

综述

长链非编码 RNA 与胃癌关系的研究进展[▲]赵俊佳¹ 陈远能² 张涛² 敖先伟¹ 张馨月¹

(1 广西中医药大学瑞康临床医学院, 南宁市 530000, 电子邮箱: 1067260674@qq.com;

2 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 南宁市 530000)

【提要】 长链非编码 RNA(LncRNA) 是一类非编码 RNA, 在多种癌症的发病中异常表达。近年来大量研究表明 LncRNA 在胃癌中异常表达, 但其在胃癌中的作用机制尚未清楚, 可能主要通过表观遗传机制、上皮间质细胞转化、免疫抑制、炎症等发挥作用。幽门螺杆菌(Hp) 被认为与胃癌的发生密切相关, 其可导致慢性炎症和信号通路异常激活, 但其导致胃癌发生的具体作用机制仍尚未完全清楚。目前已发现多个 LncRNA 在 Hp 感染相关胃癌的发生、发展中发挥重要作用。本文就 LncRNA 对胃癌(包括 Hp 感染相关胃癌) 的致癌或抑癌作用展开综述, 为胃癌治疗提供新方向。

【关键词】 胃癌; 幽门螺杆菌; 长链非编码 RNA; 综述

【中图分类号】 R 735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2022)01-0087-05

DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2022. 01. 17

胃癌是常见的恶性肿瘤, 2020 年, 其新发病例数在全球排名第 5 位, 死亡病例数排名第 4 位^[1]。胃癌的发病机制复杂, 目前其发病机制尚未明确^[2], 临床治疗手段也处于探索阶段。1994 年世界卫生组织已将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp) 定义为 I 类致癌因子, 近年来有关 Hp 所致胃癌的研究报告逐渐增多, 有研究证实其感染导致胃癌的机制可能与细胞毒素相关基因(cytotoxin-associated gene, Cag)、空泡细胞毒素 A(vacuolating cytotoxin A, VacA)、微小 RNA(microRNA, miRNA) 等有关^[3], 但其机制并不明确。找到能够快速而有效预测胃癌发生、发展的相关因子, 对指导临床治疗有重要意义。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸, 不具有编码蛋白质功能的 RNA, 其在多种肿瘤中异常表达^[4]。LncRNA 的异常表达与细胞生长、转移、侵袭、增殖和凋亡密切相关^[5], 主要机制涉及表观遗传机制、上皮间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫抑制、炎症等。目前, 有关 LncRNA 在胃癌发生、发展中作用机制的研究也日益增多, 已经成为胃癌发病机制的研究热点。

1 LncRNA 与胃癌

LncRNA 不具有编码蛋白质的功能, 通过调节转录、翻译和翻译后水平的基因表达和功能来发挥多种生物学功能。近年来的研究显示, LncRNA 参与癌症、代谢性疾病和心血管疾病等多种疾病的发生^[6]。

多个 LncRNA 已被证实在肿瘤的发生和发展中充当致癌或者抑癌因子, 并且可以作为诊断癌症和评估癌症治疗效果的潜在生物标志物^[7]。E-钙黏蛋白通过 Wnt/ β -连环蛋白、Rho GTP 酶和表皮生长因子/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 等多种致癌信号通路参与癌症的发生和发展^[8]。而 LncRNA 可通过竞争 miRNA、激活异常信号途径, 控制表观遗传学的关键成分, 以直接作用或通过其他途径控制基因转录来调节 E-钙黏蛋白的功能, 从而影响癌细胞增殖和转移。

1.1 LncRNA 作为致癌因子参与胃癌的发生 多种 LncRNA 在胃癌组织或胃癌细胞中过表达, 其主要通过表观遗传机制、EMT、竞争 miRNA、异常激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt) 途径、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、抑制 p53 途径等诱导胃癌的发生以及促进其发展进程, 通过对这些机制的研究可以为胃癌的治疗提供新的思路。

1.1.1 LncRNA HOX 转录反义 RNA: 目前研究较多的 LncRNA HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 被认为是致癌因子之一, 其位于染色体 12q13.13 上的 Homeobox C 基因簇内^[9]。目前已发现 HOTAIR 在胃癌中表达失调, 可以促进癌细胞侵袭和转移。有研究显示, HOTAIR 在胃癌中高表达, 并通过 miRNA-126/C-X-C 基序趋化因子受体 4 轴和下游信号通路促进胃癌的增殖和转移^[10]。Jiang 等^[11] 发现, 敲

