

COX-2与胃癌关系的研究进展

王俊先, 张开光

■背景资料

环氧合酶是前列腺素系列因子合成的限速酶, 其有两种同工酶: 环氧合酶-1与环氧合酶-2, 其中环氧合酶-2是一种诱导性酶, 与肿瘤的发生发展有密切的关系. 选择性COX-2抑制剂有抗癌作用, 并已成功用于预防和治疗家族性腺瘤性息肉病等疾病的癌变.

王俊先, 张开光, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科安徽省合肥市 230001

作者贡献分布: 本文思路由张开光设计; 论文写作由王俊先与张开光共同完成; 两人对本文贡献均等.

通讯作者: 张开光, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科.

zhangkaiguang@medmail.com.cn

电话: 0551-2283380

收稿日期: 2008-11-28 修回日期: 2008-12-25

接受日期: 2008-12-29 在线出版日期: 2009-02-08

Advance in relationship between COX-2 and gastric cancer

Jun-Xian Wang, Kai-Guang Zhang

Jun-Xian Wang, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zhangkaiguang@medmail.com.cn

Received: 2008-11-28 Revised: 2008-12-25

Accepted: 2008-12-29 Published online: 2009-02-08

Abstract

COX-2 is an inducible enzyme which is over expressed in gastric cancer tissues and plays an important role in the incidence, development and prognosis of gastric cancer by regulating the formation of vessel, inducing mutations, immune suppression, suppression of apoptosis, changing the activity of adhesion molecule to promote tumor metastasis, and so on. COX selective inhibitors can be used as one of the basic anti-tumor drugs because of their tumor suppression function in the future.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Gastric cancer; Cyclooxygenase

Wang JX, Zhang KG. Advance in relationship between COX-2 and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(4): 378-383

摘要

环氧合酶2是诱导性酶, 在胃癌组织中高表达. 主要参与胃癌的血管形成、诱导基因突变、

抑制肿瘤免疫、抑制凋亡、改变黏附因子活性, 促使肿瘤转移等, 对胃癌的发生、发展、预后均起重要的作用. 选择性环氧合酶抑制剂具有抑癌作用, 有望成为胃癌治疗的基础药物之一.

关键词: 环氧合酶-2; 胃癌; 环氧合酶

王俊先, 张开光. COX-2与胃癌关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(4): 378-383

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/378.asp>

0 引言

胃癌是危害人类生命健康的常见恶性肿瘤, 其病死率在我国居第1位. 早期准确诊断是决定胃癌成功治疗与预后的关键. 诊断胃癌的技术方法众多, 对与胃癌相关的分子生物学标志物进行检测则是早期准确诊断重要手段之一. 研究表明环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)作为前列腺素合成的限速酶, 与胃癌发病密切相关, 可以作为胃癌标志物^[1]. 已有试验证实应用选择性COX-2抑制剂(cyclooxygenase-2 inhibitors, COXIBs)能有效地抑制胃癌增殖, 促进胃癌细胞凋亡^[2].

1 环氧合酶

环氧合酶(cyclooxygenase, COX), 又称前列腺素过氧化物合成酶(prosta glandin hyperoxide synthase, PGHS), 是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)合成前列腺素代谢的关键酶, 具有环氧合酶和过氧化物酶双重活性, 环氧合酶活性能催化AA转化为PGG₂(prostaglandin G₂), 过氧化物酶活性则使AA转化为PGH₂(prostaglandin H₂), PGH₂在各种组织中经特异性酶转化为其他的PGs, 发挥生理作用. 目前已经证实的COX同工酶至少有两种, 即COX-1和COX-2, 二者氨基酸序列约有60%同源性, 而在活性结构域的氨基酸同源性则高达90%.

COX-1基因属于“管家基因”, 位于9号染色体q32-33.3, 由11个外显子和10个内含子组

■同行评议者

杜雅莉, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

成, 全长约22.5 kb, 无TATA盒和CAAT启动元件. COX-1又称结构性环氧化酶(constitutive COX), 由599-600个氨基酸残基组成, 在各组织中均有表达, 主要定位于细胞内质网, 其主要功能包括保护黏膜、调节凝血机制及内脏血流分布等.

