

论著·基础研究

# 对中东亚人群胃癌相关易感基因的挖掘\*

安覃景<sup>1,2</sup>, 李思思<sup>2,3</sup>, 韩崇旭<sup>1,2,3△</sup>

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院/扬州大学临床医学院  
临床医学检验中心, 江苏扬州 225001; 3. 扬州大学医学院研究生院, 江苏扬州 225001)

**摘要:**目的 筛选中东亚人群胃癌的易感基因, 为胃癌的诊断和治疗提供新思路。方法 在基因表达数据库(GEO)中进行检索, 利用在线工具 GEO2R 筛选胃癌的差异表达基因, 并对其进行基因本体(GO)富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号转导通路分析, 最后利用 STRING 数据库对基因相关蛋白相互作用进行关联构建。**结果** 本研究共纳入 2 个数据集, 通过筛选得到 40 个差异表达基因, 其中上调基因 34 个, 下调基因 6 个, 并首次发现 ARHGAP11A 基因与胃癌相关。通过对差异表达基因的分析发现, 涉及的信号通路主要有白细胞转运蛋白迁移、p53 信号通路、细胞周期等。**结论** 利用生物信息学方法可有效地筛选出中东亚人群的胃癌易感基因, 从而为胃癌发病机制的研究提供依据。

**关键词:**胃癌; 差异基因; 信号通路; 中东亚人群

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 12. 001

**中图法分类号:**R735. 2; Q34

**文章编号:**1673-4130(2019)12-1409-04

**文献标识码:**A

## Mining of gastric cancer-associated susceptibility genes in middle-east Asian population\*

AN Tanjing<sup>1,2</sup>, LI Sisi<sup>2,3</sup>, HAN Chongxu<sup>1,2,3△</sup>

(1. School of Postgraduate, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China;

2. Clinical Medical Examination Center, Northern Jiangsu People's Hospital/Clinical Medical

School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 3. Graduate School of Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

**Abstract: Objective** To screen the susceptibility genes of gastric cancer in middle-east Asian population, and providing new ideas for diagnosis and treatment. **Methods** The gene was searched in the gene expression database (GEO). The differentially expressed genes of gastric cancer were screened by online tool GEO2R, and the GO enrichment analysis and KEGG signal transduction pathway were analyzed. Finally, the gene-related proteins were used in the STRING database. **Results** On this study, two data sets were included, and 40 differential genes were obtained by screening, including 34 up-regulated genes and 6 down-regulated genes, and the ARHGAP11A gene was firstly found to be associated with gastric cancer. Through analysis of differential genes, it was found that the signaling pathways involved were leukocyte transporter migration, p53 signaling pathway, and cell cycle. **Conclusion** The susceptibility genes of gastric cancer can be effectively screened out by bioinformatics, which can provide a basis for the study of the pathogenesis of gastric cancer.

**Key words:**gastric cancer; differential gene; signaling pathway; middle-east Asian population

胃癌是我国常见的肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 由于其早期临床症状不明显, 潜伏期较长, 故大部分患者确诊时已处于晚期阶段。因此, 胃癌的早发现、早诊断和早治疗在提高患者生存率方面显得尤为重要。近年来, 生物信息学方法已成为筛选易感基因的常用分析工具。本研究通过基因表达数据库(GEO)对中东亚人群的胃癌易感基因进行挖掘, 旨在从基因角度探索其发病

机制, 从而对胃癌的诊断和治疗提供帮助。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究资料均来自于 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 中东亚人群胃癌数据集 GSE56807 和 GSE63089。

**1.2 研究方法** 在 GEO 数据库中利用 GEO2R 平台的 limma 包分别对 2 个数据集的癌症组织和正常

\* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2015CB755400); 江苏省苏北人民医院院级扶持技术项目(fcjs201748)。

作者简介: 安覃景, 女, 住院医师, 主要从事临床检验诊断学研究。 △ 通信作者, E-mail: hanchongxu@126.com。

本文引用格式: 安覃景, 李思思, 韩崇旭. 对中东亚人群胃癌相关易感基因的挖掘[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1409-1412.

