

• 综述 •

miRNA 和 lncRNA 在胃癌中的研究进展*

温阳 综述, 宋兴勃, 应斌武[△] 审校

610041 成都, 四川大学华西医院 实验医学科

[摘要] 胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 由于目前缺乏灵敏的早期诊断指标, 许多患者发现时已是晚期, 预后不佳, 5 年生存率低。胃癌是由遗传和环境等多因素引起的复杂疾病。基因突变、肿瘤抑制因子的丧失以及细胞生长信号通路的异常调控都与胃癌的发生发展有关。近年来大量研究表明, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的异常表达在胃癌的发生发展过程中起着重要作用。在 ncRNA 中微小 RNA (microRNA, micRNA) 及长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 研究最为广泛。本文对 miRNA 及 lncRNA 目前在胃癌中的研究进展进行综述, 为非编码 RNA 应用到胃癌的早期诊断、预后监测及靶向治疗提供一定的理论基础。

[关键词] 胃癌; miRNA; lncRNA

[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.011

引文格式: Wen Y, Song XB, Ying BW. Research progresses of miRNA and lncRNA in gastric cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6): 438-443. [温阳, 宋兴勃, 应斌武. miRNA 和 lncRNA 在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6): 438-443.]

Research Progresses of miRNA and lncRNA in Gastric Cancer

Wen Yang, Song Xingbo, Ying Binwu

*Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China***Corresponding author:** Ying Binwu, E-mail: docbwy@126.com

This study was supported by general program of the National Natural Science Foundation of China (NO. 81672096)

[Abstract] Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in china. Due to the lack of sensitive and early diagnostic indicators, many patients have been found to have advanced stage, poor prognosis and low five-year survival rate. Gastric cancer is a complex disease caused by many factors such as heredity and the environment. Gene mutation, loss of tumor suppressor and abnormal regulation of cell growth signal pathway are all related to the development of gastric cancer. In recent years, numerous studies have shown that abnormal expression of non-coding RNAs (ncRNA) plays an important role in the development of gastric cancer. MicroRNA (miRNA) and long non-coding (lncRNA) are the most widely studied in ncRNAs. In this paper, the current research progress of miRNA and lncRNA in gastric cancer are reviewed, which may provide a theoretical basis for early diagnosis, prognosis monitoring and targeted therapy of gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; MicroRNA; Long non-coding RNA

胃癌 (gastric cancer, GC) 是消化系统最常见的恶性肿瘤, 其致死率在世界范围内居恶性肿瘤第 3 位^[1]。全球大约 50% 的胃癌患者分布在东亚, 中国的胃癌发病率大约为美国的 6 倍, 造成了巨大的经济以及公共卫生负担^[2]。吸烟, 饮酒, 饮食习惯及

幽门螺杆菌感染与胃癌发病风险显著相关^[3-4]。环境因素和宿主相关因素的相互作用是胃癌高死亡率的关键因素, 对与胃癌相关异常基因进行深入的分子生物学探究对改善患者结局至关重要^[5]。随着肿瘤生物学的深入研究及分子技术水平的提高, 胃癌的分子机制研究也不断取得进步^[6]。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 近来已成为了新的疾病分子机制的研究热点。ncRNA 影响致癌基因和抑癌基因等相关基因的正常表达, 使其成为胃癌

[收稿日期] 2018-04-23 [修回日期] 2018-08-11

[基金项目] * 国家自然科学基金面上项目资助 (编号: 81672096)

[通讯作者] [△] 应斌武, E-mail: docbwy@126.com

药物开发的潜在新靶标或者早期诊断的分子标志物^[7]。目前 ncRNA 中,微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在胃癌中的研究较为广泛和深入^[8]。

1 miRNA 与胃癌

miRNA 是一类长度约 22 个核苷酸的单链 RNA,它由独立的非编码区 RNAs 或蛋白编码基因的内含子转录产生,可参与细胞生长发育等多种重要的生物学过程^[9]。肿瘤中 miRNA 表达的改变与基因的缺失、突变、多态性等有关^[10]。部分 miRNA 已经被证实与胃癌类型、分期和患者生存期相关,并可能被开发为肿瘤早期诊断或判断预后的分子标志物^[11-12]。深入研究 miRNA 在肿瘤发生发展中的作用,可以更充分地了解肿瘤发生发展的机制并找出新的诊断标志物、预后判断指标及治疗靶点^[13]。

