

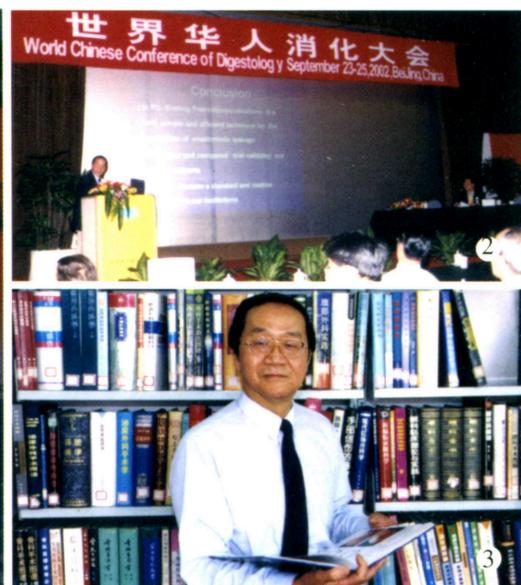
世界华人消化杂志[®]

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年5月15日 第11卷 第5期

(Volume 11 Number 5)



5/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology^{*} 被 SCI[®]-E, Research Alert[®], Current Contents[®]/Clinical Medicine, Journal Citation Reports[®], Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年 JCR[®] 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志^{*}被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志^{*}影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目 次

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期 (总第 109 期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌 499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝 502 2003 年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食 管 癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶 -2 表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文 512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平 517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴 526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇 531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC 系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂 540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽 门 螺 杆 菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾 547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈烨,张兆山,周殿元,张亚历 551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩 554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰 558 根除 <i>H.pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英 562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基 础 研 究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮 569 泻剂结肠大鼠结肠中的 mu、kappa 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本 571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩 575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥 578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌 584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖 587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖 589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖 591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖 593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连 595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌 596 缠绕式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明 601 肝纤维化治疗的新热点 -TIMPs 谢玉梅,聂青和 606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中 610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩铮波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 童卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E ₁ 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成峰,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-05-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中
张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排 版 李少华
校 对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库 / 医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志()》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明。本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价
每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

World Chinese Journal of Digestology

May 2003 Contents in Brief

Volume 11 Number 5

COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

H.pylori

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA⁺

Helicobacter pylori in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing *Hp* decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitric oxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

FOCUSSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology

Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th May, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 CN1 4-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation

P.O.Box 399, Beijing 100044, China Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/

Abstracted by

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

p63 基因研究进展

司少艳,张建中

司少艳,张建中,中国人民解放军解放军第306医院病理实验科 北京市 100101
项目负责人:张建中,100101,北京市,中国人民解放军解放军第 306 医院病理
实验科. zhangjz@sina.com.cn
电话:010-66356111 传真:010-64871261
收稿日期:2002-10-07 接受日期:2002-10-30

摘要

p63 是近年发现的 p53 家族成员之一, 由于启动子的不同和 3' 端剪切方式的不同, p63 基因可编码多种具有不同活性的异构体, 可分成两大类: 具有反式激活区的 TA 异构体和 N 末端截短的 N 异构体。TA 异构体具有 p53 样活性诱导细胞周期停滞和凋亡, N 异构体则抑制 p53 的功能促进转化细胞的生长。p63 主要在各种上皮组织的发育、分化和形态发生上起重要作用, 对于胚胎形成过程中外胚层的发育具有重要的意义, 在肿瘤发生中更多的是致癌作用而不是抑癌作用。

司少艳,张建中. p63基因研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(5):606-609
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/606.htm>

