

世界华人消化杂志®

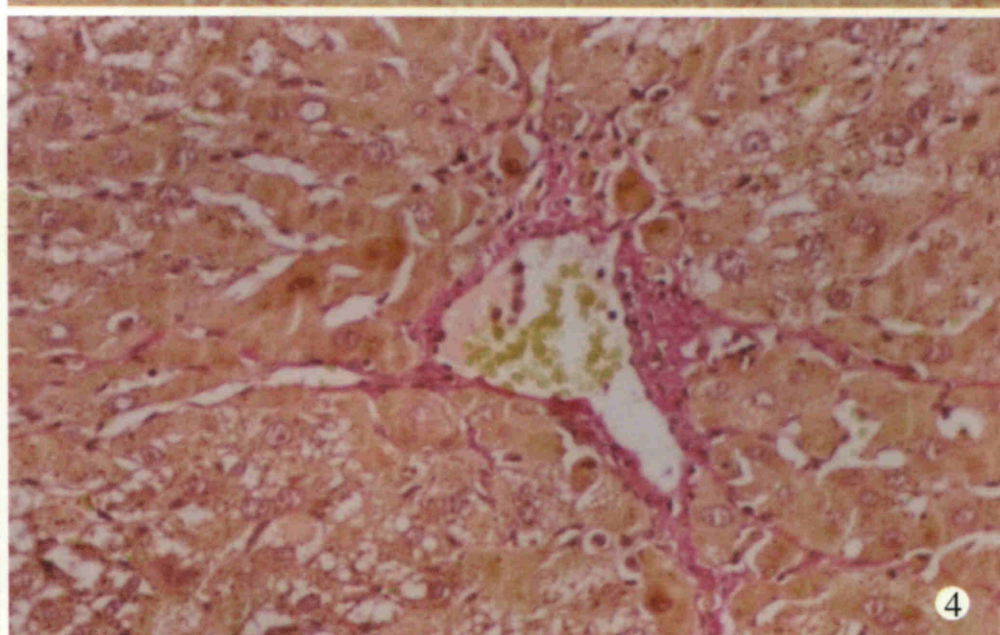
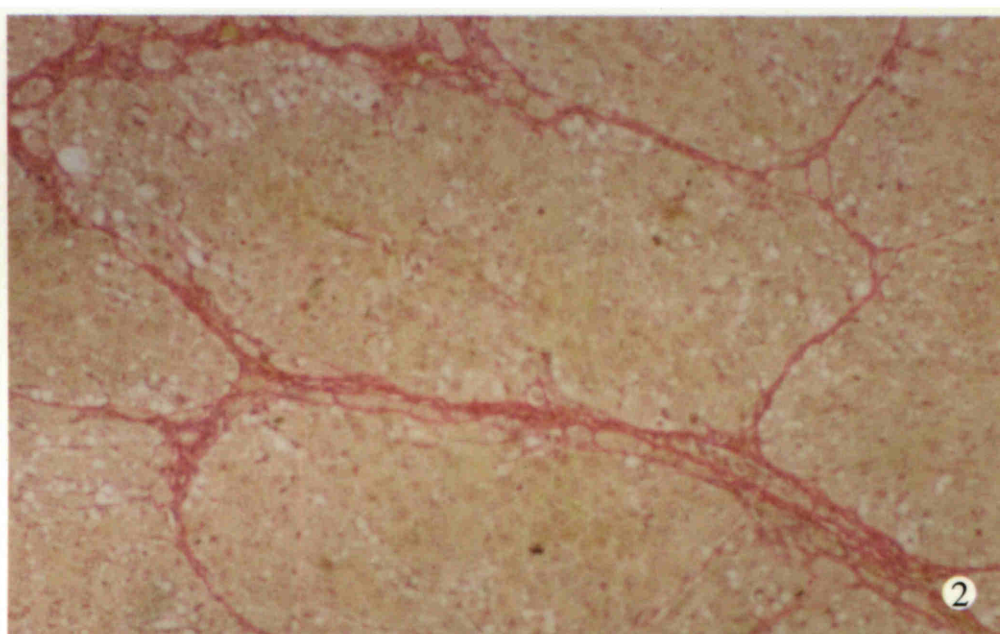
WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷

第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

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
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排 版 李少华
吴孟超	校 对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社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.

