

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.004>

## P53、ATRAX 蛋白表达评估小儿神经母细胞瘤预后的价值

陆洁婷<sup>1</sup>, 符策君<sup>2</sup>, 张京<sup>1</sup>

(1. 海南省妇女儿童医学中心儿童普通外科肿瘤外科, 海口 570311; 2. 海南省人民医院小儿外科, 海口 570311)

**[摘要]** 目的: 探究应用P53、 $\alpha$ -地中海贫血/精神发育迟滞综合征X染色体相关基因(alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX)蛋白表达评估小儿神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)预后的价值。方法: 选择2018年7月至2020年7月海南省妇女儿童医学中心收治的68例NB患儿以及因为肾盂积水就诊的33例患儿作为研究对象, 分别为研究组与对照组, 应用免疫组织化学法测定患儿病灶组织P53、ATRAX蛋白表达情况, 收集研究组患儿各项资料, 分析研究组患儿P53、ATRAX蛋白表达情况与各项资料之间的关系; 随访评估NB患儿预后情况, 分析P53、ATRAX蛋白表达及其他资料与NB患儿预后之间的关系。结果: 研究组患儿P53与ATRAX表达阳性率均显著高于对照组(均 $P<0.05$ ); 患儿P53、ATRAX表达阳性与患儿临床分期、危险程度、Shimada病理分类、是否存在骨髓浸润、病灶病理诊断、分化程度有关( $P<0.05$ ); 多元logistic回归分析显示: 肿瘤临床分期(III、IV)、P53阳性以及ATRAX阳性是NB患儿预后不良的危险因素( $P<0.05$ ), 而危险程度、Shimada病理分类不是NB患儿预后不良的危险因素( $P>0.05$ )。结论: NB患儿P53、ATRAX蛋白表达与患儿临床病理特征关系密切, 是患儿预后不良的危险因素, 可用于评估患儿预后。

**[关键词]** P53; ATRAX蛋白; 小儿神经母细胞瘤; 预后价值

## Prognostic value of P53 and ATRX protein expression in children with neuroblastoma

LU Jieting<sup>1</sup>, FU Cejun<sup>2</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>

(1. Children's General Surgery Oncology Department, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570311;

2. Department of Pediatric Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the prognostic value of P53 and alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRAX) gene protein expression in children with neuroblastoma (NB). **Methods:** A total of 68 children with NB (study group) and 33 children with hydronephrosis (control group) who were admitted to Hainan Women and Children's Medical Center from July 2018 to July 2020 were selected as the research subjects. Immunohistochemistry was used to determine the expressions of P53 and ATRX proteins in lesion tissues of the children. The various data of the children in the study group were collected, and the relationship between

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-15

通信作者 (Corresponding author): 张京, Email: [guaren\\_luo1@sina.com](mailto:guaren_luo1@sina.com)

基金项目 (Foundation item): 海南省卫生健康行业科研项目 (20A200259); 海南省临床医学中心建设项目。This work was supported by the Hainan Province Health Industry Research Project (20A200259) and Hainan Provincial Clinical Medical Center Construction Project, China.

the expressions of P53 and ATRX proteins and the data were analyzed. Follow-up was conducted to evaluate the prognosis of children with NB. The relationship between the expressions of P53 and ATRX proteins and the prognosis of children with NB were analyzed. **Results:** The positive expression rates of P53 and ATRX in the study group were significantly higher than those in the control group (both  $P < 0.05$ ). The positive expressions of P53 and ATRX were related to the clinical stage, risk level, Shimada pathological classification, bone marrow infiltration, focal pathological diagnosis, and differentiation degree ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that clinical stage of tumor (III and IV), P53 positive expression, and ATRX positive expression were the risk factors for poor prognosis of children with NB ( $P < 0.05$ ). The risk level and Shimada pathological classification were not risk factors ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The expressions of P53 and ATRX proteins in children with NB are closely related to the children's clinicopathological characteristics. The two are risk factors for poor prognosis of children, and can be used to assess the prognosis.

