

# lncRNA H19 和 SIRT6 在人胃癌组织中的表达及其与临床病理的相关性<sup>\*</sup>

寇耀 贾映东 杨宁波 杨学军 张刘平

(遂宁市中心医院胃肠外科, 四川 遂宁 629000)

**【摘要】** 目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)H19 和沉默信息调节因子 6(SIRT6)在人胃癌组织中的表达及其与临床病理的相关性。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月在本院接受手术治疗的 96 例胃癌患者作为研究对象,收集患者胃癌组织和癌旁正常组织(距离胃癌组织>5 cm)标本,比较人胃癌组织和癌旁正常组织中 lncRNA H19、SIRT6 表达情况,并分析 lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征的关系。结果 人胃癌组织中 lncRNA H19 mRNA 表达水平显著高于癌旁正常组织( $P<0.05$ );人胃癌组织中 SIRT6 mRNA 表达水平和 SIRT6 蛋白阳性表达率显著低于癌旁正常组织( $P<0.05$ );lncRNA H19 mRNA 表达水平与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈正相关( $P<0.05$ );SIRT6 mRNA 和 SIRT6 蛋白表达与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈负相关( $P<0.05$ )。结论 lncRNA H19 在人胃癌组织中上调表达,SIRT6 在人胃癌组织中下调表达,lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征存在一定的相关性。

**【关键词】** 长链非编码 RNA;H19;沉默信息调节因子 6;胃癌;临床病理特征

**【中图分类号】** R735.2;R446 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.013

## Expressions of lncRNA H19 and SIRT6 in human gastric cancer tissues and their correlation with clinicopathology

KOU Yao, JIA Yingdong, YANG Ningbo, YANG Xuejun, ZHANG Liuping

(Department of Gastrointestinal Surgery, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the expressions of long non-coding RNA (lncRNA) H19 and silent information regulator 6 (SIRT6) in human gastric cancer tissues and their correlation with clinicopathology. **Methods** 96 patients with gastric cancer were selected as the research subjects, and the specimens of gastric cancer tissues and adjacent normal tissues (>5 cm from the gastric cancer tissues) were collected. The expressions of lncRNA H19 and SIRT6 in human gastric cancer tissues and adjacent normal tissues were compared, and the relationship between the expressions of lncRNA H19 and SIRT6 and clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer was analyzed. **Results** The expression level of lncRNA H19 mRNA in human gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). The expression level of SIRT6 mRNA and positive expression rate of SIRT6 protein in human gastric cancer tissues were significantly lower than those in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). The expression level of lncRNA H19 mRNA was positively correlated with the degree of differentiation, depth of invasion, tumor TNM stage and lymph node metastasis in patients with gastric cancer ( $P<0.05$ ). The expressions of SIRT6 mRNA and SIRT6 protein in patients with gastric cancer were significantly negatively correlated with the differentiation degree, invasion depth, tumor TNM stage and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of lncRNA H19 is up-regulated in human gastric cancer tissues while the expression of SIRT6 is down-regulated. There is a certain correlation between the expressions of lncRNA H19 and SIRT6 and the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer.

**【Key words】** Long non-coding RNA; H19; Silent information regulator 6; Gastric cancer; Clinicopathological characteristics

基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2021MS258)

引用本文:寇耀,贾映东,杨宁波,等.lncRNA H19 和 SIRT6 在人胃癌组织中的表达及其与临床病理的相关性[J].西部医学,2023,35(7):1006-1010. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.013

