

长链非编码 RNA BC015134 及其下游靶基因 在胃癌中的表达及临床意义*

孙颖¹ 郑雄¹ 顾玮¹ 胡梅洁¹ 王吉¹

[摘要] 目的:探讨长链非编码 RNA BC015134 及其下游靶基因在胃癌中的表达及临床意义。方法:回顾性选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院接受胃癌根治术治疗的 50 例患者的癌组织和癌旁组织作为研究对象。RT-PCR 检测 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织和癌旁组织中的表达,评价其特异性,分析 BC015134 和 MMP11 表达与胃癌临床病理特征的关系,Spearman 分析 BC015134 和 MMP11 的相关性,采用 ROC 曲线分析 BC015134 和 MMP11 在胃癌中的诊断价值。结果:检测 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织中的表达程度,采用 RT-PCR 方法特异性较高,熔解曲线单峰特异;胃癌组织中 BC015134 的相对表达明显低于癌旁组织($P < 0.001$),MMP11 的相对表达显著高于癌旁组织($P < 0.001$);BC015134 和 MMP11 的表达水平与 TNM 分期、分化程度、肿瘤浸润程度、远处转移和淋巴转移密切相关($P < 0.05$),而与年龄、性别和肿瘤大小无相关性($P > 0.05$);BC015134 的表达水平和 MMP11 的表达呈负相关($r = -0.367, P < 0.05$);胃癌组织中 BC015134 水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.801(95% CI 0.721~0.890, $P < 0.001$),胃癌组织中 MMP11 水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.713(95% CI 0.613~0.821, $P < 0.001$),胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 联合诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.868(95% CI 0.798~0.934, $P < 0.001$),胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 联合诊断胃癌的 ROC 曲线下面积明显优于 BC015134 和 MMP11 单独诊断,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论:BC015134 在胃癌组织中的表达降低,并与其下游靶基因 MMP11 的表达呈负相关;BC015134 表达升高的患者更容易发生远处转移和淋巴转移,TNM 分期、分化程度、肿瘤浸润程度更严重,联合检测 BC015134 和 MMP11 对胃癌有较高的诊断价值。

[关键词] 胃癌;长链非编码 RNA;BC015134;基质金属蛋白酶 11

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.12.01

[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A

Expression of long non-woven RNA BC015134 and its downstream target genes in gastric cancer and its clinical significance

SUN Ying ZHENG Xiong GU Wei HU Meijie WANG Ji

(Department of Gastroenterology, Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200020, China)

Corresponding author: ZHENG Xiong, E-mail: rjlwsy202110@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression of long-chain non-woven RNA BC015134 and its downstream target genes in gastric cancer and its clinical significance. **Methods:** Retrospectively 50 pairs of cancer tissues and adjacent tissues from patients who underwent radical gastrectomy in Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. Real-time PCR detected the expression of BC015134 and matrix metalloproteinase 11 (MMP11) in gastric cancer and adjacent tissues, evaluated its specificity, and analyzed it. The relationship between the expression of BC015134 and MMP11 the clinicopathological characteristics of gastric cancer, spearman analyzed the correlation between BC015134 and MMP11, and the ROC curve was used to analyze the diagnostic value of BC015134 and MMP11 in gastric cancer patients. **Results:** The expression of BC015134 and MMP11 in gastric cancer was detected. The real time PCR method had high specificity and single peak specificity of fusion curve; the relative expression of BC015134 in gastric cancer was significantly lower than that in adjacent tissues($P < 0.001$), and the relative expression of MMP11 in gastric cancer was significantly higher than that in adjacent tissues($P <$

*基金项目:上海市黄浦区卫健委支持项目(No:2019GG03)

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院消化内科(上海,200020)

通信作者:郑雄, E-mail: rjlwsy202110@163.com

0.001); BC015134 and MMP11 expression The level is closely related to TNM stage, degree of differentiation, degree of tumor invasion, distant metastasis and lymphatic metastasis($P < 0.05$), but not related to age, gender and tumor size($P > 0.05$); the expression level of bc015134 was negatively correlated with the expression of MMP11($r = -0.367$, $P < 0.05$); the ROC curve area of BC015134 in gastric cancer tissue for diagnosis of gastric cancer was 0.801(95%CI 0.721–0.890, $P < 0.001$), the ROC curve area of MMP11 in gastric cancer tissue for diagnosis of gastric cancer was 0.713(95%CI 0.613–0.821, $P < 0.001$), and the ROC curve area of BC015134 and MMP11 in gastric cancer tissue for joint diagnosis of gastric cancer was 0.868(95%CI 0.798–0.934, $P < 0.001$). The ROC curve area of BC015134 and MMP11 in the diagnosis of gastric cancer was significantly better than that of BC015134 and MMP11 alone($P < 0.05$). **Conclusion:** BC015134 The expression was reduced in gastric cancer tissues, and was negatively correlated with its downstream target gene MMP11. In clinicopathological features, it was found that patients with increased expression of BC015134 were more likely to have distant metastasis and lymphatic metastasis, and the TNM stage, degree of differentiation and tumor infiltration were more serious. The combined detection of BC015134 and MMP11 had high diagnostic value for gastric cancer.

