

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.014

· 临床研究 ·

基于 Oncomine 和 TCGA 数据库分析 GABRE 在结肠癌组织中的表达及生物学意义

杨佳妮^{1,2}, 白怡冰^{1,2}, 崔瑛^{1,2}, 连洁^{1,2}, 吴峰^{2,3}, 张艳桥^{1,2} (1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 黑龙江省医学科学院 北方转化医学研究合作中心, 黑龙江 哈尔滨 150081; 3. 哈尔滨医科大学附属第一医院 消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

[摘要] **目的:**通过挖掘 Oncomine 和 TCGA 等数据库信息分析 GABRE 基因在结肠癌中的表达及其生物学意义。**方法:**利用 Oncomine、TCGA 数据库分析 GABRE 基因在结肠癌组织中的表达及其与患者预后的关系;运用 TargetScan、starBase、mirDIP 和 miRWalk 寻找靶向 GABRE 基因的上游 miRNA, 并分析其在结肠癌中的表达及其与预后的关系。进一步利用 LinkedOmics 数据库寻找 GABRE 共表达基因, 并进行 GO 富集分析及 KEGG 通路分析。**结果:**数据库数据分析显示, GABRE 在结肠癌组织中高表达且预示着患者预后较差(均 $P < 0.05$)。韦恩图显示, hsa-miR-370-3p 靶向 GABRE, 并在正常组织中的表达显著升高 ($P < 0.01$)。GABRE 基因与 OGT、FAM156A 基因等表达呈正相关 ($P < 0.05$), 与 ATP5A1、MPDU1 基因等表达呈负相关 ($P < 0.05$)。GO 生物功能及 KEGG 通路富集分析提示, GABRE 基因可能参与蛋白脱烷基化和周期蛋白依赖性蛋白激酶活性调节等生物学过程, 并在牛磺酸代谢和 NF- κ B 信号通路等方面富集。**结论:**GABRE 基因在结肠癌患者中高表达且预示着患者预后较差, 提示该基因是结肠癌的诊断和治疗的潜在新靶点。

[关键词] GABRE 基因; 结肠癌; Oncomine 数据库; TCGA 数据库; 预后; 生物标志物

[中图分类号] R735.3; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1399-07

Expression and biological significance of GABRE in colon cancer: An analysis based on data mining of Oncomine and TCGA databases

YANG Jiani^{1,2}, BAI Yibing^{1,2}, CUI Ying^{1,2}, LIAN Jie^{1,2}, WU Feng^{2,3}, ZHANG Yanqiao^{1,2} (1. Department of Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China; 2. Translational Medicine Research and Cooperation Center of Northern China, Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Harbin 150081, Heilongjiang, China; 3. Department of Gastroenterology, the First Clinical Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression and biological significance of GABRE gene in colon cancer by mining data in the Oncomine and TCGA databases. **Methods:** The expression of the GABRE gene in colon cancer tissues and its correlation with the prognosis of patients were analyzed using the Oncomine and TCGA databases. The upstream miRNA targeting GABRE gene was identified using TargetScan, starBase, mirDIP, and miRWalk, and its expression and relationship with prognosis of colon cancer were analyzed. Furthermore, the GABRE co-expression genes were screened using the LinkedOmics database, and the GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were carried out. **Results:** The results showed that GABRE was highly expressed in colon cancer and indicated a poor prognosis (all $P < 0.05$). The Venn diagram indicated that hsa-miR-370-3p targeted GABRE, and its expression was markedly increased in normal tissues ($P < 0.01$). The expression of GABRE was positively correlated with the expressions of OGT and FAM156A genes, whereas negatively correlated with the expressions of ATP5A1 and MPDU1 genes (all $P < 0.05$). GO biological process function and KEGG pathway enrichment analysis suggested that the GABRE gene may be involved in biological processes including protein dealkylation and regulation of cyclin-dependent protein kinase activity and enriched in taurine metabolism and NF- κ B signaling pathway. **Conclusions:** GABRE gene is highly expressed in patients with colon cancer and indicates a poor prognosis, suggesting that the gene may serve as a potential novel target for the diagnosis and treatment of colon cancer.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81672428, 81872427); 黑龙江省应用技术与开发计划资助项目(No. GA19C002)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672428, 81872427), and the Applied Technology Research and Development Program of Heilongjiang Province (No. GA19C002)

[作者简介] 杨佳妮(1995-), 女, 硕士生, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: yangjiani3929@126.com