**Keywords** P53; ATRX protein; neuroblastoma in children; prognostic value

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)为儿童群体常见颅脑外实体肿瘤,是导致年龄低于5岁儿童死亡的重要原因,此病起源于神经嵴祖细胞,在肾上腺位置发病较为常见,NB临床表现多样,具有异质性高、起病隐匿、转移时间早、恶性程度高、治疗后容易复发以及预后不良等特征<sup>[1-2]</sup>。目前临床治疗NB主要采用自体干细胞移植、放疗、手术、化疗以及免疫治疗,但是高危患儿及时接受治疗其5年生生存率依然不足50%<sup>[3]</sup>。单纯高强度放疗、化疗或者手术治疗对于NB患儿疗效提高程度有限,需要依据NB分子生物学特征寻找更为高效的靶向治疗方案,此思路已成为NB治疗领域研究热点。*p53*基因为参与人类肿瘤发生及进展的抑癌基因,其突变产物对于肿瘤发生以及进展具有明显促进作用<sup>[4]</sup>。 $\alpha$ -地中海贫血/精神发育迟滞综合征X染色体相关基因(alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX)可以发挥促进染色体重组以及调节转录作用,介导了多种肿瘤发生<sup>[5]</sup>。P53、ATRX蛋白在NB患儿中的表达及其具体影响机制尚未见大量报道,基于此,本研究探讨NB患儿P53、ATRX蛋白表达情况及其与患儿临床特征、预后的关系,为后期此类患儿的治疗提供临床参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择2018年7月至2020年7月海南省妇女儿童医学中心收治的68例NB患儿作为研究组,选

择同期就诊的年龄及性别匹配的33例肾盂积水患儿为对照组。纳入标准:1)病情诊断参照对应诊断标准<sup>[6]</sup>,对照组明确诊断为肾盂积水;2)行手术或者穿刺活检获得组织;3)均完成本研究中免疫组织化学检查,研究组完成后资料收集与随访;4)家属同意参与研究。本研究获得海南省妇女儿童医学中心医学伦理会批准同意[审批号:(2018)年伦审(研)第23号]。排除标准:1)入组前已经接受对症治疗;2)并发严重器质性病变;3)并发其他恶性肿瘤;4)存在肾上腺增生等疾病;5)随访期间失访。研究组患儿中男38例,女30例;年龄5~11(7.23±1.94)岁。对照组患儿中男18例,女15例;年龄4~12(7.52±2.03)岁。两组患儿一般资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),存在可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 病理免疫组织化学检查

患儿在手术中或者通过穿刺活检收集病灶组织或者肾上腺组织,通过切片、甲醛(10%浓度)固定、包埋以及免疫组织化学染色(P53、ATRX)后置于光学显微镜下观察病灶细胞染色数量。在高倍显微镜下统计阳性染色细胞百分比,观察5~10个视野。细胞核出现褐色表示为阳性细胞,其中P53或者ATRX阳性细胞数超过10%为阳性,否则为阴性<sup>[7-8]</sup>。

#### 1.2.2 患儿资料收集及随访

收集患儿性别、年龄、肿瘤临床分期<sup>[9]</sup>、危险程度、Shimada病理分类<sup>[10]</sup>、是否存在浸润、病灶病理<sup>[11]</sup>等相关资料,患儿依据相关治疗指南<sup>[6]</sup>接受

规范化治疗, 治疗后接受随访至2021年7月31日, 评估患者预后情况。

### 1.3 观察指标

比较两组患儿P53与ATRAX表达阳性情况, 分析NB患儿P53、ATRAX表达水平与临床特征之间关系, 分析NB患儿预后的影响因素。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析数据。计数资

