

LncRNA在部分肿瘤中的差异表达及与mRNA结合作用关系的研究现状

刘震¹, 朱海宏^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院普通外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月24日

摘要

肿瘤是机体细胞在各种促进、抑制及其他各种因素的直接或间接的作用下形成的异于正常组织的增生与分化的新生物, 在病因及其他致病因素被消除后其生长、侵袭等过程不会停滞, 人类在健康的问题上对于恶性肿瘤对其产生的不利影响已变得日益明显, 是迄今为止人类死亡的主要原因之一, 其生长、侵袭等过程在正常机体中不受调节, 且会破坏机体正常的细胞, 进而影响相应的组织和器官。目前肿瘤的诊断方法有很多, 但大多恶性肿瘤的发现较晚且有部分肿瘤标志物敏感性较低, 以往曾长期将肿瘤的病理学诊断作为肿瘤的最终诊断, 但近来随着分子生物学和精准医学的发展, 肿瘤在分子诊断方面已经越来越受到重视, 且可能会逐渐成为肿瘤的新的诊断标准。目前已有大量研究表明, 长链非编码RNA (LncRNA) 在结直肠癌、肝癌、胃癌等多种恶性肿瘤中有均显著差异的表达, 且与mRNA结合作用后对肿瘤的生长、增殖、侵袭、迁移等过程起调节作用。此外, LncRNA与其他肿瘤检测方法相结合可提高其诊断率。该文总结了LncRNA在部分肿瘤中的差异表达及与mRNA结合对其产生的相应调节, 并展望其在临床应用中的前景。

关键词

LncRNA, mRNA, miRNA, LncRNA与mRNA共表达网络

Research Status of LncRNA Differential Expression and mRNA Binding in Some Tumors

Zhen Liu¹, Haihong Zhu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

*通讯作者。

Abstract

Tumor is a new organism that is different from the proliferation and differentiation of normal tissue formed by the body cells under the direct or indirect action of various promoting, inhibiting and other factors. Its growth and invasion processes will not stop after the elimination of the etiology and other pathogenic factors. The adverse effects of human health on malignant tumors have become increasingly obvious. It is one of the main causes of human death so far, its growth, invasion and other processes are not regulated in the normal body, and will destroy the normal cells of the body, and then affect the corresponding tissues and organs. At present, there are many diagnostic methods for tumor, but most malignant tumors are found late and some tumor markers have low sensitivity. In the past, pathological diagnosis of tumor was used as the final diagnosis of tumor for a long time, but recently, with the development of molecular biology and precision medicine, molecular diagnosis of tumor has been paid more and more attention, and may gradually become a new diagnostic standard for tumor. At present, a large number of studies have shown that long non-coding RNA (LncRNA) has significantly different expression in colorectal cancer, liver cancer, stomach cancer and other malignant tumors, and plays a regulatory role in tumor growth, proliferation, invasion, migration and other processes after binding with mRNA. In addition, LncRNA combined with other tumor detection methods can improve its diagnosis rate. This review summarizes the differential expression of LncRNA in some tumors and the corresponding regulation of LncRNA production by binding with mRNA, and looks forward to the prospect of its clinical application.

Keywords

LncRNA, mRNA, miRNA, LncRNA and mRNA Co-Expression Network

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于传染病的逐渐控制,恶性肿瘤成为人类死亡的重要原因,但目前对于肿瘤的早期诊断却不理想,现有的相关辅助检查,如肿瘤标记物、影像学等对部分肿瘤的敏感性不高,这严重影响了患者的治疗和预后,导致患者生活质量低下。长非编码 RNA (LncRNA)是转录后的产物,它通过与蛋白质、其他 RNA 及 DNA 相互作用来调节相关基因的表达,调控相关肿瘤的各个过程,并且其显著差异的表达及与 mRNA 的结合作用关系与肿瘤的发生发展密切相关。现有大量研究表明, LncRNA 在结直肠癌、肝癌、胃癌等多种恶性肿瘤中具有差异表达,并且与 mRNA 结合形成共表达网络调控肿瘤的发生发展,是一种新的生物标志物,可用于相关肿瘤的辅助检查及制定精准的治疗方案。本文主要综述了 LncRNA 在多种肿瘤中的差异表达及与 mRNA 结合作用对部分肿瘤影响的研究现状。

