

# 环氧合酶抑制剂在肝癌预防和治疗中的研究进展

解新玉, 殷积彬, 吕志武, 齐兴四

## ■背景资料

国内外的研究显示COX-2在多种恶性肿瘤中呈过度表达, 促进肿瘤细胞的增殖、抑制细胞的凋亡和诱导血管生成, 与肿瘤的转移成正相关。COX抑制剂可以抑制与COX相关的促进肿瘤生长转移的作用, 为肝癌的治疗提供了一个新的前景。

解新玉, 殷积彬, 吕志武, 齐兴四, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

黑龙江省教育厅2007年科学技术研究项目, No. 11521184

作者贡献分布: 本文文献检索, 资料分析及撰写由解新玉完成; 齐兴四协助; 选题, 指导, 审校由殷积彬与吕志武完成。

通讯作者: 殷积彬, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. xiexinyu06@163.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2008-11-28 修回日期: 2008-12-20

接受日期: 2008-12-22 在线出版日期: 2009-01-18

## Advancements of cyclooxygenase inhibitor in the prevention and treatment of hepatoma

Xin-Yu Xie, Ji-Bin Yin, Zhi-Wu Lv, Xing-Si Qi

Xin-Yu Xie, Ji-Bin Yin, Zhi-Wu Lv, Xing-Si Qi, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Science and Technology Research Program of the Education Office of Heilongjiang Province in 2007, No. 11521184

Correspondence to: Ji-Bin Yin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. xiexinyu06@163.com

Received: 2008-11-28 Revised: 2008-12-20

Accepted: 2008-12-22 Published online: 2009-01-18

## Abstract

It was reported that the cyclooxygenase-2 (COX-2) and its products were over-expressed in many malignant tumors. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can inhibit COX activity, and also can reduce proliferation, enhance apoptosis, decrease angiogenesis and invasiveness of tumor cells. Hepatoma is one of common malignancies worldwide, and its prognosis is still extremely poor and the cellular mechanisms contributing to hepatic carcinogenesis are relatively unknown. Therefore, the prevention and treatment of liver cancer are limited. At present, it is important to find new drugs and investigate their action mechanisms. This article provides a brief review on the research progress of COX inhibitor in the prevention and treatment of hepatoma.

## ■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

**Key Words:** Cyclooxygenase; Inhibitor; Hepatoma; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Cancer

Xie XY, Yin JB, Lv ZW, Qi XS. Advancements of cyclooxygenase inhibitor in the prevention and treatment of hepatoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(2): 158-163

## 摘要

研究显示在许多肿瘤中, 环氧合酶(COX)2及其产物过度表达。非甾体类抗炎药可以抑制环氧合酶的活性, 从不同途径达到抑制肿瘤细胞的生长、诱导凋亡, 抑制血管形成、降低肿瘤的侵袭力和转移性。肝癌是世界常见的恶性肿瘤之一, 预后较差, 形成机制尚未清楚, 其预防和治疗水平有限。因此找到一种新的抗癌药物并研究其抗肝癌的作用机制, 在肝癌的预防和治疗中有重要意义。本文对COX抑制剂与肝癌形成和肝癌的预防和治疗中进展作一综述。

**关键词:** 环氧合酶; 抑制剂; 肝癌; 非甾体类抗炎药; 肿瘤

解新玉, 殷积彬, 吕志武, 齐兴四. 环氧合酶抑制剂在肝癌预防和治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(2): 158-163  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/158.asp>

## 0 引言

流行病学调查显示非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)能降低某些恶性肿瘤的发病率和死亡率, 尤其是胃肠道肿瘤。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是NSAIDs的作用靶点。已经证实COX-2在许多癌前病变、恶性肿瘤、转移瘤中呈慢性过度表达, 在肝癌也是如此。在肿瘤组织中, COX-2的过度表达提高了前列腺素(PG)的水平, 而PG与多种肿瘤形成的机制有关, 如刺激肿瘤细胞生长、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管形成、增强肿瘤侵袭力和转移性等。COX抑制剂可以抑制PG的这些作用, 因此, COX抑制剂可以作为预防和辅助治疗肿瘤的药物。

