

网络出版时间:2026-01-29 17:15:16 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260129.0855.009

哮喘骨髓间充质干细胞“归巢”新途径:miR-139/Notch1轴调控巨噬细胞极化

王 坤^{1,2},方昊翔²,曹晓梅²,朱子衡³

(安徽中医药大学¹微学研究中心、²中医学院、³研究生院,合肥 230012)

摘要 目的 观察微小RNA(miR)-139/缺口受体(Notch)1轴、巨噬细胞极化在哮喘大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)归巢变化中的表达,探讨BMSCs在哮喘过程中发挥免疫调节的可能机制。方法 将30只SD雄性大鼠随机分为3组:正常对照(NC)组、模型对照(MC)组、BMSCs植入(BMSCs)组,每组10只。将有5,6-羧基荧光素二乙酸盐琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记的BMSCs自尾静脉输注至哮喘大鼠体内,流式细胞术检测BMSCs在哮喘肺组织的归巢情况。采用瑞氏-吉姆萨染色测定肺泡灌洗液炎症细胞比例变化;ELISA法检测大鼠血清巨噬细胞极化细胞因子 γ 干扰素(IFN- γ)、白介素(IL)-13、分化群(CD)80、CD206含量;实时荧光定量逆转录PCR(RT-qPCR)检测肺组织miR-139、Notch1、巨噬细胞极化标志物诱导型一氧化氮合酶(NOS)2、精氨酸酶(Arg)1及CXC趋化性细胞因子受体(CXCR)4。结果 与NC组比较,MC组大鼠血清CD80、IFN- γ 表达降低,IL-13、CD206表达升高($P < 0.01$),MC组大鼠肺组织miR-139表达降低($P < 0.01$),巨噬细胞极化标志物NOS2、Arg1及归巢标志物CXCR4 mRNA表达水平升高($P < 0.01$)。与MC组比较,BMSCs组大鼠血清IFN- γ 表达升高,IL-13、CD206表达降低($P < 0.05$)。BMSCs组大鼠肺组织miR-139、CXCR4、人基质细胞衍生因子(SDF)-1 mRNA表达水平升高,Notch1、NOS2、Arg1表达水平降低($P < 0.01$)。相关性分析显示,CXCR4与miR-139呈正相关($P < 0.05$),CXCR4与Notch1呈负相关($P < 0.05$)。SDF-1与IFN- γ 呈正相关($P < 0.05$),SDF-1与Arg1、CD206呈负相关($P < 0.05$)。结论 miR-139/Notch1轴可能通过影响哮喘巨噬细胞极化促进哮喘大鼠BMSCs归巢。

关键词 哮喘;微小RNA-139;巨噬细胞极化;骨髓间充质干细胞;Notch1;归巢

中图分类号 R 562.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2026)02-0264-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.011

哮喘是一种与免疫因素密切相关的复杂性疾病,具体致病机制至今未明。巨噬细胞在受到一定刺激后可分化为M1或M2亚型^[1]。M1细胞在辅助T细胞(helper T cell, Th)1细胞因子如 γ -干扰素(interferon gamma, IFN- γ)等刺激下诱导生成,表面高表达Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)4、分化群(cluster of differentiation, CD)80、诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)2等。M2细胞在Th2细胞因子如白介素(interleukin, IL)-4和IL-13刺激下诱导生成,表面高表达CD206、精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)^[2],而Th1/Th2平衡向Th2漂移已被证实在哮喘的气道免疫炎症中发挥重要作用^[3]。

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)具有组织修复和免疫调控等功能。在哮喘炎症过程中,BMSCs由CXC趋化性细胞因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor4, CXCR4)/人基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)轴趋化归巢至受损肺组织,并通过调节Th1/Th2失衡发挥免疫调节和修复损伤作用^[4]。这一过程受微小RNA139(microRNA139, miR-139)/缺口受体1(notch homolog 1, Notch1)轴调控^[5]。该研究基于miR-139/Notch1轴调控巨噬细胞极化观察其对哮喘大鼠BMSCs归巢的影响,旨在深入探讨BMSCs在哮喘过程中发挥免疫调节的具体机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 清洁级雄性SD大鼠36只,体质量160~220 g, (20 \pm 2) $^{\circ}$ C和12 h光照-黑暗循环条件下分笼适应性饲养1周左右。大鼠由安徽医科大学实验动物管理中心提供,动物生产许可证号:SCXK(皖)2017-001,动物伦理由安徽中医药大学动物伦

2025-11-07 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82205053);安徽省高等学校自然科学基金项目(编号:2022AH050531);优秀青年教师培育项目(编号:YQYB2024026);安徽中医药大学第一批高层次人才支持计划项目(编号:2022rcyb015)