1.1 miRNA 作为胃癌的潜在早期诊断标志物

目前胃癌的早期诊断及预后监测,一直缺乏高灵敏度及特异性强的指标,近年来通过多重 qRT-PCR 方法在胃癌患者血浆或癌组织中检测到多种 miRNAs 的异常表达,miRNA 有望成为早期诊断胃癌的新型分子标志物^[14]。采用 qRT-PCR 技术分别检测 miR-383 和 miR-181c 在胃癌组织中的表达量,结果发现和正常邻近组织相比,miR-383 和 miR-181c 在胃癌组织中表达均下调^[15-16]。Fassan 等^[17]在胃癌组织样品中检测到 miR-223 表达上调,同时 Hung 等^[18]发现 miR-376c 在胃癌的组织、血浆及尿液中表达上调。新近研究显示,在原发性胃癌患者的血清中发现 miR-130a、miR-331、miR-19a、miR-223、miR-106a、miR-21 和 miR-374 的表达水平明显高于无癌对照患者的表达水平^[19]。与正常对照组织相比,miR-383 和 miR-181c 在胃癌组织中表达下调;而 miR-223、miR-376c、miR-130a、miR-331、miR-19a、miR-106a、miR-21 和 miR-374 等在胃癌患者的血浆中表达上调;利用他们表达的特性,可能被用作诊断胃癌发生的潜在分子标志物。这些 miRNA 通过调控不同的基因从而影响胃癌细胞的增殖或凋亡。miR-181c 通过调控肿瘤凋亡基因,抑制胃癌细胞的异常增殖。AT 丰富结构域 4A (AT-rich interactive domain 4A, ARID4A) 是多种恶性肿瘤中的肿瘤抑制因子,miR-376c 通过抑制 ARID4A 的表达从而促进胃癌细胞的生长。

1.2 miRNA 作为胃癌的预后判断指标

目前胃癌总体预后较差,研究显示,包括 TNM

分期、组织学类型、分子分型等诸多因素,与胃癌的预后相关^[20]。近来一些研究表明,miRNA 的表达与胃癌的分期或患者生存期相关联。Imamura 等^[21]研究发现胃癌患者的外泌体和血浆中 miR-101 表达水平均显著下调,miR-101 血浆水平与晚期 T 分期和 TNM 分期显著相关,胃切除术后,miR-101 血浆水平较低的患者更易发生腹膜转移。有研究小组通过 RT-PCR 分析发现,miR-381 和 miR-31 在胃癌组织和 SGC-7901, MGC-803, BGC-823 等胃癌细胞系中显著下调,miR-381 和 miR-31 的低表达与淋巴结转移和肿瘤分期呈负相关,miR-381 和 miR-31 表达越低,胃癌患者预后越差^[22-23]。Zhang 等^[24]通过 Kaplan-Meier 生存分析发现 miR-145-3p, miR-125b-5p 和 miR-99a-5p 表达量越高,胃癌患者的总生存期越短。rs4938723 位于 pri-miR-34b 启动子区的 CpG 岛上,该位点为 T/C 突变,rs4938723 多态性的次要等位基因 (C) 的存在抑制了 miR-34b 的表达并增加了内镜下早期胃癌切除后复发的风险^[25]。有研究发现,许多异常表达的 miRNAs 与肿瘤的临床分期,侵袭深度及淋巴结转移相关,这些异常表达的 miRNAs 可能成为潜在的预后判断指标。抑癌基因 miR-101, miR-381 和 miR-31 等在胃癌组织中表达下调,表达水平越低预后越差。基因功能富集分析发现:miR-145-3p, miR-125b-5p 和 miR-99a-5p, 作为致癌性基因,参与了胃癌细胞的侵袭转移过程,表达水平越高,胃癌患者的总生存期越短。

