

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.20.024

microRNA-21 在胃癌研究中的进展*

肖 焘 综述,揭志刚[△] 审校

(南昌大学第一附属医院胃肠外科,南昌 330006)

[摘要] 胃癌是一种高发病率及病死率的恶性肿瘤,严重威胁我国人民健康。研究发现,微 RNA-21(miRNA-21)在胃癌组织中异常高表达并参与了胃癌的发生、发展。本文通过检索近 10 年 miRNA-21 与胃癌相关的文献并对其中近 5 年文献进行精读总结后发现,miRNA-21 参与了胃癌的发病和进展过程,并且对胃癌的诊断、治疗及预后评价均具有临床价值。

[关键词] 微 miRNA-21;胃肿瘤;分子机制;诊断;治疗;预后

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)20-2733-04

依据国际癌症研究机构(IARC)公布的数据,2012 年全球恶性肿瘤新发病例排名中胃癌位列第 4,而且胃癌在全球癌症相关死因排名中位列第 2。在我国,早期胃癌检出率仅在 27.4%左右,而日本、韩国高达 50%~60%^[1-2]。2012 年全球新增胃癌病例和相关死亡人数中,中国占比已超过 40%,可见我国胃癌早期诊断及治疗水平亟待提高。

近年来研究发现,某些微 RNA(microRNAs, miRNAs)能够调控靶基因在肿瘤中的表达,影响肿瘤发生、发展。mRNAs 是一类在动植物细胞中广泛表达的内源性小分子非编码 RNA,长度为 18~25 个核苷酸,参与了细胞增殖、分化、凋亡等众多过程。值得注意的是,miRNA 与消化道肿瘤关系密切,这其中又以 miRNA-21 的相关研究较为成熟^[3-4]。在哺乳类动物中,miRNA-21 由 miR21 基因编码,其成熟形式——hsa-miR-21,是一种保守的小分子 RNA,由 17 号染色体长臂 2 区 3 带第 2 亚带的正链转录而来,它参与了细胞的生长、发育、衰老进程^[5-6]。miRNA-21 在胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、骨肉瘤和白血病等多种恶性肿瘤组织中过表达。进一步研究证实,miRNA-21 参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移及凋亡分子机制,进而影响肿瘤发病和进展^[5-6]。

1 miRNA-21 与胃癌的基础研究

1.1 miRNA-21 调控靶基因参与肿瘤机制 研究发现,在许多胃癌细胞株中,通过上调 miRNA-21 的表达可以促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力。相关研究结果显示,miRNA-21 通过作用于下游靶基因完成调控。ZHANG 等^[7]在研究胃癌细胞 AGS 时,通过转染过表达质粒上调 miRNA-21 表达后,下调了肿瘤抑制基因 RECK 的表达,进而抑制 AGS 细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。WANG 等^[8]在转染 BGC823 细胞 miRNA-21 质粒后发现,过表达 miRNA-21 可下调 PDCD4 的表达抑制胃癌细胞凋

亡,促进胃癌细胞迁移。ZHANG 等^[9]发现,miRNA-21 过表达可以下调 PTEN 的表达进而促进 BGC823 胃癌细胞的生长、侵袭和迁移。YAMANAKA 等^[10]在研究 MKN28 时观察到,miRNA-21 过表达可以下调 Serpini1 的表达,进而影响其抑制 G₁/S 期的细胞周期转换,促进胃癌细胞增殖。此外,SUN 等^[11]发现,miRNA-21 过表达可抑制 Noxa 的表达进而促进胃癌细胞 SGC7901 的增殖、侵袭和迁移。

1.2 miRNA-21 作为下游因子参与肿瘤机制 miRNA-21 不仅可以调控下游靶基因促进胃癌细胞增殖、侵袭和迁移,而且也可被上游因子调控,影响肿瘤发生发展。SHIN 等^[12]在胃癌发病危险因素的研究中发现,尼古丁可诱导胃癌细胞 AGS 增殖,其机制可能是尼古丁加强了核因子- κ B(NF- κ B)与 miRNA-21 启动子的连接,进而上调 miRNA-21 促进 AGS 细胞增殖。YANG 等^[13]发现甲基硝基亚硝基胍(MNNG)诱导 miRNA-21 表达上调,进而抑制靶基因 FASLG 和 BTG2 表达促进胃癌细胞增殖。而 WANG 等^[14]发现,Bmi-1 可通过结合 PTEN 启动子激活其下游因子 AKT 促进 NF- κ B 与 miRNA-21 启动子的结合,进而上调 miRNA-21 表达影响胃癌细胞 SGC7901 的干细胞特性。LI 等^[15]在对环氧酶-2(Cox-2)抑制剂 NS398 的研究中发现,上调 miRNA-21 表达可阻断 NS398 引起的胃癌细胞 AGS 凋亡及侵袭转移能力下降,推断 miRNA-21 是 NS398 抑制肿瘤侵袭转移的介导因子。TU 等^[16]则在研究氧化应激损伤与胃癌关系时发现,活性氧(ROS)通过上调 miRNA-21 的表达进而下调 PDCD4 表达促进胃癌的进展。

