

MicroRNA在胃癌中的研究进展及临床价值

刘圆圆*, 关晓辉#

北华大学附属医院消化内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月8日

摘要

胃癌是全球最常见的癌症之一, 严重威胁人类健康。其发病率和死亡率在全球范围内居高不下, 特别是在东亚地区, 包括中国、日本和韩国等国家。尽管近年来随着医疗技术的进步和治疗手段的创新, 胃癌的诊疗水平有所提高, 但胃癌的早期诊断仍然面临挑战, 许多患者在确诊时已处于晚期, 治疗效果不佳, 预后较差。因此, 深入研究胃癌的发病机制和寻找有效的早期诊断标志物及治疗靶点对于提高胃癌患者的生存率及改善预后具有重要意义。MicroRNA (miRNA) 作为一类重要的非编码RNA, 大量研究表明其在胃癌的发生、发展过程中发挥着重要作用, 近年来已成为胃癌研究的热点之一。本综述旨在总结胃癌相关miRNA的研究进展, 并探讨其在胃癌诊断、治疗及预后评估中的潜在应用价值。

关键词

胃癌, miRNA, 生物学标志物, 诊断

Research Progress and Clinical Value of MicroRNA in Gastric Cancer

Yuanyuan Liu*, Xiaohui Guan#

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 8th, 2025

Abstract

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world and poses a serious threat to human health. Its morbidity and mortality rates remain high worldwide, especially in East Asia, including countries such as China, Japan, and South Korea. Although the diagnosis and treatment of gastric

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘圆圆, 关晓辉. MicroRNA 在胃癌中的研究进展及临床价值[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 674-681.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42230

cancer have improved with the advancement of medical technology and the innovation of treatment methods in recent years, the early diagnosis of gastric cancer is still facing challenges, and many patients are already at an advanced stage when they are diagnosed, with poor treatment effects and poor prognosis. Therefore, it is of great significance to study the pathogenesis of gastric cancer and find effective early diagnostic markers and therapeutic targets to improve the survival rate and prognosis of gastric cancer patients. As an important class of non-coding RNAs, MicroRNAs (miRNAs) have been shown to play an important role in the occurrence and development of gastric cancer, and have become one of the hotspots in gastric cancer research in recent years. The purpose of this review is to summarize the research progress of miRNAs related to gastric cancer and explore their potential application value in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, miRNA, Biomarkers, Diagnosis

Copyright © 2025 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

胃癌(GC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 根据国际癌症研究机构(IARC)报道, 2022 年胃癌新增病例 968,350 例, 死亡病例 659,853 例, 发病率及死亡率在所有癌症中排名均位于第五位, 虽然近年来呈现出逐年下降的趋势, 但胃癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因[1]。目前, 胃癌的诊断方法主要包括内窥镜检查、影像学检查以及肿瘤标志物检测等。然而, 作为诊断金标准的内窥镜病理活组织检查因具有侵入性, 且价格较高, 在体检或早期筛查中患者依从性较差。影像学检查及传统生物标志物对早期胃癌的特异性和灵敏度相对较低, 在胃癌的早期阶段难以发挥有效作用。因此, 寻找具有胃癌特异性和高灵敏度的生物标志物用于胃癌早期筛查尤为重要。胃癌的治疗方法主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫疗法[2]。对于早期胃癌患者, 手术治疗能够实现根治, 其五年存活率可达到 60%以上。然而若在早期未能及时发现并治疗, 导致病情恶化至进展期胃癌, 五年存活率将降至 25%。若癌症发生转移, 存活率更是仅有 4% [3] [4]。对于胃癌患者而言, 早期诊断及个体化治疗策略是提升其生存率的关键因素。因此, 临床迫切需要早期诊断胃癌和改善预后的新方法来提高生存率。近年来 miRNA 作为一种新兴的生物指标, 在胃癌研究领域引起了普遍兴趣。深入探究 miRNA 在胃癌中的作用及其在临床的应用, 有望为胃癌的精确诊断和改善预后带来新的视角和策略。

