

头花蓼对幽门螺杆菌相关性胃炎大鼠胃组织 SIRT1、p53 和 p21 的影响*

吴 琼**, 莫 非***, 孙朝琴, 罗昭逊, 张 姝, 张梦薇, 江明礼

(贵州医科大学 医学检验学院, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 观察头花蓼对幽门螺杆菌相关性胃炎(HAG)的治疗效果及对 HAG 胃组织中 SIRT1/p53/p21 信号通路的影响。方法: 30 只 SD 大鼠均分为正常对照组、模型组和药物组, 正常对照组给予无菌脑心浸液肉汤灌胃, 模型组和药物组大鼠给予 *H. pylori* 灌胃(1×10^{11} CFU/L SS2000 菌液 1.5 mL/只)建立 HAG 模型, 药物组 HAG 模型大鼠给予 1.58 mg/(kg·d) 头花蓼灌胃治疗, 正常对照组大鼠和模型组大鼠给予等量无菌生理盐水灌胃, 连续给药 14 d; 治疗结束 4 周时检测大鼠胃组织 *H. pylori* 定植量、观察各组大鼠胃黏膜组织学改变, 采用 Real time PCR 和 Western blot 技术检测大鼠胃组织 SIRT1、p53 及 p21 mRNA 及蛋白表达水平。结果: 正常对照组大鼠胃组织 *H. pylori* 定植量为 0, 模型组和药物组大鼠胃黏膜均有 *H. pylori* 定植, 与模型组比较, 药物组 *H. pylori* 定植量显著降低 ($P < 0.05$); 正常对照组大鼠胃组织无病理形态学改变, 模型组大鼠 *H. pylori* 感染后的胃黏膜腺体排列不规则, 胃黏膜固有层中有较多淋巴细胞浸润, 细胞浸润多呈弥漫性; 药物组大鼠胃组织病理形态学改变少于模型组; 与正常对照组比较, 模型组病理评分显著升高, 而药物组病理评分显著低于模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); *H. pylori* 感染后, 与正常对照组相比, 模型组大鼠胃组织 SIRT1、p53 基 p21 mRNA 表达量增加 ($P < 0.05$); 头花蓼治疗后, 与模型组相比, 药物组大鼠胃组织 SIRT1、p53 及 p21 mRNA 水平都明显升高 ($P < 0.05$); 与正常对照组相比, 模型组大鼠胃组织 SIRT1、p53 及 p21 蛋白表达均有所升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而头花蓼治疗后, 与模型组相比, SIRT1、p53 和 p21 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$)。结论: 头花蓼治疗可能是通过上调 SIRT1、p53 和 p21 基因表达来发挥作用。

[关键词] 头花蓼; 幽门螺杆菌; 幽门螺杆菌相关性胃炎; SIRT1/p53/p21 信号通路; 模型, 动物; 大鼠, Sprague Dawley

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)03-0279-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.03.007

Effects of *Polygonum capitatum* on SIRT1, p53 and p21 in *Helicobacter Pylori* Associated Gastritis Rats

WU Qiong, MO Fei, SUN Chaoqin, LUO Zhaoxun, ZHANG Shu, ZHANG Mengwei, JIANG Mingli

(School of Clinical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the antibacteria function of *Polygonum capitatum* in *Helicobacter pylori*-associated gastritis (HAG), and to investigate whether SIRT1/p53/p21 signal pathway was influenced. **Methods:** Thirty rats were randomly divided into normal control group (NC), model control group (MC) and drug treatment group (DT). Rats in group NC were given gavage of sterile brain heart infusion broth, and those of groups MC and DT were given with *H. pylori* (1×10^{11} cfu/L, 1.5 mL each rat) to establish HAG model. Rats in group DT were then given *P. capitatum* 1.58 mg/(kg·d) for treatment, while rats in groups NC and MC were given sterile normal saline for two

*[基金项目] 贵州省科技合作计划基金[黔科合 LH(2015)7417 号]; 贵州省卫生计生委科学技术基金(gzwmkj2015-1-003); 贵阳市科技计划项目[筑科合同(2014001)]; 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目(QZYY-2016-005)