Key words gastric cancer; long non-woven RNA; BC015134; matrix metalloproteinase 11

胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,发病率和病死率高,早期诊断率低,预后较差^[1]。胃癌的发生是多种因素相互作用、多基因参与各个发展阶段的结果^[2]。该病起病比较隐匿,起病初期无明显症状,确诊时大多数患者已经发展为胃癌晚期,尽管采用了手术、化学治疗和靶向治疗,但复发率和转移率仍然比较高,导致 5 年生生存率不尽人意,严重威胁人类的健康^[3]。因此,迫切明确胃癌的发生和发展机制,寻找特异性高的生物标志物,提高胃癌早期的诊断率和治愈率,对于改善预后具有非常重要的意义。长链非编码 RNA(LncRNA)属于内源性非蛋白编码 RNA,与多种疾病和细胞功能关系密切^[4]。现阶段研究发现,LncRNA 在多种肿瘤组织和细胞中表达异常,并且可以参与表观遗传学、转录和基因调控等,影响肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭、自噬以及上皮间质转化等生物学行为^[5],说明 LncRNA 对人类疾病的发生、发展以及预后起着不可忽视的作用。近年来,LncRNA 在胃癌中的研究增多,BC015134 是一个全长为 1.6 kb 的 LncRNA,在前期试验中我们应用基因芯片技术完成了胃癌 LncRNA 表达谱的检测,并应用基因组浏览器和 RNAplex 进行靶基因的预测,发现了一条在胃癌中表达降低的 LncRNA BC015134,关于 BC015134 在相关疾病和肿瘤中的报道较少。因此本研究首次观察 BC015134 及其靶基因基质金属蛋白酶 11(matrix metalloproteinase 11, MMP11)在胃癌中的特异性表达,分析其在肿瘤发生、发展中的作用,旨在为临床胃癌的诊断和治疗提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院接受胃癌根治术治疗的 50 例患者的癌组织和癌旁组织(远

离癌灶至少 5 cm 以上的非癌组织)作为研究对象。所有患者均经过细胞学诊断,术前未经过任何的放疗、化疗及内分泌治疗,且具备完整的临床和病理学资料。本研究经过患者知情确认,无脱落病例,并获得上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准(No:20190227)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①经过病理检查确诊为胃癌;②术前未接受过任何抗癌治疗;③临床资料完整;④无其他原发性肿瘤。

排除标准:①合并肝肾功能不全或者其他脏器功能衰竭的患者;②临床资料不完整。

1.3 方法

1.3.1 RNA 提取 取组织样品,加入 1 mL 的 TRIZOL 试剂,匀浆孵育 5 min,再加入 0.2 mL 的氯仿,离心处理,4℃下 12 000×g 离心 15 min,再加入 0.5 mL 的异丙醇,孵育 10 min,去上清液,加入至少 1 mL 的 75%乙醇,清洗 RNA 沉淀,去除乙醇溶液,提取 RNA,加入 800 μL 的 TRIZOL 试剂至样品中,裂解,加氯仿和异丙醇沉淀 RNA,提取 RNA 浓度及纯度,用紫外分光光度计测量,获得的 RNA 保存于-80℃。

1.3.2 RNA 逆转录 将获得的 RNA 反转录成 cDNA,按照逆转录试剂盒的使用说明进行严格操作,完成后保存于 42℃,用时 1 h,再置于 85℃,用时 10 min,再置于冰上,用时 5 min。

1.3.3 RT-PCR 反应 将 cDNA 样品分别配制 RT-PCR 反应体系,加样,将 8 μL 混合液加到 384-PCR 板对应的每个孔中,加入对应的 2 μL cDNA,离心混合,上述 384-PCR 板置于 RT-PCR 仪上进行 PCR 反应,反应条件为 95℃, 10 s; 60℃, 60 s, 40 个 PCR 循环,建立 PCR 产物的熔解曲线,扩增反应结束后,反应条件按照 95℃, 10 s; 60℃, 60 s; 95℃, 15 s, 并从 60℃缓慢加热到 99℃,

