

外泌体长链非编码 RNA 在胃癌中的研究进展

张慧锋¹ 张翱² 朱晓蔚¹ 于鸿¹

【摘要】 外泌体为一种稳定且广泛存在于人类体液中的纳米级囊泡,特殊的结构使其能够介导一种新的细胞间通讯模式,并参与肿瘤的发生发展,是近年来的研究热点。近期研究表明,外泌体 LncRNAs 不仅可以作为胃癌诊断的新型生物标志物,甚至参与胃癌细胞的增殖、凋亡和肿瘤微环境的改变以及化疗耐受。因此,本文对近年来外泌体 LncRNAs 在胃癌中的上述研究进展进行综述,期望为进一步研究提供参考和新的思路。

【关键词】 外泌体; 长链非编码 RNA; 胃肿瘤; 生物标志物; 肿瘤微环境

Research progress on exosomal long non-coding RNAs in gastric cancer Zhang Hui Feng¹, Zhang Peng², Zhu Xiaowei¹, Yu Hong¹. ¹Department of Pathology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China; ²Department of Thoracic Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China
Corresponding author: Yu Hong, Email: yuhongmiaomiao@163.com

【Abstract】 Exosomes are stable nanoscale vesicles that widely exist in human body fluids. Exosomes have become a research hot topic in recent years because of their special structure, which enables them to mediate a new mode of intercellular communication and participate in the occurrence and development of tumors. Recent studies have shown that exosomal LncRNAs can not only be used as novel biomarkers for the diagnosis of gastric cancer, but also participate in the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells, changes in tumor microenvironment and chemotherapy tolerance. Therefore, this review on the above aspects of exosomal LncRNAs in gastric cancer in recent years is expected to provide references and new ideas for further research.

【Key words】 Exosomes; Long non-coding RNA; Gastric cancer; Biomarkers; Tumor micro-environment

胃癌的发病率位居世界第五,死亡率位居世界第四^[1],在大多数西方国家,胃癌的发病率和死亡率逐步下降。然而,在亚洲国家,尤其是在中国、日本和韩国,它仍然是癌症相关死亡的第二大原因^[2-3]。胃癌的发病与多种因素有关,如幽门螺杆菌感染、遗传和饮食因素等。胃癌的临床诊断包括影像学检查、内窥镜检查和组织活检,目前诊断胃癌主要依靠内镜活检^[4],但由于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)缺乏特定症状,尤其对于无症状个体,EGC 的筛查是临床实践中的一个主要困难,导致大多数患者被诊断为晚期胃癌甚至转移。尽管胃癌在诊断和治疗方面取得了重大进展,但对于晚期没有手术机会的患者只能选择姑息性切除和辅助化疗^[5],在化疗过程中,耐药是晚期胃癌患者中位生存期短的主要原因。遗传和表观遗传改变是胃癌发生和耐药的重要危险因素,然而,在分子水平上胃癌

的发病机制和耐药机制仍不清楚^[6]。近年来,由于诊断工具的进步和对癌症基因图谱的理解越来越深入,从分子角度研究癌症已成为研究热点,外泌体及其内容物长非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 被认为是胃癌具有前景的生物标志物,同时也为从分子水平探索胃癌的治疗带来了突破^[7]。

一、外泌体和 LncRNA

1. 外泌体的结构和功能:外泌体是一种双层脂质包裹的,直径 40~150 nm 大小的囊泡,由于分子异质性,外泌体封装了多种生物活性分子,如 DNA、mRNA 以及包括 LncRNA 在内的非编码核酸、蛋白质、脂质和其他代谢物^[8],其脂质双层结构保护这些内容物免受外部损伤。外泌体来源广泛,并可以通过将生物活性分子从供体细胞转移到受体细胞,介导一种新的细胞间通讯模式。在肿瘤发生过程中,外泌体可以参与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的形成、癌细胞的增殖、血管生成、转移、治疗抵抗以及其他生理和病理过程^[9]。来自同一细胞的外泌体的数量和内容物在不同条件下可能会发生巨大变化^[10-11],肿瘤来源的外泌体内容物携带癌症相关信息,可以在早期癌症中检测到,可作为胃癌的肿瘤生物标志物^[12]。此外,众多研究已经证明,外泌体可

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2023.01.009

基金项目:泰州市人民医院创新团队基金(CXTDB201904)

