

5-脂氧合酶促癌机制研究进展

李勇, 李建英, 王小众

■背景资料

近年来研究发现, 胃癌、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌等多种人类恶性肿瘤中5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的表达明显增高, 这表明5-LOX在恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 对5-LOX的研究将成为恶性肿瘤防治研究的一个新靶点。

李勇, 李建英, 王小众, 福建医科大学附属协和医院消化内科 福建省福州市 350001

福建省科技人才创新基金资助项目, No.2002J061

通讯作者: 李建英, 350001, 福州市新权路29号, 福建医科大学附属协和医院消化内科. JYL99@hotmail.com
电话: 0591-83357896-8482

收稿日期: 2006-01-10 接受日期: 2006-01-25

摘要

5-脂氧合酶蛋白是花生四烯酸代谢途径中的一种关键酶, 在恶性肿瘤的发生、发展过程中起了重要作用. 抑制5-脂氧合酶及其产物的表达有可能预防和逆转恶性肿瘤的发生, 本文结合国内外文献, 就5-脂氧合酶分子生物学特征及促癌机制的研究进展作一综述.

关键词: 5-脂氧合酶; 肿瘤

李勇, 李建英, 王小众. 5-脂氧合酶促癌机制研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(8):800-804

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/800.asp>

0 引言

近年来研究发现, 胃癌、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌等多种人类恶性肿瘤中5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的表达明显增高, 而抑制5-LOX表达有可能预防和逆转恶性肿瘤的发生, 这表明5-LOX在恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 对5-LOX的研究将成为恶性肿瘤防治研究的一个新靶点, 研究5-LOX与恶性肿瘤的关系具有重要意义. 本文就这方面研究进展综述如下.

1 5-LOX的分子生物学特征

1976年, 人们从兔子多形核白细胞的代谢产物中发现5-氢过氧化二十碳四烯酸(5-HPETE)和5-羟二十碳四烯酸(5-HETE), 从而首次发现5-LOX的存在. 5-LOX是脂氧合酶同工酶的一种, 也是其中研究最为深入的一种, 在人体内分布广泛, 是机体催化花生四烯酸生成生物活性分子从而影响细胞信号传导及代谢的关键酶. 人类5-LOX基因定位于第10号染色体p11.2亚带, 长度超过82 kb, 包括14个外显子和13个内含子. 外显子跨

度在82-613 bp之间, 而内含子跨度接近200 bp, 长度超过26 kb, 主要转录起始点位于起始密码ATG上游65 bp处, 5-LOX的启动子区域不含TATA和CCAAT序列, 但具有一含有多个GC盒的富含(G+C)区. 5-LOX蛋白包含672或673个氨基酸, 其相对分子质量随合成该酶的白细胞不同从72 ku到80 ku不等^[1-3].

2 5-LOX代谢过程及其活性的调节

细胞膜上的磷脂在磷脂酶A2作用下释放出花生四烯酸(arachidonic acid, AA), AA通过5-LOX活化蛋白FLAP呈递于5-LOX, 5-LOX通过加氧酶作用, 催化促使氧分子与AA合并, 从而生成5-HPETE, 继而形成不稳定的LTA4, 接着分子氧在C-5处插入, 使LTA4转为5-HETE. 水解酶可水解LTA4成为LTB4(一种有效的中性粒细胞化学诱导物, 可使白细胞黏附于内皮细胞). LTC4合成酶可促使LTA4与谷胱甘肽结合形成LTC4. LTC4可进一步代谢产生LTD4、LTE4, 三者合称为慢反应物质^[4-5].

自从发现白细胞三烯的合成与通过钙离子载体刺激细胞有关以来, 现今人们普遍接受细胞内Ca²⁺是5-LOX的激活剂, 通过与5-LOX的可逆结合调节其活性. 除了Ca²⁺外, Ba²⁺、Sr²⁺、Mn²⁺、Mg²⁺均有类似作用, 但作用低下. 而Zn²⁺、Cu²⁺和Co²⁺则抑制该酶活性^[6-7]. 近期研究表明^[8], 肌动蛋白聚合作用抑制剂可以通过Src家族激酶信号通路提高细胞内Ca²⁺水平, 从而促使AA释放及5-LOX产物的产生.