数据采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。

1.3.4 研究内容 ①构建 BC015134 RT-PCR 体系;②观察 BC015134 和 MMP11 在胃癌和癌旁组织中的表达;③分析 BC015134 表达与胃癌临床病理特征的相关性;④分析 BC015134 表达与 MMP11 表达的相关性;⑤分析 BC015134 和 MMP11 在胃癌中的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据,计数资料采用例数(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验,采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,Spearman 相关性分析 BC015134 和 MMP11 的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 BC015134 和 MMP11 在胃癌中的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 构建 BC015134 和 MMP11 的 RT-PCR 体系

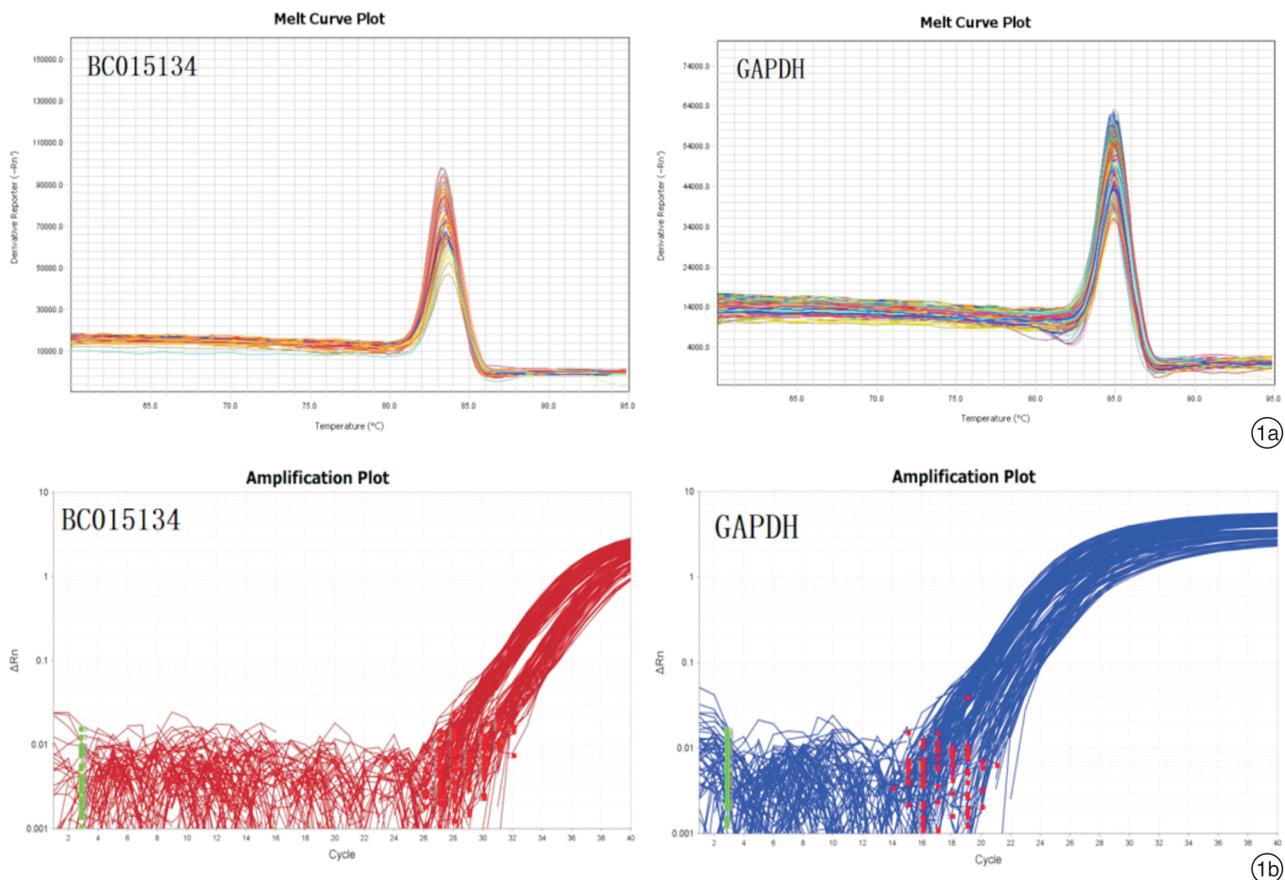
采用 RT-PCR 检测 BC015134 在胃癌组织中的表达程度,通过 BC015134、MMP11 和作为内参的 GAPDH 出现了单峰的引物熔解曲线,表明具有相当强的特异性,可以实现很好的扩增。见图 1 和图 2。

