

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003370

## p53 基因与女性生殖关系的研究进展

李路豪<sup>1</sup>, 王清仪<sup>2</sup>, 涂许许<sup>2</sup>, 朱 慧<sup>3</sup>, 姜 北<sup>3</sup>, 常 卓<sup>3</sup>(1. 黑龙江中医药大学第二临床医学院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040;  
3. 黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

**【摘要】**p53 基因是重要的抑癌基因, 在女性生殖中扮演重要角色, 其异常活性与诸多生殖疾病的发生有关, 例如习惯性流产、不孕症等。近年研究发现 p53 基因在女性生殖系统广泛表达、参与某些生殖过程、与某些生殖疾病密切相关。本文基于近年来国内外的研究, 对 p53 基因在女性生殖中发挥的作用及其与某些生殖疾病的关系进行总结综述, 以为生殖领域的研究提供理论依据与新思路。

**【关键词】**p53 基因; 信号通路; 生殖; 机制

**【中图分类号】**R71

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-07-26

### Advances in research on the relationship between p53 gene and female reproduction

Li Luhao<sup>1</sup>, Wang Qingyi<sup>2</sup>, Tu Xuxu<sup>2</sup>, Zhu Hui<sup>3</sup>, Jiang Bei<sup>3</sup>, Chang Zhuo<sup>3</sup>

(1. Second Clinical Medical School, Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine; 3. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine)

**【Abstract】**The p53 gene is an important tumor suppressor gene, which plays an important role in female reproduction. Its abnormal activity is related to the occurrence of various reproductive diseases, such as habitual abortion and infertility. In recent years, studies have found that the p53 gene is widely expressed in the female reproductive system, participates in certain reproductive processes, and is closely related to certain reproductive diseases. Based on recent studies in China and globally, this paper summarized the role of the p53 gene in female reproduction and its relationship with some reproductive diseases, with the aim to provide a theoretical basis and new ideas for research in the field of reproduction.

**【Key words】**p53 gene; signaling pathway; reproduction; mechanism

女性生殖健康作为构成人类健康事业的重要部分之一, 长期以来备受关注。女性由于其生理结构、生理周期、妊娠周期等特殊存在, 易发生多种特有疾病, 如生殖系统肿瘤、妊娠疾病等, 不仅病因复杂为临床治疗带来挑战, 且发病率也呈逐年上升趋势。近年来, 随着医学生物领域对 p53 基因及其相关通路的深入研究, 发现其不仅可以作为研究和治疗肿瘤疾病的靶点之一, 还参与了女性生殖过程及某些疾病的发生。其中, 通过干预 p53 基因相关通路, 靶向治疗肿瘤已在该领域得到验证, 而 p53 基因的过度活化已经被证实与女性生殖疾病存在相关性, 包括复发性流产、不孕症等。因此, 进一步探究 p53 基因在女性生殖系统中的作用和机制, 对于预防和治疗生殖相关疾病具有重要的临床意义。本文回顾

了近年来关于 p53 基因及其通路在女性生殖领域中的研究进展, 并进行总结及前景展望。

#### 1 p53 基因及其生物学特性

p53 基因是一种在细胞应激反应中起关键作用的序列特异性转录因子, 由 11 个外显子和 10 个内含子组成 (全长 16~20 kb, 定位于 17p13.1), 由于该基因编码一种分子量为 43.7 KDa 的蛋白质, 且蛋白条在十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 实验中的电泳迁移率较慢, 约在 53 kDa 的位置, 故命名为 p53 基因<sup>[1]</sup>。p53 基因在正常细胞中的表达及其编码蛋白的表达水平均较低且没有活性, 其介导的信号网络也呈关闭状态, 但当细胞在应对外界刺激时, 如 DNA 损伤、过度增殖、炎性刺激等, 细胞内部调节作用失衡, 共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia telangiectasia mutation, ATM) 激酶、共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR) 激酶或 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基 (DNA-dependent protein kinase

作者简介: 李路豪, Email: 981216079@qq.com,

研究方向: 复发性流产的研究及治疗。

通信作者: 常 卓, Email: 1650843841@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金青年资助项目 (编号: 82205163)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231120.1645.012>

(2023-11-23)

catalytic subunit, DNA-PKcs)磷酸化 P53 的 Ser15 (serine 15), 鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 基因对 *p53* 抑制作用削弱, *p53* 将被快速激活, 促进下游基因转录, 调控细胞周期, 介导相应的修复机制以维持基因组的完整; 若损伤较严重、修复机制无法运行时, *p53* 基因转而促进细胞凋亡通路的开启诱导细胞凋亡, 在细胞的端粒长度缩短到一定的长度后 *p53* 基因也能诱导细胞走向衰老, 亦有研究证实 *p53* 基因能够诱导细胞分化<sup>[2-4]</sup>。

