

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.02.004

MDM2 基因多态性 与食管癌 胃癌易感性的关系 Meta 分析*

崔平 翟敏 孙莉 刘苗苗 张妍 郭立燕[△]

(济宁医学院公共卫生学院, 济宁 272013)

摘要 目的 探求鼠双微体基因 2 (Murine Doubleminute 2, MDM2) 基因多态性与食管癌、胃癌易感性的关系。**方法** 运用计算机检索 PubMed、Embase、中国知网、万方、维普数据库, 收集有关 MDM2 多态性与食管癌、胃癌易感性的病例对照研究文献, 纳入符合标准的文献, 提取数据进行 Meta 分析。**结果** 共有 16 篇文献符合条件并纳入研究。Meta 分析结果表明: 显性基因型 (TT + TG) 的个体对食管癌/胃癌的易感性降低, TT + TG vs GG: $OR = 0.73$, 95% $CI = (0.59, 0.91)$, $P < 0.001$ 。与变异纯合子 (GG) 基因型相比, 野生纯合子 (TT) 基因型的个体中患食管癌、胃癌的风险降低, TT vs GG: 食管癌易感性 $OR = 0.79$, 95% $CI = (0.68, 0.93)$, $P = 0.005$, 胃癌易感性 $OR = 0.52$, 95% $CI = (0.38, 0.72)$, $P < 0.001$; 变异杂合子 (TG) 基因型的个体中患胃癌的风险降低, TG vs GG: 食管癌易感性 $OR = 0.74$, 95% $CI = (0.48, 1.14)$, $P = 0.173$, 胃癌易感性 $OR = 0.62$, 95% $CI = (0.50, 0.75)$, $P < 0.001$; 而野生纯合子 (TT) 基因型与变异杂合子 (TG) 基因型相比, 个体患食管癌、胃癌的风险差别无统计学意义, TT vs TG: 食管癌易感性 $OR = 1.01$, 95% $CI = (0.80, 1.27)$, $P = 0.966$, 胃癌易感性 $OR = 0.85$, 95% $CI = (0.67, 1.08)$, $P = 0.193$ 。**结论** MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性相关, MDM2 显性基因型 (TT、TG) 与食管癌、胃癌患病易感性的降低有关。

关键词 MDM2; 食管癌; 胃癌; 病例对照研究; Meta 分析

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)02-088-07

Association between MDM2 gene polymorphism and susceptibility of esophageal carcinoma and gastric carcinoma: a Meta-analysis

CUI Ping, ZHAI Min, SUN Li, LIU Miaomiao, ZHANG Yan, GUO Liyan

(School of Public Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Objective To investigate the association between MDM2 polymorphism and susceptibility of esophageal carcinoma and gastric carcinoma. **Methods** We used PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and the VIP database to search the articles which focused on the association between MDM2 polymorphism and esophageal squamous cell carcinoma or gastric carcinoma. The study design of the article was case-control study. Pooled results were showed by the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). **Results** Meta-analysis showed that Dominant genotype (TT, TG) of MDM2 could reduce the risk of the esophageal squamous cell carcinoma or gastric cancer, TT + TG vs. GG: $OR = 0.73$, 95% $CI = (0.59, 0.91)$, $P < 0.001$. Compared with mutant homozygote (GG), wild homozygote (TT) could reduce the risk of the esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer, TT vs. GG: esophageal squamous cell carcinoma $OR = 0.79$, 95% $CI = (0.68, 0.93)$, $P = 0.005$; gastric cancer $OR = 0.52$, 95% $CI = (0.38, 0.72)$, $P < 0.001$; mutant heterozygote (TG) could only reduce the risk of the gastric cancer, TG vs. GG: esophageal squamous cell carcinoma $OR = 0.74$, 95% $CI = (0.48, 1.14)$, $P = 0.173$; gastric cancer $OR = 0.62$, 95% $CI = (0.50, 0.75)$, $P < 0.001$. However, there was no statistical significance in TT vs TG: esophageal squamous cell carcinoma $OR = 1.01$, 95% $CI =$

* [基金项目] 山东省医药卫生科技计划项目 (2011HZ015); 济宁医学院科研计划重点项目 (JY2013KJ001)

[△] [通信作者] 郭立燕, E-mail: yz220@126.com

(0.80, 1.27), $P=0.966$; gastric cancer $OR=0.85$, 95% $CI=(0.67, 1.08)$, $P=0.193$. **Conclusion** The MDM2 genic polymorphism may be impact the risk of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer. Dominant genes (TT, TG) could reduce the risk of the esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer.

