

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.035

· 生物信息学 ·

miR-29a 靶基因预测及其相关生物信息学分析 *

施伟杰^{1,3} 曾 玉² 姚 纯³ 曹笑梅⁴ 童 华^{1,2,Δ}

(1 南京医科大学 江苏 南京 210004; 2 南京市妇幼保健院 江苏 南京 210004;

3 兴化市第三人民医院 江苏 兴化 215700; 4 德明政府中学 新加坡 436895)

摘要 目的:通过对 miR-29a 进行靶基因预测及相关生物信息学分析,为 miR-29a 靶基因的实验验证提供数据支持,以期为进一步研究 miR-29a 的生物学功能和调控机制提供理论指导。**方法:**利用 PubMed 检索 miR-29a 相关文章,通过 miRBase 在线工具分析 miR-29a 序列。应用 TargetScan 及 miRNAdb 两种计算方法预测 miR-29a 靶基因并取其交集作为分析的基因集合,分别进行基因本体(gene ontology, GO)中的分子功能和生物学过程以及 KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)生物通路富集分析。**结果:**(1)miR-29a 序列在多物种间具有高度保守性。(2)两种方法预测 miR-29a 靶基因交集共 191 个。(3)miR-29a 靶基因 GO 分子功能集中于转录因子活性、DNA 结合和钙离子结合等($P<0.05$);miR-29a 靶基因 GO 生物学过程集中于调控转录、细胞粘附、细胞增殖与凋亡等($P<0.05$);KEGG 生物通路主要富集于 PI3K-AKT 信号通路、JAK-STAT 信号通路、T 细胞受体信号通路和胰岛素信号通路等信号转导通路,以及肺小细胞癌和子宫内膜癌等疾病通路($P<0.05$)。**结论:**miR-29a 可能通过参与多个靶基因信号通路的调控,在机体的多种生理病理过程中发挥重要作用,是一个颇有研究价值的生物学靶标。

关键词:miR-29a;靶基因;基因本体;信号通路;生物信息学

中图分类号:R-058;Q75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6340-05

miR-29a Target Genes Prediction and Related Bioinformatics Analysis*

SHI Wei-jie^{1,3}, ZENG Yu², YAO Chun³, CAO Xiao-mei⁴, TONG Hua^{1,2,Δ}

(1 Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210004, China; 2 Nanjing Maternal and Child Health Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210004, China; 3 Xinghua Third People's Hospital, Xinghua, Jiangsu, 215700, China; 4 Duman High School, 436895, Singapore)

ABSTRACT Objective: Through the miR-29a target genes prediction and related bioinformatics analysis, the data provide experimental validation and theoretical guidance for further investigation of miR-29a related biological function and regulatory mechanisms. **Methods:** The studies of miR-29a were reviewed by Pubmed, and the sequence of miR-29a was obtained from miRBase. Target Scan and miRNAdb were used to predict target genes of miR-29a, and the intersection of the two results was performed by Gene Ontology(GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway analysis. **Results:** (1) MiR-29a sequences were highly conserved in various species. (2) There were 191 predicted target genes in the gene set. (3) GO analyses of miR-29a target genes were enriched in transcription factor activity, DNA binding and calcium ion binding (GO molecular function, $P<0.05$), and enriched in regulation of transcription process, cell adhesion, cell proliferation and apoptosis (GO biology process, $P<0.05$); In KEGG pathway, the gene set mainly located in PI3K-AKT signaling pathway, JAK-STAT signaling pathway, T cell receptor signaling pathway and insulin signaling pathway (signal transduction pathway, $P<0.05$), small cell lung cancer and Endometrial cancer etc (human diseases pathway, $P<0.05$). **Conclusions:** miR-29a may be involved in the different signaling pathways via regulation of varies target genes and play an important role in the physiological and pathological processes. It is a valuable target for further investigation.

