

• 综 述 •

神经母细胞瘤起源与遗传学改变现状研究进展

樊冰倩, 王维维 综述, 沈立松[△] 审校
上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092

摘 要:神经母细胞瘤(NB)是起源于神经嵴细胞的恶性肿瘤,随着单细胞测序、高通量组学等技术的快速发展,研究者对 NB 的起源有了更深入的认识。该综述从神经嵴细胞正常生理发育过程与 NB 起源的关系入手,探讨了与 NB 相关的遗传学改变,包括 MYCN 原癌基因扩增、间变性淋巴瘤激酶突变及染色体改变。最后,文章展望了未来研究方向,强调发病机制与精准治疗相结合的必要性,为改善 NB 的诊疗提供新思路。

关键词:神经母细胞瘤; 遗传学; 神经嵴细胞
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.018 **中图法分类号:**R739.4
文章编号:1673-4130(2025)24-3048-06 **文献标志码:**A

Research progress on the origin and genetic alterations of neuroblastoma

FAN Bingqian, WANG Weiwei, SHEN Lisong[△]

Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Abstract: Neuroblastoma (NB) is a malignant neoplasm originating from neural crest cells. With the rapid advancement of single-cell sequencing and high-throughput omics technologies, researchers have gained a deeper understanding of its developmental origins. This review explores the relationship between the physiological development of neural crest cells and NB tumorigenesis, providing insights into the key genetic alterations implicated in the disease, including MYCN oncogene amplification, anaplastic lymphoma kinase mutations, and chromosomal alterations. Finally, we discuss future research directions, emphasizing the necessity of integrating pathogenic mechanisms with precision therapeutics, thereby offering novel perspectives for improving the diagnosis and treatment of NB.

Key words: neuroblastoma; genetics; neural crest cells

神经母细胞瘤(NB)起源于交感神经系统躯干神经嵴细胞(tNCCs),由于遗传学及表观遗传学等因素导致交感神经发育缺陷而引起相关临床表现,可以发生在迁移的神经嵴细胞(NCCs)及其衍生细胞到达的任何终末部位,尤其常见于肾上腺髓质或脊旁神经节^[1-2]。NB 是儿童最常见的颅外恶性实体瘤^[3-4]。根据国际 NB 分期系统疾病分期与其他预后因素(如确诊年龄、病理学特征、基因组特征如 MYCN 扩增、11q 状态和倍性等)相结合,将患者分为极低危、低危、中危或高危 4 个组别^[5]。国际上普遍认同以下两类患者属于高风险:一是年龄大于 18 个月、病情为 M 期的患者;二是所有携带 MYCN 扩增肿瘤的患者^[6]。对于存在转移或特殊转移患者,其风险分组受基因组影响:对年龄<12 个月的患者进行风险分组时,MYCN 状态为关键考虑因素,对于年龄 12~18 个月的患者,则需综合 MYCN 状态、组织学类型、倍体状态和是否存在节段性染色体畸变进行分组^[7]。由此可见,遗传学改变在 NB 的发生、进展中具有重要意义。目前,已有多种靶向重要遗传学改变位点的药物正在临床

试验中进行评估,如针对 MYC 癌基因的极光激酶 A 抑制剂(可破坏 N-myc 的稳定性)、溴结构域与外末端结构域抑制剂(可下调 Myc 或 N-myc 的表达),以及通过氟甲基精氨酸抑制鸟氨酸脱羧酶^[6,8]。由美国儿童肿瘤组开展的临床试验的结果提示,克唑替尼对携带 ALK 活性改变的 NB 患者具有一定疗效,针对间变性淋巴瘤激酶(ALK)改变的抑制剂目前已运用于临床^[9]。NB 现代治疗方案包括诱导化疗、手术切除、大剂量化疗联合自体干细胞救助、外放射治疗、抗-GD2 单克隆抗体免疫治疗或应用分化剂,NB 患者 3 年生存率现已超过 60%,高危 NB 患者的 5 年生存率已从低于 20%提高至超过 50%,但易复发、易出现并发症,严重影响生存质量^[6,10]。目前对 NCCs 的发生、发育、迁移与分化过程有进一步了解,既往研究显示,NCCs 分化为神经施万细胞前体(SCPs),后者经过一“叉状”过程特化为交感母细胞、嗜铬细胞,近期研究者发现一种过渡状态的细胞,在“叉状”转变中的细胞直接共表达 SCPs 程序的关键标记基因及嗜铬细胞和交感神经母细胞程序的标记基因,对于过渡状态细胞

