

miRNAs在骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用

夏振然*, 肖 军, 郭天琦, 常志强#

内蒙古医科大学第二附属医院创伤中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月7日; 发布日期: 2025年2月19日

摘 要

间充质干细胞(MSC), 也称为多能基质细胞, 是一种首次在骨髓中发现的非造血干细胞群, 目前已从各种成体组织来源中分离出来, 是能够分化为多种间充质组织(如脂肪和骨骼)的成熟细胞的多能细胞。MicroRNAs (miRNA)是一种高度保守的内源性非蛋白质编码RNA, 通过翻译抑制或降解其靶标来调节基因表达, 在调节BMSC分化中起主要作用。本文探讨了miRNAs骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用。

关键词

骨髓间充质干细胞, 成骨分化, 信号通路, miRNAs

The Role of miRNAs in the Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells

Zhenran Xia*, Jun Xiao, Tianqi Guo, Zhiqiang Chang#

Trauma Center, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 7th, 2025; published: Feb. 19th, 2025

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs), also known as pluripotent stromal cells, are a population of non-hematopoietic stem cells first discovered in the bone marrow that have been isolated from various

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 夏振然, 肖军, 郭天琦, 常志强. miRNAs 在骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 334-340. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41051

adult tissue sources and are pluripotent cells capable of differentiating into mature cells of a variety of mesenchymal tissues, such as fat and bone. MicroRNAs (miRNAs) are highly conserved endogenous non-protein-coding RNAs that play a major role in regulating BMSC differentiation by translating inhibition or degradation of their targets to regulate gene expression. This article explores the role of miRNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells.

Keywords

Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Osteogenic Differentiation, Signaling Pathways, miRNAs

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼是一种坚硬的器官，为身体的各种重要器官提供支持和物理保护。成骨与破骨使得骨骼处于动态平衡状态，据估计，在成年人体内，整个骨骼每 7 年更新一次[1]。成骨细胞的骨形成和破骨细胞的吸收是负责持续骨重塑的严格调节过程。破骨细胞起源于骨髓分化谱系的造血干细胞前体(HSC)；而成骨细胞来源于具有脂肪细胞的共同祖细胞，即骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSC)，骨髓间充质干细胞最初在骨髓中被发现，Friedenstein 等[2]发现 BMSC 可以分化成类似于小面积骨或软骨的聚集体。经过多年的研究发现，BMSC 能够分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞甚至成肌细胞，被认为是多能细胞，目前已成为基因治疗、组织工程、细胞替代疗法和再生医学的重要种子细胞来源。MicroRNA (miRNA) 是一种大小为 19 到 25 个核苷酸的内源性非蛋白质编码 RNA [3]，MiR 通过碱基配对靶向 mRNA 的 3'端，在调节细胞分化中发挥作用，从而降解或诱导翻译沉默[4]。经过多年研究，miRNAs 在 BMSCs 的成骨分化中起着重要作用。本文深入研究了 miRNAs 在 BMSCs 成骨分化过程中的作用，为骨组织工程和临床治疗提供了新的理论和实验依据。

2. miRNA 的形成及作用机制

1993 年，Lee 等[5]首次发现秀丽隐杆线虫中存在微小 RNA，随着研究的深入，已经发现了 1000 多种 miRNA，每种 miRNA 都调节多种 mRNA，并参与生物过程的调节[6]，miRNA 的产生是一个非常复杂的生物过程，编码 miRNA 的基因被细胞核内的 RNA 聚合酶 II 转录成初级 miRNA (pri-miRNA)，接下来，pri-miRNA 由一种核酸酶核糖核酸酶 III (DroshaIII)微切割，并加工成 miRNA 前体(pre-miRNA)，之后，在 Ran-GTP 的帮助下将 pre-miRNA 转运到细胞质中，再由另一种 DroshaIII 切割成双链体结构，其中包含约 19~23 nt 的 miRNA 和 miRNA*，miRNA*会被水解酶水解。miRNA 通过与 argonaute 蛋白结合形成成熟的 miRNA，成熟的 miRNA 碱基配对靶向 mRNA 的 3'端，从而抑制靶基因的翻译或降解靶基因[7]，miR-125b 是第一个据报道通过调节 MSC 增殖来影响成骨的 miRNA [8]。