1.3 miRNA 与胃癌的侵袭与转移

肿瘤细胞转移是一个非常复杂的过程,包括循环中肿瘤细胞的转化、生长、血管生成、侵入、传播和存活以及随后粘附和定植次级器官或组织^[26]。新近研究证实多种 miRNA 参与了胃癌侵袭转移的过程。上皮-间充质转化的异常激活在各类肿瘤的增殖、侵袭和转移中具有关键作用。研究发现 miR-15a-3p 和 miR-16-1-3p 及 miR-205 通过抑制胃癌细胞上皮-间充质转化的表达来抑制胃癌的迁移和侵袭^[27-28]。整合素属于细胞粘附受体家族成员,多种整合素基因已被证实参与肿瘤的侵袭和转移过程。整合素 $\beta 1$ (Integrin beta 1, ITGB1) 是一种细胞粘附分子,其主要功能是介导细胞和细胞外基质之间的相互粘附。He 等^[29]经过一系列实验证实胃癌细胞中人类端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 通过与 miR-29a 相互作用来调节 ITGB1 的表达从而促进胃癌细胞侵袭和转移。Zhang 等^[30]发现 miR-31 可能通过间接调控胃癌细

胞中 PI3K/AKT 信号传导途径来调控整合素亚基 $\alpha 5$ (integrin- $\alpha 5$, ITGA5) 从而抑制胃癌细胞的侵袭和转移。另有研究小组通过 Western blot 等分析发现:miR-203 通过调节共济失调毛细血管扩张突变激酶(ataxia telangiectasia mutant kinase, ATM) 介导的 Snail 蛋白和 E-粘钙蛋白的水平来抑制胃癌细胞的迁移和侵袭^[31]。

有研究表明部分 miRNAs 起着癌基因的作用, 促进胃癌细胞的侵袭转移。如 miR-125b 的过表达促进了胃癌细胞的体外迁移和侵袭以及体内转移^[32]。有研究报道 miR-940 通过直接抑制锌指转录因子 24(zinc finger transcription factor 24, ZNF24) 的表达从而在体内促进了胃癌细胞的侵袭和转移^[33]。Xie 等^[34] 研究发现参与肿瘤转移和血管生成的基因 *RECK* 为 miR-374b-5p 的靶基因, miR-374b-5p 上调通过抑制 *RECK* 的表达从而促进胃癌细胞的转移和侵袭。部分 miRNAs 作为癌基因参与胃癌细胞的侵袭转移, 另一部分 miRNAs 作为抑癌基因参与胃癌细胞的侵袭转移, 他们通过作用不同的靶基因从而影响胃癌的侵袭及远处转移。

2 LncRNA 与胃癌

lncRNA 是长度超过 200 个碱基的 RNA 分子, 不具有蛋白编码能力^[35]。lncRNA 虽不参与蛋白质的表达, 但能以 RNA 形式在表观遗传学, 转录及转录后等多种层面调控基因的表达^[36]。随着研究的不断深入, lncRNA 被发现参与调节多种重要的细胞活动, 如调控基因表达、转录干扰与激活、蛋白质活化等多种重要的生物学过程^[37]。lncRNA 可以作为致癌或抑癌基因参与肿瘤的发生发展。通过对比肿瘤细胞和正常细胞的表达谱, 发现多种 lncRNA 在不同类型肿瘤中异常表达。lncRNA 有望成为新型肿瘤标志物和肿瘤治疗的靶点, 用于肿瘤的诊断、治疗和预后监测^[38]。

2.1 LncRNA 作为胃癌潜在早期诊断标志物

有研究表明 lncRNA 在胃癌组织和正常组织中表达有显著差异, lncRNA 可能成为胃癌潜在的早期诊断标志物^[39]。Zhang 等^[40] 对胃癌患者的组织样品和相邻的正常组织进行 lncRNA 筛选分析, 然后对胃癌相关 lncRNA 进行定量分析, 研究发现血浆 lncRNA (TINCR, CCAT2, AOC4P, BANC1 和 LINC00857) 在胃癌细胞株中表达均显著上调。此外, 另有研究报道: lncRNA (H19, LINC00152, uc001lsz) 及 lncRNA MALAT1 的高表达与胃癌的发

病风险增加有关^[41-42]。新近研究发现 lncRNAs AK001058、INHBA-AS1、MIR4435-2HG 和 CEBPA-AS1 在人胃癌组织中富集, 并在胃癌患者的血浆中显著升高^[43]。上述 lncRNAs 在胃癌组织及细胞中均作为致癌基因, 促进胃癌的发生发展。不同种类的 lncRNAs 在胃癌中差异表达, 利用他们表达的特性, 可能被用作诊断胃癌发生的潜在分子标志物。