COX-2基因在1号染色体上的定位是q25.2-25.3, 含有10个外显子和9个内含子, 全长约有8.3 kb, 其5'端有TATA盒、CAAT增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)反应元件、CRE(cAMP responsive element)反应元件、另外还含有可以与AP-2(activator protein-2)结合位点, 及核因子-kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)结合位^[3], 多种因素(如: 致炎因子, 损伤, 致癌因子, 生长因子等)可诱导其迅速表达, 属诱导型快反应基因. COX-2由604个氨基酸组成, 在大多数组织没有表达脑、肾、妊娠后期胎盘、及输精(卵)管等有表达, 参与排卵, 排精, 及分娩等功能. COX-2生理情况下定位于细胞核膜, 在炎症等刺激后可以在相应组织的胞质和胞核表达, 参与炎症反应、促进损伤组织修复及机体的免疫功能.

2 COX-2在恶性肿瘤中的表达

COX-2在许多恶性肿瘤内存在着高表达, 如乳腺癌、肺癌、大肠癌和鼻咽癌等. COX-2高表达不仅是恶性肿瘤发生的早期事件, 而且与恶性肿瘤的浸润程度、淋巴结转移、TNM分期及患者的预后均有着直接的关系^[4-7].

3 胃癌与COX-2

3.1 COX-2在胃癌中的表达 在胃癌组织中也有COX-2的高表达^[1], 并且其表达与胃癌的血管密度(micro vessel density, MVD)、血管侵袭、低凋亡率及淋巴结的转移都有着一定的相关性^[8]. 研究发现从癌前病变恶变为胃癌的过程中, COX-2的表达是逐渐增加的^[9], 提示COX-2参与了胃癌的发病过程. 有学者发现在不同组织类型的癌细胞内COX-2的胞内定位略有不同^[10]. 除在胃癌细胞内高表达外, COX-2在胃癌组织的巨噬细胞和成纤维细胞也有表达^[11].

3.2 COX-2在胃癌组织中的表达机制 COX-2是诱导性表达的细胞因子, 多种因素可以诱导COX-2的表达: (1)幽门螺杆菌(*H pylori*): *H pylori*是胃炎、胃溃疡以及胃癌发病的罪魁祸首. 1994年, 世界卫生组织国际癌症研究机构正式将*H pylori*列为I类致癌原. 从*H pylori*感染到

胃癌的发生大致过程为: *H pylori*感染→单纯性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生(以大肠型上皮化生更易癌变)→不典型增生→胃癌. 在这个过程中, COX-2的表达有逐渐增加的趋势, 并与*H pylori*感染有着正相关关系^[12]. 王海滨 *et al*^[13]用*H pylori*喂养小鼠可见胃黏膜COX-2显著增多, 而抗*H pylori*治疗后, COX-2表达则明显降低; 与*H pylori*共孵育的胃癌细胞内的COX-2的表达也明显增多^[14]. 目前, *H pylori*感染促进COX-2高表达的机制尚未阐明. 一般认为, *H pylori*感染可以诱发胃炎症反应, 产生许多炎症细胞因子可以使COX-2的表达上调^[15]; *H pylori*感染可使胃泌素的表达增加^[16], 后者可以促使COX-2的表达, 使COX-2的mRNA的半衰期延长^[17]. 用胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)抑制剂可以降低癌组织的COX-2的表达^[18]. *H pylori*感染还可以作为其他诱导因子(如高盐饮食)诱导COX-2表达的一个基础. (2)抑癌基因突变: 肿瘤的发生与癌基因与抑癌基因的比例失衡有关, 抑癌基因突变可以引起癌症的发生, 最常见的如*p53*, 野生型*P53*蛋白可阻止COX-2基因的上游的TATA盒结合蛋白与启动子复合物的形成, 从而阻止了COX-2的表达, 突变的*p53*表达产物属于癌蛋白, 通过Ras/Raf/MAPK信号通路调节COX-2的表达, 而COX-2又可以反向诱导*p53*突变, 二者在癌组织中共表达^[19]. 突变型*p53*过度表达能促进胰腺癌中COX-2的过表达^[20], 另外, COX-2还可以抑制野生型*p53*的抑癌活性, 提高肝细胞对乙肝病毒致癌的易感性^[21]. (3)NF- κ B: 生理条件下NF- κ B以无活性的形式存在于细胞胞质内, 受到刺激后, 进入细胞核发挥作用. 在COX-2基因上游有NF- κ B的结合位点, NF- κ B与其结合后上调COX-2的表达. 采用硫酸软骨素阻断NF- κ B活性后可见COX-2的表达明显减少^[22]. 从慢性萎缩性胃炎→不典型增生→胃癌的渐变过程中, 二者表达平行增加^[23]. COX-2与NF- κ B共表达对胃癌组织的血管生成起重要作用, NF- κ B还可以上调血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 后者是启动血管生成的重要因子^[24]. 在NF- κ B⁺/COX-2⁻大肠癌中, MVD明显低于NF- κ B⁺/COX-2⁺组, 表明NF- κ B促进血管增生可能是通过促进COX-2起作用^[25]. (4)其他: 吸烟可以增加胃癌发生率, 尼古丁可以与黏膜上皮细胞的烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)结合, 上调COX-2的表达^[26]; 单核细胞

