

抑癌基因 P53 专题文献计量研究

赵玉虹 张文玉

中国医科大学医学信息学系 沈阳 110001

摘要 P53 基因是与人类肿瘤关系最为密切的肿瘤抑制基因,有大量相关论文发表。为了探索这一专题的研究现状及趋势,作者根据文献计量方法,利用中国医科大学编制的统计分析软件,对世界权威医学数据库 MEDLINE 收录的该专题 1991—1996 年的全部相关论文进行主题词及副主题分析。结果表明,研究主要集中在 P53 生物活性及作用机理, P53 突变的流行病学研究及突变谱分析等方面。不同肿瘤各有研究侧重,且每年都有新热点。预计在一段时间内,有关 P53 如何发挥生理功能,抑制肿瘤生成,调节细胞生长及如何参与肿瘤发生过程等研究,将是无可争议的研究热点。

关键词 P53 基因; P53 抑癌基因; 文献计量; 趋势预测

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF PUBLICATIONS ON P53 GENE

Zhao Yuhong, Zhang Wenyu

The Faculty of Medical Informatics, China Medical University, Shenyang 110001

Abstract P53 is a tumor suppressor gene involved in many human cancers, on which a lot of papers have been published. Exploring the status and trend of the research would benefit project researchers. We searched out all the papers published during 1991 - 1995 from MEDLINE, the most authoritative medical database, and analyzed the subject headings and subheadings of the papers with the biostatistic program by China Medical University Library. We found that the current studies focused on the biological activities of p53 gene, the mechanisms of its tumor suppressing, the molecular epidemiology of p53 mutation, and its mutation spectra. We also found that the study progressed rapidly with new hot topics emerged every year. We conclude that future studies will concentrate on how p53 functions normally, how it controls cell growth and how it suppresses tumorigenesis.

Key words Genes, p53; Bibliometric Analysis; Trends Analysis

肿瘤抑制基因是当前肿瘤遗传学及分子生物学的研究热点。而其中以 P53 基因与肿瘤关系最为密切, 60% 以上的人类肿瘤细胞中存在 P53 基因的突变失活。野生型 P53 能抑制肿瘤发生, 是抗癌基因, 而其突变型则

反而促进肿瘤发生, 成为癌基因。因此, 对这一专题的研究有益于加深人类对肿瘤发生的分子生物学机制的理解, 从而为肿瘤的诊断、预后估计、临床治疗提供指导。自 1978 年首次发现 P53 到 89 年以来研究不断深化, 先后

有大量 P53 相关论文发表,且文献分布错综复杂。为了向我国刚刚起步的这一重要研究领域的专业人员选择科研课题及利用专题情报提供服务,本文即以这些文献为线索,通过 MEDLINE 主题词及副主题词分析,以探索 P53 研究概况,热点及发展趋势。

材料和方法

利用 Ovid 公司出版的医学文献联机检索系统(MEDLINE)光盘(1991—1995),以“genes,p53”、“p53. ti. AND (gene. ti. OR genes. ti.)”为策略,检出 5 年中该数据库收录的全部 P53 相关论文 3022 条。

利用中国医科大学编制的医学文献统计

分析软件,将论文标引的主题词按累计出版频次降序排列,取累计达总频次 70% 的主题词作为核心,得 80 个主题词。而其中 77 个主题词可按树状结构表归入肿瘤、遗传及化学物质类。将肿瘤类与遗传类高频主题词列于表 1、表 2。

Genes,p53 主题词下有遗传、生理、药物作用,放射效应及免疫五个副主题词,统计各副主题文献量,将文献所涉及的高频肿瘤主题词及构成病因的主题词列于表 3。

结 果

以上各统计结果分别见表 1—表 3。

表 1 P53 论文标引的肿瘤类主题词

主题词	91	92	93	94	95	合计
Neoplasms	17	30	43	63	30	183
1 Breast neoplasms	17	32	67	74	38	228
2 Carcinoma	6	19	24	29	19	97
carcinoma,squamous cell	8	31	41	66	58	204
adenocarcinoma	5	14	29	61	42	15
3 Lung neoplasm	5	36	30	61	39	171
4 Digestive system neoplasm. (non sub)						
Liver neoplasms	11	16	43	28	26	124
Gastrointestinal neoplasm	0	3	4	2	3	12
colonic neoplasm	2	8	11	15	9	45
colorectal neoplasm	10	16	26	30	30	112
Stomach neoplasm	3	10	14	28	26	81
Esophageal neoplasm	4	9	11	34	11	69
Pancreatic neoplasm	1	1	9	17	8	36
5 Urogenital neoplasms						
bladder neoplasm	4	3	21	38	32	98
kidney neoplasm	1	3	11	12	8	35
ovarian neoplasm	4	12	13	29	14	72
uterine neoplasm	2	2	3	10	1	18
cervix neoplasm	3	12	16	18	13	62
endometrial neoplasm	0	3	4	8	4	19
vulvar neoplasm	0	1	4	3	0	8
prostatic neoplasm	1	7	14	21	16	59
testicular neoplasm	0	1	5	6	2	14
6 Skin neoplasms	6	10	25	33	23	97
7 Brain neoplasms	5	11	14	34	15	79
cerebellar neoplasm	1	2	2	2	0	7
8 Head & Neck neoplasm	1	8	14	18	23	64
thyroid neoplasm	2	3	7	11	6	29

