

P53Arg72Pro多态性及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的关系

朱克祥, 李玉民, 李 汛, 周文策, 单 勇, 刘 涛, 何雯婷

■背景资料

我国胃癌的发病率和死亡率高居恶性肿瘤发病的第3位, 但胃癌发病的确切机制尚不清楚。目前多倾向于胃癌是由菌株-环境-宿主共同作用的多基因疾病。因此, 从宿主因素方面研究胃癌发病的易感性具有重要意义。

朱克祥, 李汛, 周文策, 刘涛, 何雯婷, 兰州大学第一医院普外二科 甘肃省兰州市 730000

李玉民, 兰州大学第二医院普外科 甘肃省兰州市 730000

单勇, 甘肃省金川公司医院普外科 甘肃省金昌市 737000

刘涛, 何雯婷, 兰州大学第一医院肿瘤防治中心 甘肃省兰州市 730000

国家自然科学基金资助项目, No. 30870364

作者贡献分布: 此课题由朱克祥、李玉民、李汛及周文策设计; 研究过程由朱克祥与单勇完成; 标本收集由朱克祥、刘涛及何雯婷完成; 论文的撰写由朱克祥完成; 李玉民设计、资助本研究并对论文校正。

通讯作者: 李玉民, 教授, 730000, 甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院普外科。lmy19621225@hotmail.com

收稿日期: 2009-10-06 修回日期: 2009-12-02

接受日期: 2009-12-07 在线出版日期: 2009-12-28

Association of P53 Arg72Pro polymorphism and *Helicobacter pylori* infection with risk of gastric cancer in a high incidence area in China

Ke-Xiang Zhu, Yu-Min Li, Xun Li, Wen-Ce Zhou, Yong Shan, Tao Liu, Wen-Ting He

Ke-Xiang Zhu, Xun Li, Wen-Ce Zhou, Tao Liu, Wen-Ting He, the Second Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province in, China

Yu-Min Li, the Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong Shan, Department of General Surgery, the Hospital of Jinchuan Group Ltd., Jinchang 737000, Gansu Province, China

Tao Liu, Wen-Ting He, Cancer Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 30870364

Correspondence to: Professor Yu-Min Li, the Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. lmy19621225@hotmail.com

Received: 2009-10-06 Revised: 2009-12-02

Accepted: 2009-12-07 Published online: 2009-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the association of P53 Arg72Pro polymorphism and *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection with risk of gastric cancer in high-incidence Hexi area of Gansu province in

China.

METHODS: Blood samples were collected from 140 patients with gastric carcinoma and 125 normal individuals in Hexi area in Gansu Province. Genomic DNA was extracted by proteinase K digestion followed by the saturated hydroxybenzene/chloroform procedure. The polymorphism of P53 Arg72Pro was genotyped by real-time PCR (TaqMan). For detection of *H pylori* infection, Warthin-Starry staining was performed.

RESULTS: The rates of *H pylori* infection were 68.6% in gastric carcinoma patients and 50.4% in healthy controls, with a significant difference between the two groups of patients ($OR = 2.147$, 95% CI: 1.302-3.541). Three genotypes of P53 Arg72Pro were identified: Arg/Arg, Arg/Pro and Pro/Pro. The frequencies of these three genotypes were 15.7%, 60.0% and 24.3% in gastric cancer patients, and 25.6%, 54.4% and 20.0% in normal controls, respectively. Compared with the Arg/Arg genotype, the frequency of Arg/Pro or Pro/Pro genotype showed no significant difference between cancer patients and normal controls. However, the frequency of P53 Arg72Pro Pro carrier genotype (Arg/Pro and Pro/Pro) in gastric cancer patients was significantly higher than that in normal controls ($OR = 1.846$, 95% CI: 1.006-3.387). Stratification analysis indicated that the P53 Arg72Pro Pro carrier genotype with *H pylori* infection or with smoking increased the risk of gastric cancer.

