

外泌体 miRNA 在胃癌发病机制中的研究进展

王乐瑞,曹晓岚,田雨,王小平

(国家民委高原低氧环境与生命健康重点实验室,西藏民族大学医学部,陕西 咸阳 712082)

摘要:胃癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,其发病率、死亡率均较高,患者预后差,疾病负担重。外泌体是细胞分泌的具有磷脂双分子层结构的囊泡物质,直径 20~200 nm,内含蛋白质、核酸、脂质等生物活性物质,在细胞信号传导和信息传递中发挥重要作用。胃癌的发病机制与外泌体 miRNA 的调控密切相关,其通过调控丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1,MAPK1)、细胞分裂蛋白激酶 6(cyclin-dependent kinase 6,CDK6)及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factors,VEGF)的表达等机制来调控细胞增殖、凋亡,从而影响胃癌的发生及进展。全文就外泌体 miRNA 在胃癌发病机制中的研究进展作一综述。

关键词:胃癌;外泌体;外泌体 miRNA;发病机制

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)04-0323-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B011

Research Progress of Exosomal miRNA in the Pathogenesis of Gastric Cancer

WANG Le-rui, CAO Xiao-lan, TIAN Yu, WANG Xiao-ping

(Key Laboratory of Plateau Hypoxic Environment and Life and Health, State Civil Affairs Commission, Medical College of Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China)

Abstract: Gastric cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system with high morbidity and mortality rates and heavy disease burden. Exosomes are vesicular substances with phospholipid bilayer structure secreted by cells, 20~200 nm in diameter, containing proteins, nucleic acids, lipids and other bioactive substances, which play an important role in cell signaling and information transfer. Studies have shown that pathogenesis of gastric cancer is closely related to the regulation of exosomal miRNAs through mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), cyclin-dependent kinase 6(CDK6) and vascular endothelial growth factor(VEGF). The research progress of exosomal miRNAs in pathogenesis of gastric cancer are reviewed in this article.

Subject words: gastric cancer; exosomal; exosomal miRNA; pathogenesis

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤之一。据流行病学报道 2020 年胃癌导致约 80 万人死亡(占有癌症死亡人数的 7.7%),并且是两性癌症死亡的第二大原因^[1],5 年生存率约为 20%。已知胃癌的危险因素包括:幽门螺杆菌感染、饮食因素、吸烟、肥胖和辐射。胃癌的发病机制一直是前沿研究热点,但至今

尚未明确。深入研究胃癌的发病机制,可为其早期诊断、治疗、预后评估等提供临床参考。近年来,外泌体 miRNA 在消化系统肿瘤的研究中意义重大,尤其在胃癌的发病机制中扮演着重要角色。外泌体 miRNA 主要功能分两类,即可引起目标基因表达水平特征性变化的负调节功能和不同种类 miRNA 在胃癌肿瘤微环境中的特异性功能^[2],其通过刺激血管生成、调控细胞间信号转导等机制参与胃癌的发生及进展。本文就外泌体 miRNA 在胃癌发病机制中的研究进展作一分析。

基金项目:西藏自治区自然科学基金项目(XZ202101ZR0074G);西藏民族大学重大科研培育专项(20MDT02);2022 年度国家级大学生创新创业训练计划支持项目(202210695033)

