

# 选择性环氧化酶-2抑制剂对肝癌细胞侵袭力的影响

方征东, 李建生, 徐修才

方征东, 李建生, 安徽医科大学附属医院普外科 安徽省合肥市 230001

徐修才, 安徽医科大学附属医院中心实验室 安徽省合肥市 230001

方征东, 男, 1974-08-23生, 安徽潜山县人, 汉族, 2003级安徽医科大学硕士研究生, 主治医师, 主要从事肝肿瘤的研究。

通讯作者: 方征东, 230001, 安徽省合肥市庐江路9号, 安徽省立医院普外科. fangzhengdong@126.com

电话: 0551-2283280

收稿日期: 2005-12-08 接受日期: 2005-12-31

## Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on invasion of human hepatocellular carcinoma cells

Zheng-Dong Fang, Jian-Sheng Li, Xiu-Cai Xu

Zheng-Dong Fang, Jian-Sheng Li, Department of General Surgery, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China  
Xiu-Cai Xu, Department of Central Laboratory, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

correspondence to: Zheng-Dong Fang, Department of General Surgery, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, 9 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. fangzhengdong@126.com  
Received: 2005-12-08 Accepted: 2005-12-31

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of Nimesuli, a selective cyclooxygenase inhibitor, on the invasion of human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 and its mechanism.

**METHODS:** Human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 was divided into control (C) and Nimesuli (N) group. The cells in group N were treated with Nimesuli (25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{mol/L}$ ) and those in group C were treated with dimethylsulfoxide (DMSO). MTT reduction assay was used to evaluate the inhibitory rate, and Transwell chamber assay was performed to determine the effect of Nimesuli on the invasion of SMMC-7721 cells. The expression of matrix metalloproteinase (MMP) mRNA and enzymatic activity of SMMC-7721 cells were detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and gelatin zymography, respectively.

**RESULTS:** Nimesuli inhibited the proliferation of SMMC-7721 cells in a time- and concentration-dependent manner. In comparison with those in the group C, the expression of MMP mRNA and enzymatic activity in group N were obviously lower after 25, 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{mol/L}$  Nimesuli treatment (MMP2 mRNA: 0.968, 0.545, 0.330, 0.158, 0.083 vs 1.063,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ; MMP-9 mRNA: 1.005, 0.758, 0.465, 0.208, 0.103 vs 1.075,  $P < 0.01$  except the result of 25  $\mu\text{mol/L}$  Nimesuli treatment). The invasion of SMMC-7721 cells was significantly inhibited in group N ( $P < 0.05$ ), and the inhibitory rates of the cells' penetrating polycarbonates were 7.8%, 28.0%, 35.6%, 53.6%, 61.4% for 25, 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{mol/L}$ , respectively.

**CONCLUSION:** The selective cyclooxygenase inhibitor, Nimesuli, can inhibit the growth and invasion of SMMC-7721 cells and the possible mechanism may be involved in the down-regulation of MMP level.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Prostaglandin-endoperoxide synthase; Matrix metalloproteinase

Fang ZD, Li JS, Xu XC. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(3):293-298

## 摘要

**目的:** 研究选择性环氧化酶-2抑制剂尼美舒利(Nimesuli, Nim)对肝癌细胞SMMC-7721增殖和侵袭力的影响并探讨其作用机制。

**方法:** 应用Nim作用于SMMC-7721细胞, 并设对照组和实验组(Nim 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{mol/L}$ ), MTT法检测Nim作用24、48、72 h后, 对SMMC-7721细胞增殖的影响; 用Transwell小室检测Nim作用24 h后对SMMC-7721细胞侵袭能力的影响, 并用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、明胶酶谱法分析Nim对SMMC-7721细胞分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) mRNA和酶活性的影响。

## ■背景资料

近年来研究表明, COX-2参与了肿瘤的发生发展, 在许多肿瘤中过度表达, 其中包括胃肠道肿瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌等, 而其抑制剂则具有防治肿瘤的作用。

## ■研究前沿

许多研究提示COX-2与肝癌的发生、发展有很大关系,在肝癌的基础研究中发现COX-2抑制剂可以通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡来抑制肝癌生长。