** 贵州医科大学 2018 届硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: 354406804@qq.com

网络出版时间: 2018-03-20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180320.1721.003.html>

weeks. In 4 weeks after the treatment finished, the levels of *H. pylori* colonization in gastric mucosa were detected and the pathological changes in gastric mucosa were observed with HE stained sections. The expression of SIRT1, p53, p21 mRNA and proteins were determined by real-time PCR and western blotting. **Results:** The colonization quantity of *H. pylori* in gastric mucosa of group NC was 0. The *H. pylori* level in group DT was significantly lower than that in group MC ($P < 0.05$). No pathological change was found in rats of group NC. In rats of group MC, after *H. pylori* infection, the gastric mucosa glands arranged irregularly, and there were relatively more lymphocytes diffusively infiltrated in gastric mucosa lamina propria. In group DT, the pathological scores were significantly lower than those in group MC ($P < 0.05$). The expression levels of rat gastric tissue SIRT1, p53 and p21 mRNA were higher in group MC than those in group NC ($P < 0.05$) after *H. pylori* infection, and were obviously higher in group DT than those in group MC ($P < 0.05$) after treatment with *P. capitatum*. The expression of SIRT1, p53 and p21 protein in group MC was higher than that in group NC, but the difference was not significant ($P > 0.05$), and it's obviously higher in group DT than in group MC. **Conclusions:** *P. capitatum* has some curing effects to HAG, which might perform through the signal pathway of SIRT1/p53/p21 by up regulating expression of SIRT1/p53/p21 genes.

[**Key words**] *Polygonum capitatum*; *Helicobacter pylori*; *Helicobacter pylori* associated gastritis; SIRT1/p53/p21 signal pathway; model, animal; rats, Sprague Dawley

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关性淋巴瘤组织(MALT)淋巴瘤及幽门螺杆菌相关性胃炎(*helicobacter pylori*-associated gastritis, HAG)等多种疾病的发生密切相关^[1,2]。SIRT1是一种去乙酰化蛋白,通过p53/p21途径参与细胞的生长、分化、衰老、死亡和肿瘤发生等生理和病理过程,还可通过调控p53转录活性而影响下游p21的转录活性,干扰细胞周期^[3-5]。近年的研究发现,高表达的SIRT1蛋白可以增加细胞对环境的应激适应能力^[6-7]。头花蓼是贵州苗族民间常用的一种药材,本课题组前期研究发现头花蓼对*H. pylori*具有抗菌活性,可缓解*H. pylori*引起的胃炎等疾病^[8-10]。而头花蓼水提取物中富含多种多酚类化合物^[11],这些水提取物是否可作用于SIRT1/p53/p21信号通路尚未见报道;因此,本研究以SD大鼠作为研究对象,复制HAG模型,并用头花蓼水提取物灌胃HAG模型大鼠,观察大鼠胃组织SIRT1、p53和p21基因表达变化,了解头花蓼治疗HAG的分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物、菌株、药物及试剂

清洁级SD大鼠30只,雌雄各半,6~8周龄,150~180g,购买于第三军医大学实验动物中心,批号SCXK(军)2012-0011。*H. pylori*悉尼驯化

株SS2000,由中国疾病预防控制中心传染病所张建中教授惠赠;苗药头花蓼浸膏粉,批号为14196,由浙江众益制药有限公司提供;哥伦比亚血琼脂粉(批号CM0331B)购于Oxoid公司,无菌脱纤维羊血(批号15050701)购于南京便诊生物有限公司。总RNA提取试剂盒(批号R6834-01)购于Oama-ga公司,RNA反转录试剂盒(批号AK2203)、荧光定量PCR试剂盒(批号AK5001)购于Takara公司,总蛋白提取试剂盒(批号WLA0019a)购自万类生物,BCA蛋白定量试剂盒(批号A045-1)购自鼎国生物技术有限公司,兔抗SIRT1抗体(批号WL00599)、兔抗p53抗体(批号WL01919)和兔抗p21抗体(批号WL0362)均购自万类生物公司,兔抗 β -actin抗体(批号BM0627)和HRP标记抗兔 β -actin抗体(批号GAR007)均购自博奥森生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori* 复苏、培养及鉴定 从-80℃取出*H. pylori* SS2000,室温溶解后接种于哥伦比亚血琼脂平板上,三气培养箱(37℃、5% O₂、10% CO₂、85% N₂、相对湿度95%以上)培养72h;观察细菌生长状况,稳定传代3次后进行氧化酶试验、触酶试验、尿素酶试验及革兰染色鉴定*H. pylori*。

