

# p53基因生物学特性及其在胃肠道肿瘤中的研究进展

熊超亮, 黄缘

## ■背景资料

目前对p53基因的研究以相当深入, 他是我们人类最普遍最重要的抑癌基因之一. 但从相关文献来看, p53在胃肠道肿瘤中的研究尚少, 且目前仍存在很多问题需要探讨, 有些观点还需统一.

熊超亮, 黄缘, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 此课题由黄缘设计; 文献收集与论文写作由熊超亮完成, 并由黄缘审校.

通讯作者: 黄缘, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室.

huang9815@yahoo.com

电话: 0791-6292163

收稿日期: 2008-10-06 修回日期: 2008-10-19

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-11-18

## Advances in biological characteristics of p53 gene and its role in gastrointestinal tumors

Chao-Liang Xiong, Yuan Huang

Chao-Liang Xiong, Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanchang University; Jiangxi Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huang9815@yahoo.com

Received: 2008-10-06 Revised: 2008-10-19

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-11-18

## Abstract

With the progression of current genetic research, tumor-specific gene detection has become an important method to identify tumor patients; meanwhile, gene therapy or gene-targeted therapy, which is becoming a novel approach of tumor treatment, has brought a new hope for the final cure of malignant tumors. In this article, we review the characteristics of tumor-associated gene p53 and its role in gastrointestinal tumors.

Key Words: p53 gene; Gene mutation; Gastrointestinal tumor

Xiong CL, Huang Y. Advances in biological characteristics of p53 gene and its role in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3648-3653

## 摘要

目前随着基因水平研究的进展, 肿瘤基因特异性检测成为了早期发现肿瘤的一个新的重要

手段, 基因治疗及基因靶向治疗已成为肿瘤治疗的一条新途径, 并给肿瘤治疗的最终解决带来了新的希望. 本文就肿瘤比较相关的基因p53生物学特性及其在胃肠道肿瘤中的相关研究作一综述.

关键词: p53基因; 基因突变; 胃肠道肿瘤

熊超亮, 黄缘. p53基因生物学特性及其在胃肠道肿瘤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(32): 3648-3653

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3648.asp>

## 0 引言

肿瘤的发生是一个复杂的生物学过程, 有许多癌基因和抑癌基因参与了这个过程. p53基因是存在于人体内最重要最普遍的抑癌基因之一, 他所编码的P53蛋白(野生型)作为细胞生长的监控器, 监控着体内基因组的稳定性, 若体内DNA发生损伤, 他能识别损伤的DNA, 让细胞停留于G<sub>1</sub>期, 通过足够的修理或凋亡, 从而消除可能致癌的异常细胞. 但是, 当p53基因突变以后, 就失去了对细胞的监视作用, 便在细胞恶变中起着癌基因的作用.

## 1 p53基因的特征

1.1 p53基因的结构 人类p53基因定位于染色体17号染色体短臂(17q1311), 约20 kb长, 由11个外显子和10个内含子组成, 其中第1个外显子不编码, 其上游400 bp处有启动子p1, 下游1 kb处有启动子p2, 二者为转录起始点. p53基因分为野生型(wt-p53)和突变型(mt-p53). wt-p53其功能的改变或缺失与大量不同种类的人类肿瘤细胞有密切关系, 同时还被认为是细胞应激的关键性调控分子之一, 能整合各种不同的细胞危急事件的信号, 通过转录或非转录途径对这些信号做出包括细胞生长抑制或凋亡在内的不同反应, 监视细胞基因组的完整性; 突变型p53半衰期长, 稳定性强, 在肿瘤组织中可检测其表达.

