

P53-MDM2负反馈在幽门螺杆菌致病中的作用

杨 桢, 吕农华

■背景资料

幽门螺杆菌(*H pylori*)在人群中感染率极高,现已证实*H pylori*与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌的发病密切相关。*H pylori*感染已对人类健康构成了严重的危害,但其确切的致病、致癌机制尚不清楚。

杨桢, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科; 南昌大学消化系病研究所 江西省南昌市 330006
国家自然科学基金资助课题, No. 30660067
作者贡献分布: 本论文写作由杨桢完成; 吕农华审校。
通讯作者: 吕农华, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化科, lunonghua@163.com
电话: 0791-8692705 传真: 0791-8623153
收稿日期: 2008-04-20 修回日期: 2008-05-22
接受日期: 2008-05-27 在线出版日期: 2008-07-18

Role of P53-MDM2 negative-feedback in the pathopoiesis of *Helicobacter pylori*

Zhen Yang, Nong-Hua Lv

Zhen Yang, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30660067
Correspondence to: Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com
Received: 2008-04-20 Revised: 2008-05-22
Accepted: 2008-05-27 Published online: 2008-07-18

Abstract

Murine double minute-2 (*mdm2*), one of downstream genes of P53, forms a negative feedback loop with P53 to maintain P53 at a low level under normal circumstances. On one hand, P53 activates transcription of *mdm2*. On the other hand, MDM2 suppresses activity of P53. The negative feedback, which plays an important role in tumor development, is regulated by a variety of factors. At present, *Helicobacter pylori* (*H pylori*) is considered as a key gastrointestinal disease pathogenic factor. Its pathogenic or carcinogenic mechanism has become a hot research issue in recent years, and there have been substantial research on the role of *p53* gene networks in *H pylori* pathogenic process. And the P53-MDM2 negative feedback may play an important role in this process.

Key Words: P53-MDM2 negative feedback; *Helicobacter pylori*; Pathogenic mechanism

Yang Z, Lv NH. Role of P53-MDM2 negative-feedback in the pathopoiesis of *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(20): 2274-2279

摘要

鼠双微体-2基因(Murine double minute-2, *mdm2*)是P53的下游调节基因之一, P53启动*mdm2*转录, MDM2反过来又抑制P53活性, 二者形成一个负反馈环, 以保持正常情况下P53处于低水平状态。该负反馈受多种因素调节, 在肿瘤发生、发展中重要作用。目前幽门螺杆菌(*H pylori*)被认为是许多胃肠疾病致病的关键因素, 其致病、致癌机制也成为近年研究的热点, 其中大量的研究探讨了*p53*基因网络在*H pylori*致病中的作用。而P53-MDM2负反馈调控机制可能在*H pylori*致病、致癌过程中发挥重要作用。

关键词: P53-MDM2负反馈; 幽门螺杆菌; 致病机制

杨桢, 吕农华. P53-MDM2负反馈在幽门螺杆菌致病中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(20): 2274-2279
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2274.asp>

0 引言

*p53*基因是一种重要的抑癌基因, 其通过活化或抑制大量下游基因发挥细胞周期阻滞、促凋亡和DNA修复的作用。而其下游基因之一的鼠双微体-2基因(murine double minute-2, *mdm2*)却是一种癌基因。一方面P53活化启动*mdm2*转录, MDM2反过来又抑制P53活性, 二者形成一个负反馈环^[1], 以保持正常情况下P53处于低水平状态。该负反馈受多种因素调节, 在细胞增殖与凋亡调控, 肿瘤发生、发展中发挥重要作用。幽门螺杆菌(*H pylori*)-国际癌症研究机构认定的I类致癌因子^[2], 在慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌中的致病作用已不容置疑, 在可归于各种感染导致的癌症中, 由*H pylori*致癌者数量最多^[3], 其致病、致癌机制也成为近年研究的热点, 其中大量的研究探讨了*p53*基因网络在*H pylori*致病中的作用。本文拟

