

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.025>

胃癌相关长链非编码 RNA 的作用及其意义

孙永红¹ 综述 陈永林² 审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院病理科, 兰州 730030)

[摘要] 近年来, 研究显示长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与包括胃癌在内的多种人类肿瘤的发生发展有关。一些lncRNA可能作为胃癌诊断的生物标志物或治疗靶点。因此, 探索lncRNA的具体功能, 不仅有助于更好地了解胃癌的发病机制, 而且对胃癌患者的个体化治疗极其重要。现结合国内外相关研究报道, 对近年来发现的一些与胃癌相关的lncRNA作简单综述。

[关键词] 长链非编码RNA; 胃癌; 诊断; 预后

Role of long non-coding RNA in gastric cancer and its significance

SUN Yonghong¹, CHEN Yonglin²

(1. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000; 2. Department of Pathology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract In recent years, long non-coding RNA (lncRNA) has been shown to be associated with the occurrence and development of a variety of human tumors, including gastric cancer. Studies have also shown that some long non-coding RNAs may serve as biomarkers or therapeutic targets for the diagnosis of gastric cancer. Therefore, exploring the specific functions of long non-coding RNAs not only contributes to a better understanding of the pathogenesis of gastric cancer, but also is extremely important for individualized treatment of gastric cancer patients. This paper mainly reviews some related research reports on some long non-coding RNAs in gastric cancer.

Keywords long non-coding RNA; gastric cancer; diagnosis; prognosis

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤^[1]。根据2018年全球癌症统计数据, 胃癌在全球恶性肿瘤新发病率位居第5, 在癌症相关死因中位居第3, 仅次于肺癌和结直肠癌^[2]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在癌症中的作用已被广泛研究, 普遍认为lncRNA在肿瘤发生过程中可以作为致癌基因或抑癌基因, 对肿瘤的生物学进展至关重要, 包括染色质重构、转录和转录后修饰过程、细胞增殖、分化、凋亡、血管形成和转移

等^[3-4]。lncRNA是一类长度超过200 nt的RNA分子, 位于细胞核或细胞质内, 不具有编码蛋白质的功能, 只能以RNA的形式在多种层次上调控基因的表达^[5-6]。本文旨在对近年来发现的一些胃癌相关lncRNAs在胃癌中的作用进行简单介绍(表1), 并对胃癌研究较深入或影响因子较高的一些lncRNA的功能作详细说明, 探讨其作为胃癌诊断和预后生物标志物及治疗靶点的潜在能力, 为胃癌的诊断、治疗和预后提供新的方向。

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-12

通信作者 (Corresponding author): 陈永林, Email: Pathology88@163.com

表1 胃癌相关lncRNA

Table 1 Long non-coding RNA associated with gastric cancer

lncRNA	异常调节	生物学作用	可能机制	参考文献
ZFPM2-AS1	上调	促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋亡	调控ZFPM2-AS1/MIF/p53信号轴	[7]
UCA1	上调	促进胃癌细胞增殖、侵袭和转移	调控AKT/GSK-3B/Cyclin D1轴; 激活ERK-MMP9信号通路; 介导海绵调控轴miR-203/ZEB2等	[8-11]
PVT1	上调	促进胃癌细胞增殖、侵袭	表观遗传调控p15和p16; 激活STAT3信号转导通路等	[12-14]
TP73-AS1	上调	诱导EMT, 促进胃癌细胞增殖、侵袭和转移	调节WNT/ β -catenin信号通路; 调控miR-194-5p/SDAD1轴	[15-17]
SNHG12	上调	促进胃癌细胞增殖、侵袭	作为肿瘤启动子直接靶向miR-320; 靶向microRNA-199a/b-5p	[18-19]
SNHG17	上调	促进细胞增殖和细胞周期进展	表观遗传抑制p15和p57	[20-21]
GACAT3	上调	促进细胞增殖、侵袭, 抑制细胞凋亡	负向调控miR-497表达; 增加STAT3的表达, 降低BAX的表达水平等	[22-23]
TRERNA1	上调	促进胃癌细胞转移和侵袭	上调SNAI1的表达来抑制CDH1的表达	[24-25]
LINC00978	上调	促进细胞增殖、转移, 抑制细胞凋亡	调控miR-497/NTRK3轴	[26-27]
AFAP1 AS1	上调	促进细胞增殖、侵袭, 抑制细胞凋亡	调控PTEN/p-AKT通路	[28-29]
TP73-AS1	上调	促进细胞增殖、侵袭及转移, 抑制细胞凋亡	调控WNT/ β -catenin信号通路; 调节miR-194-5p/SDAD1轴	[15-17]
MIAT	上调	促进胃癌细胞生长和转移	调控miR-29a-3p/HDAC4轴; 调节miR-141/DDX5通路	[30-31]
ENST00000434223	下调	抑制细胞增殖、转移和侵袭, 促进细胞凋亡	抑制Wnt/ β -catenin信号通路	[32]
LINC00675	下调	抑制胃癌细胞的增殖、迁移和转移	与波形蛋白相互作用, 增强其在Ser83上的磷酸化水平	[33]
ADAMTS9-AS2	下调	抑制细胞侵袭、转移	调控PI3K/AKT通路	[34]
HOTAIRM1	下调	抑制胃癌的细胞增殖和迁移	作为miR-17-5p的竞争性内源性RNA, 抑制PI3K/AKT通路	[35]