作者简介:王 坤,女,助理研究员,通信作者,E-mail: yxwang@163.com

理委员会批准(批号:AHUCM-rats-2021131)。显微镜(日本Olympus公司,型号:CKX41);超声雾化器(上海鱼跃医疗设备股份有限公司,型号:鱼跃402B);流式细胞仪(美国BD公司,型号:FC500);荧光定量PCR仪(美国Thermo Scientific公司,型号:PIKOREAL 96)。瑞氏染色剂溶液、卵清蛋白(ovalbumin, OVA), 5,6-羧基荧光素二乙酸盐琥珀酰亚胺酯(5,6-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester, CFSE)(上海希格玛高技术有限公司,货号:45253-250ML-F、A5503-10G、21888-25MG-F);SYBR qPCR SuperMix Plus(上海近岸科技有限公司,货号:E096-01B);逆转录酶(日本TaKaRa公司,货号:RR047A);IFN- γ 、IL-13、CD80、CD206 ELISA试剂盒、胎牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、链酶蛋白酶(北京索莱宝生物科技有限公司,货号:SEKM-0031、SEKM-0046、P00473、K006619P、F8240-100、P8360)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组 将30只SD雄性大鼠,随机分为3组,每组10只,分别为正常对照(NC)组、模型对照(MC)组、BMSCs植入(BMSCs)组。

1.2.2 BMSCs分离、培养及标记 分离培养:取4周龄SD雄性大鼠6只,脱颈处死。无菌条件下,去除股骨和胫骨附着的肌肉和结缔组织。切除骨末端,暴露骨髓腔,予含2%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的磷酸缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)溶液反复冲洗髓腔,过滤,收集细胞,吹打呈单细胞悬液。悬液离心(1 000 r/min)5 min,弃上清液,重新悬浮细胞,并接种于25 cm²培养瓶(初始密度1 \times 10⁶个/mL),置于细胞培养箱培养。更换培养基3~4 d/次,观察BMSCs形态变化,待细胞融合至80%~90%,37℃条件下,加入0.25%胰蛋白酶和0.02%的乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)消化3~5 min后终止消化,1:2传代细胞。第3~5代细胞备用于后续实验。荧光染料标记:避光条件下,将50 μ g CFSE溶解于18 μ L DMSO,配成5 mmol/L的原液。取第3~5代细胞5 \times 10⁶个悬浮于2 mL 0.1% BSA内,加入2 μ L CFSE原液,置于37℃孵育10 min;加4倍体积FBS终止反应,室温孵育5 min;PBS室温洗涤3次,第2次结束后置于37℃孵育5 min,加入等量的FBS停止反应,重悬1 \times 10⁶个细胞于1 mL PBS,备用于实验。

1.2.3 哮喘模型建立 采用致敏3周和激发6周

两个阶段,形成慢性哮喘大鼠模型。于造模第0、7、14天分别予10% OVA(含10 mg OVA和100 mg氢氧化铝的无菌抗原液)1 mL致敏。自第21天起,予1% OVA雾化30 min,隔日激发1次,持续6周。NC组给予生理盐水替代以相同方法处理。

1.2.4 BMSCs在哮喘大鼠肺组织的表达 将有CFSE标记的BMSCs(1 \times 10⁶个/mL)自尾静脉输注至哮喘大鼠体内,分别在0、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120 h处死大鼠,采用流式细胞术检测CFSE标记的BMSCs在肺组织中的表达情况。

1.2.5 炎性细胞比例的测定 模型复制成功后,采用瑞氏-吉姆萨染色:用瑞氏-吉姆萨染液A溶液盖满涂片标本,染色30 s,再加入瑞氏-吉姆萨染液B溶液(溶液体积为A的2~3倍),染色1~3 min,倾去染液,蒸馏水洗净,快速烤干。显微镜镜检:先用低倍镜扫视全片,查找目标部位,再换油镜鉴定并分类计数,每组随机抽取6张片子,随机计数100个细胞,报告嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)、中性粒细胞(neutrophil, N)、单核细胞(monocyte, M)、巨噬细胞(macrophage, M Φ)百分数。