■研发前沿

一系列的实验证实COX-2可以促进胃癌细胞增殖, 抑制胃癌细胞凋亡, 是影响胃癌发生发展的重要因素, 目前围绕COX-2的促癌机制及以COX-2为靶点治疗胃癌成为研究的热点.

■相关报道

Li *et al*报道用选择性COX-2抑制剂可以促进胃癌细胞的凋亡。

趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)也可以上调COX-2的表达^[27]。

4 COX-2的对胃癌的影响机制

4.1 促进血管的形成和淋巴结转移 肿瘤浸润和转移与血管和淋巴管的增生有密切联系。多种细胞因子如VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等都可以促进血管和淋巴管增生。VEGF是决定胃癌患者不良预后的一个相对独立因素^[28]。COX-2的催化产物PGE-2通过EP(E prostanoind)受体激活Her2/neu酪氨酸激酶信号通路^[29]及活化剂蛋白(activator protein-1, AP-1)和转录激活因子(activating transcription factor-4, ATF-4)^[30]促进VEGF表达。在EP3基因敲除小鼠Lewis肺癌模型的肿瘤血管生成受到明显抑制,也证明COX-2是通过PGE途径促进血管增生^[31]。VEGF反过来又能促进COX-2的表达,其相互作用被某些因素(如炎症)激发后,即可加速恶性肿瘤的发生与发展^[32]。FGF-2促血管生成作用同样依赖COX-2,用COX-2抑制剂塞来昔布可阻断血管增生,抑制肿瘤的生长^[33]。FGF又可通过AKT信号通路促进COX-2的表达,二者对血管增生有协同作用^[34]。

4.2 免疫逃避 机体免疫是一个复杂的全身性反应过程。COX-2的催化产物PGE-2可抑制树突状细胞成熟,促进IL-10的表达,而抑制CD8⁺ T细胞的活性^[35],抑制人白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA) I 和 II 的表达,减少淋巴因子等活性细胞因子的产生,从而减少机体免疫系统对突变细胞的免疫监视作用^[36]。用COXIBs可以通过增加干扰素的表达^[37]和NK细胞的活性^[38]等途径增强肿瘤免疫反应。

4.3 COX-2改变端粒酶的活性 端粒(telomere)位于DNA分子末端,对于保持人染色体在DNA复制过程中的长度具有重要的作用。端粒酶(telomerase)是由蛋白质与RNA组成能维持端粒结构的核糖体蛋白。正常机体细胞在进行分裂和分化的过程中,端粒酶的活性逐渐降低,使细胞最终走向衰老和凋亡。端粒酶活性的持久表达可使细胞获得不死性,最终发展成为肿瘤。COX-2可以使端粒酶表达增加,用COXIBs可以降低端粒酶的活性^[39]和人端粒酶逆转录酶活性^[40]。