3. 骨髓间充质干细胞成骨分化的信号通路

成骨受多种信号通路控制，例如骨形态发生蛋白(BMP)、Notch、Hedgehog、神经表皮生长因子样 1 蛋白(NELL-1)和 Wnt/ β -catenin 信号传导，而 miRNAs 则通过干扰转录因子像 Runx2、Osterix (Osx)、远端无同源盒 5 (Dlx5)、TWIST、Msh 同源盒 2 (Msx-2)、激活转录因子 4 (ATF4)和 O 型叉头盒(FOXO)成员，

再通过与各种信号通路的相互作用诱导 BMSCs 的成骨谱系的分化。而这之中, Runx2 是成骨的主要调节因子, 活跃在很多信号通路之中。下面将介绍几个经典的信号通路。

3.1. Wnt/ β -Catenin 信号通路

经典的 Wnt 通路通常通过自分泌/旁分泌方法将细胞外 Wnt 配体与膜受体结合而高度保守和激活。一旦被激活, 典型的 Wnt 通路会诱导 β -Catenin 的稳定性并将其转移到细胞核, 并与 TCF/LEF 转录因子结合, 诱导下游基因转录, 最终促进参与细胞增殖、存活、分化和迁移的基因的表达, Wnt/ β -Catenin 通路受到 miRNA 种因素影响, 例如, 在人成骨细胞中, miR-483-3p 直接与 DKK2 结合, 增加 β -连环蛋白和细胞周期蛋白 D1 的表达, 并通过影响成骨细胞增殖、成骨细胞前分化为成熟成骨细胞和新骨基质形成来影响骨形成过程[9]。在 BMSC 和成骨细胞前 MC3T3-E1 细胞中, miR-376b-3p 直接靶向结合 YAP1 来抑制 YAP1 表达, circ_0024097 作为 ceRNA 通过吸收 miR-376b-3p 来拯救 YAP1, 导致 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活和细胞分化, 从而减轻骨质疏松症。在成骨细胞系中, YAP 稳定 β -连环蛋白并促进核 β -连环蛋白介导的成骨[10]。miR-19b 的上调和 KLF5/ β -catenin 信号传导的激活可能是治疗骨折的临床上可行的靶点。更重要的是, 间充质干细胞来源的外泌体 miR-19b 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 WWP1 或 Smurf2 的表达, 并提高 KLF5 的表达, 从而促进骨折愈合[11]。此外 Feng Y 等人发现, 抑制 miRNA-139-5p 通过 NOTCH1 靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 的成骨分化[12]。MiR-291a-3p 靶向 DKK1 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 从而促进地塞米松诱导的骨质疏松症中的 BMSCs 分化[13]。

3.2. TGF- β /BMP/Smad 信号通路

TGF β 超家族由 30 多个成员组成, 包括 TGF β 、BMPs、生长分化因子(GDF)和激活素, BMP 是 TGF β 超家族中最大的分支, 由近 30 种人类蛋白质组成, BMP 信号转导的中断会导致各种骨骼和骨骼外异常[14]。TGF β 家族配体与细胞膜中的异源四聚体受体复合物结合, 可启动典型信号转导的激活。该受体复合物由两个 1 型受体和两个 2 型受体组成。配体结合后, 2 型受体磷酸化并激活 1 型受体, 1 型受体募集并磷酸化 R-SMAD: TGF β 受体和配体的 SMAD2 和 3; 以及用于 BMP 受体和配体的 R-SMADs 1、5 和 8。这种磷酸化使 R-SMAD 具有活性, 并能够与普遍存在的 SMAD4 形成异寡聚体复合物。该复合体的形成促进了核易位。进入细胞核后, R-SMAD/SMAD4 复合物与其他转录因子和辅因子结合, 诱导或抑制基因转录[15]。例如, Sun 等[16]发现自体氧释放纳米仿生支架复合 miR-106a 诱导 BMSCs 通过调节 BMP-2 增强成骨细胞转化并促进骨修复。有研究表明: 血清 miR-125a-3p 水平升高和血清 BMP-2 水平降低与骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)术后延迟愈合密切相关; 二者都是独立影响因素, 但抑制 miR-125a-3p 也可靶向缺口 1 信号通路上调 BMP-2 表达, 二者共同作用对 OVCF 术后延迟愈合有一定预测价值, BMP-2 是 BMP 家族中最具活性的成员, 能够诱导未成熟的间质细胞聚集于骨形成中心并促使其向骨系细胞分化, 从而在骨形成中发挥重要作用[17]。MiR-34a 通过直接靶向 BMP3 促进 BMSC 的成骨分化, 其中 BMP3 是 BMP 家族中最丰富的成员, 约占总含量的 65% [18]

