

DOI:10.12113/201907003

# Hsa-miR-210-5p 靶基因预测及其相关信号通路的生物信息学分析

蔡丹平, 龙鼎新\*

(南华大学 船山学院, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:**为深入研究 miR-210-5p 的调控机制及生物学功能提供理论机制,应用生物信息学方法分析 miR-210-5p 序列,预测其靶基因,用 Veney2.1.0 绘制韦恩图得到靶基因集合,并对其靶基因集合进行蛋白质互作分析,GO 功能注释分析和 KEGG Pathway 分析。结果发现,已知的成熟 miR-210-5p 序列在各物种间高度保守。蛋白质互作分析显示,miR-210-5p 预测靶基因所编码蛋白质间相互作用关系较复杂,尤其是靶基因 *CDK8*、*MED18*、*MED13* 等编码的蛋白质,在互作中起关键作用。GO 分析发现其靶基因集合可能参与细胞组分、分子功能、生物调节等生物学过程;KEGG pathway 分析发现其靶基因集合主要富集在 MAPK、VEGF、癌症、甲状腺激素信号通路等信号通路。miR-210-5p 调控靶基因参与多种重要的生物学过程,为后续研究提供了线索。

**关键词:**miR-210-5p;靶基因;信号通路;生物信息学

**中图分类号:**Q343.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2020)02-109-07

## Bioinformatics analysis of target gene prediction and related signaling pathways of hsa-miR-210-5p

CAI Danping, LONG Dingxin\*

(Chuan Shan College, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

**Abstract:** To provide a theoretical mechanism for investigating the regulation mechanism and biological function of miR-210-5p, the sequence of miR-210-5p was analyzed by bioinformatics method to predict its target genes. The target genes set were drawn by Veney2.1.0, and used for protein interaction, Gene Ontology (GO) functional annotation analysis, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis. It was found that the mature sequence of miR-210-5p was highly conservative among various species. Protein interaction analysis showed that the interaction was more complex between the proteins encoded by the predicted miR-210-5p target genes, and those encoded by the target genes *CDK8*, *MED18*, and *MED13* played significant roles in the interaction network. GO analysis demonstrated that miR-210-5p target genes might be involved in biological process such as cellular components, molecular function, and biological process. The KEGG pathway analysis showed that miR-210-5p target genes were mainly enriched in MAPK, VEGF, cancer, and thyroid hormone signaling pathway. The target genes of miR-210-5p were involved in many essential biological processes, which provides clues for future research.

**Keywords:** miR-210-5p; Target genes; Signaling pathway; Bioinformatics

microRNAs (MiRNAs) 是一类长约 18-25 个核苷酸的非编码 RNA,与 mRNA 转录本的 3' 非翻译

区(3'-UTR)结合,可以对靶基因的表达进行调控<sup>[1]</sup>。它们对各种重要的生物学过程具有调控作

收稿日期:2019-07-17;修回日期:2019-09-25.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81673227);湖南省教育厅重点项目(No.2018A254).

作者简介:蔡丹平,女,本科生.研究方向:神经毒理学研究. E-mail:374006445@qq.com.

\* 通信作者:龙鼎新,男,教授,硕士生导师,研究方向:神经毒理学研究. E-mail:dxlong99@163.com.

用,如细胞发育、细胞增殖、细胞分化及细胞凋亡等有关<sup>[2]</sup>,因此准确预测 miRNA 的靶基因并对其靶基因进行系统的生物学分析是研究其作用机制的重要环节。本研究前期为了探讨 miRNAs 在三邻甲基磷酸酯(Tri-*o*-cresyl phosphate, TOCP)诱发神经细胞自噬中的作用机制,以人神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 细胞为体外细胞自噬模型,应用 miRNA 基因芯片、RT-PCR 等实验技术检测了自噬相关 miRNA 表达情况。综合芯片和荧光实时定量 PCR 的结果,筛选出了 miR-210-5p 显著性差异表达的自噬基因。