■同行评议者

白爱平, 副教授,
南昌大学第一附属医院消化病研究所

就P53-MDM2负反馈及其在*H. pylori*相关疾病中的作用的研究进展作一综述。

1 P53和MDM2

P53蛋白在1979年被首次报道^[4-5], 其基因位于人类染色体17q13.1, 含有11个外显子。其编码的野生型P53蛋白由393个氨基酸残基组成, 内含多个功能域, 分别发挥转录启动、信息传递、核定位的作用^[6-7]。P53蛋白寡聚化为其活性所必需, 并参与P53在细胞内的定位过程。此外, P53还通过内含的DNA结合位点与DNA形成复合物, 发挥其DNA保护功能。同时P53还含有多个蛋白质结合位点, 其中F19、W23和L26是与MDM2相互作用所必需的。P53的细胞内活性是介导DNA损伤后的细胞应激反应, 避免受损DNA的堆积, 保持遗传的稳定性, 这主要表现在对细胞周期的阻滞、促进细胞凋亡和DNA修复^[8-9]。此外, P53还参与细胞分化、衰老的调节, 以及抑制血管生成, 这些功能的完成均依赖于P53与DNA相互作用。在DNA受损后, P53蛋白水平升高, 发挥转录活性因子的功能, 启动其下游靶基因的表达, 同时减少另一些基因转录。常见的靶基因有: *p21^{WAF1/CIP1}*、*puma*、*bax*、*mdm2*、*c-myc*、*killer/dr5*、*fas/apo1*、*noxa*、*ei24/pig8*等^[10-13]。其次, P53还通过其脯氨酸控制区作为直接信号而具有非转录依赖性活性^[14]。

*mdm2*基因是1991年由Fakharzadeh *et al*^[15]首次从3T3DM细胞中分离出来的一种癌基因。Oliner *et al*^[16]对人*mdm2*基因克隆并定位于12q13-14上, 其表达的调节相当复杂, 且有不同的mRNA剪切形式。目前至少已发现7种不同的*mdm2* mRNA和5种MDM2蛋白P90, P85, P76, P74, P57^[17], 但仅有P90可促进P53水解^[18]。*mdm2*内含两个启动子P1和P2。在P53绝对缺乏的条件下, P1保持基本的必需水平的启动, 此时P2静止。只有在P53表达启动的细胞中P2才被强烈开放, P2被野生型P53触发后, 可导致新的*mdm2*转录物产生, 更有效的指导全长MDM2蛋白的合成^[19]。同时人MDM2蛋白序列具有I-IV区4个保守区^[20], 可以分别与P53、核糖体L5蛋白及5SrRNA结合, 或介导蛋白质-蛋白质相互作用, 也能与DNA或RNA作用。MDM2体内最重要的作用是抑制野生型P53的启动转录功能和抗肿瘤活性。MDM2通过结合并抑制P53功能发挥致癌作用包括两种形式: 即介导P53降解和抑制P53转录活性。但还存在着非P53依赖的作用机制: MDM2通过抑制Rb活性直接发挥抑制抑癌基因的作用, 还可与Rb相

关的E2F1蛋白以及E2F1相关的DP1蛋白结合, 加快细胞的分裂与增殖^[21]。此外, MDM2本身具有DNA结合能力, 可直接作用于靶DNA, 促进DNA的合成和细胞的生长, 以拮抗P53的效应, 即具有不依赖于P53而促进肿瘤生长的作用^[22], 推测此作用可能和与核糖体L5蛋白及5SrRNA结合有关^[23]。

2 P53-MDM2负反馈

细胞中野生型P53浓度取决于其降解的速度而不是生成的速度。MDM2是细胞内调节P53浓度及活性的重要蛋白质。在正常细胞中, P53启动可使MDM2增加, MDM2反过来抑制P53的活性, 接着又引起MDM2下调。P53和MDM2因此形成了一个自动调节回馈环, 该回馈环使细胞内的P53/MDM2比率保持恒定且保持在低水平, 以保证细胞正常生长^[24]。鼠胚胎期*mdm2*基因敲除实验亦证实保持P53-MDM2回馈环的恒定在细胞和胚胎发育过程中极其重要^[25]。而在各种损伤因素刺激下, P53蛋白急剧增加, 并表现出转录启动特性, 诱导*mdm2*的转录和表达。MDM2表达过强则可封闭P53介导的反式启动作用, 使P53功能丧失, 导致基因的不稳定及细胞增生, 表现出癌基因蛋白的作用, 参与肿瘤形成^[26-27]。在P53-MDM2负反馈中MDM2以两种形式实现对P53功能的调节, 即介导P53降解和抑制转录活性。

