

MiR-125a-3p 对类风湿 关节炎滑膜成纤维细胞增殖的影响

宋慧梳¹, 孙志坚², 张邱婷¹, 弭雪¹, 张妮¹, 王志仑¹, 尹哲¹, 郝学喜¹, 王迎雪¹

(1.山东大学第二医院风湿免疫科, 山东 济南 250033; 2.南京大学, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 探讨 miR-125a-3p 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞(rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RA-FLS)增殖能力及炎症因子分泌水平的影响。方法 选取类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者 25 例, 无菌获得其关节置换术后的滑膜组织, 分离出 RA-FLS 用于实验研究。通过细胞转染将 miR-125a-3p mimics 及 miR-NC 转染到 RA-FLS 中进行细胞培养, 将培养细胞分为 Control 组、miR-NC 组及 miR-125a-3p mimics 组, 实时定量 PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR) 法检测各组细胞中 miR-125a-3p 的表达, 细胞计数试剂盒-8 (cell-counting-kit-8, CCK-8) 测定细胞增殖能力, 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测细胞培养上清液中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的水平。结果 miR-125a-3p mimics 组 RA-FLS 的细胞活力以及细胞培养上清液中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平较 miR-NC 组下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。结论 miR-125a-3p 抑制 RA-FLS 增殖及炎症因子的分泌, 可能成为研究 RA 发病机制的新靶点。

关键词: 类风湿关节炎; 滑膜成纤维细胞; 微小 RNA; miR-125a-3p

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

Effect of miR-125a-3p on the proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts

SONG Huishu¹, SUN Zhijian², ZHANG Qiuting¹, MI Xue¹, ZHANG Ni¹,
WANG Zhilun¹, YIN Zhe¹, HAO Xuexi¹, WANG Yingxue¹

(1. Department of Rheumatology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China;

2. Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of miR-125a-3p on the proliferation capacity and inflammatory factor secretion levels in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts (RA-FLS). **Methods** Synovial tissues were aseptically obtained from 25 patients with rheumatoid arthritis (RA) after joint replacement surgery, and RA-FLS were isolated for experimental study. MiR-125a-3p mimics and miR-NC were transfected into RA-FLS via cell transfection, and the cultured cells were divided into Control, miR-NC, and miR-125a-3p mimics groups. The expression of miR-125a-3p in each group was detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). Cell counting kit-8 (CCK-8) was used to determine the cell proliferation capacity, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to detect the levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 β (IL-1 β) in the cell culture supernatant. **Results** The cell viability of RA-FLS and the levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the cell culture supernatant in the miR-125a-3p mimics group were significantly lower than those in the miR-NC group ($P < 0.001$).

Conclusion MiR-125a-3p inhibits the proliferation of RA-FLS and the secretion of inflammatory factors, potentially serving as a new target for studying the pathogenesis of RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Synovial fibroblasts; MicroRNA; MiR-125a-3p

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种由自身免疫异常介导的慢性炎症性疾病,临床主要表现为关节肿胀与疼痛,病情进展可导致骨质破坏、关节畸形,甚至引发终身残疾^[1]。在 RA 的发病机制中,类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 (rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RA-FLS) 被认为是关键效应细胞,能够分泌多种炎症介质,促进局部组织破坏并参与关节损伤过程^[2-4]。研究显示,靶向调控 RA-FLS 的功能可有效缓解慢性炎症和关节结构性损害^[5-6]。微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 一类长度约为 19~21 个核苷酸的内源性非编码小 RNA,可在转录后水平调控基因表达^[7-8]。大量研究表明,miRNAs 在 RA-FLS 的增殖及炎症反应中发挥重要调节作用^[9-11]。因此,深入探讨 miRNA 在 RA-FLS 中的功能及其病理生理意义,对于开发 RA 新型治疗策略具有重要意义。

miR-125a-3p 作为近年来备受关注的 miRNA,已被报道在结直肠癌、乳腺癌、系统性红斑狼疮、银屑病等多种疾病进程中发挥重要作用^[12-15]。既往研究显示,RA 患者外周血及 RA-FLS 中 miR-125a-3p 的表达均显著降低^[16-17],提示其可能参与了 RA 的发生和发展,然而其在 RA 中的具体致病机制尚不明确。本研究通过检测 miR-125a-3p 在 RA-FLS 中的表达水平,进一步探讨了其对 RA-FLS 增殖能力及炎症因子分泌水平的影响,为 RA 的预防和治疗提供新的潜在靶点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象