研究显示, *p53* 基因分为野生型 *p53* 基因和突变型 *p53* 基因两种表型<sup>[5]</sup>, 分别具有不同的生物学特性及作用, 野生型 *p53* 基因<sup>[6]</sup>可阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、维持基因组稳定及抑制肿瘤血管生成; 突变型 *p53* 基因的特性及作用则会导致新生血管生成, 加速细胞快速增殖与恶变。 *p53* 基因可以通过转录翻译编码由 393 个氨基酸组成的蛋白 (即为 P53 蛋白)<sup>[7]</sup>, 结合下游基因可激活多条信号通路从而发挥生物学作用, 常见的 *p53* 相关通路大多为野生型 *p53* 基因所激活的, 如 *p53/p21*、*p53/Bcl2* 关联 X 蛋白 (recombinant Bcl2 associated X protein, Bax) 等, 主要与细胞周期阻滞、老化、凋亡相关。而突变型 *p53* 基因则丧失了调控细胞周期抑制和细胞凋亡的功能, 不仅可能使野生型 *p53* 激活的相关通路失活或发生异常, 还可通过其他信号通路, 如 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)-磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-促使蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT), 促进细胞的快速增殖<sup>[8]</sup>。既往, *p53* 基因一直在肿瘤领域被研究广泛, 但近年逐渐受到生殖领域学者的关注。

## 2 *p53* 与雌性生殖的关系

### 2.1 维持生殖细胞基因完整性

*p53* 作为一种应激反应因子, 好似“基因组守护者”<sup>[6]</sup>, 在 DNA 受损时可被激活。相关研究显示, *p53* 和 H3 组蛋白第 4 位赖氨酸二甲基化 (dimethylation of histone H3 at lysine 4, H3K4me2) 可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活 N6 甲基化的 lncRNA (lncRNA PGC transcript-1, lncPGCAT-1) 调节原始生殖细胞的形成<sup>[9]</sup>; 氧化、渗透、热休克和饥饿应激通过 *p53* 和 EGL-1 (Egg-laying defective protein 1) 非依赖性途径诱导生殖细胞凋亡<sup>[10]</sup>。 *p53* 发生突变后, 生殖细胞的基因组也呈极度不稳定性, 侧面反映出 *p53* 可有效防止突变基因遗传给下一代, 所以越来越多的证据更倾向于 *p53* 的基本作用是维持细胞稳态这一说法<sup>[11]</sup>。为了抑制减数分裂生殖细胞中的基因组不稳定性, *p53* 在减数分裂特异性同源重组修复中起重要作用, 生殖细胞 DNA 断裂时会直接或间接结合 RecA 样蛋白 Rad 51 (RADiation sensitive 51) 和 DMC 1 (DNA meiotic recombinase 1), 且携带受损 DNA 的卵母细胞将被共缺失失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶 (ATM and Rad3-related gene, ATR)/细胞周期检测点激酶 2 (checkpoint kinase 2, Chk2) 诱导的 *p53* 和 *p63* 机制消除。DNA 损伤后, 次级卵母细胞可以存活, 而原始卵泡的卵母细胞将在减数分裂 I 期以 *p53* 和 *p63* 依赖性方式被消除<sup>[12]</sup>。 *p53* 在两性生殖细胞的质

量控制中发挥作用, 参与受损生殖细胞的清除。研究表明 TAp63a 直接负责 DNA 损伤后受损卵母细胞的清除, 而 *p53* 可能在稍后的时间点起作用。亦有研究表明 *p53* 对于阿霉素或 Y 射线照射诱导的卵母细胞死亡不是必需的, 且 TAp63a 是顺铂诱导的卵母细胞死亡的主要调节因子, TAp63a 控制非受体 Abelson 酪氨酸激酶 (Abelson tyrosine kinase, c-Abl)、TAp73 的表达, 并可能控制 *p53* 的表达<sup>[13]</sup>。 *p53* 还可参与 DNA 的修复过程, 其 DNA 结合结构域本身具有核酸内切酶的活性, 可切除错配核苷酸, 结合并调节核苷酸内切修复因子如 B 组着色性干皮病偶联因子 (xeroderma pigmentosum group B, XPB)、D 组着色性干皮病偶联因子 (xeroderma pigmentosum group D, XPD) 的活性, 影响其 DNA 重组和修复功能; 可通过与 P21 和 GADD45 形成复合物, 利用自身的 3'-5' 核酸外切酶活性, 在 DNA 修复中发挥作用<sup>[14]</sup>。