料以例(%)形式表示, 采用 $\chi^2$ 检验进行差异比较, 将单因素分析有统计学意义指标纳入多元logistic回归分析, 分析其对预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 P53 与 ATRX 表达阳性情况比较

研究组P53与ATRAX表达阳性率均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ; 表1, 图1)。

表1 两组患儿P53与ATRAX表达阳性情况比较

Table 1 Comparison of the positive expression of P53 and ATRX between the 2 groups

组别	<i>n</i>	P53阳性/[例(%)]	ATRAX阳性/[例(%)]
研究组	68	48 (70.59)	53 (77.94)
对照组	33	3 (9.09)	5 (15.15)
$\chi^2$		33.614	33.828
<i>P</i>		<0.001	<0.001

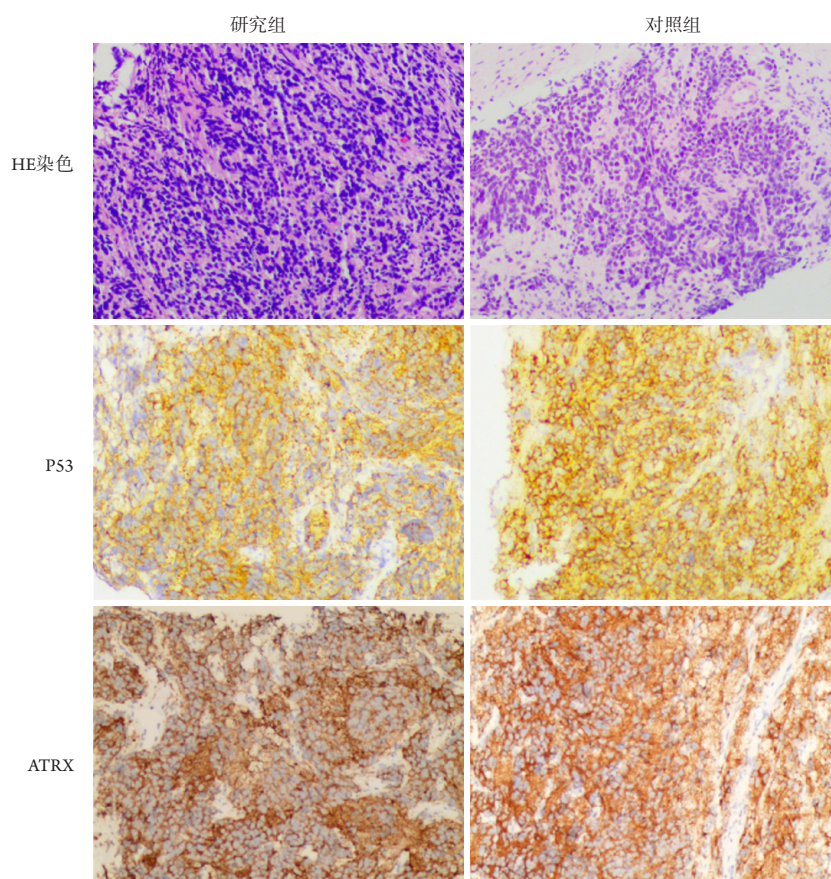


图1 病理结果与免疫组织化学染色结果(×100)

Figure 1 Pathological results and immunohistochemical staining results (×100)

## 2.2 NB 患儿 P53、ATRX 表达水平与患儿临床特征的关系

NB 患儿 P53、ATRX 表达阳性与临床分期、危

险程度、Shimada 病理分类、骨髓浸润与否、病灶病理诊断及分化程度有关 ( $P < 0.05$ ), 而与性别、年龄无关 ( $P > 0.05$ , 表 2)。

表 2 NB 患儿 P53、ATRX 表达水平与患儿临床特征之间关系分析

Table 2 Relationship between the expression levels of P53 and ATRX and the clinical characteristics of children with NB