1.2.6 ELISA法检测大鼠血清巨噬细胞极化细胞因子IFN- γ 、IL-13、CD80、CD206变化 模型复制成功后,采用ELISA法检测大鼠血清中IFN- γ 、IL-13、CD80、CD206的含量。实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.7 RT-qPCR检测肺组织miR-139、Notch1、巨噬细胞极化标志物相关因子NOS2、Arg1及归巢标志物CXCR4、SDF-1 mRNA表达 模型复制成功后,取适量肺组织剪碎研磨,加入预冷的TRIzol溶液提取总RNA,采用紫外分光光度法检测RNA分子量和纯度。将确认纯度的总RNA加入反转录反应液,42℃孵育60 min合成cDNA。以cDNA作为荧光定量的模板进行扩增,严格按照SYBR Premix Ex Taq试剂盒说明书操作,将各试剂混匀,上机检测。使用2^{- $\Delta\Delta$ C_T}方法计算miR-139、Notch1、NOS2、Arg1及归巢标志物CXCR4、SDF-1的mRNA相对表达量。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计分析,结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较进行t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs在哮喘大鼠肺组织的动态变化 将由荧光染料CFSE标记后的BMSCs经尾静脉注射入哮

喘大鼠体内后,采用流式细胞术追踪不同时间节点肺组织中CFSE的荧光强度,由此判断荧光标记BMSCs在哮喘大鼠肺组织的动态变化。检测显示,12 h起始荧光强度为(5.124±1.415)%,荧光强度在肺组织的表达随时间推移呈逐渐上升趋势,至72 h表达量达到最高值(18.144±5.170)%,而后逐渐下降,于120 h达到最低点(4.266±1.128)%。表明同源异体BMSCs经尾静脉注射入哮喘大鼠体内后可向肺组织迁移。见图1。

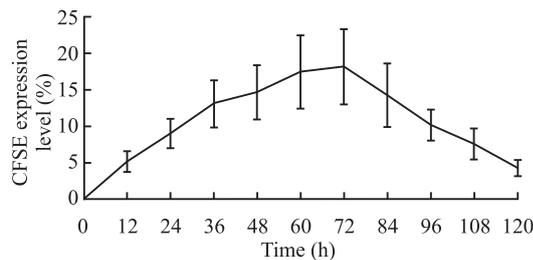


图1 CFSE标记的BMSCs在肺组织中的示踪

Fig. 1 Tracking of BMSCs tagged with CFSE in lung tissue

2.2 炎性细胞比例的测定结果 与NC组比较,MC组N、EOS、M比例升高($t=4.87、12.47、5.17$,均 $P<0.01$),MΦ比例降低($t=9.01, P<0.01$)。与MC组比较,BMSCs组N、EOS、M比例降低($t=2.51、6.56、2.14$,均 $P<0.05$),MΦ比例升高($t=5.02, P<0.01$)。说明在哮喘模型中炎性细胞表达呈现升高趋势。见图2。

2.3 大鼠血清巨噬细胞极化细胞因子 IFN-γ、CD80、IL-13、CD206变化 与NC组比较,MC组大鼠血清IFN-γ、CD80表达降低($t=5.99、t=5.10$,均 $P<0.01$),IL-13、CD206表达升高($t=8.41、t=8.75$,均 $P<0.01$)。经BMSCs注射后,与MC组比较,BMSCs组IFN-γ($t=3.13, P<0.01$)表达升高,IL-13、CD206表达降低($t=6.71、3.07$,均 $P<0.01$)。提示在哮喘

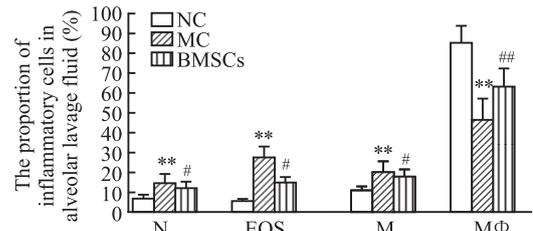


图2 肺泡灌洗液中炎性细胞计数的比较

Fig. 2 Comparison of inflammatory cell counts in alveolar lavage fluid

** $P<0.01$ vs NC group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs MC group.

模型中存在巨噬细胞极化,哮喘过程中存在Th1/Th2细胞失衡的情况。见图3。

2.4 肺组织 miR-139、Notch1、巨噬细胞极化标志物相关因子 NOS2、Arg1 及归巢标志物 CXCR4、SDF-1 mRNA 表达 与NC组比较,MC组大鼠肺组织miR-139($t=4.01, P<0.01$)表达降低,NOS2、Arg1、CXCR4、Notch1 mRNA升高($t=33.01、26.14、5.76、6.25$,均 $P<0.01$)。经BMSCs注射后,与MC组比较,BMSCs组miR-139、CXCR4、SDF-1 mRNA表达升高($t=5.32、6.10、6.35$,均 $P<0.01$),Notch1、NOS2、Arg1 mRNA降低($t=4.60、5.20、4.74$,均 $P<0.01$)。提示在哮喘中肺组织中miR-139、Notch1表达失衡时,伴随巨噬细胞极化标志物相关因子和归巢标志物基因表达出现紊乱,miR-139可能参与哮喘归巢的过程。见图4。

