

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.015

p73 基因 rs6695978 位点基因型与卵巢癌病理特征和预后的相关性分析

袁 森¹, 苏 琦^{2△}, 刘竹君¹

西北妇女儿童医院:1. 妇三科;2. 药剂科, 陕西西安 710061

摘要:**目的** 观察 p73 基因 rs6695978 位点基因型在卵巢癌患者中的分布情况,探讨 p73 基因 rs6695978 位点基因型与卵巢癌病理特征和预后的相关性,为临床诊断和治疗提供参考。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2021 年 5 月该院收治的 76 例卵巢癌患者作为研究对象,所有患者均接受基因测序,检测 p73 基因 rs6695978 位点的基因型分布情况。比较不同基因型患者临床特征指标和预后,分析影响卵巢癌患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型的相关因素。**结果** p73 基因 rs6695978 位点不同基因型患者肿瘤最大径、肿瘤分期、分化程度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多元逐步回归分析结果显示,肿瘤分期、分化程度与 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布密切相关($P < 0.05$)。GG 基因型患者 32 例,中位随访时间 27.56 个月,死亡 10 例,存活 22 例,生存率为 68.75%,GA+AA 基因型患者 44 例,中位随访时间 28.01 个月,死亡 24 例,存活 20 例,生存率为 45.45%,不同基因型患者生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与卵巢癌患者病理特征和预后相关,携带 A 等位基因的卵巢癌患者预后更差。

关键词: 卵巢癌; p73 基因; 病理特征; 预后

中图法分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0207-04

The correlation analysis of rs6695978 locus genotype of p73 gene with pathological features and prognosis of ovarian cancer patients

YUAN Miao¹, SU Qi^{2△}, LIU Zhujun¹

1. Department of Three Branches of Gynecology; 2. Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract:**Objective** To observe the distribution of rs6695978 locus genotype of p73 gene in ovarian cancer patients, and investigate the correlation between rs6695978 locus genotype of p73 gene and pathological features and prognosis of ovarian cancer to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 76 patients with ovarian cancer admitted to Northwest Women's and Children's Hospital from October 2017 to May 2021 were selected as the research subjects. All patients received gene sequencing. The genotype distribution of rs6695978 locus of p73 gene was detected. The clinical characteristics and prognosis of patients with different genotype were compared. The related factors, which affected the genotype of rs6695978 locus of p73 gene were analyzed. **Results** There were statistically significant differences in tumor diameter, tumor stage and differentiation degree among patients with different genotype at rs6695978 locus of p73 gene ($P < 0.05$). The multiple step regression analysis showed that the tumor stage and differentiation were closely related to genotype distribution of rs6695978 locus of p73 gene ($P < 0.05$). There were 32 patients with GG genotype. The median follow-up time was 27.56 months. Ten patients died and 22 survived, the survival rate was 68.75%. There were 44 patients with GA+AA genotype, and the median follow-up time was 28.01 months. Totally 24 patients died and 20 patients survived, the survival rate was 45.45%. The survival rate of patients with different genotype was significantly different ($P < 0.05$). **Conclusion** The genotype distribution of rs6695978 locus of p73 gene is correlated with the pathological features and prognosis of ovarian cancer patients, and the prognosis of ovarian cancer patients carrying A allele is worse.

Key words: ovarian cancer; p73 gene; pathological features; prognosis

卵巢癌临床病理分型多样,且不同临床病理分型患者在治疗、遗传变异、分子机制方面均存在明显差异^[1],使卵巢癌的治疗难度加大,也是其病死率居妇科恶性肿瘤首位的重要原因。卵巢癌位于盆腔深部,

解剖结构复杂,与内分泌和胚胎发育功能密切相关,且恶性程度较高,预后较差^[2]。另外,卵巢癌早期症状缺乏特异性,被确诊时多数已处于中晚期,并且复发率超过 50%^[3]。长期以来,卵巢癌的诊断和治疗备

受临床关注。目前,临床对卵巢癌发病机制的认识已深入基因分子领域,靶向治疗也逐渐在临床推广。易感基因在卵巢癌的发生和发展过程中发挥重要作用。p73 基因定位于 1p36. 33,与 p53 基因具有高度同源性。安锦丹等^[4]研究结果显示,p73 基因在卵巢癌组织中呈明显高表达,提示 p73 基因可能与卵巢癌的病理进展相关。但目前有关 p73 基因多态性与卵巢癌病理特征相关性的研究较少。有研究显示,p73 基因 rs6695978 位点存在富集化现象,可能成为卵巢癌的诱发因素,参与疾病的进展^[5]。为进一步证实上述观点,为今后临床治疗新药的开发提供依据,本研究观察了 76 例卵巢癌患者 p73 基因型分布情况,并分析其临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2021 年 5 月本院收治的 76 例卵巢癌患者作为研究对象,年龄(51.68±14.47)岁;体质量指数(20.72±2.42)kg/m²;肿瘤最大径(4.18±0.94)cm;病理分期:I 期 16 例,II 期 15 例,III 期 19 例,IV 期 26 例;分化程度:高分化 21 例,中分化 31 例,低分化 24 例。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)均经组织病理活检证实为卵巢癌^[6];(2)均为首次确诊,既往未行任何抗肿瘤治疗;(3)患者临床病例资料完整。

