



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.012
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(6):715-722.

· 基础研究 ·

miR-486-5p 的靶基因预测及其在胰腺腺癌中作用的生物信息学分析

任天宇, 周新童, 党胜春

(江苏大学附属医院 普通外科, 江苏 镇江 212001)

摘要

背景与目的: 胰腺癌是癌症相关性死亡的主要原因之一, 是消化系统恶性程度最高的肿瘤, 其主要的病理类型为胰腺腺癌 (PAAD), 预后较差。miR-486-5p 在不同癌症中起重要的作用, 但尚缺乏 miR-486-5p 在 PAAD 中的研究报告。本研究通过生物信息学方法探寻 miR-486-5p 的靶基因并分析靶基因在 PAAD 中的表达及意义。

方法: 使用 PROGmiRV2 数据库分析 miR-486-5p 与 PAAD 预后的相关性。综合运用多个数据平台来预测 miR-486-5p 的靶基因, 并使用 DAVID 在线数据库对筛选出的靶基因进行基因本体论 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科 (KEGG) 信号通路分析, 再以 STRING 数据库构建靶基因蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并利用 Cytoscape 软件进行可视化编辑, 筛选 PPI 网络中的核心基因, 最后验证筛选出的核心基因, 找出与 PAAD 预后相关的核心基因。

结果: miR-486-5p 低表达 PAAD 患者的总生存时间较 miR-486-5p 高表达患者明显缩短 ($P < 0.05$)。得到至少被 3 个数据库预测到的靶基因数目共 187 个。GO 分析显示, 靶基因主要参与蛋白质稳定、蛋白质磷酸化、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调节及凋亡过程的负调节等生物学过程; KEGG 分析显示靶基因主要参与 FOXO 信号通路、p53 信号通路、Ras 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等。miR-486-5p 潜在靶基因的蛋白网络分析发现, SIRT1、PTEN、SMAD2、CSNK2A1、SERPINE1 是 PPI 网络中关键靶基因; 进一步通过 GEPIA 验证发现 CSNK2A1、SERPINE1 在 PAAD 组织中均明显上调 (均 $P < 0.05$), 这些基因的高表达与 PAAD 患者的总体存活和无病生存相关 (均 $P < 0.05$), CSNK2A1 和 SERPINE1 的高表达的 PAAD 患者有更差的预后。

结论: miR-486-5p 通过对靶基因的调控, 作用于 PAAD 患者体内多种信号通路的网络, 参与 PAAD 的发生和发展, 影响 PAAD 患者的预后。

关键词

胰腺肿瘤; miR-486-5p; 基因; 预后; 计算生物学
中图分类号: R735.9

Prediction of target gene of miR-486-5p and bioinformatics analysis of their roles in pancreatic adenocarcinoma

REN Tianyu, ZHOU Xintong, DANG Shengchun

(Department of General Surgery, the Affiliated Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

基金项目: 江苏省镇江市重点研发计划-社会发展基金资助项目 (SH2019061)。

收稿日期: 2019-08-28; **修订日期:** 2020-03-23。

作者简介: 任天宇, 江苏大学附属医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床方面的研究。

通信作者: 党胜春, Email: dscgu@163.com

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is one of the main causes of cancer-related death. It is the most malignant tumor of the digestive system. Its main pathological type is pancreatic adenocarcinoma (PAAD), which has a dismal prognosis. MiR-486-5p plays an important role in different cancers, but there is still no research report on miR-486-5p in PAAD so far. This study was conducted to explore the target genes of miR-486-5p and analyze the expression and significance of its target genes in PAAD by bioinformatics approaches.

Methods: The correlation between miR-486-5p and the prognosis of PAAD was analyzed using the PROGmiRV2 database. The target genes of miR-486-5p were predicted by combined use of multiple data platforms, and then, the gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Gene and Genome Encyclopedia (KEGG) signal pathway analysis were performed for the selected target genes using the DAVID online database. After that, the protein-protein interaction (PPI) network of the target genes was constructed using the STRING database, and visualized using Cytoscape software for to screen the core genes in the PPI network. Finally, the candidate genes were verified and picked up to find the core genes related to the prognosis of PAAD.

