

• 综述 •

LncRNA 在胃癌中的作用及机制研究进展*

刘玲, 钟慧钰 综述, 陆小军[△] 审校
610041 成都, 四川大学华西医院 实验医学科

[摘要] 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 进展期胃癌的侵袭转移是其预后效果不好、长期存活率极低的重要原因。胃癌是由环境、遗传等多因素引起的复杂疾病, 基因突变、表观遗传学改变以及细胞信号通路的异常调控等都与胃癌的发生发展有关。目前大量研究表明, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的异常表达在胃癌的发生以及侵袭转移过程中起着重要作用。本文对 lncRNA 在胃癌侵袭转移中的机制、应用及目前研究进展进行了综述, 希望为寻找新的胃癌预后监测及靶向治疗的分子标志物提供理论基础。

[关键词] 胃癌; 长链非编码 RNA; 分子标志物; 侵袭转移

[中图分类号] R735.2; R730.231 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.07.012

引文格式: Liu L, Zhong HY, Lu XJ. Advances in the role and mechanism of lncRNA in gastric cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(7): 612-618. [刘玲, 钟慧钰, 陆小军. LncRNA 在胃癌中的作用及机制研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(7): 612-618.]

Advances in the Role and Mechanism of LncRNA in Gastric Cancer

Liu Ling, Zhong Huiyu, Lu Xiaojun

Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Lu Xiaojun, E-mail: luxiaojun1972@163.com

This study was supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (NO. 81672096) and by grants from Science & Technology Department of Sichuan Province (NO. 2017FZ0065).

[Abstract] Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Invasion and metastasis of advanced gastric cancer is an important reason for its poor prognosis and very low long-term survival rate. Gastric cancer is a complex disease caused by many factors such as environment and genetics. Gene mutations, epigenetic changes and the abnormal regulation of cell signaling pathways is related to the development of gastric cancer. At present, a large number of studies have shown that abnormal expression of long non-coding RNA (lncRNA) plays an important role in the occurrence of gastric cancer and its invasion and metastasis. The mechanism, application and current research progress of lncRNA in the invasion and metastasis of gastric cancer are reviewed, which may provide a theoretical basis for finding new molecular markers for prognostic monitoring and targeted treatment of gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; LncRNA; Molecular marker; Invasion and metastasis

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 目前发病率在世界范围内位居癌症的第 5 位, 也是癌症所致死亡的第 3 大原因^[1]。据统计, 2018 年全球胃癌新增病例超过 100 万例, 因胃癌造成死亡约有 78.3 万

例。全世界约 50% 的胃癌患者分布在东亚, 而中国的胃癌发病率约为美国的 6 倍, 每 10 万人中有 46.5 个胃癌患者, 造成了巨大的经济以及公共卫生负担^[2]。目前针对胃癌的治疗方法仍以手术切除为主, 辅助性化疗及淋巴结清扫有助于改善胃癌患者的预后, 但仍有超过半数的患者会发生局部复发或伴有远处转移^[3]。随着肿瘤生物学研究的不断深入以及分子生物学技术水平的提高, 胃癌发生

[收稿日期] 2019-12-04 [修回日期] 2020-05-09

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81672096); 四川省科技厅重点项目 (编号: 2017FZ0065)

[通讯作者] [△] 陆小军, E-mail: luxiaojun1972@163.com

发展的分子机制也不断得到阐释^[4],运用分子生物学技术探索与胃癌相关的分子标志物及其作用机制对于改善患者结局至关重要^[5]。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是近年来肿瘤发生发展的分子机制中的研究热点,已有研究提出 ncRNA 可影响致癌基因或抑癌基因等相关基因的正常表达,有望成为肿瘤药物开发的潜在靶点或者早期诊断的分子标志物^[6-7]。目前 ncRNA 中,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在胃癌中的研究较为广泛。现就 lncRNA 在胃癌中的作用及机制研究进展进行综述。