[通信作者] 张艳桥(ZHANG Yanqiao, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: yanqiaozhang@ems.hrbmu.edu.cn

[Key words] GABRE gene; colon cancer; Oncomine database; TCGA database; prognosis; biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1399-1405. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.014]

从全球范围来看,结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)发病率位居第四、病死率第五,是世界范围内常见的恶性肿瘤之一^[1]。最近十年在我国其发病率和病死率都有所增加,其中大约60%的患者确诊时已处于晚期,其5年生存率仅在13%左右。早期患者以手术治疗为主,全身化疗、靶向治疗和免疫治疗是晚期患者的主要治疗策略,但预后仍然很差^[2]。因此迫切需要挖掘并深入研究与结肠癌发生发展关系密切的生物标志物,以实现早期诊断,提高临床治疗效果,延长患者生存。

γ -氨基丁酸(gamma-amino-butyric acid, GABA)是大脑中分布最广泛的抑制性神经递质,近年来发现其与肿瘤的发生发展也有密切关系^[3-4]。GABA通过激活GABA_A和GABA_B两种受体发挥作用。GABA_A受体家族是主要的抑制性受体,由19个同源基因组成,分别编码亚基 $\alpha 1\sim\alpha 6$ 、 $\beta 1\sim\beta 3$ 、 $\gamma 1\sim\gamma 3$ 、 δ 、 $\rho 1\sim\rho 3$ 、 θ 、 π 和 ϵ (GABRE)^[5]。其中优势受体亚型为 2α 、 2β 和 1γ , GABRE类似于 γ 亚基,甚至可能取代它而形成功能性受体^[6]。近年来研究发现GABRE基因不仅在神经系统发挥重要作用,还在多种癌症中调节肿瘤的发生发展。研究显示,在前列腺癌中GABRE基因较正常组织表达明显下调,且存在高度癌特异性异常启动子甲基化,GABRE启动子高甲基化与肿瘤复发显著相关,因此GABRE基因有望成为前列腺癌诊断和预后的新的表观遗传学候选生物标志物^[7]。此外,GABRE基因可以被转录因子E2F1反式激活而直接激活miR-224/miR-452的表达,从而诱导黑色素瘤细胞的上皮间质转化(EMT),最终促进肿瘤的侵袭和转移^[8]。在非小细胞肺癌中,GABRE较正常组织显著高表达^[9]。但目前无相关研究证实GABRE基因在结肠癌中是否可以作为潜在的生物标志物。

本课题调查了癌症基因组图谱(TCGA)和各种公共数据库中结肠癌患者GABRE基因的表达情况,并深入分析评估了结肠癌中GABRE基因相关的共表达基因和功能网络,分析结果对揭示结肠癌诊断和治疗的新靶点具有一定的临床实用价值。

1 资料与方法

1.1 Oncomine数据库分析结肠癌组织中GABRE基因的差异表达谱

Oncomine数据库(<https://www.oncomine.org>)是目前世界上最大的癌基因芯片数据库和整合数据挖掘平台,可进行正常组织和肿瘤组织的基因差异表达分析^[10]。注册账号并设定筛选条件如下:(1)Gene: GABRE;

Analysis type: cancer vs normal analysis; Cancer type: colorectal cancer;(2)Date type: mRNA;(3)筛选数据集阈值标准: P value <0.05 ; fold change=2; gene rank=Top 10%。将所有结果汇总进行综合比较分析。

1.2 Ualcan数据库分析GABRE基因在结肠癌患者组织中的表达及对生存的影响

Ualcan数据库(<http://ualcan.path.uab.edu>)包含TCGA 3级RNA-seq和31种癌症的临床数据,可分析基因在正常组织和肿瘤组织样本以及临床病理特征不同的肿瘤亚组之间的相对表达,估计基因表达水平和临床病理特征对患者生存的影响等^[11]。在Ualcan中搜索colon adenocarcinoma,并选定基因GABRE。分析GABRE mRNA表达水平与病理类型、性别、年龄、分期及TP53突变之间的关系。

1.3 GEO数据库分析中国人样本中GABRE基因在结肠癌组织中的表达

GEO(Gene Expression Omnibus)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中检索: colon cancer、Organism设置为homo sapiens。下载中国人基因芯片表达谱数据集GSE75970。利用R语言软件(版本3.6.3)进行数据分析。