**结果:** Nim对SMMC-7721细胞的增殖有抑制作用,且呈剂量和时间依赖性; Nim 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{mol/L}$ 作用后,与对照组比较Nim能降低SMMC-7721细胞分泌的MMP mRNA和酶的活性(MMP-2 mRNA: 0.968, 0.545, 0.330, 0.158, 0.083 vs 1.063,  $P<0.05$  或  $P<0.01$ ; MMP-9 mRNA: 1.005, 0.758, 0.465, 0.208, 0.103 vs 1.075, 除25  $\mu\text{mol/L}$ 作用外,其余 $P<0.01$ ); Nim作用后SMMC-7721细胞穿透聚碳酸酯膜的能力显著降低(SMMC-7721细胞穿透聚碳酸酯膜抑制率为7.8%, 28.0%, 35.6%, 53.6%, 61.4%),与对照组比较有显著差异( $P<0.05$ )。

**结论:** 选择性环氧化酶-2抑制剂Nim可以抑制肝癌细胞的生长和其侵袭力, Nim抑制肝癌细胞侵袭力的作用机制与通过降低MMP水平有关。

**关键词:** 肝肿瘤; 前列腺素内源性过氧化物合酶; 基质金属蛋白酶

方征东, 李建生, 徐修才. 选择性环氧化酶-2抑制剂对肝癌细胞侵袭力的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(3):293-298  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/293.asp>

## 0 引言

近年来研究发现<sup>[1,2]</sup>, 环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)与多种恶性肿瘤的生成、生长有密切关系. 流行病学、体内外实验研究表明<sup>[3,4]</sup>, 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)对消化道肿瘤有防治作用, 选择性COX-2抑制剂可以抑制肿瘤的生长. 随着COX-2与肿瘤关系的研究进展, COX-2与肝癌的关系作用也逐渐受到人们关注, 近年来有研究表明, COX-2的表达与肝癌的临床病理分期和预后有关<sup>[5]</sup>, Huang *et al*<sup>[6]</sup>研究认为, COX-2抑制剂可以通过诱导细胞凋亡、抑制肝癌细胞增殖来抑制肝癌细胞的生长, 但COX-2抑制剂对肝癌侵袭的影响研究不多. 我们研究了选择性环氧化酶抑制剂尼美舒利(Nimesuli, Nim)对肝癌细胞SMMC-7721生长及侵袭力的影响, 并探讨Nim对肝癌细胞SMMC-7721分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性的影响, 分析选择性环氧化酶-2抑制剂对肝癌细胞侵袭力的影响及可能的作用机制, 为肝癌转移的预防和治疗开辟新的途径。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料 肝癌细胞SMMC-7721购自中国科学院

上海细胞生物研究所, 尼美舒利、二甲基亚砷(DMSO)、胰蛋白酶为Sigma公司产品, 新生牛血清为杭州四季青公司产品, 明胶为Amersco公司产品, Trizol总RNA提纯试剂盒、RPMI 1640培养基为Gibco公司产品, MMLV逆转录酶为Promega公司产品, MMP-2、MMP-9、 $\beta$ -actin引物由上海生工公司合成, 人工基质Matrigel为BD公司产品, Transwell小室为Costar公司产品。

**1.2 方法** 人肝癌细胞SMMC-7721用含100 mL/L新生牛血清+100 kU/L青霉素、100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养基, 置37°C、50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱中培养, 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. 实验分组: 对照组(只含100 mg/L DMSO), 实验组(每组加入终浓度分别为25、50、100、200、400  $\mu\text{mol/L}$ 的Nim)。

**1.2.1 MTT检测Nim对SMMC-7721细胞生长的影响** 取对数生长期SMMC-7721细胞, 调整细胞浓度为 $1 \times 10^5/\text{L}$ , 接种于96孔培养板, 每孔加液量200  $\mu\text{L}$ . 24 h后换液, 按上述试验分组, 并设空白调零孔, 每组设4个复孔, 37°C、50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱中培养24、48、72 h后, 每孔加入5 g/L MTT 20  $\mu\text{L}$ , 继续培养4 h, 吸去孔内培养液, 分别加DMSO溶液150  $\mu\text{L}$ , 振荡溶解10 min, 酶标仪测490 nm波长每孔吸光度(空白孔调零), 记录各孔吸光度(A). 计算细胞生长抑制率, 抑制率=(1-实验组A平均值/对照组A平均值) $\times 100\%$ 。