Key words: MiRNA-29a; Target genes; Gene ontology; Pathway; Bioinformatics

Chinese Library Classification(CLC): R-058; Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6340-05

前言

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一种内源性具有调控功

能的非编码的小 RNA 分子。miRNA 转录形成较长 Pri-miRNA, 后在细胞核内由 Drosha 酶加工成发夹状 Pre-miRNA, 再经过胞浆中 Dicer 酶的剪切成长约 22 个核苷酸的双链 miR-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81300654)

作者简介:施伟杰(1972-),女,本科,副主任医师,研究方向产科基础医学, E-mail: kaivin200010@163.com

Δ 通讯作者:童华,电话:02584200723, E-mail: thua8@163.com

(收稿日期:2014-05-06 接受日期:2014-05-30)

NA,其中一条成熟的单链 miRNA 结合到 mRNA3'端非编码区进行完全或不完全互补配对,导致 mRNA 翻译抑制或降解,进而影响靶基因的调控和表达^[1]。研究证明,miRNA 在转录或转录后水平上调节一部分信号分子参与细胞发育、分化、增殖、凋亡和新陈代谢等多种生理过程^[2]。

随着研究的不断深入,越来越多的证据显示,miRNA 的表达与多种疾病的发生和发展密切相关。一个 miRNA 可有几个靶基因,而多个 miRNAs 也可调节同一个基因;一个 miRNA 可以调控几个基因的表达,也可以由多个 miRNAs 共同精细调控某个基因的表达。但目前对 miRNA 参与这些复杂的基因调控和多种疾病通路等具体机制还不太清楚,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,而生物信息学工具可以快速有效地提供靶基因预测、基因测序和调控网络构建等方面数据。miR-29a 是我们前期在胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)仔猪骨骼肌中采用芯片技术筛选得到的一条表达量增高且功能未知的 miRNA。本研究通过数据整理和综合分析,以期为进一步验证 miR-29a 靶基因实验提供数据支持,并为探索 FGR 鼠骨骼肌中 miR-29a 调控机制和生物学功能提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料与方法

1.1.1 miR-29a 同源性分析 通过 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)检索已发表的有关 miR-29a 的文献,利用 miRBase (<http://www.mirbase.org/index.shtml>)在线工具获得 miR-29a 碱基序列、染色体定位和靶标预测。

1.1.2 miR-29a 靶基因预测 选择 TargetScan (<http://www.targetscan.org/>)和 miRNAda (<http://microrna.org/>)两种靶基因预测

数据库分别获得 miR-29a 的靶基因结果,将两结果的交集作为进一步分析的靶基因集合。

1.1.3 Gene Ontology 分析 采用 AmiGO1.8 软件(<http://amigo.geneontology.org/cgi-bin/amigo>)对靶基因进行 Gene Ontology 分析。AmiGO 作为常用生物信息学分析软件,可以查询一个基因产物得到所有它的注释,也可查询一个 GO 术语得到具有这个注释的所有基因产物。我们通过此软件获得靶基因的 GO 号及其层次分类注释,包括细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)和生物学过程(biological process, BP)等,并进行富集分析。

1.1.4 KEGG 通路分析 利用 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)数据库(<http://www.genome.jp/kegg/>)对预测出的相关靶基因进行信号通路富集分析,并计算 P 值。

1.2 统计学分析

GO 分析以高频蛋白编码基因为背景基因,采用超几何分布方法计算 P 值,以 $P < 0.05$ 为相对于背景具有统计学意义阈值,得到基因集合在 GO 类别上的富集信息。KEGG 中的 P 值采用 DAVID 数据库中软件附带的 Fisher Exact Test 计算 P 值,以 $P < 0.05$ 为显著性阈值,得到基因集合相对于背景具有统计学意义信号通路。

2 结果

2.1 miR-29a 的同源性分析结果

应用 miRBase 分析发现大鼠 miR-29a 序列号 MI0000863,位于第 4 号染色体。通过 miRBase 对人(hsa)、小鼠(mmu)、大鼠(rno)、热带爪蟾(xtr)等 13 个物种 miR-29a 的序列分析,发现 rno-miR-29a 中“54-uagcaccacugaaucgguaa-75”21 个碱基在各个物种间高度保守,见表 1。

表 1 各物种 miR-29a 的保守序列
Table 1 The highly conserved sequence of miR-29a in various species

