

• 论 著 •

胃癌组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平变化及与患者临床分期和预后的关系*

贾旻蕾, 刘瑞丽, 李兰军

河北省邯郸市第一医院普外三科, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨胃癌(GC)组织长链非编码 RNA(lncRNA)母系表达基因 3(MEG3)、微小 RNA(miR)-7-5p 表达水平变化及与患者临床分期及预后的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的 104 例 GC 患者为研究对象,将患者的 GC 组织标本作为 GC 组,对应的癌旁组织标本作为癌旁组织组,另选取同期 52 例行手术治疗的胃良性肿瘤患者的肿瘤组织标本作为良性肿瘤组。比较 3 组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平;比较不同临床分期 GC 患者 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平;采用 Spearman 相关分析 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平与患者临床分期的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 GC 患者临床分期的影响因素;随访 24 个月,比较 GC 组织不同 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平患者的生存情况。结果 GC 组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平低于癌旁组织组、良性肿瘤组,癌旁组织组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着临床分期的进展,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平呈降低趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平与患者临床分期均呈负相关($r = -0.527$ 、 -0.501 , $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平为 GC 患者临床分期的影响因素($P < 0.05$)。GC 组织 lncRNA MEG3 高表达患者生存率高于 lncRNA MEG3 低表达患者($\chi^2 = 5.344$, $P = 0.021$);miR-7-5p 高表达患者生存率高于 miR-7-5p 低表达患者($\chi^2 = 5.208$, $P = 0.023$)。结论 GC 组织中 lncRNA MEG3、miR-7-5p 水平呈异常低表达,且表达水平越低的患者临床分期越高,预后相对更差,lncRNA MEG3、miR-7-5p 可作为 GC 病情及预后评估的参考指标。

关键词:胃癌; 长链非编码 RNA 母系表达基因 3; 微小 RNA-7-5p; 临床分期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.009

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2022)23-2857-06

文献标志码:A

Expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in gastric cancer tissue and their relationship with clinical stage and prognosis*

JIA Minlei, LIU Ruili, LI Lanjun

Third Department of General Surgery, The First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels of long non-coding RNA (lncRNA) maternally expressed gene 3 (MEG3) and microRNA (miR)-7-5p in gastric cancer (GC) tissue and their relationship with clinical stage and prognosis. **Methods** From January 2017 to December 2019, a total of 104 GC patients admitted to our hospital were selected as the research objects, and the GC tissue samples of the patients were selected as GC group, the corresponding adjacent tissue samples were selected as adjacent tissue group. In addition, tumor tissue samples from 52 patients with benign gastric tumors who underwent surgical treatment during the same period were selected as benign tumor group. The expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p were compared among the three groups. The expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues of GC patients with different clinical stages were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues and the clinical stage of patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of clinical stage of GC patients. After 24 months of follow-up, the survival situation of patients with different lncRNA MEG3 and miR-7-5p expression levels in GC tissues were compared. **Results** The expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC group were lower than those in adjacent tissue group and benign tumor

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20200169)。

作者简介:贾旻蕾,女,主治医师,主要从事肿瘤诊治的临床研究。

group, while those in adjacent tissue group were higher than those in benign tumor group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). With the progression of clinical stage, the expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues were negatively correlated with clinical stage of patients ($r = -0.527, -0.501, P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues were the influencing factors of clinical stage of GC patients ($P < 0.05$). The survival rate of patients with high lncRNA MEG3 expression in GC tissues was higher than that of patients with low lncRNA MEG3 expression ($\chi^2 = 5.344, P = 0.021$), and the survival rate of patients with high miR-7-5p expression in GC tissues was higher than that of patients with low miR-7-5p expression ($\chi^2 = 5.208, P = 0.023$). **Conclusion** The expression levels of lncRNA MEG3 and miR-7-5p in GC tissues are abnormally low, and the lower the expression level, the higher the clinical stage, and the worse the prognosis, lncRNA MEG3 and miR-7-5p can be used as reference indicators for GC condition and prognosis assessment.

