

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.014

· 综述 ·

lincRNA-p21 与消化系统恶性肿瘤

lincRNA-p21 and malignant tumors of digestive system

殷宏振^{1a} 综述;晁旭^{1b},黄峰² 审阅(1. 陕西中医药大学 a. 第一临床医学院; b. 基础医学院 病理学教研室,陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院 肝病科,陕西 咸阳 712000)

[摘要] 基因间的长链非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA, lincRNA-p21)是lincRNAs中的一种,可通过发挥多种生物学功能影响肿瘤的增殖、转移、侵袭,并且对放、化疗的敏感度产生影响。lincRNA-p21在胃癌、肝癌、结直肠癌的进展中充当肿瘤抑制基因;也有研究发现lincRNA-p21在常氧条件下无抑癌作用,而在缺氧条件下能抑制缺氧肿瘤细胞增殖;其能够通过抑制β-连环蛋白信号转导的活性,从而降低肿瘤干细胞的体外活性。因此,lincRNA-p21有望成为一种新型肿瘤生物标志物,在肿瘤的早期诊断、治疗及预后评估等方面具有重要潜在价值。本文对lincRNA-p21在消化系统恶性肿瘤中作用的研究进展作一综述。

[关键词] lincRNAs;lincRNA-p21;消化系统;恶性肿瘤

[中图分类号] R735; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1270-05

随着当今食品卫生安全问题日益突出,世界范围内消化系统恶性肿瘤发病率有增不减。据不完全统计,2012年全球消化系统恶性肿瘤新发病例约为388.8万,死亡约为110.9万,而中国新发和死亡病例各占其中的34.52%和38.33%^[1]。2015年中国消化系统肿瘤为208.95万例,占我国全部新发恶性肿瘤病例的48.69%^[2];2018年,有1 810万新发癌症病例和960万癌症死亡病例,其中消化系统新发肿瘤达400万、死亡总数达298万^[3]。消化系统恶性肿瘤已成为威胁人类健康的重大疾病类型。

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lincRNA)是指长度超过200 nt的RNA,其不参与或很少参与蛋白质编码^[4]。近年来研究^[5]发现,lincRNA表达异常与肿瘤发生发展机制存在相关性,目前已发现多种lincRNA在恶性肿瘤的诊疗、影响化疗药物敏感性 & 评估患者预后中具有重要意义。基因间的长链非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA, lincRNA-p21)是新近发现的一种lincRNA,其在消化系统恶性肿瘤恶性进展中也扮演着重要角色。本综述就近期对lincRNA-p21在消化系统恶性肿瘤中作用进行的研究工作做一总结梳理,着重阐述lincRNA-p21在消化系统恶性肿瘤诊疗、影响化疗药物耐药性及评估预后应用上的研究进展。

1 lincRNA-p21 概述

lincRNA不具备编码蛋白质的功能,早先此类RNA被科学人员误认为只有逆转录功能,而不参与具体其他功能,人们将其称为“噪音”;但是随着基因

芯片及高通量测序技术的快速发展,大量lincRNA陆续被报道,并且逐渐发现lincRNA能够通过调节激酶,诱变蛋白质的功能以实现表观遗传学的基因调控^[5]。另外,lincRNA可以发挥调节相邻基因表达的作用,尤其是表现在调控下游基因或被上游基因调控,从而充当癌基因或抑癌基因。通过对不同类型恶性肿瘤中的大量研究发现,lincRNA表达或多或少都存在失调的现象,这表明lincRNA在恶性肿瘤中可能发挥癌基因或抑癌基因的作用,并且lincRNA可能是癌症诊断、治疗和预后的潜在生物标志物。

lincRNA-p21是近年研究较多的lincRNA之一,其最早在小鼠成纤维细胞中被发现。位于细胞周期调节基因p21(Cdkn1A)上游约15 kb处,包括2个外显子,长度约3 kb,是细胞增殖、凋亡和DNA损伤应答的调节因子。lincRNA-p21是p53基因下游的转录本,主要在p53通路中起转录抑制因子的作用^[6]。另有研究^[7]发现,lincRNA-p21在参与肿瘤机制进展中

