

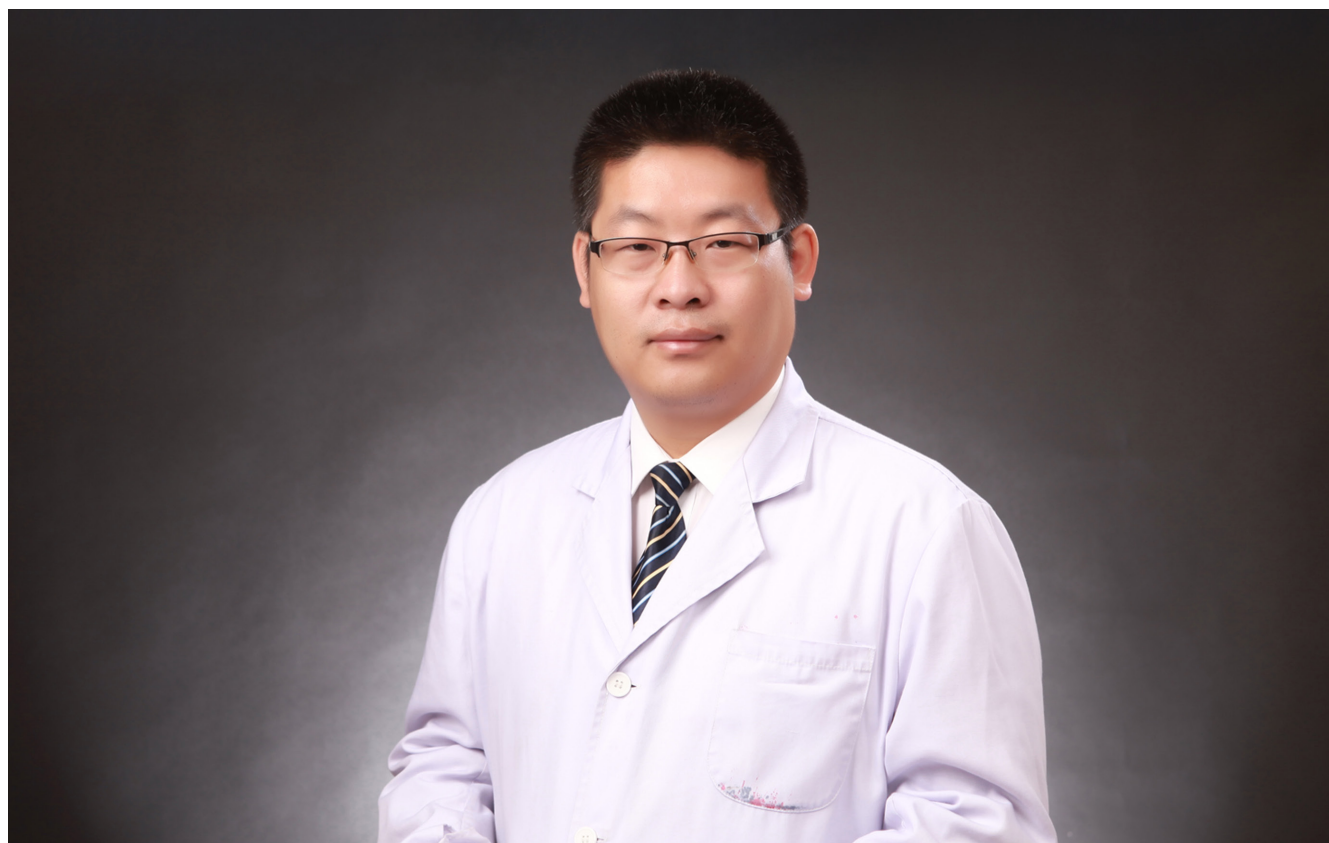
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 8 日 第 29 卷 第 5 期 (Volume 29 Number 5)



5 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 217 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展
杨振, 王腾, 胡良皞

基础研究

- 223 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探
胡红锋, 詹雅珍, 丁金国, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华

临床研究

- 231 配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究
周晴接, 陈玲淑, 潘杰
- 236 原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义
石光英, 孙昱, 梁星辰, 谢敬东

文献综述

- 242 EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展
冷雪媛, 范恒
- 248 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展
靳琦文, 王晓娣

临床实践

- 256 个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果
陶杭玲, 沈红燕, 汪丹

病例报告

- 265 十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略
邢国强, 运涛

消 息

- 222 《世界华人消化杂志》正文要求
230 《世界华人消化杂志》参考文献要求
235 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
264 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任, 开展了无痕手术治疗小儿及新生儿常见病及消化系统疾病(如: 小儿斜疝、新生儿肠闭锁)。中华医学会小儿外科分会小儿内镜学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员。获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-03-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 5 March 8, 2021

EDITORIAL

- 217 Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis
Yang Z, Wang T, Hu LH

BASIC RESEARCH

- 223 Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis
Hu HF, Zhan YZ, Ding JN, Guo LY, Jin WF, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

- 231 Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses
Zhou QJ, Chen LS, Pan J
- 236 Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus
Shi GY, Sun Y, Liang XC, Xie JD

REVIEW

- 242 Progress in research of EZH2 in digestive system tumors
Leng XY, Fan H
- 248 Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease
Jin QW, Wang XD

CLINICAL PRACTICE

- 256 Psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery
Tao HL, Shen HY, Wang D

CASE REPORT

- 265 A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy
Xing GQ, Yun T

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 5 March 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qing-Bo Cui, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjgnet@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展

冷雪媛, 范恒

冷雪媛, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科
湖北省武汉市 430022

冷雪媛, 硕士研究生在读, 主要研究中西医结合消化系统疾病方向.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81904009; No.81774093.

