doi:10.11659/jjssx.05E022083

·基础研究·

非小细胞肺癌组织中 TRIM59、p53 表达与临床病理特征及预后的相关性分析

王现生,于红艳,郭小燕 (河北工程大学附属医院呼吸与危重症二科,河北 邯郸 056000)

[摘 要] **目的** 分析非小细胞肺癌(NSCLC)组织中三重基序蛋白(TRIM)59、p53 表达与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取我院 73 例 NSCLC 患者的癌组织及癌旁组织,免疫组织化学法检测患者 NSCLC 组织及癌旁组织中 TRIM59 及 p53 蛋白的表达;qRT-PCR 检测 TRIM59 及 p53 mRNA 表达。*Pearson* 检验分析 NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 与 p53 mRNA 表达的相关性;采用 TCGA 数据库分析 TRIM59 及 p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系;*Kaplan-Meier* 法分析 TRIM59、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系;*COX* 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。**结果** NSCLC 组织中 TRIM59 及 p53 蛋白阳性表达率显著高于癌旁组织(74.0% *vs.* 9.6%,65.8% *vs.* 5.5%,$P<0.05$),TRIM59 mRNA、p53 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织[(2.17±0.62)*vs.*(1.00±0.24)、(1.85±0.49)*vs.*(1.00±0.26),$P<0.05$]。NSCLC 组织中 TRIM59 及 p53 蛋白阳性表达与患者 TNM 分期、组织分化有关($P<0.05$);NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 表达与 p53 mRNA 表达呈正相关($r=0.360$,$P<0.05$)。对 NSCLC 患者进行 5 年随访,共有 46 例患者死亡,生存率为 37.0%;TRIM59 蛋白阳性表达患者 5 年生存率(31.5%)低于阴性表达患者(52.6%),p53 蛋白阳性表达患者 5 年生存率(29.2%)低于阴性表达患者(52.0%)。TCGA 数据库分析显示,TRIM59、p53 高表达患者与低表达患者的预后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素 *COX* 分析表明,TNM Ⅲ期、低分化、TRIM59 蛋白阳性表达、p53 蛋白阳性表达均是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** TRIM59、p53 表达与 NSCLC 患者临床病理特征及 5 年生存率有关,二者高表达提示 TNM 分期较高、肿瘤低分化、5 年生存率较低,患者预后较差。

[关键词] 三重基序蛋白;p53 基因;非小细胞肺癌;病理特征;预后

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-20

Correlation of TRIM59 and p53 expression in non-small cell lung cancer with clinicopathological characteristics and prognosis

WANG Xian-sheng, YU Hong-yan, GUO Xiao-yan (Second Department of Respiratory and Critical Diseases, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan Hebei 056000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationships between the expression of tripartite motif protein (TRIM) 59 and p53 in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and the clinicopathological characteristics and prognosis of patients. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 73 NSCLC patients in our hospital were selected and the protein expression of TRIM59 and p53 in NSCLC tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemical method; the mRNA expression of TRIM59 and p53 were detected by qRT-PCR. The correlation between TRIM59 mRNA and p53 mRNA expression in NSCLC tissues were analyzed by *Pearson* test; TCGA database was used to analyze the relationships between TRIM59 and p53 proteins and prognosis of NSCLC patients; the relationships between TRIM59 and p53 proteins and prognosis of NSCLC patients were analyzed by *Kaplan-Meier* method; the risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients were analyzed by *COX* regression analysis. **Results** The positive expression rates of TRIM59 and p53 proteins in NSCLC tissues were significantly higher than those in adjacent tissues (74.0% *vs.* 9.6%, 65.8% *vs.* 5.5%, $P<0.05$), the expression levels of TRIM59 mRNA and p53 mRNA were significantly higher than those in adjacent tissues [(2.17±0.62) *vs.* (1.00±0.24), (1.85±0.49) *vs.* (1.00±0.26), $P<0.05$]. The positive expression of TRIM59 and p53 proteins in NSCLC tissues were correlated with TNM stage and tissue differentiation of patients ($P<0.05$); the expression of TRIM59 mRNA was positively correlated with that of p53 mRNA in NSCLC tissues ($r=0.360$, $P<0.05$). Patients with NSCLC were followed up for 5 years, and there were a total of 46 patients died, with a survival rate of 37.0%; the 5-year survival rate of patients with positive expression of TRIM59 protein (31.5%) was lower than that of patients with negative expression (52.6%); the 5-year survival rate of patients with positive expression of p53 protein (29.2%) was lower than that of patients with negative expression (52.0%). TCGA database analysis showed that there was no significant difference in prognosis between patients with high expression of TRIM59 and p53 and those with low expression ($P>0.05$). The multivariate *COX* analysis showed that TNM stage Ⅲ, low differentiation,