4.4 对黏附因子的作用 黏附分子(adhesion molecule, AM)是介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用的膜表面糖蛋白。对于癌细胞浸润起抑制作用的黏附分子如E-钙黏素(E-

cadherin),可阻止癌细胞从癌组织解离。COX-2可使E-cadherin活性降低,增加肿瘤的侵袭力^[41]。抑制COX-2后E-cadherin表达增加^[42]。细胞外基质胶原成分可阻止癌细胞的扩散,而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可以降解胶原成分, MMP表达增高,则使局部组织胶原成分分解加速,有利于癌细胞扩散。在胃癌组织中COX-2的表达与MMP的表达有着相关性^[43],使用COXIBs能使MMP的表达下调^[44]。CD44作为透明质酸的膜受体在癌细胞转移过程中同样起重要作用,有黏附细胞基质,参与淋巴细胞的归巢和活化以及癌细胞扩散等作用。COX-2通过PGE-2上调CD44的表达^[45],用COXIBs则减少CD44分子的表达^[46]。CD44分子也可反向诱导COX和VEGF的表达,用CD44单抗封闭CD44后,COX-2的表达下调^[47]。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)对降解细胞外基质,促进癌细胞转移也起重要作用。COX-2及PGE2可以上调胃癌组织的uPA表达^[15]。用COXIBs抑制COX-2的活性能同时下调uPA的表达^[48]。

4.5 抑制细胞凋亡和促进细胞增殖 *bcl-2*基因是一个重要的抗凋亡基因。赵滢 *et al*^[49]认为COX-2可能是*bcl*基因的上游调节者。Lin *et al*^[50]也认为,COX-2是通过PI3K信号途径来上调凋亡抑制蛋白Bcl-2家族成员中的MCL-1表达,使癌细胞凋亡受抑。研究表明COX-2还通过诱导*p53*基因突变抑制细胞凋亡^[19]。使用COX-2抑制剂后发现死亡受体和凋亡信号通路的关键酶胱冬酶(Caspases)的表达增加,表明COX-2可能有抑制死亡受体表达的作用。COX-2的过表达可以使转化生长因子的抗细胞增殖活性减弱^[51]。COX-2还可以减弱抑癌基因Fas介导的细胞凋亡信号^[52]。

4.6 参与毒物代谢 COX-2具有氧化酶活性,可以使化学毒物(前致癌物质)氧化为致癌物质,如可使苯并芘氧化成为三氧苯并芘,后者致癌活性大大增强。这些化学物质有些又是COX-2表达的诱导剂,形成恶性循环,加速癌肿的发生。值得一提的是,COX-2的这种作用,不需要肝脏的P450系统的参与,直接在肝外就可以进行。COX-2的氧化酶活性还可以使机体产生氧自由基,同样诱导肿瘤的发生。

4.7 其他机制 COX-2尚可以通过PI3K/Akt(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt)途径参与卵巢癌的发生^[53],PI3K/Akt是在癌症发生与发展中起重要作用的一条信号途径^[54];COX-2还可以下调胃癌

组织中15-羟前列腺素脱氢酶(15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)表达从而减少PGE2的降解^[55]。

4.8 COX-2抑制剂 COX抑制剂分非选择性(如阿斯匹林)和选择性COX-2抑制剂(如塞来昔布等)。二者作用差别与COX的分子结构有关, COX的分子立体结构有一狭长的沟, AA只有通过该沟才被催化为相应的产物。环氧合酶抑制剂与这条沟结构结合, 阻止AA的催化。COX-2分子中的第523位的Val被Ile所代替使其立体结构的沟宽增加, 产生侧袋, 选择性COX-2抑制剂可以与宽沟结合, 但不能与COX-1的窄沟结合。COXIBs已经证实具有抗胃癌和预防胃癌发生的作用^[37-40,42,44,46], COXIBs对胃癌细胞抑制作用比非选择性的COX抑制剂要强^[56], 但也有学者报道二者作用相仿^[57]。COXIBs的抗癌机制尚未阐明, 可能有二个途径: (1)依赖COX-2途径: 主要是抑制COX-2的活性和PGE2的表达, 从而起到抑制细胞增殖和促进细胞凋亡^[1]、减少血管生成^[58]、增强免疫^[38]等作用。使用COXIBs, 会使其底物含量增加, 并且可以通过鞘磷脂转化为神经酰胺, 后者有诱导细胞凋亡的作用。(2)非依赖COX-2途径: 机制尚不清楚, 可能与促进死亡受体(death receptor, DR)的表达^[59]、逆转耐药发生, 增加胃癌细胞对化疗药的敏感性^[60-61]、抑制NF- κ B活性^[62]、下调过氧化物酶体增殖蛋白激活性受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)的表达^[63]、上调NAG-1(non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1)的表达^[64]、以及下调胃癌间质成纤维细胞表达角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)等作用有关^[11]。

