

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.013  
文章编号: 1005-8982 (2022) 21-0075-05

临床研究·论著

## p53、p57联合短串联重复序列基因分型 在葡萄胎诊断中的应用\*

刘兰兰, 杨晶珍

(赣州市妇幼保健院 妇科, 江西 赣州 341000)

**摘要: 目的** 探讨p53、p57联合短串联重复序列基因分型在葡萄胎诊断中的应用价值。**方法** 选取2017年3月—2020年3月赣州市妇幼保健院收治的经病理检查确诊的46例完全性葡萄胎患者, 34例部分性葡萄胎患者, 以及26例水肿性流产患者作为研究对象。获取所有患者的组织标本, 采用免疫组织化学法检测p53、p57蛋白表达, 采用短串联重复序列基因分型试剂盒进行基因分型检测, 采用Kappa一致性检验分析p53、p57联合短串联重复序列基因分型与病理诊断对诊断葡萄胎的一致性。**结果** 完全性葡萄胎绒毛间质明显水肿, 且有水池形成, 滋养叶细胞明显增生; 部分性葡萄胎绒毛间质轻微水肿, 可见有水池, 滋养细胞包涵体形成, 滋养叶细胞轻度或中度增生; 水肿性流产绒毛间质轻微水肿, 滋养叶细胞增生不明显。完全性葡萄胎中41例p53阳性, 阳性率为89.13%; 部分性葡萄胎中27例p53阳性, 阳性率为79.41%; 水肿性流产中3例p53阳性, 阳性率为11.54%。完全性葡萄胎中0例p57阳性, 阳性率为0.00%; 部分性葡萄胎中30例p57阳性, 阳性率为88.24%; 水肿性流产中26例p57阳性, 阳性率为100.00%。41例完全性葡萄胎短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为89.13%; 31例部分性葡萄胎短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为91.18%; 25例水肿性流产短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为96.15%; 所有患者总符合率为91.51%, 经Kappa一致性检验, 2种诊断方法具有较好的一致性( $\kappa=0.755, P=0.000$ ); 44例完全性葡萄胎p53、p57联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为95.65%; 32例部分性葡萄胎p53、p57联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为94.12%; 25例水肿性流产p53、p57联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为100.00%; 所有患者总符合率为96.23%, 经Kappa一致性检验, 2种诊断方法具有较好的一致性( $\kappa=0.804, P=0.000$ )。**结论** p53、p57联合短串联重复序列基因分型用于葡萄胎诊断具有重要价值。

**关键词:** 葡萄胎; p53; p57; 短串联重复序列; 诊断

**中图分类号:** R714.2

**文献标识码:** A

## Application of p53 and p57 combined with short tandem repeat genotyping in diagnosis of hydatidiform mole\*

Lan-lan Liu, Jing-zhen Yang

(Department of Gynecology, Ganzhou Maternal and Child Health Hospital,  
Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of p53 and p57 combined with short tandem repeat genotyping in the diagnosis of hydatidiform mole. **Methods** Forty-six patients with complete hydatidiform mole, 34 patients with partial hydatidiform mole, and 26 patients with edematous abortion who were diagnosed by pathological examination from March 2017 to March 2020 in the hospital were selected as the research objects, and tissue

收稿日期: 2022-04-25

\* 基金项目: 江西省自然科学基金资助项目(No:20202BABL206126); 江西省卫生健康委科技项目(No:20204657)