2.1 MDM2介导P53穿过核膜进入胞质降解 P53蛋白是一种动态的分子, 正确的亚细胞定位对于P53的活性十分重要, 在核与胞质的分布状态是决定其稳定性的关键因素^[28]。研究表明, P53只有在核内发挥作用。人类MDM2含有的核输出序列(NES), 可以介导MDM2或一个融入该序列的异源性运输因子从细胞核进入胞质。P53可被MDM2俘获, 并在MDM2介导下穿过核膜进入胞质。同时刺激多个特异性的泛素分子标记在P53的C-末端上, 从而使P53能被胞质中的蛋白水解酶识别并降解。有研究认为^[29], MDM2需与CBP/p300转录共同启动因子/组蛋白甲基化酶结合方能介导P53降解。另有报道认为, P53输出不依赖MDM2, 而依靠自身构象改变暴露其分子内的NES来完成。

2.2 MDM2对P53转录活性的直接抑制作用 *mdm2*是P53的转录靶基因, 可在野生型P53的诱导下转录增强, 而MDM2又通过多种分子机制抑制P53活性。MDM2的N端由疏水和芳香氨基酸形成深沟, 直接与P53蛋白N端形成的双歧α-

■ 研发前沿

*H. pylori*相关性疾病普遍存在细胞增殖和凋亡的失衡。而在细胞凋亡的调控中, *p53*发挥了重要作用。这是当前研究的一个热点。

■相关报道

目前大量研究证实, *H pylori*感染能影响胃上皮细胞P53的表达, 提示*H pylori*可能通过调节P53的表达及功能, 影响胃上皮细胞的生物学功能。

螺旋结合, 由于阻断了P53的转录控制区而抑制P53的转录活性, 同时MDM2与转录因子TFIID中由P53形成的部分结合, 从而抑制了P53转录启动其靶基因的能力。

2.3 P53-MDM2负反馈的调节 目前认为至少有两途径可以调节P53-MDM2的相互作用, 一为其他生物分子调节两者的结合, 一为蛋白质共价修饰。

在正常细胞中, 除了MDM2, JNK也介导对P53的连接反应和降解^[30]。JNK可以独立于MDM2和P53的结合, 而直接与P53结合。当DNA受损后, JNK启动, 则在正常细胞中由JNK介导的对P53的泛素连接和分解反应消失。同时磷酸化P53 Ser37位点, 导致P53和MDM2相互作用的下降; 同时, 当DNA受损后, 由DNA链的断裂所启动的蛋白激酶(DNA-PK), 可直接磷酸化MDM2的丝氨酸Ser17位点, 导致MDM2与P53相互结合的能力下降; 另一个下调MDM2介导P53降解的蛋白是酪氨酸激酶c-Abl, 但其具体机制不清, 可能涉及到对MDM2介导的P53核外移的阻滞或直接干扰P53的降解过程^[31]; 此外, MDM2与P53结合而发挥连接酶作用也可被肿瘤抑制因子P19^{APF}/P14^{APF}的表达所消除^[32], P14^{APF}是P19^{APF}在人类的同源基因, 可与MDM2相互作用从而干扰MDM2作为P53泛素连接酶的能力。

