

microRNAs 在胃癌发生发展中的研究进展

李志豪¹, 姜泊², 迪吉^{1*}

1. 青海大学附属医院 肿瘤内科三病区, 青海 西宁 810000

2. 清华大学北京清华长庚医院 消化内科, 北京 102218

【摘要】 微小RNAs(miRNAs)是一组小的非编码RNA,在胃癌中起着至关重要的作用。miRNAs通过靶基因mRNA产生双重的、相反的作用,即致癌或抑癌作用。致癌miRNAs在胃癌中过表达,并能抑制肿瘤抑制基因。相反,肿瘤抑制miRNAs在胃癌中表达通常下调,从而导致癌症的发展。异常表达的miRNAs参与胃癌的发生发展并调控不同的表型,如增殖、凋亡、转移及耐药性等。此外,miRNAs还可用于胃癌的诊断和预后预测等。本文综述了miRNAs在胃癌发展中的作用,以及miRNAs在诊断和预后中的潜在应用价值。

【关键词】 胃癌; miRNAs; 增殖; 转移; 耐药; 诊断; 预后

Research progress of microRNAs in the occurrence and development of gastric cancer

Li Zhihao¹, Jiang Bo¹, Di Ji^{1*}

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai, China

2. Department of Gastroenterology, Beijing Changgeng Hospital Tsinghua University, Beijing 102218, China

*Corresponding author: Di Ji, E-mail: luosangdj@126.com

【Abstract】 MicroRNAs(miRNAs) are a group of small non coding RNAs, which play a crucial role in gastric cancer(GC). miRNAs produce carcinogenic or antitumor effects through target gene mRNA. Aberrantly expressed miRNAs, as tumor suppressor genes or oncogenes, participate in the occurrence and development of GC and regulate different phenotypes, such as proliferation, apoptosis, invasion and metastasis, and drug resistance. In addition, miRNAs can also be used for GC diagnosis and prognosis prediction. This article reviews the role of miRNAs in the development of GC and the potential application of miRNAs in diagnosis and prognosis.

【Key words】 Gastric cancer; MiRNAs; Proliferation; Metastasis; Drug resistance; Diagnosis; Prognosis

据2020年全球癌症统计数据显示,胃癌占总体发病率的5.6%,位列第5位;占总死亡率的7.7%,位列第4位^[1]。缺乏早期筛查以及出现晚期患者耐药是胃癌患者高死亡率的主要原因。胃镜检查仍是确诊的主要手段,但由于其侵入性特点,导致进行常规筛查的体检者依从性较差;而常规肿瘤标志物的敏感性和特异性低,在早期胃癌的筛查方面作用并不大。因此,研究和了解胃癌发生发展的机制、耐药机制,识别出新的有效的无创检测、预后预测标志物是必要的。miRNAs在胃癌中起着至关重要的作用,从正常组织恶性转化的过程中可检测到许多miRNAs的改变。

miRNAs的长度约为22个核苷酸,它与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合,通

过诱导翻译抑制或引起靶向基因mRNA的降解来沉默各种基因,在基因表达调控中起关键作用^[2]。miRNAs的靶基因决定了特异性miRNAs的作用,即肿瘤抑制基因(TS-miRs)或致癌基因(oncomiRs)。异常表达的miRNAs通过作为肿瘤抑制基因或致癌基因发挥作用,调节胃癌的许多方面,促进胃癌的发生发展,如细胞增殖、凋亡、血管生成、细胞侵袭或转移。此外,异常表达的miRNAs还可用于评估胃癌患者化疗药物敏感性及耐药性、诊断及预后情况^[3]。对miRNAs特征及其调控基因的研究将有助于我们更好地了解胃癌发生的功能和机制。由于miRNAs在同一物种的个体中是稳定和持久的,因此,异常表达的miRNAs可能是胃癌筛查、诊断、预后、疾病监测以及治疗靶点的有用生物标志物。本文结合近年研究热点及新成果主要概述miRNAs在胃癌发生发展中的作用机制及其所参与的信号通路、耐药机制,以及在诊断和判定预后方面的作用。