2 miRNA-21 与胃癌的临床研究

2.1 miRNA-21 与胃癌的病因、病理学研究 胃癌的发生和进展是一个连续的病理进程,地域环境、生活习惯、幽门螺杆菌(HP)感染和慢性非萎缩性

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460373);江西省研究生创新基金资助项目(YC2015-B019)。 作者简介:肖焘(1983-),主治医师,博士,主要从事胃肠道肿瘤的诊治研究。 [△] 通信作者,E-mail:zhigang_jie@sina.com。

胃炎等都是胃癌的发病因素。有趣的是,miRNA-21 似乎与上述发病因素均有关联。

STANITZ 等^[17]在对胃癌患者的人口特征、社会地位及饮酒吸烟不良习惯信息整理后,检测这些研究对象病理组织的 miRNA-21 水平,发现 miRNA-21 过表达与较低社会地位或是吸烟不良习惯相关。ZHANG 等^[7]发现,HP 感染者的胃黏膜较正常人胃黏膜 miRNA-21 表达水平更高,胃癌 AGS 细胞在感染 HP 后也出现持续的 miRNA-21 表达水平增高,提示 HP 感染可能促进 miRNA-21 的表达。SHIOTANI 等^[18]在研究有早期胃癌内镜下切除手术史的人群时发现,即使完成 HP 清除,miRNA-21 的表达水平仍有鉴别早期胃癌的价值。LINK 等^[19]在对正常胃黏膜,非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎及胃癌的胃黏膜进行 miRNA-21 检测后发现,miRNA-21 表达水平随 Correa 级联反应病理升级而逐渐升高。

miRNA-21 在胃癌病理组织标本中的表达研究由来已久。2005 年,VOLINIA 等^[20]即于 PNAS 上发表文章,报道 miRNA-21 在胃癌等 6 种实体肿瘤中出现过表达,推测其可能参与肿瘤发病机制。2008 年,GUO 等^[21]在应用 microRNA 芯片技术对胃癌标本检测时发现,中国人群 miRNA-21 在胃癌组织中表达明显高于癌旁组织。值得注意的是,TCHERNITSA 等^[22]在检测胃癌组织中各种 microRNA 表达时发现,存在淋巴结转移的病例 miRNA-21 的表达水平较未转移者更高。KIM 等^[23]还观察到,miRNA-21 在胃癌组织中的表达水平随淋巴结侵犯分期上升而增高,以上均提示 miRNA-21 与胃癌淋巴结转移密切相关。此外,UOZAKI 等^[24]的研究结果提示,相较于肿瘤细胞,miRNA-21 在病理标本中胃癌间质细胞区域的表达水平更高,尤其在结缔组织增生区域的间质细胞中更为显著;UOZAKI 等^[24]还发现,胃癌间质细胞中的 miRNA-21 表达与肿瘤分期、大小及淋巴结转移显著相关。近年来,研究者开始关注胃癌患者循环血中 miRNA-21 表达水平与临床病理资料的关系。SONG 等^[25]在采用定量 PCR(qPCR)技术检测胃癌患者循环血后发现,miRNA-21 在血液中高表达与肿瘤大小及病理 T 分期显著相关。而 MA 等^[26]还发现,miRNA-21 在血液中高表达与肿瘤分化程度及淋巴结转移显著相关。

2.2 miRNA-21 与胃癌的诊断 提高早期胃癌诊断水平是改善胃癌远期生存的关键基础。虽然消化道内镜是提高早期胃癌诊断的重要手段,但显然多数患者更易于接受影像学和血液肿瘤标记物等检查方式。因此,许多研究开始聚焦于血液 miRNA-21 的检测在胃癌诊断,尤其是早期胃癌筛查中的作用和价值。

2010 年,TSUJIURA 等^[27]在应用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)技术对胃癌患者循环血检测 miRNA-21 后,报道 miRNA-21 在胃癌患者循环血中表达水平明显升高。WU 等^[28]则发现,miRNA-21 在外周