Species	miR-29 name	Conserved sequence
Homo sapiens 人	hsa-miR-29a	42-uagcaccacugaaucgguaa-63
Mus musculus 小鼠	mmu-miR-29a	54-uagcaccacugaaucgguaa-75
Rattus norvegicus 大鼠	rno-miR-29a	54-uagcaccacugaaucgguaa-75
Pan troglodytes 黑猩猩	ptr-miR-29a	41-cuagcaccacugaaucgguu-62
Canis familiaris 家犬	cfa-miR-29a	39-uagcaccacugaaucgguaa-60
Bos taurus 牛	bta-miR-29a	41-cuagcaccacugaaucgguaa-63
Macaca mulatta 猕猴	mml-miR-29a	41-cuagcaccacugaaucgguu-62
Danio rerio 斑马鱼	dre-miR-29a	81-uagcaccacugaaucgguaa-102
Takifugu rubripes 日本虎河豚	fru-miR-29a	84-uagcaccacugaaucgguaa-105
Tetraodon nigroviridis 斑点绿河豚	tni-miR-29a	45-uagcaccacugaaucgguaa-66
Monodelphis domestica 短尾负鼠	mdo-miR-29a	42-uagcaccacugaaucgguu-62
Gallus gallus 鸡	gga-miR-29a	55-uagcaccacugaaucgguu-75
Xenopus tropicalis 热带爪蟾	xtr-miR-29a	53-uagcaccacugaaucgguu-73

2.2 靶基因预测结果

采用 miRNA 靶基因数据库 miRNAda 和 TargetScan 预测 miR-29a 的靶基因,结果分别得到 468 和 920 个靶基因,再进行交集得到共有靶基因 191 个。

2.3 GO 分析结果

将上述 191 个靶基因分别投射至 GO 两大应用功能上,结

果发现其中 154 个基因具有 GO 分子功能注释信息,其功能主要富集于转录因子活性、DNA 结合、钙离子结合、核染色质结合以及蛋白结合等 ($P < 0.05$);148 个基因具有生物学过程的注释信息,其功能主要富集于调控转录、细胞黏附、细胞增殖与凋亡等($P < 0.05$),分别见表 2 和表 3。

表 2 miR-29a 预测靶基因 GO 分子功能分类结果
Table 2 Molecular function in gene ontology from miR-29a target genes

GO ID	GO molecular function	Gene number(%)	P-value	Related genes
GO:0003700	Transcription factor activity	15(9.7%)	1.30E-15	Arnt, Bach2, Elf2 etc.
GO:0003677	DNA binding	18(11.7%)	3.50E-12	Arnt, Atxn1, Bach2 etc.
GO:0005509	Calcium ion binding	11(7.1%)	2.20E-11	Calm3, Canx, Pcdha1 etc.
GO:0043565	Sequence-specific DNA binding	9(5.8%)	1.70E-09	Arnt, Bach2, Bcl11b etc.
GO:0008270	Zinc ion binding	13(8.4%)	1.10E-08	Adam19, Kdm5b, Lims1 etc.
GO:0003682	Chromatin binding	11(7.1%)	1.70E-07	Hmgn3, Jarid2, Ncor2 etc.
GO:0046872	Metal ion binding	17(11.0%)	2.20E-07	Akap13, Bcl11b, Ireb2 etc.
GO:0005515	Protein binding	24(15.6%)	2.80E-07	Amot, Arnt, Btg2 etc.
GO:0019901	Protein kinase binding	10(6.5%)	2.50E-05	Ccnl2, Dpysl2, Gsk3b etc.
GO:0005524	ATP binding	13(8.4%)	2.80E-05	Abce1, Ak3, Akt3 etc.

表 3 miR-29a 预测靶基因 GO 生物学过程分类结果
Table 3 Biological process in gene ontology from miR-29a target genes