[通信作者] 杨晶珍, E-mail: 2193748769@qq.com; Tel: 13576683069

samples were obtained. The expression of p53 and p57 protein was detected by immunohistochemistry. With short tandem repeat genotyping for typing detection, the value of p53 and p57 combined with short tandem repeat genotyping in the diagnosis of hydatidiform mole was analyzed. **Results** The villous stroma of complete hydatidiform mole was obviously edematous, and water pool was formed, and trophoblast cells were obviously proliferated; In some hydatidiform moles, the villous stroma showed slight edema, with pools, trophoblastic inclusion bodies formed, and trophoblastic cells slightly or moderately proliferated; There was slight edema in villous stroma of edematous abortion, and the proliferation of trophoblast cells was not obvious. P53 was positive in 41 cases of complete hydatidiform mole (89.13%); P53 was positive in 27 cases of partial hydatidiform mole (79.41%); P53 was positive in 3 cases of edema abortion, the positive rate was 11.54%. P57 was positive in 0 cases of complete hydatidiform mole, the positive rate was 0.00%; 30 cases of partial hydatidiform mole were positive for p57, the positive rate was 88.24%; P57 was positive in 26 cases of edema abortion, the positive rate was 100.00%. The genotyping results of 41 cases of complete hydatidiform mole with short tandem repeats were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 89.13%; The genotyping results of 31 cases of partial hydatidiform mole with short tandem repeats were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 91.18%; The genotyping results of short tandem repeat (STR) in 25 cases of edema abortion were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 96.15%; The total coincidence rate of all patients was 91.51%. Through Kappa consistency test, the two diagnostic methods had good consistency ( $\kappa = 0.755, P = 0.000$ ); The genotyping results of p53 and p57 combined with short tandem repeats in 44 cases of complete hydatidiform mole were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 95.65%; The genotyping results of p53 and p57 combined with short tandem repeats in 32 cases of partial hydatidiform mole were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 94.12%; The results of p53 and p57 combined with short tandem repeats in 25 cases of edema abortion were consistent with pathological diagnosis, with a coincidence rate of 100.00%; The total coincidence rate of all patients was 96.23%. Through Kappa consistency test, the two diagnostic methods had good consistency ( $\kappa = 0.804, P = 0.000$ ). **Conclusion** The p53 and p57 combined with short tandem repeats was of great value in the diagnosis of hydatidiform mole.

**Keywords:** hydatidiform mole; tumor suppressor protein p53; cyclin-dependent kinase inhibitor p57; short tandem repeats; diagnosis

葡萄胎是指妊娠后胎盘绒毛滋养细胞增生,绒毛间质高度水肿,形成大小不等的水泡,这些水泡相连成串,形似葡萄而得名<sup>[1]</sup>。葡萄胎属于良性滋养细胞肿瘤,分为完全性葡萄胎和部分性葡萄胎。完全性葡萄胎是胎盘绒毛全部受累,整个宫腔充满水泡状,弥漫性滋养细胞增生,没有胎儿及胚胎组织可见;部分性葡萄胎是部分胎盘绒毛变性,局部滋养细胞增生,可以看见胚胎以及胎儿组织,但往往胎儿已经死亡<sup>[2]</sup>。早期诊断对葡萄胎患者的治疗具有重要意义。组织学形态是临床鉴别葡萄胎的金标准<sup>[3]</sup>。近年来,临床通过超声检查可以发现滋养叶细胞肿瘤病变,然而,葡萄胎病变与水肿性流产较为相似,可能会出现误诊<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>报道,p53、p57蛋白表达在葡萄胎鉴别中具有重要价值。p53基因分为野生型和突变型,野生型p53基因具有抑癌作用,能够调节细胞的增殖、分化,而突变型p53能够促进细胞增殖。免疫组织化学法检测发现

突变型p53在葡萄胎中的突变率较高。p57基因位于染色体11p15.5,为父源性印记基因母源性表达,而完全性葡萄胎不含母体核DNA,部分性葡萄胎和水肿性流产DNA来自于父母双方,检测p57基因表达可用于葡萄胎鉴别<sup>[6]</sup>。此外,短串联重复序列基因分型广泛用于遗传标记,具有重复次数不同的核心序列,形成丰富的群体多态性,通过分析短串联重复序列位点可以快速判断葡萄胎DNA来源<sup>[7]</sup>。然而,p53、p57蛋白及短串联重复序列基因分型单独用于葡萄胎诊断的准确率并不高。本研究拟探讨p53、p57联合短串联重复序列基因分型用于葡萄胎的诊断及其临床价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2017年3月—2020年3月赣州市妇幼保健院收治的经病理检查确诊的46例完全性葡萄胎患