1 lncRNA的功能机制

1.1 染色质重构

染色质重构是lncRNA最早发现的功能之一。lncRNA可以通过与多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)相互作用, 将染色质重构复合物限制在基因组的特定区域, 通过表观遗传学调控基因表达。除了通过PRC2作用外, 一些lncRNAs还可以直接招募DNA甲基转移酶或其他复合物来修饰染色质构象^[5]。

1.2 转录调控

lncRNA可以通过干扰增强子和启动子的转录来调控转录^[5]。一些lncRNA在邻近的基因启动子中被转录, 通过干扰蛋白因子的结合来调节特定基因的功能。lncRNA也可以在远端增强子内转录, 并将转录因子募集到这些位点上, 调控邻近基因的表达水平。此外, lncRNA可以通过调节RNA聚合酶II的活性发挥作用。一些lncRNA还可以调控关键凋亡基因的转录, 是控制癌变的重要途径之一^[36]。

1.3 转录后调控

lncRNA可以识别互补序列, 因此可以调控mRNA转录后修饰的多种过程。一些lncRNA也可以作为竞争性内源性RNA(competing endogenous RNAs, ceRNAs), 能够与miRNA结合(海绵化), 减弱对其天然靶点的抑制作用。lncRNA的海绵调控广泛参与了肿瘤的发生^[5,37]。

2 胃癌中上调的lncRNA

2.1 长链非编码RNA ZFPM2-反义RNA1

长链非编码RNA ZFPM2-反义RNA1(ZFPM2 antisense RNA1, ZFPM2-AS1)位于8q23。Kong等^[7]研究发现: ZFPM2-AS1是一种新型的lncRNA, 通过qRT-PCR检测发现, 一些胃癌组织中ZFPM2-AS1的表达显著高于正常癌旁组织。ZFPM2-AS1高表达可促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋亡, 与肿瘤大小、浸润深度、分化程度和TNM分期呈正相关, 提示患者预后不良。活化的ZFPM2-AS1可以结合巨噬细胞迁移抑制因子(migration inhibitory factor, MIF), MIF是p53的一种强有力的失稳因子, 可抑制其降解, 使p53的核易位减弱, 促进胃癌发生。该研究结果揭示了一个新的ZFPM2-AS1/MIF/p53信号轴, 提示ZFPM2-AS1是胃癌有前途的诊断和预后生物标志物和/或治疗靶点。

2.2 尿路上皮癌相关基因1

尿路上皮癌相关基因1(urothelial cancer associated 1, UCA1)位于19p13.12, 含有3个外显子。研究^[8-10]发现: 一些胃癌组织中UCA1的水平