Key words: gastric cancer; long non-coding RNA maternally expressed gene 3; microRNA-7-5p; clinical stage

胃癌(GC)是全球范围内最常见的肿瘤之一,研究数据显示,2018 年全球有超过 100 万的 GC 新发病例,至 2020 年我国 GC 发病率约为 24.30/10 万,新发病例约为 34.6 万,总病死病例超过 37 万^[1-2]。尽管随着诊疗技术的不断进步,GC 患者生存期逐渐延长,但 GC 发生、发展的分子机制尚未完全明确,患者 5 年生存率仍处于较低水平^[3-4]。长链非编码 RNA(lncRNA)母系表达基因 3(MEG3)是第一个被发现的具有抑癌基因活性的 lncRNA 家族成员,相关研究表明,肝细胞癌、前列腺癌组织中 lncRNA MEG3 表达缺失,而 lncRNA MEG3 表达缺失有利于肿瘤血管新生,促进肿瘤组织恶性演变^[5-6]。微小 RNA(miR)-7-5p 是位于 9q21 染色体上的一种核糖核酸,研究证实,其在非小细胞肺癌等低放射敏感性的肿瘤细胞内表达上调,其表达水平可能与肿瘤治疗反应性有关^[7]。本研究对 GC 组织中 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平变化及与患者临床分期及预后的关系进行了探讨,以为临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月本

院收治的 104 例 GC 患者为研究对象,将患者的 GC 组织标本作为 GC 组,对应的癌旁组织标本作为癌旁组织组,另选取同期 52 例行手术治疗的胃良性肿瘤患者的肿瘤组织标本作为良性肿瘤组。104 例 GC 患者中临床分期 I 期 28 例,II 期 36 例,III 期 26 例,IV 期 14 例。纳入标准:(1)GC 组患者符合 GC 诊断标准^[8],良性肿瘤组患者符合胃良性肿瘤的诊断标准^[9];(2)患者均为首次确诊,入组前未经手术、放化疗等任何相关治疗;(3)原发性肿瘤;(4)GC 患者病理检查诊断为腺癌;(5)GC 患者经评估可实现 R0 切除或需行姑息性切除术;(6)预计生存期 > 3 个月。排除标准:(1)合并其他类型肿瘤;(2)伴肝、肾、心等重要器官功能障碍;(3)卡氏评分(KPS 评分) < 70 分,不耐受手术者;(4)有腹部手术史者。GC 组与良性肿瘤组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、饮食习惯、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审批通过,研究对象对研究内容知情同意,并签署知情同意书。

表 1 GC 组与良性肿瘤组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	饮食习惯[n(%)]			吸烟史 [n(%)]	饮酒史 [n(%)]
		男	女			喜清淡	喜肥甘	均衡		
GC 组	104	61(58.65)	43(54.35)	45.98 ± 6.44	22.35 ± 1.31	23(22.12)	51(49.04)	30(28.85)	58(55.77)	63(60.58)
良性肿瘤组	52	29(55.77)	23(44.23)	46.84 ± 6.13	22.28 ± 1.22	16(30.77)	22(42.31)	14(26.92)	26(50.00)	29(55.77)
χ^2/t		0.118		0.986	0.322	1.420			0.464	0.331
P		0.731		0.325	0.748	0.492			0.496	0.565

1.2 方法 取手术收集的标本 100 mg 置于研磨器中,加 Trizol 试剂 1 mL,研磨器置于液氮中研磨,静置 5 min,提取总 RNA,参照加拿大 Fermentas 公司

生产的反转录试剂盒说明书合成 cDNA,检测纯度后液氮保存待用。引物由金斯瑞生物科技有限公司提供。lncRNA MEG3 上游引物 5'-CTGCCCCATCTA-

CACCTCACG-3',下游引物 5'-CTCTCCGCCGTCT-GCGCTAGGGGCT-3';miR-7-5p 上游引物 5'-UG-GAAGACUAGUGAUUUUGUUGUU-3',下游引物 5'-CAACAAAAUCACUAGUCUCCAUAU-3'。反应条件:95 ℃ 10 min 预变性,95 ℃ 15 s,60 ℃ 1 min,40 个循环,设置 3 个复孔。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平。

1.3 观察指标 (1)对比 3 组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平。(2)对比不同临床分期 GC 患者 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平,并分析 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平与患者临床分期的相关性。(3)分析 GC 患者临床分期的影响因素。(4)随访 24 个月,比较 GC 组织不同 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平患者的生存情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性验证,采用 Bartlett 法进行方差齐性验证,服从正态分布且满足方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GC 组、癌旁组织组、良性肿瘤组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平比较 GC 组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平低于癌旁组织组、良性肿瘤组,癌旁组织组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平高于良性肿瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平与患者临床分期的关系 不同临床分期患者 GC 组织

lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着临床分期的进展,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平呈降低趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。Spearman 相关分析结果显示,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平与患者临床分期均呈负相关($r = -0.527$ 、 -0.501 , $P < 0.05$)。

