

- oniflorin, the main active principles of paeonia albiflora, protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Planta Med*, 2008, 74(1): 14~18.
- [5] Lee FY, Shao PL, Wallace CG, et al. Combined therapy with SS31 and mitochondria mitigates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Int Mol Sci*, 2018, 19(9): E2782.
- [6] Zhang Y, Wang XL, Zhao J, et al. Adiponectin inhibits oxidative/nitrative stress during myocardial ischemia and reperfusion via PKA signaling[J]. *Am Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(12): E1436~1443.
- [7] Choy KW, Lau YS, Murugan D, et al. Chronic treatment with paeonol improves endothelial function in mice through inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178365.
- [8] Ding Y, Li Q, Xu Y, et al. Attenuating oxidative stress by paeonol protected against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154375.
- [9] Shah SA, Khan M, Jo MH, et al. Melatonin stimulates the SIRT1/Nrf2 signaling pathway counteracting lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress to rescue postnatal rat brain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(1): 33~44.
- [10] Hori YS, Kuno A, Hosoda R, et al. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73875.
- [11] Wan X, Wen JJ, Koo SJ, et al. SIRT1-PGC1 α -NF κ B pathway of oxidative and inflammatory stress during trypanosoma cruzi Infection: benefits of SIRT1-targeted therapy in improving heart function in chagas disease[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005954.
- [12] Yang B, Xu B, Zhao H, et al. Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via Sirt1/Nrf2 and p38 MAPK pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 973~980.

【文章编号】1006-6233(2020)06-0921-05

miR-655-3p 通过靶向抑制 ZEB1 对头颈鳞状细胞癌细胞增殖及侵袭能力的影响

赵雷¹, 肖二彬¹, 梁景卫¹, 刘会清¹, 刘丽娜², 田从哲¹

(1.河北大学附属医院耳鼻咽喉科, 河北保定 071000

2.武警河北总队医院耳鼻咽喉科, 河北石家庄 050081)

【摘要】目的:研究 miR-655-3p 在头颈鳞状细胞癌(HNSCC)组织及细胞系中的表达及其对细胞系生物学功能的调控作用。**方法:**通过 qRT-PCR 的方法检测 HNSCC 组织及细胞系(FaDu、SCC-9、TU686、TU212)中 miR-655-3p 的表达水平,并通过一系列细胞生物学实验检测 miR-655-3p 对细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响,进一步筛选 miR-655-3p 可能靶基因,探究其作用机制。**结果:**与癌旁正常组织中表达水平(3.17 \pm 0.20)相比,miR-655-3p 在 HNSCC 癌组织中表达降低(2.89 \pm 0.17), $P < 0.05$;与对照正常细胞系相比,miR-655-3p 在 HNSCC 细胞系中表达降低, $P < 0.05$ 。而过表达细胞系中 miR-655-3p 的表达后,可明显抑制 HNSCC 细胞系的增殖、迁移及侵袭能力,进一步机制研究表明 ZEB1 作为 miR-655-3p 的靶基因受其负向调控,miR-655-3p 通过靶向抑制 ZEB1 的表达进而抑制 HNSCC 细胞系上皮-间充质转化进程。**结论:**miR-655-3p 在 HNSCC 癌组织及细胞系中低表达,能够通过靶向调控 ZEB1 的表达,抑制细胞系恶性表型的进展。

【关键词】 头颈鳞状细胞癌; miRNA; miR-655-3p; ZEB1

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.06.009

Effects of miR-655-3p on the Cellular Proliferation and Invasion of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Through ZEB1 Targeted Inhibition

ZHAO Lei, XIAO Erbin, LIANG Jingwei, et al

(The Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

【Abstract】Objective: To study the expression of miR-655-3p in head and neck squamous cell carcinoma

ma (HNSCC) tissues and cell lines and its effects on the biological functions of HNSCC cell lines. **Methods:** The expression levels of miR-655-3p in HNSCC tissues and cell lines (FaDu, SCC-9, TU686, TU212) were measured by qRT-PCR, and the effects of miR-655-3p on cellular proliferation, migration and invasion were evaluated by a series of assays. The possible target gene of miR-655-3p was further screened and its mechanism was explored. **Results:** The expression level of miR-655-3p in HNSCC was lower than that in control group, $P < 0.05$. And the over-expression of miR-655-3p in HNSCC cell lines significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of cell lines. Further mechanism studies showed that ZEB1, as the target gene of miR-655-3p, was negatively regulated by miR-655-3p. Even, miR-655-3p inhibited the epithelial mesenchymal transformation of HNSCC cell lines by targeting ZEB1 expression directly. **Conclusion:** MiR-655-3p is down-regulated in HNSCC cancer tissues and cell lines, which could target the expression of ZEB1 directly and inhibit the progression of malignant phenotype of cell lines.

