

# 幽门螺杆菌与DNA错配修复系统

吴莹, 姜政

吴莹, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化科 重庆市 400016

通讯作者: 姜政, 400016, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院 消化科. jianggooddoctor@mail.china.com

电话: 023-68891218

收稿日期: 2006-09-29 接受日期: 2006-10-18

## Relationship between *Helicobacter pylori* and DNA mismatch repair system

Ying Wu, Zheng Jiang

Ying Wu, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. jianggooddoctor@mail.china.com

Received: 2006-09-29 Accepted: 2006-10-18

## Abstract

*Helicobacter pylori* infection causes the defect of mismatch repair (MMR) in eucaryotes, and microsatellite instability (MSI) in gastric epithelial cells, which increases the spontaneous mutation of relative genes, and finally results in the susceptibility to tumors in human bodies. DNA MMR can prevent the excessive proliferation of mutant cells and development of tumors by correcting mismatched bases, which occur in the process of duplication and recombination, and inducing apoptosis of the cells in which DNA had been seriously impaired. The majority of the mutation in mismatch repair gene is the gene mutation in which substitution exceeds the absence or insertion of the single basic group. In MMR, hMLH1 and hMSH2 gene are the main controlling genes. Current research showed that *H pylori* infection might lead to functional defect of MMR, which had played an important role in the development of gastric carcinomas. In this article, we reviewed the correlations between *H pylori* infection and DNA mismatch repair system.

Key Words: Mismatch repair; Microsatellite instability; *Helicobacter pylori*; Mutation; Tumor

Wu Y, Jiang Z. Relationship between *Helicobacter pylori* and DNA mismatch repair system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):51-55

## 摘要

*H pylori*感染导致了真核细胞错配修复(mismatch repair, MMR)系统的缺陷, 在胃上皮细胞中引起微卫星不稳定(microsatellite instable, MSI), 使相关基因自发突变率增加, 最终可导致机体对肿瘤的易感. DNA错配修复功能通过纠正复制或重组过程中出现的错配碱基、诱导DNA严重受损的细胞发生凋亡, 从而阻止突变细胞过度增殖以及肿瘤的发生. 在错配修复基因突变中, 绝大部分是点突变, 以单个碱基的替代大于碱基的缺失或插入, 其中hMLH1和hMSH2基因是DNA错配修复系统的主要控制基因. 研究表明*H pylori*的感染及其导致的错配修复系统功能缺陷在胃癌的发生、发展中起着主导作用.

关键词: 错配修复; 微卫星不稳定; 幽门螺杆菌; 突变; 肿瘤

吴莹, 姜政. 幽门螺杆菌与DNA错配修复系统. 世界华人消化杂志 2007;15(1):51-55

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/51.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)是上消化道疾病的主要致病菌, 在我国普通人群的感染率高达50%-80%, 并仍以每年1%-2%的速度增加, 每年新增感染病例超过1200万人. *H pylori*的感染不但与B型胃炎和消化性溃疡的发生有密切关系, 而且与肠道的MALT淋巴瘤和胃癌的发生也有重要关系, 已被世界卫生组织国际癌症研究机构列为第一类致癌原<sup>[1-5]</sup>. 虽然*H pylori*致癌机制一直是研究的热点, 但其结果至今进展缓慢. 随着分子生物学的飞速发展, *H pylori*基因组和蛋白质组学研究的深入, 给广大科研工作者带来了曙光. 最近研究发现, 肿瘤的发生与DNA错配修复系统的缺陷有关, 表现

## ■背景资料

最近研究发现肿瘤的发生与DNA错配修复系统的缺陷有关, 而*H pylori*感染可以直接导致胃黏膜细胞DNA错配修复系统的缺陷, 这为阐明*H pylori*致癌机制奠定了基础.

