

DOI:10.13350/j.cjpb.250406

• 论著 •

P21(WAF1/CIP1)蛋白表达与胃癌患者幽门螺杆菌感染的相关性分析

潘云鹤¹, 张成鹏², 高鹏³, 宋杨^{4*}

(1. 齐齐哈尔一厂医院内七科, 黑龙江齐齐哈尔 161005; 2. 齐齐哈尔建华医院消化内科; 3. 齐齐哈尔建华医院急诊内科; 4. 齐齐哈尔建华医院普外一科)

【摘要】 目的 探讨 P21(WAF1/CIP1)蛋白表达与胃癌患者幽门螺杆菌感染的相关性及其与胃癌临床病理特征的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 6 月确诊的 62 例胃癌患者作为病例组, 48 例非恶性胃病患者作为对照组。采用 Western blot 检测胃癌组织、癌旁正常组织和正常胃黏膜组织中 P21 蛋白的表达水平; 通过快速尿素酶试验和¹³C 尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染状态。分析 P21 蛋白表达与幽门螺杆菌感染及临床病理特征之间的关系。结果 胃癌组织中 P21 蛋白相对表达量显著高于正常胃黏膜组织(1.56 ± 0.35 vs 0.98 ± 0.22 , $t=10.152$, $P<0.001$)。胃癌患者幽门螺杆菌感染阳性率为 66.13% (41/62), 高于对照组的 43.75% (21/48), 差异具有统计学意义($\chi^2=5.675$, $P=0.017$)。幽门螺杆菌阳性患者的 P21 蛋白表达高于阴性者(1.68 ± 0.32 vs 1.34 ± 0.28 , $t=4.335$, $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 幽门螺杆菌感染(OR=3.85, 95% CI: 1.23-12.05, $P=0.021$)、淋巴结转移(OR=3.27, 95% CI: 1.06-10.12, $P=0.040$)和 TNM 分期 III-IV 期(OR=3.46, 95% CI: 1.12-10.68, $P=0.031$)是 P21 蛋白高表达的独立影响因素。结论 P21 蛋白在胃癌组织中高表达, 与幽门螺杆菌感染、淋巴结转移和晚期 TNM 分期密切相关。幽门螺杆菌感染可能通过上调 P21 蛋白表达, 促进胃癌的发生发展。P21 蛋白有望作为胃癌诊断和预后评估的潜在生物标志物。

【关键词】 胃癌; P21 蛋白; WAF1/CIP1 蛋白; 幽门螺杆菌; Logistic 回归分析

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)04-0439-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Apr.; 20(04): 439-444.]

Correlation analysis between P21 (WAF1/CIP1) protein expression and *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer

PAN Yunhe¹, ZHANG Chengpeng², GAO Peng³, SONG Yang⁴ (1. Qiqihar First Factory Hospital, Department 7, Qiqihar 161005, Heilongjiang, China; 2. Department of Gastroenterology, Qiqihar Jianhua Hospital; 3. Emergency Department of Qiqihar Jianhua Hospital; 4. Department 1 of General Surgery, Qiqihar Jianhua Hospital)*

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between P21 (WAF1/CIP1) protein expression and *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer patients and its relationship with the clinicopathological characteristics of gastric cancer.

Methods 62 gastric cancer patients diagnosed from January 2023 to June 2024 were selected as the case group, and 48 patients with non-malignant gastric diseases were selected as the control group. Western blot was used to detect the expression level of P21 protein in gastric cancer tissue, adjacent normal tissue and normal gastric mucosa tissue; the infection status of *Helicobacter pylori* was detected by rapid urease test and ¹³C urea breath test. Analyze the relationship between P21 protein expression, *Helicobacter pylori* infection and clinicopathological characteristics. **Results** The relative expression of P21 protein in gastric cancer tissue was significantly higher than that in normal gastric mucosa tissue (1.56 ± 0.35 vs 0.98 ± 0.22 , $t=10.152$, $P<0.001$). The positive rate of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer patients was 66.13% (41/62), which was higher than 43.75% (21/48) in the control group. The difference was statistically significant ($\chi^2=5.675$, $P=0.017$). The expression of P21 protein in *H. pylori*-positive patients was higher than that in negative patients (1.68 ± 0.32 vs 1.34 ± 0.28 , $t=4.335$, $P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that *H. pylori* infection (OR=3.85, 95% CI: 1.23-12.05, $P=0.021$), lymph node metastasis (OR=3.27, 95% CI: 1.06-10.12, $P=0.040$) and TNM Stage III-IV (OR=3.46, 95% CI: 1.12-10.68, $P=0.031$) is an independent influencing factor for high expression of P21 protein. **Conclusion** P21 protein is highly expressed in gastric cancer