2.2 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织和癌旁组织中的表达

RT-PCR 检测胃癌组织和癌旁组织中 BC015134 及 MMP11 的相对表达量,胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 的相对表达量分别为 3.16 ± 1.27 和 1.89 ± 0.78 ,癌旁组织中 BC015134 和 MMP11 的相对表达量分别为 18.69 ± 5.91 和 0.42 ± 0.08 ,胃癌组织中 BC015134 的相对表达量明显低于癌旁组织($t = 11.597, P < 0.001$),胃癌组织中 MMP11 的相对表达量显著高于癌旁组织($t = 6.739, P < 0.001$)。见图 3。

2.3 BC015134 和 MMP11 的表达与胃癌临床病理特征的相关性分析

依据 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织中的表达值,按照中位数法分为 BC015134 低表达组、BC015134 高表达组和 MMP11 低表达组、MMP11 高表达组,采用 χ^2 检验结果显示,BC015134 和 MMP11 的表达水平与 TNM 分期、分化程度、肿瘤浸润程度、远处转移和淋巴转移密切相关($P < 0.05$),而与年龄、性别和肿瘤大小无相关性($P > 0.05$)。见表 1。



1a:BC015134 和 GAPDH 引物的熔解曲线;1b:BC015134 和 GAPDH 引物的扩增曲线。

图 1 BC015134 的熔解曲线和扩增曲线

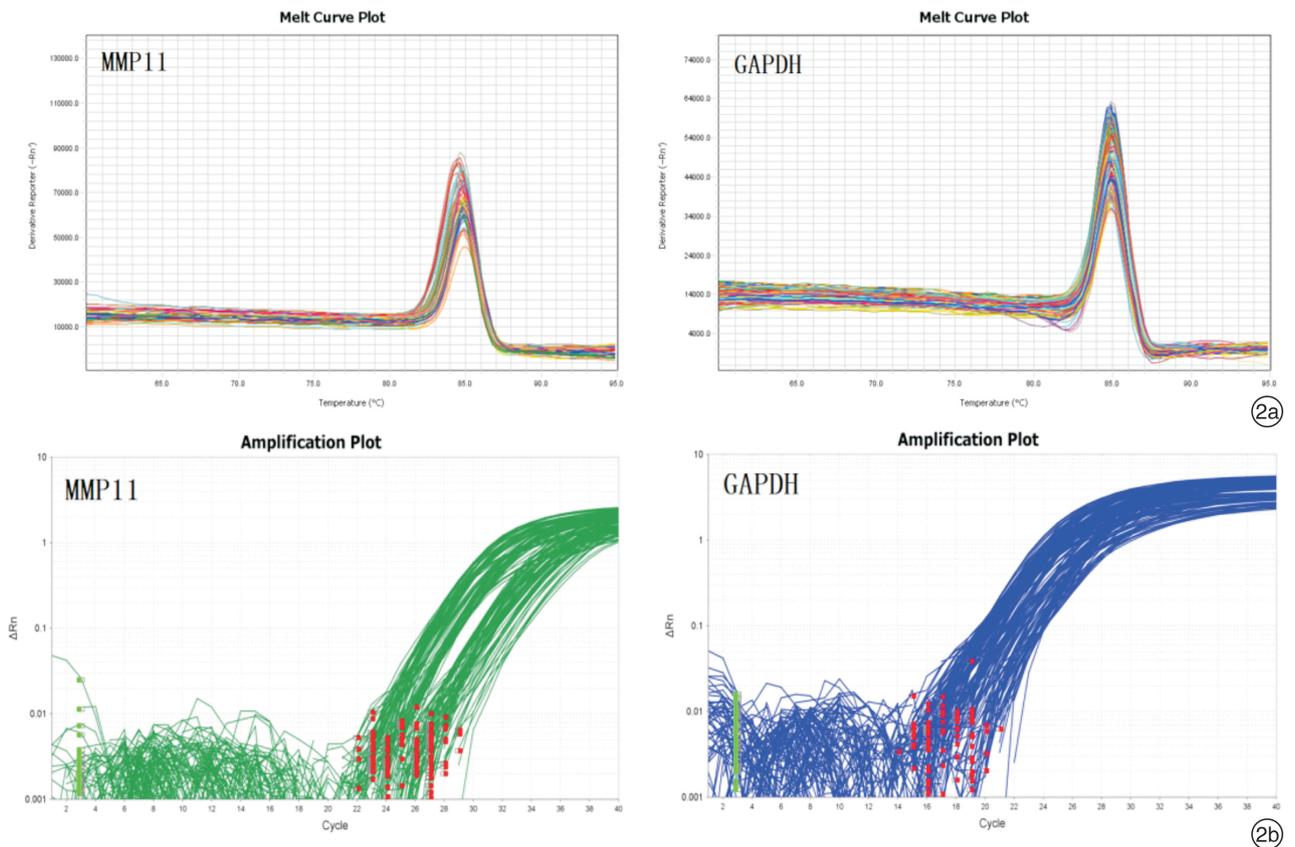
2.4 BC015134 和 MMP11 表达的相关性

通过 Spearman 相关性分析,发现 BC015134 的表达和 MMP11 的表达呈负相关($r = -0.367, P < 0.05$)。