Results: The overall survival time of PAAD patients with low miR-486-5p expression was shorter than that of PAAD patients with high miR-486-5p expression ($P < 0.05$). A total of 187 target genes were obtained, which were predicted by at least 3 different databases. GO analysis showed that the predicted target genes were mainly involved in the biological processes such as protein stability, protein phosphorylation, positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription and negative regulation of apoptosis; KEGG analysis showed that the target genes were mainly involved in FOXO signaling pathway, p53 signal pathway, Ras signaling pathway, and PI3K-Akt signaling pathway. Protein network analysis of potential target genes of miR-486-5p showed that SIRT1, PTEN, SMAD2, CSNK2A1 and SERPINE1 were key target genes in PPI network. Further GEPIA verification revealed that CSNK2A1 and SERPINE1 were significantly up-regulated in PAAD tissues (all $P < 0.05$). The high expressions of these genes were associated with the overall and disease-free survival in patients with PAAD (all $P < 0.05$), and those with high expressions of CSNK2A1 and SERPINE1 had worse prognosis.

Conclusion: MiR-486-5p acts on the network of multiple signaling pathways in PAAD patients through the regulation of targeted genes, participates in the occurrence and development of PAAD, and affects the prognosis of PAAD patients.

Key words

Pancreatic Neoplasms; miR-486-5p; Genes; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R735.9

胰腺癌是癌症相关性死亡的主要原因之一，是消化系统恶性程度最高的肿瘤，其主要病理类型为胰腺腺癌（pancreatic adenocarcinoma, PAAD），5年生存率约为5%^[1-2]。由于胰腺癌起病隐匿，早期症状不典型，大多数患者确诊时已属晚期，预后较差。

微小核糖核酸（microRNA, miRNA）是一种内源性的非编码小RNA，其作为天然的调控分子在细胞增殖分化、凋亡、代谢、微血管形成及肿瘤的发生等生物过程中发挥重要的作用^[3]。研究发现，miRNA不仅可以作为诊断和预后生物标志物，还可以用作潜在的治疗靶标^[4-5]。

miR-486-5p是一种新发现的非编码单链RNA，有研究显示miR-486-5p在多种肿瘤，如甲

状腺乳头状癌^[6]、结直肠癌^[7]及肺癌^[8]等肿瘤组织中的表达显著低于正常组织，表明其作为一种抑癌因子可抑制肿瘤细胞的增殖、转移和浸润，并通过靶向调节下游的靶基因和信号通路而影响肿瘤的发生发展。然而，有关miR-486-5p在胰腺癌中的作用及调控机制研究甚少。

本研究运用生物信息学方法，研究miR-486-5p对PAAD患者预后的影响，同时综合运用多个数据库预测并筛选其调控的下游靶基因，同时对靶基因进行基因本体论（Gene Ontology, GO）富集、京都基因和基因组途径百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）分析，查找其可能存在的生物学功能，再通过蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction,

PPI)网络分析,筛选出PPI网络中的核心靶基因,并在公共数据库进一步验证筛选出核心基因。这将有助于更深入地研究miR-486-5p在PAAD发生发展中的作用,评估miR-486-5p在PAAD中的临床意义和诊断价值,为研究PAAD发生、发展的作用和相关调控机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 miR-486-5p在PAAD中的生存分析

PROGmiRV2^[9]公共数据库包含不同类型癌症的miRNA的预后数据。使用PROGmiRV2比较了miR-486-5p高表达和低表达PAAD患者的总体生存期。

1.2 miR-486-5p靶基因的预测

使用在线靶基因预测工具DIANA tools^[10]、HOCTAR^[11]、miRDB^[12]、TargetScan^[13]、starBase^[14]共5个数据库按照默认参数预测靶基因,并绘制韦恩图,筛选出至少在3个数据库中都存在靶向关系的基因用于后续分析。

1.3 GO富集分析与KEGG信号通路分析

DAVID^[15](the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)生物信息数据库整合了生物学数据和分析工具,为大规模的基因或蛋白列表提供系统综合的生物功能注释信息。将靶基因上传到DAVID数据库中,通过富集注释,最终得到靶向基因及所参与的相关信号通路。以 $P < 0.05$ 为阈值,得到统计学上有意义的GO注释项和KEGG信号通路。

