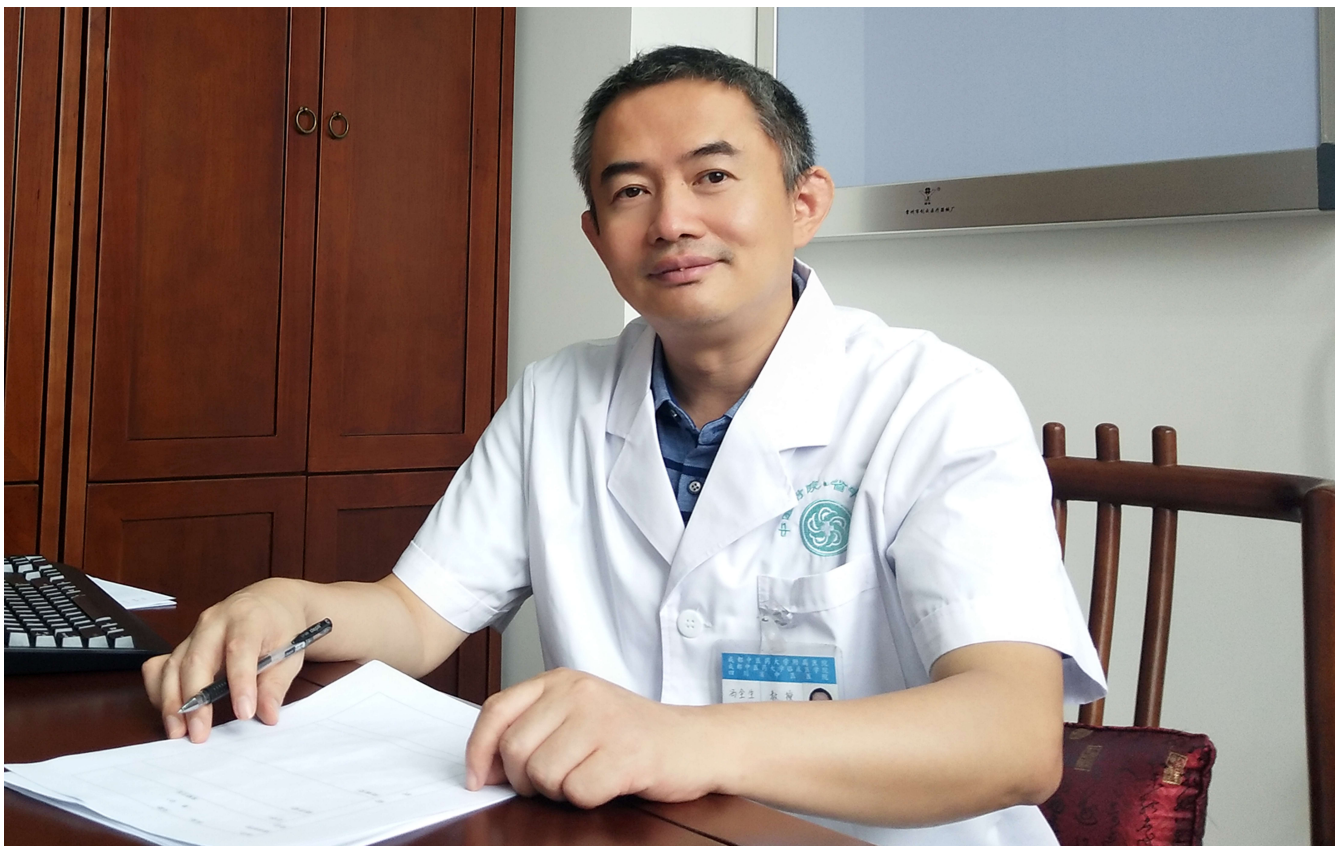
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 8 月 8 日　　第 27 卷　　第 15 期　　(Volume 27 Number 15)



15/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 15 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年八月八日 第二十七卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年8月8日 第27卷 第15期 (总第635期)

