

· 基础研究 ·

## IGFBP7 促进人脐带间充质干细胞的软骨分化

洪芳玲, 杨家书, 唐雨婷, 鲍倩艺, 张 明, 金玉翠, 李凌云, 马长艳\*

南京医科大学医学遗传学系, 江苏 南京 211166

**[摘要]** 目的:探究胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)对人脐带间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)软骨分化的影响。方法:用软骨诱导培养基高密度成球培养hUC-MSCs, 诱导成软骨分化, 通过 real-time PCR 和 Western blot 检测软骨分化标志基因 Sox9 的表达, 甲苯胺蓝染色检测蛋白聚糖的表达, 以反映细胞外基质沉积情况; real-time PCR 和 Western blot 检测 IGFBP7 在 hUC-MSCs 软骨分化过程中的表达情况; 在 hUC-MSCs 中分别瞬时转染 IGFBP7 的表达质粒和 siRNA 以改变内源性 IGFBP7 表达水平, 然后成软骨诱导, 采用甲苯胺蓝染色, real-time PCR 和 Western blot 检测 IGFBP7 表达变化对于 hUC-MSCs 成软骨分化的影响。结果:在 hUC-MSCs 成软骨分化过程中, IGFBP7 mRNA 水平和蛋白水平表达均显著升高。与对照组相比, 过表达 IGFBP7 的 hUC-MSCs 经成软骨诱导后, Sox9 表达量显著升高, 甲苯胺蓝染色更深, 软骨分化能力更强。反之, 敲低 IGFBP7 表达后, hUC-MSCs 的软骨分化能力降低。结论:IGFBP7 促进人脐带间充质干细胞成软骨分化。

**[关键词]** 人脐带间充质干细胞; 软骨分化; 原代软骨细胞

**[中图分类号]** Q343

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)08-1101-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190802

## IGFBP7 promotes human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to differentiate into chondrocytes

Hong Fangling, Yang Jiashu, Tang Yuting, Bao Qianyi, Zhang Ming, Jin Yucui, Li Lingyun, Ma Changyan\*

Department of Medical Genetics, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to investigate the role and function of insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) in the chondrogenic differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs). **Methods:** Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) were cultured in high-density pellets to establish a chondrogenic differentiation model. Differences in cartilage differentiation were detected by alcian blue staining. hUC-MSCs was transfected with pCMV3-IGFBP7 or si-IGFBP7 to change the expression level of IGFBP7. The expression level of IGFBP7 was detected in chondrogenesis by real-time PCR and Western blot. The chondrogenesis-related marker gene Sox9 was determined by real-time PCR and Western blot. **Results:** IGFBP7 mRNA and protein expression significantly increased after induction of chondrogenic differentiation. The level of IGFBP7 in hUC-MSCs transfected with pCMV3-IGFBP7 was significantly increased, while the level of IGFBP7 in the si-IGFBP7 group was significantly reduced. Over-expression of IGFBP7 increased mRNA and protein level of Sox9 and promoted the differentiation of hUC-MSCs into chondrocyte. On the contrary, suppression of IGFBP7 inhibited chondrogenic differentiation. **Conclusion:** IGFBP7 was a positive regulator in the chondrogenic differentiation of hUC-MSCs.

**[Key words]** human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells; chondrogenic differentiation; primary chondrocyte

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(08): 1101-1105, 1111]

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81570804, 81872389)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: changyanmanj@163.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种全球性的、常见的退行性关节疾病,目前,全世界有超过10%的人口深受其扰,尤其多发于60岁以上的女性<sup>[1-3]</sup>。其作为一种无法治愈的慢性可致残疾病,在老年群体中

的致残率正在逐年上升。约26%的OA患者伴有严重的关节疼痛,42%的人在日常生活方面受到明显限制,生活质量大大降低<sup>[4]</sup>。

OA的致病因素多种多样,包括遗传因素、性别、年龄、超重和肥胖、创伤和关节过度使用等<sup>[5]</sup>。其病理特征是发生关节软骨的侵蚀,并伴有不同程度的滑膜组织炎症<sup>[6-7]</sup>。关节疼痛和僵硬是OA最主要的临床症状,这导致患者的日常活动能力严重受损,生活质量显著下降。目前针对OA的治疗策略主要是物理治疗和缓解疼痛,这使得非甾体类抗炎药和阿片类药物被大量使用,但随之而来的不良反应和药物依赖问题也值得被重视<sup>[8]</sup>。中晚期OA患者常被建议进行关节置换手术,但是该种治疗方法只能有限地减轻疼痛,而且部分患者无法接受良好的术后康复物理治疗,这也使疗效大打折扣<sup>[9]</sup>。近些年来,越来越多的研究者致力于研究软骨的修复与再生,以期得到更好的治疗效果<sup>[10-12]</sup>。本研究的主要目的是探究胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7,IGFBP7)在软骨分化中的调控作用,为软骨修复和OA的治疗提供新的研究思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