### 2.2 调节卵巢功能

研究发现, *p53* 在排卵前和排卵后均呈高表达, 且随着月经周期的进行发生相应变化。Yaron Y 等<sup>[15]</sup>发现 *p53* 在人工诱导月经周期过程中的排卵前出现高峰值, 这种高表达可以诱导非优势卵泡的颗粒细胞凋亡进而发生闭锁, 间接促进了优势卵泡的发育及排出, 这可能是发生于正常生理情况下的选择机制, 但在生殖疾病的病理情况下或 *p53* 发生基因突变时, 此选择机制会发生何种变化尚不清楚, 需进一步深入研究。 *p53* 表达的第 2 个高峰值出现于排卵后, Sirotkin AV 等<sup>[16]</sup>发现排卵后高表达的 *p53* 可以加速颗粒细胞转化为颗粒黄体细胞, 并且促进颗粒黄体细胞分泌孕酮、催产素和前列腺素 E 等利于维系妊娠的因子, 同时也抑制前列腺素 F 的分泌, 为胚胎植入和妊娠维系提供有利环境。此外, 另有研究发现, *p53* 过度活化激活其下游通路, 引起卵巢颗粒细胞老化凋亡, 可能导致卵巢功能发生衰退<sup>[17]</sup>。 Li MC 等<sup>[18]</sup>研究发现长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 核富集丰富转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript, NEAT1) 在卵巢早衰患者卵巢组织中下调 *p53*, 进而导致卵巢细胞凋亡并且 *p53* 过表达也可刺激卵巢细胞凋亡。实验表明在丘脑-垂体-卵巢轴 (hypothalamus-pituitary-ovary axis, H-P-O-A) 中, *p53* 控制的细胞衰老信号转导途径 *p19<sup>Arf</sup>/p53/p21<sup>Cip</sup>* 活化将导致卵巢细胞衰老, 衰老模型大鼠卵巢中原始卵泡、生长卵泡及黄体较正常大鼠明显减少, 各级卵泡颗粒细胞层次减少, 细胞排列紊乱, 囊性扩张的卵泡增多, 且下丘脑、垂体前叶以及卵巢组织中 *p53*、*p19<sup>Arf</sup>*、*Rb* 以及 *p16* 基因表达明显比正常组上调, 说明衰老模型大鼠的 H-P-O-A 整个性腺轴均表达衰老信号, 提示衰老信号由上级器官向下级器官传导后, 通过合成相应的蛋白质, 向其下游传导衰老信号, 最终使大鼠整个性腺轴表现衰老特性<sup>[19]</sup>。

### 2.3 调节子宫容受性与胚胎植入

诸多研究发现 *p53* 在调节子宫容受性与胚胎植入过程中有重要作用, 其中 *p53* 基因多态性与反复植入失败风险呈正相关<sup>[20]</sup>。研究表明, 患子宫内膜异位症的大鼠体内, *p53* 表达的变化可能会减弱其子宫内膜容受性, 导致胚胎植入失败<sup>[21]</sup>。研究者普遍认为 *p53* 对胚胎植入的调节作用是通过白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 实现的<sup>[22]</sup>。适当的子宫 LIF 是成功着床的必要条件, *p53* 可通过 LIF 调控

着床过程,在子宫内膜容受性中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。LIF 的高峰值与子宫容受窗开放期一致,也是子宫容受窗开放的标志物之一,只有在此时期子宫方可接受胚胎的植入<sup>[24]</sup>。LIF 结合其受体 LIFR,之后再与糖蛋白 130(recombinant Glycoprotein 130, gp130)形成异源二聚体复合物,激活 Janus 酪氨酸激酶家族(janus kinases, JAKs)/信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,该条通路对细胞分化及胚胎植入有着重要作用<sup>[25]</sup>。动物研究发现,小鼠胚胎植入期间子宫内膜 p53 呈高表达,且对 LIF 有正向调控作用,而小鼠缺乏 p53 可导致 LIF 水平下降, p53 基因敲除后小鼠胚胎植入数与产仔率明显降低,可能是导致囊胚着床和生育失败的原因<sup>[23]</sup>。而通过文献查阅笔者也发现,虽然在胚胎植入期 P53 的存在至关重要,但仍需处于严格的平衡水平,过表达的 P53 可能阻滞细胞周期,影响胎儿器官分化,进而导致胚胎畸形或死亡<sup>[26]</sup>。

#### 2.4 参与蜕膜化进程

子宫内膜蜕膜化是正常妊娠建立和维持的关键环节之一,蜕膜化过程受损可能会引起胚胎植入失败、妊娠丢失等不良妊娠结局的发生<sup>[22]</sup>。蜕膜化过程是受雌、孕激素调控的子宫内膜间质细胞广泛增殖分化,转化成大而圆、胞质丰富、多核且表型改变的蜕膜基质细胞的过程,这一过程涉及细胞大量增殖、分化及凋亡,受复杂的分子信号网络调控<sup>[27-28]</sup>,其中 p53 及其相关通路也发挥了重要作用。有研究发现,在酵母单杂交和哺乳动物细胞共转染系统中, p53 可以激活蜕膜催乳素(prolactin, PRL)-332/-270 区域启动子活性,而 PRL 则是表现蜕膜化程度的重要标志物之一<sup>[29]</sup>。Valatkaite E 等<sup>[30]</sup>的研究也发现,在体外诱导间质细胞蜕膜化过程中, P53 随着时间的变化产生相应的变化趋势。有研究发现,生理剂量下的 P53 适量上调对蜕膜化是必须的,但 P53 水平的异常升高可能是导致子宫内膜基质细胞衰老和蜕膜化受损的主要原因,且降低异常升高的 p53 水平不能逆转受损的子宫内膜基质细胞蜕膜化<sup>[31]</sup>。常卓等<sup>[32]</sup>发现,不明原因复发性流(recurrentspontaneous abortion, URSA)蜕膜化模型组小鼠随着蜕膜化进程的推移, p53、p21 的异常表达也逐渐变多。故笔者总结认为 p53 参与蜕膜化进程的机制可能是通过调控周期分子而调节细胞分化过程或结合下游基因调节胚胎植入而发挥作用的。

