

Lin28B与消化系统恶性肿瘤相关性的研究进展

方世淼^{1*}, 赵雪¹, 李梦鸽¹, 刘贵生^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院消化科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘要

Lin28B蛋白已逐渐成为近几年恶性肿瘤研究的热点, Lin28B蛋白可以影响特定mRNA的翻译或稳定性, 在多种肿瘤中存在异常表达, 提示其在肿瘤的发生和发展中起着关键作用。现就Lin28B在消化系统恶性肿瘤中的相关研究进展综述如下。

关键词

Lin28B, 消化系统恶性肿瘤

Research Progress on Correlation between Lin28B and Malignant Tumors of Digestive System

Shimiao Fang^{1*}, Xue Zhao¹, Mengge Li¹, Guisheng Liu^{2#}

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

Lin28B protein has gradually become a hotspot of malignant tumor research in recent years. Lin28B protein can affect the translation or stability of specific mRNA and has abnormal expression in a variety of tumors, suggesting that it plays a key role in the occurrence and development of tumors. The research progress of Lin28B in malignant tumors of digestive system is reviewed as follows.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Lin28B, Malignant Tumors of the Digestive System

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Lin28 家族是一种高度保守的 RNA 结合蛋白, 包括 Lin28A 和 Lin28B 两个家族成员[1], 两个亚型在不同的肿瘤细胞中表达并不具有完全的一致性, 但均具有独特的 RNA 结合结构域: 一个冷休克结构域 (Cold Shock Domain, CSD)和两个 Cys-Cys-His-Cys 锌指结构域(CCHC Zn Finger Domain), 这种独特结构为在 Lethal-7(let-7)转录后调控过程中通过抑制 let-7 而致癌奠定了基础[2]。Lin28 最早发现于秀丽隐杆线虫(Caenorhabditis elegans, C. elegans), 随后在哺乳动物中也检测到 Lin28A 的表达[3], De [4]等研究发现 Lin28A 在葡萄糖摄取和耐受、糖尿病、镰状细胞贫血和癌症中的作用, 表明 Lin28A 活性的调节可能是一种较好的治疗方法, 但是 Lin28A 调控性发育的具体作用机制有待进一步研究。Lin28B 的表达最初从肝癌组织中被发现, 其与 Lin28A 结构序列相似度达 76%, Lin28B 定位于 6q21 染色体, 基因编码区含有 250 个氨基酸残基[5]。Piskounova 等[6]免疫组化研究结果发现 Lin28A 在细胞浆中表达而 Lin28B 则在细胞核中表达。后续许多研究证实, Lin28B 在胚胎干细胞及发育组织中高表达, 在成熟组织中表达受抑制。Lin28B 可以通过激活增殖相关转录因子、上调细胞周期相关因子、刺激细胞增殖信号通路、促进核糖体蛋白合成和增强葡萄糖代谢等提高肿瘤细胞的增殖能力[7]。

RNA 结合蛋白通过与信使 RNA (mRNAs)和非编码 RNA 相互作用, 形成动态的复杂结构——信使核糖核蛋白(mRNPs), 再通过调节 mRNA 的加工、输出、定位、翻译和降解等几乎所有过程来调控基因表达[8], 其中 RNA 结合蛋白表达异常则是肿瘤的重要致病机制。目前, Lin28B 参与调控肿瘤发生机制尚不明确, 相关研究主要集中于 Lin28B-let-7 依赖的调控轴。Let-7 家族作为最知名的 miRNA 之一, 被鉴定为肿瘤抑制因子, 在胚胎期几乎不表达, 而在胚胎发育末期上调[9]。它位于 Lin28B 的下游靶点, 其在转录后水平与 Lin28B 的 mRNA 特异性序列 3'非翻译区(3'-UTR)结合, 诱导靶 mRNA 剪切或阻遏其翻译[10], 从而发挥抑制作用。同时 Lin28B 可以与 let-7 家族的前体 RNA 的终末环相结合, 并阻断 let-7 的成熟过程, 因此 Lin28B 和 Let-7 相互影响, 构成双向负反馈环路[11]。Lin28B 通过抑制 let-7 和直接结合靶点 RNA 在分化、代谢、增殖和肿瘤发生等不同的生物学和病理过程中发挥重要作用。越来越多的研究表明, Lin28 及其唯一的类似物 Lin28B 在晚期人类恶性肿瘤中存在高表达, 它们在肿瘤干细胞的维持中发挥着重要作用[12]。