显著高于邻近正常组织, 是胃癌患者无瘤生存的独立预后标志物。

研究^[8]表明: 由核转录因子SP1诱导的UCA1通过与zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)相互作用, 使EZH2与Cyclin D1启动子结合, 激活Cyclin D1的表达。由于UCA1过表达, AKT/GSK-3B/Cyclin D1轴被激活, Cyclin D1上调。此外, EZH2和UCA1诱导的磷酸化的AKT相互影响形成正反馈, 促进Cyclin D1的表达, 进而促进胃癌细胞增殖和G₁/S转化。研究^[9]证实miR-590-3p是UCA1的靶点, CREB1是miR-590-3p的下游靶点, UCA1通过海绵作用负向调控miR-590-3p, 激活环磷腺苷效应元件结合蛋白1(CAMP-responsive element binding protein 1, CREB1)的表达, 促进胃癌细胞增殖和侵袭。研究^[10]报道: 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)泛素化和降解, 调控GRK2蛋白的稳定性, 激活ERK-MMP9信号通路, 从而提高胃癌细胞的转移和侵袭能力。Gong等^[11]研究表明肿瘤转移相关的转录因子锌指E-box结合蛋白同源物2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)在胃癌细胞中的表达水平受UCA1调控; miR-203靶向抑制ZEB2的表达。此外, UCA1可以与miR-203竞争性结合, 导致ZEB2的释放。该研究揭示了UCA1通过介导海绵调控轴miR-203/ZEB2, 在转移性胃癌中发挥关键作用。另外, UCA1还与胃癌耐药有关。UCA1通过下调miR-27b, 增加胃癌的多药耐药。这些结果表明UCA1在胃癌中起致癌基因的作用, 可能为胃癌治疗提供新的靶点和策略(图1)。

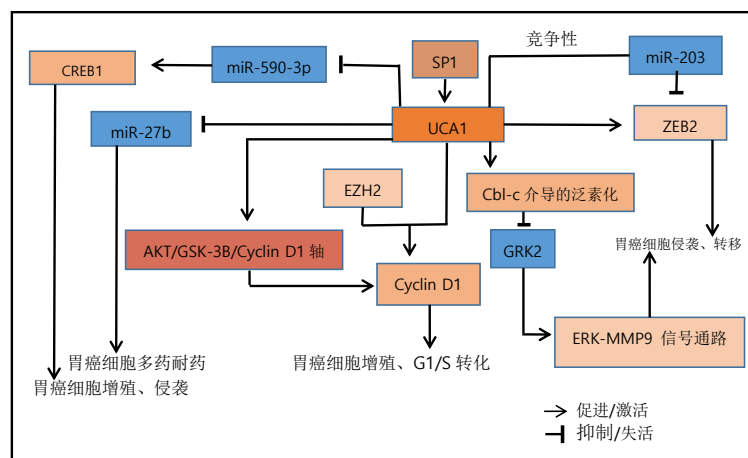


图1 UCA1在胃癌中的作用

Figure 1 Roles of UCA1 in gastric cancer

2.3 浆细胞瘤转化迁移基因1

浆细胞瘤转化迁移基因1(plasmacytoma variant translocation 1, *PVT1*)是位于8q24上, 长度超过300 kb的lncRNA, 研究^[12-13]表明*PVT1*在胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织。已有研究证实*PVT1*与EZH2的增强子相关, 并通过表观遗传调控p15和p16, 促进胃癌细胞增殖。Huang等^[12]研究表明*PVT1*可以直接与胃癌细胞中的miR-186相互作用, 抑制下游缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)的表达, 促进胃癌细胞的增殖和侵袭; 研究^[13]表明*PVT1*通过与叉头框蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)的正反馈作用促进胃癌的增殖和侵袭。另外, *PVT1*还与血管生成有关。Zhao等^[14]研究发现*PVT1*直接与细胞核中的信号转导激活剂磷酸-STAT3相互作用, 并通过保护其免受泛素化和蛋白酶体依赖性降解而增加其蛋白质稳定性。*PVT1*与磷酸-STAT3的结合激活了STAT3信号转导通路, 进而上调VEGFA的表达以刺激血管生成。这些研究表明STAT3与肿瘤大小、浸润深度、淋

