

MicroRNAs 在胃癌中的研究进展

刘佳音, 燕飞虎, 张艳桥

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: MicroRNAs(miRNAs)是长度约 22 个核苷酸片段的进化保守分子,其转录后通过沉默目的基因而调节基因表达。miRNAs 参与几乎所有的生物学过程,如增殖、凋亡、细胞分化/代谢、上皮间质细胞转化等等,且与肿瘤发生密切相关。miRNAs 作用取决于其目的基因。miRNAs 一旦功能失调,它们调节细胞生长、细胞周期、细胞迁移的作用即变为抑癌或致癌。由于缺乏高度敏感非侵入性诊断标志物,胃癌高危个体的早期诊断率和总生存率仍然很低。近期许多研究表明,miRNAs 是一个很有前景的生物学标志物,可以决定胃癌患者预后并预测生存期和胃癌患者复发。文章主要就 microRNAs 作为新兴生物学标志物在胃癌的研究进展作一综述。

关键词: microRNAs; 生物学标志物; 胃癌

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)06-0459-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A012

Progress in MiRNAs as Emerging Biomarkers in Gastric Cancer

LIU Jia-yin, YAN Fei-hu, ZHANG Yan-qiao

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: MicroRNAs(miRNAs) are evolutionary conserved molecules that comprise approximately 22 nucleotides. They regulate gene expression by silencing posttranscriptional target genes. MiRNAs are involved in almost all biological processes, such as proliferation, apoptosis, cell differentiation, metabolism, epithelial-to-mesenchymal transition, and thus implicated in carcinogenesis. Malfunction of miRNAs plays either a tumor-suppressive or an oncogenic role in regulating cell growth, cell cycles and cell migration. The overall survival rate and early diagnostic rate of gastric cancer still remain poor because of lack of highly sensitive and non-invasive diagnostic biomarkers. Recent studies have shown that miRNAs is a prospective biomarker so that it might be used to determine the prognosis of gastric cancer patients, as well as predicting the survival rate and recurrence. The progress of miRNAs as a novel biomarker in gastric cancer is reviewed.

Key words: microRNAs; biomarker; gastric cancer

世界范围内,胃癌的发病率居第 4 位,其中超过 70%的新发病例和新死亡病例发生在发展中国家^[1]。

近年来,应用分子生物学标志物进行癌症检测取得诸多进展,除胃癌外其他实体肿瘤的靶基因治疗药物也有所发展^[2]。目前可用于胃癌早期诊断的生物学标志物仍十分有限,因此,胃癌生物学标志物的研究和发现正逐渐成为热点。本文着眼于 microRNAs 作为新兴生物学标志物在胃癌的研究进展

作一综述。

1 miRNAs 概况

1.1 miRNAs 生物学特点

1993 年 Lee 等^[3]首次描述了一组微小非编码的 RNA 分子,即 miRNAs。miRNAs 自 2000 年开始被逐渐了解,并成为分子生物学发展最快的领域之一。miRNAs 是长度约 22 个核苷酸片段的进化保守分子,转录后通过沉默目的基因来调节基因表达^[4]。

收稿日期:2015-08-12;修回日期:2015-09-22

通讯作者:张艳桥,E-mail:yanqiaozhang@126.com

miRNAs 的特殊序列与目的信使 RNA 的 3'非编码区(即 mRNA)经过配对,引起 mRNA 降解或转录后翻译抑制。局部的互补配对可充分调节 mRNA,因此每个 miRNA 可以控制数百个目的 mRNA。目前研究表明,超过 1000 个 miRNAs 调节了超过 30%的全蛋白质编码基因^[5]。

