基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003986

2,3,7,8-四氯二苯并二噁英通过miR-214-3p抑制间充质细胞的增殖和迁移导致腭裂的形成

董小波，陈　强，杜皓娟，邱　林
（重庆医科大学附属儿童医院烧伤整形外科，重庆　400014）

【摘　要】**目的**：探讨 miRNA-214-3p 在 2,3,7,8-四氯二苯并-对噁英（2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin，TCDD）导致的腭裂中的作用。**方法**：用 64 μg/kg TCDD 对 C57 孕鼠灌胃，获得腭裂模型。利用 miRNA 测序和实时荧光定量聚合酶链反应（quantitative real-time polymerase chain reaction，qRT-PCR）检测腭间充质细胞（mouse embryonic palatal mesenchymal，MEPM）中 miR-214-3p 表达。通过 CCK8、5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷（5-ethynyl-2'-deoxyuridine，EdU）、Transwell 以及划痕实验评估 TCDD 通过 miRNA-214-3p 对 MEPM 增殖和迁移的影响。**结果**：怀孕 10.5 d 的 C57 小鼠暴露于 TCDD（64 μg/kg）后，实验组共有 32 只胎鼠出现腭裂（32/32），腭裂发生率达到 100%。而对照组则没有出现任何腭裂（0/28）。在 TCDD 干预组中，miR-214-3p、miR-296-5p 和 miR-33-5p 等 miRNA 的表达呈现明显上调，而 miR-92a-3p、miR-126a-3p 和 miR-411-5p 等 miRNA 的表达则明显下调。qRT-PCR 验证了 miR-214-3p 的表达差异明显。同时，miR-214-3p 抑制剂能部分恢复被 TCDD 干预的 MEPM 的增殖和迁移能力。**结论**：TCDD 通过 miR-214-3p 抑制了 MEPM 的增殖和迁移。miR-214-3p 在 TCDD 诱导的小鼠裂中可能起着关键作用。

【关键词】miRNA-214-3p；间充质细胞；腭裂；2,3,7,8-四氯二苯并-对噁英
【中图分类号】R622.9；R726.2　　【文献标志码】A

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces cleft palate through miR-214-3p suppressing mesenchymal cell proliferation and migration

Dong Xiaobo，Chen Qiang，Du Haojuan，Qiu Lin
（*Department of Burn and Plastic Surgery，Children's Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To investigate the role of miRNA（miR）-214-3p in a cleft palate induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin（TCDD）. ***Methods***：We established a cleft palate model by intragastrically administering TCDD（64 μg/kg）to pregnant C57 mice. The expression of miR-214-3p in mouse embryonic palatal mesenchymal（MEPM）cells was measured by miRNA sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction（qRT-PCR）. We examined the effects of TCDD via miR-214-3p on the proliferation and migration of MEPM cells by using Cell Counting Kit-8，5-ethynyl-2'-deoxyuridine assay，transwell assay，and wound healing assay. ***Results***：Exposing C57 mice at 10.5 days of gestation to TCDD（64 μg/kg），32 of 32 fetuses（100%）in the experimental group developed a cleft palate. No cleft palate occurred in the control group（0/28）. The TCDD group showed significantly up-regulated expression of miR-214-3p，miR-296-5p，and miR-33-5p and significantly down-regulated expression of miR-92a-3p，miR-126a-3p，and miR-411-5p. The qRT-PCR results verified miR-214-3p as significantly differentially expressed. The miR-214-3p inhibitor partially restored the proliferation and migration abilities of MEPM cells exposed to TCDD. ***Conclusions***：TCDD can suppress the proliferation and migration of MEPM cells through miR-214-3p，indicating that miR-214-3p may play a crucial role in TCDD-induced cleft palate in mice.

