

·生物信息学·

基于生物信息学分析肝细胞癌中 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络

张 政¹, 卢鸿健², 李明慧¹, 高文博¹, 田 宇¹, 王嘉祺¹, 张荣花², 章广玲¹

(1. 华北理工大学临床医学院/河北省医工融合精准医疗重点实验室, 河北 唐山 063000;

2. 华北理工大学基础医学院/河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北 唐山 063210)

摘要:目的 生物信息学方法分析肝细胞癌(HCC)中差异表达的 lncRNA、miRNA 和 mRNA 并构建相关调控网络。方法 采用 R 软件分析癌症基因组图谱(TCGA)数据库中 374 例 HCC 组织与 50 例癌旁组织中差异表达的基因, FunRich 软件分析差异表达 miRNAs 的转录因子, FunRich 软件结合 Starbase 和 MiRDB 数据库分析 miRNAs 的靶基因, 预测的靶基因与差异表达的 mRNAs 进行交叉匹配; 通过基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)对 mRNAs 和 miRNAs 进行功能富集分析; 使用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白-蛋白互作图(PPI); Starbase 数据库分析 miRNAs 的上游 lncRNAs, Cytoscape 软件构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络。结果 共筛选出差异表达的 lncRNAs 2850 个、miRNAs 38 个、mRNAs 4455 个; 38 个差异表达的 miRNAs 预测到 201 个转录因子, 其中 EGR1 差异最显著; 预测得到的 mRNAs 与差异表达的 mRNAs 取交集获得 286 个候选靶基因, 与差异表达的 miRNA-mRNA 匹配后, 最后筛选出交叉表达负调控的 miRNAs 12 个和 mRNAs 108 个; GO 分析显示 38 个 miRNAs 生物过程(BP)主要参与血管内皮细胞和增殖迁移的调节, 分子功能(MF)主要涉及 mRNA 结合参与转录后基因沉默; 108 个 mRNAs 的 BP 主要涉及胚胎器官发育、MAP 激酶活性的调节, MF 主要参与 DNA 结合转录激活物活性; KEGG 通路中 miRNAs 主要参与对癌症的作用, mRNAs 主要调节干细胞多能性。12 个 miRNAs 的上游 lncRNAs 221 个, 与差异表达 lncRNAs 交叉匹配后获得交叉表达负调控的 miRNAs 2 个和 lncRNAs 5 个, 与匹配的 mRNAs 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络。结论 通过生物信息学对 HCC 中差异基因和关键基因进行分析, 筛选出差异表达的 lncRNAs 5 个、miRNAs 2 个、mRNAs 108 个, 成功构建了 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络, 为阐明肝细胞癌的早期诊断和预后监测标志物提供依据。

关键词:肝细胞癌; 生物信息学; 调控网络; 差异表达基因

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.001

文章编号: 1006-1959(2023)06-0001-07

Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network in Hepatocellular Carcinoma Based on Bioinformatics

ZHANG Zheng¹, LU Hong-jian², LI Ming-hui¹, GAO Wen-bo¹, TIAN Yu¹, WANG Jia-qi¹, ZHANG Rong-hua², ZHANG Guang-ling¹

(1. School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology/Hebei Provincial Key Laboratory of Medical-Industrial Integration Precision Medicine, Tangshan 063000, Hebei, China;

2. School of Basic Medicine, North China University of Science and Technology/Hebei Provincial Key Laboratory of Chronic Disease, Tangshan 063210, Hebei, China)

Abstract: Objective To analyze the differentially expressed lncRNA, miRNA and mRNA in hepatocellular carcinoma (HCC) by bioinformatics methods and construct the related regulatory network. **Methods** The differentially expressed genes in 374 HCC tissues and 50 normal liver tissues in the Cancer Genome Atlas (TCGA) database were analyzed by R software. Funrich software was used to analyze the transcription factors of differentially expressed miRNAs. Funrich software combined with Starbase and MiRDB databases were performed to analyze the target genes of miRNAs, which was cross matched with differentially expressed mRNAs. Functional enrichment analysis of mRNAs and miRNAs was performed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG). STRING database and Cytoscape software were used to construct protein-protein interaction map. The upstream lncRNAs of miRNAs were analyzed by Starbase database, and the regulatory network of lncRNA-miRNA-mRNA was constructed

基金项目: 1. 河北省自然科学基金资助项目(编号: H2021209026); 2. 河北省人力资源和社会保障厅项目(编号: C20210340); 3. 河北省重点研发计划项目(编号: 213777115D); 4. 2020 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(编号: 冀财预复[2020]397 号); 5. 国家级大学生创新创业训练计划项目(编号: 202110081003); 6. 河北省大学生创新创业训练计划项目(编号: X2021005)