胃组织进行分析,取其交叉的差异表达基因提取相应数据文件,进而采用 DAVID6. 8(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)在线对已获取的差异表达基因分别从生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)3 个方面进行基因本体(GO)富集分析,并利用 KOBA3. 0(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>)对其进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号转导通路分析。最终,利用 STRING(<http://string-db.org/>)数据库分析已获取差异表达基因的相互作用,并去除孤立基因。

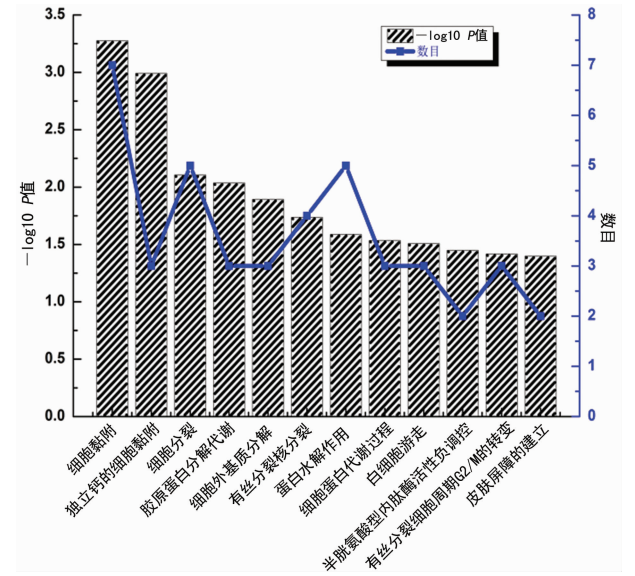
**1.3 统计学处理** 利用 GEO2R 平台对数据进行统计学分析,组间比较采用 *t* 检验及 Bayes 检验,并对结果进行筛选,条件如下:(1) $P<0.05$  表示差异有统计学意义;(2)基因的表达量差异在 4.00 倍以上或 0.25 倍以下。GO 富集分析采用 Fisher 精确检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。KEGG 信号转导通路分析采用 Fisher 精确检验,以  $P<0.01$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 芯片数据资料** 本研究中共纳入 2 个数据集,其包含胃癌组织及正常胃部组织,且数据集人群为中东亚人群,并未涉及胃癌分期和分级,见表 1。

表 1 数据集基本信息			
GSE 编号	平台编号	胃癌组织(n)	正常胃组织(n)
GSE56807	GPL5175	5	5
GSE63089	GPL5175	45	45

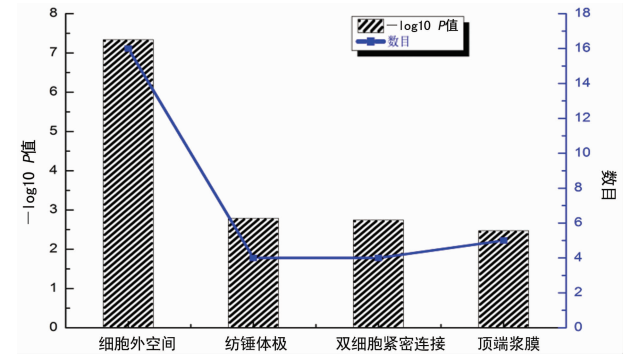
**2.2 差异基因选取** 在 2 个数据集间选择交叉的 40 个基因,其在 2 个数据集中的方向一致。包括上调基因 34 个,下调基因 6 个。