2.3 影响 GC 患者临床分期的单因素分析 不同临床分期 GC 患者性别、年龄、BMI、饮食习惯、吸烟史、饮酒史、肿瘤最大径、肿瘤位置、脉管癌栓情况、神经浸润情况、肿瘤类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同临床分期 GC 患者组织分化程度、合并胃溃疡情况、浸润深度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 2 GC 组、癌旁组织组、良性肿瘤组 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA MEG3	miR-7-5p
GC 组	104	0.69±0.20	0.96±0.27
癌旁组织组	104	1.15±0.26	1.85±0.56
良性肿瘤组	52	1.04±0.23	1.64±0.50
<i>F</i>		108.187	106.318
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 不同临床分期患者 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床分期(期)	<i>n</i>	lncRNA MEG3	miR-7-5p
I	28	0.79±0.23	1.16±0.29
II	36	0.71±0.21	0.98±0.27
III	26	0.63±0.19	0.85±0.24
IV	14	0.55±0.17	0.71±0.22
<i>F</i>		5.195	11.241
<i>P</i>		0.002	<0.001

表 4 影响 GC 患者临床分期的单因素分析结果[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

因素	I 期(<i>n</i> =28)	II 期(<i>n</i> =36)	III 期(<i>n</i> =26)	IV 期(<i>n</i> =14)	χ^2/F	<i>P</i>
性别					0.139	0.987
男	16(57.14)	22(61.11)	15(57.69)	8(57.14)		
女	12(42.86)	14(38.89)	11(42.31)	6(42.86)		
年龄(岁)	45.98±7.02	46.98±6.29	44.79±6.81	45.61±6.64	0.560	0.643
BMI(kg/m ²)	22.37±1.28	22.31±1.24	22.26±1.36	22.57±1.19	0.196	0.899
饮食习惯					1.828	0.935
喜清淡	6(21.43)	8(22.22)	5(19.23)	4(28.57)		
喜肥甘	13(46.43)	17(47.22)	13(50.00)	8(57.14)		
均衡	9(32.14)	11(30.56)	8(30.77)	2(14.29)		
吸烟史	14(50.00)	20(55.56)	15(57.69)	9(64.29)	0.829	0.843
饮酒史	15(53.57)	21(58.33)	16(61.54)	11(78.57)	2.560	0.465

续表 4 影响 GC 患者临床分期的单因素分析结果[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

因素	I 期($n=28$)	II 期($n=36$)	III 期($n=26$)	IV 期($n=14$)	χ^2/F	P
肿瘤最大径(cm)					0.816	0.846
<2	12(42.86)	17(47.22)	13(50.00)	8(57.14)		
≥ 2	16(57.14)	19(52.78)	13(50.00)	6(42.86)		
组织分化程度					9.872	0.043
未分化	0(0.00)	1(2.78)	2(7.69)	3(21.43)		
低分化	8(28.57)	13(36.11)	12(46.15)	7(50.00)		
中分化	10(35.71)	12(33.33)	7(26.92)	3(21.43)		
高分化	10(35.71)	10(27.78)	5(19.23)	1(7.14)		
肿瘤位置					0.885	0.990
胃上部	3(10.71)	4(11.11)	2(7.69)	2(14.29)		
胃下部	17(60.71)	22(61.11)	16(61.54)	7(50.00)		
胃中部	8(28.57)	10(27.78)	8(30.77)	5(35.71)		
合并胃溃疡	10(35.71)	14(38.89)	17(65.38)	11(78.57)	11.097	0.011
脉管癌栓	1(3.57)	2(5.56)	3(11.54)	3(21.43)	4.516	0.211
神经浸润	0(0.00)	0(0.00)	1(3.85)	1(7.14)	3.787	0.285
肿瘤类型					0.917	0.989
凹陷型	7(25.00)	10(27.78)	5(19.23)	3(21.43)		
浅表型	17(60.71)	21(58.33)	18(69.23)	9(64.29)		
隆起型	4(14.29)	5(13.89)	3(11.54)	2(14.29)		
浸润深度					14.857	0.002
黏膜下层	10(35.71)	18(50.00)	20(76.92)	12(85.71)		
黏膜层	18(64.29)	18(50.00)	6(23.08)	2(14.29)		

