长链非编码 RNA 参与胃癌多药耐药及 中药复方干预研究进展

谢晶日 刘思邈 李 孟 孙志文

〔作者简介〕 谢晶日,主任医师、二级教授,博士生导师、博士后指导教师、国家名老中医指导教师、享受国务院特殊津贴专家,黑龙江省优秀中青年专家、国家中医药管理局脾胃病重点专科带头人、黑龙江省名中医。担任黑龙江省中西医结合消化专业委员会主任委员、中华中医药学会中医脾胃病分会常委、中国中西医结合消化疾病专业委员会常委、国家自然科学基金委员会评审专家、国家科学技术奖励评审专家、国家“973 计划”及“863 计划”项目评审专家、国家药理基地省中医消化专业组组长、黑龙江省博士后专家委员会委员等职务。同时担任美国国际中医药大学及美国中医联合会顾问及兼职教授。主持国家自然科学基金 3 项,主持教育部、国家中医药管理局、省重大科研项目等 18 项。在国家级学术核心期刊上发表论文 200 余篇,出版国家级著作 11 部,获得国家及省部级科研成果 16 项,其中获国家科学技术进步奖 2 项。

摘要 胃癌(gastric cancer, GC)是一种在世界范围内具有高发生率和高病死率的疾病,化疗是 GC 治疗的主要方式,但由于多药耐药(multi-drug resistance, MDR)的存在导致肿瘤复发和临床效果不佳。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一种转录本,主要通过转录调控基因的表达,在 GC 的发生、发展过程中发挥重要作用。lncRNA 主要通过降低胞内药物浓度、调控 GC 细胞凋亡过程异常、DNA 损伤修复功能障碍、促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等途径参与了 GC 多药耐药过程。现以 lncRNA 为切入点探析 GC 多药耐药机制,以及中药复方调控 lncRNA 对逆转 GC 耐药的作用,以期对 GC 耐药的临床治疗提供参考。

关键词 长链非编码 RNA 胃癌 耐药 中医药

中图分类号 R573 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.001

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一,也是全球第 3 大肿瘤相关死亡原因^[1]。近年来在 GC 综合治疗方面虽取得了长足的进展,但总体预后并不乐观。GC 病死率高主要与早期检出率低和进展期治疗手段缺乏有关,约 2/3 的患者发现已达晚期^[2]。晚期 GC 最常用的治疗方法是化疗,在治疗早期虽效果显著,但在长期的化疗后,许多患者会出现另一个致命的问题——多药耐药(multi-drug resistance, MDR),导致患者预后不良。MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时,对其他结构不同和作用靶点不同的抗肿瘤药物也具有交叉耐药性。因此,了解 MDR 的分子调控机制,识别有效的肿瘤生物学标志物,对改善 GC 患者的预后至关重要。

许多研究表明,MDR 作为对抗肿瘤药物敏感度的致癌或抑癌基因与长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的异常表达密切相关^[3]。

目前,GC 常用的治疗方法有化疗和靶向治疗,但 GC 细胞中 MDR 的出现是临床实践的一个重大挑战。临床针对 MDR 的常用方案之一是药物组合,但联合用药会带来增强毒性不良反应等一系列的问题。研究表明,中医药具有不良反应小和耐药性较低等优势。因此,中医药对抗肿瘤活性已展开了广泛的研究。中药复方通过多途径、多靶点的综合干预,可抑制肿瘤生长、减少放化疗不良反应、增强免疫力、延长生存期等,对逆转肿瘤多药耐药具有巨大潜力^[4]。围绕 lncRNA 这个靶点的中药复方逆转 MDR 研究尚处发轫之始,方兴未艾。因此,本文旨在总结 lncRNA 异常表达参与 GC 多药耐药相关机制,对中药复方逆转 GC 多药耐药的研究进展做一综述,以期为临床治疗提供科学性的策略。

一、lncRNA 概述

lncRNA 是一种转录本,长度 > 200bp 核苷酸的 ncRNA,曾因没有编码蛋白能力被认为是转录的“噪

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目{国中医药人教函[2016]42 号};国家自然科学基金资助项目(81473632);黑龙江省博士后面上项目(LBH-Z20194)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(谢晶日、孙志文);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(刘思邈、李孟)

