

安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫

背景资料

胃溃疡是最为多发疾病之一, 如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能就意味着溃疡出现了恶性病变危险。安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时所疗效显著, 在临床上广泛应用。据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制。

吴德坤, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011
黄瑞诚, 广西中医药大学继续教育学院 广西壮族自治区南宁市 530001
吴德坤, 主要从事胃肠疾病的实验研究。
广西自然科学基金面上资助项目, No. 2014GXNSFAA118140
作者贡献分布: 课题设计由吴德坤与黄瑞诚完成; 吴德坤、黄瑞诚、郑景辉、唐友明、莫启章及秦伟夫参与研究过程; 吴德坤与黄瑞诚提供研究所需试剂; 数据分析由吴德坤与黄瑞诚完成; 论文写作由吴德坤完成。
通讯作者: 黄瑞诚, 讲师, 530001, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学继续教育学院。
2990675070@qq.com
电话: 0771-3103605
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-23
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-05-28

Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats

De-Kun Wu, Rui-Cheng Huang, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin

De-Kun Wu, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Qi-Zhang Mo, Wei-Fu Qin, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Rui-Cheng Huang, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118140
Correspondence to: Rui-Cheng Huang, Lecturer, College of Continuing Education, Guangxi University of Chinese Medicine, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 2990675070@qq.com
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-23
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-05-28

同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院;
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院 消化科

Abstract

AIM: To investigate the effect of Anwei

decoction on P21ras and P53 protein expression in experimental malignant ulcers in a rat model.

METHODS: Seventy-two rats were randomly divided into a blank control group, a model control groups, high-, medium- and low-dose Anwei decoction group, and a Weifuchun group. Malignant ulcers were induced in rats by applying acetic acid to gastric mucosal surface. Immunohistochemistry was used for detection of P21ras and P53 protein expression.

RESULTS: Compared with the model control group, P21ras expression levels were significantly decreased in the Anwei decoction groups and Weifuchun group ($P < 0.05$). P21ras expression levels in ulcer tissue differed significantly between the medium Anwei decoction group and the Weifuchun group ($P < 0.05$). Compared with the model control group, P53 expression levels were significantly increased in the high-dose Anwei decoction group and Weifuchun group ($P < 0.05$). Obvious ulcer healing was noted in Anwei decoction groups.

CONCLUSION: Anwei decoction has a significant effect on the expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats, and this may be one of mechanisms underlying the therapeutic effect of Anwei decoction against canceration of malignant ulcers.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anwei decoction; Gastric ulcer; P21ras; P53

Wu DK, Huang RC, Zheng JH, Tang YM, Mo QZ, Qin WF. Effect of Anwei decoction on expression of P21ras and P53 in malignant ulcers in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2420-2424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2420>

摘要

目的: 探究中药剂安胃汤对实验制作的胃溃疡恶性病变组织大鼠模型的P21ras和P53蛋白表达产生的影响。

方法: 本实验将72只大鼠按随机原则分成空白组、胃溃疡模型组、治疗组(分大、中、小剂量组)、对照组(胃复春), 模型制作采用胃黏膜表面局部投予乙酸方法, 完成大鼠胃溃疡模型, 免疫组织化学(SP)法检测P21ras和P53蛋白表达。

结果: 安胃汤治疗后的各组与胃复春组治疗后与病理组相比, 溃疡组织的P21ras表达量均明显增加, 差异存在统计学意义($P < 0.05$); 安胃汤中剂量组的溃疡组织中P21ras表达量与胃复春组治疗后相比差异存在统计学意义($P < 0.05$); 安胃汤中剂量与大剂量组溃疡组织中, P53表达与病理组比较差异存在统计学意义($P < 0.05$); 安胃汤组的胃部溃疡面均出现明显愈合现象。

结论: 安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53表达有明显的调节作用, 可增强胃部溃疡组织的修复效率, 可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变的主要机制之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 安胃汤; 胃溃疡; P21ras; P53

核心提示: 安胃汤在治疗慢性萎缩性胃炎时疗效显著, 在临床上广泛应用。本文在结合以往对安胃汤及胃溃疡的研究的基础上, 从动物模型和组织中的P21ras和明星分子P53与安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变表达的具有相关性发现他们可能是安胃汤治疗胃溃疡恶性病变可能机制之一。

吴德坤, 黄瑞诚, 郑景辉, 唐友明, 莫启章, 秦伟夫. 安胃汤影响大鼠胃溃疡恶性病变组织中P21ras和P53蛋白表达. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2420-2424 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2420.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2420>