DMEM培养基(Gibco公司,美国);胎牛血清(Science Cell公司,澳大利亚);青霉素-链霉素溶液( $\times 100$ )、BCA蛋白浓度测定试剂盒(杭州碧云天公司);地塞米松、L-脯氨酸、抗坏血酸、丙酮酸(Sigma公司,美国);甲苯胺蓝、番红O、固绿染色剂、Fast-start Universal SYBR Green Master (ROX)(上海翊圣生物);RNAiso plus和PrimeScript<sup>TM</sup> RT Reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(TaKaRa公司,日本);Rabbit anti-Sox9 IgG、Rabbit anti-IGFBP7 IgG、Rabbit anti- $\beta$ -actin IgG(Proteintech公司,美国)。

### 1.2 方法

1.2.1 成球培养诱导人脐带间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)成软骨分化

hUC-MSCs在DMEM完全培养基中常规培养至融合度70%~80%,收集细胞至15 mL离心管,计数,  $2.5 \times 10^5$ 个/管,1 000 r/min离心5 min。弃上清,轻轻加入500  $\mu$ L软骨诱导培养基(DMEM基本培养基加入  $1 \times 10^{-7}$  mol/L地塞米松,1% ITS、50  $\mu$ mol/L维生素C、1 mmol/L丙酮酸钠,50  $\mu$ g/mL脯氨酸、20 ng/mL

TGF- $\beta$ 和100 U/mL青霉素和100  $\mu$ g/mL链霉素),注意不要吹散细胞团,置于37  $^{\circ}$ C 5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养,每3 d换1次新鲜诱导液。

### 1.2.2 Real-time PCR

分别收集软骨诱导5 d和7 d的细胞团,吸弃培养基,PBS轻洗2遍,加入适量RNAiso plus,反复吹打,使细胞充分裂解。提取总RNA后逆转录合成cDNA。以cDNA为模板,使用SYBR Green Master Mix试剂进行real-time PCR,检测目的基因的表达情况。所用引物序列如表1所示。

表1 Real-time PCR引物  
Table 1 Real-time PCR primers

引物	引物序列(5'→3')
$\beta$ -actin	F:AGATGTGATCAGCAAGCAG R:GCGCAAGTTAGGTTTTGTCA
hSox9	F:CACGGAGCAGACGCACATC R:GGCTGCACGTCGGTTTTGG
hIGFBP7	F:CGTGTGCCTGTGCAAGAGC R:TATGGAAGGACCTTGCTCGC

### 1.2.3 Western blot

分别收集成软骨诱导5 d和7 d的细胞团,吸弃培养基,PBS轻洗2遍,加入适量的含有蛋白抑制剂的蛋白裂解液,反复冻融,使细胞充分裂解。根据说明书,使用BCA蛋白浓度检测试剂盒测定蛋白浓度。每孔30  $\mu$ g蛋白经12%的SDS-PAGE凝胶电泳分离后,半干法转膜至PVDF膜。用TBST配制5%脱脂奶粉溶液封闭2 h,加入相应一抗4  $^{\circ}$ C孵育过夜。第2天用辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗室温孵育2 h,最后均匀滴加ECL发光液于膜上,室温孵育1 min后在凝胶成像仪中曝片拍照。

### 1.2.4 甲苯胺蓝染色

通过甲苯胺蓝染色检测蛋白聚糖表达以确认软骨分化过程中细胞外基质的沉积情况。将细胞团用4%多聚甲醛固定,脱水,石蜡包埋,5  $\mu$ m切片,用0.1%甲苯胺蓝染色10 min,显微镜下观察。

### 1.3 统计学方法

所有数据均采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较采用双侧Student's *t*检验,所有结果均采用GraphPad Software统计软件进行统计和绘图。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 诱导hUC-MSCs成软骨分化

