



p53 作为有前途的肝癌诊断生物标志物及治疗靶点的研究进展

董 丽¹ 黎银波² 通讯作者

1 湖南德荣医疗器械物流配送服务有限公司 湖南长沙 410153 2 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心 湖南长沙 410205

摘要：肝癌是全球第三大癌症相关的死亡原因，其 5 年相对存活率大约为 18%。大多数原发性肝癌在诊断时就已经发生转移。然而目前有效的治疗靶点及药物十分有限。p53 是关键的肿瘤抑制因子，通过调节多种细胞反应抑制癌症的发生发展。p53 基因突变是肝癌中最常见的突变之一，影响肝癌的进展和预后。突变型 p53 蛋白不仅失去了野生型 p53 的肿瘤抑制功能，反而经常获得促进肿瘤发生和生长的致癌能力。本文综述了 p53 在肝癌发生发展中的作用，以及 p53 作为肝癌有潜力的治疗靶点及治疗策略的研究进展。

关键词：p53；p53 突变；肝癌；靶向治疗

中图分类号：R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-5187 (2021) 04-171-02

前言

肝癌引起的死亡是癌症相关死亡的常见原因，其发病率一直在持续增加，在所有癌症中发病率增长速度最快。2007 年至 2016 年间肝癌发病率每年增长 2%~3%^[1]。估计 2020 年仅美国就新增肝癌病例 42810 例，死亡 30160 例。肝癌主要的组织学亚型是肝细胞癌，占原发性肝癌的 80% 左右，具有发病率高、预后差的特点^[2,3]。研究表明大约 71% 的肝癌是可以预防的，这归因于大多数肝癌的风险因素（肥胖、过量饮酒、吸烟以及乙型和丙型肝炎病毒感染）大多与生活方式密切相关，可以被控制或改变^[4]。这些风险因素诱发肝癌的重要机制之一是导致 p53 基因功能障碍。抑癌基因 p53 是肝癌中一种经常发生突变的基因，发生率在 30% 左右。

1 p53 在肝癌中的作用

1.1 p53 突变及功能改变

p53 基因突变是癌症中最频繁的突变，它是基因组的“守护者”，其正常功能对于保护生物体免于癌症发生发展至关重要。大约 31% 的肝癌存在 p53 突变，这与肿瘤生长速度加快、化疗和放射耐药以及预后不良有关。野生型 p53 可通过与其靶基因的特定 DNA 区域结合，从而介导肿瘤抑制信号发挥作用。如突变 p53 丧失了对其下游促凋亡靶基因激活的能力。

1.2 突变 p53 作为肝癌的生物标志物

确定肝癌患者疾病诊断生物标志物和复发风险因素对于指导肝癌监测和选择辅助治疗至关重要。p53 是潜在的肝癌诊断生物标志物可提高肝癌诊断的准确性。有研究表明联合磷酸化 p53 与核磷酸化蛋白 C-myc 可应用于慢性丙型肝炎患者的肝癌诊断。p53 突变和肿瘤组织中 p53 表达上调的肝细胞癌患者的总生存期和无复发生存期比野生型 p53 和低 / 未检出 p53 表达的患者更短。该分析包括了 37 项研究（7 项肿瘤 p53 突变，23 项肿瘤 p53 表达和 7 项血清抗 p53 抗体）。该研究发现肝癌患者中 p53 突变、p53 表达上调和抗 p53 抗体水平升高的平均百分比分别为 31.5%、35.0% 和 23.8%。在总结风险比方面，突变型 p53 与野生型 p53 患者的总生存期比为 2.58，无复发生存期比为 3.19。

1.3 p53 突变对肝癌治疗耐药影响

肿瘤细胞对抗癌药物产生耐药是有效治疗癌症的主要障碍。p53 突变在肿瘤细胞对化疗药物的敏感性和耐药形成过程中起着重要的作用。已有研究表明 p53 突变可降低肿瘤细胞对化疗药物（顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶、替莫唑胺和紫杉醇）的应答。上述研究表明保护或增强野生型 p53 的功能