2.5 BC015134 和 MMP11 对胃癌的诊断价值

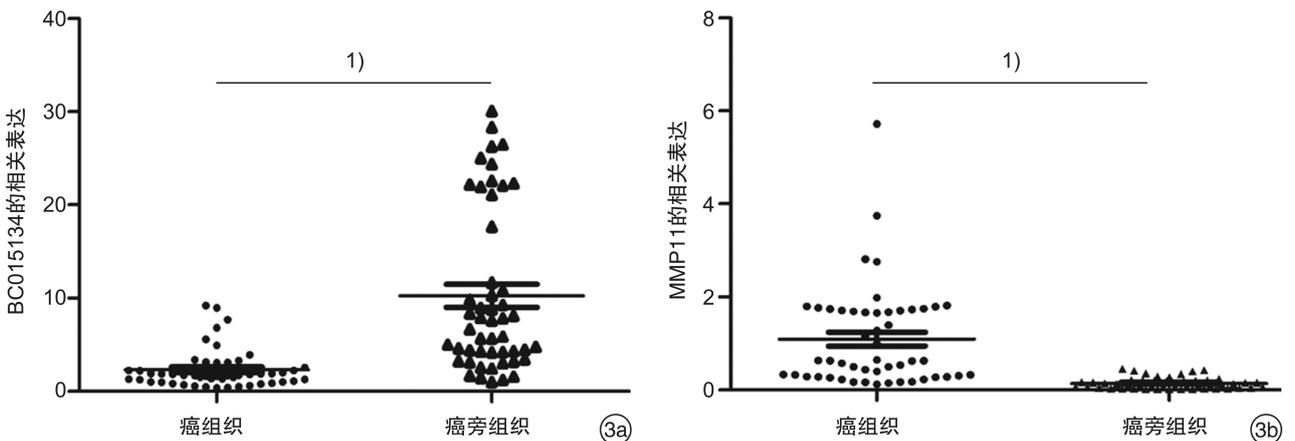
以 2.03 为 BC015134 的临界值,1.12 为 MMP11 的临界值,胃癌组织中 BC015134 水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.801 (95%CI 0.721~0.890, $P < 0.001$),胃癌组织中 MMP11

水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.713 (95%CI 0.613~0.821, $P < 0.001$),胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 联合诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.868 (95%CI 0.798~0.934, $P < 0.001$)。胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 联合诊断胃癌的 ROC 曲线下面积明显优于 BC015134 和 MMP11 单独诊断,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见图 4。



2a;MMP11 和 GAPDH 引物的溶解曲线;2b;MMP11 和 GAPDH 引物的扩增曲线。

图 2 MMP11 的溶解曲线和扩增曲线



3a;BC015134 的相对表达;3b;MMP11 的相对表达。¹⁾ $P < 0.001$ 。

图 3 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织和癌旁组织中的表达

表 1 BC015134 和 MMP11 的表达与胃癌临床病理特征的相关性

例(%)

