

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220608.1824.004.html\(2022-06-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220608.1824.004.html(2022-06-09))

胃癌患者癌组织及血清中 lncRNA-GC1 的表达 及其对化疗耐药性的影响*

陈 域,郭 欣,陈芦斌[△],石秦川,刘靖圆
(空军第九八六医院普通外科,西安 710054)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA-GC1(lncRNA-GC1)在胃癌筛查中的价值,以及对胃癌患者化疗耐药性的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于该院行手术治疗的 86 例胃癌患者作为研究对象,另纳入同期进行体检的 86 例健康体检者作为健康对照组。收集胃癌患者的血液及组织标本,收集健康对照者的血液标本。采用实时荧光定量 PCR 测定组织和血清 lncRNA-GC1 表达水平。选取胃癌细胞 MKN-45 进行培养,建立稳定转染胃癌细胞系 MKN-45 GC1,对照细胞为 MKN-45 Vecc。应用噻唑蓝(MTT)实验检测细胞活力,3-D 细胞培养实验检测细胞增殖和生长能力。**结果** 胃癌患者癌组织中 lncRNA-GC1 表达水平明显高于癌旁组织(1.45 ± 0.16 vs. 0.82 ± 0.07 , $t = 15.362$, $P < 0.001$);血清 lncRNA-GC1 表达水平明显高于健康对照组(0.78 ± 0.13 vs. 0.54 ± 0.05 , $t = 6.887$, $P < 0.001$)。胃癌患者癌组织中 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、神经侵犯、淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$),胃癌患者血清中 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和临床分期有关(均 $P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,血清 lncRNA-GC1 水平诊断胃癌的曲线下面积为 $0.849[95\%CI(0.790, 0.907)]$, $P < 0.001$ 。转染后的 MKN-45 GC1 细胞中 lncRNA-GC1 表达水平明显高于 MKN-45 Vec 细胞。MTT 实验结果表明,MKN-45 GC1 细胞的细胞活力较 MKN-45 Vec 细胞明显升高;加入顺铂后,MKN-45 GC1 和 MKN-45 Vec 细胞的细胞活力均下降,但 MKN-45 GC1 细胞的细胞活力仍明显高于 MKN-45 Vec 细胞。3-D 细胞培养实验显示,MKN-45 GC1 细胞的增殖能力明显高于 MKN-45 Vec 细胞;加入 $6 \mu\text{g/mL}$ 顺铂后,两种细胞的增殖能力均受到抑制,但 MKN-45 GC1 细胞增殖能力明显高于 MKN-45 Vec 细胞。**结论** lncRNA-GC1 在胃癌患者组织和血清中表达上调,可作为胃癌筛查及预后判断的分子标志物,且 lncRNA-GC1 可促进胃癌细胞 MKN-45 的增殖生长,并促进细胞对顺铂的耐药。

[关键词] 胃癌;长链非编码 RNA;lncRNA-GC1;顺铂;化疗耐药性;受试者操作特征曲线

[中图法分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)12-2009-06

Expression of lncRNA-GC1 in cancer tissue and serum of patients with gastric cancer and its effect on chemotherapy resistance*

CHEN Yu, GUO Xin, CHEN Lubin[△], SHI Qinchuan, LIU Jingyuan

(Department of General Surgery, Air Force 986 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of long non-coding RNA-GC1 (lncRNA-GC1) in gastric cancer screening and its effect on chemotherapy resistance in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 86 patients with gastric cancer who underwent surgical treatment in the hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the research subjects, and a total of 86 healthy people who underwent physical examination in this hospital during the same period were enrolled as the control group. Blood and tissue samples were collected from patients with gastric cancer, and blood samples from healthy controls were collected, as well. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to determine the expression levels of lncRNA-GC1 in tissues and serum. The gastric cancer cell line MKN-45 was selected for culture. The stable transfected gastric cancer cell line MKN-45 GC1 was established, and the control cell was MKN-45 Vecc. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) experiment was used to detect cell viability, and 3-D cell culture experiment was used to detect cell proliferation and growth ability. **Results** The expression level of lncRNA-GC1 in cancer tissues of patients with