[基金项目] 河北省 2019 年度医学科学研究课题计划(20190966)

[通信作者] 王现生,E-mail:wxs109870@163.com

TRIM59 protein positive expression and p53 protein positive expression were the independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of TRIM59 and p53 are related to the clinicopathological characteristics and 5-year survival rate of NSCLC patients, and the high expression of TRIM59 and p53 indicate a higher TNM stage, lower tumor differentiation, lower 5-year survival rate, and poor prognosis of patients.

Keywords: tripartite motif protein; p53 gene; non-small cell lung cancer; pathological characteristics; prognosis

肺癌是严重威胁人类生命的恶性肿瘤之一,其发病率与病死率均居恶性肿瘤首位[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要组织学类型,占所有肺癌的 80% ~85%,随着医学技术的发展,NSCLC 的早期诊断和治疗已取得进展,然而 NSCLC 患者 5 年生存率仍然较低[2]。研究与 NSCLC 临床病理特征及预后有关的因子有助于发现有效的生物标记物,以减少 NSCLC 患者预后不良的发生。三重基序蛋白(tripartite motif protein, TRIM)参与细胞增殖、转录调节、免疫、癌症发生等多种细胞生物学过程,其中 TRIM59 与 NSCLC 的发生发展及预后有关[3]。p53 是一种抑癌基因,野生型 p53 能够通过诱导癌细胞凋亡发挥抑癌作用;在所有恶性肿瘤中,50%以上会出现 p53 基因的突变,p53 基因突变后,其空间构象也发生改变,使其失去对细胞生长、凋亡和 DNA 修复的调控作用,在肿瘤的发生发展中具有重要作用[4-5]。另有研究显示,TRIM59、p53 可共同影响顺铂在食管癌细胞中的敏感性[6]。但目前关于 TRIM59 与 p53 联合作用在 NSCLC 组织中的表达情况尚不明确,因此本研究通过分析 NSCLC 组织及癌旁组织中 TRIM59、p53 的表达,探讨二者与 NSCLC 临床病理特征及预后的关系。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月在我院诊断为 NSCLC 的 73 例患者为研究对象,其中男 41 例,女 32 例;年龄 30 ~81 岁,平均(63.25 ±8.69)岁;有吸烟史 47 例,无吸烟史 26 例;鳞癌 31 例,腺癌 38 例,其他 4 例。纳入标准:①经组织病理学检查确诊为 NSCLC;②在我院进行手术治疗,且癌组织及癌旁组织齐全;③术前未进行放化疗;④一般资料完整。排除标准:①合并心、肝、肾等严重疾病;②患有自身免疫性疾病;③合并其他恶性肿瘤。根据国际肺癌研究协会公布的第八版肺癌 TNM 分期标准[7]对 NSCLC 患者进行临床分期,其中Ⅰ期 21 例,Ⅱ期 36 例,Ⅲ期 16 例。根据 WHO 肺癌病理学分类对患者进行分级,其中低分化 23 例,中分化 34 例,高分化 16 例。

通过电话或门诊复查的方式对患者进行随访,记录患者生存状态。随访 60 个月,随访截止日期为 2021 年 7 月 30 日,患者死亡日期或随访截止日期作为终点事件时间。

1.2 主要试剂及仪器

兔抗人 TRIM59 蛋白(批号:ab69639)、p53 蛋白(批号:ab32389)单抗及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 lgG(批号:ab150077)购自艾博抗(上海)贸易有限公司;DAB 显色试剂盒(批号:ZLI-9017)购自北京中杉金桥生物技术有限公司;TRIzol 试剂盒购自上海通蔚生物有限公司;逆转录试剂盒购自上海科敏生物科技有限公司。