胃癌是引起癌症相关死亡的第三大原因,也是全世界第四大恶性肿瘤,占癌症总发病率的 8% 和癌症相关死亡的 10%<sup>[1]</sup>。目前尽管已在胃癌治疗方面取得了不错的进展,但仍有接近一半被诊断为进展期胃癌的患者死于手术切除或远处转移后复发<sup>[2]</sup>。多数研究认为遗传因素在胃癌发生发展过程中起着重要作用<sup>[3]</sup>。因此,对胃癌发病机制、疾病进展机制以及预后评估的生物学指标和潜在的药物靶点进行研究,为临床个体化治疗及促进预后转归具有重要意义。长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 是组成人类基因转录的重要部分,已被证实可能与肿瘤发生发展有关<sup>[4]</sup>。报道<sup>[5]</sup>表明, lncRNA H19 在胃癌细胞中上调表达,可促进肿瘤细胞增殖、侵袭,并抑制肿瘤细胞凋亡。沉默信息调节因子 6 (Sirtuin6, SIRT6) 可通过乙酰化修饰多种基因表达,在肿瘤进展中发挥抑癌基因作用<sup>[6]</sup>。本研究重点分析了 lncRNA H19 和 SIRT6 在人胃癌组织中表达及其与临床病理的相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月在本院接受手术治疗的 96 例胃癌患者为研究对象。纳入标准:①术前均未行任何抗肿瘤治疗。②术后经病理学诊断为胃癌。③初次确诊。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者。②临床病理资料不完整者。患者中包括男 58 例,女 38 例;年龄 40~75 岁,平均(58.91±7.46)岁;肿瘤大小<5 cm 40 例,肿瘤大小≥5 cm 56 例;分化程度:G1~G2 39 例,G3~G4 57 例;浸润深度:T1~T2 54 例,T3~T4 42 例;肿瘤 TNM 分期:I~II 期 41 例,III~IV 期 55 例;有淋巴结转移 55 例,无淋巴结转移 41 例。术中留取胃癌组织和癌旁正常组织(距离胃癌组织>5 cm)标本,迅速置于液氮中,-80℃冰箱保存备用。本研究经医院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

1.2.1 lncRNA H19、SIRT6 mRNA 检测 采用 Trizol 试剂(由北京天根生化科技有限公司提供)提取人胃癌组织和癌旁正常组织中的总 RNA,使用紫外分光光度计(由上海美谱达仪器有限公司提供)检测样品纯度和浓度,合格的样品通过逆转录试剂盒(由大连宝生物工程有限公司提供)逆转录为 cDNA,并进行实时荧光定量-聚合酶链式反应(Real time-quantitative polymerase chain reaction, Real-PCR)扩增,扩增仪器为美国 Bio-Rad 公司提供的 CFX-96 Real-PCR 仪。lncRNA H19 上游引物:5'-GAACACCTTAGGCTGTG-3',下游引物:5'-ATGTTGTGGGTTCTGGG

AG-3'; SIRT6 上游引物:5'-CCGGAATTCGGCTAA TGTGGCAGTCCTCC-3',下游引物:5'-CGCGGATC CAGGTCCCGGGTCAGCTGG-3';  $\beta$ -actin (内参基因)上游引物:5'-GAGCTACGAGCTGCCTGAC-3',下游引物:5'-GGTAGTTTTCGTGGATGCCACA-3'。反应条件:95℃、2 min;95℃、30 s,60℃、1 min,72℃、30 s,30 个循环;72℃、10 min。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 lncRNA H19、SIRT6 mRNA 表达水平。

1.2.2 SIRT6 蛋白检测 采用 10% 的中性福尔马林固定术中留取的胃癌组织和癌旁正常组织标本,使用免疫组织化学染色法(SP 法)检测人胃癌组织和癌旁正常组织中的 SIRT6 蛋白表达,详细实验步骤参照 SP 试剂盒(由北京中杉金桥生物技术有限公司提供)说明书进行。兔抗人 SIRT6 多克隆抗体(由美国 Abcam 公司提供)稀释浓度为 1:100,分别以磷酸缓冲液和已知的阳性切片为阴性和阳性对照。结果判定:SIRT6 蛋白阳性主要定位于细胞质,显微镜下呈棕黄色。每张切片随机选取 5 个高倍视野( $\times 200$ ),观察阳性细胞数,染色强度:无着色记 0 分,淡黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分;阳性细胞所占百分比:<5% 记 0 分,5%~25% 记 1 分,26%~50% 记 2 分,51%~75% 记 3 分,>75% 记 4 分。取染色强度和阳性细胞所占百分比乘积,>3 分为 SIRT6 蛋白阳性, $\leq 3$  分为 SIRT6 蛋白阴性。

