

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE**

**JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



**9/2003**

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

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 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

## 述 评

- 1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中  
1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强

## 胃 癌

- 1275  $\alpha$ -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝  
1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔  
1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田  
1286 PKC  $\beta$ 1 和 PKC  $\beta$ 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇  
1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋  
1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉  
1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识  
1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌  
1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆  
1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌  
1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生  
1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平

## 肝 癌

- 1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起  
1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟  
1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强  
1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧  
1337 经肝动脉注射 5-FU 白苕微球治疗兔 VX<sub>2</sub> 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健  
1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平  
1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光  
1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁  
1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生  
1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超  
1362  $\beta$ -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明  
1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德  
1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平

## 大 肠 癌

- 1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪  
1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历  
1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰  
1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍  
1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青  
1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤

## 基础 研究

- 1392 牛磺酸对 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明  
1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光



<b>临床研究</b>	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
<b>焦点论坛</b>	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
<b>治疗指南</b>	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
<b>文献综述</b>	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
<b>读者来信</b>	1352 陈祖林 1368 汤伟
<b>消息</b>	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 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
<b>封面故事</b>	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

## 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 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

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: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@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(PJ)》

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。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

# 环氧化酶 - 2 与结直肠癌

姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟

姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院普通外科 广东省广州市 510280  
项目负责人: 姚红兵, 510280, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院普通外科. luckstar0503@163.com  
电话: 020-61643211 传真: 020-61643213  
收稿日期: 2002-12-10 接受日期: 2002-12-30

## 摘要

环氧化酶-2(COX-2)的过度表达与结直肠癌(CRC)的发生发展关系密切. COX-2可能通过促进肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、参与氧化诱癌途径、影响细胞周期变化以及导致细胞增生信号传导异常等机制参与结直肠癌的发生. 选择性COX-2抑制剂的深入研究及临床应用有望在CRC复发转移的防治及其早期病变的化学预防领域取得突破性进展.

姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟. 环氧化酶 - 2 与结直肠癌. 世界华人消化杂志 2003; 11(9):1447-1450

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1447.asp>

## 0 引言

环氧化酶-2(COX-2)是前列腺素(PG)合成过程中一种重要的诱导酶, 人体内PG的产生主要由他催化合成. 但近年来, 国外诸多研究表明, COX-2参与了多种肿瘤的发生及发展, 尤其与结直肠癌(CRC)关系密切, 其将成为CRC防治研究的一个新靶点. 所以研究COX-2与CRC的关系具有重要意义. 本文就COX-2在CRC中的表达、在CRC发生发展及转移过程中所起作用的研究现状以及COX-2选择性抑制剂在CRC防治中应用前景作一综述.

## 1 环氧化酶 - 2 在 CRC 中的表达

**1.1 环氧化酶特征** 环氧化酶(COX)是前列腺素合成过程中的重要限速酶, 他有两种同工酶: COX-1和COX-2. 在人二者有60%同源, 核心序列有75%同源, 尤其有催化活性的氨基酸位点在COX-1和COX-2高度保守. 但是, 他们在表达调控及定位分布方面有着明显的不同: COX-1被认为是“看家基因”, 在大多数正常细胞中都呈稳定的表达; 而COX-2被认为是“快速反应基因”, 仅在细胞受到刺激时迅速从头合成, 静息时并不表达. 他们都是完整的膜结合蛋白, 但在细胞内的定位有所不同: COX-1表达定位于内质网, 而COX-2则定位于核膜和内质网, 且在核膜的表达较内质网为强, 还可见于核内. COX-1和COX-2这些在表达调控及亚细

胞定位等方面的不同与他们各自的功能和意义是一致的. COX-1是结构型表达蛋白, 参与看家活动, 维持正常的生理功能, 如保护胃黏膜、维持肾脏血流等; COX-2则被广泛的血管内外刺激因素包括细胞因子、生长因子、肿瘤刺激物等诱导产生, 参与多种病理生理过程, 在组织损伤、炎症、细胞恶性转化时表达增加.