临床病理特征	例数	BC015134		χ^2	P	MMP11		χ^2	P
		低表达组 (n=25)	高表达组 (n=25)			低表达组 (n=25)	高表达组 (n=25)		
年龄/岁									
≤60	19	10(52.63)	9(47.37)	0.989	0.164	8(42.11)	11(57.89)	0.976	0.172
>60	31	15(48.39)	16(51.61)			17(54.84)	14(45.16)		
性别									
男	27	14(51.85)	13(48.15)	0.854	0.195	15(55.56)	12(44.44)	1.035	0.119
女	23	11(47.83)	12(52.17)			10(43.48)	13(56.52)		
肿瘤大小/cm									
<5	16	7(43.75)	9(56.25)	0.574	0.172	8(50.00)	8(50.00)	0.395	0.517
≥5	34	18(52.94)	16(47.06)			18(52.94)	16(47.06)		
TNM 分期									
I+II	16	12(75.00)	4(25.00)	10.040	<0.001	10(62.50)	6(37.50)	10.860	<0.001
III+IV	34	13(38.24)	21(61.76)			15(44.12)	19(55.88)		
分化程度									
高-中	33	20(60.61)	13(39.39)	12.320	<0.001	21(63.64)	12(36.36)	13.040	<0.001
低	17	5(29.41)	12(70.59)			4(23.53)	13(76.47)		
肿瘤浸润程度									
T ₁ +T ₂	12	9(75.00)	3(25.00)	11.480	<0.001	9(75.00)	3(25.00)	13.620	<0.001
T ₃ +T ₄	38	16(42.11)	22(57.89)			16(42.11)	22(57.89)		
远处转移									
无	29	17(58.62)	12(41.38)	10.360	<0.001	18(62.07)	11(37.93)	9.926	<0.001
有	21	8(38.10)	13(61.90)			7(33.33)	14(66.67)		
淋巴转移									
无	26	16(61.54)	10(38.46)	11.530	<0.001	18(69.23)	8(30.77)	12.720	<0.001
有	24	9(37.50)	15(62.50)			7(29.17)	17(70.83)		
大体分型									
肿块型	4	2(50.00)	2(50.00)	1.175	0.108	2(50.00)	2(50.00)	2.153	0.084
溃疡型	11	5(45.45)	6(54.55)			4(36.36)	7(63.64)		
浸润溃疡型	32	17(53.13)	15(46.88)			13(40.63)	19(59.38)		
弥漫浸润型	3	1(33.33)	2(66.67)			1(33.33)	2(66.67)		

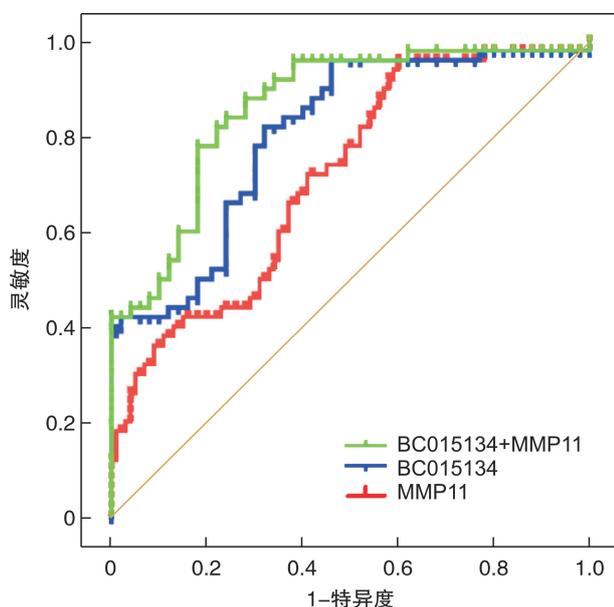


图 4 BC015134 和 MMP11 诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌的发病率和病死率在世界范围内都属于排名前列的恶性肿瘤,严重影响着人类的健康^[6-7]。尽管胃癌的治疗技术有了突飞猛进的发展,但仍有大部分患者预后较差。胃癌和很多肿瘤一样,早期无明显的阳性体征,一旦确诊,已经发展为进展期或者是终末期^[8]。相关数据表明,胃癌早期的检出率不足 10%,所以提高早期的检出率,对提高胃癌患者的生存率具有重要意义^[9]。在我国,由于胃镜检查存在着一定的难以耐受性,所以利用大规模胃镜筛查来提高早期胃癌的检出率很不现实^[10-11],因此,想要改变目前的诊疗现象,搞清胃癌发生和发展过程中所涉及到的分子生物学机制,发现高效的、易于临床使用的胃癌早期诊疗分子标志物,才能改变胃癌诊断和治疗不理想的局面。

