

DOI:10.12113/j.issn.1672-5565.201903010

# Hsa-miR-10a-5p 靶基因预测及生物信息学分析

陈鸿儒, 陈 聪, 曾怀才\*

(南华大学 公共卫生学院预防医学系, 湖南 衡阳, 421001)

**摘要:**利用生物信息学对 miR-10a-5p 的靶基因进行预测及相关分析,为 miR-10a-5p 靶基因的实验验证及其调控机制提供理论基础。通过 miRBase 获取并分析人、大鼠、小鼠等物种的 miR-10a-5p 的碱基序列特征;使用在线数据库 TargetsCan7.1, miRDB, mirDIP 和 DIANA TOOLS 等预测 miR-10a-5p 的靶基因,并用 Venny 2.1 绘制韦恩图取交集。用在线工具 DAVID 对交集靶基因进行 GO 功能注释和 KEGG pathway 分析。结果表明 miR-10a-5p 成熟序列在各物种间高度保守。获得的 79 个靶基因在分子功能上主要涉及染色质结合,转录活性激活等,并显著富集于肝脏发育,脂肪组织发育等生物学过程,涉及 cAMP 信号通路, TNF 信号通路及 AMPK 信号通路。miR-10a-5p 通过调控靶基因参与了生命活动和疾病过程中多个方面,尤其生长发育和癌症过程,为进一步研究提供了生物学基础。

**关键词:**miR-10a-5p; 靶基因预测; 生物信息学

**中图分类号:**Q343.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2019)03-189-06

## Target gene prediction and bioinformatic analysis of has-miR-10a-5p

CHEN Hongru, CHEN Cong, ZENG Huaicai\*

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

**Abstract:** To provide theoretical basis for its experimental verification and regulation study, the target genes of miR-10a-5p were predicted and analyzed. The base sequence characteristics of miR-10a-5p of human, rat, mouse, and other animals were obtained and analyzed by miRBase database. The target genes of miR-10a-5p were predicted using the online databases TargetsCan7.1, miRDB, mirDIP, and DIANA TOOLS, and the intersection of Wayne maps was drawn using Venny 2.1. The GO function annotation and KEGG pathway analysis were performed on the intersection target genes using the online tool DAVID. The base sequence characteristics of miR-10a-5p of human, rat, mouse, and other species were obtained and analyzed by miRBase. Results show that the mature sequence of miR-10a-5p was highly conservative among different species. There were 79 target genes enriched in molecular function such as chromatin binding and transcription factor activity. These target genes were also involved in the biological development process of liver development and adipose tissue development, and they were mainly located in cellular signaling including cAMP pathway, TNF pathway, and AMPK pathway. In conclusion, the miR-10a-5p is involved in many parts of biological process and pathological process, especially the development process and carcinogenesis, which provides a biological basis for further research.

**Keywords:** miR-10a-5p; Target genes prediction; Bioinformatics

miRNA(microRNA)是一类广泛存在于动植物和某些病毒内,长度为19-25 nt的内源性单链非编码小RNA,序列具有高度保守性<sup>[1]</sup>。miRNA 主要通过与

靶基因 mRNA 的 3' 端非翻译区(3' UTR)结合,导致翻译抑制或者降解,进而调控靶基因的表达<sup>[2]</sup>。

has-miR-10a-5p 是近年来新发现的 miRNA,属

收稿日期:2019-03-29;修回日期:2019-05-13.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81273026);湖南省自然科学基金项目(No.2017JJ4047);南华大学研究生科学基金项目(No.2018KYY224).

作者简介:陈鸿儒,女,硕士研究生,研究方向:环境污染物的神经毒性级机制研究.E-mail:961714299@qq.com.

\* 通信作者:曾怀才,男,教授,研究生导师,研究方向:环境污染物的神经毒性级机制研究.E-mail:zenghuaicai@126.com.

