

肿瘤多学科研究专题

组蛋白去甲基化酶 KDM5A 通过 LncRNA TRIM52-AS1 调控急性髓系白血病的发生和发展

高莉¹, 李晓明², 杨波³, 秦英¹, 程冬¹, 郑丽飞¹, 李里¹

(1. 四川省雅安市人民医院 血液内科, 四川 雅安, 625000;

2. 西南医科大学附属医院 血液内科, 四川 泸州, 646000;

3. 四川省攀枝花市中心医院 药学部, 四川 攀枝花, 617067)

摘要: 目的 初步探索组蛋白去甲基化酶赖氨酸特异性去甲基化酶 5 (KDM5A) 通过长链非编码 RNA (LncRNA) TRIM52-AS1 调控急性髓系白血病 (AML) 发生、发展的机制。方法 通过逆转录定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 和蛋白质印迹 (Western blot) 检测白血病患者血清和各种白血病细胞中的 KDM5A、TRIM52-AS1 的表达。采用双荧光素酶报告实验检测 KDM5A 和 TRIM52-AS1 的靶向关系。通过 CCK8 实验检测 KDM5A 和 TRIM52-AS1 对 HL-60 细胞增殖的影响。通过 Transwell 实验检测 KDM5A 和 TRIM52-AS1 对 HL-60 细胞迁移的影响。结果 KDM5A 在白血病患者血清和各种白血病细胞中高表达, TRIM52-AS1 在白血病患者血清和各种白血病细胞中低表达 ($P < 0.05$)。KDM5A 可以靶向抑制 TRIM52-AS1。过表达 TRIM52-AS1 可以抑制白血病细胞的增殖和迁移, KDM5A 可以通过抑制 TRIM52-AS1 进而抑制白血病细胞的增殖和迁移 ($P < 0.05$)。结论 组蛋白去甲基化酶 KDM5A 可通过抑制 LncRNA TRIM52-AS1 进而抑制 AML 的发生、发展。

关键词: 赖氨酸特异性去甲基化酶 5; 长链非编码 RNA TRIM52-AS1; 急性髓系白血病; 增殖; 迁移

中图分类号: R 733.7; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)17-023-06 DOI: 10.7619/jcmp.20230763

Histone demethylase KDM5A regulates the occurrence and development of acute myeloid leukemia through LncRNA TRIM52-AS1

GAO Li¹, LI Xiaoming², YANG Bo³, QIN Ying¹, CHENG Dong¹, ZHENG Lifei¹, LI Li¹

(1. Department of Hematology, Sichuan Ya'an People's Hospital of Sichuan Province, Ya'an, Sichuan, 625000; 2. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000; 3. Department of Pharmacy, Panzhihua Central Hospital of Sichuan Province, Panzhihua, Sichuan, 617067)

Abstract: Objective To preliminarily explore the mechanism histone demethylase KDM5A in regulating the occurrence and development of acute myeloid leukemia (AML) through long non-coding RNA (LncRNA) TRIM52-AS1. **Methods** The levels of KDM5A and TRIM52-AS1 were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot in the serum and various leukemia cells of AML patients. The targeting relationship between KDM5A and TRIM52-AS1 was detected by dual luciferase reporter assay. The effects of KDM5A and TRIM52-AS1 on HL-60 cell proliferation were detected by CCK8 assay. The effects of KDM5A and TRIM52-AS1 on HL-60 cell migration were detected by Transwell assay. **Results** KDM5A was highly expressed in the serum and various leukemia cells of AML patients, while TRIM52-AS1 was lowly expressed ($P < 0.05$). KDM5A could targetedly inhibit TRIM52-AS1. Overexpression of TRIM52-AS1 could targetedly inhibit leukemia cell proliferation and migration, and KDM5A could inhibit leukemia cell proliferation and migration by inhibiting TRIM52-AS1 ($P < 0.05$). **Conclusion** Histone demethylase KDM5A can inhibit the occurrence and developmen of AML by inhibiting LncRNA TRIM52-AS1.