2.5 归巢标志物 CXCR4、SDF-1与相关指标的相关性分析 在哮喘模型中,通过对肺组织归巢标志物CXCR4、SDF-1 mRNA与miR-139、Notch1、巨噬细胞极化标志物相关因子NOS2、Arg1、IL-13、CD80相关性分析显示,CXCR4与miR-139呈正相关($P<0.05$),CXCR4与Notch1呈负相关($P<0.05$)。SDF-1与IFN-γ呈正相关($P<0.05$),SDF-1与Arg1、CD206

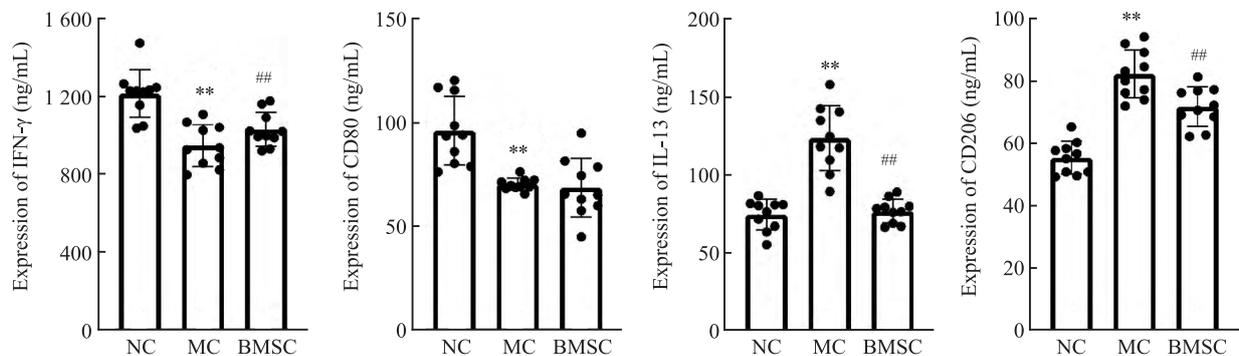


图3 各组血清巨噬细胞极化细胞因子IFN-γ、CD80、IL-13、CD206表达比较

Fig. 3 The expression of serum macrophage polarization cytokines IFN-γ, CD80, IL-13, and CD206 in each group

** $P<0.01$ vs NC group; ## $P<0.01$ vs MC group.

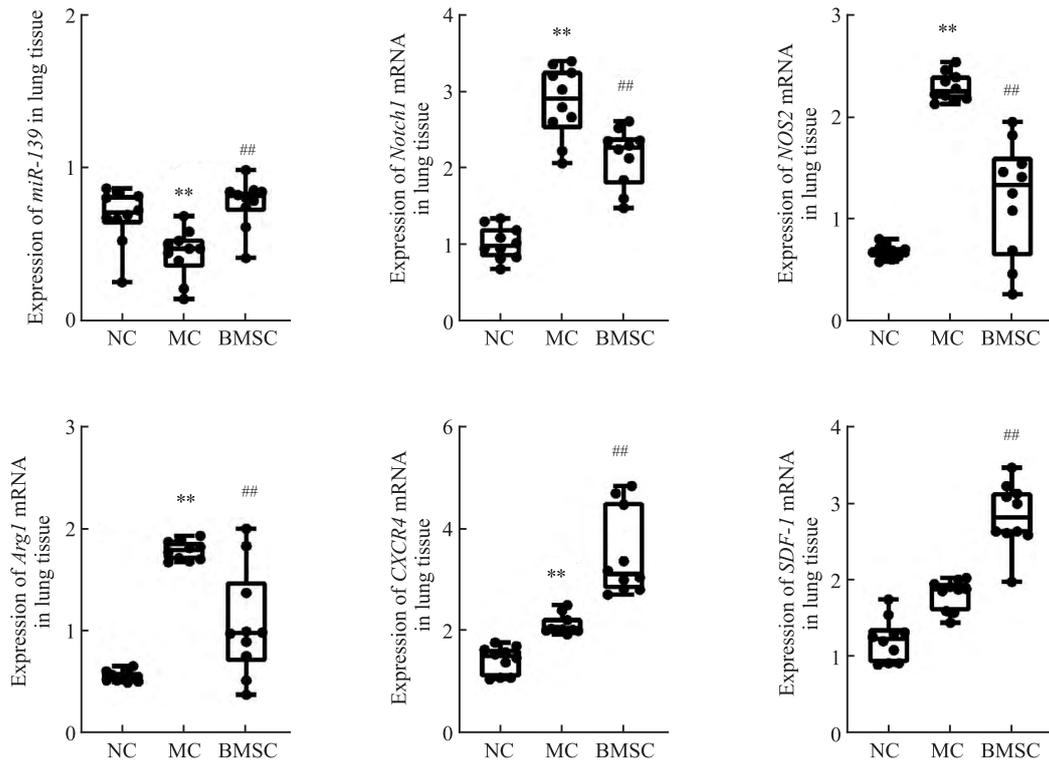


图4 肺组织 miR-139、Notch1、NOS2、Arg1 及归巢标志物 CXCR4、SDF-1 基因表达

Fig. 4 The expression of miR-139, Notch1, NOS2, Arg1, and homing markers CXCR4 and SDF-1 genes in lung tissue