1.4 PPI网络构建和关键基因筛选

使用STRING^[16]数据库构建miR-486-5p靶基因的PPI网络,为了探索功能性蛋白质相互作用网络,通过Cytoscape软件将其可视化,然后使用MCODE插件基于拓扑结构找到PPI中最密集连接的区域,从而识别miR-486-5p的关键靶基因。

1.5 关键基因的表达验证及生存分析

GEPIA^[17]在线工具包括了多种癌症患者的TCGA和GTEX存活数据,通过GEPIA评估miR-486-5p的关键靶基因的临床预后意义,绘制Kaplan-Meier生存曲线, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-486-5p在PAAD中的生存分析

通过在PROGmiRV2中比较miR-486-5p在

PAAD中高低表达生存数据,可以发现在肿瘤组织中高表达患者的总体生存时间优于低表达患者($P < 0.05$),从而认为miR-486-5p可作为PAAD的一种潜在的预后生物标志物(图1)。

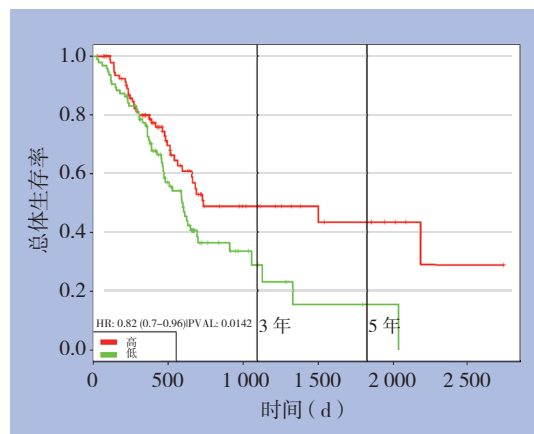


图1 PROGmiRV2中miR-486-5p表达对PAAD患者总生存率的影响

Figure 1 The influence of miR-486-5p expression on overall survival in PAAD patients from PROGmiRV2

2.2 miR-486-5p靶基因预测

利用DIANA tools、HOCTAR、miRDB、TargetScan、starBase 5个在线数据库筛选出的靶基因数目分别为557、409、332、167、757,取并集共得到1 540个基因,对上述结果绘制Venn图(图2),得到至少被3个数据库预测到的靶基因数目共187个。

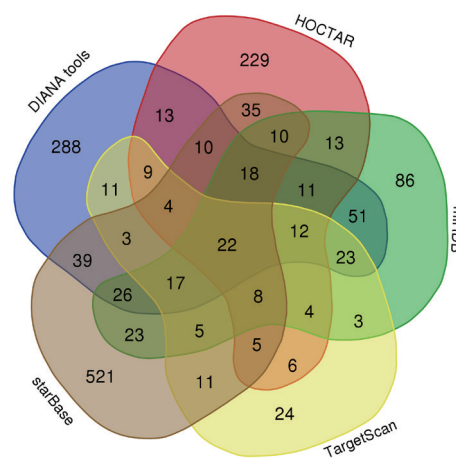


图2 miR-486-5p的预测靶基因个数

Figure 2 Number of the predicted target genes of miRNA-486-5p

2.3 靶基因功能和通路途径分析

利用DAVID在线数据库对预测的靶基因进行GO功能富集以及KEGG信号通路分析,发现靶基因涉及蛋白质稳定、蛋白质磷酸化、RNA聚合酶II启动子的转录正调节及凋亡过程的负调节等生物

学过程,富集在细胞质、核质及细胞膜等细胞组分(表1)。通过KEGG信号通路分析发现基因主要参与FOXO信号通路、p53信号通路、Ras信号通路和PI3K-Akt等信号通路(表2)。