另一个重要的打断P53-MDM2反馈环的机制是P53与MDM2结合区域的修饰^[33], 离子放射和UV照射等引起DNA损伤的因素, 会引起P53丝氨酸多个位点的磷酸化, 这些修饰会导致P53-MDM2相互作用的消失而引起P53蛋白的稳定和活性升高。在DNA受损后, P53水平升高、活性增加, 显然P53-MDM2负反馈被打破。因为不同的细胞系在受损后具有大致相同水平的P53蛋白, MDM2降解P53和在核内与P53结合阻止其转录活性的能力似乎完全消失, 说明MDM2-P53反馈环在DNA受损后会改变而使P53对DNA损伤有合适的反应^[34]。这可能由于P53蛋白的自身改变, MDM2不能再与他结合, 或者包括在泛素连接和降解P53过程中的MDM2或其他蛋白的改变以至于其不能再与P53相互作用。证据表明这两方面在细胞受损后的P53累积都发挥作用^[35]。

3 P53-MDM2负反馈在*H pylori*致病中的作用

3.1 P53在*H pylori*相关疾病中的表达 野生型p53

作为抑癌基因, 在DNA损伤时发挥细胞周期阻滞、促进细胞凋亡和DNA修复的作用, 而突变后的p53不仅失去了抑癌基因的功能, 而且可能获得原癌基因的特性^[36]。由于野生型p53基因蛋白半衰期极短, 易水解, 难以检测。而突变型p53基因蛋白半衰期较长, 不易水解, 免疫组化技术检测出的P53即为突变型P53蛋白^[37], 可直接反映p53基因突变情况。现已证实*H pylori*与慢性胃炎^[38-39]、消化性溃疡^[40-41]、胃黏膜相关淋巴瘤^[42]和胃癌的致病密切相关, 其中*H pylori*与胃溃疡、胃癌发病的关系最引人注目, 大量研究也探讨了P53在这些疾病中的表达情况。

研究发现, 胃溃疡患者有很高的*H pylori*感染率^[43-44], 而胃溃疡组织P53蛋白不表达或表达率极低, 与正常胃黏膜或慢性浅表性胃炎无明显差异^[45]。Teh *et al*^[46]报道, 在这些非肿瘤上皮中可观察到野生型P53蛋白的积聚, 提示在胃溃疡中p53基因未突变, 主要由野生型P53蛋白发挥作用。

Correa提出的肠型胃癌发生、发展模式: “慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌”已得到公认。大量研究证实, 从慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌*H pylori*感染率逐步升高^[47-48], P53蛋白表达率亦逐步升高^[47-49], 胃癌及其癌前病变的*H pylori*感染阳性组的P53蛋白表达率较阴性组明显升高^[47-50], 而P53表达率在根除*H pylori*治疗后显著下降^[51]。说明*H pylori*感染与这一模式进展有着密切的关系; p53基因突变在其中可能发挥重要作用, 是胃癌发病过程的早期事件。也有报道P53的过度表达为胃癌发生的晚期事件, 且主要与胃癌的进展有关, 而与*H pylori*感染似乎没有关系^[52]。

3.2 MDM2在*H pylori*相关疾病中的表达 mdm2

作为一种癌基因, 在许多人类肿瘤中高度扩增和/或过表达^[53]。有研究发现^[54], 胃癌组织中mdm2 mRNA表达明显高于正常胃组织。另有研究发现^[55-56], 胃癌组织较正常胃黏膜、癌前病变或癌旁组织MDM2阳性表达率明显升高, 并与P53表达呈显著相关性^[55]。在根除*H pylori*治疗后MDM2表达率亦显著下降^[51], 说明mdm2作为p53基因下游基因, 可能通过间接或直接的方式在胃癌的发生、发展中起着重要的作用。还有学者认为mdm2与胃癌的发生、发展无关^[57]。