*通信作者:迪吉, E-mail: luosangdj@126.com

1 胃癌相关 miRNAs 在细胞增殖和凋亡中的作用

1.1 细胞增殖 失调的 miRNAs 可作用于相应靶点及细胞通路促进或抑制胃癌细胞的增殖^[4]。一些 miRNAs 通过影响癌细胞的生长来促进胃癌的增殖。在 Li 等^[5]研究中, miR-503 在胃癌中表达下调, miR-503 的低表达与肿瘤大小相关; 高迁移率组蛋白 A2 (high mobility group AT-hook2, HMGA2) 是 miR-503 的靶标, miR-503 通过靶向 HMGA2, 在胃癌细胞的增殖中发挥负向调控作用。此外, Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤增殖和侵袭有重要关联, miR-503 的过表达可通过提高糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 和 β -连环蛋白表达水平来灭活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 起到抑制胃癌细胞增殖的作用。Gao 等^[6]发现, E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 在胃癌中过表达并促进胃癌细胞增殖, miR-532 通过抑制 E2F1 来抑制胃癌细胞增殖; 且 E2F1 和 miR-532 之间形成双负反馈回路, 促进 E2F1 并抑制 miR-532 表达, 共同调节胃癌细胞的增殖。Guo 等^[7]发现, miR-371-3p 过表达促进胃癌细胞的增殖, 人类 ErbB2 转录因子 1 (transducer of ErbB2.1, TOB1) 是 miR-371-3p 的直接靶标, 在胃癌中起肿瘤抑制的作用; miR-371-3p 通过靶向 TOB1 促进胃癌细胞增殖。Liu 等^[8]证实, MEG2 是一种肿瘤抑制基因, 它是 miR-181a-5p 的一个靶点, MEG2 与 miR-181a-5p 的表达呈负相关, miR-181a-5p 可作用于 MEG2 通过表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 的去磷酸化以及间接抑制转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的激活来抑制胃癌细胞的增殖和迁移。Min 等^[9]证实了 miR-30a 通过调整联蛋白 α 2 (integrin alpha-2, ITGA2) 在癌变过程中发挥了抑癌作用。miR-135b 通过抑制内皮细胞中叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 的表达并促进血管生成, 从而促进胃癌的生长增殖^[10]。

信号通路的改变对胃癌发展及增殖也起着重要的作用。一些 miRNAs 参与经典信号通路介导胃癌细胞的增殖, 如核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路。Huang 等^[11]发现, 胃癌中 NF- κ B1 和 NF- κ Bp65 的表达上调, miR-508-3p 通过 NF- κ B 信号通路作用于其靶点 NF- κ B1 和 p65, 在胃癌中起到关键肿瘤抑制作用, 而 miR-508-3p 的失活可能激活 NF- κ B 信号通路, 从而促进胃癌细胞的增殖。

另一个经典的信号通路磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT) 信号通路, 起着重要的促增殖抑凋亡的作用。miR-92b 过表达促进肿瘤增殖并抑制细胞凋亡, DAB2 相互作用蛋白 (human DOC2/DAB2 interaction protein, DAB2IP) 为肿瘤抑制基因并为 miR-92b 的靶标, miR-92b 通过下调 DAB2IP 激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进胃癌细

胞增殖^[12]。Jiang 等^[13]发现, miR-1254 通过靶向 Smad 泛素调节因子 1 (smad ubiquitination regulatory factor 1, Smurf1) 抑制 PI3K/AKT 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

miRNAs 通过作用于相应靶点或通过信号通路来影响胃癌细胞增殖, 阻断相关靶点或是信号通路或许是抑制胃癌发展的重要手段。

1.2 细胞凋亡 异常凋亡是癌症发生、发展和治疗效率低下的重要原因。凋亡相关基因或 miRNAs 是研究癌症发展的新方向。

miR-1265 通过降低钙结合蛋白 39 (calcium binding protein 39, CAB39) 的表达和调节 AMPK-mTOR 信号通路来增加细胞凋亡^[14]。Zhang 等^[15]报道, B 细胞淋巴瘤-2 样蛋白 11 (B-cell lymphoma-2-like protein 11, BCL2L11) 过表达可抑制肿瘤生长, 是介导细胞凋亡的重要因素, miR-24 通过调控 BCL2L11 表达来抑制胃癌细胞凋亡。根据上述文献可知, miRNAs 通过靶向凋亡相关基因或影响信号通路来调控胃癌细胞的凋亡。