0 引言

胃溃疡是当前最常见的消化系统疾病之一, 由于现代生化节奏变快, 压力增大同时还伴随精神紧张, 造成胃溃疡的发病率显著增高。而且如果在溃疡边缘黏膜出现了不同程度的非典型增生与肠化, 可能意味着溃疡出现了恶性病变危险。安胃汤是出自全国名老中医林沛湘教授在治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)时所使用的经验方^[1], 且疗效显著, 在临床上广泛应用。据此, 我们尝试运用安胃汤治疗大鼠胃溃疡, 观察其对发生胃溃疡恶性病变组织的影响, 探讨安胃汤防止胃溃疡恶性病变的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验用清洁级健康♂Wistar大鼠共72只, 全部为♂, 体质量 $150 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$, 购自广西医科大学实验动物中心(合格证号SCXK桂2003-0001)。安胃汤为免煎中药颗粒, 由江苏天江制药厂生产, 主要成分: 半夏、黄连、干姜、乌药、丹参、百合、白芍、薏苡仁、炙甘草, 依照顺序构成比例13:5:5:7:15:20:10:5。胃复春片: 杭州胡余庆堂药业有限公司, 批号国药准字Z20040003。本实验所用水合氯醛和乙酸由国药集团化学试剂公司提供, 口服补液盐(oregon revised statutes, ORS)配方: 碳酸氢钠2.5 g、氯化钠3.5 g、氯化钾1.5 g、葡萄糖粉20 g, 添加纯水至1000 mL。P21ras、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和P53均为兔抗鼠单克隆抗体, 抗体与试剂盒均购自TAKARA生物技术公司。HM355S型石蜡切片机、TP1020生物组织自动脱水机、EG1140H石蜡包埋机购自德国美康(MICROM)公司; 冰冻切片机购自英国Thermo Electron Corporation公司; DU2640型紫外分光光度计购自德国Beckman公司; 3K220型高速低温离心机购自美国Sigma公司。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组处理: 将实验用大鼠随机分成6组, 组别为A组(空白对照组)、B组(模型组)、C组(安胃汤大剂量组)、D组(安胃汤中剂量组)、E组(安胃汤小剂量组)、F组(胃复春对照组), 每组12只大鼠。查阅资料后设计, 除空白对照组可自由引用自来水外, 对其余组大鼠进行造模实验。大鼠术前12 h禁食, 自由服用

□ 研究前沿

我们对胃溃疡的研究目前还停留在针对具体机制探讨方面, 目前研究的热点已经从miRNA调节蛋白表达深入到长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)发挥的调控表达作用。针对安胃汤的治疗效果及其具体机制, 我们还需要继续探讨。所以我们以后得研究总店还需从药物影响的miRNA表达, 在再对蛋白质的表达发挥调控作用。

□ 相关报道

针对安胃汤的疗效研究, 早期研究发现, 安胃汤能够有效的治疗胃溃疡, 并且可以预防胃溃疡网恶性疾病甚至癌变的风险。当前的研究大多是从mRNA水平展开, 如针对慢性萎缩性胃炎大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用。

□ 创新亮点

针对安胃汤的研究已经很多, 大多还是在治疗胃溃疡的效果, 以及使用方法层面, 但是本文则尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及胃溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化. 所以我们就从被人们称作明星分子的P21ras蛋白及P53蛋白出发, 探究安胃汤作用的分子机制, 这是本文与众不同的出发点.

□ 应用要点

本文中采用的建造大鼠胃溃疡模型的方法可以被大家所应用, 具有建模周期短、经济节约的特点. 同时, 本文对免疫组织化学的结果进行统计的方法, 也具有代表性, 从Shimizu所阐述的免疫组织化学的阴性及阳性结果统计而来, 将免疫组织化学结果分作4个等级, 再根据判断结果进行统计分析, 易用并且直观, 也能反映出蛋白水平及分布.

表 1 安胃汤对大鼠胃溃疡的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	溃疡指数(mean \pm SD)	溃疡抑制率(%)
空白对照组	-	-
模型组	9.43 \pm 2.64	-
安胃汤大剂量组	3.23 \pm 2.08 ^b	65.32
安胃汤中剂量组	4.98 \pm 1.65 ^a	55.68
安胃汤小剂量组	6.32 \pm 1.01	36.71
胃复春对照组	4.32 \pm 0.56 ^a	55.78

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组.