CONCLUSION: P53 Arg72Pro polymorphism is associated with the risk of gastric cancer in high-incidence Hexi area of Gansu province in China. P53 Arg72Pro Pro carrier genotype with *H pylori* infection or with cigarette smoking increases the risk of gastric cancer.

Key Words: P53; Polymorphism; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer

Zhu KX, Li YM, Li X, Zhou WC, Shan Y, Liu T, He WT. Association of P53 Arg72Pro polymorphism and *Helicobacter pylori* infection with risk of gastric cancer in

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

a high incidence area in China. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(36): 3734-3739

摘要

目的: 检测*H pylori*在甘肃河西地区健康人群与胃癌患者中的感染, 并探讨P53Arg72Pro基因多态性以及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌发生的关系。

方法: 采用PCR-TaqMan探针法检测甘肃河西地区健康人群和胃癌患者P53Arg72Pro的基因多态性, 用Warhin-starry染色法检测本研究对象*H pylori*感染率。

结果: *H pylori*感染率在胃癌组和对照组分别为68.6%, 50.4%, *H pylori*感染率在两组间具有显著差异($OR = 2.147$, 95%CI: 1.302-3.541); P53Arg72Pro分为Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro 3种基因型, 其频率在胃癌患者中分别为15.7%, 60.0%, 24.3%; 在健康人群中分别为25.6%, 54.4%, 20.0%。与Arg/Arg基因型相比, Arg/Pro或Pro/Pro单独频率在2组间差异无统计学意义, 但P53Pro等位基因(Arg/Pro+Pro/Pro)携带者在胃癌者和对照组间差异有统计学意义($OR = 1.846$; 95%CI: 1.006-3.387)。分层分析提示*H pylori*阳性感染者或吸烟人群, 若其同时携带有P53Pro等位基因, 他们患胃癌的风险明显增加。

结论: P53Arg72Pro位点基因多态性与我国胃癌高发区甘肃河西地区胃癌发病的风险相关, P53Pro等位基因与*H pylori*感染或吸烟因素有一定的协同作用。

关键词: P53; 基因多态性; 幽门螺杆菌; 胃癌

朱克祥, 李玉民, 李汛, 周文策, 单勇, 刘涛, 何雯婷. P53Arg72Pro多态性及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17(36): 3734-3739
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3734.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。2005年我国约有40万的胃癌新发病例和30万死亡病例, 发病率和死亡率高居全部恶性肿瘤的第3位^[1]。20世纪80年代以来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)与胃癌的关系受到广泛关注, 被认为是胃癌发生的独立危险因素。然而, 在*H pylori*感染人群中仅有少数个体发展为胃癌, 说明胃癌发生是多因素综合的结果, 其中遗传特性所决定的个体易感性扮演着不可忽视的角

色。在抑癌基因中, P53基因与肿瘤的关系较早受到人们的重视。近年来, 随着分子生物学及其研究方法的迅速发展, P53基因在恶性肿瘤中的研究日趋深入, 发现P53基因中至少可以检测到8个多态性位点, 其中以第4外显子Arg72Pro多态性较为常见^[2]。但对改位点多态性与胃癌危险性关系的研究中, 因研究对象在地域、种族的不同而结论不一。本研究探讨P53Arg72Pro多态性以及*H pylori*感染与高发区甘肃河西地区胃癌易感性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 140例胃癌病例为2007-07/2007-11在甘肃省张掖市医院, 甘肃省武威市医院, 甘肃省酒泉市医院胃镜室进行胃镜检查, 胃镜和活检病理诊断均为胃癌的患者, 125例对照人群为同时期在本地区进行胃镜体检的健康人群。研究对象均为汉族并使每一位研究的对象完全知情, 获得研究对象的同意。吸烟者定义为既往或目前每天吸烟1支以上, 并持续1年或1年以上者。胃癌家族史定义为家族中有1名以上一级亲属或2名以上二级亲属患有胃癌者。每位研究对象胃镜检查时活检胃黏膜3-5块用4%甲醛溶液固定。同时所有研究对象在胃镜检查后采集外周静脉血2 mL(外周静脉穿刺置入EDTA抗凝管)先放入液氮罐冷冻, 后转入-80℃冰柜保存。