2.4 影响 GC 患者临床分期的多因素 Logistic 回归分析 以临床分期作为因变量,以表 3、表 4 中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,变量赋值情况见表 5。结果显示,GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平为 GC 患者临床分期的影响因素($P<0.05$)。见表 6。

表 5 变量赋值情况

变量	赋值
临床分期	I 期=1, II 期=2, III 期=3, IV 期=4
组织分化程度	未分化=1,低分化=2,中分化=3,高分化=4
合并胃溃疡情况	有=1,无=0
浸润深度	黏膜层=1,黏膜下层=2
lncRNA MEG3	具体值
miR-7-5p	具体值

2.5 GC 组织不同 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平患者生存情况比较 对 GC 患者随访 24 个月,期间失访 3 例,死亡 21 例,生存 80 例。分别以 GC 组织 lncRNA MEG3、miR-7-5p 表达水平均值为界分组, $>$ 均值为高表达, $\leq$ 均值为低表达。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,lncRNA MEG3 高表达患者生存率高于 lncRNA MEG3 低表达患者($\chi^2=5.344, P=0.021$);miR-7-5p 高表达患者生存率高于 miR-7-5p

低表达患者($\chi^2=5.208, P=0.023$)。生存曲线见图 1、图 2。

表 6 影响 GC 患者临床分期的多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
组织分化程度	0.658	0.378	3.031	0.071	1.931	0.452~8.251
合并胃溃疡情况	0.503	0.403	1.555	0.234	1.653	0.376~7.267
浸润深度	0.274	0.359	0.582	0.702	1.315	0.325~5.321
lncRNA MEG3	-0.803	0.318	6.374	0.010	0.448	0.241~0.833
miR-7-5p	-0.898	0.306	8.613	0.004	0.407	0.209~0.794

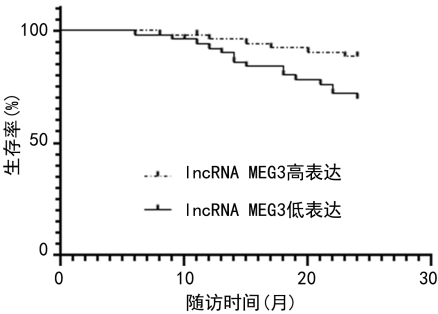


图 1 GC 组织不同 lncRNA MEG3 表达水平患者生存情况

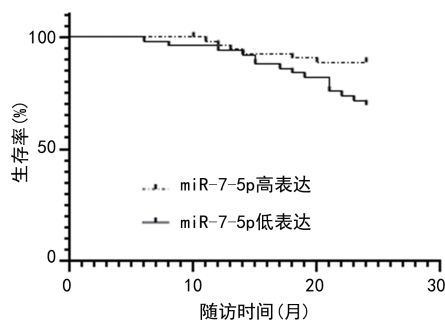


图2 GC组织不同miR-7-5p表达水平患者生存情况

3 讨论

GC发病机制复杂,病因也尚未完全明确,超过90%的GC病理类型为腺癌,GC早期缺乏典型症状,多数患者就诊时已是中、晚期^[10-11]。积极探明GC发生、发展相关分子机制是指导临床完善治疗方案、提升患者治疗效果的关键。

