

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004年2月15日 第12卷 第2期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

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
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

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

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: 010-85381901
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, 北京市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: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

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.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

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576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

- 12 Shin EC, Choi YH, Kim JS, Kim SJ, Park JH. Expression patterns of cytokines and chemokines genes in human hepatoma cells. *Yonsei Med J* 2002;43:657-664
- 13 Marra F, DeFranco R, Grappone C, Milani S, Pastacaldi S, Pinzani M, Romanelli RG, Laffi G, Gentilini P. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration. *Am J Pathol* 1998;152:423-430
- 14 Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M, Shimai S, Okumura H, Nishioji K, Itoh Y, Okanoue T. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *J Immunol* 1997;158:5536-5544
- 15 Narumi S, Yoneyama H, Inadera H, Nishioji K, Itoh Y, Okanoue T, Matsushima K. TNF-alpha is a potent inducer for IFN-inducible protein-10 in hepatocytes and unaffected by GM-CSF in vivo, in contrast to IL-1beta and IFN-gamma. *Cytokine* 2000;12:1007-1016
- 16 Yamauchi K, Akbar SM, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Increased serum levels of macrophage inflammatory protein-3alpha in hepatocellular carcinoma: Relationship with clinical factors and prognostic importance during therapy. *Int J Mol Med* 2003;11:601-605
- 17 Shimizu Y, Murata H, Kashii Y, Hirano K, Kunitani H, Higuchi K, Watanabe A. CC-chemokine receptor 6 and its ligand macrophage inflammatory protein 3alpha might be involved in the amplification of local necroinflammatory response in the liver. *Hepatology* 2001;34:311-319
- 18 Flesch IE, Stober D, Schirmbeck R, Reimann J. Monocyte inflammatory protein-1 alpha facilitates priming of CD8(+) T cell responses to exogenous viral antigen. *Int Immunol* 2000;12:1365-1370
- 19 Promrat K, McDermott DH, Gonzalez CM, Kleiner DE, Koziol DE, Lessie M, Merrell M, Soza A, Heller T, Ghany M, Park Y, Alter HJ, Hoofnagle JH, Murphy PM, Liang TJ. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:352-360
- 20 Kusano F, Tanaka Y, Marumo F, Sato C. Expression of C-C chemokines is associated with portal and periportal inflammation in the liver of patients with chronic hepatitis C. *Lab Invest* 2000;80:415-422

病毒性肝炎发病机制中环氧化酶的作用

刘 敏, 成 军, 张树林

刘敏, 成军, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
张树林, 西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061
刘敏, 西安交通大学2000年内科 陕西省西安市 710061
国家自然科学基金项目, No. C39970674, No. C03011402, No. C39900130, No. C30070689, 军队“九、五”科技攻关项目, No. 98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038, 军队“十、五”科技攻关青年基金项目 No.01Q138, 军队“十、五”科技攻关面上项目, No.01MB135
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-07-12 接受日期: 2003-08-16

刘敏, 成军, 张树林. 病毒性肝炎发病机制中环氧化酶的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(2):417-419

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/417.asp>

0 引言

肝细胞癌(HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 常是慢性肝炎和肝纤维化的终末并发症. 对于HCC的治疗仅是姑息性的, 长期存活很少. 肝内转移是肿瘤切除后复发和预后差的主要原因. 慢性HBV、HCV感染常发展成肝硬化、HCC. 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)在维持组织内环境稳定, 促进细胞生长, 抑制凋亡等多种生命活动中发挥重要作用. 近年研究表明, COX在慢性乙型肝炎(HBV)、丙型肝炎(HCV)感染发展成肝硬化、HCC及肿瘤转移的发生中有重要作用.

1 COX的研究背景

COX是在前列腺素合成中起催化作用的限制性内切酶, 故又称为前列腺素H合酶(prostaglandin H synthase, PGHS). 一般认为COX有两个亚型, COX-1和COX-2, 将内质网及核膜的花生四烯酸转化成前列腺素 H_2 , 再进一步变形为地诺前列酮E2(PGE $_2$), PGF $_{2\alpha}$, PGD $_2$ 及其他类花生酸类物质. 人体大多数细胞均可形成前列腺素. 前列腺素不是储存在机体内的, 而是当有机体创伤或特有的细胞因子、生长因子和其他刺激时合成的^[1-3]. 各种前列腺素以细胞型特有方式产生, 通过信号穿透G蛋白连接膜受体诱导细胞功能, 或通过核受体过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)发挥作用^[3].