作者贡献分布: 冷雪媛与范恒对此文所作贡献均等; 此课题由范恒指导设计; 本文思路由范恒指导; 查阅文献和论文写作由冷雪媛完成.

通讯作者: 范恒, 主任医师, 教授, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-12-03

修回日期: 2020-12-22

接受日期: 2021-01-18

在线出版日期: 2021-03-08

Progress in research of EZH2 in digestive system tumors

Xue-Yuan Leng, Heng Fan

Xue-Yuan Leng, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81904009; No.81774093.

Corresponding author: Heng Fan, Chief Physician, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-12-03

Revised: 2020-12-22

Accepted: 2021-01-18

Published online: 2021-03-08

Abstract

EZH2 is a key member of the PcG protein family and

a subunit of catalytic activity in the PRC2 complex. It has histone methylation transferase activity and plays an important role in epigenetic modification. A large number of studies have shown that it is closely related to the occurrence, development, and prognosis of various digestive system tumors and is highly expressed in tumor tissues, such as gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and gallbladder cancer. In this paper, we review the biological characteristics of EZH2, its role in digestive system tumors, and the prospect of targeted therapy for EZH2.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PcG; PRC2; EZH2; Hstone methyltransferases; Tumor of digestive system

Citation: Leng XY, Fan H. Progress in research of EZH2 in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 242-247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/242.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.242>

摘要

果蝇Zeste基因增强子人类同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)是多梳蛋白家族(polycomb group, PcG)中关键成员之一,也是多梳抑制性复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)复合物中具有催化活性的亚单位,具有组蛋白甲基化转移酶活性,在表观遗传修饰过程中扮演重要角色.大量研究表明,它与多种消化系统肿瘤的发生发展、转归预后密切相关,在肿瘤组织中呈高表达,例如食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、胆囊癌等.本文总结了EZH2的生物学特性及其在消化系统肿瘤中的研究进展,并对EZH2的靶向治疗方面提出了展望.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PcG; PRC2; EZH2; 组蛋白甲基化转移酶; 消化系统肿瘤

核心提要: 果蝇*Zeste*基因增强子人类同源物2(enhancer of *Zeste* homolog 2, EZH2)与恶性肿瘤的发生、转移、免疫、代谢、耐药等密切相关, 影响肿瘤的发生发展和转归预后, 它已逐渐成为表观遗传修饰方面的研究热点, 并且有望成为治疗各类消化系统恶性肿瘤的新型潜在靶点。

文献来源: 冷雪媛, 范恒. EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 242-247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/242.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i5.242>

0 引言

多梳家族(polycomb group, PcG)蛋白复合体成员果蝇*Zeste*基因增强子人类同源物2(enhancer of *Zeste* homolog 2, EZH2)是多梳抑制性复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的核心催化亚基。EZH2具有组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)活性,能诱导组蛋白H3第27位点赖氨酸(histone H3 on lys27, H3K27)甲基化,从而起到沉默靶基因转录表达的作用,在机体内发挥着重要生理作用^[1]。大量研究强调了这种进化保守蛋白作为人类分化的主要调控因子的作用,它参与了同源基因的抑制、X染色体的失活、细胞生长周期的调控、胚胎干细胞的多能性等多种细胞水平活动,同时也与包括免疫相关性疾病、恶性肿瘤性病变在内的多种临床病症的发生发展密切相关。

1 PcG蛋白复合体和EZH2的生物学特性

1.1 PcG蛋白复合体 PcG蛋白复合体是人体生长发育过程中调控细胞分化、增殖及维持稳态的重要物质。它在物种进化中非常保守,在多种生物的胚胎发育中起关键作用。PcG蛋白和三胸家族(trithorax group, TrxG)蛋白借助分节基因作用于同源基因或同源异型基因,两者作用相反,前者抑制靶基因活化,后者促使靶基因活化,从而共同维护胞内转录稳态。PcG蛋白以复合物的形态发挥抑制基因转录的作用,由其构成的多梳抑制性复合物具有多样性,在生物不同发育阶段以不同形式存在^[2],包括多梳抑制性复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)、PRC2、多梳抑制性复合物3(polycomb repressive complex 3, PRC3)和多梳抑制性复合物4(polycomb repressive complex 4, PRC4),在人体内主要分为PRC1和PRC2两大类,目前认为PRC3和PRC4是PRC2的异构体。其中PRC2是促使PcG蛋白沉