【**Key words**】miRNA-214-3p；mesenchymal cell；cleft palate；2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

腭裂（cleft palate，CP）是全球第二大最常见的先天性残疾，大约每 700 个活产婴儿中就有 1 人患有此病[1]。腭裂是由于腭部发育不良引起的，其病因涉及各种遗传和环境因素及其相互之间的作用[2-3]。CP 会严重影响生活质量，会导致语言障碍、喂养障碍、频繁的耳部感染和听力障碍。腭组织主要由腭间充质细胞（mouse embryonic palatal mesenchymal，MEPM）和上皮细胞构成，而上皮细胞在腭

作者介绍：董小波，Email：dongxiaobo8023@163.com，研究方向：先天性唇腭裂的发病机制。
通信作者：邱　林，Email：qiulin118@126.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251117.1657.010　2025-11-18

形成过程中经历间充质转化，最终转变为MEPM。在发育初期，MEPM构成腭突的主体，它们的增殖、分化和凋亡贯穿整个发育过程。在双侧腭突发育的关键阶段，MEPM通过增殖增加腭突的体积，使腭突迅速增大，从而在预定的时间内隆起以及水平横向生长和接触形成完整的上腭。

2，3，7，8-四氯二苯并-对噁英（2，3，7，8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin，TCDD）是一种剧毒化学品和危险的环境污染物，可导致解剖畸形和发育疾病[4-5]。同时也会破坏排卵，降低生育能力。以往的研究表明，TCDD是导致腭裂的致畸因素之一，并且有很高的发病率[6]。继发性腭裂的形成是1个时间上协调的过程。在胚胎第13.5~15.5天，双侧腭骨架下降[3]，然后迅速升高到舌上方的水平位置[7]。两侧的内侧边缘上皮包围着间质，并相继相互接触，形成内侧上皮缝，从而形成次腭。关于发生在细胞水平上的腭裂，有几种假说，包括间质无法升高或内侧边缘上皮无法融合[8]。目前这一过程的分子机制尚未完全阐明。

MicroRNA是长度约为20~22个核苷酸的短核糖核酸分子，通过在转录后水平调节基因表达，在发育过程和疾病发病机制中发挥着关键作用[9-11]。颅面的大部分细胞是颅神经嵴细胞。细胞中2种重要的酶即Dicer和Drosha负责miRNA的成熟[12-13]，当颅神经嵴细胞中的Dicer明确缺失时，小鼠会表现出严重的颅面异常，包括腭裂发育[14-17]。

在这项研究中，通过测序分析，本研究发现miR-214-3p在TCDD组中明显升高。先前的研究也发现miR-214-3p在调节细胞增殖和迁移方面起着重要的作用[18]。同时miR-214-3p也与癌症和骨关节炎等多种疾病的发病机理有关[19-21]。然而，miR-214-3p在腭裂发育过程中的潜在作用仍不清楚。在这项研究中，目的是阐明miR-214-3p在调节MEPM增殖和迁移中的作用，并研究它在TCDD诱导的小鼠腭裂中的潜在作用。对其在腭裂形成中的潜在病理生理机制深入研究或许能为明确腭裂的发生提供新的思路。并有助于开发诊断和治疗策略。

1 材料与方法

1.1 动物模型和细胞

经重庆医科大学附属儿童医院批准，从重庆医科大学动物中心[许可证号：SCXK（渝）2018-003]购买了C57BL/6小鼠。这些小鼠在重庆医科大学附属儿童医院动物饲养中心[恒温（22±2）℃，相对湿度（50±5）%，12 h光暗循环]饲养并繁殖。从C57BL/6小鼠妊娠14 d胚胎的腭组织中分离出原始MEPM，并在DMEM/F12（1∶1）基础（1X）培养基（Gibco，美国）和10%的胎牛血清（FBS，中国四季青）中培养[22]。所有实验均按照《实验动物中心实验动物护理和使用指南》进行。

按照随机数字表将怀孕小鼠随机分为2组，TCDD实验组和玉米油对照组。雌雄C57小鼠按3∶1比例合笼，在合笼后第10天当天上午8:00左右称重，体质量增加大于或等于2.0 g的为正式妊娠，实验组和对照组各20只。根据妊娠小鼠的体重，按剂量64 μg/kg将所需的TCDD溶于0.2 mL的玉米油中，通过口腔给妊娠小鼠灌胃。对照组则给予相同剂量的玉米油。