注:双 Y 轴图中的 Y 轴分别为  $-\log_{10} P$  值和在某生物学过程中差异基因的富集个数

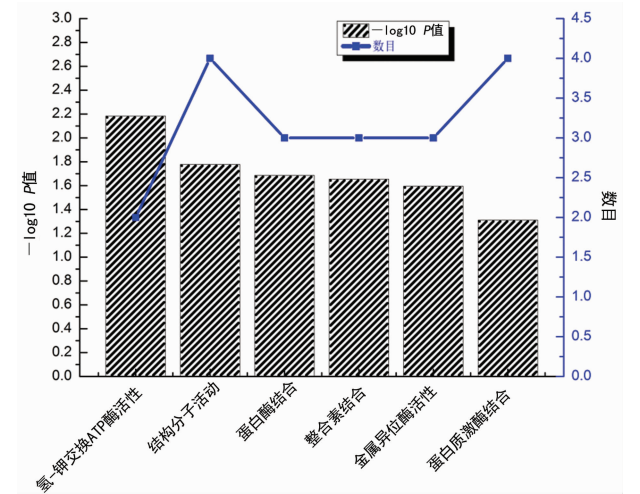
图 1 差异基因生物学过程分析的 GO 富集分析

**2.3 GO 富集分析** GO 富集分析的结果表明,差异表达基因涉及的生物学过程主要为 12 项,包括细胞黏附、独立钙的细胞黏附、细胞分裂、胶原蛋白分解代谢、细胞外基质分解、有丝分裂核分裂、蛋白水解、细胞蛋白代谢、白细胞游走、半胱氨酸型内肽酶活性负调控、有丝分裂细胞周期 G2/M 的转变以及皮肤屏障的建立( $P<0.05$ ),见图 1。笔者还发现差异表达基因涉及的细胞组分主要包括细胞外空间、纺锤体极、双细胞紧密连接以及顶端浆膜等 4 项( $P<0.05$ ),见图 2。涉及的相关分子功能为 6 项,包括氢-钾交换 ATP 酶活性、结构分子活动、蛋白酶结合、整合素结合、金属异位酶活性及蛋白质激酶结合( $P<0.05$ ),见图 3。



注:双 Y 轴图中的 Y 轴分别为  $-\log_{10} P$  值和在某细胞组分中差异基因的富集个数

图 2 差异基因细胞组分的 GO 富集分析



注:双 Y 轴图中的 Y 轴分别为  $-\log_{10} P$  值和在某分子功能中差异基因的富集个数

图 3 差异基因分子功能的 GO 富集分析

**2.4 差异基因信号转导通路分析** KEGG 信号转导通路分析的结果发现,差异表达基因涉及的通路大约有 7 个( $P<0.01$ ),主要包括白细胞转运蛋白迁移、p53 信号通路、细胞周期、丙型肝炎、胃酸分泌物收集、紧密连接及细胞黏附分子,见表 2。

**2.5 差异基因的蛋白相互作用分析** STRING 分析结果表明,发生相互作用的差异表达基因共计 12 个,

分别为 CKS2、ECT2、TPX2、DLGAP5、CCNB1、TOP2A、PBK、CCNB2、RRM2、CDC6、ARHGAP11A 和 CKAP2,上述差异表达基因可能在胃癌的发生发

展过程中起促进或抑制作用,其中首次发现 ARH-GAP11A 基因与胃癌相关。见图 4。

表 2 差异基因信号转导通路分析

信号转导通路	ID	基因	数量	P
白细胞转运蛋白迁移	hsa04670	CLDN7、CLDN4、CLDN1、THY1	4	0.000 153 369
p53 信号通路	hsa04115	CCNB1、CCNB2、RRM2	3	0.000 748 701
细胞周期	hsa04110	CCNB1、CDC6、CCNB2	3	0.002 783 381
丙型肝炎	hsa05160	CLDN7、CLDN4、CLDN1	3	0.003 197 140
胃酸分泌物收集	hsa04966	ATP4A、ATP4B	2	0.003 412 517
紧密连接	hsa04530	CLDN7、CLDN4、CLDN1	3	0.003 447 675
细胞黏附分子	hsa04514	CLDN7、CLDN4、CLDN1	3	0.003 774 197

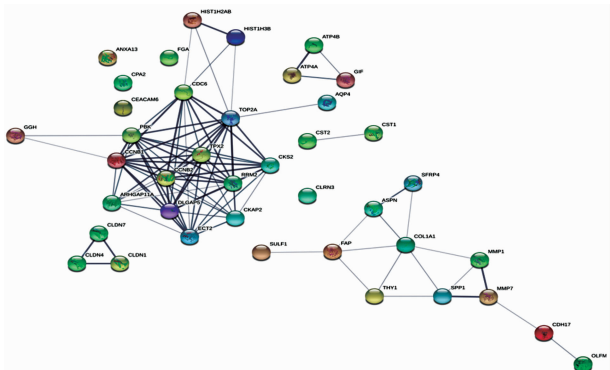


图 4 差异基因的蛋白相互作用

3 讨 论

目前,中国、日本和韩国等中东地区是胃癌高发地带,新诊断胃癌人数占世界范围的 60%<sup>[2]</sup>。中东地区人口基数较大,尚未发现较可靠的胃癌易感基因。因此,挖掘中东地区人群的胃癌易感基因可为其诊断和治疗提供新的依据。

本研究基于 GEO 数据库对中东地区人群的胃癌差异表达基因进行筛选,根据已获得的差异基因的 P 值大小及基因的表达量差异倍数等数据,分析各基因与胃癌的相关性。本研究发现,差异基因所涉及的信号通路中的 p53 信号通路可能与胃癌的增殖和转移相关,多种基因通过其发挥作用,而细胞周期则与患者的预后及病理类型存在较强的相关性,本研究结果与国外研究一致<sup>[3-5]</sup>。