选择性环氧合酶 - 2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响

谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜 勤, 蔡建庭, 钱可大

谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 浙江大学医学院第二附属医院消化内科
浙江省杭州市 310009
杜勤, 蔡建庭, 钱可大, 上海交通大学第一附属医院消化内科 上海市 200080
谢传高, 男, 1972-08-24 生, 山东省邹城人, 汉族, 1998 年泰山医学院本科毕业, 2002 年上海医科大学硕士研究生毕业, 医师, 主要从事胰腺疾病的研究。
上海市科技发展基金重点资助项目, No.994119016
项目负责人: 王兴鹏, 200080, 上海市武进路 85 号, 上海交通大学第一附属医院消化内科. xpwcn@public7.sta.net.cn
电话: 021-63240090 传真: 021-63240825
收稿日期: 2002-10-07 接受日期: 2002-10-30

Effects of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor Celebrex on the expressions of PGE₂ and VEGF in pancreatic carcinoma

Chuan-Gao Xie, Xing-Peng Wang, Yu-Wei Dong, Qin Du, Jian-Ting Cai, Ke-Da Qian

Chuan-Gao Xie, Xing-Peng Wang, Yu-Wei Dong, Department of Gastroenterology of the First Affiliated Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, Shanghai China
Qin Du, Jian-Ting Cai, Ke-Da Qian, Department of Gastroenterology of the Second Affiliated Hospital Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China
Supported by the Bureau Youth Foundation of Shanghai, No.994119016
Correspondence to: Dr Xing-Peng Wang, Department of Gastroenterology of the First Affiliated Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, Shanghai China. xpwcn@public7.sta.net.cn
Received: 2002-10-07 Accepted: 2002-10-30

Abstract

AIM: To investigate the effects of Celebrex, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on tumor growth and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and PGE₂ in pancreatic carcinoma of xenografted nude mice induced by pancreatic carcinoma PC-3 cell lines.

METHODS: The effects of Celebrex on tumor growth, and the expression of VEGF and PGE₂ were assayed by using enzyme-linked immuno-adsorbent assay (ELISA) and radioimmunoassay (RIA), respectively.

RESULTS: Compared to control mice, the growth curve of treated mice was much lower and flatter. Average tumor volume from control mice was 0.438 cm³ as compared with 0.212 cm³ from treated mice (51.6 % inhibition, $P < 0.05$). The expression of PGE₂ in control mice (66±12 ng/g) was significantly higher than that in treated mice (29±5 ng/g) ($P < 0.01$). VEGF expression was significantly down regulated in the Celebrex-treated tumors. ELISA revealed the expression of VEGF was 1.11±0.11 μg/g in control mice, while 0.66±0.11 μg/g in treated mice ($P < 0.05$). The inhibitory rate of VEGF was 40.6 %

CONCLUSION: COX-2 may play an important role in the angiogenesis of pancreatic carcinoma, PGE₂ is likely to act

as an important intermediate part between COX-2 and tumor generation. The selective COX-2 inhibitor, Celebrex, can inhibit angiogenesis and tumor growth.