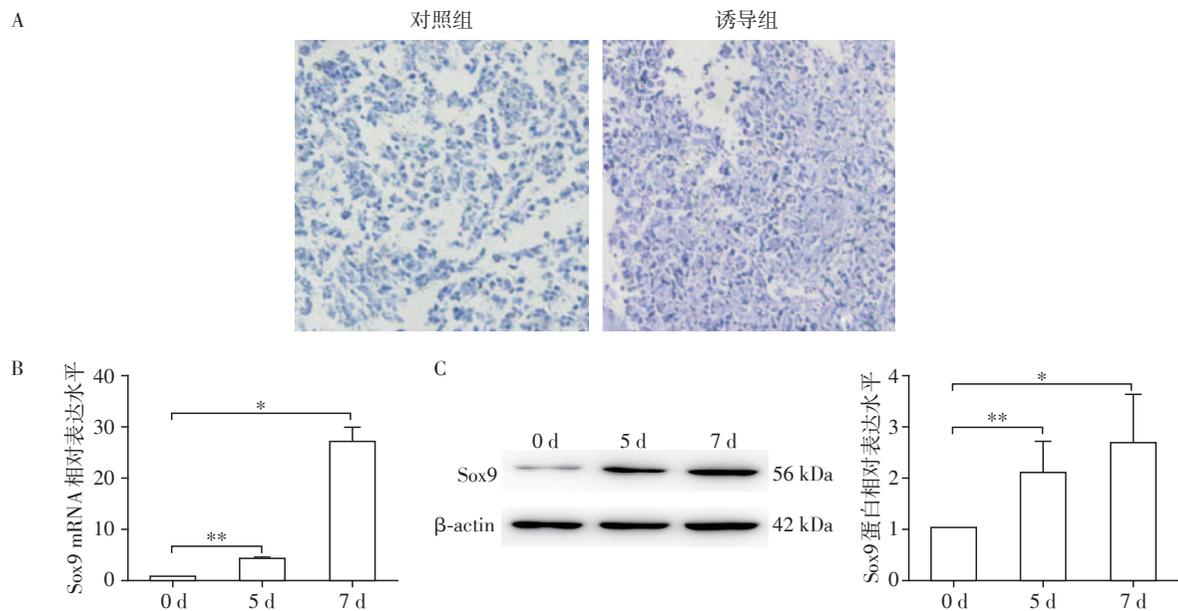
为确保后续实验结果的可靠性,建立了成熟

的软骨分化诱导体系。诱导7 d后,用甲苯胺蓝染色检测细胞外基质中蛋白聚糖的表达情况。与对照组相比,诱导组甲苯胺蓝染色更深,细胞团更致密(图1A)。同时在诱导分化过程中,与未诱导组相比,软骨分化标志基因 Sox9 在诱导5 d和7 d后,mRNA 和蛋白水平表达均显著升高(图

1B、C)。

### 2.2 IGFBP7在软骨分化过程中表达升高

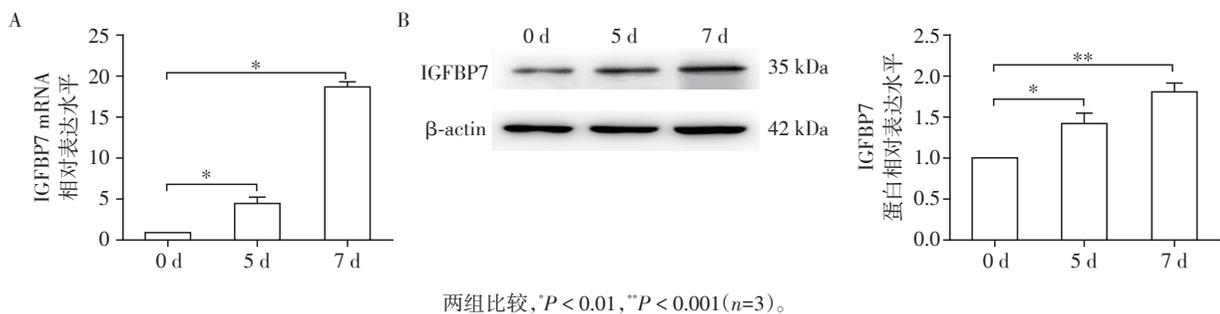
Real-time PCR 和 Western blot 检测 IGFBP7 在 hUC-MSCs 成软骨分化过程中的表达量变化。结果表明在 hUC-MSCs 成软骨分化过程中,IGFBP7 表达量在 mRNA 和蛋白水平均逐渐升高(图2)。