2.2 LncRNA 与胃癌预后监测

越来越多的证据表明, lncRNA 在胃癌预后监测和评估中起关键作用。有研究小组发现 lncRNA CCAT2 和 lncRNA CARLo-5 在胃癌组织中表达水平显著升高, 高水平的 lncRNA CCAT2 和 lncRNA CARLo-5 与胃癌患者的晚期 T 分期, 淋巴结及远端转移显著相关, 且患者的总生存期和无病生存期较差^[44-45]。另有研究发现, lncRNA NEAT1 和 lncRNA Sox2ot 在胃癌组织中表达水平升高, 且高表达的患者总生存期和无病生存期较短^[46-47]。Zhou 等^[48] 通过 Kaplan-Meier 分析发现 lncRNA LET 表达水平低的患者总体生存率低于 lncRNA LET 表达水平高的患者。近期研究发现 lnc00261 在胃癌组织中的表达水平显著下调, lnc00261 与肿瘤进展、临床分期及预后呈负相关^[49]。作为致癌基因的 lncRNA CCAT2 和 lncRNA CARLo-5, lncRNA NEAT1 和 lncRNA Sox2ot 在胃癌组织中均表达升高, 且表达越高, 预后越差。lncRNA LET 和 lnc00261 作为抑癌基因在胃癌组织中均表达下调, 且表达越低预后越差。研究发现, 许多异常表达的 lncRNAs 与肿瘤的临床分期, 总生存期和无病生存期相关, 这些异常表达的 lncRNAs 可能成为胃癌潜在的预后判断指标。

2.3 LncRNA 与胃癌的侵袭与转移

新近研究发现, lncRNA 的异常表达在肿瘤恶性发展过程中起重要作用, 参与了血管生成、细胞增殖、迁移和凋亡^[50]。前期有研究报道, lncRNA SPRY4-IT1 可通过促进 EMT 和抑制 E-钙粘蛋白的表达来促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[51]。新近研究发现, lncRNA MALAT-1 及 lncRNA DANCR 均通过促进 EMT 来促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[52-53]。另有研究发现 lncRNA 00152 及 lncRNA MALAT-1 可通过与 zeste 同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的增强子结合, 从而促进胃癌细胞迁移和侵袭^[54-55]。泛素连接酶(casitas B-lineage lymphoma-c, Cbl-c) 是酪氨酸激酶信号传导的关键调节剂, Wang 等^[56] 研究发现 lncRNA UCA1 通过促进 Cbl-c 介导的 G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein-coupled receptor

kinase 2, GRK2) 泛素化来调节 GRK2 蛋白的稳定性从而增加胃癌细胞的转移能力。目前对于 lncRNA 在胃癌侵袭转移中的作用研究相对较少, 已发现部分 lncRNAs 通过靶向调节相关蛋白的表达来影响胃癌细胞的侵袭转移。

3 MiRNA、LncRNA 与胃癌

近几年相关研究发现, lncRNA 与 miRNA 的相互作用机制在肿瘤的发生发展中起关键作用, lncRNA 与 miRNA 之间相互作用方式有多种, 其中最主要且研究最多的机制为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)。在 miRNA 结合位点的区域中, 一些 lncRNA 与 miRNA 相互竞争, 直接与 mRNA 结合, 从而抑制 miRNA 对 mRNA 的调控作用^[57]。Liu 等^[58] 研究表明, 胃癌患者中 lncRNA HOTAIR 的表达上调可能通过竞争性结合 miR-331-3p, 调控其对表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的抑制, 从而促进胃癌细胞的侵袭。Qi 等^[59] 发现 lncRNA TUSC7 可能作为 ceRNA 抑制 miR-23b 对靶基因的作用, 并可能成为预测胃癌患者总生存期及存活率的预后标志物。Sun 等^[60] 研究发现 lncRNA HOXA11-AS 促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 并作为 miR-1297 的 ceRNA, 拮抗其抑制 EZH2 蛋白翻译的能力。