3.3. p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK 通路已被证明在控制成骨细胞分化和骨骼生成方面至关重要。MAPK 的通路组成是保守的三能级激酶模式, 包括 MAPK 激酶(MKKK)、MAPK 激酶(MKK)和 MAPK, 即 MAP3K-MAP2K-MAPK 链。这三种激酶可以依次被激活, p38 有 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 4 种亚型, 由 MKK3 和 MKK6 激活, 激活后使 p38 磷酸化, 进而参与转录因子的表达, 然后参与 BCMCs 成骨分化过程。例如 Qi [19]等发现 miR-150-5p 通过抑制 FNDC5 表达阻断 p38/MAPK 通路传导, 从而抑制 BMSCs 在体外的成骨分化。Guo

[20]等人发现 miR-214 的下调会增加 BMSC 中 p38 蛋白的表达,而 miR-214 过表达后则抑制了 p38 表达,从而降低了碱性磷酸酶(ALP)活性、骨钙素(OCN)和骨桥蛋白(OPN)基因表达,反而促进了成脂分化。Zhu 等人发现,miR-217 靶向 Runx2 的 3' UTR 通过细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38 信号通路抑制 BMSC 的成骨分化[21]胡等人通过蛋白质印迹实验发现抑制 mir-205 增加了 ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化,而 miR-205 的过表达抑制了 ERK 和 p38 MAPK 在成骨诱导过程中的活性,同样通过抑制 Runx2 和 SATB2 的表达负调控成骨分化[22]。

3.4. Notch 信号通路

Notch 信号通路高度保守,与细胞命运决定、自我更新潜力和细胞凋亡有关。Notch 信号通路在各种组织的胚胎发育和成体稳态过程中反复使用,在相邻细胞之间传递旁分泌信号,哺乳动物 Notch 受体家族由四个成员组成,即 Notch1 到 Notch4,而 Notch 配体家族由五个成员组成:Jagged1、Jagged2 和 Delta 样配体 1 (DLL1)、DLL3 和 DLL4。Notch 受体是单程跨膜蛋白。在生理条件下,在一个细胞上表达的配体与在相邻细胞上表达的 Notch 受体结合,该受体被 γ 分泌酶复合物蛋白水解切割,导致形成 NICD (Notch 的细胞内切割片段),其易位到接收细胞的细胞核,从而激活下游转录因子[23]。miRNA-34b 参与 hBMSCs 的成骨分化,在过表达 miRNA-34b 后,ALP 活性降低、Runx2 蛋白表达水平及 Notch 信号通路活性降低,钙盐结节减少,表明 miRNA-34b 可通过抑制 Notch 信号通路的活性抑制 hBMSCs 成骨分化[24]。miR-34a 的过表达在体外抑制 hMSCs 的成骨。靶点预测分析和实验测试证实 Jagged1 (Notch 信号通路的关键转录因子成分)是 miR-34a 的靶点。在临床模型中,miR-34a 在 hMSC 中的过表达使异位骨形成减少了 60%,而 miR-34a 的敲低使体内骨形成增加了 200%。所有这些结果表明,miR-34a 的组织特异性抑制是增强体内骨形成的潜在新型治疗策略[25]。

需要强调的是,上面讨论的信号通路不是孤立的。BMSC 的谱系是由各种信号通路的网络决定,这些信号通路可以被特定微环境中的刺激同时激活,其中,TGF- β /BMP 和 Wnt/ β -catenin 通路发挥着关键的相互关联作用。miRNA 可以直接增加或减少编码信号通路成分和/或参与成骨分化的 TF 的基因的表达,最终对成骨产生刺激和抑制作用,不同的 miRNA 可以通过影响一种特定的转录因子复合物来协同调节共同的信号通路,下面将简述 miRNA 对 BCMC 成骨分化的影响。