A: hUC-MSCs 诱导成软骨分化7 d后,甲苯胺蓝染色检测细胞外基质中蛋白聚糖表达情况( $\times 10$ );B、C:成软骨诱导0、5、7 d后,real-time PCR(B)和Western blot(C)检测 Sox9 的表达。两组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ( $n=3$ )。

图1 诱导人脐带间充质干细胞成软骨分化

Figure 1 Chondrogenic induction of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells



两组比较,\* $P < 0.01$ ,\*\* $P < 0.001$ ( $n=3$ )。

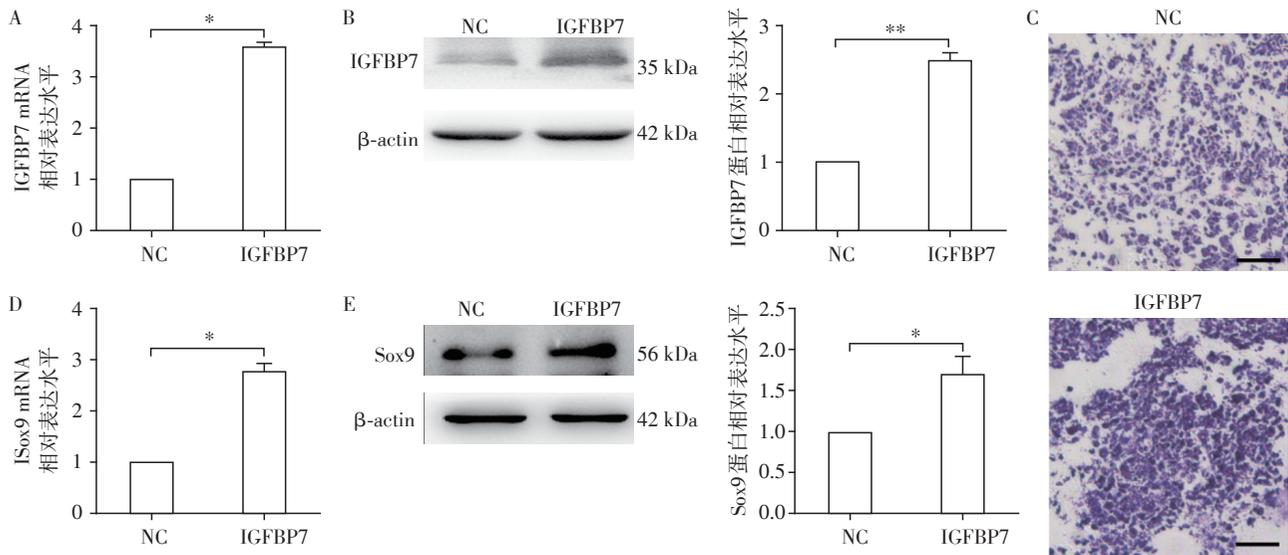
图2 real-time PCR(A)和Western blot(B)检测 IGFBP7在软骨分化过程中表达上调

Figure 2 IGFBP7 was up-regulated during chondrogenic differentiation of hUC-MSCs by real-time PCR(A) and Western blot(B)

### 2.3 过表达 IGFBP7 促进 hUC-MSCs 成软骨分化

为了进一步探究 IGFBP7 在软骨分化过程中的作用,在 hUC-MSCs 中过表达 IGFBP7,诱导7 d后,提取 RNA 和蛋白。本实验选择在 hUC-MSCs 中瞬时转染 IGFBP7 过表达质粒,以改变 hUC-MSCs 中的 IGFBP7 表达水平,real-time PCR 和 Western blot 结果确定 IGFBP7 过表达效率(图3A、B)。转染后诱导软

骨分化7 d,IGFBP7 过表达组甲苯胺蓝染色更深,表明 IGFBP7 过表达后 hUC-MSCs 向软骨分化程度更高(图3C)。同时,real-time PCR 和 Western blot 检测软骨分化标志基因 Sox9 的表达情况,结果表明 IGFBP7 过表达组中 Sox9 在 mRNA 和蛋白水平表达均显著增加(图3D、E)。以上结果说明过表达 IGFBP7 可促进 hUC-MSCs 成软骨分化,提高软骨分化能力。