2 胃癌相关 miRNAs 在细胞侵袭和转移中的作用

癌症导致高死亡率的主要原因是癌细胞侵入并转移到邻近组织或血管, 研究肿瘤侵袭转移的机制是改善患者生存率的重要途径。近年来, 研究发现 miRNAs 在胃癌细胞的转移中起着关键作用。miR-520b 和 GATA6 均可抑制胃癌细胞的侵袭和转移, cAMP 响应性元素结合蛋白 1 (cAMP responsive element binding protein 1, CREB1) 在胃癌中上调, 并参与促进胃癌细胞转移; GATA6 通过靶向 miR-520b 来抑制 CREB1 的表达, 从而抑制胃癌细胞迁移和侵袭^[16]。

miRNAs 也可作用于信号通路来影响胃癌细胞的转移。如 Xing^[17]等发现, miR-4521 本身即可抑制胃癌细胞的转移, miR-4521 通过靶向胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 和叉头框蛋白 M1 (forkhead box M1, FOXM1) 灭活 AKT/GSK3 β /SNAIL 途径, 从而抑制上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和转移。Ma 等^[18]发现, 驱动蛋白超家族蛋白 26A (kinesin superfamily protein 26A, KIF26A) 通过增加微管的稳定性和下调 MAPK 通路来抑制 EMT 和迁移侵袭, 而 miR-19a 和 miR-96 通过下调 KIF26A 的表达来调节胃癌细胞的转移。Yang 等^[19]发现, miR-4646-5p 促进人类 α/β -水解酶结构域 16A (abhydrolase domain containing 16A, ABHD16A) 的表达, 后者通过参与脂质代谢, 引起溶菌素-PS 的积累, 从而触发 RhoA/LIMK/Cofilin 信号转导, 助长胃癌细胞转移。miR-10b 是一种驱动转移的 oncomiR, miR-10b 通过靶向抑癌基因 CSMD1 参与胃癌细胞的增殖和转移, 并通过 NF- κ B 途径促进 EMT 过程^[20]。miR-29c-3p 通过调节 KIAA1199 基因的表达并激活 FGFR4/Wnt/ β -catenin 和表皮生长因子

受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路来调节胃癌细胞在体内外的迁移^[21]。miR-939通过靶向溶质载体家族34成员2(SLC34A2)来抑制Raf/MEK/ERK通路,从而抑制胃癌细胞迁移,降低体内肺转移的发生率^[22]。

血管生成是肿瘤侵袭和转移的关键,如miR-155通过下调c-Myb和上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来促进肿瘤血管生成^[23]。

miRNA与其他非编码RNA的相互作用也会影响入侵行为。circ TMC5通过靶向miR-3613p/RABL6调控胃癌细胞的迁移和侵袭^[24]。miR-150-5p及circ LMTK2通过调控c-Myc的表达,对胃癌的增殖和转移有积极作用^[25]。GCMA是胃癌中与转移相关的lncRNA,通过作用于miR-124和miR-34a从而促进胃癌细胞的转移^[26]。lncRNA UCA1通过miR-495调节肝再生磷酸酶-3(phosphatase in regenerating liver-3, PRL-3)的表达,促进胃癌的进展^[27]。以上研究表明,miRNAs在胃癌的侵袭和转移过程中通过靶向不同的基因或信号通路发挥作用,针对相应靶点及通路进行治疗,或许可以抑制胃癌的转移,但在此之前,仍需更加深入的研究以及大量实验进行证实,从实验室到临床,仍有很长的路要走。

3 胃癌相关 miRNAs 与药物的敏感性及耐药性

化疗是胃癌的标准治疗方法,而多重耐药则是导致患者治疗失败和预后不良的原因。影响药物反应的因素有很多,其中,miRNAs在药物敏感性和耐药性中起着至关重要的作用^[3]。

miRNAs能够通过特定的基因靶点或信号通路来影响药物的敏感性。miR-522能够降低顺铂或紫杉醇敏感性,增加耐药性,通过阻断miR-522的分泌可改善药物效果^[28]。过表达的circ CUL2通过miR-142-3p/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2(rho associated coiled coil forming protein kinase 2, ROCK2)促进胃癌细胞对顺铂的敏感性^[29]。circ AKT3上调磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基1(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PIK3R1)的表达,激活PI3K/AKT信号通路,并通过靶向miR-198最终增强胃癌细胞对顺铂的耐药性^[30]。Sun等^[31]发现, circMCTP2在对顺铂耐药的胃癌细胞中下调, circMCTP2通过miR-99a-5p对肌微管素相关蛋白3进行上调,增加胃癌细胞对顺铂的敏感性。lncRNA PCAT-1在抗顺铂的胃癌细胞中表达上调,锌指E盒结合蛋白1(zinc finger E-box binding protein 1, ZEB1)有助于胃癌对顺铂产生耐药性, lncRNA PCAT-1通过miR-218来减少ZEB1表达,从而提高胃癌细胞对顺铂的敏感性^[32]。Jing等^[33]表明, miR-769-5p通过下调Caspase-9和促进p53的泛素降解来使得胃癌细胞对顺铂产生耐药性,敲除miR-769-5p则可逆转耐药;且miR-769-5p可通过外泌体从耐药的胃癌细胞转移到邻近敏感的胃癌细胞,使其对顺铂也产生耐药性。