**1.2 环氧化酶 - 2 在 CRC 中表达调控** 近年来流行病学、动物学实验以及细胞学实验等多方面的研究表明, COX-2在多种肿瘤中有较高的表达, 并被认为是参与了肿瘤新生血管的生成. 诱导COX-2表达的刺激因子很多, 包括细胞因子、生长因子、癌基因(如ras)、促癌剂、一氧化氮、胆汁酸、胃泌素等. 研究表明COX-2的过度表达与肿瘤的发生、发展密切相关. 许多实验证实, COX-2在CRC组织中的高表达, 主要反映在COX-2的蛋白水平及mRNA上<sup>[1-3]</sup>. Tjandrawinata et al<sup>[4]</sup>认为COX-2被激活后导致PGE<sub>2</sub>合成增加, 有利于CRC细胞的持续生长. Maekawa et al<sup>[5]</sup>检测人CRC、腺瘤性息肉和正常黏膜中COX-2 mRNA后发现, 92% (46/50)CRC组织中COX-2 mRNA含量明显增高, 而腺瘤性息肉与正常黏膜中COX-2mRNA表达无明显差异, 也认为COX-2含量增加可能是CRC发生的早期事件. Hao et al<sup>[6, 7]</sup>研究认为结直肠息肉和腺瘤中COX-2 mRNA和蛋白水平明显高于正常组织, 但二者之间无显著性差异, 也提示COX-2是肿瘤发生的早期事件. Sheehan et al<sup>[8]</sup>研究了COX-2与Ducks的肿瘤分级的关系后认为Ducks程度越差, 肿瘤越大, 有淋巴转移的病例其COX-2表达越强. 实验研究中Oshima发现敲除COX-2基因的小鼠FAP模型其肠腺瘤形成受阻, 用COX-2抑制剂也能减少腺瘤形成<sup>[9]</sup>. 从而在遗传学上直接证明了COX-2是CRC发生的关键因素之一. 新近研究<sup>[10-14]</sup>也发现在大肠的正常黏膜、原发癌组织及转移癌组织中COX-2的表达依次增高, 且高表达的COX-2与CRC的进展分期相关, 进一步证明了COX-2可能参与了CRC的肿瘤发生及发展.

## 2 环氧化酶 - 2 在 CRC 发生、发展中可能的作用机制

**2.1 促进肿瘤血管形成及侵袭转移** 研究显示, COX-2主要表达在新生的血管内皮细胞及与血管生成有关的细胞, 周边已存在的血管则表达COX-1而无COX-2的表达<sup>[15]</sup>. COX-2促血管生成也是CRC侵袭转移的因素之一. 有研究发现COX-2和VEGF表达基本一致, 且