述评

基础研究

临床研究

文献综述

临床实践

病例报告

消　　息

封面故事

冯全生, 成都中医药大学二级教授, 四川省名中医, 四川省学术技术带头人, 全国第三批名老中医药专家学术经验继承人. 现任中国中医药研究促进会温病分会会长, 中华中医药学会感染病分会、防治艾滋病分会、学术流派传承分会副主任委员, 世中联温病专业委员会副会长. 任全国“十三五”规划教材《温病学》主编. 长于慢性胃肠病、脂肪肝、肝硬化、消化道肿瘤等的治疗. 主持国家科技重大专项和国家重点研发计划、国家自然基金等多项国家级课题. 近5年公开发表SCI、中文核心等论文60余篇. 曾获四川省优秀教学成果、四川省和市科技进步奖等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 15 Aug 8, 2019

EDITORIAL

BASIC RESEARCH

CLINICAL RESEARCH

REVIEW

CLINICAL PRACTICE

CASE REPORT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 15 Aug 8, 2019

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年8月8日; 27(15): 913-917

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i15.913

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

胃癌耐药形成中微小RNA作用机制的研究进展

檀碧波, 李 勇

檀碧波, 李勇, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

檀碧波, 主任医师, 副教授, 主要从事胃癌的临床治疗及实验研究工作.

基金项目: 河北省卫生健康委员会医学重点研究课题基金资助项目, Nos. 20150340, 20160176, 20180484.

作者贡献分布: 该述评由檀碧波与李勇共同完成.

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. liyong1958@hebmu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-12
修回日期: 2019-05-15
接受日期: 2019-05-24
在线出版日期: 2019-08-08

Role of microRNAs in drug resistance of gastric cancer cells

Bi-Bo Tan, Yong Li

Bi-Bo Tan, Yong Li, Third Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Medical Key Research Subject of Hebei Provincial Health Commission, No. 20150340, No. 20160176, and No. 20180484.

Corresponding author: Yong Li, Professor, Chief Physician, Third Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, No. 12, Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. liyong1958@hebmu.edu.cn

Received: 2019-04-12
Revised: 2019-05-15
Accepted: 2019-05-24
Published online: 2019-08-08

Abstract

Drug therapy is an important component of comprehensive treatments for gastric cancer (GC), but drug resistance of cancer cells often leads to treatment failure. It is significant to explore the drug resistance mechanism of GC cells. It has been reported that microRNAs (miRNAs) are closely related to drug resistance in GC. However, there are many kinds of microRNAs, which possess complex mechanisms and are not widely applied in clinical patients, so there are still many areas to be investigated about the relationship between microRNAs and drug resistance in GC. In this review, we review the role of miRNAs in the formation of drug resistance and discuss the existing problems and future directions.

Key Words: Gastric cancer; Drug resistance; microRNA; Review

Tan BB, Li Y. Role of microRNAs in drug resistance of gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(15): 913-917
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i15/913.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i15.913

摘要

药物治疗是胃癌(gastric cancer, GC)综合治疗中的重要措施, 但肿瘤细胞存在的耐药性常导致治疗失败. 探讨GC细胞的耐药机制有重要的意义. 研究发现微小RNA(microRNA, miRNA)与GC耐药有密切关系. 但由于microRNA种类繁多、作用机制复杂、且在临床应用并不广泛, 因此有关microRNA与GC耐药的关系还存在很多需要探讨的领域. 本文综述了microRNA在GC耐药形成中的作用, 对其中存在的问题及今后的进展方向进行了预测.

关键词: 胃癌; 耐药; 微小RNA; 综述

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)耐药是导致治疗失败的重要原因, GC耐药的药物不但包括化疗药物, 也包括靶向治疗药物. 因此探讨GC耐药机制并进行逆转对于改善GC治疗效果有重要的临床价值.

檀碧波, 李勇. 胃癌耐药形成中微小RNA作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(15): 913-917
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i15/913.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i15.913

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均居恶性肿瘤第二位, 给患者及家庭带来沉重的负担[1]. 由于GC无特异性症状, 大多数患者就诊时已处于进展期[2], 40%的GC患者首次就诊时就已处于晚期(局部不可切除或已存在远处转移)[3]. 这些患者的综合治疗措施中药物治疗(化疗药物和靶向治疗药物)是重要的手段, 但肿瘤耐药性的存在常导致治疗失败、肿瘤复发或转移, 这是GC患者预后差的重要原因[4,5]. 因此, 探讨GC的耐药的分子机制对改善GC的综合治疗效果有重要价值.