1 LncRNA 概述

LncRNA 即长链非编码 RNA,国际上普遍认为 lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 转录本,不具有蛋白编码能力,与编码蛋白质的 mRNA 相比,lncRNA 常存在于细胞核,且具有一定组织特异性以及较差的种间序列保守性^[8]。研究表明,lncRNA 虽不参与蛋白质的表达,但在转录及转录后水平参与了基因表达的调控,以 RNA 形式在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞周期等多种生物学过程以及基因组印记、染色质修饰、转录干扰、蛋白质活化等多种细胞活动过程中发挥重要作用^[9-10]。已有较多研究提示 lncRNA 可以作为致癌或抑癌因子参与肿瘤的发生发展,通过对比不同肿瘤细胞和正常细胞的 lncRNA 表达谱发现,多种 lncRNA 在肝癌、肺癌等肿瘤细胞中存在差异表达,有望成为新型的肿瘤分子标志物和治疗靶点,应用于肿瘤的诊断、治疗和预后监测^[11-13]。

2 LncRNA 在胃癌中的作用及调控机制

LncRNA 在胃癌中的作用及其调控机制是十分复杂的,可能直接作用于 mRNA 分子影响胃癌的发生发展,也可能直接作用于上游或下游的靶基因、抑制或促进相关基因的表达,或通过信号通路间接作用于靶基因。因不同的 lncRNA 调控的下游因子不同,可能参与到多种癌症相关的信号通路中,可能影响胃癌的发生、增殖、侵袭、转移及患者预后等各个方面,现分述如下。

2.1 LncRNA 对胃癌易感性的影响

随着近年来对 lncRNA 的研究逐渐深入,越来越多的研究提示 lncRNA 与胃癌的易感性有关联。HOTAIR 是一种重要的 lncRNA,作为目前研究较多的代表性 lncRNA 之一,已有研究表明 HOTAIR 参与

包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的发生发展。有研究通过检测 HOTAIR 基因内多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点并分析其与胃癌易感性是否相关,发现 rs920778 位点的 T 等位基因的患者组织样本及胃癌细胞系中 HOTAIR 表达水平较高,可能与中国人胃癌易感性显著相关^[14]。Guo 等^[15]在中国北方人群中进行病例对照研究,检测胃癌患者及正常对照者 HOTAIR 上多个 SNP 的基因型以及 HOTAIR 基因的表达情况,发现 HOTAIR 基因内的 rs12826786 位点的 T 等位基因会增加胃贲门腺癌的发生风险。此外,其他 lncRNA 与胃癌易感性的关系也可见相关报道。Li 等^[16]通过对 853 例胃癌患者及 954 例健康对照者的 lncRNA GAS5 启动子区 SNP rs145204276 进行基因分型,发现其等位基因型与胃癌的易感性及淋巴结转移、远处转移相关,并可能通过调控 GAS5 的表达发挥作用。近来也有研究表明位于 lncRNA 序列中的 SNP rs4784659 T、rs579501 C 和 rs1859168 A 等位基因可能降低胃癌的患病风险^[17]。Yang 等^[18]首次研究了幽门螺旋杆菌联合血清中 lncRNA 的表达对胃癌风险的影响,发现血清中 H19 和 LINC00152 的高表达与胃癌风险的增加之间存在显著的相关性,而幽门螺旋杆菌感染状况可作为胃癌的诊断指标。

2.2 LncRNA 对胃癌的侵袭转移的影响

已有大量研究证实 lncRNA 在胃癌的侵袭转移中起到重要作用。作为 lncRNA 中的明星分子——MALAT-1,其在胃癌肿瘤细胞的侵袭转移中的作用已有部分报道。Chen 等^[19]通过体外实验发现,高侵袭转移胃癌细胞系 SGC7901M 中的 MALAT-1 水平明显高于低侵袭转移胃癌细胞系 SGC7901NM,并验证了 MALAT-1 可通过促进上皮-间充质转化及抑制 E-cadherin 的表达从而促进胃癌细胞的侵袭和转移。另有研究通过功能试验证实 MALAT-1 可靶向结合 EZH2,进一步降低肿瘤抑制因子 PCDH10 的表达,从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[20]。此外研究较多的 lncRNA DANCR 也被发现参与了胃癌的侵袭转移。Pan 等^[21]检测并分析了 DANCR 在胃癌患者肿瘤组织和血浆中的表达,结果显示胃癌患者肿瘤组织及血浆中的 DANCR 水平均显著高于对照,临床病理特征的分层分析显示 DANCR 的表达水平与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移和侵袭深度显著相关,同时细胞试验的结果证实了 DANCR 可促进上皮-间充质转化,进而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。