通信作者:王小平,E-mail:wxpphd@aliyun.com

收稿日期:2022-12-02;**修回日期:**2023-01-19

1 外泌体概述

外泌体首次发现于绵羊网织红细胞中^[3],是一类具有生物活性的囊泡物质,直径 20~200 nm,其中含有蛋白质、核酸、脂质、细胞代谢产物等生物活性物质。多种细胞正常和病理状态下均可分泌产生外泌体,其广泛分布于各种生物体液中。外泌体主要功能包括参与细胞间信息交流、参与免疫应答、调控血管形成、作为生物标志物、临床治疗作用等^[4]。最近的研究表明,外泌体可以参与调节肿瘤微环境并影响肿瘤的增殖和进展^[5]。由于在肿瘤发生中的广泛参与,外泌体已成为寻找肿瘤新治疗方法的焦点。此外,不同来源的外泌体在肿瘤应用中表现出多种性能。外泌体是肿瘤微环境(tumor microenvironment TME)的亚群^[6],其传递各种生物分子以促进细胞间通讯。非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)是外泌体中最丰富的内容物之一。调节外泌体 ncRNA 的表达水平可以促进或抑制肿瘤进展。外泌体内容物还可作为生物学鉴定的特定标志,并可用于追踪确定其来源。因此,研究外泌体内容物与肿瘤发生及进展机制至关重要。

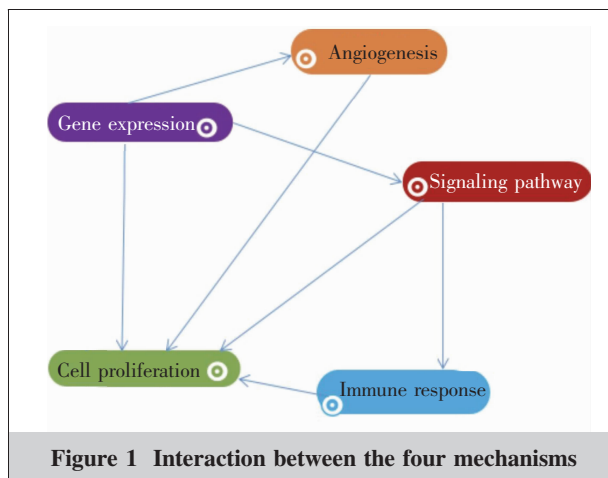
2 外泌体 miRNA

miRNA 是在进化上比较保守的内源性非编码单链 RNA 分子,长度约 20~22 个核苷酸^[7],主要与靶基因 mRNA 互补从而调控基因表达及多种生理生化过程。外泌体 miRNA 是外泌体的主要内容物之一,由于磷脂双分子层的保护作用,外泌体 miRNA 可免受核糖核酸酶的降解^[8],从而有利于提取。目前,共发现了 4 934 种 miRNA。鲍永接等^[9]研究表明外泌体 miRNA 可通过调节细胞周期相关蛋白影响肿瘤的发生及进展,参与癌细胞凋亡信号通路的调节,影响肿瘤的血管生成,调控免疫反应作用。说明外泌体 miRNA 可通过多种途径调控肿瘤的发生及进展。

3 外泌体 miRNA 与胃癌发病机制

外泌体 miRNA 在胃癌的发病机制中意义重大,近年来已成研究热点。本综述总结以下 29 种外泌体

miRNA 在胃癌发病机制中的研究进展,其主要通过调节肿瘤血管生成、调控细胞/蛋白信号通路、调控基因表达、调控免疫应答 4 种机制相互关联,直接或间接影响肿瘤细胞生长增殖,从而介导胃癌的发生及进展。外泌体 miRNA 可直接调控血管生成影响肿瘤细胞生长增殖,也可间接调控基因表达参与肿瘤血管生成,最终影响肿瘤细胞生长增殖;外泌体 miRNA 调控基因表达的产物又可作用于信号通路从而影响肿瘤细胞的生长,也可直接调控相关信号通路影响肿瘤细胞的增殖;外泌体 miRNA 可直接介导机体免疫应答影响肿瘤生长,也可在信号通路的调控下间接介导免疫应答的发生从而影响肿瘤的增殖。外泌体 miRNA 参与调控血管生成与细胞增殖、基因表达、信号通路、免疫应答 4 种机制相互关联,密不可分,其交互关系共同构成肿瘤发生的复杂网络(Figure 1)。肿瘤的发生是多重影响因素共同作用的结果,其微观的影响在于外泌体 miRNA 对基因表达、信号通路与免疫应答的调控;宏观影响则是对血管生成、细胞增殖的调控。现就 4 种机制从微观到宏观依次展开综述。