本项研究已获得重庆医科大学附属儿童医院伦理评审委员会的批准（编号：035/2014）。

1.2 miRNA提取、测序和定量实时PCR（quantitative real-time polymerase chain reaction，qRT-PCR）

用miRNeasy血清/血浆试剂盒（Qiagen#217184）提取miRNA，通过PCR纯化和富集，建立cDNA文库。使用QubitTM 3.0荧光仪（赛默飞世尔，美国）对文库进行量化，并使用Agilent Technologies 2100生物分析仪（安捷伦科技，美国）进行验证。使用miRCURY LNA RT Kit（339340，Qiagen，美国）进行反转录，然后在ABI BIO-RAD系统上使用miRCURY LNA miRNA PCR Starter Kit（339320，Qiagen，美国）进行qRT-PCR分析。qRT-PCR反应首先在95 ℃预变性2 min，然后进行40个扩增循环，包括95 ℃变性10 s，退火和延伸60 s。miR-103a-3p作为内参对miRNA的表达水平进行归一化，并采用$2^{-\Delta\Delta CT}$法进行计算[23]。qRT-PCR使用的引物包括mmu-miR-214-3p的ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU和mmu-miR-103a-3p的AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA。

1.3 CCK-8、EdU实验检测细胞增殖能力

将MEPM细胞以每孔1×10^4个的密度培养在96孔板（美国康宁公司）中，并置于37 ℃和5% CO_2的培养箱中。每个样品设6个重复，外孔加入100 μL PBS。分别在24、48、72和96 h这几个时间点加入10 μL的CCK-8试剂至96孔板中。将孔板放回孵箱中继续孵育2 h，并使用酶标仪检测450 nm处吸光度（absorbance A）值。以每孔5×10^4个细胞的密度将细胞接种到24孔板中，并进行培养至细胞完全融合。除去培养基，在每个孔中加入1 mL 1×EdU试剂，将其培养2 h，使用1 mL 4%多聚甲醛在室温下固定细胞15 min，每孔加入1 mL 0.3% Triton X-100处理10 min，并在室温下加入100 μL Click反应液进行孵育30 min。进行DAPI染色以观察细胞核，并使用共聚焦显微镜拍摄图像。

1.4 Transwell、划痕实验检测细胞迁移能力

将MEPM细胞培养至培养皿的80%。用200 μL移液枪

头在细胞上划出一道垂直的划痕，并确保划痕内没有细胞残留。用PBS冲洗细胞，去除碎片，并加入无血清培养基。使用显微镜拍摄划痕图像，分别拍摄0 h和24 h的图像，并用Image J软件分析细胞迁移情况。对处理过胰蛋白酶的细胞进行计数，将2×10^4个细胞种入Transwell小室的上腔，并加入200 μL无血清培养基，同时在下腔加入含10%FBS的培养基。细胞在37 ℃和5%CO_2条件下培养24 h。使用4%多聚甲醛固定细胞并用结晶紫染色。拍摄染色结果，并用Image J软件分析迁移细胞的数量。

1.5 统计学方法

每次实验至少进行3次。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。组间比较采用独立样本t检验。数据使用SPSS 25.0软件进行统计分析比较，示意图设计使用GraphPad Prism 8.0软件。检验水准α=0.05

2 结 果

2.1 TCDD抑制MEPM细胞的增殖和迁移

EdU检测结果表明（图1A），当暴露于100 nmol/L TCDD时，MEPM的增殖与对照组相比在0~24 h内受到显著抑制。Transwell和划痕实验用来评估TCDD对细胞迁移能力的影响（图1B和1C）。暴露于100 nmol/L TCDD 24 h后，MEPM的迁移能力比对照组降低（P=0.007）。如图1所示，研究结果表明，MEPM的增殖和迁移能力在TCDD干预后有所下降。

2.2 腭裂模型和MEPM miRNA测序与验证

在第10.5天将小鼠胚胎暴露于64 μg/kg的TCDD剂量中[22,24-25]。到胚胎第16.5天（E16.5），对照组和TCDD处理组胚胎的腭骨结构明显不同，如图2A和B所示。实验组胎鼠腭裂发生率为100%，对照组为0%。此外，在观察对照组和TCDD处理组之间的HE染色图像时也发现了明显差异，如图2C和D所示。对照组和TCDD处理组的结果对比显示，TCDD干预在腭裂的形成过程中起着关键作用。