作者简介: 张政(2000.4-), 女, 山东青岛人, 本科, 主要从事肿瘤学研究

通讯作者: 章广玲(1972.6-), 女, 河北唐山人, 博士, 教授, 主要从事肿瘤学研究

by Cytoscape software. **Results** A total of 2850 lncRNAs, 38 miRNAs and 4455 mRNAs were differentially expressed in HCC. The prediction of 38 differentially expressed miRNAs resulted in a total of 201 transcription factors, of which EGR1 was the most significant. 286 candidate target genes were obtained by intersection of predicted mRNAs and differentially expressed mRNAs. The intersection of predicted mRNAs and differentially expressed mRNAs yielded 286 candidate target genes. After matching with differentially expressed miRNA-mRNAs, 12 miRNAs and 108 mRNAs with negative regulation of cross-expression were finally screened. GO showed that the biological processes (BP) of 38 miRNAs was mainly involved in the regulation of vascular endothelial cell proliferation and migration, and the molecular function (MF) was mainly involved in mRNA binding and post transcriptional gene silencing. The BP of 108 mRNAs was mainly involved in the development of embryonic organs and the regulation of MAP kinase activity, and the MF was mainly involve the activity of DNA binding transcriptional activators. miRNAs in the KEGG pathway were mainly involved in the role of cancer and mRNAs mainly regulated stem cell pluripotency. A total of 221 upstream lncRNAs of 12 miRNAs were screened, and after cross matching with differentially expressed lncRNAs, 2 miRNAs and 5 lncRNAs with negative cross expression regulation were obtained, and the regulatory network of lncRNA-miRNA-mRNA was constructed with matched mRNAs. **Conclusion** Through bioinformatics analysis of differential genes and key genes in HCC, 5 differentially expressed lncRNAs, 2 miRNAs and 108 mRNAs were screened out, and the regulatory network of lncRNA-miRNA-mRNA was successfully constructed, which provides a basis for clarifying the early diagnosis and prognostic monitoring markers of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics; Regulatory network; Differentially expressed genes

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上常见的恶性肿瘤之一, 占原发性肝癌的 75%~85%。GLOBOCAN 的最新统计数据显示^[1], 2020 年全球 HCC 新发病例达 91 万, 死亡病例 83 万, 分别居肿瘤新发病率第 6 位、死亡率第 3 位; 我国人口占世界的 18%, 但新发病例占全球的 45%。HCC 的发生发展过程复杂, 是一种异质性较高的癌症, 大多数发现时已是中晚期, 错过了手术的最佳时间且预后较差, 其 5 年总生存率只有 12%^[2]。因此, 寻找 HCC 发展过程中有效的靶点和信号通路并进行相应干预, 对延缓 HCC 的进展或者逆转具有重要意义。研究表明^[3], 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 包括长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) 等, 其可能在 HCC 的发生发展中发挥了重要的作用。miRNAs 分子由 18~25 个 bp 组成的非编码 RNA, 能够通过碱基互补配对与靶基因的 3' 端非编码区 (3'untranslated region, 3'UTR) 特异性结合, 沉默或降解靶 mRNAs 从而影响其翻译功能。lncRNAs 分子是一种长度超过 200 bp 的非编码核苷酸, 含有 miRNAs 的结合位点, 可以作为 miRNAs 的“海绵”吸附 miRNAs, 从而竞争性抑制 miRNAs 对靶 mRNAs 的作用^[4]。本研究拟通过生物信息学方法探究癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中 HCC 组织中差异表达的基因, 并构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 为靶向诊断和治疗 HCC 提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 HCC 组织中差异表达基因的筛选 利用 R 软件

DESeq2 包分析 TCGA 数据库中 374 例 HCC 组织与 50 例正常肝组织中 lncRNAs、miRNAs、mRNAs 的表达谱。使用 R 软件 ggplot2 包对表达谱数据绘制火山图, 以 $|\log_2FC| > 1$ (fold change 差异倍数大于 2 倍) 且 $P < 0.05$ 作为筛选标准。

1.2 miRNAs 转录因子的预测 利用 FunRich 软件预测差异表达 miRNAs 的转录因子, 根据其所调控的基因数和 P 值进行排序, 选取富集程度最显著的前 10 个转录因子进行展示。

1.3 基因功能 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 利用 R 软件 clusterProfiler 包分别分析 miRNAs、mRNAs 各基因之间潜在的影响, 并以调整后的 $P < 0.05$ 为标准, 进行 GO 和 KEGG 分析, 分别预测其主要生物功能和参与的主要信号通路。

1.4 miRNA-mRNA 调控网络 使用 FunRich 软件预测 miRNA 的候选靶基因, 结合 HCC 组织中差异表达的 miRNAs 和 mRNAs 的 FC 值, 筛选具有相互作用的 miRNA-mRNA 关系。

