

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.002

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.002>

MiR-467b 调控 JAK/STAT 信号通路在脂多糖诱导 ATDC5 细胞增殖及炎症反应中的作用

刘旭¹, 王海龙², 陈洪涛², 那次克道尔吉², 李龙², 曹力¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院关节外科, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第六附属医院运动损伤科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的: 探讨miR-467b调控JAK/STAT信号通路在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导ATDC5细胞增殖及炎症反应中的作用。方法: 将ATDC5细胞分为4组: 对照组、LPS组、NC mimics组、miR-467b mimics组。于转染培养48 h后收集细胞并进行后续实验: 采用ELISA检测各组细胞TNF- α 、IL-1 β 水平; 采用qRT-PCR法检测各组细胞miR-467b的表达水平; 采用MTT法检测各组细胞的增殖能力; 采用蛋白质印迹和qRT-PCR法检测各组细胞JAK/STAT信号通路相关基因的蛋白质及mRNA表达水平。结果: 与对照组相比, LPS组和NC mimics组ATDC5细胞TNF- α 、IL-1 β 的表达水平均显著升高、miR-467b的表达水平显著降低($P<0.05$); MTT实验结果表明: LPS组在24、48、72 h的吸光度值显著降低($P<0.05$)。蛋白质印迹结果发现: 与对照组相比, LPS组和NC mimics组ATDC5细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平及STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平均显著升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。与NC mimics组相比, miR-467b mimics组TNF- α 、IL-1 β 的表达水平均显著降低而miR-467b的表达水平显著升高($P<0.05$); 过表达miR-467b后, 细胞在24、48、72 h的吸光度值显著升高($P<0.05$), 而STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平及STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平均显著降低($P<0.05$)。结论: LPS刺激ATDC5细胞后可通过激活JAK/STAT3信号通路引起细胞炎性损伤, 过表达miR-467b后可抑制JAK/STAT3信号通路的活化, 降低ATDC5细胞的炎症水平。

[关键词] miR-467b; ATDC5; JAK/STAT信号通路; 增殖; 炎症反应

Role of miR-467b in regulating JAK/STAT signaling pathway in LPS induced proliferation and inflammatory response of ATDC5 cells

LIU Xu¹, WANG Hailong², CHEN Hongtao², Nacikedaoerji², LI Long², CAO Li¹

(1. Department of Joint Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, 2. Department of Sports Injury, Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract **Objective:** To explore the role of miR-467b in regulating JAK/STAT signaling pathway in lipopolysaccharide

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-06

通信作者 (Corresponding author): 曹力, Email: Xjbone@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81602597)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81602597).

(LPS) induced proliferation and inflammatory response of ATDC5 cells. **Methods:** ATDC5 cells were divided into four groups: a control group, a LPS group, a NC mimics group, and a miR-467b mimics group. The cells were collected for the next experiment after they were transfected and cultured for 48 h. The levels of TNF- α and IL-1 β were detected by ELISA. The expression of miR-467b in each group was detected by qRT-PCR. MTT method was used to detect the proliferation of cells in each group. Western blotting and qRT-PCR were used to detect the expression level of genes of protein and mRNA related to JAK/STAT signal pathway of cells in each group. **Results:** Compared with the control group, the expression levels of TNF- α and IL-1 β in ATDC5 cells in LPS group and NC mimics group were significantly higher, and the expression level of miR-467b was significantly lower ($P<0.05$). The results of MTT showed that the absorbance value of LPS group decreased significantly at 24, 48 and 72 h ($P<0.05$). Western blotting showed that the expression level of STAT1, STAT3, JAK2, p-STAT1, p-STAT3, p-JAK2 protein and the expression level of STAT1, STAT3, JAK2 mRNA in ATDC5 cells of LPS group and NC MICs group were significantly higher than those of control group with statistic significance ($P<0.05$). Compared with NC mimics group, the expression level of TNF- α and IL-1 β in miR-467b mimics group decreased significantly, while the expression level of miR-467b increased significantly ($P<0.05$). After the overexpression of miR-467b, the absorbance value of cells increased significantly at 24, 48 and 72 h ($P<0.05$), while the expression levels of STAT1, STAT3, JAK2, p-STAT1, p-STAT3, p-JAK2 protein and the expression levels of STAT1, STAT3, JAK2 mRNA decreased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** LPS can cause inflammatory damage by activating JAK/STAT signaling pathway after stimulating ATDC5 cells. The overexpression of miR-467b can inhibit the activation of JAK/STAT signaling pathway and reduce the inflammatory level of ATDC5 cells.