GO ID	GO biological process	Gene number (%)	P-value	Related genes
GO:0045944	Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	22(14.9%)	8.40E-11	Arnt,Atxn1,Bcl11b etc.
GO:0006351	Transcription, DNA-templated	15(10.1%)	2.20E-09	Arnt, Atxn1, Ccnl2 etc.
GO:0000122	Negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	14(9.5%)	5.20E-07	Dicer1, Jarid2, Jazf1 etc.
GO:0007156	Homophilic cell adhesion	6(4.1%)	6.10E-07	Pcdha1, Pcdha2, Pcdha4 etc.
GO:0043066	Negative regulation of apoptotic process	8(5.4%)	6.70E-06	Bcl11b, Btg2, Ddx3x etc.
GO:0045892	Negative regulation of transcription, DNA-templated	9(6.1%)	1.40E-05	Atxn1, Elf2, Jarid etc.
GO:0006355	Regulation of transcription, DNA-templated	11(7.4%)	2.60E-05	Bach2, Ccnl2, Etv6 etc.
GO:0045893	Positive regulation of transcription, DNA-templated	11(7.4%)	1.00E-04	Arnt, Elf2, Klf4 etc.
GO:0008285	Negative regulation of cell proliferation	9(6.1%)	6.10E-03	Bcl11b, Btg2, Jarid2 etc.
GO:0008284	Positive regulation of cell proliferation	6(4.1%)	8.80E-03	Ccnd2, Cnot6, Hmgcr etc.
GO:0043065	Positive regulation of apoptotic process	8(5.4%)	1.30E-02	Ddx3x, Gsk3b, Jmy etc.

2.4 KEGG 通路分析结果

利用 KEGG 经典生物通路数据库对 miRNA-29a 靶基因集中的 191 个基因进行生物通路富集分析。结果显示,其中 61 个靶基因具有相关生物通路,进一步分析表明其生物信息学通路显著富集于 PI3K-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路、T 细胞受体信号通路和胰岛素信号通路等,以及肺小细胞癌、子宫内膜癌和神经胶质瘤等疾病通路(P<0.05),见表 4。

表 4 miR-29a 预测靶基因的 KEGG 通路数据库富集分析结果
Table 4 Over-represented KEGG pathways associated with miR-29a target genes

KEGG pathway	Gene number(%)	P-value	Enrichment factor	Target genes
rno04151 PI3K-Akt signaling pathway	14(22.6%)	3.60E-05	4.7	Akt3, Gsk3b, Lamc1, Nras, Pik3r1 Ccnd2, Col4a1, Col4a2, Efna2, Gng2 Gng12, Mcl1, Pten, Ywhae
rno05222 Small cell lung cancer	7(11.3%)	4.00E-05	9.2	Akt3, Lamc1, Nras, Pik3r1, Col4a1 Col4a2, Pten
rno05213 Endometrial cancer	5(8.1%)	4.30E-05	12.5	Akt3, Gsk3b, Nras, Pik3r1, Pten
rno04630 JAK-STAT signaling pathway	5(8.1%)	5.90E-05	5.1	Akt3, Nras, Pik3r1, Ccnd2, Lif
rno05214 Glioma	5(8.1%)	1.00E-04	10.4	Akt3, Nras, Pik3r1, Calm3, Pten
rno04660 T cell receptor signaling pathway	5(8.1%)	1.80E-04	7.0	Akt3, Nras, Pik3r1, Gsk3b, Icos
rno05200 Pathways in cancer	10(16.1%)	6.60E-04	3.6	Akt3, Gsk3b, Nras, Pik3r1, Lamc1 Arnt, Arnt2, Col4a1, Col4a2, Pten
rno05215 Prostate cancer	5(8.1%)	7.40E-04	7.1	Akt3, Gsk3b, Nras, Pik3r1, Pten
rno04910 Insulin signaling pathway	5(8.1%)	3.50E-03	4.8	Akt3, Gsk3b, Nras, Pik3r1, Calm3

3 讨论

通过 miRBase 在线工具分析发现 miR-29a 序列在多个物种间高度保守,提示此 miRNA 可能潜在强大的功能,因此对 miR-29a 进行靶基因预测及其生物学特性分析具有重要意义。目前应用较为广泛的预测 miRNA 靶基因软件有 miRNAa、TargetScan、StarBase 以及 Pictar 等。miRNAa 是第一个采用生物信息学方法预测 miRNA 靶基因的软件,其对 mRNA 3'UTR 作出筛选的主要依据是序列匹配度、mRNA 与 miRNA 双链的热稳定性以及靶位点的跨物种保守性三个方面。Miranda 通过选取每条 miRNA 的 3'UTR 中排名前 10 位的基因作为 miRNA 的候选靶基因,而若出现多个 miRNA 对应于同一靶位点,则采用贪心算法选取其中自由能最低但得分最高的靶基因^[9]。TargetScan 是第二代 miRNA 靶基因预测法,它的预测要求靶基因 mRNA 的 3'端 UTR 区和 miRNA 5'端第 2-8 位碱基完全互补,这 7 个碱基序列称作“miRNA 种子区”^[14]。正是这“种子序列”大大提高了预测靶基因的可靠性,因此我们选用这两种方法所测得 miR-29a 靶基因的交集作为预测结果,显著提高了结果的准确性,降低了假阳性率。