4. miRNA 与 BCMCs 成骨分化

人骨髓间充质干细胞(hBMSC)具有多谱系分化能力,有证据表明 hBMSC 的这种能力与细胞外载体分泌有关。小细胞外囊泡(sEV)是与多囊泡体的细胞膜融合产生的细胞外囊泡,它们的直径在 30 到 150 nm 之间,含有丰富的功能成分,例如蛋白质和 microRNA, MicroRNA 是 hBMSC-sEV 的主要成分,他们在骨髓间充质干细胞多谱系分化起着至关重要的作用,大多数 miRNA 已在不同的研究中进行了研究,证实了它们在成骨分化中的作用,存在或促进或抑制的作用,而抑制作用又包括生理性抑制或病理性抑制,病理性抑制成骨的同时又促进了成脂分化,这就导致了骨质疏松症。

4.1. miRNA 促进 BCMCs 成骨分化

Zhou [26]等去除 C57BL/6J 小鼠(n = 24)的双侧卵巢以构建骨质疏松症模型;分离培养 BMSCs,用 miR-21 模拟物、NC 模拟物、miR-21 抑制剂和 NC 抑制剂转染 BMSCs,而后采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-21、成骨/成脂基因和抑癌基因(PTEN)的表达。采用碱性磷酸酶(ALP)和茜素红及油红 O 染色检测 BMSCs 中钙结节和脂滴的形成,Western blot 检测 PTEN 的表达,结果发现 miR-21 在骨质疏松小鼠中显著下调。BMSCs 成骨诱导后 miR-21 表达显著上调,脂肪诱导后 miR-21 表达显著下

调。miR-21 的过表达显著促进了 BMSCs 的成骨分化,抑制了 BMSCs 的成脂分化。miR-21 抑制剂转染的 BMSCs 中的 PTEN 表达更为显著。从而得出结论: MiR-21 可通过负调控 PTEN 促进 BMSC 的成骨分化并抑制其成脂分化。Zhao[27]等通过 miR-129-5p 模拟物、miR-129-5p 抑制剂和阴性对照慢病毒转导 BMSC。结果发现 miR-129-5p 的过表达显著促进了 BMSCs 在体外的成骨分化。此外,与体内对照对应物转导的 BMSC 相比,用 miR-129-5p 模拟物转导的 BMSC 表现出更好的骨再生。荧光素酶和蛋白质印迹数据显示, Dickkopf3 (Dkk3)是 miR-129-5p 的靶基因,在 miR-129-5p 模拟物转导的 BMSC 中 Dkk3 的表达受到抑制,但在 miR-129-5p 抑制剂转导的 BMSC 中增强,故总结出: miR-129-5p 通过抑制 Dkk3 促进 BMSC 的成骨分化和骨再生,miR-129-5p/Dkk3 轴可能是治疗骨缺损和骨质流失的新潜在靶点。Lin 等人报道,miR-130a 通过负调控 Smurf2 表达促进 BMSC 的成骨细胞分化,通过靶向 PPAR γ 抑制 BMSC 的成脂分化,为年龄相关性骨质流失的临床治疗提供了新的靶点[28]。Cao 等人报道: miR-344d-3p 促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1)和 MBMSC 的成骨分化。它抑制了 3T3-L1 和 MBMSCs 的脂肪形成分化。此外, Dnmt3a 可能是 miR-344d-3p 的靶基因[29]。miR-486-3p 的表达在 OP 患者的骨髓中显著下调,通过研究表明 miR-486-3p 通过靶向抑制 CTNNBIP1 的表达和激活 Wnt/ β -catenin 通路,故得出 miR-486-3p 是 BMSC 成骨分化的正调节因子[30]。