其增高幅度与恶性程度相关<sup>[16]</sup>. 表明 COX-2 通过影响 VEGF 参与了肿瘤新生血管的生成. COX-2 在肿瘤中的定位研究进一步验证 COX-2 可能与肿瘤新生血管生成有关. 对结肠癌等鳞癌的研究表明, 除了肿瘤细胞表达 COX-2 外, 肿瘤及其邻近的新生血管均有 COX-2 的表达<sup>[17]</sup>. 可见, COX-2 除在癌细胞表达外, 更主要表达于肿瘤的新生血管. 有资料证实, COX-2 的确可使肿瘤中 VEGF 表达上调, 抑制 COX-2 则可抑制 VEGF 的表达<sup>[18, 19]</sup>. 与不表达 COX-2 的 CRC 细胞系 CaCo-2 比较, Tsujii et al<sup>[20]</sup> 发现表达 COX-2 的 CaCo-2 存在金属蛋白酶 -2 (MMP-2) 的激活和膜金属蛋白酶的 mRNA 水平增加, 侵袭性增加, 结果认为 COX-2 激活增加了癌细胞侵袭能力. Masunaga et al<sup>[21]</sup> 研究发现 COX-2 还可上调基质金属蛋白酶的表达, 降解细胞外基质, 并上调肿瘤相关血管因子的表达, 促进肿瘤血管形成而增加其侵袭及转移活性, 不利于预后. Chen et al<sup>[22]</sup> 用免疫组化检测的 17 例有肝转移的结肠癌中, 14 例在原发灶有比正常肠黏膜明显增高的 COX-2 表达, 且他们的肝转移灶 COX-2 的表达则几乎都较原发灶更高, 提示 COX-2 参与了肿瘤的侵袭、转移. Cianchi et al<sup>[23]</sup> 应用免疫组化方法发现 COX-2 与 VEGF 明显相关, 且二者在 CRC 组织中表达较正常黏膜增高, 提示 COX-2 在 CRC 中与肿瘤的血管生成相关, VEGF 可能是 COX-2 促进肿瘤血管生成通路的重要中介之一. 上述研究资料表明 COX-2 通过促进肿瘤新生血管生成而参与 CRC 的发生, 提示 COX-2 高表达的 CRC 癌细胞可能更具侵袭性, COX-2 有促进肿瘤侵袭和转移的潜能. 但也有研究者采用 COX-2/COX-1 值作为 COX-2 指数来描述 COX-2 表达水平, 发现 COX-2 在直径较大或侵袭较深的癌中值较高, 但与是否有转移无明显相关<sup>[24]</sup>.

2.2 抑制肿瘤细胞凋亡 Sheng et al<sup>[25]</sup> 在对表达 COX-2 的 CRC 细胞株 HCA-7 研究发现, COX-2 的诱导产物 PGE<sub>2</sub> 抑制 SC-58125 所致的程序性细胞死亡(PCD), 诱导 Bcl-2 表达, 说明 COX-2 可通过 Bcl-2 抑制细胞凋亡. Orlov et al<sup>[26]</sup> 也认为 COX-2 产物 PGE<sub>2</sub> 和其他 PG 类物质可使细胞间 cAMP 浓度增加, 抑制细胞凋亡. 并且实验中已证实 COX-2 抑制剂可以降低细胞分裂, 增加细胞的凋亡<sup>[27]</sup>.

2.3 参与氧化诱癌途径 Levy<sup>[28]</sup> 认为 COX 过氧化酶活性是非特异的, 除了产生 PGE 外, 还可产生其他作为供电子基团的过氧化物. 许多致癌物如多环芳烃类、黄曲霉素、氯化杀虫剂、芳香胺和酚类物质都能被 COX 激活成为携带电子的活化物, 通过电子与 DNA 结合成为 DNA- 致癌物结合物. COX 的另一条致癌途径是产生 malondialdehyde (MDA), 这是一种在细菌和哺乳动物鼠的实验模型中能形成多种脱氧核苷酸结合物的致癌物. MDA 来源于 COX 的非酶和酶的降解产物. MDA 还能在

脂质过氧化反应中形成. Watson et al<sup>[29]</sup> 研究也认为结肠上皮持续表达 COX 能催化产生 MDA. COX 的第三条致癌途径是形成过氧化自由基作为中间激活物, 干扰脂质过氧化反应或金属脂蛋白参与的不饱和脂肪酸的过氧化反应, 环化前致癌物中的双链, 从而形成致癌物.

2.4 影响细胞周期的变化 DuBois et al<sup>[30]</sup> 研究中结肠上皮细胞持续表达 COX 时存在明显的 G<sub>1</sub> 期延迟, 而且 CyelinD1 蛋白激酶, Rb1 激酶和细胞周期依赖激酶 (CDK4) 活性明显下降, 这样通过减慢细胞周期, 阻止凋亡, 有利于延长细胞生存期, 增强对胞外基质的黏附. 而异常延长的生存期则利于向肿瘤方向发展, 促进一系列基因突变, 促使肿瘤生成.