#### 2.5 调节胚胎发育

在胚胎发育过程中,除了存在较高的增殖率和分化率,由 P53 介导的细胞凋亡有助于胚胎形态发生和后续内脏器官发育<sup>[33]</sup>。若胚胎细胞缺乏核糖体,则 P53 依赖性检查点会被激活以防止发育程序的异常执行,此过程在胚胎发育期间可导致胚胎细胞周期停止或凋亡,最终使胚胎停止发育<sup>[34]</sup>。

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)能够无限自我更新,并保持多能性,在原肠胚形成过程中分化为体内所有 3 个胚层,最终生长成整个生物体。近年来,有研究发现 P53 是维持人类胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)多能性、自我更新、分化、增殖和基因组稳定性的关键调节剂<sup>[35]</sup>。P53 通过改变 POU 转录因子成员八聚体结合转录因子 4(OCTamer-binding transcription factor 4, OCT4)、NANOG 同源框蛋白(recombinant NANOG homeobox protein, NANOG)

和性别决定基因相关转录因子 2(SRY-related HMGbox-containing transcription factor-2, SOX2)等 hESC 因子的表达来调节 hESC 的分化和自我更新。在 hESCs 中,中胚层分化需要 p53、p63 和 p73 诱导 WNTs 信号蛋白以响应分化线索,且在分化的胚胎细胞中,长期或高剂量的 DNA 损伤将导致 hESC 细胞核和线粒体中的 p53 升高,这反过来又激活促凋亡因子靶点,如 Bcl-2 同源二聚体 X(Bcl2-Associated X, BAX)、p53 上调凋亡调控因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)等,从而引发胚胎死亡。谢远志等<sup>[36]</sup>发现抑癌基因 p53、p16 在早期正常发育的胚胎组织中表达较强,而癌基因 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、原癌基因蛋白质 c-myc(Proto-oncogene proteins c-Myc, c-Myc)表达较弱,抑癌基因和癌基因在早期胚胎发育过程中相互制约,共同维护正负调节信号稳定,使早期胚胎的生长分化得以正常进行。

### 3 p53 与生殖疾病关系

近期,越来越多的研究表明 p53 及其相关通路在女性生殖相关疾病发生进展中发挥重要作用,并且可能成为治疗靶点之一。根据目前已有的文献研究,笔者总结了 p53 在某些生殖疾病中的研究成果并分析其可能的机制。

#### 3.1 p53 与不孕症

不孕症是一种育龄夫妇常见疾病,在育龄夫妇中发生率为 8%~12%<sup>[37]</sup>,且近年来有逐渐上升趋势<sup>[38]</sup>,揭示其发病机制与寻找有效的治疗靶点也是研究的热点问题。2006 年, Kay C 等<sup>[39]</sup>发现了 p53 与雌性不孕相关,但未能阐明其机制。2007 年, Hu WW 等<sup>[40]</sup>通过对 p53 基因型小鼠研究发现,野生型 p53 缺失雌鼠(p53<sup>-/-</sup>)与 p53<sup>+/-</sup>雄鼠的妊娠率仅为 27%,低于野生型 p53 未缺失(p53<sup>+/+</sup>)雄鼠与 p53<sup>-/-</sup>雌鼠的妊娠率 36%,明显低于 p53<sup>+/+</sup>雌鼠与 p53<sup>+/+</sup>雄鼠的妊娠率 100%,而给予 p53<sup>-/-</sup>雌鼠注射 LIF 蛋白后则会增加植入胚胎数目。该研究不仅证明了 p53 可以影响雌性生殖能力,还发现这种机制可能是通过调节 LIF 实现的。Hirota Y 等<sup>[41]</sup>则进一步研究发现当小鼠 p53 表达量低于正常水平 20%,就会导致胚胎植入失败。有学者认为除此之外,不孕症发生机制还可能与 p53 调节卵巢功能的失常有关,若 p53 过度活化引起卵巢颗粒细胞过多过早地衰老或凋亡,则可能引起卵巢早衰或卵巢功能下降,也会影响女性生殖功能进而导致不孕症的发生<sup>[42]</sup>。故通过总结文献发现,目前学者普遍支持 p53 影响女性生殖能力这一观点,并认为在胚胎植入的窗口期若 p53 缺失或过低表达则无法调节 LIF 出现峰值,则不利于胚胎植入,这可能是不孕症发生机制之一,为不孕症临床治疗提供了新的方向。