**P<0. 01 vs NC group; ##P<0. 01vs MC group.

呈负相关($P < 0.05$)。见表1。

3 讨论

哮喘是由多种炎症细胞及细胞组分参与,以慢性气道炎症为特征的异质性疾病^[6]。巨噬细胞作为气道中最常见的免疫细胞类型,巨噬细胞极化已被证明是哮喘发病机制中的一个重要环节^[7]。当其受到Th1细胞因子刺激时,可向M1型巨噬细胞极化,表现为高表达CD86、CD80、TLRs4、NOS2等因子^[8]。在Th2细胞因子(IL-13、IL-4)等诱导下,又可向M2型巨噬细胞极化,表现为高表达CD163、Arg-1、CD206等,发挥免疫调节功能^[9]。在机体受到外界因素影响时,两种细胞分布和比例间的动态平衡会被打破,导致炎症反应失衡,甚至炎症因子风暴^[10]。故而,巨噬细胞极化在以慢性炎症为主要特征的哮

喘过程中发挥重要作用。

本研究结果显示,与正常组相比,模型组大鼠肺泡灌洗液中的N、EOS、M比例升高,MΦ比例下降,表明在哮喘发生过程中,巨噬细胞的数量发生变化,这可能与巨噬细胞极化有关。M1/M2型巨噬细胞间的动态平衡亦发生变化,即巨噬细胞向M2型细胞极化,M1型巨噬细胞减少,这种动态失衡进一步加剧Th2炎症反应,随着Th2促炎细胞因子的增多,嗜酸性粒细胞等炎症细胞的浸润,造成或加剧了哮喘的气道免疫炎症。BMSCs作为免疫调节剂,可通过调节哮喘过程中的Th1/Th2细胞失衡而缓解气道炎症^[11-13]。在一定条件下,趋化BMSCs沿浓度梯度向着缺血缺氧的目标组织定向迁移^[14-15]。在众多调控BMSCs的增殖、迁移等生化因子中,SDF-1起着关键作用,BMSCs表面表达的CXCR4是

表1 归巢标志物 CXCR4、SDF-1 与相关指标的相关性(r)

Tab. 1 Correlation between homing markers CXCR4, SDF-1 and related indicators (r)

Index of homing markers	Other indicators							
	miR-139	Notch1	NOS2	Arg1	IFN-γ	IL-13	CD80	CD206
CXCR4	0.655*	-0.697*	0.055	0.345	0.055	-0.103	0.394	-0.030
SDF-1	0.309	-0.467	0.042	-0.652*	0.614*	-0.418	0.055	-0.623*

* Indicates that the correlation coefficient $P < 0.05$.

SDF-1的特异性结合受体^[16]。组织处于受损或低氧缺血状态时,SDF-1的表达量可明显上调并与CXCR4结合,诱导BMSCs沿着SDF-1的浓度梯度归巢至受损组织发挥作用。本研究结果显示,将荧光标记同源异体的BMSCs植入哮喘模型大鼠体内后,其可向受损肺组织归巢,且在植入后72 h归巢率达到最高,这为其在哮喘过程发挥免疫作用提供基础。