默基因的初始复合物,以基因启动子为靶目标,催化组蛋白甲基化,致使染色质结构混乱,进而沉默基因表达^[1]。PRC2由EZH2、胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development, EED)、基因抑制子(suppressor of *Zeste* 12, *Zeste* SUZ12)、视网膜母细胞瘤结合蛋白46/48(retinoblastoma binding proteins 46/48, RbAp46/48)和人植物同源结构域指蛋白1(plant homeodomain finger protein 1, PHF1)组成,其中前三者为其核心组分^[3]。EZH2作为有催化活性的亚基,充分参与H3K27甲基化进程^[4]; EED与SUZ12共同维护PRC2稳态; RbAp46/48、PHF1对PRC2酶的活性和靶基因识别均有作用^[5]。表观基因沉默的建立和维持是细胞功能的基础,参与遗传抑制基因活性的基本表观遗传系统是PcG蛋白和DNA甲基化系统, EZH2在PRC2和PRC3中与DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)相互作用,并与体内DNMT活性相关^[6]。

1.2 EZH2生物学特性

1.2.1 EZH2的发现与命名: EZH2又名ENX-1、KMT6,于1996年在酵母双杂交实验中最先被发现^[7],当时研究人员将其命名为ENX-1。Abel等^[8]在研究乳腺癌易感基因1(*breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1*)基因位点的附近基因时发现EZH2定位于17q21。随后Chen等^[9]在研究21-三体综合症时认为该基因位于染色体21q22.22位点。但在2000年Cardoso等^[10]的研究表明其位于7q35位点,并证明染色体21q22.22位点序列为假基因。Xiao等^[11]在2003年的实验研究也进一步证实了EZH2位于染色体7q35上。

1.2.2 EZH2的分布: Chen等^[9]运用诺瑟杂交技术分析EZH2的分布情况,表明它在人体各阶段各种组织内均存在,但在成年人的心、肾和脑中表达水平显著下降。近年各类报道均指出EZH2的异常过表达常出现于一些恶性疾病中,如肺癌、大肠癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等。

1.2.3 EZH2的结构: EZH2基因组结构内有20个外显子,长度为41-323bp;有19个内含子,长度为0.15-17.7kb。无论是内含子还是外显子,均遵从GT-AG规则。EZH2有异构体a和异构体b的两个剪接体结构,前者mRNA链长2695.0bp,后者mRNA链长2563.0bp。EZH2蛋白共由746个氨基酸残基组成,内部共有4个保守区域,即N端的区域I、区域II、半胱氨酸富集区及C端的SET区域^[1,11]。N端的三个结构域与果蝇*Zeste*基因具有同源性,而C端的SET结构域进化呈高度保守。后者对EZH2的催化活性具有重大意义, EZH2抑制转录作用的发挥有赖于SET结构域的完整性^[10,12,13]。

2 EZH2与消化系统肿瘤的关系

大量研究指出EZH2的表达水平与多种类型恶性肿瘤的发生发展具有相关性, 具体表现在与其他生理组织比较, 恶性肿瘤病理组织中EZH2的表达异常活跃. EZH2与肿瘤的发生、转移、免疫、代谢、耐药等相关^[14], 影响肿瘤的组织学分化程度、临床分期、病理大小、转移发展和疾病转归等.

2.1 EZH2与食管癌 EZH2与食管癌的发生、发展、浸润、转移及预后密切相关, 有望成为各类型食管癌的早期诊断及预后评估的重要分子指标和抗肿瘤治疗的潜在作用靶点. 彭燕等^[15]通过解剖食管癌组织标本检测EZH2蛋白的表达情况, 免疫印迹分析表明食管鳞癌组织中EZH2蛋白的表达量明显高于癌旁组织, 而癌旁组织中EZH2蛋白表达水平同样高于正常黏膜组织; 在发生浸润或转移的食管鳞癌组织中, EZH2蛋白表达明显上调, 与未发生浸润或转移的癌组织相比, 差异具有显著性. 另一研究^[16]通过细胞增殖实验和克隆形成实验, 分析改变EZH2表达后4种食管癌细胞增殖能力的变化, 结果显示降低食管癌细胞EZH2表达可显著抑制细胞的增殖和克隆形成能力; 而过表达EZH2能诱导食管癌细胞的增殖和克隆形成率, 这表明EZH2基因能促进食管癌细胞的增殖和克隆形成. 刘飞等^[17]通过转染EZH2过表达或敲低EZH2来探讨EZH2和组蛋白H3K27对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)细胞迁移和侵袭能力的影响, 发现过表达EZH2后ESCC细胞株的穿膜数目明显增多, 迁移距离也明显增大; 而敲低EZH2后细胞株的穿膜数目和迁移距离明显减少, 证实EZH2通过增加靶基因启动子上组蛋白H3K27的三甲基化从而增强ESCC的迁移和侵袭能力. EZH2与食管癌的研究目前多处于表型检测方面, 而对其促癌的内在调控机制的研究较少, 下一步可深入机制探讨.

