PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~16
www.pibb.ac.cn

p21在性激素相关肿瘤中的双重作用及治疗应用*

李佳文[1,2] 陈 阳[1,2] 王佳琪[1,2] 马雨凯[2,3] 郭志义[1,2,3]**

([1] 华北理工大学基础医学院病原生物学系，唐山 063200；[2] 河北省慢性疾病基础医学重点实验室，唐山 063200；
[3] 华北理工大学公共卫生学院医学实验技术系，唐山 063200）

摘要 p21（*CDKN1A*基因编码）是一种关键的细胞周期调节蛋白，具有多重生物学功能。它在多种性激素相关肿瘤中扮演着双重角色，既能抑制肿瘤，也能促进肿瘤发展，其作用机制同样具有双面性。尽管针对p21的研究已相当广泛，但由于其功能和机制的复杂性，其临床应用仍面临局限性。性激素相关肿瘤（如乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等）在早期阶段可以通过激素调控p21，从而抑制肿瘤的增殖。然而，当疾病进展到晚期，或是在某些非激素依赖性肿瘤（如去势抵抗性前列腺癌和部分三阴性乳腺癌）中，激素调控的途径失效，此时需要寻找其他靶向途径来调控p21的作用。本文综述了p21在性激素相关肿瘤中双重作用背后的多重机制，包括：p21通过抑制周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）的活性和结合增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）来调控细胞周期，通过多种途径影响细胞凋亡，以及与激素直接相互作用或在蛋白质水平参与激素调控。本综述旨在为靶向p21通路治疗性激素相关肿瘤提供理论依据。

关键词 p21，激素，双重作用，细胞周期，细胞凋亡，治疗
中图分类号 R73，R34 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0528 **CSTR**：32369.14.pibb.20250528

细胞生命活动的精密调控网络中存在众多具有双重功能的分子，其中p21（Cip1/WAF1）发挥着重要作用。p21自被发现以来已被证实不仅在细胞周期调控中扮演核心角色，还广泛参与细胞分化、衰老、凋亡、转录调控、DNA损伤修复以及细胞迁移等多种生命过程。

细胞周期进程失调是许多癌症发生的重要条件。这种失控主要源于细胞周期核心调控元件的功能失常。细胞周期核心调控元件包括细胞周期蛋白（cyclins）、周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）、CDK抑制剂（cyclin dependent kinase inhibitor，CKIs）及关键检查点蛋白等[1-2]。

CDK的激酶活性受到CKIs的精密调控，CKIs主要包括细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白（CDK-interacting protein/kinase inhibitory protein，CIP/KIP）和CDK4抑制蛋白家族（inhibitor of CDK4 family，INK）两类蛋白质家族。INK家族由p15、p16、p18及p19等蛋白质构成[3]，这些蛋白质能够特异性结合CDK4与CDK6，从而抑制其与Cyclin D之间的相互作用。如果DNA损伤无法修复，细胞周期检查点会触发细胞周期阻滞或细胞凋亡，通过p53依赖途径进行调控。p21属于CIP/KIP家族，该家族还包括p27与p57等多种成员，在N端内共享一个Cyclin-CDK结构域，可广泛结合Cyclin A/CDK、Cyclin E/CDK及Cyclin D/CDK，有效抑制其激酶活性，进而引发细胞周期进程的阻滞[4]。尽管CIP/KIP家族成员共用部分N端结构，p21的C端结构使其能够与增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）相互作用。因此，作为CIP/KIP家族的一员，p21不但与INK家族在细胞周期的靶CDK作用类别相区别，同时也与CIP/KIP家族的其他成员相比具有更多的延展功能。

与早期在细胞周期的作用类似，*CDKN1A*在非

* 国家自然科学基金（31050010），教育部留学回国人员科研启动基金（教外司留［2015］311号），留学人员科技活动项目（C201400358）和华北理工大学公共卫生学院高水平科研创新团队建设计划（KYTD202312）资助。
** 通讯联系人。
Tel：0315-8805919，E-mail：guozhiyi@ncst.edu.cn
收稿日期：2025-12-01，接受日期：2026-02-02

周期调控中的功能同样关键。p21通过结合E2启动子结合因子（E2 promoter binding factor， E2F）、髓细胞增生原癌基因（myelocytomatosis cellular oncogene， MYC）等转录因子，直接抑制或改变其转录激活活性。这一机制进一步调控了与细胞增殖和代谢相关的基因网络。同时，p21与STAT3、ASPP1等信号蛋白的相互作用，直接调节着细胞的应激应答、凋亡执行与基因组完整性。这些发现表明，p21是一个多功能整合蛋白，在细胞稳态维持中扮演着核心角色。

正是这种多功能特性，使得p21在肿瘤中呈现出双重性：一方面，它通过阻滞周期和促进分化发挥抑癌作用；另一方面，在某些肿瘤微环境下，高水平的p21反而通过抑制凋亡、促进DNA修复存活和增强细胞适应力来支持肿瘤进展。这一现象在激素相关性肿瘤中尤为突出。在乳腺癌（breast cancer， BC）、前列腺癌（prostate cancer， PCa）等肿瘤微环境中，雌激素、雄激素等性激素信号与p21呈现复杂的双重作用：激素受体既能直接调控*CDKN1A*转录，*CDKN1A*也能反馈影响激素受体活性及其下游信号，共同塑造了一个动态调控网络，显著调控肿瘤细胞的增殖动力学、治疗耐受性及细胞命运走向。

基于调控网络的理解p21在激素相关性肿瘤中的双重作用，需整合其在细胞周期、凋亡调控以及与激素信号通路互动中的多重功能，并关注其基因调控以及分子的结构域或基序组成模式，这将为开发新的治疗策略提供更全面的理论支持。

1 p21调控细胞周期的双重分子机制

1.1 p21对CDK活性的双重作用

作为首个被鉴定的CDK抑制剂[5]，p21在细胞周期调控中发挥核心作用。不同于CIP/KIP家族其他蛋白质，p21的功能贯穿整个细胞周期[6-7]，并在不同时期通过不同机制诱导周期阻滞：在分裂间期通过抑制CDK活性或PCNA功能使细胞周期停滞，在分裂期则通过结合Cyclin A/B-CDK1诱导G2/M期阻滞（图1a）。

在G1期，p21表现出显著的浓度依赖性双重调控作用：低浓度时作为组装因子促进Cyclin D-CDK4/6复合物的形成与活化，推动细胞周期进程；而高浓度时则有效抑制激酶活性。这种抑制作用源于p21与Cyclin-CDK复合物的结合，一方面抑制底物结合Cyclin，另一方面改变CDK上腺苷三磷酸（adenosine triphosphate， ATP）活性位点从而抑制CDK活性[8]。Cyclin D-CDK4/6复合物、Cyclin E-CDK2复合物通过抑制视网膜母细胞瘤蛋白（retinobla-stoma protein，Rb protein）磷酸化，促进Rb-E2F复合物的形成，抑制相关的G1/S转变必需的细胞周期基因的转录[9-11]。

进入S期后，p21通过双重机制诱导细胞周期阻滞：一是与Cyclin E-CDK2复合物结合并抑制其活性；二是结合PCNA并抑制体外PCNA依赖的DNA复制。研究表明，CDK1可以易位到细胞核中替代CDK2发挥作用，促使细胞G1/S期转化，但无法维持细胞周期检查点，此时p21可以通过抑制CDK1诱导细胞周期阻滞[12]。值得注意的是，整个细胞周期中CDK4/6的活性都会影响Cylin A2/CDK2的活性。因此，p21对CDK4/6早期抑制的影响会持续至S/G2期[13-14]，而其他的CIP/KIP无此作用。

1.2 p21与CDK、PCNA结合位点

尽管p21这种广泛的抑制作用已得到确认，但更深入的机制理解需要阐明其精确的结构相互作用。作为一种内在无序蛋白（intrinsically disordered proteins，IDPs），p21通过构象改变或与不同Cyclin、CDK等位点结合为p21发挥双重作用提供结构基础（图1b）。

p21在N端通过多个基序与Cyclin-CDK复合物动态结合。p21 N端包含一个与p27、p57等家族成员共有的cy1基序（A17-P24），负责与多种周期蛋白结合。p21上特有cy2基序（H152-F159）和K位点（F53-P58），cy位点可以稳定K位点对Cyclin A-CDK2的抑制作用。K活性是CDK2结合p21所必需的。cy1结合Cyclin，K结合CDK2，从而使p21结合Cyclin-CDK2复合物。p21无法结合CDK4单体，只有CDK4与Cyclin D1形成复合体后，才能通过cy1与p21结合[14-15]。

p21属于内在IDPs，其C端D149-R156在与CDK4结合时会形成明确的螺旋结构，这种从无序到有序的构象改变是保证其与不同蛋白质结合的基础。早期研究证实，C端R140-R142为核定位信号（nuclear localization signal，NLS），p21是否入核与其发挥抑癌或促癌的双重作用密切相关。

p21 C端是其在S期行使功能的核心。PIP-box（Q144-Y151）是p21与PCNA相互作用的关键残基，与PCNA相互作用，抑制其他蛋白质与PCNA相互作用，诱导细胞S期阻滞。PIP-degron是一种

特殊的PIP-box，不仅是p21与PCNA结合从而抑制DNA复制的关键，也是一个降解信号。生理状态下，p21通过C端PIP-degron与PCNA结合，会迅速被CRL4Cdt2泛素连接酶识别并降解，允许细胞在DNA损伤后进行修复，而非永久性停滞。但某些癌症中p21高表达或PIP-degron发生突变时，无法完全降解p21。p21持续占据PCNA结合位点，DNA聚合酶等无法结合PCNA进行DNA复制，此时细胞周期阻滞在S期[16]。PIP-degron两侧富含赖氨酸（Lys）和精氨酸（Arg），通过“非特异性但高动态的静电相互作用”显著增强p21与PCNA的结合能力[17]。结合位点主要集中于PCNA中心环（centre-loop，Asp41-His44）、域间连接环（ID-loop，Leu121-Glu132）、Reg. 7区域（Ala231-Val233）、C端尾环（tail-loop，Lys254-Glu256）。当p21与PCNA单体的摩尔比达到2：1~3：1时，DNA聚合酶的DNA合成活性被完全抑制，且抑制效率依赖p21与PCNA的结合稳定性[18]（图1c）。

