,显微镜下观察,采用免疫印迹(western blot)法测定炎症因子(CRP、TNF-α)、血管生成因子(VEGF)的相对表达水平,以 β-actin 作为内标,所有试剂都可由公司提供。

1.5 统计学分析

使用 SPSS23.00 软件进行分析,计量数据与计数数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、百分比、率、构成比表示,对比采用 t 检验与卡方分析等,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血糖浓度对比

治疗 14d 后,A 组、B 组、C 组与 D 组大鼠的血糖浓度分别为 23.38 ± 2.85 mmol/L、 13.88 ± 3.19 mmol/L、 13.48 ± 2.84 mmol/L 和 7.22 ± 3.18 mmol/L,B、C、D 组均较 A 组显著降低,D 组显著低于 B、C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组血清 CRP、TNF-α 和 VEGF 表达对比

治疗 14d 后,D 组大鼠的血清 CRP、TNF-α 相对表达较 A、B、C 组均显著降低,VEGF 较 A、B、C 组均显著升高,对比差异都有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 各组溃疡组织 lncRNA 表达谱对比

B 组、C 组、D 组与 A 组大鼠 lncRNA 表达差异谱见图 1、图 2、图 3。lncRNA 表达芯片结果分析显示:B 组与 A 组比较存在 1563 个显著差异的 lncRNA,其中 1000 个 lncRNA 表达上调,563 个 lncRNAs 表达下调。C 组与 A 组比较存在 1982 个显著差异的 lncRNA,其中 1282 个 lncRNA 表达上调,700 个 lncRNAs 表达下调。D 组与 A 组比较存在 2854 个显著差异的 lncRNA,其中 1854 个 lncRNA 表达上调,100 个 lncRNAs 表达下调。

2.4 lncRNA 表达差异谱的靶基因预测

将靶基因带入差异 mRNA 数据,希望筛选出更有价值的 lncRNA,与 DF 相关的靶基因的 lncRNA 有 6 条。见表 2。

3 讨论

DM 是一种慢性代谢性疾病,流行病学预测到 2030 年,我国 DM 人群将会达到 1.3 亿,位居全球第一^[13]。尽管采用手术和

表 1 不同组别的血清 CRP、TNF- α 、VEGF 表达对比(均数 $\pm$ 标准差)

Table 1 Comparison of the serum CRP, TNF- and VEGF levels between different groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CRP	TNF- α	VEGF
Group A	5	19.78 $\pm$ 2.00	18.27 $\pm$ 2.22	2.19 $\pm$ 0.66
Group B	5	8.29 $\pm$ 2.10* [#]	6.83 $\pm$ 1.00* [#]	8.47 $\pm$ 0.71* [#]
Group C	5	9.19 $\pm$ 1.48* [#]	7.20 $\pm$ 1.74* [#]	8.99 $\pm$ 1.24* [#]
Group D	5	2.48 $\pm$ 1.42*	1.78 $\pm$ 0.58*	21.84 $\pm$ 2.09*

Note: * $P<0.05$ vs. group A, [#] $P<0.05$ vs. group D.