Keywords miR-467b; ATDC5; JAK/STAT signaling pathway; proliferation; inflammatory response

ATDC5细胞是来源于畸胎瘤细胞的小鼠软骨发生细胞系, 可反映软骨发生过程, 是目前研究各种药物对软骨内成骨过程中软骨细胞不同分化阶段作用的极好的细胞模型, 常用于骨科系统相关疾病的研究, 如骨关节炎、骨质疏松等^[1-3]。MicroRNAs(miRNAs)长度为20~22个核苷酸, 是一种小的非编码RNA, 参与多种生物过程^[4]。MiR-467b作为新发现的免疫炎症调节因子, 与软骨形成细胞ATDC5分化有关^[5]。研究^[6]表明: miR-467b靶向原始264.7巨噬细胞的LPL基因, 降低脂质积累和促炎细胞因子分泌。

JAK/STAT信号通路是真核细胞中重要的信号通路, 与炎症反应、氧化应激、细胞损伤、凋亡等密切相关, 对多种疾病的发生、发展过程有重要的调控作用^[7]。有研究^[8]发现: 在骨关节炎或类风湿性关节炎中抑制JAK/STAT信号通路, 可有效降低趋化因子CXCL16及其受体的水平。本文采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激小鼠软骨细胞系ATDC5细胞建立炎性损伤细胞模型, 探讨miR-467b在LPS诱导的细胞损伤中的作用及其可能调控的信号转导途径。

1 材料与方法

1.1 试剂

ATDC5细胞(美国ATCC公司)、LPS、胎牛血清(美国Gibco公司)、TRIzol Reagent(美国Invitrogen公司)、miR-467b、U6引物(美国Invitrogen公司)、STAT1、STAT3、JAK2、GAPDH普通PCR上下游引物(上海生工公司)、SYBR Green PCR Master Mix(日本TaKaRa公司)、RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit(美国Thermo Scientific公司)、RIPA裂解液(上海申能博彩生物科技有限公司)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(美国Thermo Scientific公司)、兔抗鼠STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2(均购自美国Abcam公司)、HRP标记山羊抗兔IgG(美国Santa Cruze公司)、TNF- α 、IL-1 β ELISA试剂盒(南京建成生物工程研究所, TNF- α 货号: H052; IL-1 β 货号: H002)。

1.2 主要仪器

CO₂细胞培养箱(美国Thermo Electron Corporation)

公司)、实时荧光定量PCR仪(CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System, 美国Bio-Rad公司)、冷冻离心机(Z216MK型, 德国HERMLE公司)、全自动酶标仪(美国ThermoFisher公司)、电泳仪和转膜仪(Bio-Rad公司)、摇床(TS-8)(上海精密仪器制造公司)、化学发光成像系统(美国GE公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养、分组与转染

细胞培养: 将细胞加入到体积分数为10%的胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 于37 ℃、体积分数为5% CO₂培养箱培养。

将ATDC5细胞分为4组: 对照组, 细胞不做处理; LPS组, 根据参考文献[9]选择10 μg/mL的LPS刺激ATDC5细胞12 h诱导细胞炎症损伤; LPS+NC mimics组(NC mimics组), 在加入10 μg/mL的LPS基础上转染 NC mimics; LPS+miR-467b mimics组(miR-467b mimics组), 在加入10 μg/mL的LPS基础上转染miR-467b mimics。于转染48 h后收集细胞。

1.3.2 ELISA检测各组细胞TNF-α、IL-1β水平

采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测细胞上清液中TNF-α、IL-1β浓度, 操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 qRT-PCR法检测各组ATDC5细胞miR-467b的表达水平

