

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 18 日 第 26 卷 第 35 期 (Volume 26 Number 35)



35 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

目次

2018年12月18日 第26卷 第35期 (总第619期)

述评

2023 如何安全的进行腹腔镜胆囊切除术?

任海洋, 朱乾坤, 翟博

2029 环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制

朱小朝, 张拓

基础研究

2036 miR-133靶向JAK2抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

彭玉平, 蒋红钢, 陈治横, 沈徐宁, 李进, 周元, 朱奕

文献综述

2046 胃食管反流病的个体化诊疗

牛春燕, 周永顺, 吴方雄

2057 合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景

刘磊, 洪裕玲, 刘国彦

临床实践

2064 两种药物治疗乙型肝炎硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响

孙波, 叶丽红, 吴婷婷, 罗酩

2071 腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切术麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响

刘信毅, 方军, 王江铃

2077 急性脑卒中继发便秘患者对便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响

林志云, 熊丽荣, 朱丽红

消 息

- 2045 《世界华人消化杂志》正文要求
2056 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2070 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2076 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2082 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

肖卫东, 副主任医师, 副教授, 外科学博士后, 博士研究生导师, 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)普通外科副主任. 长期从事胃肠外科营养及肠粘膜屏障基础与临床研究. 主要关注领域包括加速康复与围手术期营养、肠上皮细胞与肠神经胶质细胞及肠上皮间淋巴细胞之间的互动机制、肠粘膜屏障功能评估与新型肠屏障损伤标志物的筛选和检测. 作为项目负责人先后主持国家自然科学基金5项、中国博士后科学基金面上资助1项, 作为国家教育部“创新人才团队”骨干成员、教育部“长江学者”特聘教授团队骨干成员参与完成包括国家自然科学基金重点项目、重大国际合作项目、教育部“创新团队研究计划”等多个大型课题, 曾入选国家“西部人才”计划. 在美国肠内肠外营养学会主席 Daniel Teitelbaum教授指导下进行外科营养研究.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 35 Dec 18, 2018

EDITORIAL

- 2023 How to perform laparoscopic cholecystectomy safely?

Ren HY, Zhu QK, Zhai B

- 2029 Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase

Zhu XC, Zhang T

BASIC RESEARCH

- 2036 MiR-133 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in gastric cancer cells by targeting JAK2

Peng YP, Jiang HG, Chen ZH, Shen XN, Li J, Zhou Y, Zhu Y

REVIEW

- 2046 Individualized medicine of gastroesophageal reflux disease

Niu CY, Zhou YS, Wu FX

- 2057 Role of rational diet in postoperative treatment of gastric cancer and application prospect of traditional Chinese medicine diet

Liu L, Hong YL, Liu GY

CLINICAL PRACTICE

- 2064 Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir for treatment of hepatitis B cirrhosis: Efficacy and impact on liver fibrosis, inflammatory response, and immune related indicators

Sun B, Ye LH, Wu TT, Luo W

- 2071 Efficacy of combined spinal and epidural anesthesia vs epidural anesthesia alone in total hysterectomy: Impact on serum motilin and gastrin

Liu XY, Fang J, Wang JL

- 2077 Effect of targeted cognitive function exercise on constipation symptoms, cognitive function, and daily living ability in acute stroke patients with constipation

Lin ZY, Xiong LR, Zhu LH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 35 Dec 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Xiao, Associate Professor, Vice director, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制

朱小朝, 张拓

朱小朝, 张拓, 宿迁市第一人民医院普外科 江苏省宿迁市 223800

朱小朝, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤的诊治研究.

作者贡献分布: 朱小朝与张拓对此文贡献两均等; 此课题由朱小朝设计; 研究过程由朱小朝与张拓共同操作完成; 研究所用分析工具由张拓提供; 数据分析由张拓完成.

通讯作者: 朱小朝, 副主任医师, 223800, 江苏省宿迁市宿支路120号, 宿迁市第一人民医院普外科. zhuxc05206@126.com

收稿日期: 2018-08-18

修回日期: 2018-09-20

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-18

Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase

Xiao-Chao Zhu, Tuo Zhang

Xiao-Chao Zhu, Tuo Zhang, Department of General Surgery, Suqian First Hospital, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Corresponding author to: Xiao-Chao Zhu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian First Hospital, 120 Suzhi Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China. zhuxc05206@126.com

Received: 2018-08-18

Revised: 2018-09-20

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-18

Abstract

Eicosanoids, as the metabolic product of arachidonic acid, play an important role in tumor development and metastasis. Cyclooxygenase (COX)-2 and lipoxygenase (LOX) are two key enzymes that mediate the metabolism of arachidonic acid. So far, great progress has been made on the research of COX-2 and prostaglandins, and it has been demonstrated that they can induce the imbalance between cell growth and apoptosis as well as

tumor angiogenesis. LOX and its metabolites, such as hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) and leukotriene (LT), have received more and more attention for their role in tumor development. Research has proved that LT-B4 and 5-HETE participate in the occurrence and development of multiple tumors. Therefore, COX and LOX dual inhibitors prove a new approach to anti-tumor therapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase; Lipoxygenase; Cyclooxygenase and lipoxygenase dual inhibitor; Anti-tumor mechanism

Zhu XC, Zhang T. Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2029-2035
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2029.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2029>