2.2 EZH2与胃癌 胃癌的发生发展是多因素、多阶段及多基因变异的综合性病变结果, 其致病机制主要是端粒酶激活、抑癌基因失活和癌基因激活^[18]. Zhou等^[19]采用病例-对照研究的方法对311例胃癌和425例中国汉族人群进行了EZH2基因分型分析, 探讨EZH2基因变异与胃癌遗传易感性的关系, 发现EZH2基因的5个单核苷酸多态性(SNP; rs12670401、rs6464926、rs2072407、rs734005、rs734004)与胃癌发病风险显著相关, 证实EZH2基因变异与胃癌风险显著相关, 该研究首次为研究EZH2基因变异在中国汉族胃癌发生中的易感性因素提供了新的视角. 目前临床上对消化系统肿瘤提倡早发现早治疗, 在胃癌的早期阶段, 当侵犯局限于黏膜或黏膜下层时, 特别建议行内镜下切除肿瘤, 包括小病变的内镜黏膜切除术和大肿瘤的内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD), 而EZH2可能对早期癌变的内镜下治疗具有指导意义. 临床研究^[20]通过免疫组化等方法共检测了20例正常胃粘膜、21例肠上皮化生、24例异型增生、23例早期胃癌和65例进展期胃癌组织中EZH2的表达情况, 研究发现EZH2参与早期胃癌的发病过程, 并且随着病变发展恶化EZH2的表达水平愈高, 在上述五种组织中的高表达率分别为0、23.8%、45.8%、52.2%和56.9%, 具有统计学意义, 这表明EZH2有望成为胃癌的早期诊断指标, 为内镜下治疗提供更多手术依据, 但具体指导方案有待进一步研究确定. EZH2在胃癌的侵袭、转移及预后中同样发挥着重要作用, 有项Meta分析^[21]选取了10项相关研究, 共录取了872位胃癌患者, 发现EZH2蛋白在胃癌组织的表达显著高于癌旁组织和正常组织, EZH2表达水平与胃癌TNM分期、癌细胞淋巴结转移呈正相关, EZH2阳性表达的胃癌患者的生存时间较EZH2阴性的患者明显缩短. Sun等^[22]对330例胃癌患者EZH2基因型及其与淋巴结转移和胃壁浸润深度(T分期)的关系进行研究, 结果提示EZH2 TT基因型(rs2072408)与胃癌淋巴结转移及胃癌浸润深度有关, 在此研究中淋巴结转移和T3-4期的总体发生率分别为70.6%和60.6%, 而EZH2 TT基因型患者的发生率分别增加了23.8%和20.0%, 表明EZH2的TT基因型与胃癌患者的淋巴结转移和肿瘤侵袭深度有关. Gan等^[23]发现EZH2通过与PTEN启动子结合来诱导胃癌细胞获得上皮-间充质转化表型, 从而增强癌细胞的迁移和侵袭能力, 特别是EZH2增强了胃癌细胞的成球能力, 说明其在肿瘤干细胞富集过程中具有促进作用. EZH2也影响化疗对胃癌细胞的敏感性和耐药性, 其中以铂类药物为主的联合化疗是进展期胃癌化疗的一线治疗方法, 有研究^[24]采用转染siRNA技术下调胃癌细胞中EZH2基因的表达水平、CCK-8法检测下调EZH2表达后胃癌细胞随时间变化的增殖能力情况以及用不同浓度奥沙利铂处理后细胞的增殖抑制率变化情况, 进而分析胃癌细胞中EZH2基因的表达与铂类药物敏感性的关系, 结果表明下调EZH2基因的表达能显著抑制胃癌细胞的增殖, 并且提高胃癌细胞对铂类药物的敏感性.

2.3 EZH2与肝癌 在肝脏免疫调节方面也扮演着重要角色, 参与多种肝病的病理变化过程, 涉及肝炎的进展和肝癌的发生发展. 有动物实验表明EZH2的表达量下调会导致信号转导与转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)和T-BOX转录因子2(T-box transcription factor 2, TBX2)的表达水平明显下降^[25], 而这两者参与诱发自身免疫性肝炎^[26,27]. 从研究者对慢性丙型肝炎患者的临床调研结果发现, Th1关联基因与病毒的杀灭率及免疫耐受能力相关^[27,28], 因此