1.4 GEPIA数据库对GABRE基因与结肠癌患者生存的关系分析

GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)包含来自TCGA和GTEx的33种恶性肿瘤的RNA测序数据,可对癌症表达谱数据进行差异表达分析、相关性分析、患者生存分析和相似基因检测等^[12]。在GEPIA中选择survival plots,输入基因GABRE,并选定COAD进行生存分析。

1.5 数据库寻找靶向基因的miRNA

利用4个在线数据库: TargetScan(<http://www.targetscan.org>)、starBase(<http://starbase.sysu.edu.cn/index.php>)、mirDIP(<http://ophid.utoronto.ca/mirDIP/>)和miRWalk(<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>)寻找靶向GABRE基因的miRNA。

1.6 starBase数据库分析miRNA的表达

利用starBase数据库搜索交集microRNA:hsa-miR-370-3p(MIMAT0000722)的表达,癌症类型选择COAD。

1.7 LinkedOmics数据库分析与GABRE的相关基因

LinkedOmics数据库(<http://www.linkedomics.org/admin.php>)包含来自TCGA项目的32种癌症的多组学数据和临床数据^[13]。注册并登录LinkedOmics,按照步骤检索:(1)cancer type database:结肠癌TCGA数据集;(2)data type:mRNA expression(RNA seq);(3)选择基

因 GABRE 并应用 pearson correlation test 分析, 得出与 GABRE 正负相关的基因(选取 $P < 0.05$)的基因;(4)进行基因集富集分析(GSEA):对 GO 生物功能及 KEGG 通路富集进行分析。

1.8 统计学处理

研究中所采用的统计学软件主要包括 R 语言软件(版本 3.6.3)和 GraphPad Prism 7.0。分析 GABRE 基因在结肠癌组织及正常组织间的表达差异及 GABRE mRNA 表达水平与病理类型、性别、年龄、分期和 TP53 突变之间的关系采用 *t* 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 和 log-rank 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GABRE 基因在正常组织和结直肠癌肿瘤组织中的差异表达

Oncomine 数据库分析结果(图 1)显示, GABRE 基因在癌组织和正常组织中差异表达的有 408 个, GABRE 基因在结直肠癌、肾癌、肝癌、胰腺癌等肿瘤中高表达, 而在脑和中枢神经系统癌症、乳腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌等肿瘤中低表达。

Analysis type by cancer	Cancer vs Normal	
	High	Low
Bladder cancer		
Brain and CNS cancer		2
Breast cancer		24
Cervical cancer		
Colorectal cancer	5	
Esophageal cancer		2
Gastric cancer		
Head and neck cancer		
Kidney cancer	4	
Leukemia		
Liver cancer	3	
Lung cancer	1	1
Lymphoma		3
Melanoma		2
Myeloma		
Other cancer	2	1
Ovarian cancer		
Pancreatic cancer	1	
Prostate cancer		6
Sarcoma	1	1
Signaificant unique analyses	16	42
Total unique analyses	408	

图 1 Oncomine 数据库各种肿瘤组织中 GABRE 基因的表达
Fig.1 Expression of GABRE gene in each kind of tumor tissues in Oncomine database

