

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.005

文章编号: 1005-8982(2019)17-0022-07

临床研究·论著

Hsa-miR-139-3p 靶基因预测及生物信息学分析*

何楚琦, 钟浩, 龙鼎新

(南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 目的 对 hsa-miR-139-3p 的靶基因进行预测及相关生物信息学分析, 为 hsa-miR-139-3p 靶基因的实验验证及其调控机制提供理论基础。**方法** 采用 3 种软件预测 hsa-miR-139-3p 的靶基因并对结果进行功能注释 (GO) 和信号通路富集分析 (KEGG)。**结果** hsa-miR-139-3p 成熟序列在各物种间高度保守。获得的 133 个靶基因存在于细胞各个组分, 主要有转录调控、基因表达调控和蛋白连接等分子功能, 并富集于发育生物学过程, 涉及黏着斑信号转导以及基因信息处理等信号通路。**结论** hsa-miR-139-3p 通过调控靶基因参与人类生命活动和疾病过程的很多方面, 尤其生长发育和癌症过程是值得进一步研究的方向。

关键词: hsa-miR-139-3p; 靶基因预测; 生物信息学

中图分类号: R596.3

文献标识码: A

Target gene prediction and bioinformatic analysis of hsa-miR-139-3p*

Chu-qi He, Hao Zhong, Ding-xin Long

(School of Public Health, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Objective To predict the target genes of hsa-miR-139-3p and provide the theoretical basis for its experimental verification and regulation study. **Methods** Three tools were utilized to predict target genes of hsa-miR-139-3p, which were analyzed by Gene Ontology and KEGG pathway. **Results** Hsa-miR-139-3p sequence was highly conserved among different species. Totally 133 target genes were identified, which potentially regulated function such as gene transcription, gene expression and protein connection. Target genes were involved in biological development process. KEGG analysis suggested that those targeted genes mainly focused in cellular signaling including FAK pathway. **Conclusions** Hsa-miR-139-3p may be involved in many substantial biological and pathological process, especially in organism development and carcinogenesis.

Keywords: hsa-miR-139-3p; target genes prediction; bioinformatics

MicroRNA (miRNA) 是一类广泛存在于动植物和某些病毒内的单链非编码小 RNA, 其长度约 20 ~ 22 个核苷酸^[1]。成熟 miRNA 由原始 RNA (pri-miRNA) 和前体 RNA (pre-miRNA) 在核糖核酸酶 III (Drosha 酶和 Dicer 酶) 作用下逐步形成, 然后通过不完全沃森-克里克碱基配对原则与特定靶 mRNA 结合, 在转录后

层面调控 mRNA 使其降解或翻译中止, 从而调节靶基因的蛋白表达水平^[2-4]。miRNA 调控至少 30% 的基因表达, 参与人类生命活动中一系列重要的生物学过程^[5], 不仅在细胞分化增殖、器官发育过程中起着重要作用, 还在疾病的发生、发展过程中扮演重要角色, 为人类疾病的诊断和治疗提供了重要的生物学标志物^[6]。

收稿日期: 2019-03-04

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81673227; 81172712)

[通信作者] 龙鼎新, E-mail: dxlong99@163.com; Tel: 0734-8281321

Hsa-miR-139-3p 属于 miR-139 基因家族, 聚集于人染色体 11q13.4 长度为 68 bp 的位置中, 具体基因位点在 chr1 : 72615063-72615130 处。已有的研究显示, 通过与靶基因 NOB1 或 MMP11 相互作用, hsa-miR-139 在肿瘤的增殖和迁移中起抑制作用^[7-8]。目前国内对 miR-139-3p 的研究尚浅, 且现有文献多与肿瘤或癌症相关, 其余功能仍有待研究。大数据原理下的生物信息学相对实验验证, 能对靶基因及相关通路进行大量多样高速的预测。本研究运用生物信息学方法预测 hsa-miR-139-3p 的靶基因, 并对其靶基因集合进行功能注释 (gene ontology, GO) 和信号通路富集分析 (kyoto encyclopedia of genes and genome pathway, KEGG pathway) (简称 Pathway 分析), 为后续对 miR-139-3p 的靶基因鉴定及生物学功能研究提供理论基础和思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源及工具

