

*p53*基因网络与幽门螺杆菌致胃病关系的研究进展

齐淑文, 谢立群, 舒徐, 王华

齐淑文, 武警江西省总队第一支队卫生队 江西省南昌市 330043

谢立群, 中国人民武装警察部队医学院附属医院消化内科 天津市 300162

舒徐, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

王华, 南昌大学第一附属医院移植科 江西省南昌市 330006

江西省卫生厅课题资助项目, No. 051036

作者贡献分布: 本文写作主要由齐淑文完成, 王华参与; 由谢立群、舒徐审核。

通讯作者: 齐淑文, 330043, 江西省南昌市, 武警江西省总队第一支队卫生队. qishuwen008@126.com

电话: 0791-5274225

收稿日期: 2008-12-30 修回日期: 2009-02-01

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-03-08

Research progress in the relationship between *p53* gene network and *H pylori*-induced gastric diseases

Shu-Wen Qi, Li-Qun Xie, Shu Xu, Hua Wang

Shu-Wen Qi, Medical Team of the First Crew, Jiangxi Provincial Unit of Chinese People's Armed Police Force, Nanchang 330043, Jiangxi Province, China

Li-Qun Xie, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Chinese People's Armed Police Force Medical College, Tianjin 300162, China

Shu Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Hua Wang, Transplant Department, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Foundation from Health Department of Jiangxi Province, No. 051036

Correspondence to: Shu-Wen Qi, Medical Team of the First Crew, Jiangxi Provincial Unit of Chinese People's Armed Police Force, Nanchang 330043, Jiangxi Province, China. qishuwen008@126.com

Received: 2008-12-30 Revised: 2009-02-01

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-03-08

Abstract

The close relationship between *H pylori* and gastric mucosa lesions have been commonly recognized. *H pylori* infection may cause the unbalance of gastric mucosal cell multiplication and apoptosis, which are closely related to the pathogenesis of various gastric diseases such as gastric cancer. The complex network system of *p53* gene plays a vital role in the regulation of cell multiplication and apoptosis. This review

makes a summary about the relationship among *p53* gene downstream network, *H pylori* infection and gastric mucosal cell multiplication and apoptosis.

Key Words: *p53* gene; *Helicobacter pylori*; Gastric disease

Qi SW, Xie LQ, Xu S, Wang H. Research progress in the relationship between *p53* gene network and *H pylori*-induced gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(7): 681-686

摘要

*H pylori*与胃黏膜病变关系密切已被公认, *H pylori*感染可引起胃黏膜细胞增殖与凋亡的失衡, 这与其致病致癌密切相关. *p53*基因这一复杂的网络系统在调控细胞凋亡与增殖的过程中, 发挥重要的作用. 就*p53*下游基因网络与*H pylori*、胃黏膜细胞增殖凋亡之间的关系作一综述.

关键词: *p53*; 幽门螺杆菌; 胃疾病

齐淑文, 谢立群, 舒徐, 王华. *p53*基因网络与幽门螺杆菌致胃病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(7): 681-686

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/681.asp>

0 引言

自1983年Warren与Mashall从胃黏膜中分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)后, 国内外学者对*H pylori*感染与胃十二指肠疾病的关系从多方面做了研究. 现已明确, *H pylori*是慢性胃炎的主要致病菌, 与胃癌的发生密切相关, 1994年世界卫生组织国际癌症研究机构已将*H pylori*列为人类I类致癌因子. 在胃黏膜癌变的过程中, Correa提出的正常胃黏膜→慢性浅表性胃炎(chronic superficial, CSG)→慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)→肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)→非典型增生(dysplasia, DYS)→胃癌(gastric carcinoma, GC)这一病变模式被大家普遍认可, *H pylori*被认为在这一过程中起着始发和先导作用, 但其确切

■背景资料

自1983年Warren与Mashall从胃黏膜中分离出幽门螺杆菌(*H pylori*)后, 国内外学者对*H pylori*感染与胃十二指肠疾病的关系从多方面做了研究. 现已明确, *H pylori*是慢性胃炎的主要致病菌, 与胃癌的发生密切相关. *H pylori*感染可引起胃黏膜细胞增殖与凋亡的失衡, 这与其致病致癌密切相关. 新近的研究表明, *p53*基因这一复杂的网络系统在调控细胞凋亡与增殖的过程中, 发挥重要的作用.