于 miR-10 基因家族,其聚集在染色体 17 长度为 22 bp 的位置中,具体基因位点在 chr17:48 579 838-48 579 947 处。近年国内外研究表明,通过与靶基因相互作用,has-miR-10a-5p 作为癌基因在多种肿瘤的发生发展中发挥作用<sup>[3-7]</sup>。目前研究 miR-10a-5p 与肿瘤抑制和发展的相关问题越来越多,所以对 miR-10a-5p 进行靶基因相关生物信息学分析对今后探索 miR-10a-5p 功能和作用十分必要。相较于实验验证,生物信息学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 miR-10a-5p 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),为后续对 miR-10a-5p 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 miR-10a-5p 的基本生物学信息

使用在线工具 miRbase (<http://www.mirbase.org/>) 查找 miR-10a-5p 的染色体定位、碱基序列及不同动物的成熟序列。并使用 clustalx 2.1 软件分析物种保守性。

### 1.2 miR-10a-5p 靶基因的预测分析

使用 Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 查找已有文献报道 miR-10a-5p 靶基因的相关信息。采用 Targetscan7.1 ([http://www.targetscan.org/vert\\_71/](http://www.targetscan.org/vert_71/))、miRDB (<http://www.mirdb.org/>)、mirDIP ([http://ophid.utoronto.ca/mirDIP/index\\_confirm.jsp](http://ophid.utoronto.ca/mirDIP/index_confirm.jsp)) 和 DIANA TOOLS (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php>) 4 个在线靶基因预测工具预测 miR-10a-5p 的靶基因,并用 Venny 2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 绘制 4 个数据库预测靶基因的韦恩图,取交集用于后续分析。

ca/mirDIP/index\_confirm.jsp) 和 DIANA TOOLS (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php>) 4 个在线靶基因预测工具预测 miR-10a-5p 的靶基因,并用 Venny 2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 绘制 4 个数据库预测靶基因的韦恩图,取交集用于后续分析。

### 1.3 miR-10a-5p 靶基因的 GO 功能注释及 KEGG 富集分析

使用在线工具 DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) 对交集靶基因进行 Gene Ontology 功能富集分析(GO 分析),细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、生物学过程(biological process, BP),用超几何分布检验,以  $P < 0.05$  为显著性阈值,得到具有统计意义前 10 个 GO 注释分析。

用 DAVID 数据库中 KEGG Pathway 分析对交集靶基因进行信号通路富集分析,具有统计意义前 10 个信号通路。

## 2 结果与分析

### 2.1 miR-10a-5p 的序列保守性分析

使用 miRBase 数据库检索 miR-10a-5p 的成熟序列,miR-10a-5p 在已知的 31 个物种中存在成熟序列,并且使用数据库下载了人(*hsa*)、小鼠(*mmu*)、大鼠(*rno*)、斑马鱼(*dre*)等 15 个物种的成熟序列(见图 1)。利用 clustalx 2.1 软件,对其序列保守性进行分析,结果表明 miR-10a-5p 在各物种之间具有高度的保守性的成熟序列为“uaccuguagaucgaaauugug”(见表 1)。

表 1 不同物种 miR-10a-5p 的成熟序列

Table 1 Mature sequence of miR-10a-5p in different species

序列号	物种	名称	碱基序列
MIMAT0000253	人	hsa-miR-10a-5p	22-uaccuguagaucgaaauugug-44
MIMAT0000648	小家鼠	mmu-miR-10a-5p	22-uaccuguagaucgaaauugug-44
MIMAT0000782	褐家鼠	rno-miR-10a-5p	22-uaccuguagaucgaaauugug-44
MIMAT0001267	斑马鼠	dre-miR-10a-5p	18-uaccuguagaucgaaauugug-39
MIMAT0004089	灰色短尾负鼠	mdo-miR-10a-5p	15-uaccuguagaucgaaauugug-37
MIMAT0006161	猕猴	mml-miR-10a-5p	22-uaccuguagaucgaaauugug-44
MIMAT0007122	鸭嘴兽	oan-miR-10a-5p	28-uaccuguagaucgaaauugug-49
MIMAT0007731	鸡	gga-miR-10a-5p	08-uaccuguagaucgaaauugug-29
MIMAT0009466	文昌鱼	bfl-miR-10a-5p	08-uaccuguagaucgaaauugug-30
MIMAT0011223	真涡虫	sme-miR-10a-5p	21-aaccuguagaucgaguugau-43
MIMAT0013884	野猪	ssc-miR-10a-5p	9-uaccuguagaucgaaauugug-30
MIMAT0018618	斑胸草雀	tgu-miR-10a-5p	28-uaccuguagaucgaaauugug-49
MIMAT0000253	细粒棘球绦虫	egr-miR-10a-5p	01-caccuguagaucgaaauugug-22
MIMAT0000253	变色晰	aca-miR-10a-5p	06-uaccuguagaucgaaauugug-28
MIMAT0000253	灰仓鼠	cgr-miR-10a-5p	10-uaccuguagaucgaaauugug-31