EZH2的缺乏将引起免疫系统失调, 从而可能会诱发甚或加重肝脏疾病。另外, Belloni等^[29]的研究提示了EZH2在IFN- α 介导乙型肝炎病毒共价闭环状DNA的转录抑制过程中起到了重要的作用, 这对慢性乙型肝炎的临床治愈提供了新思路。肝癌是我国常见的消化系统肿瘤, 常由肝炎迁延失治而成, 具有发病隐匿、进展迅速、易发生转移、病死率高等特点, 因此探究其发病机制以及寻找潜在诊疗靶点显得尤为关键。有研究^[30]表明EZH2通过表观遗传修饰抑制miR-22, 调控miR-22启动子上H3K27的三甲基化, 从而下调半乳糖蛋白-9的表达, 促进肝癌细胞的增殖和转移, 因此抑制EZH2的表达可延缓肝癌细胞的转移扩散, 为临床治疗提供时间和机会。目前已知自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)介导的肿瘤细胞清除可抑制肿瘤的发生和发展, Bugide等^[31]发现抑制EZH2表达可以增强NK细胞对肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的根除能力, 并且EZH2在一定程度上通过抑制免疫反应发挥着促癌作用。对于晚期HCC患者, 临床上通过索拉非尼治疗肿瘤是可行的, 然而癌细胞对索拉非尼产生耐药性是难以避免的问题, 最近的研究表明, 这种耐药与癌症干细胞(cancer stem cell, CSCs)的出现有关, Wang等^[32]发现NOTCH1信号在索拉非尼耐药的肝癌细胞中被激活, NOTCH1的激活通过增强自我更新和致瘤性赋予肝癌细胞索拉非尼耐药, 此外延长索拉非尼治疗后CSCs的出现需要EZH2的过表达。因此, 可以通过H3K27me3上调NOTCH1相关因子的表达来调节EZH2的活性, 从而抑制NOTCH1通路的激活, 进而降低索拉非尼的自我更新能力和致瘤性, 使索拉非尼继续发挥其抗肿瘤作用, 这表明EZH2/NOTCH1通路可能是治疗索拉非尼耐药HCC的潜在靶点。

2.4 EZH2与结直肠癌 结直肠癌是全世界较为常见的消化系统恶性肿瘤, 在中国其发病率呈现逐年上升趋势。有研究^[33]采用免疫组织化学Max Vision两步法检测110例手术切除的原发性结直肠癌组织中EZH2的表达情况, 发现结直肠癌组织中EZH2的阳性表达率为40.91%(45/110), 结直肠癌远处转移患者的EZH2蛋白阳性表达率高于无远处转移患者, 多因素分析结果表明EZH2蛋白的表达是结直肠癌患者预后差的独立影响因素, 结直肠癌组织中EZH2过表达与肿瘤细胞的增殖活性有关。Di等^[34]通过机制研究发现酪氨酸蛋白激酶受体A7(Tyrosine protein kinase receptor A7, EPHA7)介导核内小RNA宿主基因14(*small nuclear RNA host gene 14*, *SNHG14*), 从而促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发展, 而EPHA7和*SNHG14*均受EZH2的调控, 其中EZH2是EPHA7的转录因子, 因此EZH2影响CRC的进展, 通过EPHA7/*SNHG14*促进癌细胞转移。另一项数据^[35]显

示, 在结直肠癌组织和细胞株中, 核仁小分子RNA宿主基因6(*small nuclear RNA host gene 6*, *SNHG6*)和EZH2 mRNA表达均上调, 而miR-26a表达下调, EZH2是miR-26a的直接靶点, lncRNA *SNHG6*通过miR-26a/EZH2轴促进结直肠癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化。Liu等^[36]分析了结肠癌组织和细胞中EZH2与组蛋白H2B第37位点酪氨酸(H2B at tyrosine 37, H2B^{Y37ph})磷酸化的关系以及EZH2-H2B^{Y37ph}轴对结肠癌细胞自噬的影响, 发现EZH2在结肠癌组织和细胞中与H2B^{Y37ph}呈正相关, 饥饿状态下EZH2可以通过诱导结肠癌细胞自噬来促进结肠癌的发生和发展。

2.5 EZH2与胰腺癌 胰腺癌是世界范围内最具攻击性和致命性的恶性肿瘤之一, 其起病隐匿, 且解剖位置复杂, 初诊时往往已无手术机会, 加之对化疗、放疗等治疗敏感性欠佳, 因此预后往往较差, 其5年生存率不足10%。Wang等^[37]通过基因表达芯片分析和一系列体外实验发现肌动蛋白结合蛋白(ainllni, ANLN)在胰腺癌中的高表达与肿瘤大小、肿瘤分化程度、TNM分期、淋巴结转移、远处转移及预后不良有关, ANLN的下调显著抑制裸鼠细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭和致瘤性。研究还发现ANLN诱导的EZH2可以上调增强子从而参与调控胰腺癌细胞进展, 部分逆转ANLN下调产生的抑癌作用。Agrawal等^[38]检测了EZH2下调联合照射对体外培养的胰腺癌细胞PANC-1和MIA PaCa-2增殖和凋亡的影响, 证实了EZH2下调在胰腺癌放射增敏治疗中的积极作用。Zhou等^[39]发现通过干扰膀胱癌相关转录因子1(bladder cancer associated transcript 1, BLACAT1)来阻断EZH2募集, 促进细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子1C(cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, CDKN1C)表达, 抑制细胞周期蛋白表达, 从而抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和有氧糖酵解; lncRNA-BLACAT1通过EZH2诱导的H3K27me3抑制CDKN1C, 促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和有氧糖酵解。综上可知, EZH2与胰腺癌发生发展及预后密切相关, 参与胰腺恶性肿瘤的病理演变, 调控癌细胞的免疫应答机制。