■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

■研究前沿

*H. pylori*感染和
*p53*及其下游基因
关系的研究就显
得尤为重要,有待
进一步揭示其中
的奥妙.

的作用机制尚未完全阐明. *H. pylori*感染可引起胃黏膜细胞增殖与调亡的失衡,这与其致病致癌密切相关. 新近的研究表明, *p53*基因这一复杂的网络系统在调控细胞调亡与增殖的过程中,发挥重要的作用. 现就*p53*下游基因网络与*H. pylori*、胃黏膜细胞增殖、调亡之间的关系作一综述如下.

1 *p53*基因网络结构及与细胞调亡、增殖的关系

1.1 *p53*的结构和功能 人*p53*基因定位于17号染色体(17p^{13,17}),全长约20 kb,有11个外显子和10个内含子,编码393个氨基酸残基的P53蛋白. P53蛋白为核内磷酸化蛋白,以四聚体形式低水平表达于体内. *p53*基因中有5个高度保守区,其中4个位于5-8外显子,是突变热点. 正常*p53*基因以序列专一的方式与DNA调控区结合,使P53蛋白起转录因子的作用. DNA损伤后, *p53*基因活化,从而使*p53*依赖的细胞周期素依赖激酶(cyclin dependent kinase, CDK)抑制剂*p21*^{WAF1}和DNA修复基因GADD45的转录上调,使细胞在G₁期出现生长停滞,进行DNA修复. 在*p53*基因缺失或突变的细胞, DNA损伤后不能通过*p53*介导的途径进入G₁期停滞和DNA修复,遗传信息受损的细胞进入增殖,最终导致恶性肿瘤的发生^[1-2].

1.2 *mdm2*基因的结构和功能 *mdm2*基因定位于人染色体12q^{13,14},其转录产物mRNA广泛表达于正常人体的多个器官,骨骼肌含量最高,其次为肝、肺、胰等,与细胞基本生理活动有关^[3]. MDM2蛋白产物上有五个保守区,从氨基端开始,分别为: I区, 19-102氨基酸区域,是*mdm2*与*p53*相互结合部位; II区, 181-185氨基酸区域,核定位序列; III区, 221-272氨基酸区域,该区域为含有40%谷氨酸和精氨酸残基的高度酸性区域,能与核糖体L5蛋白及5SrRNA结合; IV区: 305-322氨基酸区域,该区域含有一个锌指结构; V区: 438-478氨基酸区域,该区域含有一个环指结构,可介导蛋白质-蛋白质的相互作用,也可以与DNA或RNA结合^[4].

MDM2蛋白主要功能是与P53蛋白酸性活化域直接结合形成P53-MDM2复合物,从而抑制*wtp53*介导的转录激活功能. 此外, *mdm2*基因的酸性活化域具有反式激活作用,与转录调控有关^[3].

1.3 PUMA的结构与功能 *p53*上调的细胞调亡调控因子(*p53* up-regulated modulator of

apoptosis, PUMA)是2001年由Yu *et al*^[5]和Nakano *et al*^[6]2个独立研究小组同时发现,是Bcl-2蛋白家族的促调亡成员之一,具有强大的促调亡作用,可被内、外源性*p53*快速诱导活化. PUMA基因定位于19q, cDNA全长1.9 kb,转录本由4个外显子(1 α 、2、3、4)组成,编码1个由193个氨基酸组成的蛋白,该蛋白定位于线粒体膜上. Bcl-2蛋白家族中促调亡蛋白的共同点是都含有1个由9个氨基酸(LRRMADDLN)组成的BH3保守结构域. PUMA的BH3结构域位于其氨基酸序列的第141-149位,缺少此结构域的PUMA突变体也将丧失诱导调亡的功能^[7].