Keywords:MDM2 oncogene; Esophageal Carcinoma; Gastric Carcinoma; Case-control Study; Meta-analysis

食管癌和胃癌是消化系统常见的两种恶性肿瘤。根据 GLOBOCAN 的最新统计数据,2018 年全球胃癌新发病例约 103.3 万,死亡病例约 78.3 万,分别位于恶性肿瘤发病率的第 5 位、死亡率的第 3 位;食管癌新发病例约 57 万,死亡病例约 50.1 万,分别居恶性肿瘤发病率的第 8 位、死亡率第 7 位^[1]。2018 年我国胃癌新发病例约 45.6 万,死亡病例约 39.0 万,在恶性肿瘤发病和死均位于第 2 位^[2]。2018 年我国食管癌新发病例约 30.7 万,死亡病例约 28.3 万,分别居恶性肿瘤发病率的第 5 位、死亡率第 4 位^[1]。从数据分析,食管癌和胃癌是在我国呈高发态势,疾病负担严重,是恶性肿瘤防治的重点。食管癌和胃癌的发生均是基因与环境因素共同作用的结果,但二者具体发病机制至今尚未完全阐明,仍需进一步深入探索和研究。近年来,随着基因与肿瘤关系研究的深入,人们发现鼠双微体基因 2 (Murine Doubleminute 2, MDM2) 基因对癌症的发生、发展和转移有一定的关系^[3-4]。根据报道,有研究认为 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌的易感性有关联,也有研究认为 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性无关联^[5-9]。基于此,为了进一步了解 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性的关系,本研究拟运用 Meta 分析对过去的研究结果进行综合的定量评价,探讨 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

有关 MDM2 基因多态性与食管癌或胃癌关系的所有病例对照研究设计类型的文章。

1.1.1 纳入标准 1) 病例必须是经医院临床病理确诊的食管癌或胃癌患者;2) 文章研究内容为 MDM2 基因与食管癌或胃癌易感性相关性研究;3) 研究的类型是病例对照研究;4) 研究中有位点基因的分型以及对应的频数分布。5) NOS 评分 ≥ 5 分的文章纳入;6) 若多篇文献重复或相同,选取最近或 NOS 评分较高的文章。

1.1.2 排除标准 1) 综述性文章;2) 文中没有明确食管癌或胃癌的诊断标准;3) 文章研究内容无位点基因的分型以及对应的频数分布;4) 研究类型非病例对照研究;5) 动物实验和体外实验等不是以人类为对象的研究。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 MDM2 基因是在 1992 年才在人类染色体上克隆成功^[10]。关于该基因和食管癌及胃癌关系的研究从 2005 年开始有报道,故检索出的文献起止时间是 2005 年到 2018 年。用计算机检索 Pubmed、Embase、中国知网、万方、维普等相关文献。英文检索词为“MDM2 gene or MDM2”, “Esophageal squamous cell carcinoma or Oesophageal”, “Gastric or Early gastric carcinoma”。中文检索词包括“鼠双微体基因 2 或 MDM2”“食管癌”“胃癌或早期胃癌”。英文检索策略: 为 (“MDM2 gene” OR “murine double minute 2”) AND (“esophageal squamous cell carcinoma” OR “gastric” OR “stomach” OR “gastrointestinal”) AND (“carcinoma” OR “cancer” OR “tumor” OR “neoplasm” OR “adenocarcinoma”); 中文检索策略为 (“MDM2 基因”或“鼠双微体基因 2”或“MDM2 基因多态性”) 且 (“食管癌”或“食管鳞癌”或“胃癌”或“胃贲门癌”或“早期胃癌”)。

1.2.2 文献筛选 严格按照明确的纳入和剔除标准从检索出的文献中筛选,包括研究对象(确诊的食管癌、胃癌患者)、设计类型(病例对照研究)、基因多态性(MDM2 基因)、样本大小、文献发表时间(2018 年 3 月以前发表的所有相关文献)。