1 微小RNA简介

微小RNA(microRNA, miRNA)是非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)之一, 是一种小分子的单链RNA, 由21-23个碱基组成. miRNA不具有编码蛋白质的功能, 其主要作用是在转录水平通过与靶基因的mRNA特定序列进行互补结合, 实现阻止靶基因的mRNA翻译或诱导其剪切, 因此miRNA发挥着多种生物学功能[6]. 研究表明, 在多种肿瘤中miRNA都发挥着重要的调控作用, 与肿瘤的进展关系密切. 有报道显示, miRNA-487a、miRNA-485、miRNA-384与食管癌、肺癌、胰腺癌的增殖、侵袭有关[7-9]. 临床研究显示, 高表达的miRNA-141是前列腺癌的复发的高危因素[10]; miRNA-200c可作为多种实体肿瘤的预后评价因素[11]. 这些研究都证实miRNA与恶性肿瘤关系密切, 在包括肿瘤药物抵抗形成等各个方面都发挥了重要作用.

2 miRNA在GC经典耐药途径中发挥的作用

在GC化疗耐药的经典途径中, 多药耐药基因1(multidrug resistance 1, MDR1)是最早受到关注的基因, 该基因编码的蛋白质为P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)[12], 能通过主动转运的耗能方式将药物从细胞内运输到细胞外, 导致耐药. Zou等[13]研究表明, miRNA-495能够通过抑制MDR1基因的表达而增强GC细胞对阿霉素和紫杉醇的敏感性. 我们的研究也发现, 锌指蛋白139(zinc finger protein 139, ZNF139)可抑制miRNA-185的表达, miRNA-185可抑制MDR1等多个MDR的表达而抑制GC细胞的耐药性[14]. Jin等[15]的研究显示, miRNA-21可通过调控P-gp的表达而影响GC细胞对紫杉醇的耐药性. 多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MRP1)是GC经典耐药途径中的另一个重要基因, 其主要功能与MDR1类似[16]. Nie等[17]研究发现, miRNA-195能够通过调控MRP1的表达而参与GC细胞耐药的形成. 谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)能通过解毒作用使进入GC细胞的药物代谢成无毒的物质, 从而导致耐药[18]. 本课题组研究发现miRNA-185能够抑制GC细胞中的GST表达而增强GC细胞对化疗药物的敏感性[14]. 拓扑异构酶Ⅱα(topoisomerase Ⅱα, TOPO Ⅱα)是许多化疗药物的作用靶点, 其表达的变化也是GC耐药形成的原因之一[19,20], 但尚未见GC细胞中miRNA直接调控TOPO Ⅱα的报道, miRNA是否存在调控TOPO Ⅱα的功能还有待进一步研究.

3 miRNA在GC凋亡相关耐药途径中发挥的作用

与经典耐药途径有关的化疗药物多为植物碱类药物, 其他一些药物如铂类药物、氟尿嘧啶(fluorouracil, FU)类药物的GC耐药机制则有所不同, 肿瘤细胞存在的凋亡抵抗能力在对这些药物的耐药形成中发挥了重要作用. 在此过程中, 已发现一些miRNA能够通过调控肿瘤细胞的凋亡相关基因表达而改变其对对化疗药物的耐药性. 本课题组的研究发现, 增强GC细胞株MGC803中的miRNA-185表达能够促进GC细胞凋亡[21]. 我们的研究还表明, miRNA-185与GC细胞对奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)的耐药形成有关[14], 证实miRNA-185在铂类药物的耐药形成中发挥了作用. 还有证明显示, 线粒体途径的凋亡基因Bcl-2和Bcl-xL与GC对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的耐药形成有关[22]. Jiang等[23]的研究显示, 增强miRNA-200c能提高顺铂抵抗的GC细胞SGC7901/DDP对顺铂的敏感性. 有的miRNA在GC铂类耐药中具有导致耐药形成的作用. Yan等[24]的研究发现, miRNA-135a能够促进GC细胞对L-OHP的耐药形成, 提示miRNA在GC细胞的凋亡相关耐药形成中发挥着多种作用. FU类药物是GC化疗中的一线药物, GC细胞对FU同样存在耐药, 研究发现miRNA-429能够通过调控Bcl-2而增强FU对肿瘤细胞的凋亡诱导能力, 改善化疗效果[25]. 这些结果都表明miRNA通过凋亡调控参与了GC对一些化疗药物的耐药形成, 调控这些miRNA的表达可能逆转GC对这些药物的耐药性.