多数文献报道提出 lncRNA 在胃癌的侵袭转移中起到促进作用。已有数篇报道对 lncRNA *TP73-ASI* 在胃癌侵袭转移中的作用机制进行阐述, Ding 等^[22]发现 lncRNA *TP73-ASI* 可通过调控 miR-194-5p/SDAD1 轴, 加速胃癌的侵袭。此外还有研究检测到 *TP73-ASI* 在胃癌组织中表达水平升高, 进一步通过细胞试验发现 *TP73-ASI* 可通过调控 WNT/ β -连环蛋白信号通路, 促进胃癌细胞的增殖和侵袭^[23]。有报道称, lncRNA *GACAT3* 在胃癌中上调, 可能作为促进胃癌进展的癌基因发挥作用, 进一步通过功能试验证明 miRNA-497 可直接与 *GACAT3* 结合并下调其表达水平, 进而作用于胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移; 该研究提出 miRNA-497 及 *GACAT3* 可能成为未来胃癌治疗的靶点^[24]。另有报道称, lncRNA *SNHG16* 在胃癌组织中高表达, 体外抑制 *SNHG16* 的表达可抑制胃癌细胞的增殖, 减弱胃癌细胞的侵袭和迁移, 增强凋亡, *SNHG16* 可能成为胃癌临床治疗的新靶点^[25]。Guo 等^[26]研究发现 lncRNA *OR3A4* 的高表达与胃癌淋巴结转移、浸润深度和远处转移显著相关, 异常的 *OR3A4* 水平可能调节其上下游靶点 *MACC1*、*GNB2L1*、*PDLIM* 和 *2NTN4* 基因的表达, 进而影响胃癌细胞的生物学功能。另一项在胃癌细胞系中的研究发现 lncRNA *UCA1* 可促进胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移, 其促进作用是由转 TGF β 1 介导的^[27]。Ning 等^[28]研究发现, lncRNA *SNHG20* 在胃癌组织中的表达明显高于邻近正常组织, 功能试验结果表明 *SNHG20* 通过作用于 miR-495-3p, 抑制后者对 *ZFX* 表达的下调作用, 从而促进胃癌细胞增殖和侵袭, *SNHG20*/miR-495-3p/*ZFX* 轴可能成为有价值的胃癌治疗靶点。Liu 等^[29]研究发现胃癌组织中 lncRNA *GIHCG* 的表达水平明显上调, 体外试验发现 *GIHCG* 可促进胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移, 并提出其作用可能通过 *GIHCG*/miR-1281/*TLE1* 轴实现。Zhang 等^[30]在胃癌组织中检测 lncRNA *UFC1* 表达水平, 发现胃癌中 *UFC1* 升高, 且与患者较差的预后相关, 进一步体外试验发现 *UFC1* 可通过调节 miR-498/*Lin28b* 轴, 促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

目前亦有研究表明部分 lncRNA 可抑制胃癌细胞的侵袭转移。有研究发现 linc00261 在胃癌组织中的表达水平显著下调, 分析显示 linc00261 的表达水平与胃癌肿瘤进展、临床分期以及预后显著相关^[31]。*FENDRR* 是研究较多的一种 lncRNA, 有研究显示 *FENDRR* 可通过下调纤维连接蛋白 1 和