0 引言

p63 是近年发现的 p53 家族成员之一, 与 p53 基因编码单一产物不同的是 p63 基因可编码多种具有不同活性的异构体。p53 的主要功能是抑制细胞生长和诱导凋亡, 大多数肿瘤的发生与 p53 基因突变有关。p53 是目前功能比较明确的肿瘤抑制基因。虽然 p63 与 p53 在蛋白序列上同源性高达 60%, 但研究发现这两个同源性蛋白在体内具有不同的作用。p63 主要在各种上皮组织的发育、分化和形态发生上起重要作用, 对于胚胎形成过程中外胚层的发育具有重要的意义, 在肿瘤发生中更多的是致癌作用而不是抑癌作用。p63 的功能及其调控以及在肿瘤中的作用目前还不十分清楚, 本文仅就 p63 基因研究现状做一综述。

1 p63 基因结构与功能^[1-9]

p63 基因位于染色体 3q27-3q29 区, 含有两个独立的启动子, 第二个启动子位于下游 30 kb 的一个内含子内。由于启动子的不同和 3' 端剪切方式的不同, p63 基因至少编码六种异构体, 可分成两大类: 从外显子 1 开始转录具有反式激活区的异构体称为 TA 异构体; 从另一个位于外显子 3 和 4 之间的外显子 3' 开始转录的没有反式激活区的异构体称为 N 异构体。由于 3' 端剪切方式的不同而产生 3 种 C 末端不同的异构体, 又分为 α、β 和 γ, 其中 α 异构体为全长的异

构体, β 异构体为剪切掉外显子 13 的异构体, γ 异构体为剪切掉外显子 11-14 的异构体。p63 在蛋白质结构上具有 p53 的标志性特征: 从 N 端到 C 端具有反式激活区、DNA 结合区和寡聚区, 在 DNA 结合区 p63 与 p53 的同源性高达 60%, 提示 p63 和 p53 能够结合同一 DNA 位点, 反式激活同一靶基因。寡聚区较高的同源性提示 p63 可与 p53 家族成员形成异聚体或同聚体, 而文献[10]报道更易形成同聚体。除含有与 p53 共同的三个区域外, 在 p63 较长的 C 末端含有一个 SAM 结构域(sterile motif), 这种 SAM 结构域一般在调控发育的蛋白中才有。

p63 的各异构体具有不同的功能。TAp63 的功能与 p53 类似, 可与 p53 的 DNA 结合位点结合并激活 p53 相关启动子, 如 p21、MDM2 和 Bax 等, 诱导细胞周期的停滞和凋亡。TAp63 各异构体之间 p53 样活性的大小也不尽相同, 其中 TAp63α 的转录激活作用最强, 而 TAp63γ 仅有很小的活性, 提示调控成分在 C 末端的 SAM 结构域^[11,12]。Np63 缺乏反式激活区, 不能激活 p53 靶基因的转录, 而是以显性失活的方式抑制 p53 和 TAp63 的反式激活作用, 不诱导凋亡。体内和体外实验均表明 Np63 可促进转化细胞的生长^[13]。

Np63 对 p53 和 TAp63 的抑制作用可能通过以下两种机制: 第一种, Np63 可与 p53 和 TAp63 竞争 DNA 靶位点, 而又不具有反式激活作用, 从而达到抑制作用。第二种抑制方式可能是 N 异构体与 p53 和 TAp63 之间形成转录激活功能不全的异聚体^[4,10]。总之, p53 与 p63 之间存在相互作用。研究表明 p63 主要作为 p53 的失活调控因子起作用, 而 p53 对调控 p63 的稳定性起作用^[14,15]。这种严格的相互作用使 p63 维持正常的细胞增生和凋亡的平衡而不致发生肿瘤。

2 p63 在组织中的表达

Hall et al^[16]采用免疫组化的方法检测了 p63 在人体各种组织细胞中的表达情况, 发现 p63 在人体组织中呈广泛而有选择性的表达, 如食管、肺、皮肤、肌肉、乳腺、脾、淋巴细胞、神经组织、消化系统和泌尿生殖系统等都有不同程度的表达。研究还发现 p63 在这些组织细胞中的构成和亚细胞定位都有所不同。

p63 在各种上皮组织中主要分布在增生区, 如食管、口腔黏膜、皮肤、子宫颈的复层膜和生精小管上皮都有很强的核染色。胃腺颈细胞、大肠基底细胞和小肠隐窝下 1/3 腺细胞中阳性细胞较多, 远离大

