

# 幽门螺杆菌感染和环氧化酶-2表达在胃癌发生中的作用

傅熙玲, 孙为豪

傅熙玲, 东南大学附属中大医院消化科 江苏省南京市 210009  
孙为豪, 江苏省人民医院老年医学科 江苏省南京市 210029  
教育部留学回国人员科研启动基金资助课题, No.9247342057  
项目负责人: 孙为豪, 210029, 江苏省南京市, 江苏省人民医院老年医学科.  
weihaojun@hotmail.com  
电话: 025-83718836-6294 传真: 025-83783506  
收稿日期: 2003-12-17 接受日期: 2004-01-08

## 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是胃癌发生的重要病因和促进因子,但其确切的致癌机制尚不清楚.近年来研究表明,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在胃癌及癌前病变中表达增加,在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. Hp感染可能通过多种途径诱导COX-2表达,刺激胃上皮细胞增生,使细胞增生和凋亡失衡,促进胃癌的发生和发展.

傅熙玲, 孙为豪. 幽门螺杆菌感染和环氧化酶-2表达在胃癌发生中的作用.  
世界华人消化杂志 2004;12(7):1638-1640  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1638.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是胃癌发生的重要病因之一,但其确切的致癌机制尚不清楚.近年研究表明,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在多种肿瘤尤其是消化系统肿瘤中表达增加. 体内外实验研究表明, Hp感染可通过多因素、多途径上调COX-2表达. 本文对近年来有关Hp感染及其诱导的COX-2表达在胃癌发生中作用的研究进展综述如下:

## 1 Hp感染与胃癌及癌前病变

流行病学资料提示长期Hp感染可导致胃黏膜的萎缩、肠上皮化生及异型增生,最终形成胃癌<sup>[1-3]</sup>. 因此,1994年世界卫生组织国际癌症研究机构已正式将Hp列为第一类生物致癌因子. 近年来动物实验研究、胃黏膜上皮细胞培养和Hp根除干预实验等均证实了Hp感染致胃癌的危险性<sup>[4-6]</sup>. Hp细胞毒素相关基因A(cagA)阳性菌株具有更强的毒力和危险性,cagA<sup>+</sup>菌株感染后胃黏膜上皮细胞损害明显并影响壁细胞的分泌功能,导致胃酸分泌减少,胃内细菌过度生长,促使硝酸盐降解为亚硝酸盐和亚硝胺等致癌物. 因此,cagA<sup>+</sup> Hp感染与癌前病变和胃癌的发生密切相关<sup>[7]</sup>.

然而,Hp感染致胃癌发生的确切机制目前尚不清楚. 现已证明,Hp感染可激活炎症反应中多种细胞因子、自由基和一氧化氮(NO)的释放,这些物质均

可刺激细胞增生并有DNA损伤作用<sup>[8-9]</sup>. Hp及其CagA蛋白可能促进细胞凋亡抑制基因Bcl-2表达,诱导抑癌基因p53突变,从而使细胞增生和凋亡失衡,最终导致胃癌的发生<sup>[10-11]</sup>. 细胞外基质成分的降解在肿瘤细胞侵犯周围组织和远处转移中发挥重要作用,而基底膜基质的降解与基质金属蛋白酶(MMPs)和组织型金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的活性密切相关. 最近研究表明, Hp感染可能通过改变MMPs和TIMPs的表达而参与胃癌的转移过程<sup>[12]</sup>.

## 2 COX-2表达与胃癌和癌前病变

2.1 COX-1和COX-2在胃黏膜中的表达 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸合成前列腺素(PGs)过程中一个重要的限速酶,已知COX至少有2种亚型,即COX-1和COX-2. COX-1以基本构成的形式普遍存在于各种组织,促使生理性PGs的合成,以维护自身稳定功能. COX-2与COX-1有59-61%的同源性,在没有受到刺激的正常组织或细胞,COX-2表达极少甚至不能测出. 而Hp相关性胃炎的胃小凹上皮细胞、腺上皮细胞和胃溃疡组织中的巨噬细胞、成纤维细胞以及胃癌的肿瘤细胞内均可见COX-2表达<sup>[13-14]</sup>. 但也有研究认为在正常胃黏膜中有COX-2表达, Hp感染性胃炎中COX-1和COX-2表达均增加<sup>[15]</sup>.