	主题词	91	92	93	94	95	合计
	mouth neoplasm	0	5	12	12	6	35
	laryngeal neoplasm	0	2	1	4	13	20
9	Precancerous disease	3	7	9	27	15	61
10	Neoplastic syndrome ,hereditary	0	2	3	5	0	10
	Li - Fraumeni syndrome	4	8	9	14	9	44
11	Leukemia	1	4	7	9	1	22
	Leukemia ,myeloid	1	3	4	5	3	16
	leukemia ,myeloid ,chronic	3	10	8	15	5	41
	leukemia ,myeloid ,philadelphia - positive	1	1	3	5	2	12
	leukemia ,lymphocytic						
	leukemia ,lymphocytic ,acute	2	1	4	3	3	13
	leukemia ,T - cell	3	2	0	2	2	9
	leukemia ,T - cell ,acute	1	3	3	3	2	12
	leukemia ,B - cell	1	1	0	1	0	3
	leukemia ,B - cell ,chronic	0	2	1	4	1	8
12	Adenoma	2	7	12	15	13	49
13	Glioma	3	4	7	14	8	36
	astrocytoma	2	6	7	16	4	35
	glioblastoma	0	5	4	15	4	28
14	Melanoma	2	3	9	12	8	34
15	Neoplasms ,radiation induced	2	4	3	11	9	29

表 2 P53 论文标引的遗传类主题词

	主题词	91	92	93	94	95	合计
1.	Immunogenetics						
	mutation	61	103	130	167	87	548
	Point mutation	0	5	60	79	51	195
	Gene deletion	1	4	8	28	12	52
	DNA damage	1	4	13	18	14	50
	Germ - line mutation	0	0	0	14	6	20
	Recombination ,Genetic						
	Cell transformation ,viral	2	6	10	11	4	33
2.	Genes						
	Genes ,Suppressor ,Tumor	25	33	26	41	18	143
	Genes ,p53	92	267	392	522	321	1594
	Genes ,Retinoblastoma	10	15	18	18	8	69
	Alleles	5	4	8	17	7	41
	Oncogenes	5	13	16	28	13	75
	proto - oncogene	1	4	9	17	6	37
	Genes ,Ras	5	20	32	44	31	132
	Genes ,myo	2	14	10	16	6	48
3.	Cell physiology						
	cell cycle	4	7	13	17	19	60
	cell division	4	4	10	13	10	41
	G1 - phase	1	0	2	10	11	24
	cell death						
	apoptosis	0	1	17	54	59	131
	cell transformation ,neoplastic	16	10	26	23	23	103
	chromosome aberrations	0	5	10	11	5	31

主题词	91	92	93	94	95	合计
chromosome deletion	6	14	14	17	13	64
4. Genetics ,Biochemical						
gene expression	1	13	20	25	18	77
gene expression regulation	1	4	8	18	15	46
gene expression regul. neoplastic	8	14	23	40	31	116
gene amplification	1	3	10	13	4	31
transactivation	1	4	11	16	15	47
transcription ,genetic	2	8	11	14	8	43
DNA repair	0	1	3	11	7	22
exons	5	6	13	7	4	35
promotor regeins	5	4	12	11	11	43

表3 P53 论文标引的副主题词及相关高频主题词

副主题词	91	92	93	94	95	合计	肿瘤类主题词	病因类主题词
GE	53	43	182	224	120	722	乳癌,肺癌,鳞细胞癌,肝癌	
PH	2	15	26	50	23	166	鳞细胞癌,肝癌,急性骨髓性白血病	
DE	2	5	10	16	15	48	肝细胞癌,肝癌,实验肝肿瘤,支气管肿瘤,支气管腺癌	黄曲霉毒素,吸烟,职业接触
RE	2	3	7	13	12	39	放射所致癌,皮肤癌,肺癌	镭射线,采矿,日光
IM	0	1	2	2	5	10	星形细胞癌,幕上肿瘤,成胶质细胞瘤	肿瘤抗体,白介素,放线菌胺

讨论

主题词是对文献的主要研究内容最准确、最简捷的揭示,而副主题词则是对研究主题某一具体方面的界定,从结果看,大量的肿瘤发生与 P53 基因相关,且研究主要集中在 P53 的生物活性及作用机理,分子流行病学研究及突变谱分析等方面。从表 1 看报道较多的有乳癌、鳞细胞癌等 15 类肿瘤。且研究在乳癌、结直肠肿瘤等开展较早,论文数量呈逐年上升趋势,仅肝肿瘤、肝细胞癌文献数在 94 年出现回落。一些肿瘤,如胆管浸润癌等,研究虽然起步较晚,但文献增长较快,应引起重视。