▲基金项目: 国家自然科学基金(81360531)

作者简介: 赵俊佳(1990~), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。

通信作者: 陈远能(1964~), 男, 博士, 教授, 研究方向: 消化系统疾病的诊治, 电子邮箱: cyn60668@aliyun.com。



低 HOTAIR 的表达可以抑制胃癌细胞中转录激活因子 3 和细胞周期蛋白 D1 的表达,抑制胃癌的生长。

1.1.2 LncRNA 转移相关肺腺癌转录因子 1: LncRNA 转移相关肺腺癌转录因子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是另一个众所周知的致癌因子。MALAT1 在胃癌细胞系和组织中表达上调,体外和体内实验均提示,沉默 MALAT1 的表达可抑制胃癌细胞迁移和侵袭^[12]。Zhu 等^[13]也发现, MALAT1 在胃癌组织中明显过表达,其可能是通过激活 PI3K/Akt 途径,促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

1.1.3 LncRNA H19: LncRNA H19 在人类大多数肿瘤组织中表达失调,在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用^[14]。Chen 等^[15]研究发现,在胃癌组织和细胞中 H19 的表达上调,胃癌患者胃液中的 H19 水平也明显高于正常人,而抑制 H19 表达可抑制 E-钙黏蛋白表达,从而抑制 EMT、细胞迁移和侵袭,因此认为 H19 可能是胃癌预后的独立预测指标,其表达上调可预示预后不良。

1.1.4 LncRNA LINC00152: LncRNA LINC00152 最早被发现于肝细胞癌^[16],其在许多癌症的进展中发挥重要作用。Zhou 等^[17]的研究表明,胃癌患者组织细胞质中的 LINC00152 表达上调,其通过直接与 EGFR 结合的方式,激活 PI3K/Akt 信号,从而促进肿瘤生长。Zhang 等^[18]的研究也表明,降低 LINC00152 的表达可通过 EGFR/PI3K/Akt 途径发挥抗肿瘤作用。这些结果表明, LINC00152 可通过 EGFR 依赖性途径促进胃癌细胞的增殖。

1.1.5 其他 LncRNA: (1) LncRNA LINC00337 在胃癌组织和细胞中明显过表达,可通过表观遗传机制抑制 Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 介导 p21 促进胃癌细胞增殖^[19]。(2) LncRNA p4516 可通过促进 EMT,从而促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[20]。(3) OncLncRNA-626 在胃癌组织中过表达,可能通过与丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1 特异性结合,使 p53 途径失活从而促进胃癌的发生^[21]。(4) 体内和体外实验结果表明, LINC02407 在胃癌中过表达,其可能通过竞争 LINC02407-miR-6845-5p/miR-4455-ADGRD1,促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并且抑制胃癌细胞凋亡^[22]。(5) Li 等^[23]研究发现 LncRNA G 蛋白耦联受体 65-1 (G protein-coupled receptor 65-1, GPR65-1) 在胃癌组织中表达上调,其过表达与原发肿瘤-区域淋巴结-远处转移 (tumor-node-metastasis, TNM) 分期、肿瘤大小、远端转移和胃癌患者的预后不良相关,而敲低 LncRNA GPR65-1 表达可抑制胃癌细胞的侵袭;微阵列分析结果显示, LncRNA GPR65-1 是通过调控第 10 号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase

and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) /Akt 信号通路,促进肿瘤生长、侵袭和迁移。(6) Piao 等^[24]研究发现, LncRNA NALT1 在胃癌中通过 NOTCH1 和 NOTCH 信号传导途径诱导胃癌侵袭和转移。(7) Li 等^[25]研究发现, LncRNA MIR100HG 在胃癌组织中过表达, MIR100HG 的高表达与胃癌患者的 TNM 分期、肿瘤浸润、淋巴结转移和远处转移呈正相关;其还在细胞实验中发现, MIR100HG 表达下调可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。(8) LncRNA MAP3K1-2 在胃癌细胞中表达上调,其机制可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路从而促进胃癌细胞的增殖和侵袭^[26]。(9) LncRNA LINC00673 通过与 EZH2 和 DNA 甲基转移酶 1 相互作用抑制 Kruppel 样因子 4,从而导致胃癌发生^[27],或可通过与赖氨酸 (K) 特异性去甲基酶 1A 和 EZH2 相互作用,从而导致胃癌的发生^[28]。