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划(2020JQ-452)。 作者简介:陈域(1976—),主治医师,硕士,主要从事消化道肿瘤的相关性治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: chenlubin451@126.com。

gastric cancer was significantly higher than that in adjacent tissues (1.45 ± 0.16 vs. 0.82 ± 0.07 , $t = 15.362$, $P < 0.001$). The expression level of serum lncRNA-GC1 of patients with gastric cancer was significantly higher than that of the healthy control group (0.78 ± 0.13 vs. 0.54 ± 0.05 , $t = 6.887$, $P < 0.001$). The expression level of lncRNA-GC1 in cancer tissue of patients with gastric cancer was related to the maximum diameter of tumor, nerve invasion, and lymph node metastasis (all $P < 0.05$), and the expression level of lncRNA-GC1 in serum of patients with gastric cancer was related to the maximum diameter of tumor, lymph node metastasis and clinical stage (all $P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis results showed that the area under the curve for the diagnosis of gastric cancer by serum lncRNA-GC1 level was 0.849 [$95\%CI$ ($0.790, 0.907$), $P < 0.001$]. The expression level of lncRNA-GC1 in MKN-45 GC1 cells after transfection was significantly higher than that in MKN-45 Vec cells. The results of MTT assay showed that the viability of MKN-45 GC1 cells was significantly higher than that of MKN-45 Vec cells. After adding cisplatin, the viability of MKN-45 GC1 and MKN-45 Vec cells decreased, but the viability of MKN-45 GC1 cells was still significantly higher than that of MKN-45 Vec cells. 3-D cell culture experiments showed that the proliferation ability of MKN-45 GC1 cells was significantly higher than that of MKN-45 Vec cells. After adding $6 \mu\text{g/mL}$ cisplatin, the proliferation of both cells was inhibited, but the proliferation of MKN-45 GC1 cells was significantly higher than that of MKN-45 Vec cells. **Conclusion** The expression of lncRNA-GC1 is up-regulated in the tissues and serum of patients with gastric cancer, which can be used as a molecular marker for gastric cancer screening and prognostic judgment. And lncRNA-GC1 can promote the proliferation and growth of gastric cancer cells MKN-45, and promote the resistance of cells to cisplatin.

[Key words] gastric cancer; long non-coding RNA; lncRNA-GC1; cisplatin; chemoresistance; receiver operator characteristic curve

胃癌是最常见的消化道肿瘤,在我国发病率呈逐年上升趋势,严重危害患者的生命健康^[1-2]。内镜活检是目前诊断胃癌的金标准,然而由于患者检查时的不适和检查成本高昂,早期胃癌尤其是无症状个体筛查是临床实践中的一大困难^[3]。顺铂是当前治疗胃癌的重要化疗药物之一,可不同程度地改善患者预后,但化疗耐药的发生阻碍其应用^[4-5]。因此,探索具有高灵敏度和特异度的胃癌诊断新方法 & 胃癌细胞化疗耐药的分子机制,寻找有效的治疗靶点是当前的课题之一^[6]。近年来,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 因功能多样性、相对稳定性及易检测性得到了许多研究者的关注^[5]。lncRNA 在细胞增殖、分化及凋亡等过程的调控中具有重要作用,已被证实可作为肿瘤筛查、治疗效果及预后评估的潜在靶点^[7-8]。研究表明,与胃癌相关的长链非编码 RNA-GC1 (long non-coding RNA-GC1, lncRNA-GC1) 作为一种 RNA 聚合酶 II 转录物,可通过与组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和赖氨酸乙酰基转移酶 2A (K-lysine acetyltransferase 2A, KAT2A) 结合,激活与靶基因超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 有关的组蛋白修饰,从而促进胃癌的进展^[9]。本研究通过检测胃癌患者癌组织和血清中 lncRNA-GC1 的表达水平,探讨 lncRNA-GC1 在胃癌筛查中的价值,以及其对胃癌患者化疗耐药性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于本院行手术治疗的胃癌患者为研究对象。纳入标准:(1)经组织病理学确诊为胃癌;(2)年龄 18~80 周岁;(3)患者自愿参与研究。排除标准:(1)合并严重心、脑、肝、肾疾病;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)临床病理资料完整。最终,纳入 86 例胃癌患者(胃癌组),其中男 54 例,女 32 例,平均年龄(61.25 ± 5.21)岁。同时,纳入同期在本院体检的 86 例健康体检者作为健康对照组,其中男 55 例,女 31 例,平均年龄(61.82 ± 5.54)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),均衡可比。本研究所有程序均符合赫尔辛基宣言,获得本院伦理委员会批准(KYLL2020-986-22),所有患者均自愿参与研究且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及资料收集