2. miRNA 的生物学特性

2.1. miRNA 的结构与生成

miRNA 是一种内源性非编码小分子 RNA, 长度约为 22 个核苷酸, 在基因表达中起着重要作用[5]。miRNA 基因的转录起始于细胞核内, 由 RNA 聚合酶 II 介导初级 miRNA (pri-miRNA)的合成[6]。pri-miRNA 在核酸酶 Drosha 及其辅助因子 DGCR8 的共同作用下, 被加工成长度约为 70 至 100 个核苷酸的前体 miRNA (pre-miRNA)。pre-miRNA 通过 Exportin-5 转运蛋白从细胞核转移到细胞质, 继而由核酸酶 Dicer 进行切割形成成熟的 miRNA 双链。在成熟的 miRNA 双链中, 一条链与 AGO 蛋白等结合, 形成 RNA 诱导沉默复合体(RISC), 进而实现对靶基因的调控[7]。

2.2. miRNA 的作用机制

miRNA 主要通过靶向 mRNA 的 3'非编码区(3'UTR)进行互补配对结合, 抑制 mRNA 的翻译过程或者促进 mRNA 的降解, 在转录后调控基因的表达。单一 miRNA 可调控多个靶基因, 而单一基因亦可能受到多个 miRNA 的共同调控, 形成了错综复杂的调控网络。研究表明, miRNA 在癌症中起着调节作用, 如改变信号轴[8]、基因表达的调节[9]以及细胞生长、分裂、细胞凋亡和维持稳态等生物过程[10], 所有这些都表明它们参与了疾病的病因形成。

3. miRNA 与胃癌

3.1. miRNA 与胃癌的发生发展

越来越多的研究证实了 miRNA 的表达失调在胃癌发生发展中的作用。miRNA 的靶基因决定了特异性 miRNA 的作用, 即肿瘤抑制基因或致癌基因。异常表达的 miRNA 通过作为肿瘤抑制基因或致癌基因发挥作用, 促进胃癌的发生发展, 如细胞增殖、凋亡、血管生成、细胞侵袭或转移。Hu 等[11]研究发现, miR-130a-3p 在胃癌组织中高表达, 通过靶向 GCNT4 和激活 TGF- β 1/SMAD3 信号通路可促进胃癌细胞的增殖、迁移和浸润, 为胃癌治疗靶点提供了新策略。在 Ni 等[12]研究中, miR-92b 在胃癌组织中高表达, 通过激活 DAB2IP 介导的 PI3K/AKT 信号通路来促进 GC 细胞增殖。miR-92b/DAB2IP/PI3K/AKT 信号轴可能是防止 GC 进展的潜在治疗靶点。

在胃癌组织中, 肿瘤抑制性 miRNA 的表达水平呈现下调趋势, 发挥其抑制肿瘤的功能。miR-34 家族作为研究较为深入的肿瘤抑制性 miRNA 之一, 其成员 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 在胃癌组织中的表达明显减少。miR-34c 可通过靶向调控 MAP2K1 (一种参与 MAPK 途径的基因)表达, 从而抑制有丝分裂激活蛋白激酶(MAPK)途径的激活, 阻碍胃癌细胞的增殖和转移[13] [14]。在 Xing 等[15]研究中发现 miR-4521 在胃癌组织中表达下调, 其下调与胃癌晚期临床阶段、转移状态和不良预后呈正相关。研究表明, 缺氧通过诱导转录因子 ETS1 抑制了 miR-4521 表达, 同时 miR-4521 减轻了缺氧介导的转移, 并通过靶向 IGF2 和 FOXM1 使 AKT/GSK3 β /Snai1 途径失活, 从而抑制了上皮-间充质过渡过程和转移。另有研究表明, miR-1228 在胃癌患者的血清外切体中显著高表达, 并有效降低基质金属蛋白酶-14 的表达水平, 从而进一步抑制胃癌的发生和进展[16]。