1.2 miRNAs 生物学起源和作用机制

miRNAs 生物学起源和作用机制是一个复杂的问题,在过去几年逐渐被人们认识。与 mRNA 不同,miRNA 由小分子前体经若干修饰后形成。miRNA 基因可经 RNA 聚合酶 II 转录成初级 miRNA (pri-miRNA)。与 mRNA 相似的是,miRNA 基因的启动子区域可以通过表观遗传机制调节,如 DNA 甲基化或组蛋白修饰^[6]。初级 miRNAs 折叠成包含前体 miRNA 的茎环结构,进一步被 RNA 聚合酶 II 类内切酶 Drosha 和 DGCR8 复合体剪切成大小约 70bp 具茎环结构的前体 miRNA。前体 miRNA 通过输出蛋白-5(exportin-5)从细胞核运输至细胞质,在细胞质中被 RNA 聚合酶 III 类内切酶 Dicer 和 RNA 结合蛋白复合体 TAR 裂解成为大小约 22bp 的 miRNA 二聚体^[5,7]。前体 miRNA 的两条链都可以成为有功能的成熟 miRNAs,但通常只有其中的一条链能够加工成为 miRSIC 复合物。miRSIC 复合物是一种 miRNA 与 AGO 家族蛋白组装而成的复合体,它被进一步引导至目的 mRNAs 核苷酸内裂解(miRSIC 包含 AGO2 蛋白),抑制其翻译或通过组蛋白作用使 mRNA 脱腺苷化(miRSIC 和 AGO-4 蛋白)^[5,8]。miRNA 相关基因表达的调节具有重要意义,使得 miRNAs 参与几乎所有生物学过程,如增殖、凋亡、细胞分化、代谢、上皮间质细胞转化(EMT),且与致癌作用密切相关。

2 miRNAs 在胃癌中的作用

失调的 miRNAs 在细胞生长、细胞周期、细胞迁移的调节上既发挥抑癌作用,又发挥致癌作用。MiRNAs 的作用取决于其胃癌中的靶基因。抑癌 miRNAs 通常抑制致癌基因,致癌 miRNAs 在抑癌基因下通常沉默。

2.1 致癌 miRNAs

胃癌疾病进展的一个共同特征是肿瘤细胞加速生长。干扰细胞凋亡通路会引起细胞增殖失调。致癌

miRNAs 在胃癌中常过表达,促进肿瘤细胞生长和细胞周期推进,通过沉默生长抑制相关基因来抑制凋亡。

转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 参与胃癌的侵袭和转移。过表达的 miR-199a 抑制了 TGF- β 信号传导的中心传感器 Smad4,通过抑制 TGF- β 的功能来降低肿瘤细胞的生长停滞和凋亡,促进肿瘤细胞在软琼脂中悬浮生长^[9]。外源 miR-370 表达可以降低 TGF- β -R II 的表达,减少 TGF- $\beta 1$ 引发的 Smad3 的磷酸化作用。因此,miR-370 表达可以干扰 TGF- β 信号转导,从而促进胃癌转移^[10]。EMT 在肿瘤细胞侵袭过程中起到关键作用,miR-200 家族通过降低 E-cadherin 和 ZEB2 的表达促进 EMT,加速肿瘤细胞转移^[11]。此外,miR-215 抑制活化白细胞黏附分子(ALCAM)的表达,促进胃癌细胞转移^[12]。

2.2 抑癌 miRNAs

抑癌 miRNAs 的表达缺失导致细胞加速生长,细胞周期进展及抑癌功能受损。miR-29c 在胃癌中表达低于正常组织,其可以通过直接结合 ITGB1 抑制肿瘤发生^[13]。异常表达的 miR-101 通过调节 *EZH2*、*COX-2*、*MCL-1*、*FOS* 基因抑制胃癌细胞生长、细胞转移和侵袭^[14]。有研究表明,miR-133a 在胃癌中明显下调,抑制胃癌细胞增殖、转移和侵袭,且分别在体外和体内抑制 IGF1R,作为肿瘤抑制因子行使功能^[15]。经证实,低表达的 miR-335 与淋巴结转移和淋巴管侵袭明显相关。转染 pre-miR-335 前体可以通过靶向结合 BCL-w 和特异蛋白 1(SPI1)抑制胃癌细胞侵袭和转移,但在细胞增殖上无显著性影响^[16]。