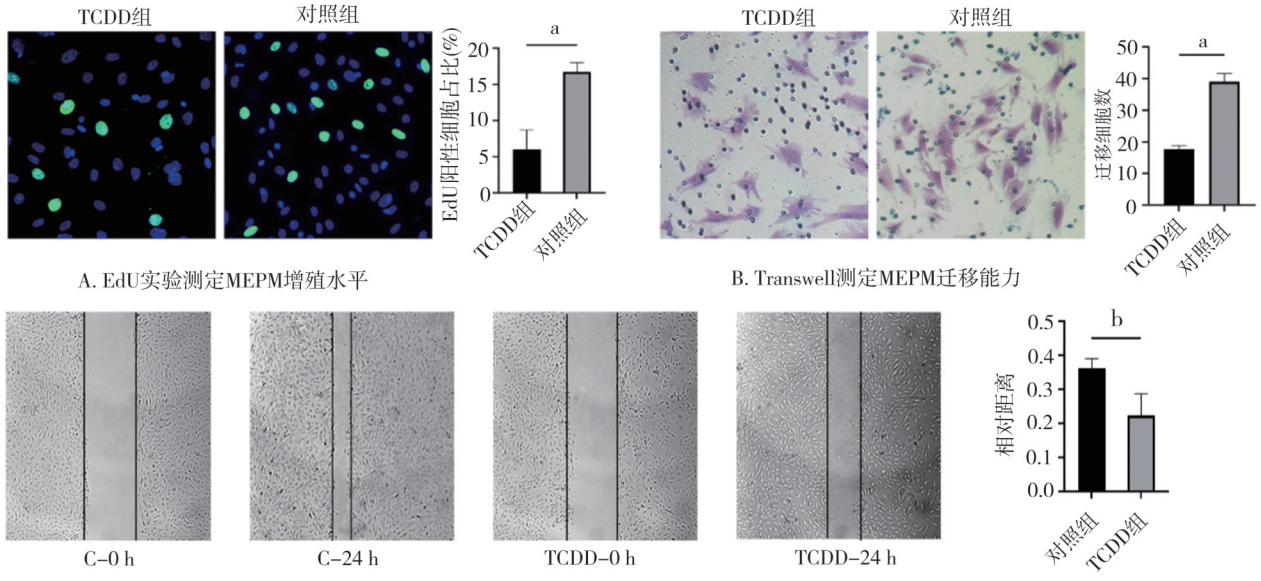
为了确定TCDD处理组和对照组中不同的miRNA图谱，本研究对6个样本进行了全面的miRNA测序，其中3个样本来自TCDD处理组，3个样本来自对照组。通过测序发现2组之间有10个关键miRNA的表达存在显著差异（图2E）。用qRT-PCR验证了miRNA的表达差异（图2F）。结果显示在TCDD处理组和对照组之间，miR-214-3p的表达表现出显著且持续的差异（P=0.004）。这或许表明miR-214-3p在腭裂形成的复杂过程中起着潜在的miRNA作用。

2.3 miR-214-3p过表达对细胞增殖和迁移的影响

为了明确过表达miR-214-3p是否会影响细胞增殖和迁移，使用miR-214-3p模拟物进行了细胞增殖和迁移试验（图3A和3B）。在MEPM细胞中，观察到miR-214-3p对细胞增殖和迁移与对照组相比有明显的抑制作用（P=0.004）。

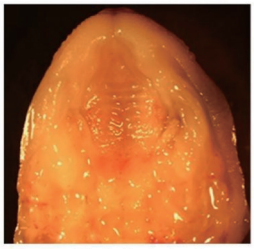
2.4 抑制miR-214-3p部分修复TCDD降低的细胞行为

为了评估miR-214-3p在TCDD诱导的细胞增殖和迁移异常中的功能意义，用miR-214-3p抑制剂和TCDD处理MEPM细胞。用CCK-8、EdU实验检测细胞增殖能力（图4A，B），Transwell实验检测细胞迁移能力（图4C）。实验结果表明，miR-214-3p抑制剂与TCDD同时干预细胞时，可部分恢复MEPM细胞的生长和迁移（P=0.006）。miR-214-3p抑制剂对图1中概述的生物活性具有抑制作用。这表明TCDD通过调节MEPM细胞中miR-214-3p基因的表达，抑制了MEPM细胞的增殖。