巴转移和TNM分期成正相关, 可能作为胃癌预后生物标志物和新的治疗靶点(图2)。

2.4 胃癌相关转录本3

胃癌相关转录本3(gastric cancer associated transcript 3, GACAT3)也称AC130710, 位于2p24.3。研究^[22-23]表明胃癌患者癌组织中GACAT3显著高于癌旁正常组织, 并作为IL6/STAT3信号转导的下游靶点, 促进胃癌细胞增殖, 提示GACAT3是一种炎症反应基因。研究^[22]证明GACAT3可以通过负向调控miR-497表达, 促进胃癌细胞增殖和侵袭, 与胃癌肿瘤大小、远处转移成正相关。另外, GACAT3还与胃癌细胞的凋亡有关。Lin等^[23]通过寻找常见的miRNA结合位点, 利用合成的miRNA模拟物进行体外细胞转染实验, 证明GACAT3作为HMGA1的ceRNA发挥作用。此外, GACAT3增加STAT3的表达, 降低凋亡基因BCL-2相关X蛋白(BAX)的表达水平, 抑制了细胞凋亡。这些研究证明GACAT3在胃癌的发生、发展中起致癌基因的作用, 并可能作为胃癌治疗的潜在靶点。

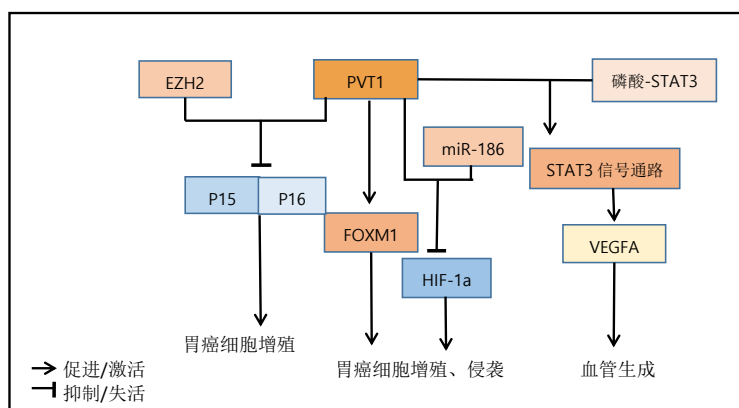


图2 *PVT1*在胃癌中的作用

Figure 2 Roles of *PVT1* in gastric cancer

2.5 转录调控长链非编码 RNA1

转录调控长链非编码RNA1(translation regulatory long non-coding RNA1, TRERNA1)位于20q13.13, 研究^[24-25]发现: 一些胃癌组织中lncRNA TRERNA1的表达较胃癌中正常组织显著上调, 其表达的增强对胃癌细胞的侵袭和转移有促进作用。

Wu等^[24]研究发现: TRERNA1不仅通过上调SNAI1的表达来抑制CDH1的表达, 而且通过结合EZH2, 对CDH1启动子区域进行组蛋白甲基化, 使CDH1表观遗传沉默, 促进胃癌细胞的侵袭和

转移。Wu等^[25]还发现转录因子TFAP4在胃癌组织中升高, 调节TRERNA1, 促进胃癌细胞转移和侵袭。这些研究将有助于阐明TRERNA1在胃癌进展中的作用, 为胃癌的治疗提供新的潜在靶点和治疗策略。

2.6 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1

肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1(AFAP1 antisense RNA 1, AFAP1 AS1)又称LOC84740, 位于4p16.1, 是一种反义lncRNA。研究^[28-29]表明AFAP1-

AS1在胃癌组织和细胞中上调,与患者预后不良有关。Guo等^[28]研究发现AFAP1 AS1的下调降低胃癌S7901细胞中p-AKT的蛋白水平,增加PTEN的表达。PTEN是一种肿瘤抑制基因,可下调AKT信号通路。该研究表明AFAP1-AS1通过PTEN/p-AKT通路促进胃癌细胞的增殖,抑制细胞凋亡。Zhao等^[29]研究发现AFAP1-AS1的下调可能通过抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),部分抑制胃癌的侵袭性进展。说明AFAP1-AS1可能通过促进EMT发挥其侵袭作用。因此,AFAP1-AS1可能作为胃癌新的生物标志物和治疗靶点。