使用 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)、NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>)、miRbase (<http://www.mirbase.org/>) 等在线数据库查找 miR-139-3p 的碱基序列、染色体定位、物种保守性等基本信息, 利用在线靶基因预测软件 TargetScan 7.1 (<http://www.Targetscan.org/>)、miRDB (<http://www.mirdb.org/>)、miRanda (<http://www.Microrna.org/>)、miRTarBase (<http://www.mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/>) 进行靶基因预测, 应用分析软件 MEGA 7.0 和带有 BiNGO 插件的 Cytoscape 3.6.0 软件, 以及 DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) 进行功能富集分析 (GO 分析) 和 Pathway 分析^[9]。

1.2 研究方法

从 miRbase 数据库检索各物种已知的 miR-139-3p 成熟序列, 用 MEGA 7.0 比对分析各物种间序列的保守性和同源性。通过 PubMed 查找 hsa-miR-139-3p 靶基因相关文献, 并取 TargetScan、miRanda 和 miRDB 3 个在线数据库的 hsa-miR-139-3p 靶基因预测结果交集, 合并 miRTarBase 数据库中经实验证实的 hsa-miR-139-3p 靶基因形成靶基因集合用于后续分析。

1.3 统计学方法

用 Cytoscape 3.6.0 软件中的 BiNGO 插件实现靶基因集合的 Geneontology 功能富集分析, 投射到细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF)、生物学过程 (biological process, BP) 3 大应用功能。根据 Geneontology 数据库查找的基因的 GO 注释, 以本物种的所有基因为背景基因, 用超几何分布检验; 利用 DAVID 数据库进行基于 KEGG 的信号转导通路富集性分析, 用 Fisher 确切概率法检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-139-3p 的序列保守性分析

利用 miRBase 数据库下载人 (hsa)、小鼠 (mmu)、大鼠 (rno)、野猪 (ssc) 等 8 个物种的 miR-139-3p 的成熟序列。结果显示, miR-139-3p 成熟序列 GGAGACCGGCCUGUUGAG 在脊椎动物中具有高度的保守性 (见图 1)。

2.2 Hsa-miR-139-3p 的靶基因预测结果

通过 PubMed 检索文献显示, miR-139-3p 通过在转录后水平调控其靶基因参与多种肿瘤的发生、发展及预后 (见表 1)。Target Scan、miRanda 和 miRDB 预测的靶基因个数分别为 3 122、3 170 和 38 个, 对上

序列号	物种	名称	保守序列
MIMAT0004552	人	hsa-miR-139-3p	43-UGGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-65
MIMAT0004662	小鼠	mmu-miR-139-3p	43-UGGAGACGCGGCCCCUGUUGAG-64
MIMAT0004735	大鼠	rno-miR-139-3p	43-UGGAGACGCGGCCCCUGUUGAG-64
MIMAT0022921	野猪	ssc-miR-139-3p	43-UGGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-65
MIMAT0012984	马	eca-miR-139-3p	41-GGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-62
MIMAT0006196	猕猴	mml-miR-139-3p	44-GGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-65
MIMAT0015762	猩猩	ppy-miR-139-3p	44-GGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-65
MIMAT0023766	灰仓鼠	cgr-miR-139-3p	46-UGGAGACGCGGCCCCUGUUGAGU-68

图 1 不同物种 miR-139-3p 的成熟序列

表 1 miR-139-3p 调控的靶基因参与人类肿瘤

靶基因	靶基因参与的疾病	生物学效应	miR-139-3p 表达情况
<i>MMP-11</i> ^[11]	膀胱癌	抑制癌细胞增殖和迁移	降低
<i>NOB1</i> ^[12]	宫颈癌	抑制癌细胞迁移增殖并诱导凋亡	降低
<i>ANXA2R</i> ^[13]	原发性肝癌	抑制细胞代谢增殖	降低
未知 ^[14]	结肠癌	抑制癌细胞迁移和增殖	降低
未知 ^[15]	结肠癌肝转移	未知	升高
<i>HUR</i> ^[16]	急性髓性白血病	促进癌症的发生	升高
未知 ^[17]	HPV-16 诱导的肿瘤	抑制细胞增殖和迁移	降低
<i>FOXP2</i> ^[18]	骨肉瘤	抑制细胞生长、诱导凋亡	降低
未知 ^[19]	喉鳞状细胞癌	未知	降低
未知 ^[20]	肾上腺皮质瘤	未知	降低
未知 ^[21]	结直肠癌	未知	降低
未知 ^[22]	结直肠腺癌	未知	降低
未知 ^[23]	胆管癌	未知	降低