使用这些miRNAs进行治疗可能是一种逆转耐药性的新方法。以上研究成果对临床改善化疗药物耐药性及提高敏感性具有重要意义,特别是对晚期患者。

4 miRNAs 在临床中的应用

4.1 miRNAs作为诊断胃癌的生物标志物 大多数胃癌患者因早期无明显症状而容易被忽视,致使超过80%的患者在确诊时已处于晚期,导致患者生存率较差。因此,早期发现是提高患者生存率的关键^[3]。虽然内镜和胃镜检查是最常见和最有效的方法,但其敏感性也只有约69%,且由于其侵袭性特点,导致患者依从性较差,在体检及早期筛查中应用仍较少^[34]。目前,临床上用于筛查早期胃癌的常见肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9、CA72-4、CA125及胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)。尽管这些抗原的浓度在胃癌患者中可能会增加,但总体敏感性仍不足以进行胃癌筛查。到目前为止,基于体液的生物标志物均没有足够的敏感性或特异性可以实施早期胃癌筛查。因此,开发出敏感性及特异性更高的生物标志物用于早期胃癌的筛查及诊断是至关重要的^[35]。

循环miRNAs满足许多标准,如高特异性和敏感性、非侵入性、半衰期长、可筛查出早期病变等。研究人员专注于体液中特别是血液中的miRNAs以作为胃癌早期诊断的生物标志物^[34]。miRNAs可以通过外泌体从肿瘤组织释放到体液中,包括血清、血浆、尿液、泪液和胃液^[4]。Mitchell等^[36]表明胃癌患者血浆/血清中循环miRNAs与组织中miRNAs一致;因此,它们可以作为胃癌早期筛查和复发评估的无创生物标志物。如miR-200家族成员的表达增加与胃癌患者的早期(I A期)相关^[37]。Shin等^[38]发现了一些miRNAs(miR-652、miR-629和miR-627),并在患者血浆样本中进行了检测,其诊断胃癌的敏感性为86.7%,特异性为85.5%。Tsai等^[39]发现,与健康对照组相比,胃癌患者检测到术前循环miR-196a和miR-196b水平升高,这些miRNAs的表达水平在手术切除肿瘤后降低。此外,与CEA或CA19-9相比,循环miR-196a和miR-196b可以区分胃癌患者和健康对照组,具有更高的敏感性和特异性。

除血液外,检测其他液体中miRNAs的表达,如胃液和尿液,也可能是一种有用的诊断方法。与胃炎患者相比,胃癌患者胃液中miR-21和miR-106a水平明显下降,受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)的曲线下面积分别为0.969和0.871;当胃液miR-21用作标志物时,早期胃癌的阳性检出率高达71.4%^[40]。胃癌患者尿液中miR-6807-5p和miR-6856-5p的表达较高,在行胃癌根治性切除术后表达水平下降^[41];表明其作为诊断胃癌生物标志物的可能性。

4.2 miRNAs作为胃癌预后的生物标志物 预测胃癌患

者的生存时间、癌症进展、预后结果、治疗效果及复发是胃癌诊治的重要部分,但至今仍缺乏能够准确预测胃癌预后的指标。因此,筛选有效的预后指标对于预测胃癌患者的预后、调整治疗策略和提高患者生存率都有重大意义。由于 miRNAs 在组织和循环中表达具有稳定性和特异性,可将其视为对胃癌预后具有临床意义的生物标志物。

在胃癌组织中的 miR-588^[42]低表达和 miR-135b^[43]高表达与淋巴结转移、远处转移、TNM 分期相关;经 Kaplan-Meier 分析证实,它们的异常表达与总生存(overall survival, OS)期较短相关,可作为独立的预后指标。

