·论著·

lncRNA FGD5-AS1调节miR-133a-3p/SPAG5轴对胃癌细胞迁移和侵袭的影响

陈远航[1],何朗[1],谭卯[2],徐毅[1],李霞[1]
(成都市第五人民医院 1.肿瘤科;2.胃肠外科,成都 611130)

摘要 目的 探讨长链非编码RNA(lncRNA)FGD5-AS1调节miR-133a-3p/SPAG5轴对胃癌细胞迁移和侵袭的影响。**方法** 用实时定量PCR检测胃癌组织和邻近非肿瘤组织、正常人胃上皮细胞系GES-1及胃癌细胞系(MKN-28和NCI-N87、HGC-27、AGS)中FGD5-AS1、miR-133a-3p、*SPAG5* mRNA表达水平;用CCK-8法、EdU染色检测细胞增殖;用Transwell实验检测细胞侵袭;用划痕实验检测细胞迁移能力;用Western blotting检测增殖蛋白Ki-67、SPAG5、迁移侵袭增强子因子1(MIEN1)、基质金属蛋白酶(MMP)-9蛋白表达水平;用双萤光素酶实验验证miR-133a-3p与FGD5-AS1、*SPAG5*的关系。**结果** 在胃癌组织及胃癌细胞系中,FGD5-AS1、*SPAG5* mRNA表达水平明显升高,miR-133a-3p则明显降低($P<0.05$)。干扰FGD5-AS1可上调miR-133a-3p表达,下调SPAG5表达,抑制MKN-28细胞恶性行为;抑制miR-133a-3p表达逆转了干扰FGD5-AS1对MKN-28细胞恶性行为的作用。**结论** 干扰lncRNA FGD5-AS1通过上调miR-133a-3p/SPAG5轴抑制胃癌细胞迁移和侵袭。

关键词 长链非编码RNA FGD5-AS1;miR-133a-3p/SPAG5轴;胃癌;迁移;侵袭
中图分类号 R735.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)05-0401-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250519.1521.024
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.05.004

lncRNA FGD5-AS1 regulates gastric cancer cell migration and invasion via the miR-133a-3p/SPAG5 axis

CHEN Yuanhang[1], HE Lang[1], TAN Mao[2], XU Yi[1], LI Xia[1]
(1. Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China)

Abstract Objective To investigate the effect of the long noncoding RNA (lncRNA) FGD5-AS1 on the migration and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-133a-3p/SPAG5 axis. **Methods** Quantitative real-time PCR was used to detect FGD5-AS1, miR-133a-3p, and *SPAG5* mRNA expression in gastric cancer tissues and adjacent non-tumor tissues, the normal human gastric epithelial cell line GES-1, and gastric cancer cell lines (MKN-28 and NCI-N87, HGC-27, and AGS). Cell counting kit-8 method and 5-ethynyl-2-deoxyuridine (EdU) staining were performed to detect cell proliferation. Transwell assays were performed to assess cell invasion. A scratch assay was performed to detect the migration ability. Western blotting was performed to detect the expression of the proliferative proteins Ki-67, SPAG5, migration, invasion enhancer factor 1 (MIEN1), and matrix proteinase-9 (MMP-9). A double-luciferase assay was used to confirm the relationship between miR-133a-3p, FGD5-AS1, and *SPAG5* expression. **Results** FGD5-AS1 and *SPAG5* mRNA levels were significantly elevated in gastric cancer tissues and cell lines, whereas miR-133a-3p was significantly reduced ($P<0.05$), with the most significant gene changes observed in MKN-28 cells ($P<0.05$). Compared with the blank and siNC groups, FGD5-AS1, *SPAG5* mRNA, EdU-positive rate, proliferative, invasive, and migratory abilities, Ki-67, MIEN1, SPAG5, and MMP-9 expression in the siFGD5-AS1 group decreased, and the expression of miR-133a-3p increased ($P<0.05$). Compared to the siFGD5-AS1+inhibitor NC group, the expression of *SPAG5* mRNA; proliferative, invasive, and migratory abilities; and Ki-67, MIEN1, SPAG5, and MMP-9 expression in the siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor group increased, and the expression of miR-133a-3p decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Interference with lncRNA RNA FGD5-AS1 can inhibit the migration and invasion of gastric cancer cells by upregulating the miR-133a-3p/SPAG5 axis.