3.1 外泌体 miRNA 通过调控基因表达影响胃癌的发生及进展

肿瘤的发生离不开基因的调控,基因表达的各个环节出现异常都会影响肿瘤的发生及进展。通常基因表达的调控发生在转录、RNA 剪切、翻译、翻译后修饰的过程中。调控主要分为转录调控、转录后调控、翻译调控、翻译后调控。外泌体 miRNA 可通过靶向调控基因,使其表达上调或下调,调控转录因子使其与转录过程相互作用、影响转录 DNA 结构的非序列变化等途径参与基因表达的调控,介导肿瘤的

发生。miR-129-5p 主要通过降低 *ADAM9* 基因表达水平来抑制胃癌细胞的增殖与侵袭^[10]。*ADAM9* 蛋白可参与脱落多种细胞表面蛋白的金属蛋白结构域,此外它还参与肿瘤增殖、血管生成、免疫逃逸等过程,其表达水平降低会抑制胃癌的发生。miR-221 可通过调控靶基因 *HMBOX1* 促进胃癌细胞的增殖^[11],抑制其凋亡。外泌体 miR-590-5p 的上调抑制了 MGC-803 细胞和 HGC-27 细胞中的细胞迁移和侵袭从而抑制肿瘤的发生及进展^[12]。外泌体 miR-32、miR-3149 的上调与 miR-6727、miR-4741 的下调有效降低了胃癌细胞的生长增殖^[13],促进了胃癌细胞的凋亡。外泌体 miR-1246 可作为胃癌细胞中的肿瘤抑制因子^[14],对细胞增殖、转录正调控,凋亡过程负调控,基因表达产物作用于信号通路,通过调节 Hippo 信号通路、FoxO 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和 GnRH 信号通路 4 种信号通路来抑制肿瘤的生长。外泌体 miR-155-5p 与肿瘤蛋白 p53 诱导的核蛋白(TP53INP1)mRNA 的 3' 未翻译区域(3'-UTR)结合后,通过靶向人胃癌中的 *TP53INP1* mRNA,作为癌基因调控胃癌的发生^[15]。外泌体 miRNA-34 在胃癌成纤维细胞和胃癌细胞系中表达下调^[16],其过表达可以抑制胃癌细胞的增殖与侵袭;外泌体 miR-107 通过靶向抑制 *DER1* 和 *PTEN* 基因的表达,调节胃癌细胞增殖,表现为促进作用^[17]。外泌体 miR-486-5p 作用于 HMrSV5 细胞,可以下调细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)和 *ACTR3* 的表达^[18],从而抑制肿瘤的发生;外泌体 miR-3184-5p 主要通过下调 CD44、细胞周期蛋白 D1、MMP2、p65、p-AKT 和 p-STAT3 的表达,上调 GRP78、IRE1、p-JNK 和 CHOP 的表达、裂解半胱天冬酶-12 并抑制 Bcl-2 表达介导胃癌的发生,其中 miR-3184-5p 的下调可调节 AKT、STAT3 和 IRE1 通路从而增强胃癌细胞的活力^[19]。外泌体 miR-1290 主要通过靶向 *NKD1* mRNA 和下调 *NKD1* 表达来增强胃癌细胞的增殖和侵袭能力,促进肿瘤的发生^[20]。miR-129-3p 通过靶向 3'-UTR 抑制 SUMO 激活酶亚基 1(SAE1)的表达、抑制 XRCC4 的电相酰化修饰,干扰 XRCC4 的核定位,并在胃癌细胞中诱导更多的 DNA 损伤从而对抗肿瘤的生长^[21]。

