

p53 抑制剂 PFT- α 研究进展

张安平, 刘宝华, 张连阳

张安平, 刘宝华, 张连阳, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科 重庆市 400042

项目负责人: 刘宝华, 400042, 重庆市大坪长江支路 10 号, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普通外科. lbh57268@163.com
电话: 023-68757248

收稿日期: 2004-08-31 接受日期: 2004-09-19

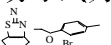
摘要

p53 是最重要的肿瘤抑制基因之一, 各种应激反应损伤后 p53 短期内即可在细胞内累积, 并作为转录因子调节许多下游的凋亡相关基因表达, 诱导凋亡的发生. 研究表明在抗肿瘤治疗过程中, 放化疗在杀伤肿瘤细胞的同时损伤增殖活跃的淋巴、造血及肠上皮细胞, 产生抗肿瘤的副效应, 而 p53 介导的凋亡是产生这种副效应的关键因素. 一种新的 p53 特异性抑制剂 PFT- α (p-fifty three inhibitor, PFT- α), 可以暂时的可逆性抑制 p53 介导的凋亡发生, 因此成为克服抗肿瘤治疗副效应和研究 p53 功能的有效工具.

张安平, 刘宝华, 张连阳. p53 抑制剂 PFT- α 研究进展. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2450-2453

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2450.asp>

0 引言

自 1999 年 Komarova *et al*^[1] 报道发现一种 p53 特异性抑制剂 PFT- α (p-fifty three inhibitor, PFT- α , pifithrin- α) 以来, PFT- α 抑制 p53 依赖的凋亡, 从而抑制抗肿瘤治疗副效应, 以及他在研究 p53 功能中的作用得到深入研究. PFT- α 是一种白色粉状的化学合成物, 分子式为 C₁₆H₁₈N₂O₅·HBr, M_r 367.3, 分子结构为 . 在 -20 °C 避光下稳定保存 3 a, 溶解于 DMSO 在 -20 °C 避光下稳定保存 3 mo. PFT- α 对光非常敏感, 其分解产物主要有碳氧化物, 氮氧化物, 硫氧化物以及卤化物.

1 PFT- α 在抑制 p53 依赖凋亡中的应用

1.1 PFT- α 抑制抗肿瘤治疗副效应 抗肿瘤治疗的常用策略化疗和放疗, 在杀伤肿瘤的同时可以损害正常细胞而产生副效应, 降低抗肿瘤效应, 这与 p53 诱导的凋亡相关. Komarova *et al*^[1-3] 突破常规思维试图寻找阻断 p53 在不产生新发肿瘤的同时又可抑制抗肿瘤副效应. 通过药物筛选发现了 PFT- α , 它具有特异性和可逆性抑制 p53 的功能. 体外研究发现 PFT- α 可使 Ela+ras 转化的鼠成纤维母细胞避免紫外线、 γ 射线、多种抗肿瘤药物诱导的凋亡. PFT- α 能够使经致死剂量 γ 射线照射 C57BL 和 Balb/c 两系小鼠的存活率达 60%, 在照射后