Key words: lysine-specific demethylase 5; long non-coding RNA TRIM52-AS1; acute myeloid leukemia; proliferation; migration

急性髓系白血病(AML)是最常见的急性白血病,其主要特征是髓系细胞的异常增殖和分化,AML患者的5年生存率较低。因此,寻找可用于AML诊断和预后的新型生物标志物以及治疗靶点,仍是目前需要解决的问题。长链非编码RNA(LncRNA)参与多种生理过程,如细胞的增殖、凋亡和分化、造血、血管生成和病毒感染等^[1]。LncRNA可在多种恶性肿瘤的发生中扮演癌基因或抑癌因子角色,且许多LncRNA与肿瘤的耐药性高度相关。LncRNA的异常表达也可中断机体的正常造血,从而导致包括AML在内的血液恶性肿瘤发生^[2]。因此,探讨LncRNA在AML中的作用将有助于AML的早期诊断,改善患者的临床预后,并且为该病的治疗提供新思路 and 方案。

组蛋白的甲基化是一种强大的表观遗传标记,可修饰组蛋白N末端的赖氨酸和精氨酸残基。组蛋白甲基化的建立和维持受位点特异性组蛋白甲基转移酶(HMTs)和组蛋白去甲基化酶(HDMs)的动态调控。组蛋白赖氨酸的甲基化在包括异染色质形成、转录沉默和转录激活、DNA重组和DNA修复在内的多种生物学功能中具有重要作用^[3]。H3K4me3是一个最常见的组蛋白甲基化信号,并主要被赖氨酸特异性去甲基化酶5(KDM5)家族蛋白去除,包括KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D。其中KDM5A和KDM5B被报道^[4]在多种癌症中上调。LncRNA TRIM52-AS1已被确定在肾癌细胞中有着调节细胞增殖、迁移和凋亡的作用。但TRIM52-AS1在AML中的确切作用和调控机制仍不明确^[5-6]。本研究鉴定了组蛋白去甲基化酶KDM5A通过LncRNA TRIM52-AS1在AML细胞HL-60中,调控HL-60增殖和迁移。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集四川省雅安市人民医院26例AML患者(AML组)及同期健康体检者26例(正常组)作为研究对象。本研究经四川省雅安市人民医院伦理委员会批准同意,所有纳入个体均签署书面知情同意书。

1.2 细胞培养和转染

本研究中使用的ARH-77、HL-60、K-562和KG-1细胞系均购自中国科学院上海生科院细胞资源中心,ARH-77细胞使用RPMI-1640培养基

(Gibco),HL-60、K-562和KG-1细胞均使用IMDM培养基(Sigma)。培养基中均需加入10%胎牛血清(Excell),置于37℃含有5%CO₂的培养箱中孵育。采用下文“1.3”及“1.4”中实验方法检测上述4种细胞系的KDM5A mRNA与其蛋白表达以及TRIM52-AS1 mRNA表达,筛选KDM5A mRNA与其蛋白表达较高及TRIM52-AS1 mRNA表达较低的细胞系进行下一步研究。

细胞转染试剂使用Lipofectamine 3000(Invitrogen),操作方法参照该产品说明。按照 5×10^4 个细胞/孔的密度将细胞接种到12孔板中,待细胞完全贴壁且达到约60%汇合度时进行细胞转染。将细胞分为空白对照组(NC组)、敲低对照组(sh-NC组)、敲低KDM5A组(sh-KDM5A组)、过表达对照组(OE-NC组)、TRIM52-AS1过表达组(OE-TRIM52-AS1组)、敲低KDM5A+过表达TRIM52-AS1组(sh-KDM5A+OE-TRIM52-AS1组)。

1.3 逆转录定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)