项目	<i>n</i>	P53 阳性 ( <i>n</i> =48) / [例(%)]	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>	ATRX 阳性 ( <i>n</i> =53) / [例(%)]	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
性别			2.899	0.089		0.908	0.341
男	38	30 (62.5)			28 (52.83)		
女	30	18 (37.5)			25 (47.17)		
年龄/岁			0.004	0.950		1.611	0.204
<7	37	26 (54.17)			58.49		
$\geq 7$	31	22 (45.83)			41.51		
肿瘤临床分期			23.010	<0.001		21.459	<0.001
I	8	2 (4.17)			3 (5.66)		
II	9	3 (6.25)			4 (7.55)		
III	22	20 (41.67)			21 (39.62)		
IV	20	18 (37.5)			19 (35.85)		
IV-S	9	5 (10.42)			6 (11.32)		
危险程度			8.442	0.015		6.624	0.036
低危	11	5 (10.42)			6 (11.32)		
中危	26	16 (33.33)			19 (35.85)		
高危	31	27 (56.25)			28 (52.83)		
Shimada 病理分类			15.619	<0.001		5.656	0.017
良好组织学类型	36	18 (37.5)			24 (45.28)		
不良组织学类型	32	30 (62.5)			29 (54.72)		
骨髓浸润			4.485	0.034		6.341	0.012
是	23	20 (41.67)			22 (41.51)		
否	45	28 (58.33)			31 (58.49)		
病灶病理诊断			5.012	0.025		10.051	0.002
NB	38	31 (64.58)			35 (66.04)		
节细胞 NB	30	17 (35.42)			18 (33.96)		
分化程度			15.722	<0.001		10.648	0.005
未分化	16	5 (10.42)			8 (15.09)		
分化差	43	36 (75)			36 (67.92)		
分化	9	7 (14.58)			9 (16.98)		

### 2.3 NB 患儿预后情况单因素分析

68例NB患儿中位随访时间为25个月(12~36个月),截至2021年7月31日,68例NB患儿死亡18例,存活50例。单因素分析显示:死亡与存活NB患儿性别、

年龄、骨髓浸润、病灶病理诊断、分化程度差异无统计学意义( $P>0.05$ );而死亡与存活NB患儿肿瘤临床分期、危险程度、Shimada病理分类、P53阳性、ATRX阳性差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表3)。

表3 NB患儿预后情况单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the prognosis of children with NB

项目	<i>n</i>	存活( <i>n</i> =50)/[例(%)]	死亡( <i>n</i> =18)/[例(%)]	<i>t/χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
性别				1.155	0.283
男	38	26 (52.00)	12 (66.67)		
女	30	24 (48.00)	6 (33.33)		
年龄/岁				0.192	0.661
<7	37	28 (56.00)	9 (50)		
≥7	31	22 (44.00)	9 (50)		
肿瘤临床分期				16.365	0.003
I	8	8 (16.00)	0		
II	9	9 (18.00)	0		
III	22	11 (22.00)	11 (61.11)		
IV	20	13 (26.00)	7 (38.89)		
IV-S	9	9 (18.00)	0		
危险程度				14.068	0.001
低危	11	10 (20.00)	1 (5.56)		
中危	26	24 (48.00)	2 (11.11)		
高危	31	16 (32.00)	15 (83.33)		
Shimada病理分类				9.272	0.002
良好组织学类型	36	32 (64.00)	4 (22.22)		
不良组织类型	32	18 (36.00)	14 (77.78)		
骨髓浸润				0.281	0.596
是	23	16 (32.00)	7 (38.89)		
否	45	34 (68.00)	11 (61.11)		
病灶病理诊断				0.271	0.602
NB	38	27 (54.00)	11 (61.11)		
节细胞NB	30	23 (46.00)	7 (38.89)		
分化程度				0.009	0.925
未分化	16	10 (20.00)	6 (33.33)		
分化差	43	32 (64.00)	11 (61.11)		
分化	9	8 (16.00)	1 (5.56)		
P53				6.711	0.010
阳性	48	31 (62.00)	17 (94.44)		
阴性	20	19 (38.00)	1 (5.56)		
ATRX				3.878	0.049
阳性	53	36 (72.00)	17 (94.44)		
阴性	15	14 (28.00)	1 (5.56)		

