

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.025>

P53 蛋白在葡萄胎中表达的 Meta 分析

张蕾, 赵丹丹, 李家平, 朱园园, 沈乾坤, 何涛

(河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院妇产科, 河南 洛阳 471003)

[摘要] 目的: 系统评价P53蛋白在葡萄胎(hydatidiform mole, HM)中的表达与鉴别诊断作用。方法: 检索Pubmed, Medline, Embase, CNKI, Wanfang Data, VIP及CBM数据库, 并追溯相关参考文献。选择RevMan 5.3版本进行Meta分析, 采用Begg's, Egger's分析纳入文献的发表偏倚。结果: 共纳入18个研究, 包括完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole, CHM)436例, 部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole, PHM)369例和水肿性流产(hydropic abortus, HA)220例。Meta分析结果示CHM组P53表达明显高于PHM组(OR=2.84, 95%CI 2.00~4.04, $P<0.001$); 亚组分析结果示在欧洲人中, CHM组与PHM组中P53表达无统计学意义(OR=0.55, 95%CI 0.16~1.85, $P=0.33$); 在亚洲人中, CHM组P53表达明显高于PHM组(OR=3.36, 95%CI 2.31~4.88, $P<0.001$); CHM与PHM组的P53阳性率均明显高于HA组(OR=32.15, 95%CI 18.97~54.49, $P<0.001$; OR=13.11, 95%CI 8.21~20.93, $P<0.001$)。结论: P53蛋白的高表达可能在HM的发生发展中起重要作用。

[关键词] 葡萄胎; P53蛋白; Meta分析; 病例-对照研究

Expression of P53 protein in hydatidiform mole: A Meta-analysis

ZHANG Lei, ZHAO Dandan, LI Jiaping, ZHU Yuanyuan, SHEN Qiankun, HE Tao

(Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan 471003, China)

Abstract **Objective:** To systematically review the expression of P53 protein in hydatidiform mole and its differential diagnosis. **Methods:** Relevant literature sources were searched using databases from the inception to May 1, 2017 including Pubmed, Medline, Embase, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM, and the related references were traced. RevMan 5.3 was used for our Meta-analysis, and Begg's and Egger's were used to analyze possible publication bias. **Results:** A total of 18 studies involving 436 complete hydatidiform mole (CHM), 369 partial hydatidiform mole (PHM) and 220 hydropic abortus (HA) were included. The expression of P53 in CHM group was significantly higher than that of PHM group (OR =2.84, 95% CI 2.00–4.04, $P<0.001$); but the subgroup analysis showed: there was no significant expression between CHM group and PHM group in Europe (OR =0.55, 95% CI 0.16–1.85, $P=0.33$); in Asians, the expression of P53 in CHM group was significantly higher than that

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-29

通信作者 (Corresponding author): 何涛, Email: taohfk@163.com

of PHM group (OR =3.36, 95% CI 2.31–4.88, $P<0.001$); the positive rate of P53 in CHM and PHM group were significantly higher than those of hydropic abortion group (OR =32.15, 95% CI 18.97–54.49, $P<0.001$; OR =13.11, 95% CI 8.21–20.93, $P<0.001$). **Conclusion:** Current evidence shows that the high expression of P53 may play an important role in the genesis and development of hydatidiform mole, which can provide a reference for the early diagnosis and treatment of hydatidiform mole.

Keywords hydatidiform mole; P53 protein; Meta-analysis; case-control study

葡萄胎(hydatidiform mole, HM)是妊娠滋养细胞疾病中最常见的一种^[1], 包括完全性葡萄胎(complete hydatidiform mole, CHM)和部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole, PHM)两类。绒毛水肿在妊娠13~14周前并不很明显, 而到14周或超过14周时, 水肿的绒毛在大体上变得很明显(1~2 cm), 如葡萄样, 这时临床与病理诊断并不困难^[2]。近年来随着超声技术的不断发展和图像分辨率的不断提高, 发现和怀疑HM的时间也不断提前, 因诊断或怀疑为HM清宫的中位妊娠期由16周缩短到12周^[3]。因此有部分患者在12周或更早得到清宫治疗^[4], 此时, 无论是肉眼或显微镜检查, HM的特点均未充分显现出来。目前病理诊断的难点主要集中于水肿性流产(hydropic abortus, HA)与PHM, CHM的鉴别诊断^[5]。但是三者的区分非常重要, 因为CHM(恶变率为15%~20%)比PHM(恶变率约4%)更容易发生侵袭性滋养叶细胞病变^[3]; 且前两者需要进一步治疗, HA则无需进一步处理^[6]。这对HM的病理诊断提出了挑战, 因此迫切需要寻找一些有鉴别诊断价值的生物学标志物以辅助诊断。