通过 STRING 对差异表达基因的蛋白相互作用进行分析,结果表明,共有 12 个差异表达基因存在蛋白之间的相互作用,且其在 2 个数据集中均成上调趋势。CKS2 属于细胞周期蛋白依赖性激酶亚基家族成员,TANAKA 等<sup>[6]</sup>认为 CKS2 是胃癌相关基因之一,与胃癌的生物学侵袭性及预后相关,与本研究结果类似。此外高水平的 CKS2 与组织学肿瘤分化、肿瘤大小、淋巴结转移分期及病理分级高度相关,这可能是

因为 CKS2 提高了细胞生长速度<sup>[7]</sup>。近年来,有研究表明,胃癌患者上皮细胞转化序列 2(ECT2)与肺癌、乳腺癌、胃癌等多种癌症密切相关,其在胃癌患者水平升高可能是由于组织表达增加或肿瘤细胞过度周转,导致大量的 ECT2 进入血液循环所致<sup>[8-10]</sup>。TERASHIMA 等<sup>[11]</sup>的研究表明,拓扑异构酶 II (TOP2A) 主要参与 DNA 合成和细胞增殖,且较易引起血源性复发(HR=2.353),因此,其可能与胃癌的治疗和预后有着密切的联系,为胃癌的治疗提供了新靶点。LI 等<sup>[12]</sup>在 GEO 数据库中对胃癌易感基因进行了挖掘,同时用 PCR 方法验证,结果表明, TOP2A 是胃癌的明显靶向基因,与本研究结果一致。Xklp2 的靶向蛋白(TPX2),又名限制性表达的增殖相关蛋白,它出现在细胞周期的 G1 和 S 期之间,在细胞分裂完成后消失<sup>[13]</sup>。LIANG 等<sup>[14]</sup>研究认为 TPX2 过表达与整体生存率呈低相关关系(P=0.004),且与复发时间间隔有关(P=0.013),这可能与 TPX2 是正常双极纺锤体形成和正常细胞分裂所必需的蛋白有关,由此导致胃癌肿瘤细胞过度增殖。大板相关蛋白 5(DLGAP5)是 DLGAP 家族成员之一,LIU 等<sup>[15]</sup>在 TCGA 和 GEO 数据库对 DLGAP 进行了研究,并对其在胃癌组织的表达通过 PCR 验证,结果表明,相对于正常的胃组织,DLGAP4 和 DLGAP5 在胃癌组织中表达量明显增加(P<0.000 1),与本研究结果一致。

KEGG 信号转导通路分析显示,细胞周期通路中的成员 CCNB1、CCNB2 及 CDC6 与胃癌的发病密切相关,这也存在于差异基因的蛋白相互作用的网络中。CCNB2 可与转化生长因子 β 的 II 型受体结合,因此,CCNB2 可能在转化生长因子 β 介导的细胞周期控制中发挥关键作用<sup>[16]</sup>。有研究表明,肿瘤细胞中 CCNB1 的稳定或沉默可能会增加对紫杉醇的敏感性,并导致肿瘤生长停滞<sup>[17]</sup>。细胞分裂周期 6 蛋白质(CDC6)可参与细胞更新,其可能通过作用于细胞的

增殖指数来影响胃癌预后<sup>[18]</sup>。

有研究表明,PDZ 绑定激酶(PBK)的敲除对胃癌细胞增殖无影响,但可抑制其侵袭<sup>[19]</sup>。PBK/TOPK 主要通过与 p53 和 PI3K/AKT 通路相关的分子机制致癌,在 p53-DO7 阴性组中,肿瘤中 PBK/TOPK 表达阳性的患者比那些肿瘤中无 PBK/TOPK 表达的患者存活率明显下降,这可能是胃癌潜在的治疗靶点<sup>[20]</sup>。核糖核苷酸还原酶 M2 亚基(RRM2)严格控制细胞周期中核苷酸还原酶的活性,对其进行的功能学研究表明,RRM2 特异性 siRNA 的下调,可能会抑制肿瘤细胞在体外和体内生长,降低侵袭性,并抑制其致癌特性<sup>[21]</sup>。细胞骨架相关蛋白 2(CKAP2)与细胞的增殖活性有关,KIM 等<sup>[22]</sup>对其与胃癌的相关性进行了研究,结果表明,CKAP2 在 T1 或 T2 男性患者亚组中表达显著( $P=0.001$ ),而在其他亚组患者中不存在异常表达,这可能与男女的生理、激素水平及晚期细胞侵袭有一定关系。

