

骨 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002293

miR-214 对骨代谢调控作用的研究进展

郭健民¹, 陈 熙², 邹 军¹

(1. 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2. 温州医科大学体育科学学院, 温州 325035)

【摘要】骨骼中各种细胞受到严格调控以维持骨骼的动态平衡, 调控异常会导致骨质疏松、骨关节炎、骨折愈合迟缓等疾病的发生。MicroRNA 是一种非编码 RNA, 作为骨代谢的关键调控因子, 可参与调控骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞和软骨细胞的增殖、分化和功能, 进而影响骨代谢的平衡。研究表明 miR-214 可通过其靶基因 β -连环蛋白、激活转录因子 4、成纤维细胞生长因子受体、c-Jun 氨基末端激酶、p38、锌指结构转录因子、同源性磷酸酶-张力蛋白等影响骨代谢, 同时在骨肉瘤、骨质疏松等骨代谢疾病中 miR-214 也可通过细胞粘附因子 1、亮氨酸拉链推定肿瘤抑制因子 1 以及相关的骨代谢调控因子影响疾病发展进程和预后。此外最新研究表明自噬相关基因 12 和 γ -氨基丁酸 A 型受体也是 miR-214 的靶基因, miR-214 也可能通过调控骨细胞自噬来影响骨代谢。因此本文通过综述国内外有关 miR-214 与骨代谢的相关报道, 旨在阐明 miR-214 的调控机制。

【关键词】miR-214; 骨细胞; 骨代谢**【中图分类号】**Q74; R681**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-11-18

Research advances in the regulatory effect of miR-214 on bone metabolism

Guo Jianmin¹, Chen Xi², Zou Jun¹

(1. School of Kinesiology, Shanghai University of Sport;

2. School of Sports Science, Wenzhou Medical University)

【Abstract】Various cells in the bone are strictly regulated to maintain bone homeostasis. Abnormal regulation leads to many bone diseases such as osteoporosis, osteoarthritis, and delayed fracture healing. MicroRNA, a type of non-coding RNAs, is a key regulator of bone metabolism and involved in the regulation of proliferation, differentiation, and function of bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblasts, bone cells, osteoclasts, and chondrocytes, thereby affecting the homeostasis of bone metabolism. Previous studies have demonstrated that miR-214 affects bone metabolism by targeting genes such as β -catenin, activating transcription factor 4, fibroblast growth factor receptor 1, c-Jun N-terminal kinase, p38, Osterix, and phosphatase and tensin homolog. Moreover, miR-214 has an impact on the development, progression, and prognosis of some bone metabolism diseases such as osteosarcoma and osteoporosis via cell adhesion molecule 1, Rho-associated coiled-coil kinase 1, and other related bone metabolism regulators. Recent studies have shown that two autophagy-related genes, autophagy-related gene 12 and GABAA-receptor-associated protein, are also target genes of miR-214, suggesting that miR-214 may affect bone metabolism by regulating autophagy of bone cells. This article aims to elucidate the regulatory mechanism of miR-214 by reviewing domestic and international literature on miR-214 and bone metabolism

【Key words】miR-214; bone cell; bone metabolism

人体骨骼处于一个终生重建的状态, 骨骼中的各种细胞, 如骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells,

作者介绍:郭健民, Email: gjm911239@126.com,

研究方向: 运动与骨代谢。

通信作者:邹 军, Email: zoujun777@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (编号: 81572242, 81702235);

浙江省教育厅一般科研资助项目 (编号: Y201738770);

上海市人类运动能力开发与保障重点实验室 (上海体育学院)

资助项目 (编号: 11DZ2261100)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190917.1140.050.html>

(2019-09-18)

BMSCs)、成骨细胞、破骨细胞、骨细胞等共同参与骨代谢, 进而影响骨骼重塑。其中 BMSCs 处于骨细胞结构层次的顶层, 可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等。破骨细胞是唯一可以吸收骨骼的细胞。骨细胞功能异常会导致相关疾病的发生, 如骨质疏松、骨折愈合迟缓中存在成骨细胞功能、活性下降的现象^[1], 骨关节炎软骨下骨中存在破骨细胞活动增加的现象^[2]。