摘要

类花生酸物质作为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的代谢产物, 在肿瘤的发展和转移中起重要作用. 环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)-2和脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)是介导AA代谢的两种关键酶. 目前COXs-2及其代谢产物前列腺素在使细胞增殖及凋亡失衡、促肿瘤血管增生等促肿瘤机制研究已取得大量成果, LOXs及其代谢产物白三烯(leukotrienes, LTs)-B4和羟-6,8,11,14-二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETEs)等与肿瘤的研究广受关注. 已有研究表明LOXs介导的AA代谢产物LT-B4和5-HETE对多种肿瘤的发生发展有重要作用. COXs-2和LOXs双效抑制剂的应用为肿瘤的防治打开新的思路.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环氧合酶; 脂氧合酶; 环氧合酶和脂氧合酶双效抑制剂; 抗肿瘤机制

核心提要: 研究表明, 环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)-2及其代谢产物前列腺素以及脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)介导的花生四烯酸代谢产物白三烯和羧-6,8,11,14-二十碳四烯酸对多种肿瘤的发生发展有重要作用. 因此, 联合应用COXs-2抑制剂和LOXs抑制剂, 特别是COXs-2和LOXs双效抑制剂的应用, 为抗肿瘤作用研究开辟了广阔的前景.

朱小朝, 张拓. 环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制. 世界华人消化杂志 2018; 26(35): 2029-2035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2029.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2029>

0 引言

环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)是介导花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢的两种关键酶. 类花生酸物质是AA的下游代谢产物, 其与人类的多种疾病发生有关, 到目前已证明其中某些代谢产物在肿瘤的发生发展和转移中起着重要的作用. 以往对COX-2及其代谢产物前列腺素(prostaglandins, PGs)与肿瘤的关系的研究已取得了大量成果, 而对LOXs及其代谢的产物羧-6,8,11,14-二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETEs)和白三烯(leukotrienes, LTs)与肿瘤的关系的研究近年来才开始关注. 近来研究表明, LOXs介导的AA代谢产物LT-B₄和5-HETE对多种肿瘤的发生发展有重要作用. 因此, 联合应用环氧合酶抑制剂和脂氧合酶抑制剂, 特别是环氧合酶和脂氧合酶双效抑制剂的应用, 为肿瘤的防治开辟了广阔的前景.

1 环氧合酶COXs及其代谢途径

COX是AA转化为PG和血栓烷的关键酶. 该酶催化AA的中心五碳氧化环转化为PGs, 并催化PGG₂转化为PGH₂, 后者迅速被特定的酶转化为PGs或血栓烷(thromboxane A₂, TXA₂). 而COX在将PGG₂转变为PGH₂后迅速自动失活, 因此COX 总是在不停地重新合成以维持PG的产生.

目前研究发现细胞中主要有两种环氧合酶的编码基因: 即COX-1和COX-2. COX-1为结构性表达基因, 产生的PGs主要作用于胃肠道、肾和血小板等, 起保护作用. 而COX-2基因为诱导性表达, 其主要在炎症和肿瘤等病理情况下表达, 细胞内外许多因素均通过蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和C(protein kinase C, PKC)

等不同信号传导通路激活转录因子来影响COX-2表达. COX-1与COX-2结构上最大的区别在于COX-2酶中存在更大的活性中心. 此外, COX-3, COX-3mRNA是COX-1前体mRNA的一种剪切方式, 它保留了COX-1基因的第二个内含子, COX-3主要存在大脑皮层和心脏中.

流行病学研究表明, 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的使用与胃肠道肿瘤风险降低有关, 提示炎症在癌症发展过程中起重要作用^[1]. 而NSAID的作用靶点即为COX-1和COX-2, 二者催化PGs的生物合成. 遗传研究表明, COX-2及其下游产物PGE₂(prostaglandin E₂)在胃肠道肿瘤的发生过程中发挥关键作用^[1,2]. COX-1和COX-2介导所产生的PGs功能远比以前所认为的复杂, 二者都是既具有重要的生理功能又在某些病理发生中发挥重要的作用, 并且二者在功能上是交叉的.

2 COX-2与肿瘤的关系及其促癌机制

多项研究证实COX-2在结直肠癌中过表达, 与结直肠癌的发生、发展、转移相关, 且与患者更低的生存期相关^[3]. 结直肠癌组织中COX-2阳性表达率明显高于癌旁组织和正常结肠黏膜组; 有淋巴结转移的患者癌组织中COX-2表达阳性率明显高于无淋巴结转移患者; I+II期患者癌组织中COX-2阳性表达率明显低于III+IV分期患者; 随着COX-2表达水平的增加, 患者术后中位生存时间逐渐缩短^[4]. 同时, COX-2表达与结肠癌病人的复发有密切关系^[5]. 不只是结肠癌, 胰腺癌组织中也检测到COX-2蛋白表达水平增高. 另外, 肝癌^[6]、乳腺癌^[7,8]、胰腺癌^[9]、肺癌^[10]、前列腺癌、膀胱癌、胃癌、皮肤癌等肿瘤中均发现了COX-2的高表达.

2.1 使细胞增殖和凋亡失衡 Kinoshita等^[11]发现转染COX-2cDNA的人结肠癌细胞DNA合成显著增加, 出现增殖效应, 同时表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达上调. 另外, Cao等^[12]通过实验认为细胞内未酯化的AA是调节细胞凋亡的重要机制, COX-2通过降低AA的水平促进肿瘤的形成. 另有发现COX-2途径还可通过上调原癌基因Bcl-2水平发挥抗细胞凋亡作用以及上调上皮细胞生长的抑制因子TGFβ而使细胞生长期延长, 增加二次突变的机会, 促进肿瘤形成.