1.3 观察指标 对人胃癌组织和癌旁正常组织中 lncRNA H19、SIRT6 表达水平进行比较;对胃癌患者肿瘤组织中 lncRNA H19、SIRT6 表达水平与患者临床病理特征的关系进行分析。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 23.0 软件分析和处理数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间对比采用独立  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,组间对比采用  $\chi^2$  检验。lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性分析采用 spearman 相关检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 lncRNA H19 在人胃癌组织及癌旁正常组织中的表达 人胃癌组织中 lncRNA H19 mRNA 表达水平(4.78±0.63)显著高于癌旁正常组织(1.04±0.17) ( $t=56.157, P < 0.001$ )。

2.2 SIRT6 在人胃癌组织及癌旁正常组织中的表达 人胃癌组织中 SIRT6 mRNA 表达水平和 SIRT6 蛋白阳性表达率显著低于癌旁正常组织( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.3 lncRNA H19 表达与胃癌临床病理特征的关系 lncRNA H19 mRNA 表达与胃癌患者分化程度、浸

表 1 SIRT6 在人胃癌组织及癌旁正常组织中表达情况比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})]$ 

Table 1 Comparison of SIRT6 expression in human gastric cancer tissue and adjacent normal tissue

| 组别         | n  | SIRT6 mRNA | SIRT6 蛋白  |           |
|------------|----|------------|-----------|-----------|
|            |    |            | 阳性        | 阴性        |
| 胃癌组织       | 96 | 0.55±0.08  | 41(42.71) | 55(57.29) |
| 癌旁正常组织     | 96 | 0.92±0.14  | 73(76.04) | 23(23.96) |
| $t/\chi^2$ |    | 22.483     | 22.111    |           |
| P          |    | <0.001     | <0.001    |           |

润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),与患者性别、年龄以及肿瘤大小无关( $P > 0.05$ )。见表 2。

#### 2.4 SIRT6 表达与胃癌临床病理特征的关系

SIRT6 mRNA 和 SIRT6 蛋白表达与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),与患者性别、年龄以及肿瘤大小无关( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.5 lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性分析 lncRNA H19 mRNA 表达水平与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈正相关( $P < 0.05$ );SIRT6 mRNA 和 SIRT6 蛋白表达与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 lncRNA H19 表达与胃癌临床病理特征的关系 $(\bar{x} \pm s)$ 

Table 2 Relationship between lncRNA H19 expression and clinicopathological features of gastric cancer

| 临床特征      | n  | lncRNA H19 mRNA | t      | P      |
|-----------|----|-----------------|--------|--------|
| 性别        |    |                 | 0.631  | 0.529  |
| 男         | 58 | 4.75±0.57       |        |        |
| 女         | 38 | 4.83±0.66       |        |        |
| 年龄(岁)     |    |                 | 0.687  | 0.494  |
| <60       | 45 | 4.73±0.58       |        |        |
| ≥60       | 51 | 4.82±0.69       |        |        |
| 肿瘤大小(cm)  |    |                 | 0.931  | 0.354  |
| <5        | 40 | 4.71±0.64       |        |        |
| ≥5        | 56 | 4.83±0.61       |        |        |
| 分化程度      |    |                 | 10.846 | <0.001 |
| G1~G2     | 39 | 3.92±0.53       |        |        |
| G3~G4     | 57 | 5.37±0.71       |        |        |
| 浸润深度      |    |                 | 8.882  | <0.001 |
| T1~T2     | 54 | 4.27±0.56       |        |        |
| T3~T4     | 42 | 5.43±0.72       |        |        |
| 肿瘤 TNM 分期 |    |                 | 10.671 | <0.001 |
| I~II 期    | 41 | 3.93±0.55       |        |        |
| III~IV 期  | 55 | 5.41±0.75       |        |        |
| 淋巴结转移     |    |                 | 13.115 | <0.001 |
| 是         | 55 | 5.49±0.68       |        |        |
| 否         | 41 | 3.83±0.51       |        |        |