血单核细胞中表达水平升高显著,并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析发现,miRNA-21 的灵敏度和特异度要优于癌抗原 199(CA199)和癌胚抗原(CEA)。有研究也应用 ROC 曲线分析血清 miRNA-21 作为肿瘤标记物的诊断价值,结果提示灵敏度及特异度均良好^[4,29]。此外,有研究在对病理数据按亚组分析后,发现 miRNA-21 对 I 期胃癌的诊断价值更高^[28-29]。

在诊断检验取材方面,有研究者在对胃癌及胃良性疾病患者检测 miRNA-21 后发现,miRNA-21 在胃癌患者的胃液中表达水平明显升高,提示检测胃液 miRNA-21 也可用于胃癌筛查^[29-30]。在诊断技术流程上,以 RT-PCR 技术为基础,LI 等^[31]开发了一种两期循环酶促超敏电化学检测技术用于检测 miRNA-21,该检测技术特异度和灵敏度良好,且运行费用低廉。

2.3 miRNA-21 与胃癌的治疗 早期胃癌首选手术治疗,但对于进展期胃癌,则主要推荐多学科综合治疗,而各种辅助化疗和靶向治疗已成为多学科综合治疗的重要组成。当前 miRNA-21 与胃癌治疗研究的主要热点集中于胃癌对化疗药物及靶向治疗药物的敏感性和耐药问题上。

SISIC 等^[32]通过对单纯手术治疗和手术加新辅助治疗患者的血清 microRNA 检测后发现,miRNA-21 可能与新辅助治疗后肿瘤组织学退化密切相关。YANG 等^[33]在研究胃癌细胞 SGC7901 对顺铂耐药机制中发现,miRNA-21 过表达可抑制 PTEN 的表达影响 PI3K/AKT 通路进而导致耐药。JIN 等^[34]在研究胃癌细胞 SGC7901 对紫杉醇耐药机制中发现,miRNA-21 过表达可抑制胃癌细胞对紫杉醇的敏感性进而导致耐药。ETO 等^[35]对 HER2 阳性胃癌细胞株的研究提示,miRNA-21 过表达抑制 PTEN 表达进而降低了胃癌细胞对曲妥珠单抗的敏感性。

此外,miRNA-21 影响抗肿瘤药物疗效的机制还可能与其能够影响细胞周期及细胞凋亡进程有关。LI 等^[36]发现,可达厅(caudatin)能下调 miRNA-21 的表达进而抑制 Wnt/ β -catenin 通路促进胃癌细胞凋亡。SHA 等^[37]发现,雷公藤红素能下调 miRNA-21 表达,经 mTOR 通路抑制 P27 降解进而导致胃癌细胞周期停滞,而上调 miRNA-21 表达可逆转上述现象。

2.4 miRNA-21 与胃癌的预后 尽管有部分学者的小样本量研究不支持 miRNA-21 过表达与胃癌预后相关^[25,38],但多数研究提示 miRNA-21 在胃癌的预后判断上存在价值。KOMATSU 等^[39]在对胃癌患者血液检测各种 microRNA 的表达水平后行生存曲线分析,miRNA-21 高表达患者的术后病因特异性生存率更低,预后更不理想。WANG 等^[40]通过对胃癌患者组织标本检测 microRNA 的表达水平并结合生存曲线分析,miRNA-21 高表达预示着更差的总生存期,可见 miRNA-21 的表达检测有助于胃癌预后判断。

那么,miRNA-21 为何能够影响胃癌患者的总生存期和最终预后呢? XU 等^[41]发现,miRNA-21 在合并淋巴结转移的病例中表达水平更高,统计分析提示 miRNA-21 升高与胃癌的淋巴结转移密切相关,且 miRNA-21 表达水平与相应病例的总生存期呈负相关,提示 miRNA-21 是胃癌淋巴结转移的预测因子并影响患者预后。TOKUHISA 等^[42]在对合并或不合并腹膜转移的胃癌患者检测腹腔灌洗液 miRNA-21 表达后发现,腹膜转移组的 miRNA-21 表达水平更高,提示 miRNA-21 检测可用于预测胃癌手术后腹膜转移复发。PARK 等^[43]发现 miRNA-21 在年轻胃癌(<40 岁)的复发组中表达水平更高,miRNA-21 可作为预测年轻胃癌患者肿瘤复发的预测因子。淋巴结转移、腹膜转移、早期复发都是胃癌预后不良的危险因素,miRNA-21 与这些危险因素密切相关,可能是其影响患者总生存期和最终预后的原因。此外,JIANG 等^[44]在对晚期胃癌患者实施以 S-1 或脱氧氟尿苷为基础的化疗时发现,miRNA-21 的低表达预示着更好的总生存期,这提示 miRNA-21 对化疗疗效的影响也可能是造成胃癌患者不同预后的原因之一。