1.2.2 HAG模型大鼠复制及头花蓼干预 在实验开始前随机抽取2只大鼠,对其胃黏膜组织进行快速尿素酶试验和Gimsa染色确定无*H. pylori*感

染。30 只清洁级 SD 大鼠,采用数字表法随机分为正常对照组、模型组和药物组,每组 10 只,雌雄各半,造模过程中大鼠的饮水和食物须经高压灭菌处理。除正常对照组行无菌脑心浸液肉汤(溶剂对照)灌胃外,其余大鼠均先禁食不禁水 12 h,用 2 g/L 的处理液(NaHCO_3 和消炎痛)按体质量(雄鼠 1.0 mL/g、雌鼠 0.5 mL/g)进行灌胃预处理;预处理后继续禁食不禁水 6 h,6 h 后再进行 *H. pylori* 灌胃(1×10^{11} CFU/L SS2000 菌液 1.5 mL/只),灌胃后禁食禁水 4 h,隔天 1 次,共 5 次。末次灌胃 8 周后,每组随机选取 3 只大鼠麻醉后处死,取胃黏膜组织切片以及进行 *H. pylori* 培养,鉴定模型是否复制成功,以大鼠胃组织有 *H. pylori* 定植且胃黏膜出现慢性炎症病理学改变判断为模型复制成功^[12-13];模型复制成功后,药物组大鼠给予给药等效剂量 1.58g/(kg·d)的头花蓼提取物灌胃^[14],正常对照组和模型组给予等量无菌生理盐水灌胃,连续 14 d。

1.2.3 取材与切片 治疗结束后大鼠继续正常饲养 4 周,股动脉放血处死,取出大鼠胃组织并沿胃大弯剪开,用无菌 PBS 冲洗干净,分成 4 份:1 份置于脑心浸液中用于 *H. pylori* 定植量的检测;1 份用 4% 的多聚甲醛固定后过夜,石蜡包埋、切片、HE 染色;1 份储存于 RNA 保护液,−80 ℃ 冻存,用于 SIRT1、p53 及 p21 mRNA 表达水平的检测;最后 1 份 −80 ℃ 冻存,用于 SIRT1、p53 及 p21 蛋白表达水平的检测。

1.2.4 *H. pylori* 定植量检测 从脑心浸液取出胃黏膜,用电子天平称取组织重量,置于 500 μL 营养肉汤中匀浆,取 50 μL 匀浆液分别做 10 倍、100 倍和 1 000 倍稀释,最后取各浓度稀释液 0.2 mL 于哥伦比亚血琼脂平板上,用灭菌 L 型玻棒涂匀,微需氧条件下培养 3~7 d 后观察菌落形态,并对可疑菌落进行 *H. pylori* 鉴定和计数,计算每克胃组织中所含 *H. pylori* 的菌落数,菌落数(CFU/g) = 平皿上的平均菌落数 × 50 × 稀释倍数 × 1/标本重量(g)。

1.2.5 胃组织病理学改变及病理评分 HE 染色后,高倍镜下观察大鼠胃组织病理学改变,对大鼠炎症程度进行评分,胃黏膜炎症分级积分参照 Rauws 分级标准,分别为黏膜固有层炎症细胞(单核细胞)浸润的密度(0~2 分)、黏膜固有层嗜中性多核粒细胞浸润的密度(0~3 分)、黏膜上皮内嗜中性多核粒细胞的密度(0~3 分)及浅表糜烂的程

度(0~2 分);对每个项目没有浸润为 0 分,轻度浸润为 1 分,中度浸润为 2 分,重度浸润为 3 分;3 个项目评分相加记为病理评分的变化来衡量胃炎的程度。

