

TP53基因异常在骨肉瘤中的研究进展

陈 杨¹, 王世雯², 艾克拜尔·尤努斯^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院骨肿瘤外科, 新疆 乌鲁木齐

²中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院麻醉科, 河南 洛阳

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘 要

TP53基因被认为是一种有效的肿瘤抑制因子, 它可以显著降低50%以上的恶性肿瘤的发病率。此外, TP53基因还可以调节细胞周期的启动, 对DNA自我修复能力起着提升作用, 当野生型TP53基因(Wtp53)失活时, 其调控机制的效率随着突变型TP53基因(Mtp53)的增加而降低或丧失, 致细胞进入S期, 细胞分裂增殖, 最终导致恶性细胞数量增加。TP53基因异常最早在骨肉瘤中被发现, 且有着较高的发生率。本研究综述了骨肉瘤患者TP53基因异常与临床病理特征的关系, 分析了TP53基因异常在骨肉瘤化疗疗效和预后中的价值。

关键词

TP53基因异常, 骨肉瘤, 化疗, 预后

Research Progress of TP53 Gene Abnormality in Osteosarcoma

Yang Chen¹, Shiwen Wang², Yunus·Akbar^{1*}

¹Department of Bone and Tumor Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Anesthesiology, 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Luoyang Henan

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

TP53 gene is considered to be an effective tumor suppressor, which can significantly reduce the

*通讯作者。

incidence of malignant tumors by more than 50%. In addition, TP53 gene can regulate the initiation of cell cycle and improve the self-repair ability of DNA. When wild-type TP53 gene (Wtp53) is inactivated, the efficiency of its regulatory mechanism decreases or loses with the increase of mutant TP53 gene (Mtp53), causing cells to enter S phase, cell division and proliferation, and finally lead to an increase in the number of malignant cells. TP53 gene abnormality was first found in osteosarcoma, and has a high incidence. This study reviewed the relationship between TP53 gene abnormality and clinicopathological features in patients with osteosarcoma, and analyzed the value of TP53 gene abnormality in chemotherapy efficacy and prognosis of osteosarcoma.

Keywords

TP53 Gene Abnormality, Osteosarcoma, Chemotherapy, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨肉瘤是一种全球性的不良癌症，它对幼儿和青年人的身体健康造成了严重的影响[1] [2] [3] [4]。目前，防治骨肉瘤的主要方法包括外科切除和化疗[5]。随着新辅助化疗和手术技术的结合，70%的患者可以延长生命期[6]，但令人遗憾的是，20%到30%的患者仍然会出现转移或复发的情况[7] [8]。TP53基因是恶性肿瘤中突变率最大的抑癌基因[9]，因此，在治疗过程中应该特别注意。研究表明，在肺癌、乳腺癌等常见肿瘤的发展过程与TP53基因转录蛋白的变异有着密不可分的联系[10] [11] [12]。本文综述了TP53基因异常与骨肉瘤患者中临床、病理特征的相关性，并分析了TP53异常对化疗疗效及预后价值的影响。

