·论著·

miR-372下调*Runx2*表达抑制成骨细胞矿化

张久宾[1,2],徐月红[3],闫军[1,2],刘玉铎[1,2]
(1. 聊城市人民医院骨科,山东 聊城 252000; 2. 北京积水潭医院聊城医院骨科,山东 聊城 252026; 3. 聊城市人民医院司法鉴定中心,山东 聊城 252000)

摘要 目的 探讨miR-372调控*Runx2*对成骨细胞矿化的影响。**方法** 通过Target Scan、miRanda的RNAhybrid软件预测调控*Runx2*的微RNA(miRNA),用双萤光素酶报告基因实验验证miR-372 对*Runx2*的结合能力;用Western blotting检测miR-372对Runx2蛋白表达的调节作用;用抗坏血酸和β-甘油磷酸钠诱导成骨细胞矿化,通过检测碱性磷酸酶(ALP)的变化及矿化结节形成情况,分析miR-372调控*Runx2*对成骨细胞矿化的影响。**结果** 双萤光素酶报告基因实验结果显示,miR-372具有与*Runx2*结合的能力;Western blotting结果表明转染成骨细胞后,过表达miR-372可明显抑制Runx2蛋白表达,在沉默miR-372后Runx2蛋白表达量升高;诱导矿化后,ALP及矿化定量检测结果显示,miR-372通过抑制*Runx2*表达降低ALP活性($P<0.05$),并抑制矿化结节形成($P<0.05$),尤其在沉默*Runx2*后更为明显。**结论** miR-372可以通过下调*Runx2*的表达抑制成骨细胞矿化。

关键词 *Runx2*; miR-372; 成骨细胞; 矿化
中图分类号 R34 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)09-0775-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1640.004
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.002

miR-372-mediated downregulation of *Runx2* inhibits osteoblasts mineralization

ZHANG Jiubin[1,2], XU Yuehong[3], YAN Jun[1,2], LIU Yuduo[1,2]
(1. Department of Orthopedics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China; 2. Department of Orthopedics, Beijing Jishuitan Hospital Liaocheng Hospital, Liaocheng 252026, China; 3. Institute of Forensic Science, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China)

Abstract Objective To investigate the regulatory effect of miR-372 on *Runx2* expression and its impact on osteoblast mineralization. **Methods** Bioinformatic software (Target Scan, miRanda, RNAhybrid) was used to predict microRNAs (miRNAs) that target *Runx2*, the binding ability of miR-372 to *Runx2* was confirmed by dual-luciferase reporter gene experiments. Western blotting analysis was performed to evaluate the regulatory effects of miR-372 on Runx2 protein expression. Osteoblast mineralization was induced using ascorbic acid and β-glycerophosphate treatment. The functional impact of miR-372 mediated *Runx2* regulation on osteoblast mineralization was assessed by measuring Alkaline Phosphatase (ALP) activity and mineralized nodules formation. **Results** Dual-luciferase reporter gene experiments confirmed direct binding of miR-372 to the *Runx2*. Western blotting indicated that overexpression of miR-372 in transfected osteoblasts signficantly suppressed Runx2 protein expression, while silencing miR-372 led to elevated Runx2 protein levels. After mineralization induction, ALP activity and mineralization quantitative detection showed miR-372 reuced ALP activity ($P<0.05$) and inhibited mineralization ($P<0.05$) by suppressing Runx2 expression, which was more obvious especially after *Runx2* silencing. **Conclusion** miR-372 can inhibits osteoblast mineralization by downregulating *Runx2* expression.

