

# PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用

张靖, 张庆瑜

## ■背景资料

胃癌是发病率和死亡率非常高的疾病. 探讨胃癌防治的分子机制及其应用, 是胃癌研究的新的热点. 目前, PI3K/Akt和COX-2信号通路在包括胃癌在内的多种人类肿瘤中表达失调, 并调节着肿瘤细胞的生长、侵袭转移、凋亡和血管形成, 从而影响患者的预后和化疗. 通过探讨PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用, 为胃癌的预防和治疗提供新的依据和策略.

张靖, 张庆瑜, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052  
天津市自然科学基金资助项目, No. 07JCZDJC07700

作者贡献分布: 本文综述由张靖完成; 张庆瑜审校.

通讯作者: 张庆瑜, 300052, 天津市, 天津医科大学总医院消化科. zhangqy@tjmu.edu.cn

电话: 022-60362207

收稿日期: 2008-12-22 修回日期: 2009-01-22

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-02-28

## Application of PI3K/Akt and COX-2 signal pathway blockage in treatment of gastric carcinoma

Jing Zhang, Qing-Yu Zhang

Jing Zhang, Qing-Yu Zhang, Department Of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Tianjin, No. 07JCZDJC07700

Correspondence to: Qing-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China. zhangqy@tjmu.edu.cn

Received: 2008-12-22 Revised: 2009-01-22

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-02-28

## Abstract

The abnormal alternation of phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B (PI3K/PKB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) signal pathways plays an important role in emergence and development of tumors, which also contributes to a series of biological processes and exerts a tremendous influence on treatment and prognosis of tumors. This review investigates PI3K/Akt and COX-2 signal pathways blockage and their mechanism, and provided a original direction for molecular target therapy of diverse tumors including gastric carcinoma.

Key Words: Phosphatidylinositol-3-kinase; Akt; Cyclooxygenase-2; Gastric carcinoma; Therapy

Zhang J, Zhang QY. Application of PI3K/Akt and COX-2 signal pathway blockage in treatment of gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(6): 584-588

## 摘要

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/PKB,

PI3K/Akt)和环氧合酶-2(COX-2)信号通路的异常改变在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. 并且可以引起肿瘤的一系列生物学行为改变, 对肿瘤患者的治疗和预后产生很大影响. 本文研究PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断及其机制, 为包括胃癌在内的多种肿瘤的分子靶向治疗提供新的方向.

关键词: 磷脂酰肌醇3-激酶; 蛋白激酶B; 环氧合酶-2; 胃癌; 治疗

张靖, 张庆瑜. PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(6): 584-588

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/584.asp>

## 0 引言

胃癌是发病率和死亡率非常高的疾病, 严重威胁着人类的健康. 探讨胃癌防治的分子机制及其应用, 是胃癌研究的新的热点. 目前, PI3K/Akt和COX-2信号通路在包括胃癌在内的多种人类肿瘤中表达失调, 并调节着肿瘤细胞的生长、侵袭转移、凋亡和血管形成, 进而影响患者的预后和化疗. 所以, 通过探讨PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用, 为胃癌的预防和治疗提供新的依据和策略.

## 1 PI3K/Akt、COX-2信号通路与胃癌

1.1 PI3K/Akt信号通路与胃癌 PI3K由调节亚基P85和催化亚基P110构成, P110亚基通过与P85亚基结合富集在临近质膜的部位来催化PI(3, 4, 5)P3的产生, 后者又可以和Akt的N端PH结构域结合, 使Akt从细胞质转移到细胞膜上, 接近3-磷酸肌醇依赖性蛋白1(3-phosphoinositid-dependent protein kinase-1, PDK1), 从而使其活化并磷酸化其下游的许多底物发挥其生物学活性. Fuchs *et al*<sup>[1]</sup>发现PI3K通路参与上皮细胞钙黏蛋白对肿瘤细胞迁移的调节. 最近研究还发现, 在30%以上的各种实体瘤中PI3K的亚基PIUCA存在有基因突变, 而对PI3K通路中其他重要的基因进一步分析还发现了与肿瘤相关的另外8个突变基因, 所以PI3K通路在肿瘤的发生上有重要作用.