此外, 可能由于mdm2基因发现较晚, 国内外关于该基因与慢性胃炎、消化性溃疡等

*H pylori*相关疾病的研究较少, 关于这方面的研究仍有待进一步深入。

3.3 P53-MDM2负反馈在*H pylori*致病中的作用在正常胃黏膜中, 上皮细胞增殖和凋亡保持动态平衡, 从而维持胃黏膜的完整性。研究发现*H pylori*感染能打破这一平衡^[58], 而在不同胃黏膜病变阶段, *H pylori*既可促进细胞凋亡, 也可促进细胞增殖^[59]。目前认为, 萎缩性胃炎、消化性溃疡的发病过程中可能存在细胞凋亡的增加, 而不伴有相应的增殖加速; 在胃癌的发生过程中, 则可能出现细胞增殖的加速, 而不伴有平行的凋亡的增加^[60]。*p53*基因所编码的P53蛋白有野生型、突变型之分。野生型有抑癌作用; 突变型功能则完全相反, 有促癌作用。因此, *p53*基因会因其类型不同产生不同的作用。在*H pylori*感染后, *p53*基因也可能因其类型不同而导致不同疾病的发生。P53-MDM2负反馈是体内调节P53水平的重要途径之一, 可能在不同疾病的发生、发展过程中发挥不同的作用。

目前较为人们所接受的一种理论是: 急性*H pylori*感染后, 引起细胞内应激、DNA损伤可能导致野生型P53表达上调、活性增强, 通过调节下游基因, 引起细胞周期的阻滞, 对损伤DNA进行修复, 如修复失败则促进细胞凋亡, 从而导致消化性溃疡。我们前期研究, 也观察到胃溃疡凋亡指数明显升高^[43]。同时, 体外实验也证实, 急性*H pylori*感染使*p53* mRNA上调, 诱导细胞凋亡, 细胞对急性感染的反应首先是启动凋亡性自杀机制^[61-62]。

如果为慢性*H pylori*感染, 可导致胃黏膜一氧化氮合成酶增多、氧自由基释放, 进而引起DNA损伤, *p53*基因突变^[63-64]。随着*p53*基因突变量和表达量的积累以及其他致癌因素的共同作用, 细胞可以无限生长, 细胞凋亡减少或不凋亡^[65], 最终导致胃癌发生。同时, 在肿瘤细胞中, 由于MDM2的过度表达, 即使不存在*p53*的点突变, 但由于野生型P53蛋白过多的被灭活, 就会产生类似基因突变失活的结局, 使细胞失去正常的负性调节, 更易发生转化和恶变^[66], 这也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^[67-70]。

4 结论

在正常细胞, 低水平无活性P53由MDM2维持, 在核内阻止P53转录活性和转运P53至胞质由胞质蛋白酶所降解, 这是目前P53-MDM2负反

馈中被描述最完整的部分。虽然很多研究致力于了解在DNA损伤后MDM2活性受抑使P53水平增加和活性增高的机制, 但目前, 几乎不知道对MDM2蛋白稳定性的调节或*mdm2*基因转录的机制。同时在DNA修复后, P53-MDM2负反馈如何重新建立亦了解甚少, 而且MDM2和P53的相互作用也仅仅是复杂的P53作用中的一部分, MDM2非P53依赖性的致癌作用的靶点究竟是什么? 哪些激酶是真正调节MDM2和P53相互作用的? 是否还有其他的生物大分子能直接干扰MDM2和P53的相互作用? 这些问题都有待于进一步研究。

*H pylori*在慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌中的致病作用已不容置疑, 但*H pylori*的致病、致癌机制, 目前仍不清楚。虽然*p53*基因变化在*H pylori*致病致癌中的作用已受到人们的关注, 但现有的*H pylori*感染与*p53*关系的研究, 多局限在*p53*基因和蛋白表达异常这一阶段。*p53*基因网络在调控细胞凋亡过程中发挥重要的作用, 而P53-MDM2负反馈又是调节P53功能的重要途径, P53-MDM2负反馈在*H pylori*相关性疾病发生、发展过程中的具体作用及其机制仍不清楚。因此, 深入研究在*H pylori*感染过程中*p53*基因网络, 尤其是P53-MDM2负反馈调控机制的变化及作用, 对探讨*H pylori*感染引起细胞增殖与凋亡的异常, 从而导致疾病发生的机制有着重要的意义, 也为*H pylori*感染相关性疾病预防策略的制定, 进一步开发基于P53-MDM2负反馈的治疗*H pylori*感染相关性药物提供新的理论和实验依据。

