

环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展

陈 晶, 杜雅菊

陈晶, 杜雅菊, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086
杜雅菊, 教授, 医学博士, 主要从事消化系统肿瘤的临床和基础研究, 黑龙江省卫生厅科研基金资助项目, No. 2010-048
作者贡献分布: 本文综述由陈晶与杜雅菊完成; 杜雅菊审校.
通讯作者: 杜雅菊, 教授, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科. duyaju@medmail.com.cn
电话: 0451-86605143 传真: 0451-86605980
收稿日期: 2011-02-28 修回日期: 2011-04-20
接受日期: 2011-04-26 在线出版日期: 2011-05-08

Advances in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of liver diseases

Jing Chen, Ya-Ju Du

Jing Chen, Ya-Ju Du, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by: the Health Research Funds of Heilongjiang Province, No. 2010-048
Correspondence to: Professor Ya-Ju Du, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. duyaju@medmail.com.cn
Received: 2011-02-28 Revised: 2011-04-20
Accepted: 2011-04-26 Published online: 2011-05-08

Abstract

Cyclooxygenase (COX) enzymes catalyze the rate limiting steps in prostaglandin synthesis and play an important role in inflammation, cell proliferation and apoptosis that are involved in the pathogenesis of many diseases. In recent years, great advances have been made in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of liver diseases. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors provides a new avenue for clinical therapy of liver diseases. In this article, we will review recent advances in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of liver diseases.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Alcoholic liver disease; Non-alcoholic liver disease; Viral hepatitis; Hepatoma

Chen J, Du YJ. Advances in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(13): 1321-1325

摘要

环氧合酶-2是人体合成前列腺素的关键酶, 参与炎症反应、细胞增殖与凋亡, 在多种疾病中发挥作用. 近年来研究发现, 环氧合酶-2与肝脏疾病发生发展密切相关, 选择性环氧合酶-2抑制剂有望成为临床治疗肝病的有效药物. 本文就环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展作一综述.

关键词: 环氧合酶-2; 酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 病毒性肝炎; 肝癌

陈晶, 杜雅菊. 环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(13): 1321-1325

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1321.asp>

0 引言

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是体内催化花生四烯酸合成前列腺素(prostaglandin, PG)的关键酶, 哺乳动物细胞表达2个亚型的COX, 即COX-1和COX-2. 其中COX-1为结构型酶, 参与维持机体的正常功能; COX-2属诱导型酶, 参与炎症反应、细胞增殖、细胞凋亡等多种病理过程. 研究发现, COX-2在正常肝组织中仅有极少量表达, 在肝脏疾病中表达则明显增强, 因此, COX-2在各种肝脏疾病中的作用越来越受重视^[1,2]. 为此, 本文将对COX-2在各种肝脏疾病发病机制中的作用进行综述.

1 酒精性脂肪性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所致的肝脏疾病, 初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化. 虽然此病多见于西方国家, 但近年来在我国发病呈上升趋势, 严重危害人民健康. ALD的发病机制仍未完全明确, 研究热点集中在酒精和其代谢产物的毒性作用, 氧应激和脂质过氧化, 以及炎症介质和细胞因子的作用. COX-2就是其中一个重要的炎症因子. 酒精性肝损伤时, 肝组织中多种细胞, 如库普弗

■背景资料

前列腺素广泛存在于人体许多组织中, 其生理作用极其广泛, 在内分泌、生殖、消化、血液、呼吸、心血管、泌尿、神经等多种系统中发挥病理生理作用. 研究发现, 前列腺素参与多种肝脏疾病的发生发展, 而环氧合酶-2作为前列腺素合成中的限速酶, 在肝脏疾病中具有重要的作用.

■同行评议者

朴云峰, 教授, 吉林大学第一医院消化科

■ 研发前沿

目前研究证实COX-2的过度表达可能参与人类多种肿瘤的发生、发展过程,其在肝癌中的作用正成为研究热点。

细胞、肝细胞和肝星状细胞等, COX-2表达明显增高, 且库普弗细胞是COX-2的主要来源^[3]。氯化钆(GdCl₃)灭活库普弗细胞后, COX-2表达明显下降, 酒精诱导的肝脂肪变性减轻^[4]。实验性大鼠酒精性肝损伤时, 除COX-2基因表达增强外, 血浆内毒素、肝内TNF- α mRNA和脂质过氧化均增高, 故推测乙醇所致的脂质过氧化和内毒素在酒精性肝损伤时可能起协同作用, 即共同作用于库普弗细胞致TNF- α 、COX-2合成增加, COX-2和TNF- α 共同介导LPS的肝细胞毒性而损伤肝脏。COX-2被认为是这一系列复杂环节中的关键最后通路^[3]。