通信作者:孙志文,电子信箱:243119229@qq.com

声”,但其具有非常重要的调控功能,且几乎参与到了各种生物学过程和通路,是促进癌症起始和进展的新兴参与者。此外,lncRNA还可作为信号,诱导其靶基因转录调控癌基因或肿瘤抑制因子,参与细胞间的多种生理病理过程^[5]。根据其生物来源,lncRNA可分为基因间、反义、内含子、重叠或全重叠,其中反义lncRNA是最大的一类,约占长非编码转录组的70%,通过调节多种病理生理过程,包括mRNA的稳定性、RNA剪接、染色质重塑和miRNA海绵化,在肿瘤发生中发挥重要作用^[6]。

二、lncRNA与GC细胞MDR的主要机制

MDR是目前GC患者在治疗上所面临的重大挑战,通过对GC耐药机制的研究可探知,GC耐药的分子机制涉及广泛,近年来,越来越多的证据表明,多种异常表达的lncRNA在GC细胞的癌变、增殖、侵袭和转移以及化疗敏感度和耐药等生物学行为中发挥重要作用^[7]。目前,lncRNA参与调控GC细胞MDR的主要作用包括胞内药物浓度降低、调控GC细胞凋亡过程异常、DNA损伤修复功能障碍、增强EMT转化及促进GC细胞转移能力等方面诱导其产生MDR,特别是阿霉素(doxorubicin, DOX)、顺铂(cisplatin, DDP)的异常表达亦与化疗耐药具有显著的相关性。因此,lncRNA可能作为化疗中治疗靶点的生物学标志物,为未来化疗中的耐药问题提供解决方案。下面将对lncRNA参与调控GC细胞MDR的主要作用进行简要论述。

1. 降低胞内药物浓度:迄今为止,在GC多药耐药机制的研究中,胞内药物浓度降低主要涉及耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP/ABCC)、多药耐药基因1(multi-drug resistance, MDR1),也称P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)。P-gp是目前研究最多、最典型的耐药途径,在GC耐药细胞中蛋白和mRNA的表达均增加^[8]。化疗耐药的GC患者通常有多种ATP结合盒式蛋白(ATP-binding cassette, ABC)转运泵上调,导致药物外排增加。目前已发现许多lncRNA,可调节ABC表达水平来调控GC化疗耐药,其中与GC多药耐药相关lncRNA研究较多,主要集中在HOTAIR、PVT1、MRUL等。研究表明,lncRNA MRUL可以发挥增强子样作用促进P-gp表达,P-gp通过激活ATP泵,将胞内药物及其他毒物逆浓度梯度向胞外主动转运,使胞内药物外排增多浓度减少,药物毒性杀伤作用减少以致消失,最终导致MDR。当沉默P-gp时,可增加癌细

胞对化疗药物的敏感度;抑制MRUL可使P-gp表达降低,提高化疗药物的敏感度。另有研究表明,具有抗凋亡活性的lncRNA PVT1作为一种致癌基因,在GC患者耐药的细胞中高表达,并促进MDR1相关基因的表达,诱导MDR在GC中的发展,说明lncRNA调控蛋白可以降低细胞内化疗药物的浓度,造成药物远离靶点以及影响肿瘤的凋亡^[9]。lncRNA与其蛋白调控机制的发现,为GC耐药的治疗提供潜在靶点。Xu等^[10]研究发现,丹参酮IIA能够通过抑制MRP1的功能,进而诱导细胞周期阻滞,引起耐药细胞的自噬,从而增强DOX对GC耐药细胞的杀伤能力,增加GC耐药细胞对DOX的敏感度。