1.2.3 资料提取 在对文献筛选纳入后,对研究内容(MDM2 基因多态性)进行提取。提取出文章的作者,作者所在国家,文章发表年份,研究人群中病例组与对照组的 TT、TG、GG 例数并列表归纳。

1.2.4 资料的质量评价 按照病例-对照研究的质量评价标准^[11]。主要的评价标准有:1) 病例的代表性(1 分);2) 在病例的诊断中有明确临床诊断(1 分);3) 选择的对照代表性(1 分);4) 对照的确

定(1分);5)设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(主要是控制混杂因素)(1分);6)采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素(2分);7)基因检测是否准确(1分);8)一般情况是否充分(1分);9)样本量的大小(1分)。

1.3 统计学方法

运用 Stata12.0 软件进行统计学分析,绘制森林图及漏斗图,得出其 OR 值及 95% CI 和 P 值。

2 结果

2.1 文献的筛选纳入结果

共获得文献 292 篇,依据纳入和排除标准最终纳入 16 篇病例对照研究(图 1),其中包括 7 篇食管癌和 9 篇胃癌的病例对照研究。

食管癌患者 2206 例,对照组 3327 例。胃癌患者(包括早期胃癌)4011 例,对照组 4425 例。纳入文献的一般特征见表 1。

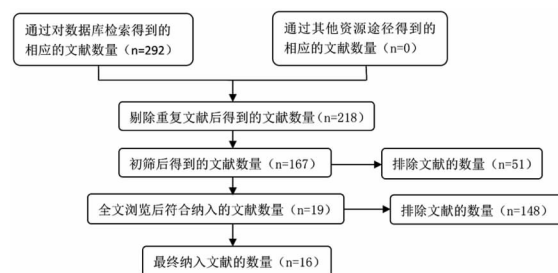


图 1 文献筛选纳入流程图

表 1 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性关系文献纳入情况

作者	癌症类型	年份	国家	病例组			对照组			NOS 评分
				TT	TG	GG	TT	TG	GG	
Hong 等 ^[12]	食管癌	2005	中国	203	348	207	418	711	291	9
曹延廷等 ^[13]	食管癌	2007	中国	50	170	131	117	299	226	10
Liu 等 ^[14]	食管癌	2010	美国	116	154	41	175	199	80	9
Ma 等 ^[15]	食管癌	2012	中国	49	119	58	50	118	58	9
尔丽绵等 ^[16]	食管癌	2012	中国	47	31	43	41	78	23	8
Yang 等 ^[17]	食管癌	2013	中国	163	126	18	161	126	24	10
Zhang 等 ^[18]	食管癌	2015	中国	37	70	25	47	71	14	8
Yang 等 ^[19]	胃贲门癌	2007	中国	107	250	143	298	498	204	10
尔丽绵等 ^[20]	胃贲门癌	2009	中国	23	51	32	39	46	21	8
Ohmiy 等 ^[21]	胃癌	2006	日本	98	188	124	99	241	98	10
Cho 等 ^[22]	胃癌	2008	韩国	64	110	65	61	152	86	10
Wang 等 ^[23]	胃癌	2009	中国	74	120	66	82	141	37	10
李玉琴 ^[24]	胃癌	2010	中国	173	260	141	179	316	79	9
张丽 ^[25]	胃癌	2011	中国	56	146	66	39	98	53	9
Moradi 等 ^[26]	胃癌	2013	伊朗	16	156	36	60	132	8	9
Pan 等 ^[27]	胃癌	2013	中国	173	260	141	199	296	79	10
曹延廷等 ^[13]	早期胃癌	2007	中国	21	91	100	117	299	226	9
尔丽绵等 ^[16]	早期胃癌	2012	中国	34	74	50	41	78	23	8

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MDM2 基因多态性与食管癌和胃癌总的易感性 与 GG 基因型相比,MDM2 TT + TG 基因型能够降低食管癌和胃癌总的易感性风险,OR = 0.73,95% CI 为(0.59,0.91)。见图 2。