COX-1在许多组织是组成型表达, 在维持组织内环境稳定中有重要作用. COX-2是可诱导的同功酶, 生长因子、细胞因子和肿瘤启动子可刺激其在许多种细胞和组织表达. 在许多细胞和动物模型研究中, 诱导COX-2可促进细胞生长, 抑制凋亡, 增加细胞运动性和附着力. COX-2利用花生四烯酸扰乱细胞内游离花生四烯酸水平从而影响细胞功能. 尽管这两个亚型结构相似, 但他们的表达调节及在组织生物学、疾病中的作用有本质的不同. 非甾体抗炎药可选择性抑制COX-1、COX-2^[1-5].

2002年, Chandrasekharan et al^[6]报道分离出COX-1的另一同功酶称为COX-3, 是在细胞中以可诱导的方式表达. 人类COX-3 mRNA作为约5.2 kb的转录子表达, 且大量存在于脑皮质和心脏. COX-1有10个内含子, COX-2有9个内含子. COX-1比COX-2多出内含子1. 哺乳动物COX-1的内含子1长度和序列高度保守. 这个内含子有一开放读码框, 引导插入的一个30-34 aa的疏水性信号多肽可介导COX-1进入内质网膜腔和核膜. COX-3保留有内含子1. COX-3具有糖基化依赖的环氧化酶活性. 不同的非甾体抗炎药可选择性抑制COX-3, 其中扑热息痛高度敏感. COX-3的作用还有待进一步研究和认同.

2 COX与病毒性肝炎的关系

Cheng et al^[7]报道用免疫组化、western杂交、图像分析方法显示COX-2存在于肝细胞胞质, 进展性肝纤维化患者COX-2信号强度明显增强, COX-2与透明质酸酶有明显相关性($P < 0.01$). 推测COX-2与肝纤维化有关.

Cheng et al^[8]报道慢性乙肝患者COX-2表达明显升高,但HBeAg阳性与阴性患者COX-2表达无明显差异,尽管后者炎性坏死明显少.12例HBeAg阳性患者接受抗病毒治疗,其中拉米夫定7例,干扰素5例,治疗前后行肝穿病理检查.成功的抗病毒治疗后COX-2仍持续高表达.12例治疗后均有血清学转化和炎性坏死明显减轻,但COX-2表达无明显变化.

Taberner et al^[9]用蛋白质印迹和免疫组化标记评估COX-2和iNOS表达、定位和体外血管反应性.20例肝移植患者,其中暴发性肝衰竭(FHF)6例,病毒性肝炎肝硬化(CH)6例,对照组原发性肝癌8例.结果FHF和CH患者动脉网膜动脉内COX-2和iNOS表达与对照比较明显上调.认为病毒性肝炎患者不但肝组织中COX-2升高,而且外周血管中COX-2也升高.

Begay et al^[10]研究发现小鼠注入氯仿24 h后给予COX-2抑制剂NS-398和COX-1、COX-2抑制剂消炎痛,可阻止毒物引起的ALT升高和肝坏死,而不出细胞活跃增生.用NSAID和NS398处理HepG2细胞可提高对IFN α 反应性,推测COX-2表达可引起对IFN α 治疗的耐药^[11].这些结果表明COX抑制剂为肝细胞提供显著的抗氯仿作用,为进一步抗肝毒性治疗及提高干扰素疗效提供线索.

尽管有效的抑制COX是一种抗炎策略,但COX-1和COX-2的前列腺素产物在有些病理生理状态下仍有重要的调节功能.内源性COX衍生物在对乙酰氨基酚引起的急性肝损害鼠模型中具有保护作用.单用肝毒性药物可选择性诱导COX-2 mRNA表达,增加肝内PGD2和PGE2水平.COX-2缺如和减少的鼠对乙酰氨基酚引起的肝毒性和致死性明显增加.表达COX-2的鼠使用选择性COX-2抑制剂则出现与COX-2缺陷鼠相似的明显增加的毒性且不改变药物蛋白内结构.来源COX-2的产物具有重要的保护肝细胞功能,而COX抑制剂可能通过免疫或非免疫途径增加了药物引起的肝损害^[12].

3 COX在HCC中的作用机制

在过去10 a,关于COX在癌症发生发展中作用的研究取得了巨大进展.COX在HCC中的作用机制也成为研究热点.

PTEN是一种新型肿瘤抑制剂,具有细胞发育循环和凋亡调节剂的功能.恶性肿瘤包括HCC常有PTEN突变和缺失.用免疫组化法对46例HCV阳性肝硬化HCC患者的切除肝组织PTEN的表达进行分析,42例(91.3%)患者周围正常肝组织PTEN强烈表达,HCC免疫染色密度29(63.1%)例降低,17(36.9%)例升高.HCC中PTEN低表达与周围肝组织iNOS和COX-2表达增加明显相关.PTEN高表达的HCC患者存活时间明显比低表达者长.肿瘤周围肝组织iNOS和COX-2表达上调与肝癌进展有关^[4].但COX-2 mRNA表达在HCC附近非肿瘤肝组织高于HCC组织,可能与肝炎基础上的炎性坏死、肝

再生有关.COX-2对于HCC进展作用相对较少^[13].