滑膜组织样本取材于 2024 年 4 月至 2025 年 3 月期间,就诊于山东大学第二医院关节外科接受关节置换术的 25 例 RA 患者。所有患者均符合 2010 年美国风湿病协会/欧洲抗风湿病联盟修订的 RA 诊断标准^[18]。其中男 7 例,女 18 例,35~74 岁。本研究方案经山东大学第二医院伦理委员会审批通过 (批准号: KYLL2024LW060)。所有患者均已签署知情同意书。

1.1.2 主要试剂

DMEM 培养基 (赛默飞世尔科技公司,美国,货号:A4192001),胎牛血清 (Gibco Life Technologies,美国,货号:A3160802),胰蛋白酶和 II 型胶原酶 (博士德生物工程有限公司,中国,货号:PYG0068),TRIzol Reagent (康为世纪生物科技股份有限公司,中国,货号:CW0580S),miRNeasy Mini 试剂盒 (GE

Medical Systems Co., Ltd., 美国,货号: 217004),TaqMan miRNA 试剂盒 (赛默飞世尔科技公司,美国,货号:4366596),PrimeScript[®] RT 试剂盒 (赛默飞世尔科技公司,美国,货号: AB4104A),KAPA RT-qPCR 试剂盒 (Sigma-Aldrich 公司,美国,货号: L6669),青霉素链霉素 (大连美仑生物有限公司,中国,货号:MA0110),lipofectamine 2000 试剂 (美国英杰生命技术有限公司,美国,货号: 11668019),miR-125a-3p mimics 和 miR-NC (上海吉满生物科技有限公司,中国),细胞计数试剂盒 8 (cell counting kit-8, CCK-8) (武汉赛维尔生物科技有限公司,中国,货号:G4103)。

1.2 方法

1.2.1 细胞分离及培养

无菌条件下取 RA 患者新鲜滑膜组织,剔除脂肪及纤维组织后将其剪碎,置于含 2.5 g/L 胰蛋白酶及 II 型胶原酶的无血清培养基中,于 37 °C 摇床消化 4 h。消化结束后,以 1 000 r/min 离心 15 min,收集沉淀,将沉淀重悬后经 200 目滤网过滤,获得 RA-FLS。细胞置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养,使用含 10% 胎牛血清及 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基作为培养液。待细胞生长密度至 80%~90% 时进行传代,并取第 2~3 代细胞用于后续实验。

1.2.2 脂质体复合物的制备

采用脂质体法进行细胞转染。首先,使用 125 μL Opti-MEM 培养基稀释 3.75 μL lipofectamine 2 000 试剂,制备 lipofectamine 2 000 稀释液。另取 250 μL Opti-MEM 培养基分别稀释 miR-NC 及 miR-125a-3p mimics,制备预混液。随后,将 lipofectamine 2 000 稀释液与上述预混液等体积混合,轻柔混匀,静置 15 min 以形成 miR-NC 及 miR-125a-3p mimics 的脂质体复合物,用于后续转染实验。

1.2.3 细胞分组

将细胞分为 Control 组 (加入 DMEM 培养基培养 10 μL); miR-NC 组 (加入 miR-NC-脂质体复合物 10 μL) 和 miR-125a-3p mimics 组 (miR-125a-3p mimics-脂质体复合物 10 μL),每组培养体积均为 110 μL。转染 24 h 后,收集细胞进行后续功能实验。

1.2.4 细胞 RNA 提取和实时定量 PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR)

按照试剂说明书,使用 Trizol 法提取细胞总 RNA,并采用 PrimeScript[®] RT 试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。随后,依照 KAPA RT-qPCR 试剂盒说明配制 10 μL 反应体系。反应程序设置为:95 °C