miRNAs已被证明可以调节BMSCs的多种分化和免疫调节功能^[17]。课题组在前期研究^[18]中显示,*Notch1*作为miR-139的靶基因,二者存在结合位点,*Notch1*信号通路在miR-139诱导的细胞凋亡、迁移、侵袭等过程中发挥关键作用^[19]。且既往本课题组^[20]亦发现,采用 γ -促分泌酶抑制剂阻断*Notch1*信号通路,可促进BMSCs归巢能力。同时,*Notch1*信号通路与哮喘Th1/Th2细胞因子分化关系密切,而巨噬细胞极化的调节过程涉及Th1/Th2各种细胞因子、趋化因子、转录因子和免疫调节细胞之间复杂的相互作用,其中就包括miRNA对信号通路的调控作用^[21]。故而推测miR-139/*Notch1*对哮喘BMSCs归巢的调控可能存在巨噬细胞极化的参与。本研究相关性分析结果亦提示*CXCR4*与*miR-139*呈正相关,*CXCR4*与*Notch1*呈负相关。以上结果说明抑制*Notch1*通路可提高BMSCs归巢能力,而这一过程有miR-139的参与。miR-139可能通过影响*Notch1*信号通路间接调控*CXCR4*、SDF-1。通过miR-139抑制下游*Notch1*通路可增加BMSCs表面受体*CXCR4*水平,从而促进其归巢。本研究相关性分析结果显示,M2型巨噬细胞与BMSCs向哮喘肺组织的归巢有关。BMSCs在炎症条件下被细胞因子和免疫细胞分泌的因子激活。巨噬细胞作为参与炎症反应的重要因素,M1型巨噬细胞诱导BMSCs细胞凋亡,M2型巨噬细胞可促进BMSCs的迁移和增殖^[22]。而本次研究结果显示,MC组大鼠血清CD80、IFN- γ 表达降低,IL-13、CD206表达升高,且*SDF-1*与IFN- γ 呈正相关,*SDF-1*与*Arg1*、*CD206*呈负相关。说明巨噬细胞M1/M2动态平衡被打破,释放*Arg1*、IL-13等炎性细胞因子,参与哮喘气道炎症反应,并可能由此参与BMSCs向哮喘肺组织中的归巢。

综上所述,哮喘炎症过程中,miR-139/*Notch1*通路对BMSCs归巢的调控可能存在巨噬细胞极化的参与,这一发现有助于深入了解哮喘BMSCs归巢机制,为BMSCs免疫调节哮喘炎症提供新思路。

参考文献

- [1] He Y, Wasti B, Yuan Y, et al. Combination of androgen and estrogen improves asthma by mediating Runx3 expression[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(6): 1003-15. doi: 10.7150/ijms.91253.
- [2] Wang R, Zhang S, Liu Y, et al. The role of macrophage polarization and related key molecules in pulmonary inflammation and fibrosis induced by coal dust dynamic inhalation exposure in Sprague-Dawley rats[J]. *Cytokine*, 2024, 173: 156419. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156419.
- [3] Kim H J, Dinh D T T, Yang J, et al. High sucrose intake exacerbates airway inflammation through pathogenic Th2 and Th17 response in ovalbumin (OVA)-induced acute allergic asthma in C57BL/6 mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 124: 109504. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109504.
- [4] Peng Y Q, Deng X H, Xu Z B, et al. Mesenchymal stromal cells and their small extracellular vesicles in allergic diseases: from immunomodulation to therapy[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(10): e2149510. doi: 10.1002/eji.202149510.
- [5] Wang K, Cao X, Yang L, et al. Modulating Th1/Th2 drift in asthma-related immune inflammation by enhancing bone mesenchymal stem cell homing through targeted inhibition of the *Notch1/Jagged1* signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111713. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111713.
- [6] Peng W, Song Y, Zhu G, et al. FGF10 attenuates allergic airway inflammation in asthma by inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. *Cell Signal*, 2024, 113: 110964. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110964.
- [7] Wang S, Tian Z, Lu Y, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 4 attenuates neutrophilic airway inflammation in experimental asthma *via* repressing proinflammatory macrophage activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5): 1597-615. doi: 10.7150/ijbs.80256.
- [8] Chang C, Chen G, Wu W, et al. Exogenous IL-25 ameliorates airway neutrophilia *via* suppressing macrophage M1 polarization and the expression of IL-12 and IL-23 in asthma[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 260. doi: 10.1186/s12931-023-02557-5.
- [9] Huang X, Yu H, Zhou Y, et al. Luteolin attenuates type 2 inflammation in asthmatic mice induced by OVA by regulating IL-33/ST2- GSK3 β -M2 macrophage polarization[J]. *Mol Immunol*, 2025, 186: 1-12. doi: 10.1016/j.molimm.2025.07.010.
- [10] Zhao Y, Liu X, Liu X, et al. Salvianolic acid B exerts protective effects against A β -induced neuroinflammation through the inhibition of NLRP3 inflammasome activation and switching of M1/M2 polarization[J]. *Tissue Cell*, 2023, 85: 102260. doi: 10.1016/j.tice.2023.102260.
- [11] Fang Q, Wu W, Xiao Z, et al. Gingival-derived mesenchymal stem cells alleviate allergic asthma inflammation *via* HGF in animal models[J]. *iScience*, 2024, 27(5): 109818. doi: 10.1016/j.isci.2024.109818.
- [12] Huang S, Li Y, Zeng J, et al. Mesenchymal stem/stromal cells in asthma therapy: mechanisms and strategies for enhancement[J].