**1.2.2 细胞侵袭重建基底膜实验** SMMC-7721细胞体外侵袭能力的测定在Transwell小室中进行, 具体试验方法参考文献[7]: 于4°C融解Matrigel, 每孔50  $\mu\text{L}$ 加入预冷的Transwell侵袭小室各孔的上室中, 将培养板置于37°C孵育1 h, 少量PBS清洗各孔. 根据上述实验分组, 用无血清培养液和含不同浓度Nim的无血清培养液制备SMMC-7721细胞悬液, 使细胞密度为 $1 \times 10^5/\text{L}$ , 分别加入各孔上室中, 每孔200  $\mu\text{L}$ , 在下室分别加入预先制备的SMMC-7721细胞培养上清液600  $\mu\text{L}$ 作为趋化因子, 每个孔重复3次. 37°C、50 mL/L CO<sub>2</sub>孵育24 h. 弃去上室液体, 取出聚碳酸酯膜, 擦净膜上的基底膜胶及未穿过的细胞, 经40 g/L多聚甲醛固定30 min、常规HE染色, 随机于200倍光镜下取上、下、左、右、中心5个视野, 计数穿过聚碳酸酯膜的细胞数, 取每个视野的平均数表示肿瘤细胞的侵袭能力, 并计算抑制率. 重复试验3次. 抑制率=(对照组侵袭细胞数-实验组侵袭细胞数)/对照组侵袭细胞数 $\times 100\%$ 。

表1 扩增片段使用的引物序列和长度

名称	引 物	扩增片段长度
MMP-2	正义链5' - CCACGTGACAAGCCCATGGGGCCCC -3' 反义链5' - GCAGCCTAGCCAGTCGGATTTGATG -3'	480 bp
MMP-9	正义链5' - GCCACTTGTCTGGCGATAAGG -3' 反义链5' - CACTGTCCACCCCTCAGAGC -3'	243 bp
$\beta$ -actin	正义链5' - TGACGGGGTCACCCACACTGTGCCCATCTA -3' 反义链5' - CTAGAAGCATTTGCGGTGGACAATGGAGGG -3'	610 bp

1.2.3 Nim对SMMC-7721细胞MMP mRNA的影响 取对数生长期SMMC-7721细胞 $1 \times 10^6$ 接种于培养瓶中, 按上述实验分组, 药物作用24 h后常规收集细胞, 各组均重复3瓶. 选用 $\beta$ -actin为内参照, MMP-2, MMP-9,  $\beta$ -actin引物序列(表1). 按Trizol试剂盒说明一步法提取总RNA, 紫外分光光度仪测RNA纯度并定量. 取总RNA进行逆转录, 反应体系20  $\mu$ L: 含Oligo(dT)<sub>15</sub> 1  $\mu$ L, MMLV逆转录酶1  $\mu$ L, RNA 1.0  $\mu$ g, 10 mmol/L dNTPs 2  $\mu$ L, RNasin 1  $\mu$ L, 42℃温浴60 min, 将反应混合物加热至70℃、10 min以终止反应. PCR反应体系40  $\mu$ L: cDNA 4  $\mu$ L, 10 mmol/L dNTPs 2  $\mu$ L, 10  $\times$  buffer(含MgCl<sub>2</sub>) 0.8  $\mu$ L, 上、下游引物各1  $\mu$ L, TaqDNA合成酶0.5  $\mu$ L. PCR扩增的循环条件为: 96℃ 3 min后, 94℃ 45 s, 55℃ 45 s, 72℃ 60 s, 35个循环, 72℃延伸10 min, 同时对内对照 $\beta$ -actin进行扩增. 在20 g/L琼脂糖凝胶上进行电泳, 经UV-300紫外分析仪OHM026(珠海黑马)及其软件分别计算MMP-2、MMP-9与 $\beta$ -actin吸光度的比值表示MMP-2, MMP-9 mRNA的相对含量.