## ■研发前沿

hMLH1和hMSH2是DNA错配修复的主要控制基因,其表达的失活与该启动子区高甲基化有关,研究胃癌组织中hMLH1、hMSH2的表达与DNA甲基化的关系,是目前的研究热点及重点。

为hMSH2和hMLH1蛋白以及其他错配修复系统蛋白的数量减少以及相对应的mRNA减少<sup>[6-10]</sup>,而*H. pylori*感染可以直接导致胃黏膜细胞DNA错配修复系统的缺陷,这为阐明*H. pylori*致癌机制奠定了基础<sup>[11]</sup>。

自1970年代在大肠杆菌中发现MutHLS途径的DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统以来,人们对MMR系统在人类肿瘤发生中的作用及作用机制进行了大量的研究,取得了令人瞩目的成就。大家知道,肿瘤是由基因突变引起,基因突变可由微生物、致癌剂等引起,也可由DNA代谢过程中的碱基错配引起,为保证遗传物质的完整性和稳定性,细胞有许多防止基因突变的系统,而这些系统包括:(1)切除修复;(2)损伤碱基的直接修复;(3)错配修复;(4)重组修复;(5)跨损伤DNA合成。而MMR基因能纠正由于DNA重组和复制产生的碱基错配。MMR系统不仅通过纠正由于DNA重组和复制产生的碱基错配而保持基因组的稳定和真实,而且还通过诱导DNA受到严重损伤细胞的凋亡而消除由突变细胞生长而形成的癌变<sup>[12-14]</sup>,如果发生错配修复基因的突变,则将导致患癌的风险率大大的提高<sup>[15]</sup>,因此本文就MMR及其与*H. pylori*关系的研究进展作一综述。

## 1 MMR基因的结构与生物学特性

MMR是细胞复制后一种修复机制,起着维持DNA复制保真度、控制基因突变的作用,在修复反应过程中,通过对模板链与新生链甲基化程度差异的识别来完成。目前发现参与错配修复功能的基因有9个:即hMSH2, hMSH3, hMSH4, hMSH5, hMSH6(GTBP), hMLH1, hMLH3, hPMS1和hPMS2,前5个与大肠杆菌Muts同源,后4个与MutL同源。人类和大肠杆菌MMR系统存在差异,大肠杆菌Muts和MutL蛋白质形成同源二聚体,而人类则形成异源二聚体。其中hMSH2和hMLH1在遗传性非息肉性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)以及肠道的其他恶性肿瘤中有较高比例的突变率<sup>[16]</sup>。

hMSH2是第一个被分离得到的人类MMR基因,该基因与*E. coli* MutS高度同源,为重要的DNA错配修复基因,其产物参与甲基导向错配修复途径,起识别DNA错配并启动修复反应的作用。人的hMSH2位于染色体2p21-22上,其基因组DNA全长约73 kb,含16个外显子,其中第3

外显子最长,有279 bp, 11外显子最短,仅98 bp。cDNA全长3111 bp, 含有2727 bp的开放读码框架,翻译后编码一种由909个氨基酸残基组成的蛋白质,其氨基酸序列有41%与酵母MSH2相同,高度保守区同源性达85%,最保守区位于573-764氨基酸序列处。而hMLH1于1994年被克隆,为*E. coli* MutL的高度同源基因,人的hMLH1位于染色体3p21.3-23上,其基因组DNA全长约58 kb,含19个外显子, cDNA有2268 bp的开放读码框架,编码由756个氨基酸残基组成的蛋白质,与酿酒酵母的MLH1高度同源,其氨基酸产物同源性达41%,保守区同源性51%<sup>[17]</sup>。体外实验表明, hMSH2蛋白能与DNA双链中的G-T, A-C错配特异系性结合,还能与(CA)<sub>n</sub>及含14个碱基的IDL型错配结合。目前已证实hMSH2以复合蛋白质的形式与错配进行结合,这种错配结合因子是由两种不同的蛋白质组成的异源二聚体,能够特异性地识别并结合错配的DNA序列,而hMLH1则以形成多聚复合物的方式参与错配修复反应,可能与细胞烷化剂耐受及细胞周期检验点有关。