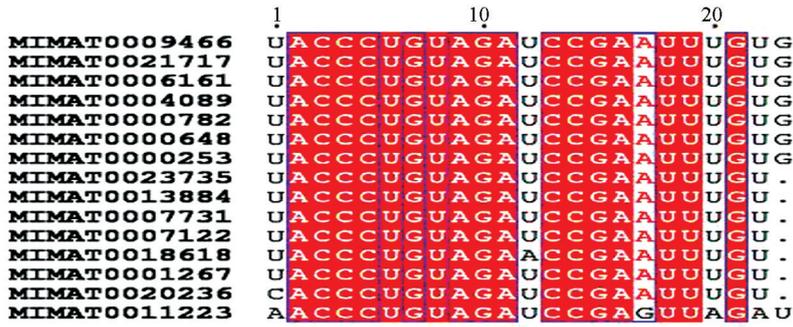


图 1 不同物种 miR-10a-5p 的成熟序列

Fig.1 Mature sequence of miR-10a-5p in different species

2.2 miR-10a-5p 的靶基因预测结果

Pubmed 检索文献表明,miR-10a-5p 通过在转录后水平调控其靶基因参与了多种疾病的发生发展及预后(见表 2)。选用 TargetScan、miRDB、mirDIP 和

DIANA TOOLS 4 个在线数据库预测的靶基因个数分别为 341、233、660 和 472,用 Venny 2.1 对上述结果绘制韦恩图取交集,得到 79 个预测靶基因的数据集(见表 3)。作为后续分析的基因总集合(见图 2)。

表 2 miR-10a-5p 调控的靶基因参与人类疾病

Table 2 miR-10a-5p target genes involved in human disease

miR-10a-5p 表达情况	靶基因及表达	参与的疾病	生物学作用
升高	<i>BDNF</i> <sup>[3]</sup> 降低	人宫颈癌	抑制癌细胞活力和延迟细胞周期进程
降低	<i>PTEN</i> <sup>[4]</sup> 升高	胆管癌	抑制癌细胞增殖,诱导凋亡
升高	<i>TFAP2C</i> <sup>[5]</sup> 降低	人胰腺导管腺癌	促进癌细胞的迁移、侵袭及耐药性
升高	<i>MAPK8IP1</i> <sup>[6]</sup> 降低	胃癌	促进癌细胞的迁移、侵袭
降低	<i>SKA1</i> <sup>[7]</sup> 升高	肾细胞癌	抑制癌细胞的迁移和侵袭
降低	<i>TBX5</i> <sup>[8]</sup> 升高	类风湿性关节炎	抑制各种炎性细胞因子的产生