2. Lin28B 与肝癌的关系

研究数据表明, 原发性肝癌居恶性肿瘤发病率第七, 病死率第二, 仅次于肺癌[13]。全面了解肝癌干细胞的分子机制, 将有助于肝癌靶向治疗的研究取得新的进展。Lin28B 富集于未分化的细胞中, 能够影响分化相关 mRNA 的翻译及 miRNA 的降解。

以往的研究发现, Lin28B 基因在乳腺癌、肠癌、肺癌等多种肿瘤中存在高表达[14]。Guo [5]等使用芯片技术首先发现在肝癌组织中 Lin28B 的表达, 同时通过蛋白质印迹法(western blot)和 cDNA 末端快速

扩增技术(RACE)分析, 鉴定出了两个 5'外显子不同的 Lin28B 亚型。一个是具有冷休克结构域和锌指结构域的长亚型 Lin28B, 在低分化的肝细胞肝癌(HCC)和胎盘中表现出高表达; 另一个 N 端冷休克结构域缺失的短亚型 Lin28BS, 在高分化的 HCC、非肿瘤肝组织和胎儿肝中表现出高表达。这一发现证实 Lin28B 在人体组织中的表达模式, 也支持 Lin28B 作为肿瘤进展标志物的可能性。

在 Qiu [15]等研究中发现 Lin28B 及其 mRNA 的表达在乙肝病毒相关 HCC 组织中明显高于相邻的非肿瘤肝组织, 而未在正常的非肝硬化肝组织中检测到, 这一研究结果与近期 Han [16]等的研究一致。在 Qiu 等的研究中还发现 Lin28B 或其同源物与肝癌细胞的侵袭行为有关, 主要有 AFP 水平高、晚期、肿瘤大小等因素。Lin28B 基因的异常表达可能参与肝癌的发生, 但需要进一步的研究来证实其他病因引起的 HCC 中 Lin28B 的具体表达情况。同时该研究确定 Lin28B 是符合米兰标准的 HCC 患者总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)的独立阴性预测因子, 这有助于鉴别符合米兰标准并行肝切除术的高危 HCC 患者, 但需进一步的研究确定肝移植术后患者是否有预测价值。

Nan [17]等人的近期研究发现过表达 Lin28B 显著增加肝癌细胞的紫杉醇诱导的化疗耐药, 而沉默 Lin28B 则降低化疗耐药, 表明 Lin28B 参与紫杉醇诱导的肝癌细胞的化疗耐药, 这种作用可能与调节凋亡相关蛋白活性有关。Jian [18]等的研究采用遗传策略干预其表达, 分析细胞存活、增殖和凋亡情况发现通过沉默或敲除 HCC 细胞中的 Lin28B 可以抑制 HCC 细胞的生长、增殖、迁移和侵袭, 推测 Lin28B 可能是一个有用的肝癌化疗耐药分子标记物, 但在未来的临床实践中, 需要更多的研究明确 Lin28B 可以作为一个预测性的生物标志物和治疗靶点来逆转 HCC 化疗耐药。