4 miRNA在GC其他耐药途径中发挥的作用

GC对化疗药物的耐药形成机制复杂, GC细胞对一种药物可能存在多种耐药机制; 同样, 每个耐药途径可能涉及多种药物的耐药. 除了经典耐药途径及凋亡相关耐药途径外, 还有一些其他途径在GC化疗药物的耐药形成中发挥了作用, 在这些途径中miRNA也发挥了作用. Ge等[26]研究发现, miRNA-320a能够通过抑制ADAM10的表达而增强GC细胞对顺铂的敏感性. Huang等[27]的结果表明, miRNA-874能够抑制肿瘤细胞的自噬, 还可以通过调节自噬相关基因ATG16L1表达而增强GC细胞对化疗药物的敏感性. Wang等[28]研究发现, miRNA-17-5p能通过抑制增殖调控基因p21而促进GC的耐药形成. Cao等[29]的研究结果发现, miRNA-647可直接抑制AKN2, 这条miRNA647-ANK2通路可缓解GC细胞的耐药性, 还可抑制肿瘤细胞的转移. He等[30]发现在顺铂耐药的GC细胞株中miRNA-25表达增高, miRNA-25通过抑制FOXO3a而增强GC细胞对顺铂的耐药性, miRNA-25可能成为GC顺铂耐药形成的治疗靶基因. 还有研究显示[31], 在GC细胞中增强miRNA-31的表达可增强肿瘤细胞对FU的敏感性, 其机制与miRNA-31抑制RhoA表达有关. 类似研究发现miRNA-149、miRNA-493也均与GC细胞的耐药性形成有关[32,33]. 这些研究丰富了miRNA与GC化疗耐药形成的关系及机制, 具有较好的临床价值. 但这些研究目前仍较为分散, 系统性不强, 且缺乏临床转化的实践研究, 在这些方面应进一步深入研究.

5 miRNA在GC耐药形成的信号通路调控中发挥的作用

信号通路在GC细胞的各种生物学行为中发挥了重要作用, 信号通路指能将细胞外的分子信号经细胞膜传入细胞内发挥效应的一系列酶促反应通路. 研究显示[34], 上调GC细胞中miR-34a可以改善细胞对顺铂的耐药性, 在该过程中, PI3K/Akt和Wnt/β-catenin信号通路参与其中并发挥了重要作用. Zhang等[35]研究发现, miRNA-939具有抑癌基因的功能, 能够通过调控SLC34A2/Raf/MEK/ERK信号通路而影响GC细胞的耐药形成. Chen等[36]研究发现, miRNA-26通过调控GC细胞中MAPK信号转到通路的活性促进了细胞凋亡并减轻了肿瘤细胞对顺铂的耐药性. Li等[37]则发现miRNA-495具有影响mTOR信号通路活性的作用, 能够通过该作用增强GC细胞对化疗药物的敏感性. 这些研究反映出miRNA虽然只能在转录水平通过调节其靶基因的mRNA表达而发挥作用, 但该作用能够间接影响多条信号转导通路. 这些结果进一步提示GC耐药机制的复杂性和多样性, 同时也显示出miRNA在GC化疗药物耐药中发挥了重要作用.

6 miRNA在GC靶向药物耐药形成中的作用

靶向药物应用是近年来在肿瘤治疗中受到关注的热点, 但由于GC的分子靶点(主要是Her2基因)阳性表达率不高, 因此GC的靶向治疗应用不及乳腺癌及肺癌广泛. 在我国GC治疗中应用较为广泛的靶向药物有曲妥珠单抗(trastuzumab)和甲磺酸阿帕替尼(apatinib mesylate), 这些药物目前仅用于晚期GC的治疗. 虽然应用的时间不长, 但已有研究显示GC细胞对曲妥珠单抗存在耐药现象. Huang等[38]研究发现, 在对曲妥珠单抗存在耐药的GC细胞中有包括miRNA-29b、miRNA-124等在内的多种miRNA表达差异, 提示这些miRNA可能参与了GC细胞对曲妥珠单抗的耐药形成. Eto等[39]等研究的结果显示, miRNA-21能通过抑制PTEN调节HER2阳性的GC细胞对曲妥珠单抗的敏感性. Zhou等[40]研究发现, miRNA-200c能够调控ZEB1和ZEB2而改变GC细胞对曲妥珠单抗的敏感性. 这些研究初步证实miRNA在GC细胞曲妥珠单抗耐药中发挥了作用. 但本领域研究尚处于起步阶段, 具体机制还不明确. 关于阿帕替尼、贝伐单抗、雷莫单抗、瑞格非尼等药物在GC中耐药形成及miRNA作用的报道目前尚未发现, 需要在这些药物有一定推广应用规模后再行评价.