2.6 EZH2与胆囊癌 胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 具有早期临床表现不典型、进展快、预后差的特点。近年研究发现EZH2在胆囊癌病理生物学和进化中具有重要作用, 在癌前病变、早期癌变等阶段亦有显著表达, 因此EZH2有望成为胆囊癌诊治的全新靶点。Behera G等^[40]应用免疫组化方法分析胆囊癌(39例)、胆囊异型增生(12例)和良性黏膜(16例)中EZH2的表达, 发现EZH2在前两组组织中均为阳性表达, 其中在胆囊癌组的表达量明显高于胆囊异型增生组, 而EZH2在良性黏膜病例中呈阴性表达, 其次EZH2在低分化胆囊恶性肿瘤中的

表达也较高, 且与癌细胞的增殖活性和恶化程度呈正相关。

3 讨论

消化系统恶性肿瘤的早期诊断和有效治疗是临床实践中的关键和难点, 而EZH2基因在消化系统肿瘤中被多次证明与肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭有关, 并在一定程度上影响肿瘤的转归和预后, 此外EZH2还影响肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。正是由于EZH2在多种恶性肿瘤的发生发展病程中发挥着重要作用, 目前它已逐渐成为表观遗传修饰方面的研究热点, 有望成为治疗各类消化系统恶性肿瘤的新型潜在靶点。

虽然近年以来EZH2已在相关领域的研究中取得了一定的进展, 但它在肿瘤中的部分作用机制的下游基因仍不清楚, EZH2与其下游调控基因是如何相互调控而促进肿瘤的发生发展, EZH2在早癌诊治中是否具有显著指导意义以及如何规范化诊疗早癌从而延缓病情恶化, 上述这些问题仍需深入研讨。

目前全世界范围内已研发出不同类型的EZH2抑制剂, 针对不同癌症类型的EZH2靶向药物也正在进行多项临床试验。尽管EZH2抑制剂作为一种治疗手段还处于早期发展阶段, 但对其耐药机制的证据已经开始出现^[41], 在细胞系模型中, 长期暴露于EZH2抑制剂后, 耐药细胞中发现了EZH2的两个新的次级突变(Y111L和Y661D), 并被发现能协同产生耐药性。因此, 进一步研究开发高效、低毒、高选择性的EZH2抑制剂是今后发展方向之一, 考虑EZH1/EZH2双抑制可能具有更强的抗肿瘤作用, 当EZH2抑制作用受到影响时EZH1可以进行补偿, 这提示高选择性靶向其共同序列的EZH1/EZH2双抑制剂或者将高选择性EZH1抑制剂与高选择性EZH2抑制剂相结合的药理方式都是值得深入探索的。其次, 鉴于单一药物疗效有限, EZH2抑制剂与免疫治疗、常规化疗、靶向治疗、外科治疗、内分泌治疗等其他抗癌治疗方法的联合使用也是一个很有必要的选择和未来的发展方向, 联合治疗可提高疗效, 克服单一治疗的局限性和单独使用抑制剂的耐药性, 但如何建立安全有效的联合用药机制同样是亟需探究的难题之一。除此之外, 筛选预测性生物标志物也是一大方向, 如EZH2突变或过表达, 帮助适合EZH2靶向治疗的肿瘤患者获得更个性化的精准医疗服务。最后, 开展更多的临床试验来评估和验证EZH2靶向抑制剂和标志物的诊疗效果也是很有意义的, 为一系列的药物和标志物的研发提供了准确可靠的临床数据。

4 结论

消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率正逐年上升, 日益

成为影响人们身体健康最主要的恶性肿瘤之一。作为一种表观遗传修饰的负性调控因子, EZH2高表达被发现与多种消化系统肿瘤的发生、发展及不良预后密切相关。虽然近年来对EZH2与消化系统肿瘤关系的研究取得了重要进展, 但EZH2促进消化系统肿瘤发生发展的具体机制尚未完全阐明, 因此在该领域的进一步深入研究和探讨, 将为肿瘤的靶向治疗提供新靶标和新途径, 为消化系统肿瘤患者带来新的希望。