1.5 PPI 网络构建 将筛选出的基因导入 STRING 数据库, 分析蛋白之间的相互作用 (protein-protein interaction, PPI), 并将分析结果导入 Cytoscape 中, 构建可视化 PPI 蛋白互作网络图。

1.6 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络构建 利用 Starbase 数据库, 预测 miRNAs 的上游 lncRNAs, 结合 HCC 中差异表达 lncRNAs 的 FC 值, 筛选具有相互作用的 lncRNA-miRNA 关系对。基于共享的 miRNAs 通过 Cytoscape 软件对 lncRNA-miRNA-

mRNA 调控网络进行可视化。

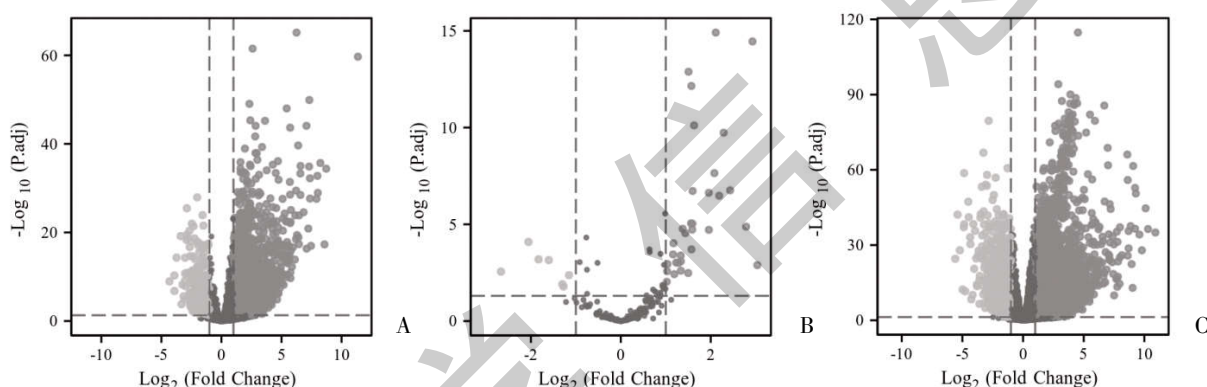
2 结果

2.1 差异表达 lncRNAs、miRNAs、mRNAs 的筛选 利用 R 软件 DESeq2 包分析 374 例 HCC 组织和 50 例正常肝组织中 lncRNAs、miRNAs、mRNAs 的表达谱, 根据 $P < 0.05$ 和 $|\log_2 \text{FC}| > 1$ 的标准筛选筛选出 HCC 组织中差异表达的 lncRNAs 2850 个, 其中上调 2475 个, 下调 375 个; 差异表达的 miRNAs 38 个, 其中上调 31 个, 下调 7 个; 差异表达的 mRNAs 4455 个, 其中上调 3199 个, 下调 1256 个, 见图 1。

2.2 转录因子-miRNA 调控网络 利用 FunRich 软件对 38 个差异表达 miRNAs 进行转录因子预测, 共得到 201 个转录因子, 根据其所调控的基因数和 P

值, 选取富集程度显著的前 10 个转录因子进行展示, 见图 2, 其基本信息见表 1, 前 10 个转录因子分别为 EGR1、SP1、NKX6-1、POU2F1、LHX3、SP4、MEF2A、ARID3A、MSX2、HOXA9。

2.3 miRNAs 的 GO 和 KEGG 富集分析 对 38 个差异表达的 miRNAs 进行 GO 和 KEGG 功能富集分析, 其生物过程主要涉及血管内皮细胞迁移的调节、血管内皮细胞增殖调控与新生血管生成、内皮细胞增殖的调节、血管内皮细胞增殖与新生血管生成; 分子功能主要涉及 mRNA 结合参与转录后基因沉默、RNA 聚合酶 II 复合物结合、RNA 聚合酶核心酶结合、基础转录机制结合; KEGG 分析主要富集于 miRNAs 在癌症中的作用, 见图 3。