MMP2/*MMP9* 的表达, 从而抑制胃癌细胞的侵袭和迁移, 且 *FENDRR* 的低表达与胃癌的预后不良有关^[32]。Lu 等^[33]研究发现, lncRNA *HOTAIRM1* 可抑制胃癌细胞株的增殖和迁移, 诱导其凋亡, 而 miR-17-5p 在胃癌细胞株中起相反的作用, 进一步试验显示 *HOTAIRM1* 可通过调节 miR-17-5p/*PTEN* 轴调控胃癌的进展, 还可通过抑制 *PI3K*/*AKT* 通路, 延缓体内肿瘤的生长。Xu 等^[34]的研究提出 lncRNA *DGCR5* 可抑制胃癌的发生进展; 体外实验表明, *DGCR5* 可作为 miR-23b 的竞争性内源性 RNA, 抑制 miR-23b 和增殖抗原 Ki-67 的表达, 进一步调控 miR-23b 靶点 *PTEN* 和 *BTG1* 基因的表达水平, 抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 促进细胞凋亡。此外还有研究发现 lncRNA *ADAMTS9-AS2* 在胃癌组织及细胞中显著下调, 其可能通过激活 *PI3K*/*Akt* 通路, 进而抑制胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移, 并诱导细胞凋亡^[35]。Zhou 等^[36]研究发现 lncRNA *CASC2* 的表达在胃癌组织样本中明显降低, 且与 TNM 分期、血管浸润、转移及胃癌患者的总生存相关, 进一步实验阐明了 *CASC2* 的过表达可能通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 和 c-Jun N-末端激酶/丝裂原激活蛋白激酶信号通路抑制胃癌细胞增殖。新近研究发现, 胃癌组织中 lncRNA *LINC-01314* 表达下调, *LINC01314* 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路作用于 *KLK4*, 抑制胃癌细胞迁移、侵袭和血管再生; 体内实验表明过表达 *LINC01314* 或沉默 *KLK4* 后, 移植瘤的肿瘤重量和微血管密度降低, 肿瘤血管新生受到抑制^[37]。Zhou 等^[38]的研究通过细胞实验及以体内实验发现在感染幽门螺旋杆菌后, lncRNA-*AF147447* 的表达降低, 其可在幽门螺旋杆菌诱导的胃癌发生发展过程中起到抑癌作用, 进一步实验发现, 与幽门螺旋杆菌感染相关的 lncRNA *AF147447* 可通过靶向作用 *MUC2* 和上调 miR-34c 抑制胃癌的增殖和侵袭。

2.3 lncRNA 对胃癌化疗效果的影响

顺铂 [cisplatin (cis-diammine-dichloro-platinum II, DDP)] 作为胃癌化疗的一线药物, 产生耐药性是其使用范围局限性的重要原因。目前已有研究发现, lncRNA 可作为重要调控分子影响胃癌化疗中细胞耐药性的产生, 部分文献已阐明相关的调控机制。多数相关研究表明 lncRNA 在胃癌细胞对 DDP 产生耐药性过程中起到促进作用。Xin 等^[39]研究发现 METase 可调控 lncRNA *HULC* 和 FoxM1 蛋白的表达水平, METase / lncRNA *HULC*/FoxM1 通路可在体

外调节胃癌细胞自噬介导的 DDP 耐药,进一步体内试验发现下调 *lncRNA HULC* 可降低肿瘤体积、抑制胃癌细胞自噬,研究结果表明 *lncRNA HULC* 参与了胃癌细胞自噬,进而影响胃癌细胞对 DDP 的耐药性。此外,有研究发现 *lncRNA FAM84B-AS* 可通过抑制细胞凋亡信号通路,进而促进胃癌细胞增殖及对铂类药物的耐药^[40]。Zeng 等^[41]通过细胞实验证实 *lncRNA XLOC_006753* 可作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进胃癌细胞多耐药的发生。Zhang 等^[42]研究提出 *lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5* 调控轴可促进胃癌细胞对 DDP 的耐药性产生,*lncRNA MALAT1* 通过结合 *miR-30e*、调控 *ATG5* 表达参与胃癌细胞自噬,沉默 *MALAT1* 可抑制化学诱导的胃癌细胞自噬,增强胃癌细胞对 DDP 的敏感性。