在结肠癌中 GABRE 基因共有 4 个分析结果, 加上 1 个直肠癌分析结果共 319 个样本, 均是高表达,

在基因差异表达中排名 1 015 ($P = 1.06 \times 10^{-9}$, 图 2)。

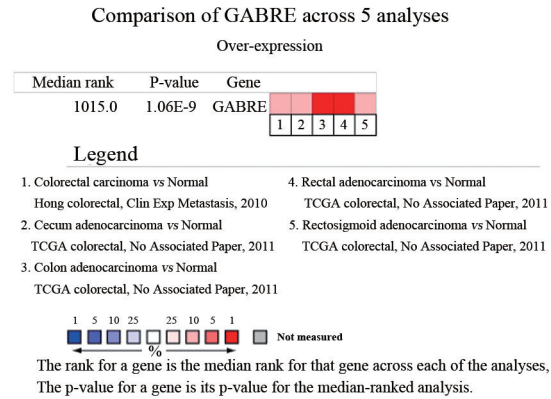


图 2 Oncomine 数据库分析 5 个结直肠癌组织中 GABRE 基因的表达

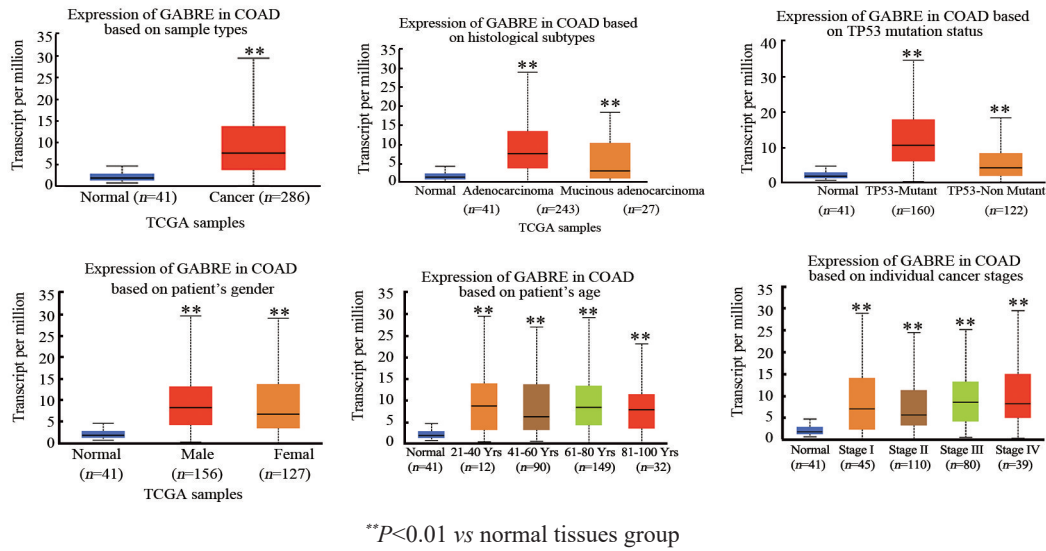
Fig.2 Expression of GABRE gene in 5 colorectal tumor tissues was analyzed with Oncomine database

对 GABRE 基因表达量进行验证, 共 327 例样本被纳入研究, 其中正常组样本 41 例, 肿瘤组样本 286 例。Ualcan 数据库分析结果显示, 结肠癌组织中 GABRE 的表达量显著高于正常组织 ($P < 0.01$, 图 3A)。病理类型分析结果显示, 无论是腺癌组织(243 例)还是黏液腺癌组织(37 例), GABRE 基因的表达量均高于正常组织, 且不同病理类型之间的表达也存在显著差异(均 $P < 0.01$, 图 3B); TP53 突变能够显著影响患者 GABRE 基因的表达 ($P < 0.01$, 图 3C); 在基于患者性别、年龄、分期等的亚组分析中, 与正常对照组相比, GABRE 基因在结肠癌患者组织中的表达显著增高 ($P < 0.01$, 图 3D-F)。

利用 GEO 数据库验证 GABRE 基因在正常人正常组织及结肠癌组织中的差异表达。对 GSE75970 数据集进行分析, 其中正常组织与结肠癌组织各 4 例。结果(图 4)显示, 结肠癌组织中 GABRE 基因的表达显著高于正常组织 [(10.56 ± 0.25) vs (9.09 ± 0.49) , $P < 0.05$]。

2.2 高表达 GABRE 基因的结肠癌患者总生存期明显降低

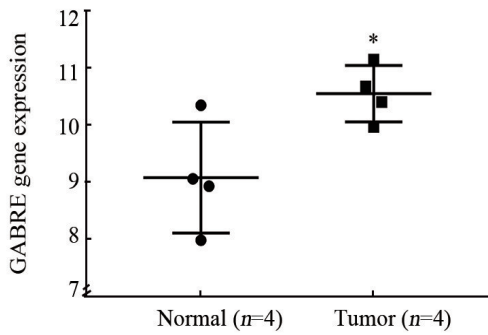
利用 Ualcan 和 GEPIA 数据库双重验证不同表达量患者的生存, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。Ualcan 数据库中 GABRE 高表达组为 69 例、中低表达组为 210 例, 分析结果显示, 高表达的患者总生存(OS)显著低于中低表达组 ($P = 0.018$, 图 5A)。GEPIA 数据库中高表达组和低表达组分别为 135 例, 同样高表达的患者 OS 显著低于低表达组 ($P = 0.026$, 图 5B)。提示 GABRE 基因表达与结肠癌的预后相关, 高表达的患者预后更差。