【Key words】 HNSCC; MiRNA; MiR-655-3p; ZEB1

MicroRNA(miRNA)是一类长约20~24个核苷酸的微小非编码RNA,通过其“种子区”与靶mRNA(messenger RNA)的3'-UTR(3'-untranslated regions)或开放阅读框以碱基互补配对的方式结合,从而在转录后水平引起靶mRNA的降解或翻译抑制^[1]。而某些核型miRNA成熟后被转运至细胞核内,并在转录水平发挥调控作用。研究发现,miRNA可以在肿瘤代谢、癌细胞凋亡、癌细胞干性维持等诸多方面发挥肿瘤调控作用,包括HNSCC的发生发展^[2,3]。如miR-205-5p在HNSCC中表达增高,并通过靶向抑制BRCA1和RAD17的mRNA水平,从而降低DNA损伤修复能力并增加染色体不稳定^[4]。既往研究发现,miR-655-3p在视网膜母细胞瘤、食管鳞状细胞癌、非小细胞肺癌等肿瘤中表现出抑癌作用,具有重要临床意义,但目前尚未发现miR-655-3p在HNSCC中的相关研究^[5-7]。因此,本研究旨在通过系列实验,初步探索miR-655-3p在HNSCC发生发展中的可能作用机制,为深入探究HNSCC的发病机理提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本研究纳入手术治疗的HNSCC患者组织样本(均未接受放化疗)25例,其中男性23例,女性2例;年龄42~67岁,中位年龄56岁;I~II期8例,III~IV期17例;中-高分化18例,低分化7例;13例伴颈部淋巴结转移,12例不伴颈部淋巴结转移。各样本切取癌组织(非坏死瘤体组织)及配对癌旁正常组织(距瘤体边缘0.5cm以上)。样本收集取得患者书面知情同意。本研究取得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染:本研究所采用HNSCC细胞系(FaDu、SCC-9、TU686、TU212)和正常对照细胞系人支气管上皮细胞系(HBE)购自北京北纳创联生物

技术研究院,并按细胞系说明书常规培养。细胞系转染(miR-655-3p mimics/NC)按照Lipofectamine 2000(Invitrogen,美国)说明书操作步骤完成。

1.2.2 总RNA提取及反转录:按照RNAprep Pure Tissue Kit和RNAprep Pure Cell/Bacteria Kit(天根,北京)说明书分别提取组织及细胞系总RNA。所提取总RNA质控合格后,按照miRcute Plus miRNA First-Strand cDNA Kit和FastKing RT Kit(With gDNase)(天根,北京)说明书分别完成miRNA和mRNA反转录。

1.2.3 基因相对表达水平检测:各组织样本及细胞系中miR-655-3p、ZEB1、E-cadherin(CDH1)、N-cadherin(CDH2)、Vimentin相对表达水平检测,分别以U6、GAPDH为内参照,按照Quant One Step RT-qPCR Kit(SYBR Green)(天根,北京)说明书通过qRT-PCR仪(安捷伦,美国)完成,相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。相关引物(表1)由上海吉玛制药技术有限公司合成。

表1 引物序列

| Gene | Primer sequence |
|------------|---------------------------------|
| miR-655-3p | F: 5'-TCCGAATAATACATGGTTAA-3' |
| | R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3' |
| ZEB1 | F: 5'-CAGCTTGATACCTGTGAATGGG-3' |
| | R: 5'-TATCTGTGCTCGTGTGGACT-3' |
| E-cadherin | F: 5'-CGAGAGCTACACGTTACACGG-3' |
| | R: 5'-GGGTCTCGAGGGAAAAATAGG-3' |
| N-cadherin | F: 5'-TGCCGTACAGTGTAAGTGGG-3' |
| | R: 5'-GAAACCGGGCTATCTGCTCG-3' |