2. TP53 基因的结构和功能

TP53基因位于人类染色体17p13.1上，其长度介于16~20 kb之间，由十一个外显子和十个内含子组成，经过转录后产生2.5 kbm RNA，其翻译蛋白由三百九十个氨基酸残基构成，相对分子质量为53 kD，因此被命名为[13]。TP53基因在生物学功能上发挥着重要作用，包括调节细胞周期和凋亡，以及修复DNA损伤。它们可以分为野生型和突变型[14]，未变异的TP53基因又称野生型TP53基因(Wtp53)，其功能包括促使肿瘤细胞凋亡、防止细胞转化、稳定基因组的作用，从而在肿瘤的发生发展过程中，抑制肿瘤细胞的生成与转化，促进肿瘤细胞的凋亡，保护机体免受肿瘤细胞的侵袭；而当Wtp53异常(包括突变和缺失)而生成Mtp53后，肿瘤细胞不受控制，大量生长繁衍，诱发肿瘤形成，同时基因组稳定性明显降低。根据其一级结构的特点，TP53蛋白可以被划分为三个区域：1) N-末端(1-七十五个氨基酸残基)，这是一个高电荷区，其中含有一些酸性氨基酸残基，可以促进细胞分裂周期的发生和发展。2) 中间疏水区由三个高度疏水的区域组成，而C端碱性亲水区则位于分子内，其中富含中性氨基酸，与TP53蛋白四聚体的形成和活性有着密切的关系，其中包括三个功能结构域[15]。不同类型肿瘤中的TP53基因突变大多位于175、248、249、273、282位点等保守序列[16]。TP53遗传能够调控细胞生命周期中的G1和G2/M期校正点，它与转录激活能力有着密切的关系。p21WAF/CIPI遗传使TP53的下游，它编码的蛋白质能够与Cyclin-CDK复合体相互作用，引发RB蛋白的过度磷酸化，从而控制E2F转录因素的活动，阻断G1期的表达[17]。TP53遗传能够促使细胞凋亡，保持遗传组的安全性，并且能够调控核苷酸内核苷酸修复因

子的活动,参与 DNA 的修复过程;然而,由于其不稳定的特性,它容易发生突变,使得它在实际应用中变得极其困难[18]。突变的 TP53 基因能够显著提高其安全性,并且由于其较长的半衰期,能够被更容易地检测到[19]。然而,这种突变也会造成肿瘤细胞过度增殖,从而诱发肿瘤再生,同时也会阻止正常人细胞色素的释放[20]。

3. TP53 基因异常与骨肉瘤发生及病理特性

TP53 基因异常是导致骨肉瘤的主要原因之一,这是最早被发现的恶性肿瘤之一。研究表明,TP53 基因异常在骨肉瘤中的发病率显著增加。Venardo 等人总结以往文献发现,TP53 基因的异常率在骨肉瘤中占 18%~42% [21]。Cuo 等[22]通过免疫组织化学方法研究 46 例骨肉瘤患者中有 27 (58.7%) TP53 蛋白高表达。Liu 等[23]通过 Meta 分析骨肉瘤与 TP53 基因变异之间的关系显示,肿瘤细胞早期发生与 TP53 基因有着密不可分的关系。Toguchida 等人[24]检测了 127 例骨和软组织肉瘤中 TP53 基因的重排和点突变,其中 TP53 基因的变异率达 46%。Ueda 等人通过对 58 例 TP53 蛋白表达的骨肉瘤患者中发现,37 例骨肉瘤标本呈阳性,而良性骨肿瘤中 TP53 蛋白呈阴性表达。Tataria 等[25]从 TP53 基因敲除小鼠和 Wtp53 基因敲除小鼠中提取骨髓间充质干细胞,发现骨髓间充质干细胞促进早期成骨并阻止骨细胞终末分化,表明 TP53 基因在调节间充质干细胞分化和骨肉瘤的诱导中发挥重要作用。Van Leeuwenna 等[26]人对患有骨肉瘤的犬进行了 TP53 基因突变检测,结果发现,这些犬的 TP53 基因突变频率与人类相当接近。Johnson 等人[27]通过对患有骨肉瘤的犬中检测 TP53 基因,发现其骨肉瘤犬中 TP53 突变位置和类型均相似。Grote 等人[28]在骨软骨瘤中发现,低度恶性的软骨成分中未表达 TP53 突变,而恶性骨肉瘤中存在等位基因的缺失或突变,以此预测 TP53 基因突变会导致低度恶性骨肉瘤向高度恶性骨肉瘤转化。TP53 基因的异常可能会导致骨肉瘤的发生和发展,但目前,病变切片依然是确诊骨肉瘤的最重要的方式之一。TP53 基因的异常检测是否能辅助骨肉瘤的诊断,以及 TP53 基因的检测结果是否能预测骨肉瘤患者的某些临床病理特征,这种想法一经验证,它不仅可以帮助我们更准确地识别骨肉瘤患者的临床病理特征,而且还可以为临床提供有效的治疗方案。

