



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.013
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(12):1653-1659.

· 基础研究 ·

腹主动脉瘤特异性ceRNA调控网络的筛选与构建

霍金龙^{1,2}, 吴浪³, 赵纪春⁴, 郭又铭², 瞿锐², 赵礼金¹

(1. 遵义医科大学附属医院 普通外科, 贵州 遵义 563000; 遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院 2. 乳甲中心
3. 心脏血管外科, 贵州 遵义 563000; 4. 四川大学华西医院 血管外科, 四川 成都 610043)

摘要

背景与目的: 腹主动脉瘤 (AAA) 是一种在老年患者中发病率及病死率均较高的疾病。目前基于内源性竞争 RNA (ceRNA) 网络在 AAA 发病机制中的作用不明。本研究通过筛选和构建 AAA 特异性的长链非编码 RNA (lncRNA) - 微小 RNA (miRNA) - mRNA 的 ceRNA 网络, 以期揭示 ceRNA 网络在 AAA 形成与发展中的作用。

方法: 首先通过基因表达数据库 (GEO) 筛选数据集, 寻找 AAA 与正常腹主动脉组织的差异 lncRNA 及差异 mRNA; 利用 Lasso 回归从差异 RNA 中筛选疾病特征性基因; 运用软件 Starbase 寻找与差异 lncRNA 和特异性 mRNA 共同结合的 miRNA, 利用 Cytoscape 软件构建 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络, 使用 Cytoscape 中的 cytohubba 模块进一步筛选核心 ceRNA 网络。

结果: 筛选获得 GSE7084 和 GSE57691 两个数据集, 获得差异 mRNA 114 个, 差异 lncRNA 13 个; 利用 Lasso 回归从差异 mRNA 中获得 17 个特异性的 mRNA; 结果显示, lncRNA HCP5-miR27-FOSB 被认为可能是导致 AAA 发生发展最为关键的 ceRNA 网络。

结论: 所构建的 ceRNA 网络可能参与 AAA 的形成及发展, 但该结果需开展后续研究进一步探明和验证。

关键词

主动脉瘤, 腹; RNA, 未翻译; 计算生物学

中图分类号: R654.3

Screening and construction of abdominal aortic aneurysm specific ceRNA regulatory network

HUO Jinlong^{1,2}, WU Lang³, ZHAO Jichun⁴, GUO Youming², QU Rui², ZHAO Lijin¹

(1. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Breast and Thyroid Surgery 3. Department of Cardiovascular surgery, the First People's Hospital of Zunyi/the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 4. Department of Vascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610043, China)

Abstract

Background and Aims: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a disease with high morbidity and mortality in elderly patients. The actions of endogenous competing RNA (ceRNA) networks in the underlying pathogenesis of AAA are unclear at present. Therefore, this study was conducted to

收稿日期: 2022-09-11; 修订日期: 2022-11-02。

作者简介: 霍金龙, 遵义医科大学附属医院/遵义市第一人民医院 (遵义医科大学第三附属医院) 主治医师, 主要从事肝胆、甲状腺、血管疾病方面的研究。

通信作者: 赵礼金, Email: lijin.zhao@zmu.edu.cn

investigate the role of ceRNA network in the formation and development of AAA through screening and establishing the AAA-specific long non-coding RNA (lncRNA)-microRNA (miRNA)-mRNA ceRNA network.

Methods: Firstly, the data set was screened in gene expression database (GEO), and the differentially expressed lncRNAs and mRNAs between AAA and normal abdominal aorta tissues were identified. Lasso regression was used to screen the disease characteristic genes from differentially expressed RNAs. Starbase software was used to search for miRNAs that combined with differentially expressed lncRNAs and specific mRNAs, and Cytoscape software was used to construct the lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network. The cytohubba module in Cytoscape was used to further screen the core ceRNA network.

Results: Two data sets GSE7084 and GSE57691 were screened, and 144 differentially expressed mRNAs and 13 differentially expressed lncRNAs were obtained. Seventeen specific mRNAs were obtained from differentially expressed mRNAs by Lasso regression. lncRNA HCP5-miR27-FOSB was considered be the most critical ceRNA network for the occurrence and development of AAA.