Keywords *Runx2*; miR-372; osteoblast; mineralization

成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,主要来源于间充质干细胞分化及软骨细胞转分化,负责骨基质的合成、分泌和矿化,经历增殖、细胞外基质成熟、细胞外基质矿化和凋亡4个阶段。其分化、转分化过程受到*Runx2*的调节,*Runx2*不仅参与间充质干细胞向成骨细胞分化、增殖,还能促进软骨细胞的增殖、成熟,抑制软骨细胞凋亡,诱导其向成骨细胞转分化[1-4]。

微RNA(microRNA,miRNA)作为一类非编码RNA,几乎参与所有的信号调节通路,与细胞增殖、分化密切相关,可通过靶向关键调节因子或受体的表达影响骨形成。研究[5-6]发现miR-372在消化道肿瘤、肺腺癌、睾丸生殖细胞瘤、胶质瘤及骨肉瘤中表达,通过抑制或促进增殖、迁移、侵袭,诱导或抑制细胞凋亡和细胞周期停滞等发挥双向作用。已有

基金项目:山东省自然科学基金(ZR202102280280)
作者简介:张久宾(1988-),男,主治医师,硕士.
通信作者:刘玉铎,E-mail:15166585288@163.com
收稿日期:2024-08-22
网络出版时间:2025-09-16 08:13:47

学者[7]发现CUL4B通过抑制miR-320c和miR-372-3p/miR-373-3p表达上调*Runx2*，从而促进人牙周韧带干细胞的成骨分化。目前，关于miR-372在成骨细胞矿化中的作用未见报道。本研究通过在线软件预测调控*Runx2*的miRNA并进行实验验证，探讨miR-372调控*Runx2*对成骨细胞矿化的影响。

1　材料与方法

1.1　材料

人胚肾293（HEK293）细胞（中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库），人成骨细胞hFOB1.19（美国典型培养物保藏中心），Top10感受态细菌（北京天根生化科技有限公司）；DMEM培养基、DMEM ： F12（1 ： 1）培养液、胎牛血清、胰酶（美国HyClone公司），PCR试剂、限制性内切酶、T4 DNA连接酶（日本TaKaRa公司），mirVana™ miRNA Isolation试剂盒（美国Ambion公司），测序BigDye Terminators Cycle Sequencing Kit试剂盒、萤光素酶报告质粒（美国Applied Biosystems公司），miRNA阴性对照（miR-C）、miR-372抑制剂（siR-372）（中国RiboBio公司），萤光素酶活性检测试剂（美国Promega公司），Runx2及GAPDH抗体（英国abcam公司），抗坏血酸、β–甘油磷酸钠（β-glycerophosphate，β-GP）、茜素红S、氯化十六烷基（美国Sigma公司），碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）检测试剂盒（南京建成生物工程研究所）。

1.2　方法

1.2.1　在线软件预测调控*Runx2*的miRNAs：利用Target Scan（http://www.targetscan.org）、miRanda（http://www.microrna.org/）和RNAhybrid（https://bibiserv.cebitec.uni-bielefeld.de/rnahybrid/）软件预测调控*Runx2*的miRNAs。miRNA的mirSVR分值大小与*Runx2* mRNA结合力成反比，选取mirSVR分值小且目前在成骨细胞相关研究报道较少的miR-302、miR-372、miR-495作为初选研究对象。通过双萤光素酶报告基因实验初步证实miR-372与*Runx2*结合力最强，因此选取miR-372作为最终研究对象。

1.2.2　细胞培养与传代：HEK293细胞及人成骨细胞置于培养瓶培养，培养基分别为含10% FBS的DMEM及DMEM ： F12（1 ： 1），含1%青霉素和链霉素。在37 ℃、5%CO_2和饱和湿度下的培养箱中培养，贴壁生长。每2~3 d更换培养基，至细胞融合达到80%时用0.25%胰酶消化传代。