1.2 LncRNA 作为抑癌因子参与胃癌的发生 在胃癌组织中也存在一些低表达的 LncRNA,上调其表达可以抑制胃癌细胞的增殖和迁移,这可能为胃癌的治疗提供新的思路。这些 LncRNA 表达上调后可能通过促进癌细胞凋亡、竞争 miRNA、干扰异常信号通路、促进抑癌基因等机制抑制癌症的发生。研究较多的 LncRNA 包括母源表达的基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)、LncRNA LOC101928316 等。

1.2.1 LncRNA MEG3: MEG3 是一种肿瘤抑制因子,其过表达已被证明可以抑制多种肿瘤的生长^[29-31]。Ding 等^[32]研究发现胃癌组织中 MEG3 高度甲基化,表达下调,体内和体外实验均显示上调 MEG3 的表达或抑制其甲基化后肿瘤细胞的生长受抑制。Jiao 等^[33]的研究也表明 MEG3 在胃癌细胞中可以下调抗细胞凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 的表达,上调促凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 3 和 Caspase9 的表达,从而抑制胃癌细胞的生长、迁移和侵袭,促进胃癌细胞的凋亡。

1.2.2 LncRNA LOC101928316: 有学者采用晚期胃癌组织和邻近非肿瘤组织标本进行微阵列分析,结果显示胃癌组织中 LOC101928316 的表达明显降低^[34]。在其后来的研究中发现, LOC101928316 过表达可明显抑制胃癌细胞系 SGC-7901 细胞的迁移、侵袭和增殖,机制可能是通过调节 PI3K/Akt-哺乳动物雷帕霉素靶信号通路从而改变胃癌的发展进程,认为 LOC101928316 是可能一种抑癌基因^[35]。

1.2.3 其他 LncRNA: (1) 多项研究表明 LncRNA MIR22 宿主基因 (MIR22 host gene, MIR22HG) 可以抑制肿瘤的进展,如子宫内膜癌、肺癌和肝细胞癌等^[36-37]。Li 等^[38]研究发现,在胃癌组织和胃癌细胞中 MIR22HG 的表达明显降低,其可通过负调控 NOTCH2 信号传导,抑制胃癌细胞 AGS 和 MKN-45 的

增殖、迁移和侵袭。(2) Zhang 等^[39] 研究发现胃癌组织中 LncRNA 金属硫蛋白 1J 假基因(metallothionein 1J pseudogene ,MT1JP) 表达明显降低,而 MT1JP 表达水平较高的胃癌患者生存良好;原因可能是 MT1JP 通过竞争性结合 miRNA-92a-3p 并下调 FBXW7 表达来调控胃癌的进程。LncRNA MT1JP 的过表达不仅可在体外抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡,还可在体内抑制胃癌的生长和转移^[39]。(3) Guo 等^[40] 研究发现 LncRNA 微管蛋白 α 4B(tubulin alpha 4B ,TUBA4B) 在胃癌组织、细胞和血浆中表达显著降低,TUBA4B 低表达与肿瘤大小、淋巴结转移和晚期 TNM 分期呈正相关,TUBA4B 可能是竞争性结合 miRNA-214 和 miRNA-216 使下游靶标 PTEN 的表达增加,导致 PI3K/Akt 信号通路失活,从而抑制肿瘤生长和转移。

2 Hp 感染相关性胃癌及其与 LncRNA 的关系

2.1 Hp 感染与胃癌的关系 Hp 是革兰阴性杆菌,主要定植于胃黏膜上皮,Hp 感染后可引起慢性炎症,而炎症与胃癌密切相关。Hp 是慢性萎缩性胃炎发生及后续发展为肠化、癌变的主要因素^[41],CagA、VacA 被认为是其致癌作用的主要毒力因子^[42-43]。