2. LncRNA

长链非编码 RNA (LncRNA)正在成为包括癌症在内的组织生理和疾病过程的重要调节因子,数量丰富,其中多种类型在部分肿瘤中特定且唯一表达,一项为了描述全基因组中 LncRNA 的表达的研究,从

肿瘤组织、正常组织及细胞系中收集了 7256 个 RNA 测序(RNA 序列)文库, 包括来自 25 项独立研究中超过 43 Tb 的序列, 结果显示, 有超过 68% (58,648)的基因被归类为 LncRNA, 但其中有 79%是未标记过的, 约 1% (597)的 LncRNA 含有超保守元件, 约 7% (3900)重叠疾病相关 SNP [1]。Cabili 等人[2]发现, LncRNA 在对特定细胞类型的限制上比 mRNA 更加有效, 且调控更加精细、准确, 然而, 编码基因组在恶性肿瘤所有序列中只占不到 2%。

3. LncRNA 在结直肠癌中的差异表达及与 mRNA 结合的影响

结直肠癌(CRC)是人类胃肠道最常见的恶性肿瘤之一, 近年来在大城市中的发生率正逐步增加, 特别是在中老年人, 已严重威胁人体健康。在世界范围内, CRC 发病率位列第三, 死亡率位列第二[3]。目前, 结直肠癌癌变过程中的基因改变已逐渐被认识, 尽管我们在大肠癌的诊断和治疗方面取得了重大进展, 但这种难治性疾病的有效治疗仍需要在基因水平上进行探索。

在 TCGA (癌症基因组图谱)数据库中鉴定出 CRC 组织和正常组织之间 LINC00857 的差异表达。进行体外功能测定以探索 LINC00857 在 CRC 细胞中的生物学功能。采用体内异种移植模型研究 LINC00857 在结直肠癌肿瘤发生中的作用。我们发现 LINC00857 在 CRC 组织和细胞系中显著上调。LINC00857 敲低显著抑制了结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 也诱导了细胞凋亡。此外, LINC00857 敲低抑制了体内 CRC 肿瘤发生[4]。

另外, 我们还发现 Linc00659 在结肠癌中的表达水平显著升高, 高表达水平与大肠癌患者的生存率低相关, 并可能通过抑制结肠癌中的 PI3K-AKT 来调节细胞周期参与结肠癌细胞的生长[5]。其次, 我们评估了 382 个结直肠腺癌样本中 189 个 LncRNA 的表达水平, 发现 LncRNA SNHG6、PVT1 和 ZFAS1 具有高水平的改变, 然而, SNHG6 抑制 CRC 细胞生长, 削弱细胞侵袭能力, 并阻断 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, PVT1 的上调降低了患者的总体生存率[6] [7]。

为了证明 LncRNA 在结直肠癌中与 mRNA 共表达, 在 ce RNA 调节网络中鉴定了四种中枢 LncRNA (RP11-25 K19.1、KIAA0125、MA-GI2-AS3 和 DLX6-AS1), 发现 DLX6-AS1 作为 miR-577 的 ce RNA, 加速结肠癌的恶性发展, 基于上述结果, 可以推断 RP11-25 K19.1 在结肠癌中也起重要的调节作用, 并且这种调节机制是通过 ce RNA 网络实现的[8]。同时, 在另一项研究中, 使用多步骤计算方法构建了与 CRC 相关的功能性 LncRNA 介导的 ce RNA 网络(LMCN), 并基于构建的景观图识别相关 LncRNA, 然后, 我们对与 LncRNA 显著相关的 mRNA 进行了功能富集分析, 并使用成熟 mRNA 的功能预测 LncRNA 的功能, 筛选出 HCP5、EPB41 L4 A-AS1、SNHG12 和 LINC00649 通过与 mRNA 共表达调节 CRC 的发展和预后[9]。