#### 3.2 p53 与流产

流产是一种妊娠过程提前终止,即妊娠失败的体现,也是一种妊娠常见并发症<sup>[43]</sup>。由于流产的发生机制复杂多样,故给临床治疗带来了极大困难。研究表明早期自然流产及复发性流产的蜕膜、绒毛组织中的 p53 均呈高表达,这提示过度表达的 p53 可能与流产发生相关<sup>[44-45]</sup>。Wei DH 等<sup>[46]</sup>研究还发现, URSA 患者的胎盘绒毛表达高水平的 p53,这可能导致细胞凋亡并导致反复自然流产。此外,已有研究揭示了

*p53* 信号转导在蜕膜化过程中的重要性,以及参与细胞周期进程的作用<sup>[50]</sup>。子宫内膜基质细胞蜕膜化不足被认为是导致妊娠丢失的主要因素之一。研究发现,DNA 修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)-1 和 PARP-2 的缺失会导致 *p53* 信号传导的增加,并且衰老蜕膜细胞数量也会增加。动物实验表明<sup>[32]</sup>,URSA 蜕膜化模型组小鼠中,*p53* 的异常是在蜕膜化进程中逐渐出现的,尤其是在从初级蜕膜区(primary decidual zone, PDZ)形成后至次级蜕膜区(secondary decidual zone, SDZ)完全形成发育的阶段有着非常显著的差异<sup>[47]</sup>。常卓等<sup>[32]</sup>通过对 URSA 妊娠模型雌鼠的蜕膜组织研究发现,妊娠第 6 天开始模型组小鼠中 P53、P21 较对照组显著升高,并认为该发生时间若对应于人类的蜕膜化时期为分泌中晚期(月经周期第 23~28 天)。这些变化证明,若 URSA 者的 *p53* 在未孕时异常表达,可能会影响蜕膜化进程,最终造成复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的发生。虽然 *p53* 在胚胎植入环节起到关键作用,但在后续的妊娠过程中若持续高表达则不利于妊娠,其可能机制为:①过表达 *p53* 激活其下游的促凋亡通路,引起蜕膜细胞或滋养细胞的凋亡<sup>[48]</sup>。②*p53* 在蜕膜化过程中的表达失常,使蜕膜化程度较低,不利于妊娠维持。③过度表达的 *p53* 引起细胞周期阻滞,影响胚胎发育<sup>[49]</sup>。尽管已有研究及理论均支持过表达 *p53* 可能引起流产这一观点,但妊娠是一个复杂又长期的过程,*p53* 在此过程中过高或过低均可能不利于妊娠结局走向,*p53* 在妊娠建立与维系期间的变化趋势及作用仍需要进一步深入研究。

### 3.3 *p53* 与早产

世界卫生组织定义,早产是指发生在妊娠 37 周前的分娩,或者从末次月经第 1 天起少于 259 d 的分娩<sup>[50]</sup>。我国的早产率约为 6.09%,是导致新生儿死亡的最主要原因,也是导致儿童在 5 岁之前死亡的主要因素<sup>[51]</sup>。早产是严重威胁公众健康且亟待解决的医学难题。1961 年 Hayflick L 等<sup>[52]</sup>第 1 次提出了细胞衰老的概念后,越来越多的研究表明细胞衰老在多种生理和病理过程中发挥的重要作用,同样也发现了其在分娩过程中发挥重要作用,而且认为可能与早产的发生相关。越来越多的研究也发现,早产的发生与蜕膜细胞的衰老、凋亡有重要联系<sup>[53]</sup>。而由于 *p53* 及其相关通路所致的细胞周期停滞是细胞衰老的主要特征,故越来越多的学者着眼于 *p53* 在该疾病中的作用。有研究发现,50% 以上的野生型 *p53* 基因敲除孕鼠会自发早产并伴有难产与新生幼鼠死亡,并且发现当特异性敲除子宫中野生型 *p53* 基因后,蜕膜细胞中的 PI3K-AKT 通路活化、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路上调、 $\beta$ -半乳糖苷酶染色增强、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及前列腺素 F2 $\alpha$ (prostaglandin F2 $\alpha$ , PGF2 $\alpha$ )表达也升高<sup>[41,54]</sup>。这些变化表明,敲除野生型 *p53* 基因的蜕膜细胞除了呈衰老状态可能与早产相关外,PI3K-AKT、mTOR 通路介导的细胞凋亡及 COX2-PGF2 $\alpha$  途径引起的子宫肌层收缩也可能是 *p53* 引起流产发生的机制<sup>[55]</sup>。同时,某些研究成果也引起了我们的注意,当给予敲除野生型 *p53* 基因的雌鼠小剂量炎性刺激时,能够 100% 诱导雌鼠早产,这提示 *p53* 不仅与早产有重要联系还具有遗传易感性<sup>[56]</sup>。以上研究表明,*p53* 及其相关通路

