

长链非编码 RNA 高表达与胃癌预后不良相关性的 Meta 分析



龙勃, 展昊, 杜恒锐, 王振江, 郭凌云, 焦作义

兰州大学第二医院普外一科(兰州 730030)

【摘要】 目的 系统评价长链非编码 RNA (LncRNA) 表达水平与胃癌患者临床特征及预后价值的关系。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data 和 CBM 数据库, 搜集有关 LncRNA 高表达与胃癌预后相关性的研究, 检索时限均为建库至 2017 年 4 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 21 个研究, Meta 分析结果显示: LncRNA 高表达胃癌患者 TNM 分期较晚[OR=0.29, 95%CI (0.24, 0.35), $P<0.001$]、浸润更深[OR=0.24, 95%CI (0.12, 0.49), $P<0.001$]、OS[HR=2.52, 95%CI (2.07, 3.06), $P<0.001$]及 DFS[HR=2.31, 95%CI (1.75, 3.05), $P<0.001$]更短。结论 胃癌患者 LncRNA 高表达是胃癌预后不良的危险因素。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 长链非编码 RNA; 高表达; 胃癌; 相关性; Meta 分析

The association between long non-coding RNA overexpression and poor prognostic of gastric cancer: a meta-analysis

LONG Bo, ZHAN Hao, DU Hengrui, WANG Zhenjiang, GUO Lingyun, JIAO Zuoyi

First Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, P.R.China

Corresponding author: JIAO Zuoyi, Email: jiaozx@lzu.edu.com

【Abstract】 **Objective** To systematically review the association between the expression level of LncRNA and clinicopathological features and prognostic value of gastric cancer. **Methods** We searched PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, WanFang Data and CBM to collect the studies about the association between LncRNA overexpression and prognosis for gastric cancer from inception to April 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using Stata 12.0 software. **Results** A total of 21 case-control studies were included. The results of meta-analysis showed that: LncRNA overexpression patients had late TNM stage(OR=0.29, 95%CI 0.24 to 0.35, $P<0.001$), deeper tumor invasion (OR=0.24, 95%CI 0.12 to 0.49, $P<0.001$), shorter OS(HR=2.52, 95%CI 2.07 to 3.06, $P<0.001$) and DFS(HR=2.31, 95%CI 1.75 to 3.05, $P<0.001$). **Conclusion** LncRNA overexpression is a poor prognosis risk factor for gastric cancer patients. Due to limited quantity and quality of the included studies, our findings still are needed prospective multi-center, large sample and high-quality studies to be confirmed.

【Key words】 Long non-coding RNA; Overexpression; Gastric cancer; Association; Meta-analysis

胃癌是全球范围内最频发的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率分别高居第四位和第二位, 已严重威胁人类健康^[1]。胃癌起病隐匿, 早期诊断率和手术根治性切除率较低, 术后 5 年生存率不足 25%^[2]。

目前, TNM 分期系统虽然对指导临床决策和判断预后有一定价值^[3,4], 但仍不能对胃癌患者进行充分的评估和预后判断^[5]。因此, 迫切需要寻找潜在有效且特异性强的标记物, 来提高对胃癌预后判断的准确度。非编码 RNA (ncRNA) 是生物体内广泛存在的缺乏独立开放阅读框架且没有编码蛋白质功能的 RNA, 曾被认为是“垃圾 RNA”^[6]。但近年来, 相关研究发现 ncRNA 不仅参与细胞生长、代谢

DOI: 10.7507/1672-2531.201706081

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31670847); 甘肃省卫生行业科研计划(编号: GSWSK2016-03)

通信作者: 焦作义, Email: jiaozx@lzu.edu.com

和凋亡等正常的生理过程^[7,8],其长度大于 200nt 的长链非编码 RNA (long ncRNA, LncRNA) 在胃癌的发生、发展过程中也发挥着重要的生物学作用,不仅能促进肿瘤血管生成^[9,10],还参与胃癌的侵袭和转移等过程^[11,12]。因此,LncRNA 可能成为胃癌诊断、预后的新型标志物和肿瘤治疗的潜在靶点。但是,LncRNA 表达水平与胃癌预后的相关性尚存争议^[13-33]。本研究首次对胃癌患者 LncRNA 的表达水平与胃癌患者临床特征以及预后价值的关系进行系统评价,以期为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的有关胃癌患者 LncRNA 高表达与其预后相关性的病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 ① 经组织病理或细胞学确诊的胃癌患者;② 无国籍、种族、性别和年龄的限制。

