

P53 基因在类风湿关节炎骨代谢中的作用

庞琳娜 徐连那 董红宇*

首都医科大学石景山教学医院风湿免疫科,北京 100040

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0327-05

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)作为一种自身免疫性疾病,其病理表现为血管翳侵袭性增生破坏滑膜及骨质,与肿瘤的异常增生类似,引起人们对 RA 发病过程是否有癌基因参与的设想。而骨代谢异常贯穿于 RA 的整个病程,可以表现为局部骨侵蚀、骨质疏松症(osteoporosis, OP)甚至病理性骨折。p53 基因作为发现较早,分布最广的抑癌基因之一,在自身免疫性疾病中的作用也日益受到重视。本文就 p53 在 RA 病程及 RA 骨代谢中可能的作用及机制进行阐述,并提出目前可能存在的一些问题,希望对进一步的研究起到一定的提示作用。

关键词: 类风湿关节炎;P53 基因;骨代谢

Function of P53 gene in the bone metabolism in rheumatoid arthritis

PANG Linna, XU Lianna, DONG Hongyu

Department of Rheumatology and Immunology, The Capital Medical University Shijingshan Teaching Hospital, Beijing 100040, China

Corresponding author: DONG Hongyu, Email: hoyud@163.com

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a kind of autoimmune diseases, with the pathological manifestation of invasive hyperplasia of pannus destroying the synovial membrane and the bone, which is similar to the pathologic hyperplasia in tumors. Now more attention has been paid to the possible involvement of oncogenes in RA. The disorder of bone metabolism happens during the whole course of RA, and it could present as local bone erosion, osteoporosis (OP), or even pathological fractures. However, p53 gene, the oncogene with early discovery and wild distribution, plays a more and more important role in the autoimmune diseases. In this article, we illustrate the effect and mechanism of p53 in the RA and bone metabolism. We also point out some existed problems, hoping to be useful for the future researches.

Key words: Rheumatoid arthritis; P53 gene; Bone metabolism

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症为主的自身免疫性疾病,其病理表现以关节滑膜慢性炎症增生形成血管翳为主,导致关节软骨及骨的进行性破坏。其病因不明,传统观点认为,Ⅲ型超敏反应是主要因素,自身抗体(即类风湿因子,RF)及其免疫复合物(IC)侵犯关节囊滑膜,是引起各种炎性细胞浸润的根本。近年研究发现,各种转录因子和原癌基因参与调节 RA 滑膜细胞、诱导细胞凋亡,而正常的滑膜成纤维细胞在缺乏抗增殖因子的情况下可以表现出侵袭性^[1]。

1 p53 基因在 RA 中的研究进展

1.1 原癌基因在 RA 滑膜细胞中的表达

RA 滑膜成纤维细胞中有原癌基因表达^[2],它们参与调控细胞周期和细胞凋亡,并发挥着错综复杂的作用,可以将其形象的概括成“原癌基因网络”。RA 滑膜具有类似肿瘤浸润性增长的特征,例如,原癌基因 c-myc、c-myb、c-raf^[3]等在活动期 RA 患者的外周血中高表达;而肿瘤相关基因 c-fos、c-jun、ets-2 等在增生的滑膜细胞中表达增多。这提示在 RA 发生发展过程中,促进细胞凋亡或抑制细胞过度增殖的机制被破坏。

1.2 p53 基因的概述

p53 基因是目前研究最广的抑癌基因之一,它具有调控细胞周期、修复受损 DNA、诱导细胞凋亡和抑制血管生成等功能,而各种因素引起的 p53 基因功能失活或结构突变,都可能导致肿瘤的发生。大约半人类肿瘤的发生与 p53 基因突变相关,目