表 3 miR-10a-5p 调控的靶基因数据集

Table 3 Target gene data sets regulated by miR-10a-5p

序号	靶基因	序号	靶基因	序号	靶基因	序号	靶基因	序号	靶基因
1	<i>BDNF</i>	17	<i>USP46</i>	33	<i>KLF11</i>	49	<i>RAP2A</i>	65	<i>TBX5</i>
2	<i>CRLF3</i>	18	<i>RPRD1A</i>	34	<i>GALNT1</i>	50	<i>IGDCC4</i>	66	<i>CSRNP3</i>
3	<i>TFAP2C</i>	19	<i>SDC1</i>	35	<i>GOLGA3</i>	51	<i>HAS3</i>	67	<i>BBX</i>
4	<i>HOXA3</i>	20	<i>KCNA6</i>	36	<i>MAP3K7</i>	52	<i>CECR6</i>	68	<i>FAM196A</i>
5	<i>FIGN</i>	21	<i>CADM2</i>	37	<i>UBE2I</i>	53	<i>ZNF367</i>	69	<i>PRRT3</i>
6	<i>DAZAP1</i>	22	<i>FLRT2</i>	38	<i>TMEM183A</i>	54	<i>PRKAA2</i>	70	<i>MDGA2</i>
7	<i>NR6A1</i>	23	<i>LIX1L</i>	39	<i>XRN1</i>	55	<i>H3F3B</i>	71	<i>JARID2</i>
8	<i>KLHL29</i>	24	<i>RORA</i>	40	<i>GABRB2</i>	56	<i>BAZ1B</i>	72	<i>NR4A3</i>
9	<i>NCOR2</i>	25	<i>CYTH1</i>	41	<i>PIK3CA</i>	57	<i>FNBP1L</i>	73	<i>DOCK11</i>
10	<i>ELOVL2</i>	26	<i>SMTNL2</i>	42	<i>ZMYND11</i>	58	<i>PAPD5</i>	74	<i>RNF165</i>
11	<i>TRIM2</i>	27	<i>SHANK3</i>	43	<i>ATF2</i>	59	<i>NCOA6</i>	75	<i>NONO</i>
12	<i>CTDSPL</i>	28	<i>CDK6</i>	44	<i>SPAG9</i>	60	<i>ARHGEF12</i>	76	<i>CSMD1</i>
13	<i>EPHA5</i>	29	<i>EBF2</i>	45	<i>TMEM170B</i>	61	<i>BACH2</i>	77	<i>MAPRE1</i>
14	<i>ELAVL2</i>	30	<i>CREB1</i>	46	<i>CNOT6</i>	62	<i>CADM1</i>	78	<i>RB1CC1</i>
15	<i>KLHDC10</i>	31	<i>PDE4A</i>	47	<i>CCDC88A</i>	63	<i>TMEM132B</i>	79	<i>CEP350</i>
16	<i>GTF2H1</i>	32	<i>IFFO2</i>	48	<i>TIAM1</i>	64	<i>ITSN1</i>		

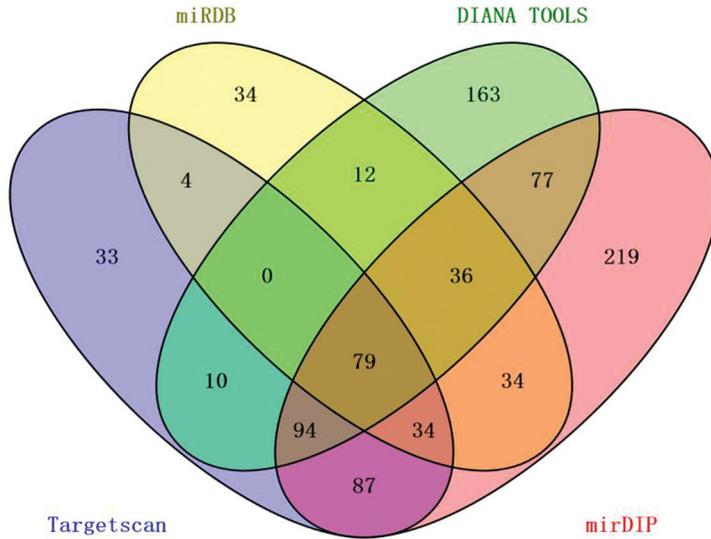


图 2 miR-10a-5p 的预测靶基因个数

Fig.2 Predicted number of target genes of miR-10a-5p

2.3 miR-10a-5p 预测靶基因的 GO 功能注释

将 4 个数据库均能预测到的 79 个靶基因进行 GO 分析,发现 miR-10a-5p 的靶基因主要富集于核质、突触、细胞间粘附链接、核基质、组蛋白甲基转移酶复合物等 10 个细胞组分 ( $P < 0.05$ , 见图 3); 参与肝脏发育、脂肪组织发育、神经细胞凋亡负调控、

RNA 聚合酶 II 启动子转录的起始、RNA 聚合酶启动子转录的正调控、DNA 模板转录等 10 个生物学过程 ( $P < 0.05$ , 见图 4); 显著富集于染色质结合、转录活性激活、RNA 聚合酶 II 远端增强子序列特异性 DNA 结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性配体激活的序列特异性 DNA 结合等 9 个分子功能 ( $P < 0.05$ , 见图 5)。