MicroRNA (miRNAs) 是一类长度为 18~22 bp 的单链非编码 RNA, 通常由 RNA 聚合酶 II 转录而来, 它可与靶 mRNA 3'-UTRs 的互补序列特异性结合使 mRNA 降解, 从而抑制基

因表达^[3]。在哺乳动物中大约 60% 的基因是各种细胞产生的 miRNA 的靶标,miRNA 已经被证明是骨骼形成的重要调节因子,可对骨细胞的增殖、分化以及细胞活动发挥多种调控作用^[4]。Dicer 是加工前体 miRNA 所需的关键酶,前体 miRNA 通过 Dicer 的切割转化为成熟的 miRNA,在小鼠骨祖细胞中敲除 Dicer 后导致胚胎死亡,在成熟成骨细胞中敲除 Dicer 会使胚胎发育期间骨形成标志物碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2,Runx2)的表达降低,进而抑制骨细胞的生成,延迟围产期骨形成^[5]。敲除 Dicer 后会使 miRNA 的形成受到抑制,引起骨代谢的失衡,这表明 miRNA 在骨骼发育和维持骨代谢平衡中具有不可或缺的作用。目前越来越多的研究发现 miRNA 通过其下游的靶基因调控成骨分化和破骨细胞形成影响骨重塑过程^[6]。已有的研究证明 miR-214 是肌肉骨骼代谢和疾病的重要调节因子。microRNA-214(miR-214)、miR-199a-2、miR-3120 都属于 miR-214 家族,miR-214 由发动蛋白-3(dynamin-3,Dnm3)基因互补链上的内含子转录而来,其前体可产生 2 个成熟的 miRNAs:miR-214-3p 和 miR-214-5p。目前已经发现激活转录因子-4(activating transcription factor-4,ATF4)、锌指结构转录因子(osterix)、 β -连环蛋白(β -catenin)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)等成骨分化相关的基因都是 miR-214 的靶标,此外破骨相关的基因同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog,PTEN)也是 miR-214 的靶标^[7]。这表明 miR-214 可以介导骨形成和骨吸收,从而对骨代谢平衡产生影响(图 1)。本文通过综述国内外有关 miR-214 与骨代谢的相关研究,为进一步阐明 miR-214 在骨代谢中的作用机制提供理论基础。

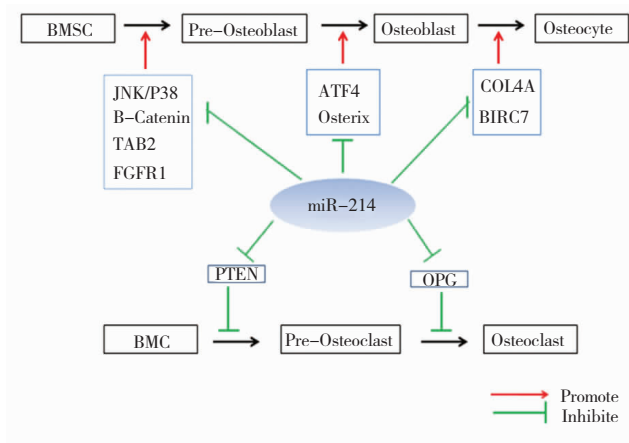


图 1 miR-214 对骨形成和骨吸收的调控作用

1 miR-214 与干细胞

BMSCs 是具有自我更新能力和多向分化能力的成体干细胞,在不同诱导环境下可分化成为成骨细胞、脂肪细胞、成

软骨细胞和成神经细胞。BMSCs 是成骨细胞和骨细胞的来源。研究表明 miR-214 可通过下调 JNK、p38、TAB2(TGF- β activated kinase 1/MAP3K7 binding protein-2)、 β -catenin 等的表达,使干细胞的成骨分化减少,脂肪分化增加。

Li 等^[8]研究发现在 miR-214 在去卵巢大鼠的 BMSCs 中的表达明显高于假手术大鼠,抑制 miR-214 在去卵巢大鼠 BMSCs 中的表达后,成骨分化早期标志物 Runx2、中期标志物 ALP、晚期标志物骨钙素(osteocalcin,OCN)的表达均明显增加。另一项研究也表明 miR-214 在诱导成骨分化的牙周干细胞中的表达明显低于未诱导的细胞,抑制 miR-214 的表达可促进干细胞向成骨分化,而过表达 miR-214 则会促进干细胞成脂分化,该研究发现在牙周干细胞中 miR-214 通过下调 ATF4 的表达,抑制成骨分化^[9]。这说明 miR-214 贯穿成骨分化过程的始末,在各个阶段都可对成骨分化标志物的表达产生影响,进而影响骨代谢。