述预测结果取并集后得到 30 个靶基因的数据集。另外, 查找 miR Tar Base 数据库中记录的经双荧光素酶报告基因实验、MTT/Western blotting、qRT-PCR 等方法证实的 hsa-miR-139-3p 靶基因共 105 个, 其中有 2 个靶基因 (E2F6 和 RAP1B) 与上述并集重合, 因此预测靶基因数据集与实验已验证靶基因取并集后得到 133 个无重复靶基因, 作为后续分析的基因总集合 (见图 2)^[10]。

2.3 Hsa-miR-139-3p 预测靶基因的 GO 功能注释

将 3 个数据库均能预测到的靶基因 133 个作 GO 分析, 发现 hsa-miR-139-3p 的靶基因主要富集在吞噬小泡膜、细胞外基质黏附、髓鞘、生长锥、核染色体、转铁蛋白受体等 14 个细胞组分 ($P < 0.05$); 参与交感神经系统发育、心脏右心室形态发生、心内膜形成、RNA 聚合酶启动子转录的调控、自噬体装配、去甲肾上腺素能神经元分化等 23 个生物学过程 ($P < 0.05$); 显著富集于转录活性激活、蛋白结合、RNA 结合、DNA 结合、酶结合等 12 个分子功能 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 Hsa-miR-139-3p 预测靶基因的 KEGG 通路分析

利用 DAVID 数据库中的工具 Functional Annotation 对靶基因集合进行生物通路富集分析, 其中 55 个靶基因具有相关生物通路。以人类全基因组为背景, 发现 hsa-miR-139-3p 的靶基因显著富集于黏着斑信号转导通路以及转录等基因信息处理通路中 (见表 3)。

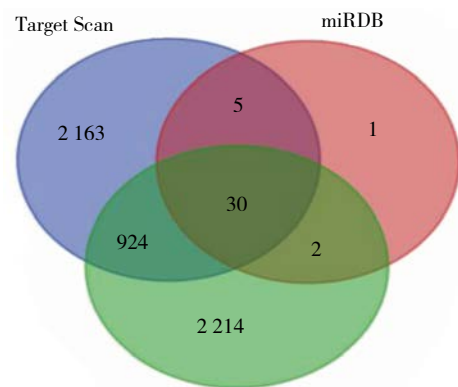


图 2 Hsa-miR-139-3p 的预测靶基因个数

表 2 Hsa-miR-139-3p 靶基因的 GO 功能分析

GO ID	GO 分子功能注释	P 值	基因数量	基因列表
CC				
GO: 0030670	吞噬囊泡膜	0.007	4	<i>HLA-A, RAB11B, SYT7, B2M</i>
GO: 0005925	黏着斑	0.014	8	<i>PVR, SORBS2, RPL22, BCAR1</i> 等
GO: 0000794	凝聚核染色体	0.014	3	<i>CHEK1, BRD4, LRPPRC</i>