## 2.4 NB 患儿预后情况多因素分析

多元logistic回归分析显示: 肿瘤临床分期(III、IV)、P53阳性以及ATRX阳性是NB患儿

预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ); 而危险程度、Shimada病理分类不是NB患儿预后不良的危险因素( $P > 0.05$ , 表4)。

表4 NB患儿预后情况多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of the prognosis of children with NB

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
肿瘤临床分期	0.562	0.248	5.135	1.754	1.079~2.852	0.024
危险程度	0.627	0.415	2.283	1.872	0.830~4.222	0.132
Shimada病理分类	0.422	0.264	2.555	1.525	0.909~2.559	0.111
P53阳性	0.387	0.194	3.599	1.473	1.007~2.154	0.048
ATRX阳性	0.473	0.232	4.157	1.605	1.018~2.529	0.042

## 3 讨论

NB为高度异质类型肿瘤, 部分恶性程度低的病灶会自发性消退, 而恶性程度高的病灶即使接受多学科联合治疗, 患儿预后不良发生风险也相对较高, 这种特性与病灶分子生物学行为关系密切<sup>[12]</sup>。近年来, 研究者们对肿瘤发病分子生物学机制探索不断深入, 肿瘤分子生物学行为相关指标研究不断涌现, P53、ATRX等生物学标志物与肿瘤发生以及预后之间关系逐渐成为研究热点<sup>[13]</sup>。

p53基因为目前已知与人类肿瘤发生高度相关基因, 其基因片段中存在着11个外显子与10个内含子, 正常表达时可以经由控制细胞周期而抑制细胞增殖, 高表达时则会使细胞增殖异常, 进而导致肿瘤发生<sup>[14]</sup>。本研究结果显示NB患儿病灶组织存在P53高表达现象, 表明P53可能介导NB发生。体外试验显示人骨髓神经母细胞瘤细胞株SH-SY5Y应用1,2-二氯乙烷处理后细胞凋亡增多, 同时伴随着P53表达量上调以及B细胞淋巴瘤/白血病-2表达量减少, 提示P53介导了人骨髓神经母细胞瘤细胞株SH-SY5Y凋亡过程<sup>[15]</sup>。本研究结果显示P53阳性与NB患儿临床分期、危险程度、Shimada病理分类、是否存在骨髓浸润、病灶病理诊断、分化程度等多种临床病理特征有关。另一项关于胶质瘤研究<sup>[16]</sup>显示p53阳性与患者临床分期以及淋巴结转移等相关临床特征有关, 与本研究结论相似, 该研究认为野生型p53可以在机体中发挥明显抑癌作用, 但是其在机体表达后会受到多种因素影响而出现基因突变, 最终丧失抑癌作用, 而突变后的p53在机体中表达后呈现出原癌基因特点,

可以显著促进肿瘤细胞增殖, 同时与病灶一系列病理特征有关。p53基因高表达在肿瘤发生中发挥重要作用, 其表达水平上升可能提示病灶存在深部浸润风险以及较高的淋巴结转移能力, 可能导致患者预后不良<sup>[17]</sup>。本研究结果证实P53阳性表达为NB患儿预后不良危险因素, 原因可能为机体p53基因突变, 蛋白空间构象变化, 使其生物学功能受到影响, 突变型p53在机体积聚, 其与野生型p53大量结合, 导致野生型p53基因抑癌功能被抑制, 肿瘤细胞侵袭以及转移能力增强, 死亡风险上升<sup>[18]</sup>。