1.2.3　引物合成及载体构建：利用Primer Premier5.0软件设计PCR引物序列，引物由北京Invitrogen公司合成。见表1。

表1　引物序列

Tab.1　Primer sequences

Gene	Primer sequences
Runx2-WT	F：5’-GACTAGTTCCTTCTCAAACCCACCT-3’
	R：5’-CGACGCGTAAATCAAACACATGACCCA-3’
miR-302	F：5’-CGGGATCCTGTTACAGGTTAAAGGAT-3’
	R：5’-CCCAAGCTTTGAGCTGCGGTCAATAC-3’
miR-372	F：5’-CGGGATCCTTGAGTGTTACCGCTTGAGA-3’
	R：5’-CCCAAGCTTGGAGCCATTACAGCCAGA-3’
miR-495	F：5’-CGGGATCCGAGCCAACTTACCTGATGC-3’
	R：5’-CCCAAGCTTTCGCCAACTGTGCCTGT-3’
Runx2-Mut	F：5’-ATATGTGTGTTTGTTTCA**CGCCGGC**TTAAAAAAGCCAGTGT-3’
	R：5’-ACACTGGCTTTTTTAAG**CCGGCG**TGAAACAAACACACATAT-3’
siRunx2	F：5’-GATCC***CTCTGCACCAAGTCCTT***TTTTCAAGAGAAAAAGGACTTGGTGCAGAGTTA-3’
	R：5’-AGCTTAACTCTGCACCAAGTCCTTTTTCTCTTGAAAAAAGGACTTGGTGCAGAGG-3’

Underlined restriction endonuclease sequences；bold target gene mutation sites；bold italics interference sequences of the target genes.

采用TRIzol法提取人成骨细胞总RNA，利用试剂盒将RNA逆转录成cDNA。反应条件为16 ℃ 30 min，42 ℃ 30 min，85 ℃ 5 min，4 ℃ 10 min。以cDNA为模板进行PCR扩增，并进行产物纯化。用TA克隆

的方法，将含有miR-302、miR-372和miR-495结合位点的*Runx2* 3’非翻译区（3’untranslated region，3’UTR）基因片段酶切纯化后，连接到pMIR-REPORT Luciferase载体，构建野生型*Runx2*荧光质粒（*Runx2*-WT）。将miR-302、miR-372、miR-495、si*Runx2*引物两端引入BamH Ⅰ、Hind Ⅲ 酶切后黏性末端，退火后连接到pSilencer 4.1-CMV neo载体，构建miR-302、miR-372、miR-495表达质粒及*Runx2*特异性干扰RNA表达质粒（siR-*Runx2*），连接产物转化到感受态细菌中，随机挑取阳性克隆进行DNA测序鉴定。用Quik-Change Site-Directed Mutagnesis试剂盒构建突变型*Runx2*荧光质粒（*Runx2*-Mut），鉴定和测序步骤同前。

1.2.4　双萤光素酶报告基因实验初选并验证miR-372与*Runx2*结合能力：为筛选与*Runx2* mRNA结合能力最强的miRNA，以pMIR空载体质粒（PMIR）作为组内对照，将miR-C、miR-302、miR-372、miR-495分别与PMIR、*Runx2*-WT表达载体及海肾萤光素酶质粒共同转染HEK293细胞，48 h后双萤光素酶检测系统在Lumat LB 9507管式发光仪上检测转染细胞的萤光素酶活性，先检测样本的萤火虫萤光素酶荧光强度，后检测海肾萤光素酶荧光强度。相对荧光值=样本萤火虫萤光素酶荧光强度/海肾萤光素酶荧光强度。以每个样本3个复孔所测终数据的平均值进行对比分析，每组实验重复3次。为验证miR-372对*Runx2* 3’UTR的靶向作用，以miR-C作为组内对照，将PMIR、*Runx2*-WT及*Runx2*-Mut表达载体分别与miR-372、miR-C及海肾萤光素酶质粒共同转染HEK293细胞，48 h后计算相对荧光值。

1.2.5　实时定量PCR检测miR-372表达：将2×10^6个成骨细胞接种至6孔板中，miR-C、miR-372及siR-372分别转染成骨细胞，转染后48 h收集各组细胞，参照mirVana™ miRNA Isolation试剂盒操作步骤提取miRNA，以*U6* snRNA作为内参，利用TaqMan microRNA Assays实时定量PCR试剂盒检测miR-372的表达。

