

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.03.002

• 基础研究 •

miR-214抑制牙囊细胞成骨分化的体外研究

王智亨, 左捷, 王梦琪, 朱少军, 刘奕杉

新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)儿童口腔科-口腔预防科,新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐(830054)

【摘要】 目的 探讨miR-214对于牙囊细胞(dental follicle cells, DFCs)成骨分化的影响。**方法** 双向差速传代法体外培养提纯牙囊细胞,以未转染的DFCs为对照(DFCs组),通过向DFCs中转染miR-214-3p mimics(miR-214 mimics组)或miR-214-3p inhibitor(miR-214 inhibitor组)分别上调和下调DFCs中的miR-214的表达。成骨诱导7 d, qRT-PCR检测miR-214表达及相关成骨基因碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨粘连蛋白(osteonectin, OSN)、成骨相关转录因子2(runt-related transcription factor-2, RUNX-2)的mRNA表达,免疫蛋白印迹检测各组RUNX-2、 β -catenin蛋白表达;成骨诱导14 d茜素红染色观察矿化结节形成的情况。**结果** 骨诱导7 d, 相较DFCs组, miR-214 mimics组miR-214的表达上调, miR-214 mimics组成骨相关基因ALP、OSN及RUNX-2的mRNA表达均低于DFCs组, 但仅ALP在两组的差异具有统计学意义($P > 0.05$), 而miR-214 inhibitor组成骨相关基因ALP、OSN、RUNX-2的mRNA表达均高于DFCs组, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。miR-214 mimics组RUNX-2、 β -catenin的蛋白表达均低于miR-214 inhibitor组。miR-214 mimics组钙化结节明显少于DFCs组, 而miR-214 inhibitor组钙化结节却明显多于DFCs组。**结论** miR-214上调可使 β -catenin表达下调, 并抑制成骨相关基因ALP、OSN及RUNX-2的表达, 抑制成骨分化; 下调miR-214, 结果相反; miR-214可能是通过下调 β -catenin的表达, 抑制DFCs的成骨分化。

【关键词】 牙囊细胞; 双向差速传代法; miR-214; Wnt/ β -catenin; 成骨分化; 碱性磷酸酶; 骨粘连蛋白; 成骨相关转录因子2; 矿化结节

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)03-0146-07

【引用著录格式】 王智亨, 左捷, 王梦琪, 等. miR-214抑制牙囊细胞成骨分化的体外研究[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(3): 146-152.

miR-214 inhibits the osteogenic differentiation of dental follicle cells *in vitro* WANG Zhiheng, ZUO Jie, WANG Mengqi, ZHU Shaojun, LIU Yishan. Department of Pediatric Dentistry and Oral Protection, the First Affiliated Hospital/Affiliated Dental Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Uyghur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi 830054, China

Corresponding author: LIU Yishan, Email: lys-tree@126.com, Tel: 86-991-4366895

【Abstract】 Objective To investigate the effect of miR-214 on the osteogenic differentiation of dental follicle cells (DFCs). **Methods** Purified DFCs were cultured *in vitro* by bidirectional differential passage, with the untransfected DFCs as the control group (DFCs group). The expression of miR-214-3p in DFCs was upregulated and downregulated by transfection of miR-214-3p(miR-214 mimics group) or miR-214-3p inhibitors(miR-214 inhibitor group) into DFCs. The expression levels of miR-214, alkaline phosphatase (ALP), osteonectin (OSN) and runt-related transcription factor-2 (RUNX-2) were detected by qRT-PCR after 7 days of osteogenesis induction, the protein expression levels of RUNX-2 and β -catenin were detected by western blot, and the formation of mineralized nodules was observed with alizarin red staining after 14 days of osteogenesis induction. **Results** Compared with the DFCs group, in the miR-214 mimics

【收稿日期】 2019-09-15; **【修回日期】** 2019-11-07

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81560178)