野生型P53基因是一种抑癌基因, 而P53基因突变后产生的P53蛋白可引起肿瘤形成或细胞转化, 是一种肿瘤促进因子, 可以消除正常P53的功能, 进而引起肿瘤发生^[7]。P53蛋白与其他蛋白的相互作用、P53基因的突变, 都可导致其正常生物功能的丧失^[8]。相关研究^[9-17]发现P53基因的失活在妊娠滋养细胞疾病形成及发展过程中起重要作用, 在CHM和PHM中P53蛋白的表达明显增加, 这提示HM可能存在P53抑癌基因的突变。

目前有许多关于P53蛋白在妊娠滋养细胞疾病表达的研究^[9-26], 但其在CHM与PHM中的表达是否具有差异性, 各研究结果不一致。Meta分析可以得到各个研究效应的平均水平, 进而得出一个较为明确的结论。本研究的目的是采用Meta分析的方法系统评价P53蛋白在HM中的表达与鉴别诊断作用,

旨在为临床早期HM的准确分型提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为病例-对照研究, 研究对象为年龄14~50岁、经病理诊断确诊为HM的育龄期妇女。纳入经病理确诊的CHM, PHM及HA的组织标本, 免疫组织化学方法包括ENVISION法、SP法、ABC法, 检测两组突变型P53蛋白的表达量。结论指标为P53表达与HM病理分型的相关性。文献排除标准: 1)非中英文文献; 2)会议论文; 3)无法获取全文的文献; 4)通过各种途径仍无法得到准确资料、数据的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索词

英文检索词包括Hydatidiform moles or complete hydatidiform mole or partial hydatidiform mole, p53 (or p53 protein or tumor protein 53); 中文检索词包括: 葡萄胎(或完全性葡萄胎或部分性葡萄胎等)、p53(或p53蛋白或肿瘤蛋白53等)。

1.2.2 计算机检索

英文数据库包括Pubmed, Medline, Embase; 中文数据库包括中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库。检索时间为建库至2017年5月1日。以下为Pubmed数据库检索策略:

1) “Hydatidiform mole” OR “Partial Hydatidiform Moles” OR “Partial Hydatidiform Mole” OR “Moles, Partial Hydatidiform” OR “Mole, Partial Hydatidiform” OR “Hydatidiform Moles, Partial” OR “Hydatidiform Mole, Partial” OR “Moles, Complete Hydatidiform” OR “Mole, Complete Hydatidiform” OR “Hydatidiform Moles, Complete” OR “Complete Hydatidiform Moles” OR “Complete Hydatidiform Mole” OR “Hydatidiform Mole, Complete” OR

“Moles, Hydatid” OR “Mole, Hydatid” OR “Hydatid Moles” OR “Hydatid Mole” OR “Pregnancies, Molar” OR “Molar Pregnancies” OR “Molar Pregnancy” OR “Pregnancy, Molar” OR “Moles, Hydatidiform” OR “Mole, Hydatidiform” OR “Hydatidiform Moles” OR “Hydatidiform Mole”。2) “p53 protein” OR “p53” OR “tumor protein 53”。3) 1) AND 2)。

1.3 文献质量评价及数据提取

所有步骤由2名研究人员独立进行并交叉核对, 若有意见不同, 经与第三名研究人员讨论解决。提取的数据有: 1) 纳入文献的标题、第一作者、发表时间; 2) 研究对象的年龄、种族、病例分型; 3) 患者数量等。纳入研究的偏倚风险采用病例-对照研究的偏倚风险评价工具NOS量表(Newcastle-Ottawa scale)进行评价。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)为效应分析统计量, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。纳入研究结果间的异质性采用卡方检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$), 并结合 I^2 判断异质性的。若各研究间无统计学异质性($P>0.10$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模式进行Meta分析; 若各研究间有统计学异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 在排除明显临床异质性的影

响后, 采用随机效应模式进行Meta分析, 明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理^[27]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共检索到文献319篇, 通过纳入和排除标准, 本研究最终纳入文献18篇, 其中中文文献14篇, 英文文献4篇(图1)。纳入研究特征与偏倚风险评价见表1~2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 CHM 组与 PHM 组的 P53 表达比较