2.2 COX-2在胃癌和癌前病变中表达增加 COX-2与细胞增生和肿瘤发生密切相关,正常情况下COX-2几乎不表达或表达甚少,而在炎症因子、生长因子、内毒素和促癌剂等刺激下,COX-2表达迅速增加,并参与炎症过程和肿瘤的发生、发展<sup>[16]</sup>. 众多研究显示,COX-2在胃癌和结直肠癌中表达增加<sup>[17-18]</sup>. Son et al<sup>[19]</sup>应用RT-PCR检测32例根治性胃癌手术标本中COX-2 mRNA表达,结果显示癌组织中COX-2 mRNA显著高于癌周正常组织. 汪步海et al<sup>[20]</sup>对内镜诊断并手术证实的36例Hp阳性胃癌患者的癌组织及其邻近组织标本中COX-2的表达状况进行了回顾性分析,免疫组化染色显示,COX-2蛋白弥漫性表达于近腺体的黏膜上皮细胞,而黏膜下固有层无表达. COX-2蛋白在胃癌早期阶段(癌前病变)即开始表达,在癌症发展的整个过程中均呈高表达状态,肠上皮化生、异型增生和胃癌中COX-2蛋白表达强度无显著性差异. 但也有研究认为,随着癌前病变的进展COX-2蛋白表达递增<sup>[21]</sup>. COX-2蛋白在肠型胃癌的表达显著高于弥漫型胃癌<sup>[20, 22-23]</sup>,表明COX-2蛋白的表达与胃癌的组织来源有关. Han et al<sup>[24]</sup>

应用 RT-PCR 和免疫组化方法检查 50 例胃癌组织标本, COX-2 高表达者占 76%, 肿瘤直径大于 5 cm、伴 6 个以上淋巴结转移和非印戒细胞癌中 COX-2 高表达更为显著. COX-2 表达与胃癌分期、浸润深度及预后有关<sup>[25]</sup>. 但也有研究认为, 尽管 COX-2 在胃癌的发生和发展中起重要作用, 但与胃癌分期及预后并无相关性<sup>[23]</sup>.

**2.3 COX-2 的致癌和促癌机制** 尽管 COX-2 与胃癌的发生发展密切相关, 但 COX-2 表达在肿瘤发生、发展中的作用机制尚不明确. COX-2 可能经多种途径促进细胞增生、抑制细胞凋亡、调节肿瘤新生血管形成和增加癌细胞的侵袭性等而发生致癌和促癌作用. 吴汉平等<sup>[26]</sup>应用反义核酸技术, 将 COX-2 编码 cDNA 序列反向插入真核表达载体并转入 COX-2 高表达的胃癌细胞, 使之在胞内稳定、持续地转录 COX-2 基因的互补 RNA 链以封闭靶基因, 从而制备了 COX-2 基因表达持续下调的细胞模型. 结果显示胃癌细胞中高表达的 COX-2 受抑制后, 癌细胞在体内外增生均减慢, 表明 COX-2 高表达与肿瘤细胞增生等恶性表型密切相关. 动物实验发现, COX-2 表达增加 PGE<sub>2</sub> 合成, PGE<sub>2</sub> 可诱导细胞增生并刺激 Bcl-2 蛋白表达, 后者可抑制细胞凋亡, 使细胞增生和凋亡失去平衡而促进肿瘤发生<sup>[27-28]</sup>. 免疫组化检查胃癌患者 COX-2 和血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达, 以微血管密度(MVD)作为肿瘤血管生成的指标. 结果显示 COX-2 和 VEGF 表达呈显著相关性, 二者均为阳性时平均 MVD 水平显著高于阴性组<sup>[29]</sup>. 血管生成与胃癌关系的实验研究结果显示, 血管生成在胃癌发生的早期即已启动, 与胃癌发生、发展密切相关<sup>[30]</sup>. 因此, COX-2 促进 VEGF 相关的肿瘤血管生成, 可能是其在致癌和促癌中发挥作用的另一重要途径.