[基金项目] 陕西中医药大学学科创新团队建设项目资助(No. 2019-YS05);陕西省中医药管理局基金资助项目(No.13/DC016);陕西省科学技术研究发展计划资助项目(No.2014JM4175)。Project supported by the Discipline Innovation Team Construction Project of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine (No. 2019-YS05), the Foundation of Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No. 13/DC016), and the Science and Technology Research and Development Program of Shaanxi Province (No. 2014JM4175)

[作者简介] 殷宏振(1994-),男,硕士,主要从事消化系统肿瘤发生发展的机制及中医药治疗研究,E-mail:1316078557@qq.com

[通信作者] 黄峰(HuangFeng, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事消化系统肿瘤中医药治疗研究,E-mail:hf9939@163.com

具有多种生物学功能,如调节蛋白质结合物的基因表达染色质定位;调控 HIF-1 α 通路进而对肿瘤瓦伯格效应进行调节^[8];诱导生长抑制基因 1b(inhibitor of growth 1b, ING1b)和 p53 通路汇合点在特定应激条件下诱导细胞凋亡,ING1b 是一种 II 型肿瘤抑制因子,在许多癌症中表达下调,其活性与 p53 相关^[9]。lincRNA-p21 与多种恶性肿瘤的进展密切相关,但目前对 lincRNA-p21 的研究尚处于初级阶段,尤其在消化系统肿瘤方面,只有其小部分功能被揭示,而对于 lincRNA-p21 参与肿瘤多种生物学功能的具体分子机制尚不完全清楚,需要进一步深入研究。

2 lincRNA-p21 与消化系统恶性肿瘤

2.1 lincRNA-p21 与胃癌(gastric cancer, GC)

GC 发病率是我国消化系统恶性肿瘤中最高的一种^[10]。关于 GC 发病因素尚未有统一结论,目前认为家族史、饮食不当、酗酒、胃溃疡等皆与 GC 发生有关^[11]。患者早期症状不严重或不典型,很难引起患者重视,并且临床筛选早期 GC 依靠胃镜检查,缺乏快速、有效、经济的诊断方式,而多数患者普遍缺乏体检意识,不愿意主动进行胃镜体检筛查,因此随着生物信息技术的发展及精准医疗的不断深入推进,找寻 GC 早期诊断生物标志物显得尤为重要。

lincRNA-p21 的表达水平在 GC 组织和细胞中下调,lincRNA-p21 的异位表达抑制了癌细胞生长和迁移,表明 lincRNA-p21 在 GC 的发展中充当肿瘤抑制基因。CHEN 等^[12]发现,lincRNA-p21 在 GC 组织中显著降低($P<0.01$),与正常组织相比,lincRNA-p21 的低水平与更高的侵袭深度等级($P=0.024$)、远端转移($P=0.009$)和晚期 TNM 分期($P=0.011$)显著相关;敲低 lincRNA-p21 可以促进 GC 细胞的恶性行为并诱导 EMT,并可以通过提高 mRNA 水平和增加其核移位而不是典型的 Hippo 途径来提高 Yes 相关蛋白(Yes associated protein, YAP)(Hippo 信号传导的核心效应物)的表达。另外,CHEN 等^[13]发现,X 射线增加了 HCG-27 和 SGC7901 细胞中 lincRNA-p21 的表达水平,并且 lincRNA-p21 的升高增加了 GC 细胞的放射治疗敏感性,进一步实验证明过表达 lincRNA-p21 通过调节 β -catenin 信号通路抑制 GC 细胞增殖并增加其放射敏感性。以上研究表明 lincRNA-p21 可以作为 GC 预后评估的潜在生物标志物和 GC 放射治疗的重要靶点。