2.1.1 CagA: CagA 基因位于 40 kb 毒力基因簇的下游,称为 Cag 致病岛。CagA 主要在胃黏膜上皮中诱导慢性炎症导致胃黏膜损伤^[44]。CagA 参与多种细胞活动,包括胞质空泡、线粒体功能障碍、内质网应激等,从而引发炎症;其还可以通过氧化损伤、抑制 p53 活性、诱导核因子 κ B (nuclear factor kappaB ,NF- κ B) 活性、激活 PI3K/Akt 信号传导等途径致癌^[45]。Hp 通过 T4SS 将癌蛋白 CagA 传递到胃上皮细胞中,并驱动多种致癌信号通路的激活。CagA 作为一种致病蛋白,可以促进致癌性 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein ,YAP) 表达而使 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白水平降低,促进 EMT 和胃癌的发生^[46]。而 YAP 是河马肿瘤抑制途径的核心效应子,在人类恶性肿瘤中过度表达,且 YAP 表达的增加与人类不同癌症的进展呈正相关^[47]。此外,还有研究者发现 CagA 可以促进胃癌组织 DNA 甲基化,降低 PTEN 的表达,而 PTEN 表达的降低与 DNA 甲基化水平升高有关^[48]。CagA 蛋白通过 EPIYA 基序上的酪氨酸残基磷酸化,依赖于金属蛋白酶 3 诱导上调 EMT,这表明 Hp 的 CagA 蛋白以 EPIYA 磷酸化依赖性方式诱导感染 Hp 的胃上皮细胞向间质转化^[49]。由此推测,Hp 的 CagA 主要是通过抑制肿瘤抑癌基因 YAP、PTEN 等的表达,以及激活 NF- κ B、促进 EMT 等方式导致胃癌的发生。

2.1.2 VacA: VacA 是 Hp 产生的另一个重要的毒力因子,VacA 的毒素可以诱导细胞出现细胞空泡化、膜

通道形成、内体/溶酶体功能破坏、细胞凋亡和免疫调节等一系列改变,并可通过免疫抑制和促进炎症的作用导致胃癌^[50]。VacA 可以抑制 T 淋巴细胞反应来促进炎症,且 VacA 可协同 CagA,共同促进炎症和癌症的发生^[51]。VacA 还可能通过破坏上皮单层细胞,从而促进致癌物进入胃黏膜,或促进恶性细胞的侵袭性和扩散^[52-53]。因此,可以推测 VacA 是通过损伤上皮黏膜、免疫抑制、促进炎症的方式导致胃癌的发生。

2.2 LncRNA 与 Hp 感染相关性胃癌 近年来,已有多项研究发现 LncRNA 在 Hp 感染相关性胃癌中异常表达。(1) 有学者通过微阵列分析发现 Hp 感染相关性胃癌中 LncRNA AF147447 的表达明显减少,体内和体外实验结果均显示,AF147447 可通过直接靶向结合黏蛋白 2 或上调 miRNA-34c 表达来抑制黏蛋白 2 表达,从而抑制胃癌的增殖和侵袭,增强 LncRNA AF147447 在肿瘤抑制中的作用^[54]。(2) 在 Hp 感染相关性胃癌细胞中 LncRNA THAP9 反义 RNA1(THAP9 antisense RNA 1 ,THAP9-AS1) 表达上调,该 LncRNA 可以促进胃癌细胞增殖和迁移,这提示 Hp 感染后,THAP9-AS1 可作为一种促癌基因,促进胃癌细胞的增殖和迁移^[55]。(3) 还有研究表明,在 Hp 感染的胃癌组织和细胞中 LncRNA H19 表达上调,其可通过增强 NF- κ B 诱导的炎症,促进 Hp 感染的胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,被认为是一种促癌因子^[56]。(4) miRNA-375 被认为是癌变抑制剂,其在胃癌组织中的表达明显下调^[57-58]。而 Hp 可诱导胃癌 AGS 细胞 miRNA-375 过表达,从而使 LncRNA SOX2 和 SOX2 重叠转录本(SOX2 overlapping transcript ,SOX2OT) 的表达下调,因此 SOX2OT 被认为可能是致癌因子之一^[59]。(5) 近年来,有学者对 Hp 感染的人胃细胞和组织进行 LncRNA 达谱的微阵列分析,发现有 8 个 LncRNA(n345630、XLOC_004787、n378726、LINC00473、XLOC_005517、LINC00152、XLOC_13370 和 n408024) 在 Hp 感染的人胃细胞中异常表达。并且在 Hp 阳性胃组织样品中发现 4 个表达下调的 LncRNA,包括 n345630、XLOC_004787、n378726 和 LINC00473,这些异常表达的 LncRNA 与炎症和癌变密切相关^[60]。