4. TP53 基因异常与骨肉瘤新辅助化疗的敏感性

放射治疗对骨肉瘤患者来说并不是特别有效,但是化疗却能显著提高他们的生存率。手术治疗效果与预后的决定性因素为患者对化疗疗效是否敏感。目前认为,TP53 基因的异常与患者对化疗的敏感性之间息息相关。Ganjavi 等人[29]使用缺失 TP53 基因的骨肉瘤 SAOS-2 细胞株,发现腺病毒介导的野生型 TP53 基因导入骨肉瘤细胞可降低骨肉瘤细胞存活率并增加对化学药物的敏感性,表明 TP53 基因可影响骨肉瘤细胞对化疗的敏感性。Goto 等[30]人的研究中发现 TP53 基因缺失的骨肉瘤患者术前化疗敏感率仅为 15%,而无杂合性缺失(LOH)的骨肉瘤患者对化疗的敏感率为 64%,提示 TP53 基因缺失降低化疗敏感性。Asada 等人[31]的研究表明,在骨肉瘤患者中,TP53 基因的缺失可能导致骨肉瘤患者对顺铂的耐药性,从而认为 TP53 基因与骨肉瘤细胞顺铂的敏感性相关。Bacci 等人[32]通过对 789 例骨肉瘤患者的化疗及预后因素的研究中发现,当患者接受新辅助化疗后产生的不良反应越多,则患者的生存时间越短,新辅助化疗的疗效则越差,所以认为接受新辅助化疗后产生的不良反应是肢体骨肉瘤评估预后的重要参考因素。相对应的 Tsuchiya 等人[33]的相应研究表明,在对化疗疗效不敏感的患者中导入外源性 TP53 基因可以增加骨肉瘤对化疗疗效的敏感性,进一步证实 TP53 基因可增加骨肉瘤对于化疗的敏感性。相关研究报道,TP53 基因突变位置的差异性也会导致骨肉瘤患者对不同的化疗药物产生不同的化疗敏感性,其中 P53143A、175H 和 273H 突变可导致明显的顺铂耐药,而 p531234 突变对阿霉素有显著耐药[34],由此进一步更加细致的说明,TP53 基因突变的类型也会影响骨肉瘤患者对化疗药物的敏感性。目前,除了

研究 TP53 基因突变与骨肉瘤化疗敏感性的关系外,更多的研究人员倾向于利用药物下调突变型 TP53 的表达来逆转骨肉瘤患者的化疗耐药,通过下调突变的 TP53 的表达,使降低骨肉瘤对化疗药物敏感性降低的外在因素减少,以提高对化疗药物的敏感性。在许伟的研究[35]中,我们得出结论:肉苁蓉能够有效逆转骨肉瘤 MG-63 细胞对化疗耐药的耐药性,其机制可能与下调 MRP1 和 TP53 蛋白表达有关。林晋[36]等研究表明,褪黑素可能通过上调 TP53 基因和下调 c-myc 蛋白表达来促进骨肉瘤细胞的凋亡。胡文姝等[37]发现柚皮苷通过 TP53-MDM2 信号通路抑制人骨肉瘤细胞系 SJSA-1 的增殖并诱导其 G2 期停滞。谭瑞等人[38]认为,线粒体有丝分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1)可以激活 TP53 通路,从而调节耐顺铂的骨肉瘤细胞凋亡,这一研究发现可能为骨肉瘤化疗耐药提供了新的靶点,有望在骨肉瘤患者中发挥重要作用。在潘珍[39]的研究中,甲壳低聚糖(COS)可以通过激活 TP53 信号通路诱导细胞凋亡,提示 COS 可能是治疗骨肉瘤的潜在候选分子。以往的研究表明,免疫检查点分子在免疫细胞上表达,可对免疫细胞产生抑制作用,使机体抗肿瘤免疫反应降低,产生免疫逃逸[40]。TP53 突变可以通过降低 MHC-I 的表达和增加抑制性骨髓细胞来调节免疫反应,这种调节机制主要见于癌前细胞和恶性细胞[41],因此 TP53 突变可以是骨肉瘤病人免疫学诊断的重要靶点,可以有效地改变病人的免疫力状态,从而提升疗效。TP53 与免疫反应之间存在着积极的相互作用[42],而且 TP53 突变可能会导致胃癌、头颈部鳞状细胞癌的高发病率以及更高的免疫反应水平[43] [44],国内也有类似报道。根据郭梅[45]的研究,TP53 突变可能与骨肉瘤患者的免疫反应存在关联。笔者也同意这一观点。然而,免疫反应是否也会导致化疗敏感性的丧失?该结论也可为 TP53 突变骨肉瘤患者的治疗提供有价值的参考方案。作者认为,对于 TP53 基因异常的骨肉瘤患者,针对异常基因的免疫治疗可能成为未来的研究方向。同时,TP53 基因异常对化疗药物的敏感性有一定的警示作用,有利于临床诊断后化疗药物的选择,对计算术后辅助化疗药物的使用周期有很大的辅助作用;此外,TP53 基因的异常检测结果也为骨肉瘤患者的诊断和治疗提供了可靠的指导。TP53 基因突变、缺失、同时存在突变和缺失分别对化疗的影响可以成为一个新的研究方向,以进一步个体化制定化疗方案,实现精准治疗。