2.2 lincRNA-p21 与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

中国是世界上 HCC 发病人数最多的国家,在世界范围内每年约有 78 万 HCC 新发病例,而约有 55%

来自中国^[14]。HCC 的恶性程度高、病情进展快,虽然目前有手术切除疗法、射频物理疗法、药物化疗等治疗方式,但其效果不佳,复发率及转移率高,生存时间依然很短。HCC 生存率低下,早期阶段 HCC 存活率约 60%,一项中国研究表明 HCC 患者 5 年存活率约 33%^[15]。目前早期预防早期诊断,一旦确诊,尽早采取手术、射频消融术/介入术是目前较好的延缓病情进展的方式。

诸多研究表明 lincRNA-p21 在 HCC 中呈低表达,其低表达与疾病进展和预后不良相关,提示其可作为预测 HCC 预后的指标。进一步研究发现,lincRNA-p21 过表达能够抑制肿瘤组织和细胞的转移侵袭,但对于其具体作用机制尚未统一。DING 等^[16]发现,lincRNA-p21 通过调节 miR-9 介导的 E-钙黏蛋白级联信号通路抑制 HCC 细胞的迁移和侵袭;而 JIA 等^[17]发现,lincRNA-p21 过表达通过介导 Notch 信号诱导 EMT 的通路以抑制肿瘤转移和侵袭;YANG 团队^[18]发现,lincRNA-p21 能够通过诱导内质网应激以实现干预 HCC 细胞凋亡、增殖及在体内生长进而发挥抑制 HCC 恶性进展的作用。由此看出,lincRNA-p21 发挥抑癌作用是明确的,并且其实现的方式具有多途径、多通路、多效应的特点。另外,肝纤维化是 HCC 的癌前病变期,寻找控制 HCC 癌前病变向恶性肿瘤转化的作用靶点,在肿瘤早期筛查中同样意义重大。异常激活的 Wnt/ β -连环蛋白途径可加速肝纤维化的发展,YU 等^[19]实验证实了 lincRNA-p21 通过海绵 miR-17-5p 抑制活化的肝星状细胞中的 Wnt/ β -连环蛋白途径,因此 lincRNA-p21 是阻滞肝纤维化向肝癌转化的重要靶点。同时研究^[18]发现,lincRNA-p21 在体内抑制 HCC 细胞株 HepG2 细胞生长,并通过肿瘤异种移植实验证实其能在体内促使索拉非尼诱导 HepG2 细胞的生长抑制,由此可见 lincRNA-p21 是人类肝细胞癌的潜在预后评估因子和重要的治疗靶标。

2.3 lincRNA-p21 与食管癌(esophageal cancer, EC)

EC 属于消化系统常见肿瘤之一,据不完全统计,2015 年我国每年约有 47.7 万新发病例,约 37.5 万人死于 EC,恶性程度高、生存周期短^[20-21]。其中食管鳞癌(ESCC)侵袭能力强,常伴有淋巴转移,病死率最高^[22]。EC 早期症状不典型,与多数肿瘤一样,EC 缺乏简单易操作的早期诊断方式,因此一旦确诊往往病至后期,错失肿瘤治疗最佳时期。寻找无创性、操作方便、准确率高的早期 EC 确诊方式是临床及科研工作面临的重大问题。