【作者简介】 王智亨, 医师, 在读硕士研究生, Email: littlyhenry@sina.com

【通信作者】 刘奕杉, 主任医师, 硕士, Email: lys-tree@126.com, Tel: 86-991-4366895



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

group, the expression of miR-214 was upregulated after 7 days of osteogenesis induction. The mRNA expression of ALP, OSN and RUNX-2 in the miR-214 mimics group was lower than that in the DFCs group, but only ALP in the two groups was statistically significant ($P > 0.05$); the mRNA expression of ALP, OSN and RUNX-2 in the miR-214 inhibitor group was higher than that in the DFCs group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression of RUNX-2 and β -catenin in the miR-214 mimics group was lower than that in the miR-214 inhibitor group. The number of calcified nodules in the miR-214 mimics group was significantly less than that in the DFCs group, while that in the miR-214 inhibitor group was significantly higher than that in the DFCs group. **Conclusion** The upregulation of miR-214 can downregulate the expression of β -catenin, can inhibit the expression of ALP, OSN and RUNX-2 related to osteogenesis, and can inhibit osteogenic differentiation. The downregulation of miR-214 demonstrated the opposite results; miR-214 may downregulate the expression of β -catenin and inhibit the osteogenic differentiation of DFCs.

【Key words】 dental follicle cells; bidirectional differential passage; miR-214; Wnt/ β -catenin; osteogenic differentiation; alkaline phosphatase; osteonectin; mineralized nodule

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(3): 146-152.

牙齿萌出障碍是导致儿童及成人错颌畸形的一大重要原因,牙齿萌出障碍又包括早萌、迟萌、异位萌出等,具体病因并不十分明确,有待进一步研究^[1]。牙囊调控着牙齿的萌出,是牙齿萌出中必不可少的条件,在牙胚的两端分别进行着破骨及成骨的作用,以此提供牙齿萌出的动力。牙囊在牙齿萌出后期牙根的形成及牙槽骨的形成中发挥重要作用^[2]。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类由18~22个核苷酸组成的起源于内源性转录物的单链非编码RNA,主要作用是对翻译后期的基因进行调控,根据互补原则靶向结合于mRNA 3'的非编码区(3'UTR),通过抑制靶mRNA的翻译或降解靶mRNA起作用,从而调控靶标基因的表达,参与细胞增殖、分化、凋亡等过程^[3]。RNA在进化中高度保守,其表达既具有时空特异性,也具有组织和细胞特异性。miRNA分子开关调控功能异常将导致多种疾病发生,近年研究显示,miRNA参与了人类骨与关节组织形成中多条信号通路的调节^[4-5]。近年来,有研究报道,miR-214在骨代谢的调控中发挥重要的作用,但其具体机制未阐明。miR-214对骨组织的调节涉及多个调节通路,是一种复杂的网状的机制^[6-7]。Wnt信号通路是骨调节的重要信号通路,Wnt蛋白家族主要包括经典Wnt/ β -catenin信号途径和非经典Wnt信号途径。MicroRNA对于Wnt蛋白通路的影响涉及多种方面,已有的研究证明,miR-214对Wnt信号通路的影响涉及其经典的 β -catenin途径,可概括为:Wnt→Frz(卷曲蛋白)→Dsh(蓬乱蛋白)→ β -catenin的降解复合物解散→ β -catenin聚集(细胞质内),进入细胞核→TCF/LEF(T细胞因子)→基因转录(如c-

myc、cyclin D1)^[8]。此外还可通过调节TAB2影响其非经典途径以此来调节骨的代谢^[9]。本文就miR-214在牙囊细胞成骨过程中的作用做出初步探讨。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

α -MEM培养液、PBS缓冲液、胎牛血清及2.5 g/L胰蛋白酶、opti-MEM、双抗(Hyclone,美国);谷氨酰胺和I型胶原酶溶液(Gibco,美国); β -甘油磷酸钠、地塞米松、抗坏血酸(Sigma,美国);lipofectamine 3000(Invitrogen,美国);miR-214-3p mimics(5'-ACAGCAGGCACAGACAGGCAG-3', 5'-GCCUGUCUGUGCCUGUCUGUUU-3')、miR-214-3p inhibitor(5'-CUGCCUGUCUGUGCCUGCUGU-3')和染料法Hairpin-it miRNAs定量和U6校准qRT-PCR试剂盒(吉玛,上海);荧光定量试剂盒、反转录试剂盒和RIPA裂解液、ECL显色液、AP显色液(Thermo,德国);RUNX-2抗体、 β -actin抗体、 β -catenin抗体、山羊抗兔荧光二抗(Abcam,美国)、兔抗鼠荧光二抗(中杉金桥,中国),茜素红(北京索莱宝科技有限公司)。