## 2 MMR功能缺陷致癌机制

DNA通常是以A和T, G和C之间通过氢键互补而形成稳定的双螺旋结构,当双螺旋DNA之间的配对碱基由于各种因素的作用而发生配对错误时,就形成了DNA错配。MMR基因是生物进化过程中的保守基因,具有修复DNA碱基错配,增强DNA复制忠实性,维持基因组稳定性,降低自发性突变的功能。DNA错配修复通过纠正复制或重组过程中出现的错配碱基、诱导DNA严重受损的细胞发生凋亡,使细胞基因组的稳定性提高近1000倍。人类MMR蛋白在进化过程中是高度保守的,在双链特异性错配修复和错配修复依赖性凋亡信号传导起始过程中发挥重要作用。MMR编码基因的失活可导致基因组的不稳定,特别是在一些简单的核苷酸重复序列,并导致一些肿瘤的发生。错配修复基因突变怎样引起肿瘤仍不清楚,可能与下述原因有关:一方面使DNA复制过程中含简单重复序列的同源顺序发生遗传重组而出现简单重复序列长度的变异,表现为肿瘤细胞中的微卫星DNA不稳定;另一方面,MMR缺陷会使发生在某些原癌基因和抑癌基因中的突变得快速积累,并最终影响到正常细胞的增殖调控<sup>[18-20]</sup>。总之,错配修复功能缺陷可能通过以下三条途径促进肿瘤的发生与

## ■相关报道

Nan *et al*对110例胃癌患者以及220例健康对照者进行了研究,结果发现hMLH1启动子超甲基化与MSI密切相关,MSI阳性患者hMLH1启动子甲基化率达到了71.4%,因此作者提出MMR可能参与了胃癌的发生。

发展.

**2.1 增加癌基因和/或抑癌基因的突变率** 基于肿瘤细胞中如此高频率的基因突变, 有学者认为肿瘤细胞应该具有突变子表型, 使得基因突变事件不断放大与积累, 导致大量的错误信息遍布整个基因组, 从而引起基因组内由1-6个核苷酸的大量简单重复序列即微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI), 使相关基因自发突变率增加, 引起各种相应的功能紊乱, 最终导致机体对肿瘤的易感<sup>[21-24]</sup>. 微卫星DNA是由1-6个核苷酸组成, 具有高度多态性的简单串联重复序列, 其重复可达10-50次, 广泛分布于原核和真核生物基因组中, 在真核细胞中最常见的微卫星序列为(CA)<sub>n</sub>, 重复的单位可以完全相同, 可以是具有间隔的重复单位. 从基因结构分析知道, 微卫星序列位于启动子、基因编码区、内含子区域、内含子与外显子的交接区, 因此认为对启动子、重组位点或DNA拓扑酶结合位点具有调控作用. 如果错配修复功能缺陷, 常常导致微卫星的不稳定<sup>[25-26]</sup>, 同时也导致肿瘤对化疗药物的耐受<sup>[27-28]</sup>. 因此有学者认为肿瘤的发生可能是: 错配修复功能缺陷→细胞突变子表型→癌基因、抑癌基因突变→肿瘤的形成. 这在遗传性非息肉性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)、胃癌、胰腺癌以及乳腺癌等肿瘤中得到证实.

**2.2 重要的功能基因发生遗传不稳定** 错配修复功能缺陷除了导致微卫星序列不稳定外, 更为重要的是使一些重要的功能基因发生遗传不稳定. 细胞的生长是由细胞生长因子和细胞生长抑制因子的调控来实现的, 这些因子通过与细胞膜上的相关受体结合而启动细胞内的信号传递链. 肿瘤的发生可通过上调细胞生长刺激因子来完成, 也可以通过下调细胞生长抑制因子来促使肿瘤的发生.