2.3 miRNAs 在胃癌中的双重作用

miRNAs 的作用取决于其目的基因表达。胃癌中 miRNA 可发挥双重对立作用,即抑癌和致癌作用。转染 pre-miR-9 前体通过促进细胞周期的进展显著下调了 CDX2 的表达,促进了细胞生长^[17]。相反,胃癌中 miR-9 表达水平常随 DNA 超甲基化而下调,且通过结合 NF- κB 1、cyclin D1 和 ETS1 共同抑制胃癌细胞增殖和转移^[18]。有研究表明,miR-184a 既可与致癌基因结合又可与抑癌基因结合,在胃癌中发挥相反的作用。miR-184a 沉默了细胞周期抑制子 p27,从而导致细胞增殖^[19]。另有研究表明,miR-148a 在胃肠道肿瘤中的表达显著性下降,并通过靶向结

合ROCK1来抑制胃癌转移^[20]。致癌蛋白STMN1是胃癌的候选基因和诊断标志物。Kang等^[21]发现,miR-223可通过直接结合STMN1来抑制细胞生长和转移。Li等^[22]发现,miR-223在胃癌组织中表达上调,且进展期有淋巴结转移的胃癌患者肿瘤组织中上调更加明显^[22]。miR-223与肿瘤抑制因子EPB41L3结合,促进胃癌的侵袭和转移。miRNAs在胃癌进展的过程中通过结合不同基因而发挥双重的作用,其具体机制仍需进一步研究。

3 miRNAs作为诊断学标志物的研究进展

miRNAs可通过外泌体颗粒从肿瘤细胞释放到体液中,保护其在循环中不被RNase酶降解。一些循环miRNAs可在血清、血浆、尿液、泪液、羊水和胃液中检测到。体液中循环miRNAs不同的表达方式可能与特定生理状态下细胞类型的不同有关。因此,miRNAs可作为胃癌早期诊断和监测复发的非侵入性生物学标志。

有国外学者发现血清中循环miRNAs表达水平与胃癌组织一致,它们可作为癌症检测的生物学标志物。通过评估一些循环miRNAs在血清、血浆和胃液中的总量,可以用来研究这些作为胃癌潜在诊断学标志物的循环miRNAs^[23]。其中,研究的重点多在于对比个体致癌miRNAs和抑癌miRNAs在胃癌患者与正常对照人群血清或血浆中的表达水平。许多在胃癌患者血液中循环的miRNAs可作为诊断的生物学标志物来应用,包括let-7a,miR-1,miR-17-5p,miR-21,miR-20a,miR-27a,miR-34,miR-106a/b,miR-196a,miR-199a-3p,miR-218,miR-221,miR-223,miR-370,miR-376c,miR-378,miR-421,miR-423-5p,miR-451,miR-486^[10,24-30]。

3.1 血清 miRNAs

有研究分析了胃癌患者血液样本中的系统miRNAs的表达水平。Liu等^[31]研究,5种作为检测胃癌生物学标志物的血清miRNAs(miR-1、miR-20a、miR-27a、miR-34和miR-423-5p)的大致情况,结果显示其表达水平与肿瘤分期密切相关。Song等^[29]用微阵列方法检测胃癌患者和正常对照的血清中miRNAs不同的表达水平,发现了16种在胃癌中表

达的miRNAs。其中,血清中miR-221、miR-744和miR-376c的表达存在差异,因此可作为区分胃癌患者和健康个体的生物学标志物。Zhu等^[32]研究发现,5种miRNAs(miR-16、miR-25、miR-92a、miR-451、miR-486-5p)在胃癌患者血浆中表达水平持续升高,故可作为早期胃癌监测的潜在非侵入性生物学标志物。Wang等^[33]明确了血清miR-223、miR-16和miR-100在胃癌中的诊断价值,其在胃癌患者中显著性升高,且与胃癌患者的临床特征,如TNM分期、转移、肿瘤大小和分化程度显著相关。Wu等^[34]用实时定量PCR分析90例胃癌患者和90例正常对照的血清及外周血单核细胞中的miR-421,结果显示miR-421在胃癌患者中升高,且对于胃癌诊断的敏感度和特异性高于肿瘤标志物CEA和CA-125。