血清或细胞总RNA提取使用Tiangen公司试剂盒,抽提步骤参照试剂盒说明书。使用Thermo Fisher的Nanodrop 2000机器对抽提所得总RNA进行质检并测量RNA的浓度。随后将1 μg的RNA逆转录为cDNA,使用Promega的MMLV试剂盒。逆转录反应体系和逆转录反应程序参考Promega的产品说明。使用无RNase水(GE Healthcare)将逆转录得到的cDNA稀释10倍,并作为模板进行qRT-PCR检测,qRT-PCR实验使用Bio-rad的SYBR Green荧光定量试剂盒,扩增条件为:50℃ 2 min,95℃ 2 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,40个循环。KDM5A上游引物序列:5'-TTACCAACAGGTCAGACGCAT;下游引物:5'-GGTTTGC TACATTCCTCGGCG。TRIM52-AS1上游引物序列:5'-GGTCTTTGGTTATCTAGCTGTATGA;下游引物序列:5'-GGTCTGTGCTAGATCAAAAGGCA。内参基因为GAPDH。实验重复3次。

1.4 蛋白质印迹法(Western blot)

使用RIPA裂解液(Beyotime)处理细胞,4℃孵育30 min,收集细胞裂解液至1.5 mL的EP管中,12 000 g 4℃离心15 min,收集上清。向细胞裂解液中加入蛋白loading buffer煮沸5 min,通过10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE,0.3 A,20 V)将20 mg的蛋白样品电转至PVDF膜(Millipore)上。5%脱脂奶粉(BD)封闭1 h,分别加入TBST(Coolaber)稀释的

KDM5A 兔抗 (Abcam, ab70892, 稀释比例 1:1 000) 和 GAPDH 兔抗 (CST, 5174, 稀释比例 1:3 000), 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 加入 HRP 标记的羊抗兔二抗 (Abcam, ab6721, 稀释比例 1:5 000), 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 6 次。ECL 显色液显影。实验重复 3 次。

1.5 荧光素酶报告实验

将 HL-60 细胞接种于 24 孔板内, 培养 24 h。人工构建 TRIM52-AS1 野生型启动子双荧光素酶报告基因载体 pGL4. 10-hRluc, 将 TRIM52-AS1 预测结合位点突变的突变体 Mut-TRIM52-AS1 和 KDM5A 双荧光素酶报告基因载体共同转染 HL-60 细胞。孵育 48 h 后, 吸出培养基, 加入 1 × PLB 裂解液室温摇床充分裂解以收集细胞, 使用 Promega 海肾荧光素酶报告基因检测试剂盒以及荧光素酶底物发光检测仪进行检测, 根据产品和仪器使用说明操作。实验重复 3 次。

1.6 CCK8 实验

将待检测的 HL-60 细胞按照 5 000 个细胞/孔的密度接种到 96 孔板中, 培养 24 h。加入 10 μL CCK8 (MCE), 置于 37 °C 含有 5% CO₂ 的培养箱孵育 2 h, 2 h 使用 Thermo Fisher 的 K3 酶标仪检测 490 nm 处吸光值, 并根据吸光值计算细胞增殖率。实验重复 3 次。

1.7 Transwell 实验

将待检测的 HL-60 细胞分别制备成浓度为

2×10^8 个细胞/mL 的细胞悬液; 取细胞悬液 200 μL 加入 Transwell 小室 (Corning), 下室为培养基 600 μL。孵育 18 h 后, 取出 Transwell 小室, 擦除室内残余细胞, 甲醇固定膜外细胞, 吉姆萨 (Sigma) 染色, 在倒置显微镜下观察并拍照, 每孔取 5 个视野进行统计。实验重复 3 次。

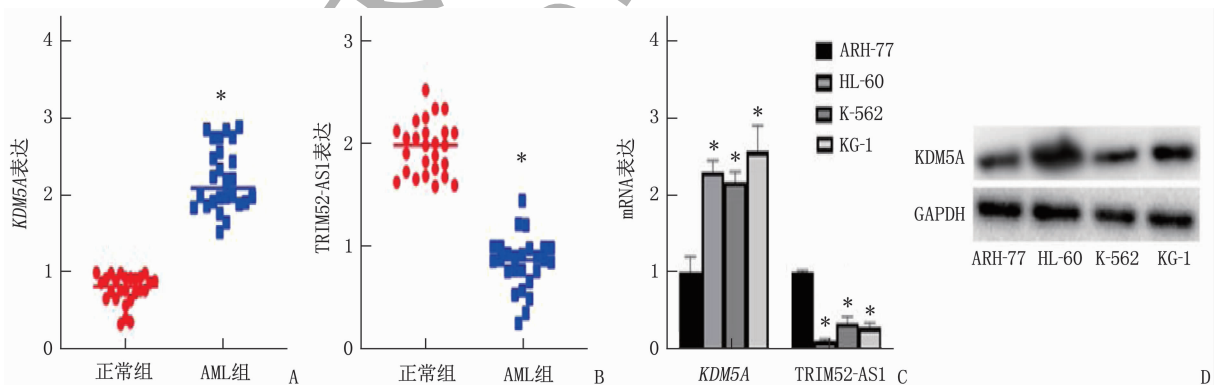
1.8 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 21.0 统计学软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 2 组间比较行 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KDM5A 和 TRIM52-AS1 在白血病细胞中异常表达