血液样本中 miRNAs 的表达也可用于预测预后, Liu 等^[44]发现,血浆中的 7 个 miRNAs(miR-125b、let-7e、miR-222、miR-148a、miR-21、miR-26a 和 miR-126)可独立或结合预测胃癌的复发和预后。

一些 miRNAs 在治疗后的患者中表达异常,这些异常表达可能成为判断胃癌预后的指标。miR-501 在预后不良的患者中呈现高表达状态^[45],可以帮助胃癌患者判定治疗效果及预后。

大量数据表明,这些 miRNAs 在胃癌的预后方面表现出良好的敏感性和特异性,miRNAs 在胃癌预后方面可能是一组新的、非侵入性的、具有足够准确性的生物标志物^[3]。然而,这还需要进一步的大规模多中心试验进行验证。

5 展望

近年来 miRNAs 和胃癌之间的关系是研究热点,从基础实验到临床应用,研究非常广泛。大量研究证实 miRNAs 失调和胃癌之间存在密切联系。在本文中,我们总结了异常表达的 miRNAs,其功能、特性和所参与的信号通路对胃癌发生发展的作用,以及作为诊断和预后生物标志物的潜力。此外,miRNAs 在调节耐药方面发挥着重要的作用,并形成复杂的调控网络。针对相应 miRNAs 靶点或信号通路进行靶向治疗,或许可逆转胃癌耐药。相关药物如抗 HER2 单克隆抗体、抗 EGFR 单克隆抗体等。

然而,目前也存在着许多问题。首先,miRNAs 之间的相互作用,即协同作用还是相互抵消目前仍未明确。其次,相同的 miRNAs 在不同的研究中存在相互矛盾的结果,可能是由于小样本量的病例对照研究代表性不足,需要大规模研究进行验证。再次,miRNAs 的表达可受到多种因素的影响,如病理、缺氧、感染、细胞毒性治疗、传染病、遗传性疾病等。样本获取、RNA 提取方法、miRNA 检测等也会影响最终实验结果。因此,需要更严格的样品收集和分析方案,或是从样品制备到评价结果的所有阶段统一化和标准化,可减少偏倚,得到可重复性高的结果。最后,相较于单个 miRNAs,多个 miRNAs 联合能更好地用于胃癌的诊断、预测预后、治疗等方面。以上相关研究的最终目的是胃癌的临床治疗,但目前仍缺乏突破性进展。利用 miRNAs 本身作为治疗分子或治疗靶点有望进一步深入研究。总之,miRNAs

基础医学的研究转化为临床实践仍然有很长的路要走,但这是很有前途的研究方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] LEE Y, AHN C, HAN J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing [J]. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- [3] WU SR, WU Q, SHI YQ. Recent advances of miRNAs in the development and clinical application of gastric cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(15): 1856-1867.
- [4] TSAI MM, WANG CS, TSAI CY, et al. Potential Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Targets of MicroRNAs in Human Gastric Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 945.
- [5] LI W, LI J, MU H, et al. miR-503 suppresses cell proliferation and invasion of gastric cancer by targeting HMGA2 and inactivating WNT signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 164.
- [6] GAO S, BU X, GAO Y, et al. The miR-532-E2F1 feedback loop contributes to gastric cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 376.
- [7] GUO H, JI F, ZHAO X, et al. MicroRNA -371a -3p promotes progression of gastric cancer by targeting TOB1 [J]. *Cancer Lett*, 2019, 443: 179-188.
- [8] LIU Z, SUN F, HONG Y, et al. MEG2 is regulated by miR-181a-5p and functions as a tumour suppressor gene to suppress the proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 133.
- [9] MIN J, HAN TS, SOHN Y, et al. microRNA -30a arbitrates intestinal-type early gastric carcinogenesis by directly targeting ITGA2 [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(4): 600-613.
- [10] BAI M, LI J, YANG H, et al. miR-135b Delivered by Gastric Tumor Exosomes Inhibits FOXO1 Expression in Endothelial Cells and Promotes Angiogenesis [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1772-1783.
- [11] HUANG T, KANG W, ZHANG B, et al. miR -508 -3p concordantly silences NFKB1 and RELA to inactivate canonical NF- κ B signaling in gastric carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 9.
- [12] NI QF, ZHANG Y, YU JW, et al. miR-92b promotes gastric cancer growth by activating the DAB2IP-mediated PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12630.
- [13] JIANG M, SHI L, YANG C, et al. miR-1254 inhibits cell proliferation, migration, and invasion by down-regulating Smurf1 in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(1): 32.
- [14] XU Z, LI Z, WANG W, et al. MIR -1265 regulates cellular