表 1 miR-486-5p 预测靶基因的 GO 富集分析

Table 1 GO enrichment analysis of the predicted target genes of miR-486-5p

语义	基因数	P	基因
GO: 0050821~protein stabilization	6	0.005 154 92	AAK1、NAA15、IGF1
GO: 0006468~protein phosphorylation	5	0.015 141 20	NEK2、AAK1、PPP3CB
GO: 0045944~positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	13	0.017 627 94	TET3、NIPBL、ARID4B
GO: 0043066~negative regulation of apoptotic process	7	0.032 270 21	GOLPH3、BCL11B、NAA15
GO: 0043491~protein kinase B signaling	3	0.038 853 07	IGF1、RPS6KB1、PTEN
GO: 0005737~cytoplasm	42	0.007 012 13	ASS1、NEK2、UTP15
GO: 0005654~nucleoplasm	24	0.011 763 68	POLH、SOX12、ZNF367
GO: 0016020~membrane	17	0.022 941 84	CNKS2R2、LYPD1、NAA15
GO: 0005911~cell-cell junction	5	0.025 743 31	ACTR3、FLRT2、TWF1

表 2 miR-486-5p 预测靶基因 KEGG 信号通路分析

Table 2 KEGG pathway analysis of the predicted target genes of miR-486-5p

语义	基因数	P	基因
cfa04068: FOXO signaling pathway	7	0.001 668 26	FOXO1、IGF1、SMAD2
cfa04115: p53 signaling pathway	5	0.003 609 35	SERPINE1、IGF1、SIAH1
cfa04014: Ras signaling pathway	8	0.005 138 91	FGF7、GAB2、FGF9、IGF1
cfa04151: PI3K-Akt signaling pathway	10	0.005 164 03	FGF7、COL6A6、FGF9
cfa04152: AMPK signaling pathway	6	0.006 593 08	MAP3K7、FOXO1、IGF1

2.4 PPI 网络分析

为了研究靶基因在PAAD中的作用机制,应用STRING数据库对miR-486-5p靶基因构建PPI网

络图并将其可视化(图3),发现了一些在PAAD调控中起关键作用的基因,如SIRT1、PTEN、SMAD2、CSNK2A1及SERPINE1等。

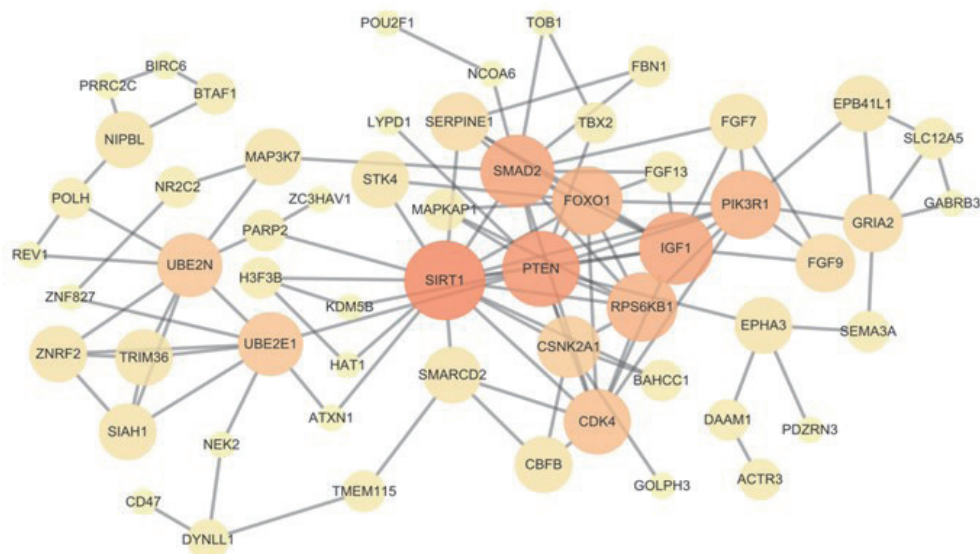


图 3 miR-486-5p 靶基因 PPI 网络构建

Figure 3 The PPI network constructed with the target genes of miR-486-5p

2.5 GEPIA 核心基因验证及生存分析

在GEPIA数据库中分析关键基因发现, CSNK2A1和SERPINE1水平在PAAD组织表达中高于正常胰腺组织, 差异有统计学意义(均

$P < 0.05$) (图4)。生存分析发现CSNK2A1和SERPINE1基因的表达量与患者的总体生存时间和无病生存时间均密切相关(均 $P < 0.05$) (图5)。