3.2 外泌体 miRNA 通过调控细胞/蛋白信号通路影响胃癌的发生及进展

肿瘤的发生常依赖于细胞或蛋白信号通路传导信息作用于靶细胞产生一系列生物学效应。首先由

特定的细胞释放信息物质,包括激素、生长因子、细胞因子、神经递质、小分子物质等。信息物质被传递扩散到达靶细胞并与靶细胞相应受体特异性结合,受体对所传递的信号转换并启动细胞内信使系统,最后导致靶细胞产生相应的生物学效应。miR-1246 通过 ELAVL1 的协助作用转运到外泌体内,参与 Hippo、FoxO、PI3K-Akt、GnRH^[22]等信号通路介导细胞增殖、转录的正调控,凋亡的负调控,由此导致胃癌细胞生长增殖旺盛,凋亡速度减缓。miR-140-5p 在胃癌的发生及进展中主要通过负调控 *THY1* 及 Notch 信号通路表现出抑制胃癌细胞增殖的作用^[23],其中, *THY1* 通路可调节 SPARC 蛋白表达来抑制胃癌细胞,Notch 通路主要促进肿瘤干细胞凋亡。负调控作用导致胃癌细胞增殖能力变强。*CMTM8* 作为 miR-450b-5p 的靶基因,其过表达会抑制 EGFR 相关通路 PI3K/AKT 及 RAF/MEK/ERK^[24]。PI3K/AKT 通路被抑制,可以避免激活细胞凋亡效应从而促进细胞生长,因此增强肿瘤细胞的生存能力,有利于其生长增殖^[25]。RAF/MEK/ERK 主要促进肿瘤的化疗抵抗力和转移能力^[26]。外泌体 miR-450b-5p 可通过抑制 *CMTM8* 表达从而促进肿瘤的生长与增殖。miR-552-5p 通过与 *PTEN* 的 3'-UTR 结合可产生 *PTEN* 下调肿瘤抑制因子 *TOB1*。外泌体 miR-552-5p 通过干扰 *PTEN/TOB1* 信号通路促进肿瘤的增殖^[27]。*TOB1* 被认为是胃癌细胞中的肿瘤抑制因子,可以减弱胃癌细胞的恶性表型并抑制细胞周期进展和增殖活性,其下调导致抑制肿瘤的能力显著减弱,胃癌细胞因此快速增殖。信号通路可直接或间接参与肿瘤发生的细胞周期调控、生长增殖、转移等多个过程。

3.3 外泌体 miRNA 通过调控免疫应答影响胃癌的发生及进展

肿瘤的发生及进展必然会受到机体免疫系统的监测并发挥相应免疫学效应,包括体液免疫和细胞免疫,其中细胞免疫发挥主导作用。最新研究发现包括 T 细胞、B 细胞、骨髓细胞、肥大细胞、ILC2s 和其他基质细胞,如成纤维细胞和内皮细胞均参与了胃癌发生的免疫应答过程^[28],其中,T 细胞发挥主导作用,它的主要亚群包括 CD4 T 辅助细胞(Th,共表达 CD4)、CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL,共表达 CD8)和调节性 T 细胞(Treg,共表达 FOXP3)和自然杀伤性 T 细胞(NKT,共表达 NGG7)。外泌体 miR-16-5p

通过降低 PD-L1 的表达触发 T 细胞免疫反应^[29],发挥吞噬作用及细胞毒作用杀伤胃癌细胞以此来抑制肿瘤的增殖。 $\gamma\delta$ T 细胞是 T 细胞的一个亚型,在固有免疫和适应性免疫监测中发挥重要作用,V γ 9V δ 2 T 细胞是 $\gamma\delta$ T 细胞的一个主要亚群,在体内外均显示出强大的抗肿瘤活性。外泌体 miR-135b-5p 可靶向介导特异性蛋白 1 从而损害 V γ 9V δ 2 T 细胞的功能^[30]。T 细胞功能受损,免疫功能显著减弱,从而导致肿瘤的发生。