2.7 长链非编码 RNA TP73 反义 RNA1

长链非编码RNA TP73反义RNA1(TP73 antisense RNA1, TP73-AS1)从1p36转录而来,被认为是癌症进展的调控因子。研究^[15-17]表明与邻近正常组织相比,胃癌组织中TP73-AS1显著上调,与肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移及远处转移成正相关,是胃癌患者预后不良的独立因素。

Wang等^[16]研究发现:TP73-AS1的下调抑制了转录因子4和 β -catenin的表达,表明TP73-AS1的上调促进了胃癌WNT/ β -catenin信号通路的激活,促进细胞增殖和侵袭。研究^[17]发现miR-194-5p可以与TP73-AS1结合,并与TP73-AS1的表达成负相关;生物信息学分析证实含SDA1域1(SDA1 domain containing 1, SDAD1)为miR-194-5p的假定靶点,并与miR-194-5p的表达成负相关,SDAD1在胃癌组织和细胞系中表达较高。总之,TP73-AS1通过调节miR-194-5p/SDAD1轴,促进细胞增殖和转移。

研究^[15]表明TP73-AS1通过诱导EMT,促进细胞转移和侵袭。此外,降低TP73-AS1可通过调控BCL-2/caspase-3通路,抑制细胞增殖和集落形成能力,部分促进细胞凋亡。因此TP73-AS1可以通过调控BCL-2/caspase-3通路抑制细胞凋亡(图3)。

3 胃癌中下调的 lncRNA

3.1 LINC00675

LINC00675位于人类染色体17p13.1-p12,是一种基因间lncRNA。Zeng等^[33]研究表明:lncRNA LINC00675在胃癌组织中的表达水平显著低于癌旁非瘤组织,其低表达与胃癌患者的预后不良有关。LINC00675通过与波形蛋白相互作用,增强其在Ser83上的磷酸化水平,从而抑制胃癌细胞的增殖、迁移和转移,导致波形蛋白丝在胃癌细胞中的崩裂。这一发现表明,LINC00675在胃癌发生发展过程中具有抑癌作用,可能是胃癌的潜在治疗靶点。

3.2 解联蛋白金属蛋白酶9反义RNA2

解联蛋白金属蛋白酶9反义RNA2(ADAMTS9 antisense RNA2, ADAMTS9-AS2)位于染色体3p14.1,是一种反义lncRNA。Cao等^[34]报道lncRNA ADAMTS9-AS2在胃癌组织和细胞中的表达显著下调,并且与胃癌患者预后不良有关。PI3K/Akt通路的激活可能是ADAMTS9-AS2在胃癌中的重要调控机制。下调ADAMTS9-AS2,可通过调控P27促进胃癌细胞增殖,通过调控EMT促进癌细胞迁移、侵袭,通过调控凋亡相关分子抑制细胞凋亡。

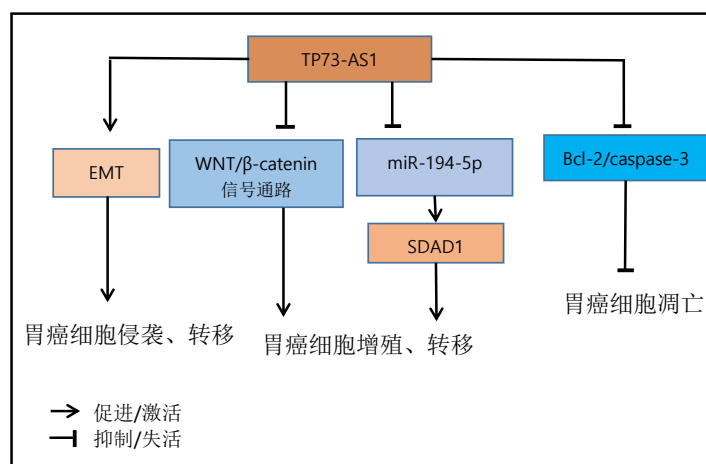


图3 TP73-AS1在胃癌中的作用

Figure 3 The roles of TP73-AS1 in gastric cancer

3.3 粒细胞特异表达的 HOXA 转录本反义 RNA1

粒细胞特异表达的HOXA转录本反义RNA1(HOX antisense Intergenic RNA Myeloid, HOTAIRM1)位于染色体7p15.2, 是一种反义基因间lncRNA。Lu等^[35]的研究表明: 与配对正常组织相比LncRNA HORAIRM1在胃癌组织中表达下调。HORAIRM1可能通过作为miR-17-5p的ceRNAs, 介导PTEN的表达, 从而抑制胃癌中的PI3K/AKT通路, 抑制胃癌的细胞增殖和迁移。本研究证实HOTAIRM1是一种抑癌因子, 其下调可以预测胃癌的恶化, 是胃癌潜在的化学药物治疗靶点。