Hsa-miR-210-5p 属于 miR-210 基因家族,定位于人 11 号染色体 568 150-568 171。研究表明低氧诱导的 miR-210 参与细胞循环、细胞分化、DNA 修复、细胞凋亡、膜转运、氧化应激/糖酵解等调控信号通路,可作为非小细胞癌、乳腺癌、胰腺癌、肺细胞癌、食管鳞状细胞癌等癌症的诊断参考指标和预后指标<sup>[3]</sup>,其过表达与昼夜节律过程、神经元发育、GTP 酶信号转导和光感受相关的途径有关<sup>[4]</sup>,但目前国内外对 miR-210-5p 的报道较少。本研究运用生物信息学分析,预测 hsa-miR-210-5p 的靶基因,绘制韦恩图得靶基因集合,并对其靶基因集合进行蛋白质互作网络分析、GO (Gene Ontology) 分析和 KEGG Pathway (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 分析预测结果中的靶基因集合作用机制,并注释其靶基因的生物学功能,为展开 miR-210-5p 的靶基因鉴定及生物学功能研究提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 miR-210-5p 序列的保守性分析

使用 miRbase<sup>[5]</sup> (<http://www.mirbase.org/>)、RNAcentral (<https://rnacentral.org/>) 数据库在线查找各物种已知成熟 miR-210-5p 碱基序列,对比分析 miR-210-5p 序列在各物种间的保守性。

### 1.2 miR-210-5p 靶基因的预测

利用 miRDB<sup>[5]</sup> ([www.mirdb.org/](http://www.mirdb.org/)), TargetSc-

an<sup>[5]</sup> (<http://www.targetscan.org/>) 和 DIANA TOOLS<sup>[5]</sup> (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/>) 3 个在线数据库预测 miR-210-5p 的靶基因,用在线软件 Venny 2.1.0 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/Venny/index.html>) 画韦恩图,得到 3 个数据库预测结果的交集,该交集为靶基因集合,以降低假阳性率。

### 1.3 预测靶基因集合编码蛋白质之间的相互作用

将该靶基因集合使用 String 11.0 (Search Tool for the retrieval of interacting genes) 在线数据库 (<https://string-db.org/>) 分析,绘制互作网络邻接编码蛋白数目柱状图,再利用 Cytoscape\_v3.6.1 绘制靶基因集合编码蛋白质之间相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图。

### 1.4 miR-210-5p 靶基因的 GO 分析

使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库对预测到的 miR-210-5p 靶基因集合进行 GO 功能注释,以人的所有基因为背景基因,显著性阈值取  $P < 0.05$ ,获得相对 hsa-miR-210-5p 具有统计学意义的 GO 分析。GO 分析由细胞组分 (Cellular component)、分子功能 (Molecular function)、生物调节 (Biological process) 3 个部分组成。用 R 软件绘制 miR-210-5p 靶基因交集的 GO 功能注释图。

### 1.5 miR-210-5p 靶基因的 KEGG Pathway 分析

使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库对预测到的 miR-210-5p 靶基因集合进行 KEGG Pathway 富集分析,以人的所有基因为背景基因,显著性阈值取  $P < 0.05$ ,获得相对于 hsa-miR-210-5p 具有统计学意义的基因集合信号转导通路。用 R 软件绘制 miR-210-5p 靶基因交集的 KEGG Pathway 富集通路图。

## 2 结果分析

### 2.1 miR-210-5p 参与的疾病

miR-210-5p 在骨质疏松<sup>[6]</sup>、骨关节炎<sup>[7]</sup>、自闭症障碍<sup>[8]</sup>、心血管疾病<sup>[9]</sup>中起上调作用(见表 1)。

表 1 miR-210-5p 调控靶基因参与人类的部分疾病

Table 1 miR-210-5p target genes involved in parts of human diseases

靶基因	疾病	生物学效应	miR-210-5p 表达情况
<i>VEGF</i> , <i>HIF-1α</i> <sup>[6]</sup>	骨质疏松	促进成骨细胞分化	上调
<i>CFB</i> <sup>[7]</sup>	骨关节炎	促进成骨细胞外体的表达	上调
<i>RNASEN</i> , <i>DICER</i> <sup>[8]</sup>	自闭症障碍	调节钙通道	上调
<i>TNS1</i> , <i>BNIP3L</i> , <i>STC1</i> <sup>[9]</sup>	心血管疾病	促进细胞缺氧凋亡	上调
* <i>Snap25</i> <sup>[10]</sup>	血管性痴呆	结合位点突变,降低荧光素酶活性	下调

\*注:该靶基因是小鼠模型试验获得,尚无人类试验验证。

Note: The target genes were obtained by mouse model test and have not been verified by human test.