3 小结

LncRNA 作为一种非编码 RNA,在胃癌的发生和发展中有双重作用。虽然目前已对多种 LncRNA 的功能进行了深入的研究,但其在胃癌中的具体作用机制仍需进一步研究。了解 LncRNA 在胃癌中表达的特异性和敏感性对胃癌的早期诊断、治疗具有重要的指导意义。

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] Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease [J]. *Gut* 2015, 64(10): 1650–1668.
- [3] Alipour M. Molecular mechanism of Helicobacter pylori-induced gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(1): 23–30.
- [4] Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3): 199–208.
- [5] Sahu A, Singhal U, Chinnaiyan AM. Long noncoding RNAs in cancer: from function to translation [J]. *Trends Cancer*, 2015, 1(2): 93–109.
- [6] Camacho CV, Choudhari R, Gadad SS. Long noncoding RNAs and cancer, an overview [J]. *Steroids*, 2018, 133: 93–95.
- [7] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15): 3965–3981.
- [8] Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and noncoding RNAs in the epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2870.
- [9] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell* 2007, 129(7): 1311–1323.
- [10] Toy HI, Okmen D, Kontou P, et al. HOTAIR as a prognostic predictor for diverse human cancers: a meta- and bioinformatics analysis [J]. *Cancers (Basel)* 2019, 11(6): 778.
- [11] Jiang D, Li H, Xiang H, et al. Long chain non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR knockdown increases miR-454-3p to suppress gastric cancer growth by targeting STAT3/cyclin D1 [J]. *Med Sci Monit* 2019, 25: 1537–1548.
- [12] Chen D, Liu L, Wang K, et al. The role of MALAT1 in the invasion and metastasis of gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol* 2017, 52(6/7): 790–796.
- [13] Zhu K, Ren Q, Zhao Y. lncRNA MALAT1 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of gastric cancer by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Lett* 2019, 17(6): 5335–5342.
- [14] Uszczyńska-Ratajczak B, Lagarde J, Frankish A, et al. Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome [J]. *Nat Rev Genet* 2018, 19(9): 535–548.
- [15] Chen JS, Wang YF, Zhang XQ, et al. HI9 serves as a diagnostic biomarker and up-regulation of HI9 expression contributes to poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Neoplasma*, 2016, 63(2): 223–230.
- [16] Neumann O, Kesselmeier M, Geffers R, et al. Methylome analysis and integrative profiling of human HCCs identify novel protumorigenic factors [J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1817–1827.
- [17] Zhou J, Zhi X, Wang L, et al. Linc00152 promotes proliferation in gastric cancer through the EGFR-dependent pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res* 2015, 34: 135.
- [18] Zhang Y, Xiang C, Wang Y, et al. lncRNA LINC00152 knockdown had effects to suppress biological activity of lung cancer via EGFR/PI3K/AKT pathway [J]. *Biomed Pharmacother* 2017, 94: 644–651.
- [19] Hu B, Wang X, Li L. Long noncoding RNA LINC00337 promote gastric cancer proliferation through repressing p21 mediated by EZH2 [J]. *Am J Transl Res* 2019, 11(5): 3238–3245.
- [20] Nie ML, Han J, Huang HC, et al. The novel lncRNA p4516 acts as a prognostic biomarker promoting gastric cancer cell proliferation and metastasis [J]. *Cancer Manag Res* 2019, 11: 5375–5391.
- [21] Wu ZH, Liu CC, Zhou YQ, et al. OnclncRNA-626 promotes malignancy of gastric cancer via inactivated the p53 pathway through interacting with SRSF1 [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10): 2249–2263.
- [22] Zhou LL, Jiao Y, Chen HM, et al. Differentially expressed long noncoding RNAs and regulatory mechanism of LINC02407 in human gastric adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol* 2019, 25(39): 5973–5990.
- [23] Li Y, Shen Z, Wang B, et al. Long non-coding RNA GPR65-1 is up-regulated in gastric cancer and promotes tumor growth through the PTEN-AKT-slug signaling pathway [J]. *Cell Cycle* 2018, 17(6): 759–765.
- [24] Piao HY, Guo S, Wang Y, et al. Long noncoding RNA NALT1-induced gastric cancer invasion and metastasis via NOTCH signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(44): 6508–6526.
- [25] Li J, Xu Q, Wang W, et al. MIR100HC: a credible prognostic biomarker and an oncogenic lncRNA in gastric cancer [J]. *Biosci Rep* 2019, 39(4): BSR20190171.
- [26] Wu L, Yin JH, Guan YY, et al. A long noncoding RNA MAP3K1-2 promotes proliferation and invasion in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther* 2018, 11: 4631–4639.
- [27] Ba MC, Long H, Cui SZ, et al. Long noncoding RNA LINC00673 epigenetically suppresses KLF4 by interacting with EZH2 and DNMT1 in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95542–95553.
- [28] Huang M, Hou J, Wang Y, et al. Long noncoding RNA LINC00673 is activated by SP1 and exerts oncogenic properties by interacting with LSD1 and EZH2 in gastric cancer [J]. *Mol Ther* 2017, 25(4): 1014–1026.
- [29] 李剑琦, 周冬梅, 汪志辉, 等. 5-氮杂-2-脱氧胞苷对母系表达基因3启动子超甲基化的逆转作用及其对卵巢癌细胞增殖活性的抑制作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(5): 324–329.
- [30] Kruer TL, Dougherty SM, Reynolds L, et al. Expression of the lncRNA maternally expressed gene 3 (MEG3) contributes to the control of lung cancer cell proliferation by the Rb pathway [J]. *PLoS One* 2016, 11(11): e0166363.
- [31] Yan-Hua L, Xiang-Lei L, Hong L, et al. Long noncoding ribonucleic acids maternally expressed gene 3 inhibits lung

