

## 靶向 MDM2-p53 相互作用的抗癌治疗研究进展

王 樾<sup>1</sup>, 吴文涌<sup>1</sup> 综述 吴正升<sup>2</sup> 审校

**摘要** MDM2 为鼠双微体基因,是近些年新发现的一种癌基因,对细胞生长具有调节作用。MDM2 可通过与 p53 蛋白结合形成 MDM2-p53 负反馈环,发挥 p53 依赖活性。MDM2 是 p53 的主要抑制剂,其通过多种机制抑制 p53 的功能,而这些机制都是由其之间的相互作用介导的。多年前就已经提出,阻断 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂可能通过重新恢复野生型 p53 的肿瘤抑制功能达到治疗人类癌症的目的。经过近二十年的不懈努力,已经成功地研发出了靶向 MDM2-p53 相互作用的一些结构上独特的、高效的、非肽类的小分子抑制剂,并且至少有 7 种这样的化合物已被作为新型抗癌药物进入了人体临床试验。该综述展现了 MDM2 小分子抑制剂设计和研发的一些经过,并讨论了其早期临床研究资料,以及临床研发 MDM2 抑制剂用于癌症治疗的未来挑战。

**关键词** MDM2; p53; 抑制剂; 抗癌治疗

**中图分类号** R 730.59

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2018)07-1149-06

**doi:** 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.035

随着分子生物学的发展,人们发现恶性肿瘤的发生、发展与多种因素有关,其中癌基因和抑癌基因的异常表达是细胞癌变的重要原因之一。鼠双微体基因 2 (murine doubleminute 2, MDM2) 是迄今为止发现的最强的凋亡抑制因子之一,是一种与恶性肿瘤密切相关的癌基因<sup>[1]</sup>。它是一种泛素-蛋白连接酶,参与泛素对靶蛋白的标识,进而导致靶蛋白通过蛋白酶体而被降解,其编码的蛋白质可以与 p53 蛋白结合,负性调节 p53 蛋白,进而导致抑癌基因 p53 的失活,使细胞发生转化、增殖和恶变的能力增强<sup>[2]</sup>。在人类肿瘤中,MDM2 蛋白的过度表达可以由基因扩增引起,在基于 28 种不同类型的肿瘤,约 4 000 个肿瘤样本的分析中显示,MDM2 基因平均在

约 7% 的肿瘤样本中扩增,扩增幅度为 2~10 倍<sup>[3]</sup>。MDM2 和 p53 通过负反馈环路相互调节<sup>[4]</sup>,因此靶向 MDM2 的药物可以重新活化野生型 p53,通过利用 p53 强大的肿瘤抑制功能,该类药物可能实现治疗人类癌症的潜能。该文概述了靶向 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂在抗癌治疗中的研究进展。

### 1 MDM2 基因和蛋白质结构及其与 p53 的相互作用

MDM2 最初由 Linda et al<sup>[5]</sup> 从含有双微体的自发转化小鼠 Balb/c3T3 成纤维细胞系(3T3DM)中克隆出来的一个高度扩增的基因。该基因在进化过程中保守,不同物种细胞染色体上都有其同源序列。1992 年,Oliver et al<sup>[6]</sup> 在染色体 12q13-14 上鉴定出人 MDM2 基因。人 MDM2 基因的 cDNA 开放阅读框为 5 端到第 1784 位核苷酸,起始密码 ATG 从 312 位核苷酸开始,第 181~185 位密码子为核定位信号,第 305~322 位密码子为酸性活化域。进一步研究<sup>[7]</sup> 显示 MDM2 蛋白具有 4 个功能区: I 区包括 N 端约 100 个氨基酸残基,是 MDM2-p53 相互结合的部位,也可以直接结合到基因启动子上,激活基因转录; II 区为高度酸性区域,能与核糖体 15 蛋白及 5s rRNA 结合; III 区含有一个锌指结构,具有转录因子的活性,促进细胞由 G1 期进入 S 期; IV 区含有一个环指结构,可介导蛋白质之间的相互作用,也能结合 DNA 或 RNA,参与细胞周期调控,促进细胞增殖。