3. Lin28B 与食管癌的关系

食管癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 也是世界上第六大常见的癌症相关死亡原因[19]。我国是食管癌高发国家, 食管癌新发病例和死亡人数约占全球 55% [20]。Hamano [21]等通过研究 161 个食管癌组织样本, 发现 Lin28 和 Lin28B 的高表达与食管癌患者的淋巴结转移和不良预后有关, 且体外实验研究表明 Lin28B 的表达与食管癌的侵袭性有关。Ling [22]等研究关注 Lin28/let-7 对 wnt 活化的食管鳞状细胞癌(ESCC)的影响, 发现 ESCC 细胞中 Lin28 作为信号转导的关键因子, 参与调控 let-7 及 wnt 信号通路下游基因的表达, 但仍需进一步的研究阐明 Lin28B 参与其调控的具体机制。近期研究[23]通过结构建模分析和体外 RNA-蛋白相互作用分析确定 Lin28B 作为 5-甲基胞嘧啶(m5C)介导体, 通过其独特的 CSD 域参与促进食管鳞状细胞癌进展。国内外有关 Lin28B 在食管癌中的研究较少, 仍需更多的研究明确 Lin28B 与食管癌的相关性以及其进一步的作用机制。

4. Lin28B 与结肠癌的关系

结肠癌是世界范围内威胁人类健康的恶性肿瘤, 随着膳食结构改变、人口老龄化加剧, 其病发率和致死率均呈逐年上升趋势[24]。其发生发展是一个很复杂的过程, 病因与患者饮食习惯、结肠慢性炎症、结肠息肉及家族史等有关[25]。近年研究显示, 癌基因激活及抑癌激活失活也是本病的重要发病机制之一[26]。Zhu 等[27]在其设计的转基因小鼠中发现诱导过表达 Lin28B 会扩大肠隐窝间隙中的转运扩增细胞, 导致肠道病理性死亡, 提示 Lin28B 可能在结肠发育和疾病中发挥作用。后续的试验研究[28]观察发现在异种移植 Lin28B 细胞的小鼠中存在大约 17%的转移灶(其中包括肝脏、肺、脾脏周围脂肪、淋巴结转移), 提示 Lin28B 在结肠癌细胞中的表达促进肿瘤的发生或转移。

有关 Lin28B 在结肠癌中的表达及促进分化、转移相关机制在近期研究中得到证实, Suzuki [29]等的 RNA binding protein IP (RIP)实验表明, Lin28B 可以通过直接与 CDX2 mRNA 结合, 导致 CDX2 表达增强, 从而促进结直肠癌细胞产生的皮下异种移植瘤的分化, 并通过间质-上皮转化促进转移瘤的定植。Pang [30]等的临床研究采用免疫组化和 RT-PCR 检测结肠癌组织芯片中 Lin28B 的表达, 结果显示与正常黏膜

相比, Lin28B 在结肠癌组织中表达上调, 且其过表达与患者生存期降低和肿瘤复发增加相关。同时该研究构建 Lin28B 特异性小干扰 RNA (siRNA) 标本, 在两种细胞株中测定 si-Lin28B 的效率, 分析结果显示 si-Lin28B 与奥沙利铂之间存在协同作用, 提示 Lin28B 促进奥沙利铂对结肠癌细胞的细胞毒性。

关于 Lin28B 在结肠癌细胞化疗敏感性中的作用, 另有研究表明[31], 过表达致癌基因 Lin28B 可通过促进细胞凋亡提高结肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的化疗敏感性, 且进一步的研究发现 Lin28B 诱导的化疗敏感性增强的作用是不依赖于 let-7 相关机制的, 表明 Lin28B 可能作为结肠癌患者化疗的预测性生物标志物, 但其诱导化疗敏感性增强的作用机制还有待进一步研究。

5. Lin28B 与胃癌的关系

胃癌是一种全球性的重要疾病, 2020 年全球死亡人数为 76.9 万人[32]。当前我国胃癌发病率和死亡率分别居恶性肿瘤的第 2 位和第 3 位[33], 严重威胁人民的生命健康。在致病因素的作用下, 胃癌形成需要几年甚至十几年, 期间胃粘膜组织发生一系列变化, 如肠型胃癌的发生一般需要经过浅表性胃炎, 萎缩性胃炎, 肠上皮化生, 异型增生等组织学变化, 最终形成浸润性癌。其中肠化生和异型增生被认为是肠型胃癌的癌前病变[34]。