Keywords long noncoding RNA FGD5-AS1; miR-133a-3p/SPAG5 axis; gastric cancer; migration; invasion

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,在癌症死亡原因中居第4位[1],目前主要的治疗方法是手术切除、放疗、化疗以及综合治疗,约5%的患者生存期可达5年,但约有40%的患者发生转移[2-3]。因此,关注胃癌

基金项目:国家自然科学基金(82374245)
作者简介:陈远航(1974-),女,副主任医师,硕士.
通信作者:李霞,E-mail:3032788271@qq.com
收稿日期:2024-09-05
网络出版时间:2025-05-20 10:28:25

转移的分子机制有利于改善患者的预后。

长链非编码RNA（long noncoding RNA，lncRNA）可作为竞争性内源性RNA吸附微RNA（microRNA，miRNA），从而在肿瘤增殖、侵袭与转移等生物学过程中发挥调节作用[4]。研究[5]发现，lncRNA FGD5-AS1在胃癌中作为致癌因子发挥作用，但其机制尚未明确。生物信息学研究[6]显示，miR-133a-3p可能同时与FGD5-AS1、精子相关抗原5（sperm-associated antigen 5，SPAG5）结合，并参与调节胃癌细胞的增殖和自噬，与胃癌的发生相关。SPAG5是一种参与细胞分裂的纺锤体结构蛋白，其功能障碍或失调与肿瘤相关，SPAG5在胃癌组织中呈高表达[7]。因此，本研究拟探讨lncRNA FGD5-AS1是否通过调节miR-133a-3p/SPAG5轴参与胃癌细胞的迁移和侵袭。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　组织和细胞：胃癌组织和邻近非肿瘤组织（距离肿瘤组织5 cm处）取自我院2022年3月至2023年6月31例经病理确诊的胃癌患者的手术切除标本，所有组织冻存在液氮中备用。所有患者术前未接受化疗或放疗。本研究符合《赫尔辛基宣言》标准，并获得我院伦理委员会批准（2023医研伦审第167号）。所有研究对象签署知情同意书。

正常人胃上皮细胞系GES-1及胃癌细胞系（MKN-28、NCI-N87、HGC-27、AGS）由美国细胞培养收藏中心提供。

1.1.2　主要试剂和仪器：PrimeScript 1st Strand cDNA合成试剂盒购自日本TaKaRa公司；干扰FGD5-AS1（siFGD5-AS1）、miR-133a-3p抑制剂及模拟物（miR-133a-3p inhibitor、miR-133a-3p mimic）及对应的阴性对照（siNC、inhibitor NC、mimics NC）购自生工生物工程（上海）股份有限公司；增殖蛋白Ki-67、SPAG5、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9抗体购自英国abcam公司；迁移侵袭增强子因子1（migration and invasion enhancer factor 1，MIEN1）购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；CCK-8试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司。IX73倒置荧光显微镜购自日本Olympus公司。

1.2　方法

1.2.1　实时定量PCR：用TRIzol试剂提取胃癌组织、邻近非肿瘤组织及GES-1、MKN-28、NCI-N87、HGC-27、AGS细胞RNA，转录成cDNA，用实时定量PCR检测FGD5-AS1、*SPAG5* mRNA的表达，以*β-actin*为内参照；检测miR-133a-3p表达，以*U6*为内参照。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行定量分析。PCR引物序列：FGD5-AS1，正向5'-AACAGTGCCTATGTGGACGG-3'，反向5'-CCCATCACAGAGGTCCACAC-3'；miR-133a-3p，正向5'-GCCTTTGGTCCCCTTCAAC-3'，反向5'-TATGCTTGTTCTCGTCTCTGTGTC；*SPAG5*，正向5'-CATCTCACAGTGGGATAACTAATAAAC-3'，反向5'-CAGGGATAGGTGAAGCAAGGATA-3'；*β-actin*，正向5'-CCCTGGAGAAGAGCTACGAG-3'，反向5'-CGTACAGGTCTTTGCGGATG-3'；*U6*，正向5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3'，反向5'-AAATATGGAACGCTTCACGA-3'。

1.2.2　细胞分组及处理：选取生长良好的MKN-28细胞进行处理分组。将常规培养的MKN-28细胞设为空白组。利用lipofectamine 2000试剂，分别将siFGD5-AS1、siNC、siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor、siFGD5-AS1+inhibitor NC转染至细胞，并设为siFGD5-AS1组、siNC组、siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组、siFGD5-AS1+inhibitor NC组。