## 1 COX的结构和功能

COX又被称为前列腺素合酶或前列腺素环化酶, 是催化花生四烯酸合成前列腺素和血栓素的限速酶, 在人体中至少有两种亚型, COX-1和COX-2. 在1970年COX-1就已经提取出来, 其基因也在1988年被发现<sup>[1-3]</sup>. 而COX-2的基因直到1993年才被发现<sup>[4]</sup>. 虽然COX-1和COX-2结构和酶活性高度相似, 但二者是由不同染色体上的不同基因编码的. 编码COX-1的基因位于9q32-9q33.3, 约长40 kb, 含有11个外显子, 其mRNA长度为2.8 kb<sup>[5]</sup>. 编码COX-2的基因位于1q25.2-25.3, 约长8.3 kb, 含有10个外显子, 其mRNA长度为4.5 kb<sup>[6]</sup>. COX-1的基因是持续表达基因, 没有TATA盒<sup>[7]</sup>, 一般不被诱导, 在大多数组织和细胞中有近似恒定的表达和活性. COX-1的作用主要是参与合成正常细胞活动所需的PGs, 以调节外周血管阻力, 保护胃黏膜, 维持肾血流量及调节血小板聚集. COX-2是一个可诱导的基因, 又称为早期即刻基因, 在大多数正常组织检测不到. 细菌的脂多糖、细胞因子、生长因子等都可以诱导COX-2高表达. 以Chandrasekharan NV为代表的一些学者认为存在另外一种环氧合酶即COX-3, 认为是COX-1剪接体<sup>[8]</sup>. COX-3蛋白也首次在狗的大脑皮层中提取出来的, 在其他组织中含量很少<sup>[9]</sup>. 但目前学者对COX-3仍有很大的争议.

## 2 COX抑制剂种类

NIAIDs的不同在于药物作用的效果、胃肠道不良反应和环氧合酶抑制率. 不同NIAIDs对COX-1和COX-2的抑制程度即敏感度不同, 常以COX-2:COX-1的IC<sub>50</sub>比值的大小来判断NIAIDs的选择性, 比值越大说明对COX-1的选择性越大, 比值越小提示对COX-2的选择性越大. 一些NIAIDs对COX-1有较好的抑制作用, 如痛力克、氟比洛芬、优洛芬、炎痛喜康等; 一些NIAIDs如吲哚美辛、阿司匹林、甲氧奈丙酸、布洛芬等, 可同时抑制COX-1和COX-2; 一些NIAIDs对COX-2有较好的抑制作用. 如舒林酸、尼美舒利、美洛昔康. 最新研制的NIAIDs对COX-2有高度的选择性如塞来昔布、罗非考昔、伐地考昔、艾托考昔等. 尽管不同的COX抑制剂的作用机制相似, 但是他们的化学结构不同. 另外, 每种抑制剂的药代动力学和代谢均不同<sup>[10-11]</sup>.

## 3 COX抑制剂与肝癌形成的关系

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 大约占人类肿瘤的6%, 每年大约100万人死于肝癌, 据估计每年的新发病例大约有50万人. 虽然肝癌的临床诊断和治疗水平有很大提高, 但是肝癌形成的分子机制仍不清楚.

在已知的与肝癌形成有关的危险因素中, 一般认为HBV和HCV的感染是导致肝癌的主要原因. 研究发现两种病毒均能提高COX-2的表达. 乙型肝炎病毒X蛋白(HBx)是唯一的一种能通过病毒感染使肝细胞转变成肝癌细胞的病毒蛋白. Xie *et al*用HBx基因转染肝癌细胞后用塞来昔布处理, 结果发现与对照组相比, 塞来昔布能诱导过度表达HBx的肝癌细胞凋亡. 提示选择性COX-2抑制剂塞来昔布对HBx相关的肝癌有抑制作用<sup>[12]</sup>.