1.2 p53编码的蛋白质 p53编码的蛋白质又称为P53蛋白是由393个氨基酸组成的、与细胞分

## ■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科

裂周期相关的蛋白质, 分子质量53 kDa. 同时也是一种半衰期较短的核内磷酸化蛋白, 含有3个主要功能区: (1)N端酸性转录激活区, 含转录激活域(1-70)和含5个PXXP重复序列的富脯氨酸(60-97). *p53*作为转录因子的转录激活功能依赖于转录激活域. PXXP重复序列区为SH3结合域, 参与信号传导, *p53*的某些非转录激活依赖性功能与此有关. PXXP重复序列的缺失还可使*wt-p53*的转录激活功能减弱, 从而使其诱导细胞生长抑制和凋亡的功能下降. (2)序列特异性结合区(中央保守区), 即是*p53*与DNA相结合的区域, *p53*与DNA序列特异性地结合是*p53*行使抑癌功能的中心环节. P53蛋白有5个进化高度保守区, 其中4个(III-V)位于中央保守区内, 并且是肿瘤细胞最常发生突变的区域, 含有6个突变热点, 占已知*p53*错义突变的40%. (3)C端既是独立的功能区域, 是一段能控制*p53*与特异序列DNA结合的调控区域. P53蛋白的C端存在一个四聚化功能域, 由 $\beta$ 片层和 $\alpha$ 螺旋共同形成二聚体, 完整的四聚体即是该二聚体的二聚体, 四聚体是*p53*与DNA结合效率最高的形式, 许多*p53*下游基因的表达依赖于野生型*p53*的四聚化. C端被磷酸化、与抗体或短片段的单链DNA结合以及缺失等, 可以使*p53*DNA结合区域与DNA的结合大为增强. 由于C端的共价和非共价修饰均可激活*p53*特异结合DNA, 因此, 未经修饰的C端被认为是中央DNA结合域的负调控因子.

## 2 *p53*生物学特性

*p53*抑癌作用的产生依赖于其健全的生物学功能的表达, 主要从以下方面得以实现: (1)参与细胞周期调节、促成损伤修复*wt-p53*可以通过其下游靶基因表达产物与各种Cyclin(细胞周期素)和CDK(细胞周期素依赖性激酶)相互作用, 来阻滞肿瘤细胞已失去控制的细胞周期. 有研究表明*p53*基因可以上调hCDC4b的表达来负性调节Cyclin E, 将细胞周期进程阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期<sup>[1]</sup>; 上调细胞周期素抑制子*p21*的表达, 并间接下调Cyclin D1的表达, 协同作用, 将细胞周期阻滞在G<sub>1</sub>/S期<sup>[2-3]</sup>; 上调GADD45的表达, 下调Cyclin B1和MAD1的表达, 协同作用, 将细胞周期阻滞在G<sub>2</sub>/M期<sup>[4-5]</sup>. 而*mt-p53*则丧失了这种生物学功能. (2)诱导肿瘤细胞发生凋亡 凋亡被认为是某些类型的细胞对DNA损伤做出的应激反应, 并且该过程依赖于*wt-p53*的存在<sup>[6]</sup>. 将外源性*p53*基因导入某些肿瘤细胞中能够激活细胞凋亡过程