A: The expression of GABRE in normal tissues and COAD tissues; B: Relative expression of GABRE based on histological subtypes; C: Relative expression of GABRE based on TP53 mutation status; D,E,F: Relative expression of GABRE based on patient's gender, age and individual stages (1, 2, 3 or 4)

图3 GABRE 基因在结肠癌组织中的差异表达

Fig.3 Differential expression of GABRE gene in colon cancer tissues



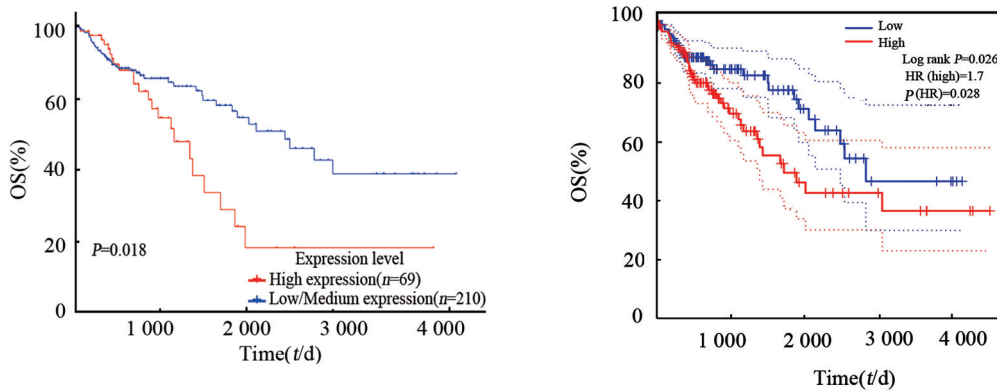
*P<0.05 vs normal tissues group

图4 中国人结肠癌组织与正常组织中GABRE 基因的差异表达

Fig.4 Differential expression of GABRE in Chinese COAD tissues and normal tissues

2.3 hsa-miR-370-3p 在结肠癌组织中负向调节 GABRE 基因表达

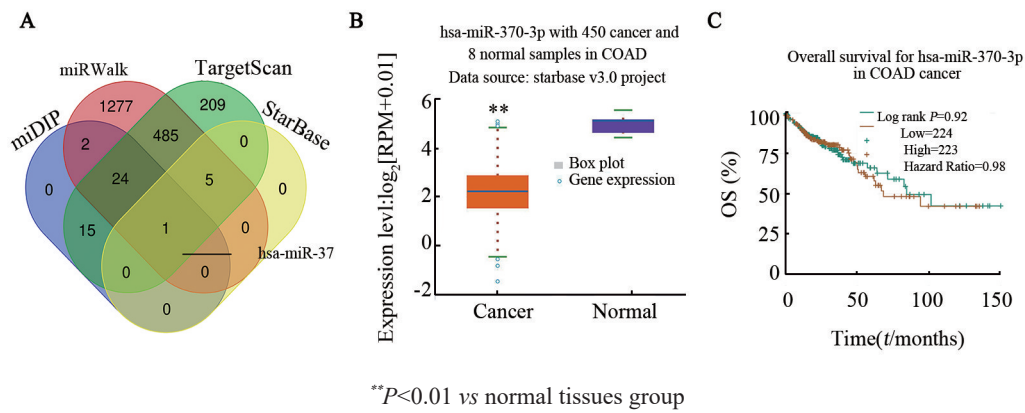
分别用 TargetScan、starBase、mirDIP 和 miRWalk 等 4 个在线数据库寻找靶向 GABRE 基因的 miRNA，分别为 921 例、6 例、42 例和 3 254 例，并制作韦恩图，找到交集 miRNA 共 1 例为 hsa-miR-370-3p(图 6A)。通过 starBase 数据库分析(Normal 组 8 例, Cancer 组 450 例)，结果显示, hsa-miR-370-3p 在正常组织中的表达明显高于结肠癌组织(P<0.01, 图 6B)，说明其在结肠癌中可能靶向 GABRE 并起到负向调节作用。对于其患者预后进行 Kaplan-Meier 曲线绘制, 分析结肠癌中不同表达水平患者的预后关系, 结果显示 hsa-miR-370-3p 表达与生存无显著相关(P>0.05)，但该实验仍需大样本验证(图 6C)。



A: Comparison of OS between patients with high and low GABRE expression in COAD tissues from UALCAN database; B: Comparison of OS between patients with high and low GABRE expression in COAD tissues from GEPIA database