肠基底和小肠隐窝，随着向大肠和小肠表面移行，其阳性细胞数量和密度逐渐减少。肾脏中也有大量的肾小管上皮细胞呈阳性反应。胃体和窦上皮、肠道绒毛被覆细胞中没有 p63 的表达。

p63 在导管腺结构的器官中呈不同的胞质和胞核的染色，如胰腺和腮腺的一部分腺泡细胞呈很强的核染色，而二者导管上皮均显示不同的以核和胞质为主的染色类型。成年人未妊娠乳腺小叶上皮呈广泛的核染色，皮肤附件结构如毛囊和汗腺呈胞质和胞核染色。

p63 在非上皮性结构也有广泛表达，胃肠道和子宫内膜的平滑肌，黏膜下丛和肌神经丛的神经节细胞，脾、扁桃体和淋巴结滤泡生发中心高度增生的淋巴细胞，外周血淋巴细胞，肝细胞等都有较强的胞质或胞核的染色。而高度增生的胸腺皮质细胞检测不到阳性细胞。内分泌组织(肾上腺、胰岛、甲状腺和甲状旁腺)有不均匀的细胞核染色，阳性细胞约占 10-25%。

Western blot 和 RT-PCR 分析表明结肠、卵巢、平滑肌、皮肤和肺以 p63 为主，食管、肝脏、乳腺、胰腺和前列腺以 Np63 为主^[16-18]。

3 p63 在发育中的作用

p63 最长羧基端含有一个 SAM 结构域，而这种结构存在于许多参与组织发育和分化的信号蛋白中^[2]。研究还发现 p63 对于胚胎外胚层的发育，上皮干细胞的增生、生长，上皮组织的发育、分化和形态发生均具有重要的意义^[19-21]。

研究人员采用同源性重组方法培育 p63+/- 和 p63-/- 小鼠，通过检测这些 p63 基因缺陷小鼠的表型揭示了 p63 对细胞、组织和器官发育的意义。研究发现 p63 基因缺陷的小鼠发生外胚层顶脊的发育缺陷，这样的小鼠出生后四肢截短，毛囊、牙齿、泪腺或唾液腺、皮肤、前列腺、乳腺和尿道上皮等结构缺如^[19,20]。另外在人类也发现相似发育缺陷的儿童：缺指(趾)、外胚层发育不良和唇裂，称为 EEC 综合征。继而研究证实 p63 基因突变是 EEC 综合征的主要原因^[22,23]。上述结果表明 p63 在胚胎形成过程中对于外胚层的发育分化起重要作用。

一项胚胎发育的回顾性分析^[19]显示了 p63 缺陷小鼠缺乏上皮结构的原因：上皮干细胞在胚胎发育过程中的耗尽。上皮干细胞对于可再生的多层上皮的发育和维持很重要，在胚胎发育后期，原始单层外胚层对中胚层信号做出反应，分层形成分化的表皮。然而不象野生型细胞经过干细胞的不对称分裂发育，一部分上皮干细胞保留下来，而是 p63 缺失的所有上皮干细胞都被激活经过终末分化，结果没有上皮干细胞保留下来以维持表皮和其他依赖 p63 的上皮的存在，而导致 p63 缺陷小鼠出生后缺乏广泛上皮结构。表明 p63 对于上皮干细胞的增生和生存具有重要的意义。p63 蛋白在上皮组织增生区的高度表达^[16,24]并得到体外实验进

一步证实：在角质形成细胞中 Np63 是 p53 浓度的 5 倍，经紫外线照射后，p53 表达升高，Np63 的表达下降，部分细胞发生凋亡。而转基因细胞 Np63 的过量表达抑制细胞的凋亡，凋亡细胞的数量较非转基因细胞下降 40-45%^[25]。