综上所述，p21通过其IDPs的结构特性，不但可以灵活地结合不同的Cyclin-CDK复合物，还可以结合DNA复制的特异蛋白因子PCNA，从而整合CDK与PCNA这两大核心信号通路，确立了其作为细胞命运决策枢纽的关键地位。对该蛋白质作用机制的深入理解，是揭示细胞如何在增殖、修复与死亡等命运间进行精确抉择的核心环节。该蛋白质在细胞凋亡通路中也发挥着复杂而关键的调控作用。

2　p21在细胞凋亡中的作用机制

p21不仅在细胞周期调控中发挥作用，也可以通过双重途径调控细胞凋亡，其机制取决于细胞类型、DNA损伤程度、亚细胞定位及其与p53等信号分子的相互作用。

2.1　p21的抗凋亡机制

p21在损伤早期起修复损伤的作用，通过p53依赖/非依赖途径抑制细胞凋亡。

2.1.1　p21通过p53依赖途径抑制细胞凋亡

DNA轻度损伤时激活p53，p53直接结合*CDKN1A*启动子进而转录上调p21，p21竞争性结合PCNA使细胞周期停滞从而修复损伤。另外p21也通过结合CDKs抑制RB磷酸化，阻止E2F激活，从而阻止了S期相关因子及一系列促凋亡基因的激活，包括凋亡酶激活因子-1（apoptotic peptidase activating factor 1，Apaf 1）、胱天蛋白酶（cysteine aspartic acid specific protease，caspase）、p73以及BCL-2家族的促凋亡成员Bcl-2相互作用凋亡中介因子（Bcl-2-interacting mediator of cell death，BIM）、p53上调凋亡调节因子（p53 upregulated modulator of apoptosis，PUMA）、佛波醇酯诱导蛋白1（phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1，NOXA）等。p21与多种胱天蛋白酶原（procaspsase）结合，使其无法被剪切为caspase，抑制caspase诱导的细胞凋亡[19-20]。激活caspase级联反应高度依赖CDKs活性，靶向CDK结合结构域可保护细胞免受外界刺激（如顺铂）诱导的细胞凋亡。

2.1.2　p21通过p53非依赖途径抑制细胞凋亡

p21滞留在细胞质中主要发挥抗凋亡作用。Akt（又称为蛋白激酶B）使p21在Thr-145位点磷酸化，Thr-145靠近NLS，其磷酸化可阻止p21与核输入受体相互作用并抑制其核易位；procaspase-3与胞质p21结合，也可能阻止p21易位到细胞核。Thr-145磷酸化破坏p21与PCNA之间的氢键，PCNA转向结合DNA聚合酶等，促进S期进程。Akt下游位点蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）磷酸化Ser-146，该位点磷酸化也可降低p21与PCNA相互作用。胞质p21通过Ser 98位氨基酸直接结合细胞凋亡信号调节激酶1（apoptosis signal-regulating kinase 1，ASK1），阻滞ASK激活MAP激酶激酶（MAP kinase kinase，MKK），从而抑制ASK1-MKK4/7-JNK通路，该抑制在p21被清除后解除[21]。许多肿瘤中出现生长因子受体（如人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）和表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR））过表达[22]，生长因子激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidyl inositol 3-kinase，PI3K），PI3K招募3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1（3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1，PDK1）和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体2（mammalian target of rapamycin complex 2，mTOR complex 2，mTORC2），再由它们分别磷酸化Akt上Ser-473和Thr-308位点，激活的Akt进而磷酸化p21。

核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）在多种肿瘤中调控细胞凋亡。p65/p50二聚体是最经典、含量最高的NF-κB复合体。p21启动子上存在两个κB位点，当细胞受到刺激时，κB抑制蛋白激酶（inhibitor of κB kinase，IKK）被激活，启动

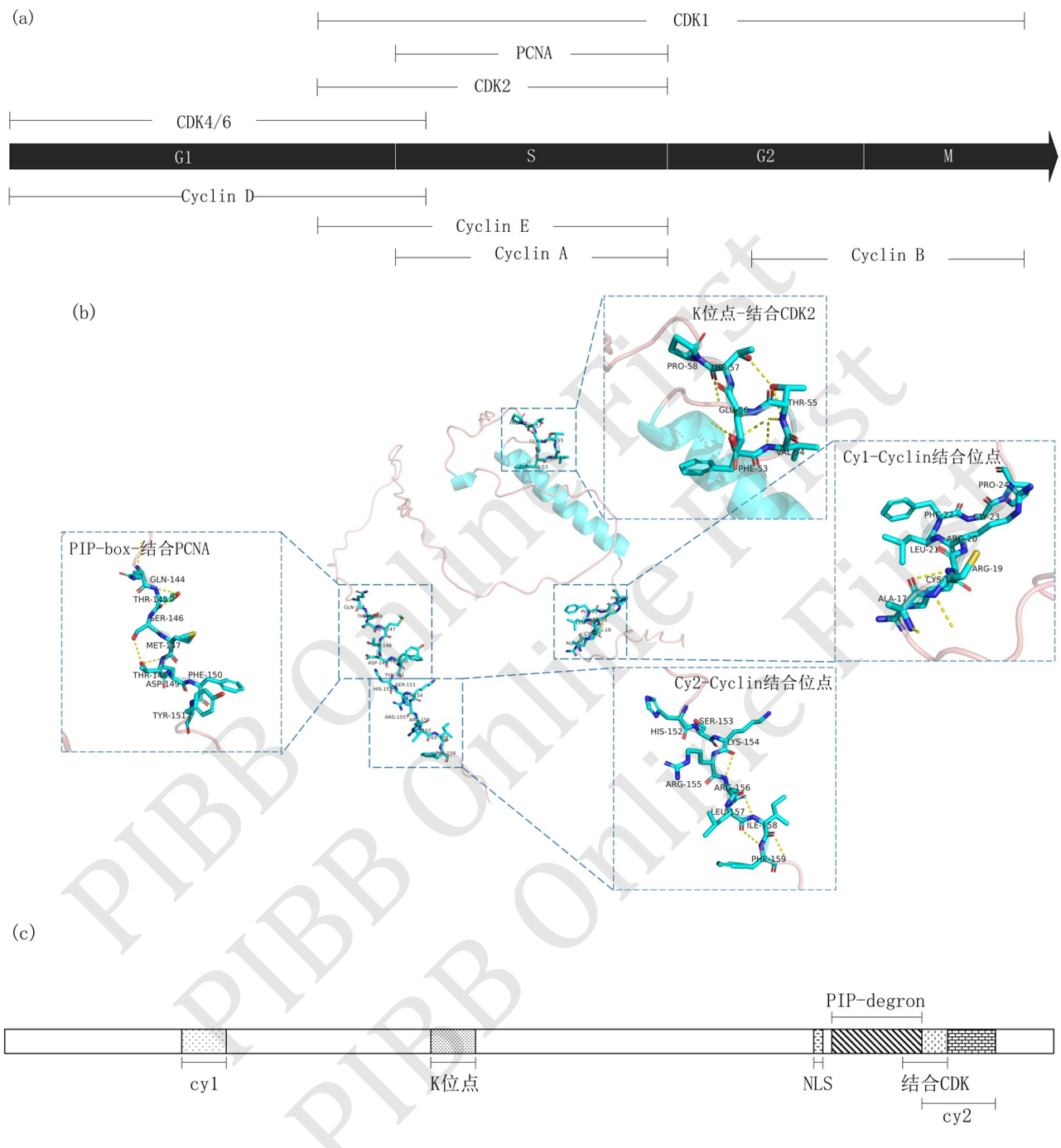


图 1　CDK与Cyclin作用时期与p21结构域主要结合位点

Fig. 1　Schematic illustrating the action phases of CDK/cyclin complexes and the corresponding primary binding domains of p21

（a）CDK与Cyclin在细胞周期中发挥作用的具体时期。（b）p21三维结构。（c）p21氨基酸序列的基序分布。 注：p21蛋白三维结构图使用PyMol3.0绘制。CDK：周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases）；PCNA：增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen）；Cyclin：细胞周期蛋白，cy1：p21 N端基序，可结合cyclin；cy2：p21 C端基序，可结合cyclin；PIP-box：p21与PCNA相互作用的关键残基；PIP-degron：一种特殊的PIP-box，与PCNA相互作用；NLS：核定位信号（nuclear localization signal）。

IKK-NF-κB通路，p65入核直接结合p21并激活下游反应。NF-κB也可增强p21表达。BC是由NF-κB等转录因子调控的抑癌基因和致癌基因异常所致[23]。

在p53与RB同时缺陷的细胞中，p21虽无法引发G1期阻滞，但可促进有丝分裂阻滞细胞发生“分裂滑移”，即细胞未能正常完成有丝分裂就退出分裂期，导致多倍体化（如8N、16N）。这些滑移出来的细胞携带4N的DNA含量，在p21的驱动下重新进入细胞周期并进行DNA复制，但由于p21的存在和RB的缺失，细胞无法完成正常的有丝分裂，导致DNA含量倍增，从而延迟甚至规避凋亡[24-25]。

2.2　p21的促凋亡机制

当损伤无法修复时，p53继续升高，p21的抑制凋亡作用无法抵抗促凋亡作用，主要通过线粒体途径或死亡受体途径双重机制诱导细胞凋亡。

2.2.1　p21通过线粒体途径促进细胞凋亡

在重度或持续DNA损伤、氧化应激下，p53转录上调p21的同时也直接结合microRNA 34a（miR-34a）启动子，高浓度p53使miR-34a大量生成，进而降解p21，同时线粒体途径中caspase级联反应激活的caspase-3切割p21。p21的降解会解除细胞周期阻滞，间接促进细胞凋亡。

除此之外，p53同时诱导lincRNA-p21与p21蛋白。lincRNA-p21下调抗氧化酶活性（如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等）增强氧化应激，过氧化氢和丙二醛表达量增高，激活线粒体通路，从而加速诱导细胞凋亡[26]。可修复损伤时，p21会导致自噬相关蛋白Beclin 1和Atg5的降解，阻止细胞自噬。当损伤无法修复时，p21失去活性或被降解，自噬相关蛋白表达量增高，增强氧化应激，促进凋亡。