2.2.2 MDM2 基因多态性与食管癌的易感性 Meta 分析结果显示,与 GG 基因型相比,MDM2 TT

基因型能够降低食管癌易感性的风险:TT vs GG, OR = 0.79,95% CI 为(0.68,0.93),详见图 3A;TG 基因型与食管癌易感性的关联无统计学意义:TG vs GG,OR = 0.74,95% CI 为(0.48,1.14),详见图 3B。与 TG 基因型相比,MDM2 TT 基因型与食管癌易感性的关联无统计学意义:TT vs TG,OR = 1.01,95% CI 为(0.80,1.27)。见图 3C。

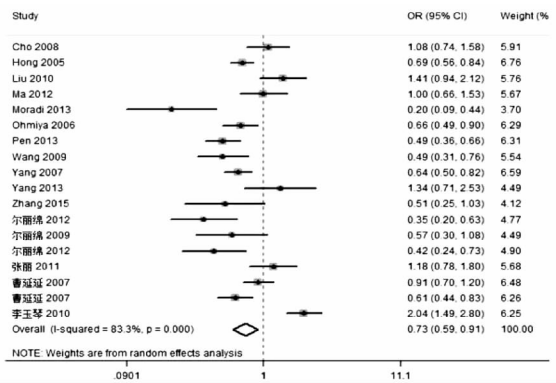
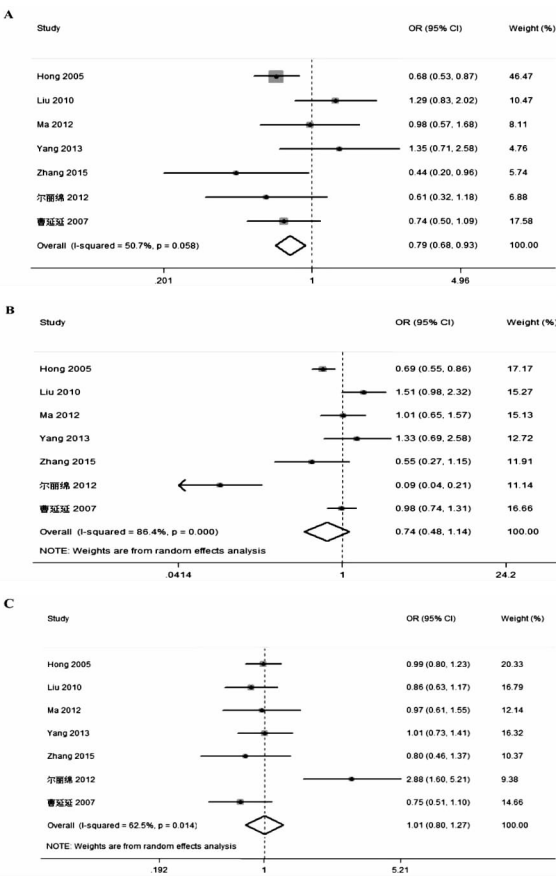


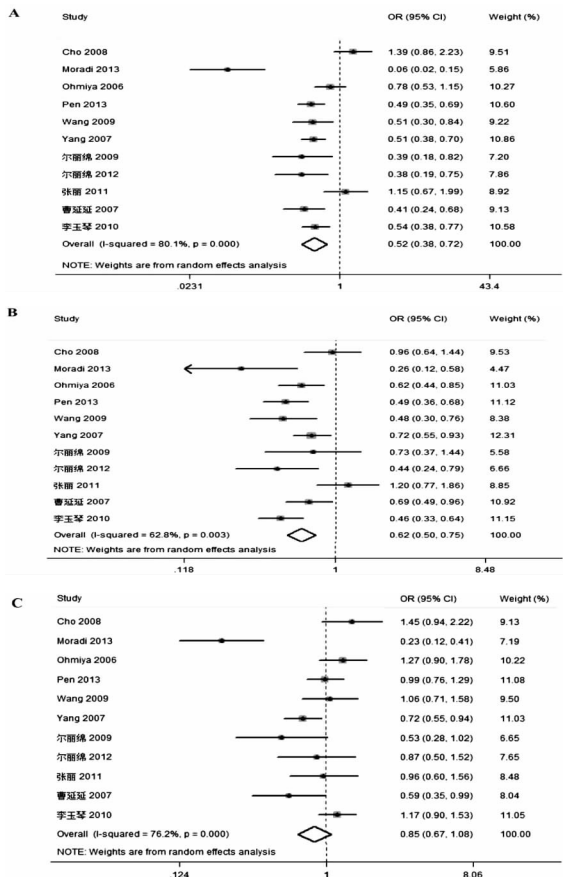
图 2 MDM2 基因 TT+TG vs GG 基因多态性和食管癌/胃癌易感性分析