3.2 血浆 miRNAs

Li等^[26]通过微阵列方法分析了20例胃癌患者和20例健康对照的血浆,发现胃癌血浆中37种miRNAs上调,7种miRNAs下调。选择另30例胃癌患者和30例健康对照进行进一步的确认实验,结果表明,miR-199a-3p和miR-151-5p在胃癌患者中显著升高,其表达在术后显著性降低。Konishi等^[25]对术前和术后胃癌患者血浆的微阵列进行对比分析,证明两种候选miRNAs(miR-451和miR-486)均可作为血浆生物学标志物来对胃癌进行监测。验证过程中,miR-451和miR-486分别在90%和93%胃癌患者术后血浆中显著性降低,与正常对照相比在胃癌患者中升高,进一步证实这两种候选基因的重要性。Masahiro等的研究表明,miR-18a在胃癌组织和细胞中的表达升高,且在胃癌患者血浆中浓度明显高于正常对照,术后样本中miR-18a水平比术前降低。也有人证实,循环miR-18a可能作为胃癌筛查的生物标记并动态监测肿瘤^[35]。

3.3 胃液 miRNAs

胃液可作为评估某miRNA表达水平的媒质从而协助进行胃癌筛查。Cui等^[36]报道胃液中miR-21和miR-106的表达水平在胃癌患者与良性胃疾病患者相比显著性不同,其在胃癌组织中升高,且两者水平与Borrmann分型相关。Zhang等^[37]用real-time PCR来分析胃癌及良性胃疾病患者胃液中miR-421的表达水平。结果显示胃癌患者胃液中miR-421的水平与良性胃疾病患者相比显著性不同^[37]。Yu等^[38]

分析了141例通过胃镜收集的胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎和微小胃炎患者的胃液样本以及正常黏膜样本中miR-129的表达,表明胃癌患者胃液中miR-129水平低于良性胃疾病患者。综上,血液或胃液中循环miRNAs或可对胃癌早期诊断有帮助且比单独应用血清CEA更有效果。

4 miRNAs作为预后生物学标志物的研究进展

胃癌中作为预后生物学标志物的致癌miRNAs,包括miR-10b,miR-21,miR-27a,miR-106b~25,miR-153,miR-192,miR-212,miR-214,miR-215,miR-222,miR-335,miR-375,miR-630等。作为预后生物学标志物的抑癌miRNAs,包括Let-7a,Let-7g,miR-125a,miR-146a,miR-142-5p,miR-153,miR-185,miR-223,miR-338,miR-433,miR-486-5p,miR-506等^[16,39-55]。

4.1 作为预后生物学标志物的致癌miRNAs

miR-10b,miR-21和miR-212的高水平表达与胃癌患者发生远处转移的高风险相关^[39-41]。发生远处转移通常导致患者生存期缩短。miR-10b表达升高与不良的临床特征,如肿瘤大小、分期和淋巴结转移情况密切相关。高表达miR-10b的胃癌患者5年生存率降低^[40,46]。miR-21高水平表达与肿瘤增大、淋巴结转移和胃癌患者的整体生存率降低明显相关^[43,46]。另有研究证实miR-630表达在胃癌中显著性升高,并与胃癌侵袭、淋巴结转移、远处转移以及TNM分期相关。miR-630的高表达水平与患者的不良预后有关,可作为潜在有价值的胃癌生物学标记^[47]。Fu等^[48]发现循环miR-222在胃癌中升高,其高表达与临床分期和淋巴结转移密切相关,且与不良的总生存有关。Huang等^[49]发现,miR-27a表达水平高的患者相比于表达水平低的患者总生存明显缩短,是可评估化疗敏感性的一线化疗后有复发转移的胃癌患者预后的新兴生物学标志物。miR-106b~25簇在胃癌组织和血清中的表达水平显著性升高,与肿瘤大小、Borrmann分型、肿瘤浸润深度、淋巴结转移和远处转移密切相关^[50]。有研究发现,miR-215和miR-192在胃癌中上调,抑制其表达会显著抑制胃癌细胞侵袭,两者可能是与胃癌预后相关的潜在候选生物学标记物^[51]。此外,胃癌患者的个体