1.2 牙囊细胞的分离与培养

取3~4日龄SD大鼠的乳鼠(动物合格证号:SCXK(新)2013-0002,新疆医科大学动物实验中心)脱颈处死,75%酒精浸泡5 min,取双侧下颌骨,PBS冲洗,洗净血液,剥除颌骨多余肌肉组织,置于装有 α -MEM的培养皿中,显微手术器械剥离牙胚,体视显微镜下剥离牙胚表面牙囊,剪碎,吸取置15 mL离心管中,以1 000 r/min离心5 min,弃去上

清,置2 mL胰酶于离心管中重悬组织碎片。将离心管至于37℃水浴锅中震荡5 min,加入4 mL I型胶原酶。将离心管至于37℃摇床中,200 r/min消化35 min。置4 mL完全培养基终止消化,以1 000 r/min离心5 min,弃去上清。以10 mL完全培养基(含有15%FBS、1%双抗及1%谷氨酰胺,以 α -MEM配制)重悬离心管底部细胞团块,至于培养瓶中放入37℃,含有饱和湿度及体积分数5%二氧化碳的细胞培养箱中,12~15 h换液,双向差速传代法纯化牙囊细胞,此前本课题组已进行鉴定^[10],传代至第3~4代备用。

1.3 转染与成骨诱导

转染前一天取3~4代牙囊细胞接种于6孔板中,确保细胞处于对数生长期,24 h内可生长至70%,弃去原培养基,PBS冲洗3次,每孔加入完全培养基1.5 mL待用。每孔取250 μ L Opti-MEM与4 μ L Lipofectamin 3000混合5 min,250 μ L Opti-MEM与5 μ L miR-214 mimics(miR-214 mimics组),miR-214 inhibitor(miR-214 inhibitor组),混合5 min,将两种混合液混合20 min,滴入孔板,轻晃混匀。5 h后更换成骨诱导液培养(质量分数为10%FBS、0.1 μ mol/L地塞米松、10 mmol/L β -甘油磷酸钠和50 mg/L维生素C的 α -MEM培养液),每2日换液。

1.4 RNA提取及qRT-PCR

1.4.1 转染效率及成骨诱导后miR-214的表达 转染1、2、3 d后,提取miR-214 mimics组、miR-214 inhibitor组和DFCs组(正常DFCs)细胞,利用Trizol提取总RNA,qRT-PCR检测miR-214。以上3组成骨诱导7 d,利用Trizol提取总RNA,进行qRT-PCR。逆转录条件:采用20 μ L体系,温度设置为25℃30 min,42℃30 min,85℃5 min,4℃保存。PCR反应条件:20 μ L体系,温度设置:预变性95℃3 min,PCR反应95℃12 s,62℃40 s,40个循环。引物见表1。

1.4.2 成骨相关基因的检测 上述3组经成骨诱导7 d的细胞,利用Trizol提取总RNA,使用反转录试剂盒将所提取RNA反转录为cDNA,再使用Syber Green检测试剂盒将所得的cDNA进行扩增,qRT-PCR进行成骨相关基因:成骨相关转录因子2(runt-related transcription factor-2,RUNX-2)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、骨粘连蛋白(osteonectin,OSN)的检测。均采用20 μ L体系,引物见表1。反应条件:PCR反应条件:95℃预变性2 min,95℃5 s;60℃10 s,45个循环。

表1 qRT-PCR目的基因引物序列

Primer	Sequence(5'→3')
miR-214-3P-F	5'-GCATCCACAGCAGGCACA-3'
miR-214-3P-R	5'-CACTTCCTCAGCACTTGTGTGTAT-3'
U6-F	5'-CAGCACATATACTAAAATTGGAACG-3'
U6-R	5'-CCTACTGTGCGTTTAAGCA-3'
GAPDH-F	5'-GACATGCCGCTGGAGAAC-3'
GAPDH-R	5'-TGATTTCCCGTAGGACCCGA-3'
RUNX-2-F	5'-CCATGCACGGTTGACAGACT-3'
RUNX-2-R	5'-GTAGTCGCAGTTGTGGTAGT-3'
ALP-F	5'-GAGGAGACACGGCTGGAGAT-3'
ALP-R	5'-CGGATGAACACACCGCACTT-3'
OSN-F	5'-ATGACGACGACGATGACGAC-3'
OSN-R	5'-CAGGAAGTGACGGTCGTGTG-3'