的事实, 更突出表明了*p53*在DNA受损诱导凋亡过程中的重要作用. *p53*引起肿瘤细胞发生凋亡的机制包括: 通过与*Bcl-2*基因结合, 抑制抗凋亡蛋白*Bcl-2*的表达从而诱导细胞发生凋亡. *p53*基因蛋白诱导产生ROS的线粒体酶的表达. *p53*诱导*p53*AIP1的表达, 甚至死亡受体Fas、PIDD和胞质蛋白Apaf-1的表达. 最新发现的*p53*诱导细胞凋亡机制: 通过对TIGAR(TP53诱导糖酵解和凋亡调节因子)的表达负性调节, 使细胞中果糖-2, 6-磷酸盐(fructose-2, 6-bisphosphate)的水平上升, 以至糖酵解过多细胞内活性氧总体水平上升发生*p53*诱导的死亡<sup>[7]</sup>; 通过诱导自我吞噬调节基因DRAM的表达 编码产生一种诱导细胞死亡吞噬(*p53*介导的一种细胞死亡机制)的溶酶体蛋白引发细胞凋亡<sup>[8]</sup>. (3)抑制肿瘤细胞的黏附及浸润转移 有研究表明通过抑制Wnt- $\beta$ -catenin信号途径的激活, P53蛋白抑制介导细胞黏附的Cadherin分子的表达, 并降解参与这一黏附过程的 $\beta$ -catenin, 从而抑制肿瘤细胞与周围其他细胞之间的黏附和相互通讯, 使其生存环境恶化<sup>[9]</sup>. P53蛋白转录抑制基质金属蛋白酶mmp-1<sup>[10]</sup>、mmp-2<sup>[11]</sup>、mmp-13<sup>[12]</sup>的表达, 从而抑制肿瘤的早期浸润转移. (4)抑制肿瘤血管生成而阻断其营养来源 大量的实验及临床资料表明, *p53*基因具有抑制肿瘤转移及肿瘤血管再生的功能, *p53*基因突变的肿瘤容易转移、预后较差. Fujiwara *et al*<sup>[13]</sup>的研究表明, 用腺病毒介导的*p53*基因(Ad-p53)治疗肺癌及其他肿瘤以增加P53表达, 可明显抑制肿瘤血管生成, 并抑制肿瘤转移. Holmgren *et al*<sup>[14]</sup>研究认为*p53*阻止肿瘤血管生成的作用机制可能包括: 非依赖性抗肿瘤细胞增殖; 直接导致诱导血管生成的肿瘤细胞发生凋亡; 改变肿瘤血管形成过程, 使肿瘤细胞回到休眠状态. 而Teodoro *et al*<sup>[15-16]</sup>的研究表明, *p53*主要是通过激活胶原蛋白的脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHDs), 该酶有抗血管生成特性, 以抑制血管再生. 又根据肿瘤血管再生所需要的调控因子等方面研究, 认为*p53*阻止肿瘤血管生成的作用机制至少有三种途径: 通过抑制缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的形成; 通过抑制血管生成前因子的合成, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor bFGF)等; 通过增加内源性血管再生抑制因子的量或激活一些抑制血管再生的酶(如PHDs). (5)*p53*基因可以抑制多重耐药基因

## ■ 相关报道

Doak *et al* 报道了*p53*阳性表达在食管黏膜从慢性炎症发展到不典型增生时呈现一个质的飞跃, 发生在食管鳞癌形成的早期阶段. Teh *et al* 研究认为胃幽门螺杆菌感染可诱导*p53*基因突变导致胃癌形成. Park *et al* 研究揭示了大肠癌的发生是一个多基因、多阶段、多因素参与的过程, 涉及多种癌基因的激活和抑癌基因的失活.

### ■应用要点

本文从一个新的角度深度剖析了p53的生物学功能及与胃肠道肿瘤的关系,利于胃肠道肿瘤的早期检测,也为基因治疗及其他治疗提供了一定的理论依据。

(MDR)的转录,为抑癌创建更积极的治疗平台多种肿瘤的耐药细胞中有多重耐药基因的表达增高,p53、ras等癌基因也参与调控MDR基因的表达,他能促进MDR启动子的转录,调控MDR基因表达,使肿瘤产生耐药<sup>[17-18]</sup>。

### 3 p53基因与胃肠道肿瘤

p53基因自身的结构改变是p53基因抑癌功能丧失的主要机制,突变型p53基因不仅失去了抑制肿瘤形成的生物学特性,反而极大的促进了细胞的恶性转化<sup>[19]</sup>。目前大多研究报告p53基因表达的异常与胃肠道肿瘤形成关系密切。