研究已证实慢性炎症是致癌危险因素. 在多种肿瘤中能发现由炎症细胞和其分泌的炎症因子组成的肿瘤微环境, 对肿瘤细胞的增生、生存、转移都起到重要作用. 肿瘤本身也分泌各种活性物质, 加重炎症, 形成恶性循环. 炎症细胞产生的活性物质可造成DNA的损伤并且抑制DNA的修复, 激活癌基因、抑制抑癌基因, 促进肿瘤的发生和发展. 非病毒性肝脏炎症性疾病如酒精性肝炎、血色素沉着症、原发性胆汁淤积性肝硬化也能发展成原发性肝癌, 也说明炎症是导致肝脏肿瘤形成的一个独立因素. 选择性COX-2抑制剂JTE-522能明显抑制由缺乏维生素B及特定的左旋氨基酸的饲料(CDAA)诱导的动物模型肝硬化和肝细胞癌的形成<sup>[13]</sup>. 其他相关研究也显示, 在饲料中添加阿斯匹林或尼美舒利可以减少CDAA诱导小鼠肝癌模型的瘤前病变和新生肿瘤的数量<sup>[14-19]</sup>.

尽管很少有人关注COX-1在肿瘤形成的作用, 但是最近的研究证实他与皮肤肿瘤和肠道肿瘤的形成有关. 对原发性肝癌及癌周组织的COX-1表达的研究, 发现在癌旁硬化的肝组织中COX-1的表达高于肿瘤组织. 但另外一些研究结果则显示在肿瘤组织中COX-1的表达高于癌旁硬化的肝组织. COX-1在高分化的肝癌中的表达明显高于低分化肝癌, 这表明COX-1与肿瘤形成早期阶段有关, 使用COX-1抑制剂抑制COX-1可能抑制肝癌的早期形成.

## 4 COX抑制剂与肝癌的预防和治疗的关系

### 4.1 COX抑制剂抑制肝癌细胞增殖、诱导凋亡

#### ■研发前沿

在COX抑制剂与抑制肝癌的作用研究热点是COX抑制剂的分子作用机制, 一般在体外研究的较多. 在动物或人体研究相对较少, 尤其是与其他抗癌药物联合应用及COX抑制剂的副作用问题仍有待解决.

# ■相关报道

孙敬华 *et al* 研究了两种选择性COX抑制剂塞来昔布和罗非昔布对骨肉瘤细胞株(HOS-8603)和肺癌细胞株(A-549)的影响,使用MTT法和流式细胞仪分析了细胞的增殖周期和凋亡,证实了COX-2抑制剂抗肿瘤作用。

研究已经证实选择性COX-2抑制剂可以抑制COX-2、PGE2及其产物从而抑制肝癌细胞的增殖和诱导其凋亡<sup>[20-23]</sup>。新的研究显示选择性COX-1抑制剂降低COX-1的活性,也有抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡、阻滞细胞生长周期的作用,联合应用COX-1抑制剂和COX-2抑制剂对肝癌细胞生长的抑制有协同作用<sup>[24]</sup>。除了COX依赖途径,越来越多的研究表明COX抑制剂可以通过非COX依赖途径发挥抗癌作用<sup>[25-28]</sup>,据目前研究显示具体分子途径有以下几种:(1)MEK/ERK途径(丝裂原活化蛋白激酶途径)。MAPK(促丝裂原活化蛋白激酶)是细胞信号转导的重要途径,能将募集的多种细胞外信号通过磷酸化逐级传递到细胞核,并激活C-fos、C-jun等多种核转录因子,从而参与细胞的生长、发育、分裂及分化等多种生理过程,并在细胞恶性转化和演进中起重要作用。Cheng *et al*发现选择性COX-2抑制剂通过MAPK途径抑制肝癌细胞生长<sup>[29]</sup>。选择性COX-2抑制剂NS-398和MEK抑制剂对诱导肝癌细胞的凋亡有协同作用<sup>[30]</sup>。Cusimano *et al*发现选择性COX-1和COX-2抑制剂都可以通过MEK/ERK途径抑制肝癌细胞的生长<sup>[31]</sup>。(2)3-磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/丝/苏氨酸蛋白激酶(Akt)途径。Leng *et al*用COX-2表达载体转染肝癌细胞株HepG3B和HepG2后,能明显促进Akt的磷酸化并促进肝癌细胞的生长。使用PI3K抑制剂LY294002抑制Akt的激活则显著降低肝癌细胞的活力。COX-2抑制剂塞来昔布能显著抑制Akt的磷酸化,因此提示COX-2抑制剂可能通过PI3K/Akt途径的发挥抗肿瘤作用<sup>[27]</sup>。Kern *et al*研究有类似的结论<sup>[32]</sup>。Cui *et al*用敲除COX-2的肝癌细胞株移植到裸鼠造成肝癌的动物模型,然后用塞来昔布干预,证实塞来昔布可以通过PI3K/Akt途径抑制移植瘤生长<sup>[25]</sup>。(3)wnt/连环蛋白-β途径。据文献报道,大约26%-34%的肝癌患者存在连环蛋白-β的突变,导致其核定位的混乱。用反义寡核苷酸或药物敲除连环蛋白-β的基因,可以抑制肝癌细胞的存活和增殖。Behari *et al*用右旋依托度酸和塞来昔布处理肝癌细胞株,并检测了wnt/连环蛋白-β途径的相关因子,证实生理浓度的右旋依托度酸和高浓度的塞来昔布下调连环蛋白-β的表达,说明选择性COX-2抑制剂塞来昔布可以通过wnt/连环蛋白-β抑制肝癌细胞的增殖和诱导其凋亡<sup>[33]</sup>。(4)TRAIL(TNF-related apoptosis, inducing ligand)/TRAIL受体途径。与TNF相关的凋亡是细胞凋亡的重要途径,