ORS, 10%水合氯醛(3.5 mL/kg体质量)肌肉注射麻醉, 用0.5%密度的碘伏对大鼠的腹部皮肤消毒, 沿着左肋下缘行开腹, 将胃轻轻取出. 然后用具备圆环的胃溃疡制备镊子牢固夹住距幽门部约3 mm的胃体部区域. 在已经夹闭的胃腔内缓慢注入0.02 mL 60 mL/L乙酸和0.18 mL矿物油, 在注射完成45 s后从胃部吸出剩余乙酸, 再2 mL生理盐水注入胃腔内, 约1 min后吸出. 将胃轻轻复位, 逐层缝合腹部切口. 注意术中操作全部无菌. 手术12 h后大鼠可以进食, 自由服用适量ORS. 12 h后即可正常进食. 18 d随机抽取其中两只动物检查, 经病理检查确诊造模成功^[2]. 于造模成功后1 wk开始实验, A、B组每日用4 mL纯净水灌胃; C组每日使用安胃汤17.1 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; D组每日使用安胃汤8.55 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; E组每日使用安胃汤4.275 g/mL药液, 按0.01 mL/g灌胃; F组每日使用胃复春5/6片配成4 mL悬浊液按0.01 mL灌胃, 该过程持续30 d.

1.2.2 标本采集及检测: (1)操作前动物禁食24 h剖腹取出胃, 距贲门和幽门约1.5 cm离断后取出全胃, 沿胃大弯将胃剪开, 使用生理盐水将胃黏膜部冲洗干净, 先观察整个胃溃疡状态及溃疡面积, 再仔细取出溃疡部, 组织块大小定为0.5 cm \times 0.5 cm, 用生理盐水冲洗干净后, 用10%多聚甲醛固定, 制作成切片备用; (2)将浸泡10 min作用的组织取出置于光镜下铺展开, 观察胃黏膜的组织学变化, 统计溃疡指数和溃疡率参照Guth标准, 按溃疡面积活动大小计分: 每3个点状溃疡(出血性糜烂小点或者黏膜缺损 < 1 mm, 此处为点状溃疡)计1分; 条状出血: 使用游标卡尺精确测量溃疡的最大长径和完全垂直于最大长径的最大宽径, 然后根据测量结果的二者乘积计分—规则为溃疡指数

宽为1 mm者每mm长为1分; 2 mm宽者每mm长为2分; 3 mm宽者每mm长为3分. 溃疡抑制率的计算: 溃疡抑制率(%) = (平均模型组溃疡指数 - 平均实验组溃疡指数) / 平均模型组溃疡指数 \times 100%; (3)使用实验室常用方法进行标本的石蜡包埋固定, 4 μ m厚度连续切片, 继续进行免疫组织化学染色. 染色方法主要采用链霉素抗生素-过氧化物酶法(SP). 具体操作步骤参照免疫组织化学说明书, 抗原修复方法采用微波修复.

1.2.3 结果观察: 观察免疫组织化学染色后结果, 阳性反应物主要表现是细胞浆出现棕黄色颗粒. 结果判定时在每例切片随机选取5个高倍视野观察^[3]. 将染色强度分为4个等级: (1)阴性(-): 细胞无着色或阳性细胞数 $< 5\%$; (2)弱阳性(+): 细胞轻度着色可呈淡黄色, 阳性细胞数在5%-25%之间; (3)中度阳性(++): 可观察到细胞着色后呈黄色, 阳性细胞数在26%-50%之间; (4)强阳性(+++): 可以观察到细胞着色明显, 并且呈棕黄色, 阳性细胞数 $> 50\%$. 同时我们将阳性和弱阳性细胞数合计为阴性细胞数总和, 阳性和强阳性细胞数合计为阳性细胞总数, 具体判断标准根据Shimizu法改良而成^[4].

统计学处理 所有计量数据均以mean \pm SD表示, 并采用SPSS17.0检验分析差异, 均数差异性比较采用单因素方差分析, 多样本比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 观察给药后溃疡形态 在光镜下用肉眼观察溃疡形态, 可以观察到各给药组模型出现不同程度的溃疡愈合, 可见溃疡平坦, 溃疡底部有类似肉芽组织的类似物出现(图1A), 而病理模型组可观察到典型的圆形或椭圆形火山口样溃疡, 向中部凹陷, 并且在溃疡底部覆盖有灰白色的炎症坏死渗出物(图1B). 均能良好的减少乙酸所致溃疡面积的是安胃汤组和胃复春对照组, 同时还可以观察到, 安胃汤组溃疡深度及出现的胃穿孔状况明显比病理模型组轻, 与空白对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 因此安胃汤在治疗胃溃疡方面具有明显疗效. 实验结果如表1.