5 参考文献

- 1 陈薪宇, 张红胜, 吴同超. 组蛋白甲基酶EZH2的研究进展. 生物技术通讯 2014; 25: 723-726 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2014.05.028]
- 2 Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A, Preissner TS, Scher M, Kirmizis A, Ouyang X, Brockdorff N, Abate-Shen C, Farnham P, Reinberg D. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1859-1864 [PMID: 15684044 DOI: 10.1073/pnas.0409875102]
- 3 Ringrose L, Paro R. Epigenetic regulation of cellular memory by the Polycomb and Trithorax group proteins. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 413-443 [PMID: 15568982 DOI: 10.1146/annurev.genet.38.072902.091907]
- 4 Chou RH, Yu YL, Hung MC. The roles of EZH2 in cell lineage commitment. *Am J Transl Res* 2011; 3: 243-250 [PMID: 21654879]
- 5 Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
- 6 Viré E, Brenner C, Deplus R, Blanchon L, Fraga M, Didelot C, Morey L, Van Eynde A, Bernard D, Vanderwinden JM, Bollen M, Esteller M, Di Croce L, de Launoit Y, Fuks F. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature* 2006; 439: 871-874 [PMID: 16357870 DOI: 10.1038/nature04431]
- 7 Hobert O, Jallat B, Ullrich A. Interaction of Vav with ENX-1, a putative transcriptional regulator of homeobox gene expression. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3066-3073 [PMID: 8649418 DOI: 10.1128/mcb.16.6.3066]
- 8 Abel KJ, Brody LC, Valdes JM, Erdos MR, McKinley DR, Castilla LH, Merajver SD, Couch FJ, Friedman LS, Ostermeyer EA, Lynch ED, King MC, Welsh PL, Osborne-Lawrence S, Spillman M, Bowcock AM, Collins FS, Weber BL. Characterization of EZH1, a human homolog of Drosophila Enhancer of zeste near BRCA1. *Genomics* 1996; 37: 161-171 [PMID: 8921387 DOI: 10.1006/geno.1996.0537]
- 9 Chen H, Rossier C, Antonarakis SE. Cloning of a human homolog of the Drosophila enhancer of zeste gene (EZH2) that maps to chromosome 21q22.2. *Genomics* 1996; 38: 30-37 [PMID: 8954776 DOI: 10.1006/geno.1996.0588]
- 10 Cardoso C, Mignon C, Hetet G, Grandchamps B, Fontes M, Colleaux L. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 174-180 [PMID: 10780782 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200439]
- 11 Xiao Y. Enhancer of zeste homolog 2: A potential target for tumor therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 474-477 [PMID: 21241820 DOI: 10.1016/j.biocel.2011.01.005]
- 12 Laible G, Wolf A, Dorn R, Reuter G, Nislow C, Lebersorger A, Popkin D, Pillus L, Jenuwein T. Mammalian homologues of the Polycomb-group gene Enhancer of zeste mediate gene silencing in Drosophila heterochromatin and at S. cerevisiae telomeres. *EMBO J* 1997; 16: 3219-3232 [PMID: 9214638 DOI: 10.1093/emboj/16.11.3219]
- 13 Cardoso C, Timsit S, Villard L, Khrestchatsky M, Fontès M,