ATP是人们发现的第1个对5-LOX酶粗提物有激活作用的物质, 其他核苷酸(ADP, AMP, cAMP, CTP和UTP)对其仅有微弱催化作用, 而且该激活作用依赖于Ca²⁺的存在. 目前发现Mg²⁺亦可辅助ATP的催化作用. 在酶催化过程中, 脂质过氧化物氧化5-LOX中的Fe²⁺为Fe³⁺, 促进5-LOX活化. 在细胞中, FLAP是激活5-LOX的活性所必需的. 一般认为, FLAP除了可能参与5-LOX的活化外, 还可以作为底物转移蛋白结合AA, 再递呈给5-LOX^[9]. 近来更深入的研究表明,

p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK), ERK1/2分别通过磷酸化5-LOX上的Ser271, Ser663位点从而活化5-LOX活性, 而PKA对于5-LOX活性的抑制作用主要与其磷酸化Ser523有关^[10]. 5-LOX活性的调节还有其他影响因素, 但主要以上述几个为主.

3 5-LOX在恶性肿瘤中的表达及相关性研究

目前有关5-LOX的研究报道较多, 发现5-LOX及其主要下游产物5-HETE和LTB4在各种恶性肿瘤中高表达, 部分癌前病变亦有发现. Hong *et al*^[11]在结肠癌, 肺癌, 乳腺癌和前列腺癌多个细胞系中均检测到5-LOX和FLAP的表达, 表达率高达100%. Hennig *et al*^[12]通过实验证实胰腺癌细胞系PANC-1, AsPC-1, MiaPaCa2均有5-LOX的表达; 与正常胰腺组织相比, 5-LOX在胰腺癌组织中表达显著增高. 有报道称^[13-14], 5-LOX在食管癌组织中表达率为79%, 在所有8种食管癌细胞系中也都有高表达, 5-HETE在食管癌组织中的表达量是正常食管组织的8倍, 5-LOX抑制剂通过诱导凋亡抑制细胞增殖.

Rioux *et al*^[15]用5-LOX抑制剂A79175和FLAP抑制剂MK-886作用于小鼠肺癌模型中, 结果发现小鼠肺癌生长明显受到抑制, 经过病理检查发现肿瘤组织出现不同程度的凋亡. Gunning *et al*^[16]在大鼠肺癌模型中发现5-LOX和LTB4表达显著增高. 外源性的添加5-HETE可逆转5-LOX抑制剂的抑制作用, 从而促进肿瘤细胞的增殖^[17]. 在肾癌细胞系Caki-1和A498中5-LOX抑制剂也表现出显著抗增殖活性^[18]. Schwartz *et al*^[19]实验证实LTB4受体阻断剂LY293111对肿瘤患者有良好的抗癌效果. 在已经完成的临床I期研究中LY293111治疗肿瘤效果显著, 且没有明显毒副作用^[20].

这些现象均提示5-LOX在恶性肿瘤的发生、发展及转移中有重要的生理功能, 其表达的增加可能是恶性肿瘤发生的一个早期事件. 通过上述研究, 我们认为5-LOX可能促进恶性肿瘤的生成, 其促癌作用与其下游产物5-HETE和LTB4有关. 因此, 我们认为检测5-LOX的水平可能有助于恶性肿瘤的早期诊断, 抑制5-LOX的表达可能有助于恶性肿瘤的治疗.