Xie CG, Wang XP, Dong YW, Du Q, Cai JT, Qian KD. Effects of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor Celebrex on the expressions of PGE₂ and VEGF in pancreatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(7):979-981

摘要

目的: 观察选择性环氧合酶 - 2(COX-2)抑制剂 Celebrex 对裸鼠胰腺癌 PC-3 细胞株移植瘤生长和肿瘤组织 VEGF 和 PGE₂ 表达的影响。

方法: 观测 Celebrex 对移植瘤生长的影响, 并采用放射免疫测定(RIA)和酶联免疫黏附测定(ELISA)检测裸鼠移植瘤组织中 PGE₂ 和 VEGF 的表达。

结果: 治疗组移植瘤生长曲线较对照组明显低平。对照组移植瘤近似体积为 0.438 cm³, 治疗组为 0.212 cm³(抑瘤率为 51.6 %, $P < 0.05$)。PGE₂ 表达, 对照组为 66 ± 12 ng/g, 治疗组为 29 ± 5 ng/g, 两组间表达有非常显著性($P < 0.01$)。VEGF 表达, 对照组 1.11 ± 0.11 μg/g, 治疗组 0.66 ± 0.11 μg/g, VEGF 抑制率为 40.6 %, 两组间有显著性差异($P < 0.05$)。

结论: COX-2 可能参与了肿瘤新生血管的生成, 而 PGE₂ 可能在该过程中起着重要的介导作用, 选择性 COX-2 抑制剂 Celebrex 则具有抑制肿瘤生长和对抗肿瘤新生血管生成的作用。

谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大. 选择性环氧合酶 - 2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(7):979-981

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/979.asp>

0 引言

环氧合酶 - 2(cyclooxygenase-2, COX-2)与肿瘤的关系密切^[1, 2]. COX-2 参与肿瘤形成的具体机制还不明确. 我们研究选择性 COX-2 抑制剂 Celebrex 对肿瘤组织中血管内皮生长因子(VEGF)和 PGE₂ 表达的影响, 探讨 COX-2 参与肿瘤生成的可能机制, 并为药物 Celebrex 的临床应用提供必要的理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 4-6 周龄 BALB/C-nu/nu 裸小鼠购自上海肿瘤

研究所;胰腺癌 PC-3 细胞株由北京协和医院刘彤华教授建立并惠赠; RPMI1640 购自 Gibco 公司; 小牛血清购自华美公司; 2.5 g/L 胰蛋白酶为 Hyclon 公司产品; 选择性 COX-2 抑制剂 Celebrex 为美国希尔公司产品. 裸鼠移植瘤模型的 PC-3 细胞用含 50 mL/L 小牛血清的 RPMI1640 培养基, 另添加 Na_2CO_3 (20 mmol/L) 和抗生素 (100 kU/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素), 置 37°C , 50 mL/L CO_2 混合气体的孵箱中培养, 细胞换液时间为 1-2 d, 传代 3-5 d, 传代前用 2.5 g/L 胰酶消化.

1.2 方法 质量 18-22 g, 4-6 周龄 BALB/C-nu/nu 裸鼠 30 只, 均为 ♂, 实验前观察 1 wk, 若裸鼠生长正常 (死亡率不超过 10%), 于左后腿外侧皮内注射 PC-3 人胰腺癌细胞 1×10^7 , 1 wk 后, 待移植瘤肉眼可见时, 随机分为 2 组: 对照组和 Celebrex 处理组 (治疗组). 治疗组予以蒸馏水配制的 15 mg/L 浓度的 Celebrex 液饮用, 对照组则只给予正常蒸馏水. 定期观察小鼠精神、饮食及排便情况, 称质量, 估算肿瘤近似体积, 绘制生长曲线. 3 mo 后结束实验, 取下肿瘤组织, 计算抑瘤率: $[1 - (\text{治疗组开始平均体积} - \text{治疗组结束平均体积}) \div (\text{对照组开始平均体积} - \text{对照组结束平均体积})] \times 100\%$, 部分组织甲醛溶液固定, 常规包埋切片, 部分组织置液氮冻存备用. 每个标本取 100 mg, 加入生理盐水 1 mL, 用研磨器将组织磨碎, 然后取其匀浆至 1.5 mL 的 Eppendorf 管, 编号. $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 将上清液分装于数个小的 Eppendorf 管中, 每小管 100 μL , -20°C 冰箱储存. 用 ELISA 检测 VEGF 量, 并计算 VEGF 抑制率: $(\text{对照组 VEGF 值} - \text{处理组 VEGF 值}) \div \text{对照组 VEGF 值} \times 100\%$, 另部分标本采用 RIA 法检测肿瘤组织中 PGE_2 量.