1.2.6　Western blotting检测miR-372对*Runx2*表达的调节作用：以GAPDH为内参，将miR-C、miR-372、siR-372及siR-*Runx2*分别转染人成骨细胞，转染后48 h，提取各组细胞总蛋白，测定蛋白浓度。过硫酸铵–丙烯酰胺凝胶电泳分离后，转至PVDF膜。后将膜放入5%脱脂奶粉配制的TBST，室温封闭1.5 h，洗膜后一抗杂交，4 ℃孵育过夜。洗膜后与二抗杂交，室温孵育2 h。再次洗膜后，化学发光显色反应与曝光。使用ChemiDoc™ MP System进行成像，配套软件image lab进行实验结果灰度分析处理。

1.2.7　ALP测定：miR-C、miR-372、siR-372及siR-*Runx2*分别转染人成骨细胞，加入抗坏血酸和β-GP诱导细胞矿化，在诱导矿化的第3天和第7天，胰酶消化细胞，脱落转移至离心管，离心后去上清液，收集细胞，加入0.1%的TritonX-100裂解液0.5 mL，4 ℃培养12 h，然后进行超声破碎（150 W，5 s脉冲间隔）。再次离心，取上清液，BCA法测定蛋白浓度，按照ALP试剂盒操作步骤，用多功能酶标仪检测波长405 nm处细胞内ALP活性。每组设3个复孔，每组实验重复3次。

1.2.8　矿化结节染色与半定量测定：细胞诱导矿化第10天，PBS冲洗细胞，乙醇固定1 h，PBS冲洗5次，茜素红溶液用Tris-HCL调至pH8.3，室温0.2%茜素红染色30 min，50%乙醇去色后，空气中干燥。倒置相差显微镜50倍下观察染色阳性的矿化结节。培养皿加入氯化十六烷基，充分溶解。取上清液，用多功能酶标仪检测波长562 nm处样本吸光度值。每组设3个复孔，每组实验重复3次。

1.3　统计学分析

采用SPSS 28.0进行统计学分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，2组比较采用t检验，多组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　在线软件预测结果

3种在线软件预测结果显示，与*Runx2*结合的miRNAs共12个，选取研究较少且mirSVR分值低的miR-302、miR-372和miR-495作为初步研究对象。根据在线软件提供的mirSVR分值，miR-302为–0.628 7，miR-372为–0.632 4，miR-495为–0.537 5。其中miR-372分值最小，预测miR-372与*Runx2*结合力最强，见图1。

2.2　萤光素酶活性分析结果

与miR-C组对比，转染Runx2-WT表达载体的miR-302组*Runx2*的荧光值降低55%，miR-372组*Runx2*的荧光值降低65%，miR-495组*Runx2*的荧光值降低53%，可见miR-372对构建有*Runx2* 3’UTR表达质粒的萤光素酶活性下调最为显著（$P<0.05$，图2A）。与

PMIR组相比，miR-372可明显降低*Runx2*-WT表达质粒的萤光素酶活性（$P<0.05$，图2B），而对*Runx2*-MUT表达质粒的萤光素酶活性没有影响。