1.5 蛋白免疫印迹

上述3组成骨诱导7 d,培养皿使用PBS冲洗3次后,加入细胞裂解液,置于冰上30 min;用细胞刮刀仔细刮擦六孔板底,将刮取的细胞碎片吸入预冷的微量离心管中,超声裂解细胞;将获得的细胞裂解液离心5 min(4℃120 000 r/min),取上清用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,加入蛋白上样缓冲液后,100℃煮沸蛋白5 min使其变性,冰上冷却,短暂离心后备用。制胶,电泳后80 mA转膜条件2 h,封闭2 h后,以脱脂牛奶稀释RUNX-2、 β -catenin、 β -actin一抗4℃孵育过夜。TBST洗膜3次,每次10 min。二抗孵育2 h,TBST洗膜3次,每次10 min, β -catenin、 β -actin使用ECL发光剂液显色,RUNX-2使用AP显色液显色蛋白凝胶成像系统分析样品中目标蛋白的相对含量。

1.6 茜素红染色

将miR-214 mimics组、miR-214 inhibitor组、DFCs组细胞接种于30 mm培养皿中,成骨诱导14 d,弃去培养液,使用PBS冲洗3次,用多聚甲醛固定细胞,茜素红染液染色5 min,ddH₂O漂洗3次,倒置显微镜下观察。

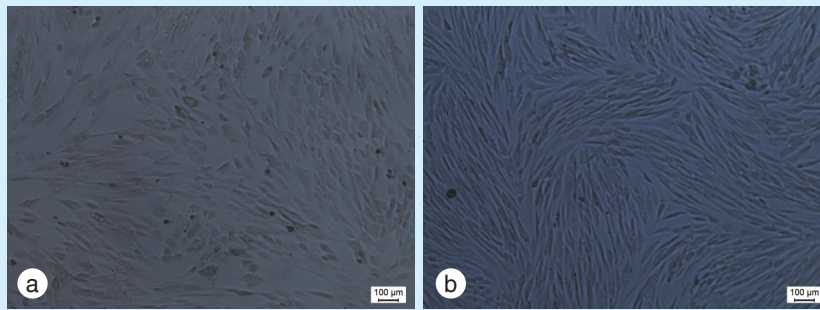
1.7 统计学分析

实验重复3次,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 20.0统计软件,采用单因素方差分析,组间采用Tukey检验行事后比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牙囊细胞的分离培养

原代细胞接种于培养瓶中10 d可生长至80%~90%,经双向差速法提纯3~4代可得纯化的牙囊细胞(图1)。



a: the primary DFCs; b: the third generation DFCs; DFCs: dental follicle cells

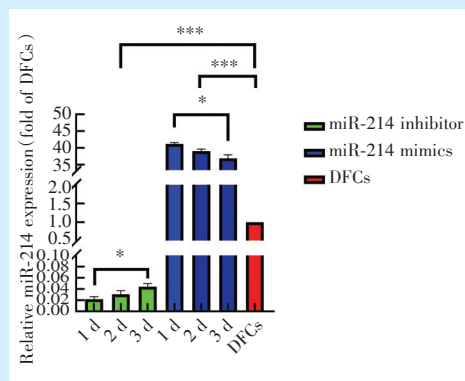
Figure 1 Primary DFCs and DFCs purified to the third generation by bi-directional differential passaging

图1 原代DFCs及经双向差速传代法提纯至第三代的DFCs

2.2 qRT-PCR

2.2.1 转染效果 经qRT-PCR检测,转染1 d,miR-214 inhibitor组 miR-214表达受抑制,较正常DFCs

下降43倍($P < 0.01$),miR-214 mimics组表达上调41倍($P < 0.01$);转染2 d及转染3 d,miR-214的转染效果逐渐弱化($P < 0.05$)(图2)。



*, $P < 0.05$; ***, $P < 0.01$

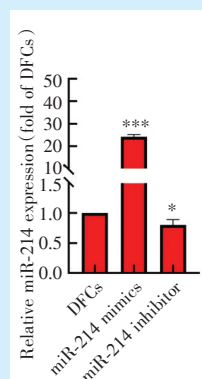
Figure 2 Expression of miR-214 1, 2 and 3 days after transfection of the miR-214 mimics and miR-214 inhibitor

图2 转染miR-214 mimics及miR-214 inhibitor后1、2、3 d miR-214表达情况

2.2.2 成骨诱导后miR-214的表达 成骨诱导7 d,miR-214 mimics组 miR-214的表达较正常DFCs组高22倍($P < 0.01$),而miR-214 inhibitor组 miR-214