5 参考文献

- 1 Alarcon-Vargas D, Ronai Z. p53-Mdm2--the affair that never ends. *Carcinogenesis* 2002; 23: 541-547
- 2 Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241
- 3 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044
- 4 Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-263
- 5 Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 17: 43-52
- 6 Chao C, Saito S, Anderson CW, Appella E, Xu Y. Phosphorylation of murine p53 at ser-18 regulates the p53 responses to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11936-11941
- 7 Venot C, Maratrat M, Dureuil C, Conseiller E,

■创新盘点

P53-MDM2负反馈是体内调节P53的重要途径之一, 推测*H pylori*感染可能对该负反馈产生不同影响, 从而导致不同疾病的发生, 但其具体作用及机制仍不清楚。

■应用要点

- 如能深入研究 *H pylori* 感染过程中 p53 基因网络, 尤其是 P53-MDM2 负反馈调控机制的变化及作用, 对探讨 *H pylori* 感染引起细胞增殖与凋亡的异常, 从而导致疾病发生的机制有着重要的意义, 也为 *H pylori* 感染相关性疾病预防策略的制定, 进一步开发基于 P53-MDM2 负反馈的治疗 *H pylori* 感染相关性疾病的药物提供理论和实验依据。
- Bracco L, Debussche L. The requirement for the p53 proline-rich functional domain for mediation of apoptosis is correlated with specific PIG3 gene transactivation and with transcriptional repression. *EMBO J* 1998; 17: 4668-4679
 - 8 Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999; 187: 112-126
 - 9 Zhan Q, Antinore MJ, Wang XW, Carrier F, Smith ML, Harris CC, Fornace AJ Jr. Association with Cdc2 and inhibition of Cdc2/Cyclin B1 kinase activity by the p53-regulated protein Gadd45. *Oncogene* 1999; 18: 2892-2900
 - 10 Oda E, Ohki R, Murasawa H, Nemoto J, Shibue T, Yamashita T, Tokino T, Taniguchi T, Tanaka N. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 2000; 288: 1053-1058
 - 11 Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell* 2001; 7: 683-694
 - 12 Gu Z, Flemington C, Chittenden T, Zambetti GP. ei24, a p53 response gene involved in growth suppression and apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 233-241
 - 13 Baudino TA, Cleveland JL. The Max network gone mad. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 691-702
 - 14 Rambhatla L, Bohn SA, Stadler PB, Boyd JT, Coss RA, Sherley JL. Cellular Senescence: Ex Vivo p53-Dependent Asymmetric Cell Kinetics. *J Biomed Biotechnol* 2001; 1: 28-37
 - 15 Fakharzadeh SS, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J* 1991; 10: 1565-1569
 - 16 Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358: 80-83
 - 17 Bueso-Ramos CE, Manshouri T, Haidar MA, Huh YO, Keating MJ, Albitar M. Multiple patterns of MDM-2 deregulation in human leukemias: implications in leukemogenesis and prognosis. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 13-18
 - 18 Cheng TH, Cohen SN. Human MDM2 isoforms translated differentially on constitutive versus p53-regulated transcripts have distinct functions in the p53/MDM2 and TSG101/MDM2 feedback control loops. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 111-119
 - 19 Mendrysa SM, Perry ME. The p53 tumor suppressor protein does not regulate expression of its own inhibitor, MDM2, except under conditions of stress. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 2023-2030
 - 20 Piette J, Neel H, Maréchal V. Mdm2: keeping p53 under control. *Oncogene* 1997; 15: 1001-1010
 - 21 Xiao ZX, Chen J, Levine AJ, Modjtahedi N, Xing J, Sellers WR, Livingston DM. Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2. *Nature* 1995; 375: 694-698
 - 22 Peng Y, Chen L, Li C, Lu W, Agrawal S, Chen J. Stabilization of the MDM2 oncoprotein by mutant p53. *J Biol Chem* 2001; 276: 6874-6878