30 s;95 °C 5 s;60 °C 30 s,共进行40个循环。以U6作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算mRNA相对表达

量。miR-125a-3p和U6的引物序列见表1。

表1 miR-125a-3p and U6的引物序列
Table 1 Primer sequences of miR-125a-3p and U6

引物名称	序列
miR-125a-3p-F	5'-ACACTCCAGCTGGGACAGGTGAGGT TCTTG-3'
miR-125a-3p-R	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGGGCTC CCA-3'
U6-F	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
U6-R	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.2.5 采用CCK-8法检测RA-FLS细胞增殖能力

将细胞接种于96孔板中,按照实验分组加入相应刺激,每组设置4个复孔,分别在第0、24、48和72 h加入CCK-8试剂孵育4 h,然后,使用酶标仪检测在450 nm处的吸光度值。

1.2.6 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测炎症因子水平
收集细胞培养上清液,经2000 r/min离心10 min,保留上清,用于检测肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的水平。所有检测步骤均严格依照相应试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件及Graphpad Prism 8.0分别进行数据分析及图形绘制。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示;RT-qPCR与ELISA结果的组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用Tukey HSD检验;CCK-8结果的组间比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表2 3组RA-FLS在不同时间点的细胞活力
Table 2 Cell viability of the three groups of RA-FLS at different time points

时间	Control组	miR-NC组	miR-125a-3p mimics组
0 h	0.497 \pm 0.015	0.520 \pm 0.010	0.510 \pm 0.020
24 h	0.583 \pm 0.025	0.623 \pm 0.025	0.547 \pm 0.025
48 h	0.733 \pm 0.025	0.770 \pm 0.046	0.627 \pm 0.031
72 h	1.270 \pm 0.046	1.330 \pm 0.046	0.753 \pm 0.035

注: $F_{\text{时间}}=1736.08, P<0.01$; $F_{\text{组别}}=165.46, P<0.01$; $F_{\text{交互}}=167.63, P<0.01$ 。

2.3 ELISA检测各组RA-FLS炎症因子分泌

ELISA结果显示,各组件细胞培养上清液中的TNF- α ($F=593.63$)、IL-6 ($F=1342.06$)和IL-1 β

2 结果

2.1 miR-125a-3p mRNA在细胞中的表达

RT-qPCR结果显示,Control组、miR-NC组miR-125a-3p的mRNA相对表达量分别为 1.00 ± 0.04 、 0.99 ± 0.04 、 2.01 ± 0.01 。miR-125a-3p mimics组miR-125a-3p mRNA的表达量较miR-NC组升高,差异有统计学意义($F=936.64, P<0.05$)。

2.2 CCK-8检测各组RA-FLS增殖

CCK-8结果显示,3组细胞在不同时间点的细胞活性差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=1736.08, P<0.001$);3组之间的细胞活性差异有统计学意义($F_{\text{组别}}=165.46, P<0.001$);时间与组别之间的交互作用有统计学意义($F_{\text{交互}}=167.63, P<0.001$);miR-125a-3p mimics组在72 h的细胞活性低于Control组和miR-NC组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。

($F=411.72$)水平差异有统计学意义($P<0.001$);miR-125a-3p mimics组低于miR-NC组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表3。

表3 3组RA-FLS培养上清液中炎症因子的水平
Table 3 Levels of inflammatory factors in the culture supernatants of the three groups of RA-FLS

炎症因子	Control组	miR-NC组	miR-125a-3p mimics组	F	P
TNF- α	0.979 \pm 0.011	1.001 \pm 0.028*	0.431 \pm 0.026	593.63	<0.001
IL-6	0.984 \pm 0.010	0.983 \pm 0.015*	0.414 \pm 0.020	1342.06	<0.001
IL-1 β	1.001 \pm 0.029	0.967 \pm 0.030*	0.457 \pm 0.017	411.72	<0.001

