

# EBV、*mdm2* 和 p53 基因异常在胃癌发生发展中的作用

孙迎娟, 王笑峰, 王 云, 孙坚萍, 黄葆华, 罗 兵

孙迎娟, 青岛大学医学院附属医院感染管理科 山东省青岛市 266003  
王笑峰, 王云, 孙坚萍, 罗兵, 青岛大学医学院微生物学教研室  
山东省青岛市 266021  
黄葆华, 烟台毓璜顶医院病理科 山东省烟台市 264002  
孙迎娟, 女, 1972-07-05 生, 山东省青岛市人, 汉族. 2003 年青岛大学医学院硕士研究生毕业, 主管检验师, 主要从事肿瘤病毒学研究.  
项目负责人: 罗兵, 266021, 山东省青岛市登州路 38 号, 青岛大学医学院微生物学教研室. qdluobing@yahoo.com  
电话: 0532-2991207  
收稿日期: 2004-09-18 接受日期: 2004-10-11

## Epstein-Barr virus and aberrant expression of *mdm2* and p53 in pathogenesis and development of gastric carcinoma

Ying-Juan Sun, Xiao-Feng Wang, Yun Wang, Jian-Ping Sun,  
Bao-Hua Huang, Bing Luo

Ying-Juan Sun, Department of I Nosocomial Infection Management, Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
Xiao-Feng Wang, Yun Wang, Jian-Ping Sun, Bing Luo, Department of Microbiology, Qingdao University Medical College, Qingdao 266021, Shandong Province, China  
Bao-Hua Huang, Department of Pathology, Yuhuangding Hospital, Yantai 264002, Shandong Province, China  
Correspondence to: Dr. Bing Luo, Department of Microbiology, Qingdao University Medical College, Qingdao 266021, Shandong Province, China. qdluobing@yahoo.com  
Received: 2004-09-18 Accepted: 2004-10-11

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of p53 and *mdm2* gene abnormality in oncogenesis and development of Epstein-Barr virus (EBV) -associated gastric carcinoma (EBVaGC) and to explore the relationship between EBV infection and p53 and *mdm2* protein expression.

**METHODS:** p53 gene mutation in exon 5-8 was detected by polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism analysis (PCR-SSCP), and DNA sequencing. p53 and *mdm2* protein expression was tested by immunohistochemistry in EBVaGCs ( $n = 13$ ), EBVnGCs (EBV negative gastric carcinomas,  $n = 45$ ) with matched clinicopathological parameters and corresponding adjacent tissues of gastric carcinoma ( $n = 58$ ).

**RESULTS:** The positive rates of p53 and *mdm2* protein in gastric carcinomas were significantly higher than those in corresponding adjacent normal tissues (86.2%, 29.3% vs 0%, 0% respectively;  $P < 0.01$ ). There were no significant difference between the positive rates of p53 and *mdm2* protein in EBVnGCs and EBVaGCs. The overexpression rate of p53 protein was 15.4% (2/13) in EBVaGCs. This was in marked contrast to the rate of 57.8% (26/45) in EBVnGCs

( $\chi^2 = 7.2593$ ,  $P = 0.0085 < 0.01$ ). There was significant positive correlation between *mdm2* expression and p53 overexpression ( $\chi^2 = 11.1839$ ,  $P = 0.0008 < 0.01$ ,  $r = 0.4391$ ). p53 gene mutation was found in only 2 cases of EBVnGCs and both occurred at exon 5. No p53 gene mutation was detected in 13 cases of EBVaGCs and 58 corresponding adjacent tissues.