*通讯作者:董红宇,Email:hoyud@163.com

前已将其作为肿瘤标志物广泛应用于肿瘤分子生物学检测中^[4]。

在多种自身免疫性疾病中都存在着 p53 基因的表达异常,如:自身免疫性肝炎、自身免疫性甲状腺炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中也异常表达。P53 基因在 RA 发病机制中的作用越来越受到风湿病学者的重视。

p53 基因存在两种形式:野生型(wtp53)和突变型(mtp53)。wtp53 基因可抑制细胞增生及转化,对凋亡起促进作用;mtp53 基因则可灭活前者的功能,抑制凋亡,导致细胞的过度增殖和转化,引起肿瘤的发生。而且,mtp53 基因转录蛋白分子构象变化使其半衰期延长,可在细胞内大量蓄积,干扰 wtp53 基因的功能。

正常状态下,wtp53 基因可能作为一个潜在的抗增殖分子,利用其具有转录活性和/或直接的蛋白-蛋白信号传递来启动凋亡程序。P53 基因也可与 c-myc、bcl-2、转化生长因子(TGF)- β 、IL-2 等相互作用参与诱导细胞凋亡。

现在的观点认为,p53 基因不再是一个孤立的基因,而是一个逐渐壮大的基因家族,这一家族包括近年来备受关注的 p73 和 Ket(也被称为 p40, p51, p63 和 p73L)。

1.3 p53 基因在类风湿关节炎中的作用

Tak 等^[1]在佐剂性关节炎(adjutant arthritis, AA)大鼠模型中发现 p53 基因影响 RA 滑膜成纤维细胞的凋亡,如果疾病早期 p53 基因过度表达,可能会缓解疾病进展。

北京协和医院唐福林团队在 RA 患者滑膜成纤维细胞(FLS)中应用 siRNA 技术抑制 p53 基因的表达,可引起患者 CD4 + T 淋巴细胞内白细胞介素-17(IL-17)和 γ -干扰素(IFN- γ)等炎症因子上调。推测 p53 基因可通过抑制炎症因子的表达,阻止关节囊及滑膜中炎症反应的进一步扩散,控制病情发展。但在关节滑膜细胞内,p53 基因上调导致滑膜腔内炎症因子水平的升高,可能由于 p53 基因发生了显性负突变,致使 p53 蛋白功能变化,或者与其它因素的交互作用最终导致的炎症因子增加。但同时,研究者也指出,FLS 内 p53 基因抑制引起的 IL-17 和 IFN- γ 上调并不能反推出 p53 基因的高表达能抑制 IL-17,这仍需要进一步的研究证实。

p53 基因与白介素(IL)-6 的相互作用也对 RA 发生发展产生重要影响。wtp53 基因是 IL-6 等炎症细胞因子的抑制基因,而当 wtp53 基因发生突变后,

会造成 IL-6 分泌增加,加重组织炎症反应以及 RA 患者关节破坏的程度,使病情加重。相反,RA 患者滑膜腔内氧化应激作用增强,致使滑膜细胞内 wtp53 基因转换突变增多,突变率明显高于正常组织,且半衰期显著延长。

1.4 p53 基因影响 RA 可能的机制

关节是 RA 的主要作用靶器官,大量炎性细胞浸润和滑膜组织异常增生、以及骨与软骨的进行性破坏是病变的基础。

滑膜炎在 RA 发病过程中占重要地位。IL-6 以刺激滑膜细胞产生炎症因子,并引起基质金属蛋白酶(MMPs,一种与关节炎和肿瘤侵袭性相关的跨膜分泌蛋白家族)释放、结缔组织降解和血管翳形成,最终导致 RA^[5]的发生。wtp53 基因对 IL-6 有部分抑制作用,而在 p53 基因突变高发区 IL-6 mRNA 水平明显高于 p53 基因低突变区,提示 p53 基因突变可通过促进促炎症细胞因子的分泌而使关节炎加重。Tak 等^[1]的试验证实 p53 基因与炎症组织的凋亡水平呈正相关。p53 基因突变可以引起炎症因子的异常表达,而慢性炎症也可以刺激 p53 基因突变增加和 RA 滑膜细胞的凋亡,这是一个恶性循环的过程。