者(完全性葡萄胎组), 34 例部分性葡萄胎患者(部分性葡萄胎组), 以及 26 例水肿性流产患者(水肿性流产组)作为研究对象。其中, 完全性葡萄胎组患者年龄 19~38 岁, 平均(27.42±4.69)岁; 初次妊娠 32 例, 2 次及以上 14 例。部分性葡萄胎组患者年龄 18~39 岁, 平均(26.78±4.35)岁; 初次妊娠 23 例, 2 次及以上 11 例。水肿性流产组患者年龄 19~37 岁, 平均(26.56±4.18)岁; 初次妊娠 18 例, 2 次及以上 8 例。3 组患者的年龄、妊娠次数比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会审核批准, 患者签署知情同意书。

## 1.2 方法

获取所有患者的组织标本, 对所有标本进行免疫组织 PV 9000 法染色, 脱蜡、水化后苏木精浸染 5 min, 冲洗, 1% 盐酸酒精分化 3 s, 清水冲洗 40 min, 0.5% 伊红酒精浸染 1 min, 脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封固, 制成 4  $\mu\text{m}$  切片, 鼠抗人 p57、p53 单克隆抗体购自武汉华美生物技术有限公司, 试剂盒购自上海梵态生物技术有限公司。

p57 蛋白定位于细胞核, 呈棕黄色, 选取切片中不同部位 5 个高倍视野, 每个视野计数 100 个细胞, 统计着色细胞数占比, 着色细胞占比 > 30% 为阳性, 着色细胞占比  $\leq$  30% 为阴性。p53 蛋白定位于细胞核, 呈棕黄色, 着色细胞数 > 10% 为阳性, 着色细胞

数  $\leq$  10% 为阴性<sup>[8]</sup>。

采用短串联重复序列基因分型试剂盒(购自福州泰普生物科技有限公司), 根据说明书进行 15 个短串联重复序列位点及 1 个性别识别位点扩增识别分析, 比较每个短串联重复序列位点等位基因, 识别绒毛组织中异常父源等位基因。若至少 2 个短串联重复序列位点全部为父源性等位基因, 则为完全性葡萄胎; 若每个短串联重复序列位点均出现 2 个父源性和 1 个母源性等位基因, 则为部分性葡萄胎; 若具有来自双亲的平衡性双等位基因表型, 则为水肿性流产<sup>[9]</sup>。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较做  $t$  检验; 计数资料以率(%)表示, 比较用  $\chi^2$  检验或 Kappa 一致性检验, 两两比较用 Pearson  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织病理学结果

完全性葡萄胎: 绒毛间质明显水肿, 且有水池形成, 滋养叶细胞明显增生。部分性葡萄胎: 绒毛间质轻微水肿, 可见有水池, 滋养细胞包涵体形成, 滋养叶细胞轻度或中度增生。水肿性流产: 绒毛间质轻微水肿, 滋养叶细胞增生不明显。见图 1。

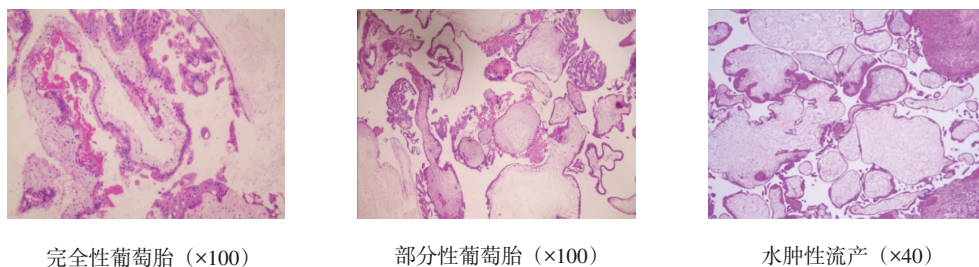


图 1 组织病理检查结果 (HE 染色)