有研究表明, 在酒精性肝损伤时, 内毒素血症和氧化应激激活NF- κ B, 且NF- κ B的活化与小鼠肝脏坏死性炎症的进展有关。NF- κ B活化后, COX-2随后表达增强, 起到促炎症作用^[5,6]。乙醇在肝脏代谢过程中产生大量的活性氧与肝细胞膜性结构中的非饱和脂肪酸反应, 生成以丙二醛(malondialdehyde, MDA)为主的脂质过氧化物, MDA通过G蛋白及丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)介导的信号通路激活NF- κ B抑制物 α (inhibitor κ B α , I κ B α)激酶, 使NF- κ B活化发生核移位。因COX-2启动子上含有2个NF- κ B的结合位点, NF- κ B与该位点结合后诱导COX-2的转录^[7]。

COX-2表达增强后发挥促炎症作用, 可能与诱导PG系统表达改变有关。氧应激激活PLA₂, 使细胞内游离的氨基酸增多, 大量的氨基酸在高表达的COX-2作用下, 产生PG, 导致肝损伤进一步加重。Enomoto等^[8]对酒精喂养的动物模型进行研究时证实被激活的库普弗细胞表达COX-2增高, PGE₂水平升高, PGE₂与肝细胞膜上EP₂/EP₄受体结合后活化腺苷酸环化酶, 使肝细胞内cAMP增多, 引起三酰甘油在肝细胞中堆积, 参与肝细胞中的脂肪蓄积过程。Ganey等^[9]报道, 使用酒精处理大鼠, 在ALT和AST升高的同时, 肝脏COX-2表达也明显增高, 血浆PGD₂升高, 而使用COX-2抑制剂NS2398可以降低血浆PGD₂浓度, 同时使ALT和AST水平下降。但此观点尚存在学术争议, 相反的观点认为, PGE₂水平升高起到抑制脂肪肝的作用。长期小剂量的选择性COX-2抑制剂, 可促进酒精诱导的脂肪性肝炎的进展及肝脏炎症, 可能与其减少COX-2产物PGE₂从而消除其他前列腺素的内源性保护作用有关^[10]。

2 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其病理学改变与ALD相似, 但患者无过量饮酒史, 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌^[11]。NAFLD是21世纪全球重要的公共健康问题之一, 亦是我国愈来愈重视的慢性肝病问题。

目前认为, NASH与酒精性肝炎有着相似的肝组织病理改变, Day等^[12-14]提出的“二次打击”学说可能为他们共同的发病机制。该学说认为各种原因引起的肝细胞脂肪积聚和脂肪变性作为“初次打击”, 使肝细胞对各种损伤的易感性增高, 氧应激、脂质过氧化、炎性细胞因子释放、线粒体功能异常等形成“二次打击”, 诱导肝脏的炎症反应, 肝细胞发生变性坏死、肝纤维化, 最终导致肝硬化。有关COX-2在NASH中的作用机制报道较少。研究表明^[15], 胆碱缺乏饮食诱导的大鼠NASH模型中, 肝脏表达COX-2明显增高, 且其高表达与NF- κ B激活有关。高表达的COX-2诱导TNF- α 、IL-6、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), 同时这些因子反过来又可诱导COX-2进一步持续高表达。使用选择性COX-2抑制剂NS2398和塞来昔布可减轻NASH大鼠肝脏的脂肪变及炎症反应, 证实COX-2在NASH发病中起重要作用。

3 病毒性肝炎

慢性HBV、HCV感染常常发展为肝硬化及肝癌, 威胁着我国人民的生命和健康。近年研究表明, COX-2在慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎的进展中发挥着重要的作用。Cheng等^[16]研究了COX-2在病毒性肝炎所致肝纤维化患者肝脏中的表达情况, 发现随着肝纤维化程度的加重, COX-2的表达逐渐增强。我国学者邵建国等^[17]研究发现, COX-2在慢性乙型肝炎患者肝组织中表达增强, 且其表达随肝脏炎症程度的加重而增强, 但COX-2增高水平与HBV DNA水平无关, 提示可作为反映肝脏炎症程度的一项指标。但也有不同的观点认为^[18], 虽然慢性乙型肝炎患者肝脏COX-2表达较正常肝组织明显升高, 但在炎症坏死程度不同的HBeAg阳性和阴性组, COX-2表达并无显著差异, 说明COX-2的高低不能作为反映肝脏炎症程度的指标。在有效抗病

毒治疗后, COX-2仍持续处于高水平状态而无明显下降. COX-2在慢乙型肝炎患者肝脏中升高的机制, 可能由于COX-2与HBx之间存在交互协同作用, HBx诱导COX-2表达有助于病毒逃避免疫系统, 且与HBV慢性感染进展到肝硬化及肝细胞癌有关^[19].