qRT-PCR 检测发现, 组蛋白去甲基化酶 KDM5A mRNA 在 AML 组患者血清中表达高于正常组, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 1A。TRIM52-AS1 mRNA 在 AML 组中表达低于正常组, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 1B。在白血病细胞 ARH-77、HL-60、K-562 和 KG-1 中, HL-60 的 KDM5A mRNA 及其蛋白表达较高, TRIM52-AS1 mRNA 表达较低, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 1C、1D。选择 HL-60 细胞进行下一步研究。

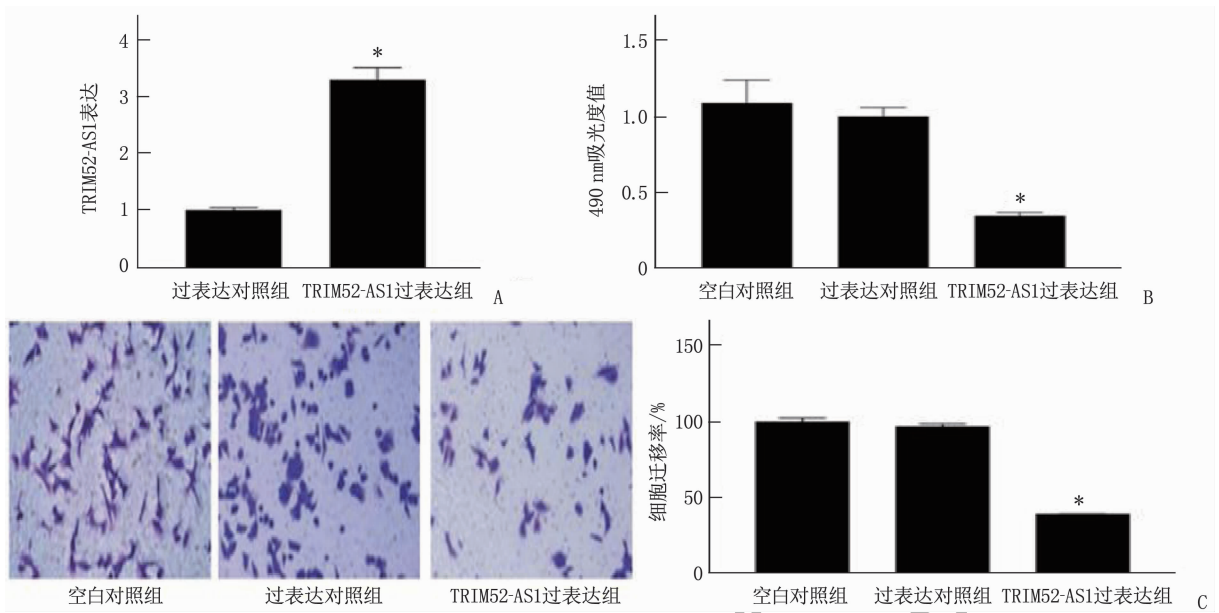


A: qRT-PCR 检测 AML 患者的血清中 KDM5A mRNA 的表达, 与正常组比较, *P < 0.05; B: qRT-PCR 检测 AML 患者的血清中 TRIM52-AS1 mRNA 的表达, 与正常组比较, *P < 0.05; C: qRT-PCR 检测白血病细胞中 KDM5A 和 TRIM52-AS1 mRNA 的表达, 与 ARH-77 比较, *P < 0.05; D: Western blot 检测白血病细胞中 KDM5A 蛋白的表达。