1.2.3　EdU染色检测细胞增殖：将细胞接种至96孔板中（2×10^4/孔），室温下，用50 μmol/L EdU处理细胞2 h后，用4%多聚甲醛固定30 min，用0.5% Triton X-100透化10 min。用DAPI复染细胞核。选取5个随机区域，观察染色结果，分析EdU阳性率。

1.2.4　CCK-8法检测细胞增殖：将细胞悬液按2×10^3/100 μL接种至96孔板中，培养至贴壁后，加入10 μL CCK-8溶液孵育2 h后，在450 nm处测量吸光度（absorbance，A）值。

1.2.5　Transwell实验检测细胞侵袭：将细胞悬液按1×10^4/孔接种至涂有100 μL 基质胶（1 mg/mL）的Transwell上室，弃原始培养基，加入无血清培养基，然后将含有20%血清的500 μL完全培养基作为化学引诱剂加入下室，培养24 h后，取出小室并弃去培养基，棉签刮去附着在上室的残留细胞；用4%多聚甲醛固定下室细胞，结晶紫染色，干燥、拍照，并在5个随机视野中计数侵袭细胞数。

1.2.6　划痕实验检测细胞迁移：将细胞接种至6孔板中，待生长融合至80%~90%，用200 μL移液器枪头在培养皿中划痕，用PBS洗3次后，用含2%胎牛血

清和双抗体培养基继续培养，拍照并记录0、24 h细胞形态，计算划痕愈合率（%），评估细胞迁移能力。

1.2.7　Western blotting：裂解细胞并提取总蛋白，进行12% SDS-PAGE电泳，将蛋白转至PVDF膜，用5%脱脂乳封闭，加入Ki-67（1 ∶ 1 000稀释）、MIEN1（1 ∶ 2 000稀释）、SPAG5（1 ∶ 500稀释）、MMP-9（1 ∶ 1 000稀释）抗体孵育24 h后，清洗并加入二抗（1 ∶ 10 000稀释）孵育，通过ImageJ软件观察和分析蛋白条带。

1.2.8　双萤光素酶实验验证miR-133a-3p与FGD5-AS1、*SPAG5*的靶向关系：在pmirGLO载体的参与下构建*SPAG5*野生型（WT）、FGD5-AS1 WT，在突变*SPAG5*和miR-133a-3p的结合位点后构建*SPAG5*突变型（MUT）、FGD5-AS1 MUT。利用lipofectamine 3000试剂，将构建的载体与miR-133a-3p模拟物或阴性对照共转染至细胞中，检测细胞萤光素酶活性。

1.3　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，采用*t*检验、单因素方差分析、SNK-*q*检验比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　细胞及组织中FGD5-AS1、miR-133a-3p、*SPAG5* mRNA表达水平

胃癌组织中FGD5-AS1和*SPAG5* mRNA表达水平（1.58 ± 0.17，1.52 ± 0.16）较邻近非肿瘤组织（0.92 ± 0.11，0.98 ± 0.10）升高，miR-133a-3p表达水平（0.43 ± 0.06）较邻近非肿瘤组织（1.01 ± 0.11）降低；MKN-28和NCI-N87、HGC-27、AGS细胞中FGD5-AS1表达水平（0.64 ± 0.27，1.44 ± 0.15，1.55 ± 0.16，1.75 ± 0.19）较GES-1细胞（1.07 ± 0.11）升高，*SPAG5* mRNA表达水平（2.68 ± 0.28，1.42 ± 0.15，1.46 ± 0.15，1.59 ± 0.17）较GES-1细胞（1.01 ± 0.11）也升高，miR-133a-3p表达水平（0.28 ± 0.04，0.71 ± 0.08，0.68 ± 0.07，0.53 ± 0.06）较GES-1细胞（0.98 ± 0.10）降低（$P<0.05$），其中MKN-28细胞中表达变化最为显著（$P<0.05$），因此选择MKN-28细胞进行后续实验。