COXIBs虽被证实具有抗癌作用, 但使用时存在增加心血管疾病的潜在风险^[65], 可以增加血管紧张素的升压作用, 增加全身循环阻力; 降低前列环素(prostacyclin, PGI抗内源性血栓形成的重要因子之一)的合成, 增加血管内皮细胞对切应力的反应性^[66]。

5 结论

COX-2是影响胃癌发生发展的重要因素, 深入研究COX-2能为揭示肿瘤的发病机制提供新的思路。选择性COX-2抑制剂早已被证实具有抗癌作用, 其应用前景广阔, 美国FDA已批准将COX-2抑制剂应用于家族性腺瘤性息肉病的治疗, 对预防其癌变起到很好效果。但COX-2抑制剂具有

使心血管疾病发病率增高等风险。在未来的研究中主要是进一步寻找诱导COX-2表达及促癌机制, 研制出高效、安全和抗肿瘤特异性强的选择性COX-2抑制剂, 为治疗和预防胃癌提供更好的方案。

6 参考文献

- Samaka RM, Abdou AG, Abd El-Wahed MM, Kandil MA, El-Kady NM. Cyclooxygenase-2 expression in chronic gastritis and gastric carcinoma, correlation with prognostic parameters. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18: 363-374
- Li JY, Wang XZ, Chen FL, Yu JP, Luo HS. Nimesulide inhibits proliferation via induction of apoptosis and cell cycle arrest in human gastric adenocarcinoma cell line. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 915-920
- Appleby SB, Ristimäki A, Neilson K, Narko K, Hla T. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene. *Biochem J* 1994; 302 (Pt 3): 723-727
- 蔡凤林, 周士福, 马兆生, 吴玉玉, 金琳芳. 乳腺浸润性导管癌中COX-2、MMP-2的表达及其相关性. *实用癌症杂志* 2008; 23: 44-47
- 谭明旗, 张秀娟, 周卓. Survivin、COX-2蛋白在肺癌中的表达及意义. *中国现代医学杂志* 2007; 17: 2924-2927
- 许小飞, 曹兴建, 刘雅洁, 张晓鹏. 环氧合酶-2在食管癌中表达及与血管生成关系. *南通大学学报(医学版)* 2007; 27: 83-86
- Pan J, Kong L, Lin S, Chen G, Chen Q, Lu JJ. The clinical significance of coexpression of cyclooxygenases-2, vascular endothelial growth factors, and epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118: 1970-1975
- Mao XY, Wang XG, Lv XJ, Xu L, Han CB. COX-2 expression in gastric cancer and its relationship with angiogenesis using tissue microarray. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3466-3471
- 张梅, 王立东, 王俊宽, 郭涛, 冯笑山, 李寒冰, 李琮宇, 李吉林, 焦新英, 范宗民, 何欣, 樊慧, 申秋, 郭军辉, 罗平, 王能超, 吴爱群, 邢国兰. 贲门癌组织中环氧合酶-2蛋白的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2007; 42: 417-418
- Chen XL, Su BS, Sun RQ, Zhang J, Wang YL. Relationship between expression and distribution of cyclooxygenase-2 and bcl-2 in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1228-1231
- Yashiro M, Nakazawa K, Tendo M, Kosaka K, Shinto O, Hirakawa K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor downregulates the paracrine epithelial-mesenchymal interactions of growth in scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120: 686-693
- 石巍, 姚育红, 廖爱军, 刘立玺, 胡光胜. 不同胃黏膜病变中幽门螺杆菌感染与环氧合酶表达相关性分析. *中华消化杂志* 2004; 24: 750-751
- 王海滨, 郝素珍, 刘蕾, 田锋. 幽门螺杆菌对Balb/c小鼠胃粘膜上皮细胞表达环氧合酶-2的影响. *热带医学杂志* 2007; 7: 415-417
- Iwamoto J, Mizokami Y, Takahashi K, Matsuoka T, Matsuzaki Y. The effects of cyclooxygenase-2-prostaglandinE2 pathway on Helicobacter pylori-induced urokinase-type plasminogen activator system in the gastric cancer cells. *Helicobacter* 2008;