注: A: lncRNAs 火山图; B: miRNAs 火山图; C: mRNAs 火山图

图 1 差异表达基因的火山图

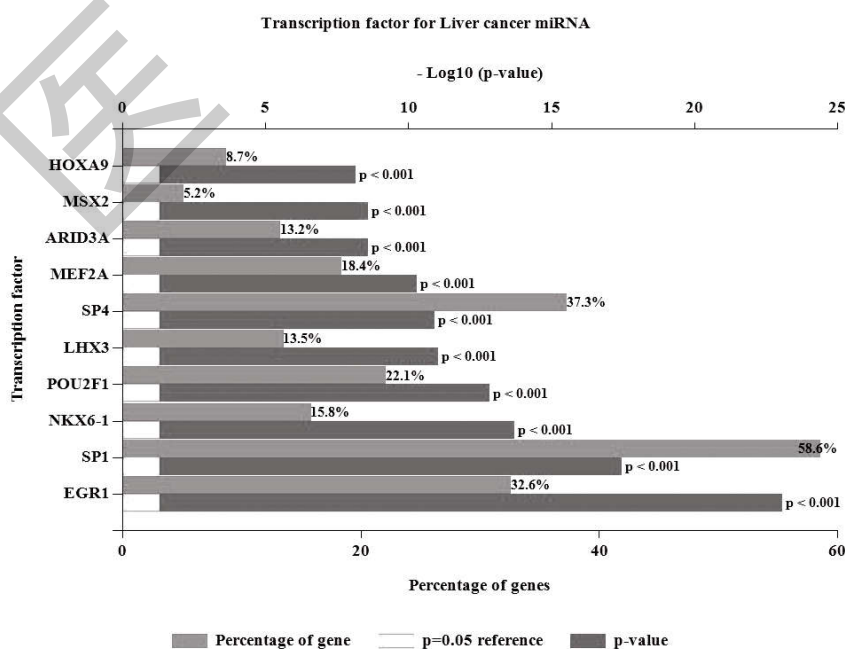


图 2 差异表达 miRNAs 转录因子的预测

表 1 差异表达前 10 名转录因子的基本信息

转录因子	相关描述	调控基因数	富集倍数
EGR1	早期生长反应因子 1(early growth response 1)	453	1.55
SP1	转录因子 Sp1(Sp1 transcription factor)	814	1.25
NKX6-1	NK6 同源框 1(NK6 homeobox 1)	220	1.72
POU2F1	POU2 类同源框 1(POU class 2 homeobox1)	307	1.53
LHX3	LIM 同源框 3(LIM homeobox 3)	188	1.71
SP4	转录因子 Sp4(Sp4 transcription factor)	518	1.31
MEF2A	肌细胞增强因子 2A(myocyte enhancer factor 2A)	256	1.53
ARID3A	AT 富含互作域 3A(AT-rich interaction domain 3A)	184	1.62
MSX2	MSH 同源框 2(msh homeobox 2)	72	2.30
HOXA9	同源框 A9(homeobox A9)	121	1.82

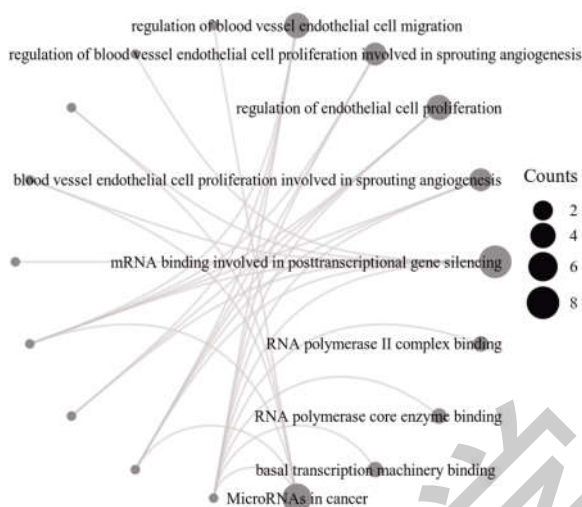


图 3 差异表达 miRNAs 的 GO 和 KEGG 功能富集分析

2.4 miRNA-mRNA 调控网络 通过 FunRich 软件预测差异表达的 38 个 miRNAs 的下游靶基因,共得到 1530 个靶基因,然后与差异表达的 4455 个 mRNAs 取交集获得 286 个候选靶基因,见图 4。通过 Starbase 和 MiRDB 数据库比对分析,获得 14 302 对 miRNA-mRNA,与差异表达的 miRNA-mRNA 匹配后,最后筛选出交叉表达负调控的 12 个 miRNAs 和 108 个 mRNAs 作为后续研究对象。

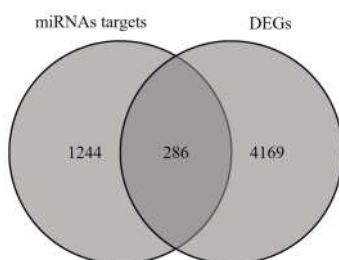


图 4 差异表达 miRNAs 的下游靶基因与差异表达 mRNAs 的韦恩图

2.5 108 个 mRNAs 的蛋白 PPI 调控网络及富集分析 利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建筛选出的 108 个基因的 PPI 网络,见图 5。图中节点代表 mRNAs,有相互作用关系的 mRNAs 之间有连线,共有 44 个节点和 134 条边;节点越大、颜色越深则介数中心度越大,边的粗细代表连接评分,边越粗, mRNAs 间的互作关系越大。