7 在GC耐药形成中miRNA的临床应用

关于GC中miRNA表达与肿瘤的关系已有一些临床报道. Cheng等[41]的研究结果表明, miRNA-124和miRNA-29b与GC的进展有关, 可作为GC分子分型及治疗的依据. 还有报道发现外周血miRNA-196的检测对早期GC的诊断有价值[42]. Qi等[43]对92例存在转移的GC患者进行分析, 发现其中25例患者存在化疗耐药, 检测miRNA-21表达与GC化疗耐药的关系, 提示miRNA-21可作为肿瘤标志物预测转移性GC的化疗敏感性. 还有研究显示[44], 血清miRNA-106、miRNA-15a、miRNA-93、miRNA-664检测对铂类药物化疗的患者预后有价值. 此类研究还很不完善, 仍有较多问题没有解决, 需要深入探讨.

8 目前GC耐药形成中miRNA研究的不足及前景

miRNA在GC耐药中的研究已成为当前研究的热点, 循环miRNA的检测对于GC的诊断及治疗有良好的潜在应用价值[45]. 研究miRNA在GC耐药形成中的机制有可能为GC综合诊治研究提供新的思路. 但该领域的研究还存在较多不完善的方面. 一是miRNA与GC耐药的研究虽然已有较多报道, 但大多结论都是由基础研究得到, 临床研究相关报道还不多见. 二是由于GC耐药机制

复杂, 耐药形成是在多种分子间网络调控模式作用下发生的, 因此miRNA在其中的具体机制还不明确. 三是miRNA的种类繁多, 且受其调节的基因也多, 当前研究多存在研究范围较广而研究深度不足的问题.

9 结论

miRNA由于其具有分子结构简单、作用效果广泛的优势, 因此有良好的应用前景. 在今后关于miRNA与GC耐药性关系的研究中, 应当注重将基础研究的成果进行临床转化及验证; 对于重点miRNA分子应当深入研究, 探讨其作用机制, 分析该miRNA作为耐药预测指标及靶点的可能性. 通过这些研究, 阐明miRNA与GC耐药的关系, 从而达到逆转GC耐药、改善GC综合诊治水平的目的.

10 参考文献

1 Nie Y, Wu K, Yu J, Liang Q, Cai X, Shang Y, Zhou J, Pan K, Sun L, Fang J, Yuan Y, You W, Fan D. A global burden of gastric cancer: the major impact of China. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 651-661 [PMID: 28351219 DOI: 10.1080/17474124.2017.1312342]

2 Liu G, Xu M, Gao T, Xu L, Zeng P, Bo H, Li F, Zhang W, Wang Z. Surgical Compliance and Outcomes in Gastric Cancer: a population-based cohort study. *J Cancer* 2019; 10: 779-788 [PMID: 30854083 DOI: 10.7150/jca.29073]

3 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略. 中华医学杂志 2018; 98: 1897-1898 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.001]

4 Shi WJ, Gao JB. Molecular mechanisms of chemoresistance in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 673-681 [PMID: 27672425 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i9.673]

5 Xuan Y, Wang YN. Hypoxia/IL-1α axis promotes gastric cancer progression and drug resistance. *J Dig Dis* 2017; 18: 511-520 [PMID: 28608600 DOI: 10.1111/1751-2980.12496]

6 Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, Bruns T, Hayden MS, Deshmukh SD, Freedberg DE, Ghosh S. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors. *Nature* 2018; 559: 114-119 [PMID: 29950719 DOI: 10.1038/s41586-018-0253-5]