作者单位:225300 江苏省,南京医科大学附属泰州人民医院
病理科¹,胸外科²

通信作者:于鸿,Email:yuhongmiaomiao@163.com

以被工程化,可将特定的脂质、蛋白质和其他化疗剂携带到靶细胞或器官,并促进恶性肿瘤的临床治疗。

2. 外泌体中的 LncRNA: LncRNA 为长度 > 200nt 的非编码核酸,在细胞内,LncRNA 可以直接与某些蛋白质或其他 RNA 相互作用,影响核组织,并控制顺式和反式的转录活性^[13]。LncRNA 与多种肿瘤疾病相关,在肿瘤发生和转移进展的背景下,LncRNAs 具有明显的失调模式。这些 LncRNA 在许多生物组织液中的水平也高于蛋白质编码 mRNA,并且相对稳定。由于 LncRNA 能够折叠成具有二级和三级结构特征的复杂支架,LncRNA 可以与互补的 mRNA 和 DNA 序列、蛋白质和其他转录调节因子相互作用,从而影响癌症的进展^[14]。此外,LncRNA 还可以影响相关的致癌过程,如上皮-间充质转化、转移、化疗抵抗等^[15]。LncRNA 通过包装到外泌体中防止被循环中的 RNA 酶消化。外泌体作为肿瘤细胞与 TME 的信使,传递其内容物中的 LncRNA^[16]。外泌体 LncRNA 作为稳定的生物标志物可用于恶性肿瘤的临床诊断,也是近年来胃癌发生发展分子机制的研究热点。

二、外泌体 LncRNA 可作为胃癌早期诊断标志物

胃癌是中国最常见的癌症之一,目前诊断胃癌主要依靠内镜活检,但内镜成本较高,患者常有不适感不易接受;而胃癌的标准血清学生物标志物,如癌胚抗原(CEA)、癌抗原 72-4(CA72-4)和 CA19-9 阳性率较低^[17]。此外,胃的癌前病变,如肠化生、慢性萎缩性胃炎和持续性幽门螺杆菌感染,增加了 EGC 筛查的难度。近年来,外泌体 LncRNAs 在分子水平检测可能在未来的早期诊断和预测复发等方面发挥重要作用。Zhao 等^[18]采用逆转录实时定量聚合酶链反应(reverse transcription real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)对胃癌患者和健康人群血清外泌体的研究表明,胃癌患者外泌体远端 HOXA 转录物(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)的表达水平高于正常对照,其表达水平与肿瘤侵袭和 TNM 分期显著相关;相较于传统血清学生物标志物,接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估表明,外泌体 HOTTIP 具有显著的敏感性和特异性;此外,血清中外泌体 HOTTIP 具有稳定性:室温长期暴露或多次冻融循环后对其表达水平没有影响。Lin 等^[19]将 I 期胃癌(EGC)患者的血浆以及胃癌细胞与正常对照原代胃上皮细胞培养基分离的外泌体 LncRNAs 使用 RNA 测序进行分析,研究表明 ENST00000568893.1(LncUEGC1)在 EGC 患者和胃癌细胞的外泌体中显著上调,且稳定存在于血浆外泌体,此外 LncUEGC1 在区分 EGC 患者、

健康个体和慢性萎缩性胃炎(癌前病变)患者时,AUC 值分别为 0.8760 和 0.8406,诊断准确率高于传统血清学生物标志物集(CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA12-5)。Li 等^[20]研究表明,血清外体 Lnc-GNAQ-6:1 在胃癌患者中低表达,诊断准确率高于传统血清学生物标志物。Cai 等^[21]研究显示,与健康对照组相比,胃癌患者血清外泌体中 Lnc RNA PCSK2-2:1 的表达水平显著下调,诊断敏感性和特异性均较高,且其表达水平与肿瘤大小、分期和脉管浸润相关。Zhou^[22]等研究表明,与健康对照组相比,胃癌患者术前和术后的血清水平显著上调;与术前相比,胃癌患者术后血清外体 LncRNA H19 水平显著降低,而术前外体 Lnc RNA H19 水平与 TNM 分期显著相关。此外 H19 在血清外泌体内稳定存在,外泌体 LncRNA H19 的 AUC 显著高于其他传统肿瘤标志物(CA72-4、CEA 和 CA19-9)。Zheng 等^[23]通过与正常对照组相比,表明了来自胃癌患者血浆和 GCC 患者的外泌体中 Lnc-SLC2A12-10:1 显著上调,且术后外泌体 Lnc-SLC2A12-10:1 的表达水平低于术前水平,此外 Lnc-SLC2A12-10:1 诊断准确性高于 CEA、CA 19-9 和 CA72-4,表达水平也与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移和分化程度显著相关。Xu 等^[24]研究表明,胃癌患者的血清外泌体 MIAT 水平显著高于胃腺瘤患者和健康对照组,且血清外泌体 MIAT 表达较高的胃腺瘤患者更容易发生胃癌,此外与治疗前样品相比,治疗后血液样品中的血清外体 MIAT 水平显著降低,而复发病例中的 MIAT 水平明显升高。血清外显体 MIAT 上调与更差的临床变量和更短的生存期显著相关。Guo 等^[25]多阶段研究发现,与正常胃上皮细胞相比,来自胃癌细胞的培养基中的外泌体胃癌相关长非编码 RNA1(gastric cancer-associated long noncoding RNA1, LncRNA-GC1)水平显著升高,与传统生物学标志物相比,LncRNA-GC1 在区分胃癌患者与胃癌前病变患者以及 HD 患者方面具有足够的特异性和敏感性,特别是对于具有阴性标准生物标志物的胃癌患者。此外,从早期到晚期,循环外体 LncRNA-GC1 可保持稳定存在,其水平与胃癌显著相关,循环外体 LncRNA-GC1 的水平与胃癌组织和细胞中的水平一致,并且与正常组织和细胞相比更高。Cao 等^[26]研究表明,与正常胃上皮细胞相比,胃癌细胞系中 LncRNA SPRY4 内含子转录本 1 的表达显著增加,过表达的 SPRY4 内含子转录本 1 可由外泌体分泌到胃癌患者的血清中。