近年来, 不断有研究报道。miRNA 与 lncRNA 相互作用, 靶向调控相关通路, 从而影响肿瘤的发生发展。有研究发现 lncRNA HOTAIR 与多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 结合抑制 miR-34a 的表达, 靶向控制生长因子-肝细胞生长因子受体通路 [growth factor (HGF)-hepatocyte growth factor receptor (c-Met) and snail pathway, HGF/C-Met/Snail], 从而加快胃癌细胞 EMT 进程并加速肿瘤的侵袭转移^[61]。另有研究报道 lnc-ATB 与 miR-141-3p 相互作用促进胃癌的发展, lnc-ATB/miR-141-3p/TGF- β 2 可作为一个潜在的有价值的胃癌预后分子标志物^[62]。Zhang 等^[63] 研究发现 lncRNA MALAT1 是 miR-202 的直接靶标, MALAT1 抑制 miR-202 的表达后显著降低了胶质瘤相关癌基因同源蛋白 2 (glioma-associated oncogene homologous proteins 2, Gli2) 的表达。该研究阐明了 MALAT1/miR-202/Gli2 的通路调节机制, 这可能成为胃癌新的治疗策略。miRNA 与 lncRNA 的相互作用机制及相关通路的发现, 不仅让我们更清晰地认识肿瘤

的侵袭转移机制, 并可能为我们提供新的潜在的治疗靶点。

4 问题与展望

目前胃癌缺乏敏感性和特异性均较强的肿瘤标志物, 研究出新的胃癌相关标志物可以用于胃癌的早期诊断和预后判断。研究清楚胃癌的侵袭转移机制, 找到有效的治疗靶点有助于胃癌的治疗。大量研究证明非编码 RNA 中 miRNA 及 lncRNA 与胃癌的发生发展和预后有密切的联系。miRNA 及 lncRNA 的异常表达可能成为潜在的胃癌早期诊断和预后判断分子标志物。

随着癌症研究的不断突破, 不同种类的非编码 RNA 之间的相互作用, 特别是 lncRNA 和 miRNA 之间的相互作用也不断被发现。lncRNA 可通过多个转录机制充当 miRNA 的调节剂或效应子, 从而共同调节基因表达并最终影响胃癌的进展。尽管对非编码 RNA 进行了大量研究, 但我们对胃癌中 lncRNA-miRNA 相互作用机制的理解仍然不充分, 需要进一步研究, 如动物实验和 lncRNA 相关 miRNA 的系统分析, 以充分阐明 lncRNA-miRNA 调控网络, 这将有助于开发更好的胃癌诊断和治疗策略。

目前对于 miRNA 及 lncRNA 的种类发现及分子机制的研究非常有限, 只有少部分 miRNA 及 lncRNA 的功能和机制被阐明。我们需要发现更多显著异常表达的非编码 RNAs, 并探究出其在胃癌组织和细胞中的表达意义及调控机制。此外, 许多同种类的 miRNA 及 lncRNA 在不同的肿瘤疾病中均存在异常表达, 需构建兼具高灵敏度及高特异性的诊断模型使胃癌能够被早发现和早治疗。

作者声明: 本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突: 本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the world [J]. *Curr Gastroenterol Rep*,