5. TP53 基因异常与骨肉瘤的发展与预后

到目前为止,单独依靠组织学评估骨肉瘤预后并不理想。多数研究表明,TP53 基因与骨肉瘤细胞的发生、发展过程息息相关。Nishikawa 等[46]通过免疫组织化学方法对三十五例骨肉瘤病人进行了临床病理分析,结果显示 TP53 蛋白的表达与骨肉瘤的侵袭性生长和转移有着密切的关系,尤其是弥漫性骨肉瘤病人,其预后明显低于局灶性骨肉瘤病人,这表明 TP53 蛋白的状态影响着骨肉瘤细胞的侵袭性,同时与骨肉瘤细胞的远处转移相关,通过 TP53 蛋白的状态可初步预估患者的预后。Papai 等[47]分析表明,在二十一例骨肉瘤病人中,3 例 TP53 阳性表现的病人预后极差,术后一年内致死,而十一例 TP53 蛋白阴性、无 TP53 转化的病人预后较好,平均生存时间为三年五年,这一结果为临床医生提供了很关键的参考依据。Wadayama 等[48]在对 67 例骨肉瘤患者的研究中得出 TP53 蛋白的表达与组织学分型和转移无关,而其表达与患者生存及预后相关。Radig 等人[49]发现,在低等级骨肉瘤组中,TP53 蛋白的阳性率为 15.7%,而在高等级骨肉瘤组中,TP53 蛋白的阳性率则达到 20%,但两组之间的差异并不显著,这表明疾病等级与 TP53 蛋白的表达之间没有显著的相关性。TP53 蛋白表达之间无明显差异,提示 TP53 基因异常与骨肉瘤的生长与转移之间没有相关性,但这项结果存在病例数量较少,骨肉瘤患者的发病部位与可疑肺转移等临床特征均未统一,研究结果的可靠性不佳。Toguchida 等[24]在 36 例随访骨肉瘤患者中发现 TP53 基因改变与骨肉瘤肺转移之间无统计学意义,这一结论为我们提供了一个新的视角,即 TP53 基因异常与骨肉瘤的发展和转移之间没有显著的联系。既往研究中,多多少少都会存研究对象的不均一,临床病理特征的差异性,病例数目的限制等不可避免的因素,得出的结论也参差不齐,目前缺少大样本量的报告

证明 TP53 基因与骨肉瘤患者的发展及预后的相关性。既往研究中, TP53 基因异常与骨肉瘤对化疗的敏感性有关, 反之说明 TP53 基因异常与骨肉瘤化疗疗效有关。化疗作为骨肉瘤诊断和治疗中不可或缺的一环, 且疗效评估作为骨肉瘤预后评估的标准, 必然关系到整个骨肉瘤的预后和发展。因此, TP53 基因异常能否作为骨肉瘤患者的预后指标仍有其必要的研究价值。