**CONCLUSION:** Abnormal accumulation of p53 protein might not result from p53 gene mutation. *mdm2* protein may play an important role in the pathogenesis of gastric carcinoma through suppressing the function of wild type p53 protein. The infection of EBV relates to the abnormal expression of p53 protein, but not to the abnormal expression of *mdm2* protein and p53 gene mutation in gastric carcinoma

Sun YJ, Wang XF, Wang Y, Sun JP, Huang BH, Luo B. Epstein-Barr virus and aberrant expression of *mdm2* and p53 in pathogenesis and development of gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004; 12(11):2555-2559

## 摘要

**目的:** 探讨EBV相关胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)组织中*mdm2*和p53基因异常与EBV感染的关系。

**方法:** 应用免疫组化技术检测 13 例EBVaGCs、45 例临床病理资料与之匹配的 EBV 阴性胃癌(EBV negative gastric carcinomas, EBVnGCs)以及 58 例相应癌旁组织中 p53 和 *mdm2* 蛋白的表达; PCR-SSCP 银染技术结合 DNA 测序检测 p53 基因 exon 5-8 突变。

**结果:** (1)胃癌组 p53 和 *mdm2* 蛋白阳性率分别为 86.2% (50/58)和 29.3%(17/58), 癌旁组织组 p53 和 *mdm2* 蛋白均为阴性, 胃癌组 p53 和 *mdm2* 蛋白阳性率均明显高于癌旁组织组, 两两间有极显著性差异( $\chi^2 = 50.000$ ,  $P = 0.000 < 0.01$ ;  $\chi^2 = 15.059$ ,  $P = 0.001 < 0.01$ )。 (2) EBVnGC 组 p53 和 *mdm2* 蛋白阳性率与 EBVaGC 组 p53 和 *mdm2* 蛋白阳性率均无明显差异, 但 EBVaGC 组 p53 蛋白过表达率(15.4%)明显低于 EBVnGC 组(57.8%), 两组间有极显著性差异( $\chi^2 = 7.2593$ ,  $P = 0.0085 < 0.01$ )。 (3)*mdm2* 蛋白阳性表达与 p53 蛋白过表达呈显著正相关( $\chi^2 = 11.1839$ ,  $P = 0.0008 < 0.01$ ,  $r = 0.4391$ )。 (4) 2 例 EBVnGCs 检测到 p53 基因突变, 突变均位于 exon 5, 13 例 EBVaGCs 和 58 例相应癌旁组织均未检测到 p53 基因突变; EBVaGC 组 p53 基因突变率与 EBVnGC 组相比无显著性差异( $P = 0.5989$ )。

**结论:** p53基因突变可能并非胃癌组织中p53蛋白异常累积的主要原因; mdm2蛋白可通过抑制野生型p53蛋白的功能而产生致癌作用; 胃癌组织中EBV感染与p53蛋白的异常表达有关, 而与mdm2蛋白的异常表达以及p53基因突变无显著相关性。

孙迎娟, 王笑峰, 王云, 孙坚萍, 黄葆华, 罗兵. EBV、mdm 2 和 p53 基因异常在胃癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(11):2555-2559  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2555.asp