1.2.4 采用明胶酶谱法测定细胞上清液中的MMP的活性 明胶酶谱实验方法参照文献[8]: 取对数生长期SMMC-7721细胞, 调整细胞密度为 $1 \times 10^5$ /L, 接种于24孔培养板, 换用无血清培养液培养, 按上述实验分组加入药物, 继续培养24 h后收集培养液并活细胞计数. 所收集的培养液经1 200 r/min, 4℃离心10 min 0.22  $\mu$ m滤膜过滤, 以细胞数为依据调整体积, 分装后立刻进行酶谱分析. 将细胞条件培养液上样(按 $10^6$ 个细胞量折算培养上清的电泳上样量)与等体积的2  $\times$  SDS凝胶上样缓冲液混合, 上样于80 g/L SDS聚丙烯酰胺凝胶(含1 g/L明胶), 4℃电泳, 电压为12 V/cm, 直至溴酚蓝跑至凝胶底部. 以复性缓冲液(25 g/L Triton-X 100)于室温下洗胶2次, 每次30 min. 凝胶置于孵育缓冲液(含50 mmol/L Tris HCl, 1  $\mu$ mmol/L ZnCl<sub>2</sub>, 0.5 g/L叠氮钠, pH7.6)中, 37℃恒温摇床缓慢摇动18 h. 以染色液(10g/L的考马斯亮蓝R250、100 mL/L乙酸、100 g/L异丙

## ■创新亮点

本文主要是通过细胞侵袭重建基底膜实验, 探讨COX-2抑制剂对肝癌细胞侵袭力的影响; 并检测COX-2抑制剂对肝癌细胞分泌的MMP有无影响, 探讨COX-2抑制剂产生这种作用的机制.

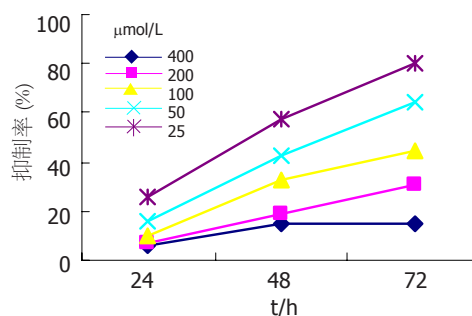


图1 Nim对SMMC-7721细胞生长的抑制作用.

醇)染色30 min, 以脱色液(100 mL/L乙酸、100 g/L异丙醇)脱色至合适. 胶原酶呈现为蓝色背景下的透明条带, 分别位于 $M_r$  72 000和92 000位置处. 应用凝胶成像分析系统测定各条带的平均吸光度 ( $A$ 值)及其面积, 以电泳条带的积分吸光度值代表酶活性进行定量分析, 计算各条带的积分 $V$ 值 ( $V$ 值 = 平均 $A$ 值  $\times$  面积).

统计学处理 数据采用平均数  $\pm$  标准差 (mean  $\pm$  SD)表示, 利用SPSS11.0统计软件进行单因素方差分析,  $P < 0.05$ 有统计学意义.

## 2 结果

2.1 Nim对SMMC-7721细胞生长的影响 25  $\mu$ mol/L Nim作用24 h后, 细胞生长抑制率为5.6% ( $P > 0.05$ ), 对SMMC-7721细胞生长抑制作用无差异, 但其余各组与对照组相比Nim对SMMC-7721细胞生长抑制作用均有显著性意义 ( $P < 0.01$ , 图1). 随着时间和剂量增加, 药物对肝癌细胞的抑制率逐渐上升, 呈时间、剂量依赖性. 在24 h, 25、400  $\mu$ mol/L Nim的细胞生长抑制率分别为5.6%、26.5%, 而在72 h, 同等药物浓度的抑制率分别为15.2%、79.9%, 为减少因药物抑制细胞生长造成的侵袭能力降低因素影响, 故在侵袭实验中选用药物作用24 h.