4 p63 在肿瘤中的作用

p53 在大于 50% 的肿瘤中发生错意突变或等位丢失，成为无活性的 p53，而失去抗肿瘤的功能^[26-29]。与 p53 相反，p63 在肿瘤中的突变非常罕见。Osada et al^[30] 检测了 101 株肿瘤细胞，分别在 1 株肺癌、1 株头颈癌和 1 株卵巢癌中检测到 p63 的突变，均位于 DNA 结合区。Hagiwara, et al^[31] 检测了 54 种人的肿瘤细胞株，仅发现两株突变。Tannapfel et al^[32] 发现 32 个患者的 68 个胃部肿瘤中仅有 1 例发生了 p63 的多态性无意突变，没有发现氨基酸的替换和读码框架的改变。

Barrett 食管(barrett esophagus, BE) 相关多层上皮由于在形态学和免疫表型上具有鳞状上皮和柱状上皮的特征，被认为是 BE 的早期阶段。BE 的食管下部复层鳞状上皮被含有杯状细胞的肠道柱状上皮所取代，BE 可进一步发展为腺癌。Glickman et al^[33] 采用免疫组化的方法观察了正常食管、BE 相关多层上皮、BE、食管鳞癌和腺癌、结肠腺癌 p63 的表达情况，并与 Ki67、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)13(鳞状细胞标志)、CK14(基底鳞状细胞标志)、CK8/18(柱状细胞标志)、CK19(基底柱状细胞标志)的表达情况相比较，以探索食管肿瘤发生的致病机制。发现正常食管复层鳞状上皮的基底细胞及紧邻基底层的一到两层棘细胞和食管黏膜腺导管的基底细胞 p63 阳性；BE 不表达 p63；13 例中 9 例(69%)BE 相关多层上皮的基底细胞表达 p63，BE 相关多层上皮和黏膜腺导管均为 p63 和 CK8/18 阳性，CK13 分别为 67% 和 30% 阳性，CK14 阴性；鳞状上皮中 p63 阳性细胞 100%，CK13 和 CK14 阳性，CK8/18 阴性；在所有食管鳞状细胞癌中 p63 呈弥漫性表达，但食管和结肠腺癌不表达 p63；正常食管鳞状上皮 Ki67 阳性的细胞同时表达 p63，食管鳞状细胞不典型增生和侵袭性鳞状细胞癌中 p63 阳性的细胞也表达 Ki67 蛋白。RT-PCR 分析发现这些表达 p63 的细胞中主要表达 Np63。以上结果表明 p63 在增生的上皮细胞中表达，在鳞状细胞癌中表达上调，p63 在鳞状细胞癌发生过程中具有重要的作用；BE 相关多层上皮与黏膜腺导管上皮具有相似性，可能来源于黏膜腺导管上皮。Tannapfel et al^[34] 采用原位杂交的方法分析发现 46 例胃部肿瘤中的 22 例(48%)可检测到 p63 的转录物，在非肿瘤胃组织中仅有个别的细胞表达 p63，肿瘤的间质细胞和炎症细胞中 p63 阴性。因此，原位杂交清晰地显示出 p63 的转录主要定位于胃的肿瘤细胞。采用免疫组化的方法分析发现 68 例胃部肿瘤中有 25 例可检测到 p63 蛋白，阳性细胞在肿瘤组织内