3 小 结

近年来研究提示,miRNA-21 参与了肿瘤的疾病、进展机制,成为肿瘤研究热点。通过对 miRNA-21 与胃癌相关既往研究复习发现,研究者普遍认为 miRNA-21 在胃癌组织中异常高表达,且与胃癌起病、发展、预后密切相关。miRNA-21 既接受上游因子调控,也可作用于下游靶基因,影响胃癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移。近年的 miRNA-21 相关基础研究开始转向经典分子信号通路,如 EMT 通路^[45]、Wnt 通路^[46]等。而 miRNA-21 临床研究则集中于胃癌早期诊断和预后判断,治疗上则更关注化疗和靶向药物的敏感、耐药问题。近 3 年的临床研究尤其关注血液 miRNA-21 水平在胃癌早期诊断中的价值^[29-30],这提示了相关基础研究实现临床转化的方向。

当然,现有研究仍存在一些缺陷:大部分机制研究以细胞实验为主,体内研究不多,证据强度不足;miRNA-21 在肿瘤分子机制中是否为关键性枢纽因子尚难判断;临床研究虽然不少,但缺乏前瞻性、大样本量研究。因此,miRNA-21 与胃癌的研究工作尚有待进一步完善,尤其是针对前述缺陷不足的研究进展或许可以更加清晰地刻画 miRNA-21 在胃癌发病、进展中扮演的角色,并促进相关临床转化造福患者。

参考文献

[1] 吴云林. 早期胃癌研究必须从学科群建设抓起[J]. 内科理论与实践,2006,1(1):61-62.
 [2] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
 [3] BARANWAL S, ALAHARI S K. MiRNA control of tumor cell invasion and metastasis[J]. Inter J Cancer,2010,126(6):1283-1290.

[4] WANG B,ZHANG Q Y. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2012,138(10):1659-1666.
 [5] KRICHEVSKY A M,GABRIELY G. MiR-21;a small multifaceted RNA[J]. J Cell Mol Med,2009,13(1):39-53.
 [6] FUJITA S,ITO T,MIZUTANI T,et al. MiR-21 gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism[J]. J Mol Biol,2008,378(3):492-504.
 [7] ZHANG Z,LI Z,GAO C,et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression[J]. Lab Invest,2008,88(12):1358-1366.
 [8] WANG J J,WANG Z Y,CHEN R,et al. Macrophage-secreted Exosomes Delivering miRNA-21 Inhibitor can Regulate BGC-823 Cell Proliferation[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(10):4203-4209.
 [9] ZHANG B G,LI J F,YU B Q,et al. MicroRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN[J]. Oncol Rep,2012,27(4):1019-1026.
 [10] YAMANAKA S,OLARU A V,AN F A,et al. MicroRNA-21 inhibits Serpin1, a gene with novel tumour suppressive effects in gastric cancer[J]. Dig Liver Dis,2012,44(7):589-596.
 [11] SUN H B,WANG P Z,ZHANG Q N,et al. MicroRNA-21 expression is associated with the clinical features of patients with gastric carcinoma and affects the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by regulating Noxa[J]. Mol Med Rep,2016,13(3):2701-2707.
 [12] SHIN V Y,JIN H C,NG E K,et al. NF-kappa B targets miR-16 and miR-21 in gastric cancer; involvement of prostaglandin E receptors [J]. Carcinogenesis,2011,32(2):240-245.
 [13] YANG Q Y,XU E W,DAI J B,et al. miR-21 regulates N-methyl-N-nitro-N'-nitrosoguanidine-induced gastric tumorigenesis by targeting FASLG and BTG2[J]. Toxicol Lett,2014,228(3):147-156.
 [14] WANG X F,WANG C,ZHANG X W,et al. Bmi-1 regulates stem cell-like properties of gastric cancer cells via modulating miRNAs[J]. J Hematol Oncol,2016,9(1):90.
 [15] LI H Q,CHENG J,MAO Y Q,et al. miR-21 inhibits the effects of cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 on apoptosis and invasion in gastric cancer cells[J]. Onco Targets Ther,2015(8):3245-3253.
 [16] TU H L,SUN H B,LIN Y,et al. Oxidative stress upregulates PDCD4 expression in patients with gastric cancer via miR-21 [J]. Curr Pharm Des,2014,20(11):1917-1923.
 [17] STANITZ E,JUHASZ K,TOTH C,et al. Evaluation of MicroRNA expression pattern of gastric adenocarcinoma associated with socioeconomic,environmental and lifestyle factors in northwestern Hungary [J]. Anticancer Res,2013,33(8):3195-3200.