三、外泌体 LncRNA 参与胃癌的发生发展

(一)外泌体 LncRNA 对胃癌 TME 的影响

1. 外泌体 LncRNA 对胃癌 TME 转换的影响:

TME 在包括胃癌在内的恶性肿瘤的进展中发挥着关键作用,是致癌因素改变持续累积的结果。TME 涉及血管、基质细胞、细胞外基质和细胞因子,为肿瘤生长提供了必要的条件,并控制癌细胞与其周围环境之间的相互作用,是近年来的研究热点。Piao 等^[27]发现肿瘤局部缺氧条件可促进外泌体分泌,而过表达的 LncRNA 前列腺癌基因表达标记 1 可以被包裹在外泌体中,并从低氧培养的 GCCs 中转移到常氧培养的 GCCs 中,当该外泌体被吸收时,常氧 GCCs 的上皮-间充质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 加速,从而促进胃癌的侵袭和转移。

2. 外泌体 LncRNA 对胃癌 TME 细胞的影响: TME 包含与癌细胞相互作用并参与肿瘤发生各个阶段的多种细胞群, LncRNAs 通过外泌体靶向受体细胞,参与细胞生长和增殖等生理过程,巨噬细胞 (Macrophages, Mφs) 是肿瘤浸润性免疫细胞最常见的成分之一,在肿瘤预后中起关键作用。肿瘤浸润性免疫细胞和 TME 中的免疫反应是胃癌治疗靶点的新方向。作为 TME 中最丰富的免疫细胞,肿瘤相关巨噬细胞分泌各种介质以抑制抗肿瘤免疫反应并增强癌细胞的增殖、血管浸润和转移, Lin 等^[28]研究表明, GCCs Exo 在胃癌中的细胞之间转移 LncRNA HCG18, 靶向 miR-875-3p/KLF4 促进 M2 巨噬细胞极化,从而抑制 M2 巨噬细胞诱导的胃癌的肿瘤生长。

(二) 外泌体 LncRNA 影响胃癌细胞增殖、凋亡和转移

LncRNA 参与疾病发展的调控,并在各种生物学功能中发挥关键作用,众多证据表明,外泌体能将 LncRNA 传递到癌细胞,从而加速多发癌的进展。Wang 等^[29]基于基因表达谱交互分析和癌症基因组图谱数据库的胃癌组织发现 LINC01559 上调,进一步研究表明, LINC01559 通过外泌体从间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 传递到胃癌细胞, LINC01559 靶向 miR-1343-3p, 上调磷酸甘油酸激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1) 从而激活 PI3K/AKT 通路;同时, LINC01559 也可以与 zeste 2 多梳抑制复合物 2 亚基的增强子蛋白和磷酸酶和紧张素同系物启动因子相互作用激活 PI3K/AKT 通路,增强胃癌细胞增殖、迁移和干细胞生长促进胃癌进展,从而促进胃癌进展。Jin 等^[30]研究表明,外泌体 LncRNA SND1 内含子转录物 1 (SND1 intronic transcript 1, SND1-IT1) 可以通过竞争性吸附 miR-1245b-5p 促进泛素特异性蛋白酶 3 mRNA 的表达,同时, SND1-IT1 被证明招募 DDX54 以提高泛素特异性蛋白酶 3 mRNA 的稳定性,从而介导蜗牛家族转录抑制因子 1 去泛素化并诱导胃黏膜上皮细胞 GES-1 细胞的恶