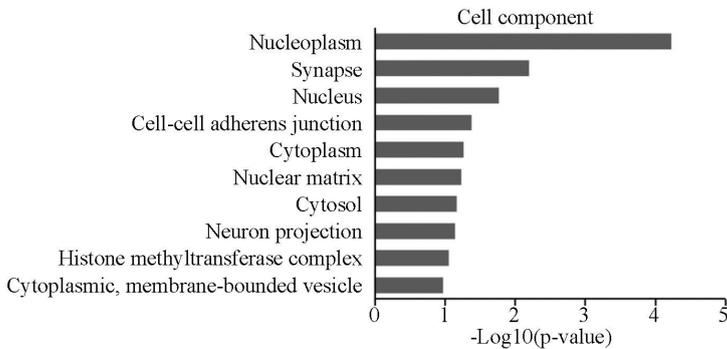


图 3 miR-10a-5p 靶基因细胞组分的 GO 功能分析

Fig.3 GO function analysis of cell components of miR-10a-5p target gene

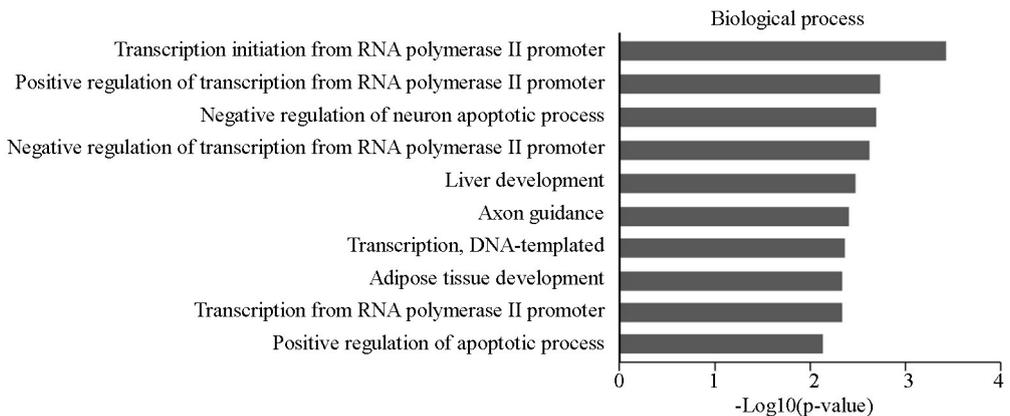


图 4 miR-10a-5p 靶基因生物学过程的 GO 功能分析

Fig.4 GO function analysis of the biological process of miR-10a-5p target gene

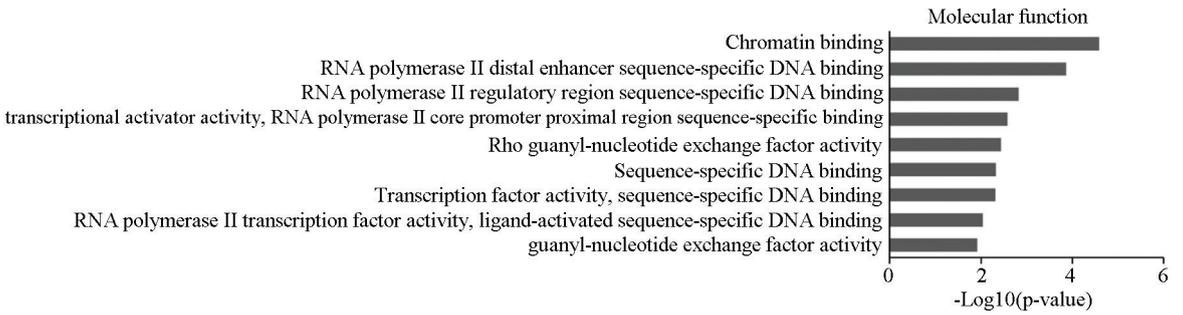


图 5 miR-10a-5p 靶基因分子功能的 GO 功能分析

Fig.5 GO function analysis of molecular function of miR-10a-5p target gene

### 2.4 miR-10a-5p 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 79 个靶基因具有相关的生物通路。以人类全基因组为背景,发现 miR-10a-5p 的靶基因在 cAMP 信号通路、TNF 信号通路及 AMPK 信号通路中显著富集(见图 6)。