4 5-LOX在恶性肿瘤形成中的作用机制

越来越多的研究证实5-LOX代谢途径在人类恶性肿瘤的发生、发展过程中有着深远的影响^[21]. 但是5-LOX到底是通过什么途径促进恶性肿瘤

细胞的生长呢? 目前的研究表明, 这主要与以下几个方面密切相关:

4.1 细胞增殖和凋亡失衡 5-LOX的过度表达可促进恶性肿瘤细胞过度增殖, 抑制其凋亡, 使细胞增殖和凋亡之间的平衡失调, 从而促进肿瘤恶性行为的发生. 原癌基因Bcl-2是细胞凋亡网络中最重要的基因, 可以阻止或降低放疗或化疗等引起的细胞凋亡, 是一种抗凋亡基因. 上皮细胞中过度表达5-LOX将导致Bcl-2水平升高. 有研究显示, 肿瘤中Bcl-2升高, 而Bax水平下降. 以5-LOX抑制剂处理肿瘤细胞株可显著干扰抗凋亡蛋白(如Bcl-2, Mcl-1)和促凋亡蛋白(Bax)之间的平衡, 使促凋亡蛋白/抗凋亡蛋白比值增高触发线粒体释放细胞色素C, 继而激活Caspase级联反应导致凋亡^[22]. Tong *et al*^[23]用5-LOX抑制剂Rev-5901干预两种胰腺癌细胞系MiapaCa-2和AsPC-1后, 观察到Bcl-2蛋白和Mcl-1蛋白表达量显著下降, 而Bax蛋白表达增加. 同时也发现Rev-5901显著减少细胞色素C从线粒体释放到细胞质中的量. 干预后Caspase-9, Caspase-7, Caspase-3被激活. 乳腺癌中亦有类似结果^[24]. Fan *et al*^[25]用5-LOX活化蛋白抑制剂MK-886对胃癌细胞AGS进行干预研究, 发现MK-886通过上调P27和Bax的表达发挥诱导凋亡作用, 不涉及P53, P21, Bcl-2蛋白表达的变化. 同时也发现, MK-886可以释放细胞色素C, 激活Caspase-3, 从而抑制AGS细胞的生长. 因此, 我们猜测5-LOX可能通过影响细胞增殖和凋亡之间的平衡来发挥其促癌作用.

5-LOX也可能通过细胞外调节激酶级联(MEK/ERK)途径促进肿瘤细胞生长. 众所周知MEK/ERK信号传导途径的激活可抑制凋亡, 5-LOX代谢产物5-HETE和LTB4可磷酸化MEK/ERK, 从而发挥抗凋亡作用. Tong *et al*^[26]在胰腺癌的研究中发现LTB4可以通过诱导ERK1/2磷酸化, 从而促进胰腺癌细胞增殖. 在胰腺癌裸鼠模型中, 发现采用LTB4受体拮抗剂ly293111进行治疗, 显著抑制肿瘤生长, 经过TUNEL检测发现肿瘤组织上有大量凋亡. 从而进一步证实5-LOX的促癌作用可能与MEK/ERK有关. 活化后的ERKs亦能够磷酸化5-LOX, 有助于其产物的合成, 还可以联合p38 MAPK激活5-LOX, 产生信号级联反应, 发生促癌的正反馈作用^[27].

5-LOX在细胞增殖和凋亡间的作用也涉及到三磷酸肌醇激酶(PI3K)/Akt级联反应, PI3K/Akt可以通过Bad的磷酸化使细胞免于凋亡. Bad

■ 研发前沿

目前对5-LOX的研究热点和重点主要集中在5-LOX对靶基因转录调控机制的研究上.

■ 创新盘点

本文注重5-LOX在肿瘤发生、发展过程中的作用。通过对近几年来相关报道的总结,发现可以通过调节5-LOX活性来研究适用于临床的抗肿瘤药物。

是Bcl-2家族中的一个促凋亡成员,可以取代Bax与Bcl-2或Bcl-xl结合导致细胞死亡。Bad磷酸化后从Bad, Bcl-2, Bcl-xl复合物中游离并与细胞浆内14-3-3蛋白结合,失去促凋亡功能^[28-29]。磷酸化的Akt可以通过抑制I κ B(核因子 κ B的抑制单位),启动核因子- κ B(NF- κ B)转录功能,活化抗凋亡基因维持细胞生存^[30]。另外, Akt也可经过Ras依赖性途径磷酸化前Caspase-9,使其失去裂解细胞的作用^[31]。已有研究表明, 5-HETE和LTB₄均可激活PI3K/Akt级联反应,从而抗凋亡,促进恶性肿瘤细胞生长^[32]。