p53 可分为野生型 p53 和突变型 p53 两种,是目前研究最为深入的抑癌基因<sup>[8]</sup>,在细胞周期调节和细胞凋亡中起着重要作用。野生型 p53 是抑癌基因,当外界因素使 DNA 受到损伤且难以修复时快速诱导细胞发生凋亡,防止具有潜在癌变可能性的细胞产生,从而有效地发挥抑癌作用。当野生型 p53 转变为突变型 p53 时,突变型 p53 起到了原癌基因的作用,在肿瘤细胞中稳定存在,并在肿瘤细胞核内积累,最终导致肿瘤的发生<sup>[9]</sup>。MDM2 为 p53 的下游效应基因之一,同时可以与 p53 的转录活性区,即 N 端结合,从而抑制 p53 对其下游基因的转录促进功能。这种作用机制在 p53 与 MDM2 间建立了一

2017-10-30 接收

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81572305)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院普外科,合肥 230022

<sup>2</sup> 安徽医科大学病理学教研室,合肥 230032

作者简介: 王 樾,男,硕士研究生;

吴文涌,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: 13805694400@126.com

个负反馈调节环<sup>[10]</sup>。在 DNA 损伤时 机体需要 p53 的临时活化来抑制异常或受损细胞的进一步增殖, 并诱导受损及异常细胞的 DNA 修复或凋亡。此时, p53 会发生明显的磷酸化, 使 MDM2 与 p53 的结合力降低, 从而降低 MDM2 对 p53 的抑制作用。当 p53 失去了 MDM2 对其的抑制作用后, 就可以有效地增加下游基因转录, 诱导细胞周期停滞或凋亡<sup>[11]</sup>。MDM2 主要通过三种机制调节 p53 的功能: ① MDM2 和 p53 在细胞核内结合后, 通过其 E3 泛素连接酶活性直接泛素化 p53, 促进 p53 发生蛋白酶体降解; ② MDM2 与 p53 的相互作用阻断了 p53 与其靶 DNA 的结合, 使 p53 成为无效的转录因子; ③ MDM2 促进 p53 从细胞核中输出, 使 p53 无法与靶 DNA 结合, 进一步降低其转录调节能力<sup>[7, 12-13]</sup>。因此, 当 MDM2 对 p53 的抑制过强时, DNA 受损伤的细胞就可以继续增殖从而导致肿瘤形成。MDM2 蛋白通过抑制 p53 的转录活化功能和抗肿瘤活性, 促进肿瘤的形成, 并与肿瘤的进展和预后有关<sup>[14]</sup>。

## 2 靶向 MDM2-p53 相互作用的抗癌治疗

MDM2 依赖于其与 p53 相互作用的几种机制来抑制 p53 功能, 所以设计用于阻断 MDM2-p53 相互作用的肽类或非肽类小分子可以导致 p53 蛋白的增加, 利用 p53 强大的肿瘤抑制功能, 这类化合物可能具有治疗人类癌症的潜能。生物化学研究<sup>[15]</sup>表明 MDM2 和 p53 是通过 MDM2 蛋白氨基末端的 120 个氨基酸残基和 p53 蛋白氨基末端的 30 个氨基酸残基相互作用的。对 p53 蛋白 N 端的 11 个氨基酸和 MDM2 蛋白 N 端 109 个氨基酸片段的复合物进行晶体 X 线衍射研究, 显示 MDM2-p53 结合界面的表面积为 14.98 nm<sup>2</sup>, 二者之间主要以疏水作用结合<sup>[16]</sup>。MDM2 疏水裂隙界面上排列有 14 个芳香性和疏水性氨基酸, p53 疏水面与 MDM2 螺旋结合, 另一侧与 MDM2 折叠接近, 使 Phe19、Trp23 和 Leu26 嵌入到 MDM2 疏水裂隙中, 结合界面另有两处分子间以氢键相连。这些结构特征为设计能够阻断 MDM2-p53 相互作用的非肽类药的小分子抑制剂提供了可行性。下面介绍几类靶向 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂, 见表 1。