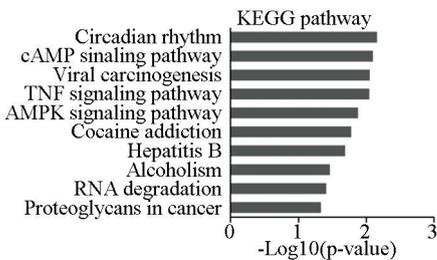


图 6 miR-10a-5p 靶基因 KEGG 通路富集分析

Fig.6 KEGG pathway enrichment analysis of predicted target of miR-10a-5p

## 3 讨论

近年来,与 miRNA 相关的内容已成为研究的热点之一。越来越多的证据表明,miRNA 能够通过调控下游靶基因的表达从而发挥其功能,包括重要的生命活动,如细胞分化、增殖、细胞凋亡以及新陈代谢<sup>[9]</sup>,并在肿瘤的发生发展、侵袭与转移<sup>[10]</sup>,以及治疗、预后<sup>[11]</sup>等方面都有重要作用。而生物信息学在 miRNA 靶基因的预测等研究中发挥了重要作用,本研究预测靶基因使用了四种计算方法不同的 miRNA 靶基因预测软件进行,考虑到 miRNA 与靶基因结合位点的序列保守性、序列匹配、miRNA 与 mRNA 双链结合的热稳定性等因素来预测靶基因,具有高特异性和低假阳性率,将预测的靶基因取交集后作为靶基因集合,因此它作为分析的靶基因集合具有很好的代表性。

本研究中预测得到总共 79 个 miR-10a-5p 的靶基因,靶基因存在细胞的各个组分中,具有染色质结合、转录活性激活、RNA 聚合酶 II 远端增强子序列特异性 DNA 结合和其它分子功能,并显著富集于肝脏发育、脂肪组织发育、神经细胞凋亡负调控等生物学过程;显著富集于 cAMP 信号通路、TNF 信号通路及 AMPK 信号通路。大量研究发现,miR-10a-5p 在细胞增殖和分化<sup>[11-12]</sup>过程中起着重要的调控作用,有研究发现,阿兹海默症(AD)中淀粉样蛋白-β 或 TAU 病理诱导的神经元 miR-10a-5p 的升高<sup>[13]</sup>,推测 miR-10a-5p 能调控神经元及突触的转录<sup>[14]</sup>。研究还表明滑膜细胞中 miR-10a-5p 的下调有助于 TBX5 控制的关节炎<sup>[15]</sup>,并起到抑制各种炎性细胞因子的产生的作用。

大量研究表明,miR-10a-5p 在多种恶性肿瘤中异常表达。例如,miR-10a-5p 在宫颈癌和人胰腺导管腺癌中呈现高表达<sup>[3,5]</sup>。然而,一些研究发现 miR-10a-5p 在多种癌细胞中低表达,如胆管癌、肾细胞癌<sup>[4,7]</sup>。近年来,一些研究证实 miR-10a-5p 通过调节其靶基因在抑制肿瘤细胞的增殖和转移中起重要作用,例如 miR-10a-5p 可通过抑制 MAPK8IP1 的表达,进而促进胃癌转移<sup>[6]</sup>。在细胞凋亡和其他肿瘤过程中,已经鉴定了 miRNA 表达的双相模式(上调和下调),因此 miR-10a-5p 未来或许可以考虑作为肿瘤的早期诊断<sup>[16]</sup>和预后<sup>[17]</sup>的分子生物标志物及治疗肿瘤的潜在靶标<sup>[18-19]</sup>。

## 4 结论

本研究采用生物信息学方法对 miR-10a-5p 的 GO 功能富集分析和 Pathway 通路富集分析等数据进行系统的挖掘,结果显示 miR-10a-5p 在生长发育及肿瘤发生发展过程中的作用不容忽视,且本研究结果与现有对 miR-10a-5p 调控作用的研究报道基本一致,说明生物信息学分析具有可靠性。这些分

析为有关 miR-10a-5p 在各生物学过程中的作用机制后续研究提供了一定的数据支持和探索思路。但由于预测靶基因过程中仍存在不可避免的假阳性率,因此,由本次实验结果筛选出的靶基因还需进行实验验证,其功能和相关信号通路也有待进一步研究。