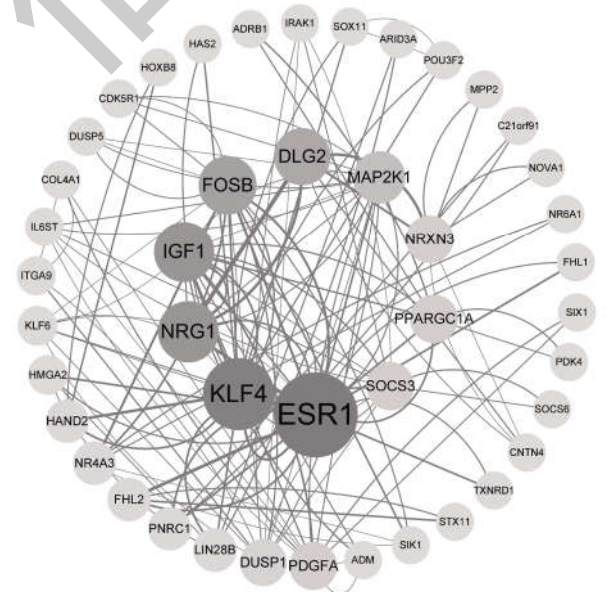


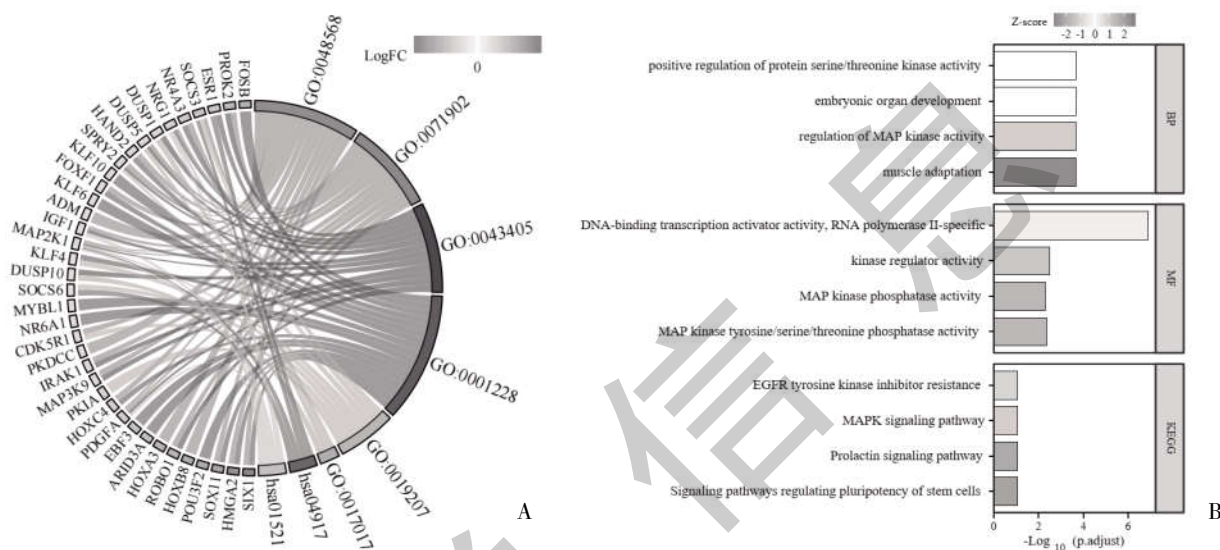
图 5 108 个 mRNAs 的蛋白互作网络图

2.6 108 个 mRNAs 的 GO 与 KEGG 富集分析 利用 GO 功能分析筛选出的 108 个 mRNAs 的生物功能,生物过程主要涉及肌肉适应、MAP 激酶活性的调节、胚胎器官发育、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的正调控;分子功能主要涉及 MAP 激酶酪氨酸/丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性、MAP 激酶磷酸酶活性、激酶调节活性、DNA 结合转录激活物活性和 RNA 聚合

酶 II 特异性。KEGG 富集分析 108 个 mRNAs 参与的信号通路, 主要涉及调节干细胞多能性的信号通路、催乳素信号通路、MAPK 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性, 见图 6。