1.2 方法

1.2.1 *H pylori*感染检测: 用Warhin-Starry法检测幽门螺杆菌。在Warthin-Starry染色中, *H pylori*呈棕褐色微弯曲短杆状, 常位于胃黏膜表面或/和胃小凹及肿瘤性腺腔内, 呈散在、密集或成堆分布。无*H pylori*检出者为阴性。

1.2.2 基因多态性位点分型: 采用常规蛋白酶K、酚/氯仿法抽提外周血基因组DNA。PCR-TaqMan探针对P53基因Arg72Pro位点基因分型。P53Arg72Pro基因位点的TaqMan探针及其引物由上海基康生物有限公司设计合成。其引物和探针的序列如下: Primer: FP 5'-CCCAAGCAATGGATGATTTGA-3', RP 5'-GGGCCGCCGGTGTAG-3'; 等位基因G(Arg)特异性TaqMan探针probe: 5'-FAM-CTCCCCgCGTGGCCCC-TAMRA-3'; 5'-TET-CTCCCCcCGTGGCCCCCT-TAMRA-3'。扩增片段长度144 bp。PCR反应体系为10 μL, 其中含2 × TaqMan Master Mix(购自ABI)5.0 μL, Forward primer 0.45 μL(10 pmol/μL), Reverse primer 0.45

■ 研发前沿

P53基因是迄今发现的与人类恶性肿瘤相关性最密切的基因, 是重要的细胞周期调节、凋亡基因。既往对P53基因的丢失、突变、P53蛋白的表达做了大量的研究。近年来, 国外不同种族和人群中对P53基因多态性与多种肿瘤易感性的研究均有大量报道, 而国内有关报道较少。

■相关报道

Shepherd *et al* 对美国人胃癌患者P53基因外显子4的突变状态做了检测, 认为白种人Arg/Arg基因型频率增高, 而黑种人Pro等位基因频率增高, 可能是白种人易患贲门癌和黑种人易患胃癌的原因。

表 1 胃癌患者和健康对照组的一般特征 *n*(%)

特征	健康对照组(<i>n</i> = 125)	胃癌组(<i>n</i> = 140)	<i>P</i> 值	OR值(95%CI)
中位年龄(岁)	58(24-81)	59(25-84)	0.539	
<65	70(56.0)	80(57.1)		
≥65	55(44.0)	60(42.9)		
性别			0.278	1.359(0.797-2.318)
男	85(68.0)	104(74.3)		
女	40(32.0)	36(25.7)		
吸烟状况			0.326	1.295(0.797-2.100)
吸烟	58(46.4)	74(52.9)		
不吸烟	67(53.6)	66(47.4)		
胃癌家族史			0.042	1.959(1.030-3.728)
有	17(13.6)	33(23.6)		
无	108(86.4)	107(76.4)		
<i>H pylori</i> 感染			0.004	2.147(1.302-3.541)
阳性	63(50.4)	96(68.6)		
阴性	62(49.6)	44(31.4)		

μL(10 pmol/μL), TaqMan FAM probe 0.25 μL(10 pmol/μL), TaqMan TET probe 0.25 μL(10 pmol/μL), Template DNA 2.0 μL(10 ng/μL), ddH₂O 1.6 μL. 在Rotor Gene3000型荧光定量PCR仪进行扩增反应, 扩增参数: 开始先50℃预热2 min, 95℃预变性10 min, 然后95℃变性5 s, 60℃复性30 s, 共40个循环. Rotor-Gene 6.1.81软件判读基因型. 实验中设阴性对照和阳性对照, 并采用单纯随机抽样法对其中50例样本进行重复基因型检测分别获得一致结果.