Conclusion: The constructed ceRNA network may be involved in the formation and development of AAA. However, this result still needs to be further investigated and verified by subsequent studies.

Key words

Aortic Aneurysm, Abdominal; RNA, Untranslated; Computational Biology

CLC number: R654.3

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 一般指肾动脉下方的腹主动脉呈瘤样扩张, 通常直径增大 50% 以上或直径 ≥ 3 cm, 是一种常见的、具有潜在致命性的血管退行性疾病, 其特征是腹主动脉 (abdominal aorta, AA) 壁变弱, 随后逐渐扩张, 最终导致扩张的动脉破裂^[1]。在老年男性 (>65 岁) 和女性 (>60 岁) 发病率分别约为 8%、1.53%^[2], 若发生破裂则致死率可达 80%~90%^[3-4]。AAA 形成的典型病理特征较为复杂, 包括血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 表型转换、VSMC 凋亡、炎症细胞浸润、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑、强烈的氧化应激、内皮细胞 (endothelial cells, EC) 功能障碍、腔内血栓形成、主动脉壁的恶化等^[5]。目前具体发病机制不明, 因此, 阐明 AAA 发病机制对疾病诊断、预测进展、治疗和预后具有重要的意义。

2011 年 Salmena 等^[6]在《Cell》上首次提出内源性竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络概念, 这是转录组中各 RNA 相互间的新的调控模式, 其认为各 RNA 共同构成了一种复杂的网络体系并处于动态平衡, 网络中某一分子的表达上调或下调就会影响一系列的变化, 最终这种动态平衡被破坏, 从而导致机体出现相应异常表现。在 ceRNA 调控网络中, 微小 RNA (miRNA)

处于其核心地位, 它是一种长度约为 20 个核苷酸的非编码小 RNA, 通过碱基互补原则与靶基因结合来调控靶基因的表达^[7]。调控网络中, 能与 miRNA 竞争性结合调控靶基因表达水平的 RNA 称为 ceRNA, 常见的有长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (circular RNA)。lncRNA 是长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA^[8], 具有表观、转录和转录后水平调控基因表达的潜力, 并在生理过程中发挥重要作用^[9]。lncRNA 的表达和调控在某些组织、细胞和疾病具有高度特异性, 这使它们有希望成为新的治疗干预点和生物候选标志物^[10-11]。研究表明 lncRNA 参与了多种疾病的 ceRNA 网络构建, 其作为上游分子竞争性与 miRNA 结合, 从而影响下游靶基因 (即 mRNA) 的表达水平^[12-14], 这种 lncRNA-miRNA-mRNA 网络对疾病的发生发展起到关键的调控作用。因此, 构建 ceRNA 网络为探索疾病中尚未被鉴定的相关 lncRNA 的功能提供了一个新的视角。

本研究结合基因表达数据库 (GEO 数据库), 选择人的 AAA 和 AA 组织的转录组数据, 筛选出 AAA 和 AA 的差异 lncRNA (DELncRNA) 和差异 mRNA (DEmRNA), 进一步构建了 AAA 特异性基因诊断模型, 通过预测与 lncRNA 和 mRNA 结合的 miRNA, 构建了特异性基因诊断模型分子所参与的

ceRNA 网络。这不仅进一步认识 AAA 的发病机制,而且为 AAA 的诊断提供了新的分子标记物及潜在的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 GEO 数据集筛选及数据处理

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中检索关键词 “Abdominal Aortic Aneurysm”, 阅读数据集题目及摘要, 选择合适的数据集进行后期分析。若有多个数据集则将合并数据去批次校正减少合并后数据误差。

1.2 差异基因分析

基于生物信息学, 利用 R 语言对训练集中提取的基因进行注释, $\log \text{fold chang} (|\log \text{FC}|) > 1$ 或 < -1 , 矫正后的 $P < 0.05$ 作为标准筛选 DEmRNA; 以矫正后的 $P < 0.05$ 作为标准筛选 DElncRNA, 并绘制差异基因的火山图及热图, 基因富集分析 (GO 和 KEGG) 展示 AAA 差异基因在细胞功能及信号通路上的区别。