**2.1 第一个靶向 MDM2-p53 相互作用的强效、特异的小分子抑制剂 Nutlins** 尽管高校实验室和制药公司进行了大量的研究工作, 但设计靶向 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂比预期要困难得多。随着美国罗氏公司的 Vassilev et al<sup>[17]</sup> 发现了 Nutlins

打破了这一局面。在最初的关于 Nutlins 的报道显示<sup>[17]</sup>, Nutlin-3a 以  $90 \times 10^{-9}$  mol/L 的半数最大抑制浓度值 (half-maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>) 从 MDM2-p53 相互作用中置换出 p53, 并且表现出与 p53 结合 MDM2 相一致的作用机制。Nutlin-3a 有效地激活癌细胞中的野生型 p53, 通过剂量依赖的方式保留了野生型 p53 的抑制癌细胞系生长的作用, 并对 p53 突变或 p53 缺失的癌细胞系表现出 >10 倍的选择性。Nutlin-3a 具有口服的生物药效性, 每日两次口服给药 (高剂量: 100 或 200 mg/kg) 的情况下, 可有效抑制含有 MDM2 基因扩增的人骨肉瘤细胞系 SJS-1 的小鼠异种移植瘤模型中肿瘤的生长, 而小鼠并未显示中毒迹象。Nutlin-3a 的类似物 Nutlin-2 与 MDM2 复合物的共晶体结构显示, 该 Nutlins 模拟三个关键的 p53 结合残基 (Phe19、Trp23 和 Leu26)<sup>[17]</sup>。在应用 Nutlins 所获得的临床前数据显示, 靶向 MDM2-p53 相互作用的高效、选择性、非肽类的小分子抑制剂可能具有保留野生型 p53 功能, 治疗人类癌症的潜力<sup>[17]</sup>。Nutmans 的发现同时也激励着其他研究小组去探索具有更加高效和选择性, 具有更好的药代动力学特点的新型 MDM2 抑制剂。**2.2 第一个进入人体临床试验的 MDM2 抑制剂 RG7112** 来自美国罗氏公司的科学家通过进一步优化 Nutlin-3a 的细胞效能、药代动力学特性、化学稳定性及对 MDM2 的亲合力, 发现了第一个进入人体临床试验的 MDM2 抑制剂 RG7112 (RO5045337)<sup>[18]</sup>。RG7112 与 MDM2 的亲合力 (IC<sub>50</sub> =  $18 \times 10^{-9}$  mol/L) 比 Nutlin-3a 更好, 其有效地抑制了含有野生型 p53 的癌细胞系的生长, 并且比 Nutlin-3a 的效力高数倍, 同时对具有突变型 p53 的癌细胞系显示出良好的选择性。RG7112 在体内外试验中有效地激活了野生型 p53, 并在小鼠中显示出良好的口服药代动力学特性<sup>[18]</sup>。在具有 MDM2 基因扩增和蛋白过表达的 SJS-1 和 MHM 骨肉瘤细胞系的两种小鼠异种移植瘤模型中, 通过口服 RG7112 表现出剂量依赖性抑制肿瘤生长, 并且能够达到肿瘤部分消退, 且小鼠未显示中毒迹象<sup>[18]</sup>。

**2.3 其他靶向 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂** 采用基于结构的设计策略, Ding et al<sup>[24]</sup> 开发出了一类称为螺-羟吡啶类化合物的、新型的非肽小分子 MDM2 抑制剂。通过对其进行广泛的优化, 于是发现了 MI-77301<sup>[19]</sup> 和 MI-888<sup>[20-25]</sup>, 它们结合 MDM2 的抑制常数 Ki 值分别为  $0.88 \times 10^{-9}$  mol/L