注: A. TT vs GG; B. TG vs GG; C. TT vs TG

图 3 MDM2 基因基因多态性和食管癌易感性分析

2.2.3 MDM2 基因多态性与胃癌的易感性 Meta 分析结果显示,与 GG 基因型相比,MDM2 TT、TG 基因型均能降低胃癌易感性的风险:TT vs GG, $OR = 0.52, 95\% CI (0.38, 0.72)$, 见图 4A; TG vs GG, $OR = 0.62, 95\% CI (0.50, 0.75)$, 见图 4B。与 TG 基因型相比,MDM2 TT 基因型与胃癌易感性的关联无统计学意义:TT vs TG, $OR = 0.85, 95\% CI$ 为 $(0.67, 1.08)$ 。见图 4C。



注: A. TT vs GG; B. TG vs GG; C. TT vs TG

图 4 MDM2 基因基因多态性和胃癌易感性分析

2.3 MDM2 基因多态性与胃癌的异质性分析

除食管癌 TT vs GG 组,MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性各组存在异质性。因食管癌纳入文献较少,所以未对其异质性做亚组分析。根据文献所在国家地区分为中国和其他地区两个亚组。中国组,与 GG 基因型相比,MDM2 TT + TG 基因型和胃癌易感性风险无统计学关联 $OR = 0.70, 95\% CI$ 为 $(0.48, 1.04)$;其他地区,MDM2 TT + TG 基因型能够降低胃癌易感性风险, $OR = 0.50, 95\% CI$ 为 $(0.30, 0.84)$ 。见表 2,图 5。

表 2 各基因型统计结果比较			
比较组	统计指标	食管癌	胃癌
TT vs GG	$OR(95\%CI)$	0.79(0.68,0.93)	0.52(0.38,0.72)
	P	0.005	<0.001
	Z	2.82	8.53
	$I^2(\%)$	50.7	80.1
TG vs GG	$OR(95\%CI)$	0.74(0.48,1.14)	0.62(0.50,0.75)
	P	0.173	<0.001
	Z	1.36	4.73
	$I^2(\%)$	86.4	62.8
TT vs TG	$OR(95\%CI)$	1.01(0.80,1.27)	0.85(0.67,1.08)
	P	0.966	0.193
	Z	0.04	1.30
	$I^2(\%)$	62.5	76.2