* **【通信作者】** 宋杨, E-mail: 13836294920@139.com

【作者简介】 潘云鹤(1983-), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 本科, 主治医师, 主要从事胃癌幽门螺杆菌相关性研究。E-mail: 13945252259@163.com

tissues and is closely related to *H. pylori* infection, lymph node metastasis and advanced TNM staging. *H. pylori* infection may promote the occurrence and development of gastric cancer by upregulating the expression of P21 protein. P21 protein is expected to serve as a potential biomarker for the diagnosis and prognosis assessment of gastric cancer.

【Keywords】 gastric cancer; P21 protein; WAF1/CIP1 protein; *Helicobacter pylori*; logistic regression

胃癌是全球范围内导致癌症相关死亡的主要原因之一,尤其在东亚地区,其发病率和死亡率均居高不下^[1]。虽然在诊断和治疗方面取得了一定进展,但由于大多数患者在晚期被诊断,胃癌的总体预后仍然不佳^[2]。因此,深入了解胃癌的发生发展机制,对改善患者预后至关重要。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种定植于人胃黏膜的螺旋状革兰阴性菌,被世界卫生组织列为 I 类致癌物^[3]。Hp 感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的主要危险因素之一,其致癌机制包括诱导慢性炎症、破坏胃黏膜屏障、产生毒素干扰细胞信号传导等^[4]。然而, Hp 感染如何影响细胞周期调控,从而促进胃癌的发生发展,仍需深入研究。P21(又称 WAF1/CIP1)蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI)家族的重要成员,通过结合并抑制细胞周期蛋白-CDK 复合物,阻滞细胞从 G1 期向 S 期的进程,发挥调控细胞周期的重要作用^[5]。P21 的表达受 p53 肿瘤抑制基因的调控,在 DNA 损伤和细胞应激反应中起关键作用^[6]。研究表明, P21 在胃癌组织中的表达水平降低,提示其可能作为肿瘤抑制因子,参与胃癌的发生^[7]。P21 的低表达与胃癌的高侵袭性、低分化程度和不良预后相关, P21 的缺失或功能失常可能导致细胞周期失控,促进肿瘤细胞的增殖和转移^[8]。然而,也有研究发现, P21 在部分胃癌组织中呈现过表达^[9]。这种差异可能与肿瘤微环境、基因突变、表观遗传调控和上游信号通路的改变有关,过表达的 P21 可能通过促进细胞周期停滞,诱导细胞衰老,从而影响肿瘤的进展^[9]。关于 Hp 感染与 P21 表达的关系,现有研究结果尚不一致。一些研究表明, Hp 感染通过激活 p53 通路,上调 P21 的表达,导致细胞周期停滞和细胞凋亡^[10]。这可能是一种细胞应激反应,旨在阻止受损细胞的增殖。另一些研究则发现, Hp 感染可能通过诱导炎症介质、氧化应激和 DNA 损伤,抑制 P21 的表达,从而促进细胞增殖和肿瘤发生^[11]。最新的研究进展显示, Hp 感染可能通过多种信号通路和分子机制影响 P21 的表达及功能。有研究报道, Hp 可通过非编码 RNA(如 microRNA 和长链非编码 RNA)的调控,间接影响 P21 的表达水平^[12]。此外, Hp 感染引发的表观遗传修饰,如 DNA 甲基化和组蛋白修饰,也可能影响 P21 基因的转录活性^[13]。这些机制的复杂性提示,需要进一步的研究来明确 Hp 感染对 P21 表达调控的具体作用。

鉴于上述研究结果的不一致性,本研究拟通过检测胃癌患者胃组织中 P21 蛋白的表达水平,结合 Hp 感染状态,进一步探讨两者之间的相关性。同时,分析 P21 表达与胃癌临床病理特征的关系,以期对胃癌的早期诊断、预后评估和治疗策略提供新的理论依据。