2.2 促进肿瘤血管形成 COX-2能引起血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达量升高, 造成肿瘤新生血管形成. 研究发现, 胶质瘤细胞在辐射后的组织增值再生过程中, 半胱天冬酶3(caspase 3)发挥重要作用, 而其中phosph-p65/

COX-2/PGE2作为caspase 3的下游效应物促进辐射后血管再生^[13]。

COX-2的其他促癌机制还包括抑制机体免疫反应、增加肿瘤细胞侵袭、转移的潜能、参与致癌物的代谢等, 总之, COX-2在恶性肿瘤发生发展密切相关。

3 COX-2抑制剂的抗肿瘤作用

早期大量实验研究与临床实践发现许多环氧化酶抑制剂(主要是NSAIDs)能抑制一些癌症发^[14,15]。Shaashua等^[16]研究者应用普萘洛尔和PGs拮抗剂依托度酸探究乳腺癌患者术后免疫抑制情况以及肿瘤转移发生率, 其结果揭示了术前使用NSAID可以降低癌症复发, 有研究证实, 应用NSAID药物对癌症患者进行长时间治疗, 会引起癌症进程停滞甚至逆转^[17]。

最初认为NSAIDs的各种作用都是以COX-1为靶子, 直到20世纪90年代初人们发现了它的另一种同工酶, COX-2。COX-1为管家基因编码, 它与正常细胞的PGs合成有关, 主要功能是保护胃肠道和调节肾血流量。COX-2为诱导酶, 多数正常细胞中不存在COX-2, 但可被一些炎症细胞因子、肿瘤促进因子、生长因子和癌基因迅速诱导, 形成的过量PGs导致疼痛、发热和红肿等。经典的NSAIDs既抑制COX-1也抑制COX-2, 因此有胃肠道副作用, 而新型NSAIDs即选择性COX-2抑制剂可避免这种副作用。近年来WHO针对NSAIDs对环氧合酶抑制的选择性不同将COX抑制剂分为: (1)特异性COX-1抑制剂, 如阿司匹林等; (2)非选择性NSAIDs, 如舒林酸(Sulindac), 布洛芬(Ketoprofen)等; (3)选择性COX-2抑制剂, 如美洛昔康(Meloxicam), NS398, Acelofenac等; (4)特异性COX-2抑制剂, 如塞来昔布(Celecoxib), 罗非昔布(Refecoxib), 尼美舒利(Nimesulide)等。

非选择性抑制剂如阿司匹林在结直肠癌, 尤其是家族性腺瘤病(familial adenomatous polyposis, FAP)防治中有重要作^[18], 但其也抑制了COX-1而使PGE2合成减少, 使胃肠道、肾脏内皮失去了PGE2的保护作用出现胃肠道烂溃疡等副作用。而COX-2特异性抑制剂塞来昔布等主要作用于COX-2而对COX-1几无影响, 从而减少胃肠道副作用和增强抗肿瘤作用。目前塞来昔布已被美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration Home Page, FDA)批准用于临床FAP防治。

COX-2抑制剂抑制肿瘤发生发展的机制可能是通过线粒体途径诱导细胞凋亡, 还可能存在潜在的抗肿瘤微血管生成机制。至于其它的抗癌机制尚在进一步探讨中, 但是综上所述, COX-2抑制剂的抗肿瘤作用是不可否认的, 进一步对COX-2抑制剂研究开发很有可能打开

新的空间, 尤其是对COX-2特异性抑制剂的研究。

4 脂氧合酶LOX及其代谢途径

LOX的命名包括5-LOX、8-LOX、12-LOX、15-LOX, 这四种酶分别选择AA的不同位点催化氧的插入。而5-LOX是近来研究较多和最重要的酶。在此途径中, 在5-LOX的作用下, 脂肪酸首先被转化为5-HETE, 接着转化成白细胞三烯A4(leukotriene A4, LTA4), LTA4既可以在其水解酶的作用下生成LT-B4又可以在谷胱甘肽转移酶的作用下生成LT-C4^[15], 进而LTC4可生成LT-D4、LT-E4等导致过敏反应的慢反应物质。另外, 在生成LT-B4的过程中尚需要附加酶5-LOX活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)的协助, FLAP能够活化5-LOX并可以将其转入核膜内。LOX和大量的病理状态有关, 包括炎症与癌症^[19,20]。5-LOX的代谢产物, 如5-HETE和大量的白三烯大部分来自AA, 据证实, 在包括癌症在内的病理状态中, 这些物质是炎症的中介物^[21]。

5 LOXs的促癌机制

在AA代谢途径中, 某些LOXs形成的不同的代谢产物可促进肿瘤的形成, 这些LOX同工酶及其代谢产物包括5-LOX及其产物5-HETE和LT-B4, 8-LOX及8-HETE, 12-LOX及12-HETE。在多种类型的癌症中, 5-LOX及其代谢产物都被发现存在高表达现象, 并已被证实与肿瘤发生率的提高有关^[21]。但这是一个复杂的关系, 目前, 在一组同工酶上也同时发现了抑癌和促癌作用^[22], 如15LOX-1和-2也参与代谢AA形成15HETE, 15-LOX-1对于前列腺癌具有促癌作用, 但对白血病及结肠癌起抑制作用, 15-LOX-2普遍具有抗癌作用^[23]。在本项目中, 研究重点在于5-LOX, 相关研究已证实, 5-LOX在结肠癌组织中高表达, 而在正常结肠组织呈低表达或不表达, 其抑制剂可以抑制结肠癌的生长^[24,25]。