统计学处理 用 χ^2 检验比较分类变量和基因型在胃癌组和健康对照组中的分布差异. 以非条件Logistic回归模型计算相对风险度的比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI), 评价各基因型与胃癌发病风险的关系, 并以年龄、性别、吸烟史、*H pylori*感染和胃癌家族史对等位基因频率进行分层分析. 数统统计学分析采用SPSS13.0软件包.

2 结果

2.1 研究对象的一般特征 胃癌患者组年龄25-84(中位年龄59)岁; 健康对照组年龄24-81(中位年龄58)岁. 2组间的年龄, 性别和吸烟人数构成差异均无统计学意义($P>0.05$), 而胃癌阳性家族史在胃癌组中的比例明显高于健康对照组(23.6% *vs* 13.6%; $OR = 1.959$, 95%CI: 1.030-3.728). 在胃癌组中, *H pylori*阳性者分布频率高于对照组(68.6% *vs* 50.4%; $OR = 2.147$, 95%CI: 1.302-3.541, 表1).

表 2 P53codon Arg72Pro基因型在胃癌和对照中的分布 *n*(%)

基因型	健康对照组	胃癌组	OR值	95%CI
Arg/Arg	64(25.6)	44(15.7)	1.000	reference
Arg/Pro	136(54.4)	168(60.0)	1.797	0.967-3.374
Pro/Pro	50(20.0)	68(24.3)	1.978	0.935-4.184
Arg+Pro	186(74.4)	236(84.3)	1.846	1.006-3.387
Arg allele	132(52.8)	128(45.7)	1.000	reference
Pro allele	118(47.2)	152(54.3)	1.324	0.759-2.308

2.2 P53Arg72Pro基因多态性在胃癌及健康对照组中频率分布 P53Arg72Pro多态性位点有Arg/Arg、Arg/Pro和Pro/Pro 3种基因型(图1), 他们的分布频率及其与胃癌风险度的关系归纳于表2. 基因型Arg/Arg、Arg/Pro和Pro/Pro其频率在胃癌组中分别为15.7%, 60.0%和24.3%, 在对照组中分别为25.6%, 54.4%和20.0%. 经检验对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡规律($P>0.05$). 与P5372Arg/Arg纯合子基因型相比, 单独携带Arg/Pro杂合子或携带Pro/Pro纯合子基因型的个体在胃癌组和对照组之间均无统计学差异(Arg/Pro型: $OR = 1.797$, 95%CI: 0.967-3.374, $P = 0.067$; Pro/Pro型: $OR = 1.978$, 95%CI: 0.935-4.184). 但将携带Arg/Pro和携带Pro/Pro型者合并后与携带Arg/Arg型相比较, 带有P53Pro等位基因型的个体在胃癌组显著增高, OR 值为1.846(95%CI: 1.006-3.387).

2.3 P53Arg72Pro基因多态性与胃癌关系的相关性 按年龄、性别、吸烟史、*H pylori*感染和胃癌家族史对P53Arg72Pro等位基因频率在病例和对

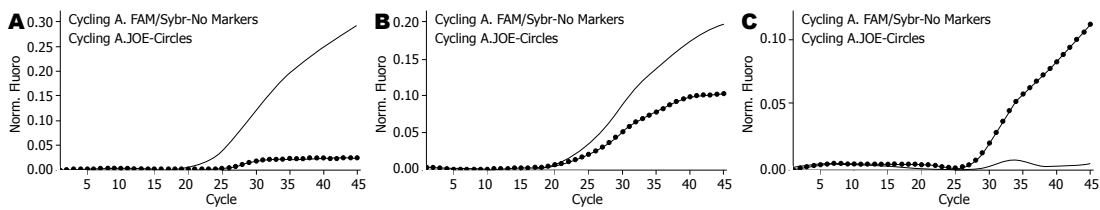


图1 P53Arg72Pro多态性位点PCR-TaqMan图. A: 仅Fam(Arg)探针扩增(Arg/Arg型); B: Fam(Arg)和Tet(Pro)都扩增(Arg/Pro型); C: 仅Tet(Pro)探针扩增(Pro/Pro型).