此外,miR-214 还可通过对骨代谢相关通路的影响介导间充质干细胞向成骨细胞分化的过程。JNK 信号通路和 p38 信号通路是 MAPK 的主要途径,这 2 个信号通路主要通过骨形态发生蛋白和氧化应激活化,并参与成骨细胞的增殖和分化^[10]。Guo 等^[11]研究发现在 BMSCs 中过表达 miR-214 会促进其成脂分化,并减少成骨分化,抑制 miR-214 后可使 p38、JNK 的磷酸化水平上调,而阻断 JNK/p38-MAPK 信号通路会增强 miR-214 对成骨分化的抑制作用,这表明 miR-214 可能通过 JNK/p38-MAPK 途径抑制 BMSCs 的成骨分化。在非经典的 Wnt 信号通路中 TAB2 是负责传输信号的支架蛋白,它可刺激 Runx2 的表达,促进间充质干细胞向成骨谱系分化,抑制其向软骨细胞和脂肪细胞分化。Li 等^[12]研究发现在去卵巢大鼠脂肪干细胞(adipose stem cell,ASCs)中 miR-214 的高表达伴随着干细胞成骨分化的减少和成脂分化增加。该研究还发现 TAB2 是 miR-214 的靶标,在 ASCs 中 miR-214 通过抑制 TAB2 的表达,下调 Wnt 信号通路进而使成骨分化减少。此外,Cao 等^[13]研究也发现在牙周干细胞中,miR-214 通过抑制其靶标 β -catenin 的表达,下调 Wnt 信号通路,从而使干细胞的成骨分化减少。Yang 等^[14]研究发现在骨质疏松小鼠的 BMSCs 中 miR-214 的表达增加,而在 BMSCs 向成骨分化的过程中其表达下降,抑制 miR-214 的表达后 BMSCs 中成骨分化标志物 Runx2 和 OCN 的表达增加,通过靶基因预测和荧光素酶检测发现成纤维细胞生长因子受体-1(fibroblast growth factor receptor-1,FGFR1)是 miR-214 的靶基因,抑制 miR-214 的表达可上调 FGFR1,继而使其下游 ERK1/2 和 Runx2 的磷酸化水平增加,从而促进 BMSC 向成骨分化。上述研究表明 miR-214 抑制干细胞成骨分化的途径是多样化的,即可通过抑制成骨分化标志物的表达来实现,又可以通过 JNK/p38-MAPK、Wnt/ β -catenin、FGFR1-ERK1/2 等信号通路来实现。

2 miR-214 与成骨细胞

成骨细胞占骨中总细胞的 4%~6%,在维持骨量方面具有重要的作用。成骨细胞最终分化为骨细胞,在骨形成过程中被非矿化基质(类骨质)包围,它们构成了成熟骨细胞群的大部分;骨细胞的主要作用是感知机械变化,此外骨细胞可通过各种机制控制成骨细胞和破骨细胞的命运^[15]。