促进肿瘤形成的同工酶涉及到肿瘤发生及发展的不同方面, 通过这些可能途径在肿瘤形成的不同阶段发挥重要作用。通常情况下, 其促癌机制包括。

5.1 促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡与分化 研究表明, 5-LOX在很多不同肿瘤组织存在着过度表达, 并且这种过度表达抑制了细胞的凋亡。5-LOX将AA转化为5-HETE, 进一步通过脱水酶转变为LTA4, 然后是LT-B4。这个过程尚需要附加酶FLAP的协助, LAP能够活化5-LOX并可以将其转入核膜内。在不同器官包括前列腺, 肺及胰腺的肿瘤组织及其细胞株中, 都已发现5-LOX及FLAPmRNA高表达, 实验证明特异的FLAP抑制剂MK-886能有效抑制人乳腺癌、结肠癌细胞生长

与增殖并诱导其凋亡, 动物体内实验也显示了MK-886的抗胰腺癌作用. 抑制5-LOX的表达可显著抑制肝癌移植瘤的生长, 机制可能与5-LOX通过MEK/ERK途径调节凋亡基因Bcl-2 caspase3的表达有关^[26]缺氧能促进卵巢癌5-LOX表达及增加代谢产物5-HETE的产生, 提示5-LOX可作为治疗卵巢癌的潜在靶点^[27]在人类前列腺癌组织中5-HETE的形成和抑制可分别促进和抑制前列腺癌细胞的生长^[23]. 5-HETE尚能抑制MK-886(特异的FLAP抑制剂)所诱导的凋亡. 与此相似, 在体外前列腺癌细胞株中5-LOX也促进癌细胞的生长, 5-LOX抑制剂可抑制细胞增殖且诱导凋亡. LT-B4是5-LOX代谢途径中比5-HETE更终端的产物, 也被证实能够激发细胞增殖. 烟草致癌物可明显增加肺癌动物模型的血浆LT-B4浓度, 体外实验中LT-B4能够激发结肠癌细胞株的增殖. MiaPaCa-2, HPAC, Capan-1, Capan-2, PANC-1, and AsPC-1六种不同的人胰腺癌细胞体外实验显示, 这六种人胰腺癌细胞均有LT-B4受体不同程度的表达, 且LT-B4受体拮抗剂LY293111能抑制这些胰腺癌细胞的生长与增殖. 有学者证实8-LOX在鼠皮肤肿瘤的早期阶段活动明显增高, 表达存在上调现象. 8-LOX类似COX-2, 在正常表皮中不能检测到酶活性, 而在TPA诱导的皮肤肿瘤模型中酶活性显著增加从而刺激细胞增殖. 同样, 12-LOX及其产物12-HETE也被证实促进肿瘤细胞的增殖. 血小板型12-LOX mRNA和蛋白的表达在前列腺癌、黑色素瘤及其他一些肿瘤细胞株中都有所增高. 但与COX-2不同, 它在正常组织中也存在基础水平的表达和活动. 有研究显示肿瘤发生时过度表达的12-LOX均为血小板型, 其作用与细胞信号转导密切相关. 三个不同的信号级联均显示与LOX调节的肿瘤细胞存活有关. 首先是Bcl蛋白家族-线粒体细胞色素C释放-半胱天冬酶(caspase)级联反应. 以5-, 12-LOX抑制剂处理肿瘤细胞株可显著干扰抗凋亡蛋白(如Bcl-2, Mcl-1)和促凋亡蛋白(Bax)之间的平衡, 使促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白比值增高, 而触发线粒体释放细胞色素C, 继而激活caspase级联导致凋亡, 5-LOX抑制剂与12-LOX抑制剂通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2和Mcl-1以及上调凋亡前体蛋白bax而发挥抑制胰腺癌、乳腺癌细胞生长增殖作用, 同时还发现LOX抑制剂显著诱导细胞色素-C从线粒体释放入胞质溶胶内, 激活Caspase-9, caspase-7和caspase-3. 其次是细胞外调节激酶级联(MEK/PERK). 众所周知MEK/PERK信号传导途径的激活可抑制凋亡, 有研究显示LOX代谢产物, 5-HETE, 12-HETE和LT-B4可刺激MEK/PERK磷酸化. LOX活化与凋亡抑制间的第三条途径涉及到三磷酸肌醇激酶(PI3K)/PAKT级联反应, PI3K/PAKT通过Bad的磷酸化使细胞

躲避凋亡. Bad是Bcl-2家族中的一个促凋亡成员, 可以取代Bax与Bcl-2或Bcl-x1结合导致细胞死亡. 已有研究表明5-HETE和LT-B4均可激活PI3K/PAKT级联反应. 因此, LOX抑制剂的抗肿瘤机制可能是多种因素参与下通过多信号途径诱导肿瘤细胞凋亡的.

5.2 促进新生血管形成 一些研究显示, 某些LOX途径的AA代谢产物可通过促进肿瘤新生血管形成而促进肿瘤发展. 裸鼠体内实验证明转染了12-LOX cDNA的人MCF27乳腺癌细胞株的血管形成显著增加. 转染了12-LOXcDNA的PC23在体外试验中可促发血管内皮迁徙的能力提高, 12-HETE尚具有对牛胎主动脉内皮细胞和微血管内皮细胞的有丝分裂原效应. 5-HETE也可通过活化PI3K-PAKT级联反应诱导bFGF表达促进微血管内皮细胞DNA合成. 对食管癌标本的实验研究显示, 5-LOX的高表达可能通过促进肿瘤血管生成, 从而促进食管鳞癌的浸润和转移. 通过对结肠癌标本的实验研究发现, 在结肠癌组织中5-LOX阳性表达率和VEGF阳性表达率显著相关. 因此, 在肿瘤的发展过程中5-LOX代谢系统与VEGF的关系密切, 但它们之间的具体作用机制目前尚不十分清楚.