## 0 引言

野生型 p53 基因是重要的抑癌基因, 其功能丧失或基因突变可促使恶性肿瘤形成. 小鼠双倍微体基因(mouse double minute, *mdm 2*)是近年发现的 p53 相关癌基因, 其在体内最重要的作用是抑制野生型 p53 的激活转录功能和抗肿瘤活性, *mdm 2* 的高表达可产生和 p53 基因突变相类似的作用, *mdm 2* 基因的扩增与过表达在肿瘤发生发展过程中具有普遍意义. 胃癌组织中p53蛋白异常表达的原因有多种, 如p53基因突变、*mdm 2*蛋白和/或病毒与野生型p53结合导致的p53蛋白失活等. 研究证实约 2/3 的软组织肉瘤中存在 p53 基因突变或 *mdm 2* 的过表达, 且均伴有 p53 蛋白过表达, p53 基因突变的肿瘤数目与 *mdm 2* 过表达的肿瘤数目大致相同, 但鲜有共存者. 提示 *mdm 2* 的过表达与 p53 基因突变在肿瘤发生阶段具有同等重要地位, 而且解释了相当一部分保持野生型p53基因肿瘤细胞的癌变机制<sup>[1-8]</sup>. EBV感染与胃癌的发生有一定相关性, 其感染率存在地区差异, 普通胃腺癌的感染率约为 2-16%, 而较罕见的淋巴上皮瘤样胃癌EBV感染率达 80% 以上, 且 EBV 感染可见于各种病理类型的胃癌<sup>[9-16]</sup>. 近年来 EBVaGC 中 EBV 与癌基因和抑癌基因的相互作用成为致癌机制研究的热点, 我们选择 EBVaGCs 和各种临床病理资料与之匹配的 EBVnGCs 作为研究对象, 应用免疫组化技术检测胃癌和相应癌旁组织中p53和*mdm 2*蛋白的表达; PCR-SSCP 银染结合 DNA 序列分析检测 p53 基因 exon 5-8 突变情况, 以探讨 p53 和 *mdm 2* 基因异常与 EBVaGC 发生发展的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 病理诊断与原位杂交证实 EBVaGCs 13 例, 临床病理资料与之匹配的 EBVnGCs 45 例, 平均年龄 57.9 ± 13.4(31-81 岁), 男 48 例, 女 10 例. EBV 阳性组和 EBV 阴性组病例在年龄、性别、肿瘤部位、组织学类型、分化程度、有无淋巴结转移以及临床分期等方面均无显著性差异( $P>0.05$ ).

### 1.2 方法

**1.2.1 p53 基因突变的检测** 设计扩增 p53 基因 exon5-8 特异性引物<sup>[17]</sup>, 引物序列及 PCR 产物长度(表 1). PCR 反应体积 25 μL, 反应体系为 10 × buffer 2.5 μL, MgCl<sub>2</sub>

1.5 mmol/L, dNTP 0.2 mmol/L, 上下游引物各 0.3 μmol/L, Taq DNA 聚合酶 1.0 U, DNA 模板 2 μL. PCR 扩增参数为 94 °C 预变性 5 min; 然后 94 °C 30 s, 58 °C 复性 30 s (exon7 68 °C), 72 °C 延伸 45 s, 共 35 个循环; 最后 72 °C 延伸 5 min. 取 PCR 产物 2-3 μL 行 80 g/L 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电泳完毕后取下凝胶进行银染. 与正常对照相比, 可疑突变标本表现为单链 DNA 出现条带数目的增加、减少或位置的相对移位. 然后将可疑标本的 PCR 产物接入 pMD18-T-vector, 由上海中科开瑞生物技术有限公司进行 DNA 序列测定。

表 1 PCR-SSCP 分析 p53 基因 exon5-8 突变用寡核苷酸引物

exon	primer(5' → 3')	product size(bp)
5	sense primer ttc aac tct gtc tcc ttc ct	248
	antisense primer cag ccc tgt cgt ctc tcc ag	
6	sense primer gcc ct gat tcc tca ctg at	181
	antisense primer tta acc cct cct ccc aga ga	
7	sense primer agg cgc act ggc ctc atc tt	177
	antisense primer tgt gca ggg tgg caa gtg gc	
8	sense primer ttc ctt act gcc tct tgc tt	231
	antisense primer agg cat aac tgc acc ctt gg	