1.1.3 暴露因素 LncRNA 高表达。

1.1.4 结局指标 ① 临床特征:主要包括年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤位置、TNM 分期、远处转移、浸润深度、病理分化程度和淋巴结转移;② 总生存期 (overall survival, OS) 或无疾病进展生存期 (disease free survival, DFS)。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献;② 非中、英文文献;③ 无法获取全文的文献;④ 未报告胃癌预后结局或不能从文中提取结局数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data 和 CBM 数据库,搜集有关 LncRNA 高表达与胃癌预后相关性的研究,检索时限均为建库至 2017 年 4 月。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,中文检索词包括:长链非编码 RNA、胃癌等;英文检索词包括:long noncoding RNA、LncRNA、long nc RNA、long non-coding RNA、long non coding RNA、long untranslated RNA、gastric cancer、stomach neoplasm、stomach cancer 等。同时手工检索追溯纳入文献中的参考文献。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献和提取资料,如有分歧,则通过讨论或求助第三方解决。资料提取内容包括:① 纳入研究的基本信息,包括研究题目、作者和发表年份等;② 纳入研究的基线特征,包

括样本量、地区、LncRNA 类型、LncRNA 表达水平及截点值、LncRNA 检验方法及胃癌 TNM 分期等;③ 结局指标:OS、DFS、肿瘤大小、位置、浸润深度等,从文中直接提取或运用 Engauge Digitizer 4.1 软件从生存曲线上获取所需数据,通过计算获得 OS 或 DFS 的风险比^[34];④ 偏倚风险评价关键要素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Hayden 等^[35]2006 年发表的预后研究质量评价工具,评价纳入研究的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用 Stata 12.0 软件进行统计分析。采用比值比 (OR) 和风险比 (HR) 为效应分析统计量,各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。采用漏斗图评价发表偏倚^[36],若漏斗图提示发表偏倚可能性较大,则通过剪补法进行评估和校正^[37]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 171 篇,经逐层筛选,最终纳入 21 个研究^[13-33],文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床特征 共纳入 21 个研究^[13-33],包括 2 504 例样本。Meta 分析结果显示:与 LncRNA 低表达患者相比,LncRNA 高表达胃癌患者 TNM 分期更

