

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.02.019

## 胃癌上皮间质转化相关 LncRNA 研究进展

王阳<sup>1</sup> 综述 张保贵<sup>2</sup> 审校(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院胃肠外科, 济宁 272029)

**摘要** 上皮间质转化(EMT)被认为是肿瘤侵袭转移的关键步骤。LncRNA 是一种不编码蛋白质的 RNA, 它的主要功能是通过调节基因转录相关的复合物活性及其他复杂机理控制下游基因的转录和表达, 其中包括 EMT 过程中相关信号通路。EMT 与胃癌的原发浸润、继发侵袭和转移关系密切。本文对胃癌 EMT 相关的 LncRNA 的研究进展进行综述。

**关键词** 胃癌; 长链非编码 RNA; EMT

**中图分类号**: R735.2 **文献标识码**: B **文章编号**: 1000-9760(2024)04-165-04

### Progress in the study of LncRNA associated with epithelial mesenchymal transition in gastric cancer

WANG Yang<sup>1</sup>, ZHANG Baogui<sup>2</sup>(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;<sup>2</sup> Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract**: Epithelial mesenchymal transformation (EMT) refers to the biological process of transforming epithelial cells into cells with mesenchymal phenotype. It is considered to be a key step in tumor invasion and metastasis. LncRNA is a kind of RNA that does not encode protein. Its main function is to control the transcription and expression of downstream genes by regulating the complex activity related to gene transcription and other complex mechanisms, including related signal pathways in the process of EMT. Studies have shown that EMT is closely related to the primary invasion, secondary invasion and metastasis of gastric cancer. This paper reviews the research progress of EMT related LncRNA in gastric cancer.

**Keywords**: Gastric cancer; Lnc RNA; EMT

胃癌是一种高度恶性的癌症, 据统计胃癌在全球发病率和死亡率中分列第五位和第四位, 在我国胃癌的发病率在恶性肿瘤中位居前列, 且大多数患者在确诊胃癌时已处于进展期<sup>[1]</sup>。目前确诊胃癌的“金标准”依然是电子胃镜下的组织活检, 但电子胃镜对患者造成极大的痛苦, 并且难以在大规模人群筛查中应用, 而传统的血清学标志物如胃蛋白酶原(PG)、糖类抗原 CA199 等的敏感性和特异性较差。另外, 虽然目前以手术为主的胃癌的综合性治疗在飞速发展, 但胃癌的整体预后仍然较差<sup>[2]</sup>。造成这一现象的主要原因是胃癌易较早的发生侵袭和转移。胃癌的侵袭和转移是包含了多种因素和多个步骤的复杂过程, 其中重要机制之一就是胃癌细胞的上皮间质转化(EMT)。许多 LncRNA 在胃癌组织中的异常表达并且通过调控对 EMT 的

进程影响着胃癌细胞的侵袭和转移<sup>[3]</sup>。研究这些对胃癌 EMT 有调控作用的 LncRNA 可以为临床寻找新型的胃癌生物学标志, 用于胃癌更早的精准预测、诊断和治疗。

### 1 LncRNA

LncRNA 指的是长度超过 200 个碱基, 因为缺少开放阅读框而不能编码蛋白质的一种非编码 RNA。最开始发现 LncRNA 时, 它被认为是“噪声”和“垃圾”, 很多人认为它只能进行逆转录。但随着对它研究的不断深入, 人们发现 LncRNA 广泛的参与生物学途径和细胞过程, 包括染色质修饰, 转录和转录后加工等过程。目前认为 LncRNA 的主要功能是通过调节基因转录相关的复合物活性及其他复杂机理控制下游基因的转录和表达, 包括 EMT 相关信号通路。LncRNA 在细胞增殖、致瘤性、侵袭转移、自噬、凋亡等多种生物过程中被认为是关键的调控因子<sup>[4]</sup>。

[基金项目] 济宁市重点研发计划项目(2020YXNS004)

