

基于 GEO 芯片和生物信息学分析 构建脓毒症相关 ceRNA 网络

莫均荣¹ 张振辉² 陈美婷¹ 茅海峰¹ 朱永城¹ 李艳玲¹ 江慧琳¹ 林珮仪¹ 陈晓辉¹

¹广州医科大学附属第二医院急诊科,广东广州 510260; ²广州医科大学附属第二医院重症医学科,广东广州 510260

通信作者:陈晓辉, Email: cxhgz168@126.com

【摘要】 目的 基于生物信息学方法,利用基因表达数据库(GEO)分析脓毒症相关长链非编码 RNA (lncRNA)和 mRNA 表达谱,结合微小 RNA(miRNA)数据库进行竞争性内源 RNA(ceRNA)网络分析。方法 从 GEO 数据库下载脓毒症相关 lncRNA 数据集,使用生物信息学工具对数据集进行基因表达差异分析,得到差异表达 lncRNA (DELncRNA)和差异表达 mRNA (DEmRNA),并绘制聚类热图。通过 miRNA 结合图谱数据库(miRcode)预测与 DELncRNA 结合的 miRNA,并检索 miRNA 靶基因数据库 TargetScan、miRDB 和 mirTarBase 筛选出同时满足 3 个数据库的靶 mRNA,比对后得到 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用关系,导入调控网络可视化软件 CytoScape 中得到 ceRNA 网络。将 ceRNA 网络中的 DEmRNA 导入基因与蛋白质相互作用检索数据库 (STRING),绘制基因编码蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图。对 DEmRNA 进行基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。结果 在 GEO 数据库中通过检索、筛选获得两个脓毒症相关 lncRNA 芯片数据集,分别为 GSE89376 和 GSE145227。差异分析显示, GSE89376 数据集中老年脓毒症组有 14 个 DELncRNA、359 个 DEmRNA,成人脓毒症组有 8 个 DELncRNA、153 个 DEmRNA; GSE145227 数据集中儿童脓毒症组有 1 232 个 DELncRNA、1 224 个 DEmRNA。聚类热图显示,脓毒症组与对照组 lncRNA 和 mRNA 的表达存在明显差异;通过筛选的 miRNA 构建 ceRNA 网络,发现多个 DELncRNA 和 DEmRNA 参与了脓毒症的 ceRNA 网络。PPI 网络图显示有多个基因编码蛋白相互作用,且分别与多个基因编码蛋白形成多节点的相互作用网络。在对相关基因进行功能注释及富集分析后发现,在核受体活性、配体激活的转录因子活性、类固醇激素受体活性等功能相关基因上可能存在串扰机制,并通过叉头框转录因子 (FoxO)、Janus 激酶 / 信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT)、p53、磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等信号通路发挥作用。结论 通过构建脓毒症相关 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络,结合通路分析发现,脓毒症中存在多个 lncRNA 和 mRNA 参与 ceRNA 网络,并在多个重要信号通路上发挥作用。

【关键词】 脓毒症; GEO 数据库; 非编码 RNA; 竞争性内源 RNA 网络; 基因本体功能注释; 京都基因与基因组百科全书

基金项目:广东省自然科学基金(2017B030311019);广东省广州市医学重点学科建设项目(2021-2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210205-00211

Construction of sepsis-associated competing endogenous RNA network based on Gene Expression Omnibus datasets and bioinformatic analysis

Mo Junrong¹, Zhang Zhenhui², Chen Meiting¹, Mao Haifeng¹, Zhu Yongcheng¹, Li Yanling¹, Jiang Huilin¹, Lin Peiyi¹, Chen Xiaohui¹

¹Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Xiaohui, Email: cxhgz168@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the sepsis related long non-coding RNA (lncRNA) and mRNA expression profiles based on Gene Expression Omnibus (GEO) datasets and bioinformatic analysis, and to analyze the sepsis-associated competing endogenous RNA (ceRNA) network based on microRNA (miRNA) database. **Methods** The sepsis-related lncRNA dataset was downloaded from the GEO database, and the differential expression analysis was conducted by Bioconductor on the sepsis dataset to obtain differentially expressed lncRNA (DELncRNA) and differentially expressed mRNA (DEmRNA), and cluster heat map was drawn. miRNA combined with DELncRNA were predicted by miRcode. mRNA targeted by miRNA was simultaneously met by three databases: TargetScan, miRDB, and mirTarBase. The interaction relationship of lncRNA-miRNA-mRNA was obtained. The regulatory network visualization software CytoScape was used to draw ceRNA networks. DEmRNA in the ceRNA networks were imported into the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes Database (STRING) online database to draw the protein-protein interaction (PPI) map. The gene ontology (GO) function annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis of DEmRNA were performed. **Results** Dataset GSE89376 and GSE145227 were found from GEO