2. 调控GC细胞凋亡过程:凋亡是消除恶性细胞、防止肿瘤进展的重要防御机制。近年来研究显示,通过调节细胞凋亡途径中lncRNA在GC等多种肿瘤组织的异常表达,使其与肿瘤细胞的生长、耐药及转移等密切相关。Hang等^[11]通过体外试验发现,过表达的lncRNA AK022798可抑制caspase-8、caspase-3表达和调节细胞凋亡,从而促进GC细胞耐药,而下调AK022798可提高caspase-8和caspase-3的表达水平,诱导细胞凋亡从而逆转MDR。另有研究表明,LINC00525在GC组织和细胞系中明显上调表达,其过表达与临床分期和肿瘤直径呈正相关;当敲除LINC00525基因后,通过上调miR-338-3p表达抑制HGC-27/PTX细胞增殖、迁移和侵袭并诱导GC细胞凋亡,从而逆转GC对化疗药物的耐药性^[12]。因此,以LINC00525为靶点提高了耐药细胞对DDP的敏感度,为GC耐药的治疗提供了新的思路。此外,细胞凋亡相关因子及基因,如转录因子NF- κ B、肿瘤坏死受体相关因子、Bcl-2基因、ras基因、p53基因的缺陷或表达失控可能会导致MDR。而中药中多酚类化合物如姜黄素、白藜芦醇等可能通过抑制NF- κ B信号通路,下调Bcl-2的表达,上调Bax的表达,增加caspase-3、caspase-8、caspase-9的活性,调控miRNA的表达水平,进而促进肿瘤细胞凋亡,逆转胃癌MDR^[13]。

3. DNA损伤修复功能障碍:目前临床上的大部分化疗药物通过DNA损伤杀伤肿瘤细胞,然而持续的DNA损伤促进肿瘤细胞的DNA损伤修复程序,降低化疗药物的疗效,从而产生继发耐药。研究表明,lncRNA在GC耐药中发挥着重要作用,可以直接或间接影响DNA损伤应答来调控DNA修复,特别是在双链DNA断裂的反应中,为肿瘤耐药的治疗提供潜

在靶点^[14]。通过对双链断裂检测发现, HOTAIR 的表达导致了化疗药物诱导 DNA 损伤应答的持续激活, 其主要机制为 HOTAIR 的异位表达在 DNA 损伤应答过程中诱导 NF- κ B 活化和白细胞介素-6 的表达, 在肿瘤细胞衰老和化疗药物敏感度方面起着至关重要的作用^[15]。因此, 推测 HOTAIR 可能是治疗肿瘤耐药的潜在靶点。另有研究表明, 木犀草素能够诱导 GC 细胞系在 G₁ 细胞周期阻滞, 诱导凋亡, 影响肿瘤微环境, 从而逆转 GC 多药耐药^[16]。

4. 增强 EMT 转化促进 GC 细胞转移能力: EMT 是上皮细胞再分化为间充质细胞, 将细胞表型转变为恶性表型。还可使耐药 GC 细胞获得较强的运动性和侵袭性, 从而促进耐药 GC 细胞通过血管向其他部位扩散和浸润, 促进肿瘤细胞间黏附结构退化与侵袭性增加, 导致 GC 患者更易于产生 MDR, 从而导致病情恶化危及患者生命, 说明 EMT 是 GC 发生侵袭、转移和 MDR 的重要环节^[17]。Fang 等^[18]研究表明, 肿瘤抑制因子 lncRNA LEIGC 可阻止正常细胞发生 EMT。因此, GC 中 lncRNA LEIGC 表达降低促进了 EMT 的发生, 导致 5-FU 治疗耐药。另有研究表明, lncRNA ARHGAP5-AS1、HOTTIP、HULC、UCA1 可通过减少细胞凋亡、下调 miR-27b、增加 EMT 而促进 MDR, 其中 lncRNA HULC 在机体内的高表达, 会造成 GC 患者预后机体功能恢复较差, 沉默该 lncRNA 可通过诱导 GC 细胞凋亡逆转化疗耐药, 故 lncRNA LEIGC 在 GC MGC-803 细胞系中具有抑制 EMT 的抑癌基因作用, 可增强对 5-FU 的化疗敏感度^[19]。研究表明, β -榄香烯可通过抑制 miR-1323 的表达, 逆转 EMT, 抑制 GC 耐药细胞的转移, 其机制与 lncRNA 调控相关通路及蛋白的关系密切, 故可作为抗 GC 耐药转移的新策略^[20]。

因此, 在 GC 多药耐药的研究中, 应特别注意不同机制对 GC 的影响。通过深入分析 GC 耐药性相关的 lncRNA 及其调控耐药的分子机制, 从而对 GC 组织中异常表达的 lncRNA 进行干预, 为逆转 GC 化疗 MDR 的治疗提供理论依据。