1.2.2 排除标准 (1)复发性肿瘤患者或合并有其他原发性恶性肿瘤的患者;(2)合并有严重心、肺基础疾病或肝、肾功能不全的患者。

1.3 研究方法 所有研究对象均在清晨空腹抽取肘静脉血 3.0 mL,采用氯化钠盐析法提取 DNA,以聚合

酶链反应(PCR)-限制性片段长度多态性对 p73 基因 rs6695978 位点进行基因分型。引物设计上游:5'-TTCCCACGGGCAAGCAGATG-3',下游:5'-CAAAG-GCACACTGGCTGCTG-3',扩增片段长度 116 bp。PCR 反应体系:Taq PCR Master Mix 12.5 μL,模板 DNA 7.5 μL,上、下游引物各 1.0 μL,加水至 25.0 μL。反应条件:95℃预变性 5 min、95℃变性 30 s、退火 60℃30 s、延迟 72℃30 s。

1.4 观察指标 患者出院后进行随访,记录 76 例患者总生存率,以失访或死亡为随访终点。比较不同基因型患者临床特征指标水平和总生存率,分析影响患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布的相关因素。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用非参数检验;生存情况采用 Kaplan-Meier 生存曲线描述,行 Log-Rank χ^2 检验;采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验法进行基因型分布遗传平衡吻合度检验;基因型分布与患者临床特征的关系采用多元逐步回归分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同基因型患者临床特征比较 76 例卵巢癌患者中 p73 基因 rs6695978 位点 GG 基因型 32 例,GA 基因型 36 例,AA 基因型 8 例。经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,76 例入组卵巢癌患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布符合遗传平衡定律($\chi^2 = 1.278, P = 0.612$),提示入组患者具有群体代表性。不同基因型患者肿瘤最大径、肿瘤分期、分化程度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同基因型患者临床特征指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 n)											
基因型	n	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	肿瘤最大径 (cm)	肿瘤分期				分化程度		
					I 期	II 期	III 期	IV 期	高	中	低
GG 型	32	53.09±10.71	20.53±1.97	4.29±0.61	12	8	7	5	14	12	6
GA 型	36	52.68±11.33	20.22±2.06	4.83±0.52	4	6	10	16	6	18	12
AA 型	8	51.09±12.26	20.95±1.85	3.56±0.65	0	1	2	5	1	1	6
F/χ^2		0.103	0.507	18.781		14.290				10.076	
P		0.903	0.604	<0.001		0.001				0.006	

组别	n	病理组织分型			家族史		初诊卡氏评分	
		浆液型	黏液型	其他	有	无	≥60 分	<60 分
GG	32	25	6	1	8	24	23	9
GA	36	29	5	2	5	31	27	9
AA	8	5	3	0	1	7	6	2
F/χ^2			2.867			1.600		0.093
P			0.580			0.449		0.954

2.2 影响肿瘤基因型分布的相关因素分析 以卵巢癌患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型作为因变量,以肿瘤最大径、肿瘤分期及分化程度作为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示,卵巢癌患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与肿瘤分期和分化程度均有关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 卵巢癌患者 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布的影响因素分析					
指标	偏回归系数	SE	标准偏回归系数	t	P
肿瘤最大径	2.315	0.545	0.839	0.375	0.123
肿瘤分期	1.269	0.109	0.238	0.781	0.029
分化程度	1.418	0.116	0.349	1.613	0.003
常数项	-26.913	15.085	—	-1.209	0.007

注:—表示无数据。

2.3 不同 p73 基因 rs6695978 位点基因型卵巢癌患者总生存率比较 根据 p73 基因 rs6695978 位点基因型是否携带 A 等位基因将患者分为 GG 组(GG 基因型, $n=32$)和 GA+AA 组(GA 基因型+AA 基因型, $n=44$),GG 组中位随访时间 27.56 个月,死亡 10 例,存活 22 例,生存率为 68.75%,GA+AA 组中位随访时间 28.01 个月,死亡 24 例,存活 20 例,生存率为 45.45%,两组患者生存率比较,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=4.007$, $P=0.045$)。见图 1。