呈不均匀分布，分化程度差的肿瘤阳性细胞明显增多，弥漫型胃癌的大多数肿瘤细胞 p63 阳性。分化差的小肠癌中 p63 阳性细胞数量明显高于分化好的小肠癌。

Park et al [35] 采用 RT-PCR 方法分析了 12 例正常膀胱组织和 47 例膀胱癌 p63 的突变和 TA_p63、N_p63 的表达情况，其中 6 例膀胱癌有与其匹配的正常膀胱组织。发现 47 例膀胱癌中没有 1 例发生突变。正常膀胱组织中可检测到 TA_p63 的表达，N_p63 检测不到或极低。47 例膀胱癌中 25 例(53.2%) TA_p63 显著降低，30 例(63.8%) N_p63 异常过量的表达，6 例具有匹配正常膀胱组织的膀胱癌中，分别有 2 例和 3 例发生肿瘤特异性 TA_p63 和 N_p63 表达，另外，TA_p63 表达量的降低与肿瘤的分期和分级相关。Kaufmann et al [36] 采用免疫组化的方法观察了 73 例来自食管、肛管、肺、头颈部和子宫颈鳞癌，141 例多个原发位点非鳞状细胞癌和 20 例尿道上皮癌的 p63 表达情况，发现 59 例(81%) 鳞癌，14 例(70%) 尿道上皮癌，20 例(14.2%) 非鳞状细胞癌过量表达 p63，p63 阳性细胞呈弥散型分布。研究还发现各种上皮细胞肿瘤主要表达 N_p63 异构体^[21,35-39]。

p63 在肿瘤中很少发生突变，而 p63 基因缺失的小鼠也没有表现出易患肿瘤的倾向。另外，p63 基因位点在多种肿瘤中扩增而不是丢失，提示 p63 在肿瘤发生中更多的是致癌而不是抑癌作用^[4,13]。p63 在食管、头颈部、肺、子宫颈等部位的鳞癌、膀胱癌、鼻咽癌中的过量表达^[33,35,36,38-41]，而且 N_p63 在 Rat-1a 细胞中的过量表达促进转化细胞的生长和无胸腺小鼠肿瘤的生长。另外，增生的角质形成细胞、各种上皮细胞肿瘤和损伤主要表达 N_p63 异构体^[21,33,35]。上述结果表明 p63 在肿瘤的发生过程中，p63 对调控细胞增生具有重要的作用；在肿瘤发生过程中 N_p63 可能通过显性失活的方式抑制 TA_p63 和 p53 的功能而促进肿瘤的发生；p63 各异构体之间以及与 p53 之间相互作用可能在肿瘤发生中起到致癌作用，但这些相互作用的调控以及与其他分子的作用有待研究。

总之，p63 蛋白广泛表达于人体正常组织中，增生的上皮细胞尤为显著。p63 对于四肢和外胚层的发育以及上皮干细胞的增生十分重要，在肿瘤发生中尤其是鳞癌的发生中起着重要的作用。由于 p63 多种异构体的存在及其在组织、器官及其肿瘤中呈选择性的表达，因此深入研究 p63 基因的转录剪切机制、各种异构体在细胞周期和肿瘤发生中的作用及其与 p53 和其他相关分子的相互作用，对探讨肿瘤发生的机制、基因治疗，细胞的发育及分化等具有重要的意义。

5 参考文献

- Schmale H, Bamberger C. A novel protein with strong homology to the tumor suppressor p53. *Oncogene* 1997;15:1363-1367
- Shimada A, Kato S, Enjo K, Osada M, Ikawa Y, Kohno K, Obinata M, Kanamaru R, Ikawa S, Ishioka C. The transcriptional activities of p53 and its homologue p51/p63: similarities and