### 2.2 各物种成熟 miR-210-5p 序列的保守性分析

使用 RNAcentral 和 miRBase 数据库进行对比分析,可知其基因序列号为 MIMAT002475,定位于 11 号染色体 568 150-568 171。对猕猴(mml)、小鼠

(mmu)、褐家鼠(rno)等 8 个物种对比分析,可知 hsa-miR-210-5p 的成熟碱基序列“agcccccugcccaccgcacacug”在各物种间高度保守(见表 2)。

表 2 各物种 miR-210-5p 的成熟碱基序列

Table 2 Mature base sequences of miR-210-5p of various species

碱基序列号	物种	名称	碱基序列(5'→3')	长度/个
MIMAT0026475	人	hsa-miR-210-5p	28-agcccccugcccaccgcacacug-49	22
MIMAT0017052	小鼠	mmu-miR-210-5p	28-agccacugcccaccgcacacug-49	22
MIMAT0017156	褐家鼠	rno-miR-210-5p	28-agccacugcccaccgcacacug-49	22
MIMAT0026846	猕猴	mml-miR-210-5p	28-agcccccugcccaccgcacacug-49	22
MIMAT0026941	灰色短尾鼠	mdo-miR-210-5p	14-agccacugacuaacgcacauug-35	22
MIMAT0023848	仓鼠	cgr-miR-210-5p	11-agccacugcccaccgcacacug-32	22
MIMAT0003392	斑马鱼	dre-miR-210-5p	8-agccacugacuaacgcacauug-29	22
MIMAT0020816	果蝇	dme-miR-210-5p	16-agcugcugcccacugcacaagau-38	23

### 2.3 预测靶基因集合编码蛋白质之间的相互作用

使用数据库 miRDB, TargetScan 和 DIANA TOOLS 预测 miR-210-5p 的靶基因,预测的个数分别为 401、4 048 和 87,然后用在线软件 Veney 2.1.0 可得三个数据库预测靶基因的交集 23 个,占各预测软件预测靶基因总和的 0.6%(见图 1)。

### 2.4 预测靶基因集合编码蛋白质之间的相互作用

将三个数据库得到的靶基因集合使用 String 11.0数据库分析,绘制出互作网络邻接编码蛋白数目柱状图(见图 2)。结果显示,靶基因 CDK8、MED18、MED13、MED12、CCNC、MED14、MED23、CDK19、MED1、MED15 和 MED13L 的编码蛋白质所占比重较大。运用 Cytoscape\_v 3.6.1 软件,绘制出 PPI 网络图(见图 3)。结果表明,miR-210-5p 的靶基因集合编码蛋白质之间的相互作用关系较复杂,有 10 个编码蛋白质之间的互作关系较稳定。

### 2.5 miR-210-5p 靶基因的 GO 功能注释

使用 DAVID 数据库对预测到的 miR-210-5p 靶基因集合进行 GO 功能注释,以人的所有基因为背景基因(P < 0.05),可得其主要富集的细胞组分是细胞质、细胞浆和突触前活动区;分子功能是参与鸟苷酸合成;参与突触小泡胞吐的调控、鸟苷酸蛋白介导的信号转导、钙离子调节的神经递质胞吐和膜电位调节等生物学过程(见表 3),用 R 软件绘制 miR-210-5p 靶基因交集的 GO 功能注释图(见图 4)。