lincRNA-p21 在 HCC、GC 中起肿瘤抑制作用,其机制学说也比较丰富,而在 EC 中的研究相对较少。

张颖等^[23]检测 lincRNA-p21 在 EC 细胞株 EC109、EC9706 与永生化食管上皮细胞株 Het-1A 中的表达情况, 结果发现 EC109 和 EC9706 中 lincRNA-p21 水平分别占 Het-1A 株中 lincRNA-p21 表达量的 18% 和 32% ($P < 0.05$)。采用 EdU 染色法观察 lincRNA-p21 对 EC 细胞增殖的影响, 发现 lincRNA-p21 过表达后, 细胞增值率明显下降。对于其细胞增殖周期进一步分析发现 lincRNA-p21 过表达组其 G1 期细胞增加, S 期与 G2 期细胞减少 ($P < 0.05$), 增殖指数 (40.4%) 低于阴性对照 (48.2%) ($P < 0.05$)。以上研究表明, lincRNA-p21 在 EC 中扮演抑癌基因角色。进一步实验证实, lincRNA-p21 通过上调 p21 表达, 进而减弱 cyclinD 蛋白表达, 从而诱导 EC 细胞 G1/S 期阻滞, 实现控制 EC 恶性进展。p21 是一种细胞周期蛋白激酶的抑制剂, 能够广泛发挥激酶抑制活性的作用, 其具有抑制 CDK, 促进 DNA 的损伤修复进而抑制肿瘤的进展的作用。lincRNA-p21 招募核糖核蛋白 K 到 p21 的启动子区, 促进 p53 与 p21 启动子结合以启动 p21 转录。张颖的实验结果与 DIMITROVA 等^[24]发现 lincRNA-p21 能够激活 CIS 中的 p21 以促进 Polycomb 靶基因表达并调控 G1/S 中间点进而抑制肿瘤进展的结论不谋而合。

2.4 lincRNA-p21 与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)

CRC 包括结肠癌和直肠癌, 是指大肠黏膜上皮和腺体发生的恶性肿瘤。2015 年中国肿瘤统计数据表明, 我国 CRC 新发病人约 37.6 万, 死亡病例约 19.1 万^[25]。其发病主要特征与 GC 不同, 其发病人群主要集中在城市地区, 而 GC 主要集中于农村地区。目前其主要治疗以外科手术治疗为主, 放疗、化疗及靶向治疗为辅^[26]。

lincRNA-p21 的表达水平在结直肠组织和细胞中显著降低, 提示 lincRNA-p21 可能是一种潜在的肿瘤抑制因子^[27]。lincRNA-p21 表达与 CRC 病情程度具有密切相关性, 提示其可作为 CRC 的病情判定指标。JunB 和 CTNNB1 是 lincRNA-p21 的两个已知靶点, 编码两个重要的转录激活子 JunB 和 β -连环蛋白, 这两个转录激活子被证明可以调节 CRC 的进展^[28]。JunB 是一个重要的转录激活物, 已被证明能促进细胞周期进程和肿瘤转化。Wnt/ β -连环蛋白信号通路是一个在 CRC、GC、胰腺癌等其他消化系统肿瘤进展过程中的一条重要通路^[28]。放疗被认为是减少局部晚期直肠癌局部复发的标准术前治疗方法, 然而相当多的直肠癌对放射疗法具有抵抗性。 β -连环蛋白在信使 RNA 和蛋白表达水平上均表现为高表达, 从而会削弱 CRC 放射治疗的效果。WANG 等^[29]研究

发现, lincRNA-p21 能够抑制 Wnt/ β -连环蛋白通路和促凋亡基因 Noxa 表达的升高, 进而改变 CRC 放疗中的辐射抗性, 从而提高放射治疗的敏感性。

肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 是有效的癌症治疗的关键细胞靶标, 因为它们在癌症进展和放射抗性中起关键作用。研究^[30]发现, lincRNA-p21 是从原发性 CRC 组织和细胞系中纯化的 CSC 干样性态的有效抑制因子, 其机制是通过 lincRNA-p21 抑制了 β -连环蛋白信号转导的活性, 从而降低了 CSC 的体外活性、自我更新和糖酵解。除此之外, 中药银杏叶中提取物 EGb761 对 CRC 细胞的抗转移作用已十分明确, 或许是 CRC 有希望的治疗方案。而 EGb761 诱导 lincRNA-p21 上调, 并通过与 EZH2 结合能够抑制 CRC 转移^[31-32]。由此可见, 在中西医结合的趋势下研究 lincRNA-p21 将为中药与 CRC 治疗中的精准治疗提供思路, 意义深远。