**1.2.2 *mdm 2* 和 p53 蛋白表达** 采用免疫组化抗原热修复技术检测 p53 和 *mdm 2* 蛋白表达, 抗原修复液为枸橼酸缓冲液(pH6.0), 一抗分别为 1:100 稀释的鼠抗人 p53mAb Do-7 和鼠抗人 *mdm 2*mAb SMP14(均为 Santa Cruz Biotechnology, Inc 产品). 用 PBS 代替一抗作阴性对照; 分别用已知 p53 阳性的胃癌组织标本和 *mdm 2* 阳性的平滑肌肉瘤组织标本做阳性对照. p53mAb Do-7 免疫组化染色阳性信号呈棕黄色, 定位于细胞核中. 选取切片中阳性表达最强的 10 个视野, 根据阳性细胞数量的多少, 分成 ~# 级, 其中 -: 0; +: 1-25%; ++: 26-50%; +++: 51-75%; #: 76-100%<sup>[18]</sup>. 根据阳性细胞核的着色深浅及均匀度, 分成 I - II 度, I 度表现为阳性细胞核不均匀的染色, 深浅不等; II 度表现为阳性细胞核强而均匀的着色. 将 p53 蛋白的过表达定为阳性分级 +++~#, 阳性度 II 度. *mdm 2* 阳性信号呈棕黄色, 以细胞质着色为主, 根据阳性细胞数量的多少, 分成 ~+++ 级, 其中 -: 0-5%; +: 6-20%; ++: 21-50%; +++: 51% 以上。

**统计学处理** 采用四格表  $\chi^2$  检验和确切概率法对实验结果进行统计学分析, 用 SAS 6.12 统计软件处理。

## 2 结果

**2.1 p53 基因突变** 采用 PCR-SSCP 结合 DNA 序列分析测得阳性标本 2 例, 均为 EBVnGC, 突变率为 4.4%(2/45), 突变均发生在 exon 5, 而 13 例 EBVaGCs 和 58 例癌旁组织均未检测到 exon 5-8 的突变. 统计学分析表明 EBVaGC 组 p53 基因突变率与 EBVnGC 组相比无显著性差异( $P=0.5989$ ). 2 例 PCR-SSCP 银染阳性标本 PCR 产

物经DNA序列测定证实,其突变类型和突变位置(表2)。图1为1例PCR-SSCP银染阳性标本DNA测序结果。

表2 EBVnGC exon5 的突变类型和突变位置

标本	EBV	exon	突变类型	突变位置(codon)
1	阴性	5	GC-AT	185
			AT-GC	169
2	阴性	5	G <sup>del</sup>	182

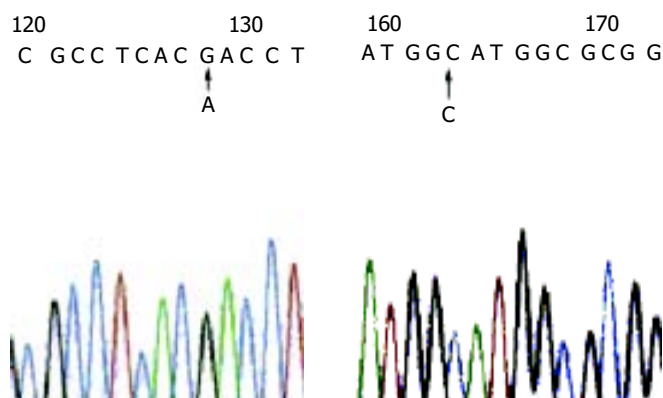


图1 胃癌组织中 p53 exon5 测序结果, 在 128 处 G 代替 A, 而 163 后 C 缺失。

**2.2 mdm 2 和 p53 蛋白的表达** 胃癌组 mdm 2 和 p53 蛋白阳性检出率分别为 29.3%(17/58)和 86.2%(50/58), p53 蛋白过表达率为 48.3%(28/58); 癌旁组织组 mdm 2 和 p53 蛋白染色均为阴性。统计学分析表明胃癌组 p53 蛋白的阳性检出率明显高于癌旁组织组, 两组间有极显著性差异( $P=0.000$ ,  $\chi^2=50.000$ ); 胃癌组 mdm 2 蛋白的阳性检出率亦明显高于癌旁组织组, 两组间有极显著性差异( $P=0.0001$ ,  $\chi^2=15.059$ ); 胃癌组织中存在 p53 和 mdm 2 蛋白的异常表达。在 58 例胃癌标本中, 17 例 mdm 2 蛋白阳性表达的胃癌组织中 p53 蛋白均呈阳性表达, 其中 p53 蛋白过表达的有 14 例, 仅有 3 例 mdm 2 阳性的胃癌组织中无 p53 蛋白的过表达。28 例 p53 蛋白过表达的胃癌标本中有 14 例表现为 mdm 2 的过表达(占 50%), 经计数资料相关性统计学分析表明胃癌组织中 mdm 2 蛋白表达与 p53 蛋白过表达呈显著正相关( $P=0.0008$ ,  $r=0.4391$ ,  $\chi^2=11.1839$ ), 提示 mdm 2 蛋白累积是引起 p53 蛋白过表达的一个重要因素。