4 结语

目前的研究表明: 一些lncRNA可以将蛋白质因子招募到基因组的特定区域, 通过表观遗传学修饰染色质, 而另一些lncRNA则可以调控致癌的蛋白质信号通路。lncRNA在功能上通过染色质重构、转录及转录后调控, 可以控制细胞的生长、分裂和分化, 是目前癌症研究的重点。基因的正常表达是癌症发病机制的基础, 非编码序列的变异是癌症具备易感性的重要原因。随着越来越多研究的进行, 已证实一些lncRNA在胃癌的发生发展中发挥重要作用, 大部分lncRNA在胃癌中起促癌基因的作用, 少数起抑癌基因的作用, 可能作为胃癌诊断和预后的标志物和/或治疗靶点。但是, 目前我们对lncRNA与胃癌间关系的认识仍然有限, lncRNA在癌症进展过程中调控功能的很多作用机制仍不明确。研究者们大都单独地探究某一具体lncRNA在肿瘤中的作用, 但是肿瘤的形成是各种复杂因素共同作用的结果, 因此, 不同lncRNA之间可能存在某种网络式关系, 探索这种关联将有助于攻破癌症诊断和治疗的难关, 这也是一项非常艰巨的使命。相信在不久的将来, lncRNA研究的不断深入必将对胃癌及其他肿瘤的诊断及治疗产生重要影响, 实现精准医疗, 以期达到肿瘤的个体化治疗。