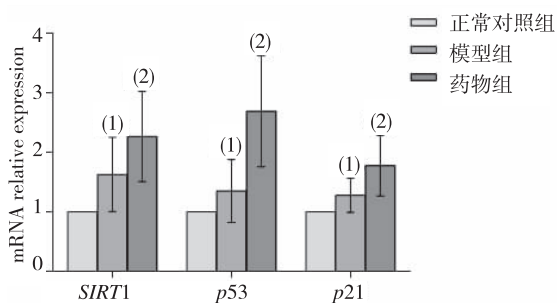
1.2.6 SIRT1、p53 和 p21 mRNA 表达 利用 Omega 试剂盒提取各组大鼠胃组织总 RNA,测定总 RNA 浓度和纯度,并用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 的完整性,将 RNA 逆转录成 cDNA,进行 Real-time PCR(德国 ROCHE 公司荧光定量 PCR 仪),Real-time-PCR 反应为 95 ℃ 预变性 30 s,95 ℃ 5、56 ℃ 20 s,40 次循环。根据溶解曲线确认 PCR 扩增过程各基因为特异性单峰,无非特异性扩增产物及引物二聚体。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因的相对表达量。各个样品重复个 3 孔,每组实验重复 3 次,取 Ct 值进行差异显著性差异分析。 β -actin 为内参基因,SIRT1、p53 和 p21 的 Real-time-PCR 引物序列见表 1。

表 1 SIRT1、p53 和 p21 及 β -actin 基因的扩增引物序列及产物大小

Tab. 1 Sequences of SIRT1, p53, p21 and β -actin gene amplification primers and the product sizes

| 基因 | 基因号 | 引物序列(方向 5'-3') | 产物(bp) |
|----------------|----------------|-------------------------|--------|
| SIRT1 | XM_017601788.1 | F:TTAATCAGGTAGTTCCTCGGT | 88 |
| | | R:GTTTTCACCAAAGAAGACAAT | |
| P53 | XM_017597018.1 | F:CATGAGCGTTGCTCTGATGG | 221 |
| | | R:AGGATGGCGCCGCGGTTCAT | |
| p21 | NM_080782.3 | F:GTGATATGTACCAGCCACAGG | 183 |
| | | R:GCCAAGTCAAAGTTCACCG | |
| β -actin | NM_031144.3 | F:CACGGCATTGTCACCAACTG | 202 |
| | | R:AACACAGCCTGGATGGCTAC | |

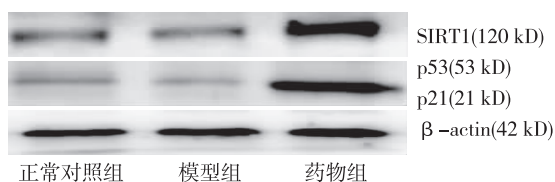
1.2.7 SIRT1、p53 及 p21 蛋白表达 采用 Western blot 法(美国 Bio-Rad 公司的 Western Blot 电泳及转膜系统),取冻存的胃组织约 100 mg 于在液氮中研磨成粉末,加入含 1% PMSF 的 RIPA 裂解液 1 mL,震荡 3 min、4 ℃ 12 000 r/min 离心 20 min,取上清液,BCA 法测定蛋白含量,取 30 μg 进行 SDS-PAGE 电泳,200 mA 电流转移至硝酸纤维膜上,经丽春红染色确认转膜成功,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,加入 1:250 稀释的 SIRT1、p53 和 p21 兔抗大鼠单克隆抗体 4 ℃ 孵育过夜,加入 HRP 标记的羊抗兔二抗(1:50 000)室温孵育 1 h。加 ECL 探测液进行底物反应,于凝胶成像仪中曝光采集图像,采用 ImageJ 灰度扫描软件进行灰度扫描。



⁽¹⁾与正常对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.05$

图2 各组大鼠胃组织 SIRT1、p53 及 p21 mRNA 表达

Fig. 2 Expression of SIRT1, p53 and p21 mRNA in rat gastric tissue of different groups



⁽¹⁾与模型组比较, $P < 0.05$

图3 各组大鼠胃组织 SIRT1、p53 及 p21 蛋白表达

Fig. 3 Protein expression of SIRT1, p53 and p21 in gastric tissue of SD rats in different groups

3 讨论

H. pylori 的感染与多种疾病相关^[1-2], 1994 年世界卫生组织国际癌症研究机构 (IARC) 将其列为人类 I 类致癌原。目前世界范围内成人 *H. pylori* 感染率达 50% ~ 80%, 我国 *H. pylori* 感染者已超过 6 亿, 现症感染率约为 53% (中华医学会消化分会学组, 2007 年), 人类的健康正面临着 *H. pylori* 的严重威胁与危害。随着抗生素的大量使用, *H. pylori* 耐药率不断上升, 标准三联疗法的根除率已低于或远远低于 80%^[15-16]。因此, 对 *H. pylori* 研发新的治疗方法已十分必要。