近年来有关GC预后的研究主要集中在血清学指标,有研究发现,糖类抗原19-9、癌胚抗原等肿瘤标志物对评估GC患者病情转归具有一定临床参考价值,但限于GC发生、发展机制复杂的特征,总体评估效果并不理想^[10]。随着对基因组学研究的不断深入,发现基因组序列中仅2%可被翻译为蛋白质,其余大部分转录成非编码RNA, lncRNA是转录本长度超过200个核苷酸的一类RNA分子的总称,其与转录、表观遗传等的调控有关,且与肿瘤发生、发展也有一定关系。lncRNA MEG3是定位在染色体14q32.3上的长度为1.6 kb的一种小鼠母系印记基因GTL2人类同系物,生理状态下其在卵巢、脑等组织内高表达^[12-13]。有研究证实,敲除lncRNA MEG3可强化胰腺癌细胞增殖活力及侵袭、迁移能力,且lncRNA MEG3低表达会增加中年人群结直肠癌的发生风险^[14]。本研究结果显示,GC组织中lncRNA MEG3表达水平明显低于癌旁组织及胃良性肿瘤组织($P < 0.05$),分析出现该结果的原因如下:(1) lncRNA MEG3可与蛋白编码基因上游启动子区域结合而影响下游基因表达;(2) lncRNA MEG3能抑制RNA聚合酶II或调节染色质重构、组蛋白修饰,调控下游基因表达;(3) lncRNA MEG3与蛋白基因转录本结合形成互补双链,影响mRNA剪切;(4) lncRNA MEG3与蛋白基因转录本结合形成互补双链后在Dicer酶作用下生成内源性siRNA,继而调节基因表达^[15-16]。lncRNA MEG3通过上述转录调控、蛋白修饰及染色质重塑等多个层面调控靶基因表达,发挥生物学效应,当其表达水平降低时可直接造成对应基因表达调控机制失衡,甚至引起细胞无序增殖、生长。因此,GC发生、发展可能与lncRNA MEG3表达水平异常有关。进一步经Spearman相关分析结果显示,GC组织lncRNA MEG3表达水平与患者临床分期呈负相关($P < 0.05$),提示lncRNA MEG3表达水平降低可

增强肿瘤恶性生物学行为。本研究多因素Logistic回归分析结果显示,GC组织lncRNA MEG3表达水平是患者临床分期的影响因素,lncRNA MEG3可能在GC发生、发展中发挥抑癌基因活性。有研究发现,脉管癌栓情况、分化程度等均是GC患者临床分期的影响因素^[17-18],但本研究未得出类似结论,可能与纳入研究的样本量、样本选择不同有关。

研究证实,miR-7-5p能通过靶向基因抑制结直肠癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,且能提高耐药肿瘤细胞的敏感性^[19-21]。本研究发现,GC组织中miR-7-5p表达水平明显低于癌旁组织及胃良性肿瘤组织($P < 0.05$),提示miR-7-5p可能与lncRNA MEG3具有相同的生物学活性。相关研究显示,miR-7-5p可通过Kruppel样因子4/磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶/p21通路扼制前列腺癌干细胞样特性^[22]。推测miR-7-5p也可能通过调控GC细胞生物学功能而实现抗肿瘤作用。本研究相关性分析发现,GC组织miR-7-5p表达水平与患者临床分期呈负相关($P < 0.05$)。分析出现该结果可能与以下机制有关:miR-7-5p能抑制GC细胞内表皮生长因子受体表达,进而阻断GC细胞的侵袭及迁移,另外,miR-7-5p可通过靶向抑制REGγ表达阻断细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖,而在GC细胞内REGγ同样是miR-7-5p的靶基因,其能高度特异性抑制GC细胞增殖,而肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移是临床分期进展的主要特征。此外,本研究随访发现,GC组织lncRNA MEG3、miR-7-5p高表达患者生存率高于低表达患者,提示lncRNA MEG3、miR-7-5p与GC患者的预后有关,可作为判断患者生存情况的重要指标。

综上所述,GC组织中lncRNA MEG3、miR-7-5p水平呈异常低表达,且表达水平越低的患者临床分期越高,预后相对更差,lncRNA MEG3、miR-7-5p可作为GC病情及预后评估的参考指标。

参考文献

- [1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [2] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(8): 747-795.
- [3] YANG D L, DONG L F, QIU Y B, et al. An oncogenic lncRNA, GLCC1, promotes tumorigenesis in gastric carcinoma by enhancing the c-Myc/IGF2BP1 interaction[J]. Neoplasia, 2021, 68(5): 1052-1062.
- [4] KIM J W, KIM J H, KIM H M. Incidence and survival rates of lymphoepithelioma-like gastric carcinoma: analysis of the Korea Central Cancer Registry Database[J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(10): 1182-1186.