胃癌是一个多种因素参与的过程,其中涉及到原癌基因的激活、抑癌基因的失活和相关信号通路

异常等一系列复杂的过程^[12-13]。随着全基因组测序技术的发展,相关研究发现,基因转录产物中大多数 LncRNA 具有多种生物学功能,调控着多种疾病的生理和病理过程^[14]。很多研究证明,LncRNA 可参与多种肿瘤的发展,并且可以作为肿瘤的潜在标志物^[15-16]。研究证实,LncRNA AK093987 在胃癌组织中呈高表达,表明 LncRNA AK093987 可能与胃癌的发生、发展有关^[17-18]。有研究证明,LINC00858 表达量的升高与胃癌的发生、发展相关,LINC00858 表达量的检测及调控可能有助于临床胃癌患者病情的监测及治疗^[19]。LncRNA-PVT1 和 MALAT2 可以作为胃癌筛查、发生、发展及预后的潜在标志物^[20-23]。说明 LncRNA 在胃癌的发生和发展中发挥着重要作用,有可能成为肿瘤标志物和治疗靶点。一则研究抽取 10 例胃癌组织与配对癌旁组织,通过 RT-PCR 进一步验证 LncRNA 的表达水平,结果表明,胃癌组织中 BC015134、UCA1、lincRNA-BBOX1-2 和 CR594506 的表达量均高于癌旁组织^[24],但并未阐明在胃癌中的潜在作用。基于此,本研究主要探讨 BC015134 及其下游靶基因在胃癌中的表达及其临床意义,以期为临床胃癌的诊疗提供有价值的参考。

在前期研究中,我们应用基因芯片技术完成了胃癌 LncRNA 表达谱的检测,并应用基因组浏览器和 RNAplex 进行靶基因的预测,发现了一条在胃癌中表达降低的 BC015134,靶基因预测结果表明 BC015134 的靶基因为 MMP11。MMP 家族已分离鉴别出 26 个成员,编号分别为 MMP1~26^[25-26]。MMP 几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏影响肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中起关键性作用^[27]。本研究采用 RT-PCR 检测 BC015134 和 MMP11 在胃癌组织以及癌旁组织中的表达,结果显示,胃癌组织中 BC015134 的相对表达明显低于癌旁组织,MMP11 的相对表达显著高于癌旁组织,并分析了 BC015134、MMP11 与胃癌临床病理特征的相关性,结果显示,BC015134 和 MMP11 的表达水平与 TNM 分期、分化程度、肿瘤浸润程度、远处转移和淋巴转移密切相关,BC015134 的表达水平和 MMP11 的表达呈负相关。进一步采用 ROC 曲线分析 BC015134 和 MMP11 在胃癌患者组织中的诊断价值,结果显示,胃癌组织中 BC015134 和 MMP11 联合诊断胃癌的 ROC 曲线下面积明显高于分别单独诊断的 ROC 曲线下面积。因此,本研究可能为今后胃癌的诊断和治疗提供新的研究靶点。相关研究证实,LncRNA 与胃癌的病理特征有一定的相关性,比如肿瘤的分化和浸润程度等^[28-29],LncRNA 分子的失调可对恶性肿瘤产生各

种影响,有可能发挥抑制作用,也有可能使病情进一步恶化^[30-31]。本研究中 BC015134 水平在胃癌组织中升高,可能属于促癌基因。

综上所述,BC015134 在胃癌组织中表达降低,并与其下游靶基因 MMP11 的表达呈负相关,在临床病理特征分析中发现,BC015134 表达升高的患者更容易发生远处转移和淋巴转移,TNM 分期、分化程度、肿瘤浸润程度更严重,提示 BC015134 在胃癌发生和发展过程中起着重要作用,联合检测 BC015134 和 MMP11 对胃癌有较高的诊断价值。另外,因本研究样本量较小,关于 BC015134 与其下游靶基因 MMP11 的调控机制需要进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱振,张朋悦,蔡永萍,等.早期胃癌淋巴结转移风险及其与 HER2 状态的相关性[J].安徽医科大学学报,2022,57(7):1151-1155.
- [2] 李佳欣,纪海茹,任立群,等.IL-32 与 Apaf-1 蛋白在胃癌组织中的表达及意义[J].中国老年学杂志,2022,42(9):2106-2108.
- [3] 孙虎,孙颖,王静松.胃癌组织中 Versican 与 WTAP 的表达及其对术后复发或转移的影响研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(16):79-84.
- [4] Dan J,Wang J,Wang Y,et al. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother,2019,99:931-938.
- [5] Li H,Yu B,Li J,et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer[J]. Oncotarget,2020,5(8):2318-2329.
- [6] 侯先存,周青,刘莉,等. PET/CT 结合血清 CEA、VEGF 诊断胃癌的价值[J].影像科学与光化学,2022,40(3):531-534.
- [7] 李强,黄思宇,闵倩,等. B 细胞、CD4⁺CD25⁺Treg 比例与胃癌患者 TNM 分期、淋巴结转移的关系及对患者生存时间的预测[J].国际检验医学杂志,2022,43(12):1467-1470.
- [8] 高勇,李林,郭红艳,等.血清非编码 RNA Linc00673 在胃癌患者诊断中的临床应用[J].中国临床药理学杂志,2022,38(19):2268-2272.
- [9] 逯艳艳,马颖才,刘芝兰,等.标准化早期胃癌筛查对于青海地区早期胃癌诊治的临床意义[J].中华消化内镜杂志,2021,38(6):442-446.
- [10] 牟龙霞,褚衍六.胃癌筛查模式的研究[J].中国医刊,2021,56(6):601-603.
- [11] 盛倩,章国东,温敏雅.血清 G-17、PG I、PG II、Hp-IgG 检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系[J].世界华人消化杂志,2022,30(5):235-241.
- [12] 蒋彪,宋文丽,蒋晓春,等.胃癌相关基因的研究新进展[J].医学综述,2020,26(6):1119-1125.
- [13] 勾佳钰,张忠,薄威,等.幽门螺杆菌阳性胃癌中 vacA 基因型的分布及其与 MEX3A 表达的关系[J].中国