三、中医药复方调控 lncRNA 逆转 GC 耐药的作用研究

中药对化疗具有增效解毒且不良反应小等优势。单味中药如中药中的黄酮类、皂苷类、多酚类等有效成分主要具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤及增强免疫等药理作用, 通过激活凋亡相关信号通路, 诱导细胞凋亡, 进而逆转 GC 细胞对化疗药物的耐药, 增加化

疗敏感度^[21]。此外, 在临床治疗 GC 耐药过程中, 发现部分中药复方可调控 lncRNA 逆转 GC 耐药, 如参芪扶正注射液、薏苡仁油注射液、半夏泻心汤、滋阴化痰方等是现今常用的复方制剂。尽管越来越多研究证实了中医药逆转 GC 耐药的有效治疗作用, 但因成分复杂、具有多靶点的特点, 中医药逆转 GC 耐药机制仍未完全揭露, 因此从 lncRNA 对基因的调控方向寻找中药对逆转 GC 耐药的治疗契机具有重要意义, 但目前研究尚处于起步阶段, 报道较少, 围绕 lncRNA 这一靶点, 相关的中药治疗机制方面的研究需要在今后不断深入。

1. 中药活性成分调控 lncRNA 逆转 GC 耐药: lncRNA 与中药之间的相互作用一直是研究的重点。中药的生物活性成分可通过肠道代谢或转化, 从而产生新的生物活性成分, 并促进中药调控 lncRNA 逆转 GC 耐药^[22]。研究表明, 氧化苦参碱可能通过下调 lncRNA AK023391 介导 PI₃K/Akt 通路抑制 GC 细胞增殖和侵袭^[23]。研究表明, lncRNA 可以通过调控凋亡相关的信号通路来调控 GC 化疗耐药, 其中 PI₃K/Akt 通路是调控肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和化疗耐药的主要途径^[24]。贺文煜等^[25]研究发现, 高良姜素可能通过抑制 PI₃K/Akt 和激活 p38-MAPK 信号通路增强阿帕替尼抗胃癌 SGC-7901 细胞耐药的作用。李治国等^[26]研究发现, 荞麦七的水提取物通过调控 lncRNA SOX21-AS1/miR-451a 通路抑制 GC 细胞增殖、迁移、侵袭。另有研究表明, 红景天苷在抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡的同时, 也可以阻滞肿瘤细胞的细胞周期, 使肿瘤细胞大量的停滞在 G₀/G₁ 期, 降低处于 G₂/M 期的细胞比例, 达到对细胞周期非特异性药物奥沙利铂的增敏效果^[27]。

2. 中药复方调控 lncRNA 逆转 GC 耐药

(1) 参芪扶正注射液: 参芪扶正注射液主要成分为黄芪、党参, 适用于肺脾气虚引起的神疲乏力、少气懒言等症状者。临床中常用于癌症患者出现上述症状的辅助治疗, 其中黄芪甲苷能部分逆转 GC 细胞株 BEL-7402/FU 的化疗耐药趋势^[28]。此外, 黄芪甲苷具有促免疫、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、清除自由基等生物学功能, 对 GC 细胞生长的抑制作用可能与抑制 TGF- β 1 活化调控 PI₃K/Akt/NF- κ B 途径有关, 而抑制 PI₃K/Akt/NF- κ B 通路可逆转 TGF- β 1 诱导 EMT^[29]。Jia 等^[30]研究表明, 参芪扶正注射液可逆转 HOTAIR/miR-17-5p/PTEN 轴激活引起的化疗 MDR 增加, 其核心机制主要为 lncRNA HOTAIR 可直

接靶向作用于 miR - 17 - 5p, PTEN 在调控 GC 细胞增殖与凋亡过程中受到 HOTAIR 和 miR - 17 - 5p 的修饰,表明 HOTAIR/miR - 17 - 5p/PTEN 轴可以作为 GC 潜在的治疗靶点;而且参芪扶正注射液辅助治疗有助于增强化疗的敏感度,进一步提高 GC 化疗的效果。