性转化。Lu 等^[31]研究发现 LncHEIH 在胃癌组织和细胞系中上调,包裹在外泌体中的 LncHEIH 可以被胃癌细胞释放然后被正常胃细胞所摄取, LncHEIH 通过上调正常细胞中 EZH2 的表达和降低肿瘤抑制剂 GSDME 的表达来促进正常胃细胞的恶性转化以及诱导恶性细胞增殖和迁移。Piao 等^[32]研究表明,胃癌患者的组织和血浆外泌体中 CEBPA-AS1 (位于 19q13.11, 11) 的水平显著升高且稳定存在于胃癌患者血浆外泌体中,血浆外体 CEBPA-AS1 的诊断效力显著高于常规肿瘤生物标志物,且与胃癌临床分期密切相关; CEBPA-AS1 在胃癌细胞中富集,并可由外泌体分泌,而含有 CEBPA-AS1 的外泌体可以显著抑制 GCCs 凋亡从而促进胃癌的恶性进展。Wang 等^[33]研究表明,胃癌组织和细胞中 LncRNA TTN-AS1 的表达升高。胃癌细胞的外泌体将 TTN-AS1 转移到胃癌细胞,从而通过 miR-499a-5p/ZEB1/CDX2 轴促进胃癌生长和转移。RP11-323N12.5 是人类胃癌中最上调的 LncRNA,它通过结合胃癌和 T 细胞中 YAP1 启动子内的 c-MYC 促进 YAP1 转录。

四、外泌体 LncRNA 影响胃癌的治疗

作为胃癌目前的标准治疗策略,一般建议晚期胃癌患者使用术后辅助化疗,经典的临床试验表明,辅助化疗组患者的总生存率仅比单纯手术组略有增加,表明并非所有患者都能从辅助化疗中获益^[34],因此迫切需要对胃癌化疗抵抗机制的进一步探索。Wang 等^[35]研究表明,外泌体介导的 LncRNA HOTTIP 转移通过调节 HMGA1/miR-218 轴促进胃癌细胞中的顺铂抗性,顺铂耐药胃癌细胞中 HOTTIP 水平上调,敲除 HOTTIP 提高了顺铂耐药胃癌细胞对顺铂的敏感性。细胞外 HOTTIP 可并入并稳定存在于外泌体中,并传递到敏感细胞,从而传播顺铂耐药性。此外, HOTTIP 通过海绵吸附 miR-218 从而调节 HMGA1 的表达。有国内的多中心、多阶段研究表明^[36],循环外泌体 LncRNA-GC1 能够区分适合化疗的患者。从术后辅助化疗角度,即低表达的循环外泌体 LncRNA-GC1 患者更有可能从辅助化疗中获得无病和总体生存益处,而高水平循环外泌体 LncRNA-GC1 患者可能无法从基于氟尿嘧啶的化疗中获益,应采用其他方案治疗。从术前新辅助化疗角度讲,肿瘤细胞和外泌体中 LncRNA-GC1 的高水平表达可能表明化疗的固有不敏感性。

五、总结和展望

外泌体独特的脂质双层封闭结构和特异性表面标志物的使其具有易稳定性和富集性,其内容物的特异性使其具有很高的诊断和治疗应用潜力,而外泌体 LncRNA 研究领域仍处于起始阶段。作为近年

来肿瘤学研究的热点,无数研究者对外泌体 LncRNA 在胃癌发生发展中的作用进行了探索,表明了外泌体 LncRNA 有望作为胃癌的非侵入性诊断生物标志物,有可能避免 EGC 的漏诊。然而,目前对于外泌体 LncRNA 在胃癌中的机制探索尚未形成系统化、结构化的成果,随着对外泌体 LncRNA 在胃癌相关 TME 和诊疗分子机制的探索,未来不仅可作为 EGC 诊断、治疗监测和预后评估的生物标志物,并且可以作为抗癌药物载体与其它治疗方法相结合,以进一步提高胃癌患者的治疗效果和预后。