■ 创新盘点

本研究从基因水平研究胃癌发病的易感性, 表明P53的Pro等位基因可能与胃癌危险度有关, 同时检测P53Arg72Pro多态性和H pylori感染, 为胃癌早期诊断和预警标记提供了线索.

表3 P53codon Arg72Pro基因型与胃癌发病风险相关性(n)

分层类别	健康对照组		胃癌组		OR值	95%CI
	Arg/Arg	Any Pro	Arg/Arg	Any Pro		
年龄(岁)						
<65	18	52	11	69	2.171	0.945-4.989
≥65	14	41	11	49	1.521	0.623-3.711
性别						
男	17	68	13	91	1.750	0.796-3.846
女	17	23	9	27	2.217	0.831-5.913
吸烟状况						
吸烟	21	37	13	61	2.663	1.193-5.946
不吸烟	11	56	9	57	1.244	0.479-3.233
胃癌家族史						
有	6	11	5	28	3.055	0.771-12.100
无	26	82	17	90	1.679	0.850-3.315
H pylori感染						
阳性	15	48	11	85	2.415	1.027-5.676
阴性	17	45	11	33	0.446	0.168-1.187

照组中进行分层分析(表3), 并将Arg/Pro和Pro/Pro两种基因型合并后与纯合型Arg/Arg作比较. 结果显示: 在年龄、性别、家族史的分层分析中未观察到基因型胃癌和对照2组间的分布差异. 但在H pylori感染分层中, H pylori感染阳性同时携带P53Pro等位基因的个体相对于P53Arg/Arg携带者患胃癌的OR值为2.415(95%CI: 1.027-5.676); 在吸烟人群中, 携带P53Pro等位基因个体患胃癌的风险是携带P53Arg/Arg基因型的2.663倍(OR = 2.663, 95%CI: 1.193-5.946).

3 讨论

胃癌是由生物因素、环境因素和宿主因素共同作用, 多阶段, 多步骤的衍进而成的恶性疾病. 经典流行病学调查结果认为, 胃癌主要与重盐、喜食腌渍、熏烤等含亚硝酸盐食品及慢性胃疾病史等因素关系密切, 多食新鲜蔬菜水果则具有降低胃癌危险性的作用^[3]. 然而, 近年来我国居民饮食结构发生了较大变化, 总体趋于合理, 但胃癌死亡率的下降趋势并不明显, 有些

地区甚至仍呈上升趋势. 因此, 人们把胃癌发生的研究重点逐渐转移到生物和遗传因素上. H pylori感染是胃癌发生的主要的生物因素^[4]. 本研究显示甘肃河西地区胃癌组H pylori感染阳性率为68.6%, 高于对照组的50.4%. H pylori感染阳性者患胃癌的风险是H pylori感染阴性者患胃癌的2倍. 这与几项^[5-7]关于H pylori与胃癌关系的Meta分析结果显示的H pylori与胃癌关系OR值一般在2-4之间的结论相一致, 表明H pylori感染在河西地区胃癌的发生过程中起着重要的作用.