越来越多的研究表明 Lin28B 参与肠化生及胃癌发生, Hu [35]等通过免疫组化检测 97 例人胃腺癌(GAC)样本中 Lin28B 的表达, Lin28B 蛋白在胃腺癌中的表达水平高于相应的相邻正常组织, 其表达与胃腺癌患者淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤浸润和分化之间存在显著相关性。Kaplan-Meier 估计显示, 总体 5 年生存率与 Lin28B 表达呈负相关, 其表达越高导致胃腺癌预后较差。研究结果发现 Lin28B 在胃腺癌中的预后作用, 并表明 Lin28B 是胃腺癌患者的潜在治疗靶点。Wang [36]等采用聚合 PCR 和 western blot 检测方法检测胃癌细胞与正常胃上皮细胞中 Lin28B 的表达, 结果发现胃癌细胞中 Lin28B 的表达相对对照组显著升高。后续实验表明, 过表达或敲低 Lin28B 可增强或减弱胃癌细胞的形成能力, 分别表现为细胞球体大小和数量的增加或减少, 由于干细胞可赋予细胞间充质特性, 因此这一结果有助于明确 Lin28B 具有促进胃癌干细胞和上皮细胞间充质转化(EMT)的作用。近期研究[37]应用数据分析鉴定出 Lin28B 在胃癌中高度活化, 其高表达与胃癌患者的预后不良相关, 进一步的生物信息学分析发现, Lin28B 启动子处 4 个 CpG 位点的低甲基化与其表达升高呈负相关, 低甲基化激活的 Lin28B 促进胃癌的细胞增殖和转移。但在未来的临床实验中, 需要更多的研究明确低甲基化激活的 Lin28B 是胃癌患者预后预测和个体化治疗的潜在分子标志物。

目前有关胃癌中 Lin28B 表达的相关机制的研究发现过表达或敲低 Lin28B 可增加或降低胃癌细胞中 NRP-1 的表达, 且过表达或敲低 Lin28B 可激活或灭活 NRP-1、Wnt/ β -catenin 轴的下游信号通路, 提示 Lin28B/NRP-1/Wnt/ β -catenin 信号通路可能在胃癌中发挥了作用, 但需进一步的研究证实。此外, 关于 Lin28B/let-7/c-myc 信号环路, 尚春香[38]等研究发现 Lin28B 及 c-myc 均高表达于胃癌组织, 且二者与胃癌 TNM 分期、浸润深度及淋巴结转移均密切相关, 推测 Lin28B/let-7/c-myc 信号环路参与了胃癌的病理过程, 研究结果提示 Lin28B 可能是评估胃癌浸润、转移的潜在指标, 具有良好的临床研究价值。

6. 结论

综上所述, Lin28B 与消化系统恶性肿瘤, 如肝癌、结肠癌、胃癌、食管癌的发生、发展均密切相关。Lin28B 在消化系统恶性肿瘤的发生、分化、放疗耐受性、遗传易感性和肿瘤的耐药性及肿瘤复发等研究中很有价值, 能为患者的预后评估提供新的监测指标, 为临床治疗提供新的研究思路。在此基础上, 通过对 Lin28B 可能致病机制进行深入研究, 探究其可能的作用位点及方式, 将来可通过敲减或敲除 Lin28B 表达水平, 从而抑制其致癌作用, 有望成为治疗消化系统恶性肿瘤的新方法。