用TRIzol法提取各组细胞总RNA, 使用反转录试剂盒将其反转录为cDNA。取1 μL cDNA作为模板进行qRT-PCR。反应条件: 95 ℃ 10 min; 95 ℃ 15 s、60 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s, 共35个循环。以U6为内参, 按公式($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)计算miR-467b的相对表达量, 实验重复3次。引物由上海生工公司设计合成, 引物设计如下: miR-467b正向5'-GCGCTGGTAAGTGCCTGCAT-3', 反向5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; U6正向5'-TCGCTGGTAAGTGCCTGCAT-3', 反向5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。

1.3.4 MTT法检测各组ATDC5细胞的增殖能力

将各组细胞培养24 h后在96孔板中加入约 1×10^5 个细胞, 分别培养24、48、72 h后弃去培养液, 每孔加入5 g/L MTT 50 μL, 37 ℃继续孵育4 h, 每孔加入200 μL二甲基亚砷(DMSO)终止。震荡15 min, 采用酶标仪检测490 nm波长处的OD值。每组实验重复3次。

1.3.5 蛋白质印迹和qRT-PCR法检测各组ATDC5细胞JAK/STAT信号通路相关基因的表达

各组细胞经消化、离心、裂解后提取细胞总蛋白质, 以BCA法检测蛋白质浓度。取30 μg蛋白

质样品在浓度为12%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳, 电泳完毕后用湿转法将蛋白转至PVDF膜上。以浓度为50 g/L的脱脂牛奶封闭2 h后加入一抗(1:1 500稀释), 于4 ℃孵育过夜, 再加入相应辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1 000稀释), 常温下反应1 h后以ECL显色, β-actin为内参, 使用Image J分析软件计算各组细胞中目的蛋白质的相对表达量, 实验重复3次。

qRT-PCR法具体方法参照1.3.2。引物设计如下: STAT1正向5'-GACCACCTCTCTTCCT-GTCG-3'; 反向5'-GGTCTGCGTTTCAGACCTCTC-3'; STAT3正向5'-AACTTCAGACCCGCC-AACAAAT-3'; 反向5'-CAGATCCAGGATCCTCTCCTCC-3'; JAK2正向5'-GCTAAGGAGAA-GGACCAGAC-3'; 反向5'-TGACTGAACTGCTGAATGAAC-3'; GAPDH正向5'-AACTTTGG-CATTGTGGAAGG-3'; 反向5'-ACACATTGGGGGTAGGAACA-3'。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0统计软件对数据进行正态性和方差齐性检验。符合正态分布的计量资料结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验; 采用单因素方差分析对多样本实验结果进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组ATDC5细胞miR-467b的表达水平

与对照组相比, LPS组和NC mimics组ATDC5细胞miR-467b的表达水平显著降低; 与NC mimics组相比, miR-467b mimics组ATDC5细胞miR-467b的表达水平显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图1)。

2.2 各组细胞TNF-α、IL-1β的表达水平

与对照组相比, LPS组和NC mimics组ATDC5细胞TNF-α、IL-1β的表达水平均显著升高; 与NC mimics组相比, miR-467b mimics组TNF-α、IL-1β的表达水平均显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.3 各组ATDC5细胞的增殖能力

MTT实验结果表明, LPS组在24、48、72 h的吸光度值较对照组相比显著降低($P < 0.05$); 与NC mimics组相比, 过表达miR-467b后, 细胞在24、48、72 h的吸光度值显著升高($P < 0.05$, 表2)。

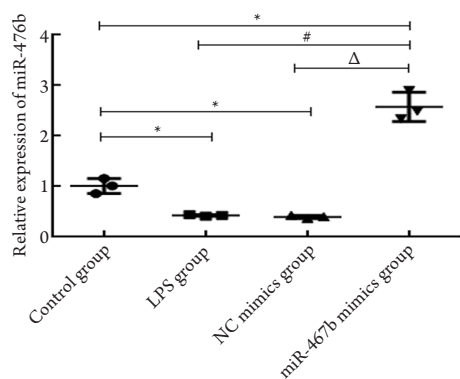


图1 各组细胞miR-467b的表达水平

Figure 1 Expression level of miR-467b in each group

与对照组相比, $*P<0.05$; 与LPS组相比, $*P<0.05$; 与NC mimics组相比, $^{\Delta}P<0.05$ 。

Compared with the Control group, $*P<0.05$; compared with the LPS group, $*P<0.05$; compared with the NC mimics group, $^{\Delta}P<0.05$.