2.2.2　p21通过死亡受体途径促进细胞凋亡

p21蛋白通过上调促凋亡蛋白BAX（BCL2-associated X protein）或激活肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）家族死亡受体促进细胞发生凋亡。Fas死亡受体（Fas cell surface death receptor，Fas）诱导的激活刺激caspase-8，直接激活caspase-3或切割BH3相互作用结构域死亡激动剂（BH3 interacting domain death agonist，BID）因子，启动线粒体通路。p21过表达可以抑制小鼠双微体2同源蛋白（mouse double minute 2 homolog，MDM2）的表达和功能，导致p53蛋白的泛素化减少，使其稳定性增加，并在细胞核内积累，核内的p53作为转录因子，上调了一系列促凋亡基因（如CD95、BAX、PUMA和NOXA等）的表达，这些蛋白质的共同作用最终增强了CD95死亡受体介导的外源性凋亡通路[27-28]。

研究显示，p21缺失会导致DNA损伤后的检查点功能缺陷，有丝分裂异常（包括染色体错位、染色体滞后和胞质分裂失败），最终引发多倍体化和核型异常，并显著提高凋亡发生率，促使细胞凋亡[29]。

除此之外，p21还可能介导细胞周期阻滞，使细胞对放疗敏感性增强，从而促使细胞凋亡[30]。例如，caspase-3的激活和核p21水平升高可能使细胞对阿霉素（doxorubicin，DOX）处理更为敏感。肝癌细胞中，p21使细胞对凋亡信号更敏感，通过上调Bax表达从而增加Bax与Bcl-2比值发挥促凋亡作用。

综上，p21通过抑制促凋亡基因、抑制caspase级联反应、抑制ASK1-MKK4/7-JNK通路、促进分裂滑移和DNA内复制等途径抑制凋亡；也可以通过抑制MDM2、降解自噬相关蛋白、增强细胞对凋亡信号敏感性和导致细胞周期检查点缺陷等途径诱导细胞凋亡（如宫颈癌、BC中p21诱导细胞凋亡[31-32]）。

临床常根据上述途径进行靶向p21治疗。例如，Apcin（细胞分裂周期20的抑制剂）、组蛋白脱乙酰酶（histone deacetylase，HDAC）抑制剂（FK228）可在子宫内膜癌（endometrial cancer，EC）中通过p21介导的细胞周期停滞和细胞凋亡来抑制肿瘤生长[33-34]。

3　性激素信号对p21功能的调控

3.1　雌激素受体（ER）信号通路

雌激素（estrogen）主要通过其核受体信号通路，对CIP/KIP家族蛋白进行多层次、双向的调控，从而驱动细胞周期进程。p27位于细胞核时对BC增殖有抑制作用，在BC进展过程中，p27表达量逐渐降低。孕激素特异性调节人BC细胞中p27的细胞内定位，雌激素+孕激素（progestin）介导这种调节失调[35]。BC与EC中可检测到p57低表达[36]。EC中，雌激素、孕激素可上调p57的表达[37]。

与CIP/KIP家族其他蛋白质不同，雌激素可以与直接结合*CDKN1A*启动子区域，也可以在蛋白

质水平对p21进行调控，p21是雌激素受体（estrogen receptor， ER）信号通路的关键调节节点。

在基因组途径中，雌激素通过其受体ERα发挥作用。ERα直接结合到*CDKN1A*基因上游启动子区的一个特定位点，该位点是一个雌激素应答元件（estrogen response element， ERE）半位点，且与激活蛋白1（activator protein-1， AP-1）转录因子结合位点相邻，共同构成ERE/AP-1半位点。这一结合过程依赖特异性蛋白1（specificity protein 1，Sp1）等辅助因子，以激活*CDKN1A*的转录。最终，该通路在ER阳性的BC细胞中，实现了对下游靶标p21表达的调控。这种ER诱导的p21表达可以被孕酮抑制[38-39]。p21本身也可以正反馈调节ERα的转录活性：一方面，它通过抑制CDK2的活性，解除其对转录共激活因子环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CBP）的抑制作用，从而增强ERα的转录功能[40]；另一方面，在ER阴性细胞中人工过表达p21，可激活ERE依赖的转录，并恢复细胞对17β-雌二醇（E2）及抗雌激素药物的敏感性。此外，p21对雌激素靶基因的调控具有明显的启动子选择性，可增强如孕激素受体（progesterone receptor， PR）和Wnt-1诱导信号通路蛋白2（Wnt-1-induced signaling protein 2，*WISP-2*）等基因的表达，抑制Cyclin D1，而对*pS2*等基因无明显影响，染色质免疫沉淀实验进一步表明E2可诱导p21与ERα及CBP共同招募至靶基因启动子区，形成特异性转录复合物[41]，且*CDKN1A*启动子区—2 800~—3 200 bp区域存在与ERα高度结合的靶功能区[42]。

在非基因组途径中，ERα与p21之间的蛋白质-蛋白质相互作用发挥了关键作用。在无配体或纯抗雌激素（如ICI （182，780））存在时，ERα通过其178~215和251~312氨基酸区域与p21结合，形成复合物并抑制细胞增殖；而E2则通过诱导ERα构象变化，破坏该复合物，降低p21蛋白稳定性，并激活Cyclin E- CDK2复合物，从而促进细胞周期进程[43]。

在经典乳腺细胞模型（MCF-7）中，E2/ERα通常通过抑制p53/p21通路并上调增殖标志物（如PCNA和Ki-67）促进增殖[44]。ER通常以二聚体发挥作用，α和β亚型的作用不同。在三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer， TNBC）细胞模型（MDA-MB-231）中，通过外源过表达雌激素受体β1导致上调*CDKN1A*基因表达，抑制细胞增殖[45]。临床治疗中竹节参皂苷Iva、组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitor，HDACI）等药物的抗肿瘤作用即通过调控p21实现[46-47]，小檗碱（berberine，BBR）和他莫昔芬联用时，BBR通过上调p21表达从而使G1期阻滞，提高MCF-7细胞对他莫昔芬的敏感性[48]。

3.2 雄激素受体（AR）信号通路

雄激素通过AR对p21的调控同样是一个多层次、多途径的复杂过程，其最终生物学效应高度依赖于疾病阶段和细胞环境。

雄激素/AR复合物通过直接结合到*CDKN1A*近端启动子上的特异性雄激素反应元件（androgen response element， ARE），启动*CDKN1A*的转录，从而上调其表达。这构成了经典的基因组调控途径，是p21表达的基础。

除此之外，AR可通过蛋白质-蛋白质相互作用，与已结合在*CDKN1A*启动子Sp1-3位点上的转录因子Sp1形成复合物，协同增强p21表达[49]。

在去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer，CRPC）阶段，激活的AR通过上述途径上调p21表达。此时，p21通过抑制应激诱导的JNK信号和凋亡途径，发挥促生存功能，从而介导对化疗药物（如多西他赛）的耐药性[50-52]。而在向雄激素非依赖性演进的过程中，AR的过表达又可导致*CDKN1A*的转录抑制（如通过诱导激活诱导型碱性亮氨酸拉链蛋白（activation-induced basic leucine zipper， AIbZIP）、干扰内质网应激诱导蛋白（old astrocyte specifically induced substance， OASIS）的功能间接地抑制了p21的表达[53]）。p21的低表达与肿瘤细胞获得凋亡抵抗和激素非依赖性生长密切相关[54]。

此外，AR在人类BC中通常表现为高表达，激活的AR通过上调ER-β表达来抑制BC细胞的生长[55]。但丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase， MAPK）介导的p21依赖性AR通路在人类BC细胞中具有双重作用。因此AR也是BC治疗靶点之一[56]。

4 p21在不同性激素相关肿瘤中的作用异质性

p21在癌症中的作用呈现显著多样性，这种功能的可塑性在很大程度上受到激素信号通路的精密调控，其具体角色高度依赖于癌症类型、激素环境

及疾病阶段。在BC、卵巢癌及结肠癌中，p21高表达往往代表更差的预后[53，57-58]，而在鼻咽癌与肝癌中有相反的现象[59-60]。不同激素相关的癌症中，p21扮演着截然不同甚至看似矛盾的角色（表1）。

在激素依赖性肿瘤中，p21主要发挥肿瘤抑制的作用，而在激素非依赖性肿瘤中，p21常促进肿瘤增殖。这一功能的可塑性在他莫昔芬（tamoxifen，TAM）的组织特异性双重效应中得到了典型体现。

TAM是ER阳性乳腺癌治疗与预防的关键药物，但其诱发EC的风险亦是公认的严重副作用[61]。这种组织特异性的双重效应，源于乳腺与子宫内膜组织在肿瘤微环境、核心信号通路活性及共调节蛋白谱的差异。这种差异直接导致了TAM对关键基因的调控产生相反结局，p21发挥着枢纽作用。

在BC组织中，TAM-ER复合物通过稳定招募核受体共抑制因子（nuclear receptor co-repressor，NCoR）、视黄酸和甲状腺激素受体沉默介质（silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors，SMRT）等蛋白质，抑制*c-Myc*、*Cyclin D1*等促增殖基因的转录，同时间接解除了对*CDKN1A*基因的转录抑制（图2a左）。此外，TAM治疗可能引起的DNA损伤应激也能通过激活p53通路而上调p21。p21水平的升高最终导致细胞周期停滞，发挥抗癌效应。相反，在子宫内膜组织中，存在着不同的共转录因子（如类固醇受体共激活因子-1（steroid receptor coactivator -1，SRC-1）等），TAM-ER受体复合物通过促进*c-Myc*等基因的表达，抑制*CDKN1A*的转录（图2a右）。p21与*c-Myc*、*Cyclin D1*等基因之间具有调控的作用。