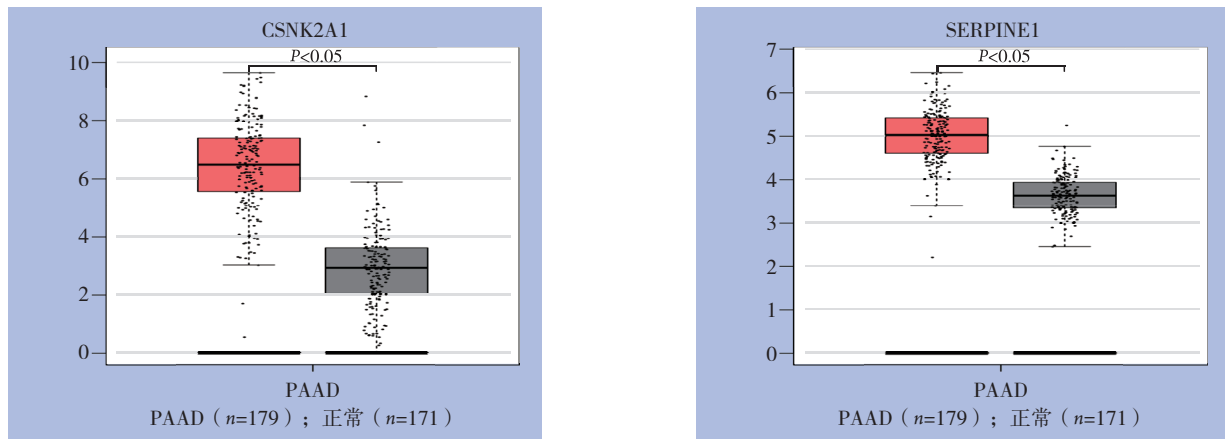


图4 CSNK2A1 和 SERPINE1 在 PAAD 组织及正常组织中的表达差异

Figure 4 Differential expressions of CSNK2A1 and SERPINE1 in PAAD tissues and normal tissues