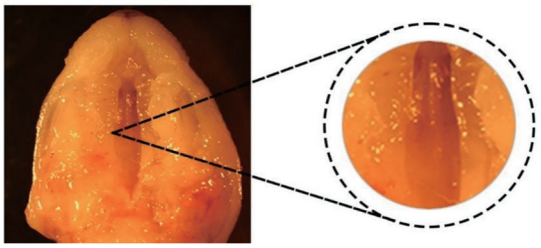


注：a，P<0.001；b，P<0.01

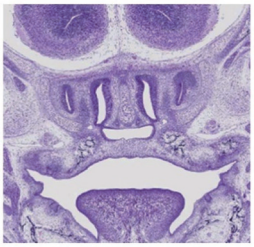
图1 TCDD对MEPM细胞增殖和迁移的影响



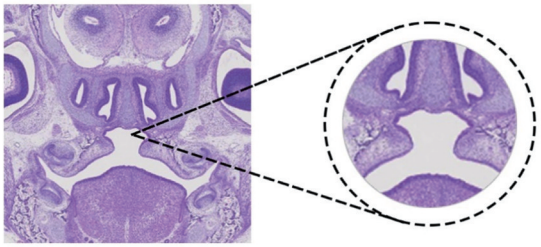
A. 腭裂膜型对照组



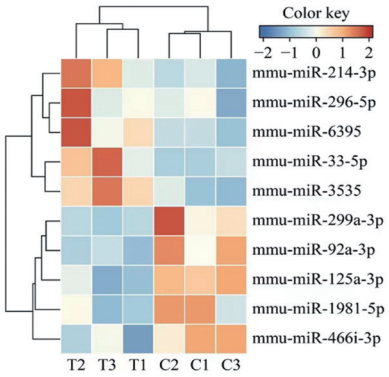
B. 64 μg/kg TCDD 对C57孕鼠灌胃，获得腭裂模型



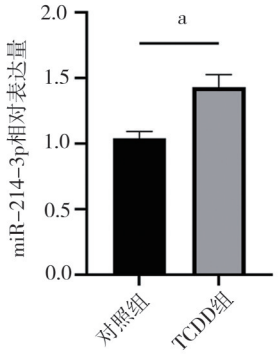
C. 对照组腭突HE染色结果



D. 腭裂模型HE染色结果



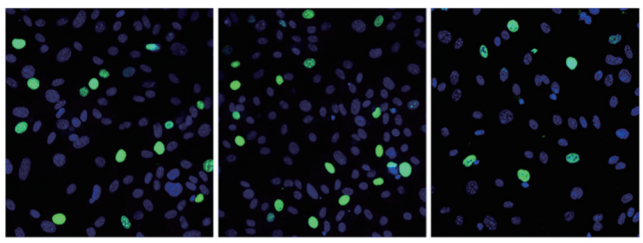
E. miRNA 测序结果



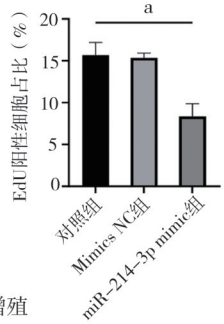
F. qRT-PCR验证差异表达miR-214-3P

注：a，$P<0.01$

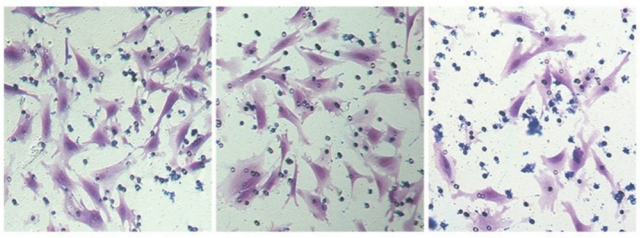
图2　TCDD构建腭裂模型和miRNA测序验证



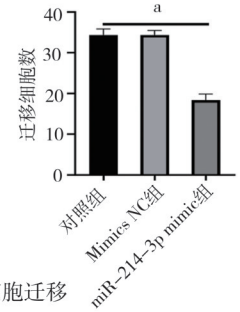
对照组　　Mimics NC组　　miR-214-3p mimic组



A. miRNA 模拟物处理原代 MEPM 细胞，EdU实验检测细胞增殖



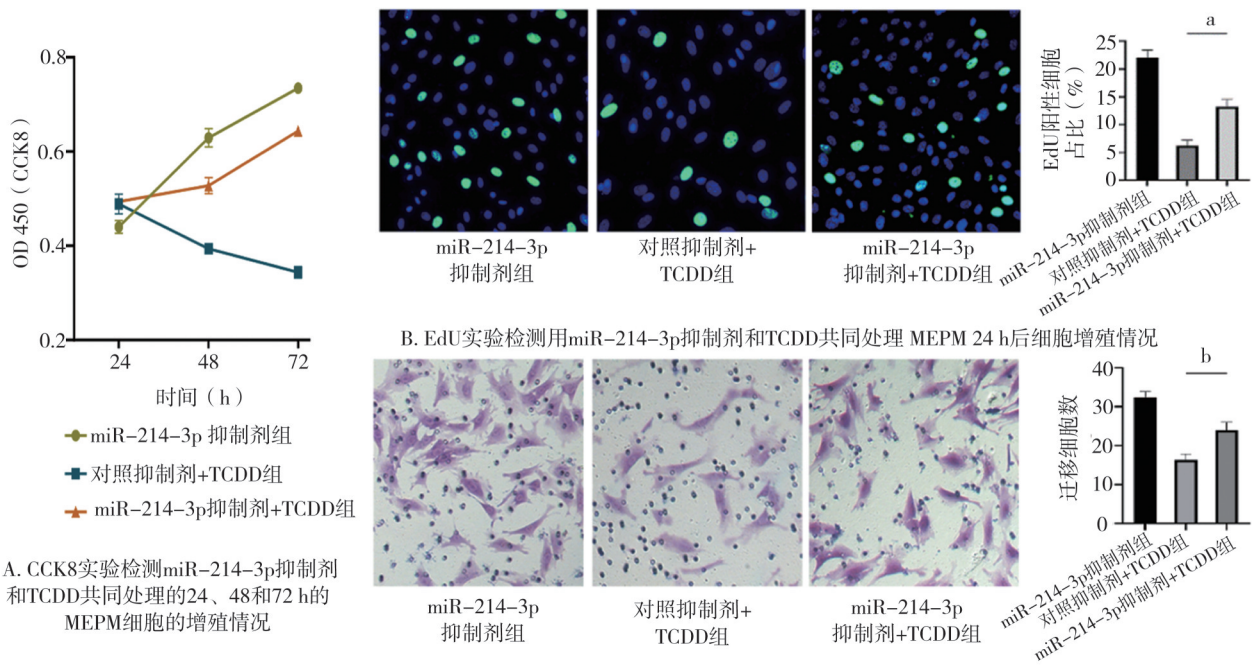
对照组　　Mimics NC组　　miR-214-3p mimic组



B. miRNA 模拟物处理原代 MEPM 细胞，Transwell实验检测细胞迁移

注：a，$P<0.01$

图3　过表达miRRNA-214-3p对MEPM增殖和迁移的影响



注：a，$P<0.001$；b，$P<0.01$

图 4　miR-214-3p 抑制剂对抗 TCDD 干预的 MEPM 细胞增殖和迁移的影响

3　讨　论

TCDD 是一种众所周知且极具毒性的持久性氯化污染物，其代谢降解缓慢且对环境有持续的影响[22]，其通过与芳香烃受体途径相互作用来破坏各种细胞功能。已经证实其与腭裂等发育异常有关[25]。TCDD 会破坏 MEPM 的增殖和迁移。在怀孕第 10.5 天的 C57BL/6 小鼠中，一次性 64 μg/kg 剂量的 TCDD 灌胃就能导致 100% 的腭裂[26]。这突出显示了 TCDD 造成的危害以及其在腭裂发育中的潜在作用。由于 TCDD 的广泛散布和代谢不畅，它对环境构成了严重威胁。虽然人们已经认识到 TCDD 与腭裂的相关性，但其机制仍不清楚。本研究发现 TCDD 对 MEPM 有影响，包括抑制细胞迁移和增殖[26]。为了阐明 TCDD 诱导腭裂的机制，本研究将 MEPM 暴露于 100 nmol/L 浓度的 TCDD 中。观察到 TCDD 暴露后，MEPM 的增殖和迁移被抑制，这与 TCDD 对细胞稳态有毒的影响相符。