| | |
|-------------------|--|
| Vimentin | F: 5'-AGTCCACTGAGTACCGGAGAC-3' R: 5'-CATTTCACGCATCTGGCGTTC-3' |
| U6 | F: 5'-TCCGATCGTGAAGCGTTC-3' R: 5'-GTGCAGGCTCCGAGGT-3' |
| GAPDH | F: 5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTCGTAT-3' R: 5'-AGCCTTCTCCATGCTGGTGAAGAC-3' |
| miR-655-3p mimics | 5'-AUAAUACAUGGUUAACCUCUUU-3' |
| miR-655-3p NC | 5'-UAUCUCCGAACGUGUCACGU-3' |

1.2.4 MTT 细胞增殖实验:按照 MTT Cell Proliferation and Cytotoxicity Assay Kit(碧云天,上海)说明书操作步骤,通过酶标仪测定 570nm 波长附近的吸光度,以检测细胞增殖能力。

1.2.5 Transwell 实验:细胞转染 24h 后,制备细胞悬液,每 Transwell(8 μ m)小室(BD,美国)加入 4 \times 10⁴ 个细胞,常规培养 24h 后,收集、固定并计数穿透小室基底的细胞数(侵袭实验需提前将小室基底包被基质胶)。

1.2.6 双荧光素酶报告基因分析:通过生物信息学分析,预测 miR-655-3p 的可能靶基因 ZEB1 及其可能结合位点,由上海吉玛制药技术有限公司合成报告载体 pmirGLO-ZEB1-3'UTR wild-type(Wt)和 pmirGLO-ZEB1-3'UTR mutant-type(Mut),将双荧光素酶报告基因质粒、miR-655-3p mimics/NC、Wt 和 Mut 按不同分组通过 Lipofectamine 2000 实现细胞共转染。进一步按照双荧光素酶报告系统 Dual-Luciferase Reporter Assay System(Promega,美国)说明书操作步骤,完成各组荧光素酶活性检测。

1.3 统计方法:数据资料通过 SPSS19.0 软件进行统计分析,组间比较采用 t 检验,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,P<0.05 为差异显著。

2 结果

2.1 在 HNSCC 组织及细胞系中 miR-655-3p 呈低表达:与配对癌旁正常组织中表达水平(3.17 \pm 0.20)相比,miR-655-3p 在 HNSCC 癌组织中相对表达水平(2.89 \pm 0.17)明显降低(图 1A),差异有统计学意义,P=0.012。为进一步了解 miR-655-3p 在 HNSCC 中的表达趋势,通过检索 NCBI-GEO DataSets 中 HNSCC 相关 miRNA 表达谱数据,发现含有 miR-655-3p 的数据集有 GSE31277 (GPL9770)、GSE32115 (GPL14577)。分析发现,数据集 GSE31277 中 miR-655-3p 在

HNSCC 组织中表达降低(Fold change = 0.52, P = 0.013),而数据集 GSE32115 中 miR-655-3p 在 HNSCC 组织中同样低表达(Fold change = 0.48),但差异不显著(P=0.293)(图 1B)。与正常对照细胞系 HBE 中表达水平(0.99 \pm 0.03)相比,miR-655-3p 在 HNSCC 细胞系 FaDu(0.79 \pm 0.02)、SCC-9(0.51 \pm 0.02)、TU686(0.78 \pm 0.03)、TU212(0.86 \pm 0.03)中表达水平降低,P<0.05,且各细胞系表达水平不同(图 1C)。而细胞系 SCC-9 中 miR-655-3p 表达水平最低,故用于后续功能实验研究。

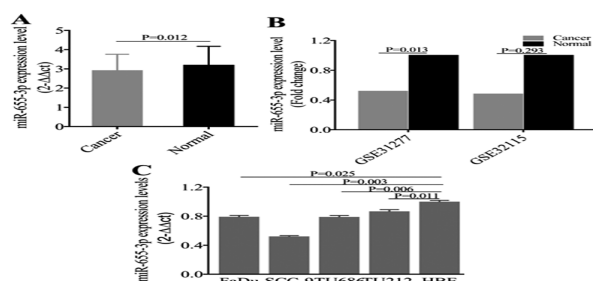


图 1 miR-655-3p 在 HNSCC 中的表达情况

2.2 miR-655-3p 可抑制细胞系 SCC-9 的增殖、迁移及侵袭能力:MTT 和 Transwell 实验发现,通过 miR-655-3p mimics 过表达细胞系 SCC-9 中 miR-655-3p 的表达,可明显抑制细胞系 SCC-9 的体外增殖、迁移及侵袭能力(图 2)。