7 mo 无新发肿瘤. PFT- α 主要通过抑制 p53 的核转运, 以及 p53 下游靶基因如 Bax, p21^{WAF1}, MDM2 和 cyclin G 的表达. Zhang *et al*^[4] 发现顺铂常引起耳蜗和前庭感觉毛细胞的损害而导致不可逆转的听力丧失和平衡障碍, 这种损害是顺铂诱导 p53 依赖的凋亡而引起. 对新生小鼠的前庭和耳蜗进行器官培养, 在顺铂处理耳蜗和前体时运用 PFT- α , 可以使毛细胞的生存率增加且呈剂量依赖性. 通过抑制 p53 的表达, 使顺铂诱导耳蜗和前庭毛细胞的 caspase-1, caspase-3 活性降低, 明显降低对毛细胞的损害, 为减轻顺铂引起的耳毒性、前庭毒性和神经毒性副作用提供了新方法. 在病理生理状态下调节血管内皮的内环境是血管重塑和生成的关键, 阿霉素可启动人脐静脉内皮细胞 p53 的聚集, 诱导细胞的 CD95 表达和凋亡. PFT- α 可阻断启动子的激活、降低 CD95 蛋白表达水平, 减轻对血管内皮损伤有利于血管内膜修复^[5]. Liu *et al*^[6] 评价了 PFT- α 对阿霉素诱导心肌细胞凋亡和心功能损害的保护效应. 阿霉素上调 Bax 和 MDM2 mRNA 的表达水平, 通过 p53 在丝氨酸 15 的磷酸化水平提高而上调 p53 蛋白表达水平, 诱导心肌细胞凋亡导致阿霉素的毒性、超微结构改变和心功能障碍. 在给予阿霉素前 30 min 和给药后 3 h 使用 PFT- α , 则心肌细胞 Bax 和 MDM2 mRNA 表达降低. 实验表明 PFT- α 可有效抑制阿霉素诱导的心肌细胞凋亡, 减轻阿霉素抗肿瘤治疗中对心脏的毒副作用. Bassi *et al*^[7] 运用 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂依托泊甙作用淋巴瘤细胞系: 野生性 p53 的 TK₆ 和变异 p53 的 WTK₁, 发现 WTK₁ 出现染色体畸变而 TK₆ 出现凋亡, 在运用 PFT- α 阻断 p53 后 TK₆ 细胞的凋亡明显减少, 通过暂时抑制 p53 降低依托泊甙诱导的正常细胞凋亡而起到保护作用, 这与 Vukicevic *et al*^[8] 报道基本一致. Javelaud *et al*^[9] 发现 PFT- α 可以减轻柔红霉素诱导的 HCT116p21^{WAF1-/-} 细胞的凋亡, PFT- α 抑制 p53 而使 Bcl-2 的表达升高, Bax 的表达降低, 恢复 Bax/Bcl-2 比率, 其作用与 p21^{WAF1} 反义寡核苷酸相似. 当哺乳类胚胎细胞的脱扑异构酶 II α 失活时导致胚胎发育停滞, 实验发现 PFT- α 抑制脱扑异构酶 II 抑制剂 ICRF-193 诱导胚胎细胞的凋亡且呈剂量依赖性, PFT- α 也可抑制羟基脲诱导的胚胎细胞凋亡而保护胚胎细胞^[10].

1.2 PFT- α 抑制 p53 依赖的肝细胞凋亡 Schafer *et al*^[11] 发现细菌内毒素诱导 p53 依赖的肝细胞凋亡, 导致肝组织损伤. 将 PFT- α 进行 Sprague-Dawley 鼠腹腔注射后, 可抑制 LPS 诱导的肝细胞凋亡, 减少白细胞的聚

集和微血管功能障碍. PFT- α 降低 p53 胞核与胞质表达比, 抑制 NF- κ B 的活性和 procaspase-3 的裂解. 认为 PFT- α 可减轻细菌内毒素导致的肝细胞损伤, 保护肝功能. Begum *et al*^[12]报道 PFT- α 显著降低重金属砷、镉对鼠肝细胞的毒性, 减少重金属诱导 p53 依赖的肝细胞凋亡, 使肝细胞对砷的耐受能力提高 46 倍, 对镉的耐受力提高 8 倍. 另外 PFT- α 可抑制多环芳香烃类致癌剂诱导的鼠肝脏上皮干细胞 WB-F334 的 DNA 合成和凋亡, 而发挥保护 WB-F334 的作用^[13].

1.3 PFT- α 对器官缺血再灌注损伤的保护效应 在近期的研究中发现 PFT- α 对心脏、肝、肾等器官的缺血再灌注损伤也具有保护作用, 缺血再灌注损伤常导致 p53 介导的凋亡发生. Mocanu *et al*^[14]在心脏缺血预处理前和再灌注时给予 PFT- α , 发现心脏的梗塞范围和程度均有减轻, 显著降低缺血再灌注对心脏的损伤, 有利于心功能的恢复. 在肝移植中由于缺血再灌注损伤而导致移植肝功能障碍是临床的难题之一, 肝功能障碍主要是肝细胞在缺血再灌注后发生凋亡. 实验发现在冷贮存和灌注液中加入 PFT- α 后, 其肝细胞的 caspase 活性降低, 细胞凋亡和坏死减少, 提高移植供肝的质量、维持肝脏的新陈代谢和完整性, 提高移植成功率^[15]. 肾脏缺血再灌注损伤的特点是谷氨酰转氨酶的耗竭和肾小管细胞发生坏死或凋亡, p53 是谷氨酰转氨酶耗竭诱导凋亡的关键. 运用鼠双侧肾动脉夹闭再灌注模型, 腹腔内注射 PFT- α 后发现, PFT- α 尽管使 p21^{WAF1} 下降, 但抑制了 p53 和 Bax 的表达, 减少细胞的凋亡从而保护肾功能, 仍能保护肾脏免受缺血再灌注损伤^[16]. 缺血性脑卒中可使脑细胞发生 p53 介导的凋亡, 在脑缺血损伤后给予 PFT- α 可抑制 p53 下游靶基因 p21^{WAF1} 的表达, 而逆转脑缺血性损伤, 减轻脑细胞的凋亡^[17].