A、B:在hUC-MSCs中转染IGFBP7过表达质粒,48 h后 real-time PCR(A)和 Western blot(B)检测IGFBP7的表达;C:甲苯胺蓝染色检测细胞外基质中蛋白聚糖表达情况(×10);D、E:real-time PCR(D)和 Western blot(E)检测Sox9的表达。两组比较,\* $P < 0.01$ ,\*\* $P < 0.001$ ( $n=3$ )。

图3 过表达IGFBP7促进人脐带间充质干细胞成软骨分化

Figure 3 Up-regulation of IGFBP7 promoted the chondrogenic differentiation of hUC-MSCs

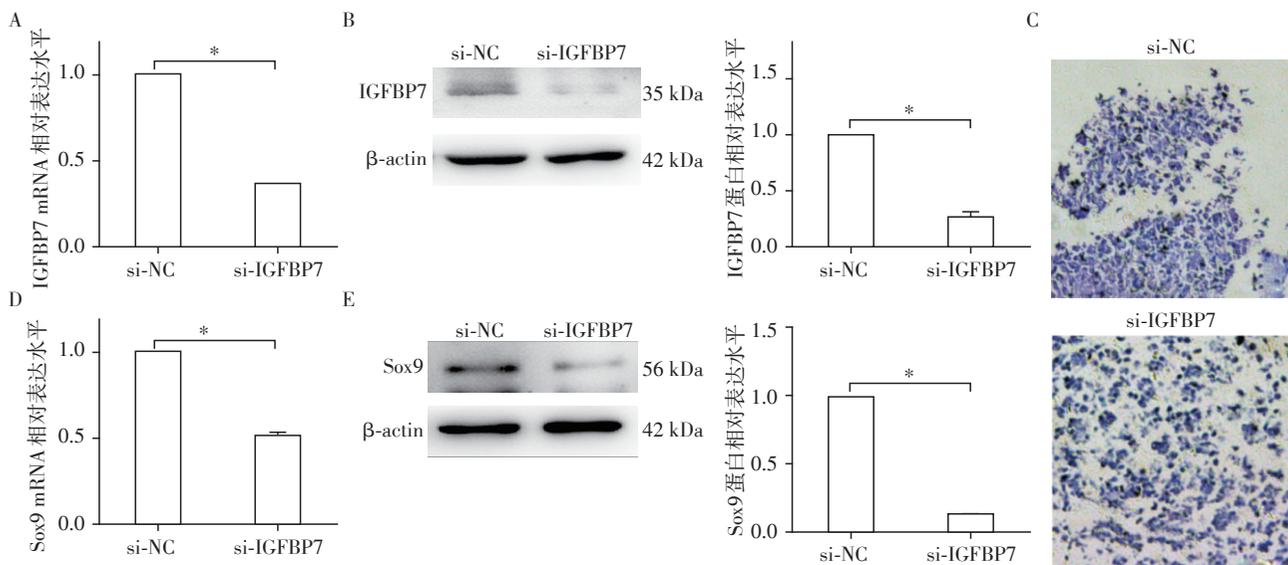
#### 2.4 敲低IGFBP7表达抑制hUC-MSCs成软骨分化

在hUC-MSCs中转染IGFBP7的siRNA干扰其表达,48 h后 real-time PCR和 Western blot检测IGFBP7敲低效率,结果表明转染siRNA后,IGFBP7在mRNA和蛋白水平表达量均显著降低(图4A、B)。转染siRNA后诱导软骨分化7 d,IGFBP7敲低组甲苯胺蓝染色较浅,细胞团松散(图4C)。同时,real-time PCR和 Western blot结果表明,软骨分化标

志基因Sox9在mRNA和蛋白水平表达均有所降低(图4D、E)。以上结果说明IGFBP7表达受到抑制会抑制hUC-MSCs成软骨分化。

#### 3 讨论

OA作为当今难治疾病之一,最主要的病理过程就是关节软骨细胞外基质过度降解,软骨组织结构被破坏。当关节软骨受到损伤时,由于其特殊的



A、B:在hUC-MSCs中转染si-IGFBP7,48 h后 real-time PCR(A)和 Western blot(B)检测IGFBP7的表达;C:甲苯胺蓝染色检测蛋白聚糖表达情况(×10);D、E:real-time PCR(D)和 Western blot(E)检测Sox9的表达。两组比较,\* $P < 0.001$ ( $n=3$ )。