的表达低于正常DFCs组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图3)。

2.2.3 成骨诱导后成骨相关基因的表达 miR-



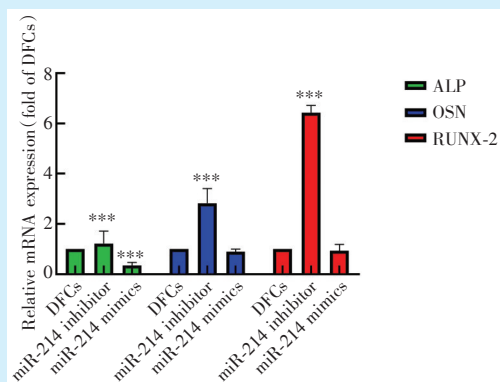
*, $P < 0.05$; ***, $P < 0.01$

Figure 3 Expression of miR-214 after 7 days of osteogenesis induction after the transfection of the miR-214 mimics and miR-214 inhibitor

图3 转染miR-214 mimics及miR-214 inhibitor并成骨诱导7 d miR-214的表达情况

214 mimics组,成骨相关基因ALP、OSN及RUNX-2的mRNA表达均低于正常DFCs组,但仅ALP在两组间的差异具有统计学意义($P > 0.05$),而miR-214

inhibitor组成骨相关基因OSN及RUNX-2、ALP的mRNA表达均高于DFCs组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图4)。



*: $P < 0.05$; ***: $P < 0.01$

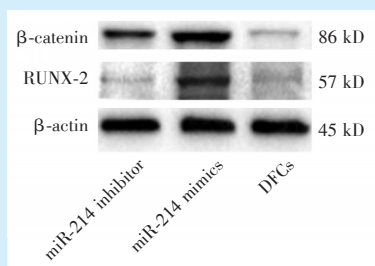
Figure 4 Expression of ALP, OSN, RUNX-2 after 7 days of osteogenesis induction after the transfection of the miR-214 mimics and miR-214 inhibitor

图4 转染 miR-214 mimics 及 miR-214 inhibitor 并成骨诱导 7 d ALP、OSN、RUNX-2 mRNA 表达情况

2.3 免疫蛋白印迹结果

miR-214 mimics 组, RUNX-2、 β -catenin 的蛋白表达均低于 miR-214 inhibitor 组, 但 miR-214 mimics

组及 miR-214 inhibitor 组 RUNX-2、 β -catenin 的蛋白表达均高 DFCs 组(图5)。



mimics: miR-214 mimics group; inhibitor: miR-214 inhibitor group; DFCs: the DFCs group

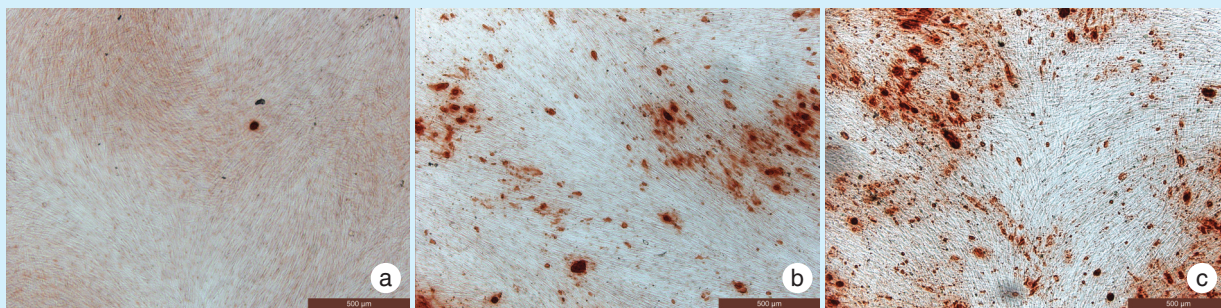
Figure 5 Expression of RUNX-2 and β -catenin after 7 days of osteogenesis induction in the miR-214 mimics, miR-214 inhibitor, DFCs groups

图5 miR-214 mimics 组、miR-214 inhibitor 组、DFCs 组成骨诱导 7 d RUNX-2、 β -catenin 蛋白的表达情况

2.4 茜素红染色结果

成骨诱导 14 d, 经茜素红染色可明显观察到, miR-214 mimics 组钙化结节明显少于 DFCs 组, 而

miR-214 inhibitor 组的钙化结节却明显多于 DFCs 组(图6)。



a: miR-214 mimics group; b: normal DFCs group; c: miR-214 inhibitor group

Figure 6 Images of mineralized nodules by alizarin red staining after 14 days of osteogenesis induction in the 3 groups