6. 结论

研究表明, TP53 基因的异常可能会对骨肉瘤的发生、发展、化疗疗效以及预后产生重大影响, 这一结论已经得到了多方面的证实。随着 FISH 和免疫组织化学技术的应用, 以及对骨肉瘤细胞来源和分子特征的了解, TP53 异常的检出率明显提高, 学者们逐渐关注其变异类型、变异与化疗的关系以及患者病理特征对预后的影响。这些相关研究将对骨肉瘤的诊断、治疗和化疗疗效的评价起到进一步的指导作用, 最终目的是为骨肉瘤患者制定精准、个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Roberts, R.D., Lizardo, M.M., Reed, D.R., *et al.* (2019) Provocative Questions in Osteosarcoma Basic and Translational Biology: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, **125**, 3514-3525. <https://doi.org/10.1002/cncr.32351>
- [2] Cersosimo, F., Lonardi, S., Bernardini, G., *et al.* (2020) Tumor-Associated Macrophages in Osteosarcoma: From Mechanisms to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5207. <https://doi.org/10.3390/ijms21155207>
- [3] Isakoff, M.S., Bielack, S.S., Meltzer, P., *et al.* (2015) Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3029-3035. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4895>
- [4] 曹莉莉, 朱岩, 樊根涛, 等. 骨肉瘤的治疗进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(10): 771-778.
- [5] Thanindratarn, P., Dean, D.C., Nelson, S.D., *et al.* (2019) Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Bone Sarcoma Therapy. *Journal of Bone Oncology*, **15**, Article ID: 100221. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100221>
- [6] Chen, C.L., Zhang, L., Jiao, Y.R., *et al.* (2019) miR-134 Inhibits Osteosarcoma Cell Invasion and Metastasis through Targeting MMP1 and MMP3 *in Vitro* and *in Vivo*. *FEBS Letters*, **593**, 1089-1101. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13387>
- [7] Wedekind, M.F., Wagner, L.M., Cripe, T.P. (2018) Immunotherapy for Osteosarcoma: Where Do We Go from Here? *Pediatric Blood & Cancer*, **65**, e27227. <https://doi.org/10.1002/pbc.27227>
- [8] Xu, J., Xie, L. and Guo, W. (2018) PDGF/PDGFR Effects in Osteosarcoma and the "Add-On" Strategy. *Clinical Sarcoma Research*, **8**, 15. <https://doi.org/10.1186/s13569-018-0102-1>
- [9] Satomi, Y. and Tomoo, I. (2018) Regulators of Oncogenic Mutant TP53 Gain of Function. *Cancers (Basel)*, **11**, 4. <https://doi.org/10.3390/cancers11010004>
- [10] Horio, Y., Takahashi, T., Kuroishi, T., *et al.* (1993) Prognostic Significance of p53 Mutations and 3P Deletions in Primary Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **53**, 1-4.
- [11] McLaren, R., Kuzu, L., Dunmil, M., *et al.* (1992) The Relationship of p53 Immunostaining to Survival in Carcinoma of the Lung. *British Journal of Cancer*, **66**, 735-738. <https://doi.org/10.1038/bjc.1992.348>
- [12] Quinlain, D.C., Davidson, A.G., Summers, C.L., *et al.* (1994) Accumulation p53 Protein Correlates with a Poor Prognosis in Lung Cancer. *Cancer Research*, **52**, 4828-4834.
- [13] 成秀梅. 肿瘤抑制基因 p53 的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2008, 19(3): 158-160.
- [14] Yang, J., Li, Y.H., He, M.T., *et al.* (2020) HSP90 Regulates Osteosarcoma Cell Apoptosis by Targeting the p53/TCF1-Mediated Transcriptional Network. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 3894. <https://doi.org/10.1002/jcp.29283>
- [15] Weinberg, R.L., Freund, S.M., Vepintsev, D.B., *et al.* (2004) Regulation of DNA Binding of p53 by Its C-Terminal Domain. *Journal of Molecular Biology*, **342**, 801-811. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.07.042>
- [16] 刘民培, 吴祖泽. 肿瘤基因的一种新的功能分类与概念[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(21): 1253-1256.
- [17] Chen, Y.Q., Yang, T.Q., Zhou, B., *et al.* (2019) HOXA5 Overexpression Promotes Osteosarcoma Cell Apoptosis through the p53 and p38 α MAPK Pathway. *Gene*, **689**, 18. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.081>
- [18] 李文娟, 潘庆杰, 李美玉. p53 基因及其功能研究进展[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(2): 282-285.
- [19] 于英君, 张庆梅, 郭丽新, 等. 树舌多糖 GF 对 HepA 瘤细胞 Tp53 基因表达的影响[J]. 中医药学报, 2002, 30(2):