随着分子生物学及其研究方法的飞速发展, P53基因作为抑癌基因在恶性肿瘤中的研究日趋深入. P53基因位于17号染色体1区3带, 全长20 kb, 由11个外显子, 10个内含子组成. 研究表明P53基因是迄今发现的与人类恶性肿瘤相关性最密切的基因, 是重要的细胞周期调节、凋亡基因. 野生型P53基因主要表现为对靶基因的调控, 使发生DNA损伤的细胞阻滞于G₁期, 从而维持细胞正常生长, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制细胞恶性增殖, 从而发挥抑癌作用^[8]. 突变型P53

■同行评价

本文初步探讨了P53Arg72Pro位点基因多态性与胃癌发病的相关风险,选题新颖,为胃癌发病机制的研究提供了新的思路,学术价值较好。

基因不但使遗传损伤的细胞可能逃脱上述机制,而且失去了对肿瘤的抑制作用,促进细胞的恶性转化^[9]。

1987年,国外学者发现,在一般人群中P53基因第4外显子第72位密码子存在多态性,表达产生两种P53蛋白:含精氨酸残基的P53蛋白(ArgP53, CGC)或含脯氨酸残基的P53蛋白(ProP53, CCC),由此使得一般人群中携带的基因型为Arg/Arg纯合型、Pro/Pro纯合型、Arg/Pro杂合型三者之一^[10-11]。这种多态性在正常人群中普遍存在。但是,目前国内外在对P53Arg72Pro基因多态性与多种胃癌的相关性的研究中,因研究对象的不同而得出了不同的结论。Chung *et al*^[12]报道,Pro/Pro基因型可增加韩国人群胃癌的发病风险;Pérez-Pérez *et al*^[13]Arg/Arg基因型可增加墨西哥人群患远端胃癌的发病风险。曹延延 *et al*^[14]报道,与Arg/Arg基因型相比,Pro/Pro基因型可降低中国河北高发区人群贲门腺癌的发病风险。我们研究的结果表明:P53Pro等位基因与甘肃河西地区胃癌危险度有关,Pro等位基因可增加*H pylori*感染后胃癌发病的危险。这与穆丽娜 *et al*^[15]报道P53的Pro等位基因与江苏省泰兴市胃癌危险度有关,并与其他环境危险因素存在交互作用相类似。

P53基因N端区域还包含了一个富含脯氨酸区,P53的这个区域与SH3结合蛋白有显著的相似性,是P53基因调控细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长所必需的区域^[16]。P53基因72密码子上的脯氨酸区包括5个SH3结合的PXXP模体的区域,可能和一些信号转导途径中的因子有物理作用。当P53基因第72密码子的Arg代替Pro后就会去除一个PXXP模体,使SH3结合模体PXXP减少一个。因此,虽然Arg和Pro两种蛋白均为野生型,其空间构象与P53抗体的结合表位均无明显差异,在大多数细胞中二者的稳定性相同^[17],但其分子生物学行为和功能则不完全相同,在SDS-PAGE电泳时泳动的速率不一致,P53Pro比P53Arg移动速度慢;另外,P53Pro型蛋白与部分转录因子的结合性较强,似乎更能有效的转录激活,从而使许多下游基因表达上调,P53Arg型蛋白抑制转化细胞生长、诱导细胞凋亡和对细胞损伤的修复功能较强^[11]。P53codon 72 Arg基因还可能增强某些突变P53与P73的结合,降低P73的DNA结合力进而影响其转录调控和诱导凋亡的功能^[18]。因此,P53codon 72Arg基因和codon72Pro基因在生物学行为和功能方面的差异可能在胃癌的发

生中具有一定的不同基因效应。

Ierardi *et al*^[19]发现在*H pylori*感染的肠化生和异型增生患者中常伴有P53基因的突变。高歌 *et al*^[20]报道*H pylori*感染在胃癌中可促使P53基因突变。我们认为与P53Arg/Arg基因型相比,携带Pro等位基因可能更易被*H pylori*诱导突变,吸烟可能使其基因功能弱化,从而使胃黏膜上皮细胞的生长行为恶性化并逃逸宿主的免疫监控,有利于胃癌事件的发生。然而,P53Pro等位基因与*H pylori*感染增加胃癌易感性的确切机制有待进一步阐明。