续表 2

GO ID	GO 分子功能注释	P 值	基因数量	基因列表
GO: 0043209	髓鞘	0.018	5	<i>PACSIN1, GNB5, ATP5A1, EHD3, THY1</i>
GO: 0030426	生长锥	0.040	4	<i>ORAI2, RASGRF1, TIMP2, THY1</i>
GO: 1990712	HFE-转铁蛋白受体复合物	0.051	2	<i>BMPRI1A, B2M</i>
GO: 0030529	胞内核糖核蛋白复合物	0.060	4	<i>RPL22, RBMXL2, HNRNPC, LRPPRC</i>
CC				
GO: 0005811	脂质颗粒	0.069	3	<i>ALOX15, ATG2A, PNPLA3</i>
GO: 0042612	MHC-I 类蛋白复合物	0.070	2	<i>HLA-A, B2M</i>
GO: 0005634	细胞核	0.077	44	<i>E2F3, ZNF486, MTDH, TBX20</i> 等
GO: 0030027	伪足	0.087	4	<i>MYO10, SORBS2, BCAR1, PXN</i>
GO: 0005739	线粒体	0.094	14	<i>MTHFD1, GDF5OS, CTU1, MIEF1</i> 等
GO: 0005737	细胞质	0.098	42	<i>PVR, E2F3, MTDH, UBE2G1</i> 等
GO: 0034045	自噬前体 (PAS) 膜	0.100	2	<i>ATG2A, WDR45B</i>
BP				
GO: 0003215	心脏右心室形态形成	0.003	3	<i>TBX20, SOX4, BMPRI1A</i>
GO: 0045944	RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控	0.006	15	<i>SSBP2, BARHL1, YY1, TBX20, ELK1, PAX5, SOX4, NFIX, EN1, ZMIZ2</i> 等
GO: 0006366	RNA 聚合酶 II 启动子的转录	0.021	9	<i>SSBP2, HAND2, BARHL1, TBX20, PAX5, SOX4, ELK1, NFIX, FOXC1</i>
GO: 0003272	心内膜垫形成	0.026	2	<i>TBX20, BMPRI1A</i>
GO: 0000045	自噬体组装	0.031	3	<i>ATG2A, WDR45B, RAB1A</i>
GO: 0003357	肾上腺素能神经元分化	0.033	2	<i>HAND2, SOX4</i>
GO: 0003183	二尖瓣形态形成	0.046	2	<i>SOX4, BMPRI1A</i>
GO: 0030252	生长激素分泌	0.046	2	<i>CDK16, RAB1A</i>
GO: 0019885	MHC-I 类内源性肽性抗原的加工和表达	0.046	2	<i>HLA-A, B2M</i>
GO: 0045727	翻译的正调控	0.049	3	<i>POLDIP3, ELAVL1, SOX4</i>
GO: 0000122	RNA 聚合酶 II 启动子的转录负调控	0.051	10	<i>ZBTB7A, MTDH, YY1, TBX20, PAX5, NFIX, EN1, SMARCA2, PKIA, KANK2</i>
GO: 0042475	牙本质的牙胚发育	0.052	3	<i>HAND2, FOXC1, BMPRI1A</i>
GO: 0002480	TAP 非依赖方式的 MHC-I 类内源性肽性抗原的加工和表达	0.058	2	<i>HLA-A, B2M</i>
GO: 0002726	T 细胞因子产生的正调控	0.065	2	<i>HLA-A, B2M</i>
GO: 0001881	受体循环	0.065	2	<i>RAB11B, EHD3</i>
GO: 0007264	小 GTP 酶介导的信号转导	0.082	5	<i>RND2, RASGRF1, RAB11B, RASD1, RAB1A</i>
GO: 0014032	神经嵴细胞发育	0.083	2	<i>FOXC1, BMPRI1A</i>
GO: 0001916	T 细胞介导的细胞毒作用的正调控	0.083	2	<i>HLA-A, B2M</i>
GO: 0007015	重组微丝	0.083	3	<i>PACSIN1, SORBS2, BCAR1</i>