注:* $P<0.05$ vs. miR-125a-3p mimics组。

3 讨论

RA 的核心病理特征包括炎症细胞浸润与滑膜组织异常增生^[19]。在此过程中,RA-FLS 过度增殖是驱动关节炎症与骨质破坏的关键环节。研究表明,多种 miRNA 的表达失调可通过影响 RA-FLS 的增殖、分化、侵袭、凋亡及炎症反应等多种生理过程,参与 RA 的疾病进程^[20-21]。例如,在 RA 中下调的 miR-126 被发现可负向调控 RA-FLS 中 IL-23R、TNF- α 和 IFN- γ 的表达^[22],而 miR-320a 的表达下降则具有促进 RA-FLS 增殖与抑制其凋亡的作用^[10]。也有研究发现,miR-125a-3p 可通过调控多个信号通路参与炎症反应的调节^[23-27]。本研究聚焦于 miR-125a-3p 对 RA-FLS 增殖及其炎症因子分泌功能的影响,结果证实了 miR-125a-3p 在 RA 中扮演保护性角色,为其作为潜在治疗靶点提供了实验依据。

研究表明,miR-125a-3p 在 RA 患者外周血及 RA-FLS 中均呈现显著低表达^[16-17],并可通过靶向 IL-23R 调节 Th17 免疫应答。Wang 等^[28]进一步揭示,miR-125a-3p 的下调能够解除其对酪氨酸蛋白激酶 Fyn 的抑制,进而激活 NF- κ B 信号通路,加剧细胞炎症反应。本研究结果表明,上调 miR-125a-3p 可抑制 RA-FLS 的增殖能力,并降低关键炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 与 IL-6)的分泌水平,与上述研究结果一致。这些结果共同表明,miR-125a-3p 在体外能够负向调控 RA-FLS 的增殖与炎症活性,其表达缺失可能促进滑膜增生与侵袭,最终导致关节结构破坏。因此,靶向调控 RA-FLS 中 miR-125a-3p 的表达,有望成为控制 RA 关节炎进展的新策略。

本研究存在一定的局限性:①受限于样本规模,未能在正常人群与 RA 患者间系统比较 miR-125a-3p 的表达谱差异;②样本来源较为单一,未延伸至血清、关节滑液或其他相关免疫细胞,因而无法全面评估其在不同生物学样本中的表达与功能;③未对 miR-125a-3p 的下游靶基因及具体信号转导机制进行深入探索,导致其调控 RA-FLS 病理行为的分子网络尚未完全明晰。

综上所述,本研究明确了 miR-125a-3p 在抑制 RA-FLS 增殖及炎症因子释放中的重要作用,为 RA 的靶向治疗提供了新的理论支持。期待未来更多研究能够揭示 miRNA 在炎症性疾病中的精细调控机制,推动基于 miRNA 的治疗策略从实验走向临床。

参考文献:

- [1] Shaker OG, Abdelaleem OO, Fouad NA, et al. Association between miR-155, its polymorphism and ischemia-modified albumin in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(7): 428-437.
- [2] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院),中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(11): 1059-1077.
- [3] Lefevre S, Meier FMP, Neumann E, et al. Role of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(2): 130-141.
- [4] Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: immune cell-fibroblast-bone interactions[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(7): 415-429.
- [5] Zhao JY, Chen B, Peng XD, et al. Quercetin suppresses migration and invasion by targeting miR-146a/GATA6 axis in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(3): 221-227.
- [6] Armaka M, Konstantopoulos D, Tzaferis C, et al. Single-cell multimodal analysis identifies common regulatory programs in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients and modeled TNF-driven arthritis[J]. Genome Med, 2022, 14(1): 78. doi:10.1186/s13073-022-01081-3
- [7] Raj Christian SD, Thirugnanasambantham K, Islam MIH, et al. Identification of expressed miRNAs in human rheumatoid arthritis using computational approach-discovery of a new miR-7167 from human[J]. Microna, 2019, 8(2): 147-154.
- [8] Kong RN, Gao J, Ji LM, et al. Igaratimod ameliorates rheumatoid arthritis progression through regulating miR-146a mediated IRAK1 expression and TRAF6/JNK1 pathway: an in vivo and in vitro study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(2): 289-303.
- [9] Jiang Y, Zhong SX, He SH, et al. Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1087925. doi:10.3389/fimmu.2023.1087925
- [10] Lin K, Su HY, Jiang LF, et al. Influences of miR-320a on proliferation and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through targeting MAPK-ERK1/2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5): 1907-1914.
- [11] Liu H, Chen YH, Huang YP, et al. Macrophage-derived