### 2.2 3 组患者 p53 阳性率的比较

完全性葡萄胎组中, 41 例 p53 阳性, 阳性率为 89.13%; 部分性葡萄胎组中, 27 例 p53 阳性, 阳性率为 79.41%; 水肿性流产组中, 3 例 p53 阳性, 阳性率为 11.53%。3 组 p53 阳性率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2=48.716, P=0.000$ ); 完全性葡萄胎组和部分性葡萄胎组 p53 阳性率均高于水肿性流产组( $\chi^2=42.081$

和 27.149,  $P=0.000$ )。见表 1。

表 1 3 组患者 p53 阳性率的比较

组别	n	阳性例数	阳性率/%
完全性葡萄胎组	46	41	89.13
部分性葡萄胎组	34	27	79.41
水肿性流产组	26	3	11.54

### 2.3 3组患者p57阳性率的比较

完全性葡萄胎组中, p57 阳性 0 例, 阳性率为 0.00%; 部分性葡萄胎组中, 30 例 p57 阳性, 阳性率为 88.24%; 水肿性流产组中, 26 例 p57 阳性, 阳性率为 100.00%。3 组 p57 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=84.035, P=0.000$ ); 完全性葡萄胎组 p57 阳性率均低于部分性葡萄胎组和水肿性流产组 ( $\chi^2=64.941$  和  $72.000, P=0.000$ )。见表 2。

表 2 3组患者p57阳性率的比较

组别	n	阳性例数	阳性率/%
完全性葡萄胎组	46	0	0.00
部分性葡萄胎组	34	30	88.24
水肿性流产组	26	26	100.00

### 2.4 短串联重复序列基因分型结果

41 例完全性葡萄胎短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为 89.13% (41/46); 31 例部分性葡萄胎短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为 91.18% (31/34); 25 例水肿性流产短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为 96.15% (25/26)。所有患者总符合率为 91.51% (97/106), 经 Kappa 一致性检验, 2 种诊断方法具有较好的一致性 ( $\kappa=0.755, P=0.000$ )。见表 3。

表 3 短串联重复序列基因分型结果 例(%)

短串联重复序列基因分型	病理诊断			总计
	完全性葡萄胎 (n=46)	部分性葡萄胎 (n=34)	水肿性流产 (n=26)	
完全性葡萄胎	41(89.13)	1(2.94)	0(0.00)	42
部分性葡萄胎	2(4.35)	31(91.18)	1(3.85)	34
水肿性流产	3(6.52)	2(5.88)	25(96.15)	30
总计	46	34	26	106

### 2.5 p53、p57联合短串联重复序列基因分型结果

44 例完全性葡萄胎 p53、p57 联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为 95.65% (44/46); 32 例部分性葡萄胎 p53、p57 联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 符合率为 94.12% (32/34); 26 例水肿性流产 p53、p57 联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊

断相符, 符合率为 100.00% (26/26)。所有患者总符合率为 96.23% (102/106), 经 Kappa 一致性检验, 2 种诊断方法具有较好的一致性 ( $\kappa=0.804, P=0.000$ )。见表 4。

表 4 p53、p57联合短串联重复序列基因分型结果 例(%)

联合诊断	病理诊断			总计
	完全性葡萄胎 (n=46)	部分性葡萄胎 (n=34)	水肿性流产 (n=26)	
完全性葡萄胎	44(95.65)	1(2.94)	0(0.00)	45
部分性葡萄胎	2(4.35)	32(94.12)	0(0.00)	34
水肿性流产	0(0.00)	1(2.94)	26(100.00)	27
总计	46	34	26	106