以上结果表明, LncRNA 在结直肠癌中有显著差异的表达, 且与其生长、运动、侵袭及生存率等相关, 并且与 mRNA 结合作用, 对结直肠癌患者有一定的诊断价值, 且对改善结直肠癌患者的治疗提供了新的研究方向, 值得进一步深入研究并在临床上推广应用。

4. LncRNA 在肝癌中的差异表达及与 mRNA 共表达网络的构建

肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌最常见的类型, 也是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 在我国, 患病人群主要集中在东南沿海一带, 主要为肝炎引起肝硬化发展而来, 现阶段, 由于缺乏监测和治疗选择, 被列为癌症相关死亡的第三大常见原因[10]。目前为止, 关于 HCC 的诊断主要依靠生物标记物筛选(如甲胎蛋白), 影像学检查(如 CT、MRCP、CT 肝动脉造影)等相关辅助检查, 在治疗上, 主要是抗肝炎病毒、疫苗预防、手术切除和肝移植, 以及特异性激酶抑制剂(如索拉非尼和雷戈拉非尼)的预防和治疗方案[11], 但这些方法, 虽然在一定程度上减少了 HCC 的发病率及相关死亡率, 但其性能远未达到可接受的效果, 因此仍迫切需要新的诊断和治疗方法来改善 HCC 的临床预后效果。

通过对 LncRNA BCAR4 在肝癌组织中的表达是否存在显著相关的差异进行相关研究, 结果表明, 与配对的健康肝组织相比, LncRNA BCAR4 在肝癌组织中的表达显著增高, 此外, 在转移性肝癌组中 LncRNA BCAR4 表达比原发性肝癌更高, 且 LncRNA BCAR4 的表达水平在肝癌 III 期和 IV 期中也高于 I 期和 II 期, 高 LncRNA BCAR4 表达表现出较低的存活率, 这些数据表明 LncRNA BCAR4 的表达与肝癌的进展相关[12]。与此同时, 我们还发现 LncRNA CEBPA-AS1 在肝癌组织中的表达显著增加, 同时, CEBPA-AS1 的表达与肿瘤大小、门静脉癌栓的形成、周围临近器官的侵袭及远处转移有关[13], 且肝癌组织中 LncRNA NEAT1 的表达较癌旁组织相比明显增加, LncRNA NEAT1 的下调对于 EGFR 的表达有一定的抑制作用, 促进肝癌细胞的凋亡, 抑制肝癌细胞的周期, 进而对肿瘤的增殖及周围器官的侵袭起抑制作用[14]。此外, 我们还发现 LncRNA ZNF385 D-AS2, LncRNA HAND2-AS1, LncRNA ROR1-AS1, LncRNA SNHG4, LncRNA CDKN2 B-AS1 [15] [16] [17] [18] [19]等多种 LncRNA 在 HCC 中均有显著的差异表达。

此外, 还有一些 LncRNA 与 mRNA 形成共表达网络参与肝癌的发生与发展。我们通过对 HBV 相关 HCC 的特异性 LncRNA 生物标志物建立 DE LncRNA (差异表达的 LncRNA)和 DE mRNA (差异表达的 mRNA)的共表达网络, 并对 DE mRNA 与 9 种 LncRNA 共表达的作用进行了注释, DE mRNA 和 STEAP3 与 AC003991.1 共表达; CCNE1 与 EHMT2-AS1 共表达; CDK1 与 LINC01018、EHMT2-AS1 和 TRIM52-AS1 共表达; RRM2 与 AC093642.1 和 TRIM52-AS1 共表达, 并在 HCC 的发病、进展以及预后起关键作用[20]。在癌症基因组图谱(TCGA)数据库中, 比较了 HCC 肿瘤组织和正常肝组织中差异表达的 mRNA、mi RNA 和长非编码 RNA (LncRNA)。随后, 构建了预后相关 mRNA 共表达网络、mRNA-mi RNA 调节网络和 mRNA-mi RNA-LncRNA 调节网络, 发现三个 mRNA (CHST4、SLC22 A8 和 STC2)和两个 mi RNA (hsa mi R-326 和 hsa mi R-21)与 HCC 患者的生存率显著相关, 这一结果可能为研究癌症生物标志物提供新的见解[21]。