- cancer tumor progression through downregulation of MYC [J]. Indian J Cancer 2015 52(Suppl 3) : E190 – E193.
- [32] Ding L ,Tian Y ,Wang L ,et al. Hypermethylated long noncoding RNA MEG3 promotes the progression of gastric cancer [J]. Aging(Albany NY) 2019 ,11(19) : 8139 – 8155.
- [33] Jiao J ,Zhang S. Long non-coding RNA MEG 3 suppresses gastric carcinoma cell growth ,invasion and migration via EMT regulation [J]. Mol Med Rep 2019 20(3) : 2685 – 2693.
- [34] Li C ,Liang G ,Yao W ,et al. Differential expression profiles of long non-coding RNAs reveal potential biomarkers for identification of human gastric cancer [J]. Oncol Rep , 2016 35(3) : 1529 – 1540.
- [35] Li C ,Liang G ,Yang S ,et al. LncRNA-LOC101928316 contributes to gastric cancer progression through regulating PI3K-Akt-mTOR signaling pathway [J]. Cancer Med , 2019 8(9) : 4428 – 4440.
- [36] Su W ,Feng S ,Chen X ,et al. Silencing of long noncoding RNA *MIR22HG* triggers cell survival/death signaling via oncogenes YBX1 ,MET and p21 in lung cancer [J]. Cancer Res 2018 78(12) : 3207 – 3219.
- [37] Cui Z ,An X ,Li J ,et al. LncRNA *MIR22HG* negatively regulates miR-141-3p to enhance DAPK1 expression and inhibits endometrial carcinoma cells proliferation [J]. Biomed Pharmacother , 2018 ,104: 223 – 228.
- [38] Li H ,Wang Y. Long noncoding RNA(lncRNA) *MIR22HG* suppresses gastric cancer progression through attenuating NOTCH2 signaling [J]. Med Sci Monit 2019 25: 656 – 665.
- [39] Zhang G ,Li S ,Lu J ,et al. LncRNA *MT1JP* functions as a ceRNA in regulating *FBXW7* through competitively binding to miR-92a-3p in gastric cancer [J]. Mol Cancer ,2018 , 17(1) : 87.
- [40] Guo J ,Li Y ,Duan H ,et al. LncRNA *TUBA4B* functions as a competitive endogenous RNA to inhibit gastric cancer progression by elevating PTEN via sponging miR-214 and miR-216a/b [J]. Cancer Cell Int 2019 ,19: 156.
- [41] Dinis-Ribeiro M ,Areia M ,de Vries AC ,et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach(MAPS) : guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) European Helicobacter Study Group(EHSG) , European Society of Pathology(ESP) ,and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva(SPED) [J]. Endoscopy , 2012 44: 74 – 94.
- [42] McClain MS ,Beckett AC ,Cover TL. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin and gastric cancer [J]. Toxins ,2017 , 9(10) : 316.
- [43] Müller A. Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA [J]. J Clin Invest 2012 122(4) : 1192 – 1195.
- [44] Saadat I ,Higashi H ,Obuse C ,et al. Helicobacter pylori CagA targets PARI/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity [J]. Nature 2007 447(7142) : 330 – 333.