表 3 SIRT6 表达与胃癌临床病理特征的关系 $[(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})]$ 

Table 3 Relationship between SIRT6 expression and clinicopathological features of gastric cancer

| 临床特征      | n  | SIRT6 mRNA | t      | P      | SIRT6 蛋白  |           | $\chi^2$ | P     |
|-----------|----|------------|--------|--------|-----------|-----------|----------|-------|
|           |    |            |        |        | 阳性        | 阴性        |          |       |
| 性别        |    |            | 1.725  | 0.088  |           |           | 0.269    | 0.604 |
| 男         | 58 | 0.54±0.06  |        |        | 26(44.83) | 32(55.17) |          |       |
| 女         | 38 | 0.57±0.11  |        |        | 15(39.47) | 23(60.53) |          |       |
| 年龄(岁)     |    |            | 1.075  | 0.285  |           |           | 0.542    | 0.461 |
| <60       | 45 | 0.56±0.11  |        |        | 21(46.67) | 24(53.33) |          |       |
| ≥60       | 51 | 0.54±0.07  |        |        | 20(39.22) | 31(60.78) |          |       |
| 肿瘤大小(cm)  |    |            | 1.612  | 0.110  |           |           | 0.001    | 0.972 |
| <5        | 40 | 0.57±0.12  |        |        | 17(42.50) | 23(57.50) |          |       |
| ≥5        | 56 | 0.54±0.06  |        |        | 24(42.86) | 32(57.14) |          |       |
| 分化程度      |    |            | 10.708 | <0.001 |           |           | 5.040    | 0.025 |
| G1~G2     | 39 | 0.65±0.05  |        |        | 22(56.41) | 17(43.59) |          |       |
| G3~G4     | 57 | 0.48±0.09  |        |        | 19(33.33) | 38(66.67) |          |       |
| 浸润深度      |    |            | 8.691  | <0.001 |           |           | 8.326    | 0.004 |
| T1~T2     | 54 | 0.63±0.07  |        |        | 30(55.56) | 24(44.44) |          |       |
| T3~T4     | 42 | 0.45±0.13  |        |        | 11(26.19) | 31(73.81) |          |       |
| 肿瘤 TNM 分期 |    |            | 10.763 | <0.001 |           |           | 7.327    | 0.007 |
| I~II 期    | 41 | 0.67±0.12  |        |        | 24(58.54) | 17(41.46) |          |       |
| III~IV 期  | 55 | 0.46±0.07  |        |        | 17(30.91) | 38(69.09) |          |       |
| 淋巴结转移     |    |            | 14.772 | <0.001 |           |           | 9.760    | 0.002 |
| 是         | 55 | 0.44±0.10  |        |        | 16(29.09) | 39(70.91) |          |       |
| 否         | 41 | 0.70±0.06  |        |        | 25(60.98) | 16(39.02) |          |       |

表 4 lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of lncRNA H19, SIRT6 expression and clinicopathological characteristics of gastric cancer patients

| 相关因素            | 分化程度     |          | 浸润深度     |          | 肿瘤 TNM 分期 |          | 淋巴结转移    |          |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
|                 | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i>  | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| lncRNA H19 mRNA | 0.614    | <0.001   | 0.636    | <0.001   | 0.648     | <0.001   | 0.621    | <0.001   |
| SIRT6 mRNA      | -0.593   | <0.001   | -0.609   | <0.001   | -0.625    | <0.001   | -0.637   | <0.001   |
| SIRT6 蛋白        | -0.229   | 0.025    | -0.294   | 0.004    | -0.276    | 0.006    | -0.319   | 0.002    |