统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用计量资料两样本均数比较的 T 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 Celebrex 对裸鼠移植瘤生长的影响 对照组肿瘤呈递增性生长, 而治疗组生长曲线则较为低平, 并且两组肿瘤在开始一段时间内, 生长比较迅速, 此后, 生长速度逐渐减慢 (图 1). 抑瘤率为 51.6%. 肿瘤组织取出后, 无论是体积 (0.438 vs 0.215 cm^3 , $P < 0.05$) 还是肿瘤质量 (0.552 vs 0.244 g, $P < 0.05$), 2 组间均存在显著性差异 (图 2).

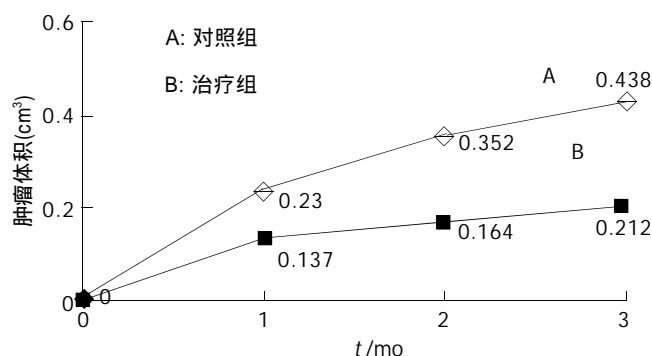


图 1 裸鼠移植瘤生长曲线图.

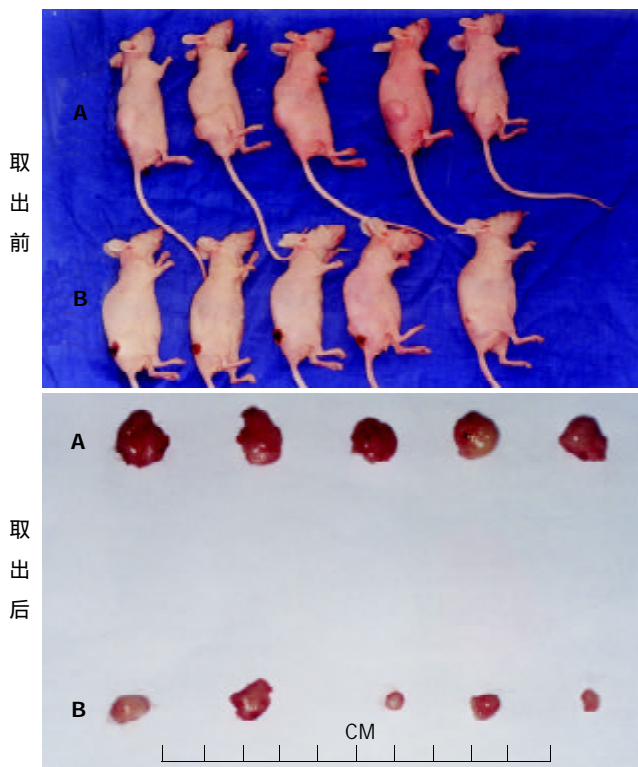


图 2 裸鼠移植瘤.

2.2 Celebrex 对移植瘤组织 VEGF 和 PGE_2 表达的影响 对照组 VEGF 表达量为 $1.11 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$, 治疗组为 $0.66 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$, 两组间有显著性差异 ($P < 0.05$), VEGF 表达的抑制率为 40.6%. RIA 对裸鼠肿瘤组织上清液 PGE_2 表达的检测结果显示, 治疗组中 PGE_2 的表达较对照组明显降低, 二者之间存在显著性差异 (66 ± 12 vs $29 \pm 5 \text{ ng/g}$, $P < 0.01$).