3 问题与展望

综上, lincRNA 扮演抑癌基因角色。但部分学者认为常氧和乏氧环境中 lincRNA-p21 发挥的功能和作用机制并不相同。有研究发现^[33], 敲低 lincRNA-p21 在常氧条件下不改变肿瘤细胞增殖, 而在乏氧条件下能抑制乏氧肿瘤细胞增殖。但也有报道提到过表达 lincRNA-p21 抑制了淋巴瘤细胞的生长, 提示 lincRNA-p21 在常氧条件下也表现为抑癌基因的作用^[34]。另外, 杨帆等^[35]发现, 乏氧条件下 lincRNA-p21 能够调节 HIF-1 α , 两者之间形成一种正反馈调节机制, 进而对瓦伯格效应进行调控, 明确证实在低氧条件下 lincRNA-p21 能够促进肿瘤形成; 同时, 研究者认为低氧环境的改变也可能使得该正反馈环信号通路被抑制甚至完全停止, 那么实验结果是否与氧浓度有关系值得进一步探讨。另外肿瘤细胞内是否存在其他负反馈信号调节拮抗 HIF-1 α /lincRNA-p21 通路也是一个重要问题, 因此应着重探索 lincRNA-p21 在有氧或缺氧状态下在肿瘤中的生物学功能, 并进一步深入探索其具体作用机制。因为无论哪种生物学功能都表明, lincRNA-p21 是精准医疗时代下治疗肿瘤的潜在生物靶标。

总体而言, lincRNA-p21 在细胞周期、代谢、重编程等方面发挥重要生物学功能, lincRNA-p21 的失调参与了各种人类疾病的发展和进展, 尤其是在癌症进展具有重要作用更引人注目。肿瘤治疗困难, 有效的早期诊断对癌症的治疗和预后至关重要, 肿瘤化疗耐药也是影响治疗的关键性因素。癌症的早期诊断、治疗生物标志物及探索耐药靶点是临床研究的重点。随着高通量测序技术的迅速发展技术,