2.4 各组细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平

蛋白质印迹结果发现: 与对照组相比, LPS组和NC mimics组ATDC5细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平均显著升高; 与NC mimics组相比, miR-467b mimics组STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平均显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 图2)。

2.5 各组细胞STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平

qRT-PCR结果显示: LPS组和NC mimics组ATDC5细胞STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平与对照组相比均显著升高; 与NC mimics组相比, miR-467b mimics组STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平均显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 图3)。

表1 各组细胞TNF- α 、IL-1 β 的表达水平($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 1 Expression level of TNF- α and IL-1 β in each group ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Group	TNF- α	IL-1 β
Control group	83.63 $\pm$ 2.54	46.08 $\pm$ 3.38
LPS group	156.75 $\pm$ 2.67*	85.37 $\pm$ 4.77*
NC mimics group	158.92 $\pm$ 2.57*	85.45 $\pm$ 3.21*
miR-467b mimics group	103.33 $\pm$ 2.55** $^{\Delta}$	63.82 $\pm$ 2.99** $^{\Delta}$
F	651.113	81.159
P	<0.05	<0.05

与对照组相比, $*P<0.05$; 与LPS组相比, $*P<0.05$; 与NC mimics组相比, $^{\Delta}P<0.05$ 。

Compared with the Control group, $*P<0.05$; compared with the LPS group, $*P<0.05$; compared with the NC mimics group, $^{\Delta}P<0.05$.

表2 不同时间点各组细胞吸光度值的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cell absorbance values of each group at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Group	0 h	24 h	48 h	72 h
Control group	0.24 $\pm$ 0.06	0.65 $\pm$ 0.07	1.01 $\pm$ 0.08	1.08 $\pm$ 0.07
LPS group	0.26 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.08*	0.65 $\pm$ 0.04*	0.73 $\pm$ 0.05*
NC mimics group	0.25 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.03*	0.67 $\pm$ 0.11*	0.72 $\pm$ 0.06*
miR-467b mimics group	0.24 $\pm$ 0.07	0.55 $\pm$ 0.07** $^{\Delta}$	0.82 $\pm$ 0.06** $^{\Delta}$	0.92 $\pm$ 0.12** $^{\Delta}$
F	0.088	9.364	14.316	14.624
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组相比, $*P<0.05$; 与LPS组相比, $*P<0.05$; 与NC mimics组相比, $^{\Delta}P<0.05$ 。

Compared with the Control group, $*P<0.05$; compared with the LPS group, $*P<0.05$; compared with the NC mimics group, $^{\Delta}P<0.05$.