miR-214 对成骨细胞的作用主要体现在细胞生存、细胞外基质的形成和细胞凋亡上。Li 等^[16]研究发现抑制 miR-214-5p 的表达后,MC3T3-E1 细胞的活性明显增加,凋亡水平明显下降,同时还可以影响胶原在成骨细胞中的表达,质粒报告发现,IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ ($\alpha 1$ type IV collagen, COL4A1) 是 miR-214-5p 靶基因,过表达 COL4A 在成骨细胞中的表达可以逆转 miR-214-5p 对成骨细胞的影响,这表明在成骨细胞中 miR-214-5p 可通过靶标 COL4A,促进成骨细胞生存和细胞外基质的形成。凋亡抑制蛋白 (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) 可结合并抑制活性 caspase 蛋白,从而对细胞凋亡产生高度的抑制作用, BIRC7 (baculoviral IAP repeat-containing 7) 是 IAPs 的一员,其可与 caspase-3、7、9 相互作用。Liu 等^[17]研究发现在 hFOB 1.19 细胞成骨分化的过程中, miR-214 的表达降低,生物信息学分析发现 BIRC7 是 miR-214 的靶基因,过表达 BIRC7 可逆转 miR-214 对成骨分化的抑制,这表明在成骨细胞中 miR-214 通过抑制 BIRC7 的表达,减少其成骨分化。Osterix 是成骨分化的一个重要标志物,是成骨前体细胞分化为功能性的成骨细胞所必需的。Shi 等^[18]研究发现 osterix 是 miR-214 的靶基因,在 miR-214 可通过抑制 osterix 来减少 C2C12 细胞的成骨分化。与 miR-214 抑制干细胞向成骨细胞分化的机制所不同的是,miR-214 对成骨细胞的作用主要通过 COL4A、细胞凋亡以及成骨分化标志物 osterix 影响成骨细胞。已有的研究表明 COL4A 可与骨形态发生蛋白相互作用,影响血管的发生和形成^[19],同时 miR-214 也可通过其靶基因 BIRC7 对成骨细胞凋亡产生影响,而血管新生和成骨细胞的凋亡对骨折的愈合具有重要的作用,因此 miR-214 可能是加速骨折愈合的潜在靶点。

3 miR-214 和破骨细胞

骨重建受成骨细胞主导的骨形成和破骨细胞主导的骨吸收共同调节,且 2 种细胞之间存在一定的交互作用。成骨细胞对破骨细胞的形成和骨吸收产生调控已经得到广泛的证实,目前越来越多的研究发现破骨细胞可通过细胞—细胞接触或细胞因子调节成骨细胞的骨形成^[20]。研究发现 miR-214 不仅可以影响破骨细胞的分化,同时破骨细胞还可通过外泌体将 miR-214 转运至成骨细胞,通过其下游的靶标 ATF4、Osterix 等使骨生成减少。

Zhao 等^[21]研究发现在诱导骨髓单核细胞向破骨细胞分化的过程中 miR-214 的表达增加,过表达 miR-214 可促进破骨细胞的形成,该研究还发现 PTEN 是 miR-214 的靶基因,使用 PI3K 抑制剂可有效的逆转 miR-214 对 Akt 的活化,这表明在 miR-214 可通过 PTEN/PI3K/Akt 通路促进破骨细胞生成。此外他们还建立了破骨细胞中特异性高表达 miR-214 的动物模型,在 8 周龄时该动物模型骨中 miR-214 的表达是野生型小鼠的 4 倍,同时该小鼠的骨密度和骨量明显降低,破骨细胞分化标志物的表达明显增加,无论在细胞研究还是在体研究都表明 miR-214 可促进破骨细胞的形成。此外也有研究发现抑制去卵巢大鼠 BMSC 中 miR-214 的表达后,破骨细胞的成熟也受到抑制,其作用机制可能与高表达的 OPG 有关^[8]。上述研究表明 miR-214 可促进破骨细胞的分化和成熟,从而使骨吸收增加。

Li 等^[22]发现破骨细胞可通过外泌体转运 miR-214-3p 至成骨细胞,进而抑制骨形成。该研究还发现 PKH67 标记的 OC-miR-214-3p 破骨细胞外泌体可被小鼠成骨细胞摄入,在破骨细胞过表达 miR-214-3p 的小鼠中会出现骨生成速率、骨密度均明显降低的现象,而 miR-214-3p 拮抗剂可有效逆转上述现象。EphA2 是 ephrinA2 在成骨细胞上的受体, Sun 等^[23]研究发现破骨细胞外泌体来源 miR-214 可抑制 hFOB1.19 细胞中 ALP、Coll α I 的表达,抑制破骨细胞外泌体的形成后, miR-214 对成骨细胞的抑制作用减弱。该研究还发现 miR-214 主要通过破骨细胞来源的 ephrinA2 蛋白与成骨细胞上的受体 EphA2 相结合,进而促进外泌体的摄取。通过上述研究发现 miR-214 在骨代谢中的主要作用是减少骨量,破骨细胞来源的 miR-214 不仅可以促进自身的分化与成熟,还可通过外泌体的转运以及成骨细胞表面的受体,抑制成骨细胞的活性、功能。miR-214 的高表达打破了骨形成和骨吸收的动态平衡,使机体的骨量减少,这有可能与骨质疏松的发病存在一定的关联。