[△] 通信作者, E-mail: lisongshen@hotmail.com。

的进一步探究对于从根本上理解 NB 至关重要^[11]。此外, NB 细胞的分化状态(在组织学上表现为分化等级)及其细胞状态(间充质型或肾上腺能型)均会影响预后和治疗反应。因此,对交感肾上腺系统发育的深入理解有望为 NB 的治疗提供新思路,从而提高患者生存率及生活质量^[4,6]。

1 NB 的起源与生理 NCCs 发育密切相关

1.1 决定 NCCs 分化方向的机制研究

(1) NCCs 经历两次命运选择。神经母细胞起源于 tNCCs。胚胎时期,经历“神经嵴指定”之后,神经嵴标志基因 *FoxD3*、*Snail/2* 和 *Sox8/9/10* 等表达,神经嵴形成^[12]。NCCs 在 WNT、Notch、成纤维细胞生长因子信号通路的诱导下,在背主动脉完成迁移及交感-肾上腺谱系的分离和移位,从 NCCs 到交感肾上腺细胞群主要经历了两次命运“选择”:NCCs 向感觉谱系、双能祖细胞阶段分化,双能祖细胞向间质与交感-肾上腺分化^[2,12-13]。(2) 细胞命运决策的 3 个阶段。当 NCCs 从神经管脱离时,即可检测到 NCCs 出现神经元与间质分化趋势,NCCs 在分层、迁移过程中开始表达命运特异性基因,不同的基因模块在细胞中经历依次早期共激活、逐渐偏向及命运决定 3 个阶段,即竞争性命运在祖细胞中共表达且随着细胞迁移、分化逐渐共同激活,经历第一次命运选择后选择性上调一模块并下调另一模块,晚期则在各自的分支中表现出互斥的激活,在单个细胞中没有共表达^[13]。在细胞命运决策过程中,也需要其他非关键主调控因子或机制[如骨形态发生蛋白(BMP)信号通路等]参与。(3) 影响细胞分化方向的机制。在 NCCs 迁移、分化为交感-肾上腺谱系细胞群过程中,BMP 信号与 *Sox10* 协同激活交感神经特化因子 *Phox2b*、*Ascl1* 表达,这些转录因子进一步激活下游靶基因,如 *Gata3*、*Insm1* 和 *Hand2*,这些基因参与调控细胞周期及交感神经元的分化,交感神经元的进一步多样化依赖于转录因子 *Hmx1*,该因子驱动细胞分化为去甲肾上腺素能交感神经元^[12,14]。此外,转录因子 *AP-2α*(*TFAP2A*)已被证实可以直接调控酪氨酸羟化酶(Th)和多巴胺 β-羟化酶(Dbh)的表达,Th 和 Dbh 是去甲肾上腺素合成的关键酶,其表达水平反映了 NB 细胞的分化状态,并在临床预后中具有一定的预测意义。因此,TFAP2A 不仅在交感神经元分化过程中发挥重要作用,还可能参与 NB 的发生和发展^[15]。

单细胞转录组学和谐系追踪结果表明,人胚胎受精后 6~14 周,肾上腺内交感母细胞直接来源于施万细胞前体(SCPs)、嗜铬细胞可来源于 SCPs 与交感母细胞,此种前体细胞的多样性及转变特性可能与 NB 的发生有关^[7]。免疫组织化学和荧光原位杂交提示,成熟的交感神经母细胞定位于肾上腺内外的神经节样结构的中央区域,近一半的 NB 发生在肾上腺及其邻近区域^[16-17]。由此可见,肾上腺区域的发育及细胞

命运决定过程对于 NB 的发生具有重要意义,这些结构可能作为 NB 起源细胞的储存库参与 NB 的发生,除了肾上腺以外,一些胚胎期肾脏衍生的信号也可能调节非 MYCN 扩增肿瘤的进展^[11]。除遗传学机制外,在 NCCs 的特化过程中,染色质重塑、DNA 和组蛋白修饰等表观遗传学机制也发挥了重要作用。此外,局部微环境(如间充质、皮质、内皮和肾脏细胞)可能通过调控表观遗传修饰影响细胞分化方向,但具体机制仍亟待明确^[11]。