图6 成骨诱导 14 d 3组矿化结节茜素红染色图片

3 讨论

牙囊在牙齿萌出过程中的作用是不可替代

的, 在形成牙齿萌出通道, 提供牙齿萌出的动力中发挥了不可替代的作用, 具体表现为牙囊对牙方的

破骨现象以及根方的成骨现象^[11-12]。经典的 Wnt 通路对成骨分化的调控取决于细胞的类型,以及成骨分化的阶段^[13-14],在本研究中发现了 Wnt/ β -catenin 经典通路对于牙囊细胞的成骨分化早期的促进作用,而不是抑制。

Wang 等^[15]通过切除大鼠卵巢建立骨质疏松模型,发现其骨组织 miR-214 高表达,在后肢卸载小鼠卸载模型中,其成骨细胞中 miR-214 水平较基线小鼠更高。在体内注射 antagomir-214(miR-214 拮抗剂)后,发现可以逆转上述现象。其体外细胞实验也得出了相同的结论。并发现 miR-214 与转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)呈负相关,并通过荧光素酶报告法证明了 ATF4 是 miR-214 的靶基因。类似的结果在 Yao 等^[16]的研究中也得以证明,其利用牙周膜干细胞的干细胞特性进行成骨诱导,发现 miR-214 的表达在成骨诱导后下调,而 ATF4 的表达上调。将 miR-214 inhibitor(miR-214 抑制剂)转染至牙周膜干细胞后行成骨诱导发现细胞的成骨基因表达上调,而 ATF4 表达上调,这与本研究的结果一致。同样,动物实验也有力的证明了这一点,有研究建立小鼠的胫骨骨折模型并定期注射 agomir-214 及 antagomir-214,发现 agomir-214 组中小鼠骨折愈合状况差于 antagomir-214 组,且 Western-blot 实验显示 β -catenin 的表达也受到抑制^[17]。miR-214 对于 β -catenin 的抑制作用还体现在其对于调节人毛囊干细胞的增殖与分化中^[18]。除此之外,有研究还发现抑制 miR-214 可以促进小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 的成活以及其细胞外基质的形成,而细胞外基质的形成是矿物质积累以及成骨现象的基础^[19]。已用于治疗骨质疏松的研究表明,通过纳米粒子向骨吸收表面传送 anti-miR-214 可以改善骨微结构和骨质量^[20-21]。本研究证明了牙囊细胞在成骨诱导后其 β -catenin 表达上调,转染 miR-214 mimics 的牙囊细胞其成骨分化受到抑制, β -catenin 的表达呈现抑制的现象,而转染 miR-214 inhibitor 的牙囊细胞与之相反。说明 miR-214 对于牙囊细胞的成骨分化起这抑制的作用,其中有可能是通过下调 β -catenin 的表达来实现的。本研究有一定的不足之处,未能进一步检测 Wnt/ β -catenin 通路下游基因的表达,因此未能完全阐述 miR-214 抑制 DFCs 成骨分化的确切机制。