1.3 AAA 基因诊断模型构建

利用 Lasso 回归对筛选的差异基因进行进一步优化分析, 寻找诊断 AAA 的最具有特征性的差异基因。

1.4 基因诊断模型中 ceRNA 网络构建

首先通过 Starbase 数据库预测与之结合的

miRNA; 通过 DElncRNA 预测与之结合的 miRNA, 两者取交集, 利用 cytoscape 软件构建 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络。利用 cytoscape 中的 cytoHubba 模块寻找参与 AAA 发展的关键 ceRNA 网络。

2 结果

2.1 筛选后的数据集

在 GEO 数据库检索后共得到 819 个 AAA 相关数据集, 最终经筛选后获得两个数据集: GSE7084、GSE57691, 将 GSE7084 及 GSE57691 两数据集数据合并, 共计 AA 组 18 例, AAA 组 56 例。

2.2 差异基因分析

合并后的数据按 $|\log \text{FC}| > 1$, 矫正后的 $P < 0.05$, 共筛选 DEmRNA 114 个 (上调基因 34 个, 下调基因 80 个) (图 1); 基因 GO 富集分析显示, 差异生物学功能主要体现肌肉系统过程 (muscle system process)、抗氧化反应 (response to oxidative stress)、肌肉收缩 (muscle contraction) 等差别上; 基因 KEGG 富集分析显示差异基因主要体现在脂质和动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、细胞因子受体相互作用 (cytokine-cytokine receptor interaction) (图 2); 筛选到 DElncRNA 13 个 (上调 9 个, 下调 4 个) (表 1)。

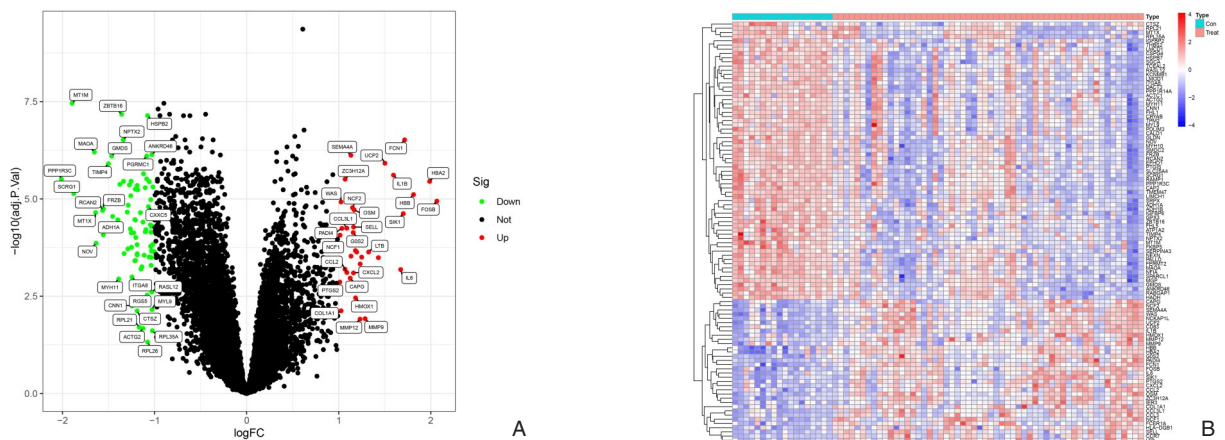


图 1 AAA 与 AA 差异基因筛选 (图 1A 中绿色表示下调基因, 红色为上调基因, 黑色无差异基因; 图 1B 中红色为上调基因, 蓝色为下调基因) A: AAA 与 AA 差异基因火山图; B: AAA 与 AA 差异基因热图

Figure 1 Identification of the differentially expressed genes between AAA and AA (green color represents down-regulated genes, the red color represents up-regulated genes, and black color represents no difference genes in figure 1A; red color represents the up-regulated genes and blue color represents the down-regulated genes in figure 1B)

A: Volcano map of differentially expressed genes between AAA and AA; B: Heat map of differentially expressed genes between AAA and AA