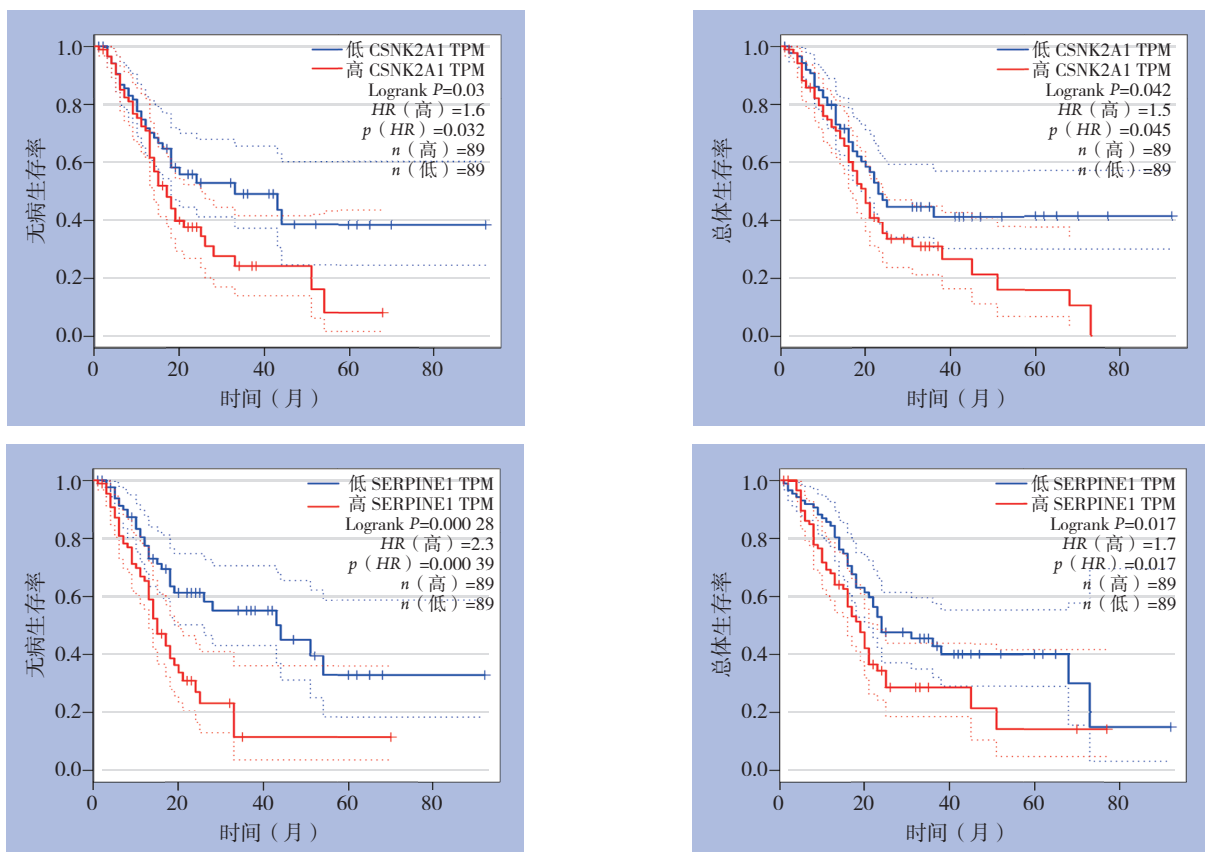


图5 CSNK2A1 和 SERPINE1 与 PAAD 患者预后的关系

Figure 5 Relations of CSNK2A1 and SERPINE1 with the prognosis of PAAD patients

3 讨论

PAAD是恶性程度最高的消化道肿瘤之一, 其

发病率与致死率近乎持平^[18], 手术切除是唯一可能根治的治疗方法, 近年来尽管胰腺癌的外科治疗取得了长足的进步, 围手术期病死率和术后并

发症发生率均显著下降,但其手术切除率和远期疗效仍不尽人意^[19]。提高PAAD早期确诊率、找出分子标志物以改善PAAD的治疗效果是目前急需解决的问题。

miRNA作为转录后参与基因调控的小型非编码RNA家族,现被公认为是各种癌症的重要干预目标和预测工具。目前已有多项研究发现miRNA在PAAD中的重要作用及机制^[20-22]。miR-486-5p是一种新发现的非编码单链RNA,最近有研究^[23]发现,血清中的miR-486-5p可作为宫颈癌的诊断标志物, Mohamed等^[24]发现miR-486-5p在低表达肺癌中预后较差,并与分期显著相关,可作为肺癌的诊断和预后标志物。尽管miR-486-5p在癌症上具有如此多的功能,尚缺乏miR-486-5p在PAAD中的研究报告。

为了更好地了解miR-486-5p的生物学功能,本研究发现miR-486-5p在肿瘤组织中高表达患者的总体生存时间优于低表达患者($P<0.05$),结果表明miR-486-5p低表达是导致PAAD患者不良预后的因素。

本研究综合多个靶基因预测工具筛选miR-486-5p的靶基因,进一步对得到的靶基因进行功能分析,发现其主要参与蛋白质稳定、蛋白质磷酸化、RNA聚合酶II启动子的转录正调节及凋亡过程的负调节等生物学过程,同时显著富集在FOXO信号通路、p53信号通路、Ras信号通路及PI3K-Akt等信号通路,表明miR-486-5p通过多基因及多途径影响胰腺癌的发生发展。

对靶基因蛋白网络的分析,本研究筛选出SIRT1、PTEN、SMAD2、CSNK2A1及SERPINE1等多个关键基因,其中PTEN^[25]、SMAD2^[26]、SIRT1^[27]已被证实作为miR-486-5p的靶基因导致癌症的进展。通过GEPIA数据库进一步验证关键基因,我们发现CSNK2A1和SERPINE1表达水平在PAAD组织显著高于正常胰腺组织。其中CSNK2A1被证明^[28]可以通过介导SIRT6磷酸化参与乳腺癌的进展,是乳腺癌预后不良的指标。根据功能分析结果,我们可以推测它可能通过磷酸化蛋白质参与胰腺癌的进展。有研究^[29]发现SERPINE1属于丝氨酸蛋白酶抑制剂的一类,主要参与调节细胞迁移、侵袭以及耐药^[30-32]。生存分析发现CSNK2A1和SERPINE1基因的表达量与患者的总体生存时间