因此, LncRNA 在肝癌中的差异性表达与肝癌的进展及预后存在一定的相关性。通过 LncRNA 与 mRNA 共表达可以看出其对肝癌的预后有一定的调节作用, 并且可能成为一种新的判断 HCC 预后的生物标记物。

5. LncRNA 在胃癌中的差异表达及与 mRNA 共表达网络的构建

据目前数据显示, 在全球范围内, 胃癌(GC)是第四大常见癌症, 也是癌症相关死亡率的第二大主要原因, 其中许多因素可以影响其发展, 包括环境和遗传[22] [23]。同时, 胃癌对周围组织及器官具有高度侵袭性, 具有异质性, 仍是目前困扰全球人类健康的重要问题[24]。对于早期胃癌, 通常没有较明显的临床症状, 且由于诊断方法的局限性导致胃癌的早期筛查相对困难, 因此, 早期胃癌的诊断率不是很理想, 大约有超过 70%的患者发展为晚期胃癌[25]。尽管胃癌的治疗, 如放射治疗、化学治疗和免疫治疗等的发展较为迅速, 但目前胃癌的治疗仍以手术治疗为主[26] [27]。因此, 对于提高早期胃癌的诊断及改善晚期胃癌的治疗显得极为重要。

在一项研究中, 我们鉴定了在 GC 和邻近正常组织之间差异表达的 LncRNA AK023391, 并评估了其表达与 GC 之间的相关性, 发现 LncRNA AK023391 在 GC 和相邻正常组织之间具有最显著的差异, 过表达的 AK023391 后的细胞的侵袭潜力有显著增加的趋势, 而敲除 AK023391 后 GC 细胞的增殖、集落形成和 DNA 合成以及 GC 细胞的迁移和侵袭均受到抑制, 且可诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞[28]。一项关于早期胃癌的潜在标记物的研究中显示, 与 NAT (相邻正常组织)相比, XIST、BCYRN1、RRP1 B 和 TDRG1 在 EGC (早期胃癌)组织中的表达存在差异, 与 NAT 相比, EGC 组织中 XIST 和 BCYRN1 显著上调, RRP1 B 和 TDRG1 显著下调, RRP1 B 与 pM 和临床分期相关, TDRG1 与 pN 相关, 且 ROC 曲线分析表明这

些 LncRNA 对 EGC 的检测具有潜在的诊断价值, 因此, XIST、BCYRN1、RRP1 B 和 TDRG1 可能是诊断 EGC 的有希望的候选物[29]。

通过使用 TCGA 结合在线数据库获得 GC 和差异 miRNA 基因的转录组数据, 并构建了 LncRNA、miRNA、mRNA 的 ceRNA 调控网络, 其中 LncRNA ADAMTS9-AS2 和 PVT1 是 ceRNA 网络中的关键节点基因, 对 LncRNA ADAMTS9-AS2 和 PVT1 调控的子网络进行了功能富集和存活分析, 在 54 对癌旁的 GC 和正常组织中进行的 qRT-PCR 验证表明, ADAMTS2-AS2 下调, 而 PVT1 在 GC 组织中上调, ADAMTS1-AS2 通过 19 个 miRNA 调节 974 个 mRNA 的表达, 体内和体外实验已经证实 ADAMTS9-AS2 作为肿瘤抑制基因发挥作用, ADAMTS9-AS2 表达下调与预后不良相关; PVT1 通过 19 个 miRNA 调节 769 个 mRNA 共表达, 上调的 PVT1 最终增加 VEGFA 表达以促进肿瘤血管生成, 因此 LncRNA ADAMTS9-AS2 和 PVT1, 以及它们的调控子网络, 可以作为 GC 治疗的分子靶点[30]。同时, 利用 TCGA 数据库分析了胃癌组织和癌旁胃组织之间的基因表达谱, 鉴定出一系列具有差异表达的 LncRNA、miRNA 和 mRNA, 基于差异表达基因, 构建了 miRNA-mRNA 网络、LncRNA-mRNA 网络和 TFs mRNA-miRNA-LncRNA 网络, 进一步的功能研究表明 miR-4256/HOXC8 可能是调控胃癌进展的重要轴, miR-4256 通过对 HOXC8 的抑制在胃癌组织中发挥抑制肿瘤的作用, 所以 miR-4256 可能会成为胃癌治疗的潜在靶点[31]。此外, 还发现 LncRNA (MIR100-HG、MAGI2-AS3、AC080038.1、AC010478.1 和 MEF2 C-AS1) 在 ceRNA 网络中被列为最参与的 LncRNA, 表明与肿瘤发生和化疗耐药性高度相关, 网络中的关键 LncRNA 可能是 GC 有前景的生物标记物和治疗靶点[32]。