Nakamoto *et al*的研究显示选择性COX-2抑制剂能增强TRAIL受体的表达,激活半胱天冬酶3和8,诱导肝癌细胞的凋亡。用特定的抗体阻断TRAIL可以减弱这种凋亡<sup>[34]</sup>。Yamanaka *et al*研究也发现选择性COX-2抑制剂NS-398可以上调TRAIL受体的表达,从而诱导肝癌细胞凋亡<sup>[35]</sup>。

另外近年来的研究显示COX抑制剂尤其是选择性COX-2抑制剂可以多个方面影响肝癌细胞的细胞周期,使肝癌细胞周期停滞,一般停滞在G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>期,从而抑制细胞的增殖<sup>[20,30,36-38]</sup>。

4.2 COX抑制剂抑制肝癌组织血管的形成 研究显示,用抗CD34抗体检测肝癌患者的血管内皮细胞,证实COX-2的表达与肿瘤组织中微血管呈正相关<sup>[39]</sup>。另外,在多变量的分析中,COX-2是唯一的一个和CD34呈正相关的变量,这也说明COX-2在肝癌血管形成中的作用。Zhao *et al*用选择性COX-2抑制剂(SC-58653)或Cox-2 siRNA抑制肝癌细胞株HuH-7COX-2的表达,提取细胞培养液检测血管生成,发现在体外选择性COX-2抑制剂能明显抑制人类脐静脉上皮细胞的增殖、迁移和分化,而在动物实验中发现SC-58653能明显抑制新生毛细血管的生成,这种抑制作用可以被外源性PGE2抵消。研究还显示SC-58653抑制COX-2导致PGE2和EP受体的下调,同时也能引起肝癌细胞的血管生成因子(如VEGF, HGF, FGF2, ANGPT1和ANGPT2)表达下降,因此认为SC-58653可能通过COX-2/PGE2/EP/VEGF途径抑制肿瘤血管的发生<sup>[40]</sup>。

4.3 COX抑制肝癌的转移和侵袭力、细胞的多耐药性 临床观察证实肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)能促进肝癌细胞的转移和增强肿瘤的侵袭力,Abiru *et al*研究发现阿司匹林和选择性COX-2抑制剂NS-398能通过ERK1/2途径抑制HGF诱导的肝癌细胞株HepG2的侵袭力<sup>[41]</sup>。研究表明COX-2的过度表达可以上调多药耐药基因1(MDR1)及其产物多药流出泵糖蛋白(p-gp)的表达<sup>[42-43]</sup>。从而使COX-2能抵消药物的抑制肿瘤细胞的作用,因此推测COX抑制剂能诱导耐药的肝癌细胞的凋亡。Fantappiè *et al*研究发现低浓度的塞来昔布可以通过下调P-糖蛋白的表达而诱导多耐药的肝癌细胞的凋亡<sup>[44]</sup>,也证实了上述观点。