至今为止,研究大多认为5-LOX及其产物主要通过以上信号传递通路发挥促癌作用,不涉及P38激酶, JNK/SAPK, PKC途径,但也有一些研究结果与上述情况不符,有待进一步研究。

4.2 促进恶性肿瘤血管生成 恶性肿瘤的生长和转移与肿瘤新生血管形成密切相关。有证据表明5-LOX产物对血管形成的促进作用主要通过血管源性的蛋白生长因子,比如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等。5-HETE也可通过活化PI3K/Akt级联反应诱导bFGF表达,促进微血管内皮细胞DNA合成。尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)和IV型胶原酶是由血管内皮和肿瘤上皮细胞分泌的蛋白水解酶类。由bFGF和VEGF介导的uPA表达是血管源性刺激下的早期反应,而5-HETE为bFGF的血管源性功能中重要的第二信使,说明花生四烯酸的代谢途径也涉及了uPA的表达^[33]。我们知道, VEGF是内皮细胞专一的促有丝分裂因子,作用强,特异性高,与恶性肿瘤血管密度密切相关,是一个最具普遍意义的肿瘤微血管生成刺激因子。Romano *et al*^[34-35]发现在人类恶性间皮瘤中, 5-LOX的代谢产物5-HETE可促进VEGF转录。在恶性胸膜间皮细胞中用5-LOX反义核苷酸可以显著减少VEGF mRNA水平的表达量,同时促使细胞发生凋亡。而用5-LOX cDNA转染正常间皮细胞后,发现VEGF表达量显著提高。提示5-LOX及其产物可能通过影响VEGF促进肿瘤血管生成,从而促进恶性肿瘤发生、发展。

4.3 提高恶性肿瘤发生及转移的潜能,增加肿瘤细胞的侵袭力 恶性肿瘤对于人体的危害很大程度上与其局部侵袭和远处转移有关。恶性肿瘤的侵袭和转移除通过促进细胞增殖和新生血管形成等间接因素外还有其他一些因素存在。恶性肿瘤细胞对细胞外基质的黏附是转移的初始步骤,是影响转移的重要因素^[36]。研究发现,采用

5-LOX抑制剂AA861, MK886可以显著降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达^[37]。众所周知, ICAM-1是一种重要的免疫黏附分子,主要涉及恶性肿瘤侵袭过程中的细胞间相互作用,有助于恶性肿瘤细胞通过血管内皮细胞远处转移。恶性肿瘤组织5-LOX的过度表达与肿瘤侵袭淋巴管和发生淋巴结转移显著相关, 5-LOX过度表达的患者预后较差。5-LOX促进恶性肿瘤细胞转移的机制除通过促进新生血管形成等间接因素外,还与其直接上调肿瘤细胞基质金属蛋白酶(MMP)和uPA的表达有关。对血管内皮细胞迁徙起决定作用的是内皮细胞黏附细胞外基质并启动降解基质的能力,在癌细胞局部组织浸润时也需要如此。整合素 α v β 3是整合素黏附分子家族的一个成员,可以易化这个黏附过程。有研究证实细胞表面整合素 α v β 3的表达与5-LOX及PKC信号通路存在密切关系。因此5-LOX可能通过PKC信号通路影响 α v β 3的表达,从而提高恶性肿瘤细胞的侵袭力。

总之,花生四烯酸代谢途径中两条主要通路的关键酶分别是环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX),有关COX在恶性肿瘤中的研究已经十分深入,相应的药物现已进入临床应用阶段,目前研究认为, LOX在恶性肿瘤形成过程中扮演着更为重要的角色。流行病学和动物学研究发现^[38-40],高脂饮食可大大提高恶性肿瘤患病率,这主要与高脂饮食增加LOX尤其是5-LOX在人体中的表达有关。以往对于5-LOX的研究多限于变态反应性和炎症性疾病,近几年国内外科科研人员致力于5-LOX促癌机制方面的研究,已取得一定成果,未来研究需要更进一步确定其促癌作用,并从细胞、分子、基因水平进一步阐明其促癌机制,以期通过5-LOX抑制剂来抑制恶性肿瘤生长,为今后在临床上更好的治疗恶性肿瘤患者开辟一个新的途径。