2.7 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络 利用 Starbase 数据库, 分析筛选出的 12 个 miRNAs 的上游 lncRNAs 共 221 个, 结合差异表达 lncRNAs 的 FC 值, 筛选出 5 对 lncRNA-miRNA, 包括 2 个

miRNAs (miR-23A 和 miR-146B) 与 5 个 lncRNAs (GAS5、MCM3AP-AS1、LINC00173、KCNQ10T1、SNHG7); 结合筛选出的 2 个 miRNAs 的与组织中差异表达 mRNAs 的 FC 值, 共匹配 42 对 miRNA-mRNA (包括 40 个 mRNAs)。通过 Cytoscape 软件对 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络进行可视化处理, 见图 7。



注:A:GO 和 KEGG 分析弦图;B:GO 和 KEGG 分析柱状图

图 6 108 个 mRNAs 的 GO 和 KEGG 富集分析图

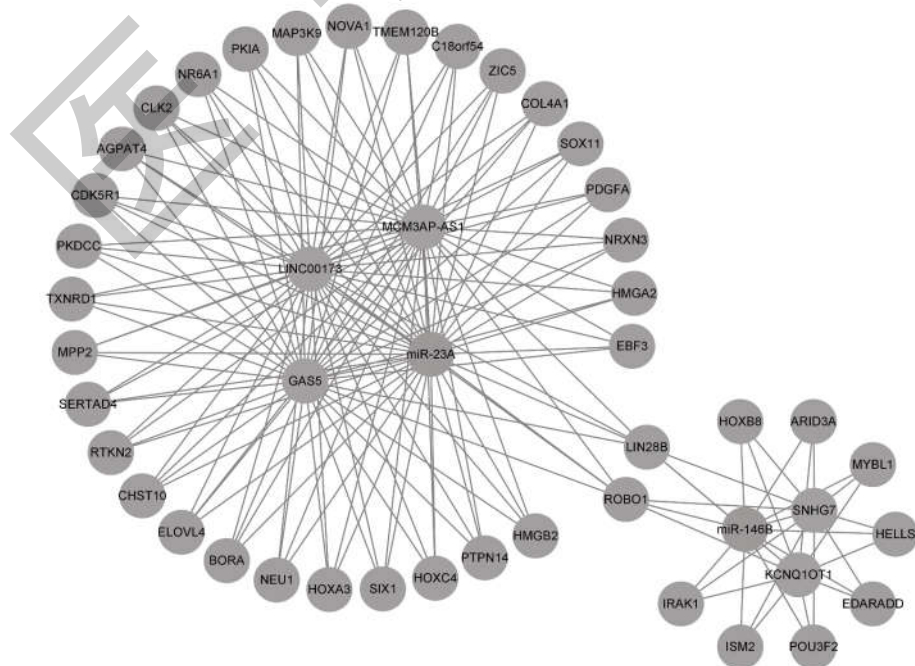


图 7 HCC 组织中 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络

3 讨论

HCC 是由肝细胞恶性病变引起的癌症, 患者发现时大多数已是中晚期, 具有发病隐匿、进展快、易耐药、预后差以及易复发等特点, 且现有的治疗效果并不理想^[5]。因此寻找开发有效的 HCC 诊断和预后的生物标记物具有重要意义。越来越多的研究表明, lncRNAs 和 miRNAs 等非编码 RNAs 与 HCC 的发病密切相关。lncRNA n339260 通过降低 miR-30e-5p 的表达使 TP53INP1 的表达增加, 从而促进肝细胞癌的进展^[6]。lncRNA ZEB1-AS1 通过调节 miR-1224-5p/MAP4K4 轴, 调节持续沙眼衣原体感染中线粒体介导的 HeLa 细胞凋亡^[7]。抑制 lncRNA GAS6-AS2 通过调节 miR-136-5p/OXSR1 轴能够在体外和体内水平减轻败血症相关的急性肾损伤^[8]。然而在 HCC 中尚没有报道完整的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 因此深入研究 lncRNAs 和 miRNAs 在 HCC 发生发展中的作用及调控机制具有重要意义。

已有研究表明, 转录因子调控 miRNAs 的表达, 且这些转录因子在 HCC 的发病过程中具有重要的调控作用。本研究预测了调控 HCC 中差异表达 miRNAs 的上游转录因子共 201 个, 根据 *P* 值筛选出差异显著的前 10 个转录因子分别为 EGR1、SP1、NKX6-1、POU2F1、LHX3、SP4、MEF2A、ARID3A、MSX2、HOXA9, 其中 EGR1 差异最明显。EGR1 是一种转录因子, 可能参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移以及肿瘤血管生成, 与癌症的发生和发展密切相关^[9]。有报道表明^[10], EGR1 可能以转录因子方式调控 hsa-miR-146b 的表达。EGR1 在 miR-195 的上游启动子区有结合位点, 且调控 miR-195 的表达, EGR1 可抑制 miR-195/AKT3 轴并抑制胃癌细胞凋亡^[11]。EGR1 还能够通过负调控 miR-491-5p 促进细胞增殖、生长和迁移, 并抑制细胞凋亡, 从而抑制胃癌的进程^[12]。因此, 研究转录因子对 miRNAs 的调控作用可在系统层次上对疾病的发生提供理论依据。