本研究得到的存在于蛋白之间相互作用的 11 个差异基因与以往研究结果具有一致性,进一步证明了筛选得到的差异基因具有较明显的可信性。而 LU 等<sup>[23]</sup>研究认为 ARHGAP11A 可能为肝癌转移信号轴的组成部分,此外,还有研究表明,其主要通过细胞周期中的亚细胞定位导致乳腺癌,该基因在癌细胞中的表达抑制了 rhoa 依赖机制,如应力纤维形成和局灶性黏附,使细胞更容易迁移<sup>[24-25]</sup>,但目前尚无其与胃癌关系的研究,这为胃癌的发病机制提供了新思路。

#### 4 结 论

本研究通过对 GEO 数据库中 GSE56807 及 GSE63089 2 个中东亚人群数据集进行胃癌易感基因的挖掘,结果发现 ARHGAP11A 基因可能与胃癌有一定的关系,这为中东亚人群胃癌的病因和治疗方面提供了新方向。

#### 参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] BALAKRISHNAN M, GEORGE R, SHARMA A, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the world[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(8): 36.
- [3] WEI G H, WANG X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17): 3850-3856.
- [4] CHEN Z H, JU H P, YU S, et al. Prader-Willi region non-protein coding RNA 1 suppressed gastric cancer growth as a competing endogenous RNA of miR-425-5p[J]. Clin Sci, 2018, 132(9): 1003-1019.
- [5] ZHANG H P, LI S Y, WANG J P, et al. Clinical significance and biological roles cyclins of in gastric cancer[J].

- Onco Targets Ther, 2018, 11: 6673-6685.
- [6] TANAKA F, MATSUZAKI S, MIMORI K, et al. Clinicopathological and biological significance of CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 overexpression in human gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2011, 39(2): 361-372.
- [7] KANG M A, KIM J T, KIM J H, et al. Upregulation of the cyclin kinase subunit Cks2 increases cell proliferation rate in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(6): 761-769.
- [8] WANG H B, YAN C, LIU Y. Clinical significance of ECT2 expression in tissue and serum of gastric cancer patients[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(7): 735-742.
- [9] BAI X G, YI M, XIA X C, et al. Progression and prognostic value of ECT2 in non-small-cell lung cancer and its correlation with PCNA[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10(1): 4039-4050.
- [10] WANG H K, LIANG J F, ZHENG H X, et al. Expression and prognostic significance of ECT2 in invasive breast cancer[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(5): 442-445.
- [11] TERASHIMA M, ICHIKAWA W, OCHIAI A, et al. TOP2A, GGH, and PECAM1 are associated with hematogenous, lymph node, and peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients enrolled in the ACTS-GC study[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57574-57582.
- [12] LI X M, DONG W W, QU X L, et al. Molecular dysexpression in gastric cancer revealed by integrated analysis of transcriptome data[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3177-3185.
- [13] NEUMAYER G, BELZIL C, GRUSS O J, et al. TPX2, of spindle assembly, DNA damage response, and cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(16): 3027-3047.
- [14] LIANG B, ZHENG W J, FANG L, et al. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(8): 824-832.
- [15] LIU J, LIU Z, ZHANG X Z, et al. Examination of the expression and prognostic significance of DLGAPs in gastric cancer using the TCGA database and bioinformatics analysis[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5621-5629.
- [16] WASHIRO M, OHTSUKA M, KIMURA F, et al. Upregulation of topoisomerase II Alpha expression in advanced gallbladder carcinoma: a potential chemotherapeutic target[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(7): 793-801.
- [17] YUAN J, KRAMER A, MATTHESS Y, et al. Stable gene silencing of cyclin B1 in tumor cells increases susceptibility to taxol and leads to growth arrest in vivo[J]. Oncogene, 2006, 25(12): 1753-1762.
- [18] ROSSI E, KLERSY C, MANCA R, et al. Correlation between genomic alterations assessed by array comparative genomic hybridization, prognostically informative histologic subtype, stage, and patient survival in gastric cancer[J]. Hum Pathol, 2011, 42(12): 1937-1945.