先前的研究揭示了 miRNA 基因被转录成 pri-miRNA 后经过核裂解来释放 pre-miRNA。在核细胞质导出后, pre-miRNA 被进一步处理, 形成 miRNA 的 5p 和 3p 组[17]。Zhang 等[18]研究发现, 同一前体来源的 miRNA 双臂可呈现协同或拮抗作用。例如来自同一前体 miR-574-5p 为癌基因, miR-574-3p 为抑癌基因, 二者通过抑制不同的目标, 发挥完全相反的作用。由于在胃癌中高度互补靶点的动态表达导致 miR-574-5p/-3p 比的增加, 称为 miR-574 手臂失衡。然而, miR-574 的手臂失衡反过来又参与并进一步促进了胃癌的进展。较高的 5p 与较低的 3p 表达模式与胃癌患者的 TNM 分期阶段及不良预后显著相关。随着胃癌的进展, 双臂失衡得更严重, 肿瘤细胞变得越发失控, 展现出更强的侵略性。综上所述研究结果表明, 由于 miR-574-5p/-3p 表达模式与胃癌患者生存率的密切相关性, miR-574-5p/-3p 比率或可作为预测 GC 治疗反应的预后指标。miR-574 手臂失衡有助于胃癌的进展, 重新修饰 miR-574 靶点的稳态可能预示着胃癌治疗的一个新方向, 例如 miR-574-5p 抑制剂与 miR-574-3p 模拟剂相结合, 有望成为未来治疗胃癌的潜力药物。另有研究发现, 在胃癌细胞中, miR-574-5p 可通过靶向性抑制酪氨酸磷酸酶 PTPN3 的表达, 从而增强 p44/42MAPKs 的磷酸化水平。进一步实验表明, 通过 miR-574-5p 模拟剂或抑制剂转染胃癌细胞, 可分别导致血管内皮生长因子 A (VEGFA)表达的增加或减少。这一现象表明, miR-574-5p 表达的上调有助于促进血管生成, 进而推动肿瘤的增殖与转移[19]。这些发现不仅揭示了 miR-574-5p 在胃癌

发展中的重要作用机制, 也为胃癌的治疗提供了新的潜在靶点。通过调控 miR-574-5p 的表达, 或许能够抑制胃癌的血管生成和转移, 为胃癌患者带来新的治疗希望。此外, miRNA-299-3p 还可抑制细胞迁移, 对控制肿瘤侵袭和转移亦有潜在治疗价值[20]。

综上所述, miRNA 可通过靶向作用或影响信号通路来调节胃癌细胞的增殖, 阻断这些靶点或通路可能是控制胃癌进展的关键策略。

3.2. miRNA 与胃癌的侵袭和转移

癌症高死亡率的主要成因在于癌细胞侵袭扩散至邻近组织或血管。因此, 探究肿瘤侵袭与转移的机制对于提升癌症患者的生存率具有重要意义。近年来, 研究揭示了 miRNA 在胃癌转移过程中所发挥的关键作用。上皮-间充质过渡(EMT)是增加胃肿瘤细胞进展和转移的最常见机制, 通过极化上皮细胞, 增强迁移能力、侵入性, 升高抵抗凋亡能力以及产生大量细胞外基质(ECM)成分, 使其能够呈现间充质细胞表型。大量研究表明, miRNA 参与了调控胃癌细胞的 EMT 过程。在诱导 EMT 之后, 癌细胞将不再局限于身体的某一部位, 而是进一步侵袭和转移到不同的器官。研究报道, miR-200 家族与胃癌中的 EMT 紧密相关。miR-200 通过靶向编码 ZEB1 和 ZEB2 的 mRNA 来抵消上皮细胞向间质细胞的转化, 进而抑制了胃癌细胞的侵袭与转移[21][22]。Huangfu 等[23]研究发现, miR-135b 在胃癌细胞、肿瘤组织、血清样本中高表达, 其可靶向 CAMK2D (钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II)通过 EMT 过程促进胃癌的细胞增殖、迁移和入侵, miR-135b 有望成为 GC 患者的新治疗靶点和预后标志物。miR-21 可通过靶向抑制程序性细胞死亡蛋白 4 (PDCD4)、磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)等抑癌基因的表达, 促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移。miR-21 还可通过调节 EMT 相关蛋白的表达, 诱导胃癌细胞发生 EMT, 增强其迁移和侵袭能力[24]。

ECM 降解在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中亦起着关键性作用。一些特定的 miRNA 通过调控细胞外基质降解相关基因的表达, 进而影响胃癌的进展。例如, 在胃癌的病理过程中, miR-133b 的表达水平下调与基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)表达的上调存在显著相关性。MMP-9 通过降解 ECM 中的 IV 型胶原蛋白, 破坏 ECM 的完整性, 进而促进肿瘤细胞的侵袭和转移[25]。

上述研究不仅揭示了特定 miRNA 在胃癌转移中的具体作用机制, 也为开发针对胃癌转移的新型治疗策略提供了潜在的靶点。值得注意的是, miRNA 在胃癌转移中的作用并非孤立存在, 而是与多种信号通路和分子机制相互交织。因此, 未来的研究需要更深入地探讨 miRNA 与其他分子之间的相互作用关系, 以及这些相互作用如何共同影响胃癌的侵袭和转移过程。这将有助于我们更全面地理解胃癌转移的复杂机制, 并为胃癌的临床治疗提供新的思路和方法。