qPCR 技术的运用使得数量庞大的 lincRNA 作用机制逐步被揭开, 而 lincRNA-p21 作为其中典型代表, 其作为一种生物标志物在肿瘤早期诊断、治疗、预后评估及化疗耐药中的潜在价值, 为科研工作者在攻克肿瘤研究上提供了新思路。lincRNA-p21 在生物医学领域尤其肿瘤防治领域具有重要潜在价值, 值得进一步深入挖掘。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [4] SHI X F, SUN M, WU Y, et al. Post-transcriptional regulation of long noncoding RNAs in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 503-513. DOI:10.1007/s13277-015-3106-y.
- [5] 覃中毅, 雷增杰, 王斌, 等. 长链非编码 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(5): 494-497. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.05.002.
- [6] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSER D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142(3): 409-419. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.040.
- [7] YOON J H, ABDELMOHSEN K, SRIKANTAN S, et al. lincRNA-p21 suppresses target mRNA translation[J]. *Mol Cell*, 2012, 47(4): 648-655. DOI:10.1016/j.molcel.2012.06.027.
- [8] YANG F, ZHANG H F, MEI Y D, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1): 88-100. DOI:10.1016/j.molcel.2013.11.004.
- [9] TRAN U M, RAJARAJACHOLAN U, SOH J, et al. lincRNA-p21 Acts as a mediator of ING1b-induced apoptosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1668[2019-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385912/>. DOI:10.1038/cddis.2015.15.
- [10] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(3): 145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.03.246.
- [11] 白慧霞. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(7): 192. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2019.07.168.
- [12] CHEN Y, WEI G Q, XIA H W, et al. Down regulation of lincRNA-p21 contributes to gastric cancer development through Hippo-independent activation of YAP[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63813-63824. DOI:10.18632/oncotarget.19130.
- [13] CHEN L J, YUAN D F, YANG Y C, et al. lincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for gastric cancer by targeting the β -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6178-6187. DOI:10.1002/jcb.27905.
- [14] 王子航, 李春实, 康劲松, 等. 干扰 PAK4 表达对肝细胞癌迁移侵袭的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(9): 1183-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.09.007.
- [15] HU X H, YANG X M, HE Q Z, et al. Glyoxalase 1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and is essential for HCC cell proliferation[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(2): 257-263. DOI: 10.1007/s10529-013-1372-6.
- [16] DING G Q, PENG Z, SHANG J, et al. lincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through miR-9/E-cadherin cascade signaling pathway molecular mechanism[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 3241-3247[2019-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501625/>. DOI:10.2147/OTT.S134910.
- [17] JIA M, JIANG L, WANG Y D, et al. lincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through Notch signaling-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(11): 1137-1144. DOI:10.1111/hepr.12659.
- [18] YANG N, FU Y, ZHANG H B, et al. lincRNA-p21 activates endoplasmic reticulum stress and inhibits hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 28151-28163. DOI: 10.18632/oncotarget.4661.
- [19] YU F J, GUO Y, CHEN B C, et al. lincRNA-p21 inhibits the wnt/ β -catenin pathway in activated hepatic stellate cells via sponging MicroRNA-17-5p[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 1970-1980. DOI:10.1159/000472410.
- [20] 唐安球, 周华富. 食管癌治疗现状及进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(1): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.01.014.
- [21] 郭二亮, 张金峰, 杨英男, 等. 食管癌肿瘤标志物的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(11): 1783-1786. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.11.034.
- [22] 杜娟, 郭麟, 陈柏林, 等. 食管癌的主要发病因素及其机制[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(7): 40-44.
- [23] 张颖, 马月, 郑雨虹, 等. lincRNA-p21 抑制食管癌细胞增殖的机制[J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(6): 479-484. DOI:10.13213/j.cnki.jeom.2018.17712.
- [24] DIMITROVA N, ZAMUDIO J R, JONG R M, et al. lincRNA-p21 activates p21 in Cis to promote Polycomb target gene expression and to enforce the G1/S checkpoint[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(5): 777-790. DOI:10.1016/j.molcel.2014.04.025.
- [25] 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*. 2018, 12(03): 145-159.
- [26] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271-289. DOI:10.3322/caac.21349.
- [27] CHEN S Y, LIANG H R, YANG H, et al. LincRNA-p21: function and mechanism in cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(5): 98. DOI: 10.1007/s12032-017-0959-5.
- [28] WHITE B D, CHIEN A J, DAWSON D W. Dysregulation of Wnt/ β -catenin signaling in gastrointestinal cancers[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 219-232. DOI:10.1053/j.gastro.2011.12.001.
- [29] WANG G Y, LI Z W, ZHAO Q, et al. lincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1839-1845. DOI:10.3892/or.2014.3047.
- [30] WANG J, LEI Z J, GUO Y, et al. MiRNA-regulated delivery of lincRNA-p21 suppresses β -catenin signaling and tumorigenicity of colorectal cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37852-

37870. DOI:10.18632/oncotarget.5635.
- [31] LIU T T, ZHANG J Z, CHAI Z Q, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761-induced upregulation of lincRNA-p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (53): 91614-91627. DOI:10.18632/oncotarget.21345.
- [32] CHANG L Q, LIU T T, CHAI Z Q, et al. lincRNA-p21 mediates the anti-cancer effect of Ginkgo biloba extract EGb 761 by stabilizing E-cadherin protein in colon cancer[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9488-9496[2019-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322715/>. DOI:10.12659/MSM.911924.
- [33] 沈月明. 长链基因间非编码RNA-p21对乏氧肿瘤细胞放射敏感性的影响和机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [34] PENG W, WU J Z, FENG J F. lincRNA-p21 predicts favorable clinical outcome and impairs tumorigenesis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(1): 1-8. DOI:10.1007/s10238-015-0396-8.
- [35] 杨帆. 非编码RNA在肿瘤代谢和细胞凋亡中的分子机制研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2013.
- [收稿日期] 2019-05-08 [修回日期] 2019-10-23
[本文编辑] 黄静怡