- Cell Transplant, 2023, 32: 9636897231180128. doi: 10.1177/09636897231180128.
- [13] Gholami M, Ghorban K, Sadeghi M, et al. Mesenchymal stem cells and allergic airway inflammation; a therapeutic approach to induce immunoregulatory responses [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110367. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110367.
- [14] Hu H J, Xiao X R, Li T, et al. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque [J]. World J Stem Cells, 2023, 15 (9): 931-46. doi: 10.4252/wjsc.v15.i9.931.
- [15] Ichiseki T, Shimasaki M, Ueda S, et al. Efficacy of rectal systemic administration of mesenchymal stem cells to injury sites via the CXCL12/CXCR4 axis to promote regeneration in a rabbit skeletal muscle injury model [J]. Cells, 2023, 12(13): 1729. doi: 10.3390/cells12131729.
- [16] Yang L, Xie F, Li Y, et al. ChitinN-based hydrogel loaded with bFGF and SDF-1 for inducing endogenous mesenchymal stem cells homing to improve stress urinary incontinence [J]. Carbohydr Polym, 2023, 319: 121144. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121144.
- [17] Jankowski M, Farzaneh M, Ghaedrahmati F, et al. Unveiling mesenchymal stem cells' regenerative potential in clinical applications: insights in miRNA and lncRNA implications [J]. Cells, 2023, 12(21): 2559. doi: 10.3390/cells12212559.
- [18] 朱慧志, 王 坤, 杨 磊, 等. 阳和平喘颗粒通过上调 miR-139-5p 和下调 Notch1/Hes1 通路促进哮喘大鼠 BMSCs 归巢 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(12): 1703-11. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.02.
- [18] Zhu H Z, Wang K, Yang L, et al. Yanghe Pingchuan granule promotes BMSCs homing in asthmatic rats by upregulating miR-139-5p and downregulating Notch1/Hes1 pathway [J]. J South Med Univ, 2020, 40(12): 1703-11. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.02.
- [19] Chen H B, Gong X Y, Shen W H, et al. Exosomal AC068768.1 enhances the proliferation, migration, and invasion of laryngeal squamous cell carcinoma through miR-139-5p/NOTCH1 axis [J]. Heliyon, 2024, 10 (16) : e36358. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36358.
- [20] 王 坤, 朱慧志, 杨 磊, 等. 抑制 Notch1/Jagged1 通路可促进大鼠骨髓间充质干细胞“归巢”并改善哮喘 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(10): 1464-72. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.10.04.
- [20] Wang K, Zhu H Z, Yang L, et al. Inhibition of the Notch1/Jagged1 pathway promotes homing of bone mesenchymal stem cells to improve asthma in rats [J]. J South Med Univ, 2021, 41 (10): 1464-72. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.10.04.
- [21] 陈天宇, 王 浩, 王金虹, 等. Kobophenol A 通过 Prdx6 抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 M1 型极化 [J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60 (9) : 1644-52. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.011.
- [21] Chen T Y, Wang H, Wang J H, et al. Kobophenol A inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via Prdx6 [J]. Acta Univ Med Anhui, 2025, 60 (9) : 1644-52. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.011.
- [22] Chen Z, Jin M, He H, et al. Mesenchymal stem cells and macrophages and their interactions in tendoN-bone healing [J]. J Orthop Translat, 2023, 39: 63-73. doi: 10.1016/j.jot.2022.12.005.

A new pathway for the homing of asthma bone mesenchymal stem cells: miR-139/Notch1 axis regulates macrophage polarization

Wang Kun^{1,2}, Fang Haoxiang², Cao Xiaomei², Zhu Ziheng³

(¹Huixue Center, ²College of Traditional Chinese Medicine, ³Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012)

Abstract Objective To observe the expression of miR-139/Notch1 axis and macrophage polarization in the homing changes of bone mesenchymal stem cells (BMSCs) in asthmatic rats, and to explore the possible mechanism of immune regulation by BMSCs during asthma. **Methods** 30 male SD rats were randomly divided into three groups: normal control group, model control group and BMSCs implantation group, with 10 rats in each group. BMSCs labeled with CFSE were infused into the body of asthmatic rats through the tail vein, and the homing status of BMSCs in asthmatic lung tissue was detected by flow cytometry. Changes in the proportion of inflammatory cells in alveolar lavage fluid were detected by Wright-Giemsa Stain; the levels of macrophage polarization cytokines IFN- γ , IL-13, CD80 and CD206 in rat serum were detected by ELISA; the miR-139, Notch1, NOS2, Arg1 and CXCR4 in lung tissue were detected by RT-qPCR. **Results** Compared with the NC group, the expression of serum CD80 and IFN- γ in the MC group decreased, while the expression of IL-13 and CD206 increased ($P < 0.01$). The expression of miR-139 in lung tissue of MC group rats decreased, and the expression of macrophage polarization markers NOS2, Arg1, and homing marker CXCR4 genes increased ($P < 0.01$). Compared with the MC group, the expression of