有利于化疗药物发挥治疗作用，而突变型 p53 往往与化疗药物耐药相关。

2 p53 作为肝癌治疗靶点

在癌症治疗中 p53 是一把双刃剑。一方面，突变的 p53 已被证实能促进癌细胞生长并介导治疗耐药性。一方面，许多化疗和放疗依赖于激活野生型 p53 和其下游反应，从而抑制癌细胞生长，促进衰老诱导细胞死亡。这说明靶向野生型 p53 和突变型 p53 都可能是癌症治疗的有效策略。

2.1 靶向野生型 p53

对于 p53 野生型癌细胞，研究的中心是激活 p53 信号及其介导的下游抑癌信号通路，即保护或增强野生型 p53 本身固有的抑癌功能。这提示我们靶向抑制野生型 p53 降解途径对治疗肝癌有利。MDM2-p53 轴功能障碍是肝癌的重要致癌因素，具体表现为 p53 失活而其降解的主要调节因子 MDM2 过活化。有研究表明在部分肝癌细胞中，MDM2 处于激活状态，这间接导致野生型 p53 抑癌功能丧失。因此，使用 MDM2 抑制剂或许能有效治疗这类癌症。

2.2 靶向突变型 p53

突变型 p53 是一个很有前途的治疗靶点，因为大约 50% 的肿瘤存在 p53 突变，这意味着该治疗方式可能对 50% 的肿瘤患者产生治疗效果。此外，p53 突变蛋白对 MDM2 等酶的降解作用具有抗性，这导致其肿瘤细胞中积累，而正常细胞中只有少量的野生型 p53。这种表达差异为靶向治疗提供可能。即针对 p53 突变的药物优先靶向携带 p53 突变的癌细胞。针对 p53 突变的主要策略包括：（I）恢复突变型 p53 抑癌活性；（II）选择性抑制突变型 p53 表达或功能。

3 结语

数十年来对 p53 基因功能的研究证明其是有潜力的癌症治疗靶点。虽然突变 p53 作为生物标志物在肝癌中已经得到了广泛的研究，但目前尚未有特异性靶向 p53 的小分子抑制剂或单克隆抗体应用于肝癌临床治疗。对于野生型 p53 肿瘤的治疗，联合 p53 降解酶抑制剂和野生型 p53 激活剂可以更好的抑制肿瘤生长。而治疗突变型 p53 肿瘤，主要的思路是通过恢复突变型 p53 抑癌活性或剥夺其“获得功能”来提高肿瘤细胞对治疗的敏感性和逆转肿瘤产生的耐药，从而提高肝癌治疗药物和治疗方式的疗效。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J].

(下转第 174 页)



需要考虑降压的成本效益,而有限的用药资源,只有通过合理的调整和管理,才能够发挥最大的经济效益降低患者在治疗时的经济负担,并还能增加患者的顺应性。药物的经济学评价不仅会对药物效果产生影响,在对患者的个体状况进行判断时,医务人员需要了解患者对于治疗的最终目标,并为患者讲解相关的治疗方式,只有这样才能够使患者对于治疗最终效果有正确的预期性评价^[15]。

利尿剂:利尿剂在临床应用中适合应用于轻度高血压患者的治疗中,能够将利尿剂作为基础的降压药物,如果利尿剂与其他降压药物进行联合应用,则能够治疗中度和重度高血压,应用于伴随存在心力衰竭的高血压患者。大规模临床研究结果中表明,噻嗪类利尿剂能够有效降低高血压患者的病情并发症,例如脑卒中和心力衰竭能够有助于改善患者的病情^[16]。

钙拮抗剂:钙拮抗剂能够有助于扩张患者小动脉,并且能够有效降低外周血管阻力,通过这种方式起到稳压的效果,长效的钙拮抗剂,能够在 24 小时内起到平稳降压的功效,保护患者的心脑血管。

ACEI:这类药物能够有效减少 AngII 的生成并还能够抑制患者体内缓激肽的降解能够减少胶感,地质释放清除患者体内存在的氧自由基,往往应用于治疗难治性高血压病还能降低各种类型心力衰竭患者的总死亡率,能够改善患者的心肌梗死并改善患者的心功能,针对糖尿病和糖尿病肾病都能够起到一定的治疗效果。

四、总结

临床在对难治性高血压患者用药时,医务人员前期发现患者对于治疗工作的依从性较差,这并非直接体现在患者的用药方式上,患者的用药剂量不规范、用药时间不规范以及用药方式存在问题都有可能导导致患者的机体功能受到影响,故而在对患者的治疗方案进行调整时,医务人员建议在后期的用药管理中,从健康教育的角度入手,针对患者的个体状况进行治疗优化。一般情况来说,在对患者进行用药治疗时,医务人员需要通过有效的护理管理配合才能保障高血压患者的病情康复,所以在后续的管理与工作是可从这一角度入手来提高患者的治疗依从性,保障用药管理的质量。

(上接第 171 页)

Ca-Cancer J.Clin, 2020,70(1):7-30.