3 讨论

胃癌恶性程度高、生存率低、预后差,仍是我国第三大致命性恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。尽管近年来胃癌的诊断和治疗取得了显著的进展,但多数患者确诊时已处于中晚期,患者因缺乏有效的治疗手段致使其预后较差。因此,深入探究胃癌发病机制,对于尽早诊断和治疗该病以及改善患者预后至关重要。

lncRNA 是一类片段长度大于 200 nt 的、不编码蛋白质的 RNA,越来越多的数据表明,lncRNA 有可能成为癌症诊断和预后评估的潜在生物标志物<sup>[8-9]</sup>。lncRNA H19 基因位于人染色体 11p15.5 区,包括 5 个外显子和 4 个内含子,其加工成熟产物 H19 有 35 个开放阅读框,但无相应的蛋白质产物<sup>[10]</sup>。lncRNA H19 异常表达与肿瘤发生发展密切相关,并参与肿瘤增殖、侵袭、迁移以及上皮间充质转化过程<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,人胃癌组织中 lncRNA H19 mRNA 表达水平显著高于癌旁正常组织,提示 lncRNA H19 在人胃癌组织中呈高表达,可能参与了胃癌发生过程。与韩海明等<sup>[12]</sup>报道一致。本研究结果还显示,相比于分化程度 G1~G2、浸润深度 T1~T2、肿瘤 TNM 分期 I~II 期以及无淋巴结转移的人胃癌组织,分化程度 G3~G4、浸润深度 T3~T4、肿瘤 TNM 分期 III~IV 期以及有淋巴结转移的人胃癌组织中 lncRNA H19 mRNA 表达水平更高,且 lncRNA H19 mRNA 表达水平与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈正相关,提示 lncRNA H19 可能在胃癌发展过程中发挥重要作用。Sun 等<sup>[13]</sup>研究指出,lncRNA H19 基因敲除可通过 miR-519d-3p/LDHA 轴调节胃癌细胞的有氧糖酵解、细胞增殖和免疫逃逸。另外,lncRNA H19 基因敲除可通过 miR-152/TCF4 轴增强胃癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[14]</sup>。故 lncRNA H19 有望成为诊断和治疗胃癌的潜在靶点。

SIRT6 是 NAD<sup>+</sup> 依赖型第 III 类去乙酰化酶 sir-tuin 家族成员,具有去乙酰化酶和 ADP-核糖基转移酶催化活性,在 DNA 修复、基因表达和端粒维持等方面发挥着关键作用<sup>[15]</sup>。越来越多的证据<sup>[16-17]</sup>表明,SIRT6 参与了肿瘤的发生和发展。SIRT6 在非小细胞肺癌肿瘤组织和细胞系中低表达,且 SIRT6 在非小

细胞肺癌肿瘤组织中的表达较放疗前明显升高,SIRT6 过表达明显下调了非小细胞肺癌细胞放疗前后 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性,提示 SIRT6 可能是通过下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性,促进非小细胞肺癌放射敏感性,从而抑制肿瘤的发生发展<sup>[18]</sup>。Cai 等<sup>[19]</sup>研究认为,卵巢癌组织和细胞中 SIRT6 mRNA 和蛋白表达水平异常下调。另外,Chen 等<sup>[20]</sup>认为 SIRT6 表达与鼻咽癌细胞的转移能力呈负相关。以上研究均提示 SIRT6 可能是潜在的抑癌基因。本研究结果显示,人胃癌组织中 SIRT6 mRNA 表达水平和 SIRT6 蛋白阳性表达率均显著低于癌旁正常组织,表明 SIRT6 在胃癌中可能是作为抑癌基因发挥作用。与王颖等<sup>[21]</sup>报道的 SIRT6 在胃癌<sup>[22]</sup>组织中的蛋白阳性表达率低于正常胃黏膜组织具有一致性。本研究结果还显示,SIRT6 mRNA 和 SIRT6 蛋白表达与胃癌患者分化程度、浸润深度、肿瘤 TNM 分期以及淋巴结转移呈负相关,提示 SIRT6 可能具有抑制胃癌进展的能力。但本研究仍存在一定局限性,所收集的样本量偏少及病例选择可能存在偏倚,后续有必要扩大样本量,减少选择偏倚,进一步分析 lncRNA H19 和 SIRT6 在人胃癌组织中的表达及其与临床病理的相关性,以及开展体内和体外实验深入探究 lncRNA H19 和 SIRT6 在胃癌中的具体作用机制。