3.1 p53与食管癌 现在大多研究<sup>[20-21]</sup>证实p53基因的突变,缺失及过度表达与食管癌发生、发展有密切关系,并且与食管上皮的早期癌变相关。靳玉兰 *et al*<sup>[22]</sup>研究表明,p53异常表达的阳性率在正常黏膜、轻度、中度、重度不典型增生及原位癌组织中分别为4%、39.1%、57.5%、52.9%和67.9%,其中异常表达程度在中度以上者分别占0%、10.1%、24.5%、39.2%和48.7%。p53在正常黏膜中的表达与其在不典型增生及原位癌组织中的表达均有显著性差异( $P<0.001$ )。Doak *et al*<sup>[23]</sup>研究也认为p53阳性表达在食管黏膜从慢性炎症发展到不典型增生时呈现一个质的飞跃,这也提示p53基因的突变可能先于肿瘤的浸润和机体组织形态学的改变,发生在食管鳞癌形成的早期阶段。由于食管黏膜内p53基因的异常表达导致P53蛋白的沉积诱发体内P53抗体的产生,因此通过放射免疫的方法检测患者血清中P53抗体的水平有助于食管癌的早期诊断<sup>[24-26]</sup>。越来越多的资料表明食管癌的发生与多种癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,癌基因和抑癌基因之间的协同作用是不可少的<sup>[27-29]</sup>。目前研究认为p53基因抑制肿瘤的一般生物学机制在抑制食管癌形成过程中同样有效,当然也可能还包含其他机制,但 $mt-p53$ 却丧失了正常p53这种抑癌生物学功能。有学者研究认为在食管癌形成过程中p53可以通过对p16表达负调节作用,促使p16基因杂合子丢失从而导致细胞的调控机制紊乱,使细胞进入恶变的状态<sup>[30]</sup>。也有学者研究发现 $mt-p53$ 丧失了对***bcl-2***基因、***Survivin***等凋亡抑制基因表达的下调功能,从而抑制了食管鳞状上皮细胞发生的凋亡,对食管癌的发生及增殖有重要意义<sup>[31-32]</sup>。 $mt-p53$ 还可以诱导Cox-2基因的表达来影响细胞的增生凋亡、血管的生成、局部的浸润和免疫功能的抑

制,从而参与食管癌的发生发展过程<sup>[33-34]</sup>。虽然如此,但由于目前对p53基因究竟如何影响到肿瘤细胞的生长和分化还了解甚少,p53的表达与食管癌的分化程度、淋巴结有无转移及浸润深度关系上还没有一致意见,大多研究认为他们之间存在一定的关联,但也可见到不少他们之间没有关联的报道,其原因可能是因为肿瘤受多基因控制,目前还有待进一步探讨。而p53异常阳性表达的高低对食管癌预后的影响较大,p53阳性病例5年生存率明显高于阴性表达者,大多数学者认为p53可以作为判断食管癌预后一个独立的指标。

3.2 p53与胃癌 胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤,其发病机制较为复杂,涉及一系列遗传学改变,包括癌基因的激活和抑癌基因的失活<sup>[35-36]</sup>。有研究表明p53基因是胃癌中最常突变的抑癌基因<sup>[37-41]</sup>,其点突变和过表达不仅存在于胃癌各临床分期,而且可发生于癌变前的不同阶段,在肠化生,特别是不完全性结肠化生和异型增生阶段也有较高的检出率<sup>[42-46]</sup>。但不同类型及不同病因所致的胃癌患者的p53基因突变率不同。临床研究表明,弥散型胃癌的p53基因突变率低于肠型胃癌;早期和进展期分化型胃癌与进展期的未分化型胃癌的p53基因突变率相似均约40%,但早期未分化型胃癌的p53基因突变率则非常低<sup>[47]</sup>。有萎缩性胃炎病史的胃癌患者的p53基因突变率显著高于无萎缩性胃炎病理过程的胃癌,尤以经萎缩性胃炎转化所致肠型胃癌的p53基因突变率最高<sup>[48]</sup>。Oguri *et al*<sup>[49]</sup>研究发现由增生性胃炎转化所致胃癌的p53基因突变率低于其他类型胃癌。幽门螺旋杆菌感染是胃癌发生发展的一个危险因素,有研究报告胃幽门螺旋杆菌感染可诱导p53基因突变导致胃癌形成<sup>[50-51]</sup>,但另有研究也表明,p53突变是不依赖*H pylori*的事件,*H pylori*感染不会引起p53突变<sup>[52-53]</sup>;还有学者认为仅毒素相关蛋白(CagA)阳性*H pylori*感染在胃癌p53突变中起重要作用<sup>[54]</sup>。而Lee *et al*<sup>[55]</sup>研究认为P53过表达与胃癌的预后密切相关,其阳性率越高则肿瘤的恶性程度越高,分化程度越低。