ATRX基因为地中海贫血/精神发育迟滞综合征重要致病基因, 其编码的ATRX蛋白在病毒感染、染色质活性控制、肿瘤发生等过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。本研究发现ATRX阳性与患儿临床特征关系密切, 与Singhi等<sup>[20]</sup>研究结论一致, 该研究显示胰腺神经内分泌肿瘤切除后ATRX丢失发生率为26%, 且与病灶肿瘤大小、肿瘤分级、淋巴结转移和远处转移关系密切, 显示ATRX参与介导了肿瘤发生, 同时与病灶病理相关特征关系密切。研究<sup>[21]</sup>显示ATRX低蛋白表达与总生存率降低有关, logistic回归显示ATRX蛋白表达 $> 1.5$ 的总生存率危险比为0.521(95%CI: 0.273~0.997;  $P = 0.049$ ), 高ATRX蛋白表达与无复发生存率有关, ATRX蛋白表达 $> 2.7$ 的无复发生存率的危险比为0.332(95%CI: 0.111~0.932;  $P = 0.037$ ), 提示ATRX蛋白表达水平可以作为患者预后评价指标, 与本研究结果一致。但是另有研究<sup>[22]</sup>显示星形胶质细胞瘤ATRX表达阳性与阴性中位生存时间分别为24.67个月与18.68个月, 与本研究结果不一致, 该研究中ATRX表达阳性指ATRX突变缺失阳

性率, 该研究认为ATRX在机体中作用是一种综合效应, ATRX正常表达或者突变缺失会表现出促进或者抑制肿瘤发生两种不同机制, 两种机制并存, 共同导致肿瘤细胞增殖或者凋亡。研究<sup>[23]</sup>显示胶质母细胞瘤患者体内P53以及ATRX表达呈负相关, 该研究认为胶质母细胞瘤患者体内同时存在P53以及ATRX蛋白表达, 但是本研究未进行两者相关性研究。

总之, P53以及ATRX在NB患儿体内呈现高表达, 同时与患儿肿瘤临床特征以及预后关系密切, 可以为NB患儿靶向治疗提供临床参考依据。本研究作为单中心研究纳入样本量有限, 同时未进行P53及ATRX蛋白表达相关性分析, 后期需要进一步扩大样本量进行前瞻性随机对照临床研究, 明确两者之间关系, 提供更高级别的临床实践依据。