1.4 PFT- α 对神经细胞凋亡的保护效应 研究发现 p53 在神经细胞凋亡中起重要作用, 并且与人类神经细胞退行性疾病的发生有关. 如海马和皮质神经变性导致 Alzheimer 病, 控制运动的多巴胺神经死亡导致 Parkinson 病. Culmsee *et al*^[18]发现 PFT- α 通过降低喜树碱诱导神经元的 p53 结合活性和 Bax 表达, 而完全抑制喜树碱诱导的神经元凋亡. 在依托泊甙处理神经元时加入 PFT- α 可明显减轻其对神经元的损伤, caspase-3 活性降低使神经元存活明显升高. 而且在大脑中动脉阻断前 1 h 腹腔内注射 PFT- α , 可减轻缺血导致的脑梗塞. Gilman *et al*^[19]也发现 PFT- α 可使野生性 p53 小鼠的神经元突触体免受氧化作用和兴奋毒性的损害, 可以使海马神经元在受到依托泊甙损伤后仍能维持前联合末端的功能. Duan *et al*^[20]运用 Parkinson 病小鼠腹腔内注射 PFT- α , 发现 PFT- α 明显改善小鼠的运动功能, 降低多巴胺及其代谢物耗竭, 减轻黑质纹状体神经元的损害, 认为 PFT- α 通过抑制 p53, 能够减轻多巴胺神经细胞的凋亡而保护其运动功能, 延迟或阻断 Parkinson 病神经元的退行性病变. Parkinson 病的另一主要病因是蛋白酶体

活性降低, 蛋白酶体抑制剂 MG132 作用于多巴胺能 SH-SY5Y 细胞后激活 p53, 使 Bax 表达升高, 使蛋白酶体抑制导致线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡. 运用 PFT- α 阻断 MG132, 可部分阻断线粒体的去极化, Bax 表达降低, 使 SH-SY5Y 细胞的凋亡减少^[21]. 淀粉样 β 肽诱发 Alzheimer 病, 淀粉样 β 肽诱导神经细胞凋亡主要通过线粒体调控途径如 p53, Bcl-2 等, PFT- α 可阻断 50-60% 的淀粉样 β 肽诱导神经细胞的凋亡^[22]. 当神经元 DNA 受到损害使 p53 激活, 而 NF- κ B 活性降低, 神经元发生凋亡, 研究表明在 DNA 损害诱导后 p53 与转录共因子 p300 的结合增强, 而 p300 与 NF- κ B 的结合活性降低. PFT- α 阻断 p53 和共因子的相互作用后, p300 与 NF- κ B 的结合活性增强. 在神经元中存在 p53 和 NF- κ B 与转录共因子 p300 之间相互作用的竞争平衡, 由于 PFT- α 阻断了 p53 介导的细胞凋亡, 同时使 NF- κ B 信号通路激活, PFT- α 以剂量依赖的方式减轻脑组织的损害, 解除缺血诱导的 NF- κ B 活性抑制, 而发挥神经元保护效应^[23].