- Colleaux L. Specific interaction between the XNP/ATR-X gene product and the SET domain of the human EZH2 protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 679-684 [PMID: 9499421 DOI: 10.1093/hmg/7.4.679]
- 14 Duan R, Du W, Guo W. EZH2: a novel target for cancer treatment. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 104 [PMID: 32723346 DOI: 10.1186/s13045-020-00937-8]
 - 15 彭燕, 陈海滨, 苏中静, 陈玲, 张锦, 许丽艳. EZH2蛋白在食管癌组织中的表达. *解剖学报* 2006; 6: 650-655 [DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2006.06.009]
 - 16 黄卫娜, 古丽娜, 刘飞, 桑梅香. EZH2基因对人食管癌细胞增殖的影响. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2017; 24: 960-965 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.006]
 - 17 刘飞, 尹丹静, 黄卫娜, 谷丽娜, 吴云艳, 刘世娜, 桑梅香. EZH2和H3K27me3的表达对食管癌细胞迁移和侵袭能力的影响. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2017; 24: 490-496 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.05.006]
 - 18 Xin Y, Li XL, Wang YP, Zhang SM, Zheng HC, Wu DY, Zhang YC. Relationship between phenotypes of cell-function differentiation and pathobiological behavior of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 53-59 [PMID: 11819733 DOI: 10.3748/wjg.v7.i1.53]
 - 19 Zhou Y, Du WD, Wu Q, Liu Y, Chen G, Ruan J, Xu S, Yang F, Zhou FS, Tang XF, Tang HY, Zuo XB, Zhang FY, Sun LD, Zhang XJ. EZH2 genetic variants affect risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Mol Carcinog* 2014; 53: 589-597 [PMID: 22282224 DOI: 10.1002/mc.21871]
 - 20 高福利, 曹俊, 吕瑛, 邹晓平. 组蛋白修饰在胃癌中的研究进展. *胃肠病学* 2011; 16: 562-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2011.09.013]
 - 21 Guo L, Yang TF, Liang SC, Guo JX, Wang Q. Role of EZH2 protein expression in gastric carcinogenesis among Asians: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 6649-6656 [PMID: 24705718 DOI: 10.1007/s13277-014-1888-y]
 - 22 Sun B, Lin Y, Wang X, Lan F, Yu Y, Huang Q. Single Nucleotide Polymorphism of the Enhancer of Zeste Homolog 2 Gene rs2072408 is Associated with Lymph Node Metastasis and Depth of Primary Tumor Invasion in Gastric Cancer. *Clin Lab* 2016; 62: 2099-2105 [PMID: 28164661 DOI: 10.7754/Clin. Lab.2016.160302]
 - 23 Gan L, Xu M, Hua R, Tan C, Zhang J, Gong Y, Wu Z, Weng W, Sheng W, Guo W. The polycomb group protein EZH2 induces epithelial-mesenchymal transition and pluripotent phenotype of gastric cancer cells by binding to PTEN promoter. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 9 [PMID: 29335012 DOI: 10.1186/s13045-017-0547-3]
 - 24 万倩, 李弦, 邓野, 王丹, 杨继元. 下调EZH2提高胃癌SGC7901细胞对奥沙利铂的敏感性. *国际肿瘤学杂志* 2018; 45: 65-69 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.xx]
 - 25 Tong Q, He S, Xie F, Mochizuki K, Liu Y, Mochizuki I, Meng L, Sun H, Zhang Y, Guo Y, Hexner E, Zhang Y. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice. *J Immunol* 2014; 192: 5012-5022 [PMID: 24760151 DOI: 10.4049/jimmunol.1302943]
 - 26 Li X, Chen H, Cai Y, Zhang P, Chen Z. Association of STAT4 and PTPN22 polymorphisms and their interactions with type-1 autoimmune hepatitis susceptibility in Chinese Han children. *Oncotarget* 2017; 8: 60933-60940 [PMID: 28977835 DOI: 10.18632/oncotarget.17458]
 - 27 朱莉, 李明, 朱传武. EZH2在肝脏疾病中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 951-956 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i16.951]
 - 28 Singh P, J FPD. A Biomolecular Network Driven Proteinic Interaction in HCV Clearance. *Cell Biochem Biophys* 2018; 76: 161-172 [PMID: 29313175 DOI: 10.1007/s12013-017-0837-y]
 - 29 Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Levrero M. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]
 - 30 Chen S, Pu J, Bai J, Yin Y, Wu K, Wang J, Shuai X, Gao J, Tao K, Wang G, Li H. EZH2 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-22/galectin-9 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 3 [PMID: 29316949 DOI: 10.1186/s13046-017-0670-6]
 - 31 Bugide S, Green MR, Wajapeyee N. Inhibition of Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) induces natural killer cell-mediated eradication of hepatocellular carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E3509-E3518 [PMID: 29581297 DOI: 10.1073/pnas.1802691115]
 - 32 Wang S, Cai L, Zhang F, Shang X, Xiao R, Zhou H. Inhibition of EZH2 Attenuates Sorafenib Resistance by Targeting NOTCH1 Activation-Dependent Liver Cancer Stem Cells via NOTCH1-Related MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2020; 13: 100741 [PMID: 32092673 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.01.002]
 - 33 侯鸿发, 苏永辉, 卜巨源, 王霄, 侯冰宗. EZH2表达与结直肠癌肿瘤细胞增殖和血管生成及预后的关系. *中山大学学报(医学科学版)* 2017; 38: 866-872 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2017.0138]
 - 34 Di W, Weinan X, Xin L, Zhiwei Y, Xinyue G, Jinxue T, Mingqi L. Long noncoding RNA SNHG14 facilitates colorectal cancer metastasis through targeting EZH2-regulated EPHA7. *Cell Death Dis* 2019; 10: 514 [PMID: 31273190 DOI: 10.1038/s41419-019-1707-x]
 - 35 Zhang M, Duan W, Sun W. LncRNA SNHG6 promotes the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by miR-26a/EZH2 axis. *Oncotargets Ther* 2019; 12: 3349-3360 [PMID: 31118686 DOI: 10.2147/OTT.S197433]
 - 36 Liu Z, Yang L, Zhong C, Zhou L. EZH2 regulates H2B phosphorylation and elevates colon cancer cell autophagy. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1494-1503 [PMID: 31283006 DOI: 10.1002/jcp.29069]
 - 37 Wang A, Dai H, Gong Y, Zhang C, Shu J, Luo Y, Jiang Y, Liu W, Bie P. ANLN-induced EZH2 upregulation promotes pancreatic cancer progression by mediating miR-218-5p/LASP1 signaling axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 347 [PMID: 31395079 DOI: 10.1186/s13046-019-1340-7]
 - 38 Agrawal R, Chen M, Bukhari Z, Ogunwobi OO, Haseeb MA, Martello LA. EZH2 Downregulation Augments the Effect of Irradiation in Reducing Pancreatic Cancer Cell Proliferation in vitro. *Ann Clin Lab Sci* 2020; 50: 45-56 [PMID: 32161011]
 - 39 Zhou X, Gao W, Hua H, Ji Z. LncRNA-BLACAT1 Facilitates Proliferation, Migration and Aerobic Glycolysis of Pancreatic Cancer Cells by Repressing CDKN1C via EZH2-Induced H3K27me3. *Front Oncol* 2020; 10: 539805 [PMID: 33072570 DOI: 10.3389/fonc.2020.539805]
 - 40 Behera G, Mitra S, Mishra TS, Purkait S. Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) in Malignant Progression of Gallbladder Carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2020 [PMID: 33051796 DOI: 10.1007/s12029-020-00536-3]
 - 41 Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 2016; 22: 128-134 [PMID: 26845405 DOI: 10.1038/nm.4036]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