- [18] SHIOTANI A, MURAO T, KIMURA Y, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5):S600.
- [19] LINK A, SCHIRMEISTER W, LANGNER C A, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa[J]. *Sci Rep*, 2015(5):8270.
- [20] VOLINIA S, CALIN G A, LIU C G, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7):2257-2261.
- [21] GUO J, MIAO Y, XIAO B, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(4):652-657.
- [22] TCHERNITSA O, KASAJIMA A, SCHFER R, et al. Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression[J]. *J Pathol*, 2010, 222(3):310-319.
- [23] KIM S Y, JEON T Y, CHOI C I, et al. Validation of circulating miRNA biomarkers for predicting lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(5):661-669.
- [24] UOZAKI H, MORITA S, KUMAGAI A, et al. Stromal miR-21 is more important than miR-21 of tumour cells for the progression of gastric cancer[J]. *Histopathology*, 2014, 65(6):775-783.
- [25] SONG J N, BAI Z G, ZHANG J, et al. Serum microRNA-21 levels are related to tumor size in gastric cancer patients but cannot predict prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6):1733-1737.
- [26] MA G J, GU R M, ZHU M, et al. Plasma post-operative miR-21 expression in the prognosis of gastric cancers[J]. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2013, 14(12):7551-7554.
- [27] TSUJIURA M, ICHIKAWA D, KOMATSU S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(7):1174-1179.
- [28] WU J H, LI G X, WANG Z Y, et al. Circulating MicroRNA-21 is a potential diagnostic biomarker in gastric cancer[J]. *Dis Markers*, 2015:435656.
- [29] LI B S, ZHAO Y L, 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.
- [30] 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.
- [31] LI B C, LIU F, PENG Y Y, et al. Two-stage cyclic enzymatic amplification method for ultrasensitive electrochemical assay of microRNA-21 in the blood serum of gastric cancer patients[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016(79):307-312.
- [32] SISIC L, VALLBOEHMER D, STOECKLEIN N H, et al. Serum microRNA profiles as prognostic or predictive markers in the multimodality treatment of patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2):869-874.
- [33] YANG S M, HUANG C, LI X F, et al. MiR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating PTEN[J]. *Toxicology*, 2013(306):162-168.
- [34] JIN B, LIU Y P, WANG H J. Antagonism of miRNA-21 sensitizes human gastric cancer cells to paclitaxel[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1):275-282.
- [35] ETO K, IWATSUKI M, WATANABE M, et al. The microRNA-21/PTEN pathway regulates the sensitivity of HER2-Positive gastric cancer cells to trastuzumab[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1):343-350.
- [36] LI X F, ZHANG X T, LIU X Z, et al. Caudatin induces cell apoptosis in gastric cancer cells through modulation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2):677-684.
- [37] SHA M, YE J, LUAN Z Y, et al. Celestrol induces cell cycle arrest by microRNA-21-mTOR-mediated inhibition p27 protein degradation in gastric cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2015(15):101.
- [38] CHAN S H, WU C W, LI A F, et al. MiR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2A):907-911.
- [39] KOMATSU S, ICHIKAWA D, TSUJIURA M, et al. Prognostic impact of circulating miR-21 in the plasma of patients with gastric carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1):271-276.
- [40] WANG D H, FAN Z S, LIU F L, et al. Hsa-miR-21 and Hsa-miR-29 in tissue as potential diagnostic and prognostic biomarkers for gastric cancer[J]. *Cell Physiol Bio*, 2015, 37(4):1454-1462.
- [41] XU Y E, SUN J E, XU J H, et al. MiR-21 is a promising novel biomarker for lymph node metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012:640168.
- [42] TOKUHISA M, ICHIKAWA Y, KOSAKA N A, et al. Exosomal miRNAs from peritoneum lavage fluid as potential prognostic biomarkers of peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e130472.
- [43] PARK S K, PARK Y S, AHN J Y, et al. MiR 21-5p as a predictor of recurrence in young gastric cancer patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(8):1429-1435.
- [44] 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 doxorubicin/oxaliplatin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23271.
- [45] LI C, SONG L, ZHANG Z, et al. MicroRNA-21 promotes TGF-beta 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer through up-regulating PTEN expression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66989-67003.
- [46] YAN J, LIU T Y, ZHOU X Y, et al. FZD6, targeted by miR-21, represses gastric cancer cell proliferation and migration via activating non-canonical wnt pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5):2354-2364.