近年来, 伴随着高通量测序技术的发展产生了大量的基因数据, 这为进一步研究 HCC 的发生发展及预后监测提供了有力的基础。本研究首先分析 TCGA 数据库中差异表达基因的表达谱, 得到的差异表达的 lncRNAs 2850 个、miRNAs 38 个、mRNAs 4455 个。对 38 个差异表达的 miRNAs 进行 GO 和 KEGG 功能富集分析, 显示主要涉及血管内皮细胞迁移和增殖、新生血管生成、内皮细胞增殖的调节等

生物过程, mRNA 结合参与转录后基因沉默等分子功能, 且 KEGG 分析显示这些 miRNAs 主要在癌症中发挥作用。通过 FunRich 软件预测得到的 miRNAs 靶基因与差异表达的 mRNAs 交叉匹配, 对筛选出的 108 个 mRNAs 进行 GO 分析发现, 主要在胚胎器官发育、MAP 激酶活性的调节等生物学过程富集, DNA 结合转录激活物活性和 RNA 聚合酶 II 特异性、激酶调节活性等分子功能富集。KEGG 分析发现, 靶基因参与的信号通路主要涉及调节干细胞多能性的信号通路、MAPK 信号通路等。因此可以得出在 HCC 中差异表达的 mRNAs 其生物功能主要与细胞增殖、形态分化和细胞迁移有关。同样地, 在 PPI 网络的 Top 10 基因中 KLF4、NRG1、FOSB、MAP2K1 也参与了上述生物学功能以及相关信号通路。研究发现^[13], miR-146B 通过靶向 KLF4 调节肝星状细胞活化。NRG1 是鳞状细胞癌分化的关键调节因子, 抑制肿瘤细胞角化和终末鳞状分化并促进肿瘤细胞增殖^[14]。TGF- β_1 通过诱导 FOSB 促进前列腺癌细胞迁移和侵袭^[15]。CircRNA ZFR 通过上调 MAP2K1 促进 HCC 的增殖^[16]。

本研究寻找与 miRNAs 相匹配的上游 lncRNAs 和下游 mRNAs 构建 HCC 中 lncRNA-miRNA-mRNA 的调控网络, 其中包含 2 个关键的 miRNAs (miR-23A、miR-146B) 以及与其匹配的 5 个 lncRNAs (GAS5、MCM3AP-AS1、LINC00173、KCNQ10T1、SNHG7) 和 40 个 mRNAs (ROBO1、LIN28B 等)。研究表明^[17], miR-23A 是 HCC 中下调最显著的 miRNA, 可能是改善肝癌患者索拉非尼反应性的潜在靶点。miR-146B 通过靶定 PTP1B 抑制胃癌细胞的增殖并促进其凋亡^[18]。miR-146B 通过 NF- κ B (核因子 κ B) 途径靶向 TLR4 (Toll 样受体 4), 抑制胆囊癌肿瘤的发生和转移^[19]。以上研究表明, miR-23A、miR-146B 具有抑制肿瘤的作用。此外, lncRNA GAS5 靶向 miR-23A 抑制 CCl₄ 诱导的肝纤维化^[20]。lncRNA SNHG7 通过调节 miR-146B-5p/ROBO1 轴促进胰腺癌进展^[21]。lncRNA SNHG17 通过抑制 miR-23A-3p 来调节 CXCL12 介导的血管生成, 从而促进结直肠癌细胞的增殖和迁移^[22]。lncRNA KCNQ10T1 通过 miR-146A-5p/ACER3 轴抑制 HCC 的放射敏感性并促进肿瘤发生^[23]。

综上所述, lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络的构建, 有望阐明 HCC 的发生发展机制, 为 HCC 的临

床诊断和预后监测提供有价值的标记物。但是 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络的功能以及各差异基因的功能,还有待通过体内外实验和临床实验进一步证实。

参考文献:

- [1]Sung HS,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2]Zhou M,Wang H,Zeng X,et al.Mortality,morbidity,and risk factors in China and its provinces,1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J].Lancet, 2019,394(10204):1145-1158.
- [3]Bai Y,Long J,Liu Z,et al.Comprehensive analysis of a ceRNA network reveals potential prognostic cytoplasmic lncRNAs involved in HCC progression [J].Journal of Cellular Physiology, 2019,234(10):18837-18848.
- [4]Li WL,Jia GT,Qu YW,et al.Long Non-Coding RNA (LncRNA) HOXA11-AS Promotes Breast Cancer Invasion and Metastasis by Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition[J].Med Sci Monit,2017,23:3393-3403.
- [5]雷倩,夏机良,冯湘玲,等.NEK2 通过抵抗肝癌细胞衰老促进肝癌进展[J].中南大学学报(医学版),2022,47(2):153-164.
- [6]Liu T,Liao S,Mo J,et al.LncRNA n339260 functions in hepatocellular carcinoma progression via regulation of miRNA30e-5p/TP53INP1 expression[J].Journal of Gastroenterology,2022:1-14.
- [7]Luo FZ,Wen YT,Zhao LH,et al.LncRNA ZEB1-AS1/miR-1224-5p/MAP4K4 axis regulates mitochondria-mediated HeLa cell apoptosis in persistent Chlamydia trachomatis infection [J].Virulence,2022,13(1):444-457.
- [8]Cui HR,Ren GW,Hu XH,et al.Suppression of lncRNA GAS6-AS2 alleviates sepsis-related acute kidney injury through regulating the miR-136-5p/OXSR1 axis in vitro and in vivo [J].Renal Failure,2022,44(1):1070-1082.
- [9]Li L,Ameri AH,Wang S,et al.EGR1 regulates angiogenic and osteoclastogenic factors in prostate cancer and promotes metastasis[J].Oncogene,2019,38(35):6241-6255.
- [10]吕燕妮,钱贻崧,付龙生,等.固有免疫信号分子 hsa-miR-146b 调控脑卒中关联信号分子的生物信息学分析与实验研究[J].中国细胞生物学学报,2016,38(2):172-178.
- [11]Yang Y,Wu F,Zhang J,et al.EGR1 interacts with DNMT3L to inhibit the transcription of miR-195 and plays an anti-apoptotic role in the development of gastric cancer [J].J Cell Mol Med,2019,23(11):7372-7381.
- [12]Sun RF,Liu ZG,Lv Y,et al.FOCAD/miR-491-5p,down-regulated by EGR1,function as tumor suppressor by inhibiting the proliferation and migration of gastric cancer cells [J].Prog Biophys Mol Biol,2022:S0079-6107.
- [13]Ge S,Zhang L,Xie J,et al.MicroRNA-146b regulates hepatic stellate cell activation via targeting of KLF4[J].Annals of hepatology,2017,15(6):918-928.
- [14]Hegde GV,de la Cruz C,Giltneane JM,et al.NRG1 is a critical regulator of differentiation in TP63-driven squamous cell carcinoma[J].Elife,2019,8:e46551.
- [15]Barrett CSX,Millena AC,Khan SA.TGF- β effects on prostate cancer cell migration and invasion require FosB [J].The Prostate,2017,77(1):72-81.
- [16]Cedric BC,Souraka TDM,Feng YL,et al.CircRNA ZFR stimulates the proliferation of hepatocellular carcinoma through upregulating MAP2K1 [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(19):9924-9931.
- [17]Lu Y,Chan YT,Tan HY,et al.Epigenetic regulation of ferroptosis via ETS1/miR-23a-3p/ACSL4 axis mediates sorafenib resistance in human hepatocellular carcinoma [J].Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,2022,41(1):1-17.
- [18]Xu JG,Zhang ZL,Chen Q,et al.miR-146b Regulates Cell Proliferation and Apoptosis in Gastric Cancer by Targeting PTP1B[J].Dig Dis Sci,2020,65(2):457-463.
- [19]Ouyang B,Pan N,Zhang H,et al.miR-146b-5p inhibits tumorigenesis and metastasis of gallbladder cancer by targeting Toll-like receptor 4 via the nuclear factor- κ B pathway[J].Oncology Reports,2021,45(4):15.
- [20]Dong Z,Li S,Wang X,et al.lncRNA GAS5 restrains CCl4-induced hepatic fibrosis by targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J].American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,2019,316(4):G539-G550.
- [21]Jian Y,Fan Q.Long non coding RNA SNHG7 facilitates pancreatic cancer progression by regulating the miR 146b 5p/Robo1 axis [J].Experimental and Therapeutic Medicine,2021,21(4):1-13.
- [22]Liu Y,Li Q,Tang D,et al.SNHG17 promotes the proliferation and migration of colorectal adenocarcinoma cells by modulating CXCL12-mediated angiogenesis[J].Cancer Cell International,2020,20(1):1-10.
- [23]Yang G,Zhou L,Xu Q,et al.LncRNA KCNQ1OT1 inhibits the radiosensitivity and promotes the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma via the miR-146a-5p/ACER3 axis[J].Cell Cycle,2020,19(19):2519-2529.

收稿日期:2022-08-26;修回日期:2022-09-10

编辑/成森