## 3 讨论

葡萄胎主要由受精卵异常引起, 卵子中无核 DNA, 仅有胞浆 DNA, 与精子受精后, 只有精子 DNA 自身复制, 或者双精子同时受精一个空卵, 导致受精卵 46 条染色体全是父源性, 进而使大量滋养细胞增生, 且没有胚胎结构, 从而形成葡萄胎<sup>[10]</sup>。研究发现, 葡萄胎多发于高龄 (> 35 岁) 或低龄 (< 20 岁) 孕妇, 此外, 营养不足、叶酸缺乏、病毒感染、遗传等均是葡萄胎形成的重要因素, 患者临床主要表现为孕期不规则阴道流血以及下腹部疼痛, 临床主要采用清宫和药物治疗<sup>[11]</sup>。病理形态诊断是鉴别葡萄胎的主要方法, 然而, 部分患者缺乏典型特征, 临床鉴别时容易误诊, 进而影响临床治疗和预后<sup>[12]</sup>。因此, 临床急需寻找准确鉴别葡萄胎的方法。

本研究中完全性葡萄胎 p53、p57 阳性率分别为 89.13%、0.00%, 部分性葡萄胎 p53、p57 阳性率分别为 79.41%、88.24%, 水肿性流产 p53、p57 阳性率分别为 11.54%、100.00%, 说明 p53 蛋白在完全性葡萄胎, 部分性葡萄胎中阳性表达率较高, 在水肿性流产中阳性表达率较低, 而 p57 蛋白在部分性葡萄胎、水肿性流产中阳性表达率较高。短串联重复序列基因分型与病理形态诊断总符合率为 91.51%, 具有较好的一致性。有研究报道, 完全性葡萄胎与野生型 p53 上调有关, p53 上调能够一定程度上阻止完全性葡萄胎的过度增生<sup>[13]</sup>。完全性葡萄胎 p53 阴性表达者, 可能与突变性 p53 缺失有关<sup>[14]</sup>。然而, p53 突变位点及种类较多, 临床仅根据 p53 表达尚不能准确

鉴别葡萄胎<sup>[15]</sup>。由于 p57 母系表达, 完全性葡萄胎染色体均来自父系, 故 p57 不表达, 部分性葡萄胎为三倍体, 其中 1 个来自母系, 则 p57 表达, 因此, 检测 p57 表达用于鉴别完全性葡萄胎具有重要价值<sup>[16]</sup>。临床检测 p57 表达鉴别部分性葡萄胎与水肿性流产仍然具有一定的困难<sup>[17]</sup>。本研究中 p53、p57 联合短串联重复序列基因分型诊断结果与病理诊断相符, 总符合率为 96.23% (102/106), 与病理诊断具有较好的一致性, 通过 p53、p57 联合短串联重复序列基因分型诊断葡萄胎能够进一步提高临床诊断准确性。短串联重复序列遍布于人类整个基因组, 在非编码区含量丰富且高度遗传稳定, 其位点具有重复单元小、片段短, 易于扩增的优点, 可以多个位点同步扩增, 提高工作效率, 节约鉴别诊断时间<sup>[18]</sup>。然而, 短串联重复序列基因分型仅可以区分三倍体是父源性还是母源性, 不能区分双亲来源, 且在家族性葡萄胎检测中误诊、漏诊率较高<sup>[19]</sup>。因此, p53、p57 联合短串联重复序列基因分型用于葡萄胎诊断可以充分利用每种鉴别方法的优点, 尽可能地降低误诊、漏诊, 同时结合临床病理形态特点, 提高葡萄胎鉴别诊断的准确性。

综上所述, p53、p57 联合短串联重复序列基因分型用于葡萄胎诊断具有一定价值, 临床可通过完全性和部分性葡萄胎核型和病理特征进行区别, p53、p57 免疫组织化学法可以辅助区别。