**2.3 通过化学物质使细胞损伤导致肿瘤的发生** 在正常的情况下, 当细胞受到环境致癌物如多环芳烃(PAHs)、二恶英(TCDD)以及其他矿物质等致命损伤后, 错配修复机制可以有效识别其错配, 引起一系列切除和再合成, 最终由于造成DNA双链缺口使DNA复制受阻而导致细胞凋亡. 当错配修复功能缺陷时, 细胞在受到PAHs, TCDD以及其他矿物质等致命损伤后, 细胞不会停顿在G<sub>2</sub>期进行修复或发生凋亡, 而是继续复制, 使大量错误信息在细胞内不断积累, 最终导致细胞恶变, 研究发现肠道中确实存在PAHs等

烷化剂, 由于对其耐受, 错配修复功能缺陷的细胞具有生长的优势, 从而使其更容易出现突变, 加速肿瘤的发生<sup>[29]</sup>.

### 3 MMR与胃癌

肿瘤的发生过程中, 表型遗传修饰对肿瘤相关基因的表达起调控作用, 主要有总基因组甲基化水平降低, 癌基因的低甲基化和抑癌基因的高甲基化及抑癌基因的低乙酰化. 其中, DNA错配修复基因的失活与基因的甲基化紊乱密切相关, hMLH1和hMSH2是DNA错配修复的主要控制基因, 其表达的失活与该启动子区高甲基化有关, 胃癌的发生也不例外<sup>[30-31]</sup>. 在人散发性肿瘤中, 胃癌具有较高的MSI, MMR的突变可导致MSI的产生, 因此MMR系统与胃癌之间存在密切的关系<sup>[32]</sup>, 同时错配修复蛋白hMLH1和hMSH2减少或丧失也提示肿瘤患者预后不良<sup>[33]</sup>. 研究证实, 在胃癌MSI阳性的肿瘤中存在MMR基因的突变, 有学者探讨了hMLH1启动子甲基化与胃癌的关系, 结果显示hMLH1启动子高甲基化达到76.9%, 而且证实hMLH1启动子甲基化与hMLH1转录失活及大部分MSI阳性胃癌中MMR缺陷有密切的关系. Nan *et al*<sup>[34]</sup>对110例胃癌患者以及220例健康对照者进行了研究, 结果发现hMLH1启动子超甲基化与MSI密切相关, MSI阳性患者hMLH1启动子甲基化率达到了71.4%, 因此作者提出MMR可能参与了胃癌的发生.

### 4 *H pylori*与MMR

*H pylori*是上消化道疾病的主要致病菌, 动物实验表明*H pylori*能够导致蒙古沙鼠胃癌的发生, 已被世界卫生组织国际癌症研究机构列为第一类致癌原. 而*H pylori*是怎样导致肿瘤的发生, 其确切机制目前还不清楚. 最近研究表明*H pylori*感染可直接导致胃黏膜细胞DNA错配修复系统的缺陷, 从而导致复制差错阳性, 表现为微卫星不稳定. Park *et al*<sup>[35]</sup>研究认为*H pylori*的感染导致了错配修复系统的缺陷, 在胃上皮细胞中引起了MSI, 这就代表了*H pylori*早期致癌作用中基因突变、积累的一个重要机制. 在对60例胃炎及消化性溃疡患者*H pylori*感染根治前后的研究中发现, 根除*H pylori*之后, 胃黏膜上皮细胞hMLH1和hMSH2表达与根治前相比显著性地增加, 而未根除*H pylori*的患者, 其错配修复蛋白则没有任何改变, 说明*H pylori*感染干扰了DNA

### ■应用要点

研究证实,*H pylori*的感染及其导致的错配修复系统缺陷在胃癌的发生、发展中起了一定作用, 这为预防肿瘤发生、发展和为肿瘤的基因治疗提供了可靠的分子生物学理论依据. 同时, 随着人们对MMR缺陷与肿瘤发生的关系的进一步认识, 对hMLH1和hMSH2等错配修复蛋白的检测将有望应用于临床, 作为胃癌的早期诊断指标之一, 从而为肿瘤学的临床应用开辟一个新的领域.