腭的发育包括几个不同的阶段：腭突向下延伸并与舌头相互作用，随后水平延伸的腭突抬高并融合[8]。MEPM 的增殖和分化障碍可能导致腭骨发育延迟，最终导致腭裂。miRNA 在多种疾病和发育过程中发挥作用，包括颅骨和口面部发育[27-29]。本研究的目的是探讨 TCDD 导致腭裂的分子机制。本研究发现在腭裂模型中 miR-214-3p、miR-296-5p 和 miR-33-5p 等 miRNA 的表达明显上调，而 miR-92a-3p、miR-126a-3p 和 miR-411-5p 等 miRNA 的表达明显下调。基因组研究显示非编码基因对唇腭裂病因有重大影响，占所涉及基因位点的 80%[29-31]。所以 miRNA 在 TCDD 暴露的细胞中的改变是有意义的发现[30-32]。本研究提出 TCDD 调节 miR-214-3p 的表达，进而影响下游靶基因调控细胞的行为。在暴露于 TCDD 的情况下确定 miR-214-3p 的特定靶标将有助于全面了解观察到的效应的分子机制。然而，要确定 miR-214-3p 与细胞反应改变之间的直接因果关系，还需要进一步的实验。本研究主要侧重于体外 MEPM 培养，这提供了有价值的信息，但必须考虑到一些局限性，实验无法完全复制体内系统的复杂性。在动物模型或体内外组织中使用 TCDD 进行实验，可以更真实地反映生理反应。此外，这项工作主要侧重于 miR-214-3p，将其作为主要的介导因子；然而，其他 miRNA 和信号通路也可能对所报告的结果有同样的作用。

本研究结果表明，TCDD 诱导的细胞增殖缺陷与 miR-214-3p 的上调有关。这进一步加强了 TCDD 与细胞行为改变之间的关联，并确定了 miR-

214-3p在这一过程中的关键作用。对相关分子机制和下游靶点的进一步研究将加深对TCDD毒性及其对发育过程影响的理解。这项研究的结果可能会为今后研究环境毒素与细胞调控途径之间复杂的相互作用提供有价值的见解。

参 考 文 献

[1] Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(3): 167-178.

[2] Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate[J]. Clin Genet, 2002, 61(4): 248-256.

[3] Buser MC, Pohl HR. Windows of sensitivity to toxic chemicals in the development of cleft palates[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2015, 18(5): 242-257.

[4] Armitage JM, Ginevan ME, Hewitt A, et al. Environmental fate and dietary exposures of humans to TCDD as a result of the spraying of Agent Orange in upland forests of Vietnam[J]. Sci Total Environ, 2015, 506/507: 621-630.

[5] Baldridge MG, Marks GT, Rawlins RG, et al. Very low-dose (femtomolar) 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) disrupts steroidogenic enzyme mRNAs and steroid secretion by human luteinizing granulosa cells[J]. Reprod Toxicol, 2015, 52: 57-61.

[6] Abbott BD, Birnbaum LS. TCDD alters medial epithelial cell differentiation during palatogenesis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1989, 99(2): 276-286.

[7] Bush JO, Jiang RL. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development[J]. Development, 2012, 139(2): 231-243.

[8] Sakuma C, Imura H, Yamada T, et al. Cleft palate formation after palatal fusion occurs due to the rupture of epithelial basement membranes[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2018, 46(12): 2027-2031.

[9] Lin SB, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(6): 321-333.

[10] Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 132.