在 *lncRNA* 参与其他胃癌化疗药物耐药性产生方面,Zhang 等^[43]研究发现 *lncRNA NEAT1* 在胃癌组织和细胞中表达上调,特别是在耐阿霉素细胞中,沉默 *NEAT1* 后 SGC7901 细胞的增殖和侵袭能力明显受抑制,结果表明 *lncRNA NEAT1* 的沉默可抑制胃癌的恶性生物学行为,同时增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性。

2.4 *lncRNA* 在胃癌诊断及预后监测中的作用

在探索 *lncRNA* 作为胃癌的分子标志物方面,亦有较多研究关注到 *lncRNA* 在胃癌的诊断和预后监测中的作用。如针对前文中多篇报道提到与胃癌侵袭转移相关的 *lncRNA TP73-AS1*,Zhang 等^[44]的研究数据显示其在胃癌组织和细胞中表达增高,且 *TP73-AS1* 的高表达与胃癌的不良预后相关,功能试验表明 *TP73-AS1* 可通过调控 Bcl-2/caspase-3 通路影响胃癌细胞生长和集落形成能力,并促进细胞凋亡,并可在体内促进异种移植体的生长,有潜力成为胃癌诊断及预后的分子标志物。此外 Peng 等^[45]也发现 *TP73-AS1* 在胃癌组织中高表达,并与患者不良预后显著相关,在体外试验中沉默 *TP73-AS1* 后发现胃癌细胞增殖受到抑制,且细胞对 DDP 的化疗反应增强,*TP73-AS1* 可能成为一种新的治疗靶点及预测胃癌临床预后的 *lncRNA*。

此外,多种 *lncRNA* 被发现在胃癌肿瘤组织中存在差异表达,并具有一定的诊断效能。Zhang 等^[46]研究发现,*lncRNA SNHG17* 在胃癌组织和细胞中表达上调,其高表达与胃癌侵袭深度增加、淋巴转移及更高的 TNM 分期显著相关,*SNHG17* 可作为胃癌的早期诊断标志物 and 治疗的潜在靶点。另一研究

通过细胞试验表明 *lncRNA MDC1-AS* 可抑制胃癌的细胞增殖及迁移,且其作用是依赖于 *MDC1* 的存在,故 *MDC1-AS* 被认为是临床诊断和治疗胃癌的潜在分子标志物^[47]。Lin 等^[48]对 5 例健康个体和 10 例 I 期胃癌患者的血浆以及从 4 例人胃上皮细胞和 4 例原发性胃癌细胞中提取的外泌体进行 RNA 表达谱检测,发现 *lncUEGCI* 在胃癌患者血浆及胃癌细胞分离的外泌体中显著上调,进一步分析发现外泌体 *lncUEGCI* 来自健康个体或来自癌前慢性萎缩性胃炎的早期胃癌患者诊断的 AUC 值分别为 0.876 和 0.841,极有潜力成为诊断早期胃癌的高敏感性、稳定性及非侵入性的分子标志物。