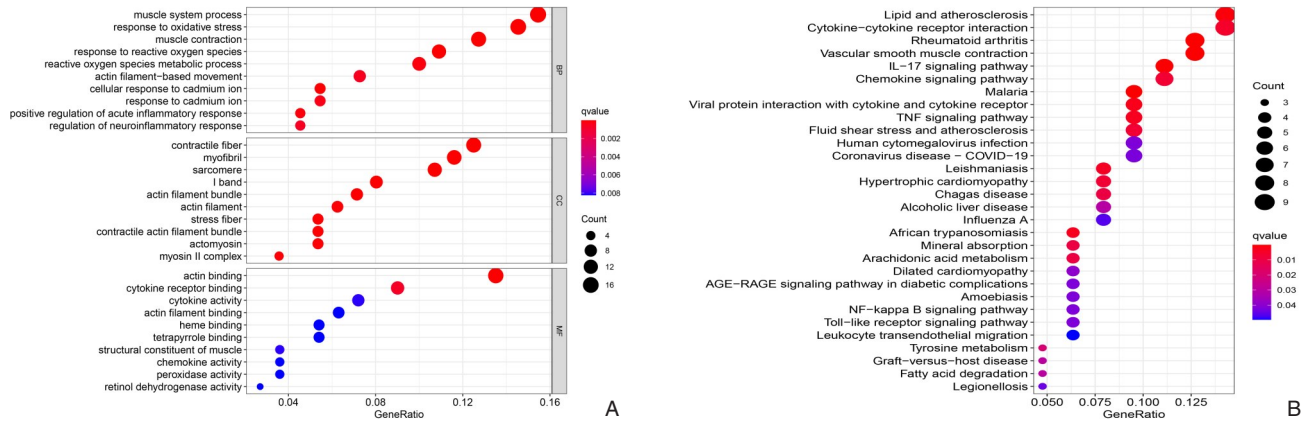


图2 差异基因富集分析 (颜色越红代表差异越显著, 形状越大表示在该分子功能上富集越显著) A: GO分析; B: KEGG分析

Figure 2 Enrichment analysis of the differentially expressed genes (the redder the color, the more significant the difference, and the larger the shape, the more significant of enrichment in the molecular function) A: GO analysis; B: KEGG analysis

表1 差异lncRNA列表
Table 1 List of DElncRNAs

状态	DElncRNA
上调	HCP5、HCG27、DIRC1、CCDC140、DSCR4、TMEM105、CCDC26、PLAC4、SPATA8
下调	TTY5、PART1、FLJ20021、TMEM99

2.3 基因诊断模型构建

利用 Lasso 回归筛选差异基共得到 17 个特异性基因模型 (图 3、表 2)。

2.4 基因诊断模型相关 ceRNA 网络构建及关键 ceRNA 网络

由 17 个基因诊断模型构建其参与到的 ceRNA 网络 (图 4A), 利用 cytoscape 中的 cytoHubba 模块寻找关键 ceRNA 网络, 结果提示, lncRNA HCP5-miR-27a/b-FOSB 可能是 AAA 发生发展最为关键的 ceRNA 网络 (图 4B)。