### 3 Hp 感染与 COX-2 表达

**3.1 Hp 感染诱导 COX-2 的表达** Hp 感染和 COX-2 表达在胃癌的发生、发展中均起重要作用, Hp 作为促癌因子诱导 COX-2 表达, Hp 感染者胃黏膜中 COX-2 表达明显增加. McCarthy et al<sup>[31]</sup>用免疫组化检查结果表明, Hp 感染相关的急、慢性胃炎的胃上皮细胞和单核细胞中 COX-2 蛋白表达增加. 虽然根除 Hp 减少胃黏膜 COX-2 表达, 但不能逆转肠上皮化生. 陆红 et al<sup>[32]</sup>报道, 胃黏膜 COX-2 表达与慢性炎症细胞的浸润程度密切相关, 根除 Hp 后胃上皮细胞 COX-2 表达减弱. Kimura et al<sup>[33]</sup>研究表明, 根除 Hp 后胃黏膜上皮细胞 COX-2 表达显著减少, 但根除 Hp 对肠上皮化生的胃黏膜 COX-2 表达无明显影响. 动物实验表明, C57BL/6 小鼠感染 Hp 24 h 后 COX-2 mRNA 及其蛋白、PGE<sub>2</sub> 水平和胃小凹厚度均显著高于对照组, 而 COX-2 抑制剂 etodolac 则有效地阻断了 Hp 诱导的 PGE<sub>2</sub> 合成及胃小凹增厚<sup>[34]</sup>. Romano et al<sup>[35]</sup>将 MKN28 胃黏膜细胞株分别与 Hp 及大肠杆菌孵育培养, 24 h 后发现 Hp 组 COX-2

mRNA 水平增加 5 倍, COX-2 催化合成的 PGE<sub>2</sub> 增加 3 倍, 而 COX-1 表达无变化. 大肠杆菌组 COX-1、COX-2 表达和 PGE<sub>2</sub> 水平均无明显改变, 结果表明 Hp 在体外能够特异性诱导胃黏膜细胞表达 COX-2. Guo et al<sup>[36]</sup>研究了 31 例胃腺癌手术标本, 用免疫荧光染色和 PCR 等方法证实, cagA<sup>+</sup> 株 Hp 感染的胃癌组 COX-2 表达水平显著高于 cagA<sup>-</sup> 株感染的胃癌组, 而 5 例 COX-2 无明显表达的胃癌组织中均未扩增到 cagA 基因产物, 提示 cagA<sup>+</sup> Hp 菌株感染引起的 COX-2 表达上调在胃癌的发生中可能起重要作用. Chen et al<sup>[37]</sup>分析 71 例胃腺癌手术标本, 经单变量及多变量分析发现 COX-2 表达阳性组与 Hp 感染和血管侵入密切相关, COX-2 表达阳性组的胃癌预后显著差于 COX-2 表达阴性组. 另外, 干预实验显示 Hp 根除后, 萎缩性胃炎胃黏膜中 COX-2 基因表达明显下调<sup>[38]</sup>.

**3.2 Hp 感染诱导 COX-2 表达的机制** 目前, Hp 感染诱导胃黏膜 COX-2 表达的机制尚待阐明, 可能是 Hp 感染引起胃黏膜损伤刺激 COX-2 表达, 也可能是 Hp 感染及其毒素直接诱导 COX-2 表达<sup>[35]</sup>. 国内外研究表明, Hp 细菌悬液、超声提取物甚至 Hp 细菌培养液均可诱导培养细胞的 COX-2 表达. Hp 感染可能通过炎症细胞释放细胞因子的间接作用, 亦可能是直接诱导胃黏膜炎症细胞表达 COX-2, 再通过旁分泌机制和信号传导引起上皮细胞表达 COX-2<sup>[31]</sup>. Takahashi et al<sup>[39]</sup>用 Hp 感染蒙古沙鼠, Western blot 检查结果显示在正常的或 Hp 感染 2 wk 后的胃黏膜中无 COX-2 蛋白表达. 然而, Hp 感染 4 wk 以后, 胃黏膜中 COX-2 蛋白表达及 PGE<sub>2</sub> 水平均明显增加. 虽然该实验未能说明 Hp 及其毒素能否直接诱导 COX-2 表达, 但结果至少提示 Hp 感染引起的炎症反应可能与 COX-2 表达密切相关. Hp 感染后炎症细胞释放多种细胞因子, 如白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及氧自由基等, 均为 COX-2 表达的诱导剂<sup>[40]</sup>. 这些因子通过多细胞传导途径及细胞核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)诱导 COX-2 表达, 而 NF- $\kappa$ B 是胃黏膜上皮细胞受 Hp 刺激而转录基因的主要递质<sup>[41]</sup>.