取所有胃癌患者术前和健康对照组血液标本 2 mL,置于无抗凝剂的真空采血管中,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,置于 -80°C 条件下待用。术中取患者胃癌组织和癌旁正常组织(距离癌组织 ≥ 5 cm)标本,在冰上剪碎、研磨,制成悬液,于 -80°C 条件下保存。收集胃癌患者的性别、年龄、肿瘤最大径、浸润程度、有无神经侵犯、有无淋巴结转移和临床分期等临床病理学特征。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 测定 lncRNA-GC1 表达水平

提取研究对象组织(细胞)和血清标本总 RNA,采用 Nano-Drop 1000 分光光度计检测,参照反转录

试剂盒说明书要求将 RNA 反转录为 cDNA, -20 ℃ 保存待用。参照文献[9]设计引物,由上海天昊生物科技有限公司合成。lncRNA-GC1 上游引物序列为 5'-TGG GGT AAC TTA GCA GTT TCA AT-3',下游引物序列为 5'-GGC AAG CAG TAA TCT TAC ATG ACA C-3',片段大小 110 bp。内参基因 U6 的上游引物序列为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物序列为 5'- AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3',产物片段大小 94 bp。反应体系包括 0.75 μL E×12 TaqMan® 基因表达检测液,7.5 μL TaqMan PCR 反应混合液,3 μL cDNA 模板,再加双蒸水(ddH₂O)至 15 μL。反应条件:95 ℃ 预变性 10 min;94 ℃ 20 s,58 ℃ 20 s,72 ℃ 20 s,共 40 个循环,然后用荧光定量 PCR 仪定量测定。采用标准曲线法对 lncRNA-GC1 表达水平进行相对定量分析,应用 2^{-ΔΔCT} 法计算结果。

1.2.3 细胞培养和转染细胞系构建

选取胃癌细胞 MKN-45 作为实验对象,来自美国典型培养物中心(American Type Culture Collection, ATCC)细胞库。37 ℃,5% CO₂ 条件下进行细胞培养。将 lncRNA-GC1 全长序列克隆进 pSin 载体上,进一步构建慢病毒载体并建立稳定转染胃癌细胞系 MKN-45 GC1,对照细胞不进行转染处理(MKN-45 Vec)。48 h 后应用嘌呤霉素筛选稳定转染细胞。

1.2.4 噻唑蓝(MTT)实验检测细胞活力

将胃癌细胞系 MKN-45 GC1 及其对照细胞 MKN-45 Vec 接种于 96 孔细胞培养板中,每孔种植细胞数为 5×10³ 个,每种细胞平行重复 3 孔,24 h 后细胞培养基换成含 0、3、6、12 μg/mL 顺铂的培养基,48 h 后进行 MTT 实验,检测 570 nm 处吸光度(A₅₇₀)值,以空白孔为参照评估各孔的增殖活力。

1.2.5 3-D 细胞培养实验检测细胞增殖和生长能力

将胃癌细胞系 MKN-45 GC1 及其对照细胞 MKN-45 Vec 接种于 24 孔细胞培养板中,每孔种植细胞 4×10³ 个,培养基体积为 500 μL,每种细胞平行重复 3 孔,在细胞种植后 48 h 更换含 0.6 μg/mL 顺铂的培养基处理细胞 48 h,在第 8 天拍照检测并定量分析细胞增殖能力。

1.3 统计学处理

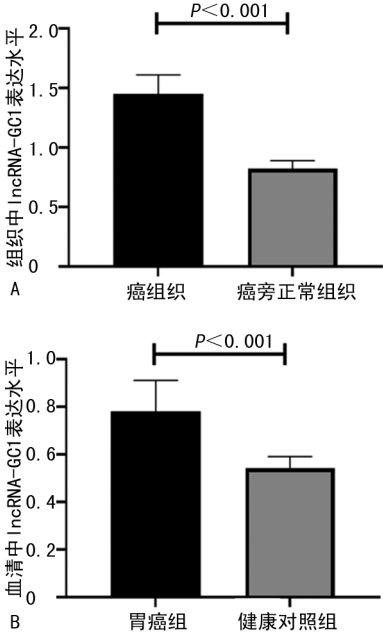
采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA-GC1 水平对胃癌的诊断效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌患者组织和血清 lncRNA-GC1 表达水平