参考文献

- Ohtsuka J, Oshima H, Ezawa I, et al. Functional loss of p53 cooperates with the in vivo microenvironment to promote malignant progression of gastric cancers[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2291.
- 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.
- Wei MM, Zhou YC, Wen ZS, et al. Long non-coding RNA stabilizes the Y-box-binding protein 1 and regulates the epidermal growth factor receptor to promote lung carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59556-59571.
- 王馨悦, 李剑. 长链非编码RNA在肿瘤中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1328-1330+1423.
WANG Xinyue, LI Jian. Research and progress of long non-coding RNA in tumor[J]. *Oncology Progress*, 2018, 16(11): 1328-1330+1423.
- Yu H, Rong L. Emerging role of long non-coding RNA in the development of gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(9): 260-270.
- 莫美绒, 崔尖, 蔺煦红, 等. 长链非编码RNA MALAT1对胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1385-1391.
MO Meirong, CUI Jian, LIN Xuhong, et al. Effect of long non-coding RNA MALAT1 on proliferation and invasion of glioblastoma cells and its mechanism[J]. *J Clin Pathol Res*, 2018, 38(7): 1385-1391.
- Kong F, Deng X, Kong X, et al. ZFPM2-AS1, a novel lncRNA, attenuates the p53 pathway and promotes gastric carcinogenesis by stabilizing MIF[J]. *Oncogene*, 2018, 37(45): 5982-5996.
- Wang ZQ, Cai Q, Hu L, et al. Long noncoding RNA UCA1 induced by SP1 promotes cell proliferation via recruiting EZH2 and activating AKT pathway in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2839.
- Gu L, Lu LS, Zhou DL, et al. UCA1 promotes cell proliferation and invasion of gastric cancer by targeting CREB1 sponging to miR-590-3p[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1253-1263.
- 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.
- Gong P, Qiao F, Wu H, et al. LncRNA UCA1 promotes tumor metastasis by inducing miR-203/ZEB2 axis in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1158.
- Huang T, Liu HW, Chen JQ, et al. The long noncoding RNA PVT1 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-186 in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 302-308.
- Xu MD, Wang Y, Weng W, et al. A Positive Feedback Loop of lncRNA-PVT1 and FOXM1 Facilitates Gastric Cancer Growth and Invasion[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 2071-2080.
- Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094-4109.
- Zhang W, Zhai Y, Wang W, 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.
16. Wang Y, Xiao S, Wang B, et al. Knockdown of lncRNA TP73-AS1 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion via the WNT/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3248-3254.
 17. Ding Z, Lan H, 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.
 18. Zhang H, Lu W. LncRNA SNHG12 regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR 320[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2743-2749.
 19. Yang BF, Cai W, Chen B. LncRNA SNHG12 regulated the proliferation of gastric carcinoma cell BGC-823 by targeting microRNA-199a/b-5p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1297-1306.
 20. Zhang G, Xu Y, Wang S, et al. LncRNA SNHG17 promotes gastric cancer progression by epigenetically silencing of p15 and p57[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5163-5174.
 21. Chen LL, He J, Qiu XT, et al. The prognostic roles of long non-coding RNA SNHG17 in the patients with gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1063-1068.
 22. Feng L, Zhu Y, Zhang Y, et al. LncRNA GACAT3 promotes gastric cancer progression by negatively regulating miR-497 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 136-142.
 23. Lin Y, Li J, Ye S, et al. LncRNA GACAT3 acts as a competing endogenous RNA of HMGA1 and alleviates cucurbitacin B-induced apoptosis of gastric cancer cells[J]. *Gene*, 2018, 678: 164-171.
 24. Wu H, Hu Y, Liu X, et al. LncRNA TRERNA1 function as an enhancer of SNAI1 promotes gastric cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8: 291-299.
 25. Wu H, Liu X, Gong P, et al. Elevated TFAP4 regulates lncRNA TRERNA1 to promote cell migration and invasion in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 923-931.
 26. Fu M, Huang Z, Zang X, et al. Long noncoding RNA LINC00978 promotes cancer growth and acts as a diagnostic biomarker in gastric cancer[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12425.
 27. Bu JY, Lv WZ, Liao YF, et al. Long non-coding RNA LINC00978 promotes cell proliferation and tumorigenesis via regulating microRNA-497/NTRK3 axis in gastric cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 1106-1114.
 28. Guo JQ, Li S J, Guo G X. Long Noncoding RNA AFAP1-AS1 Promotes Cell Proliferation and Apoptosis of Gastric Cancer Cells via PTEN/p-AKT Pathway[J]. *Digest Dis Sci*, 2017, 62(8): 2004-2010.
 29. Zhao H, Zhang K, Wang T, et al. Long non-coding RNA AFAP1-antisense RNA 1 promotes the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells and is associated with poor patient survival[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8620-8626.
 30. Li Y, Wang K, Wei Y, et al. lncRNA-MIAT regulates cell biological behaviors in gastric cancer through a mechanism involving the miR-29a-3p/HDAC4 axis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3465-3472.
 31. Sha M, Lin M, Wang J, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes gastric cancer growth and metastasis through regulation of miR-141/DDX5 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 58.
 32. Zhao YX, Liu JF, Sun WJ, et al. Long non-coding RNA-ENST00000434223 suppresses tumor progression in gastric cancer cells through the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A): 491-501.
 33. Zeng S, Xie X, Xiao YF, et al. Long noncoding RNA LINC00675 enhances phosphorylation of vimentin on Ser83 to suppress gastric cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 179-187.
 34. Cao B, Liu C, Yang G. Down-regulation of lncRNA ADAMTS9-AS2 contributes to gastric cancer development via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 185-193.
 35. Lu R, Zhao G, Yang Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIRM1 inhibits cell progression by regulating miR-17-5p/ PTEN axis in gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4952-4965.
 36. Rossi MN, Antonangeli F. LncRNAs: New Players in Apoptosis Control[J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 473857.
 37. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.

本文引用: 孙永红, 陈永林. 胃癌相关长链非编码RNA的作用及其意义[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(4): 892-898. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.025

Cite this article as: SUN Yonghong, CHEN Yonglin. Role of long non-coding RNA in gastric cancer and its significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 892-898. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.025