## ■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

通过对PI3CA突变基因的功能进行分析发现, 这些突变基因增加了PI3K的活性, 刺激Akt信号转导, 允许非生长因子增长和促进细胞的侵袭与转移。所以PI3CA是促进肿瘤发展的致癌基因, 包括PI3CA在内的PI3K通路中的突变基因都是肿瘤治疗的靶点<sup>[2]</sup>。这为胃癌的基因治疗或化学治疗提供了依据。

在PI3K/Akt信号通路中, Akt又被称为蛋白激酶B(protein kinase B, PKB), 他通过残基Thr308和Ser473的磷酸化而被激活。Akt的活性在多种恶性肿瘤中被放大, 但是Akt亚基的激活在临床上比其活性的放大更有意义, 许多研究表明Akt磷酸化主要发生在胃癌, 进而促使其发展、增殖和血管生成。磷酸化的Akt在胃癌中过表达并与肿瘤分化和PTEN有关, Akt激活后延长细胞的生存寿命和增加细胞的增殖。相反PI3K抑制剂LY294002或显性负相Akt抑制Akt的活性, 从而抑制胃癌细胞的生长和增殖, 诱导细胞周期G<sub>1</sub>期停滞。因此Akt不仅是一个有活性的激酶, 而且他还促进胃癌的发展和增殖<sup>[3-4]</sup>。Nam *et al*<sup>[5]</sup>发现Akt激活促进胃癌细胞的存活可能是通过Akt上调FLIPS来拮抗肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配子(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), 从而诱导细胞的凋亡, 同时通过Akt/FLIPS途径可以加强TRAIL的细胞毒性效应。同时磷酸化的Akt可预测胃癌患者的预后和药物5-氟尿嘧啶的化疗功效。Akt活性的测定对高危胃癌患者的筛选和化学预防是有意义的<sup>[6-7]</sup>。在化学耐药方面, 化疗药物可激活PI3K/Akt和MAPK/ERK信号转导通路, 抑制P53表达和增强c-Myc表达, 从而减弱胃癌细胞的化疗敏感性。这可能是胃癌化学耐药的一个分子机制。Akt的激活还与PTEN杂合子丢失有关, 并导致胃癌患者的化疗耐药。所以Akt在提高胃癌患者的化疗敏感性和预后方面可能是一个新的分子靶点。同时PI3K/Akt信号通路在胃癌细胞化疗抵抗方面起一定作用, 联合化疗时应考虑设计特殊阻止PI3K/Akt信号通路的新策略<sup>[8-10]</sup>。

**1.2 COX-2信号通路与胃癌** 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是前列腺素(prostaglandin, PG)合成过程中重要的限速酶。COX是膜结合蛋白, 存在于核膜和微粒体膜。目前发现哺乳动物的COX至少有2个同工酶, 即COX-1和COX-2。COX-2基因约8.3 kb, 由10个外显子和9个内含子构成, 位于第1号染色体的q25.2-q25.3。该基因编码604个氨基酸, 主要定位于核膜, 因此,