- 医科大学学报,2022,51(8):701-705.
- [14] 张晓丽,陈伟强,王烈峰.长链非编码 RNA 的功能与人类重大疾病的相关性[J].赣南医学院学报,2019,39(4):410-416.
- [15] Hao NB, He YF, Li XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 8(46):81572-81582.
- [16] Xia H, Chen Q, Ying C, et al. The lncRNA MALAT1 is a novel biomarker for gastric cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2021, 7(35):56209-56218.
- [17] 刘谦,夏兴洲,李金丽,等.胃癌组织中长链非编码 RNA AK093987 表达及其临床意义[J].热带医学杂志,2019,19(5):596-598,621.
- [18] 田伟,高爱红. lncRNA AK093987 表达与胃癌淋巴结转移及预后的相关性[J].临床误诊误治,2020,33(12):95-98.
- [19] 杜娟,陈亚妮,史海燕,等.长链非编码 RNA LINC00858 在胃癌中的表达及其临床意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(7):769-773.
- [20] 刘晶晶,陆娟,张彬彬,等.卵巢癌组织中 lncRNA-PVT1、miR-31 的表达变化及其临床意义[J].山东医药,2019,59(36):58-60.
- [21] 宋文渊,武金才,吴雷,等.血清 lncRNA-PVT1 在肝细胞癌诊断及预后中的意义[J].实用肿瘤杂志,2020,35(4):317-321.
- [22] Zhao J, Wu J, Qin Y, et al. LncRNA PVT1 induces aggressive vasculogenic mimicry formation through activating the STAT3/Slug axis and epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(5):863-876.
- [23] Yang Y, Shao Y, Zhu M, et al. Using gastric juice lncRNA-ABHDII-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2020, 37(1):1183-1188.
- [24] Wei G, Tian G, Ying S, et al. LncRNA expression profile reveals the potential role of lncRNAs in gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(1):249-258.
- [25] 刘奇林,薛毅,赖晓辉,等. TMAO 通过 CD147/MMPs 通路诱导巨噬细胞活化[J].中国生物化学与分子生物学报,2022,38(1):91-96.
- [26] Haiming X, Hailan Z, Jie Y. HOXB5 promotes retinoblastoma cell migration and invasion via ERK1/2 pathway-mediated MMPs production [J]. *Am J Transl*, 2020, 10(6):1703-1712.
- [27] Ye T, Ye F, Qiu F. Influence of matrix-metalloproteinase inhibitor on the interaction between cancer cells and matrigel Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11774394), the Key Research Program of Frontier Sciences of Chinese Academy [J]. *Chinese Physics B*, 2020, 29(6):068701.
- [28] 范渊,吴海龙,竹梦,等. lncRNA XIST 通过靶向 miR-3666 调控胃癌细胞增殖、侵袭转移机制[J].中国免疫学杂志,2022,38(8):964-968.
- [29] Li G, Zhang Z, Chen Z, et al. LncRNA DLEU2 is activated by STAT1 and induces gastric cancer development via targeting miR-23b-3p/NOTCH2 axis and Notch signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 277(12):11941-11949.
- [30] 曹智,董亚静,谢宇端. lncRNA UBC1 和 BMP2 在胃癌组织中的表达及意义[J].中国现代普通外科进展,2022,25(1):41-45,74.
- [31] Wei Z, Chen L, Meng L, et al. LncRNA HOTAIR promotes the growth and metastasis of gastric cancer by sponging miR-1277-5p and upregulating COL5A1 [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(6):1018-1032.

(收稿日期:2022-09-05)