2 PFT- α 在研究 p53 功能中的应用

Camphausen *et al*^[24]在研究放疗抗肿瘤的“远位效应”(abscopal effect)时, 运用 PFT- α 作用于野生型 p53 小鼠后进行照射, 不能观察到抗肿瘤的“远位效应”, 而未经 PFT- α 作用的小鼠则可观察到这种效应, 从而认识到 p53 在放疗诱导的“远位效应”中的作用. Pecere *et al*^[25]研究 p53 在芦荟大黄素杀伤神经外胚层肿瘤细胞作用时, 发现 PFT- α 抑制芦荟大黄素诱导 SJ-N-KP (野生型 p53) 细胞的凋亡, 而对 SK-N-BE(2c) 无影响. 在青霉胺诱导成纤维细胞 MSU1.0 细胞同时加入 PFT- α 作用 24 h 后, 随着 PFT- α 浓度升高, caspase 的活性逐渐降低, 其细胞凋亡明显减少, 表明青霉胺诱导的成纤维细胞的凋亡主要通过 p53 依赖途径^[26]. 钒酸盐诱导 C141 (野生型 p53) 细胞使细胞生长停滞, p21^{WAF1} 的表达升高. 运用 PFT- α 可抑制钒酸盐导致的细胞生长停滞, 减少细胞的凋亡. 通过运用 PFT- α 可以明确钒酸盐是通过 p53 依赖途径诱导 p21^{WAF1} 的表达而导致的细胞生长停滞^[27]. Perfettini *et al*^[28]报告包膜蛋白在诱导 HIV-1 的凋亡过程中 NF- κ B, p53 和 AP1 均被激活, PFT- α 可阻断 85% 的 HIV-1 包膜蛋白基因的转录效应, 显示 p53 在包膜蛋白诱导的凋亡过程起主要作用. Ostrakhovitch *et al*^[29]在研究铜锌离子诱导雌激素受体和 p53 不同状态的乳腺癌细胞凋亡和敏感性的作用机制时, 运用 PFT- α 分别作用与雌激素受体阳性和野生性 p53 的乳腺癌细胞 MCF7 及雌激素受体阴性和变异 p53 的乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞, 发现 PFT- α 使铜锌离子诱导 MCF7 细胞的 AKt 磷酸化作用增强, 抑制 MCF7 细胞中 p53 在丝氨酸 15 的磷酸化及 p21^{WAF1} 的表达, 使铜锌离子诱导的 MCF7 凋亡减少, 证实金属离子诱导 MCF7 凋亡是 p53 依赖, 而 MDA-MB-231 由于 p53 功能缺失、

AKt 激活从而对金属离子产生耐受. Gorgoulis *et al*^[30]为了阐明 NF- κ B 和 p53 在应激损伤时细胞间粘连分子 ICAM-1 表达调控中的作用, 在 γ 射线照射人表皮成纤维细胞前给予 PFT- α , 发现 PFT- α 使放射诱导表皮成纤维细胞的 ICAM-1 和 p21^{WAF1} mRNA 表达下降, 表明 p53 直接参与 ICAM-1 的诱导表达, 并以 NF- κ B 依赖方式诱导 ICAM-1 的表达. Paitel *et al*^[31]在观察细胞肌病毒蛋白对稳定转染 TSM1 的神经元细胞死亡控制的影响. 通过运用 PFT- α 抑制 p53, 发现 TSM1 在转录后水平控制 p53, 并以 p53 依赖方式的介导 caspase-3 的激活, 调控神经元的凋亡过程. Inoue *et al*^[32]发现大鼠肝细胞再生过程中 p53 mRNA 表达升高, 并且启动 TGF- α . 运用 PFT- α 阻断 p53 后其作用如同 p53 反义寡核苷酸, 使肝细胞 DNA 合成受阻, TGF- α 表达水平下降. 因此肝细胞生长因子激活 p53 有利于大鼠肝细胞的增生. 另外 Vollmar *et al*^[33]在研究早期伤口愈合过程中发现在体内 PFT- α 抑制 p53, 可促进皮肤伤口的上皮形成和新血管形成、增加白细胞的聚集和减少细胞的凋亡, 而对后期伤口愈合无影响. 该研究一方面证实 p53 在伤口早期愈合中的作用, 同时发现暂时性抑制 p53 具有促进早期伤口愈合的作用.

总之, PFT- α 不但能够抑制 p53 依赖的凋亡, 而且成为研究 p53 功能的有效手段. 但应警惕 PFT- α 阻抑 p53 使凋亡减少, 存活的细胞可能发生基因修饰^[7], 影响 DNA 修复^[34], 并且 PFT- α 抑制凋亡存在细胞选择性^[35-37]. 新近报道认为 PFT- α 并非只能特异性抑制 p53, 可能抑制体内外萤火虫荧光素酶^[38], 还可能对热休克蛋白和糖皮质激素信号通路具有抑制作用^[39-40]. 因此对于 PFT- α 的认识有待进一步深入研究.