续表 2

GO ID	GO 分子功能注释	P 值	基因数量	基因列表
GO: 0048010	血管内皮生长因子及其受体的信号转导	0.083	3	BCAR1, FOXC1, PXN
GO: 0007155	细胞黏着	0.087	7	B4GALT1, SORBS2, BCAR1, NLGN4X 等
GO: 0000724	通过同源重组的 DNA 双链断裂修复	0.087	3	RPA1, YY1, ZSWIM7
GO: 0048485	交感神经系统的发育	0.096	2	HAND2, SOX4
MF				
GO: 0001077	RNA 聚合酶 II 启动子近端序列特异性结合转录因子活性	0.006	7	SSBP2, HAND2, BARHL1, TBX20, PAX5, SOX4, ELK1
GO: 0005515	蛋白结合	0.009	75	PVR, E2F3, BCAR1, PAX5 等
GO: 0000978	RNA 聚合酶 II 启动子近端序列特异性 DNA 结合	0.012	8	ZBTB7A, SSBP2, ZNF486, TBX20, PAX5, ELK1, EN1, HNRNPC
GO: 0003924	GTP 酶活性	0.024	6	RND2, TUBD1, RAB11B, GNB5 等
GO: 0001105	RNA 聚合酶 II 转录协同因子活性	0.027	3	TBX20, SOX4, SMARCA2
GO: 0005178	整合素结合	0.037	4	ADAM11, TIMP2, PXN, THY1
GO: 0001085	RNA 聚合酶 II 转录因子结合	0.042	3	MTDH, TBX20, ELK1
GO: 0003831	β -N-乙酰氨基半乳糖苷酶, β -1, 4-乳糖基转移酶活性	0.054	2	B4GALT1, B4GALT5
GO: 0000977	RNA 聚合酶 II 调控区特异性 DNA 结合	0.057	5	HAND2, BARHL1, TBX20, FOXC1, ZNF570
GO: 0005546	磷脂酰肌醇-4' 5-二磷酸结合	0.061	3	ALOX15, SYT7, LDLRAP1
GO: 0003723	RNA 结合	0.086	8	RPL22, DDX19A, RBM8A, YY1 等
GO: 0003713	转录协同因子活动	0.094	5	MTDH, HAND2, YY1, USP22, SMARCA2

表 3 Hsa-miR-139-3p 靶基因 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路	KEGG ID	基因数量	P 值	参与基因
Focal adhesion	hsa04510	5	0.072	RASGRF1, BCAR1, PDGFRA, ELK1, PXN
Spliceosome	hsa03040	4	0.082	RBM8A, RBMXL2, HNRNPC, SNRNP27

3 讨论

LEE 等在 1993 年首次发现 miRNA。紧接着第 2 个 miRNA let-7 于线虫体内又被研究者发现从此开启了人们对 miRNA 的研究大门。大多数 miRNA 是一种高度保守的小分子,在不同的生物中具有相同的调节机制^[24-25]。通过研究植物、动物和病毒中的 miRNA,发现其在物种间具有高度的保守性、时序性和组织特异性,表明 miRNA 在基因表达调控中有着广泛的作用。本研究证实 miR-139-3p 序列在多个物种间高度保守,提示其对生物体有着极其重要甚至不可替代的功能。同时,其序列的保守性使小鼠等模式生物成为研究 miR-139-3p 生物学作用的有力工具^[26]。

研究者们还发现,miRNA 在生物体内不参与蛋白

质合成,但在编码蛋白的基因表达方面有着非常重要的调控作用^[27]。miRNA 主要通过与其靶 mRNA 分子 3' 端非编码区域进行不完全或完全配对,在转录后水平调控靶 mRNA,降低其翻译效率。而每个 miRNA 都能作用于多个目标 mRNA,调控约 1/3 的蛋白基因序列^[28]。因此,miRNA 及其靶基因形成一个严密、有序的调控网络,在生物发育的不同时期,miRNA 通过作用于不同的基因片段,调节相应功能蛋白的表达,从而调节细胞的发育、增殖、凋亡以及肿瘤、感染等多种病理生理过程^[24]。

尽管最近几年有数百种 miRNA 被陆续发现,但是只有少量 miRNA 被阐明其作用,许多 miRNA 的功能还是未知。因此,预测 miRNA 靶基因和认识它们

的相互作用, 是了解 miRNA 在不同的生理过程中的功能的关键。

本研究采用生物信息学方法, 共预测得到 133 个 hsa-miR-139-3p 的靶基因, 靶基因存在细胞的各个组分中, 具有转录调控、基因表达调控和蛋白连接等分子功能, 并显著富集于发育生物学过程; 信号通路显著富集于黏着斑及基因信息处理相关通路, 控制细胞生长及分化的信号。大量研究发现, miR-139-3p 在细胞增殖和分化过程中发挥着重要的调控作用, 有学者发现, 经过神经生长因子处理后的 PC12 细胞中 miR-139-3p 含量下降, 推测 miR-139-3p 能负调控神经元分化^[29]。miR-139 还能通过调节 MCP1/IL-6 的表达, 诱导人退行性关节炎软骨细胞凋亡^[30]。有研究也证明 miR-139-3p 在左心室肥大和细胞凋亡中发挥信号转导的作用^[31]。