4. miRNA 与临床应用

4.1. 胃癌诊断的潜在生物标志物

胃癌由于缺乏可靠的早期筛查检测技术, 大多数患者就诊时已是晚期, 预后较差。胃癌筛查有助于早期诊断, 但目前非侵入性检查手段的灵敏度和特异性低, 侵入性筛查手段的费用高且依从性低, 临床迫切需要一种低成本、高效无创的检查作为早期胃癌的诊断方法, 及早采取有效的治疗措施, 改善患者预后及生活质量, 降低死亡率, 减轻社会负担。因此, 识别新的肿瘤生物标志物至关重要。截至目前, 已识别出超过 2000 种人类 miRNA, 研究表明 miRNA 在血清、胃液、粪便等生物样本中具有良好的稳定性, 并易于检测, 其表达谱与特定癌症的诊断、分期和预后密切相关。在胃癌的诊断中, 特定的 miRNA 可作为潜在的生物标志物。例如, 血清中某些 miRNA 的表达水平可作为胃癌早期诊断的指标。例如, 血清 miR-21、miR-106a、miR-421 等在胃癌患者中表达上调, 而 miR-141、miR-195、miR-423-5p 等表达下

调。通过检测这些 miRNA 的表达水平, 可实现对胃癌的早期筛查和诊断, 其诊断效能优于传统的肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)等。此外, 联合检测多个 miRNA 可进一步提高诊断的准确性[26]。有研究共选取 709 例早期胃癌患者作为实验组及 708 例健康体检者为对照组, 相比于对照组, 联合检测血清 miR-4257、miR-6785-5p、miR-187-5p 和 miR-5739 曲线下的面积(AUC)为 0.998, 灵敏度为 0.996, 特异性为 0.953 [27]。由此可见血清 miRNA 的联合检测有望成为胃癌非侵入性潜在诊断生物标志物, 可以高精度地检测早期胃癌。

胃癌组织中 miRNA 的表达谱与正常组织存在明显差异, 通过检测胃癌组织中特征性 miRNA 的表达水平, 可以辅助胃癌的诊断和鉴别诊断。例如, miR-1246 在胃癌组织中高表达, 且其表达水平与胃癌的病理分期、淋巴结转移等密切相关, 可作为胃癌诊断和预后评估的潜在标志物[28]。综上所述, miRNA 作为胃癌诊断的潜在生物标志物具有广阔的应用前景。随着研究的不断深入, 未来有望开发出基于 miRNA 的胃癌早期诊断试剂盒, 为提高胃癌的早期诊断率和改善患者预后提供有力支持。

4.2. 胃癌的治疗

除外科手术外, 化疗是 GC 患者的首选治疗方法之一, 而多重耐药则是导致患者治疗失败和预后不良的原因。影响药物反应的因素有很多, 其中, miRNAs 能够通过特定的基因靶点或信号通路来影响药物的敏感性及耐药性。例如, miR-214 被发现在胃癌组织及细胞系中表达上调, 并通过靶向 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 增强胃癌细胞对顺铂的耐药性。PTEN 是一个肿瘤抑制基因, 它的失活会导致 PI3K/Akt 信号通路的激活, 从而促进细胞的生存和增殖。而 miR-214 的上调进一步抑制了 PTEN 的表达, 使得胃癌细胞对化疗药物的敏感性降低[29]。此外, Wang 及其研究团队[30]发现, 在胃癌组织及耐药细胞系中, miR-107 的表达水平显著降低。研究进一步表明, 通过外源性的过表达 miR-107, 能够逆转耐药细胞对化疗药物如 5-FU 和顺铂的敏感性。miR-107 的低表达水平与胃癌患者化疗耐药性及生存期缩短存在密切关联。此外, miR-107 模拟物作为增敏剂与化疗药物联合使用, 有望提升治疗效果。该研究揭示了 miR-107 通过靶向 CGA/EGFR/GATA2 正反馈回路, 实现对胃癌多药耐药性的逆转, 这一新机制的发现为临床耐药患者提供了潜在的分子治疗靶点。研究表明, miR-451 在健康组织中表达较高, 且在未耐药的胃癌组织中高于耐药组织。miR-451 过表达可降低胃癌细胞对 5-Fu 的耐药性。经生物信息学分析和荧光素酶实验确认多药耐药蛋白(MRP)为 miR-451 靶基因, 其过表达导致 MRP mRNA 和蛋白水平下降。而提升 miR-451 表达可减少 MRP, 增强胃癌细胞对 5-Fu 的敏感性, 有助于逆转多药耐药[31]。