参 考 文 献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (1): 7-30.
- 3 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- 4 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23 (5): 700-713.
- 5 Synth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396 (10251): 635-648.
- 6 Wei L, Sun J, Zhang N, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance [J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1): 62.
- 7 Biagioni A, Skalamera I, Peri S, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38 (3): 537-548.
- 8 Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514.
- 9 Xavier CPR, Caires HR, Barbosa MAG, et al. The Role of Extracellular Vesicles in the Hallmarks of Cancer and Drug Resistance [J]. Cells, 2020, 9 (5): 1141.
- 10 Wang M, Ji S, Shao G, et al. Effect of exosome biomarkers for diagnosis and prognosis of breast cancer patients [J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20 (7): 906-911.
- 11 Wang H, Lu Z, Zhao X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12 (1): 133.
- 12 Huang T, Deng CX. Current Progresses of Exosomes as Cancer Diagnostic and Prognostic Biomarkers [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15 (1): 1-11.
- 13 Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs [J]. Cell, 2018, 172 (3): 393-407.
- 14 Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm [J]. Cancer Res, 2017, 77 (15): 3965-3981.
- 15 Rathinasamy B, Velmurugan BK. Role of lncRNAs in the cancer development and progression and their regulation by various phytochemicals [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 242-248.
- 16 Zheng R, DU M, Wang X, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA PTENP1 suppresses bladder cancer progression [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 143.
- 17 Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the Diagnosis of Gastric Cancer [J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47 (3): 260-263.
- 18 Zhao R, Zhang Y, Zhang X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 68.
- 19 Lin LY, Yang L, Zeng Q, et al. Tumor-originated exosomal lncUEGG1 as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 84.
- 20 Li S, Zhang M, Zhang H, et al. Exosomal long noncoding RNA lnc-GNAQ-6:1 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. Clin Chim Acta, 2020, 501: 252-257.
- 21 Cai C, Zhang H, Zhu Y, et al. Serum Exosomal Long Noncoding RNA psk2-2:1 As A Potential Novel Diagnostic Biomarker For Gastric Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10035-10041.
- 22 Zhou H, Shen W, Zou H, et al. Circulating exosomal long non-coding RNA H19 as a potential novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (7): 300060520934297.
- 23 Zheng P, Zhang H, Gao H, et al. Plasma Exosomal Long Noncoding RNA lnc-SLC2A12-10:1 as a Novel Diagnostic Biomarker for Gastric Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 4009-4018.
- 24 Xu H, Zhou J, Tang J, et al. Identification of serum exosomal lncRNA MIAT as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (8): e23323.
- 25 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.
- 26 Cao S, Lin L, Xia X, et al. lncRNA SPRY4-IT1 Regulates Cell Proliferation and Migration by Sponging miR-101-3p and Regulating AMPK Expression in Gastric Cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 455-464.
- 27 Piao HY, Guo S, Wang Y, et al. Exosome-transmitted lncRNA PCGEM1 promotes invasive and metastasis in gastric cancer by maintaining the stability of SNAI1 [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23 (2): 246-256.
- 28 Xin L, Wu Y, Liu C, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA HCG18 promotes M2 macrophage polarization in gastric cancer [J]. Mol Immunol, 2021, 140: 196-205.
- 29 Wang L, Bo X, Yi X, et al. Exosome-transferred LINC01559 promotes the progression of gastric cancer via PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (9): 723.
- 30 Jin G, Zhang J, Cao T, et al. Exosome-mediated lncRNA SND1-IT1 from gastric cancer cells enhances malignant transformation of gastric mucosa cells via up-regulating SNAI1 [J]. J Transl Med, 2022, 20 (1): 284.
- 31 Lu Y, Hou K, Li M, et al. Exosome-Delivered lncHEIH Promotes Gastric Cancer Progression by Upregulating EZH2 and Stimulating Methylation of the GSDME Promoter [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 571297.
- 32 Piao HY, Guo S, Wang Y, et al. Exosomal Long Non-Coding RNA CEBPA-AS1 Inhibits Tumor Apoptosis and Functions as a Non-Invasive Biomarker for Diagnosis of Gastric Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1365-1374.
- 33 Wang Y, Jiang R, Zhao H, et al. TTN-AS1 delivered by gastric cancer cell-derived exosome induces gastric cancer progression through in vivo and in vitro studies [J]. Cell Biol Toxicol, 2022.
- 34 Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (33): 4387-4393.
- 35 Wang J, Lv B, Su Y, et al. Exosome-Mediated Transfer of lncRNA HOTTIP Promotes Cisplatin Resistance in Gastric Cancer Cells by Regulating HMGAI/miR-218 Axis [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 11325-11338.
- 36 Song Q, Lv X, Ru Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a noninvasive biomarker for predicting chemotherapy response and prognosis of advanced gastric cancer: A multi-cohort, multi-phase study [J]. EBioMedicine, 2022, 78: 103971.

(收稿日期:2022-11-09)

(本文编辑:郭树霞)

张慧锋,张弼,朱晓蔚,等. 外泌体长链非编码 RNA 在胃癌中的研究进展 [J/OL]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2023, 13(1): 46-49.