4 miR-214 与软骨

脊柱动物骨架的大部分元素是通过软骨内成骨形成的,这一复杂过程涉及到软骨细胞的增殖、分化、肥大等,并受到经典遗传和表观遗传严格调控,调控异常会导致骨关节炎等疾病的发生。

研究发现 miR-214 可通过靶基因 ATF4 或自噬影响软骨的发育。Roberto 等研究发现在斑马鱼中过表达 miR-214 可抑制其颅骨软骨的形成,其可能的机制是 miR-214 下调 ATF4 和软骨形成标志物 Sox9 (sry related HMG box-9)、Col2 α 1 在软骨细胞中的表达^[24]。自噬是一个在进化上相对保守的过程,它通过形成双膜自噬体以降解受损的细胞器和衰老的蛋白。自噬受到自噬相关基因如自噬相关基因 (autophagy-related gene 12, ATG12)、ATG5 和轻链蛋白 3 (light chain 3, LC3) 等的

调控,其对于维持骨细胞的正常生理功能具有重要的作用^[25]。Wang 等^[26]研究发现抑制小鼠自噬后其软骨细胞发育受到抑制,该研究还发现 ATG12 与 ATG5 的结合是软骨细胞增殖分化所必需的,FGFR3 可以通过抑制 ATG12 与 ATG5 的结合来抑制软骨细胞自噬,从而导致软骨发育不全或迟缓。而有研究发现 ATG-12 是 miR-214 的靶基因^[27],这说明 miR-214 可以通过抑制 ATG-12 的表达,使自噬水平降低从而影响软骨的发育。 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABAA-receptor-associated protein, GABARAP)是一种泛素样蛋白,属于 ATG/LC3 家族,是自噬的一个重要组成部分,它与细胞质囊泡形成有关,在膜融合和自噬体的成熟中发挥关键性的作用^[28]。Li 等^[29]研究也发现 GABARAP 是 miR-214 的靶基因,miR-214 可抑制 GABARAP 的表达从而抑制自噬。上述研究提示 miR-214 可对自噬产生一定的调控作用,miR-214 可能会通过对骨微环境中的各种细胞自噬水平的调控,进而影响骨代谢的平衡。

5 miR-214 与骨代谢疾病

骨肉瘤是最常见的原发性骨肿瘤,多发于儿童和青少年人群^[30]。越来越多的研究发现 miR-214 可调控骨肉瘤细胞增殖、侵袭,同时对骨肉瘤的预后也存在一定的影响,其可能的作用机制是通过调控细胞粘附因子 1 (cell adhesion molecule 1, CADM1)、亮氨酸拉链推定肿瘤抑制因子 1 (leucine zipper putative tumor suppressor 1, LZTS1) 等靶标的表达来实现。

Wang 等^[31]研究发现在骨肉瘤患者中,在肿瘤尺寸较大、阳性转移和术前化疗反应较差等情况下,miR-214 往往存在较高的表达,且与患者较短的无进展存活期存在关联,这表明 miR-214 与骨肉瘤的发展和预后较差存在一定的关联。CADM 1 是一种细胞粘附分子,是免疫球蛋白超家族的一员。Cai 等^[32]研究发现 miR-214-3p 可促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,该研究发现 CADM1 是 miR-214-3p 的靶基因,抑制 CADM 1 的表达有助于增强 miR-214-3p 对骨肉瘤细胞的促进作用,可能的作用机制是 miR-214-3p 抑制 CADM 1 表达后激活了 P44/42 通路。在人骨肉瘤组织中 miR-214 的表达高于正常骨组织,且其表达水平与 LZTS1 呈反比,荧光素酶基因报告发现 LZTS1 是 miR-214 的靶基因,在骨肉瘤细胞中过表达 LZTS1,可有效逆转 miR-214 对骨肉瘤的作用,这表明在骨肉瘤中 miR-214 可通过抑制 LZTS1 来促进肿瘤的发展^[33]。在骨肉瘤中 miR-214 通过 CADM 1、LZTS1,调控肿瘤细胞的增殖、迁移,进而影响肿瘤的发展进程和预后。临床上可以通过抑制 miR-214 的表达,延缓骨肉瘤的发展,提高治疗的效果。