2.2　各组MKN-28细胞中 FGD5-AS1、miR-133a-3p、*SPAG5*的表达情况

siFGD5-AS1组FGD5-AS1、*SPAG5* mRNA表达水平（0.47 ± 0.05，0.58 ± 0.06）较空白组（1.01 ± 0.11，1.03 ± 0.11）、siNC组（0.94 ± 0.10，0.97 ± 0.10）降低，miR-133a-3p表达水平（1.56 ± 0.17）较空白组（0.92 ± 0.10）、siNC组（1.02 ± 0.11）增加（$P<0.05$）；siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组*SPAG5* mRNA表达水平（0.89 ± 0.09）较siFGD5-AS1+inhibitor NC组（0.59 ± 0.06）增加，miR-133a-3p表达水平（1.13 ± 0.13）较si FGD5-AS1+inhibitor NC组（1.61 ± 0.17）降低（$P<0.05$），提示沉默FGD5-AS1可能影响miR-133a-3p、*SPAG5*的表达。

2.3　沉默FGD5-AS1对各组MKN-28细胞增殖的影响

siFGD5-AS1组较空白组、siNC组$A_{450\,nm}$值（0.51 ± 0.06，1.13 ± 0.10，1.09 ± 0.11）及EdU阳性率（28.18% ± 0.90%，70.15% ± 7.10%，69.43% ± 7.05%）显著降低（$P<0.05$）；siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组$A_{450\,nm}$值（0.89 ± 0.09）及EdU阳性率（44.57% ± 4.50%）较siFGD5-AS1+inhibitor NC组（0.58 ± 0.07，27.86% ± 2.81%）增加（$P<0.05$），提示沉默 FGD5-AS1可抑制MKN-28细胞增殖。见图1。

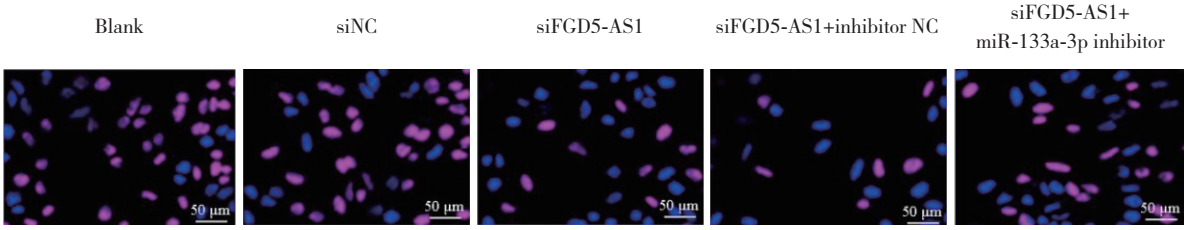


图1　MKN-28细胞EdU染色结果

Fig.1　The Edu staining results of MKN-28 cells

2.4　沉默 FGD5-AS1对各组MKN-28细胞侵袭能力的影响

siFGD5-AS1组侵袭细胞数（68.26 ± 7.05）较空白组（125.62 ± 1.05）、siNC组（124.86 ± 1.91）显著降低（$P<0.05$）；siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组侵袭细胞数（108.24 ± 11.09）较siFGD5-AS1+inhibitor NC组（68.13 ± 6.97）显著增加（$P<0.05$），表明沉默FGD5-AS1可抑制MKN-28细胞侵袭。见图2。

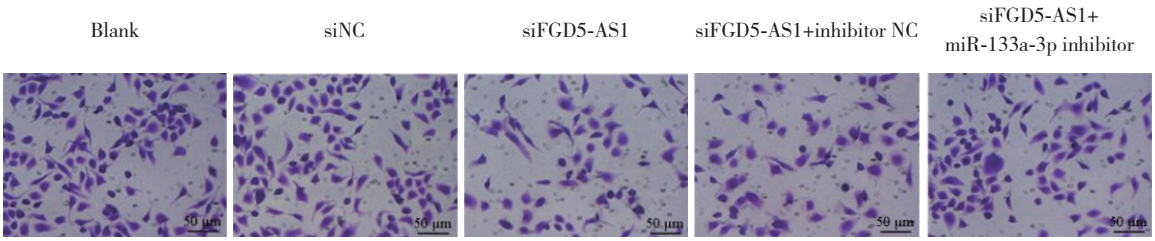


图2　各组MKN-28细胞侵袭变化 ×200

Fig.2　Changes of MKN-28 cell invasion in each group ×200

2.5　沉默 FGD5-AS1对各组MKN-28细胞迁移能力的影响

siFGD5-AS1组划痕愈合率(41.05% ± 4.21%)较空白组(78.16% ± 7.98%)、siNC组(78.07% ± 7.89%)显著降低($P < 0.05$);siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组划痕愈合率(68.52% ± 6.92%)较siFGD5-AS1+inhibitor NC组(40.86% ± 4.15%)显著增加($P < 0.05$),说明沉默FGD5-AS1可抑制MKN-28细胞迁移。见图3。