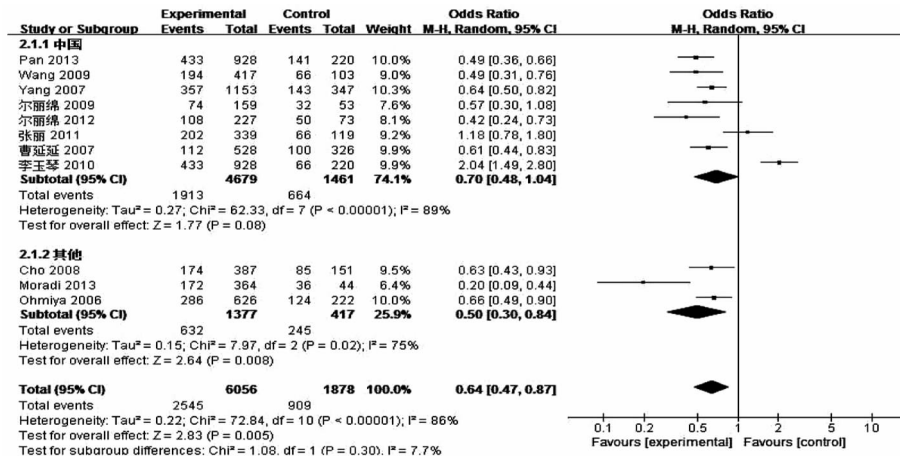


图5 胃癌亚组分析结果

2.4 发表偏倚

将显性基因型(TT + TG)模型与胃癌/食管癌的 Meta 分析结果绘制漏斗图,图形基本左右对称,说明不存在明显的发表偏倚。见图6。

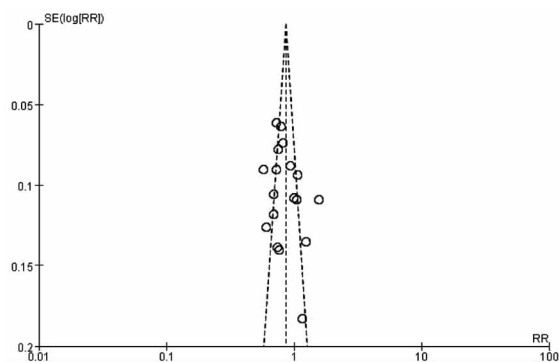


图6 显性基因型(TT + TG)模型与胃癌/食管癌的 Meta 分析漏斗图

2.5 敏感性分析

在逐一剔除了样本基因位点例数少的文献^[16,18,22,26]后,MDM2 基因多态性(TT + TG vs GG)与食管癌和胃癌的易感性的关联结果无明显改变。

3 讨论

食管癌和胃癌是中国居民高发的恶性肿瘤,为了探讨其遗传学上的致病机制,本研究采用 Meta 分析来研究相关基因与食管癌、胃癌易感性的关系。共纳入 16 篇文献,在这些文献中,关于 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性的关系研究结果并不完全一致,但经 Meta 分析后显示 2 种遗传模型(TT vs GG、TG vs GG)与食管癌、胃癌的易感性有关,而 TT vs TG 遗传模型中显示 TT 和 TG 基因

型与食管癌、胃癌的易感性无差别。在 MDM2 显性基因(TT + TG vs GG)模型与食管癌、胃癌的易感性显著相关联。

人类 MDM2 位于细胞核内,在人类第 12 条染色体长臂(12q13 ~ 14)上,因 mRNA 的不同剪切转录形成了多种相对分子质量不同的变异体,如 p57、p64、p85、p90 等^[5-9]。MDM2 能抑制 p53 的转录激活,MDM2 的转录产物也对 p53 有调节作用^[28]。MDM2 作为一种癌基因其生物学功能是可以增强细胞的活力,使细胞存活的时间延长,促进细胞的繁殖以及肿瘤细胞的生长。此外,有研究发现 MDM2 也可不依赖 p53 直接致癌^[3]。通过对 MDM2 基因转录形成各种变异体的研究,发现 MDM2 基因的多样性能够促进肿瘤的发生和发展^[5]。MDM2 基因与多种癌症有着密切关联^[27],经 Meta 分析,本研究进一步表明了 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性有关。

本研究严格按照纳入排除标准选择文献,最终纳入的文献均为质量较高的病例对照研究且有明确的研究位点基因的分型以及对应的频数分布。本研究纳入文献通过 NOS 评分均 ≥ 8 分。在本研究中,分析了显性基因型与隐性基因型对食管癌、胃癌易感性的关联关系,并通过野生纯合子(TT)基因型和变异杂合子(TG)基因型总和与变异纯合子(GG)基因型的进一步比较得出结论。本研究中,虽然纳入文章的研究结果存在着异质性,但是得出的漏斗图未发现显著的差异,对文献做敏感性分析结果也无明显差异,所以该文章具有一定的可信度。但本研究中也存在一定的局限性:首先,在搜集文章时只选择了中文和英文已经发表的文章,