2.2 Nim对SMMC-7721体外侵袭能力的影响 各种不同药物浓度作用24 h后, 检测SMMC-7721细胞穿透基底膜成分Matrigel发现, 25  $\mu$ mol/L Nim作用后, 与对照组相比其抑制率为7.8% ( $P$



### ■应用要点

本实验初步证实了COX-2抑制剂可以降低肝癌细胞的侵袭能力,从而抑制肝癌的转移和复发,这为COX-2抑制剂防治肝癌提供了一定的理论依据,其有可能成为肝癌的防治手段之一。

表2 Nim对SMMC-7721细胞侵袭能力的影响

组别	下室细胞数	抑制率 (%)
对照组	58.60 ± 6.95	
实验组		
25 μmol/L	54.00 ± 3.28	7.8 <sup>a</sup>
50 μmol/L	42.2 ± 3.96	28.0 <sup>b</sup>
100 μmol/L	35.4 ± 3.91	35.6 <sup>b</sup>
200 μmol/L	27.2 ± 1.92	53.6 <sup>b</sup>
400 μmol/L	22.6 ± 2.70	61.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

表3 SMMC-7721细胞MMP-2, MMP-9 mRNA的定量分析 (mean ± SD)

Nim	MMP-2m RNA	MMP-9m RNA
0(对照)	1.063 ± 0.062	1.075 ± 0.039
25 μmol/L	0.968 ± 0.033 <sup>a</sup>	1.005 ± 0.021
50 μmol/L	0.545 ± 0.062 <sup>b</sup>	0.758 ± 0.059 <sup>b</sup>
100 μmol/L	0.330 ± 0.032 <sup>b</sup>	0.465 ± 0.037 <sup>b</sup>
200 μmol/L	0.158 ± 0.025 <sup>b</sup>	0.208 ± 0.036 <sup>b</sup>
400 μmol/L	0.083 ± 0.017 <sup>b</sup>	0.103 ± 0.015 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

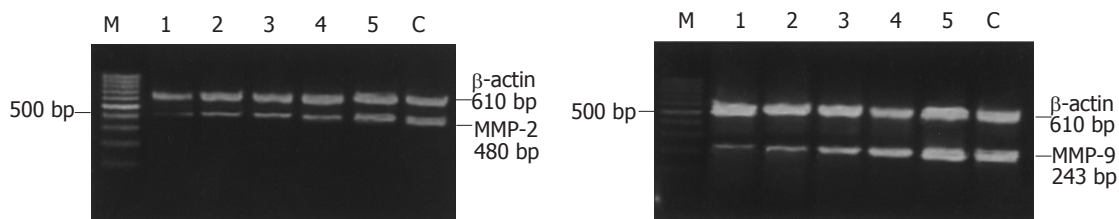


图2 SMMC-7721细胞MMP-2、MMP-9 mRNA表达的RT-PCR结果.

$< 0.05$ ), 抑制SMMC-7721细胞穿膜的能力有统计学意义, 而其余各组对SMMC-7721细胞穿膜能力的抑制作用均有显著统计学意义( $P < 0.01$ ), 最高抑制率达61.3%(表2). 结果表明, Nim对SMMC-7721体外侵袭能力有明显的抑制作用, 且呈剂量依赖性.

**2.3 Nim对SMMC-7721细胞MMP mRNA的影响** 在SMMC-7721细胞中可以检测到MMP mRNA的表达. 各种不同药物浓度作用24 h后, MMP-2, MMP-9表达均有下降(图2, 表3), 与对照组比较下降程度有显著差异.

**2.4 Nim对SMMC-7721细胞MMP酶活性的影响** SMMC-7721分泌的上清夜中能够检测到MMP-2, MMP-9的表达, 通过积分V值可以看出MMP-2的活性明显高于MMP-9. 不同浓度Nim作用于SMMC-7721细胞24 h后, MMP-2, MMP-9表达均下降, 与对照组比较, 实验组V值下降具

有显著性差异(图3, 4). 其抑制作用随药物浓度的增大而增强, 呈剂量依赖性.

### 3 讨论

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸转化为前列腺素(prostaglandins, PGs)的关键酶, 目前认为, COX有COX-1和COX-2两种同功异构体<sup>[9]</sup>. COX-1是一种组成型酶, 在许多组织中表达, 并参与细胞正常的生理功能; 而COX-2为一种诱导型酶, 静息时不表达, 只有在细胞因子、肿瘤剂及癌基因等促分裂剂刺激下才产生. 越来越多的研究提示, COX-2的表达与肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[10]</sup>. 近来发现, COX-2能诱导肿瘤产生侵袭与转移, 在胃、结肠癌的研究中表明<sup>[11,12]</sup>, COX-2的表达与淋巴结受侵呈正相关, 然而, COX-2引起肿瘤侵袭、转移的机制仍不明确.