对象与方法

1 研究对象

本研究为一项前瞻性病例对照研究,于 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在齐齐哈尔一厂医院和齐齐哈尔建华医院纳入的 110 例受试者,其中胃癌患者 62 例,非恶性胃病患者 48 例。所有受试者均接受了胃镜检查,并获取胃黏膜组织进行研究。纳入标准为年龄 18~75 岁,性别不限;未接受过放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗。病例组为经病理学确诊的胃癌患者,组织学类型明确。对照组为因慢性胃炎、消化性溃疡或功能性消化不良等非恶性胃部疾病行胃镜检查,且病理结果为正常胃黏膜的患者。排除标准包括(1)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(2)存在自身免疫性疾病或免疫缺陷者;(3)6 个月内使用过抗生素、质子泵抑制剂、铋剂等可能影响幽门螺杆菌检测的药物者;(4)有其他恶性肿瘤病史者。本研究获得医院伦理委员会批准同意(202209H)。

所有受试者均在充分了解研究目的、方法及可能的风险和益处后,自愿签署了知情同意书,研究过程中严格遵守赫尔辛基宣言。

2 研究分组

依据幽门螺杆菌检测结果,将所有受试者分为幽门螺杆菌阳性组和幽门螺杆菌阴性组。此外,对于病例组患者,依据 Western blot 实验中 P21 蛋白的相对表达量进行分组。基于病例组患者 P21 蛋白相对表达量的中位数,分为 P21 高表达组和 P21 低表达组。同时,根据病例组患者的肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况和 TNM 分期等临床病理特征,对 P21 蛋白表达水平进行分层分析,探讨与胃癌临床进展的关联性。

3 幽门螺杆菌感染检测

采用快速尿素酶试验和¹³C 尿素呼气试验检测受试者的幽门螺杆菌感染状态。对于快速尿素酶试验,胃镜检查过程中使用活检钳从胃窦部获取受试者的胃黏膜组织,立即置于含有尿素和酚红指示剂的试剂盒

中。室温下观察试剂盒中指示剂的颜色变化,若在 2 h 内由黄色变为红色或深粉色,判定为阳性,提示存在幽门螺杆菌感染;若 2 h 内颜色仍为黄色,无明显变化,则判定为阴性。受试者¹³C 尿素呼气试验,需禁食至少 6 h,先采集基础呼气样本,然后口服含¹³C 标记的尿素试剂。30 min 后,再次采集呼气样本,使用呼气试验分析仪测定呼出气体中¹³CO₂ 的含量。根据¹³CO₂ 与¹²CO₂ 的比值计算 δ 值,若 δ 值≥4.0‰,判定为阳性,表示存在幽门螺杆菌感染;若 δ 值<4.0‰,则判定为阴性。综合上述 2 种检测方法的结果,任一方法呈阳性即判定受试者为幽门螺杆菌阳性;仅当 2 种方法结果均为阴性时,判定为阴性。

4 P21 蛋白表达检测

采用 Western blot 检测胃黏膜组织中 P21 蛋白的表达水平。将胃癌组织、癌旁正常组织和对照组正常胃黏膜组织以生理盐水轻轻冲洗,去除血液和杂质,滤纸吸干后,迅速置于液氮中冷冻保存。取 50 mg 冻存组织,加入预冷的 RIPA 裂解液(含蛋白酶和磷酸酶抑制剂),在冰浴下匀浆。匀浆样品于 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min,收集上清液作为总蛋白提取物。采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,确保各样本上样量一致。取 30 μg 蛋白样品,经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后,转移至 PVDF 膜上。膜在含 5% 脱脂奶粉的 TBST 缓冲液中室温封闭 1 h,阻断非特异性结合。封闭后,与兔抗人 P21 单克隆抗体(1:1000 稀释)和鼠抗人 β-actin 单克隆抗体(1:5000 稀释)分别在 4 ℃ 下过夜孵育。孵育完成后,膜用 TBST 缓冲液洗涤,加入相应的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:5000 稀释),室温孵育 1 h。再次洗涤后,使用 ECL 化学发光试剂盒显影,在凝胶成像系统中捕获蛋白条带图像。

5 临床病理资料收集

收集所有受试者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史和饮酒史等基本信息。对于病例组患者,获取其病理学特征,如肿瘤部位、大小、组织学类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况和 TNM 分期。

6 统计学分析

数据分析采用 SPSS23.0 软件进行处理。连续性变量经正态性检验,符合正态分布的以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数和百分比表示,组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,评估 P21 蛋白表达水平与幽门螺杆菌感染状态及临床病理特征之间的关系。多因素分析使用 Logistic 回归模型,以 P21 蛋白高表达为