图4 敲低IGFBP7抑制人脐带间充质干细胞成软骨分化

Figure 4 Down-regulation of IGFBP7 inhibited the chondrogenic differentiation of hUC-MSCs

生理结构,既无血管和神经组织包被,又没有淋巴管提供营养<sup>[13]</sup>,且软骨组织中唯一的细胞类型——软骨细胞是终末未分化细胞,增殖能力极弱,且缺乏再生能力,所以大部分软骨损伤都难以自我修复<sup>[14-15]</sup>,这些特性让OA的治疗成为临床上的难题。目前的研究热点逐渐集中于软骨组织的再生疗法。其中利用基因手段促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向软骨细胞分化是最具前景的治疗方案<sup>[16]</sup>。

MSCs作为干细胞家族的重要成员,具有免疫调控、自我更新和多向分化潜能<sup>[17]</sup>。随着科学技术的发展,干细胞治疗技术逐渐为许多尚无良好治疗手段的疾病提供了新的治疗方向,是当前医学研究与应用的热点。hUC-MSCs来源于新生儿脐带,具备MSC多向分化和自我增殖的能力。同其他来源的间充质干细胞相比,如骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)和脂肪间充质干细胞(adipose tissue-derived stromal cells, ADSC),hUC-MSCs因来源无创(源于生产后废弃的脐带)、供体不受额外损伤、无免疫原性等优点,故不会引起免疫排斥反应、无社会伦理问题<sup>[18]</sup>。且hUC-MSCs较其他干细胞而言,增殖能力更强,体外诱导分化成功率更高,因此更具有临床应用价值。

IGFBP7是一种分泌型糖蛋白,在机体内广泛表达,可以与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)结合,正向或负向调节IGF信号通路,也可独立发挥功能,参与调控细胞的生长分化、增殖和凋亡以及组织重塑等重要生理过程<sup>[19-20]</sup>。正常情况下,IGFBP7在尿液、血液、肾脏等组织中低表达,当发生炎症时,在细胞内会被诱导大量表达<sup>[21]</sup>。Wang等<sup>[22]</sup>研究结果表明,急性肾损伤患者尿液中和LPS诱导炎症的HK-2细胞中IGFBP7水平显著升高,IGFBP7沉默会抑制ERK1/2信号通路的激活,抑制LPS诱发的细胞凋亡和细胞周期阻滞。还有研究报道IGFBP7可能对多发性骨髓瘤中的骨科疾病具有保护作用<sup>[23]</sup>。IGFBP7在BMSCs成骨分化过程中激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进成骨分化。但是在软骨分化和骨关节炎的发生机制方面,迄今未见关于IGFBP7的研究。

在本研究中,为了检测软骨分化过程中IGFBP7的表达变化情况,对hUC-MSCs进行诱导软骨分化5 d和7 d,结果表明,IGFBP7在软骨分化过程中表达逐渐增加。因此推测IGFBP7参与调控软骨分化的过程。为了进一步探究IGFBP7在软骨分化中的

作用,在hUC-MSCs中过表达和敲低IGFBP7表达,同等条件下诱导转染后细胞成软骨分化,7 d后检测相关指标。结果表明IGFBP7高表达组的甲苯胺蓝染色更深,软骨分化标志基因Sox9表达量更高,促进hUC-MSCs向软骨分化;反之,IGFBP7敲低组甲苯胺蓝染色浅,Sox9表达显著降低,软骨分化受到抑制。

综上所述,IGFBP7在hUC-MSCs软骨分化过程中表达逐渐上升并发挥重要功能,可促进hUC-MSCs成软骨分化。本研究表明,IGFBP7可作为调控hUC-MSCs软骨分化的潜在靶点,值得进一步研究和确认,这对于软骨再生和软骨发育相关疾病的治疗和预防有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] Li YS, Luo W, Zhu SA, et al. T cells in osteoarthritis: Alterations and beyond[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:356
- [2] Dai J, Yu D, Wang Y, et al. Kdm6b regulates cartilage development and homeostasis through anabolic metabolism [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7): 1295-1303
- [3] Ham O, Lee CY, Kim R, et al. Therapeutic potential of differentiated mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 14961-14978
- [4] Wang A, Leong DJ, Cardoso L, et al. Nutraceuticals and osteoarthritis pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 167-179
- [5] Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - epidemiology, nutritional aspects and environmental factors [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(11): 1097-1104
- [6] Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1825-1834
- [7] Brown C, Fisher J, Ingham E. Biological effects of clinically relevant wear particles from metal-on-metal hip prostheses[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2006, 220(2): 355-369
- [8] 李艳敏,郑晓龙,江东彬,等. 应用SF-36量表评估中轴型SpA患者非甾体抗炎药治疗后生活质量变化[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7): 1062-1067
- [9] Vonk LA, Kragten AH, Dhert WJ, et al. Overexpression of hsa-miR-148a promotes cartilage production and inhibits cartilage degradation by osteoarthritic chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(1): 145-153
- [10] Shen PF, Wang B, Qu YX, et al. MicroRNA-23c inhibits articular cartilage damage recovery by regulating MSCs differentiation to chondrocytes via reducing FGF2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 941-948