- Katoh I, Aisaki KI, Kurata SI, Ikawa S, Ikawa Y. p51A (TA p63 gamma), a p53 homolog, accumulates in response to DNA damage for cell regulation. *Oncogene* 2000;19:3126-3130
- Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V, Andrews NC, Caput D, McKeon F. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998;2:305-306
- Yang A, Kaghad M, Caput D, McKeon F. On the shoulders of giants: p63, p73 and the rise of p53. *Trends Genet* 2002;18:90-95
- Kaelin WG Jr. The emerging p53 gene family. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:594-598
- Kaelin WG Jr. The p53 gene family. *Oncogene* 1999;18:7701-7705
- Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Wang JY, Melino G. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci* 2000;113:1661-1670
- Little NA, Jochemsen AG. p63. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:6-9
- Davison TS, Vagner C, Kaghad M, Ayed A, Caput D, Arrowsmith CH. p73 and p63 are homotetramers capable of weak heterotypic interactions with each other but not with p53. *J Biol Chem* 1999;274:18709-18714
- Chi SW, Ayed A, Arrowsmith CH. Solution structure of a conserved c-terminal domain of p73 with structural homology to the SAM domain. *EMBO J* 1999;18:4438-4445
- Thanos CD, Bowie JU. p53 family members p63 and p73 are SAM domain-containing protein. *Protein Sci* 1999;8:1708-1710
- Hibi K, Trink B, Paturajan M, Westra WH, Caballero OL, Hill DE, Ratovitski EA, Jen J, Sidransky D. AIS is an oncogene amplified in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5462-5467
- Gaiddon C, Lokshin M, Ahn J, Zhang T, Prives C. A subset of tumor-derived mutant forms of p53 Down-regulate p63 and p73 through a direct interaction with the p53 core domain. *Mol Cell Biol* 2001;21:1874-1887
- Ratovitski EA, Paturajan M, Hibi K, Trink B, Yamaguchi K, Sidransky D. p53 associates with and targets Delta N p63 into a protein degradation pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1817-1822
- Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, Royston DJ, Nylander K, Carey FA, Kernohan NM. Expression of the p53 homologue p63 α and β N p63 α in normal and neoplastic cells. *Carcinogenesis* 2000;97:153-160
- Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, Yang A, Montironi R, McKeon F, Loda M. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol* 2000; 6:1769-1775
- Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macri E, Rizzo A, Viale G, Doglioni C. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol* 2001; 8:1054-1060
- Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, Walker N, Bronson RT, Tabin C, Sharpe A, Caput D, Crum C, McKeon F. p63 is an essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999;398:714-718
- Mills A, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999;398:708-713
- Parsa R, Yang A, McKeon F, Green H. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999;113:1099-1105
- Celli J, Duijff P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smits AP, Newbury-Ecob R, Hennekam RC, van Buggenhout G, van Haeringen A, Woods CG, van Essen AJ, de Waal R, Vriend G, Haber DA, Yang A, McKeon F, Brunner HG, van Bokhoven H. Heterozygous germline mutations in the p53 homologue p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999;99:143-145
- van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, Sangiorgi E, Gurrieri F, Duijff PH, Van molkot KR, van Beusekom E, van Beersum SE, Celli J, Merkx GF, Tenconi R, Fryns JP, Verloes A, Newbury-Ecob RA, Raas-Rotschild A, Majewski F, Beemer FA, Janecke A, Chitayat D, Crisponi G, Kayserili H, Yates JR, Neri G, Brunner HG. p63 gene mutations in eec syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001;69:481-492