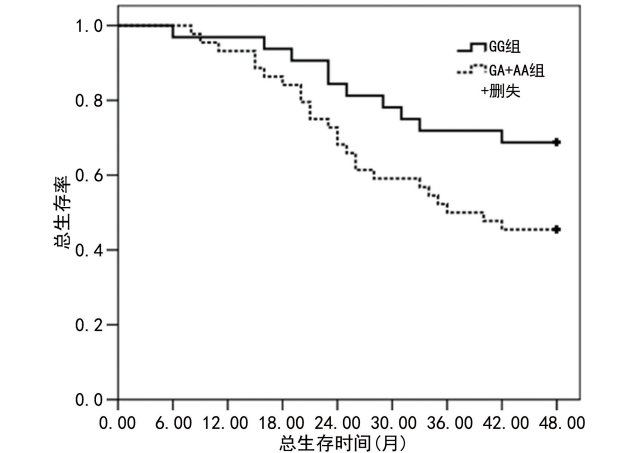


图 1 不同 p73 基因 rs6695978 位点基因型卵巢癌患者总生存率比较

3 讨 论

卵巢癌早期检出率较低,化疗是卵巢癌重要的治疗方法,近年来随着研究的深入,分子靶向治疗备受关注。探讨卵巢癌的分子基因机制有助于临床新药的开发,提高治疗效果。p73 基因由 13 个内含子和 14 个外显子构成,与 p53 具有高度同源性。有研究显示,在 C 末端的 SAM 区域,p73 基因可发挥调节细胞生长的作用^[7]。ZHANG 等^[8]研究显示,p73 基因可通过激活 Fas/Apol 和 Bax 途径,阻断肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡,进而达到抗肿瘤的目的;陈燕等^[9]研究认为,p73 基因阳性表达可增强卵巢上皮细

胞癌细胞的侵袭增殖能力。p73 基因单核苷酸多态性具有广泛而稳定的遗传特征,有研究显示,p73 基因 rs6695978 位点存在富集现象,这可能成为癌变的诱发因素^[10]。但目前有关卵巢癌 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与肿瘤病理特征和预后关系的报道较为少见。

microRNA 基因芯片将生物信息学、生物遗传学及分子生物学融为一体,能实现对基因序列和功能的高通量研究^[11],这将为肿瘤分子基因机制的研究提供新思路。单核苷酸多态性可改变 microRNAs,进而影响肿瘤的发生。人类基因组关联分析发现,与卵巢癌发生转移相关的基因包括 MTA1、Ras、CD44、E-Cadherin、KAI1、MHC、KISS-1、BRMS1、HER-2、p16、p53、p73、MSH1 及 Bax 等^[12-13],其中 p73 基因 rs6695978 位点在卵巢癌病理进展中均有表达,影响肿瘤生长^[14]。本研究 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验显示,入组患者具有群体代表性。多元逐步回归分析结果显示,p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与肿瘤分期和分化程度均密切相关,提示 p73 基因 rs6695978 位点 T→A 突变可能增加肿瘤的恶性程度,促进肿瘤生长。因而,本研究进一步比较不同基因型患者的预后,结果显示,携带 A 等位基因的卵巢癌患者预后更差,说明 p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与卵巢癌恶性程度相关,进而影响患者预后。

卵巢癌具有遗传异质性的特点,且卵巢癌的发生和发展受多基因、多因素交互作用的影响^[15]。本研究仅分析了 p73 基因 rs6695978 一个多态性位点在卵巢癌中的作用,具有一定的局限性,今后应采用表观遗传学、生物信息学方法进一步分析不同基因单核苷酸多态性位点基因型分布的特点及其相互作用,以探讨其在卵巢癌发病中的作用机制。

综上所述,p73 基因 rs6695978 位点基因型分布与卵巢癌病理分期和分化程度均相关,并且可影响卵巢癌患者的预后,为今后卵巢癌发病机制的研究提供了新方向。

参考文献

[1] 卢锦,王金华. 卵巢癌的发病机制与分子靶向治疗研究进展[J]. 肿瘤研究与临床,2018,30(3):204-207.

[2] 王珏,杜琰,王烨菁,等. 2002—2011 年上海市原卢湾区居民卵巢癌的发病和死亡资料分析[J]. 中国癌症杂志,2018,28(6):407-410.

[3] 谭雯,胡彩萍,薛莎莎,等. 多种肿瘤标志物检测对卵巢癌诊断及复发的临床价值[J]. 中国肿瘤临床与康复,2018,25(7):826-829.

[4] 安锦丹,王洪伟,魏宝霞,等. 卵巢癌组织中 YAP、P73 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(27):15-17.