化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡是其发挥抗癌作用的重要机制之一。一些 miRNA 通过调控凋亡相关基因影响胃癌细胞对化疗药物的敏感性。研究发现, miR-15a、miR-16-1 及 miR-383 在胃癌中低表达, 通过靶向抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 促进胃癌细胞凋亡, 增强化疗药物的疗效[32]。而 miR-21 通过抑制 PTEN, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制胃癌细胞凋亡, 导致胃癌细胞对化疗药物产生耐药性[33]。这些发现凸显了 miRNA 对靶向治疗疗效的影响, 有可能重塑胃癌的治疗策略。我们需要探索更多的 miRNA, 以减少胃癌的耐药性。此外, 研究 miRNA 在胃癌中的表达谱变化, 有助于发现新的治疗靶点。例如, 通过调节特定 miRNA 的表达水平, 可以增强胃癌细胞对化疗药物的敏感性, 或者诱导胃癌细胞凋亡, 从而达到治疗胃癌的目的。随着对 miRNA 研究的深入, 我们有望开发出针对胃癌的个性化治疗方案, 提高胃癌的治疗效果, 改善患者的预后。

4.3. 胃癌的预后评估

许多研究表明, 胃癌组织中 miRNA 的表达水平与患者的预后密切相关。高表达 miR-21 的胃癌患者往往预后较差, 其总生存期和无病生存期明显缩短。相反, 高表达 miR-143、miR-34a 等抑癌 miRNA 的胃癌患者预后相对较好。通过检测胃癌组织中这些 miRNA 的表达水平, 可以对患者的预后进行评估, 为

临床治疗方案的选择提供参考[34]。Chen 等研究发现, miR-628-5p 在胃癌组织中低表达, 特别是在转移病变中, 通过靶向肽基脯氨酰顺反异构酶 NIMA-interacting 1 (PIN1)来抑制胃癌增殖, 同时证实组织中含较低水平的 miR-628-5p 的胃癌患者预后较差[35]。PIN1 在胃癌组织中高表达, 可促进胃癌的增殖、浸润、转移以及增加化疗药物耐药性[36]。

为了更准确地评估胃癌患者的预后, 研究者们尝试建立基于 miRNA 表达的预后模型。通过对多个 miRNA 进行联合分析, 构建风险评分模型, 可以更全面地预测胃癌患者的生存情况。例如, 有研究筛选出了一组与胃癌预后相关的 miRNA (miRNA-4709, miRNA675, miRNA708, miRNA4640), 并建立了相应的预后模型, 该模型在预测胃癌患者的总生存期和无病生存期方面具有较高的准确性[37]。未来, 随着研究的深入和技术的不断进步, 基于 miRNA 的预后评估体系有望在胃癌的临床管理中发挥更加重要的作用。

5. 挑战与展望

尽管 miRNA 在胃癌中的研究已经取得了重大进展, 但目前仍缺少关键性的突破, 并且面临着一些挑战。miRNA 在不同研究中的表达谱和功能存在差异, 这可能与研究对象、实验方法等因素相关。另外, miRNA 作为生物标志物在临床应用中的标准化检测方法尚未建立, 不同实验室之间的检测结果缺乏可比性。我们需要进一步优化实验方法, 开展大规模、多中心的研究, 以明确 miRNA 在胃癌中的真实作用。未来研究仍需聚焦于克服耐药性、深化机制理解, 并推动新型技术的临床转化。随着对 miRNA 作用机制研究的不断深入和技术的不断进步, miRNA 有望成为胃癌精准诊断和治疗的重要工具。通过筛选和验证更多特异性高、敏感性强的胃癌相关 miRNA, 有望开发出更加准确的早期诊断试剂盒。基于 miRNA 的疗法研究很有希望, 但需要全面研究来确保疗效和安全性。未来的研究应侧重于开发更具特异性、稳定性和低毒性的 miRNA 药物, 以及能够有针对性输送的工具, 有望从基础研究走向临床, 与其他治疗方法的联合应用将为胃癌患者带来更好的治疗效果。综上所述, miRNA 在胃癌的发生、发展、诊断、治疗和预后评估等方面具有重要的临床价值。虽然目前还存在一些问题和挑战, 但随着研究的不断深入, miRNA 在胃癌领域的应用前景将十分广阔。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [3] Thrift, A.P. and El-Serag, H.B. (2020) Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
- [4] Bouriez, D., Giraud, J., Gronnier, C. and Varon, C. (2018) Efficiency of All-Trans Retinoic Acid on Gastric Cancer: A Narrative Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3388. <https://doi.org/10.3390/ijms19113388>
- [5] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
- [6] Lee, Y. (2002) MicroRNA Maturation: Stepwise Processing and Subcellular Localization. *The EMBO Journal*, **21**, 4663-4670. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf476>
- [7] Shang, R., Lee, S., Senavirathne, G. and Lai, E.C. (2023) MicroRNAs in Action: Biogenesis, Function and Regulation. *Nature Reviews Genetics*, **24**, 816-833. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00611-y>
- [8] Inui, M., Martello, G. and Piccolo, S. (2010) MicroRNA Control of Signal Transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 252-263. <https://doi.org/10.1038/nrm2868>