3 参考文献

- Komarov PG, Komarova EA, Kondratov RV, Christov-Tselkov K, Coon JS, Chernov MV, Gudkov AV. A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science* 1999;285:1733-1737
- Komarova EA, Gudkov AV. Suppression of p53: a new approach to overcome side effects of antitumor therapy. *Biochemistry (Moscow)* 2000;65:41-48
- Ferber D. A new way to combat therapy side effects. *Science* 1999;285:1651-1653
- Zhang M, Liu W, Ding D, Salvi R. Pifithrin- α suppresses p53 and protects cochlear and vestibular hair cells from cisplatin-induced apoptosis. *Neuroscience* 2003;120:191-205
- Lorenzo E, Ruiz-Ruiz C, Quesada AJ, Hernandez G, Rodriguez A, Lopez-Rivas A, Redondo JM. Doxorubicin induces apoptosis and CD95 gene expression in human primary endothelial cells through a p53-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2002;277:10883-10892
- Liu X, Chua CC, Gao J, Chen Z, Landy CLC, Hamdy R, Chua BHL. Pifithrin- α protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:933-939
- Bassi L, Carloni M, Fonti E, Palma de la Pena N, Meschini R, Palitti F. Pifithrin-alpha, an inhibitor of p53, enhances the genetic instability induced by etoposide (VP16) in human lymphoblastoid cells treated in vitro. *Mutat Res* 2002;499:163-176
- Vukicevic V, Kampfinger K, Stopper H. Influence of altered apoptosis in human lymphoblastoid cell lines on micronucleus frequency. *Toxicol Lett* 2004;147:187-195
- Javelaud D, Besancon F. Inactivation of p21^{WAF1} sensitizes cells to apoptosis via an increase of both p14^{ARF} and p53 levels and an alteration of the Bax/Bcl-2 ratio. *J Biol Chem* 2002;277:37949-37954
- Akimitsu N, Kamura K, Tone S, Sakaguchi A, Kikuchi A, Hamamoto H, Sekimizu K. Induction of apoptosis by depletion of DNA topoisomerase IIalpha in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307:301-307
- Schafer T, Scheuer C, Roemer K, Menger MD, Vollmar B. Inhibition of p53 protects liver tissue against endotoxin-induced apoptotic and necrotic cell death. *FASEB J* 2003;17:660-667
- Begum RA, Farah IO, Ishaque AB. Pifithrin-alpha (PFT-alpha) caused differential protection of rat liver cells and HepG2 cell line in response to the selective cytotoxicity of arsenic and cadmium. *Biomed Sci Instrum* 2002;38:41-46
- Chramostova K, Vondracek J, Sindlerova L, Vojtesek B, Kozubik A, Machala M. Polycyclic aromatic hydrocarbons modulate cell proliferation in rat hepatic epithelial stem-like WB-F344 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196:136-148
- Mocanu MM, Yellon DM. p53 down-regulation: a new molecular mechanism involved in ischaemic preconditioning. *FEBS Lett* 2003;555:302-306
- El-Gibaly AM, Scheuer C, Menger MD, Vollmar B. Improvement of rat liver graft quality by pifithrin-alpha-mediated inhibition of hepatocyte necrapoptosis. *Hepatology* 2004;39:1553-1562
- Kelly KJ, Plotkin Z, Vulgamott SL, Dagher PC. P53 mediates the apoptotic response to GTP depletion after renal ischemia-reperfusion: protective role of a p53 inhibitor. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:128-138
- Leker RR, Aharonowiz M, Greig NH, Ovadia H. The role of p53-induced apoptosis in cerebral ischemia: effects of the p53 inhibitor pifithrin alpha. *Exp Neurol* 2004;187:478-486
- Culmsee C, Zhu X, Yu QS, Chan SL, Camandola S, Guo Z, Greig NH, Mattson MP. A synthetic inhibitor of p53 protects neurons against death induced by ischemic and excitotoxic insults, and amyloid beta-peptide. *J Neurochem* 2001;77:220-228
- Gilman CP, Chan SL, Guo Z, Zhu X, Greig N, Mattson MP. p53 is present in synapses where it mediates mitochondrial dysfunction and synaptic degeneration in response to DNA damage, and oxidative and excitotoxic insults. *Neuromolecular Med* 2003;3:159-172
- Duan W, Zhu X, Ladenheim B, Yu QS, Guo Z, Oyler J, Cutler RG, Cadet JL, Greig NH, Mattson MP. p53 inhibitors preserve dopamine neurons and motor function in experimental parkinsonism. *Ann Neurol* 2002;52:597-606
- Nakaso K, Yoshimoto Y, Yano H, Takeshima T, Nakashima K. p53-mediated mitochondrial dysfunction by proteasome inhibition in dopaminergic SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 2004;354:213-216
- Tamagno E, Parola M, Guglielmotto M, Santoro G, Bardini P, Marra L, Tabaton M, Danni O. Multiple signaling events in amyloid beta-induced, oxidative stress-dependent neuronal apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2003;35:45-58
- Culmsee C, Siewe J, Junker V, Retiounskaia M, Schwarz S, Camandola S, El-Metainy S, Behnke H, Mattson MP, Krieglstein J. Reciprocal inhibition of p53 and nuclear factor-kappaB transcriptional activities determines cell survival or death in neurons. *J Neurosci* 2003;23:8586-8595
- Camphausen K, Moses MA, Menard C, Sproull M, Beecken WD, Folkman J, O'Reilly MS. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res* 2003;63:1990-1993
- Pecere T, Sarinella F, Salata C, Gatto B, Bet A, Dalla Vecchia F, Diaspro A, Carli M, Palumbo M, Palu G. Involvement of p53 in specific anti-neuroectodermal tumor activity of aloe-emodin. *Int J Cancer* 2003;106:836-847
- Havre PA, O'Reilly S, McCormick JJ, Brash DE. Transformed and tumor-derived human cells exhibit preferential sensitivity to the thiol antioxidants, N-acetyl cysteine and penicillamine. *Cancer Res* 2002;62:1443-1449
- Zhang Z, Huang C, Li J, Shi X. Vanadate-induced cell growth