COX-2产生的PGs产物可进入核内, 调节靶细胞基因的转录。在病理情况下他可能参与肿瘤的形成和发展。COX-2参与胃癌淋巴结的侵袭和转移, 他通过促进基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达和血管生成, 促进胃癌的发展, 同时通过MMP-2介导而诱导胃癌的生长和转移。在COX-2和VEGF-C高表达的胃癌组织可能存在一个较高的淋巴浸润和转移潜能, COX-2通过上调VEGF-C来诱导淋巴管生成和导致淋巴转移。因此COX-2可能参与VEGF-C的淋巴管生成通路以及二者的高表达在胃癌的淋巴增殖与侵袭中起重要作用<sup>[11-13]</sup>。在肿瘤增殖方面, 许多研究证实COX-2 mRNA和蛋白表达在胃癌组织上调, COX-2作为COX的诱导形式, IL-1 $\alpha$ 可能是其刺激因素, 实验发现, 二者在人胃癌组织相互表达, 并且IL-1 $\alpha$ -COX-2可能作为一个通路通过调节胃癌细胞的增殖参与进行性肿瘤的发展<sup>[14]</sup>。在胃癌细胞凋亡方面, Chen *et al*<sup>[15]</sup>发现COX-2可能调节凋亡的抑制基因*bcl-2*的表达, 并在肿瘤的传代与发展方面起作用, 这对形成新的抗肿瘤疗法是有帮助的。在胃癌细胞的侵袭和血管生成方面, COX-2在幽门螺旋杆菌(*H pylori*)相关的胃癌中起重要作用, *H pylori*通过TCR2和TCR9激活MAPKs, 尤其是P38及其下游转录因子CCREB-1、ATF-2、c-Jun和c-fos而发挥作用, 从而导致COX-2启动子上CRE和AP-1的激活, 这个胞内网促进COX-2依赖的前列腺素2(PGE2)释放, 从而导致细胞侵袭和血管生成, 所以*H pylori*诱导的COX-2表达通过TCR2和TCR9增强胃癌细胞的侵袭和血管生成<sup>[16]</sup>。Ding *et al*<sup>[17]</sup>发现, PGE2在胃癌细胞通过激活EGFR-MAPK信号上调VEGF表达, 而后者可能是COX-2在胃癌血管形成的潜在机制。DNA结合抑制剂-1(Id1)在胃癌COX-2介导的血管发生也有潜在的作用。COX-2通过上调Id1刺激VEGF和促进血管内皮细胞的增殖, 但是阻断这个通路可能对肿瘤治疗有帮助, 因此COX-2和Id1可作为胃癌治疗的新靶点。而骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、COX-2和VEGF协调促进胃癌的血管发生和转移, 靶向这些分子对预防和治疗肿瘤可能是一个重要的策略<sup>[18-19]</sup>。综上, COX-2在肿瘤细胞的生长、增殖侵袭、凋亡及血管生成方面都起重要的作用。

## 2 PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用

### 2.1 PI3K/Akt信号通路阻断在胃癌治疗中的应用

#### ■研发前沿

最近PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用正受到国内外专家的广泛关注。

### ■创新盘点

本文在阐述PI3K/Akt和COX-2信号通路与胃癌发生发展关系的同时,系统阐述了PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用。

作为细胞生长、侵袭、抗凋亡和血管生成的重要调节因素, PI3K/Akt信号转导通路阻断在胃癌治疗中起着非常重要的作用。

2.1.1 通过抑制侵袭和转移治疗胃癌: PI3K/Akt信号通路的激活与胃癌的侵袭和转移有关, Lin *et al*<sup>[20]</sup>发现甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol, 2-ME)通过阻碍Akt磷酸化抑制其活性,从而达到抗胃癌转移的效果。研究还发现COX-2抑制剂, NS398通过诱导PTEN和Bad上调和磷酸化Akt(Thr308)下调, 抑制胃癌细胞系MKN-45的增殖和促进Fas介导的凋亡。同时, 选择性COX-2抑制剂尼美舒利还通过阻断PKB/Akt的活性, 抑制胃癌细胞端粒酶的活性, 所以COX-2抑制剂通过阻断Akt活性提供了一个新的抑癌机制<sup>[21-22]</sup>。

2.1.2 通过诱导凋亡治疗胃癌: 研究发现, PI3K抑制剂(LY294002)通过上调P53和下游的P53上调调节子(PUMA)诱导胃癌细胞的凋亡。而且他还可以减弱Akt磷酸化水平, 引起Bcl-2家族中的抗凋亡因子Mcl-2和磷酸化Bad蛋白下调来诱导凋亡。所以PI3K/Akt信号通路在预防Fas介导的凋亡方面起重要作用, 抑制PI3K/Akt信号通路可能是治疗胃癌的一个潜在策略<sup>[23-24]</sup>。