- proliferation and apoptosis by targeting calcium binding protein 39 in gastric cancer and, thereby, impairing oncogenic autophagy [J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 226–236.
- [15] ZHANG H, DUAN J, QU Y, et al. Onco-miR-24 regulates cell growth and apoptosis by targeting BCL2L1 in gastric cancer [J]. *Protein Cell*, 2016, 7(2): 141–151.
- [16] LIU H, DU F, SUN L, et al. GATA6 suppresses migration and metastasis by regulating the miR-520b/CREB1 axis in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 35.
- [17] XING S, TIAN Z, ZHENG W, et al. Hypoxia downregulated miR-4521 suppresses gastric carcinoma progression through regulation of IGF2 and FOXM1 [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 9.
- [18] MA RR, ZHANG H, CHEN HF, et al. MiR-19a/miR-96-mediated low expression of KIF26A suppresses metastasis by regulating FAK pathway in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(14): 2524–2538.
- [19] YANG L, HUO Y, DU YE, et al. Mirtronic miR-4646-5p promotes gastric cancer metastasis by regulating ABHD16A and metabolite lysophosphatidylserines [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(9): 2708–2727.
- [20] CHEN XL, HONG LL, WANG KL, et al. Deregulation of CSMD1 targeted by microRNA-10b drives gastric cancer progression through the NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2075–2086.
- [21] WANG L, YU T, LI W, et al. The miR-29c-KIAA1199 axis regulates gastric cancer migration by binding with WBP11 and PTP4A3 [J]. *Oncogene*, 2019, 38(17): 3134–3150.
- [22] ZHANG JX, XU Y, GAO Y, et al. Decreased expression of miR-939 contributes to chemoresistance and metastasis of gastric cancer via dysregulation of SLC34A2 and Raf/MEK/ERK pathway [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 18.
- [23] DENG T, ZHANG H, YANG H, et al. Exosome miR-155 Derived from Gastric Carcinoma Promotes Angiogenesis by Targeting the c-MYB/VEGF Axis of Endothelial Cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1449–1459.
- [24] XU P, XU X, WU X, et al. CircTMC5 promotes gastric cancer progression and metastasis by targeting miR-361-3p/RABL6 [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 64–82.
- [25] WANG S, TANG D, WANG W, et al. circLMTK2 acts as a sponge of miR-150-5p and promotes proliferation and metastasis in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 162.
- [26] TIAN Y, MA R, SUN Y, et al. SP1-activated long noncoding RNA lncRNA GCMA functions as a competing endogenous RNA to promote tumor metastasis by sponging miR-124 and miR-34a in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39(25): 4854–4868.
- [27] CAO Y, XIONG JB, ZHANG GY, et al. Long Noncoding RNA UCA1 Regulates PRL-3 Expression by Sponging MicroRNA-495 to Promote the Progression of Gastric Cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 853–864.
- [28] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43.
- [29] LEI P, SANG H, WEI S, et al. circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2 [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 156.
- [30] HUANG X, LI Z, ZHANG Q, et al. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 71.
- [31] SUN G, LI Z, HE Z, et al. Circular RNA MCTP2 inhibits cisplatin resistance in gastric cancer by miR-99a-5p-mediated induction of MTMR3 expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 246.
- [32] GUO Y, YUE P, WANG Y, et al. PCAT-1 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer through miR-128/ZEB1 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109255.
- [33] JING X, XIE M, DING K, et al. Exosome-transmitted miR-769-5p confers cisplatin resistance and progression in gastric cancer by targeting CASP9 and promoting the ubiquitination degradation of p53 [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e780.
- [34] SHEKARI N, BARADARAN B, SHANEHBANDI D, et al. Circulating MicroRNAs: Valuable Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Gastric Cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(6): 698–714.
- [35] NECULA L, MATEI L, DRAGU D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(17): 2029–2044.
- [36] MITCHELL PS, PARKIN PK, KROH EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10513–10518.
- [37] YU L, WU D, GAO H, et al. Clinical Utility of a STAT3-Regulated miRNA-200 Family Signature with Prognostic Potential in Early Gastric Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1459–1472.
- [38] SHIN VY, NG EKO, CHAN VW, et al. A three-miRNA signature as promising non-invasive diagnostic marker for gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 202.
- [39] TSAI MM, WANG CS, TSAI CY, et al. Circulating microRNA-196a/b are novel biomarkers associated with metastatic gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 64: 137–148.
- [40] CUI L, ZHANG X, YE G, et al. Gastric juice MicroRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(9): 1618–1626.
- [41] IWASAKI H, SHIMURA T, YAMADA T, et al. A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(12): 1061–1069.
- [42] CHEN Y, ZHANG J, GONG W, et al. miR-588 is a prognostic marker in gastric cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(2): 2101–2117.
- [43] HUANGFU L, HE Q, HAN J, et al. MicroRNA-135b/CAMK2D Axis Contribute to Malignant Progression of Gastric Cancer