- 24 Bamberger C, Schmale H. Identification and tissue distribution of novel KET/p63 splice variants. *FEBS Lett* 2001;501:121-126
- 25 Liefer KM,Koster M,Wang XJ,Yang A,McKeon F,Roop DR. Down-regulation of p63 is required for epidermal UV-B-induced apoptosis. *Cancer Res* 2000;60:4016-4020
- 26 Hollstein M,Sidransky D,Vogelstein B,Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53
- 27 Greenblatt MS,Bennett WP,Hollstein M,Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene:clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994;54:4855-4878
- 28 Kaghad M,Bonnet H,Yang A,Creancier L,Biscan JC,Valent A,Minty A,Chalon P,Lelias JM,Dumont X,Ferrara P,McKeon F,Caput D.Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36,a regeion frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997;90:809-819
- 29 Hainaut P,Hernandez C,Robinson A,Rodriguez-Tome P,Flores T,Hollstein M,Harris CC,Montesano R. IARC database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines:updated compilation,revised formats and new visualisation tools. *Nucleic Acid Res* 1998;26:205-213
- 30 Osada M,Ohba M,Kawabara C,Ishioka C,Kanamaru R,Katoh I,Ikawa Y,Nimura Y,Nakagawara A,Obinata M,Ikawa S. Cloning and functional analysis of human p51,which structurally and functionally resembles p53. *Nat Med* 1998;7:839-843
- 31 Hagiwara K,McMenamin MG,Miura K,Harris CC. Mutational analysis of the p63/p73L/p51/p40/ CUSP/KET gene in human cancer cell lines using intronic primers. *Cancer Res* 1999;59:4165-4169
- 32 Tannapfel A,Wasner M,Krause K,Geissler F,Katalinic A,Hauss J,Mossner J,Engeland K,Wittekind C. Expression of p73 and it's relation to histopathology and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1154-1158
- 33 Glickman JN,Yang A,Shahsafaei A,McKeon F,Odze RD. Expression of p53-related protein p63 in the gastrointestinal tract and in esophageal metaplastic disorders. *Hum Pathol* 2001;32:1157-1165
- 34 Tannapfel A,Schmelzer S,Benicke M,Klimpfinger M,Kohlhaw K,Mossner J,Engeland K,Wittekind C. Expression of the p53 homologues p63 and p73 in multiple simultaneous gastric cancer. *J Pathol* 2001;195:163-170
- 35 Park BJ,Lee SJ,Kim JI,Lee SJ,Lee CH,Chang SG,Park JH,Chi SG. Frequent alteration of p63 expression in human primary bladder carcinomas. *Cancer Res* 2000;60:3370-3374
- 36 Kaufmann O,Fietze E,Mengs J,Dietel M. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical marker for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2001;6:823-830
- 37 Nylander K,Coates P,Hall P. Characterization of the expression pattern of p63 alpha and delta N p63 alpha in benign and malignant oral epithelial lesions. *Int J Cancer* 2000;87:368-372
- 38 Weber A,Bellmann U,Bootz F,Wittekind C,Tannapfel A. Expression of p53 and its homologues in primary and recurrent squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer* 2002;99:22-28
- 39 Crook T,Nicholls JM,Brooks L,O'Nions J,Allday MJ. High level expression of deltaN-p63:a mechanism for the inactivation of p53 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma(NPC)? *Oncogene* 2000;30:3439-3444
- 40 Choi HR,Batsakis JG,Zhan F,Sturgis E,Luna MA,El-Naggar AK. Differential expression of p53 gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis. *Hum Pathol* 2002;33:158-164
- 41 Quade BJ,Yang A,Wang Y,Sun D,Park J,Sheets EE,Cviko A,Federschneider JM,Peters R,Mckeon FD,Crum CP. Expression of the p53 homologue p63 in early cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;81:24-29

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界胃肠病学杂志英文版获得 2003 - 2004 年 国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助

本刊讯 世界胃肠病学杂志英文版(*World Journal of Gastroenterology*)申报的 2002 年度国家自然科学基金重点学术期刊专项基金项目,经专家评审,国家自然科学基金委员会委务会议审定,予以批准资助(项目批准号: 30224801). 资助期限 2 年,2003 - 2004 年,资助强度每年 8 万元.

2002 年度重点学术期刊专项基金资助 30 本学术期刊,分别为天体物理学报(英)、计算数学(英)、理论物理通讯(英)、中国物理快报(英)、力学学报(英)、分析化学、高等学校化学学报、化学学报、化学通报、中国化学工程学报(英)、**世界胃肠病学杂志(英)**、作物学报、中国农业科学、中国中西医结合杂志、中国药理学报(英)、生物化学与生物物理学报、细胞研究(英)、植物学报(英)、大气科学进展(英)、地球物理学报、地质学报(英)、金属学报、稀土学报(英)、材料科学技术(英)、稀有金属材料与工程、电力系统自动化、计算机科学技术学报(英)、管理科学学报、中国科学(中、英)、科学通报(中、英)。

(世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