另有大量研究发现 *lncRNA* 与胃癌患者临床预后相关,其相应的机制也已得到验证。Zhou 等^[49]对 93 例胃癌患者肿瘤组织及配对癌旁组织中 *lncRNA LET* 的表达水平进行了检测,结果显示 *lncRNA LET* 在肿瘤组织中低表达,生存分析结果表明 *lncRNA LET* 低表达的患者其总体生存率低于高表达者,进一步通过单因素和多因素分析得出 *lncRNA LET* 低表达是胃癌患者预后不良的独立危险因素。Wu 等^[50]对 208 例胃癌组织及配对正常组织中的检测结果显示 *lncRNA CCAT2* 在胃癌组织中表达水平显著升高,进一步实验发现 *CCAT2* 可促进胃癌细胞的增殖和侵袭,且其高表达提示胃癌预后不良,可能作为胃癌预后的潜在预测因子。另有研究发现 *SPRY4-IT1* 是一种在胃癌组织及胃癌细胞系中高表达的 *lncRNA*,多因素分析表明其可作为胃癌患者总生存期及无病生存期的独立预后因子^[51]。Zhang 等^[52]研究发现 *lncRNA FLJ22763* 与 *ACLY* 的表达水平呈负相关,*FLJ22763* 可调控 *ACLY* 的 RNA 和蛋白水平,其异常表达可显著抑制胃癌细胞的恶性行为及异种移植瘤的生长,研究者由此提出 *FLJ22763* 的表达下调可能是胃癌患者预后的一个独立危险因素。Zou 等^[53]通过对比 155 例胃癌组织及配对癌旁组织中 *lncRNA Sox2ot* 的表达水平,发现癌组织中 *Sox2ot* 表达明显高于癌旁组织,且 *Sox2ot* 高表达的患者总生存期和无病生存期明显缩短。Huang 等^[54]研究发现,与相邻正常组织比较,胃癌组织中的 *lncRNA AK023391* 表达显著上调,此外其表达水平与胃癌患者生存率显著相关,进一步机制研究发现 *AK023391* 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路发挥作用,*AK023391* 可能成为胃癌患者生存和预后的潜在生物标志物。Saito 等^[55]研究发现 *lncRNA-ATB* 在上皮间质转换中,可通过 TGFb/miR-200s/ZEB 轴促进

胃癌侵袭和转移,且研究中多因素分析提示 *lncRNA-ATB* 是胃癌的独立预后因素,故 *lncRNA-ATB* 可能成为胃癌患者预后不良的一种新型生物标志物。

3 总结及展望

目前胃癌的治疗仍以手术辅以放化疗为主,虽然手术能切除原发灶,但很难达到根治,胃癌患者术后出现复发及远处转移是其长期生存率低的主要原因。所以研究胃癌侵袭转移的分子机制,找到新的预后标志物以及治疗靶点有助于胃癌的治疗及预后监测。已有大量研究表明 ncRNA 中的 lncRNA 与胃癌的发生发展有密切联系。多种 lncRNA 在胃癌组织或胃癌患者血浆中存在差异表达,其表达水平也与胃癌临床病理特征相关,可能作为胃癌早期诊断及进展、预后监测的分子标志物。对胃癌中差异表达的 lncRNA 进行研究,可探索出新的胃癌相关分子标志物。

另一方面,目前对于 lncRNA 的研究仍在不断探索中,很多 lncRNA 尚未发现或命名,也有部分已发现的 lncRNA 被证实具有编码功能,同时关于 lncRNA 在包括胃癌在内的恶性肿瘤的发生发展中作用的分子机制研究有限,只有少部分的功能及作用机制被阐明。在胃癌侵袭转移的分子标志物方面,目前需要探索更多具有显著差异表达的 ncRNAs,并研究其调控胃癌细胞生物学活动的机制。此外,许多同种类的 lncRNA 在不同的肿瘤中均存在异常表达,未来需构建兼具高特异性及高灵敏度的诊断模型,协助胃癌的早期诊断及早期疗效、预后判断。

作者声明:本文全部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;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

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的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[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.

[2] Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-94based emerging trends in molecular biology of gastric cancer [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(2): 207-225.

[3] Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 56(7): 599-605.

[4] Li L, Geng YY, Feng R, et al. The human RNA surveillance factor UPF1 modulates gastric cancer progression by targeting long non-coding RNA MALAT1 [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42 (6): 2194-2206.

[5] Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2015, 149 (5): 1153-1162.

[6] Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer [J]. Biochem J, 2017, 474 (24): 4219-4251.

[7] Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 26: 140-146.

[8] 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.

[9] Sigova AA, Mullen AC, Molinier 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.

[10] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification [J]. Trends Genet, 2015, 31(5): 239-251.

[11] Court F, Baniol M, Hagege H, et al. Long-range chromatin interactions at the mouse Ig2/H19 locus reveal a novel paternally expressed long non-coding RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39 (14): 5893-5906.