1.2 各 NB 亚型与交感-肾上腺细胞群细胞的关系

NB 在迁移性 NCCs 分化为交感神经元的过程中产生,而 NB 的肾上腺能成分与健康的交感母细胞具有相似性,这表明一些未成熟的交感神经细胞或其直接前体可能是肿瘤的起源^[18-19]。

1.2.1 NB 细胞与 NCCs 发育各阶段具有可匹配性

NB 在组成上具有高度异质性,包括来源于肾上腺能和间充质谱系的恶性细胞^[20]。NB 的生物学特性与特定的细胞状态及交感肾上腺发育阶段相对应:胚胎腹部间充质细胞群与肿瘤样本中的间充质细胞相匹配,具有间充质特征的高风险 NB 接近于嗜铬细胞和神经母细胞谱系分支点,即新定义的连接前体细胞群体内,也包括嗜铬细胞与神经母细胞在内的更广泛细胞群体^[11,19]。SCPs 细胞群与肿瘤样本中的施旺成分相匹配,而大多数肾上腺能性肿瘤细胞与胚胎交感母细胞高度相似,部分肿瘤细胞与嗜铬细胞共对齐^[6,11]。

根据超增强子谱和 MYCN 扩增状态将 NB 进一步分为 4 种表观遗传亚型,分别为 MYCN 扩增高风险型、MYCN 非扩增高风险型、MYCN 非扩增低风险型和间充质型^[21]。不同亚型的 NB 与正常神经母细胞分化轨迹中的不同时间状态相匹配:MYCN 扩增的 NB 细胞与受孕后 7~8 周的正常神经母细胞最为相似;MYCN 非扩增的高风险肿瘤中,与晚期神经母细胞相似的细胞比例有所增加,而在低风险 NB 细胞中,这类细胞占大多数^[19]。由此可推测,低风险肿瘤可能起源于发育过程中较晚的时间点,高风险 NB 则可能起源于发育的早期阶段。NB 肿瘤细胞分化程度越低其恶性程度越高、预后越差^[22-23]。

1.2.2 NB 细胞与 NCCs 发育各阶段的转录相似性

交感肾上腺发育过程中的分化停滞导致 NB 发生,在交感神经母细胞中更为常见,因为 NB 转录组谱类似于增殖的交感神经母细胞或较成熟的交感神经母细胞^[11,19,22,24]。此外,肾上腺来源的 NB 具有嗜铬细胞样表型,肿瘤细胞的转录调控网络与发育中的嗜铬细胞相似,高风险的 NB 细胞在转录特征上与出生后的前体细胞相似^[20,23,25]。人类胚胎交感肾上腺发育中,细胞转变时间长,故每种细胞类型获得基因改变或发生促 NB 形成的表观遗传信号通路的风险有所增加,尤其是双能前体细胞和施万细胞前体

(SCPs)、过渡的 SCPs 衍生细胞、未成熟的神经母细胞,以及低分化程度或增殖状态增强的嗜铬细胞^[2]。

2 NB 发生的遗传学机制

与其他实体瘤相比,NB 的体细胞突变较少(每百万碱基 0.6 处突变),而节段性染色体区域拷贝数改变或整条染色体的拷贝数改变较为常见^[6]。NB 发病的遗传机制包括单序列核苷酸突变、基因过表达/扩增及结构性染色体改变^[25]。而各种形式的异常均可能相互作用并导致疾病易感性,并且与肿瘤的生物学行为及相关临床表现等密切相关^[25-26]。以下着重讨论与 NB 发生关系较密切的基因学改变。

2.1 MYCN 原癌基因扩增(MNA) 在 NB 相关的多种遗传改变中,MNA 已被确立为不良预后的关键遗传事件,约 20% NB 患者会发生 MNA^[27]。多项研究认为,MYCN 在 NB 的发生、发展中起关键作用^[28-29]。

MYCN 基因位于 2p24 染色体,其编码的磷酸蛋白属于 MYC 家族转录因子,MYCN 的扩增可能发生在早期 NCCs 迁移或交感神经谱系的命运决定过程中,可在 NB 中诱导未分化状态^[30]。目前已有研究表明,MYCN 过表达可诱导 NCCs 在人体化小鼠模型中转化为 NB 细胞^[31-33]。