4.2. miRNA 抑制 BCMCs 成骨分化

Bmal1 (Brain and Muscle Arnt-Like)是一种转录因子,它的表达随年龄的增长而下降,而 miR-155-5p 的表达增加。miR-155-5p 和 Bmal1 相互抑制对方的表达,miR-155-5p 靶向 Bmal1。此外,miR-155-5p 抑制 BMSCs 的增殖和成骨分化,促进细胞凋亡和衰老[31]。Tang 等人观察到在 BMSCs 成骨分化过程中,ALP 活性、骨钙素(OC)分泌、osterix 蛋白水平(Sp7)和 Runt 相关转录因子 2 (Runx2)显著升高,而 miR-124 的表达呈时间依赖性降低。在 BMSC 中通过转染 miR-124 模拟物过表达 miR-124 后,Runx2 蛋白表达和 ALP 活性显著降低。相比之下,抑制 miR-124 表达导致 ALP 活性和 Runx2 表达增加,观察到 Sp7 是直接靶标[32]。有研究表明 miR-10a-5p 可作为 hBMSCs 成骨细胞分化的负调节因子,并可能对脂肪生成产生积极影响。此外,miR-10a-5p 的功能抑制加速了 hBMSCs 的成骨分化,并促进了体内骨形成[33]。OP 患者 miR-23 的相对表达显著上调,而 MEF2C 的相对表达则呈相反趋势,miR-23 通过靶向 MEF2C 抑制 p38MAPK 激活,从而负向调节 hBMSC 的成骨分化[34]。Yang [35]等人报道 miR-1271-5p 在骨质疏松性小梁骨组织中表达较高,通过下调其靶标 FOXO1 以及 RUNX2、ALP 和 OCN 的表达来抑制 BMSCs 的成骨分化。

5. 展望

MiRNA 在 BMSC 的成骨分化中起关键作用,但其具体作用机制尚不完全清楚。事实上,由于不同的 miRNA 通过影响不同的靶点来促进或抑制 BMSCs 的成骨分化,因此进一步研究 miRNA 靶基因的功能特异性和 miRNA 之间的相互作用对于阐明它们的作用机制具有重要意义。随着研究的进展,靶向 miRNA 靶基因的基因治疗将使患者受益。此外,随着生物医学的不断发展,BMSCs 成骨细胞分化的分子机制将日益阐明,从而为骨组织工程和临床治疗提供新的理论和实验依据。尽管许多报告表明 miRNA 参与 MSC 向成骨细胞分化的调节,但更多细节仍有待阐明,并且要更好地应用 miRNA,仍有许多问题有待解决。目前有大量研究在骨折大鼠模型外周血中发现了多种 miRNA 有差异表达,但外周血中 miRNA 含量较少,且 PCR 法因易受到外在掺杂杂质如实验人员操作污染影响,导致检测结果不够严谨。除此之外,miRNA 实际的临床应用仍存在一定难点。首先,当前主流研究集中在动物实验阶段,而临床患者的实验数据相对较少;再者,动物外周血中检测到的 miRNA 是否也可在人体中检测到,因老年人发生骨折

后的一系列疗养治疗,如药物、手术、功能锻等这些影响因素在动物模型中都是无法同等程度模拟的。其次,老年骨折患者因各种并发症可能服用多种不同种类的药物,但目前没有相关研究证明这些药物是否影响潜在生物标志物的分泌或消除。最后,目前研究 miRNA 大多聚集在单纯骨折患者,而人群患病常合并多种严重并发症,尤其老年人常合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病等,但关于研究 miRNA 在多种合并症中的作用尚存在欠缺,仍需研究者进一步深入研究。相信在不久的将来,随着生物医学技术的与时俱进以及研究者们不断地深入研究,越来越多 miRNA 的调控机制及生物学功能研究日趋成熟,届时通过检测 miRNA 表达水平即可确定骨折患者严重程度及预后情况,并根据生物标志物的分子生理病理机制研发出靶向药物延缓甚至逆转疾病进展,成为未来骨折疾病诊疗的新靶点。