3.4 外泌体 miRNA 通过调节肿瘤血管生成及细胞生长增殖影响胃癌的发生及进展

胃癌患者血清标志物检测显示外泌体 miR-1273g-3p 表达上调,miR-1273g-3p 主要通过靶向 VHL 促进胃癌的血管生成^[31]。miR-155 是促进血管生成的始动者,外泌体 miR-155 通过抑制 FOXO3a 蛋白的表达从而增强肿瘤新生血管的增长^[32];胃癌细胞衍生的外泌体 miR-23a 主要通过抑制 PTEN 促进血管的生成^[33],为肿瘤细胞的生长提供血液供应。肿瘤血管的形成由肿瘤细胞和基质细胞产生血管内皮生长因子、白细胞介素-8、血小板来源的内皮细胞生长因子和血管生成素共同作用^[34]。首先起源于肿瘤的毛细血管或毛细血管后小静脉细胞脱落,血管扩张,而后内皮细胞迁移至血管周围,向着肿瘤细胞或宿主细胞血管生成的方向刺激其迁移,内皮细胞顺着此方向增殖并相互黏附形成管腔,伴随基底膜的形成和周细胞的附着,建立新的循环系统。血管的生成主要受基因的调控,通过作用于血管内皮细胞转录因子从而促进血管生成,外泌体 miRNA 在调控血管生成这一过程起主导作用。同时,血管的广泛形成也可为肿瘤的转移提供媒介。依赖于新生血管的营养供应肿瘤细胞得以增殖,共需要经历 M 期(有丝分裂期)、G₁ 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)、G₂ 期(DNA 合成后期)4 个时期,而肿瘤非增殖细胞则处于 G₀ 期,此期不分裂,但受到适当刺激即可分裂,具有广泛增殖能力,常引起复发。miR-30a-3p 可以将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期^[35],通过抑制 RNA 及蛋白质的合成导致 G₁ 期向 S 期转化受阻从而抑制胃癌细胞的增殖。肿瘤的生长与 TME 中组织的结构、功能和代谢密切相关。MMP11 属于锌依赖性内肽酶,可在细胞外基质降解中作为关键调节剂。外泌体 miR-139 通过降低肿瘤微环境中的

MMP11 在机体的表达从而抑制肿瘤生长和转移^[36]。外泌体 miR-15b-3p 通过抑制 DYNLT1、裂解半胱天冬酶-9 和半胱天冬酶-3 的表达从而调节胃癌细胞生长增殖,表现为促进胃癌细胞的增殖与侵袭^[37]。外泌体 miR-122-5p 通过靶向 GIT1 改变胃癌细胞的细胞行为从而阻碍胃癌细胞增殖生长^[38]。外泌体 miR-409-3p/MAP7 Axis 调控增殖主要表现为 miR-409-3p 可以直接与微管相关蛋白 7(MAP7)信使 RNA(mRNA)相互作用,因此外泌体 miR-409-3p 的诱导作用被 MAP7 的过表达大量抵消从而促进胃癌细胞的增殖^[39]。外泌体 miRNA 主要通过调控细胞周期、调节 TEM 变化、改变细胞行为、作用于相关蛋白及 RNA 等途径来调控肿瘤细胞的增殖与凋亡。

4 小 结

综上所述,胃癌作为消化系统恶性肿瘤之一,严重危害着人类的健康。外泌体 miRNA 是外泌体内容物的最主要成分之一,其广泛参与肿瘤发生的病理过程,主要通过调控肿瘤血管生成及细胞增殖、信号通路、基因表达、免疫应答等机制参与肿瘤发生。外泌体 miRNA 在胃癌发病机制中的研究可为胃癌的早期筛查、诊断、治疗、预后评估、抗肿瘤药物研发等提供科学依据,拥有广泛的应用前景,有望成为胃癌研究的突破口。

参考文献:

- [1] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(12): 1187-1203.
- [2] 赵梓岐,倪坤明,付伟伟,等. 外泌体及其内容物对胃癌发生、发展的作用[J]. 胃肠病学, 2021, 26(6): 373-377. Zhao ZQ, Ni KM, Fu WW, et al. Effects of exosomes and their contents on the genesis and development of gastric cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 26(6): 373-377.
- [3] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. J Biol Chem, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [4] 徐佳慧,冉凤英,宋蜜,等. 外泌体 miR-221 在胃癌中的作用[J]. 生命的化学, 2021, 41(12): 2620-2625. Xu JH, Ran FY, Song M, et al. Role of exosomal miR-221 in gastric cancer [J]. Chemistry of Life, 2021, 41(12):