胃癌患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义(1.45±0.16 *vs.* 0.82±

0.07,*t*=15.362,*P*<0.001),见图 1A;胃癌组血清 lncRNA-GC1 表达水平高于健康对照组,差异有统计学意义(0.78±0.13 *vs.* 0.54±0.05,*t*=6.887,*P*<0.001),见图 1B。



A:胃癌患者癌组织与癌旁正常组织中 lncRNA-GC1 表达水平比较;B:胃癌组与健康对照组血清 lncRNA-GC1 表达水平比较。

图 1 胃癌患者组织和血清 lncRNA-GC1 表达水平

2.2 胃癌组织 lncRNA-GC1 表达水平与临床病理特征的相关性

胃癌患者癌组织中 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、神经侵犯、淋巴结转移有关,肿瘤最大径≥5 cm 的患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平高于肿瘤最大径<5 cm 者,有神经侵犯的患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平高于无神经侵犯者,有淋巴结转移的患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平高于无淋巴结转移者,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 胃癌组织 lncRNA-GC1 表达水平与临床病理特征的相关性

特征	<i>n</i>	lncRNA-GC1 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.414	0.824
男	54	1.46±0.12		
女	32	1.43±0.13		
年龄			0.521	0.721
<60 岁	23	1.41±0.11		
≥60 岁	63	1.46±0.14		
肿瘤最大径			4.156	<0.001
<5 cm	39	1.25±0.12		
≥5 cm	47	1.62±0.15		
浸润程度			1.142	0.156
非全层	34	1.40±0.13		
全层	52	1.47±0.18		
神经侵犯			6.214	<0.001
无	31	1.17±0.15		

续表 1 胃癌组织 lncRNA-GC1 表达水平与临床病理特征的相关性

特征	n	lncRNA-GC1 表达水平	t	P
有	55	1.60±0.12	2.752	0.016
淋巴结转移				
无	36	1.35±0.12	1.246	0.127
有	50	1.68±0.16		
分期				
I+II	37	1.39±0.13		
III+IV	49	1.49±0.15		

2.3 胃癌患者血清 lncRNA-GC1 表达水平与临床病理特征的相关性

胃癌患者血清 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和临床分期有关,肿瘤直径≥5 cm 的患者血清 lncRNA-GC1 表达水平高于肿瘤直径<5 cm 者,有淋巴结转移的患者血清 lncRNA-GC1 表达水平高于无淋巴结转移者,肿瘤分期Ⅲ+Ⅳ的患者血清 lncRNA-GC1 表达水平高于肿瘤分期Ⅰ+Ⅱ者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 血清 lncRNA-GC1 水平诊断胃癌的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA-GC1 水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.849 [95%CI (0.790, 0.907)], $P<0.001$],灵敏度为 83.0%,特异度为 81.4%,见图 2。

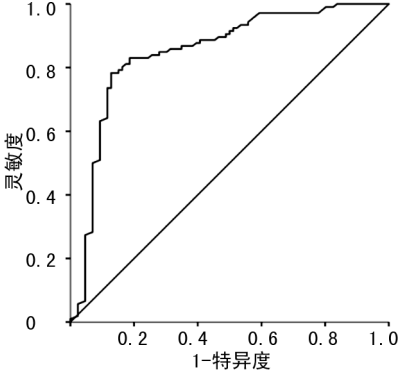
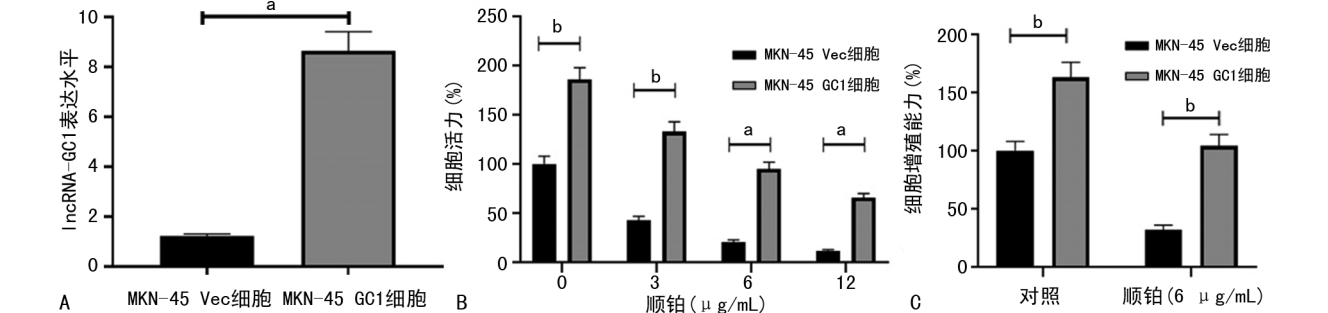