参考文献

- [1] Teitelbaum, S.L. (2000) Bone Resorption by Osteoclasts. *Science*, **289**, 1504-1508. <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1504>
- [2] Friedenstein, A.J., Chailakhyan, R.K. and Gerasimov, U.V. (1987) Bone Marrow Osteogenic Stem Cells: *In Vitro* Cultivation and Transplantation in Diffusion Chambers. *Cell Proliferation*, **20**, 263-272. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x>
- [3] Beyer, C., Zampetaki, A., Lin, N., Kleyer, A., Perricone, C., Iagnocco, A., et al. (2015) Signature of Circulating MicroRNAs in Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, e18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204698>
- [4] Jackson, R.J. and Standart, N. (2007) How Do MicroRNAs Regulate Gene Expression? *Science's STKE*, **2007**, re1. <https://doi.org/10.1126/stke.3672007re1>
- [5] Lee, R.C., Feinbaum, R.L. and Ambros, V. (1993) The C. Elegans Heterochronic Gene Lin-4 Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to Lin-14. *Cell*, **75**, 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
- [6] Farh, K.K., Grimson, A., Jan, C., Lewis, B.P., Johnston, W.K., Lim, L.P., et al. (2005) The Widespread Impact of Mammalian MicroRNAs on mRNA Repression and Evolution. *Science*, **310**, 1817-1821. <https://doi.org/10.1126/science.1121158>
- [7] Huntzinger, E. and Izaurralde, E. (2011) Gene Silencing by MicroRNAs: Contributions of Translational Repression and mRNA Decay. *Nature Reviews Genetics*, **12**, 99-110. <https://doi.org/10.1038/nrg2936>
- [8] Mizuno, Y., Yagi, K., Tokuzawa, Y., Kanesaki-Yatsuka, Y., Suda, T., Katagiri, T., et al. (2008) miR-125b Inhibits Osteoblastic Differentiation by Down-Regulation of Cell Proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **368**, 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.073>
- [9] Zhou, B., Peng, K., Wang, G., Chen, W., Liu, P., Chen, F., et al. (2020) miR-483-3p Promotes the Osteogenesis of Human Osteoblasts by Targeting Dkkopf 2 (DKK2) and the Wnt Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 1571-1581. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4694>
- [10] Huang, Y., Xiao, D., Huang, S., Zhuang, J., Zheng, X., Chang, Y., et al. (2020) Circular RNA YAP1 Attenuates Osteoporosis through Up-Regulation of YAP1 and Activation of Wnt/ β -Catenin Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article 110365. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110365>
- [11] Huang, Y., Xu, Y., Feng, S., He, P., Sheng, B. and Ni, J. (2021) miR-19b Enhances Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Promotes Fracture Healing through the WWP1/Smurf2-Mediated KLF5/ β -Catenin Signaling Pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 973-985. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00631-w>
- [12] Feng, Y., Wan, P., Yin, L. and Lou, X. (2020) The Inhibition of MicroRNA-139-5p Promoted Osteoporosis of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Targeting Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway by NOTCH1. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **30**, 448-458. <https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08036>
- [13] Li, Z., Hu, H., Zhang, X., Liu, G., Ran, B., Zhang, P., et al. (2019) miR-291a-3p Regulates the BMSCs Differentiation via Targeting DKK1 in Dexamethasone-Induced Osteoporosis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 35-42. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12134>
- [14] Lamplot, J.D., Qin, J., Nan, G., et al. (2013) BMP9 Signaling in Stem Cell Differentiation and Osteogenesis. *American Journal of Stem Cells*, **2**, 1-21.
- [15] Chen, G., Deng, C. and Li, Y. (2012) TGF- β and BMP Signaling in Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 272-288. <https://doi.org/10.7150/ijbs.2929>
- [16] Sun, M.H., Wang, W.J., Li, Q., et al. (2018) Autologous Oxygen Release Nano Bionic Scaffold Composite miR-106a Induced BMSCs Enhances Osteoblast Conversion and Promotes Bone Repair through Regulating BMP-2. *European*

Review for Medical and Pharmacological Sciences, **22**, 7148-7155.