作为转录因子,它能够与特定启动子序列(如 SMARCE1 启动子)结合,从而促进细胞增殖,可上调某些纤溶酶原激活因子及基质金属蛋白酶,导致细胞外基质的蛋白水解降解,进而加速 NB 的进展^[29,34-35]。另外,MYCN 和微小 RNA 之间的相互调控失调可能影响 NCCs 增殖与分化之间的平衡,从而潜在地导致肿瘤发生^[27]。MYCN 还可通过表观遗传调控在肿瘤发生中发挥关键作用,可能通过 DNA 甲基化直接调控潜在的肿瘤抑制基因,影响组蛋白乙酰化激活转录,驱动非蛋白编码基因失调、稳定核心调控环路、从而激活 MYCN 转录调控网络,显著促进了 NB 的发生和进展^[27,36-37]。近期研究表明,在 tNCCs 中持续过表达 MYCN 癌基因会驱动甲基转移酶样蛋白 3 招募至特定基因(包括后部 HOX 基因),从而维持 tNCCs 未分化状态^[1]。此外 MYC 蛋白还影响肿瘤微环境^[38-39]。另外,MYCN 增强的迁移能力、克隆形成能力及对阿霉素的耐药性可传递给邻近的非 MYCN 扩增细胞,从而促进疾病进展^[25]。

2.2 ALK 突变 ALK 是一种受体酪氨酸激酶,在发育中的神经系统中发挥作用,研究发现在散发性 NB 中,体细胞 ALK 突变的发生率在 6%~12%^[40-42]。ALK 的突变活化参与 NB 细胞的存活信号通路,可通过 RAS-丝裂原活化蛋白激酶通路和磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路介导促细胞增殖信号^[29]。磷酸蛋白组学分析显示,ALK 还可通过 c-Jun 氨基末端激酶信号通路促进 NB 生长^[43]。少量研究认为 ALK 突变或融合的过表达可通过上调丝裂原活化蛋

白激酶通路的靶基因 ETs 变异转录因子 5,促进 NB 细胞的迁移和侵袭^[44]。ALK 常见突变发生在其激酶结构域的 3 个特定位置:R1275(43%)、F1174(30%)和 F1245(12%),而确诊时大约 10%的 NB 病例已存在 F1174 和 R1275 位点的 ALK 突变,ALK (R1275Q)可下调 NB 肿瘤中细胞外基质和基底膜相关基因的表达,从而促进 NB 的转移^[8,40]。

2.3 相关染色体畸变 高危 NB 具有 1p 染色体臂缺失、17q 部分扩增及 11q 染色体臂部分缺失等遗传特征^[45]。研究表明,17q 增益是 NB 中最常见的基因组改变,并且常伴随其他遗传改变(特别是节段性染色体异常及 MYCN 扩增),最常见的 17q 增益区域为 17q21.32 至 17q25.3^[46]。17q 增益可能参与了 NB 代谢重编程,17q 增益与不良预后和高复发率相关,但由于 17q 增益常与 MCN、1p 缺失等其他因素有关,故目前无法明确其致病独立性^[46-47]。1p 染色体杂合性缺失与 NB 的不良预后相关,约 30%NB 患儿携带 1p 杂合性缺失,1p36 同源缺失涉及 Arid1a 和 Chd5 抑癌基因,导致细胞锚定非依赖性生长增加并影响细胞分化,近期有研究表明,Arid1a 表达与肿瘤发生时间相关性最强^[45,48-50]。Arid1a 缺失不仅影响肿瘤的发生和侵袭能力,还会诱导间充质表型的肿瘤特征^[51]。DLG2 是 11q 缺失 NB 关键抑癌基因,在神经嵴谱系的分化中发挥重要作用,位于 11 号染色体长臂上的 ATM 基因参与 DNA 修复机制,11q 缺失导致 ATM 基因丧失可能导致 NB 的发生或进展^[8,52]。

2.4 引起 NB 基因学改变的相互作用 有研究报道在散发性 NB 病例中,恶性转化可能源于常见 DNA 变异之间的相互作用^[26]。

当 MNA 细胞和非扩增细胞在同一肿瘤组织中共存时(即异质性 MYCN 扩增),尤其是当伴随 11q 缺失等不良染色体异常时,其对肿瘤行为的影响尤为显著^[25]。此外,在 NB 发展过程中,ALK 可能通过抑制 HMG-box 转录因子 1 的表达正向调控 MYCN 活性,可增强 MYCN 的作用^[38,40,53]。但 ALK 突变不足以启动 NB 的形成,故 MYCN 活性的增加可能增强神经母细胞的增殖和生存,ALK 的激活可能增强 MYCN 的致癌能力,从而促进 NB 形成^[40]。另外,配对同源异型盒蛋白 2B 基因可能通过调控 ALK 基因在致病中发挥作用,目前已被作为外周 NB 的标记^[8,45]。