2.2 COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中的应用  
通过反义COX-2转染子或选择性COX-2抑制剂抑制COX-2信号转导通路, 可以抑制胃癌细胞的生长、增殖侵袭、血管生成及诱导凋亡, 所以COX-2信号通路阻断在胃癌治疗中同样起着非常重要的作用。

2.2.1 通过抑制增殖侵袭和转移治疗胃癌: 角质化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)对胃硬癌细胞的增殖有显著作用, Yashiro *et al*<sup>[25]</sup>发现选择性COX-2抑制剂JTE-522在胃成纤维细胞可下调KGF, 从而抑制旁分泌间质胃硬癌细胞和成纤维细胞增殖的相互作用。而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)通过与其受体结合调节胃癌的进展和转移, 在胃黏膜他还上调COX-2基因的表达和增加PG的合成, 而且COX-2基因表达和PG分泌增加也参与胃癌的生长和转移。研究结果表明, COX-2特异性抑制剂NS398抑制HGF刺激的胃癌细胞生长, 并阻断HGF刺激的PG2合成, 因此COX-2特异性抑制剂对治疗高表达的HGF胃癌患者有一定作用<sup>[26]</sup>。一些研究还证实, 联合COX-2抑制剂塞来考昔(celecoxib)和生长抑素类似物善得定(octreotide)对人胃癌转移有抑制效果。而联合COX-2抑制剂和S-1对胃硬癌细胞的腹膜腔转移

也有协同抑制效果<sup>[27-28]</sup>。

2.2.2 通过促进凋亡治疗胃癌: 缩胆素-2(CCK-2)和COX-2在胃癌的发生发展起重要作用, 尽管COX-2抑制剂抑制胃癌细胞的增殖, 但是联合受体拮抗剂和COX-2抑制剂对胃癌的协同抗肿瘤作用是未知的。研究发现, 联合受体拮抗剂和COX-2抑制剂在胃癌细胞不仅协同抑制增殖, 而且还通过下调Bcl-2和上调Bax的表达诱导细胞凋亡, 因此联合靶向CCK-2受体和COX-2比靶向单一分子对胃癌抑制更有效<sup>[29]</sup>。其他一些研究也表明, 在胃癌细胞COX-2抑制剂通过抑制Akt/PKB诱导凋亡或通过调节PTEN-Akt通路加强Fas介导的凋亡或是通过上调Bak, 刺激Cyt c释放和激活Caspase-3来诱导凋亡<sup>[21,30-31]</sup>。

2.2.3 通过抑制血管生成治疗胃癌: Zhou *et al*<sup>[32]</sup>认为COX-2抑制剂通过减少COX-2的表达可以增加E-黏钙蛋白和诱导凋亡, 减少胃癌组织VEGF和微血管密度(MVD), 所以抑制COX-2诱导胃癌细胞凋亡和抑制血管生成, 同时对晚期胃癌患者的侵袭也有抑制作用。动物实验还证实, COX-2抑制剂非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在癌瘤血管形成中起重要作用, 他不仅干预肿瘤细胞的生物学行为, 还降低血管生成因子的表达和抑制肿瘤血管发生, 这为临床上应用NSAIDs治疗胃癌提供了另一个理论基础<sup>[33]</sup>。