表1 靶向MDM2-p53相互作用的小分子抑制剂的来源、结构和特点

小分子抑制剂	来源	结构	特点
Nutlin-3a <sup>[17]</sup>	顺式-咪唑啉类似物		以 $90 \times 10^{-9}$ mol/L 的 $IC_{50}$ 值结合 MDM2; 对 p53 突变或 p53 缺失的癌细胞系表现出 > 10 倍的选择性
RG-7112 <sup>[18]</sup>	咪唑啉类似物		以 $18 \times 10^{-9}$ mol/L 的 $IC_{50}$ 值结合 MDM2; 比 Nutlin-3a 的效力高数倍, 同时对具有突变型 p53 的癌细胞系显示出良好的选择性
MI-77301 <sup>[19]</sup>	螺-羟吡啶类似物		结合 MDM2 时的抑制常数 $K_i$ 值为 $0.88 \times 10^{-9}$ mol/L; 通过口服给药, 能够实现小鼠移植瘤完全和持久的肿瘤消退
MI-888 <sup>[20]</sup>	螺-羟吡啶类		结合 MDM2 时的抑制常数 $K_i$ 值为 $0.44 \times 10^{-9}$ mol/L
AMG-232 <sup>[21]</sup>	哌啶-2-酮支架结构		在不同肿瘤细胞系中以不同的 $IC_{50}$ 值结合 MDM2; 除了模拟 p53 的 Phe19、Trp23 和 Leu26 与 MDM2 接触外, 还有额外的疏水键接触
RG7388 <sup>[22]</sup>	吡咯烷类化合物		以 $6 \times 10^{-9}$ mol/L 的 $IC_{50}$ 值结合 MDM2; 对拥有 p53 突变的癌细胞系显示出 > 100 倍的选择性
NVP-CGM097 <sup>[23]</sup>	二氢异喹啉支架结构衍生物		以 $1.7 \times 10^{-9}$ mol/L 的 $IC_{50}$ 值结合 MDM2; 具有物种特异性差异, 在人体内比狗和大鼠体内分别强效 16 和 37 倍

和  $0.44 \times 10^{-9}$  mol/L, 并且在结合力测定中比 Nutlin-3a 的效能强 50 倍以上。在人类癌细胞系中, MI-77301 和 MI-888 在  $30 \times 10^{-9} \sim 100 \times 10^{-9}$  mol/L 浓度时均能有效激活野生型 p53; 与其对 MDM2 的更高的亲和力和更高的 p53 活化能力一致, 这两种化合物在抑制含有野生型 p53 的癌细胞系增殖方面比 Nutlin-3a 显示出高 10 倍的效能<sup>[19-25]</sup>, 并且对拥

有 p53 突变或 p53 缺失的癌细胞系显示出 > 100 倍的选择性。在 SJSA-1 细胞系的小鼠异种移植瘤模型中, 两种化合物分别通过每日口服给药, 均能够实现完全和持久的肿瘤消退, 而小鼠没有显示中毒迹象<sup>[19-25]</sup>。MI-77301 与人 MDM2 蛋白复合物的共晶体结构显示, 与其最初的设计一致, MI-77301 模拟了三个关键的 p53 结合残基, 而且还参与额外的疏

水键和氢键与MDM2相互作用;其中MI-77301中的取代苯基与MDM2的His96残基具有 $\pi-\pi$ 堆积作用;其还诱导MDM2氨基末端区域的非结构性10-25位氨基酸残基的重新折叠,使这些氨基酸残基成为结合区域的一部分,并进一步增加MDM2与MI-77301亲和力<sup>[19]</sup>。