共纳入研究18个^[9-26], 其中CHM 436例(年龄14~50岁), PHM 369例(年龄16~50岁)。经卡方检验示: 纳入研究间统计学异质性可以接受($P=0.02$, $I^2=47\%$), 因此采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示CHM组P53表达明显高于PHM组, 其差异有统计学意义($OR=2.84$, 95% CI 2.00~4.04, $P<0.001$; 图2)。

进一步根据人种的不同进行亚组分析, 结果显示: 在欧洲人中, CHM组与PHM组中P53表达无统计学意义($OR=0.55$, 95% CI 0.16~1.85, $P=0.33$); 在亚洲人中, CHM组P53表达明显高于PHM组, 其差异有统计学意义($OR=3.36$, 95% CI 2.31~4.88, $P<0.001$; 图3)。

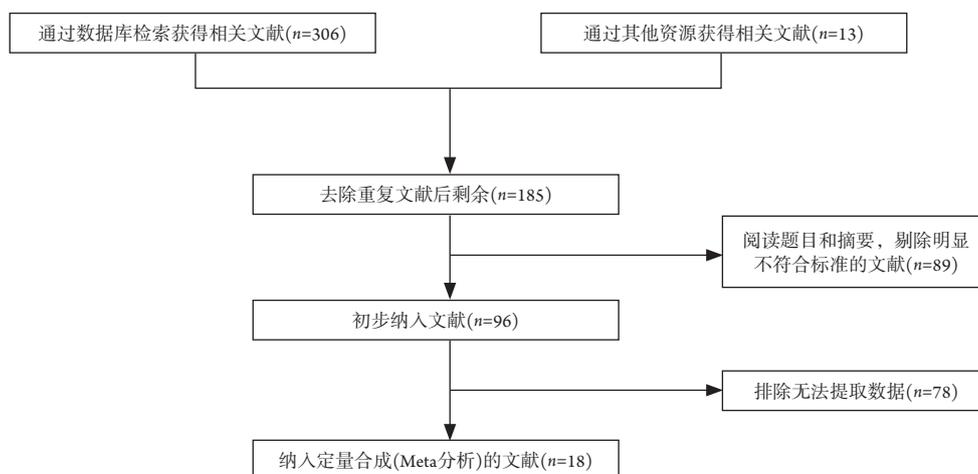


图1 文献筛选流程及结果图

Figure 1 Literature screening process and results

表1 纳入研究特征表

Table 1 Characteristics of the included studies

纳入研究	标本确定	免疫组织化学	CHM/ [(P53+/总例数)]	PHM/ [(P53+/总例数)]	NOS评分
Lee等 ^[18]	组织病理	SP法	19/19	9/11	5
Kale等 ^[19]	组织病理	SP法	11/17	20/22	7
Huang等 ^[9]	组织病理	ABC法	11/27	3/8	6
Petignat等 ^[10]	组织病理	ABC法	13/14	12/15	7
卢先军等 ^[11]	组织病理	SP法	13/15	8/12	7
陈云新等 ^[12]	组织病理	EnVision两步法	17/20	14/23	7
蒋莉萍等 ^[13]	组织病理	SP法	48/51	8/19	8
李富亮 2011 ^[14]	组织病理	SP法	23/25	18/20	7
柯儒斌等 ^[15]	组织病理	SP法	21/28	19/29	8
胡桂明等 ^[16]	组织病理	SP法	20/20	20/20	8
任力等 ^[17]	组织病理	不详	12/23	11/28	7
赵可等 ^[20]	组织病理	EnVision两步法	21/25	13/21	7
钟萍萍等 ^[21]	组织病理	SP法	21/22	22/26	7
韩淑珍等 ^[22]	组织病理	EnVision两步法	28/32	20/28	8
梁尚华 ^[23]	组织病理	SP法	31/33	11/30	7
王敏等 ^[24]	组织病理	SP法	23/25	8/11	7
张坤等 ^[25]	组织病理	SP法	7/10	11/16	7
李昌秀等 ^[26]	组织病理	EnVision两步法	24/30	16/30	7

表2 偏倚风险评估表

Table 2 Bias risk assessment table

纳入研究	研究人群选择				病例和对照 的可比性	暴露因素的测量			总分
	病理确定 是否恰当	病例的 代表性	对照的 选择	对照的 确定		暴露因素 的确定	采用相同的方法 确定病例组和对 照组暴露因素	无应答率	
Lee等 ^[18]	-	-	*	*	**	-	*	-	*****
Kale等 ^[19]	-	-	*	*	**	*	*	*	*****
Huang等 ^[9]	*	-	*	*	**	-	*	-	*****
Petignat等 ^[10]	*	-	*	*	**	*	*	-	*****
卢先军等 ^[11]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
陈云新等 ^[12]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
蒋莉萍等 ^[13]	*	*	*	*	**	*	*	-	*****
李富亮等 ^[14]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
柯儒斌等 ^[15]	*	*	*	*	**	*	*	-	*****
胡桂明等 ^[16]	*	*	*	*	**	*	*	-	*****