- mir-100-5p orchestrates synovial proliferation and inflammation in rheumatoid arthritis through mTOR signaling [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 197. doi:10.1186/s12951-024-02444-1
- [12] Wang J, Yan FH, Zhao Q, et al. Circulating exosomal miR-125a-3p as a novel biomarker for early-stage colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4150.
- [13] Zheng LF, Meng X, Li XM, et al. miR-125a-3p inhibits ER α transactivation and overrides tamoxifen resistance by targeting CDK3 in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 588-600.
- [14] Zhang Y, Chen X, Deng Y. miR-125a-3p decreases levels of interleukin-17 and suppresses renal fibrosis via down-regulating TGF- β 1 in systemic lupus erythematosus mediated Lupus nephritic mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1843-1853.
- [15] Jin Z, Huang QS, Peng J, et al. miR-125a-3p alleviates hyperproliferation of keratinocytes and psoriasis-like inflammation by targeting TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2023, 40(3): 447-461.
- [16] Peng HY, Xing J, Wang XH, et al. Circular RNA circ-NUP214 modulates the T helper 17 cell response in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 885896. doi:10.3389/fimmu.2022.885896
- [17] Wang YX, Yin Z, Zhang N, et al. miR-125a-3p inhibits cell proliferation and inflammation responses in fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis by mediating the Wnt/ β -catenin and NF- κ B pathways via targeting MAST3 [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2021, 21(4): 560-567.
- [18] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [19] Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis - common origins, divergent mechanisms [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-542.
- [20] 蒋经, 邓慧, 孙文魁, 等. 类风湿关节炎相关 microRNA 的研究进展 [J]. *现代医学*, 2023, 51(3): 396-400. JIANG Jing, DENG Hui, SUN Wenkui, et al. Research progress of microRNA related to rheumatoid arthritis [J]. *Modern Medical Journal*, 2023, 51(3): 396-400.
- [21] Gao B, Sun GM, Wang Y, et al. microRNA-23 inhibits inflammation to alleviate rheumatoid arthritis via regulating CXCL12 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 459. doi:10.3892/etm.2021.9890
- [22] Gao J, Kong RN, Zhou XL, et al. MiRNA-126 expression inhibits IL-23R mediated TNF- α or IFN- γ production in fibroblast-like synoviocytes in a mice model of collagen-induced rheumatoid arthritis [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(11/12): 607-615.
- [23] 陈沐, 周圆明, 韩俊彦, 等. 新型冠状病毒感染患者鼻黏膜上皮脱落细胞中 miR-125a-3p、miR-144a-3p 表达变化及其意义 [J]. *山东医药*, 2024, 64(27): 49-52. CHEN Mu, ZHOU Yuanming, HAN Junyan, et al. Changes and significance of miR-125a-3p and miR-144a-3p expression in exfoliated cells of nasal mucosa of patients with novel coronavirus infection [J]. *Shandong Medical Journal*, 2024, 64(27): 49-52.
- [24] Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, et al. microRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF- κ B pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(20): 7865-7870.
- [25] Zhao X, Tang YJ, Qu B, et al. microRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425-3435.
- [26] Banerjee S, Cui HC, Xie N, et al. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(49): 35428-35436.
- [27] 王乐. miR-125a-3p 对骨关节炎大鼠软骨细胞活性、氧化应激反应及 SIRT1/Foxo1 蛋白表达的影响 [J]. *临床骨科杂志*, 2023, 26(2): 293-298. WANG Le Influence of miR-125a-3p on activity, oxidative stress reaction and SIRT1/Foxo1 protein expression of chondrocytes in osteoarthritic rats [J]. *Journal of Clinical Orthopaedics*, 2023, 26(2): 293-298.
- [28] Wang JH, Zheng Y, Bai BB, et al. microRNA-125a-3p participates in odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells by targeting Fyn [J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(1): 69-79.

(编辑:郑潇)