**2.3 EBVnGC 和 EBVaGC 组织中 p53 蛋白的表达** EBVnGC 组 p53 蛋白阳性检出率为 86.7%(39/45), p53 蛋白过表达率为 57.8%(26/45); EBVaGC 组 p53 蛋白阳性检出率为 84.6%(11/13), p53 蛋白过表达率为 15.4%(2/13)。统计分析结果显示, 两组间 p53 蛋白阳性检出率无明显差异( $P=0.7912$ ,  $\chi^2=0.0716$ ), 但 EBVaGC 组 p53 蛋白过表达率明显低于 EBVnGC 组, 两组间有极显著性差异( $P=0.0085$ ,  $\chi^2=7.2593$ ), 图 2 为免疫组化染色结果。

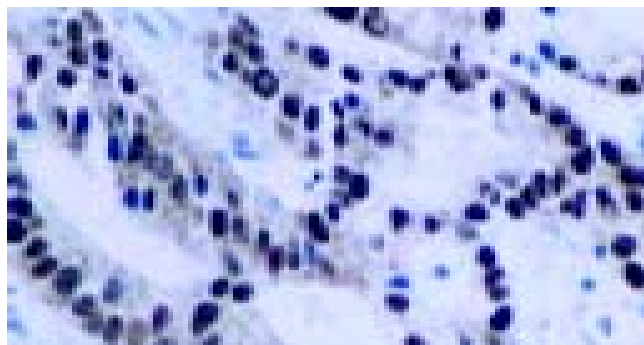


图2 EBVaGC 组织中 p53 蛋白的过表达(SABC × 400)

**2.4 EBVnGC 和 EBVaGC 组织中 mdm 2 蛋白的表达** EBVnGC 组 mdm 2 蛋白阳性检出率为 31.1%(14/45), EBVaGC 组 mdm 2 蛋白阳性检出率为 23.1%(3/13)。与 EBVnGC 组相比 EBVaGC 组 mdm 2 蛋白阳性检出率有降低趋势, 但统计分析结果显示, 两组间 mdm 2 蛋白阳性检出率的差异无显著性( $P=0.8300$ ,  $\chi^2=0.0461$ ), 图 3 为免疫组化染色结果。

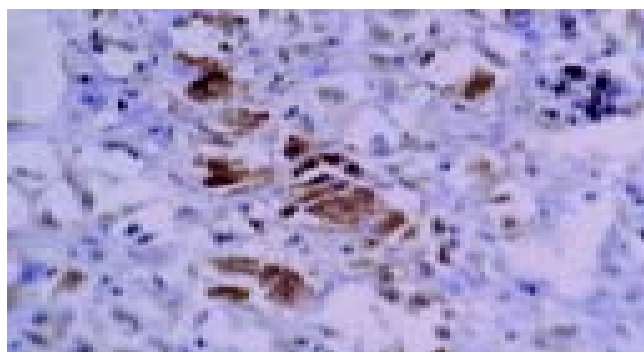


图3 EBVaGC 组织中 mdm2 蛋白的表达(SABC × 400)