56.

- [20] Dumont, P., Leu, I.J., Della Pietra, A.C., *et al.* (2003) The Codon 72 Polymorphic Variants of p53 Have Markedly Different Apoptotic Potential. *Nature Genetics*, **33**, 357. <https://doi.org/10.1038/ng1093>
- [21] 张立智, 蔡宣松 p53 基因治疗在骨肉瘤中的应用及展望[J]. 同济大学学报, 2002, 23(5): 435-441.
- [22] Guo, W., Wang, X. and Feng, C. (1996) p53 Gene Abnormalities in Osteosarcoma. *Chinese Medical Journal (England)*, **109**, 752-755.
- [23] Liu, S., Yue, J., Du, W., *et al.* (2018) LAMP3 Plays an Oncogenic Role in Osteosarcoma Cells Partially by Inhibiting TP53. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **23**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0099-8>
- [24] Toguchida, J., Yamaguchi, T., Ritchie, B., *et al.* (1992) Mutation Spectrum of the p53 Gene in Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Research*, **52**, 6194-6199.
- [25] Tataria, M., Quarto, N., Longaker, M.T., *et al.* (2006) Absence of the p53 Tumor Suppressor Gene Promotes Osteogenesis in Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Pediatric Surgery*, **41**, 624-632. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.12.001>
- [26] Van Leeuwenna, I.S., Comelisse, C.J., Misdorp, W., *et al.* (1997) P53 Gene Mutations in Osteosarcomas in the Dog. *Cancer Letters*, **111**, 173-178. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(96\)04529-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(96)04529-6)
- [27] Johnson, A.S., Couto, C.G., Weghorst, C.M. (1998) Mutation of the p53 Tumor Suppressor Gene in Spontaneously Occurring Osteosarcomas of the Dog. *Carcinogenesis*, **19**, 213-221. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.1.213>
- [28] Grote, H.J., Schneider-Stock, R., Neumann, W., *et al.* (2000) Mutation of p53 with Loss of Heterozygosity in the Osteosarcomatous Component of a Dedifferentiated Chondrosarcoma. *Virchows Archiv*, **436**, 494-497. <https://doi.org/10.1007/s004280050478>
- [29] Ganjavi, H., Gee, M., Narendran, A., *et al.* (2006) Adenovirus-Mediated p53 Gene Therapy in Osteosarcoma Cell Lines: Sensitization to Cisplatin and Doxorubicin. *Cancer Gene Therapy*, **13**, 415-419. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700909>
- [30] Goto, A., Kanda, H., Ishikawa, Y., *et al.* (1998) Association of Loss of Heterozygosity at the p53 Locus with Chemoresistance in Osteosarcomas. *Japanese Journal of Cancer Research*, **89**, 539-547. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb03295.x>
- [31] Asada, N., Tsuchida, H., Tomita, K. (1999) De Novo Deletions of p53 Gene and Wild-Type p53 Correlate with Acquired Cisplatin-Resistance in Human Osteosarcoma OST Cell Line. *Anticancer Research*, **19**, 5131-5137.
- [32] Bacci, G., Longhi, A., Versari, M., *et al.* (2006) Prognostic Factors for Osteosarcoma of the Extremity Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: 15-Year Experience in 789 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer*, **106**, 1154-1161. <https://doi.org/10.1002/cncr.21724>
- [33] Truchiva, H., Mori, Y., Ueda, Y., *et al.* (2000) Sensitization and Caffeine Potentiation of Cisplatin Cytotoxicity Resulting from Introduction of Wild-Type p53 Gene in Human Osteosarcoma. *Anticancer Research*, **20**, 235-242.
- [34] Wang, L.H., Okaichi, K., Ihara, M., *et al.* (1998) Sensitivity of Anticancer Drugs in Saos-2 Cells Transfected with Mutant p53 Varied with Mutation Point. *Anticancer Research*, **18**, 321-325. <https://doi.org/10.1269/jrr.39.111>
- [35] 许伟, 丁聚贤, 谢兴文, 李鼎鹏, 李宁, 柳博, 苏积亮, 李建国, 宋学文. 肉苁蓉对化疗耐药骨肉瘤细胞的逆转作用及MRP1、P53表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 551-554. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2021.03.11>
- [36] 林晋, 唐风华, 黄铭珊, 许颖, 黄志鸿. 褪黑素对人骨肉瘤细胞p53、c-Myc表达的影响[J]. 海峡药学, 2020, 32(6): 6-9.
- [37] 胡文姝, 李伟. 柚皮素通过 p53-MDM2 信号通路对人骨肉瘤 SJSA-1 细胞增殖及周期的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(6): 23-27+223. <https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2022.06.005>
- [38] 谭瑞, 段伟, 王子君, 袁鹏, 常乐, 甘露, 权鹏鹤, 史喜德, 李沫, 叶正旭. FIS1 通过 P53 通路抑制骨肉瘤对顺铂化疗的耐药[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2231-2238. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.002>
- [39] 潘珍. 壳寡糖通过激活骨肉瘤中p53/mTOR途径抑制肿瘤进展并诱导自噬的机制研究[D]. [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020. <https://doi.org/10.27307/d.cnki.gsiju.2020.002838>
- [40] Li, B., Chan, H.L. and Chen, P. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 3009-3025. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170804143706>
- [41] Julianna, B. and Michael, D.B. (2020) p53, Cancer and the Immune Response. *Journal of Cell Science*, **133**, jcs237453.
- [42] Long, J., Wang, A., Bai, Y., *et al.* (2019) Development and Validation of a TP53-Associated Immune Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma. *eBioMedicine*, **42**, 363-374. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.022>