1.3 免疫组织化学法检测 TRIM59、p53 蛋白表达

NSCLC 组织及癌旁组织常规石蜡包埋保存。经脱蜡、抗原修复、封闭后加入兔抗人 TRIM59、p53 蛋白单抗,4 ℃孵育过夜,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 lgG(稀释比 1∶1 000),37 ℃孵育 1 h,加入 DAB 显色试剂盒进行染色,苏木素复染,盐酸酒精短暂分化后脱水、透明、封片。PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定:由 2 名具有 5 年以上工作经验的病理医师根据双盲法对染色结果进行半定量评分,以细胞质或细胞核内出现黄色或棕色颗粒为阳性。采用染色指数(stain index, SI)进行评分,SI = 阳性细胞率评分 × 阳性细胞染色强度评分,其中 SI≤3 分为阴性,SI >3 分为阳性。阳性细胞率评分:无阳性细胞记为0 分,阳性细胞率 <25% 记为 1 分,阳性细胞率为25% ~50% 记为 2 分,阳性细胞率为 51% ~75% 记为 3 分,阳性细胞率 >75% 记为 4 分。阳性细胞染色强度评分:无染色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄褐色为 2 分,棕褐色为 3 分。

1.4 qRT-PCR 检测 TRIM59、p53 mRNA 表达

按照 TRIzol 试剂盒及逆转录试剂盒说明书提取总 RNA,并逆转录为 cDNA。TRIM59 mRNA 以GAPDH 为内参进行 PCR 反应,p53 mRNA 以 β-actin 为内参进行 PCR 反应,引物序列见表 1。具体反应条件为:95 ℃、2 min,95 ℃、30 s,60 ℃、30 s,72 ℃、15 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算出 TRIM59、p53 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
TRIM59	5'-CCTGTGTTTGAGATAGATTTAAGAGC-3'	5'-GCAACAAGGTGAGACCCAGT-3'
GAPDH	5'-AAATCCCATCACCATCTTCC-3'	5'-TCACACCCATGACGAACA-3'
p53	5'-TCTGTGACTTGCACGTACTC-3'	5'-CACGGATCTGAAGGGTGAAA-3'
β-actin	5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAACA-3'	5'-CATCTCTTGCTCGAAGTCCA-3'

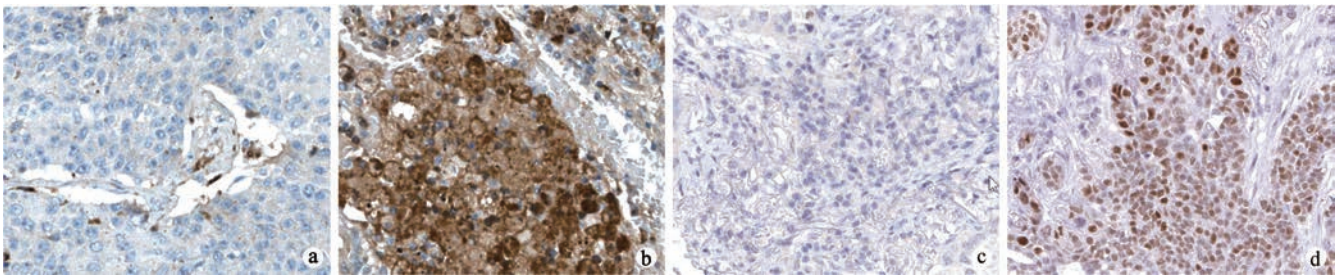
1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。采用 *Kolmogorov-Smirnov* 检验进行正态性分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*Pearson* 检验分析 NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 与 p53 mRNA 表达的相关性;采用 TCGA数据库分析 TRIM59、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系;*Kaplan-Meier* 法分析 TRIM59、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系;*COX* 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组织及癌旁组织中 TRIM59、p53 蛋白的表达

NSCLC 组织中 TRIM59 蛋白阳性表达率为 74.0%(54/73),高于癌旁组织的 9.6%(7/73),差异有统计学意义($\chi^2=62.201$,$P<0.001$)。NSCLC 组织中 p53 蛋白阳性表达率为 65.8%(48/73),高于癌旁组织的 5.5%(4/73),差异有统计学意义($\chi^2=55.859$,$P<0.001$),见图 1。



a:TRIM59 蛋白在癌旁组织中的表达;b:TRIM59 蛋白在 NSCLC 组织中的表达;c:p53 蛋白在癌旁组织中的表达;d:p53 蛋白在 NSCLC 组织中的表达

图 1 TRIM59、p53 蛋白在癌旁组织及 NSCLC 组织中的表达(×200)

2.2 NSCLC 组织及癌旁组织中 TRIM59 mRNA、p53 mRNA 的表达

与癌旁组织比较,NSCLC 组织中 TRIM59、p53 mRNA 表达水平均显著升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 NSCLC 组织及癌旁组织中 TRIM59、p53 mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$,$n=73$)