图 2 血清 lncRNA-GC1 水平诊断胃癌的 ROC 曲线



A: MKN-45 GC1 与 MKN-45 Vec 细胞 lncRNA-GC1 表达水平比较;B: MTT 实验检测不同水平顺铂作用后 MKN-45 GC1 和 MKN-45 Vec 细胞活力比较;C: 3-D 细胞培养实验检测 MKN-45 GC1 和 MKN-45 Vec 细胞的增殖能力;^a: $P<0.01$; ^b: $P<0.05$ 。

图 3 lncRNA-GC1 对胃癌细胞 MKN-45 增殖能力及顺铂耐药性的影响

2.5 lncRNA-GC1 对胃癌细胞 MKN-45 增殖生长能力及顺铂耐药性的影响

实时荧光定量 PCR 实验结果显示, MKN-45 GC1 细胞 lncRNA-GC1 表达水平较 MKN-45 Vec 细胞明显升高,见图 3A。MTT 实验结果表明, MKN-45 GC1 细胞活力较 MKN-45 Vec 细胞明显升高;在分别加入 3、6、12 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂后, MKN-45 GC1 和 MKN-45 Vec 细胞的细胞活力均明显下降,且 MKN-45 GC1 细胞活力均明显高于 MKN-45 Vec 细胞,见图 3B。此外, 3-D 细胞培养实验显示, MKN-45 GC1 细胞增殖能力明显高于 MKN-45 Vec 细胞;在加入 6 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂后,两种细胞增殖能力均受到抑制,且 MKN-45 GC1 细胞增殖能力高于 MKN-45 Vec 细胞,见图 3C。

表 2 胃癌患者血清 lncRNA-GC1 表达水平与临床病理特征的相关性

特征	n	lncRNA-GC1 表达水平	t	P
性别			1.335	0.108
男	54	0.76±0.11		
女	32	0.81±0.18		
年龄			0.782	0.521
<60 岁	23	0.74±0.21		
≥60 岁	63	0.79±0.14		
肿瘤最大径			3.925	<0.001
<5 cm	39	0.62±0.23		
≥5 cm	47	0.92±0.17		
浸润程度			1.321	0.098
非全层	34	0.74±0.16		
全层	52	0.81±0.24		
神经侵犯			0.586	0.821
无	31	0.77±0.16		
有	55	0.79±0.15		
淋巴结转移			4.215	<0.001
无	30	0.58±0.27		
有	50	0.99±0.26		
分期			2.336	0.021
I+II	37	0.64±0.22		
III+IV	49	0.89±0.19		

3 讨 论

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,对人类健康造成了极大的威胁。然而,目前胃癌的发生、发展机制和化疗耐药机制还未完全明确^[10]。lncRNA 已被证实包括胃癌在内的多种恶性肿瘤中表达异常^[11]。顾秀玉等^[12]研究发现,lncRNA 在胃癌患者癌组织和血清中的表达明显增加,其表达水平与胃癌患者的肿瘤大小、分化程度、脉管癌栓、神经侵犯及平均生存时间有关;部分 lncRNA 可作为胃癌筛查及预后判断的分子标志物。韩涵等^[13]研究显示,lncRNA-GC1 在胃癌组织中明显高表达,并且与患者的肿瘤体积大小、淋巴结转移和病理学分级具有相关性,此外,细胞实验显示 lncRNA-GC1 可促进胃癌细胞的增殖生长和对顺铂的耐药性。GUO 等^[14]在最近的研究中报道,lncRNA-GC1 在胃癌患者血清外泌体中表达明显增加,并且可作为肺癌早期诊断的无创性分子生物标志物。本研究检测了 lncRNA-GC1 在胃癌患者组织及血清中的表达水平,分析了其与患者临床病理特征的相关性,评估了血清 lncRNA-GC1 作为胃癌筛查分子标志物的可行性,并探讨了 lncRNA-GC1 在胃癌细胞增殖和顺铂化疗耐药中的作用。