因变量,幽门螺杆菌感染状态和其他具有统计学意义的临床病理参数为自变量,探讨影响 P21 蛋白表达的独立因素。统计学检验均为双侧检验,检验水准 α = 0.05。

结果

1 一般资料

本研究共纳入 110 例受试者,其中胃癌患者 62 例,非恶性胃病患者 48 例。胃癌患者组中男性 36 例,女性 26 例;年龄为 35~75(56.32±10.45)岁。对照组中男性 27 例,女性 21 例;年龄为 30~72(54.87±9.78)岁。2 组在性别构成($\chi^2=0.004, P=0.951$)和年龄分布($t=0.754, P=0.452$)差异无统计学意义。胃癌患者组中有吸烟史者 38 例(61.29%),无吸烟史者 24 例(38.71%);对照组中有吸烟史者 22 例(45.83%),无吸烟史者 26 例(54.17%)。2 组间吸烟史的差异无统计学意义($\chi^2=2.385, P=0.123$)。胃癌患者组中有饮酒史者 35 例(56.45%),无饮酒史者 27 例(43.55%);对照组中有饮酒史者 18 例(37.50%),无饮酒史者 30 例(62.50%)。2 组间饮酒史差异有统计学意义($\chi^2=4.04, P=0.044$)(表 1)。

表 1 胃癌组和对照组受试者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the gastric cancer group and the control group

项目	胃癌患者组 (n=62)	对照组 (n=48)	统计值	P	
性别(例)	男	36	27	$\chi^2=0.004$	0.951
	女	26	21		
年龄(岁)	56.32±10.45	54.87±9.78	$t=0.754$	0.452	
吸烟史(例)	有	38	22	$\chi^2=2.385$	0.136
	无	24	26		
饮酒史(例)	有	35	18	$\chi^2=4.043$	0.044
	无	27	30		

2 胃组织 P21 蛋白表达

Western blot 检测结果见图 1,胃癌组织中的 P21 蛋白相对表达量显著高于对照组正常胃黏膜组织(1.56±0.35 vs 0.98±0.22, $t=10.152, P<0.001$)。此外,胃癌患者的癌旁正常胃黏膜组织与其癌组织相比,P21 蛋白相对表达量也显著降低(1.02±0.24 vs 1.56±0.35, 1.56±0.35)。结果表明,P21 蛋白在胃癌组织中呈高表达趋势,可能与胃癌的发生发展密切相关。

3 幽门螺杆菌感染状况分析

对所有受试者进行幽门螺杆菌感染检测的结果显示,在胃癌患者组中,幽门螺杆菌感染阳性率为 66.13%(41/62),对照组中感染阳性率为 43.75%(21/48)。2 组之间幽门螺杆菌感染阳性率差异具有统计学意义($\chi^2=5.675, P=0.017$)(表 2)。结果表

明胃癌患者组的幽门螺杆菌感染率显著高于对照组，提示幽门螺杆菌感染可能与胃癌的发生相关。

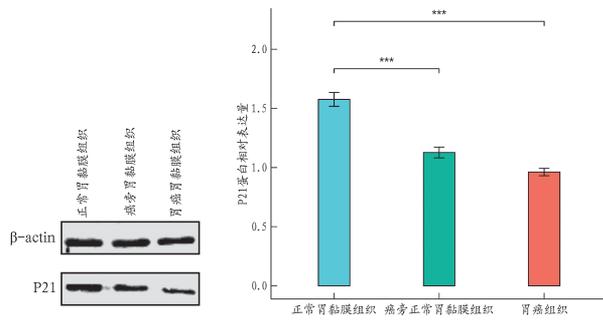


图 1 P21 蛋白在不同组织中的相对表达量
Fig. 1 Relative expression of P21 protein in different tissues

表 2 两组受试者幽门螺杆菌感染状况比较
Table 2 Comparison of *H. pylori* infection status between the two groups of subjects

组别	例数 (n)	幽门螺杆菌阳性	幽门螺杆菌阴性	χ^2	P
胃癌患者组	62	41(66.13%)	21(33.87%)	5.675	0.017
对照组	48	21(43.75%)	27(56.25%)		

4 P21 蛋白表达与幽门螺杆菌感染情况

将 62 例胃癌患者按幽门螺杆菌感染状态分为阳性组(n=41)和阴性组(n=21)。如图 2A 所示，幽门螺杆菌阳性组的 P21 蛋白相对表达量为 1.68 ± 0.32 ，明显高于阴性组的 1.34 ± 0.28 ，差异有统计学意义($t = 4.335, P < 0.001$)。此外，在所有受试者(包括胃癌患者和对照组)中，幽门螺杆菌阳性组(n=62)P21 蛋白相对表达量为 1.45 ± 0.34 ，阴性组(n=48)为 1.12 ± 0.26 ，组间差异有统计学意义($t = 5.658, P < 0.001$) (见图 2B)。进一步采用 Spearman 秩相关分析显示，P21 蛋白相对表达量与幽门螺杆菌感染状态呈正相关($r = 0.482, P < 0.001$)，提示幽门螺杆菌感染可能促进 P21 蛋白的高表达。