3.3 p53与大肠癌 大肠癌发病率在我国占消化系癌的第2位,且随着我国人口老龄化、生活习惯、饮食结构以及环境的改变,发病率渐呈上升趋势。现代分子生物学的大量研究揭示大肠癌的发生是一个多基因、多阶段、多因素参与的过程,涉及到癌基因(K-ras等)的激活和抑癌

基因(APC, *p53*, DCC等)的失活<sup>[56-59]</sup>. *p53*基因在结直肠癌的突变率占50%左右, 且突变位点多、分布广泛. *p53*基因发生突变, 使DNA受损的细胞无限增殖, 同时突变的*p53*基因可直接或间接地影响其他基因的表达如*bcl-2*基因, 从而抑制细胞凋亡的发生, 有利于细胞的异型增殖. 有研究<sup>[60]</sup>认为, 正常大肠黏膜上皮及轻度不典型增生腺瘤*P53*表达阴性, 随着不典型增生加重出现*P53*阳性表达, 腺瘤癌变及早期大肠癌表达最高, 即*p53*基因突变主要发生在腺瘤-癌序列的晚期, 是大肠癌发生的早期事件, 而与腺瘤及腺癌的组织学类型无关. 因此, 检测*p53*表达状况有利于预测腺瘤癌变倾向, *p53*基因蛋白产物的检测已成为大肠癌早期诊断的重要手段之一. 也有研究<sup>[61]</sup>认为*p53*基因突变与患者性别、肿瘤大体类型、组织学分类、细胞分化、病理分期等均无明显关系. 而对于*p53*基因在大肠癌发生淋巴道转移过程中是否起作用, 各方观点不一. 但是在肿瘤浸润过程中, 随着浸润深度的增加, *P53*的阳性表达率逐渐增高人们的研究结果是基本一致的. *p53*基因突变和高表达对大肠癌预后的影响和意义与文献报道不一致, 可能是因为影响大肠癌预后的因素较复杂, *p53*基因突变或高表达也许只是其中的一个方面, 且*p53*基因突变又是突变位点多, 范围广, 因此有关*p53*基因变化及高表达等对于大肠癌预后的影响有待更深入的研究.

#### 4 结论

*p53*作为一个重要的抑癌基因, 对肿瘤细胞的发生、发展及预后有着重要的作用. 在众多胃肠道肿瘤的标志物中, 对*p53*的研究和认识较为深入, 而*p53*对于胃肠道肿瘤的早期诊断也具有好的特异性, 因此选取*p53*作为胃肠道肿瘤早期诊断的标志物应该是可行的, 且针对*mt-p53*基因转录的靶向治疗也为临床治疗胃肠道肿瘤患者开辟了一条新的途径, 利用分子生物学转导技术的*p53*基因治疗更为胃肠道肿瘤治疗乃至其他肿瘤治疗带来了新的希望. 所以我们对*p53*基因的生物学功能及在胃肠道肿瘤中的作用、相关机制进行详细深入研究有着重要意义. 但目前也必须看到虽然在基因研究和治疗方面取得了可喜的发展, 但仍有很多问题需要进一步研究和解决. 如何进一步了解*p53*基因与多种肿瘤的相关性, 寻找更为有效的载体, 提高转染效率, 研究其与化疗、放疗及免疫治疗的相互关系以

及与其他基因治疗的协同作用, 都是我们当前更好服务于临床治疗必须着力解决的重点.