2.3　实时定量PCR检测miR-372表达

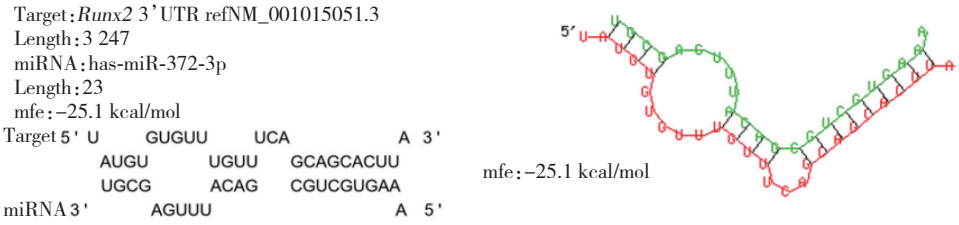
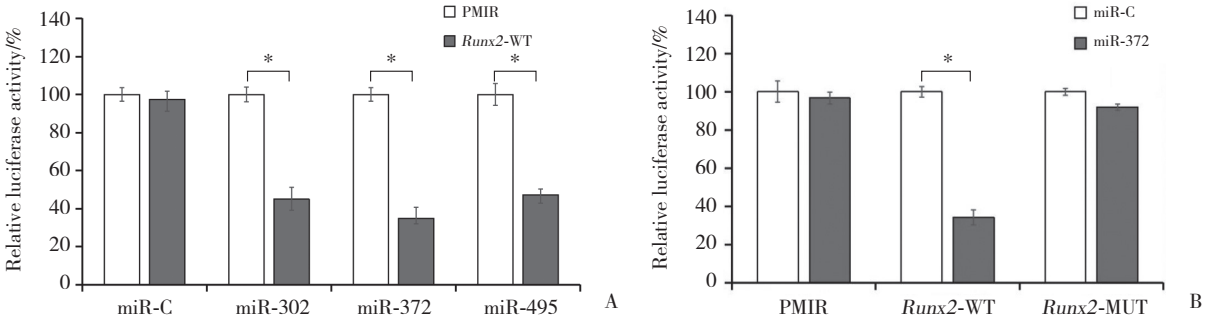


图1　miR-372与*Runx2* 3'UTR结合靶点示意图

Fig.1　Schematic diagram showing the predicted binding site of miR-372 in the *Runx2* 3'UTR region

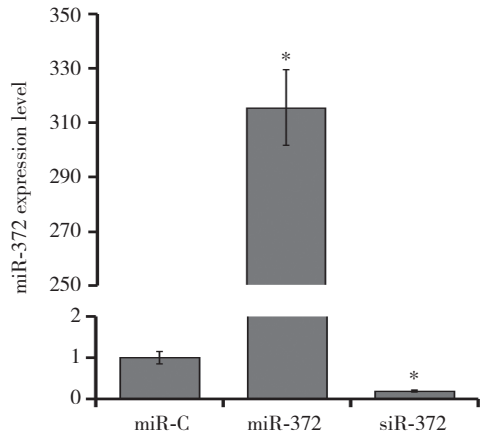


A，luciferase activity analysis to validate miR-302，miR-372，and miR-495 bindings to wild-type *Runx2*-WT 3'UTR；B，luciferase activity analysis comparing miR-372 binding to *Runx2*-WT versus *Runx2*-MUT. * $P<0.05$.

图2　双萤光素酶报告基因实验验证miRNA的靶向作用

Fig.2　Dual-luciferase reporter gene experiments validation of miRNA targeting

实时定量PCR结果显示，与miR-C组相比，miR-372组miR-372表达量明显升高，siR-372组miR-372的表达显著降低，差异均有统计学意义（$P<0.01$），见图3。



*$P<0.01$ vs. miR-C group.

图3　实时定量PCR结果

Fig.3　Results of real time PCR

2.4　Western blotting检测Runx2蛋白水平

Western blotting结果显示，与miR-C组相比，miR-372组Runx2蛋白表达受到抑制，siR-Runx2组Runx2蛋白表达受到抑制更为显著；siR-372组在沉默miR-372后Runx2蛋白水平增加明显，证实了miR-372对Runx2表达的靶向负调控，见图4。

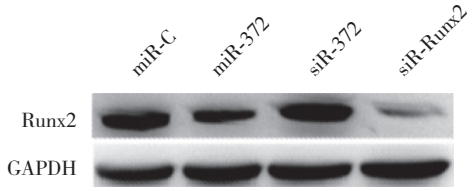


图4　Western blotting检测Runx2蛋白表达水平

Fig.4　Runx2 protein expression levels in osteoblast cells of each group by Western blotting analysis