表1　p21在激素相关癌症中的功能

Table 1　The function of p21 in hormone-related cancers

癌症类型	促癌	抑癌	p21作用机制	激素的作用
BC	√	√	激素依赖型：通过抑制CDK4/6和Cyclin E/CDK2复合物或ERα蛋白直接互作，诱导细胞周期停滞和衰老[42，55]；作为ER的转录共激活因子调控分化（如上调PR）[41]。部分TNBC：p21可能失活或发挥促生存功能。	ER：抑制p53/p21通路或通过解离ERα-p21复合物来降低p21的稳定性和功能，从而促进增殖[42，55]。ERα介导BC细胞增殖[62]。ERβ抑制雌激素对BC细胞的增殖作用[63]
PCa	√	√	抑制CDK活性及结合PCNA，阻滞细胞周期。 高水平的p21可抑制JNK介导的凋亡[52]	雄激素/AR：是*CDKN1A*的直接转录调控因子，上调p21表达，抵抗细胞凋亡[50] AR拮抗剂：治疗初期可能通过抑制AR信号间接降低p21，但长期雄激素剥夺会产生雄激素非依赖细胞，诱导p21表达[50]
EC	√	√	抑制CDK4/6诱导细胞周期停滞与凋亡[31，64]。 激素非依赖性EC：p53失活可能导致p21发挥促癌作用	雌激素通过ERα上调p21的表达，通过阻滞细胞周期抑制EC细胞的增殖[63，65]
OC	√	√	通过抑制RB通路介导细胞周期阻滞，抑制细胞增殖与分化[66]。 在胞质中促进细胞增殖，增加紫杉醇耐药性[67]	雌激素可通过结合ERα促进细胞增殖，而ERβ高表达可抑制细胞增殖、迁移和侵袭，并促进细胞周期阻滞和凋亡[68]

癌症依赖性图谱（cancer dependency map，DepMap）、人类蛋白质图谱（human protein atlas，HPA）等数据显示，p21在乳腺组织中的表达量显著高于子宫内膜组织[69]（图2b），且激素依赖性乳腺癌细胞系（如MCF7、ZR751）中p21表达量高于子宫内膜癌细胞系（如KLE）（图2c）。这种差异存在于多个层面：第一，在BC内部，激素非依赖性细胞系（如BT20、SKBR3）的p21表达量显著低于激素依赖性细胞系（如MCF7、ZR751），这反映了前者p53突变率高、增殖不再依赖于TAM可通过ER通路上调p21的特性；第二，在EC内部，不同细胞系间也存在异质性，例如Ishikawa（ER+）和MFE-280（ER+）的p21基础表达量较高，而KLE（ER-）细胞系表达量则较低（图2c）。这在一定程度上反映了TAM在不同组织中的差异化调控。

最新研究揭示，TAM通过一种ER介导的机制，直接激活PI3K-AKT-mTOR信号通路，驱动细胞增殖。这一机制独立于在EC中常见的*PIK3CA*基因突变，意味着药物自身模拟了驱动突变的功能，成为一种非遗传性致癌驱动事件[70]。PI3K-AKT-mTOR信号通路的激活也见于BC中长期

TAM治疗产生的耐药性肿瘤增殖[71]。值得注意的是，TAM的组织特异性效应与其体内代谢过程密切相关。TAM本身是一种前药，需在肝脏中主要通过CYP2D6酶代谢转化为其高活性代谢物——内昔芬（Endoxifen）。内昔芬对ER的亲和力远超TAM原型，且是一种作用更强的纯拮抗剂。因此，在BC中，内昔芬的高效生成对于稳定抑制ER功能、进而有效解除对p21的抑制至关重要。反之，若患者因*CYP2D6*基因多态性导致内昔芬生成不足，则可能削弱对p21的去抑制效应，影响疗效，同时使子宫内膜中由TAM原型介导的微弱激动效应得以显现，增加增殖风险[72-73]。这从药物代谢的角度阐明，p21的双重作用不仅受组织微环境调控，也受个体将TAM转化为内昔芬这一关键药代动力学过程的影响，因此，直接使用内昔芬，被视为一种克服个体代谢差异、确保p21通路能被稳定且精准调控的策略。

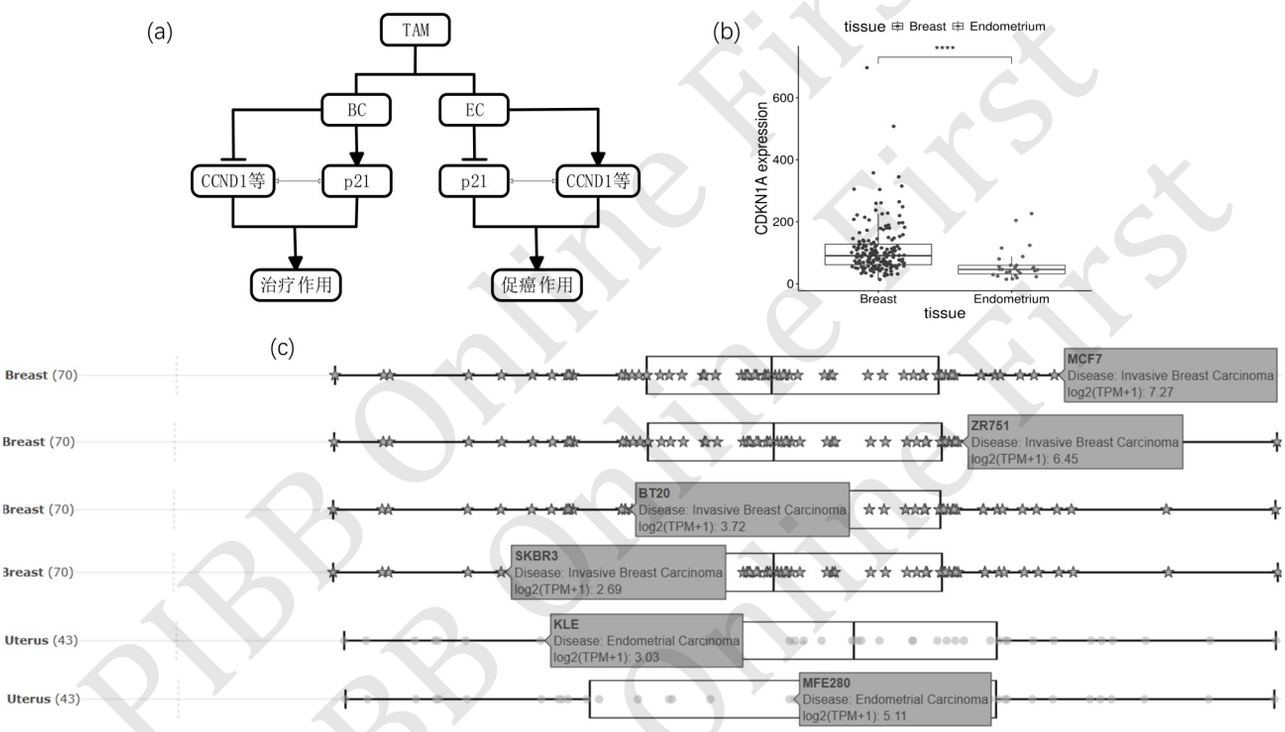


Fig. 2　The mechanism of action of tamoxifen and the expression levels of CDKN1A in breast and endometrial cancers

图2　他莫昔芬作用机制与*CDKN1A*在乳腺癌与子宫内膜癌表达量

（a）TAM在BC与EC中的作用机制。（b）*CDKN1A*在乳腺与子宫内膜组织中表达量。（c）*CDKN1A*在BC细胞系与EC细胞系中的表达量。注：图2（b）数据来源于Human Protein Atlas（HPA，*version 25.0*，2025），表达值以nTPM表示，计算为两数据库中各组织或亚组织的最大nTPM值（数据经log2转换）；图2（c）数据来源于癌症依赖性图谱（DepMap），分析基于DepMap Public 25Q3数据集。图中所示基因表达量（TPM）已进行log2转换。TAM：他莫昔芬（Tamoxifen）；BC：乳腺癌（breast cancer）；EC：子宫内膜癌（endometrial cancer）；CCND1：细胞周期蛋白D1（cyclin D1）

p21在TAM介导的组织依赖性细胞命运决策中，起到了关键的门控作用。而新揭示的PI3K通路直接激活机制及个体代谢差异因素，共同为TAM的疗效与促癌风险提供了更深刻的解释，也为探索直接应用内昔芬、联合PI3K抑制剂等新型精准干预策略奠定了理论基础。

p21蛋白作为一种IDPs，兼具低丰度表达的特性[74]，其生物学功能的实现可能并非依赖于表达水平的绝对高低，而更多地取决于特定的细胞微环境（如激素信号、应激刺激等）。在此环境中，它可能通过翻译后修饰等多种方式被调控。这些修饰（如乙酰化、磷酸化与泛素化等）动态地调节p21的稳定性、亚细胞定位及相互作用网络，使其能够与其他分子进行高度情境依赖性的协同作用（context-dependent synergy）（表2）。典型的例证是他莫昔芬在不同癌症中通过影响p21的修饰状态，介导了完全相反的生物学效应。

表 2　p21关键翻译后修饰位点、功能及相关信号通路

Table 2　Key post-translational modification sites， functions， and associated signaling pathways of p21

修饰方式	位点	修饰后主要功能	可能的信号通路
磷酸化	T145	促进p21胞质定位、抑制PCNA结合	Akt/PKB [75]
	S146	促进p21胞质定位、抑制PCNA结合	Akt/PKCζ [76]
	S153	促进p21胞质定位	钙离子信号通路 [77]
	S130	促进细胞周期进程	MAPK [78]
	T57	促进细胞周期进程	Wnt/GSK3β通路 [78]
	S160	抑制PCNA结合	PKC [76]
泛素化	K16	促进细胞周期进程	$CRL4B^{DCAF11}$信号通路 [79]
	K154	促进细胞周期进程	$CRL4B^{DCAF11}$信号通路 [79]
	K161	促进细胞周期进程，增加对化疗的敏感性	ARIH2介导的p21泛素化降解通路 [80]
	K163	促进细胞周期进程；	RNF135介导的p21泛素化降解通路 [81]
乙酰化	K161/K163	阻滞细胞周期；诱导细胞衰老	由MYST家族组蛋白乙酰转移酶Tip60介导 [82]