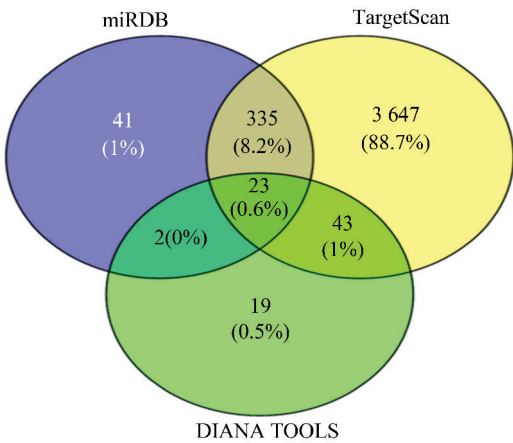


图 1 miR-210-5p 的预测靶基因个数

Fig.1 Prediction of the number of target genes for miR-210-5p

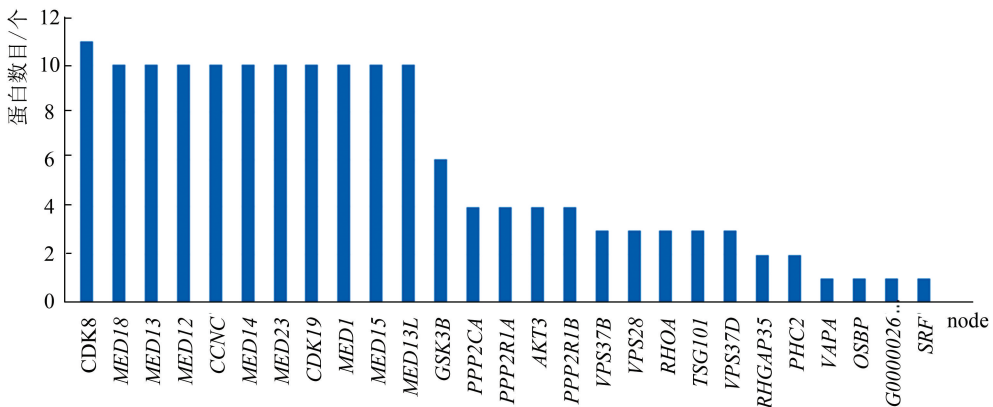


图 2 互作网络邻接编码蛋白数目柱状图

Fig.2 Adjacency coding protein number histogram of interaction networks

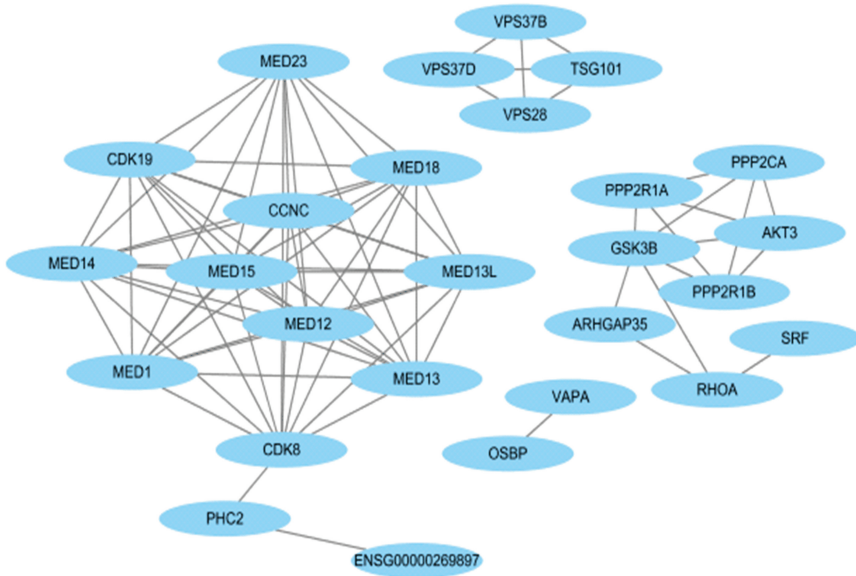


图 3 miR-210-5p 预测靶基因集所编码蛋白质之间的相互作用

Fig.3 Protein-protein interaction network of the target genes of miR-210-5p

表 3 miR-210-5p 靶基因交集的 GO 功能注释

Table 3 GO functional annotation for intersection of miR-210-5p target genes

GO ID	Term	P-value	Number	Genes
Cellular Component				
GO:0005737	cytoplasm	0.028	12	<i>UDT16, RAB3B, PLA2G4F, OSBP, DCAF7, ARHGAP35, STK35, POU2F2, MFAP3L, SRF, BICD2, AKT3</i>
GO:0048786	presynaptic active zone	0.034	2	<i>RIMS4, RIMS3</i>
Molecular Function				
GO:0005525	GTP binding	0.010	4	<i>NUDT16, RASL11B, AB3B, ARHGAP35</i>
Biological Process				
GO:2000300	regulation of synaptic vesicle exocytosis	0.012	2	<i>RIMS4, RIMS3</i>
GO:0007264	small GTPase mediated signal transduction	0.034	3	<i>RASL11B, RAB3B, ARHGAP35</i>
GO:0048791	Calciumion regulated exocytosis of neurotransmitter	0.045	2	<i>RIMS4, RIMS3</i>
GO:0042391	regulation of membrane potential	0.086	2	<i>RIMS4, RIMS3</i>