- 2017, 19 (8):36.
- [2] Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8 (2):207-225.
- [3] 张庆丽, 郑苇, 李泓澜, 等. 健康生活方式指数与男性胃癌关系的前瞻性队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51 (5):386-392.
- [4] Noto JM, Peek RM Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13 (10):e1006573.
- [5] Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (5):1153-1162.
- [6] Luis M, Tavares A, Carvalho LS, et al. Personalizing therapies for gastric cancer: molecular mechanisms and novel targeted therapies [J] *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (38):6383-6397.
- [7] Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer [J]. *Biochem J*, 2017, 474 (24):4219-4251.
- [8] Hao NB, He YF, Li XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (46):81572-81582.
- [9] Takahashi RU, Prieto-vila M, Hironaka A, et al. The role of extracellular vesicle microRNAs in cancer biology [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55 (5):648-656.
- [10] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (3):203-222.
- [11] Wang WT, Chen YQ. Circulating miRNAs in cancer: from detection to therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7 (1):1-9.
- [12] Huang Z, Zhu D, Wu L, et al. Six serum-based miRNAs as potential diagnostic biomarkers for gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26 (2):188-196.
- [13] Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (1):35-47.
- [14] Chang PY, Chen CC, Chang YS, et al. MicroRNA-223 and miRNA-92a in stool and plasma samples act as complementary biomarkers to increase colorectal cancer detection [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (9):10663-10675.
- [15] Azarbarzin S, Feizi MAH, Safaralizadeh R, et al. The value of MiR-383, an intronic MiRNA, as a diagnostic and prognostic biomarker in intestinal-type gastric cancer [J]. *Biochem Genet*, 2017, 55 (3):244-252.
- [16] Zabaglia LM, Bartolomeu NC, Dos Santos MP, et al. Decreased microRNA miR-181c expression associated with gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017, 49 (1):97-101.
- [17] Fassan M, Saraggi D, Balsamo L, et al. Early miR-223 upregulation in gastroesophageal carcinogenesis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2017, 147 (3):301-308.
- [18] Hung PS, Chen CY, Chen WT, et al. miR-376c promotes carcinogenesis and serves as a plasma marker for gastric carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5):e0177346.
- [19] Sierzega M, Kaczor M, Kolodziejczyk P, et al. Evaluation of serum microRNA biomarkers for gastric cancer based on blood and tissue pools profiling: the importance of miR-21 and miR-331 [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117 (2):266-273.
- [20] 高欣欣, 王新. 影响胃癌患者预后的独立危险因素研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(2):123-127.
- [21] Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Low plasma levels of miR-101 are associated with tumor progression in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (63):106538-106550.
- [22] Cao Q, Liu F, Ji K, et al. MicroRNA-381 inhibits the metastasis of gastric cancer by targeting TMEM16A expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36 (1):29-47.
- [23] Wang H, Zhang X, Liu Y, et al. Downregulated miR-31 level associates with poor prognosis of gastric cancer and its restoration suppresses tumor cell malignant phenotypes by inhibiting E2F2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (24):36577-36589.
- [24] Zhang C, Zhang CD, Ma MH, et al. Three-microRNA signature identified by bioinformatics analysis predicts prognosis of gastric cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (11):1206-1215.
- [25] Yu K. The Rs4938723 polymorphism reduces expression of microRNA-34b and increases the risk of recurrence after endoscopic dissection in early gastric cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (3):1235-1246.
- [26] Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis [J]. *Bull Cancer*, 2014, 101 (1):E1-12.
- [27] Wang T, Hou J, Li Z, et al. miR-15a-3p and miR-16-1-3p negatively regulate twist1 to repress gastric cancer cell invasion and metastasis [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (1):122-134.
- [28] Xu C, Li M, Zhang L, et al. MicroRNA-205 suppresses the invasion and epithelial-mesenchymal transition of human gastric cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (6):4767-4773.
- [29] He B, Xiao YF, Tang B, et al. hTERT mediates gastric cancer metastasis partially through the indirect targeting of ITGB1 by microRNA-29a [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21955.
- [30] Zhang XB, Song L, Wen HJ, et al. Upregulation of microRNA-31 targeting integrin Alpha 5 suppresses tumor cell invasion and metastasis by indirectly regulating PI3k/Akt pathway in human gastric cancer SGC7901 cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (6):8317-8325.
- [31] Zhou P, Jiang N, Zhang GX, et al. MiR-203 inhibits tumor invasion and metastasis in gastric cancer by ATM [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48 (8):696-703.
- [32] Chang S, He S, Qiu G, et al. MicroRNA-125b promotes invasion and metastasis of gastric cancer by targeting STARD13 and NEU1 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):12141-12151.
- [33] Liu X, Ge X, Zhang Z, et al. MicroRNA-940 promotes tumor cell invasion and metastasis by downregulating ZNF24 in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (28):25418-25428.
- [34] Xie J, Tan ZH, Tang X, et al. MiR-374b-5p suppresses RECK expression and promotes gastric cancer cell invasion and metastasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (46):17439-17447.
- [35] Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and