大量研究表明, hsa-miR-139-3p 在多种恶性肿瘤中异常表达。如 hsa-miR-139-3p 在结肠癌肝转移以及希佩尔·林道综合征引起的嗜铬细胞瘤中呈现高表达^[15, 32]。然而有研究发现, hsa-miR-139-3p 在膀胱癌、结肠癌、宫颈癌等多种癌细胞内呈现低表达^[7-8]。且近年来已有部分研究证实 hsa-miR-139-3p 是通过调控其靶基因的方式, 在抑制肿瘤细胞的增殖和转移发挥重要作用, 如 hsa-miR-139-3p 可通过抑制 NOB1 的表达, 进而抑制 HL 细胞的增殖和迁移^[33]。在细胞凋亡和其他肿瘤过程中, miRNA 表达的双相模式(上下调节)已经确定, 因此 hsa-miR-139-3p 或许可考虑作为肿瘤的早期诊断和预后的分子生物标志物^[34-36]。

综上所述, 本研究采用生物信息学方法对 hsa-miR-139-3p 的 GO 功能富集分析和 Pathway 通路富集分析等数据进行系统挖掘, 结果显示 hsa-miR-139-3p 在生长发育及肿瘤发生、发展中的作用不容忽视, 且本研究结果与现有对 miR-139-3p 调控作用的研究报道基本相符, 说明生物信息学分析具有可靠性。这些分析为有关 miR-139-3p 在各生物学过程中的调控机制后续探索提供一定的数据支持和研究思路。但在原始数据方面尚存在靶基因数据假阳性率较高、基因数据尚不全面等不足, 因此, 本试验筛选出的靶基因还需验证, 其功能和相关信号通路也有待进一步研究^[37]。

参 考 文 献:

- [1] LI D, LIU J, GUO B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10872.
- [2] YU X, ODENTHAL M, FRIES J W. Exosomes as miRNA carriers: Formation-function-future[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2028-2040.
- [3] POIRIER C, DESGAGNE V, GUERIN R, et al. MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: Emerging role in maternal metabolic regulation[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(5): 35.
- [4] NARAHARI A, HUSSAIN M, SREERAM V. MicroRNAs as biomarkers for psychiatric condition: a review of current research[J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(12): 53-55.
- [5] NG L, WAN T M, MAN J H, et al. Identification of serum miR-139-3p as a non-invasive biomarker for colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 27393-27400.
- [6] DENZLER R, MCGEARY S E, TITLE A C, et al. Impact of microRNA levels, target-site complementarity, and cooperativity on competing endogenous rna-regulated gene expression[J]. Mol Cell, 2016, 64(3): 565-579.
- [7] YONEMORI M, SEKI N, YOSHINO H, et al. Dual tumor-suppressors miR-139-5p and miR-139-3p targeting matrix metalloproteinase 11 in bladder cancer[J]. Cancer Science, 2016, 107(9): 1233-1242.
- [8] LIU X, DUAN B, DONG Y, et al. MicroRNA-139-3p indicates a poor prognosis of colon cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 8046-8052.
- [9] 陈利娜, 滕牧洲, 卢严方, 等. Hsa-miR-335 靶基因预测及生物信息学分析[J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(3): 23-30.
- [10] 高晶, 张运峰, 胡芬. Has-miR-28 的靶基因预测及其生物信息学分析[J]. 唐山师范学院学报, 2017, 39(5): 61-64.
- [11] SHEN K, LIANG Q, XU K, et al. MiR-139 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer by targeting the type i insulin-like growth factor receptor[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(3): 320-330.
- [12] SUN X, SONG Y, TAI X, et al. MicroRNA expression and its detection in human supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Biomed Rep, 2013, 1(5): 743-746.
- [13] ZOU Z C, DAI M, HUANG Z Y, et al. MicroRNA-139-3p suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by repressing anxa2r[J]. Oncol Res, 2018, DOI: 10.3727/096504018X15178798885361.
- [14] CHEN W C, LIN M S, YE Y L, et al. MicroRNA expression pattern and its alteration following celecoxib intervention in human colorectal cancer[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(6): 1039-1048.
- [15] LIN M, CHEN W, HUANG J, et al. MicroRNA expression profiles in human colorectal cancers with liver metastases[J]. Oncol Rep, 2011, 25(3): 739-747.
- [16] ALEMDEHY M F, HAANSTRA J R, de LOOPER H W, et al. Icl-induced miR139-3p and miR199a-3p have opposite roles in hematopoietic cell expansion and leukemic transformation[J]. Blood, 2015, 125(25): 3937-3948.
- [17] SANNIGRAHI M K, SHARMA R, SINGH V, et al. Role of host-microRNA hsa-miR-139-3p in HPV-16 induced carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3884-3895.