## 参考文献(References)

- [1] LI Defang, LIU Jin, GUO Baosheng, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. *Nature Communications*, 2016, 7:10872. DOI: 10.1038/ncomms10872.
- [2] KONG fanyang, LI Lei, WANG Guokun, et al. VDR signaling inhibits cancer-associated-fibroblasts' release of exosomal miR-10a-5p and limits their supportive effects on pancreatic cancer cells[J]. *Gut*, 2019, 68(5):950-951. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316627.
- [3] ZHAI Lianchen, LI Yanli, LAN Xinzhi, et al. MicroRNA-10a-5p suppresses cancer proliferation and division in human cervical cancer by targeting BDNF[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(6):6147-6151. DOI: info:doi/10.3892/etm.2017.5312.
- [4] GAO Lili, YANG Xiaoping, ZHANG Hao, et al. Inhibition of miR-10a-5p suppresses cholangiocarcinoma cell growth through downregulation of Akt pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6981-6994.
- [5] XIONG Guangbing, HUANG Hua, FENG Mengyu, et al. miR-10a-5p targets TFAP2C to promote gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1):76. DOI: 10.1186/s13046-018-0739-x.
- [6] ARAI T, OKATO A, KOJIMA S, et al. Regulation of spindle and kinetochore-associated protein 1 by antitumor miR-10a-5p in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Science*, 2017, 108(10):2088-2101. DOI: 10.1111/cas.13331.
- [7] LU Yaoyong, WEI Ganbao, LIU Liangbo, et al. Direct targeting of MAPK8IP1 by miR-10a-5p is a major mechanism for gastric cancer metastasis[J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(3):1131-1136. DOI: 10.3892/ol.2016.5544.
- [8] HUSSAIN N, ZHU W, JIANG C, et al. Down-regulation of miR-10a-5p in synoviocytes contributes to TBX5-controlled joint inflammation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(1):241-250. DOI: 10.1111/jemm.13312.
- [9] 孙丹, 于萌, 郑明星, 等. hsa-miR-138 的生物信息学分析及分子调控通路预测[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45(6):481-486. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.06.001.
- SUN Dan, YU Meng, ZHENG Mingxing, et al. Bioinformatics analysis and molecular regulation pathway prediction of hsa-miR-138[J]. *Journal of China Medical University*, 2016, 45(6):481-486. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.06.001.
- [10] 郭萍, 曹文君, 任晨霞, 等. has-miR-105 的靶基因预测及生物信息学分析[J]. *长治医学院学报*, 2017, 39(5):61-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0588.2018.01.001.
- GUO ping, CAO Wenjun, REN Chenxia, et al. Target gene prediction and bioinformatics analysis of has-miR-105[J]. *Journal of Changzhi Medical College*, 2017, 39(5):61-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0588.2018.01.001.
- [11] EUN K J, WON H J, LEE H S, et al. Hsa-miR-10a-5p downregulation in mutant UQCRB-expressing cells promotes the cholesterol biosynthesis pathway[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):12407. DOI: 10.1038/s41598-018-30530-6.
- [12] LI Zheng, JIANG Chao, YE Canhua, et al. miR-10a-5p, miR-99a-5p and miR-21-5p are steroid-responsive circulating microRNAs[J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(5):1490-1497.
- [13] GUI Yaxing, LIU Hai, ZHANG Lishan, et al. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):37043-53. DOI: 10.18632/oncotarget.6158.
- [14] 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]. *Neurochemistry International*, 2012, 60(8):743-750. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.03.010.
- [15] HUSSAIN N, ZHU Wenhua, JIANG Congshan, et al. Down-regulation of miR-10a-5p promotes proliferation and restricts apoptosis via targeting T-box transcription factor 5 in inflamed synoviocytes[J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38(2):BSR20180003. DOI:10.1042/BSR20180003.
- [16] WANG R H, HE L Y, ZHOU S H. The role of gene sculptor microRNAs in human precancerous lesions[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2018, 11:5667-5675.
- [17] GONZALEZ D A L, ALMEIDA B C D, ALMEIDA T G D, et al. Could miRNA signatures be useful for predicting uterine sarcoma and carcinosarcoma prognosis and treatment? [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9):315. DOI:10.3390/cancers10090315.
- [18] YANEZ-MO M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4(1):27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
- [19] BROWNE B M, STENSLAND K D, PATEL C K, et al. microRNA expression profiles in upper tract urothelial carcinoma differentiate tumor grade, stage, and survival: Implications for clinical decision-making[J]. *Urology*, 2019, 123(1):93-100. DOI: 10.1016/j.urology.2018.10.004.