- arrest is p53-dependent through activation of p21 in C141 cells. *J Inorg Biochem* 2002;89:142-148
- 28 Perfettini JL, Roumier T, Castedo M, Larochette N, Boya P, Raynal B, Lazar V, Ciccocanti F, Nardacci R, Penninger J, Piacentini M, Kroemer G. NF-kappaB and p53 are the dominant apoptosis-inducing transcription factors elicited by the HIV-1 envelope. *J Exp Med* 2004;199:629-640
 - 29 Ostrakhovitch EA, Cherian MG. Differential regulation of signal transduction pathways in wild type and mutated p53 breast cancer epithelial cells by copper and zinc. *Arch Biochem Biophys* 2004;423:351-361
 - 30 Gorgoulis VG, Zacharatos P, Kotsinas A, Kletsas D, Mariatos G, Zoumpourlis V, Ryan KM, Kittas C, Papavassiliou AG. p53 activates ICAM-1 (CD54) expression in an NF-kappaB-independent manner. *EMBO J* 2003;22:1567-1578
 - 31 Paitel E, Fahraeus R, Checler F. Cellular prion protein sensitizes neurons to apoptotic stimuli through Mdm2-regulated and p53-dependent caspase 3-like activation. *J Biol Chem* 2003;278:10061-10066
 - 32 Inoue Y, Tomiya T, Yanase M, Arai M, Ikeda H, Tejima K, Ogata I, Kimura S, Omata M, Fujiwara K. p53 May positively regulate hepatocyte proliferation in rats. *Hepatology* 2002;36:336-344
 - 33 Vollmar B, El-Gibaly AM, Scheuer C, Strik MW, Bruch HP, Menger MD. Acceleration of cutaneous wound healing by transient p53 inhibition. *Lab Invest* 2002;82:1063-1071
 - 34 Lin Y, Waldman BC, Waldman AS. Suppression of high-fidelity double-strand break repair in mammalian chromosomes by pifithrin-alpha, a chemical inhibitor of p53. *DNA Repair (Amst)* 2003;2:1-11
 - 35 Proietti De Santis L, Balajee AS, Lorenti Garcia C, Pepe G, Worboys AM, Palitti F. Inhibition of p53, p21 and Bax by pifithrin-alpha does not affect UV induced apoptotic response in CS-B cells. *DNA Repair (Amst)* 2003;2:891-900
 - 36 Wang S, Konorev EA, Kotamraju S, Joseph J, Kalivendi S, Kalyanaraman B. Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms. Intermediacy of H_2O_2 - and p53-dependent pathways. *J Biol Chem* 2004;279:25535-25543
 - 37 Bonini P, Cicconi S, Cardinale A, Vitale C, Serafino AL, Ciotti MT, Marlier LN. Oxidative stress induces p53-mediated apoptosis in glia: p53 transcription-independent way to die. *J Neurosci Res* 2004;75:83-95
 - 38 Rocha S, Campbell KJ, Roche KC, Perkins ND. The p53-inhibitor pifithrin-alpha inhibits firefly luciferase activity in vivo and in vitro. *BMC Mol Biol* 2003;4:9-16
 - 39 Komarova EA, Neznanov N, Komarov PG, Chernov MV, Wang K, Gudkov AV. p53 inhibitor pifithrin alpha can suppress heat shock and glucocorticoid signaling pathways. *J Biol Chem* 2003;278:15465-15468
 - 40 Murphy PJM, Galigniana MD, Morishima Y, Harrell JM, Kwok RPS, Ljungman M, Pratt WB. Pifithrin-alpha inhibits p53 signaling after interaction of the tumor suppressor protein with hsp90 and its nuclear translocation. *J Biol Chem* 2004;279:30195-30201