5.3 其他促癌机制 近来有研究表明12-HETE很大程度上可促发了前列腺癌侵袭与转移事件的发生, 其机制可能为上调细胞黏附分子, 增加肿瘤细胞与基质蛋白纤维结合素及微血管内皮细胞的黏附, 通过调节蛋白激酶C- α (protein kinase C- α , PKC- α)而在肿瘤生长和播散时促进细胞迁徙. 通过抑制12-LOX可显著降低前列腺癌细胞DU-145的转移潜能; 另有研究显示, 自分泌能动性因子如神经白细胞素、磷酸己糖异构酶必须通过12-LOX依赖的酪氨酸磷酸化及丝氨酸去磷酸化才能诱导肿瘤细胞的运动. LOX及代谢产物可能还存在其他促癌机制, 目前尚在进一步研究与探讨中.

6 LOX抑制剂在抗肿瘤研究中的进展

随着LOX代谢途径与肿瘤关系研究的深入, LOX抑制剂在抗肿瘤方面的研究与应用也逐渐增多, 按照LOX抑制剂的不同作用机制大致分为以下几类.

6.1 非选择性5-LOX抑制剂 去甲二氢愈创木酸(nordihydroguaiaretic acid, NDGA)是一种非选择性脂氧合酶抑制剂. 它还能抑制血小板衍生的生长因子受体以及PKC胞内信号系统, 而PKC胞内信号转导在肿瘤细胞生存与增殖中发挥重要作用. 体外实验显示, NDGA可通过阻止5-LOX与12-LOX途径诱导乳腺癌细胞的凋亡.

6.2 选择性5-LOX抑制剂 AA861、REV5901等. AA861是特异性5-LOX抑制剂, 其抗肿瘤作用途径是多方面的, 通过竞争性作为5-LOX代谢底物而使其失去氧化还原

活性, 从而抑制一些肿瘤细胞的生长、增殖. 体内外实验证实选择性5-LOX抑制剂REV5901可有效抑制胰腺癌细胞的生长与发展.

6.3 LT-B4受体拮抗剂 如LY293111、U75302、SC4930等. 众所周知, LT-B4作为AA的5-LOX途径代谢产物有明显的促肿瘤作用, 以上药物可通过对抗LT-B4受体而发挥抗肿瘤效应. 通过人结肠癌裸鼠模型的体内实验证实, LY293111联合应用细胞毒药物可明显抑制肿瘤的生长与发展. 目前, LY293111已完成一期临床试验并进入二期临床试验阶段.

6.4 FLAP抑制剂 代表药为MK-886. 5-LOX在催化AA代谢生成LT-B4的过程中尚需5-LOX活化蛋白(FLAP)传送底物来协助, MK-886能特异性与FLAP结合而抑制5-LOX的活性, 从而阻止AA的5-LOX代谢途径. 在仓鼠胰腺癌模型的体内实验显示, MK-886联合非选择性COX抑制剂布洛芬可明显抑制胰腺肿瘤的生长. MK-886的细胞毒作用并不单纯依赖抑制5-LOX途径, 因为实验证实MK-886还可对不表达FLAP的细胞产生细胞杀伤效应, 他们通过实验发现, 高浓度的MK-886($>5 \mu\text{mol/L}$)以及低浓度的MK-886($1 \mu\text{mol/L}$)联合选择性COX-2抑制剂吲哚美辛($10 \mu\text{mol/L}$)或NS-398($10 \mu\text{mol/L}$)均可通过细胞呼吸抑制与解偶联效应引起线粒体去极化, 从而对前列腺癌PC3细胞产生细胞毒效应. 本课题组通过研究发现, 选择性COX-2抑制剂塞来昔布与5-LOX抑制剂MK-886均可通过诱导细胞凋亡、抗肿瘤血管生成等作用机制抑制人结肠癌的生长, 而且两者联合应用效果更好, 两者有协同作用^[28-30]. 这一研究机制的发现, 为MK-886联合COX抑制剂的抗肿瘤原理提供了更丰富的理论依据.

7 COX抑制剂与LOX抑制剂联合应用的抗肿瘤作用研究进展、作用意义以及COX / LOX双重抑制剂利克飞龙(Licofelone)的开发利用

世界范围内, 结肠癌在男性肿瘤致死中排名第三, 而女性结肠癌更是排名第二. 至2012年确诊病例136万, 并有69万多患者死于结肠癌^[31]. 结肠癌危害健康的形势不容乐观, 亟需相应的应对措施, 对结肠癌的研究更应不断探索创新.

众多研究证明了COX-2和5-LOX在癌症组织中的高表达, 临床前期实验显示不管是在试管内还是在活的有机体内, COX-2抑制剂都可以有效地抑制胰腺癌, 但是这些研究尚未投入临床应用^[32-34]. 以COX-2为靶向的药剂如塞来昔布, 在临床抑制结肠息肉方面取得巨大成效, 但它会增加心血管疾病的风险, 针对用塞来昔布抑制腺瘤的分析显示它与形成血栓引发动脉粥样化有巨

大关系. 目前普遍认为, 选择性的COX-2抑制剂会促进AA向5-LOX途径方向代谢, 从而产生过量的白三烯, 引发血栓^[35]. 总体来说, 以COX-2为靶向治疗结肠癌的措施还是有效的, 但是, 若是单纯想用更高剂量的COX-2抑制剂来治疗就存在很大的风险, 因此很需要探求更新的方法来弥补这一不足.