7 Ma JB, Hu SL, Zang RK, Su Y, Liang YC, Wang Y. MicroRNA-487a promotes proliferation of esophageal cancer cells by inhibiting p62 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 1502-1512 [PMID: 30840272 DOI: 10.26355/eurrev_201902_17108]

8 Gao F, Wu H, Wang R, Guo Y, Zhang Z, Wang T, Zhang G, Liu C, Liu J. MicroRNA-485-5p suppresses the proliferation, migration and invasion of small cell lung cancer cells by targeting flotillin-2. *Bioengineered* 2019; 10: 1-12 [PMID: 30836864 DOI: 10.1080/21655979.2019.1586056]

9 Wu XB, Feng X, Chang QM, Zhang CW, Wang ZF, Liu J, Hu ZQ, Liu JZ, Wu WD, Zhang ZP, Liu XQ. Cross-talk among AFAP1-AS1, ACVR1 and microRNA-384 regulates the stemness of pancreatic cancer cells and tumorigenicity in nude mice. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 107 [PMID: 30819221 DOI: 10.1186/s13046-019-1051-0]

10 Richardsen E, Andersen S, Melbø-Jørgensen C, Rakaee M, Ness N, Al-Saad S, Nordby Y, Pedersen MI, Dønnem T, Bremnes RM, Busund LT. MicroRNA 141 is associated to outcome and aggressive tumor characteristics in prostate cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 386 [PMID: 30674952 DOI: 10.1038/s41598-018-36854-7]

11 Wang F, Zhang L, Xu H, Li R, Xu L, Qin Z, Zhong B. The Significance Role of microRNA-200c as a Prognostic Factor in Various Human Solid Malignant Neoplasms: A Meta-Analysis. *J Cancer* 2019; 10: 277-286 [PMID: 30662548 DOI: 10.7150/jca.27536]

12 Zhao YY, Yu L, Liu BL, He XJ, Zhang BY. Downregulation of P-gp, Ras and p-ERK1/2 contributes to the arsenic trioxide-induced reduction in drug resistance towards doxorubicin in gastric cancer cell lines. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7335-7343 [PMID: 26459009 DOI: 10.3892/mmr.2015.4367]

13 Zou Z, Zou R, Zong D, Shi Y, Chen J, Huang J, Zhu J, Chen L, Bao X, Liu Y, Liu W, Huang W, Hu J, Chen Z, Lao X, Chen C, Huang X, Lu Y, Ni X, Fang D, Wu D, Lu S, Jiang M, Qiu C, Wu Y, Qiu Q, Dong Y, Su Y, Zhao C, Zhong Z, Cai J, Liang Y. miR-495 sensitizes MDR cancer cells to the combination of doxorubicin and taxol by inhibiting MDR1 expression. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 1929-1943 [PMID: 28411377 DOI: 10.1111/jcmm.13114]

14 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Wang D. ZNF139 increases multidrug resistance in gastric cancer cells by inhibiting miR-185. *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 30126848 DOI: 10.1042/BSR20181023]

15 Jin B, Liu Y, Wang H. Antagonism of miRNA-21 Sensitizes Human Gastric Cancer Cells to Paclitaxel. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 275-282 [PMID: 27040946 DOI: 10.1007/s12013-014-0450-2]

16 Lian W, Zhang L, Yang L, Chen W. AP-2α reverses vincristine-induced multidrug resistance of SGC7901 gastric cancer cells by inhibiting the Notch pathway. *Apoptosis* 2017; 22: 933-941 [PMID: 28439677 DOI: 10.1007/s10495-017-1379-x]

17 Nie H, Mu J, Wang J, Li Y. miR-195-5p regulates multi-drug resistance of gastric cancer cells via targeting ZNF139. *Oncol Rep* 2018; 40: 1370-1378 [PMID: 29956811 DOI: 10.3892/or.2018.6524]

18 Zou M, Hu X, Xu B, Tong T, Jing Y, Xi L, Zhou W, Lu J, Wang X, Yang X, Liao F. Glutathione S-transferase isozyme alpha 1 is predominantly involved in the cisplatin resistance of common types of solid cancer. *Oncol Rep* 2019; 41: 989-998 [PMID: 30431119 DOI: 10.3892/or.2018.6861]