[通信作者] 张保贵, E-mail: zyjzbg@126.com

## 2 EMT

EMT 指的是在某些因素的促使下上皮细胞转化为具有间质表型细胞的过程。EMT 和它的反过程间质-上皮转化过程(MET)贯穿于胚胎发育、损伤修复以及肿瘤转移等过程中。EMT 主要表现有以 E-钙黏蛋白(E-cadherin)为代表的细胞黏附分子的表达减少,细胞由角蛋白为主的骨架转化为波形蛋白(Vimentin)为主的骨架等。TGF- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch 等信号通路可诱导 EMT 进程。Snail、MMP9、Twist 和 ZEB 等转录因子也在 EMT 过程中有重要的作用<sup>[5]</sup>。在包括胃癌在内的大多数上皮性肿瘤中,EMT 是肿瘤细胞侵袭和转移的关键过程<sup>[6]</sup>,胃癌中 EMT 上调可影响胃癌细胞的多种生物学行为<sup>[7]</sup>。故研究这些与 EMT 相关的 LncRNA 可以为胃癌发生发展、侵袭转移、复发及化疗药物耐药机制及其相应基础性研究提供理论支撑。

## 3 与胃癌 EMT 相关的 LncRNA

### 3.1 尿路上皮相关基因 1(UCA1)

UCA1 在染色体上的位置是 19p13.12,最初在膀胱癌中发现其特异性高表达。在组织表达谱分析时,发现 UCA1 在正常的人体组织如胚胎、绒毛组织以及成人脾、脾中均有表达,但是在正常的胃、结肠中不表达,只有当胃和结肠发生恶变时,UCA1 才会在其中表达。UCA1 可以通过 MAPK/ERK 途径增强胰腺癌细胞的迁移能力<sup>[8]</sup>;可以通过调节 miR-185/NOTCH 轴可以促进结直肠癌的转移<sup>[9]</sup>。LncRNA UCA1 可通过招募 EZH2 并激活 PI3K/AKT 通路调节细胞凋亡,促进了胃癌的顺铂耐药<sup>[10]</sup>。相比正常组织,UCA1 在胃癌组织中的表达明显上调,其表达程度与胃癌恶性程度包括浸润深度、分化程度和临床及病理分期有密切关联<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta$ 1 可促进 vimentin 和 snail 的表达,抑制 E-cadherin 和 ZO-1 的表达从而影响 EMT 进程,沉默 UCA1 可部分恢复 TGF- $\beta$ 1 对 EMT 相关蛋白表达的影响<sup>[12]</sup>,因此,UCA1 可通过诱导 TGF $\beta$ 1 来调控胃癌的 EMT,从而对胃癌的侵袭、转移产生影响。UCA1 的上游启动子结合与 PLAGL2 结合后海绵 miR-145-5p 调节 YTHDF1, YTHDF1 通过与 eEF-2 相互作用识别 m6A 修饰的 Snail,从而促进 Snail 表达,最终诱导胃癌细胞 EMT 和胃癌转移<sup>[13]</sup>。这提示 UCA1 可能是调控胃癌 EMT 的多种途径中的关键一环,因此,UCA1 很有可能成为胃癌靶向治疗过程中的关键靶点。

### 3.2 E 盒锌指蛋白-1 反转录 1(ZEB1-AS1)

ZEB1-AS1 位于染色体 10p11.22。ZEB1-AS1 最初是在肝癌在被发现的肝癌组织增殖作用最显著的 LncRNA, ZEB1 参与了食管癌、结直肠癌、膀胱癌等多种肿瘤的发生、发展过程。ZEB1-AS1 在胃癌的发生发展过程中也扮演了重要的角色。ZEB1-AS1 表达水平与胃癌患者恶性程度及转移倾向呈正相关<sup>[14]</sup>。胃癌细胞 ZEB1-AS1 过表达后会降低 ZO-1 和 E-Cadherin 表达而增加 Vimentin 和 N-Cadherin 的表达<sup>[15]</sup>。ZEB1-AS1 可以与特定的 miRNA 相互作用,形成 miRNA 介导的 ceRNA 网络,并通过 ZEB1-AS1/miR-149-