图5 GABRE 基因表达与结肠癌患者预后的关系

Fig.5 Relationship between GABRE gene expression and prognosis of colon cancer patients



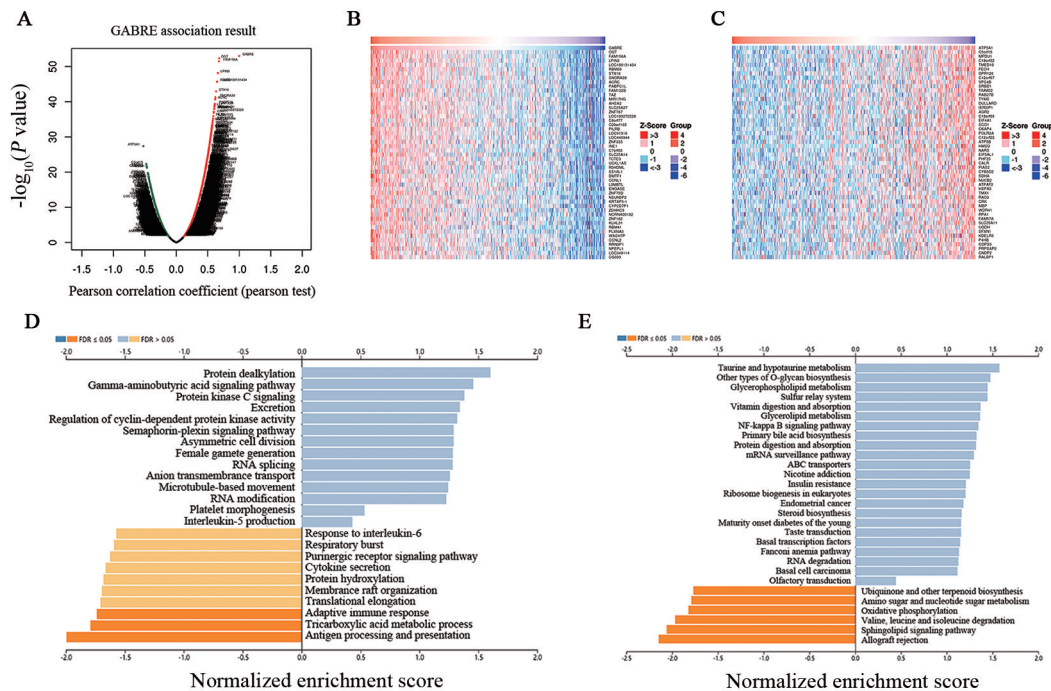
A: Venn analysis of miR-370-3p target genes prediction through four bioinformatics databases: TargetScan, starBase, mirDIP and miRWalk; B: The expression of miR-370-3p between normal tissues and COAD tissues; C: Comparison of overall survival between patients with high and low miR-370-3p expression in COAD tissues

图6 hsa-miR-370-3p 靶向 GABRE 基因
Fig.6 miR-370-3p directly targeted GABRE

2.4 结肠癌中 GABRE 的共表达基因

在 LinkedOmics 数据库中对结肠癌中 GABRE 相关基因进行分析,火山图分析显示 5 733 个基因与 GABRE 成正相关,4 139 个基因与 GABRE 呈负相关(图 7A);热图分别显示 50 个基因(如 OGT, FAM156A 等)与 GABRE 呈正相关($P < 0.05$,图 7B),而如 ATP5A1、MPDU1 等基因与 GABRE 呈负相关($P < 0.05$,图 7C);进一步通过 GO 生物功能及 KEGG

通路富集分析(图 7D)显示,GABRE 共表达基因可以参与蛋白脱烷基化($P=0.005$)、周期蛋白依赖性蛋白激酶活性调节($P=0.04$)等,而抗原加工和提呈($P < 0.01$)、三羧酸代谢($P < 0.01$)和适应性免疫应答($P < 0.01$)等过程则受抑制;KEGG 通路分析显示,其在牛磺酸代谢($P=0.02$)、甘油磷脂代谢($P=0.015$)和 NF- κ B 信号通路($P=0.04$)等方面富集(图 7E)。



A: GABRE highly correlated genes identified by Pearson test; B and C: The heat map shows the top 50 genes that were positively and negatively related to GABRE. Red indicated positively related genes and blue indicates negatively related genes; D and E: Significantly enriched GO annotations and KEGG pathways of GABRE