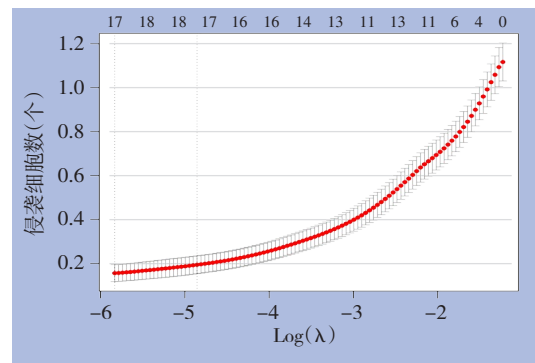


图3 惩罚因素选择的交叉验证
Figure 3 Cross-validation for the choice of penalty factors

表2 AAA的17个特异性基因诊断模型
Table 2 17 specific gene diagnostic models of AAA

状态	AAA 基因诊断模型
上调	FOSB、HBA2、FCN1、SEMA4A、CCL3L1、FCER1A、NCF1、PTGS2
下调	ACTC1、LMCD1、CSPG4、GPX3、AKR1C3、SMOC2、ZBTB16、ADH1B、MT1M

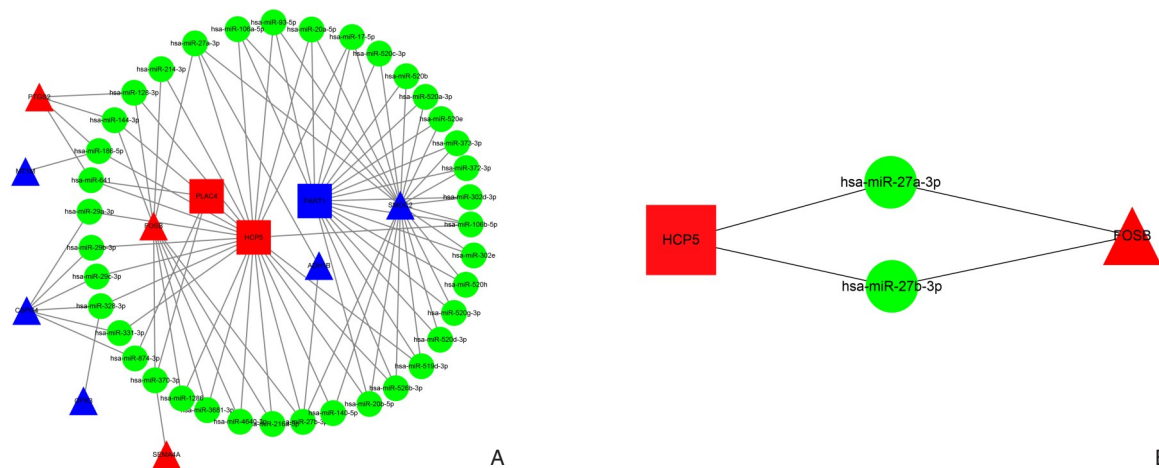


图 4 基因诊断模型相关 ceRNA 网络构建及关键 ceRNA 网络分析 (红色代表上调的基因, 蓝色代表下调基因, 绿色圆形为 miRNA; 方形为 lncRNA, 三角形为 mRNA) A: AAA 特异性基因诊断模型参与的 ceRNA 网络; B: AAA 关键 ceRNA 网络

Figure 4 Establishment of ceRNA network involved in AAA-specific gene diagnosis model and analysis of key ceRNA network (red representing up-regulated genes, blue representing down-regulated genes, and green circles representing miRNAs; the square shapes representing lncRNAs, and the triangle representing mRNAs) A: The ceRNA network involved in AAA-specific gene diagnosis model; B: The key ceRNA network in AAA

3 讨论

AAA 是一种常见的、具有潜在致命性的血管退行性疾病^[1, 15]。在 AAA 破裂前患者常无临床表现, 老年患者中发病率及病死率较高^[2-4]。病因较复杂, 目前认为其与动脉粥样硬化关系最为密切, 遗传因素、炎症、免疫、血流动力学等其他因素亦参与其中^[16-18]。确切的致病机制上仍不明, 充分了解 AAA 发生发展等相关的分子病理机制, 不仅可用于疾病的早期诊断, 同时也可能为治疗提供新的方案。

lncRNA 作为一类长链非编码的 RNA 的总称, 据研究报道其参与了多种肿瘤的发生发展^[19-21], 且与某些疾病的预后有着密切的关系^[22]。近年来, 关于 lncRNA 在 AAA 的形成发展中的机制亦有诸多报道^[23-26], 如缺氧诱发因子 1 α -AS1 是第一个被发现可促进胸腹部主动脉瘤的形成的 lncRNA^[27]; 另外的研究发现, lncRNA GAS5 通过 miR-185-5p/ADCY7 轴来影响血管平滑肌细胞的凋亡及炎症反应, 进而调控 AAA 的形成^[26]; 此外, Yang 等^[28]采用测序数据识别了 AAA 和正常腹主动脉间 3 688 个不同表达的 lncRNA, 从分子层面为后期 AAA 的研究奠定了基础, 然而针对其分子作用及具体的机制却未能做出明确的解释。在本研究中, 笔者借助生物信息学这一工具, 分析了公共数据库 GEO 中 AAA 和 AA 之间的差异基因, 按照 $|\logFC| > 1, P < 0.05$