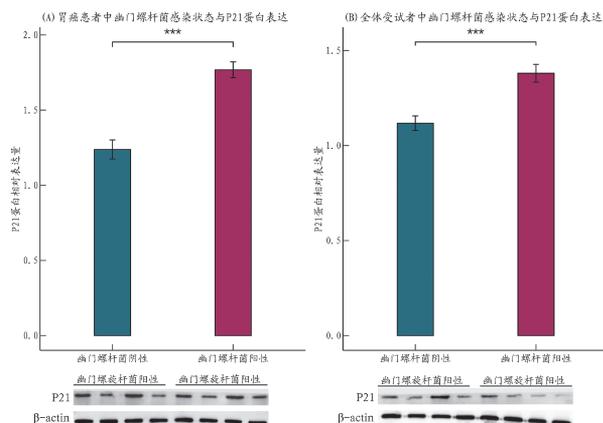


图 2 P21 蛋白表达分别与(A)胃癌患者中幽门螺杆菌感染状态 and (B)全体受试者中幽门螺杆菌感染状态比较
Fig. 2 Comparison of P21 protein expression with *H. pylori* infection status in(A) gastric cancer patients and(B) all subjects

5 P21 蛋白表达与胃癌临床病理特征

本研究将 62 例胃癌患者根据 P21 蛋白相对表达量的中位数(1.54)分为高表达组(n=31)和低表达组(n=31)，并将 2 组患者的年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期等临床病理参数进行比较。与 P21 蛋白低表达组相比，高表达组的淋巴结转移率($\chi^2 = 4.356, P = 0.037$)和晚期 TNM 分期(III-IV 期)患者比例($\chi^2 = 4.761, P = 0.029$)显著升高。而在年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位和分化程度等方面，两组间差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 3、图 3)。

表 3 P21 蛋白表达水平与胃癌患者临床病理特征的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of P21 protein expression level and clinical pathological characteristics of gastric cancer patients

临床病理特征		总例数 (n=62)	P21 低表达组 (n=31)	P21 高表达组 (n=31)	χ^2	P
年龄(岁)	≤60	34	17	17	0.000	1.000
	>60	28	14	14		
性别	男性	36	18	18	0.000	1.000
	女性	26	13	13		
肿瘤大小(cm)	≤5	37	21	16	1.351	0.245
	>5	25	10	15		
分化程度	高-中分化	29	17	12	1.379	0.240
	低分化	33	14	19		
浸润深度	T1-T2	24	15	9	2.571	0.109
	T3-T4	38	16	22		
淋巴结转移	无	26	17	9	4.356	0.037
	有	36	14	22		
TNM 分期	I-II 期	28	18	10	4.761	0.029
	III-IV 期	34	13	21		

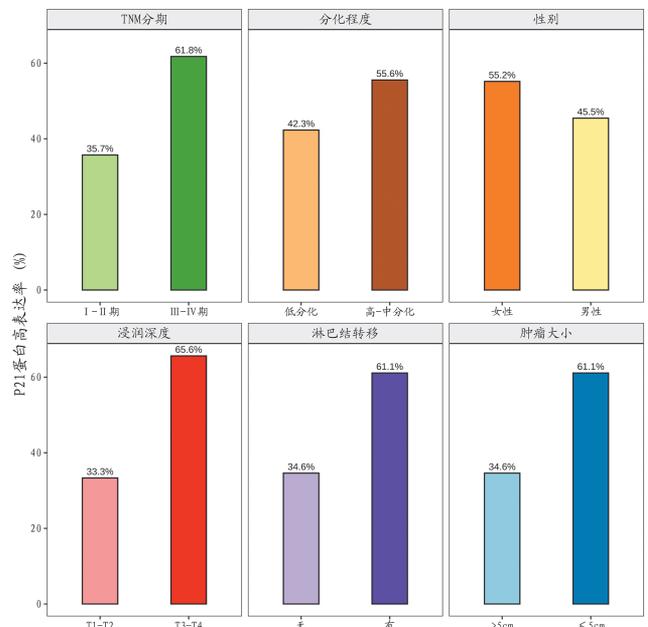


图 3 不同临床病理特征下 P21 蛋白高表达率比较
Fig. 3 Comparison of high expression rates of P21 protein under different clinical pathological characteristics