近几年来随着人们对脂氧合酶抑制剂抗肿瘤作用的深入研究, 许多学者逐渐将视线转入LOX抑制剂与COX抑制剂的联合应用, 在二羟甲基丁酸诱导的肿瘤模型作用研究中应用COX和5-LOX双效抑制剂, 结果显示单纯使用齐留通3%时降低致癌率76.9%、45.8%, 使用6%时降低致癌率76.9%、32.1%; 单纯使用塞来昔布3%时降低致癌率76.9%和57.6%, 使用6%塞来昔布降低致癌率76.9%和50%. 两者联合使用降低致癌率效果更好, 说明COX/5-LOX双效抑制剂良好的抗肿瘤作用^[36]. 如将传统的抗炎药吲哚美辛(COX-2抑制剂)上的羧基团用羟基脲来取代, 就具有抗COX-1、COX-2和LOX的双重效应, 而且与吲哚美辛相比具有更好的抗COX2作用. Kaloustian在文献中对具有COX/LOX双重抑制效应的药物的分子学机制及药理学作用作了详细阐述^[41]. 因此我们可以预料, LOX抑制剂与COX抑制剂的联合应用以及LOX/COX双重抑制剂的应用将在抗肿瘤治疗方面发挥巨大作用.

在众多的LOX/COX双重抑制剂当中, 比较有应用价值的应该是替泊沙林(tepoxalin). Tepoxalin起初是一种治疗银屑病的药物, 其作为吡唑类衍生物可有效抑制LT-B4和PGE2的合成, 而发挥COX-2/5-LOX双重抑制效应, 临床试验显示了良好的抗炎、抗风湿作用, 在小鼠关节炎模型的治疗实验中, tepoxalin的半数有效量和半数致溃疡量分别为3.5 mg/kg p.o.和173 mg/kg p.o.(ED50 = 3.5 mg/kg p.o., UD50 = 173 mg/kg p.o.). 而tepoxalin很可能也具有抗肿瘤潜能, 本课题组通过前一阶段的实验研究发现, COX-2/5-LOX双重抑制剂(tepoxalin)能够通过诱导癌细胞凋亡、减少肿瘤微血管形成等作用机制抑制HT-29人结肠癌细胞的生长、控制裸鼠人结肠癌移植瘤的发展, 本实验结果为COX-2/5-LOX双重抑制剂tepoxalin乃至其它双重抑制剂在结肠癌乃至其它恶性肿瘤的发病机制及治疗方法研究领域提供了科学依据. 并且, 近来Goupil等^[37], COX-2/5-LOX双重抑制剂(tepoxalin)不但在体外试验中能抑制人骨肉瘤细胞的生长繁殖, 而且在体内实验中证实能有效控制人骨肉瘤动物转移瘤的生长.

其它的COX/LOX双重抑制剂还有D-002、Licofelone等. 近来研究数据显示, 体外培养的环境下, D-002能够同时抑制COX和5-LOX的活性, 且和5-LOX

关系更为密切, 所以它可以作为一种COX/5-LOX双效抑制剂^[38,39]。Mohammed等^[40]人研究发现, 对于GEMs, 混入饮食中的Licofelone能够显著地抑制原发性胰腺腺癌的发生率和肿瘤干细胞的活性, 作用方式涉及抑制COX-2和5-LOX的活性、调节肿瘤干细胞内miRNA特性及抗炎作用。实验使小鼠自发地产生肠道肿瘤, 大部分发生在小肠, 少数在结肠, 组织病理学鉴定所有的肿瘤为腺瘤, 没有固有层局部浸润的迹象。在对照组中, 雌鼠和雄鼠体内的结肠肿瘤平均数分别为1.83和1.0, 在喂了150 ppm Licofelone的实验组中, 雄鼠的肿瘤72%被抑制, 雌鼠的67%被抑制。不管是雄鼠还是雌鼠, 300 ppm的Licofelone可以100%地抑制结肠肿瘤。且Licofelone对小鼠体重并无显著的影响, 也未观察到Licofelone有明显的毒副作用, 所以有望进一步展开一些有效的研究来挖掘其作用。Ghatak等^[41]研究发现, Licofelone作为双重抑制剂可通过作用于CD44v6-COX-LOX轴, 抑制结肠癌细胞(HT29, hca7和apc10.1-HAS2)的生长, 发挥细胞毒活性。此外, Licofelone与其他药物如配合使用或许会有更进一步的突破, 如Kumar等^[4]人在研究肺部腺癌恶化治疗方案的过程中发现, 配合使用DFMO和Licofelone, 即使是小剂量, 也会比单纯使用大剂量的DFMO或Licofelone产生更显著的效果。

Licofelone是一种新的LOX/COX双重抑制剂, 是具有双重抗炎作用的非甾体抗炎药。由于其化学结构与AA类似, 与LOX和COX的活性位点都能结合, 同时抑制5-LOX和COX-2, 产生高效的抗炎作用。相当一部分的研究显示Licofelone具有非同一般的抗肿瘤优势, 更多的目光也逐渐投向这一药物, III期临床试验显示, Licofelone在具备高效抗炎作用的同时, 对胃肠道的不良反应却非常小, 耐受性良好, 因而该药具有良好的应用前景。这些研究结果的发现, 也为COX/LOX双重抑制剂在对抗人体肿瘤方面的研究奠定了基础。

8 结论

经过前期大量研究结果证实, COX抑制剂与LOX抑制剂均可通过不同的抗肿瘤机制发挥抗肿瘤作用, 而且COX抑制剂与LOX抑制剂联合应用, 可以发挥更佳的抗肿瘤效果, 因此, 近年来许多学者将视线转移到COX/LOX双重抑制剂的抗肿瘤作用研究上, 并取得了一定的成效。