滑膜成纤维细胞的异常转化是 RA 发生和发展的关键因素,而原癌基因和抗凋亡因子^[6]上调,以及 p53 基因(及其家族、其它肿瘤抑制基因)等抗增殖基因突变与生理功能丧失共同参与了病变过程。

Sun 等^[7]研究证实:滑膜细胞表达的野生型 p53 基因可抑制 MMPs,使其侵袭活性丧失;而突变型 p53 基因过度表达,则可以促进 MMPs 的侵袭作用,使 MMPs 活性提高 2 ~ 4 倍,导致 RA 病情的恶化。因此,p53 基因的突变及表达异常导致成纤维样滑膜细胞及软骨细胞凋亡异常,出现滑膜细胞增生和软骨侵蚀破坏,可能是 RA 发病机制之一。

在 wtp53 基因发挥其诱导凋亡作用“抑制肿瘤”时会形成同源四聚体,不仅受单信号通路限制,亦可制约多种基因的特殊 DNA 序列,来控制细胞生长和凋亡(例如编码 p21^{Waf1}, bax, GADD, 14-3- Δ , 胰岛素样生长因子-结合蛋白 3, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, Fas, 以及后来发现的 KILLER/DR5 及其它)。

而 wtp53 基因突变是其丧失抗凋亡能力和引起侵袭性增生的根本原因,目前研究证实突变至少有 20% 发生在五“热点”密码子位置^[8]。然而,与人类肿瘤发生机制相比,在类风湿关节炎滑膜内,除去一些发生在已知“热点”区域的突变外,一些“少见”区

域也发生了突变^[9],而在不同人群中这些突变也有很大的变异,有些是显性负突变(dominant negative mutation)。

2 p53 基因在 RA 骨代谢等方面的作用

2.1 RA 骨代谢的异常

早在 19 世纪,国外学者就已经注意到 RA 患者即使没有接受糖皮质激素治疗,他们的肢体、脊柱、骨盆和髋关节的骨折风险亦较正常人群增加。RA 患者由于疾病活动性、关节活动受限和/或治疗药物(糖皮质激素、免疫抑制剂)等方面的原因,其骨代谢容易受到影响。骨流失类型通常可以分为三种:炎症关节局部的骨丢失、关节侵蚀性骨破坏和弥漫性骨质疏松症。美国风湿病协会(ACR)在 2002 年更新的 RA 治疗指南中^[10]明确提出了在 RA 患者常规治疗骨质疏松。

骨质疏松发生的部位、程度与疾病阶段和疾病活动度相关。研究发现 RA 患者掌骨密度的下降在 RA 早期最为明显甚至发生在 RA 未分化的阶段^[11],而且敏感性好,其出现是关节进行性破坏的独立预测因子,不受基线状态关节损伤和抗 CCP 抗体阳性与否等因素的影响^[12],随着病变进展,骨流失的敏感部位也在不断变化。在疾病活动度升高时,骨密度下降幅度也相应的增加。尽早监测骨代谢,尽早治疗对控制 RA 患者的骨质流失及改善预后十分有利。

2.2 p53 基因在 RA 骨代谢中的作用及可能的机制

在 RA 中,骨质流失主要是破骨细胞活性增加的结果,同时合并有成骨细胞小程度的骨形成功能减低。日本学者对比了 RA 与骨关节炎(OA)患者软骨细胞凋亡与软骨破坏之间的关系,研究发现 RA 的软骨细胞凋亡率高于 OA 患者,与软骨破坏程度平行,而 p53 基因在破坏的软骨细胞中高表达,提示其参与 RA 软骨的破坏^[1, 13]。新加坡学者^[14]研究发现 p53^{-/-}小鼠的成骨细胞功能增强,呈现高骨量表型。而 p53 基因在出生后个体的骨骼发育中起着负面作用,研究者通过抑制 p53 基因表达,使成骨细胞缺陷小鼠的骨骼一定程度上生长,成功存活。以上研究证实 p53 基因对 RA 骨重塑其抑制作用,但具体的机制尚不清楚。RANKL/RANK/OPG 和 Wnt/ β -catenin 是两种比较公认的在 RA 骨代谢中发挥重要作用的分子通路,它们都是通过调节成骨细胞与破骨细胞的平衡来影响骨重塑。