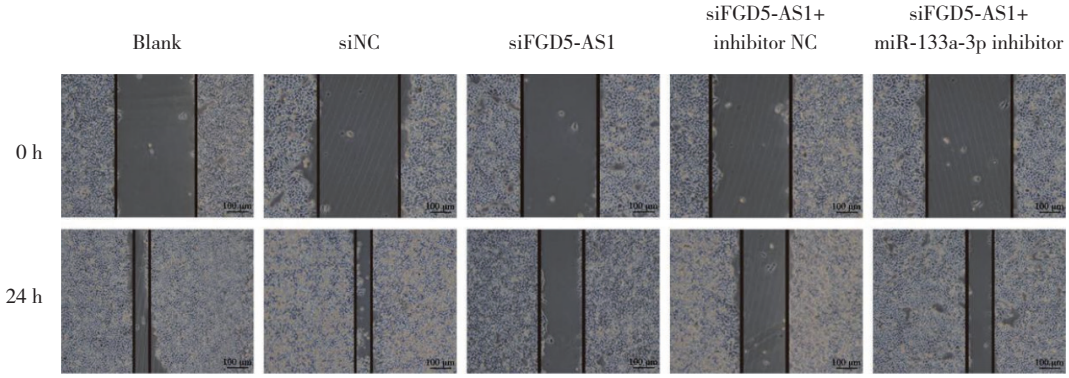


图3　各组MKN-28细胞划痕愈合能力变化 ×100

Fig.3　Changes of MKN-28 cell scratch healing ability in each group ×100

2.6　沉默FGD5-AS1对MKN-28细胞Ki-67、MIEN1、SPAG5、MMP-9蛋白表达的影响

siFGD5-AS1组较空白组、siNC组Ki-67、MIEN1、SPAG5、MMP-9蛋白表达水平降低($P < 0.05$);siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor组Ki-67、MIEN1、SPAG5、MMP-9蛋白表达水平较siFGD5-AS1+inhibitor NC组显著增加($P < 0.05$),说明沉默FGD5-AS1可抑制MKN-28细胞迁移、侵袭及增殖。见图4。

2.7　miR-133a-3p与FGD5-AS1、*SPAG5*的靶向验证

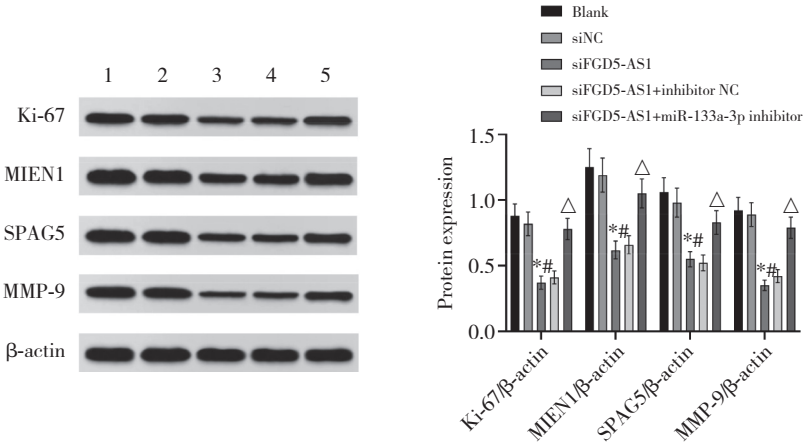
StarBase显示miR-133a-3p与*SPAG5*有连续碱基配对。miR-133a-3p mimics和*SPAG5* MUT共转染,萤光素酶活性明显降低($P < 0.05$)。StarBase显示miR-133a-3p与FGD5-AS1有连续碱基配对。miR-133a-3p mimics和FGD5-AS1 MUT共转染,萤光素酶活性明显降低($P < 0.05$),表明miR-133a-3p与FGD5-AS1、*SPAG5*分别存在靶向关系。见图5。