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 gastric cancer OR stomach neoplasm OR stomach
cancer
#2 LncRNA OR long non-coding RNA OR long
noncoding RNA OR long nc RNA OR long non
coding RNA OR long untranslated RNA
#3 #1 AND #2
```

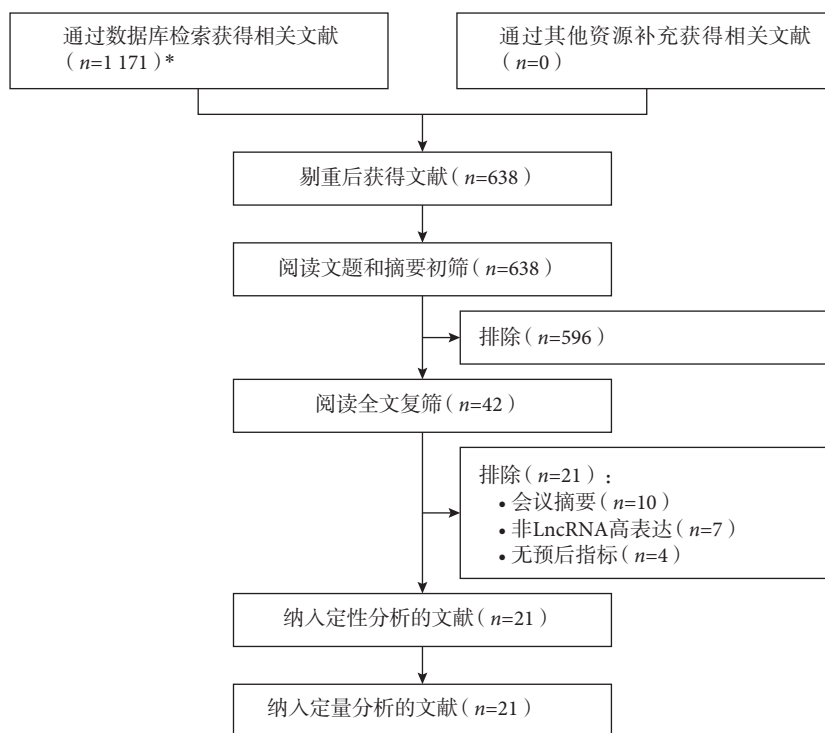


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=300)、EMbase (n=427)、Web of science (n=182)、The Cochrane Library (n=3)、VIP (n=46)、CBM (n=33)、CNKI (n=126)、WanFang Data (n=54)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	总例数	样本来源	LncRNA 类型	RNA 检测方法	截点值	TNM 分期	数据提取方法	结局指标
Zeng 2017 ^[13]	中国	92	组织	RP11-513G11.1	RT-qPCR	mean ratio	I ~ IV	文中	①③
Zuo 2017 ^[14]	中国	37	组织	UCA1	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①②③
Liu 2017 ^[15]	中国	240	组织	CARLo-5	RT-qPCR	0.041	I ~ IV	生存曲线	①②③
Zou 2016 ^[16]	中国	155	组织	Sox2ot	RT-qPCR	median value	-	文中	①③
Zhang 2016 ^[17]	中国	132	组织	Sox2ot	RT-qPCR	median value	I ~ IV	生存曲线	①③
Zhang 2016 ^[18]	中国	104	组织	ZFAS1	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①③
Yuan 2016 ^[19]	中国	111	组织	PVT1	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①②③
Wang 2016 ^[20]	中国	156	组织	OTUB1-isoform2	RT-qPCR	median value	I ~ IV	生存曲线	①②③
Ma 2016 ^[21]	中国	100	组织	PANDAR	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①②③
Jin 2016 ^[22]	中国	100	血浆	HULC	RT-qPCR	mean ratio	I ~ IV	生存曲线	①③
Chen 2016 ^[23]	中国	106	组织	SNHG15	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①③
Chen 2016 ^[24]	中国	128	组织	H19	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①②③
Yang 2015 ^[25]	中国	90	组织	JMJD1A	RT-qPCR	median value	I ~ IV	文中	①③
Wang 2015 ^[26]	中国	85	组织	CCAT2	RT-qPCR	mean ratio	I ~ IV	文中	①②③
Tomoko 2015 ^[27]	日本	183	组织	ATB	RT-qPCR	median value	-	生存曲线	①③
Peng 2015 ^[28]	中国	175	组织	SPRY4-IT1	RT-qPCR	0.778	I ~ IV	文中	①②③
Li 2015 ^[29]	中国	184	组织	BANCR	RT-qPCR	median value	I ~ IV	生存曲线	①③
Hu 2015 ^[30]	中国	85	组织	UBC1	RT-qPCR	median value	I ~ IV	生存曲线	①③
Chen 2015 ^[31]	中国	83	组织	HIF1A-AS2	RT-qPCR	median value	I ~ IV	生存曲线	①③
Zhang 2014 ^[32]	中国	80	组织	H19	RT-qPCR	mean ratio	I ~ IV	生存曲线	①③
Liu 2014 ^[33]	中国	78	组织	HOTAIR	RT-qPCR	mean ratio	II ~ IV	生存曲线	①③

截点值：区分 LncRNA 高、低表达的临界值；mean ratio：均值比，LncRNA 表达水平的平均值；median value：中值，LncRNA 表达水平的中位数；RT-qPCR：实时荧光定量 PCR；-：未提及；① 总生存率 (OS)；② 无疾病进展生存期 (DFS)；③ 临床特征。