可能参与了早产的发生、发展过程,但具体机制有待进一步探索,这为研究早产的机制与治疗途径提供新的思路,并可能成为预测早产发生的重要指标之一。

### 3.4 *p53* 与生殖系统肿瘤

在所有恶性肿瘤中,50% 以上会出现 *p53* 基因突变,而目前也有很多研究发现其在生殖系统肿瘤中同样发挥作用<sup>[57-58]</sup>。*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,*p53* 基因由抑癌基因转变为癌基因。目前有大量的研究表明,*p53* 与女性卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等疾病均有重要联系,并且也进行了其机制的研究<sup>[59-61]</sup>。研究发现在子宫内膜癌组织中通过免疫组化检测发现 P53 呈高表达,且期别越晚表达率越高<sup>[59,62]</sup>。Jones TE 等<sup>[63]</sup>研究还发现,在 43 例子宫癌肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)组织中进行免疫组化检测,结果显示 UCS 中 P53 蛋白报告阳性表达为 65%,此外在 56% 的高级子宫内膜样癌和 84% 的浆液癌中报告 P53 蛋白为阳性,且与临床分期有关。

目前有很多学者认为 P53 并联合其他某些特异性指标的检测可作为妇科恶性肿瘤是否存在潜在转移和预后判断的重要参考指标,章小霞等<sup>[64]</sup>发现在子宫内膜癌组织中造血干细胞特异性相关结合蛋白(hematopoietic cell specific protein 1-associated protein X1, HAX1)呈高表达,促进了子宫内膜癌细胞的凋亡,且与突变型 *p53* 表达呈正相关。Kurnia I 等<sup>[65]</sup>的研究表明,宫颈癌主要是由慢性感染高危人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的,其中 E6 是主要的致癌蛋白。该蛋白结合宿主细胞中的肿瘤抑制因子 *p53*,使其失去功能,并破坏了正常的细胞周期和凋亡过程,从而导致细胞持续增殖形成肿瘤。此外,*p53* 还调节肿瘤侵袭中起到细胞外基质降解作用的人基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1),其失活会导致 MMP-1 转录失调并促进肿瘤转移。因此,HPV 引起的宫颈癌宿主细胞中抑癌基因 *p53* 的降解是导致肿瘤形成和转移的重要因素。如何减少 *p53* 的突变,可能是未来研究生殖系统恶性肿瘤治疗的新方向。

## 4 结 语

综上所述,动物实验及临床研究表明,*p53* 基因及其相关通路与女性生殖的关系十分密切,但针对于不同病、生理过程其产生的影响与确切机制仍有部分存在争议。目前,关于 *p53* 的研究主要集中于肿瘤领域,关于 *p53* 在妊娠过程中所发挥的作用与机制有待进一步研究,如不孕、流产、早产等,这些都是生殖领域中亟待解决的难题。随着对 *p53* 的深入研究,进一步明确 *p53* 与女性生殖系统基本发病机制,可为改善和治疗女性生殖特别是妊娠疾病等提供新的方向。

## 参 考 文 献

- [1] Patil MR, Bihari A. A comprehensive study of p53 protein[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(12):1891-1937.
- [2] Madar S, Goldstein I, Neeman O, et al. Beyond tumor suppression:

- p53 controls blastocyst implantation[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10 (24) : 4203.
- [3] Zhang C, Liu J, Wang JM, et al. The interplay between tumor suppressor p53 and hypoxia signaling pathways in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:648808.
- [4] Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:645593.
- [5] Wang HL, Guo M, Wei HD, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):92.
- [6] Liebl MC, Hofmann TG. The role of p53 signaling in colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(9):2125.
- [7] Babamohamadi M, Babaei E, Salih BA, et al. Recent findings on the role of wild-type and mutant p53 in cancer development and therapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:903075.
- [8] Timmerman DM, Remmers TL, Hillenius S, et al. Mechanisms of TP53 pathway inactivation in embryonic and somatic cells—relevance for understanding (germ cell) tumorigenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (10):5377.
- [9] Zuo QS, Jin J, Jin K, et al. P53 and H3K4me2 activate N6-methylated LncPGCAT-1 to regulate primordial germ cell formation via MAPK signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12):9895–9909.
- [10] Salinas LS, Maldonado E, Navarro RE. Stress-induced germ cell apoptosis by a p53 independent pathway in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(12):2129–2139.
- [11] 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, 33:2–22.
- [12] Liu CF, Moten A, Ma Z, et al. The foundational framework of tumors: Gametogenesis, p53, and cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 81: 193–205.
- [13] Gebel J, Tuppi M, Krauskopf K, et al. Control mechanisms in germ cells mediated by p53 family proteins[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(16): 2663–2671.
- [14] Hyun SY, Jang YJ. p53 activates G<sub>1</sub> checkpoint following DNA damage by doxorubicin during transient mitotic arrest[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7):4804–4815.
- [15] Yaron Y, Schwartz D, Evans MI, et al. p53 tumor suppressor gene expression in the mouse ovary during an artificially induced ovulatory cycle[J]. *J Reprod Med*, 1999, 44(2):107–114.
- [16] Sirotkin AV, Benco A, Kotwica J, et al. Apoptosis signal-regulating kinase (ASK-1) controls ovarian cell functions[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(11):1657–1664.
- [17] Sun D, Wang YN, Sun NX, et al. LncRNA DANCR counteracts premature ovarian insufficiency by regulating the senescence process of granulosa cells through stabilizing the interaction between p53 and hNRNPC[J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1):41.
- [18] Li MC, Peng JT, Zeng Z. Overexpression of long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 inhibits the expression of p53 and improves premature ovarian failure[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 69.
- [19] 张娜. 雌性大鼠性腺轴系的衰老变化及中药何首乌饮延缓衰老机制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2008.
- Zhang N. Senescent changes of the gonad axis in female rat and the experimental study on the mechanism in anti-aging of traditional Chinese medicine heshouwuyin[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2008.
- [20] Bahrami-Asl Z, Farzadi L, Fattahi A, et al. Tacrolimus improves the implantation rate in patients with elevated Th1/2 helper cell ratio and repeated implantation failure (RIF)[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2020, 80(8):851–862.
- [21] Cai H, Zhu XX, Li ZF, et al. LncRNA/mRNA profiling of endometriosis rat uterine tissues during the implantation window[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6):2145–2160.
- [22] Ticconi C, di Simone N, Campagnolo L, et al. Clinical consequences of defective decidualization[J]. *Tissue Cell*, 2021, 72:101586.
- [23] Mohammadzadeh M, Ghorbian S, Nouri M. Evaluation of clinical utility of P53 gene variations in repeated implantation failure[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3):2885–2891.
- [24] Sini I, Handayani N, Harahap A, et al. Role of three-dimensional Doppler ultrasonography and leukemia inhibitory factor from endometrial secretion in predicting endometrial receptivity in IVF treatment: a pilot study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(1):259–265.
- [25] Halder S, Parte S, Kshirsagar P, et al. The Pleiotropic role, functions and targeted therapies of LIF/LIFR axis in cancer: old spectacles with new insights[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877 (4):188737.
- [26] Beauchamp MC, Boucher A, Dong YC, et al. Craniofacial defects in embryos with homozygous deletion of *Eftud2* in their neural crest cells are not rescued by *Trp53* deletion[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9033.
- [27] Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1):37.
- [28] Meng XH, Chen CQ, Qian JF, et al. Energy metabolism and maternal-fetal tolerance working in decidualization[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1203719.
- [29] Basak S, Jacobs SB, Krieg AJ, et al. The metastasis-associated gene *Prl-3* is a p53 target involved in cell-cycle regulation[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(3):303–314.
- [30] Valatkaitė E, Baušytė R, Vitkevičienė A, et al. Decidualization potency and epigenetic changes in human endometrial origin stem cells during propagation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:765265.
- [31] 徐良敏. SIRT6通过p53/p21信号通路抑制子宫内层基质细胞衰老促进蜕膜化[D]. 锦州:锦州医科大学, 2022.
- Xu LM. SIRT6 promotes decidualization of endometrial stromal cells by inhibiting senescence through the p53/p21 signaling pathway[D]. Shenyang: Jinzhou Medical University, 2022.
- [32] 常卓, 朱慧, 周雪明, 等. 补肾活血方对不明原因复发性流产小鼠蜕膜化过程中p53、p21的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37 (1):473–477.
- Chang Z, Zhu H, Zhou XM, et al. Effects of Bushen Huoxue Decoction on p53 and p21 in decidualization of mice with unexplained recurrent abortion[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(1):473–477.
- [33] 肖月. AIFM2在小鼠卵母细胞成熟及植入前胚胎发育中的作用[D]. 长春:吉林大学, 2022.
- Xiao Y. The role of AIFM2 during mouse oocyte maturation and pre-implantation embryo development[D]. Changchun: Jilin University, 2022.
- [34] Niu HM, Lei AM, Tian HB, et al. *Scd1* deficiency in early em-