网络出版时间:2025-10-21 14:40:52 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260129.0856.011

SLC7A11在食管鳞癌组织中的表达及其介导肿瘤细胞代谢的初步探究

张华坤¹,孙梦菲²,孙琦²,周紫如¹,禹洁³,陈云昭³,崔晓宾^{1,2}

(¹石河子大学医学院病理学系,石河子 832002;²南京大学医学院附属

鼓楼医院病理科,南京 210008;³浙江省人民医院,杭州医学院附属人民医院病理科,杭州 310014)

摘要 目的 探讨溶质载体家族7成员11蛋白(SLC7A11)在食管鳞癌(ESCC)中的表达及其与临床预后之间的关系以及如何影响ESCC细胞增殖、迁移等生物学过程。方法 利用免疫组化技术分析310例ESCC和259例癌旁正常对照组织样本的SLC7A11蛋白表达。分析SLC7A11蛋白与ESCC患者的临床病理特征和预后之间的关系。使用siRNA抑制ESCC细胞系中SLC7A11基因的表达,利用CCK-8、平板克隆形成、Transwell实验探究敲低SLC7A11基因表达对ESCC细胞增殖迁移水平的影响。三磷酸腺苷(ATP)、乳酸和丙酮酸试剂盒用于检测ESCC细胞代谢水平。结果 SLC7A11蛋白表达定位于ESCC细胞的胞质,其在ESCC组织的表达水平高于癌旁正常组织($P<0.001$)。SLC7A11高表达的ESCC患者分化程度更差($P<0.01$)。Kaplan-Meier生存分析显示SLC7A11高表达的患者生存时间明显短于低表达的患者($P<0.05$)。CCK-8实验和平板克隆形成实验表明,降低SLC7A11表达能够降低肿瘤细胞的增殖能力($P<0.001$)。Transwell实验显示SLC7A11表达水平降低,肿瘤细胞迁移能力下降($P<0.001$)。SLC7A11的表达水平降低时,ESCC细胞内ATP、乳酸和丙酮酸水平也随之下降($P<0.001$),提示其与ESCC代谢相关。结论 ESCC组织中SLC7A11蛋白高表达水平较高,与患者预后不良密切相关。下调该蛋白表达显著抑制癌细胞的增殖与迁移。SLC7A11可能参与调控ESCC细胞的葡萄糖摄取、乳酸分泌和ATP代谢,从而影响ESCC的代谢微环境。

关键词 SLC7A11;ESCC;增殖;铁死亡;肿瘤微环境;葡萄糖代谢;乳酸代谢;ATP代谢

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2026)02-0270-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.012

2025-10-10 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82160542)

作者简介:张华坤,女,硕士研究生;

崔晓宾,男,副教授,博士研究生导师,通信作者,E-mail:

cuixiaobin4363@foxmail.com

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是亚洲最普遍的恶性肿瘤类型之一^[1]。铁死亡是一种涉及氧化还原平衡、线粒体活性、氨基酸和糖脂代谢等多个方面的细胞死亡机制^[2],可调节机体内氧化还原状态和改变细胞膜上的脂质过氧

IFN- γ of rats in BMSCs group increased, while the expression of IL-13 and CD206 decreased ($P<0.01$). The expression of *miR-139*, *CXCR4*, and *SDF-1* mRNA in the lung tissue of rats of BMSCs group increased, while the expression of *Notch1*, *NOS2*, and *Arg1* decreased ($P<0.01$). Correlation analysis showed that *CXCR4* was positively correlated with *miR-139* ($P<0.05$), while *CXCR4* was negatively correlated with *Notch1* ($P<0.05$). *SDF-1* and IFN- γ was a positively correlated ($P<0.05$), while *SDF-1* was negatively correlated with *Arg1* and *CD206* ($P<0.05$). **Conclusion** The miR-139/Notch1 axis can promote BMCs homing in asthmatic rats by affecting macrophage polarization in asthma.

Key words asthma; microRNA-139; macrophage polarization; bone mesenchymal stem cells; Notch1; homing

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82205053); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH050531); Excellent Young Teacher Cultivation Project (No. YQYB2024026); The First Batch of High-Level Talents Support Projects of Anhui University of Chinese Medicine (No. 2022rcyb015)

Corresponding author Wang Kun, E-mail: yxwangk@163.com