17q 的增益与 MNA 呈正相关,但无法确定其独立性,因为 17q 增益也与 1p 缺失等相关,而目前尚未发现 ALK 突变与 17q 增益之间存在关联^[50,54-56]。目前,高危 NB 主要分为 MYCN 扩增型(20%~25%)、11q 缺失型(35%~45%,更常见)这两类均代表当前治疗较具挑战性的病例,一般而言,11q 缺失和 MYCN 扩增不会同时出现在同一肿瘤中,但极少数病例既有 11q 缺失,又伴随 MYCN 扩增,这些患者被认为

属于极高危 NB 群体^[45]。

3 问题与展望

现就 NB 起源于 tNCCs, 对于 NCCs 的发育轨迹已有一定研究^[2]。科学家们发现了过渡态细胞, 而影响 NCCs 具体分化方向的影响因素尚未可知, 当前对 NCCs 发育轨迹的研究主要基于小鼠模型, 与 NCCs 在人类中的发育有所不同, 相关发现能否适用于人类仍存在不确定性。另外, MCN、ALK 突变及 17q 增益、1p 染色体臂缺失、11q 染色体臂部分缺失为常见 NB 的基因学改变, 对于 NB 的诊断及预后预测具有重要价值, 目前对于 MCN、ALK 突变发生于 NCCs 发育的哪些阶段, 及对哪些细胞的影响、17q 是否可独立引起 NB 发生, 以及 11q 染色体臂部分缺失引起 NB 的具体机制等问题仍有待进一步解决。NB 在临床症状、细胞和遗传层面具有高度异质性, 从而导致多种治疗耐药机制。也有最新研究发现, 部分罕见的非编码遗传物质生殖系结构变异(不位于蛋白编码基因内)可能通过影响染色质结构参与 NB 的发病^[57]。在 NB 研究中, 最关键且当前最具挑战性的问题之一就是高风险患者的治疗^[58]。有研究表示, 基因学改变之间可相互作用影响疾病的进展^[26]。因此, 可从这一作用点入手考虑联合治疗, 另外将 NB 与交感肾上腺系统的发育生物学联系起来, 可能会提供新的分子靶点, 用于诊断和治疗干预。

参考文献

[1] THOMBARE K, VAID R, PUCCI P, et al. METTL3/ MYCN cooperation drives neural crest differentiation and provides therapeutic vulnerability in neuroblastoma[J]. EMBO J, 2024, 43(24):6310-6335.

[2] PONZONI M, BACHETTI T, CORRIAS M V, et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma; an overview[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 92.

[3] GAUTIER M, THIRANT C, DELATTRE O, et al. Plasticity in neuroblastoma cell identity defines a noradrenergic-to-mesenchymal transition (NMT)[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12):2904.

[4] DAVIDOFF A M. Neonatal Neuroblastoma[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(1):101-115.

[5] MATTHAY K K, MARIS J M, SCHLEIERMACHER G, et al. Neuroblastoma[J]. Nature Rev Dis Primers, 2016, 2(1):16078.

[6] QIU B, MATTHAY K K. Advancing therapy for neuroblastoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(8):515-533.

[7] IRWIN M S, NARANJO A, ZHANG F F, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(29):3229-3241.

[8] 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.

[9] FOSTER J H, VOSS S D, HALL D C, et al. Activity of crizotinib in patients with alk-aberrant relapsed/refractory neuroblastoma; a children's oncology group study (ADVL0912) [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(13):3543-3548.

[10] CHUNG C, BOTERBERG T, LUCAS J, et al. Neuroblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(2):e28473.

[11] KAMENEVA P, ARTEMOV A V, KASTRITI M E, et al. Single-cell transcriptomics of human embryos identifies multiple sympathoblast lineages with potential implications for neuroblastoma origin[J]. Nat Genet, 2021, 53(5):694-706.