- [45] Kumar S ,Dhiman M. Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis [D]. Microb Pathog , 2018 125: 468 – 474.
- [46] Li N ,Feng Y ,Hu Y ,et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res 2018 37(1) : 280.
- [47] Zanconato F ,Cordenonsi M ,Piccolo S. YAP/TAZ at the roots of cancer [J]. Cancer Cell 2016 29(6) : 783 – 803.
- [48] Zhang B ,Zhang X ,Jin M ,et al. CagA increases DNA methylation and decreases PTEN expression in human gastric cancer [J]. Mol Med Rep 2019 ,19(1) : 309 – 319.
- [49] Sougleri IS ,Papadakos KS ,Zadik MP ,et al. *Helicobacter pylori* CagA protein induces factors involved in the epithelial to mesenchymal transition(EMT) in infected gastric epithelial cells in an EPIYA-phosphorylation-dependent manner [J]. FEBS J 2016 283(2) : 206 – 220.
- [50] Montecucco C ,de Bernard M. Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori* [J]. J Exp Med 2003 198(12) : 1767 – 1771.
- [51] Wroblewski LE ,Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms [J]. Gastroenterol Clin North Am 2013 42(2) : 285 – 298.
- [52] Li H ,Xu CX ,Gong RJ ,et al. How does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer through connexins: an opinion review [J]. World J Gastroenterol 2019 25(35) : 5220 – 5232.
- [53] McClain MS ,Beckett AC ,Cover TL. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin and gastric cancer [J]. Toxins(Basel) , 2017 9(10) : 316.
- [54] 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.
- [55] Jia W ,Zhang J ,Ma F ,et al. Long noncoding RNA *THAP9-AS1* is induced by *Helicobacter pylori* and promotes cell growth and migration of gastric cancer [J]. Onco Targets Ther , 2019 12: 6653 – 6663.
- [56] Zhang Y ,Yan J ,Li C ,et al. LncRNA *H19* induced by *Helicobacter pylori* infection promotes gastric cancer cell growth via enhancing NF- κ B-induced inflammation [J]. J Inflamm (Lond) , 2019 16: 23.
- [57] Xu Y ,Jin J ,Liu Y ,et al. Snail-regulated MiR-375 inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by targeting *JAK2* [J]. PLoS One 2014 9(7) : e99516.
- [58] Lian S ,Park JS ,Xia Y ,et al. MicroRNA-375 functions as a tumor-suppressor gene in gastric cancer by targeting *recepteur d'Origine Nantais* [J]. Int J Mol Sci ,2016 , 17(10) : 1633.
- [59] Shafiee M ,Aleyasin SA ,Mowla SJ ,et al. The effect of microRNA-375 overexpression ,an inhibitor of *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis ,on lncRNA *SOX2OT* [J]. Jundishapur J Microbiol 2016 9(9) : e23464.
- [60] Zhu H ,Wang Q ,Yao Y ,et al. Microarray analysis of Long non-coding RNA expression profiles in human gastric cells and tissues with *Helicobacter pylori* infection [J]. BMC Med Genomics 2015 8: 84.

(收稿日期: 2021-09-16 修回日期: 2021-12-11)