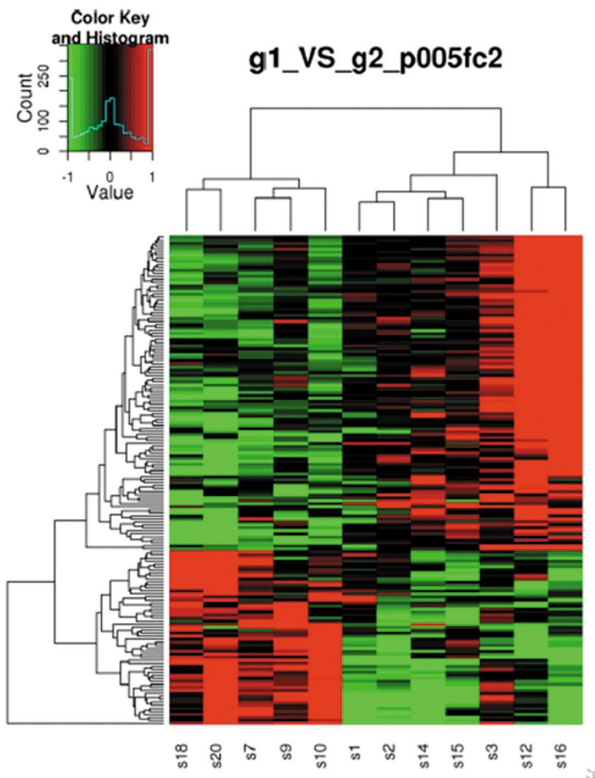


图 1 B 组与 A 组大鼠的 lncRNA 表达差异聚类分析

注:纵坐标表示探针号,横坐标表示样本名称;表达上调用红色表示,表达无差异用黑色表示,表达下调用绿色表示。

Fig.1 Cluster analysis of lncRNA expression in B group and A group rats. Note: the ordinate represents the probe number, and the abscissa expresses the name of the sample; the over-expression is called the red expression, the expression is no difference with the black representation, and the green representation is low-expression.

介入治疗均可缓解 DF 患者下肢缺血症状,但因 DF 患者多为年老体弱者,长期预后差^[4]。因此,需探寻新的、更为有效的治疗方法以提高疗效,改善预后。

细胞疗法是近年新兴的治疗策略,MSCs 是细胞疗法中重要的成员之一^[15]。干细胞移植治疗 DF 主要是根据干细胞可以在体内分化为血管内皮细胞和平滑肌细胞,分泌大量的 VEGF,形成新生血管的原理,改善和恢复下肢血流,从而达到治疗下肢缺血的目的^[16]。有学者采用自体骨髓干细胞(bone marrow derived-mesenchymal stem cells, BM-MSCs)移植的方法治疗 DF,能使得绝大多数患者溃疡坏疽面得到愈合,整个治疗过程中未发现与移植相关的并发症及不良反应^[17]。还有学者采用 MSCs 治疗 20 例下肢动脉缺血合并 DF 患者, MSCs 移植 4