9 参考文献

- 1 Brown CJ, Gallinger S, Church J; Members of the Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Long-term effects of aspirin on colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 1023-1026 [PMID: 22626547 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.013]

- 2 Echizen K, Hirose O, Maeda Y, Oshima M. Inflammation in gastric cancer: Interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways. *Cancer Sci* 2016; 107: 391-397 [PMID: 27079437 DOI: 10.1111/cas.12901]
- 3 Lobo Prabhu KC, Vu L, Chan SK, Phang T, Gown A, Jones SJ, Wiseman SM. Predictive utility of cyclo-oxygenase-2 expression by colon and rectal cancer. *Am J Surg* 2014; 207: 712-716 [PMID: 24791632 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.019]
- 4 钟华, 刘迪群. 结直肠癌组织中Ki-67和COX-2的表达及其临床意义. *吉林大学学报(医学版)* 2016; 42: 1168-1172 [DOI: 10.7652/jdyxb201705020]
- 5 Kunzmann AT, Murray LJ, Cardwell CR, McShane CM, McMenamin UC, Cantwell MM. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1490-1497 [PMID: 23810915 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0263]
- 6 Bu LJ, Yu HQ, Fan LL, Li XQ, Wang F, Liu JT, Zhong F, Zhang CJ, Wei W, Wang H, Sun GP. Melatonin, a novel selective ATF-6 inhibitor, induces human hepatoma cell apoptosis through COX-2 downregulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 986-998 [PMID: 28246472 DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.986]
- 7 黄勇. COX-2和CyclinD1表达与乳腺癌的关系. 第十四届全军诊断病理、第八届全军病理技术及第十一届北方四战区病理学术会议论文集 2014: 161-161
- 8 Krishnamachary B, Stasinopoulos I, Kakkad S, Penet MF, Jacob D, Wildes F, Mironchik Y, Pathak AP, Solaiyappan M, Bhujwalla ZM. Breast cancer cell cyclooxygenase-2 expression alters extracellular matrix structure and function and numbers of cancer associated fibroblasts. *Oncotarget* 2017; 8: 17981-17994 [PMID: 28152501 DOI: 10.18632/oncotarget.14912]
- 9 Liu H, Xu XF, Zhao Y, Tang MC, Zhou YQ, Gao FH. NS-398 promotes pancreatic cancer cell invasion by CD147 and MMP-2 via the activation of P38. *Mol Med Rep* 2016; 13: 2208-2214 [PMID: 26782265 DOI: 10.3892/mmr.2016.4783]
- 10 Chi F, Wu R, Jin X, Jiang M, Zhu X. HER2 induces cell proliferation and invasion of non-small-cell lung cancer by upregulating COX-2 expression via MEK/ERK signaling pathway. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2709-2716 [PMID: 27217781 DOI: 10.2147/OTT.S96197]
- 11 Kinoshita T, Takahashi Y, Sakashita T, Inoue H, Tanabe T, Yoshimoto T. Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by overexpression of cyclooxygenases 1 and 2 in human colon carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 120-130 [PMID: 10216286]
- 12 Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11280-11285 [PMID: 11005842 DOI: 10.1073/pnas.200367597]
- 13 Feng X, Yu Y, He S, Cheng J, Gong Y, Zhang Z, Yang X, Xu B, Liu X, Li CY, Tian L, Huang Q. Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism. *Cancer Lett* 2017; 385: 12-20 [PMID: 27826040 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.10.042]
- 14 Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, Lönnroth C, Sandström R, Svaninger G, Körner U, Gülich M, Kärrefors I, Norli B. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 5602-5606 [PMID: 7923204]
- 15 Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596 [PMID: 1669840]
- 16 Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, Sharon E, Allweis T, Barshack I, Hayman