miRNAs持续高表达与频繁出现的miR-335及患者的不良预后明显相关^[16,45]。

4.2 作为预后生物学标志物的抑癌miRNAs

Ueda等报道低表达的Let-7g、miR-433和高表达的miR-214与胃癌淋巴结转移和分期等因素相关。低表达的miR-125a和miR-146a与淋巴结转移明显相关,且是总生存的不良预后因素^[39,42]。Zhang等^[44]分析65例胃癌患者的miRNA表达谱,其中29例复发和36例无复发,结果表明miR-375和miR-142-5p可以联合预测胃癌患者复发风险。miR-185在胃癌中明显下调并与临床分期和淋巴结转移相关,可独立预测胃癌的总生存和无复发生存^[52]。低表达miR-486-5p与胃癌患者不良预后相关,并可作为胃癌治疗的新兴靶点^[53]。低表达miR-506可直接抑制EMT且与胃癌患者的不良总生存显著性相关,可作为监测胃癌预后的独立因素^[54]。Zhang等^[55]发现,miR-153是预测胃癌患者生存期的独立预后标志物,并可促进肿瘤细胞侵袭和转移^[55]。

综上,近期许多研究表明,miRNAs是很有前景的生物学标志物,可以决定胃癌患者预后,预测生存期和监测胃癌复发。发现准确预测胃癌复发的生物学标志物可极大改善胃癌的临床预后。尽管已有研究表明,大量miRNAs可作为潜在的胃癌诊断和预后生物学标志物,但这些miRNAs的价值仍需进一步在胃癌患者中进行确认。同时要建立标准化协议进行大样本收集以及在独立大群组中重新分析miRNAs,证实所选miRNAs作为有效肿瘤生物学标志物的临床意义。

5 小结

miRNAs作为胃癌诊断和预后的新兴肿瘤标志物具有可行性,因其在肿瘤组织中,福尔马林固定和石蜡包埋切片(FFPE)、血清或其他体液中非常稳定。胃癌患者的生存期及预后与肿瘤分期密切相关。然而胃癌的早期检测十分困难,许多患者明确诊断时即在进展期。血液中循环miRNAs为非侵入性胃癌诊断生物学标志物的发展带来了希望。循环miRNAs和血清蛋白标志物对于提高诊断敏感度及有效监测复发非常有利,今后旨在提高胃癌患者的整体生存。胃癌患者治疗失败的主要难题是胃癌发