本研究结果显示,胃癌患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平明显高于癌旁组织,血清 lncRNA-GC1 表达水平也明显高于健康对照组,提示 lncRNA-GC1 表达水平升高可能与胃癌的发生机制有关。此外,胃癌患者癌组织 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、神经侵犯、淋巴结转移有关,血清 lncRNA-GC1 表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和临床分期有关。既往研究显示,肿瘤的疾病进展在一定程度上与肿瘤大小、神经侵犯、淋巴结转移等有关^[15]。因此,lncRNA-GC1 表达水平升高可能与胃癌的疾病进展有关。尽管既往研究已表明血清外泌体 lncRNA-GC1 表达水平可作为肺癌早期诊断的有效分子标志物^[16-17],但考虑到血清检测快速、方便、廉价的优势,本研究应用 ROC 曲线分析了血清 lncRNA-GC1 诊断胃癌患者的效能,结果显示,血清 lncRNA-GC1 水平对胃癌的诊断效能较好,灵敏度为 83.0%,特异度为 81.4%,具有一定的临床应用价值。

本研究还进行了细胞实验,探究 lncRNA-GC1 对胃癌化疗耐药的影响。结果显示,转染后的 MKN-45 GC1 细胞 lncRNA-GC1 水平明显高于 MKN-45 Vec 细胞,说明转染成功。MTT 实验结果表明,MKN-45 GC1 细胞的细胞活力较 MKN-45 Vec 细胞明显升高;加入顺铂后,MKN-45 GC1 和 MKN-45 Vec 细胞的细胞活力均明显下降,且 MKN-45 GC1 细胞活力高于 MKN-45 Vec 细胞。3-D 细胞培养实验显示,MKN-45 GC1 细胞的增殖能力明显高于 MKN-45

Vec 细胞;加入 6 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂后,两种细胞的增殖能力均受到抑制,且 MKN-45 GC1 细胞增殖能力强于 MKN-45 Vec 细胞。以上结果表明,lncRNA-GC1 可促进胃癌细胞 MKN-45 的增殖生长,并促进细胞对顺铂的耐药。

本研究仍存在一些局限性:(1)所有研究对象均来自同一医院,可能存在选择偏倚;(2)纳入患者的样本量较小;(3)未进行术前、术后及复发胃癌患者血清 lncRNA-GC1 表达水平的比较,对 lncRNA-GC1 在胃癌中诊断价值的评估还不够全面。在今后的研究中会进一步完善这些不足,以获得更为准确的结果。

综上所述,lncRNA-GC1 在胃癌患者组织和血清中表达上调,可作为胃癌筛查及预后判断的分子标志物,并且体外细胞实验表明 lncRNA-GC1 可促进胃癌细胞 MKN-45 的增殖生长,促进细胞对顺铂的耐药。

参考文献

- [1] IKOMA N,KIM M P,TRAN CAO H S,et al. Early experience of a robotic foregut surgery program at a cancer center: video of shared steps in robotic pancreatoduodenectomy and gastrectomy[J]. Ann Surg Oncol,2022,29(1): 285-285.
- [2] DIAMANTIS A,SAMARA A A,BALOYIAN-NIS I,et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and synchronous Intra-abdominal liposarcoma:a report of two rare cases and literature review[J]. Int J Surg Oncol,2021,2021: 2626635.
- [3] LEJA M,CINE E,POLAKA I,et al. Factors influencing participation in preventive interventions for gastric cancer: the results from the GISTAR study[J]. Eur J Cancer Prev,2022,31(2):128-136.
- [4] RAJABI A,RIAH A,SHIRABADI-ARANI H,et al. Overexpression of HOXA-AS2 lncrna in patients with gastric cancer and its association with Helicobacter pylori infection[J]. J Gastrointest Cancer,2022,53:72-77.
- [5] RAEI N,SAFARALIZADEH R,HOSSEINPOURFEIZI M,et al. Suppression of lncRNA NORAD may affect cell migration and apoptosis in gastric cancer cells[J]. Mol Biol Rep,2022,49(4):3289-3296.
- [6] LIU M. Combination treatment with trastuzumab and crizotinib in metastatic gastric cancer harboring