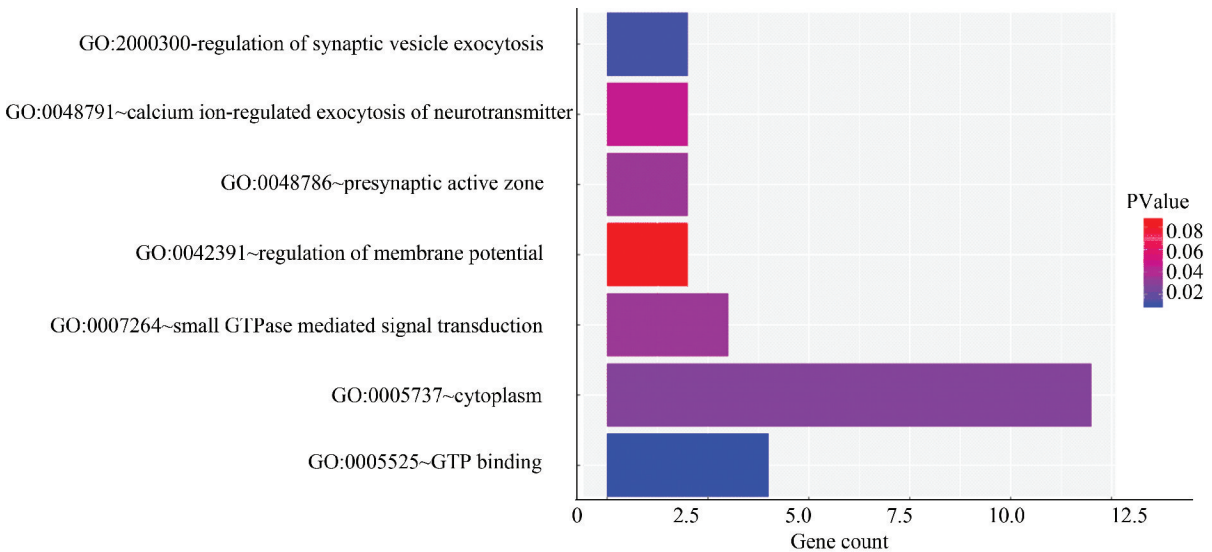


图 4 miR-210-5p 靶基因交集 GO 功能注释

Fig.4 GO functional annotation for intersection of miR-210-5p target gene



## 2.6 miR-210-5p 靶基因的 KEGG Pathway 分析

使用 DAVID 数据库对预测到的 miR-210-5p 靶基因集合进行 KEGG Pathway 分析,以人的所有基因为背景基因( $P < 0.05$ ),可得 miR-210-5p 的靶基因

集合参与血小板活化、MAPK 信号通路、VEGF 信号通路、癌症通路、甲状腺激素信号通路等(见表 4),用 R 软件绘制 miR-210-5p 靶基因交集的 KEGG pathway 通路图(见图 5)。

表 4 miR-210-5p 靶基因交集的 KEGG Pathway 分析

Table 4 KEGG pathway analysis for intersection of miR-210-5p target genes

KEGG-ID	Term	P-value	Number	Genes
hsa04611	Platelet activation	0.005	3	<i>PLA2G4F, ARHGAP35, AKT3</i>
hsa04010	MAPK signaling pathway	0.018	3	<i>PLA2G4F, SRF, AKT3</i>
hsa04370	VEGF signaling pathway	0.052	2	<i>PLA2G4F, AKT3</i>
hsa04664	Fc epsilon RI signaling pathway	0.058	2	<i>PLA2G4F, AKT3</i>
hsa05231	Choline metabolism in cancer	0.085	2	<i>PLA2G4F, AKT3</i>
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	0.096	2	<i>MED13L, AKT3</i>