续表2

纳入研究	研究人群选择				病例和对照的 可比性	暴露因素的测量			总分
	病理确定是否恰当	病例的代表性	对照的选择	对照的确定		暴露因素的确定	采用相同的方法确定病例组和对照组暴露因素	无应答率	
赵可等 ^[20]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
钟萍萍等 ^[21]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
韩淑珍等 ^[22]	*	*	*	*	**	*	*	-	*****
梁尚华 ^[23]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
王敏等 ^[24]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
张坤等 ^[25]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****
李昌秀等 ^[26]	-	*	*	*	**	*	*	-	*****

NOS采用半量化星级系统评价偏倚风险, 满分为9颗星。

Semi quantitative star system was used by NOS to evaluate the risk of bias, with a total score of 9 stars.

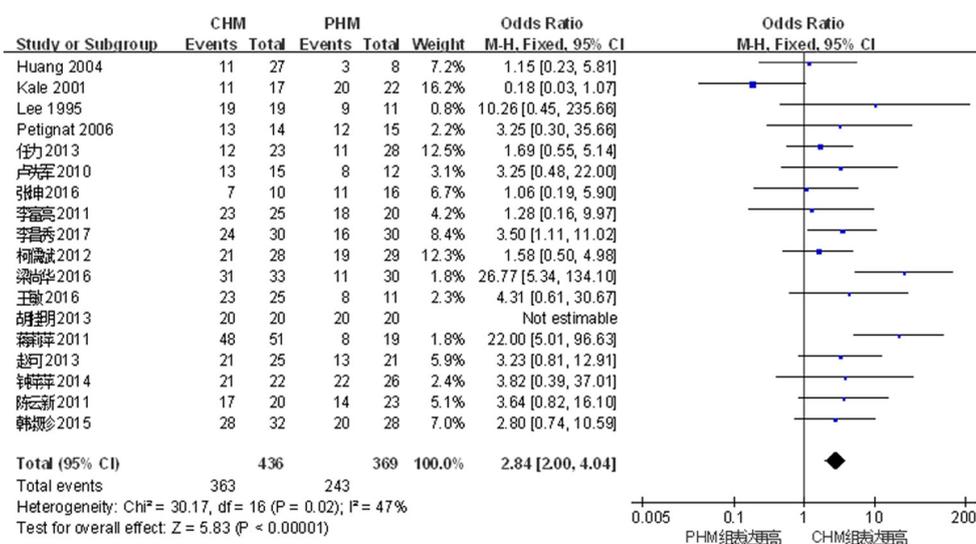


图2 P53在完全性葡萄胎和部分性葡萄胎中表达的Meta分析

Figure 2 Analysis of expression of 2:P53 in complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole in Meta

2.2.2 CHM 组与 HA 组的 P53 表达比较

共纳入12个研究^[11-12,14-17,20-22,24-26], 包括CHM 275例(年龄16~50岁), HA 220例(年龄16~52岁)。卡方检验结果示纳入研究间无统计学异质性(P=0.67, I²=0), 采用固定效应模型Meta分析。结果显示CHM组的P53阳性率明显高于HA组, 其差异有统计学意义[OR=32.15, 95% CI 18.97~54.49, P<0.001; 图4)。

2.2.3 PHM 组与 HA 组的 P53 表达比较

共纳入12个研究^[11-12,14-17,20-22,24-26], 包括

PHM 264例(年龄16~50岁), HA 220例(年龄16~52岁)。卡方检验结果示纳入研究间无统计学异质性(P=0.21, I²=24%), 采用固定效应模型Meta分析。结果显示PHM组的P53阳性率明显高于HA组, 其差异有统计学意义(OR=13.11, 95% CI 8.21~20.93, P<0.001; 图5)。

2.2.4 发表偏倚

本研究对纳入的18项研究进行了发表偏倚分析, 18项研究均无发表偏倚(Begg's: Z=0.37, P=0.711; Egger's: t=0.20, P=0.841; 图6)。