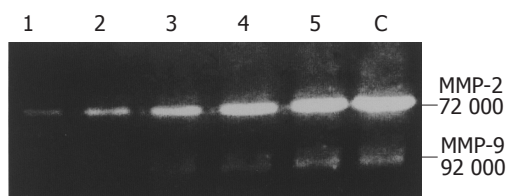


图3 SMMC-7721细胞分泌的MMP-2, MMP-9的酶谱分析  
1-5: 400, 200, 100, 50, 25  $\mu\text{mol/L}$  Nim; C: 对照组.

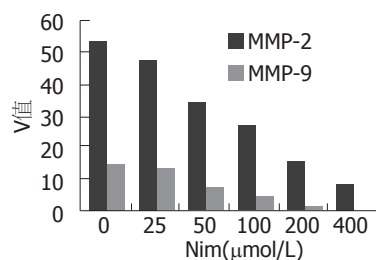


图4 SMMC-7721细胞分泌的MMP-2, MMP-9各条带积分V值比较.

肿瘤侵袭、转移是恶性肿瘤的重要生物学行为, 肿瘤细胞在侵袭转移过程中必须破坏由细胞间基质和基底膜组成的细胞外基质. 肿瘤细胞通过自身或诱导宿主细胞产生多种基质蛋白溶解酶, 如基质金属蛋白酶、纤溶酶原激活物、胱氨酸蛋白酶等, 使细胞间基质的主要成分被降解, 形成局部缺损区, 然后肿瘤细胞穿过细胞间基质及基底膜, 进入血液循环进一步形成转移灶. 在参与破坏细胞外基质的酶类中基质金属蛋白酶是主要的直接作用者. MMP是一组锌离子依赖性内肽酶, 根据底物的不同, 可分为不同的种类, 其中明胶酶类(包括MMP-2和MMP-9)的作用底物是IV/V型胶原. 大量研究表明, 明胶酶与肿瘤侵袭转移的关系甚为密切<sup>[13]</sup>, 因为明胶酶不但可以酶解细胞间基质成分还能酶解基底膜主要成分- IV型胶原<sup>[14]</sup>. McKenna *et al*<sup>[15]</sup>的实验表明, 高转移性肝癌组织MMP的表达及活性升高, 与肝癌的高转移、高复发性有直接的关系. 最近的实验表明, COX-2的高表达可以引起MMP-2和MMP-9的活性的增强. 因此, 我们探讨了COX-2抑制剂能否通过明胶酶来降低肝癌的侵袭和转移. 我们通过MTT法检测显示: Nim可以使SMMC-7721细胞生长受到抑制, 与对照组比较差异有显著性, 说明Nim能抑制SMMC-7721细胞生长. Transwell小室是目前测定肿瘤细胞体外侵袭能力比较理想的实验模型, 本研究提示: Nim可以显著降低SMMC-7721细胞的侵袭能力, 且随药物作用浓度的增加, 其抑制作用逐渐增强, 在一定范

围内呈剂量依赖性. RT-PCR及明胶酶谱检测显示, 在SMMC-7721细胞中能够检测到MMP-2, MMP-9的表达, Nim能够抑制SMMC-7721细胞分泌MMP-2, MMP-2的表达及降低其活性, 从而说明Nim可以通过影响肝癌细胞MMP来降低其侵袭能力.

总之, 本实验初步证实了选择性COX-2抑制剂可以通过MMP途径, 降低肝癌细胞的侵袭能力, 从而抑制肝癌的转移和复发. 这为选择性COX-2抑制剂防治肝癌提供了一定的理论依据, 其有可能成为肝癌的防治手段之一.