美国安进公司的科学家们通过基于结构的设计和广泛地优化发现了含有哌啶-2-酮支架结构的AMG-232<sup>[21, 26]</sup>。AMG-232与MDM2结合的亲和力指数Kd值为 $0.045 \times 10^{-9}$  mol/L,并且AMG-232可能是迄今为止报道的最有效的MDM2抑制剂<sup>[26]</sup>,它分别以 $9.1 \times 10^{-9}$  mol/L和 $10 \times 10^{-9}$  mol/L的IC<sub>50</sub>值在SJS-1和HCT-116细胞系中抑制细胞增殖,并且显示出对p53基因敲除的HCT-116细胞系超过1000倍的选择性。AMG-232还可以有效抑制SJS-1骨肉瘤细胞系异种移植瘤动物模型中的肿瘤生长,并在每天口服60 mg/kg AMG-232的12只动物中有10只动物实现了完全的肿瘤消退<sup>[21, 26]</sup>。虽然AMG-232与MDM2复合物的共晶体结构尚未明确,但有研究<sup>[21, 26-27]</sup> AMG-232衍生物与MDM2复合物的几种高分辨率共晶体结构,并对AMG-232衍生物与MDM2复合物进行结构上的分析。这些共晶体结构显示,这类MDM2抑制剂也很好模拟了与MDM2相互作用的三个关键的p53结合残基。与MI-77301一样,这类MDM2抑制剂同样诱导了MDM2蛋白氨基末端的重组,并促进了小分子抑制剂与MDM2中Val14和Thr16残基之间额外的疏水键接触<sup>[27]</sup>。

基于MI-77301的早期类似物MI-219,来自美国罗氏公司的科学家们设计了一类新的MDM2抑制剂RG7388(RO5503781)<sup>[22]</sup>,并将其纳入临床研究。RG7388以 $6 \times 10^{-9}$  mol/L的IC<sub>50</sub>结合MDM2,有效的抑制含有野生型p53的癌细胞系生长,并且对拥有p53突变的癌细胞系显示出>100倍的选择性。RG7388在动物中具有良好的微粒体稳定性和药代动力学特性,其在口服给药的小鼠SJS-1骨肉瘤细胞系异种移植瘤模型中实现肿瘤完全消退<sup>[22]</sup>。目前RG7388在实体肿瘤和血液系统肿瘤中的作用正在进行临床研究。瑞士诺华公司最近公布了一类含有二氢异喹啉支架结构的新一代MDM2抑制剂NVP-CGM097,并将其纳入临床研究<sup>[23]</sup>。NVP-CGM097在靶向MDM2-p53相互作用方面具有物种差异性,在人体内比狗和大鼠体内分别强效16和37倍。NVP-CGM097以 $1.7 \times 10^{-9}$  mol/L的IC<sub>50</sub>结

合MDM2,比Nutlin-3a约有效4倍,在体内外已被证明是一个强效且选择性的MDM2抑制剂,目前正在进行I期临床试验<sup>[23]</sup>。

### 3 MDM2抑制剂临床试验结果

**3.1 RG7112的临床试验结果** RG7112是进入人体临床试验的第一个MDM2抑制剂。因为超过80%的脂肪肉瘤具有MDM2基因的扩增和MDM2蛋白的过表达,所以在化疗初治的脂肪肉瘤患者中评估了RG7112的治疗效果,并报道了I期试验结果<sup>[28]</sup>。RG7112通过口服给药可以获得良好的人体药代动力学特性,同时在肿瘤细胞中检测到p53的激活、p21蛋白的增加和凋亡诱导现象。根据实体肿瘤疗效评价标准,在脂肪肉瘤患者中观察到了RG7112的抗肿瘤活性,20例患者中有14例病情稳定,1例患者出现病情好转,其余5例患者(均为未分化肉瘤)出现了病情进展。所有接受RG7112治疗的患者至少有1例不良反应事件,在8例患者中观察到有12例严重不良事件,其中包括中性粒细胞减少症(6例)和血小板减少症(3例)。RG7112的临床研究<sup>[28]</sup>数据表明,患者RG7112的血浆暴露与观察到的血液学毒性相关,因此,晚期血液学毒性,特别是血小板减少症,应在MDM2抑制剂的未来临床试验中加以充分考虑。