database. Difference analysis showed there were 14 DELncRNA and 359 DEmRNA in the elderly group of GSE89376; 8 DELncRNA and 153 DEmRNA in the adult group of GSE89376; 1 232 DELncRNA and 1 224 DEmRNA in the children group of GSE145227. Clustering heatmap showed that there were significant differences in the expression of lncRNA and mRNA between the sepsis group and the control group. The ceRNA networks were constructed with miRNA. Several DELncRNA and multiple DEmRNA participated in the ceRNA network of sepsis. The PPI diagram demonstrated that several genes encoding proteins interacted with each other and form a multi-node interaction network with multiple genes encoding proteins. Functional annotation and enrichment analysis demonstrated that there might be a crosstalk mechanism on functionally related genes such as nuclear receptor activity, ligand-activated transcription factor activity, and steroid hormone receptor activity, and played a role in the occurrence and development of diseases through forkhead box transcription factor O (FoxO) signaling pathway, Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) signaling pathway, p53 signaling pathway, and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway. **Conclusion** Through sepsis-related lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network and combining with KEGG pathway analysis, there were several lncRNA and mRNA participating in the ceRNA network related sepsis, which played an important role in several signal pathways.

【Key words】 Sepsis; Gene Expression Omnibus datasets; Non-coding RNA; Competing endogenous RNA network; Gene ontology function annotation; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2017B030311019); Guangzhou Medical Key Discipline Construction Project of Guangdong Province of China (2021-2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210205-00211

脓毒症是重症监护病房(intensity care unit, ICU)中最常见的危重症之一^[1],在儿童、成人或老年人群中都具有较高的发病率和病死率。目前对脓毒症早期表现的鉴别和治疗均缺乏特异性^[2],寻找脓毒症特异性高的分子标志物和新的分子靶点,对于脓毒症的早期诊断和特异性治疗具有重要意义。近年来已有研究表明,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 参与脓毒症病理生理过程的调控,并且部分经典 lncRNA 已经被证实可作为评估脓毒症严重程度及判断预后的生物标志物^[3]。本研究通过基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)^[4] 分析脓毒症相关 lncRNA 和 mRNA 表达谱,结合微小 RNA (microRNA, miRNA) 数据库构建竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络,为探索脓毒症发生发展的分子机制提供研究思路。

1 材料与方法

1.1 GEO 数据集的筛选^[5-6]: 采用生物信息学分析方法,将在 GEO 数据库“Keyword or GEO Accession”搜索框中输入“sepsis”得出的 8 902 个数据集通过关键词限定筛选后,获得与脓毒症相关的 lncRNA 芯片数据集 GSE89376 和 GSE145227。从 GEO 数据库中下载 GSE89376 和 GSE145227 基因探针矩阵文件以及 GPL22628 和 GPL23178 平台注释信息文件,将数据集中探针矩阵的探针 ID 转换成注释信息中的基因 ID 和 Ensembl 数据库的基因 ID。

1.2 差异基因分析: 对数据进行过滤、归一化处理得到标准化数据,以 \log_2 差异倍数 (fold change, FC) 的绝对值大于 1 以及经贝叶斯检验和错误发现率 (false discovery rate, FDR) 校正的 P 值 < 0.05 为条

件,筛选出差异表达 lncRNA (differentially expressed lncRNA, DELncRNA) 及差异表达 mRNA (differentially expressed mRNA, DEmRNA), 并绘制聚类热图。

1.3 比对筛选: 用 Perl 脚本批量比对 miRNA 结合图谱数据库 (miRcode) 中可与 lncRNA 结合的 miRNA 并提取保存,同时对筛选出的 miRNA 与 miRNA 靶基因数据库 TargetScan、miRDB、mirTarBase 进行比对,提取同时满足 3 个数据库的靶基因并保存。