-
- [43] Nie, K., Zheng, Z., Wen, Y., *et al.* (2020) Construction and Validation of a TP53-Associated Immune Prognostic Model for Gastric Cancer. *Genomics*, **112**, 4788-4795. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.08.026>
- [44] Benjamin, S., Richard, J.Y., Danny, R. (2019) Correlate the TP53 Mutation and the HRAS Mutation with Immune Signatures in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **17**, 1020-1030. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.009>
- [45] 郭梅, 李渝华, 荆安龙. 儿童骨肉瘤中 TP53 突变与免疫分子基因表达的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(15): 2837-2841. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2022.15.031>
- [46] Nishikawa, T., Yamamoto, T., Mizuno, K., *et al.* (1997) Expression of the p53 Protein in Human Osteosarcoma. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, **68**, 400-406.
- [47] Papai, Z., Feja, L.N., Hanna, E.N., *et al.* (1997) P53 Overexpression as an Indicator of Overall Survival and Response to Treatment in Osteosarcomas. *Pathology and Oncology Research*, **3**, 15-19. <https://doi.org/10.1007/BF02893346>
- [48] Wadayama, B., Toguchida, J., Tamaguchi, T., *et al.* (1993) p53 Expression and Its Relationship to DNA Alterations in Bone and Soft Tissue Sarcomas. *British Journal of Cancer*, **68**, 1134-1139. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.493>
- [49] Radig, K., Schneide, R., Stock, R., Haeckel, C., *et al.* (1998) p53 Gene Mutations in Osteosarcomas of Low-Grade Malignancy. *Human Pathology*, **29**, 1310-1316. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(98\)90263-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(98)90263-5)