(2) 薏苡仁油注射液:薏苡仁油注射液是从中药薏苡仁中提取纯化而成,具有抑制肿瘤细胞的增殖、促进癌细胞凋亡、增强机体的免疫功能。临床研究证实薏苡仁油注射液可增强化疗的疗效,减少化疗中胃肠道反应和骨髓抑制的不良反应,提高 GC 患者的生活质量^[31]。Zhang 等^[32]研究证实了薏苡仁油注射液在 GC 多药耐药中,可抑制 BGC823/DPP 和 SGC7901/DDP 细胞活力,促进细胞凋亡,且呈现出浓度依赖性。在胃癌中,PVT1 的表达也显著上调,因此,可通过调控 GC 耐药细胞中 PVT1 的表达并利用薏苡仁油注射液处理后,观察 GC 耐药相关蛋白的表达变化,PVT1 过表达可以明显逆转由薏苡仁油注射液引起的 BGC823/DDP 和 SGC7901/DDP 凋亡增加,表明 PVT1 过表达能够抑制 GC 耐药细胞株 BGC823/DDP 和 SGC7901/DDP 的凋亡,证实其可能的机制是薏苡仁油注射液通过抑制 lncRNA/PVT1 的表达,调控 MDR 相关蛋白 MDR 相关分子 MDR1 和 MRP1,从而降低胃癌细胞耐药性,增加 GC 细胞株对 DDP 的敏感度。

(3) 半夏泻心汤:半夏泻心汤是古代经典名方中具有代表性的方剂,可直接或者间接作用在消化道来治疗各种消化疾病。方中包括半夏、黄芩、干姜、人参、炙甘草、黄连、大枣,充分体现了寒热平调,消补兼施的中医调和的治疗思想。在基础研究中表明,半夏泻心汤含药血清可有效干预人胃癌腹膜高转移细胞株 GC9811 - P,抑制其体外增殖、转移和侵袭的能力,同时,胃癌微环境诱导的腹膜间皮细胞凋亡同样受到抑制,促进 Bcl - 2 蛋白表达同时降低 Bax 蛋白表达且呈浓度依赖性。为临床上提供基于 lncRNA TUC. 338 半夏泻心汤治疗 GC 提供理论和实践意义。研究表明,lncRNA TUC. 338 在 GC 组织及人胃癌细胞 AGS 中均为高表达。敲低 lncRNA TUC. 338 后,有效减弱人胃癌 AGS 细胞的迁移侵袭能力,并降低 EMT 相关蛋白 E - cadherin、N - cadherin、Vimentin 表达量,表明半夏泻心汤明显抑制人胃癌 AGS 细胞的侵袭、迁移及 EMT,其分子机制可能与降低了 lncRNA TUC. 338 的表达相关^[33]。

(4) 滋阴化痰方:痰凝毒结、走窜流注是晚期胃癌的主要病理表现,此外,无论是生理、病理还是治疗上,胃阴最易受损。因此,针对晚期胃癌基本病机,滋阴化痰方具有较好的疗效。该方由百合、半夏和白花蛇舌草组成,三药合用,共奏滋胃阴、和胃气、化痰湿、抗肿瘤之功。lncRNA - ncRuPAR 在 GC 组织中的表达水平显著低于癌旁组织,通过一系列体内外实验探究,ncRuPAR 与 GC 细胞增殖、凋亡的关系密切,能够抑制细胞增殖,阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡,初步验证滋阴化痰方是通过干预 ncRuPAR,抑制 PI₃K、p - Akt、cyclinD1 和 Bcl - 2 蛋白的表达,发挥其对 GC 的治疗作用^[34]。

四、展 望

GC 是一种在世界范围内具有高发生率和高病死率的疾病,化疗是 GC 的一种重要治疗方式,但由于 MDR 存在,其疗效随着转移和复发的增加而显著降低。因此,逆转 MDR 和增加对化疗药物敏感度是治疗 GC 的关键。近年来,大量研究表明,lncRNA 参与了 GC 中多种耐药机制。因此,特异 lncRNA 作为靶向治疗可能有助于克服或逆转 MDR 的发生。中药具有提高晚期 GC 患者对化疗药物的敏感度,改善患者的生存质量等优势,对逆转 GC 耐药研究在未来仍有广阔的发展空间。但相关研究还并不充分,如何更好地明确化疗耐药的精确分子机制,诠释不同中药在抗肿瘤耐药进程的内在机制和靶点,仍有待于进一步研究。随着对 lncRNA 研究的不断深入,将中医辨证理念与现代医学理论机制相结合,更加深入地研究和挖掘其作用机制,期待中医药对逆转 GC 耐药治疗提供新的思路及靶点,从而为今后的临床逆转耐药提供借鉴。