Her-2 amplification and c-MET amplification; a case report[J]. *Int J Surg Oncol*, 2021, 100(36): e27017.

[7] JIN T. LncRNA DRAIR is a novel prognostic and diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *Mamm Genome*, 2021, 32(6): 503-507.

[8] XIAO L, YUAN W J, HUANG C H, et al. LncRNA PCAT19 induced by SP1 and acted as oncogene in gastric cancer competitively binding to miR429 and upregulating DHX9[J]. *J Cancer*, 2022, 13(1): 102-111.

[9] REN J, XU N, ZHOU R, et al. Long non-coding RNA PCED1B antisense RNA 1 promotes gastric cancer progression via modulating microRNA-215-3p/C-X-C motif chemokine receptor 1 axis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6083-6095.

[10] LIU L, DAI A, ZHANG Z, et al. LncRNA PIT-PNA-AS1 promotes gastric cancer by increasing SOX4 expression via inhibition of miR-92a-3p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21191-21201.

[11] GUO X, LV X, RU Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: a multiphase study[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(7): 572-579.

[12] 顾秀玉, 梁炜. Linc00462 在胃癌患者组织及血清中的表达及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(5): 338-343.

[13] 韩涵, 喻鑫, 周波, 等. 长非编码 RNA-SNHG4 促进胃癌细胞增殖生长并介导对化疗药物顺铂耐药性的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1047-1051.

[14] GUO L, MA H, KONG Y, et al. LncRNA TNK2-AS1/miR-125a-5p axis promotes tumor growth and modulated PI3K/AKT pathway[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37: 124-133.

[15] ZHAO Z, LIU X. LncRNA SNHG7 regulates gastric cancer progression by miR-485-5p[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 6147962.

[16] ZHANG P P, CHEN C Y, ZHANG J J, et al. LncRNA CRYM-AS1 inhibits gastric cancer progression via epigenetically regulating CRYM[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(2): 249-259.

[17] QIN H H, LI X, ZHANG W, et al. LncRNA OG-FRP1 promotes cell proliferation and suppresses cell radiosensitivity in gastric cancer by targeting the miR-149-5p/MAP3K3 axis[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 257-271.

(收稿日期: 2021-11-02 修回日期: 2022-02-08)

(上接第 2008 页)

basics of augmented, virtual, and mixed reality[J]. *Med Ref Serv Q*, 2017, 36(2): 171-178.

[10] NICOLA S, STOICU-TIVADAR L. Mixed reality supporting modern medical education[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2018, 255: 242-246.

[11] ZHANG L M, CHEN R Q, LIU B, et al. The nerve root sedimentation sign for differential diagnosis of lumbar spinal stenosis: a retrospective, consecutive cohort study[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(10): 2512-2519.

[12] LEE S G. Why should we perform endoscopic spine surgery? [J]. *Neurospine*, 2020, 17(Suppl 1): S13-14.

[13] 古伟文, 徐峰, 蔡贤华, 等. 经皮椎间孔镜靶向穿刺技术治疗腰椎椎间盘突出症的疗效分析[J]. *脊柱外科杂志*, 2013, 11(3): 149-153.

[14] 刘维克, 夏乐, 杨同岗, 等. 骨科手术机器人在个体化椎间孔镜穿刺导向中的应用[J]. *颈腰痛杂志*, 2020, 41(4): 389-391.

[15] 曾月东, 苏建成, 谢伟, 等. 椎间孔镜靶向穿刺新技术治疗腰椎间盘突出症[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(3): 201-204, 241.

[16] JUNG E M, FRIEDRICH C, HOFFSTETTER P, et al. Volume navigation with contrast enhanced ultrasound and image fusion for percutaneous interventions: first results [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33956.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-03-22)