3　讨论

胃癌是一种起源于胃组织内的恶性肿瘤,发病率随年龄增长而增加,50岁以上人群及男性患病率更高[8]。胃癌的发病机制尚未完全阐明,但幽门螺杆菌感染、饮食习惯、吸烟等可能是其主要的危险因素。胃癌的治疗方案局限于手术、化疗或放疗,且对转移性胃癌的治疗选择有限[9-10]。

lncRNA是一种新形式的RNA转录物,在多种组织和细胞中,尤其是恶性肿瘤中具有重要意义[11]。FGD5-AS1是一种新发现的lncRNA,已被证明在多种肿瘤中呈过表达,与肿瘤细胞的生长和转移有关[12]。FGD5-AS1在卵巢癌组织和细胞系中表达增加,过表达FGD5-AS1可促进卵巢癌细胞增殖和人脐

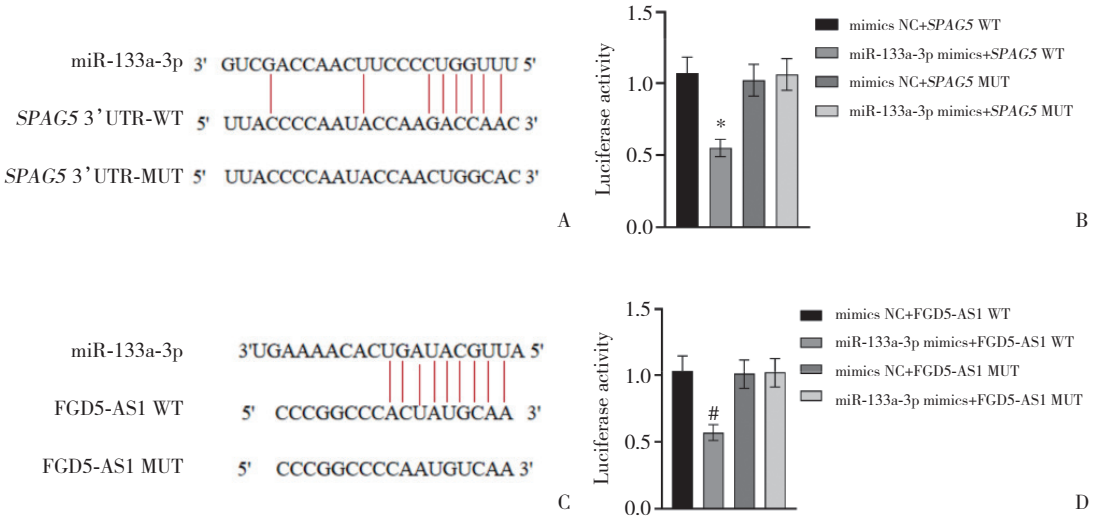
静脉内皮细胞血管生成，是卵巢癌发生的潜在致癌因子[13]。FENG等[14]研究表明FGD5-AS1在胃癌组织中表达上调，FGD5-AS1高表达水平的胃癌患者发生淋巴转移或远处转移的风险更高、预后更差，提示FGD5-AS1可能参与胃癌的转移和预后。本研究结果显示，FGD5-AS1的表达在胃癌组织及MKN-28和NCI-N87、HGC-27、AGS细胞中均上调，且在MKN-28细胞中变化最为显著，与GAO等[5]的研究结果一致，提示FGD5-AS1可能与胃癌的发生、发展有关。干扰FGD5-AS1表达可显著抑制MKN-28细胞增殖及侵袭、迁移，Western blotting结果显示，干扰FGD5-AS1表达可抑制Ki-67、MIEN1、MMP-9蛋白表达，进一步表明干扰FGD5-AS1表达可能成为治疗胃癌的靶点，但FGD5-AS1在胃癌发生发展中的分子机制仍需探究。



1，blank group；2，siNC group；3，siFGD5-AS1 group；4，siFGD5-AS1+inhibitor NC group；5，siFGD5-AS1+miR-133a-3p inhibitor group. *P < 0.05 vs. blank group；#P < 0.05 vs. siNC group；△P < 0.05 vs. siFGD5-AS1+inhibitor NC group.