研究。

凝血系统激活后,纤溶酶将纤维蛋白和纤维蛋白原降解成 D-D 和纤维蛋白降解产物(FDP),其增高意味着凝血激活、血栓形成,而且血栓发生了溶解,因此可以认为 D-D 和 FDP 为凝血和纤溶同时激活的标志。D-D 虽然是诊断 DIC 的敏感指标,其升高容易受到底物量、血循环、炎症、代谢等因素的影响<sup>[16]</sup>,很多时候都处于较高水平。而 PIC 是纤溶酶与  $\alpha_2$  抗纤溶酶 1:1 结合的复合物,只反映纤溶酶的情况,因此根据 PIC 的变化来评价体内纤溶激活程度,希望以后可以指导抗纤溶的治疗。本研究结果显示, DIC 发生时, PIC 水平显著升高,提示纤溶系统激活。

#### 4 结 论

本研究结果表明, TM 和 t-PAIC 水平的升高可以反映早期 DIC 发生时内皮细胞的损伤情况,而 PIC 水平显著升高可以提示机体的纤溶系统被激活,采用 TM、PIC 和 t-PAIC 的联合检测,其特异度可以达到 95.7%, 可以作为较好的 DIC 诊断指标。

#### 参考文献

- [1] 胡豫. 2012 版弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识解读[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(3): 149-150.
- [2] SAKATA Y. DIC associated with acute promyelocyte leukemia[J]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1998, 21 (2): 517-20.
- [3] BARBUI T, FALANGA A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia[J]. Semin Thromb Hemost, 2001, 27(6): 593-604.
- [4] CHOUDHRY V P, THAVARAJ V, SARAYA A K. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and current therapy[J]. Indian Pediatr, 1990, 27(3): 280-288.
- [5] SAVING K L. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and management[J]. Indian J Pediatr, 1987, 54 (3): 391-402.
- [6] BAGLIN T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment[J]. BMJ, 1996, 312(7032): 683-687.
- [7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017 版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363.
- [8] 苏磊, 彭娜, 唐丽群. 脓毒症时弥散性血管内凝血的发病机制与临床进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(4): 345-349.
- [9] 袁文浩, 刘汉楚, 曾凌空, 等. 儿童发生 DIC 的血栓弹力图指标变化及其诊断 DIC 的灵敏度和特异度分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 847-852.
- [10] 何光风, 李晓明. 弥散性血管内凝血发病机制及诊治进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(4): 551-553.
- [11] 徐秋萍. 重症感染伴随的凝血功能紊乱[J]. 现代实用医学, 2013, 25(12): 1323-1325.
- [12] 阮岚岚, 李胜, 孟详喻, 等. 弥散性血管内凝血诊疗现状: ISTH/SSC 最新共识解读[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(9): 993-999.
- [13] 安友仲. 弥散性血管内凝血实质是内皮细胞重度炎症损伤[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(11): 887-888.
- [14] 程勇前, 赵平. 感染性疾病相关弥漫性血管内凝血诊治进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2010, 4(3): 33154-33155.
- [15] 孟英, 刘宁, 薛冰蓉, 等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(10): 751-755.
- [16] WATANABE R, WADA H, MIURA Y, et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2001, 7(3): 229-233.

(上接第 1412 页)

- [19] KWON C H, PARK HYE J H, CHOI Y R, et al. PSMB8 and PBK as potential gastric cancer subtype-specific biomarkers associated with prognosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 21454-21468.
- [20] OHASHI T, KOMATSU S, ICHIKAWA D, et al. Overexpression of PBK/TOPK relates to tumour malignant potential and poor outcome of gastric carcinoma[J]. Br J Cancer, 2017, 116(2): 218-226.
- [21] KANG W, TONG J H, CHAN A W, et al. Targeting ribonucleotide reductase M2 subunit by small interfering RNA exerts anti-oncogenic effects in gastric adenocarcinoma[J]. Oncol Rep, 2014, 31(6): 2579-2586.
- [22] KIM Y W, EOM B W, KOOK M C, et al. Clinical implications of proliferation activity in T1 or T2 male gastric

- cancer patients[J]. Exp Mol Med, 2015, 47(5): e193.
- [23] LU S, ZHOU J S, SUN Y M, et al. The noncoding RNA HOXD-AS1 is a critical regulator of the metastasis and apoptosis phenotype in human hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 125.
- [24] LAWSON C D, DER C J. Filling GAPS in our knowledge: ARHGAP11A and RACGAP1 act as oncogenes in basal-like breast cancers[J]. Small GTPases, 2018, 9(4): 290-296.
- [25] FU A, JACOBS D I, HOFFMAN A E, et al. PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1094-1102.

(收稿日期: 2018-12-08 修回日期: 2019-02-19)

(收稿日期: 2018-12-22 修回日期: 2019-02-28)