2.5 导致细胞增生信号传导异常 Sano et al<sup>[31]</sup> 用 Northern 杂交分析发现 TGF- $\beta$  的 mRNA 水平增加, 并且与 COX-2 增加相关. 慢性 TGF- $\beta$  刺激也能使鼠结肠上皮细胞系 RIE-1 表达 COX-2, 提示 TGF- $\beta$  能调控 COX-2 的表达. Vadlamudi et al<sup>[32]</sup> 研究认为 CRC 细胞表达高水平的 HER<sub>2</sub> 和 HER<sub>3</sub> 受体, 神经分化因子(NDF)通过增加酪氨酸磷酸化和促 HER<sub>2</sub> 与 HER<sub>3</sub> 异二聚体的形成, 激活 COX-2 mRNA 和 COX-2 蛋白, 促进 PGE 生成. NDF 促 CRC 细胞在缺乏细胞基质的 milieu 存活并具有侵袭性. Ramsay et al<sup>[33]</sup> 的研究中, 转录因子 C-myb 能激活 COX-2 转录. Kojima et al<sup>[34]</sup> 发现黏多糖(LPS)可通过核转录因子 NK- $\kappa$ B 的激活, 促进 CRC 中 COX-2 mRNA 的表达, PGE<sub>2</sub> 产生增加.

### 3 COX-2 选择性抑制剂在 CRC 防治研究中的应用

诸多的研究都为 COX-2 在 CRC 的发生、发展中的重要作用提供了有力的证据, COX-2 将成为 CRC 防治研究的一个新靶点. 目前复发转移仍是影响 CRC 患者生存率的主要原因, 也是 CRC 研究中亟待解决的难题. Tomozawa et al<sup>[35]</sup> 研究了进展期 CRC 患者的 COX-2 表达及其与患者临床病理转归的关系, 发现高表达 COX-2 与 CRC 复发明显相关, 尤其易发生血行转移, 并可被 COX-2 特异性抑制剂所抑制<sup>[35-38]</sup>. Hao et al<sup>[6, 39, 40]</sup> 研究也发现选择性 COX-2 抑制剂可抑制结肠腺瘤和腺癌的产生和转移. Oshima<sup>[9]</sup> 的实验证明在结肠息肉和 CRC 的治疗预防中, COX-2 选择性抑制剂能成为候选药物之一. 实验中已证实 COX-2 抑制剂可以降低细胞分裂, 增加细胞的凋亡<sup>[41-43]</sup>, 并有抗血管增生作用<sup>[15, 44]</sup>. 新近的一些研究资料为今后临床开发应用选择性 COX-2 抑制剂早期防治结直肠癌及其复发转移提供了科学的依据<sup>[45, 46]</sup>. 也提示选择性 COX-2 抑制剂不仅有望成为有效的 CRC 及其癌前病变二级预防药物之一, 更重要的意义在于其可能对 CRC 的复发转移具有重要的临床治疗价值. 因此, 选择性 COX-2 抑制剂的深入研究及临床应用有望在 CRC 复发转移的防治及其早期病变的化学预防领域取得突破性进展, 这也必将为 CRC 复发转移的临床治疗开创新的思路和途径.