1.4 ceRNA 网络构建及聚类分析: 使用 Perl 脚本对提取的 miRNA 靶基因与 DEmRNA 进行比对,得到 lncRNA-miRNA-mRNA 的相互作用关系,并将其导入调控网络可视化软件 CytoScape 中,得到脓毒症相关 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络。

1.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析: 对 ceRNA 网络中的 DEmRNA 进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,寻找 DEmRNA 富集的信号通路,以 FDR 校正 P 值 < 0.05 为具有统计学意义的功能和信号通路。

1.6 蛋白质相互作用分析: 将 DEmRNA 上传至基因与蛋白质相互作用检索数据库 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes Database, STRING), 进而得到 DEmRNA 编码蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。

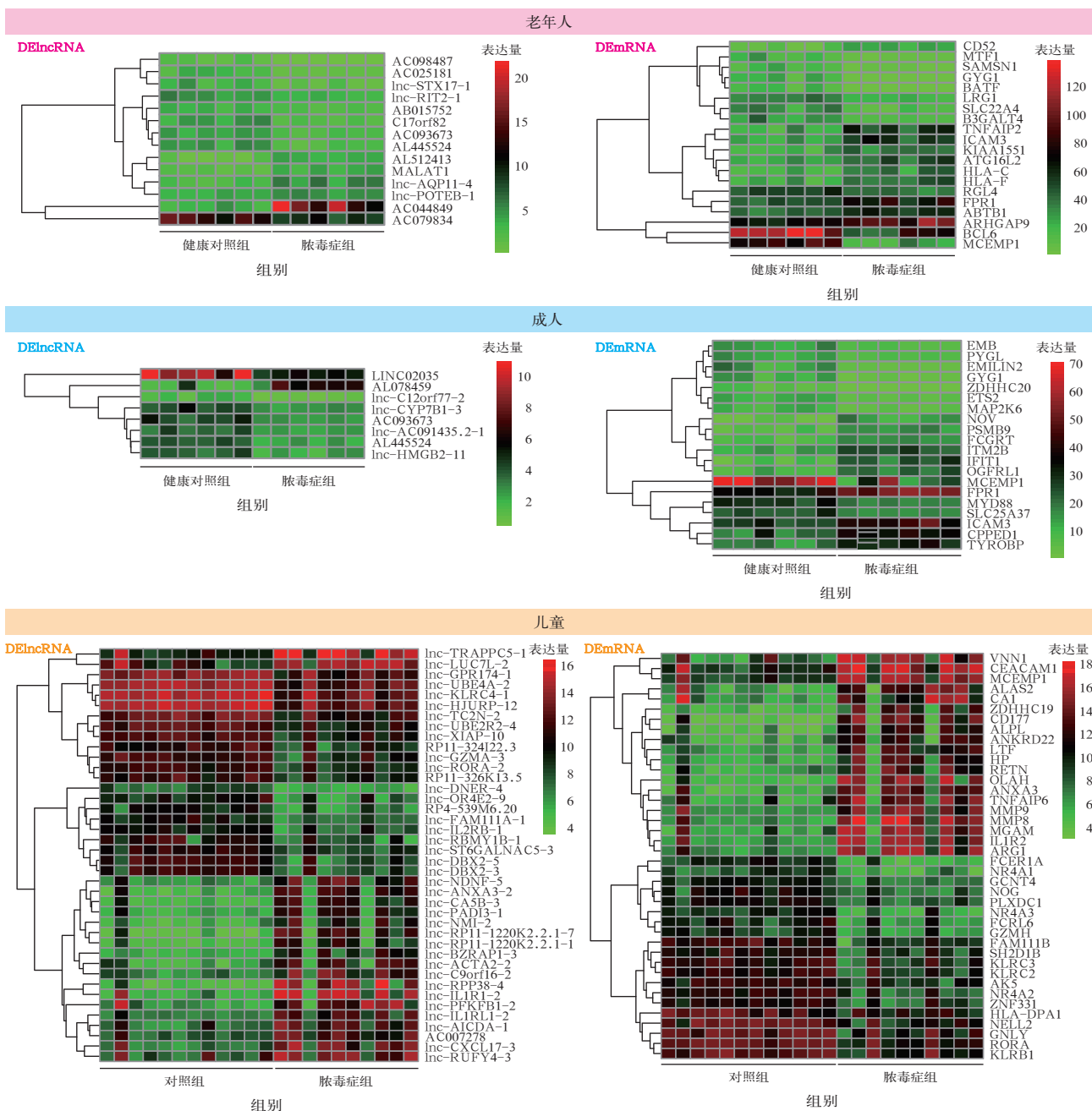
2 结果

2.1 脓毒症 DELncRNA 和 DEmRNA: 从 GEO 数据库中筛选出的两个脓毒症相关 lncRNA 数据集分别包含老年、成人、儿童脓毒症病例及其对照组数据,通过查阅相关研究得到数据集的样本信息 (表 1)。差

异分析显示(图1):GSE89376数据集中,与相应健康对照组比较,老年脓毒症组有14个DElncRNA(上调5个、下调9个)和359个DEmRNA(上调207个、下调152个),成人脓毒症组有8个DElncRNA(上调1个、下调7个)和153个DEmRNA(上调114个、下调39个);GSE145227数据集中,与对照组比较,儿童脓毒症组有1232个DElncRNA(上调805个、下调427个)和1224个DEmRNA(上调786个、下调438个)。