以上结果显示, LncRNA 可能成为胃癌潜在的生物标志物, 增加早期胃癌的诊断率。且与 mRNA 的相互结合对胃癌的影响, 可能为改善晚期胃癌的治疗、精准治疗及预后提供新的见解。

6. 总结与展望

综上所述, LncRNA 作为一种潜在的癌基因, 其在肿瘤组织及肿瘤旁组织的差异表达及与 mRNA 相互结合作用对肿瘤的发生发展起调节作用。LncRNA 可能作为一种潜在的生物标志物, 对肿瘤的早期诊断具有显著的敏感性及特异性, 且与 mRNA 相互结合作用在肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移等方面起调节作用, 可能为相关恶性肿瘤精准治疗方案的制定提供依据, 并可能成为判断预后较为敏感的生物标志物。LncRNA 在恶性肿瘤中的差异表达可判断肿瘤组织与肿瘤旁组织之间的界限, 还可用于肿瘤的分期、分型及分级, 改善手术治疗、介入及化疗等对肿瘤的治疗效果。另外, 根据目前已有的相关研究显示, LncRNA 不仅对某种或独特的恶性肿瘤有诊断、治疗及判断预后等的价值, 而是对多种肿瘤均存在以上作用, 这说明 LncRNA 有可能会成为肿瘤早期诊断且大范围应用的筛查指标, 而进一步确诊及判断肿瘤的具体类型还需结合临床中其他相关的辅助检查方法综合判断。因此, LncRNA 有可能作为一种新的、早期诊断及筛查的生物标志物用于临床上的相关疾病, 在肿瘤的筛查、早期诊断、精准治疗、预后等方面发挥出重要的作用。

但目前, 该综述还存在一些问题及不足: 样本的研究数量较少, 所得出的结果相对比较局限; 未考虑种族、民族、性别及年龄等因素的影响; 且现已有相关研究表明, LncRNA 不仅在肿瘤中有显著差异的表达, 而在其他疾病中也有差异表达, 如炎症、病毒感染、寄生虫、免疫等疾病, 故在临床中还应与这些疾病进行鉴别诊断; 同时, LncRNA 作为一种潜在的生物标志物, 还需对在某种肿瘤中与其他标志物之间是否存在某种协同、拮抗及其他对敏感性及特异性的影响进行更加深入的研究; 另外, LncRNA 还未广泛应用于临床, 需进行更多的临床试验验证其在临床中的实际应用价值后再在临床中进行推广; 且目前尚未有相关文献显示, LncRNA 是否可用于寄生虫疾病的诊断与治疗等方面起作用, 这或许会成为 LncRNA 的一个新的研究方向。因此, 我们在今后的研究中需要应用更多的样本、更大规模去验证

LncRNA 在肿瘤诊断及发生发展中的作用, 以期为肿瘤的相关治疗提供更加有力的依据, 并且为肿瘤的早期诊断、精准治疗及改善患者的预后奠定基础。

基金项目

青海省科技厅应用基础研究重点项目(项目编号: 2022-ZJ-747); 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”计划(编号: 青人才字[2021]13号)。