6 多因素 Logistic 回归分析 P21 高表达的影响因素

为进一步探讨影响胃癌患者 P21 蛋白高表达的独立因素,将纳入的变量包括幽门螺杆菌感染状态、年龄、性别、吸烟史、饮酒史、淋巴结转移和 TNM 分期等临床变量纳入多因素 Logistic 回归模型进行分析。P21 蛋白表达水平以高表达和低表达为因变量(高表达=1,低表达=0),其他因素为自变量。分析结果显示(图 4),幽门螺杆菌感染(OR=3.85,95% CI:1.23-12.05, $P=0.021$)、淋巴结转移(OR=3.27,95% CI:1.06-10.12, $P=0.040$)和 TNM 分期(OR=3.46,95% CI:1.12-10.68, $P=0.031$)是 P21 蛋白高表达的独立影响因素。年龄、性别、吸烟史和饮酒史在模型中未表现出统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

表 4 P21 蛋白高表达的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of high expression of P21 protein

变量	β 值	标准误	OR 值	95% CI	P
幽门螺杆菌感染(阳性 vs 阴性)	1.348	0.581	3.85	1.23-12.05	0.021
淋巴结转移(有 vs 无)	1.186	0.579	3.27	1.06-10.12	0.040
TNM 分期(III-IV 期 vs I-II 期)	1.243	0.576	3.46	1.12-10.68	0.031
年龄(>60 岁 vs ≤60 岁)	0.154	0.564	1.17	0.38-3.65	0.780
性别(男性 vs 女性)	0.000	0.565	1.00	0.33-3.07	1.000
吸烟史(有 vs 无)	0.693	0.575	2.00	0.64-6.25	0.231
饮酒史(有 vs 无)	0.743	0.573	2.10	0.68-6.51	0.194

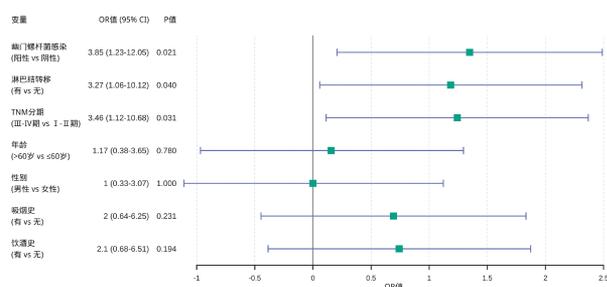


图 4 P21 蛋白高表达关联因素的多因素 Logistic 回归分析森林图
Fig. 4 Forest plot of multivariate logistic regression analysis of factors associated with high expression of P21 protein

讨论

胃癌的主要致病因素系涉及遗传、环境及生物因素等,其中幽门螺杆菌(Hp)被认为是主要致癌因素。早在 1994 年,国际癌症研究机构便将其认定为 I 类致癌物^[14],但 Hp 如何引发胃癌的机制仍未完全清楚,本研究采集分析了 110 例受试者的数据,发现胃癌患者 Hp 感染状态与 P21 蛋白表达存在关联。

本研究发现,P21 蛋白在胃癌组织中的表达显著高于正常胃黏膜组织,提示 P21 可能在胃癌的发生和进展中发挥重要作用。幽门螺杆菌感染率在胃癌患者中亦显著高于对照组,且幽门螺杆菌阳性患者的 P21 蛋白表达水平明显升高。多因素 Logistic 回归分析显示,幽门螺杆菌感染、淋巴结转移和 TNM 分期是 P21

蛋白高表达的独立影响因素。这些结果表明,幽门螺杆菌感染可能通过上调 P21 蛋白的表达,促进胃癌的发生和发展。在正常细胞中,P21 主要受 p53 通路调控,参与 DNA 损伤应答和细胞凋亡^[15]。然而,P21 在肿瘤中的作用具有双重性,既可作为肿瘤抑制因子,也可能发挥促肿瘤作用。部分研究表明,P21 在胃癌组织中的表达降低,与肿瘤的高侵袭性和不良预后相关^[16-17];但也有研究发现,P21 在某些胃癌组织中呈高表达状态^[18-19]。本研究结果支持了后者结果一致,提示 P21 在胃癌中可能具有复杂的生物学功能。关于 P21 蛋白高表达在胃癌中的作用机制,可能涉及多个方面。一方面,P21 的过度表达可能引起细胞周期停滞,促进细胞衰老和凋亡,从而抑制肿瘤的增殖^[20]。另一方面,P21 也可能通过调控细胞迁移和侵袭相关基因的表达,促进肿瘤的进展^[21-22]。有研究指出,P21 可与 Rho 激酶等信号通路相互作用,影响细胞骨架重组,增强肿瘤细胞的迁移能力^[23-25]。本研究中,P21 高表达与淋巴结转移和晚期 TNM 分期密切相关,与 P21 在胃癌侵袭和转移中可能发挥促进作用的观点一致。