PUMA是*p53*的下游靶基因, PUMA上游启动子序列中含*p53*的结合位点,受到调亡信号刺激后, *p53*可直接与其靶位点结合从而促进PUMA转录和蛋白表达, PUMA通过其BH3结构域与Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W、Mcl-1等抑调亡蛋白结合,导致线粒体通透性增加并释放细胞色素C和Smac/DIABLO(second mitochondrial-driven activator caspase/direct IAP-binding protein with low PT),启动细胞调亡.

1.4 *p21*基因的结构和功能 *p21*^{WAF1/CIP1}基因定位于人染色体6p21.2,其DNA长度85 kb. 该基因上游2.4 kb和8 kb处各有一个P53蛋白特殊序列结合位点,在上游1-2 kb核苷酸处有MyoD (myogenic D, 肌源性转录因子)结合区,在上游50-104 bp核苷酸处有Sp1结合区. *p21*基因的表达产物P21蛋白定位于细胞核中,由164个氨基酸构成,富含精氨酸, N末端第21-26氨基酸与细胞周期素D、E(cyclin D、cyclin E)结合, C末端第124-164氨基酸与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)结合,中间第49-72氨基酸与细胞周期依赖性蛋白激酶2(cyclin-dependent kinase2, CDK2)结合.

*p21*可通过由*p53*介导的途径发挥作用, *p21*^{WAF1/CIP1}基因是*p53*基因最重要的下游基因之一,该基因上游2.4 kb处含有一个P53蛋白的特异性结合位点. 当细胞受到来自体内和体外的各种损伤后,野生型P53蛋白作用于*p21*基因,使其迅速表达. *p21*基因的表达产物P21蛋白是目前已知的具有最广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白. *p21*可与几乎每一个Cyclin2CDK复合物结合,广泛的抑制各Cyclin-CDK复合物,如cyclinD-CDK4/CDK6、cyclinE-CDK2和cyclinA-CDK2,但对cyclinB相关的复合物抑制活性较弱. 已有研究证明, *p21*的过表达可使细

胞周期阻滞于G₁期、G₂期或S期^[8]; 如果DNA的损伤发生在S期之前, P21蛋白主要通过与CDK-Cyclin结合并抑制其功能使细胞周期停滞于G₁期; 而发生在S期的损伤, P21蛋白主要是通过PCNA的结合来抑制DNA的合成^[9].

1.5 *bax*的结构和功能 Oltvai *et al*^[10]在1993年首先在白介素3(IL-3)依赖细胞的凋亡过程中发现了*bax*基因, *bax*基因是编码21 kDa的蛋白质, 由192个氨基酸组成, Bax蛋白与Bcl-2蛋白同源性较高, 因mRNA剪接方式不同, Bax mRNA有 α 、 β 、 δ 、 γ 、 σ 、 ζ 6种亚型^[11]. Bax是Bcl-2家族中第一个被确认有细胞凋亡促进作用的成员.

Bax蛋白在凋亡发生过程中起到重要枢纽作用. Bax蛋白作为*p53*下游应答蛋白, 与Bcl-2、P53共同参与调节细胞凋亡的过程. 如果细胞损伤严重, 则在*p53*的调控下发生凋亡. 表现为调控Bcl-2蛋白表达减少, Bax蛋白表达增多, Bcl-2/Bax比例下降, Bcl-2与Bax的异源二聚体减少, Bax同源二聚体增多. Bax与线粒体膜结合, 形成渗透性膜转移孔复合物, 建立线粒体膜通道, 介导线粒体发生释放反应, 包括: 细胞色素C、凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)、促凋亡蛋白等. 细胞色素C等与凋亡促进因子-1(Apuf-1)和Caspase-9, 结合形成复合体, 在ATP参与下, 使caspases蛋白酶家族发生酶解级联激活, 主要通过caspase-3激活破坏基因组DNA的caspase激活的核酸内切酶(caspase activated endonuclease, CAD), 造成基因组DNA裂解; 失活DNA修复相关酶(DNA-PK、PARP), 造成DNA修复能力降低; 分解细胞骨架(如Lamins)等凋亡执行过程.