图7 LinkOmics 数据库分析结肠癌中 GABRE 共表达基因
Fig.7 GABRE co-expression genes in COAD tissues (LinkedOmics)

3 讨论

在世界范围内结肠癌在恶性肿瘤中发病率和病死率均居高不下。结肠癌通过腺瘤-腺癌序列、锯齿状通路和炎症通路三条主要途径发生,根据其肿瘤解剖位置或整体分子突变的不同可分为多种亚型,因此在病因上结肠癌是一种异质性疾病,这就增加了其诊治的难度。此外,低龄化(50岁之前)大肠癌发病率的上升是一个新近的趋势^[14]。由于这种疾病往往在晚期才出现症状,因此患者缺少有效的个体化治疗手段。近年来随着分子生物学技术的提高与发展,利用TCGA数据库筛选影响结肠癌发生发展的分子生物标志物,为患者的诊断和治疗提供了新思路。GABRE可以编码GABA_A受体 ϵ 亚基,在前列腺癌^[7]、黑色素瘤^[8]、非小细胞肺癌^[9]和肾癌^[15]等多种恶性肿瘤中作为一种生物标志物来调节肿瘤的发生发展。本研究利用Oncomine和TCGA数据库分析了GABRE在结肠癌中表达情况,结果显示其在结肠癌组织中高表达,并且其高表达提示患者总生存期缩短、预后较差。

为了深入探索该基因的生物学功能,本研究利用4个在线数据库寻找靶向GABRE的上游miRNA,并制作了韦恩图得出交集miRNA:hsa-miR-370-3p。有研究^[16]表明,miR-370-3p可以通过抑制炎症反应和EMT减轻小鼠溃疡性结肠炎相关大肠癌。CHEN等^[17]报道,miR-370-3p可能具有抑制膀胱癌的转移和提高其化疗敏感性的能力。此外,miR-370-3p可通过抑制Wnt通路而抑制细胞增殖,诱导慢性粒细胞白血病细胞凋亡^[18]。同时,其在急性髓系白血病^[19]、宫颈癌^[20]、乳腺癌^[21]、甲状腺癌^[22]和脑胶质瘤^[23]中都起着重要的调节作用。本研究利用starBase数据库分析显示,miR-370-3p在结肠癌组织中低表达,但是其表达量对患者OS影响无统计学意义。提示miR-370-3p可能靶向负调节GABRE基因,但该假设仍需荧光素酶报告实验等基础实验和临床样本的验证。本研究还针对结肠癌对GABRE基因进行了共表达基因、GO生物功能及KEGG通路富集分析,提示其可能参与蛋白脱烷基化、周期蛋白依赖性蛋白激酶活性调节等生物学过程,并且作用于牛磺酸代谢、甘油磷脂代谢途径和NF- κ B等信号通路。

综上,本研究通过对Oncomine和TCGA数据库的挖掘,为GABRE基因在结肠癌发生发展中的重要性提供了多层次的证据,多角度证实其可成为有潜力的结肠癌生物标志物。本研究结果显示,GABRE在结肠癌中高表达并提示患者预后较差,并进一步挖掘了其上游miRNA及下游相关共表达基因及互作