19 Zhao W, Chen R, Zhao M, Li L, Fan L, Che XM. High glucose promotes gastric cancer chemoresistance in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2015; 12: 843-850 [PMID: 25815791 DOI: 10.3892/mmr.2015.3522]

20 Chen JS, Wu BB, Bao HL, Du JM, Zhang SC, Zheng YH. Relationship between CIP2A expression, and prognosis and MDR-related proteins in patients with advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15007-15012 [PMID: 26823836]

21 Fan L, Tan B, Li Y, Zhao Q, Yuan H, Liu Y, Wang D, Zhang Z. Upregulation of miR-185 promotes apoptosis of the human gastric cancer cell line MGC803. *Mol Med Rep* 2018; 17: 3115-3122 [PMID: 29257260 DOI: 10.3892/mmr.2017.8206]

22 Jin J, Xiong Y, Cen B. Bcl-2 and Bcl-xL mediate resistance to receptor tyrosine kinase-targeted therapy in lung and gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2017; 28: 1141-1149 [PMID: 28885267 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000561]

23 Jiang T, Dong P, Li L, Ma X, Xu P, Zhu H, Wang Y, Yang B, Liu K, Liu J, Xue J, Lv R, Su P, Kong G, Chang Y, Zhao C, Wang L. MicroRNA-200c regulates cisplatin resistance by targeting ZEB2 in human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2017; 38: 151-158 [PMID: 28534959 DOI: 10.3892/or.2017.5659]

24 Yan LH, Chen ZN, Li-Li, Chen J, Wei WE, Mo XW, Qin YZ, Lin Y, Chen JS. miR-135a promotes gastric cancer progression and resistance to oxaliplatin. *Oncotarget* 2016; 7: 70699-70714 [PMID: 27683111 DOI: 10.18632/oncotarget.12208]