晚[OR=0.29, 95CI% (0.24, 0.35), P<0.001]；肿瘤浸润更深[OR=0.24, 95CI% (0.12, 0.49), P<0.001]，两组差异均有统计学意义。而其他临床特征，如年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、性别、远处转移、区域淋

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	研究对象	减员偏倚	预后因素测量	结局测量	混杂因素的测量和计算	分析方法
Zeng 2017 ^[13]	部分	是	部分	部分	部分	是
Zuo 2017 ^[14]	部分	是	是	部分	部分	是
Liu 2017 ^[15]	部分	是	是	部分	部分	是
Zou 2016 ^[16]	部分	是	是	是	部分	是
Zhang 2016 ^[17]	部分	是	是	部分	部分	是
Zhang 2016 ^[18]	部分	是	是	是	部分	是
Yuan 2016 ^[19]	是	是	是	部分	部分	是
Wang 2016 ^[20]	是	是	是	是	部分	是
Ma 2016 ^[21]	是	是	是	是	部分	是
Jin 2016 ^[22]	部分	是	是	是	部分	部分
Chen 2016 ^[23]	是	是	是	是	部分	是
Chen 2016 ^[24]	部分	是	是	是	部分	是
Yang 2015 ^[25]	是	是	部分	是	部分	是
Wang 2015 ^[26]	是	是	是	部分	部分	是
Tomoko 2015 ^[27]	部分	是	是	是	部分	是
Peng 2015 ^[28]	是	是	是	部分	部分	是
Li 2015 ^[29]	部分	是	是	是	部分	是
Hu 2015 ^[30]	否	是	是	是	部分	部分
Chen 2015 ^[31]	是	是	是	是	部分	是
Zhang 2014 ^[32]	部分	是	是	是	部分	部分
Liu 2014 ^[33]	否	是	部分	部分	部分	是

表 3 LncRNA 表达水平与胃癌临床特征相关性的 Meta 分析结果

临床特征	纳入研究数 (篇)	异质性检验结果			Meta 分析结果	
		I ² (%)	P 值	效应模型	OR (95%CI)	P 值
年龄	11 ^[15, 16, 18, 20, 22, 25, 26, 28, 29, 32]	11.4%	0.336	固定	1.01 (0.82, 1.24)	0.951
肿瘤大小	14 ^[14-16, 18-28]	58.9%	0.003	随机	0.75 (0.55, 1.03)	0.073
肿瘤位置	4 ^[19, 23, 24, 28]	0.00%	0.876	固定	1.01 (0.68, 1.49)	0.961
TNM 分期	17 ^[13-15, 17-26, 28, 29, 31, 32]	30.5%	0.113	随机	0.29 (0.24, 0.35)	<0.001
性别	18 ^[13-20, 22-29, 31, 32]	0.00%	0.717	固定	0.95 (0.80, 1.13)	0.573
远处转移	15 ^[13, 15-17, 19-29]	72.1%	<0.001	随机	1.12 (0.59, 2.14)	0.725
区域淋巴结转移	15 ^[13-24, 26-28]	83.7%	<0.001	随机	1.48 (0.89, 2.45)	0.132
病理分化程度	10 ^[15, 16, 19-25, 28]	72.9%	<0.001	随机	0.73 (0.47, 1.14)	0.170
浸润深度	11 ^[14-16, 18, 19, 23-25, 28, 29, 31]	86.4%	<0.001	随机	0.24 (0.12, 0.49)	<0.001

巴结转移和病理分化程度在两组的差异均无统计学意义(表 3)。

2.3.2 OS 共纳入 21 个研究^[13-33]。随机效应模型 Meta 分析结果显示：与 LncRNA 低表达相比，LncRNA 高表达胃癌患者的 OS 更短，差异有统计学意义[HR=2.52, 95%CI(2.07, 3.06), P<0.001] (图 2)。

2.3.3 DFS 共纳入 9 个研究^[16, 19-21, 23-26, 28]，随机效应模型 Meta 分析结果显示：与 LncRNA 低表达相比，LncRNA 高表达胃癌患者的 DFS 较差，差异有统计学意义[HR=2.31, 95%CI(1.75, 3.05), P<0.001] (图 3)。

2.3.4 亚组分析 根据样本量大小(≥100 和<

100)、地区(中国和其他国家)、生存资料分析方法(单因素和多因素)以及结局指标提取方法(文中直接提取和生存曲线提取)对 OS 和 DFS 两个结局指标进行了亚组分析，结果显示两组在 OS 和 DFS 两个方面的差异仍有统计学意义(表 4)。

2.4 敏感性分析与发表偏倚

采用敏感性分析检测各项研究对合并 HR 的影响，结果显示合并后 HR 的结果稳定性好，见图 4。对 OS 绘制漏斗图评价发表偏倚，其结果显示集中趋势不明显，可能存在发表偏倚，见图 5。

3 讨论

胃癌的早期诊断和治疗一直是世界性难点和

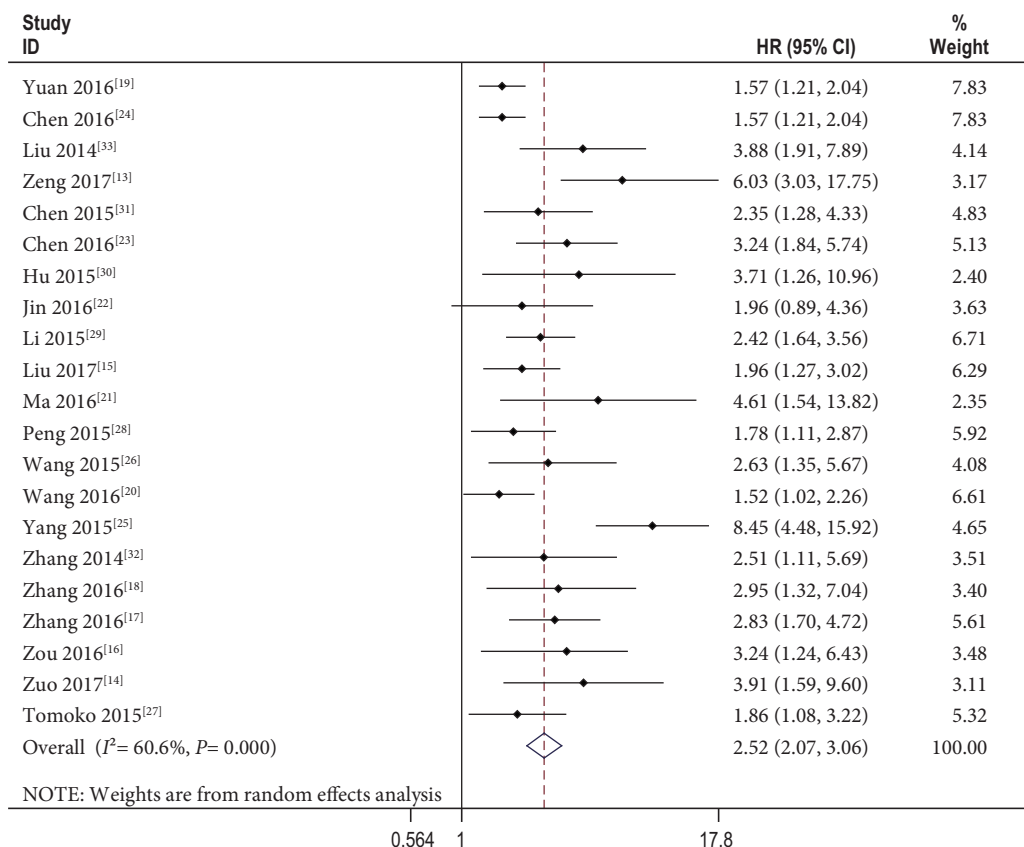


图2 胃癌 LncRNA 高表达与低表达 OS 比较的 Meta 分析结果

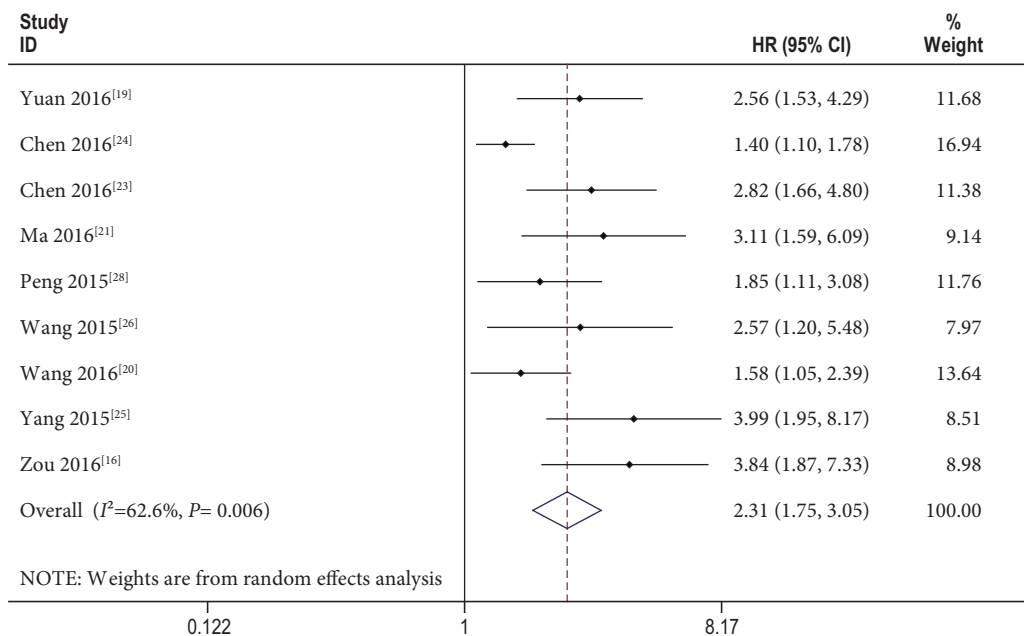