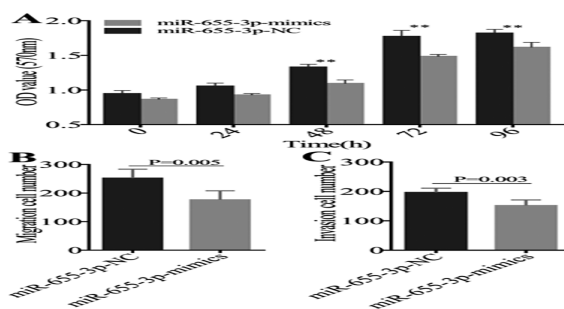


图 2 miR-655-3p 对 HNSCC 细胞功能的抑制作用(** P<0.01)

2.3 生物信息学预测 miR-655-3p 可能的靶基因:为探讨 miR-655-3p 可能的抑癌机制,本研究通过 TargetScan、miRDB、miRTarBase 三个数据库分别预测 miR-655-3p 可能的靶基因,并通过韦恩图计算获得三个数据库共同靶基因 22 个,进一步通过在线数据库 GEPIA 分析 22 个靶基因在 HNSCC 中的表达情况,筛选出在 HNSCC 中高表达的 17 个(CNBP、ZEB1、MID1、ADAM10、ELK4、SESN3、SLC35F5、ATAD2、SKI、

SPIRE1、CAPRN2、TMEM64、TGFB2、CANX、ADM、PTP4A1、KPNA6),低表达的5个(HIPK3、WEE1、MAGI2、TRPS1、SATB1)。本研究前期实验发现 miR-655-3p 在 HNSCC 中低表达,而 miRNA 可以引起靶 mRNA 降解,即靶 mRNA 与 miR-655-3p 在 HNSCC 中表达水平呈负相关。因此,本研究着眼于高表达的靶基因。而 miRTarBase 数据库提示在共同的靶基因中,ZEB1、ADAM10、MAGI2 有 Luciferase reporter assay、Western blot、qRT-PCR 实验支持,但 MAGI2 在 HNSCC 中低表达,因此 ZEB1、ADAM10 作为 miR-655-3p 的靶基因筛选重点。既往研究发现,ZEB1 作为上皮-间充质转化的促进剂,可促进肿瘤恶性表型的进展^[8]。因此,本研究选择 ZEB1 作为 miR-655-3p 的靶基因进行后续研究。通过 qRT-PCR 证实 ZEB1 在 HNSCC 癌组织中表达水平(2.04±0.79)高于配对癌旁正常组织(1.66±0.69),差异有统计学意义,P=0.012(图 3A),且 ZEB1 与 miR-655-3p 在 HNSCC 组织中的表达水平呈负相关(R=-0.537,P=0.006)(图 3B)。

2.4 miR-655-3p 靶向调控 ZEB1 的表达:为进一步探讨 miR-655-3p 对 ZEB1 的靶向调控作用,本研究通过 qRT-PCR 证实,SCC-9 细胞系转染 miR-655-3p mimics 后,ZEB1 表达水平(0.60±0.06)显著低于 miR-655-3p NC 转染后的表达水平(0.98±0.03),P=0.001(图 3C)。为证实 miR-655-3p 与 ZEB1 的作用关系,通过 TargetScan 数据库预测二者的结合位点(图 3D),并构建 pmirGLO-ZEB1-3'UTR wild-type(Wt)和 pmirGLO-ZEB1-3'UTR mutant-type(Mut)表达载体,通过 pmirGLO-ZEB1-3'UTR Wt/Mut 和 miR-655-3p mimics/NC 共转染。双荧光素酶报告基因实验证实,与对照组相比,pmirGLO-ZEB1-3'UTR Wt 和 miR-655-3p mimics 能够显著降低荧光素酶活性(P=0.001)(图 3E)。