参考文献

- [1] Iyer, M., Niknafs, Y., Malik, R. *et al.* (2015) The Landscape of Long Noncoding RNAs in the Human Transcriptome. *Nature Genetics*, **47**, 199-208. <https://doi.org/10.1038/ng.3192>
- [2] Cabili, M.N., Trapnell, C., Goff, L., Koziol, M., Tazon-Vega, B., Regev, A. and Rinn, J.L. (2011) Integrative Annotation of Human Large Intergenic Noncoding RNAs Reveals Global Properties and Specific Subclasses. *Genes & Development*, **25**, 1915-1927.
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Zhou, D., He, S., Zhang, D., Lv, Z., Yu, J., Li, Q., Li, M., Guo, W. and Qi, F. (2021) LINC00857 Promotes Colorectal Cancer Progression by Sponging miR-150-5p and Upregulating HMGB3 (High Mobility Group Box 3) Expression. *Bioengineered*, **12**, 12107-12122. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2003941>
- [5] Tsai, K.W., Lo, Y.H., Liu, H., Yeh, C.Y., Chen, Y.Z., Hsu, C.W., Chen, W.S. and Wang, J.H. (2018) Linc00659, a Long Noncoding RNA, Acts as Novel Oncogene in Regulating Cancer Cell Growth in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0821-1>
- [6] Ansari, H., Shahriza, A., Birgani, Y.T., Birgani, M.T., Hajjari, M. and Asl, J.M. (2019) Long Noncoding RNAs in Colorectal Adenocarcinoma; an *in silico* Analysis. *Pathology & Oncology Research*, **25**, 1387-1394. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0428-2>
- [7] Shao, Q., Xu, J., Deng, R., Wei, W., Zhou, B., Yue, C., Zhu, M. and Zhu, H. (2019) SNHG 6 Promotes the Progression of Colon and Rectal Adenocarcinoma via miR-101-3p and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1080-3>
- [8] Gao, M., Guo, Y., Xiao, Y. and Shang, X. (2021) Comprehensive Analyses of Correlation and Survival Reveal Informative lncRNA Prognostic Signatures in Colon Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02196-4>
- [9] He, M., Lin, Y. and Xu, Y. (2019) Identification of Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer Using a Long Non-Coding RNA-Mediated Competitive Endogenous RNA Network. *Oncology Letters*, **17**, 2687-2694. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9936>
- [10] Huang, Z., Zhou, J.K., Peng, Y., He, W. and Huang, C. (2020) The Role of Long Noncoding RNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01188-4>
- [11] Clavien, P.A., Lesurtel, M., Bossuyt, P.M., Gores, G.J., Langer, B. and Perrier, A. (2012) Recommendations for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An International Consensus Conference Report. *The Lancet Oncology*, **13**, e11-e22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)
- [12] Zhang, Y. and Zhou, H. (2020) LncRNA BCAR4 Promotes Liver Cancer Progression by Upregulating ANAPC11 Expression through Sponging miR-1261. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 159-166. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4586>
- [13] Wu, C., Tang, Z.Y., Chen, H.Y., Zhang, J. and Zhao, C. (2019) High-Expression of lncRNA CEBPA-AS1 Promotes Liver Cancer Progression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 8295-8302.
- [14] Kou, J.T., Ma, J., Zhu, J.Q., Xu, W.L., Liu, Z., Zhang, X.X., Xu, J.M., Li, H., Li, X.L. and He, Q. (2020) LncRNA NEAT1 Regulates Proliferation, Apoptosis and Invasion of Liver Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 4152-4160.
- [15] Zhang, Z., Wang, S., Liu, Y., Meng, Z. and Chen, F. (2019) Low lncRNA ZNF385D-AS2 Expression and Its Prognostic Significance in Liver Cancer. *Oncology Reports*, **42**, 1110-1124. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7238>
- [16] Yan, D., Jin, F. and Lin, Y. (2020) lncRNA HAND2-AS1 Inhibits Liver Cancer Cell Proliferation and Migration by Upregulating SOCS5 to Inactivate the JAK-STAT Pathway. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **35**, 143-152. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.2958>