- adaptive immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 26 : 140-146.
- [36] Sigova AA, Mullen AC, Molinie B, et al. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (8) : 2876-2881.
- [37] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification [J]. *Trends Genet*, 2015, 31 (5) : 239-251.
- [38] Renganathan A, Felley-Bosco E. Long non-coding RNAs in cancer and therapeutic potential [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008 : 199-222.
- [39] Gu Y, Chen T, Li G, et al. LncRNAs : emerging biomarkers in gastric cancer [J]. *Future Oncology*, 2015, 11 (17) : 2427-2441.
- [40] Zhang K, Shi H, Xi H, et al. Genome-Wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer [J]. *Theranostics*, 2017, 7 (1) : 213-227.
- [41] Yang T, Zeng H, Chen W, et al. Helicobacter pylori infection, H19 and LINC 00152 expression in serum and risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 44 : 147-153.
- [42] Xia H, Chen Q, Chen Y, et al. The lncRNA MALAT1 is a novel biomarker for gastric cancer metastasis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (35) : 56209-56218.
- [43] Ke D, Li H, Zhang Y, et al. The combination of circulating long noncoding RNAs Ak001058, INHBA-AS1, MIR4435-2HG, and CEBPA-AS1 fragments in plasma serve as diagnostic markers for gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (13) : 21516- 21525.
- [44] Wu SW, Hao YP, Qiu JH, et al. High expression of long non-coding RNA CCAT2 indicates poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation and invasion [J]. *Minerva Med*, 2017, 108 (4) : 317-323.
- [45] Liu JN, Shangguan YM. Long non-coding RNA CARLo-5 upregulation associates with poor prognosis in patients suffering gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (3) : 530-534.
- [46] Fu JW, Kong Y, Sun X. Long noncoding RNA NEAT1 is an unfavorable prognostic factor and regulates migration and invasion in gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142 (7) : 1571-1579.
- [47] Zou JH, Li CY, Bao J, et al. High expression of long noncoding RNA Sox2ot is associated with the aggressive progression and poor outcome of gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (21) : 4482- 4486.
- [48] Zhou B, Jing XY, Wu JQ, et al. Down-regulation of long non-coding RNA LET is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (12) : 8893-8898.
- [49] Yu Y, Li L, Zheng Z, et al. Long non-coding RNA lnc00261 suppresses gastric cancer progression via promoting Slug degradation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (5) : 955-967.
- [50] Bach DH, Lee SK. Long noncoding RNAs in cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 419 : 152-166.
- [51] Xie M, Nie F, Sun M, et al. Decreased long noncoding RNA SPRY4-IT1 contributing to gastric cancer cell metastasis partly via affecting epithelial - mesenchymal transition [J]. *J Transl Med*, 2015, 13 (1) : 250.
- [52] Chen D, Liu L, Wang K, et al. The role of MALAT-1 in the invasion and metastasis of gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52 (6-7) : 790-796.
- [53] Pan L, Liang W, Gu J, et al. Long noncoding RNA DANCR is activated by SALL4 and promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (2) : 1915-1930.
- [54] Chen WM, Huang MD, Sun DP, et al. Long intergenic non-coding RNA 00152 promotes tumor cell cycle progression by binding to EZH2 and repressing p15 and p21 in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (9) : 9773-9787.
- [55] Qi Y, Ooi HS, Wu J, et al. MALAT1 long ncRNA promotes gastric cancer metastasis by suppressing PCDH10 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (11) : 12693-12703.
- [56] Wang ZQ, He CY, Hu L, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes tumour metastasis by inducing GRK2 degradation in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 408 : 10-21.
- [57] Deng K, Wang H, Guo X, et al. The cross talk between long, non-coding RNAs and microRNAs in gastric cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48 (2) : 111-116.
- [58] Liu XH, Sun M, Nie FQ, et al. LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13 (1) : 92.
- [59] Qi P, Xu MD, Shen XH, et al. Reciprocal repression between TUSC7 and miR-23b in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137 (6) : 1269-1278.
- [60] Sun M, Nie F, Wang Y, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (21) : 6299-6310.
- [61] Liu YW, Sun M, Xia R, et al. LncHOTAIR epigenetically silences miR-34a by binding to PRC2 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in human gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(7) : e1802.
- [62] Lei K, Liang X, Gao Y, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGFβ2 feedback loop [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484 (3) : 514-521.
- [63] Zhang Y, Chen Z, Li MJ, et al. Long non-coding RNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 regulates the expression of Gli2 by miR-202 to strengthen gastric cancer progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85 : 264-271.