3p 轴促进胃癌的进展<sup>[16]</sup>。与其相关的锌指蛋白家族中的众多成员,在胃癌 EMT 产生的重要作用。目前 ZEB1-AS1 与胃癌 EMT 作用机制的报道仍然较少,继续跟进其在胃癌中的作用和分子机制,有利于优化胃癌的早期诊断,并进行个体化的治疗。

### 3.3 无远端同源框 6 反义 RNA1(DLX6-AS1)

DLX6-AS1 在染色体上的位置是 7q21.3, DLX6-AS1 在肺癌、食管癌等多种癌症的进展中扮演重要角色。上调 DLX6-AS1 的表达可以促进胃癌细胞的增殖、迁移。DLX6-AS1 不仅在胃癌组织中表达上调,并且和胃癌的预后不良显著相关。另外 miR-204-5p 可通过序列匹配与 DLX6-AS1 相互作用,通过 DLX6-AS1/miR-204-5p/OCT1 轴促进 EMT 伴随肌动蛋白细胞骨架重塑<sup>[17]</sup>。在胃癌细胞中过表达的 MAP4K1 可部分消除 DLX6-AS1 下调引起的细胞活性抑制,而敲低 MAP4K1 后 E-cadherin 水平升高,N-cadherin 和 Vimentin 水平降低。DLX6-AS1 可通过调节 FUS 来影响 MAP4K1 促进胃癌细胞增殖、迁移和 EMT<sup>[18]</sup>。LncRNA DLX6-AS1 对胃癌的 EMT 过程的影响已经较明确,但其具体机制是复杂多样的,目前对其产生作用的具体信号通路的研究仍然较少,故将来的研究应更多地致力于其具体的分子机制,这将有利于更精确地将 DLX6-AS1 作为靶点,用于胃癌的治疗。

### 3.4 小核仁 RNA 宿主基因 1(SNHG1)

SNHG1 在染色体上位于 11q12.3。SNHG1 参与人类包括结直肠癌在内的多种恶性肿瘤的进展。而在胃癌的发生发展过程中,SNHG1 同样发挥着不可替代的作用。SNHG1 可通过 Notch1 通路抑制胃癌细胞增殖并促进其凋亡<sup>[19]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>用过表达 SNHG1 慢病毒转染胃癌细胞后,发现胃癌细胞的增殖被抑制,并且发现 SNHG1 可能通过促进 SOCS2 基因的表达来抑制胃癌细胞的侵袭和转移。DCLK1 是一种新型的恶性肿瘤标记物,而 Notch1 信号的表达上调在许多恶性肿瘤的发展中起着重要作用。过表达 DCLK1 的 N87 或 SGC7901 细胞中 Notch1、Slug、TGF- $\beta$  以及 Vimentin 的表达均明显增多,相反,在胃癌细胞中 E-cadherin 的表达在 DCLK1 过表达时显著降低,而在 DCLK1 敲低时则上调;同时 SNHG1 过表达组的胃癌细胞中,DCLK1 和 Notch1 的表达明显增加,而 sh-SNHG1 过表达组 DCLK1 或 Notch1 的表达减少;miR-15b 可作为 SNHG1 的下游靶基因调控胃癌的 EMT 过程<sup>[21]</sup>。这表明 LncRNA SNHG1 通过调控 DCK1/Notch1/miR-15b 轴来对胃癌的 EMT 过程产生影响。近期我们的研究团队通过相关实验发现小核仁 RNA 宿主家族的另外两个基因 SNHG18、SNHG19 同样在胃癌组织中高表达,也与胃癌细胞的 EMT 作用有着密切的联系,其具体机制还需要后续的相关研究来验证。