和无病生存时间均密切相关($P<0.05$),这表明它们对PAAD患者的预后有着不良的影响,可作为胰腺癌的潜在治疗靶点以改善预后。

总之,本研究查找了miR-486-5p的靶基因及其激活的相关信号通路,这些发现有助于更好地理解PAAD中潜在的生物学机制。癌组织中miR-486-5p低表达患者的总体存活率可为PAAD诊断和治疗提供依据。同时本研究筛选的基因也为PAAD的早期诊断与分子治疗提供了潜在的标志物和靶点。虽然本研究获得了一些有意义的见解,但仍存在一些局限性,如样品来源不同,数据库中miR-486-5p在PAAD表达作用仍然不明确。因此,需要更深入的体内或体外实验研究来验证miR-486-5p在PAAD中的作用及机制。

参考文献

- [1] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44):9694-9705. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9694.
- [2] 隋宇航, 孙备. 胰腺癌临床研究的热点问题[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(3):255-259. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001.
Sui YH, Sun B. Hot issues in clinical research of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):255-259. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001.
- [3] Abreu FB, Liu XY, Tsongalis GJ. miRNA analysis in pancreatic cancer: the Dartmouth experience[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(5):755-762. doi:10.1515/ccm-2017-0046.
- [4] Hosseinahli N, Aghapour M, Duijf PHG, et al. Treating cancer with microRNA replacement therapy: A literature review[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):5574-5588. doi:10.1002/jcp.26514.
- [5] 洪乐, 肖卫东. microRNA调控胰腺癌干细胞的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(9):1137-1142. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.016.
Hong L, Xiao WD. Research progress of the role of microRNAs in regulating pancreatic cancer stem cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(9):1137-1142. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.016.
- [6] Ma X, Wei J, Zhang L, et al. miR-486-5p inhibits cell growth of papillary thyroid carcinoma by targeting fibrillin-1[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80:220-226. doi:10.1016/j.biopha.2016.03.020.
- [7] Liu C, Li M, Hu Y, et al. miR-486-5p attenuates tumor growth