在不同生理或病理条件下，p21通过其翻译后修饰依赖的调控机制，通过参与细胞周期进程、凋亡、DNA损伤应答及细胞分化等关键过程，从而发挥双向甚至多重的功能角色：既可作为肿瘤抑制因子，亦可在特定微环境中转变为促癌因子。这种功能可塑性深刻揭示了p21在细胞命运决定中的核心地位与其调控机制的复杂性。因此，系统阐明p21翻译后修饰的动态图谱及其微环境特异性调控规律，对于开发靶向该通路的新型精准治疗策略具有至关重要的理论意义（图3）。

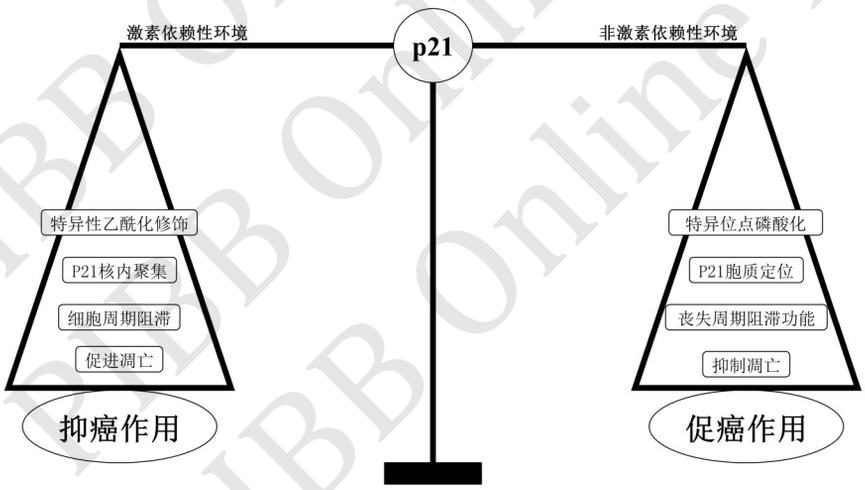


Fig. 3　The dual-role mechanism of p21

图3　p21双向作用调控机制

5　总结与展望

p21在性激素相关肿瘤发生发展过程中具有双重作用。一方面，在激素依赖性肿瘤中，激素/激素受体通过与p21相互作用从而抑制肿瘤生长；另一方面，在非激素依赖性肿瘤中或肿瘤进展晚期时，p21对肿瘤发挥促生存作用。p21的抑癌和促癌作用主要通过调节细胞周期和细胞凋亡、衰老等方式实现。p21可通过抑制CDK和结合PCNA双重机制调控细胞周期，其中p21在低浓度时促进CDK复合物合成且不抑制其活性，高浓度时与CDK复合物结合并抑制其活性。p21主要通过结合并抑制CDK4/6、CDK2诱导G1/S期阻滞，通过与PCNA相互作用调控S期；一些研究中发现p21在其他时期也发挥诱导周期阻滞的作用。p21还通过抑制或

促进细胞凋亡来发挥抑癌和促癌的双重作用。以上机制中，p21一方面可以通过基因组途径，即与受体、转录因子等直接结合发挥作用，另一方面也可以通过非基因组途径，即在蛋白质水平相互作用。

大部分性激素相关肿瘤会进展为激素非依赖性，提示恶性程度增高。同时在非激素依赖性BC中p53显著高于激素依赖组[83]，II型EC和CRPC中常有*TP53*基因突变。p21是p53重要的下游因子。正常情况下，当细胞受到DNA损伤等刺激时，p53作为转录因子，通过与DNA序列特异性结合，调控*CDKN1A*等下游基因的表达，在细胞中发挥抑癌作用[84]。p53优先与十字结构的反应元件（response element，RE）结合[85]。CIP/KIP家族蛋白中，目前已明确p21可与p53直接结合。在*CDKN1A*启动子序列中包含多个转录因子位点（表3）。

在*TP53*缺陷型肿瘤中，p53无法正常结合到*CDKN1A*启动子区域，导致p21无法通过抑制细胞周期等方式抑制肿瘤细胞增殖。因此，靶向*TP53*-*CDKN1A*启动子通路可能成为克服激素治疗耐药的一种策略。

表3　*CDKN1A*启动子序列中部分转录因子位点

Table 3　Some transcription factor binding sites in the *CDKN1A* promoter

位点	作用	与激素关系
p53	直接结合*CDKN1A*启动子，在细胞应对DNA损伤、癌基因激活、缺氧等应激信号时，诱导p21表达、实现细胞周期阻滞	雌激素可通过直接结合p21、上调p53表达水平和影响p53活性等方式发挥作用
SP1	介导了细胞分化和转化生长因子-β（TGF-β）信号对p21的诱导	雌激素、孕激素等可以通过激活下游的激酶（如MAPK），进而修饰并激活转录因子SP1。被激活的SP1再结合到*CDKN1A*启动子的SP1位点上，从而诱导p21的表达。
STAT	STAT1/3的核定位及其下游靶基因的转录包括p21[86]	雌激素可活化GPER介导的IL-6/STAT3通路[86-87]

p21在肿瘤治疗中具有重要的应用前景。现有研究主要从两方面展开：一是靶向抑制与p21相关的特定信号通路蛋白可有效调节肿瘤细胞的增殖和凋亡，为开发新型靶向药物提供了理论基础[46-48]。CDK4抑制剂已成为转移性雌激素受体阳性的BC的标准治疗药。TNBC患者中，抑制苏氨酸酪氨酸激酶（threonine tyrosine kinase，TTK）可恢复G1/S调节因子p21、p27和RB水平[88]。二是采用联合治疗策略，例如在化疗过程中，通过调节p21的表达或功能，增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性，同时结合免疫治疗，调节肿瘤微环境，提高机体的抗肿瘤免疫反应，实现协同治疗。已有研究表明，一些化疗药物与调节p21相关信号通路的药物联合使用，可增强对肿瘤细胞的抑制作用[67-68]。使用α山竹素（α-mangostin，AM）协调他莫昔芬治疗可减少药物对子宫内膜的影响[89]。由于化疗等治疗方式对人体副作用较大，因此有学者提出使用植物雌激素治疗TNBC，将植物雌激素与其他植物或常规药物联合使用可能提高治疗效果[90]。

最新研究发现，p21蛋白本身存在氧化还原开关（Cys41位点），该位点能感知放化疗产生的氧化应激，直接决定细胞走向死亡还是继续增殖[91]。提示我们可开发特异性稳定氧化态p21的小分子，将其与现有疗法联用，将p21的应激响应导向抑癌方向。同时，研究显示，p21对血管形成[92-93]、肿瘤免疫[93-94]都发挥着重要作用。在激素敏感性肿瘤中，p21通过介导细胞周期阻滞来发挥间接的抗血管生成作用。如在子宫内膜样腺癌中，孕激素通过诱导p21表达抑制细胞增殖并下调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）分泌[95]；与之相对应，在具有相似激素依赖性的Luminal A型乳腺癌中，完整的p53-p21轴可能通过类似的p21依赖性周期阻滞机制，维持较低的血管生成活性[96]。然而，在p53通路失活或非激素依赖性肿瘤中，p21的功能发生根本性转变。在子宫浆液性癌等*TP53*突变亚型中，p21功能丧失导致细胞周期失控，由此引发的严重缺氧通过低氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）通路强力驱动VEGF表达，促进异常血管生成[97]；在TNBC中，高频*TP53*突变导致类似的p53-p21轴功能障碍，成为其高增殖与异常血管生成表型的基础[98]；在宫颈癌中，p21的表达可被致癌性非编码RNA等异常信号诱导，转而发挥促血管生成功能[99]。血管生成研究表明，p21的功能具有双向复

杂性，并非传统意义的有或无，这种复杂性可能源于多种因素的综合作用，包括激素组成、激素受体的二聚体化组合（如ERα与ERβ亚型的拮抗）以及不同的细胞应激状态、上游信号通路和更精细的基因间相互作用。这些提示双向功能是更细微机制的表现，而针对性治疗应更多地考虑情境依赖的模式作用而非单纯的量或某一特异修饰的改变。p21本身就是一个衰老因子，有报道其在乳腺癌中的高表达[100]；在TNBC中使用多种植物激素有很好的效果，机制可能是多方面的[85]。有报道ER的另一个分型ERRγ在缺氧环境下抑制血管形成[101]。雌激素可通过CDK途径应对应激以及血管的生成[102]，p21的双向功能机制有待在激素相关途径语境（contex）里进一步深入研究。

综上，p21是一个具有双向功能的分子，它属于IDPs，同时在细胞内的表达丰度较低，其功能主要表现在细胞周期、凋亡以及更精细的基因模式调控。首先是一个具有不同基序模式的内生性IDPs分子，如cy位点（结合cyclin）、K位点（可结合CDK2）以及PIP-box（结合PCNA）等，NLS也发挥着重要作用；第二，p21除了可以通过对细胞周期以及凋亡的双性调控外，同时对细胞的其他功能也是广泛的，如血管生成以及可以作为氧化还原反应的开关，这些都体现了p21所具有的结构灵活性与低丰度相结合的特征，也是基础研究和临床实践的靶点；第三，p21不仅在蛋白质水平受到调控或调控其他分子，还能通过转录水平的变化精细调节细胞网络；最后，生理状态程序化的激素调节，与p21的作用融为一体，他莫昔芬是一个很典型的例子；其他的CDK抑制分子，如CIP/KIP家族（如p27和p57）基因启动子无激素受体结合元件，可能间接受到激素调控，而INK蛋白家族不受激素的调节；另外，不同性激素的细胞环境不同，造成了p21的双重功能。作为经典分子，p21在未来的基础研究与肿瘤治疗应用中还应有更大的空间。

参考文献

[1] Zhang Z, Golomb L, Meyerson M. Functional genomic analysis of CDK4 and CDK6 gene dependency across human cancer cell lines. Cancer Res, 2022, **82**(11): 2171-2184

[2] Knudsen E S, Kumarasamy V, Nambiar R, *et al*. CDK/cyclin dependencies define extreme cancer cell-cycle heterogeneity and collateral vulnerabilities. Cell Rep, 2022, **38**(9): 110448