图3 胃癌 LncRNA 高表达与低表达 DFS 比较的 Meta 分析结果

热点。胃癌发病率高、早期诊断率低，患者术后预后较差，因此迫切需要新型的早期有效诊断和预后的标记物。如能了解胃癌发生发展的分子机制，可能会有助于确定潜在的诊断和预后标志物以及治疗靶点^[38]。近年来，通过实时逆转录聚合酶链反应

(RT-PCR)等方法检测分析胃癌组织、胃癌患者的血浆和胃液时，发现大量异常表达的 LncRNA 以不同的调控方式参与肿瘤代谢，促进肿瘤的发生发展^[39]。

Shao 等^[40]报道，胃癌患者胃液的 LncRNA 水平明显高于正常粘膜或胃酸、溃疡及胃炎患者，胃癌

表 4 LncRNA 表达与胃癌预后 Meta 分析的亚组分析结果

结局指标	因素	亚组	纳入研究数(篇)	异质性检验结果			Meta 分析结果	
				I ² (%)	P	效应模型	HR (95%CI)	P
OS	样本量	≥ 100 例	12 ^[15-19, 21-24, 27-29]	33.1	0.125	固定	1.94 (1.71, 2.20)	<0.001
		<100 例	9 ^[13, 14, 20, 25, 26, 30, 31, 33]	68.7	0.001	随机	3.32 (2.18, 5.06)	<0.001
	国家	中国	20 ^[13-26, 29-33]	62.4	<0.001	随机	2.57 (2.09, 3.16)	<0.001
		日本	1 ^[27]	-	-	随机	1.86 (1.08, 3.21)	0.026
	生存质量分析方法	单因素分析	21 ^[13-33]	60	<0.001	随机	2.52 (2.07, 3.06)	<0.001
		多因素分析	8 ^[14, 18, 19, 21, 23, 24, 26, 31]	0	0.775	固定	2.80 (2.11, 3.73)	<0.001
	提取资料方法	从文中提取资料	11 ^[13, 14, 16, 18, 19, 21, 23-26, 28]	76.2	<0.001	随机	2.91 (2.06, 4.11)	<0.001
		从生存曲线提取资料	10 ^[15, 17, 20, 22, 27, 29-33]	60.6	<0.001	随机	2.19 (1.85, 2.60)	<0.001
DFS	样本量	≥ 100 例	6 ^[16, 19, 21, 23, 24, 28]	68.5	0.007	随机	2.32 (1.62, 3.31)	<0.001
		<100 例	3 ^[20, 25, 26]	61.5	0.007	随机	2.38 (1.34, 4.23)	0.003
	生存分析方法	单因素分析	9 ^[16, 19-26, 28]	62.6	0.006	随机	2.31 (1.75, 3.05)	<0.001
		多因素分析	5 ^[19, 21, 23, 24, 26]	30.9	0.216	固定	1.68 (1.37, 2.05)	<0.001
	提取资料方法	从文中提取资料	8 ^[16, 19, 21, 23-26, 28]	56.5	0.005	随机	2.48 (1.80, 3.41)	<0.001
		从生存曲线提取资料	1 ^[20]	-	-	-	1.58 (1.05, 2.38)	0.029

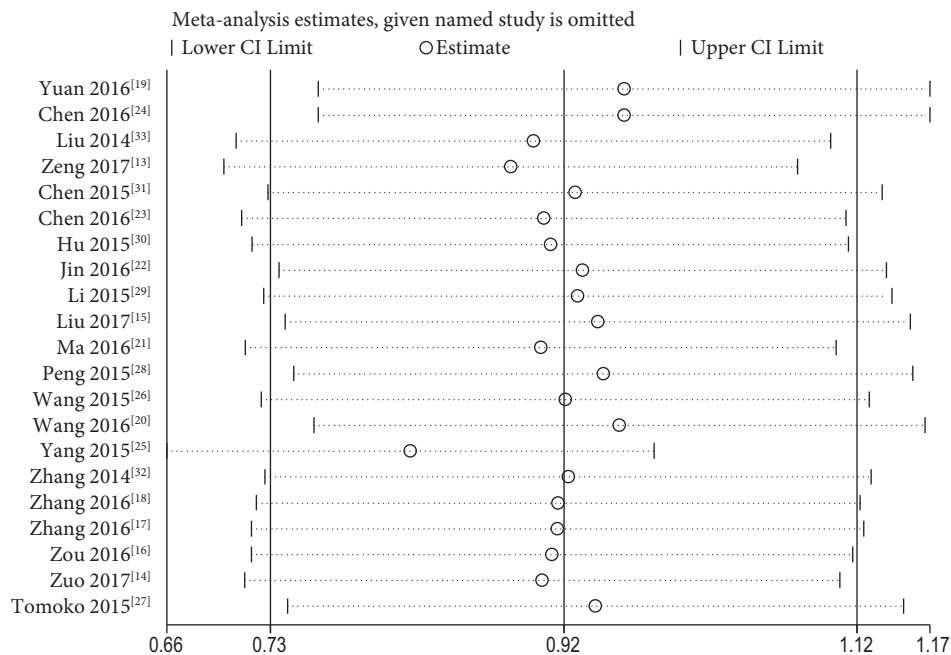


图 4 胃癌 LncRNA 高表达与低表达 OS 比较的敏感性分析结果

患者血浆 LncRNA 表达水平在术后 15 天较术前明显下降, 且与肿瘤侵入深度和淋巴结转移密切相关, 可能作为胃癌早期诊断的标志物。Arita 等^[41]报道, 胃癌患者血浆中 LncRNA 的表达水平要高于健康对照组, 对评估和检测疾病水平具有一定临床意义。Yang 等^[42]发现, 胃癌细胞和胃癌组织中 LncRNA H19 水平较对照组显著增加, 且 H19 通过结合 P53 抑制其 Bax 通路实现胃癌细胞增殖和凋亡逃逸。Zhang 等^[32]报道, 与癌周正常组织相比, LncRNA H19 在胃癌组织中表达上调, 且 H19 高表达与胃癌 TNM 分期正相关, 与总生存期负相关。

Zhang 等^[32]还发现用 c-Myc 质粒转染胃癌细胞系 SGC-7901 和 BGC-823 分别导致 H19 表达增加 3.2 和 2.9 倍, 认为 c-Myc 介导了 H19 表达。Liu 等^[43]发现 LncRNA HOTAIR 通过降低 miR-331-3p 水平, 缓解对 HER2 的抑制, 从而促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。Liu 等^[43]还报道了 LncRNA HOTAIR 表达上调与胃癌大小、病理分型以及总体生存期缩短相关。Zhao 等^[44]发现高表达的 LncRNA HULC 在 SGC7901 细胞系中通过介导自噬模式促进细胞增殖和侵袭, 其研究证实 HULC 在胃癌细胞系及胃癌组织中较正常对照组表达上调, 并与 TNM 分期以

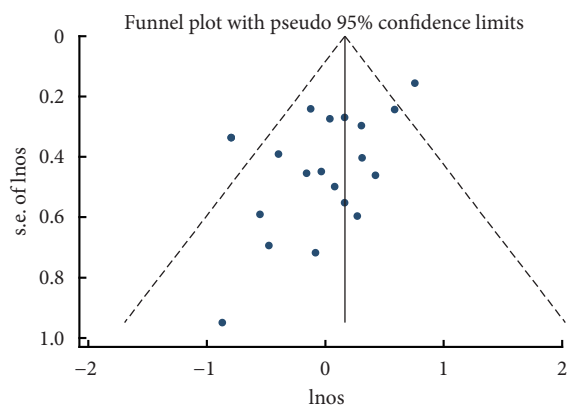


图5 胃癌 LncRNA 高表达与低表达 OS 比较的漏斗图

及淋巴结和远处转移相关。上述结果表明不同类型的 LncRNA 虽发挥作用的机制各异,但在胃癌发生发展以及预后中均起重要作用。