- and lymphangiogenesis by targeting neuropilin-2 in colorectal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:2865–2871. doi:10.2147/OTT.S103460.
- [8] Wang J, Tian X, Han R, et al. Downregulation of miR-486-5p contributes to tumor progression and metastasis by targeting protumorigenic ARHGAP5 in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(9):1181–1189. doi:10.1038/onc.2013.42.
- [9] Goswami CP, Nakshatri H. PROGmiR: a tool for identifying prognostic miRNA biomarkers in multiple cancers using publicly available data[J]. *J Clin Bioinforma*, 2012, 2(1):23. doi:10.1186/2043-9113-2-23.
- [10] Reczko M, Maragkakis M, Alexiou P, et al. Functional microRNA targets in protein coding sequences[J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(6):771–776. doi:10.1093/bioinformatics/bts043.
- [11] Gennarino VA, Sardiello M, Mutarelli M, et al. HOCTAR database: a unique resource for microRNA target prediction[J]. *Gene*, 2011, 480(1/2):51–58. doi:10.1016/j.gene.2011.03.005.
- [12] Liu W, Wang X. Prediction of functional microRNA targets by integrative modeling of microRNA binding and target expression data[J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1):18. doi:10.1186/s13059-019-1629-z.
- [13] Agarwal V, Bell GW, Nam JW, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs[J]. *Elife*, 2015, 4. doi:10.7554/eLife.05005.
- [14] Li JH, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue):D92–97. doi:10.1093/nar/gkt1248.
- [15] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1):1–13. doi:10.1093/nar/gkn923.
- [16] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D607–613. doi:10.1093/nar/gky1131.
- [17] Tang ZF, Li CW, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1):W98–102. doi:10.1093/nar/gkx247.
- [18] 梁夏宜, 孙娟, 刘军杰. 肿瘤标志物对胰腺癌诊断及预后评估作用的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):355–361. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.014.
- Liang XY, Sun J, Liu JJ. Research progress of tumor markers for diagnosis and prognosis estimation of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):355–361. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.014.
- [19] 杨永超, 李宜雄. 胰腺癌外科治疗的历史和现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):269–283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.
- Yang YC, Li YX. The surgical treatment of pancreatic cancer: history and present state[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):269–283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.
- [20] 张婷, 赵顺玉, 孔双喜. miR-567在胰腺癌细胞中的表达及其作用机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1141–1147. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.010.
- Zhang T, Zhao SY, Kong SX. MiR-567 expression in pancreatic carcinoma cells and its action mechanism[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1141–1147. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.010.
- [21] 钟伟, 戴连枝, 周松. 循环miR-21对胰腺癌诊断价值的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1113–1119. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.006.
- Zhong W, Dai LZ, Zhou S. Meta-analysis of value of circulating miR-21 in diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1113–1119. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.006.
- [22] 马超, 黄涛, 丁月超, 等. microRNA-200c在胰腺癌干细胞中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(3):352–356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.009.
- Ma C, Huang T, Ding YC, et al. Expression of microRNA-200c in pancreatic cancer stem cells and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(3):352–356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.009.
- [23] Li C, Zheng X, Li W, et al. Serum miR-486-5p as a diagnostic marker in cervical cancer: with investigation of potential mechanisms[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):61. doi:10.1186/s12885-017-3753-z.
- [24] Mohamed MA, Mohamed EI, El-Kareem SA, et al. Underexpression of miR-486-5p but not overexpression of miR-155 is associated with lung cancer stages[J]. *Microna*, 2018, 7(2):120–127. doi:10.2174/2211536607666180212124532.
- [25] Yang Y, Ji CW, Guo SH, et al. The miR-486-5p plays a causative role in prostate cancer through negative regulation of multiple tumor suppressor pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):72835–72846. doi:10.18632/oncotarget.20427.
- [26] Yang S, Sui J, Liu T, et al. Expression of miR-486-5p and its significance in lung squamous cell carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8):13912–13923. doi:10.1002/jcb.28665.

- [27] Yan XL, Liu XH, Wang ZH, et al. MicroRNA-486-5p functions as a tumor suppressor of proliferation and cancer stem-like cell properties by targeting Sirt1 in liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3):1938-1948. doi:10.3892/or.2018.6930.
- [28] Bae JS, Park SH, Jamiyandorj U, et al. CK2alpha/CSNK2A1 phosphorylates SIRT6 and is involved in the progression of breast carcinoma and predicts shorter survival of diagnosed patients[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12):3297-3315. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.007.
- [29] Bae JS, Park SH, Kim KM, et al. CK2alpha phosphorylates DBC1 and is involved in the progression of gastric carcinoma and predicts poor survival of gastric carcinoma patients[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4):797-809. doi:10.1002/ijc.29043.
- [30] Kwaan HC, McMahon B. The role of plasminogen-plasmin system in cancer[J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 148: 43-66. doi:10.1007/978-0-387-79962-9_4.
- [31] Nixon AB, Pang H, Starr MD, et al. Prognostic and predictive blood-based biomarkers in patients with advanced pancreatic cancer: results from CALGB80303 (Alliance)[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24):6957-6966. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0926.
- [32] Heinemann V, Ebert MP, Laubender RP, et al. Phase II randomised proof-of-concept study of the urokinase inhibitor upamostat (WX-671) in combination with gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with non-resectable, locally advanced pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4):766-770. doi:10.1038/bjc.2013.62.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 任天宇, 周新童, 党胜春. miR-486-5p的靶基因预测及其在胰腺腺癌中作用的生物信息学分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(6):715-722. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.012

Cite this article as: Ren TY, Zhou XT, Dang SC. Prediction of target gene of miR-486-5p and bioinformatics analysis of their roles in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(6):715-722. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.012

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部