免疫组化和免疫印迹法研究44例外科切除HCC组织及邻近的非肿瘤肝组织(NTs),其中慢性病毒性肝炎17例,肝硬化27例,对照外科切除的正常肝脏组织7例.高分化HCC与低分化HCC或NTs相比COX-2表达频繁且强烈.低分化HCC与NTs相比COX-2表达减少.正常肝组织COX-2弱阳性.COX-1表达在肝肿瘤和非实体瘤细胞比COX-2低.高分化HCC无COX-1表达增加.免疫组化也证实对于高分化HCC是COX-2上调而不是COX-1.这些研究推测COX-2在肝细胞癌的早期发挥作用而不是进展期,因此可能与HCC去分化有关^[14].

4 COX在HBV感染中的研究

原发性肿瘤扩散要求肿瘤细胞能够降解周围的细胞外基质并侵入淋巴管和血管.金属蛋白酶(MMPs)介导细胞外基质重构和包括肿瘤转移的一系列病理生理过程.白明胶酶(MMP-2和MMP-9)可降解基底层主要成胶原蛋白IV.MMP-2/白明胶酶A作为酶原分泌,在细胞表面由膜型1基质金属蛋白酶(MT1-MMP)活化.MT1-MMP和MMP-2可被不同刺激素诱导且与肿瘤侵入、转移相关.在肿瘤组织中MMP-2具有最高有效活性且与MT1-MMP表达和肿瘤扩散相关,纤维化肝脏存在一些激活的MMP-2,但肝肿瘤细胞中的绝大多数MMP-2是由周围基质中肝星状细胞产生并以无活性的前体分泌.MT1-MMP在强侵入性HCC超表达,MMP-2活性与HCC患者肿瘤进展、复发相关^[3,15-16].HBV感染者COX-2表达明显增加^[8],COX-2可调节MT1-MMP表达和MMP-2活性^[17],引起抗细胞凋亡能力增强^[18],与慢性HBV感染发展为HCC及肿瘤转移密切相关.

慢性HBV感染常发展成肝硬化、HCC.HBV DNA插入宿主基因组,即使在缺少其他病毒标记的肝细胞仍可见病毒蛋白HBx表达^[18-19].HBx诱导MT1-MMP表达对于HCC复发了关键作用^[20].COX-2依赖性侵入和HBx诱导的转移均由CD44介导.表达COX-2细胞通过上调不同前血管生成酶和生长因子如可诱导的一氧化氮合成酶(iNOS)、TGF- β 和VEGF诱导新生血管生成.^[21]HBx这种病毒蛋白本身也具有诱导iNOS,TGF- β 和VEGF表达和一种血管生成素作用^[22-24].所以,COX-2与HBx之间有交互协同作用.HBx诱导COX-2表达必需有NF-AT,而HBx以钙调磷酸酶依赖方式激活NF-AT,这种方式常引起细胞内钙增加和氧化应激产生.HBx诱导COX-2表达有助于病毒逃避免疫系统,且与HBV慢性感染进展到肝硬化、HCC有关.通过调节COX-2,MT1-MMP,和CD44,HBx可能激活一种复杂的机制最终导致肿瘤细胞侵入^[20].

非甾体抗炎药(NSAIDs)对许多恶性肿瘤具有抗肿瘤活性,归功于他们能够抑制由COX-2合成的前列腺素.因此,HBx诱导COX-2表达有助于解释这种病毒蛋白的多种前致癌作用,为治疗HBV引起的HCC治疗提供一个新方向.

5 COX 在 HCV 感染中的研究

Rahman et al^[25]报道 HCV 阳性患者 iNOS 及 COX-2 阴性表达相对于 iNOS 和 COX-2 不同程度表达者存活时间明显延长. Kondo et al 报告 HCV 阳性 HCC 患者周围肝组织 COX-2 的过表达与存活时间呈负相关. HCV 阳性 HCC 患者 COX-2 和 iNOS 表达与肿瘤大小及微血管密度(MVD)高度相关. HCV 阳性 HCC 患者肿瘤直径大于或等于 4 cm COX-2 表达较高. 推测 COX-2 和 iNOS 是 HCV 阳性 HCC 患者血管生成的重要因素. 血管生成是人类各种肿瘤生长发育的首要条件. COX-2 通过增加血管生成素多肽(血管内源性生长因子, 碱性成纤维细胞生长因子和 NO)或直接增加前列腺素产物调控血管生成, 进而辅助肿瘤生长, 侵入, 转移.

iNOS 可诱导 COX-2 表达, iNOS 和 COX-2 之间可能有交互作用, 在肿瘤发生中有协同作用. 有报道肝硬化动物模型 iNOS 表达增加. 推测肝硬化患者内毒素和/或循环中细胞因子水平增加可以诱导 iNOS 表达. iNOS 异常表达可能是肝硬化患者肿瘤形成的表现形式之一. 也可能是肿瘤本身释放一些因子诱导周围硬化肝组织 iNOS 表达增加. HCV 阳性 HCC 患者 COX-2 和 iNOS 高表达可能是 HCV 感染产生的细胞因子的继发作用或直接由 HCV core 蛋白激活. 尤其是这两个基因启动子均有 NF- κ B 结合位点, 而 HCV 可激活 NF- κ B.