充质转化:考虑 miR-655-3p 能够靶向调控 ZEB1 的表达,而 ZEB1 是上皮-间充质转化的重要促进剂,因此本研究推测 miR-655-3p 能够抑制上皮-间充质转化进程,而 qRT-PCR 证实过表达 miR-655-3p 的表达,能够影响细胞系 SCC-9 中上皮-间充质转化标志物表达水平的改变(P<0.01)(图 3F)。

3 讨论

HNSCC 是世界上第六位高发恶性肿瘤,每年大约有 650,000 新发病例,并呈上升趋势,其 5 年生存率大约 50%^[9]。因此,深入探究 HNSCC 的发病机制,筛选相关肿瘤标志物或靶向治疗的新靶点,对 HNSCC 的综合治疗具有重要意义。

研究发现 miRNA 可以通过 Notch、WNT/β-Catenin、JAK/STAT 或 PI3/AKT 等多种信号通路,参与肿瘤干细胞的干性维持,如自我更新、分化、上皮-间充质转化等多种恶性表型的生物学调控,从而在包括 HNSCC 在内的多种肿瘤中发挥促癌或抑癌作用^[3]。有报道提出,miR-141 通过靶向抑制 EGFR 的表达,可以抑制 HNSCC 细胞的增殖、迁移能力,并诱导其凋亡,抑制肿瘤细胞肝转移^[10]。另有研究发现,miR-205-5p 在 HNSCC 中通过负向调控 BRCA1 和 RAD17 mRNA 的表达,抑制 DNA 损伤修复活性并增加染色体不稳定,从而抑制肿瘤生长^[4]。MiRNA 在肿瘤,尤其是在 HNSCC 中的重要作用,促使我们致力于探究 HNSCC 发生发展中 miRNA 相关分子机制。

既往研究发现,miR-655 能够抑制食管鳞状细胞癌、上皮源性卵巢癌等多种肿瘤细胞的增殖、侵袭能力及上皮-间充质转化进程^[11]。MiR-655-3p 在多种肿瘤中表达降低并体现出一定程度的抑癌作用,提示其生物学作用具有泛癌性,可能参与了多种肿瘤的发生发展过程。因此,本研究推测 miR-655-3p 可能在 HNSCC 中异常表达并参与其某种生物学过程,但目前尚未发现 miR-655-3p 在 HNSCC 中的相关研究。本研究初步通过 qRT-PCR 实验证实 miR-655-3p 在 HNSCC 癌组织及细胞系中表达降低,提示 miR-655-3p 在 HNSCC 的发生发展中可能具有一定的生物学作用,而细胞功能学实验证实 miR-655-3p 能够抑制 HNSCC 细胞的增殖、迁移及侵袭能力,与既往研究中报道 miR-655-3p 的生物学特性一致。为进一步探讨其作用机制,通过生物信息学分析及双荧光素酶报告基因实验证实,miR-655-3p 通过靶向抑制 ZEB1 mRNA 的表达,抑制 HNSCC 细胞上皮-间充质转化进程,从而抑制其恶性表型的进展。

综上,本研究初步探讨了 miR-655-3p 在 HNSCC

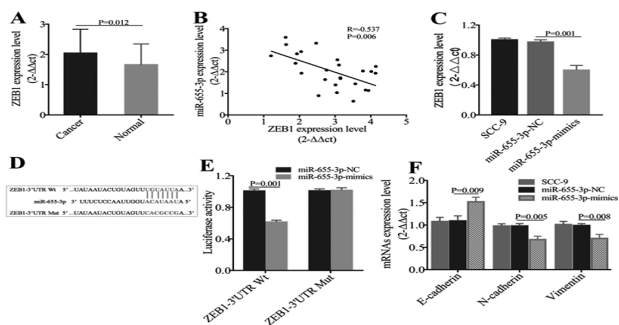


图3 miR-655-3p 靶向 ZEB1 调控上皮-间充质转化

2.5 miR-655-3p 能够抑制 HNSCC 细胞的上皮-间

中表达降低,并通过靶向抑制 ZEB1 的表达,进而抑制 HNSCC 细胞的增殖、迁移、侵袭能力及上皮-间充质转化进程。本研究进一步丰富了 HNSCC 中 miRNA 相关机制研究,为 HNSCC 的标志物筛选及靶向治疗具有一定的参考意义。