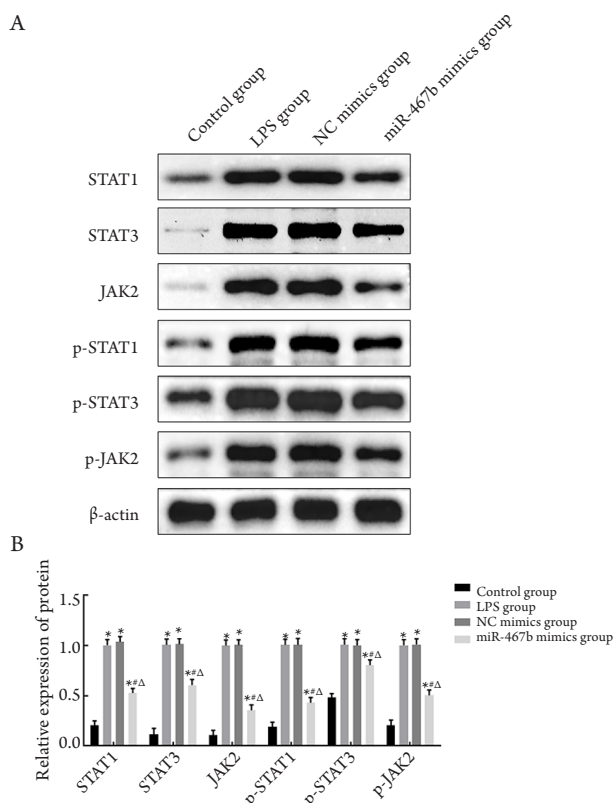


图2 各组细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平

Figure 2 Protein expression levels of STAT1, STAT3, JAK2, p-stat1, p-STAT3 and p-JAK2 in each group

(A)蛋白质印迹检测各组细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平；(B)以β-actin为内参，分析各蛋白质表达变化。与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与LPS组相比， $^{\#}P < 0.05$ ；与NC mimics组相比， $^{\Delta}P < 0.05$ 。

Compared with the Control group, * $P < 0.05$; compared with the LPS group, $^{\#}P < 0.05$; compared with the NC mimics group, $^{\Delta}P < 0.05$.

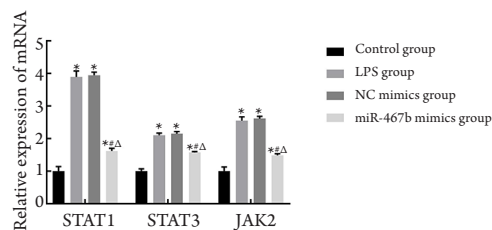


图3 各组细胞STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平

Figure 3 Expression level of STAT1, STAT3 and JAK2 mRNA in each group

与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与LPS组相比， $^{\#}P < 0.05$ ；与NC mimics组相比， $^{\Delta}P < 0.05$ 。

Compared with the Control group, * $P < 0.05$; compared with the LPS group, $^{\#}P < 0.05$; compared with the NC mimics group, $^{\Delta}P < 0.05$.

3 讨论

ATDC5细胞与原代软骨细胞的作用类似，可分化为不同阶段的软骨细胞^[10]。LPS通常用作炎症反应的诱导剂，刺激细胞可诱发炎症反应，产生促炎细胞因子，如IL-1 β 、IL-6和TNF- α ，其可通过提高促炎因子的表达水平在体外和体内诱导炎症反应^[11-12]。本研究采用LPS刺激ATDC5细胞建立炎症损伤细胞模型，结果发现与对照组相比，LPS组ATDC5细胞TNF- α 、IL-1 β 的含量均显著升高，提示LPS可通过上调IL-1 β 和TNF- α 的表达诱导ATDC5细胞的炎症损伤。MiRNAs通过调控多种基因在哺乳动物发育过程中发挥关键作用。有研究^[13]发现：痛性糖尿病神经病变中miRNA-467b呈下调表达，miRNA-467b可通过正向调控TNF- α 的功能下调引起痛敏的产生。另有研究^[14]报道：miRNA-467b可通过降低Th1表面趋化因子受体的表达，抑制细胞迁移过程的相关通路进而调节实验性自身免疫性脑脊髓膜炎的疾病进程。本研究结果发现：LPS刺激后ATDC5细胞miRNA-467b显著降低；过表达miRNA-467b，与NC mimic组相比，miRNA-467b mimic组ATDC5细胞TNF- α 、IL-1 β 的含量均显著降低，提示过表达miRNA-467b可降低LPS诱导ATDC5细胞炎症损伤模型的炎症水平。

研究^[15]表明：miRNA在成骨调控以及软骨的分化和增殖中发挥重要作用，从而影响骨和软骨的分解代谢和合成代谢。MiRNA在生物发育、细胞增殖和凋亡等生理及病理的发生和维持过程中发挥重要的调控作用。有研究^[16]发现：miR-92a通过促进col9a2和aggrecan的表达参与了软骨形成和IL-1 β 诱导的软骨细胞反应。另有研究^[17]发现：LPS诱导ATDC5细胞炎症损伤中，miR-23b被LPS下调，且LPS可降低ATDC5细胞存活率，促进细胞凋亡和炎症细胞因子的释放；miR-23b过表达可靶向活化NF- κ B/Notch通路减轻LPS诱导的炎症损伤。本研究MTT实验结果表明：LPS组在24、48、72 h的吸光度值较对照组相比显著降低；与NC mimics组相比，过表达miR-467b后，细胞在24、48、72 h的吸光度值显著升高。这提示过表达miR-467b可促进ATDC5细胞增殖。