- 2620–2625.
- [5] Zhou Y, Zhang Y, Gong H, et al. The role of exosomes and their applications in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12204.
 - [6] Tang XH, Guo T, Gao XY, et al. Exosome-derived non-coding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 1–15.
 - [7] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901–906.
 - [8] 刘念, 张国军, 姚群峰. 外泌体 miRNA 及其作为肿瘤分子标志物的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(3): 417–420.
 - Liu N, Zhang GJ, Yao QF. Research progress of exosomal miRNAs and their role as tumor molecular markers [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2021, 18(3): 417–420.
 - [9] 鲍永接, 朱露颖, 李勇. 外泌体 miRNA 作为肿瘤微环境调节剂的研究进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(11): 192–195.
 - Bao YJ, Zhu LY, Li Y. Research progress of exosomal miRNAs as tumor microenvironment modulators [J]. *Clinical Medicine Research & Practice*, 2022, 7(11): 192–195.
 - [10] 刘琪. miR-129-5p 在胃癌中的表达及功能研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
 - Liu Q. Expression and function of miR-129-5p in gastric cancer [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
 - [11] 马钊, 谷军保, 鲍学斌. 微小 RNA-221 靶向 HMBOX1 对胃癌细胞生物学功能影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(1): 79–82.
 - Ma Z, Gu JB, Bao XB. Effect of microRNA-221 targeting HMBOX1 on biological function of gastric cancer cells[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2019, 36(1): 79–82.
 - [12] Zheng GD, Xu ZY, Hu C, et al. Exosomal miR-590-5p in serum as a biomarker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 636566.
 - [13] Tang G, Wang J, Dong W, et al. Exosomal miRNA expression profiling and the roles of exosomal miR-4741, miR-32, miR-3149, and miR-6727 on gastric cancer progression[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1263812.
 - [14] Shi Y, Wang Z, Zhu X, et al. Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 89–99.
 - [15] Shi SS, Zhang HP, Yang CQ, et al. Exosomal miR-155-5p promotes proliferation and migration of gastric cancer cells by inhibiting TP53INP1 expression[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(6): 152986.
 - [16] Shi L, Wang Z, Geng X, et al. Exosomal miRNA-34 from cancer-associated fibroblasts inhibits growth and invasion of gastric cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8549–8564.
 - [17] Ren W, Zhang X, Li W, et al. Exosomal miRNA-107 induces myeloid-derived suppressor cell expansion in gastric cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4023–4040.
 - [18] Lin XM, Wang ZJ, Lin YX, et al. Decreased exosome-delivered miR-486-5p is responsible for the peritoneal metastasis of gastric cancer cells by promoting EMT progress[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 1–10.
 - [19] Lin S, Que Y, Que C, et al. Exosome miR-3184-5p inhibits gastric cancer growth by targeting XBP1 to regulate the AKT, STAT3, and IRE1 signalling pathways[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(2): e27–e38.
 - [20] Huang J, Shen M, Yan M, et al. Exosome-mediated transfer of miR-1290 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer via NKD1 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(9): 900–907.
 - [21] Zhang M, Jiang D, Xie X, et al. MiR-129-3p inhibits NHEJ pathway by targeting SAE1 and represses gastric cancer progression [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(5): 1539–1547.
 - [22] 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]. 南京: 南京医科大学, 2020.
 - Shi YT. Study on serum exosomal miR-1246 as a biomarker for early diagnosis of gastric cancer [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2020.
 - [23] 吴昆. MicroRNA-140-5p 通过 THY1 介导的 Notch 信号通路抑制胃癌进展[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
 - Wu K. MicroRNA-140-5p inhibits gastric cancer progression through THY1-mediated Notch signaling pathway [D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
 - [24] 崔航天. 外泌体 miR-450b-5p 调控胃癌进展的分子机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
 - Cui H S. Molecular mechanism of exosomal miR-450b-5p regulating gastric cancer progression [D]. Shanghai: Navy Medical University of the People's Liberation Army, 2021.
 - [25] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond[J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118513.
 - [26] Zhang JX, Xu Y, Gao Y, et al. Decreased expression of miR-939 contributes to chemoresistance and metastasis of gastric cancer via dysregulation of SLC34A2 and Raf/MEK/ERK pathway[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 1–15.
 - [27] Zhu L, Zhang S, Chen S, et al. Exosomal miR-552-5p promotes tumorigenesis and disease progression via the