### 3.5 TP73-AS1

TP73-AS1 又称 P53 依赖性调节物,其编码基因位于 1p36。它是一种最初是在脑胶质瘤组织基因测序中发现的

一种与肿瘤相关的 LncRNA。TP73-AS1 在食管癌、肝癌、结直肠癌等消化系统肿瘤组织中的表达与癌旁组织有明显的差距。TP73-AS1 在胃癌组织中表达上调,并且 TP73-AS1 在胃癌细胞中的高表达与胃癌不良的预后呈正相关<sup>[22]</sup>。在胃癌细胞中下调 miR-27b-3p 表达可以逆转 TP73-AS1 对 GC 进展的影响,miR-27b-3p 与 TP73-AS1 和 TMED5 呈负相关。TP73-AS1/miR-27b-3p/TMED5 轴可以调节 wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进胃癌 EMT<sup>[23]</sup>。沉默 TP73-AS1 后胃癌细胞的侵袭和迁移能力下降。敲低 TP73-AS1 使 N-cadherin 和 Vimentin 水平降低,E-cadherin、 $\beta$ -catenin 和 ZO-1 水平升高,而过表达 TP73-AS1 则起到相反的作用<sup>[24]</sup>。TP73-AS1 敲低后,胃癌细胞 BGC823 和 MGC803 的迁移侵袭能力均受到显著抑制。并且发现部分沉默 TP73-AS1 通过逆转 snail 诱导的 EMT 降低了胃癌细胞的迁移能力和侵袭潜能<sup>[25]</sup>。TP73-AS1 可通过招募 prc2 复合物调节 WIF1 甲基化促进 Epstein-barr 病毒相关胃癌 (EBVaGC) 的进展,而沉默 TP73-AS1 或过表达 WIF1 均可增强 E-cadherin 的表达,抑制 N-cadherin 和 Vimentin 的表达,这说明 TP73-AS1 的敲低可以使 WIF1 的表达上调从而影响 EBVaGC 的 EMT 过程<sup>[26]</sup>。因此,LncRNA TP73-AS1 通过多种途径对胃癌 EMT 过程产生作用,其在胃癌发展的不同阶段、不同的高危因素影响下是否产生不同的作用,这仍需后续的研究不断地探索。

### 3.6 其他与胃癌 EMT 相关的 LncRNA

近年来许多研究报道了与胃癌 EMT 相关的 LncRNA。Dou 等<sup>[27]</sup>研究发现 LINC00501 的表达水平在胃癌组织中异常过高,并与胃癌的远处转移和血管形成相关,LINC00501 通过将 hnRNPR 招募到其启动子来反式激活 SLUG 的转录,从而促进胃癌 EMT 的发生,通过 hnRNPR/SLUG 途径促进了胃癌病理分期的进展,这表明 LINC00501 是一种具有研究价值的胃癌生物标志物和靶点。XLOC\_004787 作为一种新型的 LncRNA 可以通过 TGF- $\beta$  和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活来调控 EMT 相关蛋白的表达实现对胃癌的促癌作用<sup>[28]</sup>。这提示同一种 LncRNA 可能同时影响着几个不同的信号通路来对胃癌的 EMT 产生影响,故在我们以后的研究中,应注意全方位、多途径地探索其不同信号通路之间的相互产生的影响。LINC00665 在胃癌组织中的表达比正常胃黏膜组织上调,并且 LINC00665 的高表达与胃癌患者的不良预后相关。下调 LINC00665 可以抑制胃癌细胞 EMT 相关蛋白的表达,可以减少体内胃癌的肺转移<sup>[29]</sup>。这提示我们,与胃癌 EMT 相关的 LncRNA 在将来胃癌远处转移的治疗中具有巨大潜力。LINC00665 和 YBX1 之间的反馈环路可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导,这提示研究 LncRNA 的下游转录因子、其之间的相关作用关系以及对 EMT 的影响同样重要。另外,众所周知肿瘤干细胞与肿瘤细胞的所有的恶性表型有着密切关联,LncRNA WT1-AS 通过下调 WT1 来抑制胃癌干细胞的肿瘤生物学行为及 EMT 过程<sup>[30]</sup>,这将为通过抑制胃癌干细胞来更有效