组织	TRIM59	p53
NSCLC 组织	2.17 ± 0.62	1.85 ± 0.49
癌旁组织	1.00 ± 0.24	1.00 ± 0.26
t	29.219	28.573
P	<0.001	<0.001

2.3 TRIM59 及 p53 蛋白表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

NSCLC 组织中 TRIM59 蛋白阳性表达 54 例,阴性表达 19 例;p53 蛋白阳性表达 48 例,阴性表达 25 例。NSCLC 组织中 TRIM59、p53 蛋白阳性表达与患者的年龄、性别、吸烟史、淋巴结转移、组织学类型无关($P>0.05$),与患者的 TNM 分期、组织分化有关($P<0.05$),见表 3。

2.4 NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 与 p53 mRNA 表达的相关性

NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 表达与 p53 mRNA 表达呈正相关($r=0.360$,$P=0.002$),见图 2。

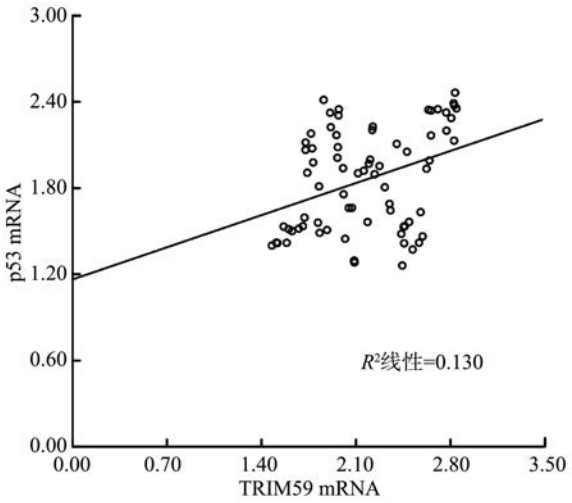


图 2 NSCLC 组织中 TRIM59 mRNA 与 p53 mRNA 表达的相关性

表 3 TRIM59、p53 蛋白表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系(例)

临床病理特征		n	TRIM59 蛋白				p53 蛋白			
			阳性(n=54)	阴性(n=19)	χ^2	P	阳性(n=48)	阴性(n=25)	χ^2	P
年龄	≤60 岁	28	18	10	2.214	0.137	16	12	1.496	0.221
	>60 岁	45	36	9			32	13		
性别	男	41	33	8	2.062	0.151	28	13	0.268	0.605
	女	32	21	11			20	12		
吸烟史	有	47	37	10	1.547	0.214	33	14	1.165	0.280
	无	26	17	9			15	11		
TNM 分期	Ⅰ期	21	10	11	9.641	0.007	7	14	13.820	0.001
	Ⅱ期	36	30	6			28	8		
	Ⅲ期	16	14	2			13	3		
淋巴结转移	是	25	16	9	1.964	0.161	14	11	1.606	0.205
	否	48	38	10			34	14		
组织分化	高分化	16	6	10	12.534	0.001	7	9	11.480	0.003
	中分化	34	28	6			20	14		
	低分化	23	20	3			21	2		
组织学类型	鳞癌	31	24	7	1.573	0.472	21	10	2.895	0.239
	腺癌	38	28	10			26	12		
	其他	4	2	2			1	3		

2.5 TRIM59、p53 蛋白表达与 NSCLC 患者预后的关系

采用 TCGA 数据库分析 TRIM59、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系,共纳入 494 例,其中 TRIM59 高表达 125 例,TRIM59 低表达 369 例,p53 高表达 124 例,p53 低表达 370 例。结果显示,TRIM59 高表达患者与低表达患者的预后比较差异无统计学意义(P>0.05),p53 高表达患者与低表达患者的预后比较差异也无统计学意义(P>0.05),见图 3。

对 NSCLC 患者进行随访,5 年内共有 46 例患者死亡,生存率为 37.0%。TRIM59 蛋白阳性表达患者 5 年生存率(31.5%)低于阴性表达患者(52.6%);p53 蛋白阳性表达患者 5 年生存率(29.2%)低于阴性表达患者(52.0%),见图 4。