骨形成减少或骨吸收增加,会使骨质减少诱发骨质疏松。骨质疏松多发于老年人群中,其主要特征是骨强度降低、脆性增加、骨折风险增加。研究发现在老年人群中随着年龄的增加,全血清、血清外泌体和骨组织中 miR-214-3p 表达不断

增加,且血清外泌体破骨细胞标记蛋白 CTSK、TRAcP5 等的表达也均明显增加,骨钙素表达明显降低,通过相关性分析发现,血清外泌体中和骨中 miR-214-3p 的表达呈正相关,血清外泌体中 miR-214-3p 的表达与骨中 BGLAP 的表达呈负相关,该研究还发现在去卵巢小鼠中血清外泌体中 miR-214-3p 的表达与骨生成速率呈负相关,这表明在老年人群中性激素缺乏导致的骨量丢失与 miR-214-3p 的高表达存在密切关联^[29]。Wang 等^[34]对骨质疏松小鼠给予 miR-214 拮抗剂干预发现,抑制 miR-214 的表达后小鼠的骨生成速率、骨量和骨密度均明显增加,此外在后肢悬吊小鼠模型中 miR-214 拮抗剂同样可以提高骨量和骨密度,并使其成骨细胞百分比提高。这说明雌激素缺乏或机械应力刺激减少等诱导骨质疏松的因素,可能是通过上调 miR-214 诱导了骨质疏松的发生。microRNA 在骨质疏松和骨折发展中的作用已经得到证实,而上述研究表明 miR-214 与骨质疏松存在密切的关联,同时在骨肉瘤的发展、预后中也发挥重要作用。由于 miR-214 在骨疾病不同阶段的表达不同,这使得通过检测 miR-214 在患者血清中的表达,用于骨疾病的诊断和预后的评估成为可能。但骨疾病与血清中 miR-214 表达的关系仍需要进一步明确。

6 小 结

分子学的最新研究进展有助于增强对 miRNA 在分子生物学以及疾病生理病理中作用的理解。特别是作为细胞调控关键因子的 miR-214 已经获得越来越多的关注,并且其在骨骼代谢中的重要功能也已经得到广泛的认可。MiR-214 可通过骨代谢的关键因子 ATF4、Osterix 或 PTEN/PI3K/Akt、JNK/p38-MAPK 等信号通路参与成骨分化和破骨分化的过程。然而最新的研究需要进一步探索 miR-214 在不同组织中的表达和其调控靶标。同时还应加强 miR-214 在临床应用的探索,以期将其用于骨质疏松、骨肉瘤等疾病的诊断、治疗和预后评估。

参 考 文 献

- [1] Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(4): 393-411.
- [2] Sucur A, Katavic V, Kelava T, et al. Induction of osteoclast progenitors in inflammatory conditions: key to bone destruction in arthritis[J]. *Int Orthop*, 2014, 38(9): 1893-1903.
- [3] Davis BN, Hata A. Regulation of microRNA biogenesis: a miRNA of mechanisms[J]. *Cell Commun Signal*, 2009, 7: 18.
- [4] Zhao X, Xu D, Li Y, et al. MicroRNAs regulate bone metabolism[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(3): 221-231.
- [5] Gaur T, Hussain S, Mudhasani R, et al. Dicer inactivation in osteoprogenitor cells compromises fetal survival and bone formation, while

excision in differentiated osteoblasts increases bone mass in the adult mouse[J]. *Dev Biol*, 2010, 340(1): 10–21.