- [17] 陈伟娜, 王亮, 陈立叶. 血清 miR-125a-3p、BMP-2 水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后延迟愈合的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(25): 56-59.
- [18] Zeng, H., Dong, L., Huang, Y., Xu, C., Zhao, X. and Wu, L. (2021) USF2 Reduces BMP3 Expression via Transcriptional Activation of miR-34a, Thus Promoting Osteogenic Differentiation of BMSCs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **39**, 997-1008. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01254-x>
- [19] Qi, J., Zhang, Z., Dong, Z., Shan, T. and Yin, Z. (2024) miR-150-5p Inhibits the Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Targeting Irisin to Regulate the P38/MAPK Signaling Pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **19**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04671-6>
- [20] Guo, Y., Li, L., Gao, J., Chen, X. and Sang, Q. (2016) 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. *International Journal of Molecular Medicine*, **39**, 71-80. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2826>
- [21] Zhu, Y., Wang, S., Ding, D., Xu, L. and Zhu, H. (2017) miR-217 Inhibits Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Binding to Runx2. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 3271-3277. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6349>
- [22] Hu, N., Feng, C., Jiang, Y., Miao, Q. and Liu, H. (2015) Regulative Effect of miR-205 on Osteogenic Differentiation of Bone Mesenchymal Stem Cells (BMSCs): Possible Role of SATB2/Runx2 and ERK/MAPK Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 10491-10506. <https://doi.org/10.3390/ijms160510491>
- [23] Xu, J., Liu, X., Chen, J., Zacharek, A., Cui, X., Savant-Bhonsale, S., et al. (2009) Simvastatin Enhances Bone Marrow Stromal Cell Differentiation into Endothelial Cells via Notch Signaling Pathway. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **296**, C535-C543. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00310.2008>
- [24] 齐磊. miR-34b 对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响及相关机制[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(7): 898-904.
- [25] Chen, L., Holmström, K., Qiu, W., Ditzel, N., Shi, K., Hokland, L., et al. (2014) MicroRNA-34a Inhibits Osteoblast Differentiation and *in vivo* Bone Formation of Human Stromal Stem Cells. *Stem Cells*, **32**, 902-912. <https://doi.org/10.1002/stem.1615>
- [26] Zhou, Y., Qiao, H., Liu, L., et al. (2021) miR-21 Regulates Osteogenic and Adipogenic Differentiation of BMSCs by Targeting PTEN. *Musculoskelet Neuronal Interact*, **1**, 568-576.
- [27] Zhao, C., Gu, Y., Wang, Y., Qin, Q., Wang, T., Huang, M., et al. (2021) miR-129-5p Promotes Osteogenic Differentiation of BMSCs and Bone Regeneration via Repressing Dkk3. *Stem Cells International*, **2021**, Article ID: 7435605. <https://doi.org/10.1155/2021/7435605>
- [28] Lin, Z., He, H., Wang, M. and Liang, J. (2019) MicroRNA-130a Controls Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Differentiation Towards the Osteoblastic and Adipogenic Fate. *Cell Proliferation*, **52**, e12688. <https://doi.org/10.1111/cpr.12688>
- [29] Cao, W., Yang, X., Hu, X.H., Li, J., Tian, J., OuYang, R., et al. (2023) miR-344d-3p Regulates Osteogenic and Adipogenic Differentiation of Mouse Mandibular Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *PeerJ*, **11**, e14838. <https://doi.org/10.7717/peerj.14838>
- [30] Zhang, Z., Jiang, W., Hu, M., Gao, R. and Zhou, X. (2021) miR-486-3p Promotes Osteogenic Differentiation of BMSC by Targeting CTNBP1 and Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **566**, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.098>
- [31] Zhang, L., Zhang, C., Zheng, J., Wang, Y., Wei, X., Yang, Y., et al. (2023) miR-155-5p/Bmal1 Modulates the Senescence and Osteogenic Differentiation of Mouse BMSCs through the Hippo Signaling Pathway. *Stem Cell Reviews and Reports*, **20**, 554-567. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10666-3>
- [32] Tang, J., Lin, X., Zhong, J., Xu, F., Wu, F., Liao, X., et al. (2019) miR-124 Regulates the Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Targeting Sp7. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 3807-3814. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10054>
- [33] Zhang, Y., Zhou, L., Zhang, Z., Ren, F., Chen, L. and Lan, Z. (2020) miR-10a-5p Inhibits Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 135-144. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11110>
- [34] Jiang, K., Teng, G. and Chen, Y. (2020) MicroRNA-23 Suppresses Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Targeting the MEF2C-Mediated MAPK Signaling Pathway. *The Journal of Gene Medicine*, **22**, e3216. <https://doi.org/10.1002/jgm.3216>
- [35] Yang, Q., Zhou, Y., Wang, T., Cai, P., Fu, W., Wang, J., et al. (2021) MiRNA-1271-5p Regulates Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Targeting Forkhead Box O1 (FOXO1). *Cell Biology International*, **45**, 1468-1476. <https://doi.org/10.1002/cbin.11585>