### 3 PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌预防和细胞耐药中的应用

PI3K/Akt信号通路是一个在肿瘤中频繁被激活的细胞内通路, 他在胃癌细胞对etoposide和阿霉素的化学耐药方面起重要作用。通过PI3K抑制剂可减弱胃癌细胞对两者的化疗抵抗, 阻止etoposide和阿霉素诱导的I $\kappa$ B-a降解, NF- $\kappa$ B激活和Akt磷酸化以及MDM-2、forkhead转录因子, 而且促进etoposide和阿霉素诱导的Caspase-3、Caspase-9活性和多聚ADP-核糖聚合酶裂解, 因此在胃癌化疗时应考虑同时设计阻止PI3K/Akt通路的新的化疗策略<sup>[34]</sup>。Han *et al*<sup>[35]</sup>发现, 将Akt siRNA表达载体转染胃癌细胞后, 通过下调Akt, 可明显增强胃癌细胞对化疗药物长春新碱、阿霉素、5-氟尿嘧啶和顺铂的敏感性以及下调Bcl-2和上调Bax表达, 所以抑制Akt活性对增强胃癌细胞的化疗敏感性和胃癌预防是有帮助的。包括COX-2特异性抑制剂在内的NSAIDs是胃癌化疗的潜在药物, 他们通过诱导



细胞凋亡和调节血管生成抑制肿瘤的发生, 对减少肿瘤发生率和预防肿瘤发生都有极大的帮助的. 在胃癌, Cetecoxib通过下调P-糖蛋白的表达能够反转胃癌细胞的多重耐药, 而他和Octreotide联合治疗胃癌时, 通过抑制DNA的合成和诱导凋亡又能够抑制胃癌细胞的多重耐药<sup>[36-37]</sup>.

#### 4 结论

通过探讨PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断及其机制, 为胃癌的治疗和预防提供了新的途径. 研究还发现, COX-2和PI3K/Akt信号通路之间也存在联系, Li *et al*<sup>[38]</sup>发现COX-2通过激活PI3K/Akt信号通路可以上调Bcl-2家族的Mcl-1水平. 相反Fan *et al*<sup>[39]</sup>也发现COX-2抑制剂通过下调Akt和Cyt c释放诱导胃癌细胞的凋亡. 另外, 最近化学预防试验发现COX-2抑制剂引起的心血管危险事件的正在增加, 因此COX-2抑制剂在肿瘤化学预防的安全性受到质疑. 所以, 在进一步探讨PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌治疗的研究时, COX-2和PI3K/Akt信号通路的基因治疗正越来越受到人们的关注, 尤其通过RNAi等技术联合敲低COX-2和PI3K/Akt信号通路中的关键基因, 可能将为包括胃癌在内的多种肿瘤治疗提供一个新策略.

#### 5 参考文献

- 1 Fuchs M, Hutzler P, Brunner I, Schlegel J, Mages J, Reuning U, Hapke S, Duyster J, Hirohashi S, Genda T, Sakamoto M, Uberall F, Höfler H, Becker KF, Luber B. Motility enhancement by tumor-derived mutant E-cadherin is sensitive to treatment with epidermal growth factor receptor and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. *Exp Cell Res* 2002; 276: 129-141
- 2 Samuels Y, Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 77-82
- 3 Cienas J. The potential role of Akt phosphorylation in human cancers. *Int J Biol Markers* 2008; 23: 1-9
- 4 Han Z, Wu K, Shen H, Li C, Han S, Hong L, Shi Y, Liu N, Guo C, Xue Y, Qiao T, Fan D. Akt1/protein kinase B alpha is involved in gastric cancer progression and cell proliferation. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1801-1810
- 5 Nam SY, Jung GA, Hur GC, Chung HY, Kim WH, Seol DW, Lee BL. Upregulation of FLIP(S) by Akt, a possible inhibition mechanism of TRAIL-induced apoptosis in human gastric cancers. *Cancer Sci* 2003; 94: 1066-1073
- 6 Murakami D, Tsujitani S, Osaki T, Saito H, Katano K, Tatebe S, Ikeguchi M. Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy. *Gastric Cancer* 2007; 10: 45-51
- 7 Ang KL, Shi DL, Keong WW, Epstein RJ. Upregulated Akt signaling adjacent to gastric cancers: implications for screening and