在不同型的癌前损害和癌损害中 iNOS 和 COX-2 表达上调, 肿瘤高水平 COX-2 和 iNOS 表达的生物学意义存在争议和未知. 许多研究显示高浓度的 NO 和前列腺素既可能是致突变物又可能是致癌物, 且这些作用依赖于其浓度. COX-2 抑制剂在几种来源于 HCC 的细胞系均引起生长停止和细胞凋亡. COX-2 抑制剂可有效阻止癌症发生及 HCC 进展, 进一步阐明 iNOS 和 COX-2 在 HCC 发生中的作用, 可为寻找新的治疗策略建立理论基础.

6 参考文献

- Ding XZ, Hennig R, Adrian TE. Lipoxygenase and cyclooxygenase metabolism: new insights in treatment and chemoprevention of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;7:10
- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-1875
- Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002;190:279-286
- Rahman MA, Kyriazanos ID, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, Tsuchiya M, Nagasue N. Impact of PTEN expression on the outcome of hepatitis C virus-positive cirrhotic hepatocellular carcinoma patients: possible relationship with COX II and inducible nitric oxide synthase. *Int J Cancer* 2002;100:152-157
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145-182
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. From the Cover: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002;99:13926-13931
- Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002;23:185-195
- Cheng AS, Chan HL, Leung NW, Liew CT, To KF, Lai PB, Sung JJ. Expression of cyclooxygenase-2 in chronic hepatitis B and the effects of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:251-260
- Taberner A, Schneider F, Potenza MA, Fidi-Soa Randriamboavonjy V, Chasserot S, Wolf P, Mitolo-Chieppa D, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in omental arteries harvested from patients with severe liver diseases: immuno-localization and influence on vascular tone. *Intensive Care Med* 2003;29:262-270
- Begay CK, Gandolfi AJ. Late administration of COX-2 inhibitors minimize hepatic necrosis in chloroform induced liver injury. *Toxicology* 2003;185:79-87
- Giambartolomei S, Artini M, Almerighi C, Moavero SM, Levrero M, Balsano C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug metabolism potentiates interferon alfa signaling by increasing STAT1 phosphorylation. *Hepatology* 1999;30:510-516
- Reilly TP, Brady JN, Marchick MR, Bourdi M, George JW, Radonovich MF, Pise-Masison CA, Pohl LR. A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. *Chem Res Toxicol* 2001;14:1620-1628
- Morinaga S, Yamamoto Y, Noguchi Y, Imada T, Rino Y, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S, Kameda Y, Takanashi Y. Cyclooxygenase-2 mRNA is up-regulated in cirrhotic or chronic hepatitis liver adjacent to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1110-1116
- 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
- Werb Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. *Cell* 1997;91:439-442
- Harada T, Arai S, Mise M, Imamura T, Higashitsuji H, Furutani M, Niwano M, Ishigami S, Fukumoto M, Seiki M, Sato H, Imamura M. Membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) gene is overexpressed in highly invasive hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998;28:231-239
- 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
- Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer and development. *Oncogene* 1999;18:7908-7916
- Feitelson MA, Duan LX. Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1997;150:1141-1157
- Su Q, Schroder CH, Hofmann WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Expression of hepatitis B virus X protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1998;27:1109-1120
- Lara-Pezzi E, Gomez-Gavero MV, Galvez BG, Mira E, Iniguez MA, Fresno M, Martinez-A C, Arroyo AG, Lopez-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 2002;110:1831-1838
- 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
- Majano PL, Garcia-Monzon C, Lopez-Cabrera M, Lara-Pezzi E, Fernandez-Ruiz E, Garcia-Iglesias C, Borque MJ, Moreno-Otero R. Inducible nitric oxide synthase expression in chronic viral hepatitis. *J Clin Invest* 1998;101:1343-1352
- Yoo YD, Ueda H, Park K, Flanders KC, Lee YI, Jay G, Kim SJ. Regulation of transforming growth factor- β 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. *J Clin Invest* 1996;97:388-395
- Rahman MA, Dhar DK, Yamaguchi E, Maruyama S, Sato T, Hayashi H, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, Nagasue N. Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:1325-1332



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