2 *H pylori*与胃上皮细胞凋亡、增殖的关系

正常胃黏膜的结构与功能依赖于黏膜上皮细胞增殖(Pro-liferation)和凋亡(apoptosis)之间的动态平衡, 两者失衡就可能引起病变. 大量研究表明*H pylori*感染可引起胃黏膜上皮动力学改变, 即细胞过度增殖和凋亡, 是*H pylori*感染致胃癌发生的机制之一.

2.1 *H pylori*引起胃黏膜上皮细胞增殖加速 由于增殖细胞的基因组具有不稳定性, 细胞增殖加快的同时, 也增加了DNA损伤和产生非整倍体的危险性. 且有丝分裂期细胞较静止期细胞更容易受致癌物质的损伤而发生癌变. 若损伤的DNA得不到及时修复又不能启动凋亡系统使该细胞自动死亡, 就有可能由不典型增生发展

为癌肿. 增殖细胞核抗(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)主要表达于G₁晚期和S期, G₂早期及其他各期内均能检出低水平. PCNA能与DNA多聚酶结合, 他的表达合成与细胞增殖状态密切相关, 故检测PCNA可反映细胞增殖特征. Kuipers *et al*^[12]研究了*H pylori*感染对胃上皮细胞增殖的影响, 发现*H pylori*阳性慢性胃炎组与*H pylori*阴性慢性胃炎组相比, 胃窦部黏膜细胞增殖明显加快, 经完整三联治疗4 wk后, 不论*H pylori*是否根除, 黏膜增殖现象均明显好转. 同时用PCNA的mAb进行检测, 发现*H pylori*感染的胃黏膜PCNA呈过度表达, 在清除*H pylori*后, 其表达水平显著下降. 说明*H pylori*能促进黏膜细胞增殖, 增加了上皮细胞发生癌变的可能性. 研究表明*H pylori*感染与增殖细胞数量增加有关, 从正常胃黏膜到慢性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、胃癌, 细胞增殖数量逐级增加, 在慢性胃炎的*H pylori*感染组和非感染组之间存在很大差异^[13], 提示*H pylori*感染可诱导增殖发生.

2.2 *H pylori*诱导胃黏膜上皮细胞凋亡增加 Moss *et al*^[14]对*H pylori*感染的胃黏膜进行细胞凋亡的研究, 发现*H pylori*感染的胃黏膜上皮凋亡细胞占16.8%, 较*H pylori*阴性(2.9%)和根除*H pylori*治疗后(3.1%)显著增加($P<0.05$). 表明*H pylori*感染能诱导细胞凋亡, 并刺激胃上皮细胞增殖与畸变, 导致胃癌发生. Peek *et al*^[15]研究发现CagA(+) *H pylori*感染者胃窦部上皮细胞的增殖指数(proliferation index, PI)较CagA(-)及无*H pylori*感染者明显增加, 而凋亡指数(apoptosis index, AI)则相对较低. 因此, 在没有相应成比例的凋亡增加的情况下, 细胞增殖的增加会导致CagA(+) *H pylori*携带者发生胃癌的危险性增加. 有结果显示随着胃黏膜萎缩、化生、不典型增生的出现, *H pylori*感染与非感染的胃黏膜上皮细胞凋亡程度差异逐渐减少或消失, 提示*H pylori*感染主要在胃癌的起始阶段起作用^[16-17].

为了保持胃黏膜细胞总量, 过量的细胞凋亡会诱发代偿性细胞增殖, 一旦出现细胞过度增殖, 那么易受基因毒性损害及有“利他性”细胞死亡(凋亡的一种自我防御形式)倾向的分裂细胞比率增加. 一旦这种“利他性”机制失灵, 那么, 组织就可能出现无限制增殖^[18].