参考文献

- [1] Peng, J.Q., Ouyang, X.H. and Su, X.L. (2017) Research Progress of the Relationship between LIN28 and Tumor. *China Medicine Guide*, **14**, 33-36.
- [2] Balzeau, J., Menezes, M.R., Cao, S., *et al.* (2017) The LIN28/Let-7 Pathway in Cancer. *Frontiers in Genetics*, **28**, Article No. 31. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00031>
- [3] Rahkonen, N., Stubb, A., Malonzo, M., *et al.* (2016) Mature Let-7 miRNAs Fine Tune Expression of LIN28B in Pluripotent Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Research*, **17**, 498-503. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2016.09.025>
- [4] De Vasconcellos, J.F., Fasano, R.M., Lee, Y.T., *et al.* (2014) LIN28A Expression Reduces Sickling of Cultured Human Erythrocytes. *PLOS ONE*, **9**, e106924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106924>
- [5] Guo, Y.Q., Chen, Y.X., *et al.* (2006) Identification and Characterization of Lin-28 Homolog B (LIN28B) in Human Hepatocellular Carcinoma. *Gene*, **384**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2006.07.011>
- [6] Piskounova, E., Polytarchou, C., Thornton, J.E., *et al.* (2011) Lin28A and Lin28B Inhibit Let-7 microRNA Biogenesis by Distinct Mechanisms. *Cell*, **147**, 1066-1079. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.039>
- [7] Attali-Padael, Y., Armon, L. and Urbach, A. (2021) Apoptosis Induction by the Stem Cell Factor LIN28A. *Biology of the Cell*, **113**, 450-457. <https://doi.org/10.1111/boc.202100011>
- [8] Chatterji, P. and Rustgi, A.K. (2018) RNA Binding Proteins in Intestinal Epithelial Biology and Colorectal Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 490-506. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.03.008>
- [9] Hafner, M., Max, K.E., Bandaru, P., Morozov, P., Gerstberger, S., Brown, M., *et al.* (2013) Identification of mRNAs Bound and Regulated by Human LIN28 Proteins and Molecular Requirements for RNA Recognition. *RNA*, **19**, 613-626. <https://doi.org/10.1261/rna.036491.112>
- [10] Kolenda, T., Przybyla, W., Teresiak, A., Mackiewicz, A. and Lamperska, K.M. (2014) The Mystery of Let-7d—A Small RNA with Great Power. *Contemporary Oncology*, **18**, 293-301. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.44467>
- [11] Viswanathan, S.R., Daley, G.Q. and Gregory, R.I. (2008) Selective Blockade of microRNA Processing by LIN28. *Science*, **320**, 97-100. <https://doi.org/10.1126/science.1154040>
- [12] Wang, H., Zhao, Q., Deng, K.Y., *et al.* (2016) Lin28: An Emerging Important Oncogene Connecting Several Aspects of Cancer. *Tumor Biology*, **37**, 2841-2848. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4759-2>
- [13] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [14] Liang, L., Wong, C.M., Ying, Q., *et al.* (2010) MicroRNA-125b Suppressed Human Liver Cancer Cell Proliferation and Metastasis by Directly Targeting Oncogene LIN28B2. *Hepatology*, **52**, 1731-1740. <https://doi.org/10.1002/hep.23904>
- [15] Qiu, J.-L., Huang, P.-Z., You, J.-H., *et al.* (2012) LIN28 Expression and Prognostic Value in Hepatocellular Carcinoma Patients Who Meet the Milan Criteria and Undergo Hepatectomy. *Chinese Journal of Cancer*, **31**, 223-232. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10426>
- [16] Han, Q.Y., Sang, J., Fan, X.D., *et al.* (2020) Association of LIN28B Polymorphisms with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Virology Journal*, **17**, 81. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01353-7>
- [17] Tian, N., Shanguan, W.B., Zhou, Z.L., *et al.* (2019) LIN28B Is Involved in Curcumin-Reversed Paclitaxel Chemoresistance and Associated with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer*, **10**, 6074-6087. <https://doi.org/10.7150/jca.33421>
- [18] Zhang, J., Hu, K.W., Yang, Y.-Q., *et al.* (2020) LIN28B-AS1-IGF2BP1 Binding Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Progression. *Cell Death & Disease*, **11**, 741. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02967-z>
- [19] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [20] 崔芳芳, 何贤英, 字传华, 等. 1990-2016 年中国人膳食管癌疾病负担变化趋势及危险因素分析[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(1): 87-91, 95.
- [21] Hamano, R., Miyata, H., Yamasaki, M., *et al.* (2012) High Expression of LIN28 Is Associated with Tumour Aggressiveness and Poor Prognosis of Patients in Oesophagus Cancer. *British Journal of Cancer*, **106**, 1415-1423. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.90>
- [22] Ling, R., Zhou, Y.P., Zhou, L., *et al.* (2018) LIN28/microRNA-let-7a Promotes Metastasis under Circumstances of Hyperactive Wnt Signaling in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 5265-5271. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8548>
- [23] Su, J.C., Wu, G.D., Ye, Y., *et al.* (2021) NSUN2-Mediated RNA 5-Methylcytosine Promotes Esophageal Squamous