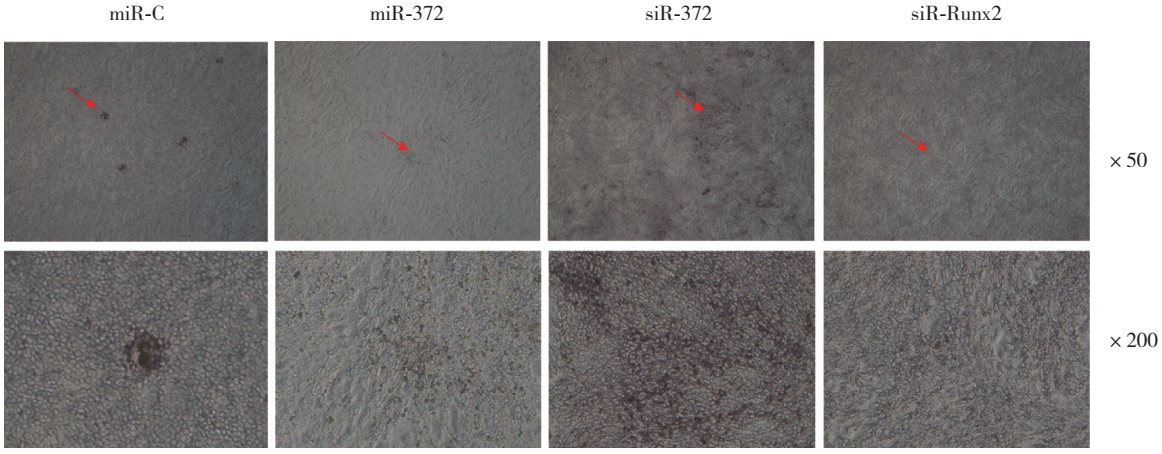
2.5　ALP测定

诱导矿化的第3天时，与miR-C组（115.5 ± 9.89）相比，miR-372组ALP的活性（82.0 ± 1.01）降低29%，

siR-372组ALP的活性(193.5 ± 5.09)增加68%,siR-Runx2组ALP的活性(60.5 ± 2.44)降低48%;诱导矿化的第7天时,与miR-C组(238.0 ± 17.52)相比,miR-372组ALP的活性(97.5 ± 8.69)降低59%,siR-372组ALP的活性(377.5 ± 16.26)增加58%,siR-Runx2组ALP的活性(69.5 ± 9.35)降低71%($P < 0.05$)。

2.6　矿化染色及半定量测定

细胞诱导矿化第10天,茜素红染色结果显示,miR-C组见成熟矿化结节形成;miR-372组可见局部微小矿化聚集,无成熟矿化结节形成;siR-372组见广泛矿化结节形成,伴周边众多微小矿化聚集,有连接成片的趋势;siR-Runx2组见散在微小矿化,量极少且无聚集,无成熟矿化结节(图5)。半定量测定结果显示,与miR-C组(0.79 ± 0.04)相比,miR-372组矿化值(0.40 ± 0.03)降低,siR-372组矿化值(2.47 ± 0.02)明显增加,siR-Runx2组矿化值(0.32 ± 0.04)最低($P < 0.05$)。



Red arrows indicate areas shown in high magnification insets.

图5　茜素红染色评估各组钙沉积物的矿化程度

Fig.5　Mineralization assessment by Alizarin red staining of calcium deposits in each group

3　讨论

骨骼的发育主要由软骨内成骨和膜内成骨组成,其中软骨内成骨是由间充质干细胞分化为软骨细胞,历经增殖、肥大后,再由终末期的软骨细胞转分化为成骨细胞;而膜内成骨的机制为间充质干细胞向成骨细胞系分化。*Runx2*为骨细胞谱系上游的转录因子,在骨骼发育中发挥关键作用。*Runx2*的杂合突变会导致人类颅锁发育不良综合征,出现锁骨发育不全、囟门闭合延迟、乳牙滞留、恒牙迟萌及额外的多生牙,同时可伴有下肢髋膝关节及足部的畸形[8-9]。*Runx2*整体缺失(*Runx2*-/-)小鼠于出生后死亡并出现软骨下成骨缺失,四肢长骨发育短小,矿盐沉积明显减少,中轴骨除颅骨外无矿盐沉积[1]。*Runx2*的作用贯穿自间充质干细胞分化至成骨细胞成熟整个过程,众多信号通路受到*Runx2*的调节转导。