这一标准, 总共筛选出 DEmRNA 114 个, DElncRNA 13 个, 通过 GO 及 Kegg 富集分析进一步明确 AAA 发生发展可能参与的重要的分子功能及信号通路, 这同时也为 AAA 后期基因层面的研究提供了重要的理论及数据支持。

目前, 国内外期刊中关于 AAA 中的特征性诊断基因的 lncRNA 的模型研究较少^[29-30], 仅一项研究通过荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 技术验证了 lncRNA ENST00000566954、ENST00000580897 和 T181556 在 AAA 与 AA 之间的特异性表达; 该项结论通过基础实验获得, 结果可靠性较强, 但研究者对其得出结论的过程却未能给出详细的描述^[29]。在本研究中, 笔者通过生物信息学手段筛选了 114 个 AAA 与 AA 的 DEmRNA, 这些差异基因 GO 和 KEGG 富集分析显示其差异主要体现在脂质和动脉粥样硬化、细胞因子受体相互作用、IL-17 信号通路等。既往研究对 AAA 形成的病理方面的变化包括 VSMC 表型转换、VSMC 凋亡、炎症细胞浸润、ECM 重塑、强烈的氧化应激、EC 功能障碍、腔内血栓形成、主动脉壁的恶化等^[5]。本研究所得富集分析结果显示与既往认识的 AAA 的病理变化相类似, 这也说明本研究筛选结果的准确性。为进一步明确 AAA 的特征性基因, 笔者通过 Lasso 回归筛选了 17 个特异性的基因包括 8 个上调基因, 9 个下调基因, 并构建了其参与的 ceRNA 网络, 最

后揭示了 lncRNA HCP5 可通过 miRNA-27 来影响 FOSB 的表达，同时也预测 HCP5-miR27-FOSB 这条 ceRNA 网络在 AAA 发生发展起到尤为特异且关键的作用。

HCP5 已被证实参与了多种恶性肿瘤及自身免疫性疾病的发生，异常表达的 HCP5 和疾病的预后有着密切的关系^[30-32]，亦可作为胃癌早期诊断的潜在标记物^[33]，而在 AAA 中的研究却鲜有报道。miR-27，主要包括有 miR-27a 和 miR-27b 两种，研究证实，其在血管内皮细胞及高度血管化组织中富集，具有促血管生成的作用^[34]。目前对 FOSB 的研究未有实质性的进展，仅作为诊断假肌源性血管内皮瘤的一种有效标志物^[35-36]。而在本课题构建的基因模型中，FOSB 在 AAA 较 AA 组基因表达差异性最大，加之目前尚无 FOSB 在 AAA 中的研究报道，这值得进一步探究是否其参与到 AAA 的形成及进展。

本研究有以下几点不足之处，其一，本研究来源于公共数据库，虽为降低误差笔者将两个公共数据库进行了合并分析，并做了批次化矫正，但并未在临床中收集样本做全基因测序来验证 HCP5、miRNA-27 及 FOSB 在 AAA 中的表达情况。其二，未验证 HCP5、miRNA-27 及 FOSB 之间的动态变化情况；如敲低 HCP5 对 miRNA-27 及 FOSB 的影响及对血管平滑肌细胞凋亡的影响，在后期可开展基础实验进一步来验证。