## 参考文献

1. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29):3229-3241.
2. Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. Irinotecan, temozolomide, and dinutuximab with GM-CSF in children with refractory or relapsed neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(19): 2160-2169.
3. 程健, 王启光, 惠旭辉, 等. 小脑脑桥角区血管母细胞瘤的临床特点及手术疗效分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(3): 245-249. CHENG Jian, WANG Qiguang, HUI Xuhui, et al. Clinical features and surgical outcomes of hemangioblastoma in the cerebellopontine angle region[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2022, 38(3): 245-249.
4. 芦思佳, 陈丽荣. 复发性胸腺瘤PD-L1和p53表达的临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(22): 1167-1171. LU Sijia, CHEN Lirong. Clinical significance of PD-L1 and p53 expression in recurrent thymoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2019, 46(22): 1167-1171.
5. 张东旭, 曲彦明, 张明山, 等. WHO II级脑胶质瘤患者无进展生存期的影响因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(5): 469-473. ZHANG Dongxu, QU Yanming, ZHANG Mingshan, et al. Analysis of risk factors influencing the progression-free survival in WHO II grade gliomas[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2019, 35(5): 469-473.
6. 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中华医学会小儿外科学分会肿瘤外科学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(1): 3-7. Chinese Anti-Cancer Association Pediatric Oncology Committee, Chinese Medical Association Pediatric Surgery Branch of Oncology Surgery Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of neuroblastoma in children[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2015, 36(1): 3-7.
7. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(3): 443-451.
8. Picketts DJ, Higgs DR, Bachoo S, et al. ATRX encodes a novel member of the SNF2 family of proteins: mutations point to a common mechanism underlying the ATR-X syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(12): 1899-1907.
9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(8): 1466-1477.
10. Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (modification of shimada classification)[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2000, 3(2): 184-199.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee[J]. *Cancer*, 1999, 86(2): 349-363.
12. Zafar A, Wang W, Liu G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 961-1021.
13. Al-Battashi A, Al-Rahbi A, Al-Rawahi A, et al. Neuroblastoma among omani children: clinical characteristics and survival outcome from a dedicated centre[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2021, 21(4): 578-584.
14. Mitra S, Muralidharan SV, Di Marco M, et al. Subcellular distribution of p53 by the p53-responsive lncRNA NBAT1 determines chemotherapeutic response in neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(6): 1457-1471.
15. 李思, 李宏玲, 赵娜, 等. 1,2-二氯乙烷诱导SH-SY5Y细胞凋亡及对P53、BCL-2、BAX蛋白表达影响[J]. *中国职业医学*, 2017, 44(2): 164-169. LI Si, LI Hongling, ZHAO Na, et al. Effect of 1,2-dichloroethane-induced apoptosis on the expression of P53, BCL-2 and BAX proteins in SH-SY5Y cells[J]. *China Occupational Medicine*, 2017, 44(2): 164-169.
16. 汤计磊, 范月超. mdm2、p53在胶质瘤中的表达意义及与临床病理特征的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(18): 3219-3223. TANG Jilei, FAN Yuechao. Significance of mdm2 and p53 expression in glioma and its relationship with clinical features[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 27(18): 3219-3223.
17. Fang SS, Guo JC, Zhang JH, et al. A P53-related microRNA model for predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Cell*

- Physiol, 2020, 235(4): 3569-3578.
18. 乔海芝, 周炳娟, 吴瑞锋, 等. 趋化素样因子超家族5在乳腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(7): 834-838.  
QIAO Haizhi, ZHOU Bingjuan, WU Ruifeng, et al. Expression of chemokine-like factor superfamily 5 in breast cancer tissues and its relationship with clinicopathological features and prognosis[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2021, 49(7): 834-838.
  19. Qadeer ZA, Valle-Garcia D, Hasson D, et al. ATRX in-frame fusion neuroblastoma is sensitive to EZH2 inhibition via modulation of neuronal gene signatures[J]. Cancer Cell, 2019, 36(5): 512-527.
  20. Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(2): 600-609.
  21. Brondani VB, Lacombe AMF, Mariani BMP, et al. Low protein expression of both ATRX and ZNRF3 as novel negative prognostic markers of adult adrenocortical carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1238-1256.
  22. 王轶群, 李心国, 臧培卓.  $\alpha$ -地中海贫血/精神发育迟滞综合征蛋白与中枢神经系统胶质瘤的相关性分析[J]. 四川医学, 2017, 38(11): 1259-1262.  
WANG Yiqun, LI Xinguo, ZANG Peizhuo. Correlation analysis between  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome protein and central nervous system glioma[J]. Sichuan Medical Journal, 2017, 38(11): 1259-1262.
  23. 潘斌才, 梁颖雯, 王春华, 等. P53和ATRX蛋白在IDH1突变型与野生型胶质母细胞瘤表达的相关性及生物学意义[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2050-2056.  
PAN Bincai, LIANG Yingwen, WANG Chunhua, et al. Correlation and biological significance of P53 and ATRX protein expression in IDH1 mutant and wild type glioblastoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(10): 2050-2056.

**本文引用:** 陆洁婷, 符策君, 张京. P53、ATRX蛋白表达评估小儿神经母细胞瘤预后的价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2350-2357. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.004

**Cite this article as:** LU Jieting, FU Cejun, ZHANG Jing. Prognostic value of P53 and ATRX protein expression in children with neuroblastoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(10): 2350-2357. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.004