(下转第1111页)

- HSD1 in the myocardium[J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58: R1-R13
- [9] Seckl JR. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4: 597-602
- [10] Wang L, Liu J, Zhang A, et al. BVT.2733, a selective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, attenuates obesity and inflammation in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e40056
- [11] Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders?[J]. *Metabolism*, 2013, 62(1): 21-33
- [12] Yu J, Kong X, Liu J, et al. Expression profiling of PPAR $\gamma$ -regulated microRNAs in human subcutaneous and visceral adipogenesis in both genders[J]. *Endocrinology*, 2014, 155: 2155-2165
- [13] Santaolalla R, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 124-129
- [14] Cima I, Corazza N, Dick B, et al. Intestinal epithelial cells synthesize glucocorticoids and regulate T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2004, 200: 1635-1646
- [15] Mueller M, Atanasov A, Cima I, et al. Differential regulation of glucocorticoid synthesis in murine intestinal epithelial versus adrenocortical cell lines[J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 1445-1453
- [16] 祁寒梅,吴琳,王龙,等.小鼠11 $\beta$ -HSD1基因过表达的前成骨细胞系的建立[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(5): 626-630
- [17] Randall MJ, Kostin SF, Burgess EJ, et al. Anti-inflammatory effects of levalbuterol-induced 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in airway epithelial cells[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2014, 5: 236
- [收稿日期] 2018-12-17

(上接第 1105 页)

- [11] Yang Y, Lei H, Wang B. Effect of the PTHrP(1-34) analog abaloparatide on inducing chondrogenesis involves inhibition of intracellular reactive oxygen species production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(4): 960-965
- [12] Steinbusch MMF, Caron MMJ, Surtel DAM, et al. The anti-viral protein viperin regulates chondrogenic differentiation via CXCL10 protein secretion[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(13): 5121-5136
- [13] 刘浩,陆征峰,杨凯,等.脂肪间充质干细胞中Noggin下调能够促进GDF5的表达[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9): 1181-1186
- [14] 吴伟,焦俊玥,李慧,等.运动对软骨代谢影响的研究进展[J].*中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(10): 1384-1389
- [15] Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(3): 648-657
- [16] Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration[J]. *Methods*, 2016, 99(1): 69-80
- [17] 田义超,周端鹏,崔艳君,等.人脐带间充质干细胞的安  
全性毒理学评价[J].*中国新药杂志*, 2019, 28(2): 159-163
- [18] 杨旭芳,冯华,杨云芳,等.人脐带血来源间充质干细胞的成脂分化[J].*全科口腔医学电子杂志*, 2019, 6(1): 146-147
- [19] Wu SG, Chang TH, Tsai MF, et al. IGFBP7 drives resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition in lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1): 36
- [20] Cai X, Wang L, Wang X, et al. Silence of IGFBP7 suppresses apoptosis and epithelial mesenchymal transformation of high glucose induced - podocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1095-1102
- [21] 袁剑峰,张翠芳,苏振宏.胰岛素样生长因子结合蛋白7在肝硬化患者急性肾损伤时的诊断价值[J].*皖南医学院学报*, 2018, 37(3): 233-236
- [22] Wang X, Ma T, Wan X, et al. IGFBP7 regulates sepsis-induced acute kidney injury through ERK1/2 signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2018, doi: 10.1002/jcb.28035. [Epub ahead of print]
- [22] Bolonsky A, Hose D, Schreder M, et al. Insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) expression is linked to poor prognosis but may protect from bone disease in multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 10
- [收稿日期] 2019-03-17