【参考文献】

[1] Nowicka Z, Stawiski K, Tomasik B, et al. Extracellular miRNAs as biomarkers of head and neck cancer progression and metastasis [J]. *Int Mol Sci*, 2019, 20(19):4799.
[2] Subramaniam S, Jeet V, Clements JA, et al. Emergence of microRNAs as key players in cancer cell metabolism [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(9):1090~1101.
[3] Khan AQ, Ahmed EI, Elareer NR, et al. Role of miRNA-regulated cancer stem cells in the pathogenesis of human malignancies [J]. *Cells*, 2019, 8(8):E840.
[4] Valenti F, Sacconi A, Ganci F, et al. The miR-205-5p/BRCA1/RAD17 axis promotes genomic instability in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9):1347.
[5] Zhang M, Li Q, Pan Y, et al. MicroRNA-655 attenuates the malignant biological behaviours of retinoblastoma cells by directly targeting PAX6 and suppressing the ERK and p38 MAPK signalling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4):2040~2050.

[6] Kiuchi J, Komatsu S, Imamura T, et al. Low levels of tumour suppressor miR-655 in plasma contribute to lymphatic progression and poor outcomes in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):2.
[7] Wang W, Cao R, Su W, et al. miR-655-3p inhibits cell migration and invasion by targeting pituitary tumor-transforming 1 in non-small cell lung cancer [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9):1703~1708.
[8] Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5):518~529.
[9] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int Cancer*, 2015, 136(5):E359~386.
[10] Zhao Z, Gao D, Ma T, et al. MicroRNA-141 suppresses growth and metastatic potential of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(3):921~932.
[11] Zhao Z, Yang S, Cheng Y, et al. MicroRNA-655 inhibits cell proliferation and invasion in epithelial ovarian cancer by directly targeting vascular endothelial growth factor [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1878~1884.

【文章编号】1006-6233(2020)06-0925-07

食管鳞状细胞癌相关 miRNA 的生物信息学分析

曹诗茹, 李 琰, 周荣秒, 黄 茜, 霍向然, 王 娜

(河北医科大学第四医院分子生物学研究室, 河北 石家庄 050011)

【摘要】目的:应用生物信息学方法,分析食管鳞状细胞癌 miRNA 表达谱,筛选差异 miRNA 并预测其靶基因,分析其生物学功能。**方法:**下载 GEO 数据库食管鳞状细胞癌 miRNA 表达谱芯片数据 GSE114110,应用 GEO2R 软件对数据进行处理分析,筛选差异表达 miRNA;应用 GEO 数据库食管鳞状细胞癌 miRNA 表达谱芯片数据 GSE97049、GSE59973、GSE55856、GSE43732 对所筛选出的差异表达 miRNA 进行验证;应用 miRNet 预测其靶基因;采用 DAVID 进行生物功能富集分析;通过 String、Cytoscape 构建靶基因的蛋白-蛋白互作网络并筛选 Hub 基因,进一步构建 miRNA-Hub gene 网络;利用 starBase 在线分析工具分析 Hub 基因的表达情况。**结果:**分析 GSE114110 芯片数据共筛选出 159 个 DE-miRNAs,在食管癌组织中表达上调的 86 个,下调的 73 个。预测上调幅度前三名和下调幅度前三名 miRNA 的靶基因 1700 个,它们参与癌症通路、黏着斑、p53 信号通路等。在 PPI 网络中,靶基因连通度最高的前十名 Hub 基因,如 MAPK1 等。通过构建 miRNA-Hub gene 网络,我们发现大部分 Hub 基因都可能被 hsa-miR-196a-5p 和 hsa-miR-1 调控。hsa-miR-1 调控的 7 个靶基因 CDC42、POLR2K、PIK3CA、POLR2I、HIST2H2AC、FN1、VEGFA 的表达在 ESCC 组织中较正常组织明显上调,hsa-miR-1 与靶基因之间存在着负相关关系。因此,显著上调的 7 个基因可能是下调 hsa-miR-1 的靶点。**结论:**通过生物信息学方法分析食管鳞癌组织和正常上皮组织的差异 DE-miRNAs 表达,最终筛选出 2 个差

【基金项目】河北省杰出青年科学基金,(编号:H2015206471)

【通讯作者】王 娜