综上所述，本研究筛选的差异基因不仅从分子水平上揭示了 AAA 发病机制，获得的 DEmRNA，可作为后期 AAA 治疗的潜在靶点，为 AAA 的治疗打开新的思路，这也将是未来精准治疗发展的一种趋势。同时，诊断基因模型的构建筛选出了 AAA 的特征性基因，为 AAA 早期诊断提供了依据；最后，ceRNA 网络 HCP5-miR27-FOSB 可能在 AAA 发生发展中起到尤为关键的作用，但这需要后续开展细胞、动物、组织学层面来进一步验证。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Seo IH, Lee SJ, Noh TW, et al. Increase of Vδ2+ T Cells That Robustly Produce IL-17A in Advanced Abdominal Aortic Aneurysm Tissues[J]. *Immune Netw*, 2021, 21(2):e17. doi: 10.4110/in.2021.21.e17.
- [2] Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, et al. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(9): 1097-1104. doi: 10.1002/bjs.10225.
- [3] Diaz O, Eilbert W. Ruptured abdominal aortic aneurysm identified on point-of-care ultrasound in the emergency department[J]. *Int J Emerg Med*, 2020, 13(1):25. doi: 10.1186/s12245-020-00279-9.
- [4] Adams LC, Brangsch J, Reimann C, et al. Simultaneous molecular MRI of extracellular matrix collagen and inflammatory activity to predict abdominal aortic aneurysm rupture[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15206. doi: 10.1038/s41598-020-71817-x.
- [5] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):225-242. doi: 10.1038/s41569-018-0114-9.
- [6] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [7] Micolucci L, Akhtar MM, Olivieri F, et al. Diagnostic value of microRNAs in asbestos exposure and malignant mesothelioma: systematic review and qualitative meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):58606-58637. doi: 10.18632/oncotarget.9686.
- [8] Pierce JB, Feinberg MW. Long noncoding RNAs in atherosclerosis and vascular injury: pathobiology, biomarkers, and targets for therapy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9):2002-2017. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314222.
- [9] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1):47-62. doi: 10.1038/nrg.2015.10.
- [10] Haemmig S, Simion V, Feinberg MW. Long non-coding RNAs in vascular inflammation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:22. doi: 10.3389/fcvm.2018.00022.
- [11] Haemmig S, Feinberg MW. Targeting lncRNAs in cardiovascular disease: options and expeditions[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 620-623. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310152.
- [12] He RF, Liu P, Xie XM, et al. circGFRA1 and GFRA1 act as ceRNAs in triple negative breast cancer by regulating miR-34a[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):145. doi: 10.1186/s13046-017-0614-1.
- [13] Zhong YX, Du YJ, Yang X, et al. Circular RNAs function as ceRNAs to regulate and control human cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):79. doi: 10.1186/s12943-018-0827-8.
- [14] Xu YJ, Huang XY, Ye WZ, et al. Comprehensive analysis of key genes associated with ceRNA networks in nasopharyngeal carcinoma based on bioinformatics analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:408. doi: 10.1186/s12935-020-01507-1.
- [15] 耿印帅, 李观强, 张喜成. 胸腹主动脉瘤外科治疗现状及进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(6): 730-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.06.014.
- [16] Geng YS, Li GQ, Zhang XC. Current status and progress of surgical treatment of thoracic-abdominal aortic aneurysm[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(6): 730-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.06.014.
- [16] Téo FH, de Oliveira RTD, Villarejos L, et al. Characterization