2.6 *COX* 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素

单因素 *COX* 分析表明,年龄、吸烟史、淋巴结转移、TNM 分期、组织分化、TRIM59 蛋白表达、p53 蛋白表达均是影响 NSCLC 患者预后的因素(P<0.05),见表 4;多因素 *COX* 分析表明,TNM Ⅲ期、低分化、TRIM59 蛋白阳性表达、p53 蛋白阳性表达均是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素(P<0.001),见表 5。

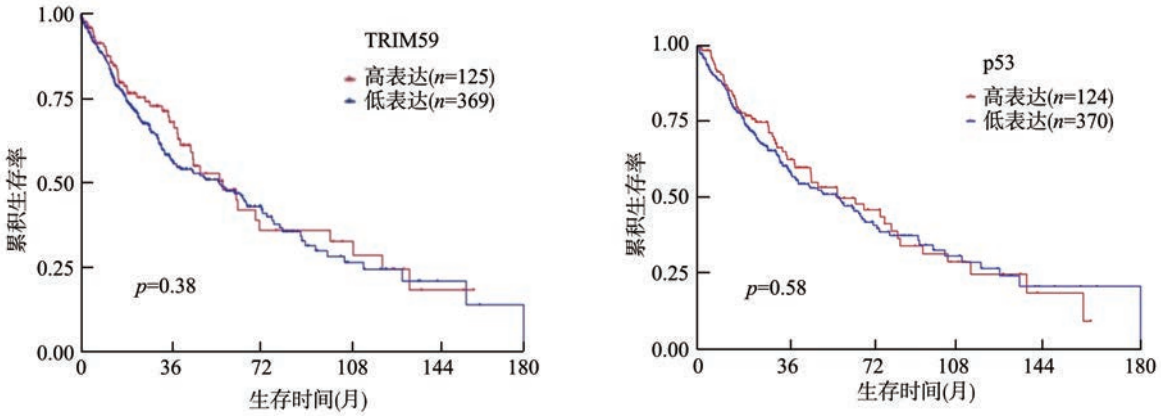


图 3 TCGA 数据库分析 TRIM59、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系

3 讨论

肺癌是原发于气管、支气管和肺部的恶性肿瘤,主要包括小细胞肺癌、肺鳞癌、肺腺癌和大细胞肺癌几种类型。随着人们生活方式及习惯的改变,肺癌的发生率逐渐升高,严重威胁人类健康。目前肺癌的发病机制尚不清楚,吸烟、饮食、遗传、空气污染、职业等因素均与肺癌的发生有关。临床主要根据患者肿瘤病理类型、临床分期、淋巴结转移等对患者进行针对性治疗。临床分期和组织分化是肺癌患者重要的临床病理特征,是影响肺癌患者预后的重要因素。进一步明确与 NSCLC 有关的临床病理特征,可能对改善 NSCLC 患者不良预后具有重要意义。

TRIM 蛋白由一系列高度保守的基序蛋白组成,

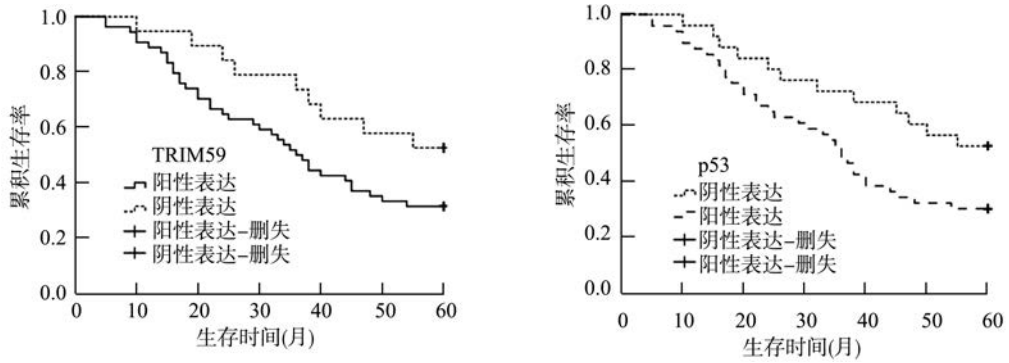


图 4 *Kaplan-Meier* 法分析 TRIM59 蛋白、p53 蛋白与 NSCLC 患者预后的关系

表 4 影响 NSCLC 患者预后的单因素 *COX* 分析

变量	β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*HR*	95% *CI*
年龄(>60 岁 *vs.* ≤60 岁)	0.506	0.185	7.469	0.006	1.658	1.154~2.383
吸烟史(有 *vs.* 无)	0.532	0.218	5.964	0.015	1.703	1.111~2.611
淋巴结转移(是 *vs.* 否)	0.686	0.264	6.745	0.009	1.985	1.183~3.330
TNM 分期(Ⅲ期 *vs.* Ⅰ期+Ⅱ期)	0.700	0.248	7.970	0.005	2.014	1.239~3.275
组织分化(低分化 *vs.* 中、高分化)	0.691	0.224	9.520	0.002	1.996	1.287~3.096
TRIM59 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	1.195	0.412	8.415	0.004	3.304	1.473~7.409
p53 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	0.986	0.357	7.631	0.006	2.681	1.332~5.397