 - 23 Camus S, Higgins M, Lane DP, Lain S. Differences in the ubiquitination of p53 by Mdm2 and the HPV protein E6. *FEBS Lett* 2003; 536: 220-224
 - 24 Zhou BP, Hung MC. Novel targets of Akt, p21(Cip1/WAF1), and MDM2. *Semin Oncol* 2002; 29: 62-70
 - 25 Jones SN, Roe AE, Donehower LA, Bradley A. Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53. *Nature* 1995; 378: 206-208
 - 26 Buschmann T, Fuchs SY, Lee CG, Pan ZQ, Ronai Z. SUMO-1 modification of Mdm2 prevents its self-ubiquitination and increases Mdm2 ability to ubiquitinate p53. *Cell* 2000; 101: 753-762
 - 27 Lev Bar-Or R, Maya R, Segel LA, Alon U, Levine AJ, Oren M. Generation of oscillations by the p53-Mdm2 feedback loop: a theoretical and experimental study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11250-11255
 - 28 Zhou BP, Liao Y, Xia W, Zou Y, Spohn B, Hung MC. HER-2/neu induces p53 ubiquitination via Akt-mediated MDM2 phosphorylation. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 973-982
 - 29 Grossman SR, Perez M, Kung AL, Joseph M, Mansur C, Xiao ZX, Kumar S, Howley PM, Livingston DM. p300/MDM2 complexes participate in MDM2-mediated p53 degradation. *Mol Cell* 1998; 2: 405-415
 - 30 Xue Y, Ramaswamy NT, Hong X, Pelling JC. Association of JNK1 with p21waf1 and p53: modulation of JNK1 activity. *Mol Carcinog* 2003; 36: 38-44
 - 31 Goldberg Z, Vogt Sionov R, Berger M, Zwang Y, Perets R, Van Etten RA, Oren M, Taya Y, Haupt Y. Tyrosine phosphorylation of Mdm2 by c-Abl: implications for p53 regulation. *EMBO J* 2002; 21: 3715-3727
 - 32 Clark PA, Llanos S, Peters G. Multiple interacting domains contribute to p14ARF mediated inhibition of MDM2. *Oncogene* 2002; 21: 4498-4507
 - 33 Bean LJ, Stark GR. Regulation of the accumulation and function of p53 by phosphorylation of two residues within the domain that binds to Mdm2. *J Biol Chem* 2002; 277: 1864-1871
 - 34 Blattner C, Hay T, Meek DW, Lane DP. Hypophosphorylation of Mdm2 augments p53 stability. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6170-6182
 - 35 Michael D, Oren M. The p53-Mdm2 module and the ubiquitin system. *Semin Cancer Biol* 2003; 13: 49-58
 - 36 Sigal A, Rotter V. Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome. *Cancer Res* 2000; 60: 6788-6793
 - 37 Levi E, Stryker SJ, Rao MS. p53 Protein overexpression in colorectal tumors from patients with familial adenomatous polyposis: is it an early or late event? *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 11-14
 - 38 Fujioka T, Kubota T, Shuto R, Kodama R, Murakami K, Perparim K, Nasu M. Establishment of an animal model for chronic gastritis with *Helicobacter pylori*: potential model for long-term observations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6 Suppl 1: S73-S78
 - 39 Kuipers EJ, Uytendinck AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-1528
 - 40 Schubert TT, Bologna SD, Nensley Y, Schubert AB, Mascha EJ, Ma CK. Ulcer risk factors: interactions between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal use, and age. *Am J Med* 1993; 94: 413-418
 - 41 Maaroos HI, Kekki M, Vorobjova T, Salupere V, Sipponen P. Risk of recurrence of gastric ulcer, chronic gastritis, and grade of *Helicobacter pylori* colonization. A long-term follow-up study of 25 patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 532-536
 - 42 Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression

- of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577
- 43 汤建华, 吕衣华, 晏楠, 谢勇, 陈江, 徐萍, 王崇文. HP和细胞凋亡在胃粘膜病变中作用关系的研究. *江西医学院学报* 2000; 40: 5-7
- 44 Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Comparison of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 976-981
- 45 迟青, 滕红, 尹鲁皖, 马明立. p73、p53蛋白在胃癌中的表达及相关性研究. *实用全科医学* 2007; 5: 317-318
- 46 Teh M, Tan KB, Seet BL, Yeoh KG. Study of p53 immunostaining in the gastric epithelium of cagA-positive and cagA-negative *Helicobacter pylori* gastritis. *Cancer* 2002; 95: 499-505
- 47 崔轶霞, 王海军, 惠起源. 胃癌高危人群胃粘膜组织中突变型P53蛋白、Runx3蛋白的表达及HP感染的研究. *陕西医学杂志* 2008; 37: 291-293
- 48 郭晓林, 姜雅秋, 王丹. 幽门螺杆菌感染与C-myc基因和P53基因表达与胃癌的相关性研究. *中国老年学杂志* 2007; 27: 56-58
- 49 赵松, 付英梅, 赵柏, 刘连新. 慢性萎缩性胃炎黏膜上皮中P53和C-erbB-2表达的临床意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2943-2947
- 50 Li JH, Shi XZ, Lv S, Liu M, Xu GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4363-4366
- 51 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
- 52 邵恒骏, 白剑峰, 彭延申, 孙谷, 赵翰林, 缪锟, 吕秀珍, 赵志泉, 萧树东. 幽门螺杆菌感染胃黏膜病变基因表达和细胞生物学行为. *中华消化杂志* 2001; 21: 18-20
- 53 Schon O, Friedler A, Bycroft M, Freund SM, Fersht AR. Molecular mechanism of the interaction between MDM2 and p53. *J Mol Biol* 2002; 323: 491-501
- 54 孙利平, 姜乃佳, 付伟, 薛一雪, 赵逸松. mdm2、p14基因的扩增与胃癌的关系. *癌症* 2004; 23: 36-39
- 55 孙迎娟, 时飞, 孙坚萍, 黄葆华, 罗兵. 胃癌组织中p53基因突变及p53和mdm2蛋白表达的研究. *肿瘤防治杂志* 2005; 12: 974-978
- 56 杨海霞, 米建强, 徐继业, 钱婀娜. 胃癌组织中mdm2和Rb基因表达及临床意义. *第四军医大学学报* 2007; 28: 2122-2125
- 57 Blok P, Craanen ME, Dekker W, Offerhaus GJ, Tytgat GN. No evidence for functional inactivation of wild-type p53 protein by MDM2 overexpression in gastric carcinogenesis. *J Pathol* 1998; 186: 36-40
- 58 Correa P. *Helicobacter pylori* and the cell cycle. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 836-837
- 59 Zhang Z, Yuan Y, Gao H, Dong M, Wang L, Gong YH. Apoptosis, proliferation and p53 gene expression of *H. pylori* associated gastric epithelial lesions. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 779-782
- 60 韩静, 文嘉陵. 幽门螺杆菌致胃上皮细胞凋亡和增殖研究. *医学综述* 2004; 10: 762-765
- 61 李淑萍, 严杰. 幽门螺杆菌对AGS细胞p53、p21WAF1/CIP1和p27KIP1基因转录的影响. *中华微生物学和免疫学杂志* 2005; 25: 141
- 62 姜海行, 聂海明, 邓德海, 覃山羽, 陶霖, 黄振宁. 幽门螺杆菌体外诱导大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2838-2841
- 63 Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38: 498-501
- 64 Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3030-3034
- 65 Marx J. How p53 suppresses cell growth. *Science* 1993; 262: 1644-1645
- 66 陈艺丹, 杨玉珍, 宋娟. Cyclin G1、Mdm2和P53在胃癌组织中的表达及相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2007; 16: 127-129
- 67 Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387: 296-299
- 68 Liang H, Atkins H, Abdel-Fattah R, Jones SN, Lunec J. Genomic organisation of the human MDM2 oncogene and relationship to its alternatively spliced mRNAs. *Gene* 2004; 338: 217-223
- 69 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
- 70 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

■同行评价

本文选题准确, 引用文献合理, 结论可靠, 具有较好的学术价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志网络版的发表前链接

本刊讯 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程. (常务副总编辑: 张海宁 2008-07-18)