- Cell Carcinoma Progression via LIN28B-Dependent GRB2 mRNA Stabilization. *Oncogene*, **40**, 5814-5828. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01978-0>
- [24] Lai, H.T., Chiang, C.T., Tseng, W.K., *et al.* (2020) GATA6 Enhances the Stemness of Human Colon Cancer Cells by Creating a Metabolic Symbiosis through Upregulating LRH-1 Expression. *Molecular Oncology*, **14**, 1327-1347. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12647>
- [25] Guan, C.Q., Lu, C.H., Xiao, M.B., *et al.* (2021) EHD2 Overexpression Suppresses the Proliferation, Migration, and Invasion in Human Colon Cancer. *Cancer Investigation*, **39**, 297-309. <https://doi.org/10.1080/07357907.2020.1870125>
- [26] Romagnani, A., Rottoli, E., Mazza, E.M.C., *et al.* (2020) P2X7 Receptor Activity Limits Accumulation of T Cells within Tumors. *Cancer Research*, **80**, 3906-3919. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3807>
- [27] Zhu, H., Shah, S., Shyh-Chang, N., *et al.* (2010) LIN28A Transgenic Mice Manifest Size and Puberty Phenotypes Identified in Human Genetic Association Studies. *Nature Genetics*, **42**, 626-630. <https://doi.org/10.1038/ng.593>
- [28] King, C.E., Cuatrecasas, M., Castells, A., *et al.* (2011) LIN28B Promotes Colon Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Research*, **71**, 4260-4268. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4637>
- [29] Suzuki, K., Masuike, Y., Mizuno, R., *et al.* (2021) LIN28B Induces a Differentiation Program through CDX2 in Colon Cancer. *JCI Insight*, **6**, e140382. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140382>
- [30] Pang, M.H., Wu, G., Hou, X.L., *et al.* (2014) LIN28B Promotes Colon Cancer Migration and Recurrence. *PLOS ONE*, **9**, e109169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109169>
- [31] Ma, L.H., Zhao, Q., Chen, W.H., *et al.* (2018) Oncogene LIN28B Increases Chemosensitivity of Colon Cancer Cells in a Let-7-Independent Manner. *Oncology Letters*, **15**, 6975-6981. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8250>
- [32] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [33] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [34] Barros, R., Freund, J.N., David, L., *et al.* (2012) Gastric Intestinal Metaplasia Revisited: Function and Regulation of CDX2. *Trends in Molecular Medicine*, **18**, 555-563. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.07.006>
- [35] Hu, Q., Peng, J., Liu, W.P., *et al.* (2014) LIN28B Is a Novel Prognostic Marker in Gastric Adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 5083-5092.
- [36] Wang, X.C., Hu, H.H. and Liu, H.B. (2018) RNA Binding Protein LIN28B Confers Gastric Cancer Cells Stemness via Directly Binding to NRP-1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **104**, 383-389. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.064>
- [37] Xu, J.N., Zhou, Y., Yang, J.S., *et al.* (2022) Hypomethylation-Activated Cancer-Testis Gene LIN28B Promotes Cell Proliferation and Metastasis in Gastric Cancer. *Gene*, **813**, Article ID: 146115. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146115>
- [38] 尚春香, 董春霞, 马海军, 等. C-myc 和 LIN28B 蛋白及其 mRNA 在胃癌组织和相应癌旁正常组织中的表达及其与胃癌发生发展的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2019(8): 808-811.