## 4 参考文献

- 1 Tsunozaki H, Yoshinaga K, Kumagai J, Sugihara K. Cyclooxygenase-2 overexpression in colorectal cancer is associated with non-polypoid growth. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32: 167-171
- 2 Hasegawa K, Ichikawa W, Fujita T, Ohno R, Okusa T, Yoshinaga K, Sugihara K. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA in human colorectal adenomas. *Eur J Cancer* 2001;37:1469-1474
- 3 Chapple KS, Scott N, Guillou PJ, Coletta PL, Hull MA. Interstitial cell cyclooxygenase-2 expression is associated with increased angiogenesis in human sporadic colorectal adenomas. *J Pathol* 2002;198:435-441
- 4 Tjandrawinata RR, Dahiya R, Hughes-Fulford M. Induction of cyclo-oxygenase-2 mRNA by Prostaglandin E<sub>2</sub> in human prostatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 1997;75:1111-1118
- 5 Maekawa M, Sugano K, Sano H, Miyazaki S, Ushima M, Fujita S, Gotoda T, Yokota T, Ohkura H, Kakizoe T, Sekiya T. Increased expression of cyclooxygenase-2 to-1 in human colorectal cancers and adenomas, but not in hyperplastic polyps. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:421-426
- 6 Hao XP, Bishop AE, Wallace M, Wang H, Willcocks TC, Maclof J, Polak JM, Knight S, Talbot IC. Early expression of cyclo-oxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. *J Pathol* 1999;187:289-301
- 7 Shattuck-Brandt RL, Lamps LW, Heppner Goss KJ, DuBois RN, Matrisian LM. Differential expression of matrilysin and cyclooxygenase-2 in intestinal and colorectal neoplasms. *Mol Carcinog* 1999;24:177-187
- 8 Sheehan KM, Sheahan K, O' Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, Murray FE. The relation ship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-1257
- 9 Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87:803-809
- 10 Zhang H, Sun XF. Overexpression of cyclooxygenase-2 correlates with advanced stages of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1037-1041
- 11 Elder DJ, Baker JA, Banu NA, Moorghen M, Paraskeva C. Human colorectal adenomas demonstrate a size-dependent increase in epithelial cyclooxygenase-2 expression. *J Pathol* 2002;198:428-434
- 12 Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-716
- 13 Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:19-27
- 14 Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S, Hori M. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest* 1999;79:1469-1477
- 15 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
- 16 Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Stearns ME, Holland JF, Claffey K, Levine AC. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by cobalt chloride-simulated hypoxia is mediated by persistent induction of cyclooxygenase-2 in a metastatic human prostate cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 1999;17:687-694
- 17 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
- 18 Uefuji K, Ichikura T, Shinomiya N, Mochizuki H. Induction of apoptosis by JTE-522, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in human gastric cancer cell lines. *Anticancer Res* 2000;20: 4279-4284
- 19 Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:135-138
- 20 Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-3340
- 21 Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Ohno S, Shibakita M, Kinugasa S, Yoshimura H, Tachibana M, Kubota H, Nagasue N. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:4064-4068
- 22 Chen WS, Wei SJ, Liu JM, Hsiao M, Kou-Lin J, Yang WK. Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* 2001;91:894-899
- 23 Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, Fantappie O, Messerini L, Vannacci A, Sardi I, Baroni G, Boddi V, Mazzanti R, Masini E. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 2001;121:1339-1347
- 24 Fujiti T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM, Sugihara K. Size and invasion-dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:4823-4826
- 25 Sheng HM, Shao JY, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E<sub>2</sub> in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362-366
- 26 Orlov SN, Thorin-Trescases N, Dulin NO, Dam TV, Fortuno MA, Tremblay J, Hamet P. Activation of CAMP signaling transiently inhibits apoptosis in vascular smooth muscle cells in a site upstream of caspase-3. *Cell Death Differ* 1999;6:661-672
- 27 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952
- 28 Levy GN. Prostaglandin H synthases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and colon cancer. *FASEB J* 1997;11:234-247
- 29 Watson AJ. Chemopreventive effects of NSAIDs against colorectal cancer: regulation of apoptosis and mitosis by COX-1 and COX-2. *Histol Histopathol* 1998;13:591-597
- 30 DuBois RN, Shao JY, Tsujii M, Sheng H, Beauchamp RD. G1 Delay in cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cancer Res* 1996;56:733-737
- 31 Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785-3789
- 32 Vadlamudi R, Mandal M, Adam L, Steinbach G, Mendelsohn J, Kumar R. Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER<sub>2</sub> receptor. *Oncogene* 1999;18:305-314
- 33 Ramsay RG, Friend A, Vizantios Y, Freeman R, Sicurella C, Hammett F, Armes J, Venter D. Cyclooxygenase-2, a colorectal cancer nonsteroidal anti-inflammatory drug target, is regulated by c-MYB. *Cancer Res* 2000;60:1805-1809
- 34 Kojima M, Morisaki T, Lzuhara K, Uchiyama A, Matsunari Y, Katano M, Tanaka M. Lipopolysaccharide increase cyclo-oxygenase-2 expression in a colon carcinoma cell line through nuclear factor-kB activation. *Oncogene* 2000;19:1225-1231
- 35 Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, Saito S, Tsuruo T, Shibata Y, Nagawa H. Cyclooxygenase-2 over expression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:324-328
- 36 Tomozawa S, Nagawa H, Tsuno N, Hatano K, Osada T,