本次 Meta 分析结果显示,胃癌患者 TNM 分期和肿瘤浸润深度与 LncRNA 表达水平正相关。且 LncRNA 高表达胃癌患者 OS 和 DFS 较短,可能是胃癌预后较差的危险因素。且亚组分析结果显示不同的样本量、地区、生存资料分析方法及结局指标提取方法对结果无影响,敏感性分析显示结果稳定。

本研究的局限性:① 纳入研究均为回顾性研究,其研究设计可能存在回忆、测量和报告偏倚风险;② 所纳入研究均来自亚洲,20 篇来自中国,1 篇来自日本,由于不同地域的病因、病理学特征和预后差异较大,因此该结论尚不能推广至其他地区;③ 部分纳入研究未直接给出相关结局指标的 HR,需从生存曲线中手动提取再经计算推算出来,可能影响结果的准确性。

综上所述,胃癌患者 LncRNA 高表达是胃癌预后不良的影响。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- 2 Niccolai E, Taddei A, Prisco D, *et al*. Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5778-5793.
- 3 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- 4 Marano L, Boccardi V, Braccio B, *et al*. Comparison of the 6th and 7th editions of the AJCC/UICC TNM staging system for gastric cancer focusing on the "N" parameter-related survival: the monoinstitutional NodUs Italian study. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 215.

- 5 Zhu X, Tian X, Yu C, *et al*. A long non-coding RNA signature to improve prognosis prediction of gastric cancer. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 60.
- 6 Li PF, Chen SC, Xia T, *et al*. Non-coding RNAs and gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5411-5419.
- 7 ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74.
- 8 Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 937: 3-17.
- 9 Suhail A, Imad M, Tamar S, *et al*. Possible physiological role of H19 RNA. *Mol Carcinogenesis*, 2002, 35(2): 63-74.
- 10 Michalik KM, You X, Manavski Y, *et al*. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397.
- 11 Yang C, Li Z, Li Y, *et al*. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression is associated with poor prognosis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2672-2680.
- 12 Jiang C, Li X, Zhao H, *et al*. Long non-coding RNAs: potential new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 62.
- 13 曾明曦, 朱林林, 康长明. 胃癌组织中 LncRNA RP11-513G11.1 的表达及其临床意义. *肿瘤*, 2017, (2): 171-176.
- 14 Zuo ZK, Gong Y, Chen XH, *et al*. TGF beta 1-Induced LncRNA UCA1 upregulation promotes gastric cancer invasion and migration. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(2): 159-167.
- 15 Liu JN, Shanguan YM. Long non-coding RNA CARLo-5 upregulation associates with poor prognosis in patients suffering gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 530-534.