[5] PARK G B,JEONG J Y,KIM D. Gliotoxin enhances autophagic cell death via the DAPK1-TAp63 signaling pathway in paclitaxel-resistant ovarian cancer(下转第 214 页)

参考文献

[1] OVADIA C,SAJOUS J,SEED P T,et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy:a systematic review and individual participant data meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(7):547-558.

[2] SAHOO S M,MAHAPATRA S J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:are we expecting too much from ursodeoxycholic acid[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(11):886-887.

[3] 张娟,樊延霞. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆固醇代谢相关基因表达及意义[J]. 陕西医学杂志,2021,50(5):575-578.

[4] 薄玲,郭云岭,赵英. 自拟利胆汤结合西药治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床疗效及对血清 sICAM-1、SULT2A1 的影响[J]. 中国中医急症,2021,30(8):1403-1406.

[5] 秦练,马翔,王忠,等. 细胞代谢因子 Betatrophin 脂质调控研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1085-1088.

[6] 张芝瑞,黄杨,王玉同,等. Syndecan-1 在创伤失血性休克诱发急性肝功能损害中的作用及机制研究[J]. 临床急诊杂志,2019,20(3):195-201.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(7):481-485.

[8] 武晶,王纯静,李金艳,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂、肝功能、雌激素水平的变化及其与新生儿不良结局的关联性[J]. 海南医学,2019,30(19):2511-2514.

[9] ALEMDAROĞLU S,BARAN Y S,DURDAĞ G D,et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:are in vitro fertilization pregnancies at risk [J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(15):2548-2553.

[10] REN S,ZHOU Y,XUAN R. Research progress in the role of gut microbiota and its metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(12):1361-1366.

[11] 程佳梨,梁月月,朱玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇脐动脉血流参数、血清总胆汁酸、甘胆酸与新生儿肺损伤关系[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(10):2138-2141.

[12] 朱婷,吕艳关. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝胆酸、总胆汁酸水平及血浆凝血功能检测的临床诊断意义[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(4):79-82.

[13] 黄方,张辉,冯小月. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产前总胆汁酸水平、胎儿头围与产后母婴结局的相关性研究[J]. 海南医学,2021,32(12):1560-1564.

[14] 李敏,韦巍. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者硫酸基转移酶 2A1 表达及其与总胆汁酸、血清胆红素、石胆酸、谷丙转氨酶相关性研究[J]. 临床军医杂志,2019,47(8):835-836.

[15] 牛会勇,安自民,田悦. Betatrophin 和谷胱甘肽 S-转移酶 α 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中的表达和临床意义[J]. 中国妇幼保健,2021,36(14):3231-3233.

[16] 管琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清蛋白聚糖-1、肝细胞生长因子表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2021,18(14):2006-2010.

[17] 张利利,高福来. Betatrophin 对非酒精性脂肪性肝病的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(12):2631-2634.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-09-22)

(上接第 209 页)

cells[J]. Mar Drugs,2019,17(7):412-414.

[6] 《肿瘤病理诊断规范》项目组. 肿瘤病理诊断规范(卵巢癌及交界性上皮性肿瘤)[J]. 中华病理学杂志,2018,47(5):324-327.

[7] WANG X Q,YANG B,SHE Y P,et al. The lncRNA TP73-AS1 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via modulation of MMP2 and MMP9 [J]. J Cell Biochem,2018,119(9):7790-7799.

[8] ZHANG S,ZHOU L,HONG B,et al. Small-molecule NSC59984 restores p53 pathway signaling and antitumor effects against colorectal cancer via p73 activation and degradation of mutant p53[J]. Cancer Res,2015,75(18):3842-3852.

[9] 陈燕,刘静,李滔,等. 卵巢癌组织中 Yes-相关蛋白和 p73 的表达及其临床意义[J]. 海南医学,2017,28(10):1560-1562.

[10] NG K Y,CHAN L H,CHAI S,et al. TP53INP1 down-regulation activates a p73-Dependent DUSP10/ERK signaling pathway to promote metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2017,77(17):4602-4612.

[11] 马丽,马会明,崔娇,等. 卵巢浆液性癌组织中 microRNA 表达谱分析[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(2):149-153.

[12] 谭芳春,李力. 卵巢癌中相关长链非编码 RNA 的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(1):24-27.

[13] 温灏,吴小华. 上皮性卵巢癌的遗传易感基因突变与检测[J]. 中国妇产科临床杂志,2017,18(4):289-291.

[14] ALOE L,ROCCO M L,STIGLIANO E,et al. Nasal HPpSIS administration enhances NGF and tumor suppressor protein, p73 in human brain cancer tissues: preliminary data[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(3):618-626.

[15] 王丽娟,梁晓磊,杨永秀. 卵巢癌肿瘤内异质性的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(11):11-13.

(收稿日期:2022-04-24 修回日期:2022-09-28)