#### 4 参考文献

- Lagorce C, Paraf F, Vidaud D, Couvelard A, Wendum D, Martin A, Flejou JF. Cyclooxygenase-2 is expressed frequently and early in Barrett's oesophagus and associated adenocarcinoma. *Histopathology* 2003; 42: 457-465
- Mann JR, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and gastrointestinal cancer. *Cancer J* 2004;10: 145-152
- Kune GA. Colorectal cancer chemoprevention: aspirin, other NSAID and COX-2 inhibitors. *Aust NZ J Surg* 2000; 70: 452-455
- Yao M, Lam EC, Kelly CR, Zhou W, Wolfe MM. Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 712-719
- 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
- Huang DS, Shen KZ, Wei JF, Liang TB, Zheng SS, Xie HY. Specific COX-2 inhibitor NS398 induces apoptosis in human liver cancer cell line HepG2 through BCL-2. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 204-207
- Arya M, Patel HR, McGurk C, Tatoud R, Klocker H, Masters J, Williamson M. The importance of the CXCL12-CXCR4 chemokine ligand-receptor interaction in prostate cancer metastasis. *J Exp Ther Oncol* 2004; 4: 291-303
- Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Quantitative zymography: detection of picogram quantities of gelatinases. *Anal Biochem* 1994; 218: 325-329
- Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr Pharm Des* 2004;10: 577-588
- 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
- Leung WK, To KF, Ng YP, Lee TL, Lau JY, Chan FK, Ng EK, Chung SC, Sung JJ. Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and mis-sense p53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 335-339
- Sankhasard S, Lertprasertsuk N, Vinitketkumnuen U, Cressey R. Expression of cyclooxygenase-1 and

#### 同行评价

本文对选择性环氧化酶-2抑制剂Nimesuli对肝癌细胞SMMC-7721侵袭力的影响进行了探讨, 立题新颖, 实验设计较系统规范, 文笔较流畅, 具有一定的指导意义, 但要支持Nimesuli具有抗侵袭作用还需更多的实验数据

- 2 and clinicopathologic features of colorectal cancer in northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 44-49
- 13 Edwards JG, McLaren J, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinases 2 and 9 (gelatinases A and B) expression in malignant mesothelioma and benign pleura. *Br J Cancer* 2003; 88: 1553-1559
- 14 Lynch CC, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication. *Differentiation* 2002; 70: 561-573
- 15 McKenna GJ, Chen Y, Smith RM, Meneghetti A, Ong C, McMaster R, Scudamore CH, Chung SW. A role for matrix metalloproteinases and tumor host interaction in hepatocellular carcinomas. *Am J Surg* 2002; 183: 588-594

电编 张勇 编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## •消息•

### 消化道肿瘤外科治疗2006年高级论坛征文通知

本刊讯 《中华胃肠外科杂志》与浙江省人民医院定于2006-04-21/25在杭州共同举办“消化道肿瘤外科治疗专题”高级论坛,主要探讨消化道肿瘤手术治疗的有关问题,包括不同术式的选择及手术的规范化问题、腹腔镜下进行各种手术的选择及相关问题。为活跃学术论坛,促进消化道肿瘤外科治疗的发展,特向广大普外科工作者征稿。

#### 1 会议具体内容

论坛的具体内容包括: (1)肝移植手术适应证及相关问题(黄洁夫主讲); (2)肝胆系统肿瘤手术的选择(郑树森主讲); (3)消化系统肿瘤的综合治疗(樊代明主讲); (4)胰腺肿瘤外科治疗进展(赵玉沛主讲); (5)胃癌的根治性手术(詹文华主讲); (6)腹腔镜下的胃癌根治术(余佩武主讲); (7)胃癌腹膜转移的外科治疗(朱正纲主讲); (8)低位直肠癌的保肛手术(汪建平主讲); (9)腹腔镜下的结直肠癌手术(郑民华主讲); (10)规范的TME手术及相关问题(顾晋主讲); (11)胃癌外科治疗的新进展(叶再元主讲)。

#### 2 征文要求

内容应与消化道肿瘤(以胃肠道为主)外科治疗有关。采用word文档格式,字数3 500字符左右,摘要500字左右(宋体、小四号)。

#### 3 文章投送形式

分两种: (1)电子邮件投稿: 将征文以附件形式提交,注明“消化道肿瘤外科治疗2006年高级论坛”征文,文件名为会议名称加第一作者姓名; 电子信箱: zhwcwk@21cn.com. (2)邮寄: 打印稿用A4纸(附软盘),软盘请注明研讨题目、作者。

#### 4 联系地址及截稿

截稿日期: 2006-01-31(以当地邮戳为准)。联系地址: 广州市中山二路58号(510080)中山大学附属第一医院《中华胃肠外科杂志》编辑部一室,电话: 020-87335945。