[12] Xu C, Yang MH, Tian J, et al. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis [J]. Int J Oncol, 2011, 39(1): 169-175.

[13] 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.

[14] Pan WT, Liu LS, Wei JY, et al. Functional lncRNA HOTAIR genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility [J]. Mol Carcinog, 2016, 55(1): 90-96.

[15] Guo W, Dong ZM, Bai YL, et al. Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China [J]. Tumour Biol, 2015, 36 (4): 2845-2854.

[16] Li QJ, Gang M, Sun SH, et al. Polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 is functionally associated with the risk of gastric cancer [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, 42(5): 478-482.

[17] Duan FJ, Jiang JC, Song CH, et al. Functional long non-coding RNAs associated with gastric cancer susceptibility and evaluation

- of the epidemiological efficacy in a central Chinese population [J]. *Gene*, 2018, 646 :227-233.
- [18] Yang T, Zeng HM, Chen WQ, *et al.* Helicobacter pylori infection, H19 and LINC00152 expression in serum and risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 44 :147-153.
- [19] Chen D, Liu LL, 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.
- [20] 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.
- [21] Pan L, Liang W, Gu JM, *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.
- [22] Ding Z, Lan HT, Xu R, *et al.* LncRNA TP73-AS1 accelerates tumor progression in gastric cancer through regulating miR-194-5p/SDAD1 axis [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12) :1993-1999.
- [23] Wang YF, Xiao S, Wang BY, *et al.* Knockdown of lncRNA TP73AS1 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion via the WNT/ β catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3) :3248-3254.
- [24] Feng L, Zhu YG, Zhang YX, *et al.* LncRNA GACAT3 promotes gastric cancer progression by negatively regulating miR-497 expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97 :136-142.
- [25] Lian DB, Amin BH, Du DX, *et al.* Enhanced expression of the long non-coding RNA SNHG16 contributes to gastric cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(1) :151-160.
- [26] Guo XB, Yang ZG, Zhi QM, *et al.* Long noncoding RNA OR3A4 promotes metastasis and tumorigenicity in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21) :30276-30294.
- [27] Zuo ZH, Gong Y, Chen XH, *et al.* TGF β 1-Induced lncRNA UCA1 upregulation promotes gastric cancer invasion and migration [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(2) :159-167.
- [28] Ning C, Jun L, Xia H, *et al.* LncRNA SNHG20 contributes to cell proliferation and invasion by upregulating ZFX expression sponging miR-495-3p in gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3) :3114-3123.
- [29] Liu GZ, Jiang ZP, Qiao ML, *et al.* Lnc-GIHCG promotes cell proliferation and migration in gastric cancer through miR-1281 adsorption [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(6) :e711.
- [30] Zhang X, Liang W, Liu JB, *et al.* Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2018, 37(1) :134.
- [31] Yu YC, Li LJ, Zheng ZQ, *et al.* Long non-coding RNA linc00261 suppresses gastric cancer progression via promoting Slug degradation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5) :955-967.
- [32] Xu TP, Huang MD, Xia R, *et al.* Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7 :63.
- [33] Lu RQ, Zhao G, Yang YL, *et al.* Long noncoding RNA HO-TAIRM1 inhibits cell progression by regulating miR-17-5p/PTEN axis in gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4) :4952-4965.
- [34] Xu Y, Zhang GH, Chen Z, *et al.* Long noncoding RNA DGCR5 suppresses gastric cancer progression by acting as a competing endogenous RNA of PTEN and BTG1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7) :11999-12010.
- [35] Cao BL, Liu CX, Yang GF, *et al.* Down-regulation of lncRNA ADAMTS9-AS2 contributes to gastric cancer development via activation of PI3K/Akt pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107 :185-193.
- [36] Zhou JF, Huang HY, Tong SJ, *et al.* Overexpression of long non-coding RNA cancer susceptibility 2 inhibits cell invasion and angiogenesis in gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4) :5235-5240.
- [37] Tang L, Wen JB, Wen P, *et al.* Long non-coding RNA LINC01314 represses cell migration, invasion, and angiogenesis in gastric cancer via the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating KLK4 [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19 :94.
- [38] Zhou XY, Chen H, Zhu L, *et al.* Helicobacter pylori infection related long noncoding RNA (lncRNA) AF147447 inhibits gastric cancer proliferation and invasion by targeting MUC2 and up-regulating miR-34c [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50) :82770-82782.
- [39] Xin L, Zhou Q, Yuan YW, *et al.* METase/lncRNA HULC/FoxM1 reduced cisplatin resistance in gastric cancer by suppressing autophagy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10) :2507-2517.
- [40] Zhang YQ, Li Q, Yu ST, *et al.* Long non-coding RNA FAM84B-AS promotes resistance of gastric cancer to platinum drugs through inhibition of FAM84B expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(3) :753-762.
- [41] Zeng LS, Liao QX, Zou ZW, *et al.* Long non-coding RNA XLOC_006753 promotes the development of multidrug resistance in gastric cancer cells through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3) :1221-1236.
- [42] Zhang YF, Li CS, Zhou Y, *et al.* Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer [J]. *Life Sci*, 2020, 244 :117280.
- [43] Zhang JL, Zhao BH, Chen XX, *et al.* Silence of long noncoding RNA NEAT1 inhibits malignant biological behaviors and chemotherapy resistance in gastric cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1) :109-113.
- [44] Zhang W, Zhai YJ, Wang WB, *et al.* Enhanced expression of lncRNA TP73-AS1 predicts unfavorable prognosis for gastric cancer and promotes cell migration and invasion by induction of EMT [J]. *Gene*, 2018, 678 :377-383.
- [45] Peng JJ. si-TP73-AS1 suppressed proliferation and increased the chemotherapeutic response of GC cells to cisplatin [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3) :3706-3714.
- [46] Zhang GH, Xu Y, Wang SJ, *et al.* LncRNA SNHG17 promotes