生远处转移。因此,更敏感且准确的生物学标志物对于诊断胃癌转移与否以及监测胃癌患者的预后必不可少。

越来越多研究证实了 miRNAs 作为预后生物学标志物的重要性,通过分析组织或 FFPE 样本中 miRNAs 表达水平可准确预测胃癌转移、生存期和复发,分析 miRNAs 表达可为术后辅助治疗提供有利信息。今后,miRNAs 作为有前景的生物学标志物,或可用于预测药物反应、控制以及修改传统辅助疗法而成为新的治疗靶点。miRNAs 作为生物学标志物在人类胃癌诊断及预后中的价值需要进一步研究和探索。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Gonzalez CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer; where we are and where we should go [J]. Int J Cancer, 2012, 130(4): 745-753.
- [3] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The c. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [4] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature, 2004, 431(7006): 350-355.
- [5] Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(2): 102-114.
- [6] Sampath D, Liu C, Vasan K, et al. Histone deacetylases mediate the silencing of mir-15a, mir-16, and mir-29b in chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2012, 119(5): 1162-1172.
- [7] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing [J]. Nature, 2003, 425(6956): 415-419.
- [8] Liu J, Carmell MA, Rivas FV, et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi [J]. Science, 2004, 305(5689): 1437-1441.
- [9] Zhang Y, Fan KJ, Sun Q, et al. Functional screening for miRNAs targeting smad4 identified mir-199a as a negative regulator of TGF-beta signalling pathway [J]. Nucl Acid Res, 2012, 40(18): 9286-9297.
- [10] Lo SS, Hung PS, Chen JH, et al. Overexpression of mir-370 and downregulation of its novel target TGF-beta RII contribute to the progression of gastric carcinoma [J]. Oncogene, 2012, 31(2): 226-237.
- [11] Ahn SM, Cha JY, Kim J, et al. Smad3 regulates E-cadherin via miR-200 pathway [J]. Oncogene, 2012, 31(25): 3051-3059.
- [12] Jin Z, Selaru FM, Cheng Y, et al. MicroRNA-192 and -215 are upregulated in human gastric cancer in vivo and suppress ALCAM expression in vitro [J]. Oncogene, 2011, 30(13): 1577-1585.
- [13] Han TS, Hur K, Xu G, et al. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1 [J]. Gut, 2015, 64(2): 203-214.
- [14] He XP, Shao Y, Li XL, et al. Downregulation of mir-101 in gastric cancer correlates with cyclooxygenase-2 overexpression and tumor growth [J]. FEBS J, 2012, 279(22): 4201-4212.
- [15] Gong Y, Ren J, Liu K, et al. Tumor suppressor role of mir-133a in gastric cancer by repressing IGF1R [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10): 2949-2958.
- [16] Xu Y, Zhao F, Wang Z, et al. MicroRNA-335 acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting BCL-W and specificity protein 1 [J]. Oncogene, 2012, 31(11): 1398-1407.
- [17] Rotkrua P, Akiyama Y, Hashimoto Y, et al. Mir-9 down-regulates CDX2 expression in gastric cancer cells [J]. Int J Cancer, 2011, 129(11): 2611-2620.
- [18] Zheng L, Qi T, Yang D, et al. MicroRNA-9 suppresses the proliferation, invasion and metastasis of gastric cancer cells through targeting cyclin D1 and ETS1 [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55719.
- [19] Guo SL, Peng Z, Yang X, et al. Mir-148a promoted cell proliferation by targeting p27 in gastric cancer cells [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(5): 567-574.
- [20] Zheng B, Liang L, Wang C, et al. MicroRNA-148a suppresses tumor cell invasion and metastasis by downregulating ROCK1 in gastric cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24): 7574-7583.
- [21] Kang W, Tong JH, Chan AW, et al. Stathmin1 plays oncogenic role and is a target of microRNA-223 in gastric cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33919.
- [22] Li X, Zhang Y, Zhang H, et al. MiRNA-223 promotes gastric cancer invasion and metastasis by targeting tumor suppressor EPC4 [J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(7): 824-833.
- [23] Kirsten L, Joerg H, Zhe W, et al. Circulating microRNAs: emerging biomarkers for diagnosis and prognosis in patients with gastrointestinal cancers [J]. Clin Sci, 2015, 128(1): 15.
- [24] Tsai KW, Liao YL, Wu CW, et al. Aberrant expression of mir-196a in gastric cancers and correlation with recurrence [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2012, 51(4): 394-401.
- [25] Konishi H, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing pre- and post-operative plasma [J]. Br J Cancer, 2012, 106(4): 740-747.
- [26] Li C, Li JF, Cai Q, et al. MiRNA-199a-3p in plasma as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(Suppl 3): 397-405.
- [27] Li BS, Zhao YL, Guo G, et al. Plasma microRNAs, mir-