### 3 讨论

p53 基因异常与胃黏膜细胞的癌变过程密切相关, 胃癌组织中存在 p53 基因突变, 导致其编码蛋白的功能异常从而参与胃癌的发生发展<sup>[19-23]</sup>。本结果显示, 胃癌组 p53 蛋白阳性检出率明显高于癌旁组织组, 提示 p53 蛋白的异常表达与胃癌发生密切相关。EBVaGC 组和 EBVnGC 组 p53 蛋白阳性检出率无显著性差异, 但 EBVaGC 组 p53 蛋白过表达率明显低于 EBVnGC 组, 与 Ishii *et al*<sup>[24]</sup>研究结果相似。表明 EBV 感染和 p53 基因异常与胃癌的发生有关, EBV 感染在胃癌发生过程中不能取代 p53 基因异常。p53 基因 exon5-8 是人类肿瘤中的突变热点区, 本结果表明胃癌组织中 p53 基因 exon5-8 突变率较低, 提示 p53 基因突变可能并非胃癌组织中 p53 蛋白异常累积的主要原因, 胃癌组织中还存在其他原因所致的 p53 蛋白的异常表达。13 例 EBVaGCs 均未检测到 p53 基因突变热点的改变, 胃癌组织中 EBV 感染与 p53 基因突变无显著相关性, 推测 EBVaGC 癌细胞中 p53 蛋白的累积可能并非 p53 基因突变所致; 且 EBVaGC p53 蛋白的过表达率明显低于 EBVnGC, 表

明在EBVaGC发生发展中p53的作用不象在EBVnGC中那么重要。

*mdm2*基因是成瘤性很强的癌基因, *mdm2*基因第一内含子中存在p53依赖性启动子, 激活态的p53蛋白可与其内的两个串联成分结合激活 *mdm2* 转录与表达。同时 *mdm2* 蛋白分子中存在p53蛋白的结合部位, 当两蛋白形成复合物时, p53蛋白被灭活, 稳定性增高造成过表达。如此 *wt*p53和*mdm2*之间形成了一个负反馈调节环, 在维持 *wt*p53的正常生理功能方面具有重要作用<sup>[25-27]</sup>。肿瘤组织中*mdm2*的异常主要表现为基因扩增和过表达, 从而导致野生型p53的抑癌活性丧失。有关*mdm2*基因与胃癌的关系目前存在两种观点, Blok *et al*<sup>[28]</sup>的研究表明*mdm2*与胃癌的发生发展无关, 而Gunther *et al*<sup>[29]</sup>的研究则认为*mdm2*基因扩增与胃癌扩散有关, 同时证实*mdm2*/p53途径与胃癌发生密切相关。国内孙利平 *et al*<sup>[30]</sup>的研究证实*mdm2*基因扩增是胃癌发生的重要原因, 并且与肿瘤的分化程度密切相关。本研究免疫组化检测结果显示胃癌组织中存在*mdm2*蛋白的异常表达, 这也在一定程度上解释了胃癌组织中p53基因突变率低而p53蛋白过表达率高的原因。*mdm2*蛋白表达与p53蛋白过表达的相关性分析表明二者呈显著正相关, 证实*mdm2*至少部分通过拮抗野生型p53功能而在胃癌的发生发展中发挥作用, *mdm2*蛋白异常表达可能是导致胃癌组织中无p53基因结构改变而p53蛋白呈过表达的一个重要因素。而28例p53蛋白过表达的胃癌标本中仅有14例表现为*mdm2*的过表达(50%), 同时观察到58例胃癌组织中仅有2例发生p53基因突变, 提示胃癌组织中还存在其他原因导致的p53蛋白过表达。Luo *et al*<sup>[31]</sup>的研究认为*mdm2*基因在NPC组织中的主要活化方式是蛋白的过表达而不是基因扩增, *mdm2*基因可能通过与p53相互作用在NPC的发生和转移过程中起重要作用, 而与EBV潜伏感染、NPC的T分期、NPC患者年龄、性别以及血清EBV-IgA滴度无关。EBVaGC组织中*mdm2*基因异常的研究尚未见报道, 本结果显示, 与EBVnGC组相比EBVaGC组*mdm2*蛋白阳性检出率有降低趋势, 但统计分析结果显示两组间*mdm2*蛋白阳性检出率无显著性差异, 提示胃癌组织中*mdm2*蛋白的表达与EBV感染无关。