JAK/STAT3信号通路涉及到各种生理过程，该信号通路相关基因可在外界信号刺激下激活并转入细胞核参与细胞增殖、分化、凋亡及免疫调节过程，也是最重要的炎症细胞因子激活的胞内信号转导通路^[18-19]。JAK/STAT3通路与炎症反应、氧化应激、细胞损伤、凋亡等密切相关，有研究^[7]

表明JAK/STAT3信号通路与OA软骨细胞病理变化密切相关,抑制JAK/STAT3通路,可有效减轻OA病理过程中软骨细胞的线粒体氧化应激损伤和细胞凋亡,发挥对OA软骨细胞的保护作用。促炎因子的过度表达可通过诱导JAK2/STAT3信号通路的活化加重疾病的损伤程度^[20]。本研究结果发现:LPS组和NC mimics组ATDC5细胞STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平与对照组相比均显著升高;与NC mimics组相比,miR-467b mimics组STAT1、STAT3、JAK2 mRNA表达水平均显著降低。蛋白质印迹结果发现:与对照组相比,LPS组和NC mimics组ATDC5细胞STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平均显著升高;与NC mimics组相比,miR-467b mimics组STAT1、STAT3、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-JAK2蛋白表达水平均显著降低。以上提示LPS刺激ATDC5细胞可激活JAK/STAT3信号通路参与细胞炎性损伤,过表达miR-467b后可抑制JAK/STAT3信号通路的活化,改善炎症水平。

综上所述,LPS刺激ATDC5细胞后可通过激活JAK/STAT3信号通路引起细胞炎性损伤,过表达miR-467b后可抑制JAK/STAT3信号通路的活化,降低ATDC5细胞的炎症水平。

参考文献

- Snelling SJB, Davidson RK, Swingle TE, et al. Dickkopf-3 is upregulated in osteoarthritis and has a chondroprotective role[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(5): 883-891.
- 王权, 戚华兵, 王晓凤, 等. 阻断TGF- β /TGF- β R I 通路对ATDC5细胞增殖、分化及细胞外基质的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(10): 7-11.
WANG Quan, QI Huabing, WANG Xiaofeng, et al. Effect of blocking TGF- β /TGF- β R I signaling pathway on proliferation, differentiation and extracellular matrix of ATDC5 cells[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2013, 35(10): 7-11.
- 郑丕媚, 马华梅, 苏喆, 等. 雌激素对增殖期ATDC5细胞生长及C型利钠肽信号通路蛋白表达的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(8): 596-601.
ZHENG Pimei, MA Huamei, SU Zhe, et al. Estrogen stimulates cell proliferation and regulates the expression of proteins in C-type natriuretic peptide signaling pathway during chondrogenesis in ATDC5 cells[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2014, 52(8): 596-601.
- Shen L, Zhang Y, Du J, et al. MicroRNA-23a regulates T3T-L1 adipocyte differentiation[J]. *Gene*, 2016, 575(2 Pt 3): 761-764.
- Tian GP, Chen WJ, He PP, et al. MicroRNA-467b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion[J]. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2749-2755.
- Tian GP, Tang YY, He PP, et al. The effects of miR-467b on lipoprotein lipase (LPL) expression, pro-inflammatory cytokine, lipid levels and atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 428-434.
- 刘军, 何晓乐, 甄平, 等. JAK2/STAT3信号通路介导薯蓣皂苷元对骨性关节炎软骨细胞代谢的影响[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(5): 452-459.
LIU Jun, HE Xiaole, ZHEN Ping, et al. Protective effect of diosgenin on chondrocytes mediated by JAK2/STAT3 signaling pathway in mice with osteoarthritis[J]. *Journal of Zhejiang University(Medical Sciences)*, 2016, 45(5): 452-459.
- Li CH, Xu LL, Zhao JX, et al. CXCL16 upregulates RANKL expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the JAK2/STAT3 and p38/MAPK signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(3): 193-202.
- Luan L, Liang Z. Tanshinone IIA protects murine chondrogenic ATDC5 cells from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-203a[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 628-636.
- 于斐, 曾晖, 翁鉴, 等. 慢病毒介导SIRT1基因表达降低的ATDC5细胞模型建立[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2017, 10(2): 154-158.
YU Fei, ZENG Hui, WENG Jian, et al. Establishment of an ATDC5 cell model with lentivirus-mediated SIRT1 gene knockdown[J]. *Chinese Journal Bone and Joint Surgery*, 2017, 10(2): 154-158.
- Jae WL, Chang JB, Yong JC, et al. 3,4,5-Trihydroxycinnamic acid inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by Nrf2 activation in vitro and improves survival of mice in LPS-induced endotoxemia model in vivo[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 390: 143-153.
- Ren CF, Liang ZY. Piperine alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-127 in murine chondrogenic ATDC5 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 947-954.
- 夏志强, 郝利军, 吴斌. miRNA-467b在痛性糖尿病神经病变中对TNF- α 的调节作用[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(10): 19-22.
XIA Zhiqiang, HAO Lijun, WU Bin. Regulation of miRNA-467b on TNF- α in painful diabetic neuropathy[J]. *Journal of Medical Research*, 2018, 47(10): 19-22.
- 吴婷, 吴江, 程文婧, 等. miRNA-467b在EAE中对炎性T细胞浸润的影响[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(4): 294-300.
WU Ting, WU Jiang, CHENG Wenjing, et al. The effect of miRNA-467b on the migration of inflammatory T cells in EAE[J]. *Current Immunology*, 2017, 37(4): 294-300.