- of CD4⁺ T cell subsets in patients with abdominal aortic aneurysms[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6967310. doi: 10.1155/2018/6967310.
- [17] Amin HZ, Sasaki N, Yamashita T, et al. CTLA-4 protects against angiotensin II -induced abdominal aortic aneurysm formation in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8065. doi: 10.1038/s41598-019-44523-6.
- [18] Sangha GS, Busch A, Acuna A, et al. Effects of iliac Stenosis on abdominal aortic aneurysm formation in mice and humans[J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(5):217-229. doi: 10.1159/000501312.
- [19] 肖雪莲, 刘润坤, 涂康生. 缺氧诱导的 lncRNA AC114803 在肝细胞癌中的表达及其作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1):89-96. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.010.
- Xiao XL, Liu RK, Tu KS. Expression of hypoxia-induced long non-coding RNA AC114803 in hepatocellular carcinoma and its function[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(1): 89-96. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.010.
- [20] 邓家琦, 钱保林, 张丽云, 等. 长链非编码 RNA 909 靶向调控 miR-194-5p/DACH1 轴对胰腺癌增殖、迁移和侵袭的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3):340-350. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.007.
- Deng JQ, Qian BL, Zhang LY, et al. Effect of long non-coding RNA 909 on proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer cells by targeting regulation of miR-194-5p/DACH1 axis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(3): 340-350. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.007.
- [21] 臧龙军, 陈东杰, 高文哲, 等. 长链非编码 RNA SOX21-AS1 调控 miR-31-5p/MMP-16 轴对胰腺癌细胞活性与增殖的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3):329-339. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.006.
- Zang LJ, Chen DJ, Gao WZ, et al. Effect of long non-coding RNA SOX21-AS1 on viability and proliferation of pancreatic cancer cells via modulating miR-31-5p/MMP-16 axis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(3):329-339. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.006.
- [22] 彭双, 谭英征, 杨秋红, 等. 肝细胞癌免疫相关 lncRNA 预后风险模型的建立与评估[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1):64-71. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007.
- Peng S, Tan YZ, Yang QH, et al. Construction of a prognostic immune-related lncrna risk model for hepatocellular carcinoma and its validation[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(1): 64-71. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007.
- [23] Gimbel A, Koziarek S, Pham T, et al. The endothelial-enriched lncRNA LINC01235 regulates hypoxia response via HIF-3a[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(Supplement1):ehab724. 3355.
- [24] Le TM, He X, Huang JH, et al. Knockdown of long noncoding RNA GAS5 reduces vascular smooth muscle cell apoptosis by inactivating EZH2-mediated RIG-I signaling pathway in abdominal aortic aneurysm[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):466. doi: 10.1186/s12967-021-03023-w.
- [25] Huang YJ, Ren L, Li JJ, et al. Long non-coding RNA PVT1/microRNA miR-3127-5p/NCK-associated protein 1-like axis participates in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm by regulating vascular smooth muscle cells[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):12583-12596. doi: 10.1080/21655979.2021.2010384.
- [26] Wang YL, Zhai ST, Xing JW, et al. LncRNA GAS5 promotes abdominal aortic aneurysm formation through regulating the miR-185-5p/ADCY7 axis[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(3): 225-234. doi: 10.1097/CAD.0000000000001090.
- [27] Duggirala A, Delogu F, Angelini TG, et al. Non coding RNAs in aortic aneurysmal disease[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 125. doi: 10.3389/fgene.2015.00125.
- [28] Yang YG, Li MX, Kou L, et al. Long noncoding RNA expression signatures of abdominal aortic aneurysm revealed by microarray[J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(10): 713-723. doi: 10.3967/bes2016.096.
- [29] Maitseyiti A, Ci HB, Fang QB, et al. Identification of novel long noncoding RNAs and their role in abdominal aortic aneurysm[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3502518. doi: 10.1155/2020/3502518.
- [30] Zou YZ, Chen BH. Long non-coding RNA HCP5 in cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 512:33-39. doi: 10.1016/j.cca.2020.11.015.
- [31] Miao GY, Liu B, Ling KJ, et al. Long noncoding RNA HCP5 contributes to nasopharyngeal carcinoma progression by targeting microRNA-128-3p[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5740857. doi: 10.1155/2022/5740857.
- [32] Li XM, Chen BX, Huang AN, et al. LncRNA HCP5 enhances the proliferation and migration of cervical cancer via miR-216a-5p/CDC42 axis[J]. *J Cancer*, 2022, 13(6): 1882-1894. doi: 10.7150/jca.64730.
- [33] Qin SY, Yang L, Kong S, et al. LncRNA HCP5: a potential biomarker for diagnosing gastric cancer[J]. *Front. Oncol.*, 2021, 11: 684531. doi: 10.3389/fonc.2021.684531.
- [34] Černá V, Ostašov P, Pitule P, et al. The expression profile of microRNAs in small and large abdominal aortic aneurysms[J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 8645840. doi: 10.1155/2019/8645840.
- [35] Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. FOSB is a useful diagnostic marker for pseudomyogenic hemangioendothelioma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(5):596-606. doi: 10.1097/pas.0000000000000795.
- [36] Robison AJ, Nestler EJ. ΔFOSB: a potentially druggable master orchestrator of activity-dependent gene expression[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(3): 296-307. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00723.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:霍金龙,吴浪,赵纪春,等.腹主动脉瘤特异性ceRNA调控网络的筛选与构建[J].*中国普通外科杂志*, 2022, 31(12): 1653-1659. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.013

Cite this article as: Huo JL, Wu L, Zhao JC, et al. Screening and construction of abdominal aortic aneurysm specific ceRNA regulatory network[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(12): 1653-1659. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.013