数据集	研究人群	组别	例数(例)	年龄(范围)
GSE89376	老年人	健康对照组	6	65~82岁
		脓毒症组	6	65~78岁
	成人	健康对照组	6	20~35岁
		脓毒症组	6	22~35岁
GSE145227	儿童	对照组	12	5.8~20.1个月
		脓毒症组	10	1.2~96.6个月

注:GSE89376和GSE145227为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的两个脓毒症相关长链非编码RNA(lncRNA)数据集;儿童对照组为择期行包皮环切术或腹股沟修补术等小手术的儿童



注:GSE89376和GSE145227为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的两个脓毒症相关长链非编码RNA(lncRNA)数据集;儿童对照组为择期行包皮环切术或腹股沟修补术等小手术的儿童;DElncRNA为差异表达lncRNA,DEmRNA为差异表达mRNA;图中颜色代表基因表达量,红色为上调,绿色为下调

图1 两个脓毒症相关 lncRNA 数据集中 DElncRNA 及 DEmRNA 的聚类热图

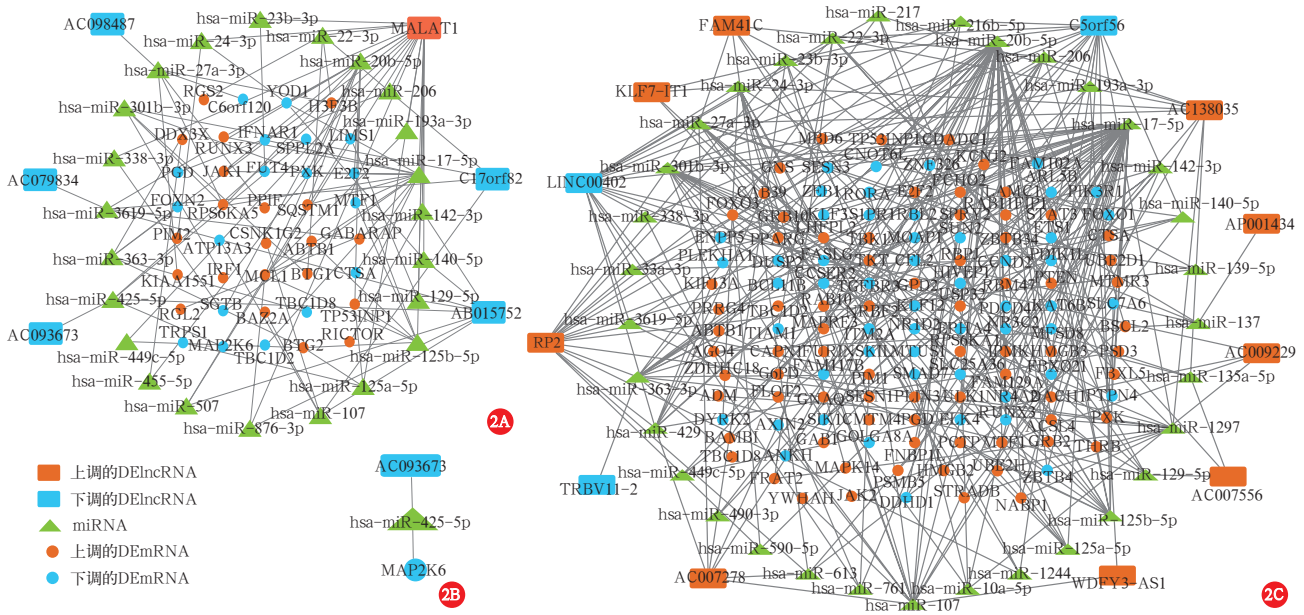
2.2 靶基因预测和 ceRNA 网络的构建: GSE89376 数据集中,老年脓毒症组有 6 个 DElncRNA,与 236 个 miRNA 结合;成人脓毒症组有 1 个 DElncRNA,与 9 个 miRNA 结合。GSE145227 数据集中,儿童脓毒症组有 13 个 DElncRNA,与 486 个 miRNA 结合。