图4　细胞中Ki-67、MIEN1、SPAG5、MMP-9蛋白表达的比较

Fig.4　Comparison of Ki-67，MIEN1，SPAG5，and MMP-9 protein expression



A，binding sites of miR-133a-3p and *SPAG5*；B，validation of miR-133a-3p and *SPAG5* targeting，* P < 0.05 vs. mimics NC+*SPAG5* WT group；C，binding sites of miR-133a-3p and FGD5-AS1；D，targeting validation of miR-133a-3p and FGD5-AS1，# P < 0.05 vs. mimics NC+FGD5-AS1 WT group.

图5　miR-133a-3p与SPAG5、FGD5-AS1结合位点及靶向验证

Fig.5　Binding sites and targeting validation of miR-133a-3p with SPAG5 and FGD5-AS1

lncRNA可作为内源性海绵调节miRNA的表达和生物学功能。miRNA是一类长度为18~25个核苷酸的非编码RNA，在多种肿瘤的发生和发展过程中起关键的调节作用[15-16]。前期研究依据生物信息学分析确定了FGD5-AS1的可能靶位，推测FGD5-AS1可能通过miR-133a-3p在胃癌中发挥作用，且miR-

133a-3p在肿瘤中的存在已被证实，在多种癌症中起肿瘤抑制因子的作用[17]。研究[18]表明，miR-133a-3p过表达可阻断自噬介导的谷氨酰胺分解，抑制胃癌细胞的生长和转移。丁硫氨酸是用于治疗胃癌的药物，其作用机制可能与上调miR-133a-3p有关[19]。本研究结果显示，miR-133a-3p在胃癌组织及MKN-28和NCI-N87、HGC-27、AGS细胞中均下调，FGD5-AS1可靶向负调节miR-133a-3p表达，干扰FGD5-AS1可上调miR-133a-3p表达，进而抑制MKN-28细胞的恶性行为。生物信息学分析还发现，*SPAG5*与miR-133a-3p有结合位点，SPAG5也与肿瘤发生密切相关，并具有致癌作用[20]。本研究发现，SPAG5在胃癌组织及MKN-28和NCI-N87、HGC-27、AGS细胞中均上调，提示SPAG5在胃癌进展中可能发挥致癌作用[7]。本研究通过双萤光素酶实验验证了*SPAG5*与miR-133a-3p的靶向关系，干扰FGD5-AS1可上调miR-133a-3p表达，进而下调*SPAG5*表达，发挥抑制胃癌发展的作用，故推测FGD5-AS1可能通过上调miR-133a-3p/SPAG5轴阻止胃癌的进展。本研究还通过miR-133a-3p inhibitor进行反向验证，结果发现，miR-133a-3p inhibitor逆转了干扰FGD5-AS1对MKN-28细胞恶性发展的抑制作用，表明FGD5-AS1可能通过上调miR-133a-3p/SPAG5轴抑制胃癌细胞的迁移和侵袭。

综上所述，本研究发现，lncRNA FGD5-AS1可抑制胃癌细胞迁移和侵袭，可能与上调miR-133a-3p/SPAG5轴有关，但因实验细胞单一，缺乏体内研究验证，故具体机制有待进一步研究。

参考文献：

[1] 韩超，胡晓云，刘畅，等. 延胡索通过靶向CXCL17激活AMPK信号通路下调PD-L1抑制EB病毒感染诱导的胃癌免疫逃逸[J]. 中国医科大学学报，2024，53(5)：414-420. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.05.005.

[2] HONG LJ，YANG P，ZHANG LY，et al. The VAX2-LINC01189-hnRNPF signaling axis regulates cell invasion and migration in gastric cancer[J]. Cell Death Discov，2023，9(1)：387. DOI：10.1038/s41420-023-01688-4.

[3] HUANG JX，YUAN WW，CHEN BB，et al. lncRNA ELFN1-AS1 upregulates TRIM29 by suppressing miR-211-3p to promote gastric cancer progression[J]. Acta Biochim Biophys Sin，2023，55(3)：484-497. DOI：10.3724/abbs.2023023.

[4] FAN YP，DONG XT，LI MZ，et al. LncRNA KRT19P3 is involved in breast cancer cell proliferation，migration and invasion[J]. Front Oncol，2022，11：799082. DOI：10.3389/fonc.2021.799082.