头花蓼是贵州苗族民间常用的一种中药材, 对

多种病原菌具有良好的抗菌活性, 同时还表现出一定的抑炎功能, 但其具体机制尚未清楚。本文通过对 *H. pylori* 定植量、病理切片 HE 染色的研究发现, 头花蓼治疗 *H. pylori* 相关性胃炎相关症状明显改善, 疗效显著。这为进一步开发头花蓼治疗 *H. pylori* 相关性胃炎提供了重要的依据。*H. pylori* 感染后, *H. pylori* 能破坏胃上皮细胞的完整性并导致细胞更新受阻, 胃黏膜上皮存在增殖失衡, 从而加速细胞增殖^[17-18]。在 HAG 患者中, 胃黏膜上皮细胞的增殖程度明显高于 *H. pylori* 阴性的慢性胃炎和胃黏膜正常者, 大量增殖的细胞向胃小凹表面上移, *H. pylori* 根除后细胞增殖程度回复到胃黏膜正常水平^[19]。近年来研究发现 SIRT1 可参与细胞增殖等调控, p53 基因作为 SIRT1 第一个发现的非组蛋白下游靶基因, 发挥着重要作用。有研究表明, 细胞一旦受到刺激后 SIRT1 过表达, 并对 p53/p21 通路发挥其去乙酰化的作用, 调控 p53 介导的细胞周期停滞、DNA 损伤修复、细胞增殖, 细胞周期停滞, 促使细胞有更充足的时间来修复损伤的 DNA 和抵抗细胞过度增殖^[20]。本研究发现 *H. pylori* 感染后 SIRT1 mRNA 升高明显, 蛋白表达有升高, 但无显著性差异, 同时参与细胞周期和细胞增殖调控的 p53、p21 mRNA 及蛋白表达与 SIRT1 相似, mRNA 升高明显蛋白表达略有升高。提示 *H. pylori* 感染可诱导 SIRT1 活化, 但对 p53/p21 通路作用不明显, 胃黏膜上皮细胞未能及时修复。在头花蓼治疗 HAG 后发现 SIRT1 mRNA 和蛋白表达升高, 同时 SIRT1 下游基因 p53、p21 的 mRNA 和蛋白表达也发生明显变化, 较 *H. pylori* 感染后都明显升高。提示头花蓼可能通过激活 SIRT1 发挥其药理作用, 同时 SIRT1 下游基因 p53、p21 表达增强。SIRT1 可参与调控 p53 的转录活性, P53 作为一种抑制肿瘤发生的转录因子, 同时在细胞周期阻滞中也发挥重要作用, 它可激活下游 p21 分子, p21 是一种细胞周期调控蛋白, 能够与 cyclin D/cdk 形成复合物使细胞周期停滞在 G1 期^[21]; 它还可以通过 C 端与 PCNA 相互作用, 阻断 PCNA 活化 DNA 聚合酶的活性从而抑制 DNA 的合成, 使细胞周期停滞^[22]。

综上所述, 本文从细胞周期和细胞增殖方面对头花蓼的药理机制进行了探究, 结果提示头花蓼治疗 HAG 过程中抑制胃黏膜上皮细胞的增殖是通过阻滞细胞进入分裂期, 而不是诱导细胞凋亡。也就意味着, 头花蓼在治疗 HAG 的过程中, 极有可能通过活化 SIRT1 信号通路, 从而介导细胞周期、细胞

增殖等调控,最终表现为对 *H. pylori* 引起的 HAG 的抑制作用。该发现对深入了解头花蓼在 HAG 中的作用具有一定的意义,也为 *H. pylori* 新药的研发提供重要参考。然而其确切机制还有待于进一步的研究。此外,头花蓼富含多种活性成分,其药理机制值得进一步深入探究。