- chemoprevention. *Cancer Lett* 2005; 225: 53-59
- 8 Liu SQ, Yu JP, Yu HG, Lv P, Chen HL. Activation of Akt and ERK signalling pathways induced by etoposide confer chemoresistance in gastric cancer cells. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 310-318
- 9 Oki E, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, Yamamoto M, Ikebe M, Kakeji Y, Maehara Y. Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer. *Int J Cancer* 2005; 117: 376-380
- 10 Yu HG, Ai YW, Yu LL, Zhou XD, Liu J, Li JH, Xu XM, Liu S, Chen J, Liu F, Qi YL, Deng Q, Cao J, Liu SQ, Luo HS, Yu JP. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int J Cancer* 2008; 122: 433-443
- 11 Sun WH, Sun YL, Fang RN, Shao Y, Xu HC, Xue QP, Ding GX, Cheng YL. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 707-713
- 12 Liu J, Yu HG, Yu JP, Wang XL, Zhou XD, Luo HS. Overexpression of cyclooxygenase-2 in gastric cancer correlates with the high abundance of vascular endothelial growth factor-C and lymphatic metastasis. *Med Oncol* 2005; 22: 389-397
- 13 Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1421-1426
- 14 Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Increased expression of interleukin-1alpha and cyclooxygenase-2 in human gastric cancer: a possible role in tumor progression. *Anticancer Res* 2005; 25: 3225-3230
- 15 Chen XL, Su BS, Sun RQ, Zhang J, Wang YL. Relationship between expression and distribution of cyclooxygenase-2 and bcl-2 in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1228-1231
- 16 Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Chen CC. Helicobacter pylori-Induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005; 175: 8242-8252
- 17 Ding YB, Shi RH, Tong JD, Li XY, Zhang GX, Xiao WM, Yang JG, Bao Y, Wu J, Yan ZG, Wang XH. PGE2 up-regulates vascular endothelial growth factor expression in MKN28 gastric cancer cells via epidermal growth factor receptor signaling system. *Exp Oncol* 2005; 27: 108-113
- 18 Lei T, Han S, Guo XY, Ding R, Li Y, Xie HH, Bai FH, Wu KC, Ding J. [The potential role of Id1 in COX-2 mediated angiogenesis in gastric cancer] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 1570-1575
- 19 Tang H, Wang J, Bai F, Zhai H, Gao J, Hong L, Xie H, Zhang F, Lan M, Yao W, Liu J, Wu K, Fan D. Positive correlation of osteopontin, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 60-67
- 20 Lin HL, Yang MH, Wu CW, Chen PM, Yang YP, Chu YR, Kao CL, Ku HH, Lo JF, Liou JP, Chi CW, Chiou SH. 2-Methoxyestradiol attenuates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway-mediated metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer*

#### ■应用要点

研究PI3K/Akt和COX-2信号通路阻断在胃癌的治疗和预防有重要应用价值, 为包括胃癌在内的其他多种肿瘤的治疗提供了依据.