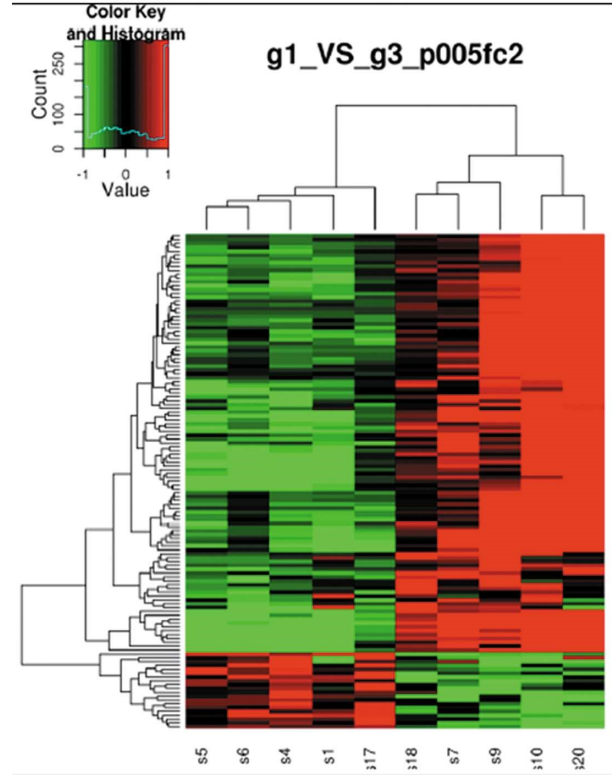


图 2 C 组与 A 组大鼠的 lncRNA 表达差异聚类分析

Fig.2 Cluster analysis of lncRNA expression in C group and A group rats

周后溃疡愈合率达到 100%,6 个月后经皮氧分压、踝肱指数,无痛行走时间明显增加^[18]。尽管如此,采用 MSCs 存在一定的缺陷,如取材困难、保存困难^[19]。因此,采用 MSCs 可能不是最佳的治疗 DF 的策略。PRP 其含有数十种促进细胞增殖分化的高浓度生长因子,将 PRP 和 MSCs 联合注射可显著促进干细胞的生存、增殖、迁移以及伤口愈合^[20]。本研究显示治疗 14d 后, D 组大鼠的血糖浓度、CRP、TNF- α 相对表达水平显著低于其他三组, VEGF 相对表达水平高于其他三组。当前也有研究发现干细胞移植可抑制氧化应激损伤(ROS、AGE、RAGE)和粘附分子(ICAM、VCAM)表达,从改善局部炎症微环境方面促进干细胞的治疗效果。也有研究表明 UBC-MSCs 移植 4 周后, CRP、TNF- α 表达水平显著降低,但 VEGF 显著增加,且 Treg/Th17 细胞比例和 VEGF 的水平正相关^[21]。干细胞可通过促进胶原蛋白 I、III 和细胞角质蛋白 19(CK19)表达,促进外皮形成,从而改善溃疡^[22]。近年有研究探讨了 VEGF 修饰 BM-MSCs 治疗 DF 能使得大鼠体重明显恢复、血糖显著降低、足溃疡愈合加速、局部毛细血管数量均有显著提高^[23]。尽管如此,干细胞治疗 DF 的潜在机制还未完全阐明,干细胞通过什

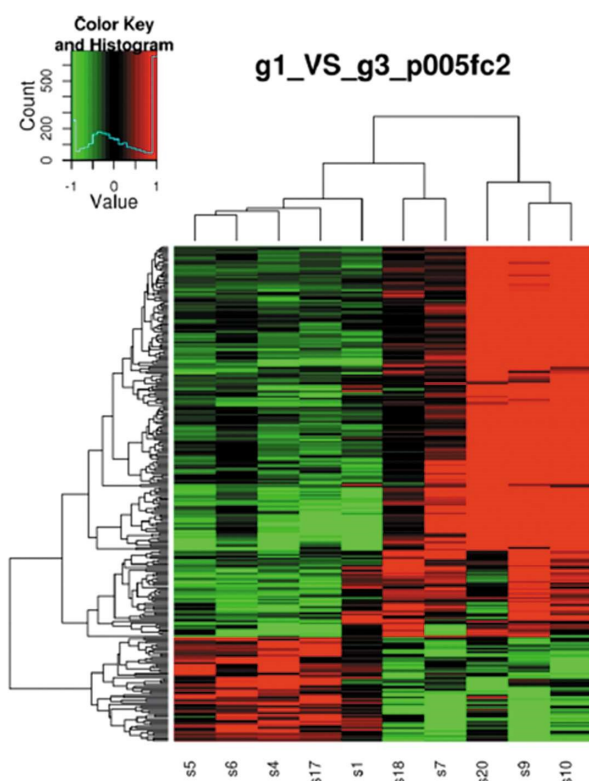


图3 D组与A组大鼠的lncRNA表达差异聚类分析

Fig.3 Cluster analysis of lncRNA expression in D group and A group rats

么上游调控机制来诱导下游氧化应激,炎症相关分子等的表达出现差异还需进一步探讨。

miRNA 可广泛参与 DM 及其并发症的形成机制,比如 miR-15b 在 DM 创伤中显著上调,通过靶向抑制 HIF-1 α 、VEGF 表达促进伤口延迟愈合。lncRNA 是近年来新发现的一类 RNA 调控子,也参与 DM 及其并发症的形成机制。HI-LNC25 是一个胰岛细胞特异的 lncRNA,敲除 HI-LNC25 可下调转录因子 GLIS3 的表达,进而影响其下游基因^[24]。还有学者发现在链脲佐菌素诱导的 DM 大鼠中,lncRNA-MALAT1 显著上调表达,敲除 lncRNA-MALAT1 可显著降低 VEGF、TNF- α 和 ICAM-1 表达,抑制视网膜内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,从而缓解 DM 视网膜病变^[25]。本研究采用的是 arraystar 公司 12 $\times$ 135K 芯片,该芯片覆盖了 8 个 lncRNA 数据库,包含 lncRNA6 万多条和 mRNA 4 万多条,可减少由于样本个体差异造成的误差。本研究利用 NumbScan 软件、Agilent GeneSpring 软件对不同组别大鼠治疗后的溃疡组织 lncRNA 表达数据进行综合分析,成功构建了 lncRNA 差异表达谱。通过生物信息学分析,得到 6 个与糖尿病通路相关的 mRNA 存在共表达的 lncRNA。CHI3L1 可影响胰高血糖素样肽-1 的合成来阻断胰岛素信号通路,诱导胰岛素分泌缺陷^[26]。FA2H 基因表达水平的下降,可影响杀灭细菌的物质的作用,导致机体抗病原体感染的能力下降。CAMTA1 的活化对体内的糖、脂代谢均有重要的调节作用。DOCK 信号通路与蛋白磷酸化密切相关,DOCK 表达水平可影响细胞对免疫复合物的吞噬和清除作用。STRADB 能靶向调控胰岛素转录因子 GLIS 家族锌指 3,可能对维持胰岛素分泌平衡具有重要作用。TNFRSF1A 表达异常可通过 PI3K 途径,导致胰岛素分泌缺乏。