幽门螺杆菌感染是胃癌发生的主要危险因素之一,其致癌机制复杂多样。本研究发现,幽门螺杆菌感染与 P21 蛋白高表达呈正相关,提示幽门螺杆菌可能通过上调 P21 的表达,参与胃癌的恶性进展。有研究表明,幽门螺杆菌感染可激活 p53 通路,诱导 P21 表达上调,导致细胞周期阻滞^[26-27]。然而,长期的慢性炎症可能改变 P21 的功能,使其从抑制细胞增殖转变为促进肿瘤细胞生存和侵袭^[28-29]。这些机制可能解释了幽门螺杆菌感染与 P21 高表达之间的关联。多因素 Logistic 回归分析显示,幽门螺杆菌感染、淋巴结转移和 TNM 分期是 P21 蛋白高表达的独立影响因素。幽门螺杆菌感染可能通过激活炎症介质和信号通路,促进 P21 的上调,从而影响肿瘤的生物行为。淋巴结转移和晚期 TNM 分期反映了肿瘤的侵袭性和进展程度,P21 高表达与其密切相关,提示 P21 可能作为评估胃癌侵袭性和预后的潜在指标。

本研究结果为进一步理解 P21 蛋白在胃癌发生发展中的作用提供了新的证据,亦提示幽门螺杆菌感染可能通过调控 P21 表达,促进胃癌的进展,P21 有望作为胃癌诊断和预后评估的生物标志物。本次研究不足之处在于,主要采用 Western blot 检测 P21 蛋白的表达水平,未能更深入探讨其具体的分子机制和功能。因此,未来应结合细胞和动物实验,深入探讨 P21 在幽门螺杆菌介导的胃癌发生发展中的分子机制。总之,本研究表明,P21 蛋白在胃癌组织中高表达,与幽门螺杆菌感染、淋巴结转移和晚期 TNM 分期密切相