**3.2 其他MDM2抑制剂的临床试验结果** 除RG7112外,至少6种其他MDM2抑制剂已经进入临床研发,但是目前仅仅公布了其中2种MDM2抑制剂的研究结果。

RG7388的I期临床研究<sup>[29]</sup>数据已经公布。RG7388的最大耐受剂量是500 mg,每日1次×5 d;500 mg,每日2次×3 d或者1600 mg,每周2次。通过每日1次给药,连续5 d,或每日2次给药,连续3 d检测p53的活化情况,结果表明前者给药方案具有更强的p53活化功效。而每周2次给药剂量情况下未观察到确切的p53激活。血小板减少症、中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和腹泻是RG7388的剂量限制性毒性反应。FLT-PET显示RG7388可以明显减少肿瘤细胞的生长。推荐RG7388的II期临床研究剂量为500 mg,每日1次,连续5 d的给药方案。

法国赛诺菲公司首次评估了单药MI-77301(SAR405838)用于晚期癌症患者的安全性、耐受性、药代动力学特性和生物活性。MI-77301单药I期临床试验的初步研究结果在2015年第51届美国临

床肿瘤学会年会上发表<sup>[30]</sup>。MI-77301 的最大耐受日剂量为 300 mg,且在可接受的安全剂量范围内 MI-77301 激活了 p53。对来自 18 个未分化脂肪肉瘤患者的血浆和肿瘤样品的分析显示,在 MI-77301 治疗期间,患者的血浆游离 DNA 中出现了 TP53(编码 p53 蛋白)基因的突变。这是对 MDM2 抑制剂诱导 p53 突变进行的首次研究,显示所有的 p53 突变点位于 p53 的 DNA 结合结构域,此外,在治疗期间突变变异的等位基因频率也增加,患者中出现了多样性 p53 突变,且所有接受 5 个或更多疗程治疗的患者均显示了血浆游离 DNA 中 p53 突变的证据。

#### 4 结语

通过高校实验室和制药公司的大量研究工作,已成功设计和合成几类可以结合 MDM2 并阻断 MDM2-p53 相互作用的高效、特异性、非肽类小分子抑制剂。目前至少有 7 种这样的化合物进入癌症治疗的临床研究,且这些优化的 MDM2 抑制剂在动物口服给药方面表现出优异的药代动力学特点,其中几种 MDM2 抑制剂在人类肿瘤动物模型中实现了完全的肿瘤消退。来自 RG7112、RG7388 和 MI-77301 的初步临床试验数据显示,这些 MDM2 抑制剂在安全性的给药剂量下有效激活了 p53,并且观察到确切的抗肿瘤活性的证据。这进一步支持靶向 MDM2-p53 相互作用会导致野生型 p53 激活,并作为一种新的癌症治疗策略。

基于三种化合物(RG7112、RG7388 和 MI-77301)的 I 期临床研究数据表明,MDM2 抑制剂可以激活患者的野生型 p53,并具有可接受的安全性。然而,使用 MDM2 抑制剂过程中以下问题还应加以考虑:首先,由于骨髓中 p53 的活化引起的剂量限制性毒性,这必须通过剂量优化来缓解。其次,起初含有野生型 p53 的肿瘤在用 MDM2 抑制剂治疗后出现了 p53 突变。由于基于临床前研究数据的 MDM2 抑制剂仅对含有野生型 p53 的肿瘤有效,预期对具有突变型 p53 的肿瘤细胞具有抵抗性。为了克服这种药物诱导的抵抗性问题,在临床前研究和临床试验中,都应探讨 MDM2 抑制剂与有效杀灭含有突变型 p53 的肿瘤细胞的药物联合使用。

#### 参考文献

[1] Tandon S, Beer H, Jones T M, et al. Immunohistochemical expression of p53 and MDM2 within head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Otolaryngol* 2006, 31(3): 247.