2.2.1 RANKL/RANK/OPG 信号通路:RANKL(细

胞核因子 κ B 受体活化因子配基)作为一种肿瘤坏死因子(TNF)超家族,有 RANK(NF- κ B 受体活化因子)和 OPG(骨保护素)两种受体。RANKL 与 RANK 结合后不仅可以促进破骨细胞的分化成熟,还可以延缓破骨细胞的凋亡;而 OPG 与 RANKL 有较高的亲和力,可以竞争性的阻碍 RANKL 与 RANK 的结合,达到抑制破骨细胞分化的目的。另一方面,骨吸收过程中会释放骨基质中的转化生长因子 β (TGF- β)和骨形成蛋白(BMP),它们可以反馈性刺激成骨细胞的迁移、分化和功能成熟^[15]。已经发现,p53 基因作用于调节成骨细胞活性的 RANKL/RANK/OPG 信号通路上游的 BMP 调控基因^[14],抑制成骨细胞转录因子 osterix,从而减少成骨细胞的分化成熟,osterix 还可以通过调控 RANKL 和 OPG 的表达来影响破骨细胞分化。

2.2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路:主要调节成骨细胞活动,通路激活可上调成骨细胞中 OPG 的表达,进而抑制破骨细胞的分化成熟^[16]。

Wnt 蛋白-受体复合物诱导成骨细胞谱系分化为成熟的成骨细胞,形成新骨。Dickkopf(Dkk)和分泌型卷曲相关蛋白(sFRP)家族是 Wnt 信号通路最具特征性的内源性抑制剂家族,在类风湿关节炎患者中,这两种因子水平平均高于健康人。p53 基因可以通过影响 M-CSF 和 Wnt/ β -catenin 信号通路打破成骨-破骨平衡^[16]。在 p53 基因缺陷的成骨细胞,可以显示出成骨细胞依赖的破骨细胞活性增加。

另外,炎症因子也参与 RA 骨重塑。一方面,TNF α , IL-1, IL-6, 和 IL-17 等炎症介质水平直接引起 RA 疾病活动性的升高,促进血管翳的生成,加速骨质破坏;另一方面,这些炎症介质通过诱导 RANKL 和 M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)表达,间接影响破骨细胞的分化与活化,加重 RA 骨破坏。此外, TNF α 水平的升高可诱导 Dkk 表达,从而抑制成骨细胞的分化成熟。生理情况下, p53 基因可以抑制炎症反应,当 p53 基因突变后,对炎症因子则为促进作用;而炎症因子浓度升高会增加 p53 基因突变的概率,两者之间互相促进,类似级联放大的作用。

2.3 RA 骨代谢中, NK 细胞与 p53 基因的交互作用

另有研究发现, RA 患者炎症关节中存在着丰富的自然杀伤(NK)细胞,美国学者 Söderström K 等^[17]发现滑膜 NK 细胞与单核细胞在体外共同培养时, NK 细胞可以触发单核细胞分化为破骨细胞,

分化过程依赖 RANKL 和 M-CSF。在动物试验中, NK 细胞在胶原诱导的关节炎小鼠(CIA)的关节中表达 RANKL。如果在小鼠诱导成为 CIA 前清除 NK 细胞,会减轻诱导成模之后关节炎的严重性,并几乎完全预防了骨侵蚀。这些结果表明, NK 细胞可能在炎症性关节炎骨破坏中发挥重要作用。而 RANKL、MCSF 这两种分子可以通过激活炎症因子 IL-15(大量表达在 RA 关节中的细胞因子)进一步上调 NK 细胞活性,这是一个正反馈的机制。