- bryos affects blastocyst ICM formation through RPs-Mdm2-p53 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1750.
- [35] Ayaz G, Yan HL, Malik N, et al. An updated view of the roles of p53 in embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2022, 40(10): 883–891.
- [36] 谢远志, 王正尧, 蔡晶晶, 等. 早期停育胚胎组织 Bcl-2、c-Myc 癌基因和 P53、P16 抑癌基因的表达[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(2): 135–139.
- Xie YZ, Wang ZY, Cai JJ, et al. Expression of Bcl-2 and c-Myc oncogenes and P53 and P16 anti-oncogenes in early development-arrest-embryo tissue[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2022, 47(2): 135–139.
- [37] Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10082.
- [38] Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017[J]. *Aging*, 2019, 11(23): 10952–10991.
- [39] Kay C, Jeyendran RS, Coulam CB. p53 tumour suppressor gene polymorphism is associated with recurrent implantation failure[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(4): 492–496.
- [40] Hu WW, Feng ZH, Teresky AK, et al. p53 regulates maternal reproduction through LIF[J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 721–724.
- [41] Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 803–815.
- [42] Haraguchi H, Hirota Y, Saito-Fujita T, et al. Mdm2-p53-SF1 pathway in ovarian granulosa cells directs ovulation and fertilization by conditioning oocyte quality[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 2610–2620.
- [43] Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1658–1667.
- [44] Wang N, Yang Q, Gu Y, et al. MNSFβ promotes the proliferation and migration of human extravillous trophoblast cells and the villus expression level of MNSFβ is decreased in recurrent miscarriage patients[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1/2): 27–39.
- [45] Huang XY, Ma CL, Huang WX, et al. Environmental BPDE induced human trophoblast cell apoptosis by up-regulating lnc-HZ01/p53 positive feedback loop[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 237: 113564.
- [46] Wei DH, Wu QH, Shi HR. Apoptosis and p53 expression in the placental villi of females with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 191–194.
- [47] Kelleher AM, Setlem R, Dantzer F, et al. Deficiency of PARP-1 and PARP-2 in the mouse uterus results in decidualization failure and pregnancy loss[J]. *PNAS*, 2021, 118(40): e2109252118.
- [48] Fatima N, Ahmed SH, Chauhan SS, et al. Structural equation modelling analysis determining causal role among methyltransferases, methylation, and apoptosis during human pregnancy and abortion[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12408.
- [49] Aranda S, Alcaine-Colet A, Ballaré C, et al. Thymine DNA glycosylase regulates cell-cycle-driven p53 transcriptional control in pluripotent cells[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(15): 2673–2691.
- [50] Ayele TB, Moyehodie YA. Prevalence of preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in public hospitals of East Gojjam zone, Ethiopia[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 204.
- [51] Jing SW, Chen C, Gan YX, et al. Incidence and trend of preterm birth in China, 1990–2016: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e039303.
- [52] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585–621.
- [53] Radnaa E, Richardson LS, Sheller-Miller S, et al. Extracellular vesicle mediated feto-maternal HMGB1 signaling induces preterm birth[J]. *Lab Chip*, 2021, 21(10): 1956–1973.
- [54] Hirota Y, Cha J, Yoshie M, et al. Heightened uterine mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling provokes preterm birth in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(44): 18073–18078.
- [55] Gross GA, Imamura T, Luedke C, et al. Opposing actions of prostaglandins and oxytocin determine the onset of murine labor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(20): 11875–11879.
- [56] Cha J, Bartos A, Egashira M, et al. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4063–4075.
- [57] Zhang C, Liu J, Xu DD, et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(9): 674–687.
- [58] Köbel M, Kang EY. The evolution of ovarian carcinoma subclassification[J]. *Cancers*, 2022, 14(2): 416.
- [59] Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies[J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 336–345.
- [60] Inturi R, Jemth P. CRISPR/Cas9-based inactivation of human papillomavirus oncogenes E6 or E7 induces senescence in cervical cancer cells[J]. *Virology*, 2021, 562: 92–102.
- [61] Saleh A, Perets R. Mutated p53 in HGSC—from a common mutation to a target for therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3465.
- [62] 许朝阳, 陈建云. 子宫内膜 ER、PR、P53、VEGF 表达及其与病理特征的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(21): 5038–5041.
- Xu ZY, Chen JY. Expression of ER, PR, P53 and VEGF in endometrium and their correlation with pathological features[J]. *Matern Child Health Care China*, 2019, 34(21): 5038–5041.
- [63] Jones TE, Pradhan D, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical markers with potential diagnostic, prognostic, and therapeutic significance in uterine carcinosarcoma: a clinicopathologic study of 43 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(1): 84–93.
- [64] 章小霞, 王燕, 袁明明, 等. 子宫内膜癌组织中 HAX1 和突变型 p53 表达的相关性及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(3): 497–503.
- Zhang XX, Wang Y, Yuan MM, et al. Correlation and clinical value of HAX1 and mutant-p53 expression in endometrial carcinoma tissue[J]. *J Mod Oncol*, 2023, 31(3): 497–503.
- [65] Kurnia I, Rauf S, Hatta M, et al. Molecular Patho-mechanisms of cervical cancer(MMP1)[J]. *Ann Med Surg*, 2022, 77: 103415.

(责任编辑:曾玲)