总之, *H pylori*感染早期引起胃上皮细胞凋亡增加, 随后降低, 而增殖水平持续升高, 过度

■ 相关报道

Wang *et al*研究了胃癌及其癌前病变中*H pylori*感染癌基因表达, 结果发现在慢性胃炎组、萎缩性胃炎组、肠化生组、早期胃癌组、高分化胃癌组均有感染, 且抑癌基因*p53*在肠化生组、早期胃癌组、和高分化胃癌组分别有3例(30%)、2例(33%)、18例(60%)高表达, 其中18例*p53*阳性高分化胃癌有11例*H pylori*阳性, 说明*H pylori*感染可在胃癌发生的早期诱导*p53*突变.

■同行评价

本文系统阐述了 *p53* 下游基因网络与 *H pylori*、胃黏膜细胞增殖及凋亡之间的关系, 文笔流畅, 学术价值较好。

增殖并且不伴随相应的凋亡, 细胞增殖和凋亡失衡最终导致发生突变的细胞继续生长而癌变。

3 *p53* 基因网络与 *H pylori* 感染致胃上皮细胞凋亡、增殖的关系

3.1 *p53* 基因网络的关系 *p53* 介导的信息传递途径是一个复杂的网络系统, 其生物学效应主要是通过激活或抑制大量下游基因表达来完成细胞周期负调控、DNA 复制与修复、细胞凋亡等。*p53* 活化其相应靶基因可诱导细胞周期停滞和(或)细胞凋亡。P21 和 PUMA 分别是 *p53* 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡的关键靶基因。PUMA 在 *p53* 依赖性凋亡中起重要作用, PUMA 上游启动子序列中含 *p53* 的结合位点, 受到凋亡信号刺激后, *p53* 可直接与其靶位点结合从而促进 PUMA 转录和蛋白表达。*p53* 可以上调 Bax 的表达水平, Bax 和 PUMA 合作可诱导细胞凋亡^[8]。另外, *p21* 作为 *p53* 的下游激活产物, 执行 *p53* 的部分功能。当细胞 DNA 损伤后, *p53* 蛋白积聚, 使 *p21* 基因表达上调使细胞阻滞于 G₁ 期, 以赢得时间, 在细胞进入 S 期前修复损伤的 DNA。有趣的是在 *p53* 的靶基因中, *MDM2* 却是一种癌基因, *MDM2* 既是 *p53* 重要的下游基因, 又是调节 *p53* 的重要因子, *p53* 与 *MDM2* 之间存在一种互相反馈调节环路: 一方面, *p53* 能特异性地结合 *MDM2* 基因并刺激他的转录, 同时 *MDM2* 又能结合 *p53*, 其结合位点正好位于 *p53* 反式活化区, 从而抑制 *p53* 的功能。*MDM2* 与 *p53* 的结合能够使 *p53* 转运至胞质, 通过蛋白溶解作用促进 *p53* 降解^[3,19]。这一调节途径的重要性在于使得 *p53* 保持低水平, 不干扰细胞的正常生长和发育过程。

3.2 *p53* 基因网络、*H pylori* 与胃上皮细胞凋亡、增殖的关系 *H pylori* 感染不仅可诱导细胞有丝分裂加速, 导致细胞 DNA 损伤和产生非整倍体的危险性增高, 而且可引起细胞的癌基因突变、活化或过度表达, 使细胞恶变。

正常 *p53* 存在于所有体细胞中, 并作为“分子警察”(molecular police-men)监视细胞基因组的完整性。若 DNA 损伤, *p53* 能使复制停止, 修复损伤的 DNA; 若修复失败, 则 *p53* 启动凋亡系统使细胞死亡, 阻止有癌变倾向的基因突变细胞产生。*p53* 突变以后即丧失正常 *p53* 具有的抑癌功能。突变的 *p53* 不仅抑癌活性丧失, 反而促使细胞向恶性转变, 即由抑癌基因变成癌基因。Wang *et al*^[20] 研究了胃癌及其癌前病变中 *H pylori* 感染癌基因表达, 结果发现在慢性胃炎组、萎缩性