miRNA 靶基因数目大,种类多,广泛地参与到众多细胞信号转导系统中,从而构成复杂的信号调控网络,在生命活动中发挥多种生物学作用。通过 GO 分析和 KEGG 通路分析对研究 miRNA 靶基因相关调控机制有很大帮助。GO 分析可对特定 miRNA 的许多靶基因进行分类注释,其结果可供不同需求者进行筛选和提取。本研究发现 miR-29a 靶基因的 GO 注释主要富集在转录因子活性、DNA 结合、钙离子结合、核染色质结合、蛋白结合等分子功能及转录因子的调控、细胞黏附、细胞的增殖与凋亡调控等生物学功能中。同样,KEGG 可对某一 miRNA 诸多靶基因所涉及信号通路进行整合分析,本研究 KEGG 通路分析发现 miR-29a 靶基因功能显著富集于 PI3K/AKT、相关癌症等信号通路以及一些疾病通路。以上结果提示 miRNA-29a 不仅在组织器官发育中起着重要作用,而且在其过程中参与多种疾病的发生与发展,其作用机制有待进一步研究。

近年来的研究发现 miRNA 积极参与人类肿瘤信号通路的调节,在肿瘤中扮演着原癌基因和/或抑癌基因的双重角色,且与肿瘤的凋亡和转移密切相关^[5,6]。有研究表明 miR-29a 在乳腺癌和肝癌中促进肿瘤发生,发挥着原癌基因的作用^[7,8]。而另有研究却发现 miR-29a 作为抑癌基因通过其靶基因抑制了胆管癌、II 期结肠癌、肺癌和慢性淋巴细胞白血病的发展^[9-12]。X.S. Wang 等^[13]在急性髓细胞白血病患者的外周血单核细胞中检测到 miR-29a 的表达量明显减少,并且证实了其表达下降与该病的发展有关。孔等人^[14]在培养的肝癌细胞模型上发现了 miR-29a 上调乙肝病毒 x 蛋白,并使其靶基因 PTEN 的表达下降,最终促进肿瘤细胞的迁移。亦有报道,miR-29a 在肝癌与胆管癌中直接靶向 BCL-2 和 MCL-1 等抗凋亡蛋白,从而促进癌细胞凋亡^[15]。以上研究结果与我们预测的部分疾病通路相一致。miRNA 在血清和血浆中的表达较稳定,在临床中可以作为潜在的新型肿瘤标志物^[5,6,16]。Huang 等^[17]采集了 100 例结直肠癌,3 例腺瘤和 59 例健康人血浆样品检测 miRNA 表达,结果

发现结直肠癌患者血浆中包括 miR-29a 和 miR-134 等 12 个 miRNA 明显升高,进一步分析显示 miR-29a 水平与结直肠癌的 TNM 分期有关,通过 ROC 曲线计算得到 miR-29a 在结直肠癌诊断中敏感性达 69%,特异性达 89.1%,从而提示血浆 miR-29a 是一种潜在的诊断结直肠癌的肿瘤标志物。此外,另一项针对血清 miR-29a 水平在结直肠癌肝转移患者中的临床研究亦存在类似结果,即伴肝转移者 miR-29a 水平比未转移的结直肠癌患者明显升高,因此我们推断 miR-29a 对早期鉴别诊断有无肝转移的直肠癌有潜在价值^[18]。这些结果提示血清/血浆 miR-29a 的测定开辟了一个肿瘤标志物检测颇有前途的新领域。