表 5 影响 NSCLC 患者预后的多因素 *COX* 分析

变量	β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*HR*	95% *CI*
TNM 分期(Ⅲ期 *vs.* Ⅰ期+Ⅱ期)	0.754	0.135	31.214	<0.001	2.126	1.632~2.770
组织分化(低分化 *vs.* 中、高分化)	0.712	0.201	12.547	<0.001	2.038	1.374~3.022
TRIM59 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	1.150	0.286	16.175	<0.001	3.159	1.803~5.533
p53 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	1.053	0.261	16.264	<0.001	2.865	1.718~4.779

这些蛋白含有 RING 结构域、B-box 基序及一个卷曲螺旋区域[8]。大多 TRIM 蛋白是 E3 泛素连接酶,能够促进各种底物的翻译后修饰,从而影响细胞的生长、发育、分化、凋亡、炎症等过程[9]。TRIM59 蛋白表达不仅与肿瘤细胞的恶性行为有关,也与肿瘤患者的临床病理特征有一定关系。Han 等[10]研究表明,TRIM59 通过影响 BECN1 的转录和泛素化在 NSCLC 的自噬调节中起重要作用。Ying 等[11]研究表明,在肝细胞癌组织中 TRIM59 表达上调,TRIM59 可通过降解蛋白磷酸酶 1B 促进肝细胞癌的肿瘤生长并调节细胞周期。本研究结果表明,NSCLC 组织中 TRIM59 蛋白阳性表达率、TRIM59 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织,且 TRIM59 蛋白阳性表达与 NSCLC 患者的 TNM 分期、组织分化有关,提示 TRIM59 蛋白与 NSCLC 的发生发展有关,原因可能是 TRIM59 可促进 NSCLC 细胞的增殖及迁移,进而影响 NSCLC 的发生发展。本研究还发现,TRIM59 蛋白阳性表达 NSCLC 患者的 5 年生存率显著低于阴性表达患者,且 *COX* 回归分析表明 TRIM59 蛋白阳性表达是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素,提示 TRIM59 可能是 NSCLC 预后的预测因子和潜在的治疗靶标。

抑癌基因 p53 可通过调节细胞凋亡、衰老及细胞周期等生物学过程在预防肿瘤的发生中起关键作用[12]。韩璐等[13]研究表明,胃癌组织中 p53 阳性表达与患者淋巴结转移及分化程度有关。本研究结果显示,NSCLC 组织中 p53 蛋白阳性表达率、p53 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织,且 p53 蛋白阳性表达与患者的 TNM 分期及组织分化有关,提示 p53 蛋白表达与 NSCLC 的发生及临床病理特征有关,这可能是由于突变型 p53 蛋白与野生型 p53 蛋白结合,导致野生型 p53 蛋白抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的能力减弱,半衰期增加,因此 NSCLC 组织中 p53 蛋白阳性率高于癌旁组织[14]。本研究对患者进行了 5 年随访,结果表明 p53 蛋白阳性表达患者 5 年生存率低于阴性表达患者;*COX* 回归分析显示,p53 蛋白阳性表达是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素,提示 p53 蛋白可能与 NSCLC 患者的预后有关,与以往研究结果一致[15-16]。但是本研究结果与 TCGA 数据库分析结果不一致,TCGA 数据库分析显示,TRIM59、p53 高表达患者与低表达患者的预后情况比较差异均无统计学意义,这可能是由于数据库分析样本较多,人群不同,而本研究样本量较小,且为单中心研究,故研究结果还有