网络,为进一步探索GABRE基因与结肠癌的关系奠定了基础。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] MATTIUZZI C, SANCHIS-GOMAR F, LIPPI G. Concise update on colorectal cancer epidemiology[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(21): 609[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011596/>. DOI:10.21037/atm.2019.07.91.
- [3] JIANG S H, ZHU L L, ZHANG M, et al. GABRP regulates chemokine signalling, macrophage recruitment and tumour progression in pancreatic cancer through tuning KCNN4-mediated Ca²⁺ signalling in a GABA-independent manner[J]. *Gut*, 2019, 68(11): 1994-2006. DOI:10.1136/gutjnl-2018-317479.
- [4] BELLANCE N, PABST L, ALLEN G, et al. Oncosecretomics coupled to bioenergetics identifies α -amino adipic acid, isoleucine and GABA as potential biomarkers of cancer: differential expression of c-Myc, Oct1 and KLF4 coordinates metabolic changes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(11): 2060-2071. DOI:10.1016/j.bbabo.2012.07.004.
- [5] WILKE K, GAUL R, KLAUCK S M, et al. A gene in human chromosome band Xq28 (GABRE) defines a putative new subunit class of the GABAA neurotransmitter receptor[J]. *Genomics*, 1997, 45(1): 1-10. DOI:10.1006/geno.1997.4885.
- [6] NEELANDS T R, FISHER J L, BIANCHI M, et al. Spontaneous and Gamma-aminobutyric acid (GABA)-activated GABA(A) receptor channels formed by Epsilon subunit-containing isoforms[J]. *Mol Pharmacol*, 1999, 55(1): 168-178. DOI:10.1124/mol.55.1.168.
- [7] KRISTENSEN H, HALDRUP C, STRAND S, et al. Hypermethylation of the GABRE-miR-452-miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2169-2181. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-2642.
- [8] KNOLL S, FÜRST K, KOWTHARAPU B, et al. E2F1 induces miR-224/452 expression to drive EMT through TXNIP downregulation [J/OL]. *EMBO Rep*, 2014, 15(12): 1315-1329[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264934/>. DOI:10.15252/embr.201439392.
- [9] ZHANG X X, ZHANG R, ZHENG Y J, et al. Expression of Gamma-aminobutyric acid receptors on neoplastic growth and prediction of prognosis in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2013, 11: 102[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC364491/>. DOI:10.1186/1479-5876-11-102.
- [10] RHODES D R, KALYANA-SUNDARAM S, MAHAVISNO V, et al. Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J/OL]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1813932/>. DOI:10.1593/neo.07112.
- [11] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J/OL]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516091/>. DOI:10.1016/j.neo.2017.05.002.

- [12] TANG Z F, LI C W, KANG B X, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570223/>. DOI:10.1093/nar/gkx247.
- [13] VASAIKAR S V, STRAUB P, WANG J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956-D963[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753188/>. DOI:10.1093/nar/gkx1090.
- [14] KEUM N, GIOVANNUCCI E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 713-732. DOI:10.1038/s41575-019-0189-8.
- [15] BOGUSLAWSKA J, PIEKIELKO-WITKOWSKA A, WOJCIKA A, et al. Regulatory feedback loop between T3 and microRNAs in renal cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 384(1/2): 61-70. DOI: 10.1016/j.mce.2014.01.006.
- [16] LIN L J, WANG D X, QU S X, et al. MiR-370-3p alleviates ulcerative colitis-related colorectal cancer in mice through inhibiting the inflammatory response and epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1127-1141[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078899/>. DOI:10.2147/DDDT.S238124.
- [17] CHEN J B, SUN Y, OU Z Y, et al. Androgen receptor-regulated circFNTA activates KRAS signaling to promote bladder cancer invasion[J/OL]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4): e48467[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132336/>. DOI: 10.15252/embr.201948467.
- [18] LI L M, LUO F J, SONG X. MicroRNA-370-3p inhibits cell proliferation and induces chronic myelogenous leukaemia cell apoptosis by suppressing PDLIM1/Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(3): 509-518. DOI:10.4149/neo_2020_190612 N506.
- [19] LI G, ZHENG P M, WANG H L, et al. Long non-coding RNA TUG1 modulates proliferation, migration, and invasion of acute myeloid leukemia cells via regulating miR-370-3p/MAPK1/ERK [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10375-10388[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890183/>. DOI: 10.2147/OTT.S217795.
- [20] WU F Q, ZHOU J J. CircAGFG1 promotes cervical cancer progression via miR-370-3p/RAF1 signaling[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1067[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6842182/>. DOI:10.1186/s12885-019-6269-x.
- [21] XIAO B, CHEN D X, ZHOU Q, et al. Glutamate metabotropic receptor 4 (GRM4) inhibits cell proliferation, migration and invasion in breast cancer and is regulated by miR-328-3p and miR-370-3p[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 891[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6729096/>. DOI: 10.1186/s12885-019-6068-4.
- [22] CHEN F K, FENG Z P, ZHU J L, et al. Emerging roles of circRNA_NEK6 targeting miR-370-3p in the proliferation and invasion of thyroid cancer via Wnt signaling pathway[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(12): 1139-1152[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301817/>. DOI:10.1080/15384047.2018.1480888.
- [23] PENG Z S, WU T F, LI Y T, et al. MicroRNA-370-3p inhibits human glioma cell proliferation and induces cell cycle arrest by directly targeting β -catenin[J]. *Brain Res*, 2016, 1644: 53-61. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.066.

[收稿日期] 2020-08-20

[修回日期] 2020-11-25

[本文编辑] 阮芳铭