众所周知,PI3K/AKT 通路参与细胞增殖、分化、凋亡及葡萄糖转运等多种功能的调节,是胰岛素信号转导通路中一条经典而又重要的途径。胰岛素通过和细胞膜外的胰岛素受体(IR)结合使细胞膜内的酪氨酸位点发生自磷酸化,然后引起胰岛素受体底物(IRS)和胰岛素受体结合,促进自身酪氨酸位点被磷酸化,磷酸化的 IRS 与 PI3K 发生一序列催化反应激活 AKT,被激活 AKT 进一步磷酸化各种底物调节血糖平衡。Wei^[19]等报道 miR-29 与 AKT3 的 3'UTR 结合区域互补结合,且通过体内实验发现骨骼肌中 miR-29 与 AKT3 水平呈负相关,从而证实 AKT3 为 miR-29 的靶基因。Rask 等^[20]研究发现 miR-29 在 2 型糖尿病大鼠的骨骼肌、肝脏组织和脂肪组织中均上调并导致胰岛素抵抗,而过表达 miR-29 可以抑制胰岛素信号转导通路中关键因子 AKT 的激活。这些研究均与我们通过 KEGG 信号通路分析发现 PI3K/AKT 通路是 miR-29a 预测靶基因的主要信号转导通路之一相一致,提示 miR-29a 可能通过 PI3K/AKT 通路参与胰岛素信号转导。

总之,本研究通过生物信息学方法对 miR-29a 进行靶基因预测、GO 分析和 KEGG 信号通路分析,结果显示 miR-29a 可能通过调控多个靶基因参与信号通路的调节,在机体的多种生理病理过程中发挥着重要作用,尤其在肿瘤和胰岛素抵抗方面更为明显,是一个颇有研究价值的生物学靶标,为我们后续进一步探索 FGR 群体的胰岛素抵抗机制提供理论指导和实验依据。

参考文献(References)

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: enomics, biogenesis, mechanism and function [J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297
- [2] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(4): 1290-1297
- [3] John B, Enright A J, Aravin A, et al. Human microRNA targets[J]. PLoS Biol, 2004, 2(11): e363-363
- [4] Grimson A, Farh KK, Johnston WK, et al. MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing [J]. Mol Cell, 2007, 27(1): 91-105
- [5] 尹少朋,徐峰,鹿智.结肠癌相关 miRNA 的转化机制[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(11): 1101-1102
- [6] Yin Shao-peng, Xu Feng, Pang Zhi. Transformation mechanism of cancer-related miRNA [J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 19(11): 1101-1108
- [6] 曹锴,狄建彬,魏文祥,等. miRNA 在结肠癌早期诊断和筛选中的作

- 用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(35): 3615-3619
- Cao Kai, Di Jian-bin, Wei Wen-xiang, et al. Role of miRNA in cancer screening and early diagnosis of [J]. World Journal of Gastroenterology, 2009, 17(35): 3615-3619
- [7] W Ma, S Xie, M Ni, et al. MicroRNA-29a inhibited epididymal epithelial cell proliferation by targeting nuclear autoantigenic sperm protein[J]. Biol Chem, 2012, 287(13): 10189-10199
- [8] G Kong, J Zhang, S Zhang, et al. Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model [J]. PLoS One, 2011, (6): e19518-e19518
- [9] K C Chen, Y C Liao, I C Hsieh, et al. OxLDL causes both epigenetic modification and signaling regulation on the microRNA-29b gene: novel mechanisms for cardiovascular diseases [J]. Mol Cell Cardiol, 2012, 52 (3): 587-595
- [10] M Fabbri, R Garzon, A Cimmino, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(40): 15805-15810
- [11] Weissmann-Brenner, M Kushnir, G Lithwick Yanai, et al. Tumor microRNA-29a expression and the risk of recurrence in stage II colon cancer.Int[J]. Oncol, 2012, 40(6): 2097-2103
- [12] Y Pekarsky, U Santanam, A Cimmino, et al. Tc1 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by miR-29 and miR-181 [J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11590-11593
- [13] X S Wang, J N Gong, J Yu F Wang, et al. MicroRNA-29a and microRNA-142-3p are regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2012, 119(21): 4992-5004
- [14] Kong G, Zhang J, Zhang S, et al. Upregulated MicroRNA-29a by Hepatitis B Virus X Protein Enhances Hepatoma Cell Migration by Targeting PTEN in Cell Culture Model [J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19518- e19518
- [15] Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, et al. Mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis [J]. Oncogene, 2007, 26 (42): 6133-6140
- [16] Wu WK, Law PT, Lee CW, et al. MicroRNA in colorectal cancer: from benchtop to bedside[J]. Carcinogenesis, 2011, 32: 247-253
- [17] Huang Z, Huang D, Ni S, et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 127: 118-126
- [18] Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36: e61-e67
- [19] Wei W, He HB, Zhang WY, et al. miR-29 targets Akt3 to reduce proliferation and facilitate differentiation of myoblasts in skeletal muscle development[J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e668- e668
- [20] Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors [J]. Cell Metab, 2013, 17 (1): 20-33