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 以国际最优秀的期刊为目标

《World Journal of Gastroenterology, WJG》将完全按照国际标准办刊, 从收稿到出版的管理, 已完全实现市场化, 以质量为本. 从收稿到出版或退稿, 以公正科学的态度处理每一份稿件. 在学术水平和编辑质量方面以国际最优秀的期刊为目标. WJG 争取在国家、作者、读者, 全体编委和社会的大力支持下, 办成一份国际本专业具有突出影响的学术期刊.

World Journal of Gastroenterology 稿件来源及论文资助情况

随着我国科学研究整体水平的提高, 质量较高的论文逐年增加, 来自名牌大学、研究院所, 特别是具有良好科学记录的实验室、课题组和科学家的论文增长幅度较大. 2003-04-01/2003-10-01 以来《World Journal of Gastroenterology, WJG》共收到论文 618 篇, 其中国内论文 501 篇(81.06%), 国际论文 117 篇(18.93%). WJG 2003 年 1-10 期共发表论文 521 篇, 其中文献综述 21 篇, 食管癌 27 篇, 胃癌 54 篇, 肝癌 65 篇, 大肠癌 39 篇, 病毒性肝炎 46 篇, 幽门螺杆菌 20 篇, 基础研究 115 篇, 临床研究 62 篇, 研究快报 62 篇, 病例报告 8 篇, 读者来信 2 篇. 发表国内论文 450 篇(86.37%), 发表国际论文 71 篇(13.62%). 作者共 2949 人, 国际作者占 14.41%, 国内作者占 85.90%. 发表论文分布 34 个国家和地区, 包括阿根廷、澳大利亚、巴基斯坦、巴西、比利时、波兰、丹麦、德国、法国、芬兰、韩国、荷兰、加拿大、克罗地亚、美国、南非、南斯拉夫、日本、瑞典、瑞士、沙特阿拉伯、泰国、土耳其、西班牙、希腊、新加坡、匈牙利、伊朗、意大利、印度、英国、中国、中国台湾、中国香港. 基金资助论文 292 篇(56.04%), 各项目基金论文共 440 篇(84.45%), 其中国际基金论文 25 篇(4.79%), 国家 973、863、国家自然科学基金资助论文 180 篇(34.54%), 部、省级基金资助论文 235 篇(45.10%). WJG 2002 年共发表论文 226 篇, 分布为 26 个地区, 国内论文占 93.36%, 国际论文占 6.63%, 基金论文占 60.61%. WJG 2001 年共发表论文 173 篇, 分布 20 个地区, 112 个机构, 国际论文占 35%, 基金论文占 55%. WJG 2000 年共发表论文 205 篇, 基金论文占 50%. WJG 1999 年共发表论文 144 篇, 分布 20 个地区, 100 个机构, 国际论文占 23%, 基金论文占 50%. WJG 1998 年共发表论文 183 篇, 11 个地区分布, 国际论文占 9.84%, 基金论文占 59.56%.