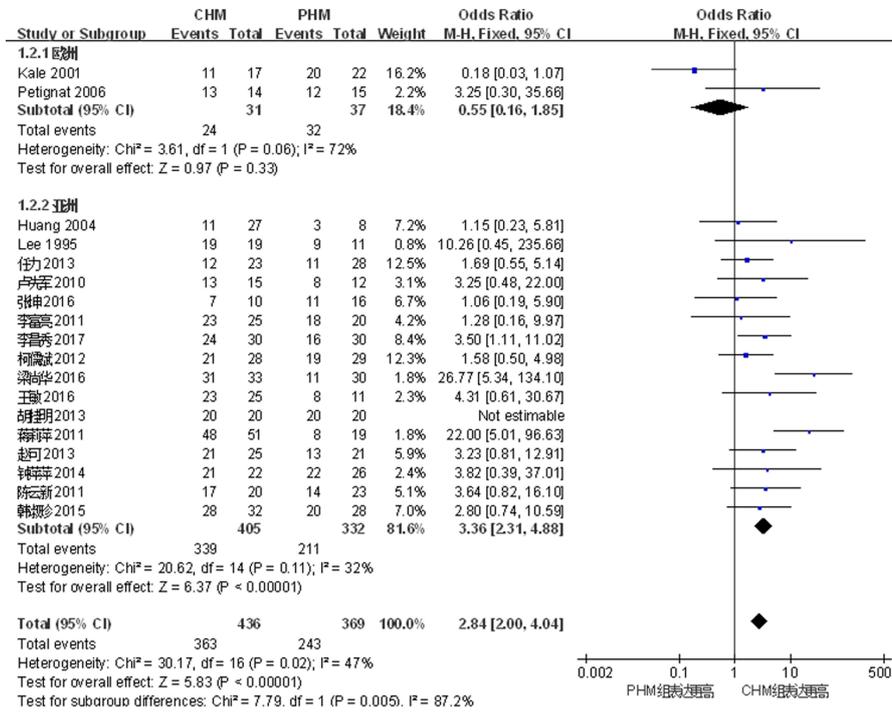


图3 不同人种中P53在完全性葡萄胎和部分性葡萄胎中表达的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of the expression of P53 in complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole in different ethnic groups

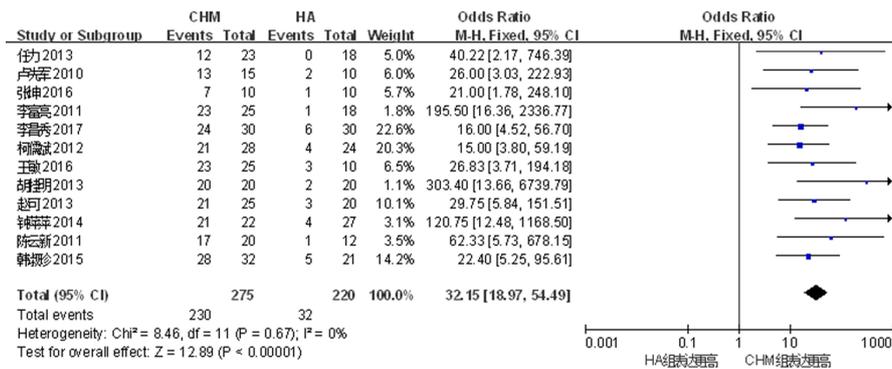


图4 P53在完全性葡萄胎和水肿性流产中表达的Meta分析

Figure 4 P53 expression in complete hydatidiform mole and hydropic abortion in Meta analysis

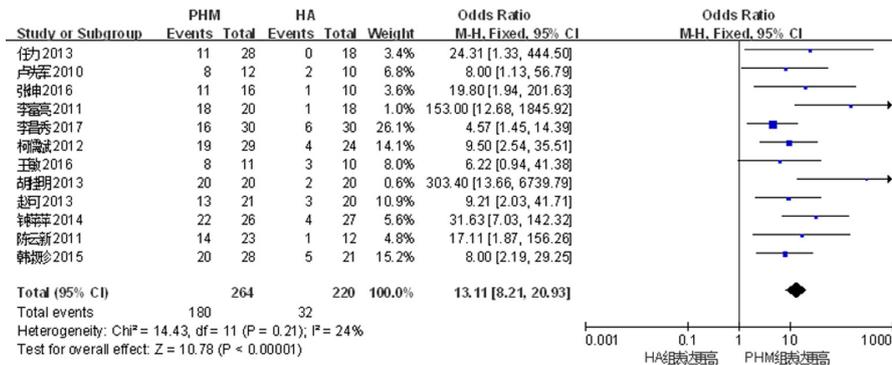


图5 P53在部分性葡萄胎和水肿性流产中表达的Meta分析

Figure 5 Expression of P53 in partial hydatidiform mole and edematous abortion in Meta-analysis