NKG2D 配体,是一种介导 NK 细胞识别和溶解肿瘤细胞的 MHC-I 型活化性受体,其表达于几乎所有 NK 细胞表面。有研究证实 wtp53 基因可以调节各种靶细胞表面的 NKG2D 配体水平^[18],然而在不同的靶细胞, p53 对 NKG2D 的水平影响可能也不同,但当 p53 基因发生突变后,则失去了对 NKG2D 的调控能力。

目前尚未见国内外有关 RA 滑膜成纤维细胞表面是否存在 NKG2D 配体及 p53 基因对其影响如何等的相关研究。野生型与突变型 p53 基因对 RA 影响不同, NK 细胞对 RA 病情是促进还是阻碍也存在争议,而两种因素相互作用又会产生什么样的结果我们现在更是不得而知。

3 p53 基因在 RA 中一些悬而未决的问题

各种试验数据试图阐明 p53 基因在 RA 中的作用,可以确定 p53 基因的存在与病程是必然相关的,但是其具体的病理生理机制仍然不明。

首先,由于野生型和突变型 p53 基因的作用截然不同,一些研究中并没有明确指出 RA 滑膜中表达的 p53 基因是野生型或者突变型的,而目前所有免疫组化方法均无法检测到独立的 p53 基因突变抗体。

其次,我们无法确定滑膜成纤维细胞中 p53 基因序列极少的或者不一致的突变,是否有能力对分布在软骨和骨庞大网络中的滑膜成纤维细胞的产生有遗传效应的转化。

另外,机体消除异常突变 p53 的能力大致抵消了突变 p53 的抗凋亡作用,因此 p53 的突变是否与其它肿瘤的发生机制相同,产生足以致病的大范围突变也需要进一步的研究证实。

4 p53 基因的应用前景:为基因靶向治疗提供依据

研究得出的结果不仅有利于我们对疾病发病机

制的理解,同时也为我们寻找新的治疗方法指明方向。已经明确在肿瘤治疗中, p53 基因失活可以导致多药耐药基因的上调,诱发对免疫抑制剂的耐药。而对 RA 患者, p53 基因的异常表达影响着患者对抗增殖药物的敏感性。已经有学者针对 p53 基因依赖途径,通过干扰 p53 基因表达,达到 RA 靶向治疗的目的。例如,应用以腺病毒为基础的基因疗法,即针对 RA 滑膜成纤维细胞中过度表达的 TNF α 受体 p55,导致 MDM2 样 p53 结合蛋白(其可能参与 p53 家族各个成员在细胞中的分布和调节)表达的上调^[19],达到抑制 RA 患者骨破坏的目标。

【 参 考 文 献 】

[1] Tak PP, Klapwijk MS, Broersen SF, et al. Apoptosis and p53 expression in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Res*, 2000,2(3): 229-35.

[2] Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Gay RE, et al. Oncogenes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1995,21(3): 675-90.

[3] Pap T, Nawrath M, Heinrich J, et al. Cooperation of Ras- and c-Myc-dependent pathways in regulating the growth and invasiveness of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004,50(9):2794-802.

[4] Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*, 1992, 358(6381):15-6.

[5] Mor A, Abramson SB, Pillinger MH. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*, 2005,115(2):118-28.

[6] Franz JK, Pap T, Hummel KM, et al. Expression of sentrin, a novel antiapoptotic molecule, at sites of synovial invasion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000,43(3):599-607.

[7] Sun Y, Cheung JM, Martel-Pelletier J, et al. Wild type and mutant p53 differentially regulate the gene expression of human collagenase-3 (hMMP-13). *J Biol Chem*, 2000, 275 (15): 11327-32.

[8] Hainaut P, Hernandez T, Robinson A, et al. IARC Database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines: updated compilation, revised formats and new visualisation tools. *Nucleic Acids Res*, 1998,26(1):205-13.

[9] Inazuka M, Tahira T, Horiuchi T, et al. Analysis of p53 tumour suppressor gene somatic mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Rheumatology (Oxford)*, 2000,39(3):262-6.

[10] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002,46(2):328-46.

[11] Roldan JF, Del RI, Escalante A. Loss of cortical bone from the metacarpal diaphysis in patients with rheumatoid arthritis: independent effects of systemic inflammation and glucocorticoids. *J Rheumatol*, 2006,33(3):508-16.