25 Zhu P, Zhang J, Zhu J, Shi J, Zhu Q, Gao Y. MiR-429 Induces Gastric Carcinoma Cell Apoptosis Through Bcl-2. *Cell*

Physiol Biochem 2015; 37: 1572-1580 [PMID: 26513239 DOI: 10.1159/000438524]
26 Ge X, Cui H, Zhou Y, Yin D, Feng Y, Xin Q, Xu X, Liu W, Liu S, Zhang Q. miR-320a modulates cell growth and chemosensitivity via regulating ADAM10 in gastric cancer. *Mol Med Rep* 2017; 16: 9664-9670 [PMID: 29152656 DOI: 10.3892/mmr.2017.7819]
27 Huang H, Tang J, Zhang L, Bu Y, Zhang X. miR-874 regulates multiple-drug resistance in gastric cancer by targeting ATG16L1. *Int J Oncol* 2018; 53: 2769-2779 [PMID: 30320370 DOI: 10.3892/ijo.2018.4593]
28 Wang Z, Ji F. Downregulation of microRNA-17-5p inhibits drug resistance of gastric cancer cells partially through targeting p21. *Oncol Lett* 2018; 15: 4585-4591 [PMID: 29541229 DOI: 10.3892/ol.2018.7822]
29 Cao W, Wei W, Zhan Z, Xie D, Xie Y, Xiao Q. Regulation of drug resistance and metastasis of gastric cancer cells via the microRNA647-ANK2 axis. *Int J Mol Med* 2018; 41: 1958-1966 [PMID: 29328428 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3381]
30 He J, Qi H, Chen F, Cao C. MicroRNA-25 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting forkhead box O3a. *Oncol Lett* 2017; 14: 6097-6102 [PMID: 29113252 DOI: 10.3892/ol.2017.6982]
31 Korourian A, Roudi R, Shariftabrizi A, Madjd Z. MicroRNA-31 inhibits RhoA-mediated tumor invasion and chemotherapy resistance in MKN-45 gastric adenocarcinoma cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2017; 242: 1842-1847 [PMID: 28836853 DOI: 10.1177/1535370217728460]
32 Li X, Liang J, Liu YX, Wang Y, Yang XH, Luan BH, Zhang GL, Du J, Wu XH. miR-149 reverses cisplatin resistance of gastric cancer SGC7901/DDP cells by targeting FoxM1. *Pharmazie* 2016; 71: 640-643 [PMID: 29441968 DOI: 10.1691/ph.2016.6696]
33 Jia X, Li N, Peng C, Deng Y, Wang J, Deng M, Lu M, Yin J, Zheng G, Liu H, He Z. miR-493 mediated DKK1 down-regulation confers proliferation, invasion and chemo-resistance in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 7044-7054 [PMID: 26799283 DOI: 10.18632/oncotarget.6951]
34 Cheng C, Qin Y, Zhi Q, Wang J, Qin C. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits cisplatin resistance of gastric cancer cells through inhibiting the PI3K/Akt and Wnt/β-catenin signaling pathways by up-regulating miR-34a. *Int J Biol Macromol* 2018; 107: 2620-2629 [PMID: 29080815 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.154]
35 Zhang JX, Xu Y, Gao Y, Chen C, Zheng ZS, Yun M, Weng HW, Xie D, Ye S. Decreased expression of miR-939 contributes to chemoresistance and metastasis of gastric cancer via dysregulation of SLC34A2 and Raf/MEK/ERK pathway. *Mol Cancer* 2017; 16: 18 [PMID: 28114937 DOI: 10.1186/s12943-017-0586-y]
36 Chen Z, Gao YJ, Hou RZ, Ding DY, Song DF, Wang DY, Feng Y. MicroRNA-206 facilitates gastric cancer cell apoptosis and suppresses cisplatin resistance by targeting MAPK2 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 171-180 [PMID: 30657558 DOI: 10.26355/eurrev_201901_16761]
37 Li N, Han M, Zhou N, Tang Y, Tang XS. MicroRNA-495 Confers Increased Sensitivity to Chemotherapeutic Agents in Gastric Cancer via the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Pathway by Interacting with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2). *Med Sci Monit* 2018; 24: 5960-5972 [PMID: 30147110 DOI: 10.12659/MSM.909458]
38 Huang R, Gu W, Sun B, Gao L. Identification of COL4A1 as a potential gene conferring trastuzumab resistance in gastric cancer based on bioinformatics analysis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 6387-6396 [PMID: 29512712 DOI: 10.3892/mmr.2018.8664]
39 Eto K, Iwatsuki M, Watanabe M, Ida S, Ishimoto T, Iwagami S, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. The microRNA-21/PTEN pathway regulates the sensitivity of HER2-positive gastric cancer cells to trastuzumab. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 343-350 [PMID: 24154840 DOI: 10.1245/s10434-013-3325-7]
40 Zhou X, Men X, Zhao R, Han J, Fan Z, Wang Y, Lv Y, Zuo J, Zhao L, Sang M, Liu XD, Shan B. miR-200c inhibits TGF-β-induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 2018; 25: 68-76 [PMID: 29302045 DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y]
41 Cheng J, Zhuo H, Xu M, Wang L, Xu H, Peng J, Hou J, Lin L, Cai J. Regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA contributes to the histological classification and disease progression in gastric cancer. *J Transl Med* 2018; 16: 216 [PMID: 30068360 DOI: 10.1186/s12967-018-1582-8]
42 Chen TH, Lee C, Chiu CT, Chu YY, Cheng HT, Hsu JT, Tsou YK, Wu RC, Chen TC, Chang NC, Yeh TS, Lin KH. Circulating microRNA-196a is an early gastric cancer biomarker. *Oncotarget* 2017; 9: 10317-10323 [PMID: 29535809 DOI: 10.18632/oncotarget.23126]
43 Qi M, Liu D, Zhang S. MicroRNA-21 contributes to the discrimination of chemoresistance in metastatic gastric cancer. *Cancer Biomark* 2017; 18: 451-458 [PMID: 28128744 DOI: 10.3233/CBM-161732]
44 Song J, Yin J, Bai Z, Zhang J, Meng H, Cai J, Deng W, Ma X, Zhang Z. The Profile of Serum microRNAs Predicts Prognosis for Resected Gastric Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1223-1234 [PMID: 28341869 DOI: 10.1007/s10620-017-4513-2]
45 Mirzaei H, Khataminfar S, Mohammadparast S, Sales SS, Maftouh M, Mohammadi M, Simonian M, Parizadeh SM, Hassanian SM, Avan A. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Curr Med Chem* 2016; 23: 4135-4150 [PMID: 27538692]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079