[3] He G, Feng Y, Chen T, *et al*. Chrysosplenetin B suppresses the growth of human prostate cancer cells by inducing G1 cell cycle arrest. Bioimpacts, 2025, **15**: 30688

[4] Sun J, Zhou L, Yang T, *et al*. $P16^{INK4a}$ regulates ROS-related autophagy and CDK4/6-mediated proliferation: a new target of myocardial regeneration therapy. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 1696190

[5] Karimian A, Ahmadi Y, Yousefi B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. DNA Repair, 2016, **42**: 63-71

[6] Wang J H, Chen Y W, Hsieh S, *et al*. Nanosized ginger-derived phenolic zingerone obstructs cell cycle G2/M progression and initiates apoptosis in human colorectal cancer. Environ Toxicol, 2025, **40**(8): 1059-1071

[7] Tian M, Wang X, Zhang M, *et al*. DEAD-box protein 21 promotes renal fibrosis via p21-dependent cell cycle arrest in proximal tubular epithelial cells. Cell Signal, 2025, **128**: 111654

[8] Hume S, Dianov G L, Ramadan K. A unified model for the G1/S cell cycle transition. Nucleic Acids Res, 2020, **48**(22): 12483-12501

[9] Schade A E, Fischer M, DeCaprio J A. RB p130 and p107 differentially repress G1/S and G2/M genes after p53 activation. Nucleic Acids Res, 2019, **47**(21): 11197-11208

[10] Guo Z Y, Hao X H, Tan F F, *et al*. The elements of human cyclin D1 promoter and regulation involved. Clin Epigenetics, 2011, **2**(2): 63-76

[11] Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. Cell Death Differ, 2022, **29**(5): 946-960

[12] Satyanarayana A, Hilton M B, Kaldis P. p21 Inhibits Cdk1 in the absence of Cdk2 to maintain the G1/S phase DNA damage checkpoint. Mol Biol Cell, 2008, **19**(1): 65-77

[13] Cornwell J A, Crncec A, Afifi M M, *et al*. Loss of CDK4/6 activity in S/G2 phase leads to cell cycle reversal. Nature, 2023, **619**(7969): 363-370

[14] Müller L, Gutschner T, Hatzfeld M. Going only half the way: cell cycle exit after the G1 restriction point. Sig Transduct Target Ther, 2023, **8**(1): 440

[15] Hope I, Endicott J A, Watt J E. Emerging approaches to CDK inhibitor development, a structural perspective. RSC Chem Biol, 2023, **4**(2): 146-164

[16] Tsanov N, Kermi C, Coulombe P, *et al*. PIP degron proteins, substrates of CRL4Cdt2, and not PIP boxes, interfere with DNA polymerase η and κ focus formation on UV damage. Nucleic Acids Res, 2014, **42**(6): 3692-3706

[17] Simonsen S, Larsen F B, Søgaard C K, *et al*. Extreme multivalency and a composite short linear motif facilitate PCNA-binding, localisation and abundance of p21 (CDKN1A). FEBS J, 2025, **292**(16): 4314-4332

[18] Oku T, Ikeda S, Sasaki H, *et al*. Functional sites of human PCNA which interact with p21 (Cip1/Waf1), DNA polymerase delta and replication factor C. Genes Cells, 1998, **3**(6): 357-369

[19] 文雪霞, 文润, 张莹. p21蛋白的功能及在病毒感染中的作用. 沈阳农业大学学报, 2020, **51**(3): 377-383
Wen X X, Wen R, Zhang Y. J Shenyang Agric Univ, 2020, **51**(3):

377-383

[20] Baptiste-Okoh N, Barsotti A M, Prives C. Caspase 2 is both required for p53-mediated apoptosis and downregulated by p53 in a p21-dependent manner. Cell Cycle, 2008, **7**(9): 1133-1138

[21] de Blasio C, Verma N, Moretti M, *et al*. Functional cooperation between ASK1 and $p21^{Waf1/Cip1}$ in the balance of cell-cycle arrest, cell death and tumorigenesis of stressed keratinocytes. Cell Death Discov, 2021, **7**(1): 75

[22] Wang X, Zhao L, Gao F, *et al*. HER3-targeting antibody-drug conjugates therapy for solid tumors: recent advances and future potentials. Curr Med Chem, 2025. DOI: 10.2174/0109298673358929250213093803

[23] Pavitra E, Kancharla J, Gupta V K, *et al*. The role of NF-κB in breast cancer initiation, growth, metastasis, and resistance to chemotherapy. Biomedecine Pharmacother, 2023, **163**: 114822

[24] Cluzet V, Devillers M M, Petit F, *et al*. Aberrant granulosa cell-fate related to inactivated p53/Rb signaling contributes to granulosa cell tumors and to FOXL2 downregulation in the mouse ovary. Oncogene, 2020, **39**(9): 1875-1890

[25] Bene A, Chambers T C. p21 functions in a post-mitotic block checkpoint in the apoptotic response to vinblastine. Biochem Biophys Res Commun, 2009, **380**(2): 211-217

[26] Maheshwari M, Yadav N, Hasanain M, *et al*. Inhibition of p21 activates Akt kinase to trigger ROS-induced autophagy and impacts on tumor growth rate. Cell Death Dis, 2022, **13**(12): 1045

[27] 丁涵静, 胡美纯. 靶向 p53-MDM2 的抗肿瘤小分子抑制剂的研究进展. 临床医学进展, 2023(8): 13474-13483
Ding H J, Hu M C. Adv Clin Med, 2023(8): 13474-13483

[28] Ma Y, Qi P, Ren Z, *et al*. HOXD13 knockdown attenuates apoptosis in prostate cancer via the upregulation of MDM2/p53 signaling. Cell Div, 2025, **20**(1): 18

[29] Kim H, Kim H, Jang E, *et al*. Dual role of p21 in regulating apoptosis and mitotic integrity in response to doxorubicin in colon cancer cells. Cell Death Discov, 2025, **11**(1): 133

[30] Feng H, Nair S, Aceituno V C, *et al*. Abstract 1484: USP36-governed p21 homeostasis confers radioresistance in pancreatic cancer. Cancer Res, 2025, **85**(8_Supplement_1): 1484

[31] Shrivastava S, Ratnacaram C K. Targeting the TGF-β-p21 axis: a critical regulator of bleomycin-induced cell cycle arrest and apoptosis in vitro-implication for progressive cervical cancer therapy. Med Oncol, 2025, **42**(4): 85

[32] He Y, Wang Z, Hu Y, *et al*. Sensitive and selective monitoring of the DNA damage-induced intracellular p21 protein and unraveling the role of the p21 protein in DNA repair and cell apoptosis by surface plasmon resonance. Analyst, 2020, **145**(10): 3697-3704

[33] Ni K, Li Z L, Hu Z Y, *et al*. Antitumor effect of apcin on endometrial carcinoma via p21-mediated cell cycle arrest and apoptosis. Curr Med Sci, 2024, **44**(3): 623-632

[34] Li L H, Zhang P R, Cai P Y, *et al*. Histone deacetylase inhibitor, Romidepsin (FK228) inhibits endometrial cancer cell growth through augmentation of p53-p21 pathway. Biomedecine Pharmacother, 2016, **82**: 161-166

[35] Aupperlee M D, Kariagina A, Zaremba N, *et al*. The proliferative response to p27 down-regulation in estrogen plus progestin hormonal therapy is lost in breast tumors. Transl Oncol, 2018, **11**(2): 518-527

[36] Yang C, Nan H, Ma J, *et al*. High Skp2/low p57(Kip2) expression is associated with poor prognosis in human breast carcinoma. Breast Cancer, 2015, **9**(Suppl 1): 13-21

[37] 刘蒙蒙, 孙小杰, 周正平, 等. 雌激素对人子宫内膜样癌 JEC 细胞中 ERα、ERβ 及 p57kip2 表达的影响. 遵义医学院学报, 2016, **39**(4): 397-402
Liu M M, Sun X J, Zhou Z P, *et al*. J Zunyi Med Univ, 2016, **39**(4): 397-402

[38] Mandal S, Davie J R. Estrogen regulated expression of the p21 Waf1/Cip1 gene in estrogen receptor positive human breast cancer cells. J Cell Physiol, 2010, **224**(1): 28-32

[39] 王丹丹, 王筑婷, 杨莉, 等. 雌激素通过钙蛋白酶上调 P21/CCNE2mRNA 表达并促进乳腺癌细胞 MCF-7 的侵袭能力. 基础医学与临床, 2016, **36**(12): 1636-1640
Wang D D, Wang Z T, Yang L, et al. Basic Clin Med, 2016, **36**(12): 1636-1640

[40] Al Bitar S, Gali-Muhtasib H. The role of the cyclin dependent kinase inhibitor $p21^{cip1/waf1}$ in targeting cancer: molecular mechanisms and novel therapeutics. Cancers, 2019, **11**(10): 1475

[41] Fritah A, Saucier C, Mester J, *et al*. $p21^{WAF1/CIP1}$ selectively controls the transcriptional activity of estrogen receptor alpha. Mol Cell Biol, 2005, **25**(6): 2419-2430

[42] 邹丹, 冯秀艳, 周伟强. 乳腺癌 MCF-7 细胞 p21WAF1/CIP1 启动子区雌激素受体 α 的高功能结合位点. 中国医科大学学报, 2017, **46**(8): 677-680, 685
Zou D, Feng X Y, Zhou W Q. J China Med Univ, 2017, **46**(8): 677-680, 685

[43] Maynadier M, Ramirez J M, Cathiard A M, *et al*. Unliganded estrogen receptor alpha inhibits breast cancer cell growth through interaction with a cyclin-dependent kinase inhibitor (p21(WAF1)). FASEB J, 2008, **22**(3): 671-681

[44] Liao X H, Lu D L, Wang N, *et al*. Estrogen receptor α mediates proliferation of breast cancer MCF-7 cells *via* a p21/PCNA/E2F1-dependent pathway. FEBS J, 2014, **281**(3): 927-942