进一步明确 miR-214 对于牙囊的调控作用,将有助于预防及治疗牙齿萌出障碍,更好造福于

患者。

参考文献

- [1] 傅民魁,张丁,王邦康,等. 中国 25 392 名儿童与青少年错牙合畸形患病率的调查[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 37(5): 51-53.
Fu MK, Zhang D, Wang BK, et al. The prevalence of malocclusion in China--an investigation of 25 392 children[J]. Chin J Stomatol, 2002, 37(5): 51-53.
- [2] Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle[J]. J Oral Pathol, 1980, 9(4): 189-200.
- [3] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs[J]. Genes Dev, 2003, 17(17): 3011-3016.
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [5] 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.
- [6] 宋敏, 巩彦龙, 刘涛, 等. miR 对骨质疏松骨代谢信号通路影响的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1195-1200.
Song M, Gong Y, Liu T, et al. The research progress of the effect of miR on bone metabolism signal pathway in osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(9): 1195-1200.
- [7] Zhu XB, Zhang ZC, Han GS, et al. Overexpression of miR-214 promotes the progression of human osteosarcoma by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4): 1884-1892.
- [8] Hans C, Roel N. Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease[J]. Cell, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [9] Li KC, Chang YH, Hsu MN, et al. Baculovirus-mediated miR-214 knockdown shifts osteoporotic ascs differentiation and improves osteoporotic bone defects repair[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 16225.
- [10] 王丽萍, 李伯琦, 铁晓敏, 等. 双向差速法纯化大鼠牙囊细胞[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(3): 142-145.
Wang LP, Li BQ, Tie XM, et al. Rat dental follicle cells purification by bidirectional differential method[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2016, 24(3): 142-145.
- [11] Mori G, Ballini A, Carbone C, et al. Osteogenic differentiation of dental follicle stem cells[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(6): 480-487.
- [12] Acil Y, Yang F, Gules A, et al. Isolation, characterization and investigation of differentiation potential of human periodontal ligament cells and dental follicle progenitor cells and their response to BMP-7 in vitro[J]. Odontology, 2016, 104(2): 123-135.
- [13] Rachel AK, Mario G, Jane L, et al. Lymphocyte enhancer-binding factor 1 (Lef1) inhibits terminal differentiation of osteoblasts[J]. J Cell Biochem, 2010, 97(5): 969-983.
- [14] Eijken M, Meijer IMJ, Westbroek I, et al. Wnt signaling acts and is regulated in a human osteoblast differentiation dependent manner[J]. J Cell Biochem, 2008, 104(2): 568-579.
- [15] Wang XG, Guo BS, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit

- bone formation[J]. Nature Medicine, 2012, 19(1): 93-100.
- [16] Yao SQ, Zhao W, Ou QM, et al. MicroRNA-214 suppresses osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by targeting ATF4[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 1-13.
- [17] Teng JW, Ji PF, Zhao ZG. MiR-214-3p inhibits β -catenin signaling pathway leading to delayed fracture healing[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1): 17-24.
- [18] Du KT, Deng JQ, He XG, et al. MiR-214 regulates the human hair follicle stem cell proliferation and differentiation by targeting EZH2 and Wnt/ β -catenin signaling way *in vitro*[J]. Tissue Eng Regen Med, 2018, 15(3): 341-350.
- [19] 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.
- [20] Cai M, Yang L, Zhang S, et al. A bone-resorption surface-targeting nanoparticle to deliver anti-miR214 for osteoporosis therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 7469-7482.
- [21] 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.

(编辑 张琳, 韩倩倩)



官网



公众号

• 短讯 •

《口腔疾病防治》杂志征稿及2020年征订启事

《口腔疾病防治》是国内外公开发行的口腔医学学术类期刊,月刊,CN 44-1724/R,ISSN 2096-1456,CODEN KJFOA4,为中国科技核心期刊,被国内外多家重要数据库收录,由南方医科大学口腔医院(广东省口腔医院)、广东省牙病防治指导中心主办,中南大学、郑州大学、南昌大学、重庆医科大学、福建医科大学等五所大学口腔医学院协办;主要报道国内外口腔医学研究新进展和口腔疾病防治新成果、新技术、新经验,服务口腔疾病预防治疗领域学术交流和口腔疾病防控工作。

本刊图随文走、全铜版纸彩色印刷,设有专家论坛、专家述评、专栏论著、基础研究、临床研究、防治实践、综述等栏目。本刊对录用论文实行免费快速发表,不收取作者任何费用并支付稿酬。

本刊官网及投稿网址为 <http://www.kqjbfz.com>,本刊官网文献实行开放获取(Open Access, OA),免费为读者提供全文服务。《口腔疾病防治》已开设微信公众号,每月推出专家论坛文章及当期全文,读者可通过扫描杂志封面的二维码或者搜索微信公众账号“口腔疾病防治杂志”、微信号“kqjbfz”关注本刊。

本刊没有授权或委托任何其他网站受理作者投稿,谨防诈骗。欢迎广大读者订阅。全国各地邮局均可订阅,邮发代号 46-225。每月 20 日出版,定价为每册 5.00 元,全年 60 元。如错过邮局订阅时间,可直接向编辑部订购。请将款项汇入开户银行:广州市建行昌岗路支行,账号:44001430402050202779,户名:南方医科大学口腔医院,并且将订阅者的邮政编码、详细地址、姓名、联系电话、订阅年度、份数及汇款回执扫描件发送至本刊邮箱。编辑部电话:020-84403311, Email: kqjbfz@vip.126.com。

南方医科大学口腔医院《口腔疾病防治》编辑部