## ■同行评价

本文主要阐述了胃癌与PI3K/PKB及COX-2信号通路的关系及信号通路阻断在胃癌治疗中的作用,具有一定新意,学术价值较好。

- 2007; 121: 2547-2555
- 21 Honjo S, Osaki M, Ardyanto TD, Hiramatsu T, Maeta N, Ito H. COX-2 inhibitor, NS398, enhances Fas-mediated apoptosis via modulation of the PTEN-Akt pathway in human gastric carcinoma cell lines. *DNA Cell Biol* 2005; 24: 141-147
- 22 Baoping Y, Guoyong H, Jieping Y, Zongxue R, Hesheng L. Cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide suppresses telomerase activity by blocking Akt/PKB activation in gastric cancer cell line. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 948-953
- 23 Xing C, Zhu B, Liu H, Yao H, Zhang L. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 activates autophagy and induces apoptosis through p53 pathway in gastric cancer cell line SGC7901. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2008; 40: 194-201
- 24 Osaki M, Kase S, Adachi K, Takeda A, Hashimoto K, Ito H. Inhibition of the PI3K-Akt signaling pathway enhances the sensitivity of Fas-mediated apoptosis in human gastric carcinoma cell line, MKN-45. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 8-14
- 25 Yashiro M, Nakazawa K, Tendo M, Kosaka K, Shinto O, Hirakawa K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor downregulates the paracrine epithelial-mesenchymal interactions of growth in scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120: 686-693
- 26 Chen JH, Wu CW, Kao HL, Chang HM, Li AF, Liu TY, Chi CW. Effects of COX-2 inhibitor on growth of human gastric cancer cells and its relation to hepatocyte growth factor. *Cancer Lett* 2006; 239: 263-270
- 27 Huang MT, Chen ZX, Wei B, Zhang B, Wang CH, Huang MH, Tang CW. [The inhibitive effects of celecoxib combined with octreotide on the metastasis of human gastric cancer in vivo] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 3255-3259
- 28 Tendo M, Yashiro M, Nakazawa K, Yamada N, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. A synergic inhibitory-effect of combination with selective cyclooxygenase-2 inhibitor and S-1 on the peritoneal metastasis for scirrhous gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2006; 244: 247-251
- 29 Iwamoto J, Mizokami Y, Takahashi K, Matsuoka T, Matsuzaki Y. The effects of cyclooxygenase2-prostaglandinE2 pathway on *Helicobacter pylori*-induced urokinase-type plasminogen activator system in the gastric cancer cells. *Helicobacter* 2008; 13: 174-182
- 30 Fan XM, Jiang XH, Gu Q, Ching YP, He H, Xia HH, Lin MC, Chan AO, Yuen MF, Kung HF, Wong BC. Inhibition of Akt/PKB by a COX-2 inhibitor induces apoptosis in gastric cancer cells. *Digestion* 2006; 73: 75-83
- 31 Li JY, Wang XZ, Chen FL, Yu JP, Luo HS. Nimesulide inhibits proliferation via induction of apoptosis and cell cycle arrest in human gastric adenocarcinoma cell line. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 915-920
- 32 Zhou Y, Ran J, Tang C, Wu J, Honghua L, Xingwen L, Ning C, Qiao L. Effect of celecoxib on E-cadherin, VEGF, Microvessel density and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 269-275
- 33 Wu YL, Fu SL, Zhang YP, Qiao MM, Chen Y. Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress angiogenesis and growth of gastric cancer xenografts. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 2: S289-S292
- 34 Yu HG, Ai YW, Yu LL, Zhou XD, Liu J, Li JH, Xu XM, Liu S, Chen J, Liu F, Qi YL, Deng Q, Cao J, Liu SQ, Luo HS, Yu JP. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int J Cancer* 2008; 122: 433-443
- 35 Han Z, Hong L, Wu K, Han S, Shen H, Liu C, Han Y, Liu Z, Han Y, Fan D. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by downregulation of Akt1 with Akt1 siRNA. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 601-606
- 36 Huang L, Wang C, Zheng W, Liu R, Yang J, Tang C. Effects of celecoxib on the reversal of multidrug resistance in human gastric carcinoma by downregulation of the expression and activity of P-glycoprotein. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 1075-1080
- 37 Zheng WB, Wang CH, Qiang O, Tang CW. [Inhibitory effects of celecoxib combined with octreotide on growth of multidrug resistant human gastric cancer cell line SGC7901/ADR.] *Ai Zheng* 2004; 23: 1628-1632
- 38 Lin MT, Lee RC, Yang PC, Ho FM, Kuo ML. Cyclooxygenase-2 inducing Mcl-1-dependent survival mechanism in human lung adenocarcinoma CL1.0 cells. Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 48997-49002

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 世界华人消化杂志投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail,印刷版。在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com/submission@wjgnet.com>, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d。来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费,文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬)。(常务副总编辑:张海宁 2009-02-28)