总之, 我们研究结果表明EBV感染、p53和*mdm2*蛋白表达异常与胃癌发生有关; p53基因突变并非胃癌组织中p53蛋白异常累积的主要原因, *mdm2*蛋白可通过抑制野生型p53蛋白的功能而产生致癌作用, 同时还存在p53非依赖性途径的*mdm2*蛋白表达增高, *mdm2*蛋白表达增高有可能是造成胃癌组织中p53基因突变率低而p53蛋白过表达率高的原因之一; 胃癌组织中EBV感染与p53蛋白的异常表达有关, 而与*mdm2*蛋白的异常表达无显著相关性。

## 4 参考文献

- 1 Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. *mdm2* promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997;387:296-299
- 2 Liang H, Atkins H, Abdel-Fattah R, Jones SN, Lunec J. Genomic organization of the human *mdm2* oncogene and relationship to its alternatively spliced mRNAs. *Gene* 2004;338:217-223
- 3 Sengupta S, Wasylyk B. Physiological and pathological consequences of the interactions of the p53 tumor suppressor with the glucocorticoid, androgen and estrogen receptors. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:54-71
- 4 Xie HL, Su Q, He XS, Liang XQ, Zhou JG, Song Y, Li YQ. Expression of p21(WAF1) and p53 and polymorphism of p21(WAF1) gene in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1125-1131
- 5 Seo YH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Prognostic significance of p21 and p53 expression in gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2003;18:98-103
- 6 Yu GZ, Zhu MH, Ni CR, Li FM, Zheng JM, Gong ZJ. Expression of proteins in p53 (p14ARF-mdm2-p53-p21WAF/CIP1) pathway and their significance in exocrine pancreatic carcinoma. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2004;33:130-134
- 7 Ito E, Saito K, Takizawa T, Koike M. Differential diagnosis of atypical epithelium of biopsied gastric mucosa using immunostaining of Ki-67, p53, hMLH1 and *mdm2* expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:527-537
- 8 Noda H, Maehara Y, Irie K, Kakeji Y, Yonemura T, Sugimachi K. Growth pattern and expressions of cell cycle regulator proteins p53 and p21WAF1/CIP1 in early gastric carcinoma. *Cancer* 2001;92:1828-1835
- 9 Sugiura M, Imai S, Tokunaga M, Koizumi S, Uchizawa M, Okamoto K, Osato T. Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. *Br J Cancer* 1996;74:625-631
- 10 zur Hausen A, Brink AA, Craanen ME, Middeldorp JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Unique transcription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric carcinomas: expression of the transforming *BARF1* gene. *Cancer Res* 2000;60:2745-2748
- 11 Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, Wang HP, Lin JT. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alteration. *Gastroenterology* 2000;118:1031-1038
- 12 Lee HS, Chang MS, Yang HK, Lee BL, Kim WH. Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma has a distinct protein expression profile in comparison with Epstein-barr virus-negative carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1698-1705
- 13 Wang Y, Luo B, Zhao P, Huang BH. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated gastric carcinoma. *Ai Zheng* 2004;23:782-787
- 14 Luo B, Masanao M, Makoto F, Kazuoshi Y, Takeshi S. CD21-independent infection of a human signet ring cell gastric carcinoma cell line by Epstein-Barr virus. *Zhonghua Shiyao He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2004;18:59-61
- 15 Luo B, Murakami M, Fukuda M, Fujioka A, Yanagihara K, Sairenji T. Characterization of Epstein-Barr virus infection in a human signet ring cell gastric carcinoma cell line, HSC-39. *Microbes Infect* 2004;6:429-439
- 16 王笑峰, 罗兵, 王云, 阎丽平, 黄葆华, 赵鹏. EB病毒相关胃癌细胞凋亡与Bcl-2的表达. *世界华人消化杂志* 2004;12:2028-2032
- 17 Chan WY, Chan EK, Chow JH. Epstein-Barr virus-associated gastric lymphomas are distinct from mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: genetic abnormalities of p53 gene. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:153-160
- 18 Leung SY, Chau KY, Yuen ST, Chu KM, Branicki FJ, Chung LP. p53 overexpression is different in Epstein-Barr virus-associated and Epstein-Barr virus-negative carcinoma. *Histopathology* 1998;33:311-317
- 19 Nishikura K, Watanabe H, Iwafuchi M, Fujiwara T, Kojima K, Ajioka Y. Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* 2003;6:203-209