*Runx2*能增强hedghog、Fgf、Wnt、Pthlh和Dlx5信号基因表达,诱导间充质干细胞分化为前成骨细胞,两者双向正反馈调节促进细胞的增殖。在分化为前成骨细胞后,*Runx2*诱导经典的Wnt信号通路及锌指转录因子Sp7表达。反之,Wnt和Sp7可以通过激活成骨细胞特异性*Runx2*增强子,诱导前成骨细胞分化为成骨细胞并参与成骨细胞成熟。在分化后的成骨细胞未成熟期,*Runx2*能够调控Col1a1、Col1a2、Spp1、Ibsp和Bglap/Bglap2等骨基质相关蛋白的表达,同时这些蛋白又反向调节*Runx2*的基因转录和蛋白活性及稳定性。*Runx2*还可以直接调控*Bglap/Bglap2*的转录产物骨钙素,骨钙素通过调整平行于胶原纤维的羟基磷灰石晶体排列影响矿化,从而影响骨质量和强度。此外,*Runx2*可诱导*Tnfsf11*的表达从而调节破骨细胞生成[11]。

目前,*Runx2*在间充质干细胞向骨细胞系分化增殖期的作用机制研究较为深入,但对成骨细胞

成熟期基质矿化的影响研究较少。本研究探讨了miRNA调节*Runx2*在成骨细胞矿化中的作用。利用基因软件预测调控*Runx2*的miRNA，选取与*Runx2* mRNA结合能力最强的miR-372作为研究对象，通过Western blotting检测证实了miR-372对*Runx2*的负调控作用。通过ALP活性检测、矿化结节染色及半定量测定研究了miR-372调控*Runx2*对成骨细胞矿化的影响，结果显示，miR-372通过抑制*Runx2*表达明显降低ALP活性及矿化结节形成，在沉默*Runx2*后更为明显。本研究表明*Runx2*是成骨细胞矿化所必需的物质，miR-372通过下调*Runx2*抑制成骨细胞矿化。

*Runx2*在促进成骨中发挥重要的作用，可作为骨质疏松治疗的良好靶点。研究表明*Runx2*上调会加重创伤性关节炎中关节软骨的退变[12]，抑制*Runx2*的表达有利于软骨的恢复[13]。完善*Runx2*在骨细胞发育中的作用和调控机制，可以更全面地认识骨细胞系发育的生理过程及相关骨科疾病的致病机制，为药物研发和制定新的治疗方案提供思路和方法。

参考文献：

[1] CHEN HY，GHORI-JAVED FY，RASHID H，et al. Runx2 regulates endochondral ossification through control of chondrocyte proliferation and differentiation [J]. J Bone Miner Res，2014，29 (12)：2653-2665. DOI：10.1002/jbmr.2287.

[2] ST-JACQUES B，HAMMERSCHMIDT M，MCMAHON AP. Indian hedgehog signaling regulates the proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation [J]. Genes Dev，1999，13 (16)：2072-2086. DOI：10.1101/gad.13.16.2072.

[3] LONG FX，CHUNG UI，OHBA S，et al. Ihh signaling is directly required for osteoblast lineage in the endochondral skeleton [J]. Development，2004，131 (6)：1309-1318. DOI：10.1242/dev.01006.

[4] QIN X，JIANG Q，NAGANO K，et al. Runx2 is essential for the transdifferentiation of chondrocytes into osteoblasts [J]. PLoS Genet，2020，16 (11)：e1009169. DOI：10.1371/journal.pgen.1009169.