GSE89376 数据集中,老年脓毒症组 ceRNA 网络中有 6 个 DElncRNA,上调的是 MALAT1 (与其存在相互作用的 miRNA 多达 20 个),下调 5 个;有 39 个 DEmRNA,上调 21 个,下调 18 个;有 23 个 miRNA 与上述 DElncRNA 和 DEmRNA 存在相互作用(图 2A)。成人脓毒症组 ceRNA 中仅 AC093673、has-miR-425-5p

与 MAP2K6 之间存在相互作用,并与老年脓毒症组存在交集,均表现为 AC093673 下调(图 2B)。

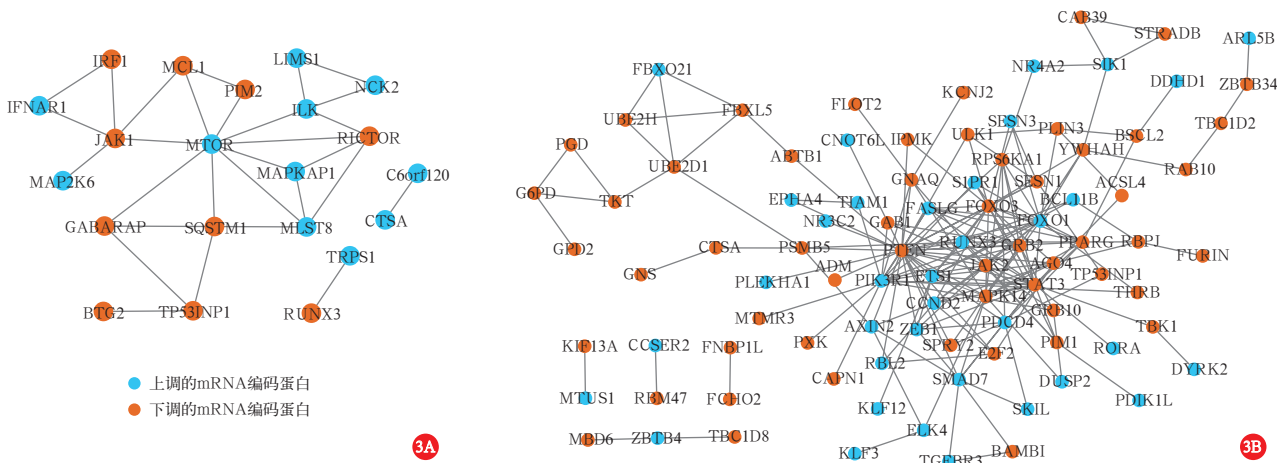
GSE145227 数据集中,儿童脓毒症组 ceRNA 网络有 12 个 DElncRNA,上调 9 个,下调 3 个;有 128 个 DEmRNA,上调 75 个,下调 53 个;有 33 个 miRNA 与上述 DElncRNA 和 DEmRNA 之间存在相互作用(图 2C)。将 ceRNA 网络中的 DEmRNA 全部上传至 STRING,可得到 DEmRNA 编码蛋白相互作用的 PPI 网络(图 3)。

2.3 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析: GSE89376 数据集老年脓毒症组和成人脓毒症组 ceRNA 网络中