4 结论

lncRNA H19 在人胃癌组织中上调表达,SIRT6 在人胃癌组织中下调表达,lncRNA H19、SIRT6 表达与胃癌患者临床病理特征存在一定的相关性。lncRNA H19、SIRT6 有望作为临床探究胃癌治疗的潜在靶点,对胃癌病情评估和治疗具有重要意义。

【参考文献】

[1] GAO L, LI J, HE J, *et al.* CD90 affects the biological behavior and energy metabolism level of gastric cancer cells by targeting the PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(3): 191.  
[2] 郑雷振,刘现立. 不同辅助化疗方案联合手术治疗进展期胃癌的疗效比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(5): 26-29.  
[3] 任帅,李倩,朱梦怡,等. 遗传变异与幽门螺杆菌感染在胃癌发生中的交互作用[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(9): 1034-1041.

- [4] 朱敏, 郝雪艳, 杜伯雨. lncRNA H19 在肿瘤发病中的作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 883-887.
- [5] LI H, YU B, LI J, *et al.* Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2318-2329.
- [6] 李天宇, 汪鑫, 张森, 等. 去乙酰化酶 SIRT6 通过激活 PI3K-AKT 通路促进肾癌细胞增殖, 迁移[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1914-1919.
- [7] JIN G, LV J, YANG M, *et al.* Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1378-1386.
- [8] 周新童, 党胜春. 基于不同数据库来源数据的胃癌长链非编码 RNA 预后预测模型构建[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(10): 1187-1194.
- [9] FATTAHI S, KOSARI-MONFARED M, GOLPOUR M, *et al.* lncRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer: A novel approach to personalized medicine[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3189-3206.
- [10] 应伟, 王兴远, 江波, 等. 长链非编码 RNA H19 基因多态性与胃癌遗传易感性关系的研究[J]. 癌症进展, 2020, 18(14): 1427-1430.
- [11] GAN L, LV L, LIAO S. Long non-coding RNA H19 regulates cell growth and metastasis via the miR-22-3p/Snail1 axis in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2157-2168.
- [12] 韩海明, 金伟, 赵存新, 等. 老年胃癌患者胃癌组织中 lncRNA H19 和 SIRT6 表达及与预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 247-251.
- [13] SUN L, LI J, YAN W, *et al.* H19 promotes aerobic glycolysis, proliferation, and immune escape of gastric cancer cells through the microRNA-519d-3p/lactate dehydrogenase A axis[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2245-2259.
- [14] JIANG X, DING W, SHEN W, *et al.* H19/miR-152-3p/TCF4 axis increases chemosensitivity of gastric cancer cells through suppression of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(6): 3915-3925.
- [15] LIU G, CHEN H, LIU H, *et al.* Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1089-1137.
- [16] FIORENTINO F, CARAFA V, FAVALE G, *et al.* The Two-Faced Role of SIRT6 in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1156.
- [17] WU X, WANG S, ZHAO X, *et al.* Clinicopathological and prognostic value of SIRT6 in patients with solid tumors: a meta-analysis and TCGA data review[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 84.
- [18] XIONG L, TAN B, LEI X, *et al.* SIRT6 through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to enhance radiosensitivity of non-Small cell lung cancer and inhibit tumor progression[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(9): 1092-1102.
- [19] CAI M, HU Z, HAN L, *et al.* MicroRNA-572/hMOF/Sirt6 regulates the progression of ovarian cancer [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(19): 2509-2518.
- [20] CHEN F, MA X, LIU Y, *et al.* SIRT6 inhibits metastasis by suppressing SNAIL expression in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(1): 63-74.
- [21] 王颖, 杨伟, 肖菊香. SIRT6 和 survivin 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(4): 217-222.
- [22] 李永志, 张斌, 裴俊鹏, 等. 长链非编码 RNA MCF2L-AS1 促进胃癌的增殖、侵袭和迁移[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(3): 243-248.
- (收稿日期: 2022-04-13; 修回日期: 2023-04-12; 编辑: 刘灵敏)