4.4 COX抑制剂增强某些药物的抗肿瘤作用 Pan *et al*发现小剂量的阿霉素和选择性COX-2抑制剂联合应用能增强其抑制肝癌细胞生长、诱导凋亡,减少VEGF产物生成<sup>[45]</sup>。小白菊内酯从草

药野甘菊提取而来, 一些研究显示其可以抑制前列腺癌和乳腺癌细胞NF- $\kappa$ B的活性。联合小白菊内酯和选择性COX-2抑制剂NS-398可以通过诱导细胞凋亡和改变细胞周期抑制肝癌生长<sup>[46]</sup>。干扰素是肝癌生物治疗和预防的一种常用药物。Nakamoto *et al*发现在体外, 选择性COX-2抑制剂NS-398能通过TRAIL及TRAIL受体途径增强干扰素对肝癌细胞生长的抑制作用, 并促进其凋亡。在裸鼠体内, 联合NS-398能加强干扰素抑制异体移植瘤生长的作用<sup>[34]</sup>。

## 5 结论

COX抑制剂可以通过COX依赖途径和非COX依赖途径抑制肝癌细胞生长、诱导凋亡; COX抑制剂可以抑制肿瘤的血管形成、转移和侵袭力; COX抑制剂与肝癌形成的早期阶段有关, 但上述作用的确切分子机制均未阐明, 进一步研究明确COX抑制剂抑制肝癌的具体分子机制将为COX抑制剂临床应用和肝癌的治疗提供新的前景。COX抑制剂与其他抗癌药物联合应用的临床效果和安全性, 都有待于进一步观察研究。

## 6 参考文献

- 1 DeWitt DL, Smith WL. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 1412-1416
- 2 Merlie JP, Fagan D, Mudd J, Needleman P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J Biol Chem* 1988; 263: 3550-3553
- 3 Yokoyama C, Takai T, Tanabe T. Primary structure of sheep prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. *FEBS Lett* 1988; 231: 347-351
- 4 Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268: 9049-9054
- 5 Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 1991; 5: 2304-2312
- 6 Tay A, Squire JA, Goldberg H, Skorecki K. Assignment of the human prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene to 1q25 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1994; 23: 718-719
- 7 Kraemer SA, Meade EA, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 1992; 293: 391-400
- 8 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13926-13931
- 9 Qin N, Zhang SP, Reitz TL, Mei JM, Flores CM. Cloning, expression, and functional characterization of human cyclooxygenase-1 splicing variants: evidence for intron 1 retention. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1298-1305
- 10 Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 352-359
- 11 FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 879-890
- 12 Xie H, Gao L, Chai N, Song J, Wang J, Song Z, Chen C, Pan Y, Zhao L, Sun S, Wu K, Feitelson MA, Liu J, Fan D. Potent cell growth inhibitory effects in hepatitis B virus X protein positive hepatocellular carcinoma cells by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Mol Carcinog* 2008 May 27. [Epub ahead of print]
- 13 Yamamoto H, Kondo M, Nakamori S, Nagano H, Wakasa K, Sugita Y, Chang-De J, Kobayashi S, Damdinsuren B, Dono K, Umeshita K, Sekimoto M, Sakon M, Matsuura N, Monden M. JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor, is an effective chemopreventive agent against rat experimental liver fibrosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 556-571
- 14 Tanaka T, Kojima T, Okumura A, Sugie S, Mori H. Inhibitory effect of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, indomethacin and piroxicam on 2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Cancer Lett* 1993; 68: 111-118
- 15 Denda A, Tang Q, Endoh T, Tsujiuchi T, Horiguchi K, Noguchi O, Mizumoto Y, Nakae D, Konishi Y. Prevention by acetylsalicylic acid of liver cirrhosis and carcinogenesis as well as generations of 8-hydroxydeoxyguanosine and thiobarbituric acid-reactive substances caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1279-1283
- 16 Endoh T, Tang Q, Denda A, Noguchi O, Kobayashi E, Tamura K, Horiguchi K, Ogasawara H, Tsujiuchi T, Nakae D, Sugimura M, Konishi Y. Inhibition by acetylsalicylic acid, a cyclo-oxygenase inhibitor, and p-bromophenacylbromide, a phospholipase A2 inhibitor, of both cirrhosis and enzyme-altered nodules caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17: 467-475
- 17 Denda A, Endoh T, Tang Q, Tsujiuchi T, Nakae D, Konishi Y. Prevention by inhibitors of arachidonic acid cascade of liver carcinogenesis, cirrhosis and oxidative DNA damage caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats. *Mutat Res* 1998; 402: 279-288
- 18 Denda A, Kitayama W, Murata A, Kishida H, Sasaki Y, Kusuoka O, Tsujiuchi T, Tsutsumi M, Nakae D, Takagi H, Konishi Y. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat

## ■应用要点

本文再次阐述了COX抑制剂抑制肝癌生长转移的各个不同途径以及和其他抗癌药物联合的协同作用, 为更深入的理解COX抑制剂的药理作用和抗癌作用提供一定的参考。

# ■同行评价

本文对COX抑制剂与肝癌形成和肝癌的预防和治疗中进展进行综述,选题准确,参考文献较为全面,有一定的价值。

- hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. *Carcinogenesis* 2002; 23: 245-256
- 19 Márquez-Rosado L, Trejo-Solís MC, García-Cuellar CM, Villa-Treviño S. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, prevents induction of liver preneoplastic lesions in rats. *J Hepatol* 2005; 43: 653-660
- 20 Li J, Chen X, Dong X, Xu Z, Jiang H, Sun X. Specific COX-2 inhibitor, meloxicam, suppresses proliferation and induces apoptosis in human HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1814-1820
- 21 Liu NB, Peng T, Pan C, Yao YY, Shen B, Leng J. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human HepG2, Bel-7402 and SMMC-7721 hepatoma cell lines and mechanism of cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib-induced cell growth inhibition and apoptosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6281-6287
- 22 Cheng AS, Chan HL, Leung WK, Wong N, Johnson PJ, Sung JJ. Specific COX-2 inhibitor, NS-398, suppresses cellular proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2003; 23: 113-119
- 23 Hu KQ, Yu CH, Mineyama Y, McCracken JD, Hillebrand DJ, Hasan M. Inhibited proliferation of cyclooxygenase-2 expressing human hepatoma cells by NS-398, a selective COX-2 inhibitor. *Int J Oncol* 2003; 22: 757-763
- 24 Lampiasi N, Foderà D, D'Alessandro N, Cusimano A, Azzolina A, Tripodo C, Florena AM, Minervini MI, Notarbartolo M, Montalto G, Cervello M. The selective cyclooxygenase-1 inhibitor SC-560 suppresses cell proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Med* 2006; 17: 245-252
- 25 Cui W, Hu SX, Tang ZY, Hu KQ. In-vivo effects and mechanisms of celecoxib-reduced growth of cyclooxygenase-2 (COX-2)-expressing versus COX-2-deleted human HCC xenografts in nude mice. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 891-897
- 26 Li S, Tong Q, Zhang W, Wang Q, Chen Z, Wu Q. Mechanism of growth inhibitory effects of cyclooxygenase-2 inhibitor-NS398 on cancer cells. *Cancer Invest* 2008; 26: 333-337
- 27 Leng J, Han C, Demetris AJ, Michalopoulos GK, Wu T. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through Akt activation: evidence for Akt inhibition in celecoxib-induced apoptosis. *Hepatology* 2003; 38: 756-768
- 28 Ostrowski J, Wocial T, Skurzak H, Bartnik W. Do altering in ornithine decarboxylase activity and gene expression contribute to antiproliferative properties of COX inhibitors? *Br J Cancer* 2003; 88: 1143-1151
- 29 Cheng J, Imanishi H, Liu W, Nakamura H, Morisaki T, Higashino K, Hada T. Involvement of cell cycle regulatory proteins and MAP kinase signaling pathway in growth inhibition and cell cycle arrest by a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, etodolac, in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2004; 95: 666-673
- 30 Schmidt CM, Wang Y, Wiesenauer C. Novel combination of cyclooxygenase-2 and MEK inhibitors in human hepatocellular carcinoma provides a synergistic increase in apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1024-1033
- 31 Cusimano A, Foderà D, D'Alessandro N, Lampiasi N, Azzolina A, Montalto G, Cervello M. Potentiation of the antitumor effects of both selective cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in human hepatic cancer cells by inhibition of the MEK/ERK pathway. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 1461-1468