- 16 Zou JH, Li CY, Bao J, *et al*. High expression of long noncoding RNA Sox2ot is associated with the aggressive progression and poor outcome of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(21): 4482-4486.
- 17 Zhang Y, Yang R, Lian J, *et al*. LncRNA Sox2ot overexpression serves as a poor prognostic biomarker in gastric cancer. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 5035-5043.
- 18 Zhang JJ, Chen JT, Yao KH, *et al*. Up-regulated expression of long non-coding RNA ZFAS1 associates with aggressive tumor progression and poor prognosis in gastric cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(2): 2059-2063.
- 19 Yuan CL, Li H, Zhu L, *et al*. Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer. *Neoplasia*, 2016, 63(3): 442-449.
- 20 Wang YQ, Zhang QY, Weng WW, *et al*. Upregulation of the non-coding RNA OTUB1-isoform 2 contributes to gastric cancer cell proliferation and invasion and predicts poor gastric cancer prognosis. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(5): 545-557.
- 21 Ma P, Xu T, Huang M, *et al*. Increased expression of LncRNA PANDAR predicts a poor prognosis in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 172-176.
- 22 Jin C, Shi W, Wang F, *et al*. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51763-51772.
- 23 Chen SX, Yin JF, Lin BC, *et al*. Upregulated expression of long noncoding RNA SNHG15 promotes cell proliferation and invasion through regulates MMP2/MMP9 in patients with GC. *Tumor*

- Biology, 2016, 37(5): 6801-6812.
- 24 Chen JS, Wang YF, Zhang XQ, *et al.* H19 serves as a diagnostic biomarker and up-regulation of H19 expression contributes to poor prognosis in patients with gastric cancer. *Neoplasma*, 2016, 63(2): 223-230.
- 25 Yang H, Liu Z, Yuan C, *et al.* Elevated JMJD1A is a novel predictor for prognosis and a potential therapeutic target for gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11092-11099.
- 26 Wang CY, Hua L, Yao KH, *et al.* Long non-coding RNA CCAT2 is up-regulated in gastric cancer and associated with poor prognosis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 779-785.
- 27 Saito T, Kurashige J, Nambara S, *et al.* A Long Non-coding RNA activated by transforming growth factor- β is an independent prognostic marker of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 915-922.