- 20 Gonda G, Bajtai A, Nagy P, Szanto I, Kiss J. Quantitative analysis of p53 expression and cell proliferation in gastric carcinomas. An immunohistochemical study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:273-276
- 21 Xu AG, Li SG, Liu JH, Gan AH. Function of apoptosis and expression of the proteins Bcl-2, p53 and C-myc in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:403-406
- 22 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
- 23 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
- 24 Ishii H, Gobe G, Kawakubo Y, Sato Y, Ebihara Y. Interrelationship between Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas and the expression of apoptosis-associated proteins. *Histopathology* 2001;38:111-119
- 25 Zhang R, Mayhood T, Lipari P, Wang Y, Durkin J, Syto R, Gesell J, McNemar C, Windsor W. Fluorescence polarization assay and inhibitor design for mdm2/p53 interaction. *Anal Biochem* 2004;331:138-146
- 26 Kumamoto H, Izutsu T, Ohki K, Takahashi N, Ooya K. p53 gene status and expression of p53, mdm2 and p14 proteins in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2004;33:292-299
- 27 Dai MS, Zeng SX, Jin Y, Sun XX, David L, Lu H. Ribosomal protein L23 activates p53 by inhibiting mdm2 function in response to ribosomal perturbation but not to translation inhibition. *Mol Cell Biol* 2004;24:7654-7668
- 28 Blok P, Craanen ME, Dekker W, Offerhaus GJ, Tytgat GN. No evidence for functional inactivation of wild-type p53 protein by mdm2 gene overexpression in gastric carcinogenesis. *J Pathol* 1998;186:36-40
- 29 Gunther T, Schneider-Stock R, Hackel C, Kasper HU, Pross M, Hackelsberger A, Lippert H, Roessner A. mdm2 gene amplification in gastric cancer correlation with expression of mdm2 protein and p53 alterations. *Mod Pathol* 2000;13:621-626
- 30 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
- 31 Luo JL, Xiao JY, Tian YQ, Zhao SP, Liu JW, Tao ZD. mdm2 gene expression in nasopharyngeal carcinoma and its relationship with p53 protein expression and EB virus latent infection. *Linchuang Erbi Yanhouke Zazhi* 2000;14:507-509

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

• 消息 •

## 欢迎征订《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物, 可作为理工科研究生的教学用书或自学教材, 也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览。

书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍, 介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求. 从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作, 通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则 - 准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity), 分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写, 举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项, 总结了各主要参考文献体的特点、格式及相关著录规范。

本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题, 结合实例举证, 从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达, 较为详尽地总结了英文标点符号的使用, 从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系, 综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动。

本书论述缜密、案例丰富. 为方便读者进一步追溯和研读相关资料, 书中按章节形式标引了参考文献约 220 篇(次)。

编著: 任胜利, 理学博士, 《自然科学进展》责任编辑, 1998 年以来先后在 Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing, 《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文 30 余篇. 出版: 科学出版社. 定价: 28 元 + 2 元(邮费). 邮购地址: 100085, 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室, 北京市海淀区双清路 83 号. 联系人: 刘俐, 程宇. 联系电话: 010-62327204; 传真: 010-62326921. 开户银行: 中国工商银行北京北太平庄支行 开户名: 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社, 帐号: 0200010009200062483. (国家自然科学基金委员会科学基金杂志社 2004-05-20)