近来研究表明, Hp 感染常伴有高胃泌素血症, 胃泌素在 Hp 感染相关的 COX-2 过度表达中可能起一定作用. Konturek et al<sup>[42]</sup>用胃癌细胞株 KATO- 在浓度渐增的胃泌素中孵育, 结果显示 COX-2 和促肝细胞生长因子(HGF)的 mRNA 及蛋白均呈现剂量依赖性增加, 提示胃泌素可能直接刺激 COX-2 的表达. Jones et al<sup>[43]</sup>报道, HGF 诱导大鼠胃上皮细胞(RGM1)COX-2 表达增加. 因此, Hp 感染也可能通过刺激胃泌素分泌, 经过直接的或间接的作用上调 COX-2 表达.

总之, Hp 感染通过 COX-2 途径诱导胃上皮细胞增生, COX-2 表达可能参与了 Hp 相关性胃炎向癌前病变及胃癌的演变过程. 因此, 根除 Hp 和特异性 COX-2 抑制剂的使用可能成为预防胃癌的有效手段.

## 4 参考文献

- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19(Suppl 1):S37-S43
- Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002;47:107-113
- Eid R, Moss SF. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2002;346:65-67
- 郑青, 陈晓宇, 施尧, 萧树东. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠建立胃癌模型的研究. *中华消化杂志* 2003;23:92-96
- 何兴祥, 胡品津, Wong BCY, Lam SK, Xia HHX. 幽门螺杆菌慢性感染诱导胃上皮细胞产生凋亡耐受. *中华医学杂志* 2003;83:42-45
- Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, Yokoyama T, Watanabe M. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386
- Farinati F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M. *Helicobacter pylori* CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? *Helicobacter* 2003;8:227-234
- 宋春芳, 孙丽萍, 戴文颖, 袁媛. 幽门螺杆菌相关性胃疾病血清 IL-8 和 NO 含量的检测及意义. *中华肿瘤杂志* 2003;25:258-260
- Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide in *Helicobacter pylori*-infected human gastric epithelial cells: possible role of interferon-gamma in polarized nitric oxide secretion. *Helicobacter* 2002;7:116-128
- 杜雅菊, 赵晶, 赵瑞波, 李宝杰. 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系. *世界华人消化杂志* 2003;11:554-557
- 陈孝, 王孟薇, 尤纬蒂. 胃黏膜上皮异型增生细胞增生活性及凋亡与幽门螺杆菌感染的关系. *癌症* 2003;22:244-247
- 李新华, 张桂英, 罗非君, 徐美华, 李乾. 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11:544-546
- Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, Tsukui T, Miyake K, Futagami S, Kishida T, Fukuda Y, Yamanaka N, Kobayashi M. Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut* 2000;46:782-789
- Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000;157:729-735
- Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, Jenkins D, Hawkey CJ. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut* 2000;47:762-770
- Williams CS, DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol* 1996;270(3 Pt 1):G393-G400
- van Rees BP, Saukkonen K, Ristimäki A, Polkowski W, Tytgat GN, Drilenburg P, Offerhaus GJ. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* 2002;196:171-179
- Konturek PC, Bielanski W, Konturek SJ, Hartwich A, Pierzchalski P, Gonciarz M, Marlicz K, Starzynska T, Zuchowicz M, Darasz Z, Gotze JP, Rehfeld JF, Hahn EG. Progastrin and cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2002;47:1984-1991
- Son HJ, Kim YH, Park DI, Kim JJ, Rhee PL, Paik SW, Choi KW, Song SY, Rhee JC. Interaction between cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:383-388
- 汪步海, 汪竹, 童建东, 钱伟, 侯晓华. 环氧合酶-2 蛋白在胃癌患者肠上皮化生、异型增生及癌灶中的表达. *中华消化内镜杂志* 2003;20:179-181
- 王小虎, 彭铁立, 李胜保, 吴清明. 幽门螺杆菌与胃癌及癌前病变的环氧合酶-2 及 p21 表达的研究. *实用肿瘤杂志* 2001;16:182-184
- Yamagata R, Shimoyama T, Fukuda S, Yoshimura T, Tanaka M, Munakata A. Cyclooxygenase-2 expression is increased in early intestinal-type gastric cancer and gastric mucosa with intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:359-363
- Joo YE, Oh WT, Rew JS, Park CS, Choi SK, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal-type pathways in gastric carcinogenesis. *Digestion* 2002;66:222-229