图 1 KDM5A 和 TRIM52-AS1 在白血病细胞中异常表达

2.2 TRIM52-AS1 抑制白血病细胞的增殖和迁移
本研究在 HL-60 细胞经转染成功过表达 TRIM52-AS1, TRIM52-AS1 过表达组的 TRIM52-AS1 表达增高 (P < 0.05), 见图 2A。通过 CCK8 实验发现, 与空白对照组、过表达对照组比较,

TRIM52-AS1 过表达组的增殖速率减缓, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 2B。通过 Transwell 实验发现, 与空白对照组、过表达对照组比较, TRIM52-AS1 过表达组细胞迁移被抑制, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 2C。



A: qRT-PCR 检测 TRIM52-AS1 的过表达; B: CCK8 实验检测过表达 TRIM52-AS1 后, HL-60 细胞的增殖情况;

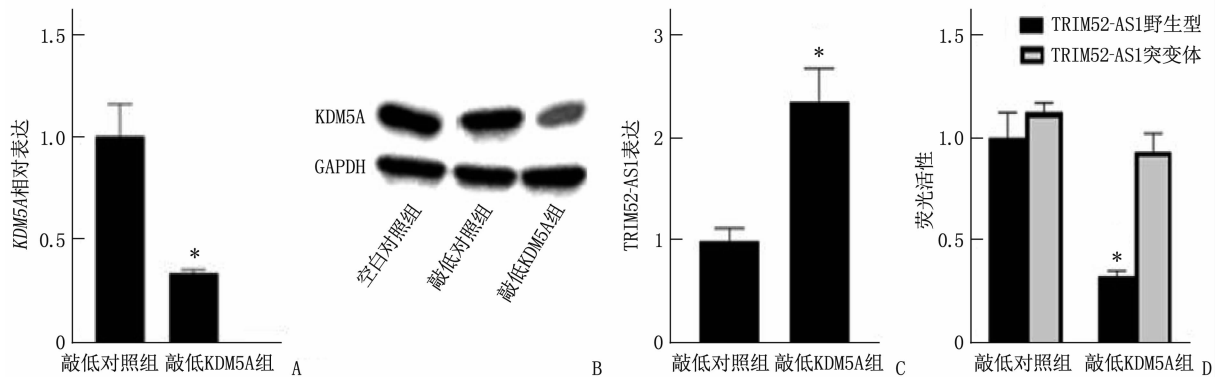
C: Transwell 实验检测过表达 TRIM52-AS1 后, HL-60 细胞的迁移情况。与过表达对照组比较, * $P < 0.05$ 。所有实验均重复 3 次。

图 2 TRIM52-AS1 抑制白血病细胞的增殖和迁移

2.3 KDM5A 靶向抑制 TRIM52-AS1

通过 qRT-PCR 和 Western blot, 本研究在 HL-60 细胞系中敲低 KDM5A, 与敲低对照组比较, 敲低 KDM5A 组的 KDM5A 表达降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 3A, 3B)。敲低 KDM5A 后, 发现 TRIM52-AS1 表达上调, 与敲低对

照组比较, 敲低 KDM5A 组的 TRIM52-AS1 表达增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3C。通过荧光素酶报告实验, 本研究鉴定了 KDM5A 可以靶向抑制 TRIM52-AS1。由于 TRIM52-AS1 受到 KDM5A 的调控, 以上结果提示 KDM5A 或可通过靶向 TRIM52-AS1 来调控 AML 的增殖和迁移。



A: qRT-PCR 检测 KDM5A 的敲低效率; B: Western blot 检测 KDM5A 的敲低效率; C: qRT-PCR 检测敲低 KDM5A 后 TRIM52-AS1 的表达情况; D: 荧光素酶报告实验检测 KDM5A 对 TRIM52-AS1 的靶向调控。