[12] SIMÕES-COSTA M, BRONNER M E. Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe[J]. Development, 2015, 142(2):242-257.

[13] SOLDATOV R, KAUCKA M, KASTRITI M E, et al. Spatiotemporal structure of cell fate decisions in murine neural crest[J]. Science, 2019, 364(6444):eaas9536.

[14] ERNSBERGER U, DELLER T, ROHRER H. The diversity of neuronal phenotypes in rodent and human autonomic ganglia[J]. Cell Tissue Res, 2020, 382(2):201-231.

[15] HOVLAND A S, ROTHSTEIN M, SIMOES-COSTA M. Network architecture and regulatory logic in neural crest development[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2020, 12(2):e1468.

[16] STEVENS C M, MALONE K, DUFRENE K, et al. Adrenal ganglioneuroblastoma of adult onset; a literature review[J]. Cureus, 2023, 15(1):e33288.

[17] TELECAN T, ANDRAS I, BUNGARDEAN M R, et al. Adrenal gland primary neuroblastoma in an adult patient: a case report and literature review[J]. Medicina (Kau-nas), 2022, 59(1):33.

[18] RATNER N, BRODEUR G M, DALE R C, et al. The "neuro" of neuroblastoma; neuroblastoma as a neurodevelopmental disorder[J]. Ann Neurol, 2016, 80(1):13-23.

[19] JANSKY S, SHARMA A K, KÖRBER V, et al. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the developmental origins of neuroblastoma [J]. Nat Genet, 2021, 53(5):683-693.

[20] LIU Z, THIELE C J. Unraveling the enigmatic origin of neuroblastoma[J]. Cancer Cell, 2020, 38(5):618-620.

[21] GARTLGRUBER M, SHARMA A K, QUINTERO A, et al. Super enhancers define regulatory subtypes and cell identity in neuroblastoma[J]. Nat Cancer, 2021, 2(1):114-128.

[22] KILDISIUTE G, KHOLOS Y W M, YOUNG M D, et al. Tumor to normal single-cell mRNA comparisons reveal a pan-neuroblastoma cancer cell[J]. Sci Adv, 2021, 7(6): eabd3311.

[23] DONG R, YANG R, ZHAN Y, et al. Single-cell characterization of malignant phenotypes and developmental trajectories of adrenal neuroblastoma[J]. Cancer Cell,