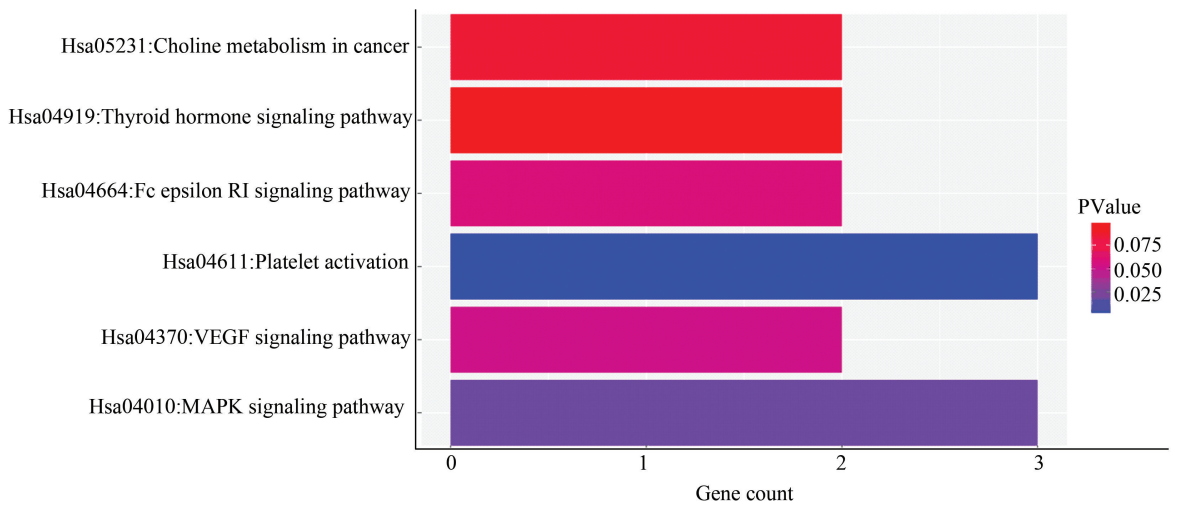


图 5 miR-210-5p 靶基因交集的 KEGG Pathway 分析

Fig.5 KEGG pathway analysis for intersection of miR-210-5p target genes

## 3 讨论

miR-210 在肿瘤、心血管系统,神经系统疾病中起发挥重要作用。miR-210 能上调 Kaposi 肉瘤相关的疱疹病毒和感染<sup>[11]</sup>、慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者黏膜黏蛋白 O 型聚糖生物合成途径<sup>[12]</sup>、人骨肉瘤<sup>[13]</sup>、小鼠感觉轴突再生<sup>[14]</sup>和脊髓再生<sup>[15]</sup>,可通过在动脉粥样硬化的情况下直接靶向 PDK1 诱导内皮细胞凋亡有下调作用<sup>[16]</sup>,能抑制滋养层细胞侵袭,是先兆子痫的血清生物标志物<sup>[17]</sup>。hsa-miR-210-5p 属于 miR-210 基因家族,miRNA-210-5p 在神经功能调节中报道较少。

考虑到靶基因预测过程中 miRNA 与靶基因结合位点的序列匹配、mRNA 与 miRNA 双链特异结合的热稳定性及序列的保守性等因素,采用 miRDB、TargetScan, DIANA TOOLS 三个数据库对 miR-210-5p

靶基因进行预测,得到了可信度较高的靶基因集合,进行编码蛋白质互作分析,GO 分析和 KEGG pathway 分析。研究发现 miR-210-5p 能促进成骨细胞的分化<sup>[6]</sup>、成骨细胞胞外体的表达<sup>[7]</sup>、调节钙通道<sup>[8]</sup>、促进细胞缺氧凋亡<sup>[9]</sup>、能结合位点突变,降低荧光酶活性<sup>[10]</sup>、参与细胞的免疫反应<sup>[18]</sup>、阻断胚状体细胞扩增<sup>[19]</sup>、对孕妇发生先兆子痫<sup>[20]</sup>、肾细胞癌<sup>[21]</sup>、在副溶血性孤菌感染的文昌鱼的免疫反应中起着重要调节作用<sup>[22]</sup>。提示 miR-210-5p 可能调控癌症的发生与转归、钙离子信号通路、血小板活化、免疫系统和神经系统等生物学过程。miR-210-5p 靶向 *TNS1* 和 *STC1* 调节缺氧时心肌细胞发生的变化,进而调控心血管疾病<sup>[9]</sup>。在 TargetScan Human 7.2 可查到基因 *TNS1* 与 miR-210-5p 种子区域的配对类型为 7mer-m8、7mer-A1 和 8mer,基因 *STC1* 与 miR-210-5p 种子区域的配对类型为 7mer-m8,并且它们与 miR-210-5p 非种子区域 3'端存在不同长度的互补

位型(见表 5)。miR-210-5p 种子区域与 *TNS1* 和 *STC1* 基因的 3'UTR 完全匹配可以增强 miR-210-5p 对 *TNS1* 和 *STC1* 基因的沉默效果,故可用 miR-210-5p

与 *TNS1* 和 *STC1* 基因的高特异性来研究 miR-210-5p 对 *TNS1* 和 *STC1* 基因富集的疾病通路如心血管疾病的治疗是具有发展意义的。