- 223, mir-21 and mir-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41629.
- [28] Liu H, Zhu L, Liu B, et al. Genome-wide microRNA profiles identify mir-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 316(2):196–203.
- [29] Song MY, Pan KF, Su HJ, et al. Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33608.
- [30] Wu K, Li L, Li S. Circulating microRNA-21 as a biomarker for the detection of various carcinomas: an updated meta-analysis based on 36 studies [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(3):1973–1981.
- [31] Liu R, Zhang C, Hu Z, et al. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5):784–791.
- [32] Zhu C, Ren C, Han J, et al. A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(9):2291–2299.
- [33] Wang H, Wang L, Wu Z, et al. Three dysregulated microRNAs in serum as novel biomarkers for gastric cancer screening[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12):298.
- [34] Wu J, Li G, Yao Y, et al. MicroRNA-421 is a new potential diagnosis biomarker with higher sensitivity and specificity than carcinoembryonic antigen and cancer antigen 125 in gastric cancer[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(1):58–63.
- [35] Tsujiura M, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Circulating mir-18a in plasma contributes to cancer detection and monitoring in patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(2):271–279.
- [36] Cui L, Zhang X, Ye G, et al. Gastric juice microRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(9):1618–1626.
- [37] Zhang X, Cui L, Ye G, et al. Gastric juice microRNA-421 is a new biomarker for screening gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(6):2349–2355.
- [38] Yu X, Luo L, Wu Y, et al. Gastric juice mir-129 as a potential biomarker for screening gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):365.
- [39] Nishida N, Mimori K, Fabbri M, et al. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9):2725–2733.
- [40] Wang YY, Ye ZY, Zhao ZS, et al. Clinicopathologic significance of mir-10b expression in gastric carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(7):1278–1285.
- [41] Xu Y, Sun J, Xu J, et al. Mir-21 is a promising novel biomarker for lymph node metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Gastroenterol Res Prac*, 2012, 2012:640168.
- [42] Kogo R, Mimori K, Tanaka F, et al. Clinical significance of mir-146a in gastric cancer cases [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4277–4284.
- [43] Jiang J, Zheng X, Xu X, et al. Prognostic significance of mir-181b and mir-21 in gastric cancer patients treated with s-1/oxaliplatin or doxifluridine/oxaliplatin [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23271.
- [44] Zhang X, Yan Z, Zhang J, et al. Combination of hsa-mir-375 and hsa-mir-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10):2257–2266.
- [45] Yan Z, Xiong Y, Xu W, et al. Identification of hsa-mir-335 as a prognostic signature in gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40037.
- [46] Li X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature[J]. *Gut*, 2010, 59(5):579–585.
- [47] Chu D, Zhao Z, Li Y, et al. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90526.
- [48] Fu Z, Qian F, Yang X, et al. Circulating mir-222 in plasma and its potential diagnostic and prognostic value in gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):164.
- [49] Huang D, Wang H, Liu R, et al. MiRNA27a is a biomarker for predicting chemosensitivity and prognosis in metastatic or recurrent gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(3):549–556.
- [50] Zhang R, Wang W, Li F, et al. MicroRNA-106b~25 expressions in tumor tissues and plasma of patients with gastric cancers[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(10):243.
- [51] Xu YJ, Fan Y. Mir-215/192 participates in gastric cancer progression[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(1):34–40.
- [52] Tan Z, Jiang H, Wu Y, et al. Mir-185 is an independent prognosis factor and suppresses tumor metastasis in gastric cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 386(1–2):223–231.
- [53] Chen H, Ren C, Han C, et al. Expression and prognostic value of mir-486-5p in patients with gastric adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119384.
- [54] Sakimura S, Sugimachi K, Kurashige J, et al. The mir-506-induced epithelial-mesenchymal transition is involved in poor prognosis for patients with gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015.[Epub ahead of print]
- [55] Zhang Z, Sun J, Bai Z, et al. MicroRNA-153 acts as a prognostic marker in gastric cancer and its role in cell migration and invasion[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:357–364.
- [56] Zhang KC, Xi HQ, Cui JX, et al. Hemolysis-free plasma mir-214 as novel biomarker of gastric cancer and is correlated with distant metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2):821–829.