## ■名词解释

1 DNA错配修复系统(DNA mismatch repair system, MMR): 由特异修复DNA碱基错配的酶分子组成, 是细胞复制后一种修复机制, 起着维持DNA复制保真度、控制基因突变的作用, 在修复反应过程中, 通过对模板链与新生链甲基化程度差异的识别来完成。目前发现参与错配修复功能的基因有9个: 即hMSH2, hMSH3, hMSH4, hMSH5, hMSH6(GTBP), hMLH1, hMLH3, hPMS1和hPMS2。

2 微卫星不稳定(MSI): 是指由于复制错误, 引起的简单重复序列的增加或丢失, 造成微卫星基因的突变。微卫星基因是由1-6个核苷酸组成, 具有高度多态性的简单串联重复序列, 其重复可达10-50次, 广泛分布于原核和真核生物基因组中, 在真核细胞中最常见的微卫星序列为(CA)<sub>n</sub>, 重复的单位可以完全相同, 可以是具有间隔的重复单位。

错配修复系统, 而根除*H pylori*之后, DNA错配修复系统至少部分是可以逆转的。Ma *et al*<sup>[36]</sup>探讨了胃癌患者*H pylori*感染与hMLH1和hMSH2相互作用及其机制, 在癌组织中, *H pylori*感染组hMLH1和hMSH2表达率分别是77.2%和56.8%, 而未感染组87.5%和81.3%; 在癌周围组织中, *H pylori*感染组hMLH1和hMSH2表达率分别是86.4%和29.5%, 而未感染组96.9%和43.8%; 在胃炎的黏膜中, *H pylori*感染组hMLH1和hMSH2表达率分别是88.5%和38.5%, 而未感染组则是91.7%和50.5%。因此作者认为*H pylori*感染引起了hMLH1和hMSH2低表达是*H pylori*致癌的分子基础。Kim *et al*<sup>[37]</sup>通过胃癌细胞株分别与*H pylori*、细菌浸液、空肠弯曲杆菌或大肠杆菌共培养探讨了*H pylori*感染对错配修复蛋白表达及mRNA的影响, 结果显示, 与*H pylori*培养的细胞株呈剂量依赖性降低错配修复蛋白的表达, 上述现象也见于共培养的热敏感*H pylori*产物, 因此作者认为*H pylori*感染导致了错配修复蛋白的减少, 推测与*H pylori*诱导的错配修复基因mRNA的减少有关。大量的实验表明, *H pylori*感染导致胃上皮细胞错配修复系统的缺陷, 表现为hMSH2和hMLH1蛋白以及其他错配修复系统蛋白的减少以及相对应的mRNA减少, 这就增加了胃上皮细胞发生突变积累的可能性以及发生胃癌的危险性。

## 5 展望

肿瘤的发生是多因素综合作用的结果, 而*H pylori*的感染及其导致的错配修复系统缺陷在胃癌的发生、发展中起着主导作用, 因此为预防肿瘤发生、发展和为肿瘤的基因治疗提供可靠的分子生物学理论依据。在预防和根治*H pylori*感染方面, 取得了显著的效果, 采用三联或四联药物根除*H pylori*感染可达到60%-95%, 随着近年来基因工程技术、疫苗技术的发展以及*H pylori*基因组、蛋白质组学的研究进一步深入, *H pylori*疫苗的研究也取得长足进步, 为彻底根除*H pylori*感染及其相关性疾病奠定了基础。同时随着对MMR系统深入研究的进行, 人们对MMR缺陷与肿瘤发生的关系、对hMLH1和hMSH2等错配修复蛋白检测的意义也有了更进一步的了解和深刻的认识, 相信不久的将来, 将找到一些特异性强、敏感性高和相对简便的实验方法来筛查高危人群等, 实现对肿瘤的早期预防、早期诊断、早期治疗的目的, 为肿瘤学的临床应