关。幽门螺杆菌感染可能通过上调 P21 的表达,促进胃癌的发生和发展。深入研究 P21 的作用机制,对揭示胃癌的致病机制、寻找新的诊断和治疗靶点具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 黄婷婷,陈定宇,桂书琴,等. 幽门螺杆菌感染对胃上皮细胞铁死亡相关脂代谢蛋白表达及脂质过氧化水平的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(11):1277-1282.
- [2] Yang WJ,Zhao HP,Yu Y,et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol,2023,29(16):2452-2468.
- [3] Eyvazi S,Vostakolaei MA,Dilmaghani A,et al. The oncogenic roles of bacterial infections in development of cancer [J]. Microb Pathog,2020,141(1):104019.
- [4] Goldenring JR,Mills JC. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: Metaplasia in the stomach and beyond [J]. Gastroenterology,2022,162(2):415-430.
- [5] Zhang K,Wang Y,Fan T,et al. The p21-activated kinases in neural cytoskeletal remodeling and related neurological disorders [J]. Protein Cell,2022,13(1):6-25.
- [6] Ticli G,Cazzalini O,Stivala LA,et al. Revisiting the function of p21 (CDKN1A) in DNA repair: The influence of protein interactions and stability [J]. Int J Mol Sci,2022,23(13):7058.
- [7] 徐建国,曹洪涛,张子龙,等. LncRNA p21 通过介导 Wnt/ β -catenin 信号通路在调控胃癌转移中作用和机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(19):4770-4774.
- [8] Manousakis E,Miralles CM,Esquerda MG,et al. CDKN1A/p21 in breast cancer:Part of the problem,or part of the solution? [J]. Int J Mol Sci,2023,24(24):17488.
- [9] Lin ZH,He JM,Lai SC,et al. HOXC10 indicates poor survival outcome in gastric cancer and promotes G1/S cell cycle transition through transcriptional repression of p21[J]. Neoplasma,2022,69(6):1303-1313.
- [10] Choi SH,Cho SY,Song J,et al. KLHL4, a novel p53 target gene,inhibits cell proliferation by activating p21WAF/CDKN1A [J]. Biochem Biophys Res Commun. 2020,530(3):588-596.
- [11] Hauge S,Macurek L,Syljuasen RG. p21 limits S phase DNA damage caused by the Wee1 inhibitor MK1775[J]. Cell Cycle. 2019,18(8):834-847.
- [12] Wang J,Mi Y,Sun X,et al. Lnc-PTCHD4-AS inhibits gastric cancer through MSH2-MSH6 dimerization and ATM-p53-p21 activation [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15 (22): 13558-13578.
- [13] Capparelli R,Iannelli D. Epigenetics and *Helicobacter pylori* [J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1759.
- [14] Parkin D M,Bray F,Ferlay J,et al. Global cancer statistics,2002 [J]. Cancer J Clin,2005,55(2):74-108.
- [15] Gutu N,Binish N,Keilholz U,et al. p53 and p21 dynamics encode single-cell DNA damage levels, fine-tuning proliferation and shaping population heterogeneity [J]. Commun Biol,2023,6(1):1196.
- [16] 阮细玲,黄幼生,翁阳,等. p21 调控胃癌 POLD1 基因的初步机制探究[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(4):404-409.
- [17] Aburatani T,Inokuchi M,Takagi Y,et al. High expression of P21-activated kinase 5 protein is associated with poor survival in gastric cancer [J]. Oncol Lett,2017,14(1):404-410.
- [18] 沈梦迪,赵娜,邓晓晶,等. COX6B2 在胃癌组织中高表达并影响患者的远期预后:基于抑制 p53 信号调控胃癌细胞的增殖及细胞周期[J]. 南方医科大学学报,2024,44(2):289-297.
- [19] Chen W,Zhang K,Yang Y,et al. MEF2A-mediated lncRNA HCP5 inhibits gastric cancer progression via MiR-106b-5p/p21 Axis[J]. Int J Biol Sci,2021,16;17(2):623-634.
- [20] Zhao G,Zhao Z,Xia M,et al. CPEB2 inhibit cell proliferation through upregulating p21 mRNA stability in glioma [J]. Sci Rep,2023,13(1):23103.
- [21] Mo Y,Liang Z,Lan L,et al. Extracellular vesicles derived from cervical cancer cells carrying MCM3AP-AS1 promote angiogenesis and tumor growth in cervical cancer via the miR-93/p21 axis [J]. Exp Cell Res,2023,428(2):113621.
- [22] Shuai Y,Zhang H,Liu C,et al. CLIC3 interacts with NAT10 to inhibit N4-acetylcytidine modification of p21 mRNA and promote bladder cancer progression [J]. Cell Death Dis,2024,15(1):9.
- [23] Mao Y,Lee E,Yang X,et al. Targeting p21-activated kinase 4 (PAK4) with pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivative SPA7012 attenuates hepatic ischaemia-reperfusion injury in mice [J]. J Enzyme Inhib Med Chem,2022,37(1):2133-2146.
- [24] Chetty AK,Ha BH,Boggon TJ. Rho family GTPase signaling through type II p21-activated kinases [J]. Cell Mol Life Sci, 2022,79(12):598.
- [25] Yuan Y,Zhang H,Li D,et al. PAK4 in cancer development: Emerging player and therapeutic opportunities [J]. Cancer Lett,2022,545(1):215813.
- [26] Giammanco A,Anzalone R,Serra N,et al. *Helicobacter pylori* and Epstein-barr virus co-infection in gastric disease:What is the correlation with p53 mutation, genes methylation and microsatellite instability in a cohort of sicilian population? [J]. Int J Mol Sci,2023,24(9):8104.
- [27] Deng M,Zhang L,Zheng W,et al. *Helicobacter pylori*-induced NAT10 stabilizes MDM2 mRNA via RNA acetylation to facilitate gastric cancer progression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023,42(1):9.
- [28] Levi N,Papismadov N,Majewska J,et al. p21 facilitates chronic lung inflammation via epithelial and endothelial cells [J]. Aging (Albany NY),2023,15(7):2395-2417.
- [29] 赵瑜. 长链非编码 RNAHOXC-AS2 通过表观遗传调控 p21、p27 促进胃癌发生发展的机制研究[D]. 江苏:江苏大学,2023.

【收稿日期】 2024-11-19 【修回日期】 2025-01-28