■创新盘点

本文简单介绍环氧合酶的基因结构及分子组成, 重点阐述COX-2在胃癌中的表达机制及其在胃癌发生、发展、浸润和转移过程中所起的作用, 并对COX-2抑制剂的抑癌机制等最新研究成果加以总结。

■应用要点

本文阐明了COX-2表达机制及其在胃癌的发生发展中的作用机制,为临床以COX-2为靶点治疗胃癌和研制新药提供理论依据。

- 13: 174-182
- 15 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 51-65
- 16 林瑞新, 任辉, 张研, 房学东. Hp阳性胃癌患者PG及胃泌素水平的研究. *中国实验诊断学* 2007; 11: 1250-1251
- 17 Subramaniam D, Ramalingam S, May R, Dieckgraefe BK, Berg DE, Pothoulakis C, Houchen CW, Wang TC, Anant S. Gastrin-mediated interleukin-8 and cyclooxygenase-2 gene expression: differential transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Gastroenterology* 2008; 134: 1070-1082
- 18 Hohla F, Schally AV, Kanashiro CA, Buchholz S, Baker B, Kannadka C, Moder A, Aigner E, Datz C, Halmos G. Growth inhibition of non-small-cell lung carcinoma by BN/GRP antagonist is linked with suppression of K-Ras, COX-2, and pAkt. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 18671-18676
- 19 Han JA, Kim JI, Ongusaha PP, Hwang DH, Ballou LR, Mahale A, Aaronson SA, Lee SW. P53-mediated induction of Cox-2 counteracts p53- or genotoxic stress-induced apoptosis. *EMBO J* 2002; 21: 5635-5644
- 20 Hermanova M, Trna J, Nenutil R, Dite P, Kala Z. Expression of COX-2 is associated with accumulation of p53 in pancreatic cancer: analysis of COX-2 and p53 expression in premalignant and malignant ductal pancreatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 732-739
- 21 Cheng AS, Yu J, Lai PB, Chan HL, Sung JJ. COX-2 mediates hepatitis B virus X protein abrogation of p53-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 175-180
- 22 Xu CX, Jin H, Chung YS, Shin JY, Lee KH, Beck GR Jr, Palmos GN, Choi BD, Cho MH. Chondroitin sulfate extracted from ascidian tunic inhibits phorbol ester-induced expression of inflammatory factors VCAM-1 and COX-2 by blocking NF-kappaB activation in mouse skin. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 9667-9675
- 23 唐爱萍, 曲春雁, 曲延刚. 核因子-κB和环氧合酶-2在胃癌及癌前病变中的表达. *山西医药杂志* 2007; 36: 648-649
- 24 裴锋, 张克亮. 核因子-κB和环氧合酶-2在胃癌组织中的表达与肿瘤微血管形成的关系. *华中科技大学学报(医学版)* 2007; 36: 355-358
- 25 朱惠明, 王立生, 黄勋, 罗伟香, 师瑞月, 苏学劲, 王晓玫. 大肠癌核因子-κB和环氧合酶2的表达及其与肿瘤血管形成的关系. *肿瘤研究与临床* 2004; 16: 367-369
- 26 Grozio A, Catassi A, Cavaliere Z, Paleari L, Cesario A, Russo P. Nicotine, lung and cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; 7: 461-466
- 27 Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka T, Shindo T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C. Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 upregulation in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2008; 43: 216-224
- 28 Vidal O, Soriano-Izquierdo A, Pera M, Elizalde JI, Palacín A, Castells A, Piqué JM, Volant A, Metges JP. Positive VEGF immunostaining independently predicts poor prognosis in curatively resected gastric cancer patients: results of a study assessing a panel of angiogenic markers. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1005-1014