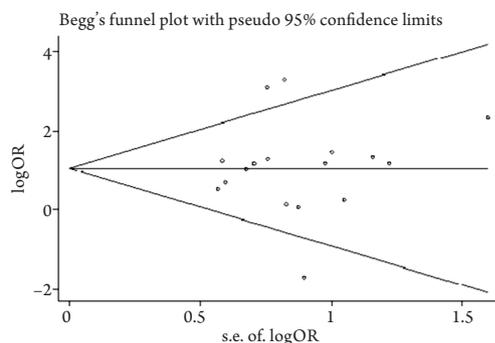


图6 Begg秩相关法检测生成的漏斗图

Figure 6 Generation detection Begg rank correlation method

3 讨论

P53基因是目前所知与人类肿瘤相关性最大的基因^[28]。P53基因包括野生型和突变型,野生型P53基因被称为“分子警察”,具有保持基因组稳定性的功能,属于抑癌基因^[29];突变型P53基因是指野生型P53基因因各种原因发生突变,缺失或失活,P53基因突变所致P53蛋白的异常表达多出现在恶性肿瘤细胞中,一旦野生型P53基因突变后,由于其空间构象发生改变,失去了对细胞生长、凋亡和DNA修复的调控作用,由抑癌基因转变为癌基因^[30-31]。野生型P53蛋白很难检测,其半衰期较短(1~2 h),且在正常细胞内处于低水平,而突变型P53蛋白的半衰期较长(2~12 h),因此,临床试验中检测到的P53蛋白即为突变型P53蛋白^[32-33]。P53基因的突变发现于人类50%以上的肿瘤组织中,这是肿瘤中最常见的遗传学改变,说明该基因的改变可能与人类肿瘤的产生密切相关。李昌秀等^[26]的研究也证实突变型P53基因的表达与绒毛外滋养细胞和绒毛间质细胞的增殖活性有关。目前有许多关于P53蛋白在妊娠滋养细胞疾病表达的研究^[9-26],但其在CHM与PHM中的表达是否具有差异性,各研究结果不一致。一些研究^[13,23,26]认为CHM的病理组织中P53阳性表达率明显高于PHM,另一些研究^[11-12,18]却发现P53阳性表达率在二者之中差异无统计学意义。

近年来循证医学成为21世纪临床医学研究和发展的主流方向。高质量的系统评价与Meta分析的结果被认为是具有最高水平的医学证据之一,并能为医疗卫生决策提供有力证据。

本研究共纳入18个病例-对照研究,着重考虑P53蛋白在PHM及CHM以及其与HA的鉴别诊断中的作用。研究结果显示:P53在CHM组织中高表

达,与PHM组(不包括不典型PHM)相比差异具有明显统计学意义;而P53在欧洲人中,CHM组与PHM组中P53表达差异无统计学意义,在亚洲人中,CHM组与PHM组中P53表达差异有统计学意义。在HM与HA的鉴别方面,CHM组与PHM组的P53阳性率均明显高于HA组,其差异均有统计学意义,这与国内一些研究^[13,23,26]结论一致。

本Meta分析纳入了多个相近或相似的研究,增大了样本量与研究效能。但仍存在一定局限性:本研究受前人研究结果影响较大,如部分研究患者年龄范围、地区差异、结果判断标准有所不同,这可能会影响研究结果的可靠性;各研究对采集的病理组织并未说明患者妊娠次数、年龄差异等。针对这个问题,我们将继续与作者联系,并补充有关文献,探究P53蛋白表达与临床因素(首次妊娠、非首次妊娠以及年龄等)在CHM及PHM中的差异,以进行更严谨的Meta分析来对本研究结果进行进一步补充和验证。

综上所述,P53高表达可能在亚洲人的HM形成及发展过程中起重要作用,这对早期鉴别HM和HA及HM的准确分型有重要意义。随着对P53的深入研究,将有利于进一步阐明HM甚至恶性肿瘤的发病机制,在未来的医疗工作中可能为HM的早期诊断与治疗提供参考。

参考文献

1. 王家俊,龚健,吴金宝. 妊娠滋养细胞疾病的发病机制研究进展[J]. 国外医学(妇幼保健分册), 2005, 16(2): 82-84.
WANG Jiajun, GONG Jian, WU Jinbao. Progress in research on molecular pathogenesis of gestational trophoblastic diseases[J]. Foreign Medical Sciences. Section of Maternal and Child Health, 2005, 16(2): 82-84.
2. Lage JM, Minamiguchi S, Richardson MS. Gestational trophoblastic diseases: Update on new immunohistochemical findings[J]. Curr Diagn Pathol, 2003, 9(1): 1-10.
3. 刘丛容,惠培. 葡萄胎的分子诊断[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(1): 6-10.
LIU Congrong, HUI Pei. Molecular diagnosis of molar pregnancy[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(1): 6-10.
4. Mungan T, Kuşçu E, Dabakoğlu T, et al. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 52(3): 233-236.
5. 卢立霞,陶林,常彬. 葡萄胎的分子诊断研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(12): 859-862.