(上接第 6339 页)

- [11] 张军梅. 远海护航官兵心理问题研究 [J]. 海军学术研究, 2010, 12: 44-46
- Zhang Jun-mei. Research on psychological problems of escort soldiers[J]. Naval Research, 2010, 12: 44-46
- [12] 郭春华, 王丽. 参与亚丁湾护航官兵心理健康状况的调查与护理防护[J]. 中国疗养医院, 2010, 19(1): 39-40
- Guo Chun-hua, Wang Li. The investigation of participate in mental health status of the Gulf of Aden escort soliders and nursing care[J]. China Hospital and sanatorium, 2010, 19(1): 39-40
- [13] 周影, 朱霞, 叶锋. 西沙某岛 420 名官兵心理健康调查分析[J]. 中华航海医学与高气压学杂志, 2010, 17: 349-351
- Zhou Ying, Zhu Xia, Ye Feng, et al. Investigation and analysis of mental health of 420 officers and men in Xisha Island [J]. Chinese Journal of Nautical Medicine and High Pressure, 2010, 17: 349-351
- [14] 逮记选. 国际维和行动中官兵心理防护研究[J]. 政工学刊, 2011, 9: 64-65
- Lu Ji-xuan. Study on the psychological protection international peacekeeping operations[J]. The political work, 2011, 9: 64-65
- [15] 韩向前, 杜德章. 军事演习中海军某部队军人心理健康状况评定[J]. 白求恩医学院学报, 2010, 8(2): 89-91
- Han Xiang-qian, Du De-zhang. The assess of the mental health status of the naval forces in the Military exercises [J]. Journal of Bethune Medical College, 2010, 8(2): 89-91
- [16] 王莹, 史玉蓉, 卢娟, 等. 玉树地区抗震救灾部队官兵心理状况调查[J]. 解放军医学杂志, 2012, 31(2): 124-125
- Wang Ying, Shi Yu-rong, Lu Juan, et al. The psychological status of officers and men of earthquake relief troops in Yushu[J]. The people's Liberation Army Medical Journal, 2012, 31(2): 124-125
- [17] 陈春霞, 过伟, 郭建, 等. 巴基斯坦和孟加拉国赴利比里亚维和官兵心理健康调查与相关因素分析 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(9): 1090-1092
- Chen Chun-xia, Guo Wei, Guo Jian, et al. Investigation and analysis of correlated factors on mental health of peacekeeping forces in Liberia dispatched from Pakistan and Bangladesh[J]. Med.JChin PLA, 2010, 35(9): 1090-1092
- [18] 李静. 影响海员心理健康的因素及心理援助对策 [J]. 航海教育研究, 2010, 2: 105-108
- Li Jing. Factors affecting seafarers' mental health and psychological aid strategy[J]. Study on Maritime Education, 2010, 2: 105-108
- [19] 杨信红, 滕宪斌, 叶高. 船员职业倦怠分析及对航海教育的启示[J]. 航海教育研究, 2010, 2: 102-104
- Yang Xin-hong, Teng Xian-bin, Ye Gao. The crew occupation burnout and analysis of nautical education [J]. Study on Maritime Education, 2010, 2: 102-104
- [20] 黄志, 郭远和, 张蓓. 船员心理问题分析及心理素质评价标准初探 [J]. 航海教育研究, 2009, 3: 9-12
- Huang Zhi, Wu Yuan-he, Zhang Bei. Study on Evaluation and analysis of psychological quality standard crew psychological problems[J]. Study on Maritime Education, 2009, 3: 9-12