#### 参 考 文 献 :

- [1] AREZZO F, VENERITO V, FORNARO M, et al. Complete hydatidiform mole mimicking sacroiliitis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(3): e122.
- [2] GERGELY L, GBELCOVÁ H, REPISKÁ V, et al. Importance of the genetics in the diagnostics of hydatidiform mole[J]. *Ceska Gynecol*, 2020, 85(4): 275-281.
- [3] LABAN M, EL-SWAIFY S T, REFAAT M A, et al. Prediction of neoplastic transformation of hydatidiform mole: current evidence[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(10): 3010-3012.
- [4] USUI H, SHOZU M. Spermatogonium-derived complete hydatidiform mole[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(10): 936-943.
- [5] MISSAOUI N, LANDOLSI H, MESTIRI S, et al. Immunohistochemical analysis of c-erbB-2, Bcl-2, p53, p21<sup>WAF1/Cip1</sup>, p63 and Ki-67 expression in hydatidiform moles[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(3): 446-452.
- [6] 韦玉月, 梁伟璋, 陈秉钧, 等. 宫内妊娠合并葡萄胎十例临床分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(11): 834-839.
- [7] 刘晓丽, 钟青燕, 罗世强, 等. 特异性短串联重复序列位点检测在遗传病产前诊断中的应用[J]. *广西医学*, 2020, 42(23): 3050-3053.
- [8] 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.
- [9] 廖林虹, 曾繁晟, 雷心莉. 短串联重复序列分型检测在葡萄胎诊断中的临床应用研究[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(14): 2152-2156.
- [10] ALPAY V, KAYMAK D, ERENEL H, et al. Complete hydatidiform mole and Co-existing live fetus after intracytoplasmic sperm injection: a case report and literature review[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2021, 40(5): 493-500.
- [11] YAMAMOTO E, KANAL K, SOEUNG S C, et al. The current situation of health services for hydatidiform mole in Cambodia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(10): 3652-3660.
- [12] BRAGA A, PADRÓN L, REZENDE-FILHO J, et al. Treatment of hydatidiform mole using manual vacuum aspiration: technical and tactical aspects[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(9): 1299-1300.
- [13] KHOEI A, ATABAKI PASDAR F, FAZEL A, et al. P53 expression in various types of hydropic placentas (through ploidy analysis as a complementary tool in diagnosis of samples) [J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(2): 205-210.
- [14] 方芳, 朱锦明. 不同类型子痫前期孕妇血清及胎盘组织中 GRP78、P53 蛋白表达意义[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(10): 1317-1320.
- [15] 焦澜舟, 尤淑艳, 王亚萍, 等. 早期葡萄胎的临床特点及诊断方法探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(11): 756-762.
- [16] XING D Y, ADAMS E, HUANG J L, et al. Refined diagnosis of hydatidiform moles with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: updated analysis of a prospective series of 2217 cases[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(5): 961-982.
- [17] ZAINAL N, KAMPAN N C, ROSE I M, et al. Complementary role of p57kip2 immunostaining in diagnosing hydatidiform mole subtypes[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2021, 42(3): 311-316.
- [18] 刘丽萍, 鲁南, 姜海风, 等. 基于 DNA 短串联重复序列分型分析技术精确诊断足月妊娠合并葡萄胎一例[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(9): 685-688.
- [19] TAIRA Y, SHIMOJI Y, NAKASONE T, et al. A high-risk gestational trophoblastic neoplasia derived from a complete hydatidiform mole with coexisting fetus identified by short tandem repeats analysis: a case report[J]. *Case Rep Womens Health*, 2021, 31: e00336.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 刘兰兰, 杨晶珍. p53、p57 联合短串联重复序列基因分型在葡萄胎诊断中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(21): 75-79.

Cite this article as: LIU L L, YANG J Z. Application of p53 and p57 combined with short tandem repeat genotyping in diagnosis of hydatidiform mole[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(21): 75-79.