综上所述,中药复方在减轻 GC 耐药方面具有显著疗效,其机制有可能通过调控 lncRNA 的表达发挥生物学功能。从中药与 lncRNA 着手,有利于发现更多潜在的中药治疗靶点,发掘更多 lncRNA 调控作用,指导 GC 耐药的治疗。因此,围绕 lncRNA 这一靶点,相关中药治疗机制方面的研究需要在今后不断深入。

参考文献

- Zhang Q, Yang K, Li J, et al. Long noncoding RNA HCG11 acts as a tumor suppressor in gastric cancer by regulating miR - 942 - 5p/BRMS1 axis[J]. Journal of Oncology, 2021, 3: 1 - 10
- Zhou C, Hu J, Wang Y, et al. A machine learning - based predictor for the identification of the recurrence of patients with gastric cancer after operation[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 1571
- Xu W, Zhou B, Wu J, et al. Circular RNA hsa - circ - 0007766

- modulates the progression of Gastric Carcinoma via miR - 1233 - 3p/GDF15 axis[J]. International Journal of Medical Sciences, 2020, 17(11): 1569 - 1583
- 4 Sui XB, Xie T. Combination of Chinese and western medicine to prevent and reverse resistance of cancer cells to anticancer drugs[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2020, 26(4): 251 - 255
 - 5 Esposito R, Bosch N, Lanzós A, *et al.* Hacking the cancer genome: profiling therapeutically actionable long non - coding RNAs using CRISPR - cas9 screening[J]. Cancer Cell, 2019, 35(4): 545 - 557
 - 6 Liu Y, Huang R, Xie D, *et al.* ZNF674 - AS1 antagonizes miR - 423 - 3p to induce G₀/G₁ cell cycle arrest in non - small cell lung cancer cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 6
 - 7 Luo YJ, Huang QM, Ren Y, *et al.* Non - coding RNA in drug resistance of gastric cancer[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2019, 11(11): 957 - 970
 - 8 Sani FV, Mosaffa F, Jamialahmadi K, *et al.* Glucosamine reverses P - glycoprotein - mediated multidrug resistance in the daunorubicin - resistant human gastric cancer cells[J]. Nutrition and Cancer, 2020, 72(3): 522 - 527
 - 9 Zhou D, Liu X, Lu C, *et al.* Long non - coding RNA PVT1: emerging biomarker in digestive system cancer[J]. Cell Proliferation, 2017, 50(6): 1 - 6
 - 10 Xu Z, Chen L, Xiao Z, *et al.* Potentiation of the anticancer effect of doxorubicin drug - resistant gastric cancer cells by tanshinone II A [J]. Phytomedicine, 2018, 51(4): 58 - 67
 - 11 Hang Q, Sun R, Jiang C, *et al.* Notch 1 promotes cisplatin - resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression[J]. Anti - Cancer Drugs, 2015, 12(6): 632 - 640
 - 12 孙玉成, 刘晓巍, 于红雷. LINC00525 靶向 miR - 338 - 3p 促进胃癌细胞凋亡和降低其耐药性[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(22): 2202 - 2209
 - 13 Shetty NP, Prabhakaran M, Srivastava AK. Pleiotropic nature of curcumin in targeting multiple apoptotic - mediated factors and related strategies to treat gastric cancer: a review [J]. Phytotherapy Research, 2021, 35(10): 5397 - 5416
 - 14 Chen QN, Wei CC, Wang ZX, *et al.* Long non - coding RNAs in anti - cancer drug resistance [J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1925 - 1936
 - 15 Müller KH, Hayward R, Rajan R, *et al.* Poly(ADP - ribose) links the DNA damage response and biomineralization[J]. Cell Reports, 2019, 7(11): 3124 - 3138
 - 16 李冲慧. 木犀草素对人胃癌细胞 DNA 双链断裂及同源重组修复的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2020