- [5] ZHANG Y, LIU J, LV Y, et al. LncRNA MEG3 suppresses hepatocellular carcinoma in vitro and vivo studies[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4089-4099.
- [6] ZHOU Y, YANG H, XIA W, et al. LncRNA MEG3 inhibits the progression of prostate cancer by facilitating H3K27 trimethylation of EN2 through binding to EZH2[J]. *J Biochem*, 2020, 167(3): 295-301.
- [7] LIU B, LI H, LIU X, et al. CircZNF208 enhances the sensitivity to X-rays instead of carbon-ions through the miR-7-5p/SNCA signal axis in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2021, 84(1): 110012.
- [8] SMYTH E C, VERHEIJ M, ALLUM W, et al. Gastric cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): 38-49.
- [9] RAMAGE J K, AHMED A, ARDILL J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) [J]. *Gut*, 2012, 61(1): 6-32.
- [10] AURELLO P, CINQUEPALMI M, PETRUCCIANI N, et al. Impact of anastomotic leakage on overall and disease-free survival after surgery for gastric carcinoma: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 619-624.
- [11] SONG Q, FENG S, PENG W, et al. Cullin-RING ligases as promising targets for gastric carcinoma treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170(1): 105493.
- [12] GU L, ZHANG J, SHI M, et al. LncRNA MEG3 had anti-cancer effects to suppress pancreatic cancer activity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(1): 1269-1276.
- [13] ZHANG J, GAO Y. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cervical cancer cell growth by promoting degradation of P-STAT3 protein via ubiquitination[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 175.
- [14] CAO X, ZHUANG S, HU Y, et al. Associations between polymorphisms of long non-coding RNA MEG3 and risk of colorectal cancer in Chinese[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 19054-19059.
- [15] GONG A, ZHAO X, PAN Y, et al. The lncRNA MEG3 mediates renal cell cancer progression by regulating ST3Gal1 transcription and EGFR sialylation[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(16): jcs244020.
- [16] DAN J, WANG J, WANG Y, et al. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(1): 931-938.
- [17] 秦毅, 邱桐, 玄云鹏, 等. 临床 I a 期肺腺癌 N 分期上调的危险因素[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(6): 463-469.
- [18] 吕宏伟, 邢文群, 申思宁, 等. 临床 T2N0M0 食管鳞癌患者病理分期上升的影响因素[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(9): 802-806.
- [19] LIU M L, ZHANG Q, YUAN X, et al. Long noncoding RNA RP4 functions as a competing endogenous RNA through miR-7-5p sponge activity in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(9): 1004-1012.
- [20] 叶志强, 郭贵龙, 陈涵斌, 等. miR-7-5p 抑制胰腺癌细胞放疗后加速再增殖的体外实验研究[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(5): 297-303.
- [21] GAJDA E, GODLEWSKA M, MARIK Z, et al. Combinatory treatment with miR-7-5p and drug-loaded cubosomes effectively impairs cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5039.
- [22] CHANG Y L, ZHOU P J, WEI L, et al. MicroRNA-7 inhibits the stemness of prostate cancer stem-like cells and tumorigenesis by repressing KLF4/PI3K/Akt/p21 pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 24017-24031.

(收稿日期: 2022-02-10 修回日期: 2022-07-20)

(上接第 2856 页)

- [16] FAN F, PODAR K. The role of AP-1 transcription factors in plasma cell biology and multiple myeloma pathophysiology[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10): 2326.
- [17] TROP-STEINBERG S, AZAR Y. AP-1 expression and its clinical relevance in immune disorders and cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(5): 474-483.
- [18] FAN F, TONON G, BASHARI M H, et al. Targeting Mcl-1 for multiple myeloma (MM) therapy: drug-induced generation of Mcl-1 fragment Mcl-1 (128-350) triggers MM cell death via c-Jun upregulation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 286-294.
- [19] LI S, VALLET S, SACCO A, et al. Targeting transcription factors in multiple myeloma: evolving therapeutic strategies[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5): 445-462.
- [20] JOHN L, KRAUTH M T, PODAR K, et al. Pathway-directed therapy in multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1668.
- [21] ANNUNZIATA C M, HERNANDEZ L, DAVIS R E, et al. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression[J]. *Blood*, 2011, 117(8): 2396-2404.
- [22] 蒋鹏, 宋科官. 破骨细胞及其分化调节机制的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(3): 223-227.
- [23] 朱伟, 孙琴, 张博燃, 等. c-Fos 在破骨细胞分化中的作用及机制[J]. *临床口腔医学杂志*, 2019, 35(1): 3-7.

(收稿日期: 2022-03-15 修回日期: 2022-07-19)