胃炎组、肠化生组、早期胃癌组、高分化胃癌组均有感染, 且抑癌基因 *p53* 在肠化生组、早期胃癌组、和高分化胃癌组分别有 3 例(30%)、2 例(33%)、18 例(60%)高表达, 其中 18 例 *p53* 阳性高分化胃癌有 11 例 *H pylori* 阳性, 说明 *H pylori* 感染可在胃癌发生的早期诱导 *p53* 突变。高华 *et al*^[21] 研究了根除 *H pylori* 对 P53 蛋白表达的影响, 结果显示 *p53* 表达阳性率在 *H pylori* 阳性胃良性疾病与 *H pylori* 阴性胃良性疾病相比有非常显著性差异($P < 0.01$)。除菌后 *H pylori* 阴性组与除菌前及除菌后 *H pylori* 仍阳性组相比, 差异非常显著($P < 0.01$)。表明 *H pylori* 感染可促进突变型 *p53* 表达增强, *H pylori* 根除治疗后其表达降低。另外还发现, P53 蛋白染色阳性组 PCNA 显著高于染色阴性组, 提示 P53 蛋白的表达与细胞增殖密切相关, 表明 *H pylori* 感染可促进胃黏膜上皮细胞增殖, 使突变型 *p53* 基因不断增强, 这可能是胃癌发生的一个重要原因。

研究发现 MDM2 蛋白对 *wtp53* 具有负性调节功能, 在肿瘤组织中, MDM2 的异常主要表现为基因的扩增和过表达, 从而使 *wtp53* 的抑癌活性丧失。Kodama *et al*^[22] 研究了 *H pylori* 根除对胃黏膜中 MDM2 的表达的影响, 结果显示未感染组 MDM2 的表达明显低于感染组, 在感染组 *H pylori* 根除后 6 mo 后, MDM2 表达水平明显降低。

p53 正向细胞凋亡调控因子 PUMA, 是近年来新发现的一个 Bcl-2 家族、BH3-only 亚家族成员, PUMA 可以通过 *p53* 依赖性途径快速诱导凋亡。Wei *et al*^[23] 研究了 *H pylori* 通过 P53 蛋白家族对胃上皮细胞的作用, 结果显示 *H pylori* 作用于胃上皮细胞后导致 P53 蛋白家族中 P73 蛋白表达上调, P73 的增加又导致前凋亡基因 PUMA 在胃上皮细胞中的表达上调。张宇雯 *et al*^[24] 研究了 *puma* 基因转染对人胃癌 SGC-7901 细胞株增殖和凋亡的影响及其作用机制, 结果显示 PUMA 的表达使 SGC-7901 细胞的增殖能力降低并诱导凋亡。

Tian *et al*^[25] 研究了 *H pylori* 与肿瘤抑制基因在胃癌和相关损伤中表达之间的关系, 结果显示 *p21*^{WAF1} 在胃萎缩性炎、肠化生、异型增生、胃癌组表达逐渐降低, 但与 *H pylori* 感染无相关性。凌红 *et al*^[26] 在研究 *H pylori* 感染与 *ras* 基因产物 P21 蛋白表达关系时发现, 胃癌或胃癌前病变组织中的 *ras* 基因第 12 位密码子点突变者 *H pylori* 感染率高于无突变者, 且 P21 蛋白

过度表达在*H pylori*感染组显著高于无感染组,提示*H pylori*感染后可能引起*ras*基因第12位密码子的点突变。*ras*基因突变可引起产物P21蛋白分子的氨基酸发生改变,导致其功能异常和过表达,并能持续向细胞内传递信号,引起细胞持续增殖,导致细胞癌变。