[45] 陈莉, 杨新华, 任林, 等. 雌激素受体 β1 上调 p21 基因表达抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, **4**(4): 427-433
Chen L, Yang X H, Ren L, *et al*. Chin J Breast Dis Electron Version, 2010, **4**(4): 427-433

[46] 梁宸, 周颖, 凡畅畅, 等. 竹节参皂苷 IVa 抑制三阴性乳腺癌细胞增殖的研究. 药学学报, 2023, **58**(9): 2677-2684
Liang C, Zhou Y, Fan C C, *et al*. Acta Pharm Sin, 2023, **58**(9): 2677-2684

[47] 周慧, 周伟强. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂调控 $p21^{WAF1/CIP1}$ 启动子乙酰化水平影响乳腺癌 MCF-7 细胞周期. 中国药理学通报, 2017, **33**(10): 1421-1425
Zhou H, Zhou W Q. Chin Pharmacol Bull, 2017, **33**(10): 1421-1425

[48] 杨政, 刘东梅, 郭惠, 等. 小檗碱逆转肿瘤细胞多药耐药的作用机制研究. 化学与生物工程, 2022, **39**(12): 1-6, 12
Yang Z, Liu D M, Guo H, *et al*. Chem Bioeng, 2022, **39**(12): 1-6, 12

[49] Lu S, Jenster G, Epner D E. Androgen induction of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene: role of androgen receptor and transcription factor Sp1 complex. Mol Endocrinol, 2000, **14**(5): 753-760

[50] Luo J, Tian J, Chou F, *et al*. Targeting the androgen receptor (AR) with AR degradation enhancer ASC-J9® led to increase docetaxel sensitivity via suppressing the p21 expression. Cancer Lett, 2019, **444**: 35-44

[51] Cui Y, Sun Y, Hu S, *et al*. Neuroendocrine prostate cancer (NEPCa) increased the neighboring PCa chemoresistance *via* altering the PTHrP/p38/Hsp27/androgen receptor (AR)/p21 signals. Oncogene, 2016, **35**(47): 6065-6076

[52] Tang F, Kokontis J, Lin Y, *et al*. Androgen via p21 inhibits tumor necrosis factor alpha-induced JNK activation and apoptosis. J Biol Chem, 2009, **284**(47): 32353-32358

[53] Cui X, Cui M, Asada R, *et al*. The androgen-induced protein AIbZIP facilitates proliferation of prostate cancer cells through downregulation of p21 expression. Sci Rep, 2016, **6**: 37310

[54] Wang L G, Ossowski L, Ferrari A C. Overexpressed androgen receptor linked to p21WAF1 silencing may be responsible for androgen independence and resistance to apoptosis of a prostate cancer cell line. Cancer Res, 2001, **61**(20): 7544-7551

[55] Rizza P, Barone I, Zito D, *et al*. Estrogen receptor beta as a novel target of androgen receptor action in breast cancer cell lines. Breast Cancer Res, 2014, **16**(1): R21

[56] Garay J P, Karakas B, Abukhdeir A M, *et al*. The growth response to androgen receptor signaling in ERα-negative human breast cells is dependent on p21 and mediated by MAPK activation. Breast Cancer Res, 2012, **14**(1): R27

[57] Wei C Y, Tan Q X, Zhu X, *et al*. Expression of CDKN1A/p21 and TGFBR2 in breast cancer and their prognostic significance. Int J Clin Exp Pathol, 2015, **8**(11): 14619-14629

[58] Zhang D, Zhang J W, Xu H, *et al*. Therapy-induced senescent tumor cell-derived extracellular vesicles promote colorectal cancer progression through SERPINE1-mediated NF-κB p65 nuclear translocation. Mol Cancer, 2024, **23**(1): 70

[59] 阳志慧, 王少新, 晋舒, 等. MTDH、Ets-1及p21WAF1蛋白在鼻咽癌组织中的表达及临床意义. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, **25**(4): 420-425
Yang Z H, Wang S X, Jin S, *et al*. Chin J Coal Ind Med, 2022, **25**(4): 420-425

[60] Liu Y, Chen H, Li X, *et al*. PSMC2 regulates cell cycle progression through the p21/cyclin D1 pathway and predicts a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. Front Oncol, 2021, **11**: 607021

[61] Ryu K J, Kim M S, Lee J Y, *et al*. Risk of endometrial polyps, hyperplasia, carcinoma, and uterine cancer after tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer. JAMA Netw Open, 2022, **5**(11): e2243951

[62] Zhou Y, Liu X. The role of estrogen receptor beta in breast cancer. Biomark Res, 2020, **8**: 39

[63] Hu G, Zhang J, Zhou X, *et al*. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. Pathol Res Pract, 2020, **216**(10): 153149

[64] Costa B P, Nassr M T, Diz F M, *et al*. Methoxyeugenol regulates the p53/p21 pathway and suppresses human endometrial cancer cell proliferation. J Ethnopharmacol, 2021, **267**: 113645

[65] Zhang W, Chen J H, Aguilera-Barrantes I, *et al*. Urolithin A suppresses the proliferation of endometrial cancer cells by mediating estrogen receptor-α-dependent gene expression. Mol Nutr Food Res, 2016, **60**(11): 2387-2395

[66] Felix A S, Sherman M E, Hewitt S M, *et al*. Cell-cycle protein expression in a population-based study of ovarian and endometrial cancers. Front Oncol, 2015, **5**: 25

[67] Xia X, Ji T, Liu R, *et al*. Cytoplasmic p21 is responsible for paclitaxel resistance in ovarian cancer A2780 cells. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, **36**(6): 662-666

[68] Kozieł M J, Piastowska-Ciesielska A W. Estrogens, estrogen receptors and tumor microenvironment in ovarian cancer. Int J Mol Sci, 2023, **24**(19): 14673

[69] Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, *et al*. Proteomics. tissue-based map of the human proteome. Science, 2015, **347**(6220): 1260419

[70] Kübler K, Nardone A, Anand S, *et al*. Tamoxifen induces PI3K activation in uterine cancer. Nat Genet, 2025, **57**(9): 2192-2202

[71] Nunnery S E, Mayer I A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer. Drugs, 2020, **80**(16): 1685-1697

[72] Mürdter T E, Schroth W, Goetz M P, *et al*. Supplementation of tamoxifen with low-dose endoxifen in patients with breast cancer with impaired tamoxifen metabolism (TAMENDOX): a randomized controlled phase I/II trial. Clin Cancer Res, 2025, **31**(23): 4903-4911

[73] Mendes Batista A F, Petrolli L P, Marques Pereira M P, *et al*. From genotype to therapeutic monitoring: enhancing tamoxifen efficacy in breast cancer treatment. J Clin Pharmacol, 2025, **65**(12): 1712-1718

[74] Manousakis E, Miralles C M, Esquerda M G, *et al*. CDKN1A/p21 in breast cancer: part of the problem, or part of the solution? Int J Mol Sci, 2023, **24**(24): 17488

[75] Basu A, Lambring C B. Akt isoforms: a family affair in breast cancer. Cancers, 2021, **13**(14): 3445

[76] Liu S, Zhang Y, Yang Q, *et al*. PKC signal amplification suppresses non-small cell lung cancer growth by promoting p21 expression and phosphorylation. Heliyon, 2022, **8**(9): e10657

[77] Rodríguez-Vilarrupla A, Jaumot M, Abella N, *et al*. Binding of calmodulin to the carboxy-terminal region of p21 induces nuclear accumulation via inhibition of protein kinase C-mediated phosphorylation of Ser153. Mol Cell Biol, 2005, **25**(16): 7364-7374

[78] Manu K A, Cao P H A, Chai T F, *et al*. p21cip1/Waf1 coordinate

autophagy, proliferation and apoptosis in response to metabolic stress. Cancers, 2019, **11**(8): 1112

[79] Chen Z, Wang K, Hou C, *et al*. CRL4B^{DCAF11} E3 ligase targets p21 for degradation to control cell cycle progression in human osteosarcoma cells. Sci Rep, 2017, **7**(1): 1175

[80] Geng S, Peng W, Wang X, *et al*. ARIH2 regulates the proliferation, DNA damage and chemosensitivity of gastric cancer cells by reducing the stability of p21 *via* ubiquitination. Cell Death Dis, 2022, **13**(6): 564

[81] Wang F, Wu Z, Li Q, *et al*. Ubiquitination of p21 by E3 ligase TRIM21 promotes the proliferation of human neuroblastoma cells. Neuromolecular Med, 2021, **23**(4): 549-560

[82] Lee M S, Seo J, Choi D Y, *et al*. Stabilization of p21 (Cip1/WAF1) following Tip60-dependent acetylation is required for p21-mediated DNA damage response. Cell Death Differ, 2013, **20**(4): 620-629

[83] 方琦, 王旭芬. 非激素依赖性乳腺癌CerbB-2表达与P53、Ki-67的关系研究. 南方医科大学学报, 2011, **31**(2): 380-382
Fang Q, Wang X F. J South Med Univ, 2011, **31**(2): 380-382

[84] 王代伟, 周晨, 张品正, 等. 锌指结构转录因子锌指蛋白148和SP5对P53转录活性的作用. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, **41**(5): 707-715
Wang D W, Zhou C, Zhang P Z, *et al*. Chin J Biochem Mol Biol, 2025, **41**(5): 707-715

[85] Coufal J, Jagelská E B, Liao J C, *et al*. Preferential binding of p53 tumor suppressor to p21 promoter sites that contain inverted repeats capable of forming cruciform structure. Biochem Biophys Res Commun, 2013, **441**(1): 83-88

[86] Chi F, Griffiths J I, Nath A, *et al*. Paradoxical cancer cell proliferation after FGFR inhibition through decreased p21 signaling in FGFR1-amplified breast cancer cells. Breast Cancer Res, 2024, **26**(1): 54

[87] 王健, 徐杰, 安雪青, 等. 雌激素活化GPER介导的IL-6/STAT3通路促进乳腺癌细胞SKBR-3增殖作用. 第三军医大学学报, 2015, **37**(4): 340-345
Wang J, Xu J, An X Q, *et al*. J Third Mil Med Univ, 2015, **37**(4): 340-345