5 参考文献

- 1 Werz O. 5-lipoxygenase: cellular biology and molecular pharmacology. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 23-44
- 2 Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3431-3447
- 3 Hoshiko S, Radmark O, Samuelsson B. Characterization of the human 5-lipoxygenase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9073-9077
- 4 Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294:

- 1871-1875
- 5 Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286
- 6 Werz O, Burkert E, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 2002; 99: 1044-1052
- 7 Hammarberg T, Reddy KV, Persson B, Radmark O. Calcium binding to 5-lipoxygenase. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 117-121
- 8 Fischer L, Poeckel D, Buerkert E, Steinhilber D, Werz O. Inhibitors of actin polymerisation stimulate arachidonic acid release and 5-lipoxygenase activation by upregulation of Ca^{2+} mobilisation in polymorphonuclear leukocytes involving Src family kinases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1736: 109-119
- 9 Peters-Golden M, Brock TG. 5-lipoxygenase and FLAP. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 99-109
- 10 Werz O, Steinhilber D. Development of 5-lipoxygenase inhibitors-lessons from cellular enzyme regulation. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 327-333
- 11 Hong SH, Avis I, Vos MD, Martinez A, Treston AM, Mulshine JL. Relationship of arachidonic acid metabolizing enzyme expression in epithelial cancer cell lines to the growth effect of selective biochemical inhibitors. *Cancer Res* 1999; 59: 2223-2228
- 12 Hennig R, Ding XZ, Tong WG, Schneider MB, Standop J, Friess H, Buchler MW, Pour PM, Adrian TE. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol* 2002; 161: 421-428
- 13 Hoque A, Lippman SM, Wu TT, Xu Y, Liang ZD, Swisher S, Zhang H, Cao L, Ajani JA, Xu XC. Increased 5-lipoxygenase expression and induction of apoptosis by its inhibitors in esophageal cancer: a potential target for prevention. *Carcinogenesis* 2005; 26: 785-791
- 14 Chen X, Li N, Wang S, Hong J, Fang M, Youssellson J, Yang P, Newman RA, Lubet RA, Yang CS. Aberrant arachidonic acid metabolism in esophageal adenocarcinogenesis, and the effects of sulindac, nordihydroguaiaretic acid, and alpha-difluoromethylornithine on tumorigenesis in a rat surgical model. *Carcinogenesis* 2002; 23: 2095-2102
- 15 Rioux N, Castonguay A. Inhibitors of lipoxygenase: a new class of cancer chemopreventive agents. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1393-1400
- 16 Gunning WT, Kramer PM, Steele VE, Pereira MA. Chemoprevention by lipoxygenase and leukotriene pathway inhibitors of vinyl carbamate-induced lung tumors in mice. *Cancer Res* 2002; 62: 4199-4201
- 17 Ghosh J, Myers CE. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13182-13187
- 18 Matsuyama M, Yoshimura R, Mitsuhashi M, Tsuchida K, Takemoto Y, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T. 5-Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human renal cell carcinoma and induce apoptosis through arachidonic acid pathway. *Oncol Rep* 2005; 14: 73-79
- 19 Schwartz GK, Weitzman A, O'Reilly E, Brail L, de Alwis DP, Cleverly A, Barile-Thiem B, Vinciguerra V, Budman DR. Phase I and pharmacokinetic study of LY293111, an orally bioavailable LTB4 receptor antagonist, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5365-5373
- 20 Ding XZ, Talamonti MS, Bell RH Jr, Adrian TE. A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 467-473
- 21 Ghosh J, Myers CE. Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells. *Adv Exp Med Biol* 1999; 469: 577-582
- 22 Steele VE, Holmes CA, Hawk ET, Kopelovich L, Lubet RA, Crowell JA, Sigman CC, Kelloff GJ. Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 467-483
- 23 Tong WG, Ding XZ, Witt RC, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 929-935
- 24 Tong WG, Ding XZ, Adrian TE. The mechanisms of lipoxygenase inhibitor-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 942-948
- 25 Fan XM, Tu SP, Lam SK, Wang WP, Wu J, Wong WM, Yuen MF, Lin MC, Kung HF, Wong BC. Five-lipoxygenase-activating protein inhibitor MK-886 induces apoptosis in gastric cancer through upregulation of p27kip1 and bax. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 31-37
- 26 Tong WG, Ding XZ, Hennig R, Witt RC, Standop J, Pour PM, Adrian TE. Leukotriene B4 receptor antagonist LY293111 inhibits proliferation and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3232-3242
- 27 Werz O, Burkert E, Fischer L, Szellas D, Dishart D, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. Extracellular signal-regulated kinases phosphorylate 5-lipoxygenase and stimulate 5-lipoxygenase product formation in leukocytes. *FASEB J* 2002; 16: 1441-1443
- 28 del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997; 278: 687-689
- 29 Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; 91: 231-241
- 30 Kane LP, Mollenauer MN, Xu Z, Turck CW, Weiss A. Akt-dependent phosphorylation specifically regulates Cot induction of NF-kappa B-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 5962-5974
- 31 Tyers M, Rachubinski RA, Stewart MI, Varrichio AM, Shorr RG, Haslam RJ, Harley CB. Molecular cloning and expression of the major protein kinase C substrate of platelets. *Nature* 1988; 333: 470-473
- 32 Szekeres CK, Tang K, Trikha M, Honn KV. Eicosanoid activation of extracellular signal-regulated kinase1/2 in human epidermoid carcinoma cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 38831-38841
- 33 Zeng ZZ, Yellaturu CR, Neeli I, Rao GN. 5(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid stimulates DNA synthesis in human microvascular endothelial cells via activation of Jak/STAT and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling, leading to induction of expression of basic fibroblast growth factor 2. *J Biol*