注: GSE89376 和 GSE145227 为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的两个脓毒症相关长链非编码 RNA(lncRNA)数据集; DElncRNA 为差异表达 lncRNA, miRNA 为微小 RNA, DEmRNA 为差异表达 mRNA, ceRNA 为竞争性内源 RNA

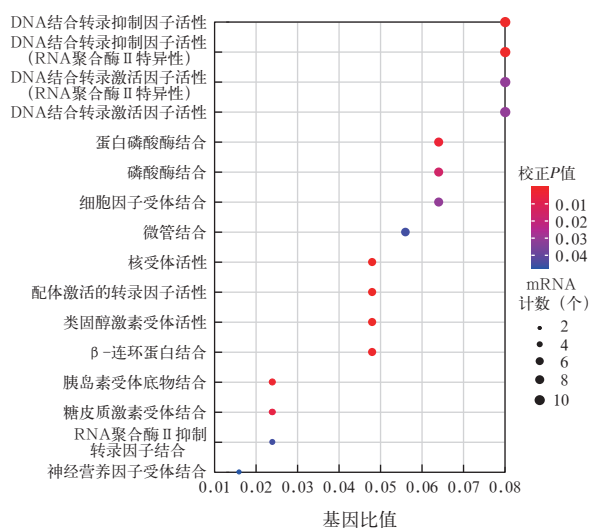
图 2 GSE89376 数据集中老年脓毒症(A)、成人脓毒症(B)和 GSE145227 数据集中儿童脓毒症(C) DElncRNA-miRNA-DEmRNA 的 ceRNA 网络



注: GSE89376 和 GSE145227 为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的两个脓毒症相关长链非编码 RNA(lncRNA)数据集; DEmRNA 为差异表达 mRNA, PPI 为蛋白质-蛋白质相互作用

图 3 GSE89376 数据集中老年脓毒症(A)和 GSE145227 数据集中儿童脓毒症(B) DEmRNA 编码蛋白的 PPI 网络

DEmRNA 均未在 GO 功能注释上富集。GSE145227 数据集儿童脓毒症组 ceRNA 网络中的 DEmRNA 有 125 个富集在 16 条功能注释上,包括核受体活性、配体激活的转录因子活性、类固醇激素受体活性、DNA 结合转录抑制因子活性(有或无 RNA 聚合酶 II 特异性)、β-连环蛋白(β-catenin)结合、胰岛素受体底物结合、蛋白磷酸酶结合、糖皮质激素受体结合、磷酸酶结合、细胞因子受体结合、DNA 结合转录激活因子活性(有或无 RNA 聚合酶 II 特异性)、微管结合、RNA 聚合酶 II 抑制转录因子结合及神经营养因子受体结合(图 4)。



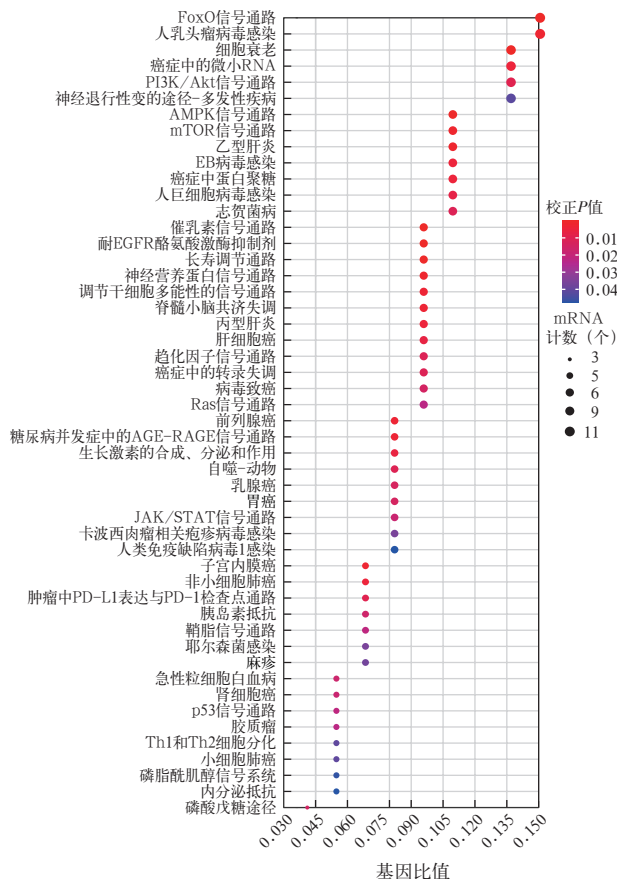
注: GSE145227 为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的脓毒症相关长链非编码 RNA(lncRNA)数据集; ceRNA 为竞争性内源 RNA, DEmRNA 为差异表达 mRNA, GO 为基因本体