与敲低对照组比较, * $P < 0.05$ 。所有实验均重复 3 次。

图 3 KDM5A 靶向抑制 TRIM52-AS1

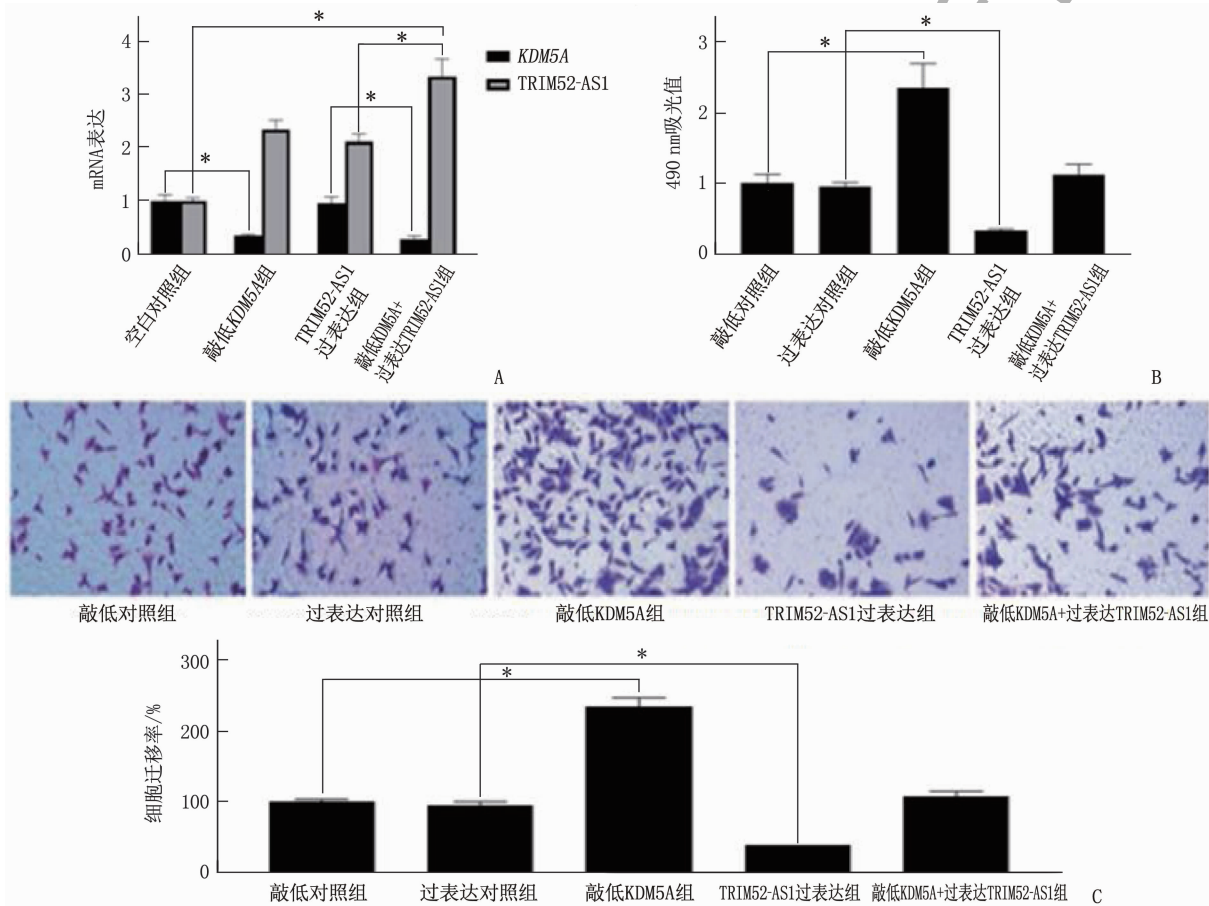
2.4 KDM5A 通过抑制 TRIM52-AS1 抑制 HL-60 细胞增殖和迁移

与空白对照组比较, 敲低 KDM5A 组的 KDM5A 表达降低, 敲低 KDM5A 组 + TRIM52-AS1 过表达组的 TRIM52-AS1 表达增高; 与 TRIM52-AS1 过表达组比较, 敲低 KDM5A 组 + TRIM52-AS1 过表达组的 KDM5A 表达降低,