待深入分析。

Liu 等[6]研究表明,阻断 TRIM59 可通过上调 p53 而增强食管癌细胞对顺铂的化疗敏感性。但是 NSCLC 患者组织中 TRIM59 与 p53 的关系目前尚不明确。有研究发现,NSCLC 细胞系中 TRIM59 蛋白呈高表达趋势,而敲除 TRIM59 后 p53 蛋白表达水平无显著变化,因此该研究认为 TRIM59 可能通过 DNA 合成后期,逐渐进入分裂期,而不是通过影响 p53 信号通路促进癌细胞的生长和迁移[3]。本研究对 NSCLC 患者组织中 TRIM59、p53 mRNA 表达水平进行了相关性分析,结果表明二者表达呈正相关,说明 TRIM59 mRNA 与 p53 mRNA 可能共同参与 NSCLC 进展过程,但具体的内在机制还需深入分析。

综上所述,TRIM59、p53 蛋白表达与 NSCLC 患者 TNM 分期、组织分化及预后有关,二者可能通过某一机制影响 NSCLC 患者的发展及预后。但本研究仅对 NSCLC 组织及癌旁组织 TRIM59、p53 蛋白和 mRNA 表达进行了分析,还需通过细胞实验或动物实验进一步验证二者在 NSCLC 发生发展中的作用。

[参考文献]

[1] 中国医师协会肿瘤医师分会. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2020年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(1):1-16. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.01.001.

[2] 杨 澜,陈勃江,李 镭,等. 循环肿瘤 DNA 甲基化在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(12):967-970. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.12.013.

[3] 田海英,张东旸,徐荣建,等. TRIM59 在非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(1):21-28. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.01.04.

[4] Lacroix M, Riscal R, Arena G, et al. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer[J]. Mol Metab, 2020, 33(1): 2-22. doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.002.

[5] 张俊杰,郝李刚,邸永辉,等. MDM4 和 P53 表达在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 重庆医学,2020,49(8):1259-1264. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.012.

[6] Liu R, Li H, Xu Y, et al. Blockade of TRIM59 enhances esophageal cancer cell chemosensitivity to cisplatin by upregulating p53[J]. Oncol Lett, 2021, 21(1): 6-11. doi: 10.3892/ol.2020.12267.

[7] 王 鑫,支修益. 国际肺癌研究协会(IASLC)第八版肺癌 TNM 分期解读[J]. 中华胸部外科电子杂志,2016,3(2):70-76. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.02.002.

[8] Jaworska AM, Wlodarczyk NA, Mackiewicz A, et al. The role of TRIM family proteins in the regulation of cancer stem cell self-renewal[J]. Stem Cells, 2020, 38(2): 165-173. doi: 10.1002/stem.3109.

[9] Gushchina LV, Kwiatkowski TA, Bhattacharya S, et al. Conserved structural and functional aspects of the tripartite motif gene family point towards therapeutic applications in multiple diseases[J]. Pharmacol Ther, 2018, 185(1): 12-25. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.020.

[10] Han T, Guo M, Gan M, et al. TRIM59 regulates autophagy through modulating both the transcription and the ubiquitination of BECN1[J]. Autophagy, 2018, 14(12): 2035-2048. doi: 10.1080/15548627.2018.1491493.

[11] Ying H, Ji L, Xu Z, et al. TRIM59 promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma and regulates the cell cycle by degradation of protein phosphatase 1B[J]. Cancer Lett, 2020, 473(1): 13-24. doi: 10.1016/j.canlet.2019.12.030.

[12] Patel KR, Patel HD. p53: an attractive therapeutic target for cancer[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(22): 3706-3734. doi: 10.2174/1573406415666190621094704.

[13] 韩 璐,孙吉瑞,赵文明,等. 胃癌组织中 CerbB-2 EGFR bcl-2 P53 Ki-67 的表达及相关性[J]. 河北医学,2018,24(1):159-162. doi:10.3969/j.issn.1006-6233.2018.01.042.

[14] Eriksson SE, Ceder S, Bykov V, et al. p53 as a hub in cellular redox regulation and therapeutic target in cancer[J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(4): 330-341. doi: 10.1093/jmcb/mjz005.

[15] 翟朝栓,李风波,田 乐. 肺癌组织中 p53 基因点突变情况与转移和预后的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2022,29(3):261-264. doi:10.13455/j.cnki.cjcor.2022.03.02.

[16] 韩艳艳,是 蔷,葛林林. 非小细胞肺癌患者化疗前后外周血 p53、To Po-Ⅱ、GST-π 水平变化及与预后的关系[J]. 实验与检验医学,2021,39(6):1452-1455.

(编辑:龙小芬)