表2 lncRNA 表达谱差异的联合分析

Table 2 Joint analysis of lncRNA differential expression profiles

Target gene	Expression level	Gene function	lncRNA	Expression level
CHI3L1	high	Chitin decomposing enzyme involved in sugar metabolism	P1101039	high
FA2H	low	Fatty acid 2- hydroxylase	BF74369	low
CAMTA1	low	Calmodulin binding to transcriptional activator 1	Uc001aoh	low
DOCK	low	Cytokinesis factor 5	N385370	low
STRADB	high	A compound that regulates cell polarity and energy metabolism.	AF116618	high
TNFRSF1A	low	Member of the tumor necrosis factor receptor family 1A	HMLincRNA1336	low

综上所述,UBC-MSCs 和 PRP 联合可能通过改变 lncRNA 的表达,从而影响炎症因子、血管生成因子等的表达水平发生变化,进而调节血糖水平,达到治疗 DF 的目的。但本研究也有一定的局限性,比如一个 lncRNA 可以调节上百个靶基因,某个靶基因也可以受到多个 lncRNA 的调节,本研究将继续完善研究,为明确其调控 DF 功能的机制提供更多的实验依据。

参考文献(References)

- [1] Yu H, Zheng L, Xu L, et al. Potent Effects of the Total Saponins from *Dioscorea nipponica* Makino Against Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Mellitus in Rats[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(2): 228-240
- [2] Ruan Y, Lin N, Ma Q, et al. Circulating lncRNAs Analysis in Patients with Type 2 Diabetes Reveals Novel Genes Influencing Glucose

Metabolism and Islet β -Cell Function[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 335-350

- [3] Sun C, Huang L, Li Z, et al. Long non-coding RNA MIAT in development and disease: a new player in an old game [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 23-33
- [4] Ling L, Tan Z, Zhang C, et al. Long noncoding RNA ENSRNOG00000037522 is involved in the podocyte epithelial mesenchymal transition in diabetic rats [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2704-2714
- [5] Liu C, Li C, Deng Z, et al. Long Non-coding RNA BC168687 is Involved in TRPV1-mediated Diabetic Neuropathic Pain in Rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 15(374): 214-222
- [6] Wang J, Yang W, Chen Z, et al. Long Noncoding RNA lncSHGL