图 4 GSE145227 数据集儿童脓毒症 ceRNA 网络中 DEmRNA 的 GO 功能注释

GSE89376 数据集老年脓毒症组和成人脓毒症组 ceRNA 网络中的 DEmRNA 均未富集在信号通路上。而 GSE145227 数据集儿童脓毒症组网络中的 DEmRNA 有 73 个富集在 50 条信号通路上,主要包括叉头框转录因子(forkhead box transcription factor O, FoxO)信号通路、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)信号通路、p53 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt, PI3K/Akt)信号通路等(图 5)。

3 讨论

lncRNA 调控基因表达主要通过以下方式^[7]: ① 与蛋白编码基因上游启动子区域结合,干扰下游基因表达; ② 抑制 RNA 聚合酶 II 或者介导染色质重构和组蛋白修饰,从而影响下游基因表达; ③ 与



注: GSE145227 为从基因表达数据库(GEO)中筛选出的脓毒症相关长链非编码 RNA(lncRNA)数据集, ceRNA 为竞争性内源 RNA, DEmRNA 为差异表达 mRNA, KEGG 为京都基因与基因组百科全书, FoxO 为叉头框转录因子, PI3K/Akt 为磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B, AMPK 为磷酸腺苷活化蛋白激酶, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, EGFR 为表皮生长因子受体, AGE 为晚期糖基化终产物, RAGE 为 AGE 受体, JAK/STAT 为 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子, Th 为辅助性 T 细胞

图 5 GSE145227 数据集儿童脓毒症 ceRNA 网络中 DEmRNA 的 KEGG 通路富集分析

编码基因的转录本形成互补双链,进而干扰 mRNA 的剪切,从而产生不同的剪切形式; ④ 与编码基因的转录本形成互补双链,在核糖核酸内切酶 Dicer 酶作用下剪切成内源性的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA),调控基因的表达水平; ⑤ 结合到特定蛋白质上, lncRNA 转录本能够调节相应蛋白的活性或形成核酸蛋白质复合物,改变该蛋白的胞质定位; ⑥ 与 miRNA 结合,从而达到调控 miRNA 的靶基因作用。lncRNA 在疾病中发挥基因调控作用的方式是多样的,其中 ceRNA 机制,即 lncRNA 与 miRNA 结合从而影响 miRNA 对靶 mRNA 调控作用的机制是最重要的作用方式之一。越来越多的证据表明, lncRNA 的 ceRNA 串扰机制不仅在肿瘤的发生发展中起调控作用^[8-9],而且在脓毒症研究中也发挥着重要作用^[10]。Fang 等^[11]在脓症患者外周血标本、

腹腔注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 致脓毒症小鼠体内实验模型以及 LPS 刺激小鼠心肌细胞株 UL-1 体外模型中发现, lncRNA H19 和水通道蛋白 1 (aquaporin 1, AQP1) 表达均下降, miR-874 表达升高; 过表达 H19 时, 可引起 miR-874 表达下降, AQP1 表达增加, 炎症因子分泌减少和心肌功能改善。该实验表明, H19 在调节 miR-874 表达水平时发挥着 AQP1 ceRNA 的作用。

本研究构建的脓毒症 ceRNA 网络中 DEmRNA 的 GO 功能注释结果显示, 这些 DEmRNA 主要富集在 16 条功能注释上, 主要包括 DNA 结合转录抑制因子活性 (有或无 RNA 聚合酶 II 特异性)、核受体活性、配体激活的转录因子活性、类固醇激素受体活性、 β -catenin 结合、胰岛素受体底物结合、蛋白磷酸酶结合、糖皮质激素受体结合、磷酸酶结合、细胞因子受体结合、DNA 结合转录激活因子活性 (有或无 RNA 聚合酶 II 特异性)、微管结合、RNA 聚合酶 II 抑制转录因子结合及神经营养因子受体结合; 同时, KEGG 通路富集分析显示, 脓毒症 ceRNA 网络中的 DEmRNA 主要集中在 FoxO、JAK/STAT、p53、PI3K/Akt 等信号通路。