 - 17 Ge P, Cao L, Zheng M, *et al.* LncRNA SNHG1 contributes to the cisplatin resistance and progression of NSCLC via miR - 330 - 5p/DCLK1 axis[J]. Experimental and Molecular Pathology, 2021, 6(11): 104633
 - 18 Wang Y, Jiang R, Wang Q, *et al.* Silencing LINC01021 inhibits gastric cancer through upregulation of KISS1 expression by blocking CDK2 - dependent phosphorylation of CDX2[J]. Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2021, 24(4): 832 - 844
 - 19 Wu Y, Zhou Y, He J, *et al.* Long non - coding RNA H19 mediates ovarian cancer cell cisplatin - resistance and migration during EMT[J]. International Journal of Clinical and Experimental pathology, 2019, 12(7): 2506 - 2515
 - 20 Deng MM, Liu BF, Song HC, *et al.* β - Elemene inhibits the metastasis of multidrug - resistant gastric cancer cells through mi R - 1323/Cbl - b/EGFR pathway[J]. Phytomedicine, 2020, 69(5): 153184
 - 21 Huang WJ, Ruan S, Wen F, *et al.* Multidrug resistance of gastric cancer: the mechanisms and Chinese medicine reversal agents [J]. Cancer Management And Research, 2020, 12(8): 12385 - 12394
 - 22 余嘉惠, 刘焯, 李琦, 等. 长链非编码 RNA 在胃癌中的调控机制及中药对其作用的研究概况[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(1): 47 - 52
 - 23 黄艳霞. LncRNA AK023391 介导氧化苦参碱调控胃癌的分子机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018
 - 24 Dai Q, Zhang T, Pan J, *et al.* LncRNA UCA1 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via recruiting EZH2 and activating PI₃K/AKT pathway[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(13): 3882 - 3892
 - 25 贺文煜, 张海明, 袁昌劲. 高良姜素通过 PI₃K/Akt 及 p38 - MAPK 信号通路增强胃癌 SGC - 7901 细胞对阿帕替尼的敏感性 [J]. 天津医药, 2019, 47(10): 1020 - 1025
 - 26 李治国, 王花花, 袁媛, 等. 荞麦七水提物通过调控 LncRNA SOX21 - AS1/miR - 451a 通路抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 947 - 953
 - 27 田雨, 王小平, 李文华, 等. 红景天苷抗胃癌的多重效应机制 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(3): 348 - 352
 - 28 Shao X, Liu Z, Liu S, *et al.* Astragaloside IV alleviates atherosclerosis through targeting circ_0000231/miR - 135a - 5p/CLIC4 axis in AS cell model in vitro [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2021, 476(10): 1 - 13
 - 29 Ji H, Zhu K, Wen A. IV inhibits TGF - β1 - induced epithelial - mesenchymal transition through inhibition of the PI₃K/Akt/NF - κB pathway in gastric cancer cells [J]. Phytotherapy Research, 2018, 32(7): 1289 - 1296
 - 30 Jia J, Zhan D, Li J, *et al.* The contrary functions of lncRNA HO - TAIR/miR - 17 - 5p/PTEEN axis and Shenqifuzheng injection on chemosensitivity of gastric cancer cells [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 23(1): 656 - 669
 - 31 Hou D, Yang L, Xiong J, *et al.* Efficacy and safety of Kanglaite injection for gastric cancer: a protocol for systematic review and Meta - analysis [J]. Medicine, 2020, 99(32): e21619
 - 32 Zhang X, Liu L, Zhang X, *et al.* Kanglaite inhibits the expression of drug resistance genes through suppressing PVT1 in cisplatin resistant gastric cancer cells [J]. Experimental Therapeutic Medicine, 2017, 14(2): 1789 - 1794
 - 33 于彦威. 半夏泻心汤调控 LncRNA TUC. 338 抑制人胃癌 AGS 细胞侵袭转移研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2021
 - 34 余嘉惠. LncRNA - ncRuPAR 对胃癌的调控机制及滋阴化痰方的干预作用[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018

(收稿日期: 2022 - 03 - 12)

(修回日期: 2022 - 04 - 03)