- 32 Kern MA, Schubert D, Sahi D, Schöneweiss MM, Moll I, Haugg AM, Dienes HP, Breuhahn K, Schirmacher P. Proapoptotic and antiproliferative potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in human liver tumor cells. *Hepatology* 2002; 36: 885-894
- 33 Behari J, Zeng G, Otruba W, Thompson MD, Muller P, Micsenyi A, Sekhon SS, Leoni L, Monga SP. R-Etodolac decreases beta-catenin levels along with survival and proliferation of hepatoma cells. *J Hepatol* 2007; 46: 849-857
- 34 Nakamoto N, Higuchi H, Kanamori H, Kurita S, Tada S, Takaishi H, Toda K, Yamada T, Kumagai N, Saito H, Hibi T. Cyclooxygenase-2 inhibitor and interferon-beta synergistically induce apoptosis in human hepatoma cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2006; 29: 625-635
- 35 Yamanaka Y, Shiraki K, Inoue T, Miyashita K, Fuke H, Yamaguchi Y, Yamamoto N, Ito K, Sugimoto K, Nakano T. COX-2 inhibitors sensitize human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Int J Mol Med* 2006; 18: 41-47
- 36 Nagahara T, Okano J, Murawaki Y. Mechanisms of anti-proliferative effect of JTE-522, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on human liver cancer cells. *Oncol Rep* 2007; 18: 1281-1290
- 37 Baek JY, Hur W, Wang JS, Bae SH, Yoon SK. Selective COX-2 inhibitor, NS-398, suppresses cellular proliferation in human hepatocellular carcinoma cell lines via cell cycle arrest. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1175-1181
- 38 Cheng J, Imanishi H, Amuro Y, Hada T. NS-398, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, inhibited cell growth and induced cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2002; 99: 755-761
- 39 Cervello M, Foderà D, Florena AM, Soresi M, Tripodo C, D'Alessandro N, Montalto G. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and the presence of inflammatory cells in human primary hepatocellular carcinoma: possible role in tumor promotion and angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4638-4643
- 40 Zhao QT, Yue SQ, Cui Z, Wang Q, Cui X, Zhai HH, Zhang LH, Dou KF. Potential involvement of the cyclooxygenase-2 pathway in hepatocellular carcinoma-associated angiogenesis. *Life Sci* 2007; 80: 484-492
- 41 Abiru S, Nakao K, Ichikawa T, Migita K, Shigeno M, Sakamoto M, Ishikawa H, Hamasaki K, Nakata K, Eguchi K. Aspirin and NS-398 inhibit hepatocyte growth factor-induced invasiveness of human hepatoma cells. *Hepatology* 2002; 35: 1117-1124
- 42 Patel VA, Dunn MJ, Sorokin A. Regulation of MDR-1 (P-glycoprotein) by cyclooxygenase-2. *J Biol*

- Chem* 2002; 277: 38915-38920
- 43 Sorokin A. Cyclooxygenase-2: potential role in regulation of drug efflux and multidrug resistance phenotype. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 647-657
- 44 Fantappiè O, Solazzo M, Lasagna N, Platini F, Tessitore L, Mazzanti R. P-glycoprotein mediates celecoxib-induced apoptosis in multiple drug-resistant cell lines. *Cancer Res* 2007; 67: 4915-4923
- 45 Pan YY, Xu SP, Jia XY, Xu HQ, Zhang Y, Rui LX, Wei W. Combination of cyclooxygenase-2 inhibitor and doxorubicin increases the growth inhibition and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Exp Oncol* 2007; 29: 23-29
- 46 Ralstin MC, Gage EA, Yip-Schneider MT, Klein PJ, Wiebke EA, Schmidt CM. Parthenolide cooperates with NS398 to inhibit growth of human hepatocellular carcinoma cells through effects on apoptosis and G0-G1 cell cycle arrest. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 387-399

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (常务副总编辑: 张海宁 2009-01-18)