在世界范围内,我国属于胃癌高发的国家之一,而甘肃河西地区又是我国胃癌的一个高发区,该地区胃癌检出率为7.79%^[21]。本研究选择胃癌高发区甘肃河西地区胃癌患者作为研究对象,并取相同地理条、年龄性别相近的健康人作对照,具有明显的区域性和现实意义。本研究只能视为初步研究,有关结论有必要进一步扩大样本验证。

4 参考文献

- 1 Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20
- 2 Shepherd T, Tolbert D, Benedetti J, Macdonald J, Stemmermann G, Wiest J, DeVoe G, Miller MA, Wang J, Noffsinger A, Fenoglio-Preiser C. Alterations in exon 4 of the p53 gene in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1039-1044
- 3 Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37
- 4 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 51-65
- 5 Azuma T, Ohtani M, Yamazaki Y, Higashi H, Hatakeyama M. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 1926-1927; author reply 1927-1928
- 6 Poddar U, Yachha SK. Helicobacter pylori in children: an Indian perspective. *Indian Pediatr* 2007; 44: 761-770
- 7 Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-1644
- 8 Segal F, Kaspary AP, Prolla JC, Leistner S. p53 protein overexpression and p53 mutation analysis in patients with intestinal metaplasia of the cardia and Barrett's esophagus. *Cancer Lett* 2004; 210: 213-218
- 9 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
- 10 Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford LV. Primary structure polymorphism

- at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 961-963
- 11 Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1092-1100
- 12 Chung WC, Lee KM, Lee BI, Chun JS, Lee SY, Chang UI, Park SH, Yang JM, Choi KY, Chung IS. P53 genetic polymorphism of gastric cancer in Korea. *Korean J Intern Med* 2006; 21: 28-32
- 13 Pérez-Pérez GL, Bosques-Padilla FJ, Crosatti ML, Tijerina-Menchaca R, Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 56-60
- 14 曹延延, 葛晖, 陈龙奇, 陈志峰, 温登瑰, 李琰, 张健慧. 53BP1和p53基因多态性与食管鳞癌、贲门腺癌遗传易感性的关系. *癌症* 2007; 26: 1052-1057
- 15 穆丽娜, 周学富, 丁保国, 王如鸿, 张作风, 姜庆五, 俞顺章. p53 codon72基因多态性与胃癌危险度关系—病例对照研究. *中国癌症杂志* 2003; 13: 1-4
- 16 Mahaffey D, Yoo Y, Rechsteiner M. Ubiquitin metabolism in cycling *Xenopus* egg extracts. *J Biol Chem* 1993; 268: 21205-21211
- 17 Zhang W, Hu G, Deisseroth A. Polymorphism at codon 72 of the p53 gene in human acute myelogenous leukemia. *Gene* 1992; 117: 271-275
- 18 Marin MC, Jost CA, Brooks LA, Irwin MS, O'Nions J, Tidy JA, James N, McGregor JM, Harwood CA, Yulug IG, Vousden KH, Allday MJ, Gusterson B, Ikawa S, Hinds PW, Crook T, Kaelin WG Jr. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour. *Nat Genet* 2000; 25: 47-54
- 19 Ierardi E, Francavilla R, Panella C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia and gastric epithelium proliferation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 470-475
- 20 高歌, 周长玉, 林种玉. 胃癌与Hp感染及c-myc, p53基因表达的关系. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 941-943
- 21 李玉民, 石斌, 柴琛, 李汛, 周文策, 刘虎, 米登海, 段国学, 王芳, 徐创贵, 张勇, 邓瑞, 郭进华, 张正坤, 傅汉中, 施耀仁, 梁聚民, 孙文勤, 薛群基, 刘维民. 甘肃省河西地区胃癌发病状况的调查. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 183-184

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2480, 位居1868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位. 2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位. 大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价. 《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1868种中国科技期刊排名第341位. (科学编辑: 李军亮 2009-12-28)