未纳入其他语种文献,会在一定程度上影响分析结果;其次,本研究所纳入的文献中有些病例组和对照组人数较少,使得结果的可信度降低。

综上所述,MDM2 显性基因(TT、TG)使人群食管癌、胃癌的易感性降低,对人群有保护作用。今后可以进行多中心、大样本、同质性好的随访研究来进一步明确 MDM2 基因多态性与食管癌、胃癌易感性的关联以及 MDM2 基因多态性在食管癌、胃癌的发生转移机制中的作用,为食管癌、胃癌的高危人群鉴定及早期诊断提供依据。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424. DOI: 10. 3322/caac. 21492.
- [2] 彭智. GLOBCAN 胃癌流行病学数据解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(4) : 63-65.
- [3] Zeng X, Chen L, Jost CA, et al. MDM2 suppresses p73 function without promoting p73 degradation[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(5) : 3257-3266.
- [4] Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans[J]. Cell, 2004, 119(5) : 591-602. DOI: 10. 1016/j. cell. 2004. 11. 022.
- [5] 季雪梅, 李小燕. mdm2 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(S1) : 98-102.
- [6] 张鑫, 康凯夫. 小鼠双微体 2 基因在肿瘤中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15 (22) : 3363-3365. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2009. 22. 002.
- [7] 李灵敏, 冀春莹. P53、P21 ~ (WAF1)、MDM2 及 BAX 在食管鳞癌中的表达和相关性分析[J]. 解剖学杂志, 2005, 28(1) : 26-28, 122.
- [8] 薄爱华, 张晓丽, 邢立强, 等. MDM2 与 p21、p53 在胃癌、食管癌中表达的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16 (1) : 34-35, 59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5930. 2001. 01. 013.
- [9] 王志发, 薛月梅, 张旭. 癌基因 MDM2 研究[J]. 黑龙江医学, 2013, 37(4) : 244-246. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-5775. 2013. 04. 002.
- [10] Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, et al. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas[J]. Nature, 1992, 358 (6381) : 80-83. DOI: 10. 1038/358080a0.
- [11] GA Wells BSDO. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: http://www. ohri. ca/programs/clinical_epidemiology/oxford. asp. (15 March 2018, date last accessed).
- [12] Hong Y, Miao X, Zhang X, et al. The role of P53 and MDM2 polymorphisms in the risk of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Res, 2005, 65 (20) : 9582-9587. DOI: 10. 1158 /0008-5472. CAN-05-1460.
- [13] 曹延延, 张秀凤, 郭炜, 等. MDM2 基因多态性与食管鳞癌、贲门腺癌易感性的关系 [J]. 肿瘤, 2007, 27 (8) : 628-632. DOI: 10. 3781/j. issn. 1000-7431. 2007. 08. 009.
- [14] Liu G, Cescon DW, Zhai R, et al. p53 Arg72Pro, MDM2 T309G and CCND1 G870A polymorphisms are not associated with susceptibility to esophageal adenocarcinoma [J]. Dis Esophagus, 2010, 23 (1) : 36-39. DOI: 10. 1111/j. 1442-2050. 2009. 00960. x.
- [15] Ma J, Zhang J, Ning T, et al. Association of genetic polymorphisms in MDM2, PTEN and P53 with risk of esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Hum Genet, 2012, 57(4) : 261-264. DOI: 10. 1038 /jhg. 2012. 15.
- [16] 尔丽绵, 张立玮, 牛巍巍, 等. MDM2-309 多态与食管、胃及其双原发癌的发病关联 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(13) : 3342-3344.
- [17] Yang J, Liu B, Li W, et al. Association of p53 and MDM2 polymorphisms with risk of human papillomavirus (HPV)-related esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37 (5) : 629-633. DOI: 10. 1016/j. canep. 2013. 06. 001.
- [18] Zhang L, Zhu Z, Wu H, et al. Association between SNP309 and del1518 Polymorphism in MDM2 Homologue and Esophageal Squamous Cell Carcinoma Risk in Chinese Population of Shandong Province [J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(4) : 433-437.
- [19] Yang M, Guo Y, Zhang X, et al. Interaction of P53 Arg72Pro and MDM2 T309G polymorphisms and their associations with risk of gastric cardia cancer [J]. Carcinogenesis, 2007, 28 (9) : 1996-2001. DOI: 10. 1093/carcin/bgm168.
- [20] 尔丽绵, 张立玮, 牛巍巍, 等. 小鼠双微体基因 309T/G 多态性及幽门螺杆菌感染与贲门癌的发病关联 [J]. 临床荟萃, 2009, 24(18) : 1594-1597.
- [21] Ohmiya N, Taguchi A, Mabuchi N, et al. MDM2 promoter polymorphism is associated with both an increased susceptibility to gastric carcinoma and poor prognosis [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (27) : 4434-4440. DOI: 10. 1200 /JCO. 2005. 04. 1459.
- [22] Cho YG, Choi BJ, Song JH, et al. No association of