4 参考文献

- [1] WARREN J R, MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [J]. Lancet (London, England), 1983, 1 (8336): 1273 - 1275.
- [2] MARSHALL B J, WARREN J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration [J]. Lancet (London, England), 1984, 1 (8390): 1311 - 1315.
- [3] GEORGAKILAS A G, MARTIN O A, BONNER W M. p21: a two-faced genome guardian [J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(4): 310 - 319.
- [4] TOORIE A M, NILLNI E A. Minireview: central sirt1 regulates energy balance via the melanocortin system and alternate pathways [J]. Molecular Endocrinology (Baltimore, Md), 2014, 28(9): 1423 - 1434.
- [5] WAWRYKA J, BARG E. Impact of SIRT1 gene expression on the development and treatment of the metabolic syndrome in oncological patients [J]. Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, 2016, 22(2): 60 - 65.
- [6] FENG A N, ZHANG L H, FAN X S, et al. Expression of SIRT1 in gastric cardiac cancer and its clinicopathologic significance [J]. International Journal of Surgical Pathology, 2011, 19(6): 743 - 750.
- [7] HUANG Q. Carcinoma of the gastroesophageal junction in Chinese patients [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(48): 7134 - 7140.
- [8] 张姝, 罗昭逊, 莫非, 等. 头花蓼对幽门螺杆菌粘附定植的影响 [J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32(8): 734 - 740.
- [9] 张姝, 罗昭逊, 莫非, 等. 头花蓼对幽门螺杆菌抗菌作用分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2): 113 - 118.
- [10] LIAO S G, ZHANG L J, SUN F, et al. Identification and characterisation of phenolics in polygonum capitatum by ultrahigh-performance liquid chromatography with photodiode array detection and tandem mass spectrometry [J]. Phytochemical Analysis: PCA, 2013, 24(6): 556 - 568.
- [11] HYTTI M, SZABO D, PIPPO N, et al. Two dietary polyphenols, fisetin and luteolin, reduce inflammation but augment DNA damage-induced toxicity in human RPE cells [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2017, 42(1): 37 - 42.
- [12] ALM R A, TRUST T J. Analysis of the genetic diversity of *Helicobacter pylori*: the tale of two genomes [J]. J Mol Med, 1999, (1): 834 - 846.
- [13] HEYL K A, FISCHER A, GOBEL U B, et al. Inhibition of *helicobacter pylori* urease activity in vivo by the synthetic nickel binding protein hpn [J]. European Journal Microbiology and Immunology, 2013, (1): 77 - 80.
- [14] 黄继汉, 黄晓辉, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, (9): 1069 - 1072.
- [15] YAN X, ZHOU L, SONG Z, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in China: a multiple-center, prospective. Randomized, controlled trial [J]. Helicobacter, 2011, 16 (Suppl 1): 87.
- [16] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER J C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 377(9769): 905 - 913.
- [17] BESWICK E J, PINCHUK I V, SUAREZ G, et al. *Helicobacter pylori* CagA-dependent macrophage migration inhibitory factor produced by gastric epithelial cells binds to CD74 and stimulates pro carcinogenic events [J]. Immunol, 2006, 176(11): 6794 - 6801.
- [18] 温晋峰, 陈春晓, 陈韶华, 等. 幽门螺杆菌对胃上皮细胞及胃癌细胞增殖凋亡的影响 [J]. 临床内科杂志, 2015, 31(1): 29 - 32.
- [19] LYNCH D A F, MAPSTONE N P, CLARKE A M T, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy [J]. Gut, 1995, 36: 346 - 350.
- [20] YE Z, FANG J, DAI S, WANG Y, et al. MicroRNA-34a induces a senescence-like change via the down-regulation of SIRT1 and up-regulation of p53 protein in human esophageal squamous cancer cells with a wild-type p53 gene background [J]. Cancer Letters, 2016, 370(2): 216 - 221.
- [21] LABAER J, GARRETT M D, STEVENSON L F, et al. New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors [J]. Genes & Development, 1997, 11(7): 847 - 862.
- [22] VALENTE L J, GRAY D H, MICHALAK E M, et al. p53 efficiently suppresses tumor development in the complete absence of its cell-cycle inhibitory and proapoptotic effectors p21, Puma, and Noxa [J]. Cell reports, 2013, 3(5): 1339 - 1345.

(2018-01-11 收稿, 2018-03-02 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 苏晓庆