由表 2、表 3 可见, P53 基因的遗传学、生理学研究集中于基因突变、细胞周期的改变、基因表达和调控及与原癌基因的关系等方面。最早研究的突变方式为 DNA 损害,相继有点突变、基因缺失,生殖细胞突变等。细

胞周期改变的研究则集中于细胞分裂、细胞死亡(包括细胞凋亡)及肿瘤细胞转化、染色体畸变及缺失。表中生化遗传方面的下位主题词如基因表达、基因表达调控、遗传转录 DNA 修复等则揭示了 P53 与肿瘤发生中一系列生化改变相关并发挥重要作用。

不同肿瘤研究各有研究侧重,如药物作用,有关肝肿瘤及支气管腺癌报道较多,且黄曲霉毒素、吸烟是其可能诱因;有关放射作用则以放射所致肿瘤、皮肤肿瘤等为主,镭射、采矿及日射为诱因;免疫研究在星形细胞瘤、幕上肿瘤等神经系肿瘤较深入。

从时间看,91 年研究强调了肿瘤发生中外源性物质对 DNA 损伤及对 P53 功能的影响,将肿瘤与外源性致癌致突变因子及 P53 生理功能三者作为系统进行研究,使对肿瘤发生机制的认识不断深化。目前已有定论的诱因肿瘤关系模式有紫外线与皮肤肿瘤、黄

缺铁饲料对 DEN 诱发的大鼠肝癌前病变的抑制作用研究

汤 晴¹ 傅田阿由美² 小西阳一² 朱天义¹

¹辽宁省基础医学研究所病理室 沈阳 110005 ²奈良县立医科大学癌中心 肿瘤病理教室 日本 634

摘要 本实验采用肝癌发生的动物模型,进行了缺铁饲料对 DEN 诱发的大鼠肝癌前病变即呈 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)阳性灶的定量分析及 DNA 氧化损伤即 DNA 中 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)产生量的测定。结果表明:缺铁组呈 GGT 阳性的病灶数显著减少,但灶的大小无改变;DNA 中 8-OHdG 产生显著降低,提示出:铁缺乏对癌前病变的增生有抑制作用,其机理可能与 DNA 的氧化损伤的减少有关。

关键词 缺铁;GGT 阳性病灶;8-OHdG;抑制;动物实验

霉菌毒素与肝脏肿瘤、镭射线与肺癌等。

92 年, P53 对细胞生长周期的调控成为新的热门话题。随着对 P53 基因缺失、突变点以及畸变 DNA 研究的深入, Kastan, Kuerbitz 等人分别提出并证实了在多种肿瘤中 P53 基因与其它基因(如 mdm-2, GADD45 及 At 基因)共同调控细胞周期,是细胞周期调控点的决定物质,细胞周期素在该年成为正式规范主题词。

细胞凋亡在 93 及 94 年成为高产主题词。先是 Clarke 证明 P53 在 DNA 损伤因子所致的胸腺细胞凋亡中发挥重要作用;Lowe、Harpper 等人的研究又陆续发现细胞凋亡过程中 P53 的其它协同作用物质如 Cipl 基因产生的 P21 蛋白等;Cho 等人将 P53 失活原因概括为基因突变、P53 蛋白与病毒癌蛋白的结合, P53 蛋白与特殊扩增的细胞基因产物结合等方面。

综合主题词及副主题词分析,在当前及今后一段时间内, P53 基础研究将集中在如下方面。

1. P53 生物活性及作用机制的研究。P53 对多种基因转录的调节,对细胞生长周期的调控,对 DNA 修复与合成的作用,对细

胞分化、对基因组塑型及在细胞凋亡中的作用等方面。

2. P53 分子流行病学的研究及突变谱的分析。通过对不同外源因子导致的 P53 基因突变的突变谱的分析,探讨肿瘤的病因及发病机制,如镭射气与肺癌、烟草与肺癌、烟酒与食道癌、人类乳头状瘤病毒与宫颈癌及其它病因—器官肿瘤关系的研究将是研究重点。

参考文献

1. 李滨,童坦君. P53 基因研究进展. 国外医学—分子生物学分册, 1995;17(3):106.
2. 赵玉虹,熊第志,张文玉. 铅中毒文献计量分析. 中华劳动卫生与职业病杂志, 1993;11(1):50.
3. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, et al. Mutational hotspot in the p53 gene in humanhepatocellular carcinomas. *Nature*, 1991;350(6317):427.
4. Kastan MB, Zhan Q, Eldeiry WS, et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathwayutilizing p53 and GADD45 is defective in ataxiatelangiectasia. *Cell*, 1992;71(4):587.
5. Eldeiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. The WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest & apoptosis. *Cancer Res*, 1993;54(5):1169.
6. Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, et al. Crystal structure of a p53 tumor suppressor - DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science*, 1994;265(5170):346.