3 讨论

环氧合酶是花生四烯酸代谢过程中前列腺素合成的限速酶, 目前已经知道其至少存在两种亚型, COX-1 和 COX-2. COX-1 属结构型 (constitutive) 酶, 在多种组织中呈微量表达, 其催化产物只要参与维持细胞结构的完整性^[3]; COX-2 属诱导型 (inducible) 酶, 正常组织中很少表达, 在各种刺激因素如细胞因子, 炎症递质以及促癌剂等作用下, 其表达则迅速上调^[4,5]. 其上调可能与 MAPK, PKC 等激酶途径的激活有关^[6,7], 此外, 生成的前列腺素也可能反馈上调 COX-2 的表达^[8,9]. COX-2 抑制剂分为选择性和非选择性两种. 实验中我们采用的 Celebrex 又名 Celecoxib, 就是一种特异性 COX-2 抑制剂. 研究表明, 高脂饮食尤其是 6-n 簇多不饱和脂肪酸的摄入增加可能与胰腺癌的发病率上升有关^[10,11]. 晚近, 对脂质代谢紊乱与肿瘤的相关性研究则揭示有 COX-2 途径导致的脂质代谢紊乱可能是促进消化系统肿瘤发生和发展的重要原因之一.

COX-2 与消化系统肿瘤的关系, 首先表现为 COX-2 在多种肿瘤中的过度表达^[12-14]. 其次, 表现为 COX-2 抑

制剂对肿瘤生长的抑制作用^[15,16]. 与其他肿瘤类似, 胰腺癌同样也存在着 COX-2 的过度表达情况^[17,18]. 我们应用 Celebrex 来干预胰腺癌移植瘤的生长, 结果发现, 应用 Celebrex 的裸鼠, 移植瘤生长曲线低平, 体积和质量较对照组均明显减少, 抑瘤率达到 51.6%, 证实了 Celebrex 对肿瘤生长的抑制作用. COX-2 参与肿瘤生成的具体机制还不清楚, 考虑可能与肿瘤细胞增生与凋亡的紊乱、肿瘤新生血管生成以及细胞间的黏附、浸润等多个环节有关. 实验中, 我们重点探讨了 COX-2 与肿瘤新生血管生成之间的关系. 目前已经知道, 血管生成的主要原因是血管生成促进因子和抑制因子表达平衡的失调, 其中尤以 VEGF 最为重要. 大量资料表明, COX-2 可能参与了肿瘤的新生血管生成. 为了证实这个问题, 我们首先通过 ELISA 检测了肿瘤组织间 VEGF 表达情况, 结果显示治疗组 VEGF 表达较对照组明显降低, 这与 Liu et al 的研究结果相类似. 这就提示我们, COX-2 有可能是通过诱导以 VEGF 为主的血管生成因子表达失衡来参与肿瘤新生血管生成的, 而选择性 COX-2 抑制剂 Celebrex 对肿瘤生长的抑制作用可能部分与其抑制 VEGF 等血管生成因子表达有关.

环氧合酶上调血管因子表达的途径可能是通过其下游的前列腺素来实现的. 目前引起人们注意的前列腺素主要有 PGE₁, PGE₂ 和 PPAR_γ. 实验表明, 单一的 PGE₂ 就可独自刺激血管的形成. 在 COX-2 高表达的胃癌患者中, PGE₂ 的表达较对照组明显增高. 在 PC-3ML 前列腺癌细胞株中, 加入外源性的 PGE₂ 后, 也可使受抑的 VEGF 表达重新上调, 且应用 COX-2 抑制剂抑制肿瘤 COX-2 表达后, PGE₂ 与 VEGF 的表达情况基本一致. 可见, COX-2 来源的 PGE₂ 的确可能在肿瘤新生血管的生成中发挥着重要的作用. 上调的 PGE₂ 可能通过 EP 受体/cAMP 途径来调节生长因子的表达的. 类似的实验中还发现了 PGE₁ 和 PPAR_γ 对 VEGF 的上调作用. 并认为其分别是通过特殊的 PGE 受体和 PPAR_γ (15 d-PGJ₂ 的核内受体) 来发挥上述作用的. 实验中, 我们通过 RIA 对移植瘤组织中 PGE₂ 表达情况进行了检测, 结果显示治疗组 PGE₂ 表达较对照组明显降低, 两组间具有显著性差异, 且肿瘤组织中 PGE₂ 变化趋势与 VEGF 变化趋势基本一致, 所有这些均提示我们, PGE₂ 可能在 COX-2 参与肿瘤新生血管生成中起着重要的介导作用.