- [9] Shi, X., Yang, H. and Birchler, J.A. (2022) MicroRNAs Play Regulatory Roles in Genomic Balance. *BioEssays*, **45**, e2200187. <https://doi.org/10.1002/bies.202200187>
- [10] Olcum, M., Tufekci, K.U. and Genc, S. (2021) MicroRNAs in Genetic Etiology of Human Diseases. In: Allmer, J. and Yousef, M., Eds., *miRNomics*, Springer, 255-268. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1170-8_13
- [11] Hu, W., Zheng, X., Liu, J., Zhang, M., Liang, Y. and Song, M. (2021) MicroRNA MiR-130a-3p Promotes Gastric Cancer by Targeting Glucosaminyl N-Acetyl Transferase 4 (GCNT4) to Regulate the TGF- β 1/SMAD3 Pathway. *Bioengineered*, **12**, 11634-11647. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1995099>
- [12] Ni, Q., Zhang, Y., Yu, J., Hua, R., Wang, Q. and Zhu, J. (2019) MiR-92b Promotes Gastric Cancer Growth by Activating the DAB2IP-mediated PI3K/AKT Signalling Pathway. *Cell Proliferation*, **53**, e12630. <https://doi.org/10.1111/cpr.12630>
- [13] Fu, J., Imani, S., Wu, M. and Wu, R. (2023) MicroRNA-34 Family in Cancers: Role, Mechanism, and Therapeutic Potential. *Cancers*, **15**, Article 4723. <https://doi.org/10.3390/cancers15194723>
- [14] 张露娟, 刘全忠, 闫乐. miR-34 家族在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(6): 519-524.
- [15] Xing, S., Tian, Z., Zheng, W., Yang, W., Du, N., Gu, Y., *et al.* (2021) Hypoxia Downregulated miR-4521 Suppresses Gastric Carcinoma Progression through Regulation of IGF2 and FOXM1. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01295-2>
- [16] Chang, L., Gao, H., Wang, L., Wang, N., Zhang, S., Zhou, X., *et al.* (2021) Exosomes Derived from miR-1228 Overexpressing Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells Promote Growth of Gastric Cancer Cells. *Aging*, **13**, 11808-11821. <https://doi.org/10.18632/aging.202878>
- [17] Lee, Y., Ahn, C., Han, J., Choi, H., Kim, J., Yim, J., *et al.* (2003) The Nuclear RNase III Drosha Initiates MicroRNA Processing. *Nature*, **425**, 415-419. <https://doi.org/10.1038/nature01957>
- [18] Zhang, Z., Pi, J., Zou, D., Wang, X., Xu, J., Yu, S., *et al.* (2019) MicroRNA Arm-Imbalance in Part from Complementary Targets Mediated Decay Promotes Gastric Cancer Progression. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4397. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12292-5>
- [19] Zhang, S., Zhang, R., Xu, R., Shang, J., He, H. and Yang, Q. (2020) MicroRNA-574-5p in Gastric Cancer Cells Promotes Angiogenesis by Targeting Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 3 (ptpn3). *Gene*, **733**, 144383. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144383>
- [20] 范金阳, 杜波涛, 程志通. miRNA-299-3p 对胃癌 AGS 细胞增殖、凋亡、迁移的影响及其机制[J]. 河南医学研究, 2025, 34(2): 198-203.
- [21] Cavallari, I., Ciccarese, F., Sharova, E., Urso, L., Raimondi, V., Silic-Benussi, M., *et al.* (2021) The miR-200 Family of MicroRNAs: Fine Tuners of Epithelial-Mesenchymal Transition and Circulating Cancer Biomarkers. *Cancers*, **13**, Article 5874. <https://doi.org/10.3390/cancers13235874>
- [22] Mirzaei, S., Baghaei, K., Parivar, K., Hashemi, M. and Asadzadeh Aghdai, H. (2019) The Expression Level Changes of MicroRNAs 200a/205 in the Development of Invasive Properties in Gastric Cancer Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition. *European Journal of Pharmacology*, **857**, Article ID: 172426. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172426>
- [23] Huangfu, L., He, Q., Han, J., Shi, J., Li, X., Cheng, X., *et al.* (2021) MicroRNA-135b/CAMK2D Axis Contribute to Malignant Progression of Gastric Cancer through EMT Process Remodeling. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 1940-1952. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58062>
- [24] Farasati Far, B., Vakili, K., Fathi, M., Yaghoobpoor, S., Bhia, M. and Naimi-Jamal, M.R. (2023) The Role of MicroRNA-21 (miR-21) in Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Gastrointestinal Cancers: A Review. *Life Sciences*, **316**, Article ID: 121340. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121340>
- [25] 马国明, 左卫微, 贾纯亮, 梁磊, 姚远, 李青科, 刘远廷. miRNA-133b 在胃癌组织中的表达及其对 MMP-9 的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(21): 3624-3629.
- [26] Jelski, W. and Mroczko, B. (2022) Molecular and Circulating Biomarkers of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7588. <https://doi.org/10.3390/ijms23147588>
- [27] Abe, S., Matsuzaki, J., Sudo, K., Oda, I., Katai, H., Kato, K., *et al.* (2021) A Novel Combination of Serum MicroRNAs for the Detection of Early Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **24**, 835-843. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01161-0>
- [28] 石运涛. 血清外泌体 miR-1246 作为胃癌早期诊断的生物标志物研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- [29] Karimi, E., Dehghani, A., Azari, H., Zarei, M., Shekari, M. and Mousavi, P. (2023) Molecular Mechanisms of miR-214 Involved in Cancer and Drug Resistance. *Current Molecular Medicine*, **23**, 589-605. <https://doi.org/10.2174/1566524022666220428112744>
- [30] Wang, P., Zhou, Y., Wang, J., Zhou, Y., Zhang, X., Liu, Y., *et al.* (2024) miR-107 Reverses the Multidrug Resistance of