地治疗胃癌提供更广阔的思路。

## 4 小结与展望

近些年来人们对 LncRNA 的研究不断深入,LncRNA 与胃癌的关系越来越明晰。EMT 在胃癌的周围组织浸润、远处器官转移等生物学过程中起到关键作用,目前通过科研人员的大量努力,已经呈现出 LncRNA 和胃癌 EMT 之间相互作用的一些分子机制,也证明了它们对胃癌的发生、发展有至关重要的作用。胃癌预后较差的主要原因之一就是胃癌较容易发生侵袭和转移,基因治疗作为胃癌治疗方法中的“后起之秀”,为胃癌的治疗增添了新的活力,故研究 LncRNA 与胃癌 EMT 的关系对临床胃癌患者的预后有着重大的意义。LncRNA 对胃癌 EMT 的调控机制十分复杂,通过以上研究我们可以了解目前对 LncRNA 调控胃癌 EMT 的相关研究仍处于初步探索的阶段。因此,在未来的研究中,人们应通过更多的努力来研究 LncRNA 对胃癌 EMT 调控的多种信号通路是如何相互协同作用的,探索这些 LncRNA 在胃癌发展过程中的不同阶段扮演着怎样的角色,体内微环境以及细胞内环境的变化是否可以影响这些 LncRNA 的表达。另外,以上研究目前仍处于基础研究阶段,后续如何向临床应用中转化,是所有研究者继续努力的方向。明确这些问题将有利于以 LncRNA 作为靶点来实现对胃癌的早期诊断和精准治疗。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] 张飞艳,田亚丽,王志远. C 激酶底物蛋白、人类表皮生长因子受体 2 与胃癌患者临床病理特征的相关性[J]. 济宁医学院学报, 2023, 46(2): 86-89. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2023. 02. 003.
- [2] Tokunaga M, Kurokawa Y, Fukagawa T, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: Consensus meeting at the 77th general meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery [J]. Ann Gastroenterol Surg, 2023, 7(6): 856-862. DOI: 10. 1002/ags3. 12717.
- [3] Yu J, Yan Y, Hua C, et al. EHD3 promotes gastric cancer progression via Wnt/ $\beta$ -catenin/EMT pathway and associates with clinical prognosis and immune infiltration [J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(9): 4401-4417.
- [4] Qin X, Zhong J, Wang L, et al. LncRNA LNC-565686 promotes proliferation of prostate cancer by inhibiting apoptosis through stabilizing SND1 [J]. Biomedicines, 2023, 11(10): 2627. DOI: 10. 3390/biomedicines11102627.
- [5] Park SE, Chung KS, Heo SW, et al. Therapeutic role of 2-stearoxyphenethyl phosphocholine targeting microtubule dynamics and Wnt/ $\beta$ -catenin/EMT signaling in human colorectal cancer cells [J]. Life Sci, 2023; 122227. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2023. 122227.
- [6] Bian G, Li W, Huang D, et al. The cancer/testis antigen HOR-