- [2] Lam K Y, Lo C Y, Wat N M, et al. The clinicopathological features and importance of p53, Rb and mdm2 expression in pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *J Clin Pathol* 2001, 54(6): 443-8.
- [3] Momand J, Jung D, Wilczynski S. The MDM2 gene amplification database[J]. *Nucleic Acids Res* 1998, 26(15): 3453-9.
- [4] Zhang C, Liu J, Wang X. The regulation of the p53/MDM2 feedback loop by microRNAs[J]. *RNA Dis* 2015, 2(1): e502.
- [5] Linda C S, Teresa Y F, Francke U. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line[J]. *Somat Cell Mol Genet* 1987, 13(3): 235-44.
- [6] Oliner J D, Kinzler K W, Meltzer P S, et al. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas[J]. *Nature*, 1992, 358(6381): 80-3.
- [7] Juven-Gershon T, Oren M. Mdm2: the ups and downs[J]. *Mol Med* 1999, 5(2): 71-83.
- [8] Parrales A, Iwakuma T. Targeting oncogenic mutant p53 for cancer therapy[J]. *Front Oncol* 2015, 5: 288.
- [9] 陆思千, 贾舒婷, 罗 璞. 突变 p53 功能研究新进展与个性化的肿瘤治疗新策略[J]. *遗传* 2011, 33(6): 539-48.
- [10] Lev Bar-Or R, Maya R, Segel L A, et al. Generation of oscillations by the p53-Mdm2 feedback loop: a theoretical and experimental study[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97(21): 11250-5.
- [11] Buschmann T, Fuchs S Y, Lee C G, et al. SUMO-1 modification of Mdm2 prevents its self-ubiquitination and increases Mdm2 ability to ubiquitinate p53[J]. *Cell* 2000, 101(7): 753-62.
- [12] Wu X, Bayle J H, Olson D. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop[J]. *Genes Dev* 1993, 7(7A): 1126-32.
- [13] Freedman D A, Wu L, Levine A J. Functions of the MDM2 oncoprotein[J]. *Cell Mol Life Sci* 1999, 55(1): 96-107.
- [14] Grier J D, Xiong S, Elizondo-Fraire A C, et al. Tissue-specific differences of p53 inhibition by Mdm2 and Mdm4[J]. *Mol Cell Biol* 2006, 26(1): 192-8.
- [15] Momand J, Wu H H. MDM2-master regulator of the p53 tumor suppressor protein[J]. *Gene* 2000, 242(1-2): 15-29.
- [16] Momand J, Zambetti G P, Olson D C, et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation[J]. *Cell* 1992, 69(7): 1237-45.
- [17] Vassilev L T, Vu B T, Graves B, et al. *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 844-8.
- [18] Tovar C, Graves B, Packman K, et al. MDM2 small-molecule antagonist RG7112 activates p53 signaling and regresses human tumors in preclinical cancer models[J]. *Cancer Res* 2013, 73(8): 2587-97.
- [19] Wang S, Sun W, Zhao Y, et al. SAR405838: an optimized inhibitor of MDM2-p53 interaction that induces complete and durable tumor regression[J]. *Cancer Res* 2014, 74(20): 5855-65.
- [20] Zhao Y, Liu L, Sun W, et al. Diastereomeric spirooxindoles as highly potent and efficacious MDM2 inhibitors[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(19): 7223-34.