- connectivetissue disease. Vitam Horm,2011,86;261-286.
- [49] Zwerina K, Baum W, Axmann R, et al. VitaminD receptor regulates TNF-mediated arthritis. Ann Rheum Dis, 2011, 70; 1122-1129.
- [50] Kerr GS, Saballi I, Richards JS, et al. Prevalence ofvitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. Rheumatology, 2011, 38; 53-59.
- [51] Wang Maofeng, Chen Debao, Lou Yonggang, et al. Association study between 25(OH) vitamin D and early rheumatoid arthritis. Laboratory Medicine and Clinic. 2010,7(11):1076-1077.
- [52] Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Rev Bras Reumatol. 2010,50;67-80.
- [53] Kelly P,Suibhne TN,O' Morain C, et al. Vitamin D status and cytokine levels in patients with Crohn's disease. Int J Vitam Nutr Res. 2011,81(4):205-210.
- [54] Caramasehi P,Dalla GA,Ruzzenente O,et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. Clin Rheumatol,2010, 29;1419-1425.
- [55] Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, et al. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitam Horm. 2011,86;327-351.
- [56] Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol,2010,28;S50-57.
- [57] Zhou Li,Xin Xiafei. Research of active vitamin D and ankylosing spondylitis. Modern Practical Medicine.2011,23(9):970-979.
- [58] McCullough K, Sharma P, Ali T, et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease;a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. Nephrol Dial Transplant2011,Sep29. [Epub ahead of print].
- [59] Lv Yilun,Lin Ying,Shi Hao,et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease patients. Chinese Journal of Nephrology. 2009,25(9):668-672.
- [60] Beena Bansal, Shyam Bansal, Ambrish Mithal, et al. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. Indian J Endocrinol Metab. 2012 16(2): 270-273.
- [61] Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(12):2631-2639.
- [62] Rodriguez-Iturbe B,Garcia Garcia G. The role of tubulointerstitial inflammation on the progression of chronic renal failure. Nephron Clin Pract,2010,116;c81-8.

(收稿日期: 2013-06-17)

(上接第 330 页)

- [12] Guler-Yuksel M, Klarenbeek NB, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Accelerated hand bone mineral density loss is associated with progressive joint damage in hands and feet in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther, 2010,12(3):R96.
- [13] Yatsugi N, Tsukazaki T, Osaki M, et al. Apoptosis of articular chondrocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: correlation of apoptosis with degree of cartilage destruction and expression of apoptosis-related proteins of p53 and c-myc. J Orthop Sci, 2000, 5(2):150-6.
- [14] Wang X, Kua HY, Hu Y, et al. p53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis, osteoblast-dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling. J Cell Biol, 2006,172(1):115-25.
- [15] Leong WF, Zhou T, Lim GL, et al. Protein palmitoylation regulates osteoblast differentiation through BMP-induced osterix expression. PLoS One, 2009,4(1):e4135.
- [16] Fujita K, Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and-2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF. Mol Cancer, 2007,6;71.
- [17] Soderstrom K, Stein E, Colmenero P, et al. Natural killer cells trigger osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010,107(29):13028-33.
- [18] Textor S, Fiegler N, Arnold A, et al. Human NK cells are alerted to induction of p53 in cancer cells by upregulation of the NKG2D ligands ULBP1 and ULBP2. Cancer Res, 2011, 71(18):5998-6009.
- [19] Haupt Y, Maya R, Kazaz A, et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. Nature, 1997,387(6630):296-9.

(收稿日期: 2013-03-29)

P53基因在类风湿关节炎骨代谢中的作用

作者：[庞琳娜](#)，[徐连那](#)，[董红宇](#)，[PANG Linna](#)，[XU Lianna](#)，[DONG Hongyu](#)
作者单位：[首都医科大学石景山教学医院风湿免疫科, 北京, 100040](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年，卷(期)：2014(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403024.aspx