同行评价

本文作者对5-脂氧合酶(5-LOX)的分子生物学特征、代谢过程、活性的调节做了描述,同时对其在恶性肿瘤中的表达及其在恶性肿瘤形成中的作用机制进行了探讨。作者在广范围引证参考文献的前提下,指出5-LOX在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中起了重要作用,因而提出通过抑制5-脂氧合酶及其产物的表达有可能预防和逆转恶性肿瘤发生的观点。文章观点新颖,具有实际意义。

- Chem* 2002; 277: 41213-41219
- 34 Romano M, Catalano A, Nutini M, D'Urbano E, Crescenzi C, Claria J, Libner R, Davi G, Procopio A. 5-lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J* 2001; 15: 2326-2336
- 35 Romano M, Claria J. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase converging functions on cell proliferation and tumor angiogenesis: implications for cancer therapy. *FASEB J* 2003; 17: 1986-1995
- 36 Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-336
- 37 Wang Y, Zhou B, Li J, Cao YB, Chen XS, Cheng MH, Yin M. Inhibitors of 5-lipoxygenase inhibit expression of intercellular adhesion molecule-1 in human melanoma cells. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 672-677
- 38 Horward TJ. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Cancer* 1996; 20: 281-328
- 39 Fischer SM, Hagerman RA, Li-Stiles E, Lo HH, Maldve RE, Belury MA, Locniskar MF. Arachidonate has protumor-promoting action that is inhibited by linoleate in mouse skin carcinogenesis. *J Nutr* 1996; 126: 1099S-1104S
- 40 Clerc P, Bensaadi N, Pradel P, Estival A, Clemente F, Vaysse N. Lipid-dependent proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Cancer Res* 1991; 51: 3633-3638

电编 李琪 编辑 王瑾晖

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

• 消息 •

技法与经验

《世界华人消化杂志》2006年设置“技法与经验”专栏, 及时报道微创、内镜下治疗消化病新的技术和方法及成熟的经验. 我们热烈欢迎各位作者踊跃投稿, 免费刊登照片. 写作格式如下:

结肠镜下黏膜剥离切除术

0 引言

1 技术方法

1.1 原理

1.2 适应证

1.3 器材准备

1.4 步骤

1.5 实例

2 结果

3 讨论

3.1 并发症

3.2 优点和缺点

3.3 经验与技巧

4 参考文献