由于胰腺癌的预后极差, 5 a 的存活率仅为 0.4%, 上述研究无疑为胰腺癌的预防和治疗提供了一条新的思路. 但值得注意的是, 肿瘤血管生成是一个多因素参与的复杂过程, 是由于肿瘤中基因的变化(包括癌基因的激活和/或抑癌基因的丢失), 导致了众多酶及受体表达的表化, 并进而引起血管生成促进因子和抑制因子间失衡的综合结果. 在脂质代谢紊乱方面, 应该是调节脂质代谢的各种酶及受体相互间表达失调, 导致各种前列腺素代谢平衡的打破, 某些前列腺素可能被上调, 而某些前列腺素则可能被下调, PGE₂ 可能是被下调的一种, 且

可能与血管生成关系较为密切. 尽管我们重视 VEGF 和 PGE₂ 在 COX-2 参与肿瘤新生血管生成中的作用, 但我们同样不应忽视其他血管生成因子和前列腺素在该过程的作用.

4 参考文献

- Howe LR, Dannenberg AJ. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 11):111-119
- Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, Subbaramaiah K. Cyclo-oxygenase-2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet oncol* 2001;2:544-555
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271:33157-33160
- Eberhart CE, Dubois RN. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1995;109:285-301
- Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2692-2696
- Mestre JR, Mackrell PJ, Rivadeneira DE, Stapleton PP, Tanabe T, Daly JM. Redundancy in the signaling pathways and promoter elements regulating cyclooxygenase-2 gene expression in endotoxin-treated macrophage/monocytic cells. *J Biol Chem* 2001;276:3977-3982
- Lo CJ, Cryer HG, Fu M, Lo FR. Regulation of macrophage eicosanoid generation is dependent on nuclear factor kappa B. *J Trauma* 1998;45:19-23
- Lau CK, Black WC, Belley M, Chan C, Charleson S, Denis D, Gauthier JY, Gordon R, Guay D, Hamel P, Kargman S, Leblanc Y, Mancini J, Ouellet M, Percival D, Prasit P, Roy P, Skorey K, Tagari P, Vickers P, Wong E. From indomethacin to a selective COX-2 inhibitor. Development of indolalkanoic acids as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Adv Exp Med Biol* 1997;407:73-78
- Tjandrawinata RR, Dahiya R, Hughes-Fulford M. Induction of cyclo-oxygenase-2 mRNA by prostaglandin E₂ in human prostatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 1997;75:1111-1118
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991;48:540-549
- Wenger FA, Jacobi CA, Kilian M, Zieren HU, Huller JM. Dose dietary alpha-linolenic acid promote liver metastases in pancreatic carcinoma initiated by BOP in Syrian hamster. *Ann Nutr Metab* 1999;43:121-126
- Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schror K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999;59:198-204
- Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sasatomi K, Harada M, Kusaba T, Tanaka M, Kimura R, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M, Kurohiji T, Sata M. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999;29:688-696
- Lim HY, Joo HJ, Choi JH, Yi JW, Yang MS, Cho DY, Kim HS, Nam DK, Lee KB, Kim HC. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:519-525
- Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. A hypothesis: non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:355-358
- Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-614
- Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, Cheng L, Heilman DK, Lin A, Marshall SJ, Crowell PL, Marshall MS, Sweeney CJ. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2000;21:139-146
- Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ 3rd. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999;59:987-990



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