[5] GAO YH，XIE MB，GUO Y，et al. Long non-coding RNA FGD5-AS1 regulates cancer cell proliferation and chemoresistance in gastric cancer through miR-153-3p/CITED2 axis[J]. Front Genet，2020，11：715. DOI：10.3389/fgene.2020.00715.

[6] LI JP，ZHANG HM，LIU MJ，et al. miR-133a-3p/FOXP3 axis regulates cell proliferation and autophagy in gastric cancer[J]. J Cell Biochem，2020，121(5-6)：3392-3405. DOI：10.1002/jcb.29613.

[7] XUE M，MA C，SHAN HF，et al. SPAG5 and ASPM play important roles in gastric cancer：an observational study[J]. Medicine，2024，103(24)：e38499. DOI：10.1097/MD.0000000000038499.

[8] MACHLOWSKA J，BAJ J，SITARZ M，et al. Gastric cancer：epidemiology，risk factors，classification，genomic characteristics and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci，2020，21(11)：4012. DOI：10.3390/ijms21114012.

[9] RAO J，FU JJ，MENG CC，et al. LncRNA SNHG3 promotes gastric cancer cells proliferation，migration，and invasion by targeting miR-326[J]. J Oncol，2021，2021：9935410. DOI：10.1155/2021/9935410.

[10] 何欣，刘云鹏，李冬阳，等. 基于网络药理学和分子对接预测大黄治疗胃癌的作用机制[J]. 中国医科大学学报，2023，52(1)：6-11，17. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.01.002.

[11] ABDI E，LATIFI-NAVID S，KHOLGHI-OSKOOEI V，et al. Interaction between lncRNAs HOTAIR and MALAT1 tagSNPs in gastric cancer[J]. Br J Biomed Sci，2021，78(3)：147-150. DOI：10.1080/09674845.2020.1866260.

[12] QI WX，LIU Q，FU WJ，et al. BHLHE40，a potential immune therapy target，regulated by FGD5-AS1/miR-15a-5p in pancreatic cancer[J]. Sci Rep，2023，13(1)：16400. DOI：10.1038/s41598-023-43577-x.

[13] ZHANG W，SHI JG，LIU GY. Abnormal expression of long non-coding RNA FGD5-AS1 affects the development of ovarian cancer through regulating miR-107/RBBP6 axis[J]. Chin J Physiol，2023，66(3)：171-180. DOI：10.4103/cjop.CJOP-D-22-00084.

[14] FENG LM，ZHENG H，ZHANG HP，et al. LncRNA FGD5-AS1 drives the malignant development of gastric cancer by negatively interacting with FZD3[J]. Pol J Pathol，2022，73(1)：72-79. DOI：10.5114/pjp.2022.117179.

[15] XU JJ，HU MS，GAO Y，et al. LncRNA MIR17HG suppresses breast cancer proliferation and migration as CeRNA to target FAM135A by sponging miR-454-3p[J]. Mol Biotechnol，2023，65(12)：2071-2085. DOI：10.1007/s12033-023-00706-1.

[16] MENON A，ABD-AZIZ N，KHALID K，et al. miRNA：a promising therapeutic target in cancer[J]. Int J Mol Sci，2022，23(19)：11502. DOI：10.3390/ijms231911502.

[17] LIAO CW，ZHENG ZH，LIU JY，et al. A novel long noncoding RNA AC125257.1 facilitates colorectal cancer progression by targeting miR-133a-3p/CASC5 axis[J]. Open Med，2023，18(1)：20230631. DOI：10.1515/med-2023-0631.

[18] ZHANG X，LI Z，XUAN Z，et al. Novel role of miR-133a-3p in repressing gastric cancer growth and metastasis via blocking autophagy-mediated glutaminolysis[J]. J Exp Clin Cancer Res，2018，37(1)：320. DOI：10.1186/s13046-018-0993-y.

[19] HU ZH，WANG GJ，LI RX，et al. Upregulation of miR-133a-3p enhances Bufothionine-induced gastric cancer cell death by modulating IGF1R/PI3K/Akt signal pathway mediated ER stress[J]. Life Sci，2020，259：118180. DOI：10.1016/j.lfs.2020.118180.

[20] HE J，GREEN AR，LI Y，et al. SPAG5：an emerging oncogene[J]. Trends Cancer，2020，6(7)：543-547. DOI：10.1016/j.trecan.2020.03.006.

（编辑　王又冬）