- through EMT Process Remodeling [J].Int J Biol Sci,2021,17(8):1940-1952.
- [44] LIU X,ZHANG X,ZHANG Z,et al.Plasma microRNA -based signatures to predict 3-year postoperative recurrence risk for stage II and III gastric cancer[J].Int J Cancer,2017,141(10):2093-2102.
- [45] XU YC,LIU X,LI M,et al.A Novel Mechanism of Doxorubicin Resistance and Tumorigenesis Mediated by MicroRNA -501 -5p-Suppressed BLID[J].Mol Ther Nucleic Acids,2018,12:578-590.
- [46] WANG Y,ZHENG L,SHANG W,et al.Wnt/beta -catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(11): 2190-2202.

·读者·作者·编者·

本刊中容易出现的错别字和错误用法(破折号后面为正确用法)

病源体——病原体	甘油三脂——甘油三酯	mg/kg/次——mg/(kg·次)	黏连——粘连
侧枝——侧支	基因片断——基因片段	核分裂像——核分裂象	秩和检验——秩和检验
成份——成分	记数法——计数法	牵联——牵连	应急性溃疡——应激性溃疡
大肠——结肠	甲氨碟磷/甲氨喋磷/ 甲氨喋呤——甲氨喋呤	色采——色彩	影象——影像
发烧——发热	简炼——简练	石腊——石蜡	瘀血——淤血
返流性食管炎 ——反流性食管炎	节段性肠炎——局限性肠炎	食道——食管	愈合期——恢复期
阿酶素——多柔比星	禁忌症——禁忌证	适应症——适应证	愈后——预后
阿斯匹林——阿司匹林	抗菌素——抗生素	水份——水分	匀浆——匀浆
疤痕——瘢痕	化验检查——实验室检查	排便——排粪	血象——血常规
细胞浆——细胞质	环胞素——环孢素	盆隔——盆膈	血液动力学——血流动力学
报导——报道	机理——机制	剖腹产——剖宫产	炎症性肠病——炎性肠病
分子量——相对分子质量	几率/机率——概率	其它——其他	已往——以往
份量——分量	机能——功能	丝裂酶素——丝裂霉素	粘膜——黏膜
服帖——服贴	肌肝——肌酐	松弛——松弛	粘液——黏液
浮肿——水肿	考马斯亮兰——考马斯亮蓝	探察——探查	直肠阴道膈——直肠阴道隔
幅射——辐射	克隆氏病——克罗恩病	提肛肌——肛提肌	指证——指征
腹泄——腹泻	离体——体外	体重——体质量	质膜——细胞膜
肝昏迷——肝性脑病	连结——联结	同功酶——同工酶	转酞酶——转肽酶
肛皮线——齿状线	淋巴腺——淋巴结	同位素——核素	姿式——姿势
枸缘酸钠——枸橼酸钠	瘵道——瘵管	图象——图像	综合症——综合征
海棉——海绵	录象——录像	胃食管返流——胃食管反流	纵膈——纵隔
合并症——并发症	毛细血管嵌压 ——毛细血管楔压	无须——无需	H-E 染色 ——苏木精-伊红染色
何杰金病——霍奇金病	尿生殖隔——尿生殖膈	消毒中——无菌中	组织胺——组胺
返流——反流	氨基糖甙类——氨基糖苷类	血色素——血红蛋白	幽门螺旋杆菌——幽门螺杆菌
雪旺氏细胞——雪旺细胞		5-羟色氨——5-羟色胺	横膈——横膈
		核磁共振——磁共振	