- [21] Rew Y, Sun D, Gonzalez-Lopez De Turiso F, et al. Structure-based design of novel inhibitors of the MDM2-p53 interaction [J]. *J Med Chem* 2012, 55(11): 4936–54.
- [22] Ding Q, Zhang Z, Liu J, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development [J]. *J Med Chem* 2013, 56(14): 5979–83.
- [23] Holzer P, Masuya K, Furet P, et al. Discovery of a dihydroisoquinolinone derivative (NVP-CGM097): a highly potent and selective MDM2 inhibitor undergoing phase I clinical trials in p53wt tumors [J]. *J Med Chem* 2015, 58(16): 6348–58.
- [24] Ding K, Lu Y, Nikolovska-Coleska Z, et al. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(29): 10130–1.
- [25] Zhao Y, Yu S, Sun W, et al. A potent small-molecule inhibitor of the MDM2-p53 interaction (MI-888) achieved complete and durable tumor regression in mice [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(13): 5553–61.
- [26] Sun D, Li Z, Rew Y, et al. Discovery of AMG 232, a potent selective and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development [J]. *J Med Chem* 2014, 57(4): 1454–72.
- [27] Michelsen K, Jordan J B, Lewis J, et al. Ordering of the N-terminus of human MDM2 by small molecule inhibitors [J]. *J Am Chem Soc* 2012, 134(41): 17059–67.
- [28] Ray-Coquard I, Blay J Y, Italiano A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11): 1133–40.
- [29] Siu L L, Italiano A, Miller W H, et al. Phase I dose escalation, food effect and biomarker study of RG7388, a more potent second-generation MDM2 antagonist, in patients (pts) with solid tumors [J]. *J Clin Oncol* 2014, 32(15 suppl): 2535.
- [30] Watters J W, Dickson M A, Schwartz G K, et al. TP53 mutations emerge in circulating cell-free DNA obtained from patients undergoing treatment with the MDM2 antagonist SAR405838 [J]. *J Clin Oncol* 2015, 33(15 suppl): 2515.

## (上接第 1148 页)

- [5] Li M, Eastman C J. The changing epidemiology of iodine deficiency [J]. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8(7): 434–40.
- [6] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. *N Engl J Med* 2006, 354(26): 2783–93.
- [7] 穆芳, 侯永年, 许东海, 等. 2010 年广元市 5 县区学龄儿童尿碘检测结果分析 [J]. *职业卫生与病伤* 2010, 25(5): 274–81.
- [8] 陈佳, 陈志. 2011 年绵阳市 8~10 岁儿童尿碘监测结果 [J]. *职业与健康*, 2013, 29(12): 1502–3, 1506.
- [9] 姚怡, 潘莹宇, 张浩明. 2015 年无锡市锡山区 8~10 岁学龄儿童尿碘监测分析 [J]. *中国校医* 2016, 30(2): 126–8.
- [10] 刘芳, 李素梅. 尿碘和甲状腺体积作为碘缺乏病监测指标的探讨 [J]. *中国地方病防治杂志* 2008, 23(5): 343–6.

## Analysis of urinary iodine levels of school-aged children aged 8 to 10 years old in Hefei City, 2017

Zhang Yaqin<sup>1</sup>, Chen Tingting<sup>1</sup>, Yang Fang<sup>1,2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; <sup>2</sup>Dept of Pharmacy, Anhui Health College, Chizhou 247000)

**Abstract** To investigate the urinary iodine levels and the prevalence of the goiter and their relationship in school-aged children aged 8~10 years old in Hefei city, provide the scientific evidence for prevention and control of iodine deficiency disorders. A total of 120 school-age children aged 8 to 10 years old, including 54 male and 66 female were selected and received thyroid examination by B ultrasound and palpation method, urine was also collected for urinary iodine testing. The results showed that the urinary iodine median (MUI) in 120 urine samples was 305.6  $\mu\text{g}/\text{L}$ . There was no statistical difference in MUI between different sex groups ( $Z = -0.154, P = 0.123$ ) and age groups ( $\chi^2 = 0.532, P = 0.766$ ). Compared with data from pre-adjustment of the policy of salt iodization in 2012, the values of MUI and the goiter rate had decreased tendency, but there was no significant difference. There were no significant difference in the volume of thyroid among different values of MUI and sex. Compared with data from pre-adjustment of the policy of salt iodization in 2012, the values of MUI has decreased in some extent in the present study, but the dose of iodine intake is still excessive.

**Key words** child; urinary iodine; iodine excess; goiter