- Han SL, Tang HJ, Hua YW, Ji SQ, Lin DX. Expression of COX-2 in stomach cancers and its relation to their biological features. *Dig Surg* 2003;20:107-114
- 姬社青, 花亚伟, 庄兢, 高阳, 孔烨, 韩少良, 邵永孚. COX-2、p53、PCNA 和 nm23 异常表达与胃癌生物学行为的关系. *癌症* 2002;21:619-624
- 吴汉平, 吴开春, 么立萍, 徐美虹, 樊代明. 环氧合酶-2 反义核酸抑制胃癌细胞的恶性表型. *中华内科杂志* 2002;41:534-537
- Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:3-21
- Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Upregulated cyclooxygenase-2 inhibits apoptosis of human gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000;45:2436-2443
- Joo YE, Rew JS, Seo YH, Choi SK, Kim YJ, Park CS, Kim SJ. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:28-33
- 陶厚权, 邹寿椿, 王瑞年, 林言箴. 血管生成与胃癌发生之间关系的实验研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:43-46
- McCarthy CJ, Crofford LJ, Greenson J, Scheiman JM. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1218-1223
- 陆红, 陈晓宇, 刘文忠, 彭延申, 萧树东. 幽门螺杆菌感染对胃黏膜环氧合酶-2 表达的影响. *中华消化杂志* 2001;21:287-289
- Kimura A, Tsuji S, Tsujii M, Sawaoka H, Iijima H, Kawai N, Yasumaru M, Kakiuchi Y, Okuda Y, Ali Z, Nishimura Y, Sasaki Y, Kawano S, Hori M. Expression of cyclooxygenase-2 and nitrotyrosine in human gastric mucosa before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:315-322
- Xiao F, Furuta T, Takashima M, Shirai N, Hanai H. Involvement of cyclooxygenase-2 in hyperplastic gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection in C57BL/6 mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:875-886
- Romano M, Ricci V, Memoli A, Tuccillo C, Di Popolo A, Sommi P, Acquaviva AM, Del Vecchio Blanco C, Bruni CB, Zarrilli R. *Helicobacter pylori* up-regulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 synthesis in MKN 28 gastric mucosal cells *in vitro*. *J Biol Chem* 1998;273:28560-28563
- Guo XL, Wang LE, Du SY, Fan CL, Li L, Wang P, Yuan Y. Association of cyclooxygenase-2 expression with Hp-cagA infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:246-249
- Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001;233:183-188
- Konturek PC, Rembiesz K, Konturek SJ, Stachura J, Bielanski W, Galuschka K, Karcz D, Hahn EG. Gene expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2, and gastrin in atrophic gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori* before and after eradication therapy. *Dig Dis Sci* 2003;48:36-46
- Takahashi S, Fujita T, Yamamoto A. Role of cyclooxygenase-2 in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G791-G798
- Kim H, Lim JW, Seo JY, Kim KH. Oxidant-sensitive transcription factor and cyclooxygenase-2 by *Helicobacter pylori* stimulation in human gastric cancer cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21:121-129
- Feng L, Xia Y, Garcia GE, Hwang D, Wilson CB. Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1995;95:1669-1675
- Konturek PC, Kania J, Kukharsky V, Ocker S, Hahn EG, Konturek SJ. Influence of gastrin on the expression of cyclooxygenase-2, hepatocyte growth factor and apoptosis-related proteins in gastric epithelial cells. *J Physiol Pharmacol* 2003;54:17-32
- Jones MK, Sasaki E, Halter F, Pai R, Nakamura T, Arakawa T, Kuroki T, Tarnawski AS. HGF triggers activation of the COX-2 gene in rat gastric epithelial cells: action mediated through the ERK2 signaling pathway. *FASEB J* 1999;13:2186-2194