- MAD1 promotes gastric cancer progression by activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway and inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(9):5808-5825.
- [7] Li D, Xia L, Huang P, et al. Heterogeneity and plasticity of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer metastasis: Focusing on partial EMT and regulatory mechanisms[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(6): e13423. DOI: 10.1111/cpr.13423.
- [8] Wang H, Ding Y, He Y, et al. LncRNA UCA1 promotes pancreatic cancer cell migration by regulating mitochondrial dynamics via the MAPK pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 748: 109783. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109783.
- [9] Wang M, Zheng Q, Zhao Z, et al. HES5 activates long noncoding RNA UCA1 to induce colorectal cancer progression by modulating miR-185/NOTCH3 signaling[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 7249818. DOI: 10.1155/2021/7249818.
- [10] Dai Q, Zhang T, Pan J, et al. LncRNA UCA1 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via recruiting EZH2 and activating PI3K/AKT pathway[J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3882-3892. DOI: 10.7150/jca.43446.
- [11] Yang A, Liu X, Liu P, et al. LncRNA UCA1 promotes development of gastric cancer via the miR-145/MYO6 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 33. DOI: 10.1186/s11658-021-00275-8.
- [12] Zuo ZK, Gong Y, Chen XH, et al. TGF $\beta$ 1-Induced LncRNA UCA1 upregulation promotes gastric cancer invasion and migration[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(2): 159-167. DOI: 10.1089/dna.2016.3553.
- [13] Chen W, He Q, Liu J, et al. PLAGL2 promotes snail expression and gastric cancer progression via UCA1/miR-145-5p/YTHDF1 axis[J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(4): 328-340. DOI: 10.1093/carcin/bgad016.
- [14] Liu XJ, Li SL, Li JS, et al. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 is associated with poor prognosis in gastric cancer and promotes cancer cell metastasis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2624-2630. DOI: 10.26355/eurrev\_201805\_14956.
- [15] Li Y, Wen X, Wang L, et al. LncRNA ZEB1-AS1 predicts unfavorable prognosis in gastric cancer[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4): 527-534. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.008.
- [16] Ma MH, An JX, Zhang C, et al. ZEB1-AS1 initiates a miRNA-mediated ceRNA network to facilitate gastric cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 27. DOI: 10.1186/s12935-019-0742-0.
- [17] Liang Y, Zhang CD, Zhang C, et al. DLX6-AS1/miR-204-5p/OCT1 positive feedback loop promotes tumor progression and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2): 212-227. DOI: 10.1007/s10120-019-01002-1.
- [18] Wu Q, Ma J, Meng W, et al. DLX6-AS1 promotes cell proliferation, migration and EMT of gastric cancer through FUS-regulated MAP4K1[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(1): 17-25. DOI: 10.1080/15384047.2019.1647050.
- [19] Zhang Z, Wang H. LncRNA SNHG1 suppresses gastric cancer cell proliferation and promotes apoptosis via notch1 pathway[J]. *J BUON*, 2020, 25(1): 302-307.
- [20] Wang S, Han H, Meng J, et al. Long non-coding RNA SNHG1 suppresses cell migration and invasion and upregulates SOCS2 in human gastric carcinoma[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 27: 101052. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101052.
- [21] Liu ZQ, He WF, Wu YJ, et al. LncRNA SNHG1 promotes EMT process in gastric cancer cells through regulation of the miR-15b/DCLK1/Notch1 axis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 156. DOI: 10.1186/s12876-020-01272-5.
- [22] Wang Y, Xiao S, Wang B, et al. Knockdown of LncRNA TP73-AS1 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion via the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3248-3254. DOI: 10.3892/ol.2018.9040.
- [23] Bao C, Guo L. TP73-AS1 promotes gastric cancer proliferation and invasion by regulation miR-27b-3p/TMED5 axis[J]. *J Cancer*, 2022, 13(4): 1324-1335. DOI: 10.7150/jca.66683.
- [24] 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. DOI: 10.1016/j.prp.2018.09.006.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.055.
- [26] He ZC, Yang F, Guo LL, et al. LncRNA TP73-AS1 promotes the development of Epstein-Barr virus associated gastric cancer by recruiting PRC2 complex to regulate WIF1 methylation[J]. *Cell Signal*, 2021, 110094. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110094.
- [27] Dou R, Han L, Yang C, et al. Upregulation of LINC00501 by H3K27 acetylation facilitates gastric cancer metastasis through activating epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(10): e1432. DOI: 10.1002/ctm2.1432.
- [28] Miao R, Yao Z, Hu B, et al. A novel long non-coding RNA XLOC\_004787, is associated with migration and promotes cancer cell proliferation by downregulating miR-203a-3p in gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 280. DOI: 10.1186/s12876-023-02912-2.
- [29] Wang J, Shen D, Li S, et al. LINC00665 activating Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling by bond with YBX1 promotes gastric cancer proliferation and metastasis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(11): 1530-1542. DOI: 10.1038/s41417-023-00657-4.
- [30] Zhang X, Jin M, Liu S, et al. The roles and molecular mechanisms of long non-coding RNA WT1-AS in the maintenance and development of gastric cancer stem cells[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14655. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14655.

(收稿日期 2022-09-29)

(本文编辑:石俊强)