- MDM2 T309G polymorphism with susceptibility to Korean gastric cancer patients [J]. *Neoplasma*, 2008, 55 (3): 256-260.
- [23] Wang X, Yang J, Ho B, et al. Interaction of *Helicobacter pylori* with genetic variants in the MDM2 promoter, is associated with gastric cancer susceptibility in Chinese patients [J]. *Helicobacter*, 2009, 14 (5): 114-119. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00712.x.
- [24] 李玉琴. 幽门螺杆菌、MDM2SNP309 基因多态性的交互作用与胃癌易感性的相关研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2010.
- [25] 张丽. 中国汉族人群单核苷酸多态性与幽门螺杆菌相关性胃癌的关系研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [26] Moradi MT, Salehi Z, Asl SF, et al. *Helicobacter pylori* infection and MDM2 SNP309 association with gastric cancer susceptibility [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17 (11): 794-798. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0173.
- [27] Pan X, Li Y, Feng J, et al. A functional polymorphism T309G in MDM2 gene promoter, intensified by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide, is associated with both an increased susceptibility and poor prognosis of gastric carcinoma in Chinese patients [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 126. DOI: 10.1186/1471-2407-13-126.
- [28] 阙清鹏, 王欣宇, 栾厦, 等. Mdm2 转录产物对 p53 调节作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23 (11): 2090-2093. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.11.003.
- (收稿日期 2019-01-20)
(本文编辑: 甘慧敏)

+++++
(上接第 87 页)

- [6] 陈曦. 中国跨部门合作问题研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [7] 金太军. “非典”危机中的政府职责考量[J]. *南京师范大学学报(社会科学版)*, 2003 (4): 18-24, 39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4608-B.2003.04.003.
- [8] 杨玲. 重庆市基层医疗卫生机构岗位职责与服务规范研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [9] 王德斌, 程鑫, 蔡海燕, 等. 从系统论看我国公共卫生体系建设要求与差距[J]. *中国公共卫生管理*, 2005, 21 (1): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9561.2005.01.006.
- [10] 王德斌, 蔡海燕, 洪倩, 等. 从系统论看我国公共卫生体系建设: 策略建议[J]. *中国卫生事业管理*, 2006, 22 (1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4663.2006.01.015.
- [11] 王文杰. 我国流动人口艾滋病防治现状、问题及策略研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [12] Mokdad AH, Palmisano EB, Zúñiga-Brenes P, et al. Supply-side interventions to improve health: findings from the Salud Mesoamérica Initiative [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0195292. DOI: 10.1371/journal.pone.0195292
- [13] 任苒. 公共卫生的作用及政府职责[J]. *医学与哲学*, 2005, 26 (8): 7-10, 41.
- [14] 梁万年. 卫生事业管理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 55.
- [15] 山西省人民政府. “健康山西 2030”规划纲要[EB/OL]. http://www.shanxi.gov.cn/sxszfzfw/bmfw/syfwzbl/zcyjd_5076/201706/t20170621_307829.shtml. 2019-03-09.
- [16] 郭清. “健康中国 2030”规划纲要的实施路径[J]. *健康研究*, 2016, 36 (6): 601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6449.2016.06.001.
- [17] 金星. 政府部门目标管理研究——以 A 部委考核方案设计为例[D]. 北京: 中央财经大学, 2012.
- [18] Gergen J, Rajkotia Y, Lohmann J, et al. Performance-based financing kick-starts motivational “feedback loop”: findings from a process evaluation in Mozambique [J]. *Hum Resour Health*, 2018, 16 (1): 55. DOI: 10.1186/s12960-018-0320-x.
- [19] 刘晓东, 徐楠, 刘继同, 等. 我国慢性病防控政策研究述评[J]. *医学与社会*, 2018, 31 (6): 5-7. DOI: 10.13723/j.yxysh.2018.06.002.
- [20] Avi Yacar Ellencweig. Analyzing health systems: a modular approach [M]. London: Oxford University Press, 1992.
- [21] 郝模. 卫生政策学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 30-33.
- (收稿日期 2019-03-10)
(本文编辑: 林琳)