- Gastric Cancer by Targeting the CGA/EGFR/GATA2 Positive Feedback Circuit. *Journal of Biological Chemistry*, **300**, Article ID: 107522. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107522>
- [31] 高红艳, 郭洁, 吴方雄等. miRNA-451 通过 MRP 靶向调控胃癌细胞对 5-Fu 耐药性的机制研究[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(12): 1073-1077.
- [32] Tao, S., Gu, J., Wang, Q. and Zheng, L. (2021) Translational Control of BCL-2 Promotes Apoptosis of Gastric Carcinoma Cells. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07711-6>
- [33] 强占荣. miR-21/PTEN/Akt 通路在姜黄素抗胃癌中的作用以及 PD98059 的抗胃癌协同效应[D]: [博士学位论文]. 北京: 南方医科大学, 2019.
- [34] 王磊, 王白燕, 周春光, 等. 不同细胞来源外泌体 miRNAs 在胃癌进展及诊断和预后中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(25): 5434-5442.
- [35] Chen, Y., Wu, Y., Yu, S., Yang, H., Wang, X., Zhang, Y., *et al.* (2020) Deficiency of MicroRNA-628-5p Promotes the Progression of Gastric Cancer by Upregulating PIN1. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 559. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02766-6>
- [36] Zhang, Z., Yu, W., Zheng, M., Liao, X., Wang, J., Yang, D., *et al.* (2024) Correction: PIN1 Inhibition Sensitizes Chemotherapy in Gastric Cancer Cells by Targeting Stem Cell-Like Traits and Multiple Biomarkers. *Molecular Cancer Therapeutics*, **23**, 743-743. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-24-0063>
- [37] 史爽, 李娟, 米琦, 等. 胃癌 miRNAs 预后风险评分模型的构建与应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(7): 47-52, 59.