[2]de Lima LTF, Broszczak D,Zhang X,et al.The use of minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J].Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020,1874(2).

[3]Calderaro J, Couchy G,Imbeaud S,et al.Histological

(上接第 172 页)

因此,正畸医生和正颌外科医生应进行密切地交流和合作,对严重成人骨性Ⅲ类错k畸形,做出正确和全面的诊断,制定出合理的治疗计划,采取有效的矫治手段,才能获得形态和功能的最佳疗效,才能保证治疗效果的可靠和稳定。

参考文献

[1]姚君,刘从华.锥形束 CT 在颞下颌关节结构定量研究中的作用[J].国际口腔医学杂志,2014(1):52-56.

[2]王芳,王建国,张锡忠△.成人骨性Ⅲ类错正畸去代偿后切牙牙根吸收的 CBCT 研究[J].天津医药,2015,43(4):390-

参考文献

[1]孙东东,王佐广,温绍君.难治性高血压临床治疗进展[J].心肺血管病杂志,2017,36(003):182-184.

[2]姚兑海.难治性高血压的病因及治疗进展研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,A1(v.4;No.210):190-191.

[3]龚杨,徐敏,黄鹤.射频消融去肾交感神经术治疗难治性高血压的研究进展[J].医学综述,2020,026(003):509-513.

[4]刘亚慧,高传玉.肾消融去交感神经术治疗难治性高血压的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,v.33(09):104-107.

[5]李振忠.螺内酯在难治性高血压治疗中的应用进展[J].中国城乡企业卫生,2019,v.34;No.216(10):60-62.

[6]尚晓斌.难治性高血压最新治疗研究进展[J].系统医学,2017,002(009):159-161.

[7]李竹青,卢成志.难治性高血压器械治疗进展[J].医学综述,2018,v.24(22):42-48.

[8]王引利.难治性高血压及其非介入治疗进展[J].心血管病学进展,2018,039(005):823-827.

[9]王聪水,余振球.难治性高血压诊断更新与治疗进展[J].医学研究杂志,2017,06(v.29;No.145):195-198.

[10]王雪芹,曹春永.难治性高血压治疗的研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2018,v.5;No.220(07):185.

[11]李琳,郑刚.难治性高血压非药物治疗的研究进展[J].医学综述,2018,024(022):4411-4415.

[12]李琳,郑刚.难治性高血压非药物治疗的研究进展[J].医学综述,2018,v.24(22):49-53.

[13]徐瑞.难治性高血压的基因诊断进展[J].中华诊断学电子杂志,2020(1):17-17.

[14]牛满玉.沙库巴曲缬沙坦治疗难治性心力衰竭的效果及预后研究[D].郑州大学,2019.

[15]蓝永萍.血液透析患者高血压的临床研究进展[J].大家健康(上旬版),2017,011(010):161.

[16]关海燕.难治性高血压治疗研究进展[J].保健文汇 2019 年 10 期,176-177 页,2019.

subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification[J]. J. Hepatol, 2017,67(4):727-738.

[4]Islami F,Sauer AG,Miller KD,et al.Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States[J].Ca-Cancer J. Clin,2018,68(1):31-54.

393.-1966.

[3]周彦恒,孙燕楠.骨性Ⅲ类错(牙合)正畸-外科联合治疗后牙齿长期稳定性研究[J].中华口腔医学杂志,2002,37(5):381-384.

[4]程波,东耀峻,杨学文,等.双侧升支矢状劈开截骨后退下颌术后骨的稳定性的研究[J].实用口腔医学杂志,2002,18(4):358-360.

[5]曾祥龙.现代口腔正畸学诊疗手册[M].北京:北京大学医学出版社.2000.