- Recruits hnRNPA1 to Suppress Hepatic Gluconeogenesis and Lipogenesis[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 581-593
- [7] Tao SC, Rui BY, Wang QY, et al. Extracellular vesicle-mimetic nanovesicles transport lncRNA-H19 as competing endogenous RNA for the treatment of diabetic wounds [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 241-255
- [8] Gong Y, Zhu Y, Zhu B, et al. lncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 401-406
- [9] Zhang Y, Zhang YY, Li TT, et al. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 2(115): 64-72
- [10] Tang W, Zhang D, Ma X. RNA-sequencing reveals genome-wide long non-coding RNA profiling associated with early development of diabetic nephropathy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105832-105847
- [11] Sun SF, Tang PMK, Feng M, et al. Novel lncRNA Erbb4-IR Promotes Diabetic Kidney Injury in db/db Mice by Targeting miR-29b [J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 731-744
- [12] Wu W, Duan Y, Ma G, et al. AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Depletion of VEGFR2 Blocks Angiogenesis In Vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14): 6082-6090
- [13] Sawaya AP, Pastar I, Stojadinovic O, et al. Topical mevastatin promotes wound healing by inhibiting the transcription factor c-Myc via the glucocorticoid receptor and the long non-coding RNA Gas5[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(4): 1439-1449
- [14] Song GY, Na Q, Wang D, et al. Microarray expression profile of lncRNAs and mRNAs in the placenta of non-diabetic macrosomia[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2018, 9(2): 191-197
- [15] Thomas AA, Feng B, Chakrabarti S. ANRIL regulates production of extracellular matrix proteins and vasoactive factors in diabetic complications [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314(3): E191-E200
- [16] Han Y, Qiu H, Pei X, et al. Low-dose Sinapic Acid Abates the Pyroptosis of Macrophages by Downregulation of lncRNA-MALAT1 in Rats With Diabetic Atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(2): 104-112
- [17] Hathaway QA, Pinti MV, Durr AJ, et al. Regulating microRNA expression: at the heart of diabetes mellitus and the mitochondrion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(2): H293-H310
- [18] Zhang R, Li J, Huang T, et al. Danggui buxue tang suppresses high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mesangial cells via inhibiting lncRNA PVT1[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3732-3740
- [19] Wang XM, Liu Y, Fan YX, et al. lncRNAPTCS3 affects drug resistance of anaplastic thyroid cancer through STAT3/INO80 pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 3(21): 1-18
- [20] Xu R, Zhu X, Chen F, et al. lncRNAXIST/miR-200c regulates the stemness properties and tumorigenicity of human bladder cancer stem cell-like cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 3(20): 41-52
- [21] Gao X, Ge J, Li W, et al. lncRNA KCNQ1OT1 promotes osteogenic differentiation to relieve osteolysis via Wnt/ β -catenin activation[J]. *Cell Biosci*, 2018, 7(8): 19-30
- [22] Maass PG, Barutcu AR, Weiner CL, et al. Inter-chromosomal Contact Properties in Live-Cell Imaging and in Hi-C[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(6): 1039-1045
- [23] Hu H, Tao B, Chen J, et al. Fam60a1 as a novel factor involved in reprogramming of somatic cell nuclear transfer in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(1): 78-86
- [24] Li Y, Shan Z, Yang B, et al. lncRNA HULC promotes epithelial and smooth-muscle-like differentiation of adipose-derived stem cells by upregulation of BMP9[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(1): 49-55
- [25] Li EH, Zhao X, Zhang C, et al. Fragile X mental retardation protein participates in non-coding RNA pathways[J]. *Yi Chuan*, 2018, 40(2): 87-94
- [26] Wang J, Gong X, Tian GG, et al. Long noncoding RNA growth arrest-specific 5 promotes proliferation and survival of female germline stem cells in vitro[J]. *Gene*, 2018, 5(653): 14-21

(上接第 4206 页)

- [26] Hall DP, Cost NG, Hegde S, et al. TRPM3 and miR-204 Establish a Regulatory Circuit that Controls Oncogenic Autophagy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 738-753
- [27] 于海霞, 郭佳, 刘东伟, 等. 瞬时受体电位离子通道 3 在糖尿病肾病小鼠的表达及意义 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(2): 142-147
- Yu Hai-xia, Guo Jia, Liu Dong-wei, et al. Expression of transient receptor potential melastatin 3 in diabetic nephropathy mice [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 26(2): 142-147
- [28] Thiel G, Rubil S, Lesch A, et al. Transient receptor potential TRPM3 channels: pharmacology, signaling, and biological functions [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 124: 92-99
- [29] Naylor J, Milligan CJ, Zeng F, et al. Production of a specific extracellular inhibitor of TRPM3 channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(4): 567-573
- [30] Nilius B, Flockerzi V. What do we really know and what do we need to know: some controversies, perspectives, and surprises [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 223: 1239-1280