2.2 P21ras和P53蛋白在大鼠不同分组中的表达 通过对不同组实验大鼠的免疫组织化学技术染色, 观察阳性及阴性样本个数, 并且进行 χ^2

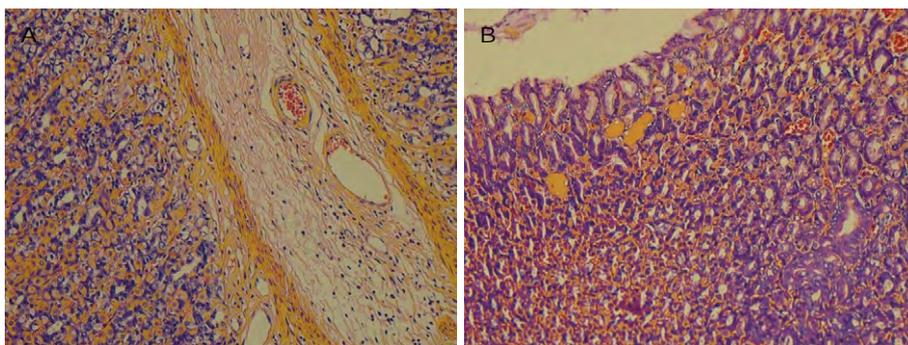


图 1 大鼠胃溃疡模型免疫组织化学染色(SP × 400). A: 在使用安胃汤后, 胃溃疡出现愈合趋势, 底部较为平坦, 有类似肉芽形态出现; B: 病理模型组的恶性病变组织形似火山口, 并且向中部凹陷, 图中灰白色的为炎性渗出物.

□ 名词解释

P21ras蛋白: 是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由Ras基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路; Shimizu法: 是通过免疫组织化学结果的颜色来将结果分作4个等级, 再根据判断结果急性统计分析, 解决了免疫组织化学结果统计分析的问题.

表 2 安胃汤对大鼠胃溃疡恶性病变模型中P21ras蛋白表达的影响 (n = 10)

分组	P21ras		χ^2 值	P值
	阳性	阴性		
空白对照组	1	9	15.324	0.000
模型组	9	1	6.235	0.012
安胃汤大剂量组	3	7	28.539	0.025 ^a
安胃汤中剂量组	4	6	5.278	0.016 ^a
安胃汤小剂量组	4	6	18.367	0.296
胃复春对照组	6	4	10.471	0.009 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组.

表 3 安胃汤对大鼠胃溃疡癌变模型中P53蛋白表达的影响 (n = 10)

分组	P53		χ^2 值	P值
	阳性	阴性		
空白对照组	9	1	10.224	0.000
模型组	2	8	13.682	0.031
安胃汤大剂量组	1	9	2.879	0.024 ^a
安胃汤中剂量组	3	7	12.357	0.325
安胃汤小剂量组	4	6	4.126	0.044
胃复春对照组	3	7	17.447	0.016 ^a

^aP<0.05 vs 模型组.

检验. 结果显示安胃汤组的P21ras阳性率较病理模型组低, 且P53较病理模型组高; 随着安胃汤剂量的增加, 与胃复春对照组相比P21ras和P53的阳性率也是不断改变的, 具体如表2, 3.

3 讨论

胃癌是目前我国最常见的恶性肿瘤之一, 胃部的溃疡性病损属于多发的胃黏膜病变, 正确区分良恶性胃溃疡以及寻找具有高特异性和敏感性的肿瘤标志物, 用来更早的检测以预示早

期胃癌是人们一直关心的问题. 胃癌的发生是一个复杂的、多因素的、多阶段的过程, 包括原癌基因的激活, 基因抑癌作用的减弱都是肿瘤形成的重要分子基础. 以往的研究中, 针对安胃汤的疗效研究, 大多是从mRNA水平展开, 如韦维等^[5]针对CAG大鼠模型的研究发现, 安胃汤治疗慢性胃炎的一个可能途径就是通过增加胃黏膜GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA的表达而起作用. 而本实验则采用免疫组织化学染色的方法, 直接在大鼠模型为胃部

□ 同行评价

本实验尝试去探究安胃汤在治疗胃溃疡及溃疡的恶性病变时, 是否可以挖掘出分子层面的变化观察了安胃汤对模型胃溃疡的作用及P21、P53表达的影响, 采用并且制作的了大鼠的胃溃疡模型, 并且发生了胃溃疡的恶性病变, 在造模方面的方法值得大家借鉴与参考. 整体评价本实验有一定意义.

溃疡及癌变组织中检测P21ras和P53蛋白的改变, 而蛋白的表达改变与胃部病变更具有直接关系.