[5] TAJIK F，ALIAN F，YOUSEFI M，et al. microRNA-372 acts as a double-edged sword in human cancers [J]. Heliyon，2023，9 (5)：e15991. DOI：10.1016/j.heliyon.2023.e15991.

[6] TU HF，CHANG KW，LIN SC，et al. Aberrant miR-10b，miR-372，and miR-375 expression in cytobrush samples from patients with potentially malignant oral disorders [J]. J Dent Sci，2022，17 (2)：688-695. DOI：10.1016/j.jds.2021.07.010.

[7] MI J，WANG SS，LIU PP，et al. CUL4B upregulates runx2 to promote the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by epigenetically repressing miR-320c and miR-372/373-3p expression [J]. Front Cell Dev Biol，2022，10：921663. DOI：10.3389/fcell.2022.921663.

[8] ZHANG CY，ZHENG SG，WANG YX，et al. Novel RUNX2 mutations in Chinese cleidocranial dysplasia [J]. J Dent Res，2009，88 (9)：861-866. DOI：10.1177/0022034509342083.

[9] 周冰娜，郑文彬，胡静，等. RUNX2基因c.196C>T无义变异导致颅锁骨发育不全症一例 [J]. 中华医学遗传学杂志，2022，39 (5)：526-529. DOI：10.3760/cma.j.cn511374-20210119-00055.

[10] QIN X，JIANG Q，MIYAZAKI T，et al. Runx2 regulates cranial suture closure by inducing hedgehog，FGF，Wnt，and Pthlh signaling pathway gene expression in sutured mesenchymal cells [J]. Hum Mol Genet，2019，28 (6)：896-911. DOI：10.1093/hmg/ddy386.

[11] KOMORI T. Whole aspects of Runx2 functions in skeletal development [J]. Int J Mol Sci，2022，23 (10)：5776. DOI：10.3390/ijms23105776.

[12] CATHELINE SE，HOAK D，CHANG M，et al. Chondrocyte-specific RUNX2 overexpression accelerates post-traumatic osteoarthritis progression in adult mice [J]. J Bone Miner Res，2019，34 (9)：1676-1689. DOI：10.1002/jbmr.3737.

[13] HIRATA M，KUGIMIYA F，FUKAI A，et al. C/EBPβ and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2α as the inducer in chondrocytes [J]. Hum Mol Genet，2012，21 (5)：1111-1123. DOI：10.1093/hmg/ddr540.

（编辑　于　溪）

（上接第774页）

[10] FORBES JM，COOPER ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. Physiol Rev，2013，93 (1)：137-188. DOI：10.1152/physrev.00045.2011.

[11] WEI J，YAN T，LIANG YH. Targeting TRAF3IP2 alleviates high glucose-induced cardiomyocyte inflammation and apoptosis [J]. Drug Dev Res，2022，83 (1)：167-175. DOI：10.1002/ddr.21856.

[12] SHARMA D，BHATTACHARYA P，KALIA K，et al. Diabetic nephropathy：new insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets [J]. Diabetes Res Clin Pract，2017，128：91-108. DOI：10.1016/j.diabres.2017.04.010.

[13] ZHAO Y，HU XB，LIU YJ，et al. ROS signaling under metabolic stress：cross-talk between AMPK and AKT pathway [J]. Mol Cancer，2017，16 (1)：79. DOI：10.1186/s12943-017-0648-1.

[14] COSTA SILVA RCM，CORREA LHT. Heme oxygenase 1 in vertebrates：friend and foe [J]. Cell Biochem Biophys，2022，80 (1)：97-113. DOI：10.1007/s12013-021-01047-z.

[15] ZHENG HT，WHITMAN SA，WU W，et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. Diabetes，2011，60 (11)：3055-3066. DOI：10.2337/db11-0807.

（编辑　于　溪）