TRIM52-AS1 表达增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4A。通过 CCK8 实验, 敲低 KDM5A 后, HL-60 细胞增殖能力增强, 与敲低对照组比较, 敲低 KDM5A 组细胞增殖能力增强, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 过表达 TRIM52-AS1 后, HL-60 细胞的增殖能力减弱, 与过表达对照组比较, TRIM52-AS1 过表达组的细胞增殖能力减弱,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；敲低 KDM5A 组 + TRIM52-AS1 过表达组细胞的增殖能力恢复到正常细胞的增殖水平,见图 4B。通过 Transwell 实验发现,敲低 KDM5A 后,HL-60 细胞迁移能力增强,与敲低对照组比较,敲低 KDM5A 组细胞迁

移增强,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，敲低 KDM5A 组 + TRIM52-AS1 过表达组细胞迁移能力恢复到正常细胞的增殖水平,见图 4C。因此 KDM5A 抑制 TRIM52-AS1 可能导致 AML 增殖和迁移水平受到显著抑制。



A: qRT-PCR 检测各组细胞的 *KDM5A* 和 *TRIM52-AS1* 表达; B: CCK8 实验检测各组细胞增殖; C: Transwell 实验检测各组细胞迁移。两两比较, $*P < 0.05$ 。所有实验均重复 3 次。

图 4 KDM5A 通过抑制 TRIM52-AS1 抑制 HL-60 细胞增殖和迁移

3 讨论

AML 具有易复发、易产生化疗耐药共 2 大特点,因此迫切需要寻找可用于早期诊断 AML 的新生物标志物^[7-8]。研究^[9-10]表明, LncRNA 参与调控多种 AML 相关基因的表达,从而促进或抑制 AML 的发生发展。LncRNA 也被确定为白血病的潜在生物标志物,其动态变化可能与 AML 的分期高度相关^[11-13]。LncRNA 靶向治疗为 AML 患者提供了新的治疗策略和个体化的治疗方案。但 LncRNA 作为生物标志物尚未作为常规检测项目,因此也并未广泛应用于临床检测中。此外,基于 LncRNA 的靶向治疗也仅限于临床前研究^[14]。

KDM5A 是一种三甲基化 H3K4 特异性的组

蛋白去甲基化酶。KDM5A 的异位表达会降低 H3K4me3/me2 的整体水平。研究^[15]证实, KDM5A 是通过与其靶基因的启动子结合发挥转录抑制因子的功能,并在细胞分化中发挥重要作用。在免疫细胞的活化过程中, KDM5A 与细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1) 启动子区结合,导致其 H3K4me3 修饰和基因转录水平显著下降。研究^[16]表明,在骨髓间充质干细胞中过表达 KDM5A 可以通过降低 RUNX2 启动子上 H3K4me3 水平抑制 BMP2 诱导的成骨。敲除 KDM5A 导致人脂肪间充质干细胞 hASCs 中碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙素 (OCN) 和成骨细胞特异性转录因子 *osterix* (OSX) 表达显著增加^[17]。TRIM52-AS1 发挥其正常生物学功能的同时还可

以通过 LncRNA "molecular sponge" 的这一特性参与调控其靶基因表达。既往研究^[18]发现, TRIM52-AS1 可以招募 miR-514a-5p, 并通过上调 MRPS18A 从而促进原发性肝癌(HCC)发生发展, 其潜在机制是 TRIM52-AS1 通过竞争性结合 miR-514a5p 上调 MRPS18A 表达。本研究虽没有找出 TRIM52-AS1 参与调控的其他靶基因, 但发现 TRIM52-AS1 可以抑制白血病细胞 HL-60 的增殖和迁移, 且发现 KDM5A 可作为 TRIM52-AS1 的上游, 靶向抑制 TRIM52-AS1 的表达。因此 KDM5A 可以通过抑制 TRIM52-AS1 进而促进白血病细胞的增殖和迁移, 在白血病的发生发展过程中起重要作用。本研究初步发现了一个新的可以用于 AML 患者早期筛查和临床治疗的靶点, 但 KDM5A 和 TRIM52-AS1 是否可广泛应用于临床, 还要深入研究和探讨。