*bax*是重要的促细胞凋亡基因之一。刘海峰 *et al*^[27]研究了*H pylori*感染及根除治疗对胃癌前病变组织中促凋亡基因Bax蛋白表达的影响,结果显示*H pylori*阳性胃癌前病变组Bax蛋白阳性表达率显著高于*H pylori*阴性胃癌前病变(72.3% vs 48.0%, $\chi^2 = 4.191$, $P < 0.05$), *H pylori*感染与Bax阳性表达及分级呈正相关($r = 0.978$, $P < 0.01$)。经三联治疗根除*H pylori*后, Bax蛋白阳性表达率较治疗前显著降低(70.3% vs 43.2%, $\chi^2 = 5.506$, $P < 0.05$), 而*H pylori*仍为阳性者Bax蛋白阳性表达率则无变化。Lee *et al*^[28]研究了*H pylori*对胃上皮细胞的影响及凋亡相关蛋白在胃癌发生中的表达, 结果显示Bax在慢性胃炎及肠化生胃炎中*H pylori*阳性组较*H pylori*阴性组表达明显上调。表明*H pylori*感染可以促进Bax蛋白的表达, 这可能是*H pylori*感染诱导胃黏膜上皮细胞凋亡的主要机制, 导致胃黏膜上皮细胞增生与凋亡的调节紊乱, 从而使胃黏膜上皮细胞易于向恶性转化。

*H pylori*感染能导致不同胃黏膜病变的增殖与凋亡的失衡及相关凋亡调控基因的改变; 根除*H pylori*后, 胃黏膜细胞增殖与凋亡的失衡的恢复在不同病变有所不同; 同时胃癌前病变的病理改变的逆转和阻滞也有所不同^[29]。因此, 寻找*H pylori*感染后胃癌前病变逆转的临界点具有重要的意义, 而*H pylori*感染和p53及其下游基因关系的研究就显得尤为重要, 有待进一步揭示其中的奥妙。

4 参考文献

- 1 史爱学, 杨举轮. p53基因治疗恶性肿瘤的现状与趋势. 西南国防医药 2004; 14: 101-103
- 2 王朝霞, 束永前. 重组腺病毒p53基因治疗肺癌的研究进展. 中国肺癌杂志 2005; 8: 148-151
- 3 赵劲风. 肝癌组织中p53基因及其下游基因的研究进展. 中国现代医学杂志 2003; 13: 70-73
- 4 顾军, 尹大力. 抗肿瘤药物研制的新靶点MDM2-P53. 药学进展 2003; 27: 1-5
- 5 Yu J, Zhang L, Hwang PM, Kinzler KW, Vogelstein B. PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Mol Cell* 2001; 7: 673-682
- 6 Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell* 2001; 7: 683-694
- 7 Yu J, Wang Z, Kinzler KW, Vogelstein B, Zhang L. PUMA mediates the apoptotic response to p53 in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1931-1936
- 8 Radhakrishnan SK, Feliciano CS, Najmabadi F, Haegebarth A, Kandel ES, Tyner AL, Gartel AL. Constitutive expression of E2F-1 leads to p21-dependent cell cycle arrest in S phase of the cell cycle. *Oncogene* 2004; 23: 4173-4176
- 9 杨安强, 郑兴征, 潘晓琳, 付锦艳. 细胞周期调控基因p21^{WAF1/CIP1}与肿瘤的关系. 现代肿瘤医学 2006; 14: 342-345
- 10 Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609-619
- 11 Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 451-462
- 12 Kuipers EJ, Meuwissen SG. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 218: 103-105
- 13 Lee KM, Lee DS, Yang JM, Ahn BM, Lee EH, Yoo JY, Kim YJ, Chung IS, Sun HS, Park DH. [Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cell kinetics and expression of apoptosis-related proteins in gastric carcinogenesis] *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 12-19
- 14 Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori. *Gut* 1996; 38: 498-501
- 15 Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Wang S, Miller GG, Atherton JC, Holt PR, Blaser MJ. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 863-868
- 16 蔡跃芳, 张明亮, 严悦卿, 黄维军, 陈韬. 胃癌形成中Hp感染与其细胞凋亡和增殖的关系. 中国现代医学杂志 2006; 16: 1792-1797
- 17 王颖, 施瑞华, 张红杰. 幽门螺杆菌感染对胃上皮细胞动力学影响的研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2006; 26: 1067-1105
- 18 Shirin H, Moss SF. Helicobacter pylori induced apoptosis. *Gut* 1998; 43: 592-594
- 19 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雪. MDM2基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1800-1801
- 20 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
- 21 高华, 袁媛, 吴焯秋, 王兰, 董明, 张忠. 根除Hp对增殖细胞核抗原P53蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 1999; 7: 995-996
- 22 Kodama M, Fujioka T, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Watanabe K, Nasu M. Eradication of Helicobacter pylori reduced the immunohistochemical detection of p53 and MDM2 in gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 941-946
- 23 Wei J, O'Brien D, Vilgelm A, Piazzuelo MB, Correa P, Washington MK, El-Rifai W, Peek RM, Zaika A. Interaction of Helicobacter pylori with gastric epithelial cells is mediated by the p53 protein family. *Gastroenterology* 2008; 134: 1412-1423
- 24 张宇雯, 刘兴汉, 马洪星, 曲天舒, 李冀红, 栗亚. Puma基因转染对胃癌SGC-7901细胞的促凋亡作用及机制.