- Kitayama J, Sunami E, Nita ME, Ishihara S, Yano H, Tsuruo T, Shibata Y, Muto T. Inhibition of haematogenous metastasis of colon cancer in mice by a selective COX-2 inhibitor, JTE-522. *Br J Cancer* 1999;81:1274-1279
- 37 Lynch PM. COX-2 inhibition in clinical cancer prevention. *Oncology (Huntingt)* 2001;15:21-26
- 38 Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1:11-21
- 39 Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, Shiozaki H, Hori M. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:451-455
- 40 Li G, Yang T, Yan J. Cyclooxygenase-2 increased the angiogenic and metastatic potential of tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299:886-890
- 41 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952
- 42 Elder DJ, Halton DE, Hague A, Paraskeva C. Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma cell lines by a cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective nonsteroidal anti-inflammatory drug: independence from COX-2 protein expression. *Clin Cancer Res* 1997;3:1679-1683
- 43 Grossman EM, Longo WE, Mazuski JE, Panesar N, Kaminski DL. Role of cytoplasmic and secretory phospholipase A2 in intestinal epithelial cell prostaglandin E2 formation. *Int J Surg Investig* 2000;1:467-476
- 44 Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000;105:1589-1594
- 45 Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Kabeshima Y, Yorozya K, Yamamoto K, Mukai M, Kitajima M. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:98-103
- 46 Hull MA, Fenwick SW, Chapple KS, Scott N, Toogood GJ, Lodge JP. Cyclooxygenase-2 expression in colorectal cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis* 2000;18:21-27

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消 息 •

## WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台

World Journal of Gastroenterology® (ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R) 2003 年由双月刊改为月刊, 加快刊出周期, 展示我国在国际上的食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、Hp 等方面基础和临床研究的成果。

WJG 1998 年被美国科学引文索引(SCI-E)收录。SCI-E 收录文献的作者、题目、源期刊、摘要、关键词等以外, 还收录论文的参考文献, 从而把一篇论文和其他论文之间有意义的联系勾画出来, 也就是把发表论文的两位作者和两位作者群体之间的学术联系显示出来等特点。作为一种比较客观和定量的评价方式之一, 已愈来愈受到科学界的重视。当 WJG 出版 20 天后, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 ISI Web of SCIENCE(<http://www.isinet.com/isi/journals/index.html>)上看到论文的摘要、参考文献、被引用的次数、关键词、单位名称、通讯地址等信息。

WJG 1998 年被美国《医学索引》(*Index Medicus* / MEDLINE)收录。WJG 电子版摘要及全文在印刷版出版前 15 天, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>)上阅读到论文的摘要及全文, 包括彩色、黑白、线条图照片。世界胃肠病学杂志社将 WJG 和世界华人消化杂志出版的过刊和现刊全部放在 [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com) 上供国际和国内消化病学者免费使用。WJG 是惟一全面反映我国消化化学专家研究成果的平台之一, 让世界更多的学者在 PubMed 或 [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com) 上免费看到来自我国胃肠病学和肝病专家撰写的具有中国特色的创新原始论文。

总之, WJG 提供了一个与世界胃肠病学和肝病专家进行有效的学术交流平台, 促进消化病学研究成果的快速发展。

(世界胃肠病学杂志社)





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