参考文献

- [1] WEINBERG O K, HASSERJIAN R P, BARABAN E, *et al.* Clinical, immunophenotypic, and genomic findings of acute undifferentiated leukemia and comparison to acute myeloid leukemia with minimal differentiation; a study from the bone marrow pathology group[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(9): 1373 - 1385.
- [2] ZHOU J B, YIYING QUAH J, NG Y, *et al.* ASLAN003, a potent dihydroorotate dehydrogenase inhibitor for differentiation of acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(9): 2286 - 2297.
- [3] CHEN H, HUANG Y X, ZHU X Q, *et al.* Histone demethylase UTX is a therapeutic target for diabetic kidney disease[J]. *J Physiol*, 2019, 597(6): 1643 - 1660.
- [4] LIU Z F, ZHANG G M, DENG M T, *et al.* Inhibition of lysine-specific histone demethylase 1A results in meiotic aberration during oocyte maturation in vitro in goats[J]. *Theriogenology*, 2020, 143: 168 - 178.
- [5] LIU Y J, WU Y K, LIU S, *et al.* Long non-coding RNA TRIM52-AS1 promotes growth and metastasis via miR-218-5p/ROBO1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 547 - 558.
- [6] LIU Z, YAN H Y, XIA S Y, *et al.* Downregulation of long non-coding RNA TRIM52-AS1 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3206 - 3212.
- [7] 陈莉, 李青山, 张学强, 等. 髓系白血病细胞中细胞因子信号转导抑制因子 1 基因启动子去甲基化对细胞增殖、凋亡的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(8): 60 - 65.
- [8] 任羽, 贺爱军, 葛繁梅. nm23-H1 蛋白在急性髓细胞白血病患者中的表达及其疗效[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(5): 43 - 45, 49.
- [9] PAPAIOANNOU D, NICOLET D, OZER H G, *et al.* Prognostic and biologic relevance of clinically applicable long non-coding RNA profiling in older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(8): 1451 - 1459.
- [10] ZHANG J H, ZHANG H N, WANG X H, *et al.* PCAT18, as a novel differentially regulated long noncoding RNA in adult acute myeloid leukemia patients revealed by next-generation sequencing[J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(6): 858 - 865.
- [11] WANG Y H, LIN C C, HSU C L, *et al.* Distinct clinical and biological characteristics of acute myeloid leukemia with higher expression of long noncoding RNA KIAA0125[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(2): 487 - 498.
- [12] MA L, KUI W X, SUN X Z, *et al.* Long noncoding RNA LINC00265 predicts the prognosis of acute myeloid leukemia patients and functions as a promoter by activating PI3K-AKT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7867 - 7876.
- [13] YAN X J, QU Y. Long noncoding RNA HOXA-AS2 As a predictor of acute myeloid leukemia; clinical association between HOXA-AS2 expression and its role in leukemic cell growth[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 5131 - 5131.
- [14] TIAN Y J, WANG Y H, XIAO A J, *et al.* Long noncoding RNA SBF2-AS1 act as a ceRNA to modulate cell proliferation via binding with miR-188-5p in acute myeloid leukemia[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1730 - 1737.
- [15] ZHAO D Z, ZHANG Q, LIU Y Q, *et al.* H3K4me3 demethylase Kdm5a is required for NK cell activation by associating with p50 to suppress SOCS1[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(7): 2460.
- [16] WANG C D, WANG J, LI J, *et al.* KDM5A controls bone morphogenic protein 2-induced osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells during osteoporosis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2335.
- [17] GE W S, SHI L, ZHOU Y S, *et al.* Inhibition of osteogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells by retinoblastoma binding protein 2 repression of RUNX2-activated transcription[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(7): 1112 - 1125.
- [18] QI X L, ZHANG D H, WU N, *et al.* ceRNA in cancer: possible functions and clinical implications[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(10): 710 - 718.

(本文编辑: 周娟 钱锋)