- 28 Peng W, Wu G, Fan H, *et al.* Long noncoding RNA SPRY4-IT1 predicts poor patient prognosis and promotes tumorigenesis in gastric cancer. *Tumor Biol*, 2015, 36(9): 6751-6758.
- 29 Li L, Zhang L, Zhang Y, *et al.* Increased expression of LncRNA BANCR is associated with clinical progression and poor prognosis in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*, 2015, 72: 109-112.
- 30 Hu Y, Pan J, Wang Y, *et al.* Long noncoding RNA linc-UBC1 is negative prognostic factor and exhibits tumor pro-oncogenic activity in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 594-600.
- 31 Chen WM, Huang MD, Kong R, *et al.* Antisense long noncoding RNA HIF1A-AS2 is upregulated in gastric cancer and associated with poor prognosis. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1655-1662.
- 32 Zhang EB, Han L, Yin DD, *et al.* c-Myc-induced, long, noncoding H19 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer. *Med Oncol*, 2014, 31(5): 914.
- 33 Liu XH, Sun M, Nie FQ, *et al.* Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 92.
- 34 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, (3): 243-247.
- 35 Hayden JA, CoTe P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*, 2006, 144(6): 427-437.
- 36 Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ*, 2007, 176(8): 1091-1096.
- 37 张天嵩, 钟文昭. 非参数剪补法在 Stata 中的实现. *循证医学*, 2009, (4): 240-242.
- 38 Wang J, Sun J, Wang J, *et al.* Long noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(Issue 1): 681.
- 39 UA Ø, Shiekhhattar R. Long non-coding RNAs and enhancers. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(2): 194-198.
- 40 Shao Y, Ye M, Jiang X, *et al.* Gastric juice long noncoding RNA used as a tumor marker for screening gastric cancer. *Cancer*, 2014, 120(21): 3320.
- 41 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, *et al.* Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3185-3193.
- 42 Yang F, Bi J, Xue X, *et al.* Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J*, 2012, 279(17): 3159-3165.
- 43 Liu X, Sun M, Nie F, *et al.* Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 92.
- 44 Zhao Y, Guo Q, Chen J, *et al.* Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: A clinical and in vitro investigation. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 358-364.

收稿日期: 2017-06-19 修回日期: 2017-12-26

本文编辑: 熊鹰