- [17] Zhang, Z., Wang, S., Yang, F., Meng, Z. and Liu, Y. (2020) LncRNA ROR1-AS1 High Expression and Its Prognostic Significance in Liver Cancer. *Oncology Reports*, **43**, 55-74. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7398>
- [18] Jiao, Y., Li, Y., Jia, B., Chen, Q., Pan, G., Hua, F. and Liu, Y. (2020) The Prognostic Value of lncRNA SNHG4 and Its Potential Mechanism in Liver Cancer. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20190729. <https://doi.org/10.1042/BSR20190729>
- [19] Zhuang, H., Cao, G., Kou, C. and Li, D. (2019) Overexpressed lncRNA CDKN2B-AS1 Is an Independent Prognostic Factor for Liver Cancer and Promotes Its Proliferation. *Journal of Balkan Union of Oncology*, **24**, 1441-1448.
- [20] Nong, S., Chen, X., Wang, Z., Xu, G., Wei, W., Peng, B., Zhou, L., Wei, L., Zhao, J., Wei, Q., Deng, Y. and Meng, L. (2021) Potential lncRNA Biomarkers for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Revealed by Analysis on Coexpression Network. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 9972011. <https://doi.org/10.1155/2021/9972011>
- [21] Hu, B., Ma, X., Fu, P., Sun, Q., Tang, W., Sun, H., Yang, Z., Yu, M., Zhou, J., Fan, J. and Xu, Y. (2021) The mRNA-miRNA-lncRNA Regulatory Network and Factors Associated with Prognosis Prediction of Hepatocellular Carcinoma. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, **19**, 913-925. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.03.001>
- [22] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [23] Yusefi, A.R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., Radinmanesh, M. and Kavosi, Z. (2018) Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 591-603.
- [24] Gao, J.P., Xu, W., Liu, W.T., Yan, M. and Zhu, Z.G. (2018) Tumor Heterogeneity of Gastric Cancer: From the Perspective of Tumor-Initiating Cell. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2567-2581. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2567>
- [25] Digkila, A. and Wagner, A.D. (2016) Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and Future Perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2403-2414. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2403>
- [26] Chang, A.Y., Foo, K.F., Koo, W.H., Ong, S., So, J., Tan, D. and Lim, K.H. (2016) Phase II Study of Neo-Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *BMJ Open Gastroenterology*, **3**, e000095. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000095>
- [27] Lv, X., Zhang, L., Huang, R. and Song, W. (2015) A Clinical Exploration of neoadjuvant Chemotherapy with Tegafur, Gimeracil, and Oteracil Potassium Capsules Combined with Oxaliplatin for Advanced Gastric Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 19030-19036.
- [28] Huang, Y., Zhang, J., Hou, L., Wang, G., Liu, H., Zhang, R., Chen, X. and Zhu, J. (2017) LncRNA AK023391 Promotes Tumorigenesis and Invasion of Gastric Cancer through Activation of the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 194. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0666-2>
- [29] Lu, Q., Yu, T., Ou, X., Cao, D., Xie, T. and Chen, X. (2017) Potential lncRNA Diagnostic Biomarkers for Early Gastric Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 9545-9552. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7770>
- [30] Wang, S., Li, X.C., Zhu, J.R., Ma, Z.J., Ran, J.T. and Zhou, Y.N. (2021) Construction of a Novel ceRNA Network and Identification of lncRNA ADAMTS9-AS2 and PVT1 as Hub Regulators of miRNA and Coding Gene Expression in Gastric Cancer. *Translational Cancer Research*, **10**, 938-952. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2168>
- [31] Gu, H., Zhong, Y., Liu, J., Shen, Q., Wei, R., Zhu, H., Zhang, X., Xia, X., Yao, M. and Ni, M. (2022) The Role of miR-4256/HOXC8 Signaling Axis in the Gastric Cancer Progression: Evidence From lncRNA-miRNA-mRNA Network Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 793678. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.793678>
- [32] Peng, J., Zhu, Y., Dong, X., Mao, X., Lou, Y., Mu, Y., Xue, D. and Zhou, H. (2019) Construction and Analysis of lncRNA-Associated ceRNA Network Identified Potential Prognostic Biomarker in Gastric Cancer. *Translational Cancer Research*, **8**, 1116-1128. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.06.32>