表 5 *TNS1* 和 *STC1* 基因 3'UTR 结合 miR-210-5p 的位点  
Table 5 3'UTR sequences of *TNS1* and *STC1* targeted by miR-210-5p

3'UTR binding sites	Pairing with the target gene	Site type
Position 1923-1929 of <i>TNS1</i> 3' UTR	5'...UACUUUUCAGCAAGC <b>CAGGGGC</b> C...	7mer-m8
Hsa-miR-210-5p	3' GUCACACGCCACCC <b>GUCCCCGA</b>	
Position 2136-2143 of <i>TNS1</i> 3' UTR	5'...GCAGAAGGUGGAGAG <b>CAGGGGC</b> A...	8mer
Hsa-miR-210-5p	3'GUCACACGCCACCC----- <b>GUCCCCGA</b>	
Position 3474-3480 of <i>TNS1</i> 3' UTR	5'...UUGUGUGAAAGCAGG <b>AGGGGC</b> AG...	7mer-A1
Hsa-miR-210-5p	3' GUCACACGCCACCC <b>GUCCCCGA</b>	
Position 3568-3574 of <i>TNS1</i> 3' UTR	5'...UCUGAUGAGCCUGUG <b>CAGGGGC</b> U...	7mer-m8
Hsa-miR-210-5p	3' GUCACACGCCACCC <b>GUCCCCGA</b>	
Position 4093-4099 of <i>TNS1</i> 3' UTR	5'...AAGUGGUUCACCCAG <b>AGGGGC</b> AG...	7mer-A1
Hsa-miR-210-5p	3' GUCACACGCCACCC <b>GUCCCCGA</b>	
Position 1679-1685 of <i>STC1</i> 3' UTR	5'...GGAGGGGUAGGACUG <b>CAGGGGC</b> C...	7mer-m8
Hsa-miR-210-5p	3' GUCACACGCCACCC <b>GUCCCCGA</b>	

## 4 结 论

选用三种数据库预测 miR-210-5p 靶基因,取其交集分析,不能避免预测结果的假阳性,需通过实验验证该靶基因集合里 23 个靶基因为 miR-210-5p 的靶基因,进一步探讨目标靶基因 3' UTR 结合 miR-210-5p 的位点及其具体分子机制来降低假阳性率。运用生物信息学分析方法,较全面的分析了 hsa-miR-210-5p 所参与的生物学过程,为后续研究提供了方向。

## 参考文献(References)

[1]JIANG Hui, WANG Jianxin, LI Min, et al. miRTRS: A recommendation algorithm for predicting miRNA targets [J]. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 2018, 14(8): 1545-5963. DOI: 10.1109/TCBB.2018.2873299.

[2]JI Jia, RONG Yuan, LUO Changliang, et al. Up-regulation of hsa-miR-210 promotes venous metastasis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Frontiers in Oncology, 2018, 8(569): 1-11. DOI: 10.3389/fonc.

2018.00569.

[3]文娟,罗招阳,左建宏.低氧相关 microRNA-210 在实体肿瘤研究中的进展 [J].中南医学科学杂志,2014,42(01):1-5+65. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2014.01.003.

WEN Juan, LUO Zhaoyang, ZUO Jianhong. Progress of hypoxia-related microRNA-210 in the study of solid tumors [J]. Medical Science Journal of Central South China, 2014, 42(01)1-5+65. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2014.01.003.

[4]PAOLA C, ALBERTO B, FEDERICA S, et al. Modulation of miR-210 alters phasing of circadian locomotor activity and impairs projections of PDF clock neurons in *Drosophila melanogaster* [J]. PLoS Genetics, 2018, 14(7): e1007500. DOI:10.1371/journal.pgen.1007500.

[5]程爽,郭茂祖,武雪剑. microRNA 靶基因预测算法的研究与发展 [J]. 智能计算机与应用, 2018, 8(1): 1-5+13.

CHENG Shuang, GUO Maozu, WU Xuejian. Research and development of microRNA target gene prediction algorithm [J]. Intelligent Computer and Applications, 2018, 8(01): 1-5+13.