- [6] Feng Q, Zheng S, Zheng J. The emerging role of microRNAs in bone remodeling and its therapeutic implications for osteoporosis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR2018043.
- [7] Sun Y, Kuek V, Liu Y, et al. MiR-214 is an important regulator of the musculoskeletal metabolism and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 231–245.
- [8] Li KC, Chang YH, Yeh CL, et al. Healing of osteoporotic bone defects by baculovirus-engineered bone marrow-derived MSCs expressing MicroRNA sponges[J]. *Biomaterials*, 2016, 74: 155–166.
- [9] Yao S, Zhao W, Ou Q, et al. MicroRNA-214 suppresses osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by targeting ATF4[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 3028647.
- [10] Wu X, Chen S, Orlando SA, et al. p85alpha regulates osteoblast differentiation by cross-talking with the MAPK pathway[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 13512–13521.
- [11] Guo Y, Li L, Gao J, et al. miR-214 suppresses the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and these effects are mediated through the inhibition of the JNK and p38 pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(1): 71–80.
- [12] Li KC, Chang YH, Hsu MN, et al. Baculovirus-mediated miR-214 knockdown shifts osteoporotic ASCs differentiation and improves osteoporotic bone defects repair[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16225.
- [13] Cao F, Zhan J, Chen X, et al. miR-214 promotes periodontal ligament stem cell osteoblastic differentiation by modulating Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9301–9308.
- [14] Yang L, Ge D, Cao X, et al. MiR-214 attenuates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via targeting FGFR1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 809–820.
- [15] Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, et al. Osteocytes: master orchestrators of bone[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(1): 5–24.
- [16] Li QS, Meng FY, Zhao YH, et al. Inhibition of microRNA-214-5p promotes cell survival and extracellular matrix formation by targeting collagen type IV alpha 1 in osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. *Bone Joint Res*, 2017, 6(8): 464–471.
- [17] Liu J, Li Y, Luo M, et al. MicroRNA-214 inhibits the osteogenic differentiation of human osteoblasts through the direct regulation of baculoviral IAP repeat-containing 7[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 157–162.
- [18] Shi K, Lu J, Zhao Y, et al. MicroRNA-214 suppresses osteogenic differentiation of C2C12 myoblast cells by targeting Osterix[J]. *Bone*, 2013, 55(2): 487–494.
- [19] Saito K, Yonezawa T, Minaguchi J, et al. Distribution of alpha (IV) collagen chains in the ocular anterior segments of adult mice[J]. *Connect Tissue Res*, 2011, 52(2): 147–156.
- [20] Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1473–1480.
- [21] Zhao C, Sun W, Zhang P, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3k/Akt pathway[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(3): 343–353.
- [22] Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10872.
- [23] Sun W, Zhao C, Li Y, et al. Osteoclast-derived microRNA-containing exosomes selectively inhibit osteoblast activity[J]. *Cell Discov*, 2016, 2: 16015.
- [24] Roberto VP, Gavaia P, Nunes MJ, et al. Evidences for a new role of miR-214 in chondrogenesis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3704.
- [25] Wang T, He H, Liu S, et al. Autophagy: a promising target for age-related osteoporosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/13899450119666180626120852.
- [26] Wang X, Qi H, Wang Q, et al. FGFR3/fibroblast growth factor receptor 3 inhibits autophagy through decreasing the ATG12–ATG5 conjugate, leading to the delay of cartilage development in achondroplasia[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 1998–2013.
- [27] Hu JL, He GY, Lan XL, et al. Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 16.
- [28] Albanesi J, Wang H, Sun HQ, et al. GABARAP-mediated targeting of PI4K2A/PI4KIIalpha to autophagosomes regulates PtdIns4P-dependent autophagosome-lysosome fusion[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 2127–2129.
- [29] Li X, Li Y, Fang S, et al. Downregulation of autophagy-related gene ATG5 and GABARAP expression by IFN- λ 1 contributes to its anti-HCV activity in human hepatoma cells[J]. *Antiviral Res*, 2017, 140: 83–94.
- [30] Qi Y, Zhao C, Li H, et al. Genetic variations in interleukin-6 polymorphism and the association with susceptibility and overall survival of osteosarcoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9807–9811.
- [31] Wang Z, Cai H, Lin L, et al. Upregulated expression of microRNA-214 is linked to tumor progression and adverse prognosis in pediatric osteosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(2): 206–210.
- [32] Cai H, Miao M and Wang Z. miR-214-3p promotes the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by targeting CADM1[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2620–2628.
- [33] Xu Z and Wang T. miR-214 promotes the proliferation and invasion of osteosarcoma cells through direct suppression of LZTS1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(2): 190–195.
- [34] Wang X, Guo B, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation[J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 93–100.

(责任编辑: 冉明会)