P21ras蛋白是一种膜结合型的GTP/GDP结合蛋白, 由*Ras*基因进行编码. 生长因子与受体酪氨酸激酶结合后可引起P21ras的激活, 这是一条普遍存在的信号传导通路. 在*Ras*基因发生突变时, 其蛋白结构也会发生改变, 引发其GTP酶的水解能力降低, 造成P21ras蛋白出现持续活化状态, 不停的将信号传入细胞, 使细胞源源不断的进行增殖或癌变. 已有研究^[6,7]表明, 大鼠血管平滑肌细胞出现的增殖与P21ras也有密切关系. 本研究表明, 在大鼠胃溃疡组织模型中P21ras蛋白的表达的确受到安胃汤的影响, 即安胃汤剂量在一定范围内增加, P21ras的表达是降低的^[8].

我们早已开展了针对*p53*基因的各种研究, *p53*基因全长约20 kb, 位于人类17号染色体短臂17p13.1, 由10个内含子和11个外显子以及两侧序列组成^[9]. 抑癌基因*p53*的表达产生P53蛋白, 并且该基因在胃癌中表达率在50%-55%^[10]. 已有研究^[11]发现, 监控P53蛋白的表达, 可以预测癌症的发展及发生. P53蛋白的表达量和肿瘤分期及肿瘤的恶性程度密切相关, 本实验中则发现随着安胃汤的试用, P53蛋白表达量在明显增加^[12], 与前期同行的实验结果相符, 并且表达随着药物剂量的改变而发生变化^[13].

本实验通过对临床常用治疗胃溃疡药物安胃汤的研究^[14], 通过制作大鼠胃溃疡模型, 发现安胃汤治疗胃溃疡的一个潜在机制, 即是通过调节P21ras和P53蛋白的表达, 调节溃疡的愈合^[15]. 我们推测安胃汤可能是降低P21ras蛋白的表达^[16], 降低*p53*基因的突变率, 从而促进溃疡的愈合, 提高溃疡的愈合量.

4 参考文献

1 林寿宁. 中医临床家-林沛湘. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 99

2 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶如, 韩荣春, 王浩, 郑红新. 胃粘膜表面局部授予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. 解剖科学进展 2011; 17: 8-11

3 王文勇, 黄晓峰, 王映梅, 赵一岭, 马福成, 王伯云. 免疫组织化学技术标准化的探讨. 细胞与分子免疫学杂志 2014; 927-929

4 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]

5 韦维, 林寿宁, 朱永苹, 陈洋. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA表达的影响. 湖南中医杂志 2014; 30: 116-117

6 侯慧芳, 刘国庆, 王永玲, 孙银平, 郭勇, 辛伐他汀对大鼠血管平滑肌细胞增殖及FGFR1与p21ras表达的干预作用. 实用医学杂志 2012; 28: 367-369

7 朱蓓蓓, 王永玲, 李彦, 孙银平. 川芎嗪对大鼠血管平滑肌细胞增殖与p21ras表达的干预作用. 时珍国医国药 2013; 24: 2877-2878

8 刘彩双, 张志勇, 项薇薇. SIAH2、HIF-1 α 和P21ras与恶性肿瘤关系的研究进展. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 150-154

9 张凤艳, 张金子, 邹树彪, 程志芬, 才勇, 玄延花. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 586-589

10 陆晓峰, 陈刚. 胃癌组织中PCNA、COX-2、p53及EGFR的表达及其与预后的关系. 山东医药 2012; 52: 39-41

11 秦占川, 安俊江, 睦彩玲, 刘玉玲, 王素婷. COX-2、P53在胃癌组织中表达的意义. 临床合理用药杂志 2014; 34: 103-104

12 陈军, 高琦, 史媛, 李启驹, 成志刚, 徐明, 叶辉, 张言, 赵斌. SENP1和P53在胃癌中的表达及其意义. 外科理论与实践 2012; 17: 659-663

13 Saxena A, Shukla SK, Prasad KN, Ghoshal UC. Analysis of p53, K-ras gene mutation & Helicobacter pylori infection in patients with gastric cancer & peptic ulcer disease at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res* 2012; 136: 664-670 [PMID: 23168708]

14 曹玉, 张红梅, 贾飞飞, 李蕾, 翟晴晴, 季万胜. 5-FU对人胃癌细胞系p53 β 表达影响生物学意义探讨. 中华肿瘤防治杂志 2014; 21: 352-355

15 韦维, 林寿宁, 朱永苹. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠肠三叶因子基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 159-162

16 Hasegawa M, Ishiguro K, Ando T, Goto H. Geranylgeranylacetone attenuates cisplatin-induced reductions in cell viability by suppressing the elevation of intracellular p53 content without heat shock protein induction. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 123-131 [PMID: 22515118]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