15. Yu XM, Meng HY, Yuan XL, et al. MicroRNAs' involvement in osteoarthritis and the prospects for treatments[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 236179.
16. Hou CH, Zhang ZJ, Zhang ZQ, et al. Presence and function of microRNA-92a in chondrogenic ATDC5 and adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 4877-4886.
17. Yang Z, Tang Y, Zhao Q, et al. Down-regulation of microRNA-23b aggravates LPS-induced inflammatory injury in chondrogenic ATDC5 cells by targeting PDCD4[J]. Iranian J Basic Med Sci, 2018, 21(5): 529-535.
18. 张燕燕. IL-6/JAK/STAT3/SOCS3通路在炎症性肠病中的潜在治疗作用[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(9): 599-601.
ZHANG Yanyan. IL-6/JAK/STAT3/SOCS3 signaling pathway: potential therapeutic effect on inflammatory bowel disease[J]. International Journal of Pediatrics, 2017, 44(9): 599-601.
19. 李晓娟, 白晓晖, 李娜, 等. 逍遥散对慢性束缚应激抑郁模型大鼠JAK/STAT信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1700-1704.
LI Xiaojuan, BAI Xiaohui, LI Na, et al. Effects of Xiaoyaosan on JAK/STAT signal pathway in depressive rats induced by chronic immobilization stress[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2016, 31(5): 1700-1704.
20. 李敏利, 许小兵, 王彬, 等. 促炎因子在实验性重症急性胰腺炎早期对JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1392-1395.
LI Minli, XU Xiaobing, WANG Bin, et al. Correlation of proinflammatory cytokines and JAK/STAT signaling pathway in early severe acute pancreatitis[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2014, 49(10): 1392-1395.

本文引用: 刘旭, 王海龙, 陈洪涛, 那次克道尔吉, 李龙, 曹力. MiR-467b调控JAK/STAT信号通路在脂多糖诱导ATDC5细胞增殖及炎症反应中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 503-509. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.002

Cite this article as: LIU Xu, WANG Hailong, CHEN Hongtao, Nacikedaoerji, LI Long, CAO Li. Role of miR-467b in regulating JAK/STAT signaling pathway in LPS induced proliferation and inflammatory response of ATDC5 cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(3): 503-509. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.002