用开辟一个新的领域。

## 6 参考文献

- 1 Satomi S, Yamakawa A, Matsunaga S, Masaki R, Inagaki T, Okuda T, Suto H, Ito Y, Yamazaki Y, Kuriyama M, Keida Y, Kutsumi H, Azuma T. Relationship between the diversity of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Okinawa, Japan. *J Gastroenterol* 2006; 41: 668-673
- 2 Con SA, Valerin AL, Takeuchi H, Con-Wong R, Con-Chin VG, Con-Chin GR, Yagi-Chaves SN, Mena F, Brenes Pino F, Echandi G, Kobayashi M, Monge-Izaguirre M, Nishioka M, Morimoto N, Sugiura T, Araki K. *Helicobacter pylori* CagA status associated with gastric cancer incidence rate variability in Costa Rican regions. *J Gastroenterol* 2006; 41: 632-637
- 3 Kuipers EJ, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 52-57
- 4 Gwack J, Shin A, Kim CS, Ko KP, Kim Y, Jun JK, Bae J, Park SK, Hong YC, Kang D, Chang SH, Shin HR, Yoo KY. CagA-producing *Helicobacter pylori* and increased risk of gastric cancer: a nested case-control study in Korea. *Br J Cancer* 2006; 95: 639-641
- 5 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490
- 6 Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2979-2990
- 7 Vasavi M, Ponnala S, Gujjari K, Boddu P, Bharatula RS, Prasad R, Ahuja YR, Hasan Q. DNA methylation in esophageal diseases including cancer: special reference to hMLH1 gene promoter status. *Tumori* 2006; 92: 155-162
- 8 Quaresima B, Faniello MC, Baudi F, Crugliano T, Cuda G, Costanzo F, Venuta S. *In vitro* analysis of genomic instability triggered by BRCA1 missense mutations. *Hum Mutat* 2006; 27: 715
- 9 Yamamoto Y, Matsuyama H, Kawauchi S, Furuya T, Liu XP, Ikemoto K, Oga A, Naito K, Sasaki K. Biological characteristics in bladder cancer depend on the type of genetic instability. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2752-2758
- 10 Aya M, Yashiro M, Nishioka N, Onoda N, Hirakawa K. Carcinogenesis in the remnant stomach following distal gastrectomy with Billroth II reconstruction is associated with high-level microsatellite instability. *Anticancer Res* 2006; 26: 1403-1411
- 11 Yao Y, Tao H, Park DI, Sepulveda JL, Sepulveda AR. Demonstration and characterization of mutations induced by *Helicobacter pylori* organisms in gastric epithelial cells. *Helicobacter* 2006; 11: 272-286
- 12 Lazaris AC, Zargiannos A, Kavantzias N, Zervas A, Giannopoulos A, Nakopoulou L. MLH1 mismatch repair gene product is associated with apoptotic potential of urothelial bladder carcinomas. *Anticancer Res* 2006; 26: 1535-1542
- 13 Wang JY, Edelmann W. Mismatch repair proteins as sensors of alkylation DNA damage. *Cancer Cell* 2006; 9: 417-418
- 14 Jun SH, Kim TG, Ban C. DNA mismatch repair system. Classical and fresh roles. *FEBS J* 2006; 273:

- 1609-1619
- 15 Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, Macrae FA, St John DJ, Jass JR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 489-498
  - 16 Lopez de Saro FJ, Marinus MG, Modrich P, O'Donnell M. The beta sliding clamp binds to multiple sites within MutL and MutS. *J Biol Chem* 2006; 281: 14340-14349
  - 17 Baek MJ, Kang H, Kim SE, Park JH, Lee JS, Paik YK, Kim H. Expression of hMLH1 is inactivated in the gastric adenomas with enhanced microsatellite instability. *Br J Cancer* 2001; 85: 1147-1152
  - 18 Wada-Hiraike O, Yano T, Nei T, Matsumoto Y, Nagasaka K, Takizawa S, Oishi H, Arimoto T, Nakagawa S, Yasugi T, Kato S, Taketani Y. The DNA mismatch repair gene hMSH2 is a potent coactivator of oestrogen receptor alpha. *Br J Cancer* 2005; 92: 2286-2291
  - 19 Park IJ, Kim HC, Kim JS, Yu ES, Yu CS, Kim JC. Correlation between hMLH1/hMSH2 and p53 protein expression in sporadic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 450-454
  - 20 Youn CK, Cho HJ, Kim SH, Kim HB, Kim MH, Chang IY, Lee JS, Chung MH, Hahm KS, You HJ. Bcl-2 expression suppresses mismatch repair activity through inhibition of E2F transcriptional activity. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 137-147
  - 21 房殿春, 周晓东, 罗元辉, 王东旭, 鲁荣, 杨仕明, 刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性与抑癌基因杂合缺失. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 479-481
  - 22 赵成海. 错配修复缺陷, 微卫星不稳定与胃癌. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1384-1388
  - 23 康燕婕, 王林娜, 张振科. 胃癌中微卫星不稳定性及DNA错配修复系统. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1139-1140
  - 24 李建华, 石先哲, 吕申, 刘敏, 王朝晖, 刘丽娜, 姜静, 许国旺. 胃癌微卫星不稳定与错配修复蛋白表达的缺失. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1774-1777
  - 25 Helmle KE, Otto CJ, Constantinescu G, Honore LH, Andrew SE. Variable MLH1 promoter methylation patterns in endometrial carcinomas of endometrioid subtype lacking DNA mismatch repair. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1089-1096
  - 26 Burgart LJ. Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: a practical guide. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1385-1389
  - 27 Pors K, Patterson LH. DNA mismatch repair deficiency, resistance to cancer chemotherapy and the development of hypersensitive agents. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 1133-1149
  - 28 Fedier A, Poyet C, Perucchini D, Boulikas T, Fink D. MLH1-deficient tumor cells are resistant to lipoplatin, but retain sensitivity to lipoxal. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 315-323
  - 29 Takahashi Y, Kondo K, Hirose T, Nakagawa H, Tsuyuguchi M, Hashimoto M, Sano T, Ochiai A, Monden Y. Microsatellite instability and protein expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1, of lung cancer in chromate-exposed workers. *Mol Carcinog* 2005; 42: 150-158
  - 30 程中华, 房静远, 杨丽, 陈紫, 陆嵘, 朱红音, 顾伟齐, 陈晓宇, 彭延申, 施尧. hMSH2在胃癌组织中的表达及其与DNA甲基化之间的关系. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1731-1733
  - 31 肖桂珍, 刘希双. 胃癌和癌前病变中错配修复基因hMLH1的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2093-2097
  - 32 Bacani J, Zwingerman R, Di Nicola N, Spencer S, Wegrynowski T, Mitchell K, Hay K, Redston M, Holowaty E, Huntsman D, Pollett A, Riddell R, Gallinger S. Tumor microsatellite instability in early onset gastric cancer. *J Mol Diagn* 2005; 7: 465-477
  - 33 Uehara H, Miyamoto M, Kato K, Cho Y, Kurokawa T, Murakami S, Fukunaga A, Ebihara Y, Kaneko H, Hashimoto H, Murakami Y, Shichinohe T, Kawarada Y, Itoh T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. Deficiency of hMLH1 and hMSH2 expression is a poor prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 92: 109-115
  - 34 Nan HM, Song YJ, Yun HY, Park JS, Kim H. Effects of dietary intake and genetic factors on hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3834-3841
  - 35 Park DI, Park SH, Kim SH, Kim JW, Cho YK, Kim HJ, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Cho EY, Kim EJ, Chae SW, Sohn JH, Sung IK, Sepulveda AR, Kim JJ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the expression of DNA mismatch repair protein. *Helicobacter* 2005; 10: 179-184
  - 36 Ma JM, Wang ZH, Liu M, Wang M, Zhang Y, Lu S, Liu LN, Xu GW. Expression of hMSH2 and hMLH1 in stomach cancer and their correlation with *Helicobacter pylori* infection. *Ai Zheng* 2004; 23: 535-539
  - 37 Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2002; 123: 542-553

#### ■同行评价

本文研究了幽门螺杆菌与DNA错配修复系统之间的关系, 选题新颖, 科学价值较高, 具有一定的指导意义。

电编 张敏 编辑 张焕兰