#### 5 参考文献

- Kimura T, Gotoh M, Nakamura Y, Arakawa H. hCDC4b, a regulator of cyclin E, as a direct transcriptional target of p53. *Cancer Sci* 2003; 94: 431-436
- Gartel AL, Tyner AL. The role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 639-649
- Rocha S, Martin AM, Meek DW, Perkins ND. p53 represses cyclin D1 transcription through down regulation of Bcl-3 and inducing increased association of the p52 NF-kappaB subunit with histone deacetylase 1. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 4713-4727
- Innocente SA, Abrahamson JL, Cogswell JP, Lee JM. p53 regulates a G2 checkpoint through cyclin B1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2147-2152
- Chun AC, Jin DY. Transcriptional regulation of mitotic checkpoint gene MAD1 by p53. *J Biol Chem* 2003; 278: 37439-37450
- Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, Nishimori H, Tamai K, Tokino T, Nakamura Y, Taya Y. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. *Cell* 2000; 102: 849-862
- Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R, Gottlieb E, Vousden KH. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006; 126: 107-120
- Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, Syed N, Smith P, Harrison PR, Gasco M, Garrone O, Crook T, Ryan KM. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell* 2006; 126: 121-134
- Matsuzawa SI, Reed JC. Siah-1, SIP, and Ebi collaborate in a novel pathway for beta-catenin degradation linked to p53 responses. *Mol Cell* 2001; 7: 915-926
- Sun Y, Zeng XR, Wenger L, Firestein GS, Cheung HS. P53 down-regulates matrix metalloproteinase-1 by targeting the communications between AP-1 and the basal transcription complex. *J Cell Biochem* 2004; 92: 258-269
- Toschi E, Rota R, Antonini A, Melillo G, Capogrossi MC. Wild-type p53 gene transfer inhibits invasion and reduces matrix metalloproteinase-2 levels in p53-mutated human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1188-1194
- Ala-aho R, Grénman R, Seth P, Kähäri VM. Adenoviral delivery of p53 gene suppresses expression of collagenase-3 (MMP-13) in squamous carcinoma cells. *Oncogene* 2002; 21: 1187-1195
- Fujiwara T, Kataoka M, Tanaka N. Adenovirus-mediated p53 gene therapy for human cancer. *Mol Urol* 2000; 4: 51-54
- Holmgren L, Jackson G, Arbiser J. p53 induces angiogenesis-restricted dormancy in a mouse fibrosarcoma. *Oncogene* 1998; 17: 819-824
- Teodoro JG, Parker AE, Zhu X, Green MR. p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. *Science* 2006; 313: 968-971
- Teodoro JG, Evans SK, Green MR. Inhibition of

#### ■同行评价

本文文笔流畅, 引用参考文献亦较新, 值得临床医生和基础研究者学习参考.

- tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome. *J Mol Med* 2007; 85: 1175-1186
- 17 Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 265-283
- 18 Johnson RA, Ince TA, Scotto KW. Transcriptional repression by p53 through direct binding to a novel DNA element. *J Biol Chem* 2001; 276: 27716-27720
- 19 Villunger A, Michalak EM, Coultas L, Müllauer F, Böck G, Ausserlechner MJ, Adams JM, Strasser A. p53- and drug-induced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science* 2003; 302: 1036-1038
- 20 Robert V, Michel P, Flaman JM, Chiron A, Martin C, Charbonnier F, Paillot B, Frebourg T. High frequency in esophageal cancers of p53 alterations inactivating the regulation of genes involved in cell cycle and apoptosis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 563-565
- 21 Fujiki T, Haraoka S, Yoshioka S, Ohshima K, Iwashita A, Kikuchi M. p53 Gene mutation and genetic instability in superficial multifocal esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 20: 669-679
- 22 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 王洪平, 韩志楷, 韩双廷, 曲平, 李莱, 丁镇伟, 林培中. 食管癌前病变及原位癌组织中 Ki67、P53、iNOS 的异常表达. *中华肿瘤杂志* 2001; 23: 129-131
- 23 Doak SH, Jenkins GJ, Parry EM, Griffiths AP, Shah V, Baxter JN, Parry JM. Characterisation of p53 status at the gene, chromosomal and protein levels in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003; 89: 1729-1735
- 24 毛友生, 赵晓航, 张德超, 汪良俊. 食管癌肿瘤标志物研究进展. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1321-1323
- 25 Shimada H, Okazumi S, Takeda A, Nabeya Y, Matsubara H, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Ochiai T. Presence of serum p53 antibodies is associated with decreased in vitro chemosensitivity in patients with esophageal cancer. *Surg Today* 2001; 31: 591-596
- 26 Shimada H, Takeda A, Arima M, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Kobayashi S, Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1677-1683
- 27 Zhang L, Lu W, Miao X, Xing D, Tan W, Lin D. Inactivation of DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation and its relation to p53 mutations in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1039-1044
- 28 Casson AG, Evans SC, Gillis A, Porter GA, Veugelers P, Darnton SJ, Guernsey DL, Hainaut P. Clinical implications of p53 tumor suppressor gene mutation and protein expression in esophageal adenocarcinomas: results of a ten-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1121-1131
- 29 Sur M, Sur RK, Cooper K, Bizos D. Preliminary report on the effect of brachytherapy on expression of p53, bcl-2 and apoptosis in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *S Afr J Surg* 2003; 41: 14-20
- 30 Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Takasaki K. Concomitant analysis of p16/INK4, cyclin D1, and retinoblastoma protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1321-1326
- 31 Kaur P, Kallakury BS, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS. Survivin and Bcl-2 expression in prostatic adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 39-43
- 32 高思海, 赵金平, 潘铁成, 李军. 凋亡抑制基因 survivin 在食管鳞癌中的表达及其与 p53 基因表达相关性研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1468-1470
- 33 Tanière P, Martel-Planche G, Saurin JC, Lombard-Bohas C, Berger F, Scoazec JY, Hainaut P. TP53 mutations, amplification of P63 and expression of cell cycle proteins in squamous cell carcinoma of the oesophagus from a low incidence area in Western Europe. *Br J Cancer* 2001; 85: 721-726
- 34 Biramijamal F, Allameh A, Mirbod P, Groene HJ, Koomagi R, Hollstein M. Unusual profile and high prevalence of p53 mutations in esophageal squamous cell carcinomas from northern Iran. *Cancer Res* 2001; 61: 3119-3123
- 35 Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 192-198
- 36 Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004; 327-349
- 37 潘传敬, 刘宽宇. 胃癌增生凋亡与调节基因的表达. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 526-530
- 38 Volm M, Koomägi R, Mattern J, Efferth T. Expression profile of genes in non-small cell lung carcinomas from long-term surviving patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1843-1848
- 39 Höfler H, Becker KF. Molecular mechanisms of carcinogenesis in gastric cancer. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 65-72
- 40 Fricke E, Keller G, Becker I, Rosivatz E, Schott C, Plaschke S, Rudelius M, Hermannstädter C, Busch R, Höfler H, Becker KF, Luber B. Relationship between E-cadherin gene mutation and p53 gene mutation, p53 accumulation, Bcl-2 expression and Ki-67 staining in diffuse-type gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 104: 60-65
- 41 Chakroborty D, Sarkar C, Mitra RB, Banerjee S, Dasgupta PS, Basu S. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4349-4356
- 42 Testino G, Gada D, De Iaco F, Cornaggia M. p53 and Ki-67 expression in epithelial gastric dysplasia and in gastric cancer. *Panminerva Med* 2002; 44: 369-371
- 43 Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer* 2002; 2: 8
- 44 李晓清, 郝丽萍, 张小丽, 龚飞跃, 郭惠学, 伍尤皇. 胃黏膜不典型增生 P53 基因表达及其癌变率的研究. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1216-1217
- 45 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 107-113
- 46 Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T, Griffiths AP, Baxter JN, Parry EM, Parry JM. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer*