- LU Lixia, TAO Lin, CHANG Bin. Research progress in molecular diagnosis of hydatidiform mole[J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 42(12): 859-862.
6. Erol O, Süren D, Tutuş B, et al. Immunohistochemical analysis of E-cadherin, p53 and inhibin- α expression in hydatidiform mole and hydropic abortion[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(3): 515-521.
 7. 孔凡铭, 张新伟. p53凋亡刺激蛋白在肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(7): 483-485.
KONG Fanming, ZHANG Xinwei. Advancement of apoptosis stimulating proteins of p53 in tumor[J]. Journal of International Oncology, 2010, 37(7): 483-485.
 8. 吴宜林, 张琼英. 用PCR-SSCP技术检测妊娠滋养细胞肿瘤p53基因突变[J]. 湖南医科大学学报, 1997, 22(4): 338-340.
WU Yinlin, ZHANG Qiongying. Detection of p53 gene mutations in human gestational trophoblastic neoplasia by polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism techniques[J]. Bulletin of Hunan Medical University, 1997, 22(4): 338-340.
 9. Huang TJ, Wang ZZ, Fang GG, et al. Expression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in human gestation trophoblastic disease[J]. Chin J Cancer Res, 2004, 16(2): 147-149.
 10. Petignat P, Laurini R, Goffin F, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and mutant p53 is increased in hydatidiform mole as compared with normal placenta[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(4): 1679-1684.
 11. 卢先军, 姜冰, 粟占三. Ki-67和p53在水泡状胎块中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2010, 27(10): 1886-1888.
LU Xianjun, JIANG Bing, SU Zhansan. Expression of Ki-67 and p53 in hydatidiform mole and its significance[J]. Journal of Clinical Research, 2010, 27(10): 1886-1888.
 12. 陈云新, 沈丹华, 顾依群, 等. p57和p53蛋白在水肿性流产及葡萄胎鉴别诊断中的作用[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(10): 694-697.
CHEN Yunxin, SHEN Danhua, GU Yiqun, et al. Immunohistochemistry of p57 and p53 protein in differential diagnosis of hydropic abortion, partial and complete hydatidiform mole[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(10): 694-697.
 13. 蒋莉萍, 袁金兰, 肖凤, 等. P57和P53在完全性与部分性葡萄胎中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(10): 1755-1757.
JIANG Liping, YUAN Jinlan, XIAO Feng, et al. Expression and significance of P57 and P53 in complete and partial hydatidiform mole[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2011, 15(10): 1755-1757.
 14. 李富亮, 杨菲斐, 王云, 等. 常见绒毛水肿病变中p57和p53蛋白的表达及临床意义[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(45): 159-161.
LI Fuliang, YANG Feifei, WANG Yun, et al. Expression and clinical significance of p57 and p53 protein in common villous edema lesions[J]. World Health Digest, 2011, 8(45): 159-161.
 15. 柯儒斌, 徐潮, 黄炎, 等. Ki-67、P53和P57在水泡状胎块中的表达及其意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(21): 3584-3586.
KE Rubin, XU Chao, HUANG Yan, et al. Ki-67, P53 and its significance and the expression of P57 in hydatidiform mole[J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28(21): 3584-3586.
 16. 胡桂明, 任景丽, 王宪远. P53蛋白鉴别水肿性流产及葡萄胎的应用[J]. 河南医学研究, 2013, 22(2): 202-203.
HU Guiming, REN Jingli, WANG Xianyuan. Identification of edema abortion and hydatidiform mole by P53 protein[J]. Henan Medical Research, 2013, 22(2): 202-203.
 17. 任力, 侯朝晖, 郭晓东, 等. P57, P53, bcl-2, ki-67联合应用在葡萄胎诊断中的意义[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(7): 1319-1322.
REN Li, HOU Zhaohui, GUO Xiaodong, et al. Significance on the combination of p57, p53, bcl-2, ki-67 applied to the diagnosis on hydatidiform mole[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(7): 1319-1322.
 18. Lee YS. p53 expression in gestational trophoblastic disease[J]. Int J Gynecol Pathol, 1995, 14(2): 119-124.
 19. Kale A, Söylemez F, Ensari A. Expressions of proliferation markers (Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and silver-staining nucleolar organizer regions) and of p53 tumor protein in gestational trophoblastic disease[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(4): 567-574.
 20. 赵可, 钱建忠, 徐洪明. p57和p53在葡萄胎和水肿性流产中的表达及意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2013(6): 822-823.
ZHAO Ke, QIAN Jianzhong, XU Hongming. Expressions and significance of p57 and p53 in hydatidiform mole and hydropic abortuses[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2013(6): 822-823.
 21. 钟萍萍, 顾依群, 孙云飞, 等. p57、p53和Ki-67蛋白在葡萄胎诊断中的价值[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(6): 391-394.
ZHONG Pingping, GU Yiqun, SUN Yunfei, et al. Diagnostic value of p57, p53 and Ki-67 protein in hydatidiform mole[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2014, 21(6): 391-394.
 22. 韩淑珍, 王杜鹃, 曾丽华, 等. p57、p53和p63蛋白对葡萄胎和水肿性流产的鉴别诊断价值[J]. 岭南急诊医学杂志, 2015(4): 327-329.
HAN Shuzhen, WANG Dujuan, ZENG Lihua, et al. Diagnostic value of p57, p53 and p63 proteins in distinguishing hydatidiform mole from hydropic abortion[J]. Lingnan Journal of Emergency Medicine, 2015(4): 327-329.
 23. 梁尚华. CHM及PHM病理组织中p57kip2、CD34、p53、CD117及EGFR的表达差异[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1425-1428.
LIANG Shanghua. Expression difference of p57kip2, CD34, p53, CD117 and EGFR in CHM and PHM pathological tissues[J].

- Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2016, 26(12): 1425-1428.
24. 王敏, 陈龙, 王佳培, 等. p57、p53和Ki-67蛋白在早期葡萄胎诊断中的应用[J]. 中国保健营养, 2016, 26(27): 136-137.
WANG Min, CHEN Long, WANG Jiapei, et al. The application of p57, p53 and Ki-67 protein in the diagnosis of early hydatidiform mole[J]. China Health Care & Nutrition, 2016, 26(27): 136-137.
25. 张坤, 白石. p57、p53、Ki-67在葡萄胎诊断中的应用价值[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(22): 3464-3466.
ZHANG Kun, BAI Shi. Application value of p57, p53 and Ki-67 in diagnosis of hydatidiform mole[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2016, 32(22): 3464-3466.
26. 李昌秀, 杨达荣, 徐红梅, 等. P57、P53、Her-2及Ki-67在胎盘绒毛水肿性病变中的表达及其意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(4): 519-522.
LI Changxiu, YANG Darong, XU Hongmei, et al. Expression and significance of P57, P53, Her-2 and Ki-67 in placental villous edema lesions[J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(4): 519-522.
27. 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
WANG Dan, ZHAI Junxia, MOU Zhenyun, et al. Discussing on the Research of Heterogeneity in Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2009, 9(10): 1115-1118.
28. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network[J]. Nature, 2000, 408(6810): 307-310.
29. Takahashi T, Takahashi T, Suzuki H, et al. The p53 gene is very frequently mutated in small-cell lung cancer with a distinct nucleotide substitution pattern[J]. Oncogene, 1991, 6(10): 1775-1778.
30. Wallentine BD, Wang Y, Tretyachenko-Ladokhina V, et al. Structures of oncogenic, suppressor and rescued p53 core-domain variants: mechanisms of mutant p53 rescue[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2013, 69(Pt 10): 2146-2156.
31. Wang W, El-Deiry WS. Restoration of p53 to limit tumor growth[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(1): 90-96.
32. Chang LJ, Eastman A. Decreased translation of p21waf1 mRNA causes attenuated p53 signaling in some p53 wild-type tumors[J]. Cell Cycle, 2012, 11(9): 1818-1826.
33. Seong HA, Ha H. Murine protein serine-threonine kinase 38 activates p53 function through Ser15 phosphorylation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(25): 20797-20810.

本文引用: 张蕾, 赵丹丹, 李家平, 朱园园, 沈乾坤, 何涛. P53蛋白在葡萄胎中表达的Meta分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 147-155. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.025

Cite this article as: ZHANG Lei, ZHAO Dandan, LI Jiaping, ZHU Yuanyuan, SHEN Qiankun, HE Tao. Expression of P53 protein in hydatidiform mole: A Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 147-155. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.025