- L, Arevalo J, Ma J, Horowitz M, Cole S, Ben-Eliyahu S. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4651-4661 [PMID: 28490464]
- 17 Roos J, Grösch S, Werz O, Schröder P, Ziegler S, Fulda S, Paulus P, Urbschat A, Kühn B, Maucher I, Fettel J, Vorup-Jensen T, Piesche M, Matrone C, Steinhilber D, Parnham MJ, Maier TJ. Regulation of tumorigenic Wnt signaling by cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase and their pharmacological inhibitors: A basis for novel drugs targeting cancer cells? *Pharmacol Ther* 2016; 157: 43-64 [PMID: 26549540]
- 18 Muzny DM, Ficht TA, Templeton JW, Adams LG. DNA homology of *Brucella abortus* strains 19 and 2308. *Am J Vet Res* 1989; 50: 655-661 [PMID: 2543240 DOI: 10.1093/jnci/dju345]
- 19 Knab LM, Grippo PJ, Bentrem DJ. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10729-10739 [PMID: 25152576 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10729]
- 20 Tersey SA, Bolanis E, Holman TR, Maloney DJ, Nadler JL, Mirmira RG. Minireview: 12-Lipoxygenase and Islet β -Cell Dysfunction in Diabetes. *Mol Endocrinol* 2015; 29: 791-800 [PMID: 25803446 DOI: 10.1210/me.2015-1041]
- 21 Moore GY, Pidgeon GP. Cross-Talk between Cancer Cells and the Tumour Microenvironment: The Role of the 5-Lipoxygenase Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18: [PMID: 28125014 DOI: 10.3390/ijms18020236]
- 22 Klil-Drori AJ, Ariel A. 15-Lipoxygenases in cancer: a double-edged sword? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013; 106: 16-22 [PMID: 23933488 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.07.006]
- 23 Suraneni MV, Moore JR, Zhang D, Badeaux M, Macaluso MD, DiGiovanni J, Kusewitt D, Tang DG. Tumor-suppressive functions of 15-Lipoxygenase-2 and RB1CC1 in prostate cancer. *Cell Cycle* 2014; 13: 1798-1810 [PMID: 24732589 DOI: 10.4161/cc.28757]
- 24 周娟燕, 唐采白, 陈复兴. MK886对人结肠癌细胞SW480、Caco-2增殖和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 982-987 [DOI: 10.11569/wjg.d.v22.i7.982]
- 25 Gounaris E, Heiferman MJ, Heiferman JR, Shrivastav M, Vitello D, Blatner NR, Knab LM, Phillips JD, Cheon EC, Grippo PJ, Khazaie K, Munshi HG, Bentrem DJ. Zileuton, 5-lipoxygenase inhibitor, acts as a chemopreventive agent in intestinal polyposis, by modulating polyp and systemic inflammation. *PLoS One* 2015; 10: e0121402 [PMID: 25747113 DOI: 10.1371/journal.pone.0121402]
- 26 武云峰, 俞广进, 夏俊. 5-LOXsiRNA抑制人肝癌HepG-2细胞裸鼠移植瘤的生长并诱导细胞凋亡. *肝胆外科杂志* 2016; 24: 59-63
- 27 刘慧, 郑桂喜, 邹明瑾, 杜鲁涛, 张欣, 杨咏梅, 张义, 王传新. 缺氧下5-脂氧化酶在卵巢癌中的表达及意义. *现代妇产科进展* 2017; 26: 735-738 [DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.10.036]
- 28 时坤, 周广军, 朱小朝. MK886联合塞来昔布对人结肠癌的治疗作用. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 399 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-9030.2008.03.053]
- 29 周广军, 朱小朝, 时坤. 5-脂氧化酶活化蛋白抑制剂MK886治疗裸鼠人结肠癌移植瘤的实验. *肿瘤防治研究* 2008; 35: 464-467
- 30 朱小朝, 时坤, 周广军. MK886在人结肠癌裸鼠模型中的抗血管生成作用. *肿瘤防治研究* 2010; 37: 23-25 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2010.01.007]
- 31 International Agency for Research on Cancer, corp-author. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Accessed January 5, 2016] Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- 32 Rao CV, Mohammed A, Janakiram NB, Li Q, Ritchie RL, Lightfoot S, Vibhudutta A, Steele VE. Inhibition of pancreatic intraepithelial neoplasia progression to carcinoma by nitric oxide-releasing aspirin in p48(Cre/+)-LSL-Kras(G12D/+) mice. *Neoplasia* 2012; 14: 778-787 [PMID: 23019409]
- 33 Funahashi H, Satake M, Dawson D, Huynh NA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Delayed progression of pancreatic intraepithelial neoplasia in a conditional Kras(G12D) mouse model by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2007; 67: 7068-7071 [PMID: 17652141 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0970]
- 34 Stan SD, Singh SV, Brand RE. Chemoprevention strategies for pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 347-356 [PMID: 20440279 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.61]
- 35 Mohammed A, Janakiram NB, Li Q, Choi CI, Zhang Y, Steele VE, Rao CV. Chemoprevention of colon and small intestinal tumorigenesis in APC(Min/+) mice by licoferone, a novel dual 5-LOX/COX inhibitor: potential implications for human colon cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 2015-2026 [PMID: 21885812 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0233]
- 36 李波涛. 环氧化酶/5-脂氧化酶双效抑制剂的临床研究. *世界最新医学信息文摘* 2016; 16: 33 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.59-026]
- 37 Goupil RC, Bushey JJ, Peters-Kennedy J, Wakshlag JJ. Prevalence of 5-lipoxygenase expression in canine osteosarcoma and the effects of a dual 5-lipoxygenase/cyclooxygenase inhibitor on osteosarcoma cells in vitro and in vivo. *Vet Pathol* 2012; 49: 802-810 [PMID: 22287649 DOI: 10.1177/0300985811432350]
- 38 Perez Y, Oyarzabal A, Molina V, Mas R, Jiménez S, Molina V. Effect of D-002 on 5-lipoxygenase activity in vitro. *Rev Cubana Farm* 2012; 46: 259-266
- 39 Pérez Y, Oyarzabal A, Ravelo Y, Mas R, Jiménez S, Molina V. Inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase enzymes by D-002 (beeswax alcohols). *Top Curr Nutraceutical Res* 2014; 12: 13-18
- 40 Kurioka S, Inoue F, Matsuda M. Chemical modification of carboxyl groups of fibrinogen and its effect on the binding of cationic detergent. *J Biochem* 1975; 78: 929-934 [PMID: 2590 DOI: 10.18632/oncotarget.3499]
- 41 Kaloustian KV, Poluhovich JJ. The role of organic phosphates in modulating the oxygenation behavior of eel hemoglobin. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1976; 53: 245-248 [PMID: 2429 DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.11.015]
- 42 Kumar G, Patlolla JM, Madka V, Mohammed A, Li Q, Zhang Y, Biddick L, Singh A, Gillaspay A, Lightfoot S, Steele VE, Kopelovich L, Rao CV. Simultaneous targeting of 5-LOX-COX and ODC block NNK-induced lung adenoma progression to adenocarcinoma in A/J mice. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 894-909 [PMID: 27293987]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