- gastric cancer progression by epigenetically silencing of p15 and p57 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):5163-5174.
- [47] Qin Y, Zhuang ST, Wen JF, *et al.* Long non-coding RNA MDC1-AS inhibits human gastric cancer cell proliferation and metastasis through an MDC1-dependent mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):191-197.
- [48] Lin LY, Yang L, Zeng Q, *et al.* Tumor-originated exosomal lncUEG1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):84.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Peng W, Wu GQ, Fan H, *et al.* Long noncoding RNA SPRY4-IT1 predicts poor patient prognosis and promotes tumorigenesis in gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9):6751-6758.
- [52] Zhang G, Wang QY, Lu JF, *et al.* Long non-coding RNA FLJ22763 is involved in the progression and prognosis of gastric cancer [J]. *Gene*, 2019, 693:84-91.
- [53] 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.
- [54] Huang YX, Zhang J, Hou LD, *et al.* LncRNA AK023391 promotes tumorigenesis and invasion of gastric cancer through activation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Exp Clin Oncol Res*, 2017, 36(1):194.
- [55] Saito T, Kurashige JJ, Nambara S, *et al.* A long non-coding RNA activated by transforming growth factor- β is an independent prognostic marker of gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(S3):S915-S922.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于假冒《肿瘤预防与治疗》编辑的声明

近期发现有人或机构通过电子邮件或微信假冒《肿瘤预防与治疗》的责任编辑, 散布虚假信息。对此, 本刊特此声明:

- 1) 本刊仅通过①在线采编系统; ②官方邮箱 zlyfyzl@163.com 接收稿件并通知版面费缴纳等事宜。
- 2) 本刊不会向作者收取除版面费之外的任何费用。
- 3) 一切疑问均以《肿瘤预防与治疗》编辑部官方电话 028 - 85420233 解释为准。

请广大作者注意甄别, 谨防假冒。

《肿瘤预防与治疗》

网站: www.zlyfyzl.cn

邮箱: zlyfyzl@163.com

电话: 028 - 85420233

本刊编辑部