[88] Albarrán-Acosta G M, Álvarez Rodríguez M N, Aquino-Acevedo A N, *et al*. Abstract 6955: TTK inhibition as a potential sensitizer to CDK4/6 inhibition in metastatic triple-negative breast cancer cell lines. Cancer Res, 2025, **85**(8_Supplement_1): 6955

[89] Vargas-Castro R, García-Becerra R, Díaz L, *et al*. Enhancing tamoxifen therapy with α-mangostin: synergistic antiproliferative effects on breast cancer cells and potential reduced endometrial impact. Pharmaceuticals (Basel), 2023, **16**(11): 1576

[90] Sohel M. Breaking barriers; phytoestrogens in the fight against triple-negative breast cancer: a comprehensive review. Med Res Rev, 2025, **45**(4): 1211-1250

[91] Vorhauser J, Roumeliotis T I, Coupe D, *et al*. A redox switch in p21-CDK feedback during G2 phase controls the proliferation-cell cycle exit decision. Mol Cell, 2025, **85**(17): 3241-3255.e11

[92] Han C, Zhu M, Liu Y, *et al*. Regulation of vascular injury and repair by P21-activated kinase 1 and P21-activated kinase 2: therapeutic potential and challenges. Biomolecules, 2024, **14**(12): 1596

[93] Lu T, Huo Z, Zhang Y, *et al*. The role of the p21-activated kinase family in tumor immunity. Int J Mol Sci, 2025, **26**(8): 3885

[94] Thoma O M, Naschberger E, Kubánková M, *et al*. p21 prevents the exhaustion of $CD4^+$ T cells within the antitumor immune response against colorectal cancer. Gastroenterology, 2024, **166**(2): 284-297.e11

[95] Bostan I S, Mihaila M, Roman V, *et al*. Landscape of endometrial cancer: molecular mechanisms, biomarkers, and target therapy. Cancers, 2024, **16**(11): 2027

[96] Ahmed S A, Mendonca P, Elhag R, *et al*. Anticancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, angiogenesis inhibition, and autophagy modulation. Int J Mol Sci, 2022, **23**(24): 16091

[97] Berger A A, Dao F, Levine D A. Angiogenesis in endometrial carcinoma: Therapies and biomarkers, current options, and future perspectives. Gynecol Oncol, 2021, **160**(3): 844-850

[98] An J, Peng C, Xie X, *et al*. New advances in targeted therapy of HER2-negative breast cancer. Front Oncol, 2022, **12**: 828438

[99] Guo W, Liu W, Wang J, *et al*. Extracellular vesicles and macrophages in tumor microenvironment: Impact on cervical cancer. Heliyon, 2024, **10**(15): e35063

[100] Jassim M M A, Rasool K H, Mahmood M M. p53, p21, and cyclin d1 protein expression patterns in patients with breast cancer. Vet World, 2021, **14**(10): 2833-2838

[101] Wang X X, Hua T, Wang H B. Estrogen receptor-related receptor γ uppresses hypoxia-induced angiogenesis by regulating VEGFA in endometrial cancer. Gynecol Endocrinol, 2023, **39**(1): 2264411

[102] Zhou K, Xiao J, Wang H, *et al*. Estradiol regulates oxidative stress and angiogenesis of myocardial microvascular endothelial cells *via* the CDK1/CDK2 pathway. Heliyon, 2023, **9**(3): e14305

The Dual Role of p21 in Hormone-related Cancers and Its Therapeutic Implications*

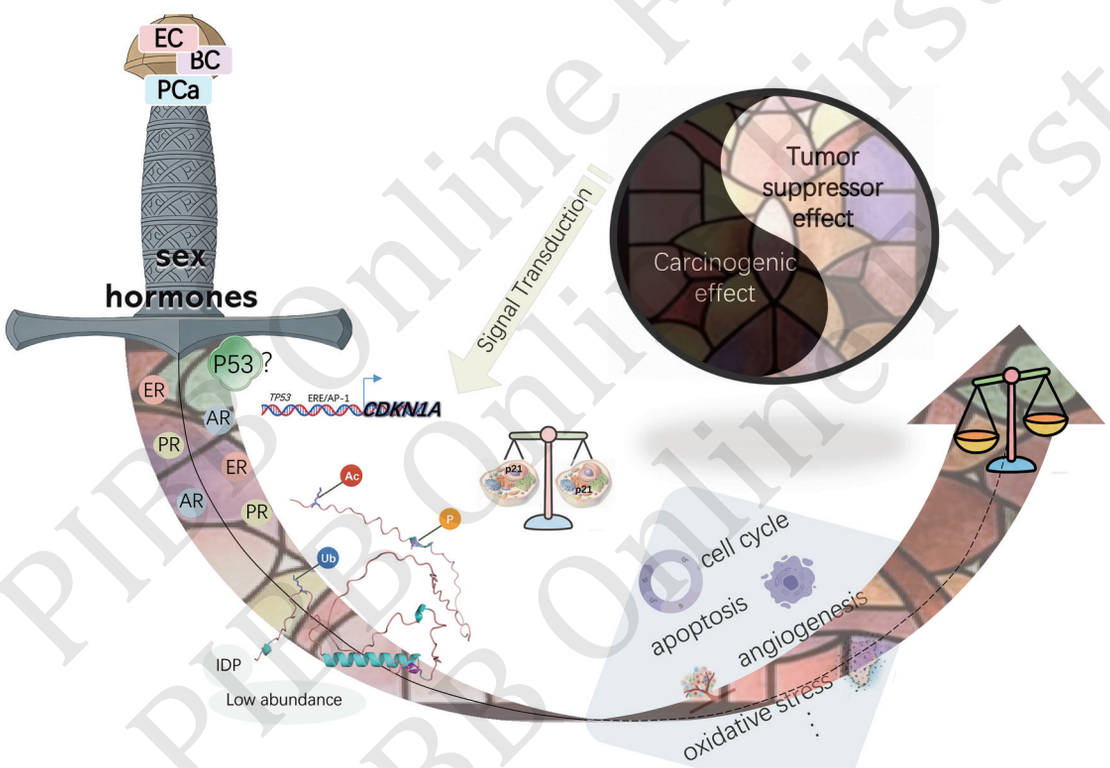
LI Jia-Wen[1,2], CHEN Yang[1,2], WANG Jia-Qi[1,2], MA Yu-Kai[2,3], GUO Zhi-Yi[1,2,3]**

([1])*College of Basic Medical Sciences, Tangshan* 063200, China;

[2])*Hebei Key Laboratory of Basic Medicine for Chronic Diseases, Tangshan* 063200, China;

[3])*Department of Medical Laboratory Technology, College of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan* 063200, China)

Graphical abstract



Abstract　p21 (encoded by the *CDKN1A* gene) is a critical cell cycle regulatory protein endowed with versatile biological functions. In various sex hormone-related cancers, p21 exhibits a paradoxical dual role, capable of both inhibiting tumorigenesis and promoting cancer progression, exerting dual, often opposing, effects on cellular fate that are dictated by the specific context. The clinical targeting of p21 remains elusive, largely due to its functionally pleiotropic and context-dependent nature within intricate regulatory networks. During the initial, hormone-dependent phase of cancers like breast and prostate cancer, p21 expression and activity are largely governed by the transcriptional programs of estrogen or androgen receptor signaling. This hormonal regulation contributes to the control of tumor cell proliferation and underpins the initial efficacy of endocrine therapies. In contrast, as these diseases advance to late stages or evolve into non-hormone-dependent subtypes—exemplified by castration-resistant prostate cancer (CRPC) and specific forms of triple-negative breast cancer (TNBC)—these conventional hormonal control mechanisms often become dysfunctional or are entirely bypassed. This fundamental transition creates a critical therapeutic void, highlighting the urgent need to identify and exploit

alternative molecular pathways to effectively target p21's function. Promising strategies may include the precise modulation of its upstream transcriptional regulators, downstream effector proteins, or the intersecting parallel signaling networks that critically influence its activity. This review provides a systematic synthesis of the intricate and interconnected mechanisms that underpin the dual effects of p21 in sex hormone-related tumors. These mechanisms are categorized into three core, interrelated functional domains: (1)cell cycle regulation: p21 executes its canonical tumor-suppressive role by binding to and inhibiting cyclin-dependent kinases (CDKs) and by directly interacting with proliferating cell nuclear antigen (PCNA), thereby inducing cell cycle arrest, predominantly at the G1/S checkpoint; (2)apoptosis modulation: p21 exerts a highly context-dependent influence on programmed cell death, functioning either as a pro-apoptotic agent under severe genotoxic stress or as a pro-survival factor by inhibiting apoptosis through interactions with proteins like Bcl-2; (3)hormonal and signaling crosstalk: p21 is an integral node within broader cellular networks, engaging in direct physical interactions with hormone receptors (*e.g.*, AR, ER) and participating in complex feedback loops with key oncogenic pathways, including PI3K/AKT, MAPK/ERK, and p53. Critically, the role of p21 is not static but highly dynamic. It can undergo a functional switch from tumor-suppressive to tumor-promoting in response to therapeutic pressures, metabolic alterations, or evolving tumor microenvironment cues. These adaptive shifts are frequently implicated in the development of therapy resistance and disease recurrence, particularly in advanced, hormone-resistant cancers. By synthesizing these insights, this review aims to establish a coherent theoretical framework to guide the future development of novel therapeutic strategies that target the p21 pathway. It underscores the necessity of moving beyond a simplistic, binary view of p21 and emphasizes the forthcoming challenges, such as the discovery of reliable biomarkers to predict its functional state and the rational design of context-specific pharmacological modulators to selectively harness its therapeutic potential.

Key words p21, hormone, dual role, cell cycle, apoptosis, therapy
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0528 **CSTR**：32369.14.pibb.20250528

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31050010), Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Education ([2015]311, Department of International Cooperation and Exchange, Ministry of Education), Hebei Provincial Competitive Grant for Science and Technology Activities of Returned Overseas Scholars (C201400358), and High-Level Scientific Research and Innovation Team Building Program, College of Public Health, North China University of Science and Technology (KYTD202312).

** Corresponding author.
Tel：86-315-8805919，E-mail：guozhiyi@ncst.edu.cn

Received：December 1，2025 Accepted：February 2，2026