- 2020,38(5):716-733.
- [24] HANEMAAIJER E S, MARGARITIS T, SANDERS K, et al. Single-cell atlas of developing murine adrenal gland reveals relation of Schwann cell precursor signature to neuroblastoma phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021,118(5):e2022350118.
- [25] GOMEZ R L, IBRAGIMOVA S, RAMACHANDRAN R, et al. Tumoral heterogeneity in neuroblastoma[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022,1877(6):188805.
- [26] MARIS J M. Recent advances in neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(23):2202-2211.
- [27] EPP S, CHUAH S M, HALASZ M. Epigenetic dysregulation in MYCN-amplified neuroblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(23):17085.
- [28] PERRI P, PONZONI M, CORRIAS M V, et al. A focus on regulatory networks linking micrnas, transcription factors and target genes in neuroblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(21):5528.
- [29] AHMAD M H, GHOSH B, RIZVI M A, et al. Neural crest cells development and neuroblastoma progression: role of Wnt signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2023,238(2):306-328.
- [30] WEISS W A, ALDAPE K, MOHAPATRA G, et al. Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice[J]. *EMBO J*, 1997,16(11):2985-2995.
- [31] COHEN M A, ZHANG S, SENGUPTA S, et al. Formation of human neuroblastoma in mouse-human neural crest chimeras[J]. *Cell Stem Cell*, 2020,26(4):579-592.
- [32] SALDANA-GUERRERO I M, MONTANO-GUTIERREZ L F, BOSWELL K, et al. A human neural crest model reveals the developmental impact of neuroblastoma-associated chromosomal aberrations[J]. *Nat Commun*, 2024,15(1):3745.
- [33] WENG Z, LIN J, HE J, et al. Human embryonic stem cell-derived neural crest model unveils CD55 as a cancer stem cell regulator for therapeutic targeting in MYCN-amplified neuroblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2022,24(6):872-885.
- [34] HU X, LIU R, HOU J, et al. SMARCE1 promotes neuroblastoma tumorigenesis through assisting MYCN-mediated transcriptional activation[J]. *Oncogene*, 2022,41(37):4295-306.
- [35] HECHT M, SCHULTE J H, EGGERT A, et al. The neurotrophin receptor TrkB cooperates with c-Met in enhancing neuroblastoma invasiveness[J]. *Carcinogenesis*, 2005,26(12):2105-2115.
- [36] DOMINGO-FERNANDEZ R, WATTERS K, PISKAR-EVA O, et al. The role of genetic and epigenetic alterations in neuroblastoma disease pathogenesis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2013,29(2):101-119.
- [37] BRAOUDAKI M, HATZAGAPIOU K, ZARAVINOS A, et al. MYCN in neuroblastoma: "old wine into new wineskins"[J]. *Diseases*, 2021,9(4):78.
- [38] OTTE J, DYBERG C, PEPICH A, et al. MYCN function in neuroblastoma development[J]. *Front Oncol*, 2020,10(1):624079.
- [39] HUANG M, WEISS W A. Neuroblastoma and MYCN[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013,3(10):a014415.
- [40] WULF A M, MORENO M M, PAKA C, et al. Defining pathological activities of ALK in neuroblastoma, a neural crest-derived cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(21):11718.
- [41] BELLINI A, PÖTSCHGER U, BERNARD V, et al. Frequency and prognostic impact of ALK amplifications and mutations in the european neuroblastoma study group (SIOPEN) high-risk neuroblastoma trial (HR-NBL1)[J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(30):3377-3390.
- [42] O'DONOHUE T, GULATI N, MAUGUEN A, et al. Differential impact of ALK mutations in neuroblastoma[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021,19(5):492-500.
- [43] CHEN K, LV F, XU G, et al. Phosphoproteomics reveals ALK promote cell progress via RAS/ JNK pathway in neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2016,7(46):75968-75980.
- [44] MUS L M, LAMBERTZ I, CLAEYS S, et al. The ETS transcription factor ETV5 is a target of activated ALK in neuroblastoma contributing to increased tumour aggressiveness[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):218.
- [45] GUAN J, HALLBERG B, PALMER R H. Chromosome imbalances in neuroblastoma-recent molecular insight into chromosome 1p-deletion, 2p-gain, and 11q-deletion identifies new friends and foes for the future[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(23):5897.
- [46] MLAKAR V, DUPANLOUP I, GONZALES F, et al. 17q gain in neuroblastoma: a review of clinical and biological implications[J]. *Cancers (Basel)*, 2024,16(2):338.
- [47] DUNGWA J V, HUNT L P, RAMANI P. HIF-1 α up-regulation is associated with adverse clinicopathological and biological factors in neuroblastomas[J]. *Histopathology*, 2012,61(3):417-427.
- [48] 普佳睿, 童强松. 神经母细胞瘤研究前沿及思考[J]. *中国肿瘤临床*, 2023,50(9):448-452.
- [49] 韩雷, 杨嘉兴, 龚宝成, 等. 神经母细胞瘤基因组结构性变异特征的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023,50(9):458-462.
- [50] GARCÍA-LÓPEZ J, WALLACE K, OTERO J H, et al. Large 1p36 deletions affecting Arid1a locus facilitate mycn-driven oncogenesis in neuroblastoma[J]. *Cell Rep*, 2020,30(2):454-464.
- [51] SHI H, TAO T, ABRAHAM B J, et al. ARID1A loss in neuroblastoma promotes the adrenergic-to-mesenchymal transition by regulating enhancer-mediated gene expression[J]. *Sci Adv*, 2020,6(29):eaaz3440.
- [52] SIAW J T, JAVANMARDI N, VAN DEN EYNDEN J, et al. 11q deletion or ALK activity curbs DLG2 expression to maintain an undifferentiated state in neuroblastoma[J]. *Cell Rep*, 2020,32(12):108171. (下转第 3072 页)

• 短篇论著 •

C 反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数对子痫前期患者不良妊娠结局的预测价值*

李娟,董淑晓,孔玉玲,石国素,姚莉芸,逯彩虹[△]