- 29 Howe LR, Chang SH, Tolle KC, Dillon R, Young LJ, Cardiff RD, Newman RA, Yang P, Thaler HT, Muller WJ, Hudis C, Brown AM, Hla T, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. HER2/neu-induced mammary tumorigenesis and angiogenesis are reduced in cyclooxygenase-2 knockout mice. *Cancer Res* 2005; 65: 10113-10119
- 30 Jain S, Chakraborty G, Raja R, Kale S, Kundu GC. Prostaglandin E2 regulates tumor angiogenesis in prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 7750-7759
- 31 Amano H, Hayashi I, Endo H, Kitasato H, Yamashina S, Maruyama T, Kobayashi M, Satoh K, Narita M, Sugimoto Y, Murata T, Yoshimura H, Narumiya S, Majima M. Host prostaglandin E(2)-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *J Exp Med* 2003; 197: 221-232
- 32 Da MX, Wu XT, Wang J, Guo TK, Zhao ZG, Luo T, Zhang MM, Qian K. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C correlates with lymphangiogenesis and lymphatic invasion in human gastric cancer. *Arch Med Res* 2008; 39: 92-99
- 33 Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306-1311
- 34 聂海祺, 孙黎光, 叶丽平. bFGF经Akt信号转导通路诱导胃癌BGC-823中COX-2和NF-κB表达研究. *中国医科大学学报* 2007; 36: 116-118
- 35 Ahmadi M, Emery DC, Morgan DJ. Prevention of both direct and cross-priming of antitumor CD8+ T-cell responses following overproduction of prostaglandin E2 by tumor cells in vivo. *Cancer Res* 2008; 68: 7520-7529
- 36 Chen TH, Fukuhara K, Mandai M, Matsumura N, Kariya M, Takakura K, Fujii S. Increased cyclooxygenase-2 expression is correlated with suppressed antitumor immunity in cervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 772-779
- 37 Sharma S, Zhu L, Yang SC, Zhang L, Lin J, Hillinger S, Gardner B, Reckamp K, Strieter RM, Huang M, Batra RK, Dubinett SM. Cyclooxygenase 2 inhibition promotes IFN-gamma-dependent enhancement of antitumor responses. *J Immunol* 2005; 175: 813-819
- 38 Kundu N, Walser TC, Ma X, Fulton AM. Cyclooxygenase inhibitors modulate NK activities that control metastatic disease. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 981-987
- 39 亓玉琴, 司君利, 魏涛, 李文利, 贺远龙, 朱菊人. 选择性环氧合酶-2抑制剂塞来昔布对胃癌治疗作用的体内实验研究. *临床消化病杂志* 2006; 18: 282-285
- 40 He H, Xia HH, Wang JD, Gu Q, Lin MC, Zou B, Lam SK, Chan AO, Yuen MF, Kung HF, Wong BC. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase by nonsteroidal antiinflammatory drugs in colon carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1243-1249
- 41 Rao DS, Gui D, Koski ME, Popoviciu LM, Wang H, Reiter RE, Said JW. An inverse relation between COX-2 and E-cadherin expression correlates with aggressive histologic features in prostate cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 375-383
- 42 Zhou Y, Ran J, Tang C, Wu J, Honghua L, Xingwen L, Ning C, Qiao L. Effect of celecoxib on E-cadherin, VEGF, Microvessel density and apoptosis in gastric

- cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 269-275
- 43 李百文, 沈强. 胃癌组织中环氧合酶-2与基质金属蛋白酶的表达及与胃癌生物学特征的关系. *临床内科杂志* 2007; 24: 118-120
- 44 Zhao Y, Zhou S, Heng CK. Celecoxib inhibits serum amyloid a-induced matrix metalloproteinase-10 expression in human endothelial cells. *J Vasc Res* 2009; 46: 64-72
- 45 Dohadwala M, Batra RK, Luo J, Lin Y, Krysan K, Pold M, Sharma S, Dubinett SM. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem* 2002; 277: 50828-50833
- 46 Jia XQ, Zhong N, Han LH, Wang JH, Yan M, Meng FL, Zhang SZ. Effect of NS-398 on colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 353-356
- 47 Murphy JF, Lennon F, Steele C, Kelleher D, Fitzgerald D, Long AC. Engagement of CD44 modulates cyclooxygenase induction, VEGF generation, and proliferation in human vascular endothelial cells. *FASEB J* 2005; 19: 446-448
- 48 Shin VY, Wu WK, Chu KM, Wong HP, Lam EK, Tai EK, Koo MW, Cho CH. Nicotine induces cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor receptor-2 in association with tumor-associated invasion and angiogenesis in gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 607-615
- 49 赵滢, 张天彪, 王强. 胃癌组织caspase-3, Bcl-X_L和Cox-2表达与临床病理行为的关系. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 711-715
- 50 Lin MT, Lee RC, Yang PC, Ho FM, Kuo ML. Cyclooxygenase-2 inducing Mcl-1-dependent survival mechanism in human lung adenocarcinoma CL1.0 cells. Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 48997-49002
- 51 Enders GA. Cyclooxygenase-2 overexpression abrogates the antiproliferative effects of TGF-beta. *Br J Cancer* 2007; 97: 1388-1392
- 52 Casado M, Mollá B, Roy R, Fernández-Martínez A, Cucarella C, Mayoral R, Boscá L, Martín-Sanz P. Protection against Fas-induced liver apoptosis in transgenic mice expressing cyclooxygenase 2 in hepatocytes. *Hepatology* 2007; 45: 631-638
- 53 Gu P, Su Y, Guo S, Teng L, Xu Y, Qi J, Gong H, Cai Y. Over-expression of COX-2 induces human ovarian cancer cells (CAOV-3) viability, migration and proliferation in association with PI3-k/Akt activation. *Cancer Invest* 2008; 26: 822-829
- 54 孙晓杰, 黄常志. PI3K-Akt信号通路与肿瘤. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 306-311
- 55 Liu Z, Wang X, Lu Y, Han S, Zhang F, Zhai H, Lei T, Liang J, Wang J, Wu K, Fan D. Expression of 15-PGDH is downregulated by COX-2 in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1219-1227
- 56 Yu J, Tang BD, Leung WK, To KF, Bai AH, Zeng ZR, Ma PK, Go MY, Hu PJ, Sung JJ. Different cell kinetic changes in rat stomach cancer after treatment with celecoxib or indomethacin: implications on chemoprevention. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 41-45
- 57 Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Similar reductions in the risk of human colon cancer by selective and nonselective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2008; 8: 237
- 58 Zhu YM, Azahri NS, Yu DC, Woll PJ. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells. *BMC Cancer* 2008; 8: 218
- 59 He Q, Luo X, Jin W, Huang Y, Reddy MV, Reddy EP, Sheikh MS. Celecoxib and a novel COX-2 inhibitor ON09310 upregulate death receptor 5 expression via GADD153/CHOP. *Oncogene* 2008; 27: 2656-2560
- 60 朱风尚, 陈锡美, 王毅军, 张霞. 罗非昔布对胃癌细胞BG-C-823内在耐药的逆转作用. *同济大学学报(医学版)* 2007; 28: 25-29
- 61 Senzaki M, Ishida S, Yada A, Hanai M, Fujiwara K, Inoue S, Kimura T, Kurakata S. CS-706, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor, prolonged the survival of tumor-bearing mice when treated alone or in combination with anti-tumor chemotherapeutic agents. *Int J Cancer* 2008; 122: 1384-1390
- 62 盛传伦, 孙步彤. NSAIDs对胃癌移植瘤的抑制作用及对COX-2、VEGF、NF-κB表达的影响. *中国实验诊断学* 2006; 10: 575-577
- 63 Wick M, Hurteau G, Dessev C, Chan D, Geraci MW, Winn RA, Heasley LE, Nemenoff RA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase-independent inhibition of lung cancer cell growth. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 1207-1214
- 64 Pang RP, Zhou JG, Zeng ZR, Li XY, Chen W, Chen MH, Hu PJ. Celecoxib induces apoptosis in COX-2 deficient human gastric cancer cells through Akt/GSK3beta/NAG-1 pathway. *Cancer Lett* 2007; 251: 268-277
- 65 Farooq M, Haq I, Qureshi AS. Cardiovascular risks of COX inhibition: current perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1311-1319
- 66 Grosse T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost* 2006; 96: 393-400

■同行评价

本文较系统地综述了COX-2与胃癌的关系研究进展, 文章条理清晰, 参考文献引用恰当, 对胃癌的基础与临床研究有一定参考价值。

编辑 李军亮 电编 何基才