[11] Stavast CJ, Erkeland SJ. The non-canonical aspects of microRNAs: many roads to gene regulation[J]. Cells, 2019, 8(11): 1465.

[12] Lee Y, Ahn C, Han JJ, et al. The nuclear RNase Ⅲ Drosha initiates microRNA processing[J]. Nature, 2003, 425(6956): 415-419.

[13] Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(1): 5-20.

[14] Barritt LC, Miller JM, Scheetz LR, et al. Conditional deletion of the human ortholog gene Dicer1 in Pax2-Cre expression domain impairs orofacial development[J]. Indian J Hum Genet, 2012, 18(3): 310-319.

[15] Huang TW, Liu YG, Huang MG, et al. Wnt1-cre-mediated conditional loss of Dicer results in malformation of the midbrain and cerebellum and failure of neural crest and dopaminergic differentiation in mice [J]. J Mol Cell Biol, 2010, 2(3): 152-163.

[16] Nie XG, Wang Q, Jiao K. Dicer activity in neural crest cells is essential for craniofacial organogenesis and pharyngeal arch artery morphogenesis[J]. Mech Dev, 2011, 128(3/4): 200-207.

[17] Zehir A, Hua LL, Maska EL, et al. Dicer is required for survival of differentiating neural crest cells[J]. Dev Biol, 2010, 340(2): 459-467.

[18] Shi SJ, Zhou XG, Li JJ, et al. MiR-214-3p promotes proliferation and inhibits estradiol synthesis in porcine granulosa cells[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2020, 11: 94.

[19] He GN, Bao NR, Wang S, et al. Ketamine induces ferroptosis of liver cancer cells by targeting lncRNA PVT1/miR-214-3p/GPX4[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3965-3978.

[20] Li DF, Liu J, Guo BS, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10872.

[21] Phatak P, Burrows WM, Creed TM, et al. MiR-214-3p targets Ras-related protein 14 (RAB14) to inhibit cellular migration and invasion in esophageal Cancer cells[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1265.

[22] Abbott BD, Birnbaum LS. Rat embryonic palatal shelves respond to TCDD in organ culture[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1990, 103(3): 441-451.

[23] Yoshioka H, Jun G, Suzuki A, et al. Dexamethasone suppresses palatal cell proliferation through miR-130a-3p[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12453.

[24] Imura H, Yamada T, Mishima K, et al. Effect of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin suggests abnormal palate development after palatal fusion[J]. Congenit Anom, 2010, 50(2): 77-84.

[25] Arenaccio C, Chiozzini C, Ferrantelli F, et al. Exosomes in therapy: engineering, pharmacokinetics and future applications[J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(1): 87-95.

[26] Yamada T, Mishima K, Fujiwara K, et al. Cleft lip and palate in mice treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: a morphological *in vivo* study[J]. Congenit Anom, 2006, 46(1): 21-25.

[27] Iwaya C, Suzuki A, Iwata J. MicroRNAs and gene regulatory networks related to cleft lip and palate[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3552.

[28] Li AM, Jia PL, Mallik S, et al. Critical microRNAs and regulatory motifs in cleft palate identified by a conserved miRNA-TF-gene network approach in humans and mice[J]. Brief Bioinform, 2020, 21(4): 1465-1478.

[29] Schoen C, Aschrafi A, Thonissen M, et al. MicroRNAs in palatogenesis and cleft palate[J]. Front Physiol, 2017, 8: 165.

[30] Zhou Y, Wang YQ, Lin MY, et al. LncRNA HOTAIR promotes proliferation and inhibits apoptosis by sponging miR-214-3p in HPV16 positive cervical cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 400.

[31] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2013, 51(6): 792-806.

[32] Huang HJ, Liu J, Hua H, et al. MiR-214 and N-ras regulatory loop suppresses rhabdomyosarcoma cell growth and xenograft tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2014, 5(8): 2161-2175.

（收稿：2024-01-21；修回：2024-07-18；录用：2025-02-28）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

董小波，陈 强，杜皓娟，等. 2,3,7,8-四氯二苯并二噁英通过miR-214-3p抑制间充质细胞的增殖和迁移导致腭裂的形成[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1717-1722.