- 中国肿瘤 2008; 17: 137-141
- 25 Tian SF, Xiong YY, Yu SP, Lan J. [Relationship between *Helicobacter pylori* infection and expressions of tumor suppressor genes in gastric carcinoma and related lesions] *Ai Zheng* 2002; 21: 970-973
- 26 凌红, 甘爱华, 黄庆祖, 刘集鸿. 幽门螺杆菌感染与增殖细胞核抗原及p53和p21蛋白表达的关系. *广东医学* 2000; 21: 25-26
- 27 刘海峰, 刘为纹, 房殿春, 王国安, 滕小春. 根除幽门螺杆菌对胃癌前病变组织中bax蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 22-24
- 28 Lee KM, Lee DS, Yang JM, Ahn BM, Lee EH, Yoo JY, Kim YJ, Chung IS, Sun HS, Park DH. [Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell kinetics and expression of apoptosis-related proteins in gastric carcinogenesis] *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 12-19
- 29 Shu X, Lu NH, Cheng J, Zhu Y, Xie Y, Xu P, Wang CW. Effects of *helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia of gastric mucosa: a 5-year prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (Suppl.): A355

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

2009年广东省中西医结合、中医脾胃消化病学术会议暨 国家级继续教育项目消化病进展研讨班征文通知

本刊讯 由广东省中西医结合学会脾胃消化病专业委员会, 广东省中医药学会消化病专业委员会主办的2009年脾胃消化病学术会议暨国家级继续教育项目消化病进展研讨班将于2009-09-25/27在广东省广州市召开, 现将会议征文有关事项通知如下:

1 征稿内容

中西医结合、中医治疗消化系统疾病的基础理论研究、临床经验总结、诊治的新进展, 名老中医、西医和中西医结合专家个人诊治特色总结.

2 征稿要求

论文资料务必真实可靠, 书写规范, 简明扼要, 每篇以3000字以内为宜, 并附800字左右的摘要1份; 来稿请用电脑打印, 用word软件编入, 并附软盘, 或发送电子邮件, 文稿中请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮政编码及联系电话. 截稿日期: 2009-07/30

3 交流方式

专题报告、论文宣读与讨论答疑相结合. 入选论文并参会者给予记I类学分6分, 另外将择优编入《现代消化及介入诊疗》杂志. 参加继续教育研讨班者另给予国家级一类学分12分.

4 投稿地址

(1)E-mail: zhangwdcn@163.com; (2)全文、摘要并附软盘寄至广东省广州市广州大道北1838号南方医院消化编辑部罗永华同志(邮编: 510105); 并注明脾胃消化病学术会议投稿. 无论文者也欢迎参会或报名参加研讨班.

5 联系方式

姚永莉, 510105, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医院消化内科, 电话: 13189096556