- PTEN/TOB1 axis in gastric cancer[J]. J Cancer,2022 ,13 (3):890-905.
- [28] Hoft SG,Pherson MD,DiPaolo RJ. Discovering immune-mediated mechanisms of gastric carcinogenesis through single-cell RNA sequencing[J]. Front Immunol,2022,13: 902017.
- [29] Li Z,Suo B,Long G,et al. Exosomal miRNA-16-5p derived from M1 macrophages enhances T cell-dependent immune response by regulating PD-L1 in gastric cancer[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:572689.
- [30] Li J,Sun L,Chen Y,et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-135b-5p impairs the function of Vγ9Vδ2 T cells by targeting specificity protein 1 [J]. Cancer Immunol Immunother,2022,71(2):311-325.
- [31] 任志俭. 外泌体 miR-1273g-3p 在胃癌中的作用及机制研究[D]. 兰州:兰州大学,2022.
- Ren ZJ. Study on the role and mechanism of exosomal miR-1273g-3p in gastric cancer [D]. Lanzhou:Lanzhou University,2022.
- [32] Deng T,Zhang H,Yang H,et al. Retraction notice to:exosome miR-155 derived from gastric carcinoma promotes angiogenesis by targeting the c-MYB/VEGF axis of endothelial cells[J]. Mol Ther Nucleic Acids,2022,28:16.
- [33] Du J,Liang Y,Li J,et al. Gastric cancer cell-derived exosomal microRNA-23a promotes angiogenesis by targeting PTEN[J]. Front Oncol,2020,10:326.
- [34] Kitadai Y. Angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer[J]. J Oncol,2010,2010:468725.
- [35] 王玉. 基于生信分析筛选胃癌关键基因及 miR-30a-3p 靶向 MAD2L1 调控胃癌细胞增殖的研究[D]. 延安:延安大学,2020.
- Wang Y. Screening key genes of gastric cancer based on Shengxin analysis and the study of miR-30a-3p targeting MAD2L1 to regulate the proliferation of gastric cancer cells [D]. Yan'an:Yan'an University,2020.
- [36] Xu G,Zhang B,Ye J,et al. Exosomal miRNA-139 in cancer-associated fibroblasts inhibits gastric cancer progression by repressing MMP11 expression [J]. Int J Biol Sci,2019,15(11):2320-2329.
- [37] Wei S,Peng L,Yang J,et al. Exosomal transfer of miR-15b-3p enhances tumorigenesis and malignant transformation through the DYNLT1/Caspase-3/Caspase-9 signaling pathway in gastric cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):1-18.
- [38] Jiao Y,Zhang L,Li J,et al. Exosomal miR-122-5p inhibits tumorigenicity of gastric cancer by downregulating GIT1 [J]. Int J Biol Markers,2021,36(1):36-46.
- [39] Yu L,Xie J,Liu X,et al. Plasma exosomal circNEK9 accelerates the progression of gastric cancer via miR-409-3p/MAP7 axis[J]. Dig Dis Sci,2021,66(12):4274-4289.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

- (1)首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
- (2)所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
- (3)文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。
- (4)对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
- (5)参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
- (6)校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
- (7)由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。