- 2003; 89: 1314-1319
- 47 Tamura G, Sato K, Akiyama S, Tsuchiya T, Endoh Y, Usuba O, Kimura W, Nishizuka S, Motoyama T. Molecular characterization of undifferentiated-type gastric carcinoma. *Lab Invest* 2001; 81: 593-598
- 48 Taguchi A, Ohmiya N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Mori N, Goto H. Severity of atrophic gastritis related to antiparietal cell antibody and gastric carcinogenesis, including p53 mutations. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 545-551
- 49 Oguri A, Ohmiya N, Taguchi A, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Rugal hyperplastic gastritis increases the risk of gastric carcinoma, especially diffuse and p53-independent subtypes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 561-566
- 50 Gao HJ, Yu LZ, Bai JF, Peng YS, Sun G, Zhao HL, Miu K, L XZ, Zhang XY, Zhao ZQ. Multiple genetic alterations and behavior of cellular biology in gastric cancer and other gastric mucosal lesions: H.pylori infection, histological types and staging. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 848-854
- 51 Teh M, Tan KB, Seet BL, Yeoh KG. Study of p53 immunostaining in the gastric epithelium of cagA-positive and cagA-negative Helicobacter pylori gastritis. *Cancer* 2002; 95: 499-505
- 52 田素芳, 熊永炎, 余少平, 蓝菁. 胃癌及其有关病变的幽门螺杆菌感染与抑癌基因表达的相关性研究. *癌症* 2002; 21: 970-973
- 53 杨桂彬, 胡伏莲, 吕有勇. 胃黏膜病变演化过程中幽门螺杆菌感染与p53变异和MG-7抗原及核仁组成区相关蛋白表达的关系. *中华医学杂志* 2003; 83: 1332-1335
- 54 Shibata A, Parsonnet J, Longacre TA, Garcia MI, Puligandla B, Davis RE, Vogelmann JH, Orentreich N, Habel LA. CagA status of Helicobacter pylori infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 419-424
- 55 Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim WH. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol* 2003; 200: 39-46
- 56 Park JH, Kim IJ, Kang HC, Shin Y, Park HW, Jang SG, Ku JL, Lim SB, Jeong SY, Park JG. Oligonucleotide microarray-based mutation detection of the K-ras gene in colorectal cancers with use of competitive DNA hybridization. *Clin Chem* 2004; 50: 1688-1691
- 57 Choi J, Park SY, Costantini F, Jho EH, Joo CK. Adenomatous polyposis coli is down-regulated by the ubiquitin-proteasome pathway in a process facilitated by Axin. *J Biol Chem* 2004; 279: 49188-49198
- 58 Mehlen P, Fearon ER. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3420-3428
- 59 Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 165-170
- 60 董崇海, 曲玲, 赵清喜, 李杰, 郭春霞, 刁春艳, 王德仙. 散发性结直肠癌、腺瘤组织中hMLH1和突变型p53表达. *中国肿瘤* 2007; 16: 123-126
- 61 何震宇, 史传兵, 闻浩, 李方龙, 史家宁, 张建平, 汪宝林. CEA、p53、Ki-67、GST- $\pi$ 在大肠癌组织表达及其相关性研究. *肿瘤学杂志* 2008; 14: 575-577

编辑 史景红 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)