[6]LIU Xiaodong, CAI Feng, LIU Liang, et al. MicroRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. Biological Chemistry, 2015, 396(4): 339-

347. DOI:10.1515/hsz-2014-026 8.
- [7]刘博豪,吴鹏飞,梅林,等. 骨关节炎患者成骨细胞胞外体 miRNAs 表达谱的差异[J]. 中南大学学报, 2018, 43(12):1294-1300. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.003.
- LIU Bohao, WU Pengfei, MEI Lin, et al. Differential expression of exosomal miRNAs in osteoblasts in osteoarthritis [J]. Journal of Central South University, 2018, 43(12): 1294-1300. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.003.
- [8]TATYANA M K, NIKOLAY T P, IVAN S I, et al. Profiling of circulating serum microRNAs in children with autism spectrum disorder using stem-loop qRT-PCR Assay[J]. Folia Medica, 2017, 59(1): 43-52. DOI:10.1515/folmed-2017-0009.
- [9]LEE W, TSAI M, CHANG W, et al. Deduction of novel genes potentially involved in hypoxic AC16 human cardiomyocytes using next-generation sequencing and bioinformatics approaches[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(5): 2489-2502. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3851.
- [10]REN Zhenxing, YU Junlong, WU Zimei, et al. MicroRNA-210-5p contributes to cognitive impairment in early vascular dementia rat model through targeting snap25[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2018, 11(388): 1-13. DOI:10.3389/fnmol.2018.00388.
- [11]CORALIE V, DAVID A D, SHEWIT S T, et al. RNA sequencing reveals that kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection mimics hypoxia gene expression signature[J]. PLoS Pathogens, 2017, 13(1): e1006143. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006143.
- [12]XUAN Lijia, LUAN Ge, WANG Yue, et al. microRNAs regulating mucin type O-glycan biosynthesis and transforming growth factor  $\beta$  signaling pathways in nasal mucosa of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Northern China[J]. International Forum of Allergy & Rhinology, 2019, 9(1): 106-113. DOI:10.1002/alr.22230.
- [13]PAN Yue, LU Lingyun, CHEN Junquan, et al. Identification of potential crucial genes and construction of microRNA-mRNA negative regulatory networks in osteosarcoma [J]. Hereditas, 2018, 155(21): 1-8. DOI: 10.1186/s41065-018-0061-9.
- [14]HU Yiwen, JIANG Jingjing, GAO Yan, et al. MicroRNA-210 promotes sensory axon regeneration of adult mice in vivo and in vitro[J]. Neuroscience Letters, 2016, 622: 61-66. DOI:10.1016/j.neulet.2016.04.034.
- [15]SATOSHI U, NAOSUKE K, HIKMAT H, et al. Administration of microRNA-210 promotes spinal cord regeneration in mice[J]. Spine, 2014, 39(14): 1099-1107. DOI:10.1097/BRS.0000000000000356.
- [16]LI Ying, YANG Chunyan, ZHANG Lili, et al. MicroRNA-210 induces endothelial cell apoptosis by directly targeting PDK1 in the setting of atherosclerosis[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2017, 22(3): 1-13. DOI: 10.1186/s11658-017-0033-5.
- [17]LAUREN A, ANTHONY O O-G, NADAV S, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia[J]. The American Journal of Pathology, 2013, 183(5): 1437-1445. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021.
- [18]AHN S, JEONG E, MIN J W, et al. Identification of genes dysregulated by elevation of microRNA-210 levels in human trophoblasts cell line, Swan 71[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2017, 78(5): 1-9. DOI: 10.1111/aji.12722.
- [19]ZHENG Guoxing, TAO Ye, YU Wei, et al. Brief report: SRF-dependent MiR-210 silences the sonic hedgehog signaling during cardiopoiesis[J]. Stem Cells (Dayton, Ohio), 2013, 31(10): 2279-2285. DOI: 10.1002/stem.1464.
- [20]CARINE M, LINDA T, SILVIA B, et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia[J]. Biomedical Reports, 2016, 5(6): 686-692. DOI: 10.3892/br.2016.779.
- [21]YING Guanghui, WU Ruilan, XIA Min, et al. Identification of eight key miRNAs associated with renal cell carcinoma: A meta-analysis [J]. Oncology Letters, 2018, 16(5): 5847-5855. DOI: 10.3892/ol.2018.9384.
- [22]JIN Ping, LI Shengjie, SUN Lianjie, et al. Transcriptome-wide analysis of microRNAs in *Branchiostoma belcheri* upon *Vibrio parahaemolyticus* infection[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2017, 74: 243-252. DOI: 10.1016/j.dci.2017.05.002.

[责任编辑:吴永英]