JAK/STAT 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路是脓毒症发生发展中的经典通路。JAK/STAT 是多种细胞因子信号转导的共同通路, 与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节密切相关。PI3K/Akt 信号通路中的 PI3K 是脓毒症免疫防御系统的关键蛋白, 与自身固有免疫、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 转录调节有关。Liu 等^[12]在盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 大鼠中使用外源性 H₂S 可激活 PI3K/Akt 信号通路, 而 Bax、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 和 NF- κ B 的表达减少, 表明激活 PI3K/Akt 信号转导可明显减轻脓毒性心肌损伤。NF- κ B 是由 p50/p65 与 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor α of NF- κ B, I κ B α) 结合而成并存在胞质中, I κ B 磷酸化降解时, p50/p65 活化转移至核内与多基因启动子结合, 促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukins, IL-1 β 、IL-6)、Bcl-2、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等基因的表达。丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是高度保守的磷酸

化三级激酶级联信号转导通路, 可以激活下游多种转录因子。

综上所述, 脓毒症相关 lncRNA、mRNA、miRNA 并不是通过孤立的单一机制发挥作用, RNA-RNA 间的相互作用不仅有 ceRNA 的调控机制, 而且基因编码蛋白之间也存在相互作用。另外, 本研究通过 GEO 数据库筛选及分析未明确得出老年脓毒症和成人脓毒症的 ceRNA 调控网络, 目前成人脓毒症人源性数据仍略有欠缺, 不排除人体组织、血液样本间有较大的差异及不稳定性对高通量检测质量的影响, 关于成人脓毒症血液样本中 ceRNA 网络的探索仍有较大发掘空间, 后续可探寻更多类型的人类脓毒症相关组织样本和数据再加以分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺小丽, 李德渊, 乔莉娜, 等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [2] He XL, Li DY, Qiao LN, et al. Progress of epidemiology and outcome for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [4] Jathar S, Kumar V, Srivastava J, et al. Technological developments in lncRNA biology [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1008: 283-323. DOI: 10.1007/978-981-10-5203-3_10.
- [5] Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets: update [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41: D991-995. DOI: 10.1093/nar/gks1193.
- [6] Pellegrina DVDS, Severino P, Barbeiro HV, et al. Insights into the function of long noncoding RNAs in sepsis revealed by Gene Co-Expression Network analysis [J]. Noncoding RNA, 2017, 3 (1): 5. DOI: 10.3390/ncrna3010005.
- [7] Bai Z, Li Y, Li Y, et al. Long noncoding RNA and messenger RNA abnormalities in pediatric sepsis: a preliminary study [J]. BMC Med Genomics, 2020, 13 (1): 36. DOI: 10.1186/s12920-020-0698-x.
- [8] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. Nature, 2012, 482 (7385): 339-346. DOI: 10.1038/nature10887.
- [9] Abdollahzadeh R, Daraei A, Mansoori Y, et al. Competing endogenous RNA (ceRNA) cross talk and language in ceRNA regulatory networks: a new look at hallmarks of breast cancer [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (7): 10080-10100. DOI: 10.1002/jcp.27941.
- [10] Gao C, Li H, Zhuang J, et al. The construction and analysis of ceRNA networks in invasive breast cancer: a study based on The Cancer Genome Atlas [J]. Cancer Manag Res, 2018, 11: 1-11. DOI: 10.2147/CMAR.S182521.
- [11] 原娇娇, 李敏, 常雪妮, 等. 非编码 RNA 分子标志物对脓毒症临床价值的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (5): 650-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.026.
- [12] Yuan JJ, Li M, Chang XN, et al. Clinical value of non-coding RNA molecular markers for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (5): 650-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.026.
- [13] Fang Y, Hu J, Wang Z, et al. LncRNA H19 functions as an aquaporin 1 competitive endogenous RNA to regulate microRNA-874 expression in LPS sepsis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1183-1191. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.007.
- [14] Liu J, Li J, Tian P, et al. H₂S attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (5): 4064-4072. DOI: 10.3892/etm.2019.7440.

(收稿日期: 2021-02-05)