邢台市中心医院产科,河北邢台 054000

摘要:目的 分析 C 反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数(CTI)对子痫前期(PE)患者不良妊娠结局的预测价值。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 9 月在该院产检且分娩的 108 例 PE 患者作为研究对象,根据是否出现不良妊娠结局将其分为不良妊娠组($n=36$)与良好妊娠组($n=72$)。收集 108 例 PE 患者临床资料,计算出甘油三酯葡萄糖(TyG)指数、CTI。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CTI 对 PE 患者不良妊娠结局的预测价值。采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨 PE 患者不良妊娠结局的影响因素。结果 不良妊娠组 C 反应蛋白(CRP)水平、TyG 指数、CTI 均高于良好妊娠组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CTI 预测 PE 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)均高于 CRP、TyG 指数单独检测的 AUC($Z=8.512, P<0.001; Z=10.743, P<0.001$)。不良妊娠组入院收缩压、24 h 尿蛋白高于良好妊娠组,血小板计数低于良好妊娠组($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示,24 h 尿蛋白 ≥ 3.18 g、CRP ≥ 10.34 mg/L、TyG 指数 ≥ 8.43 、CTI ≥ 9.39 是 PE 患者不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$),血小板计数 $>144\times 10^9$ 是 PE 患者不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$)。结论 PE 不良妊娠结局患者 CTI 呈高表达,且 CTI 预测 PE 患者不良妊娠结局发生的临床价值较高。

关键词:C 反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数; 子痫前期; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.019

中图法分类号:R714.244

文章编号:1673-4130(2025)24-3053-06

文献标志码:A

子痫前期(PE)是妊娠期特有且常见的并发症之一,以妊娠 20 周后新发高血压伴蛋白尿或终末器官功能障碍为主要特征,严重时可进展为子痫,或溶血、肝酶升高及血小板减少综合征(HELLP 综合征),甚至导致孕产妇及围产儿死亡^[1-2]。PE 发病率在 2%~8%,是引发早产、胎儿生长受限、胎儿窘迫及胎盘早剥等不良妊娠结局的重要原因,给患者家庭和社会带来沉重负担^[3-4]。因此,寻找能够早期预测 PE 患者不良妊娠结局的生物学标志物,对优化临床决策、实施个体化干预及改善母婴预后具有重要意义。炎症反应在 PE 发病中起着重要作用,炎症因子通过介导血管内皮损伤、胎盘灌注不足及氧化应激失衡,可加剧 PE 病理进程^[5]。C 反应蛋白(CRP)是炎症反应的重要标志物,其水平升高可反映全身性炎症状态,并与 PE 患者胎盘功能障碍及不良结局风险呈正相关^[6]。甘油三酯葡萄糖(TyG)指数是空腹血糖(FPG)与甘油三酯(TG)的整合指数,能够有效评估胰岛素抵抗程度,已被证实与心血管疾病、妊娠期糖尿病等发生风险密切相关^[7-8]。基于炎症与代谢交互作用的病理特征,RUAN 等^[9]提出 C 反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数(CTI),该指标通过联合 CRP 与 TyG 指数,可同

步评估机体炎症状态及代谢紊乱程度。目前,PE 患者 CTI 与妊娠结局的关系较少报道。鉴于此,本研究拟探讨 CTI 对 PE 患者不良妊娠结局的预测效能,旨在为 PE 患者不良妊娠结局的预防、治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2024 年 9 月在本院产检且分娩的 108 例 PE 患者作为研究对象。其中年龄 22~35 岁,平均(28.27 ± 5.09)岁;发病孕周 25~36 周,平均发病孕周(31.53 ± 3.27)周;孕前体重指数(BMI)21~28 kg/m²,平均(22.95 ± 3.12)kg/m²。纳入标准:(1)符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[10]中 PE 的相关诊断标准;(2)孕期定期产检;(3)自然受孕且均为单胎妊娠;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)临床资料齐全。排除标准:(1)孕前合并有心脏、肝肾等器官严重疾病;(2)孕前已有高血压、慢性肾炎、糖尿病等既往史;(3)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、代谢性疾病或免疫系统疾病;(4)有妊娠期梅毒等传染性疾病;(5)合并严重急性或慢性感染性疾病;(6)有习惯性流产史、子宫手术史(除剖宫产);(7)合并子宫内位症、生殖器官畸形;(8)合并精神疾病或认知异常。所有研究者均签署知情同意书,本研究已通过

* 基金项目:2021 年度河北医学科学研究课题(20211520);邢台市重点研发计划自筹项目(2023ZC100)。

[△] 通信作者,E-mail:lwjgmz@126.com。