- [18] ZHONG C, LIU J, ZHANG Y, et al. MicroRNA-139 inhibits the proliferation and migration of osteosarcoma cells via targeting forkhead-box p2[J]. *Life Sci*, 2017, 191: 68-73.
- [19] CYBULA M, WIETESKA, JOZEFOWICZ-KORCZYNSKA M, et al. New miRNA expression abnormalities in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(4): 559-568.
- [20] SCHMITZ K J, HELWIG J, BERTRAM S, et al. Differential expression of microRNA-675, microRNA-139-3p and microRNA-335 in benign and malignant adrenocortical tumours[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(6): 529-535.
- [21] NG L, WAN T M H, MAN J H W, et al. Identification of serum miR-139-3p as a non-invasive biomarker for colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27393-27400.
- [22] KANAAN Z, ROBERTS H, EICHENBERGER MR. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer[J]. *Annals of Surgery*, 2013, 258(3): 400-408.
- [23] WANG M, WEN T F, HE L H, et al. A six-microRNA set as prognostic indicators for bile duct cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17261-17270.
- [24] DEVAUX Y, ZANGRANDO J, SCHROEN B, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7): 415-425.
- [25] PETRI R, PIRCS K, JONSSON M E, et al. Let-7 regulates radial migration of new-born neurons through positive regulation of autophagy[J]. *EMBO J*, 2017, 36(10): 1379-1391.
- [26] 彭璨璨, 马文丽, 夏巍, 等. 基于生物信息学的 hsa-miR-32 靶基因预测与功能分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(6): 609-613.
- [27] DJURANOVIC S, NAHVI A, GREEN R. MiRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mrna deadenylation and decay[J]. *Science*, 2012, 336(14): 237-240.
- [28] VISHAL M, VIMALRAJ S, AJEETHA R, et al. MicroRNA-590-5p stabilizes RUNX2 by targeting SMAD7 during osteoblast differentiation[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2016, 117(6): 1439-1445.
- [29] HAMADA N, FUJITA Y, KOJIMA T, et al. MicroRNA expression profiling of NGF-treated PC12 cells revealed a critical role for miR-221 in neuronal differentiation.[J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(8): 743-750.
- [30] MAKKI M S, HAQQI T M. MiR-139 modulates mcp1/IL-6 expression and induces apoptosis in human OA chondrocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(10): 189-198.
- [31] YANG X, YU H, HU H, et al. MiR-139-3p is related to left ventricular hypertrophy and cardiomyocyte apoptosis in two-kidney one-clip hypertensive rats[J]. *Archives of Biological Sciences*, 2015, 67(2): 427-435.
- [32] TOMBOL Z, EDER K, KOVACS A, et al. MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(12): 1583-1595.
- [33] HUANG P, XI J, LIU S. MiR-139-3p induces cell apoptosis and inhibits metastasis of cervical cancer by targeting NOB1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 850-856.
- [34] KASHYAP D, TULI H S, GARG V K, et al. Oncogenic and tumor-suppressive roles of microRNAs with special reference to apoptosis: Molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(2): 179-201.
- [35] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778.
- [36] YANEZ MO M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
- [37] 李武, 贺庆芝, 孙诗博, 等. Has-miR-16 靶基因预测及生物信息学分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(2): 193-197.

(王荣兵 编辑)