HCV感染可以上调COX-2 mRNA和蛋白, 阿司匹林可以通过激活MEK1/2/p38 MAPK通路, 抑制COX-2表达, 从而发挥抑制HCV-RNA复制的作用^[20]. 学者们对HCV致COX-2表达增强的机制进行了相关的研究. 在慢性丙型肝炎患者肝脏中, COX-2和MMP-9表达增强, 且其表达增强与HCV核心蛋白和NS5A蛋白的作用有关^[21]. 这可能与HCV核心蛋白和NS5A蛋白能够激活NF- κ B基因的转录有关^[22]. 研究发现^[23], HCV可以诱导活性氧族的升高, 进而激活NF- κ B, 促进COX-2和PGE2的表达, COX-2和PGE2在HCV复制中发挥着重要的调控作用. 此外, 人体对HCV感染的易感性及感染HCV后患者肝脏的炎症程度, 均与COX-2启动子的基因多态性有关^[24].

4 肝癌

肿瘤的发生、发展是一个多因素多步骤的相互协同过程, 由多种因素参与. 目前研究证实COX-2的过度表达可能参与人类多种肿瘤的发生、发展过程, 其在肝癌中的作用正成为研究热点^[25,26]. COX-2在肝细胞癌中的阳性表达不仅是一个早期事件, 而且参与了肝细胞癌的发生、发展、侵袭转移的全过程^[27]. 目前认为其可能的机制为影响肿瘤细胞的增殖及凋亡、促进肿瘤血管的形成, 并参与肿瘤的转移和复发^[28,29].

4.1 COX-2 调节肿瘤细胞的增殖和凋亡 正常的p53基因产物可抑制COX-2表达, p53或ras基因突变可使COX-2表达增强. COX-2可催化一系列异位氧化反应, 包括致癌物产生的氧化胺与DNA作用从而影响抑癌基因导致肿瘤产生, 在抑癌基因突变为癌基因的过程中起重要的作用.

HBx能够激活被P53抑制的抗凋亡蛋白Mcl-1, 从而阻断P53诱导的肿瘤细胞凋亡. 这一过程可以被COX-2抑制剂所阻断, 说明上述过程是通过活化COX-2/PGE2而实现的^[30]. Leng等^[31]研究发现, 将COX-2基因的质粒转染至多种肝细胞癌细胞株, 能明显促进肿瘤细胞的增殖; 将反义COX-2质粒转染上述肿瘤细胞则可抑制细胞增殖. 使用塞来昔布处理肝癌细胞株后细胞出现明显的凋亡征象, 且这一过程可能通过线粒

体-细胞色素c/caspase-9/caspase-3通路完成. 选择性COX-2抑制剂能够促进肝癌细胞凋亡、抑制肝癌细胞增殖而发挥抗癌作用^[31,32]. 研究发现, 肝癌细胞株HepG2和Hep3B对TRAIL耐药, 塞来昔布的促凋亡作用, 可能与其作用于肝癌细胞后, 肝癌细胞对TRAIL的敏感性增强有关^[33].

4.2 COX-2参与肿瘤血管的形成 COX-2在肿瘤血管形成中的作用包括: 增加促血管生成因子的表达; COX-2的催化产物, 如血栓烷A₂、PGE₂、PGI₂等产生能直接刺激内皮的迁移和生长因子诱导的血管生成; COX-2通过刺激Bcl-2和Akt的活化, 抑制血管内皮细胞凋亡的能力^[34,35].

Rahman等^[36]测定100例肝癌患者肝组织COX-2和诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达及癌组织中血管密度发现, COX-2和iNOS的表达和肿瘤血管密度呈显著相关, COX-2参与肿瘤血管形成. COX-2、iNOS、IL-8是一组可诱导蛋白, 其启动子均含有NF- κ B应答元件, 炎症反应时IL-1和TNF- α 等细胞因子水平提高, 激活NF- κ B, 从而使COX-2表达上调. 表达COX-2的细胞也表达iNOS, 两者具有协同作用. HCV阳性的HCC患者中, iNOS及COX-2表达阴性者的存活时间比阳性者明显延长^[37].

4.3 COX-2参与肿瘤的转移和复发 HBx能够增强肝癌细胞的浸润能力、诱导MT1-MMP的表达, 而这些作用依赖于COX-2在肝癌中的过表达^[38]. 在HBV相关性肝细胞癌患者中, 术后肝癌的复发与非肝癌肝组织中COX-2的高表达密切相关. 多元分析表明, 非肝癌组织中COX-2的过表达是肝癌复发的不利预后指标^[39]. 另一项在对丙型肝炎相关的肝癌患者生存的研究中, 也发现了相似的结果^[40]. Iwamoto等^[41]研究发现, 肿瘤组织中COX-2升高抑制局部免疫应答, 从而参与肿瘤切除后剩余肝组织的肿瘤复发.

5 结论

COX-2作为PG合成过程中的关键酶, 在肝脏炎症和肝癌的发生发展中起重要促进作用. 选择性COX-2抑制剂, 如塞来昔布、NS2398等, 高选择性的抑制COX-2而对COX-1抑制较弱, 避免了抑制COX-1后所致的胃肠黏膜损害等不良反应, 已广泛应用于心血管病的预防及治疗中. 在临床应用中发现, COX-2抑制剂具有安全性高的优点, 但也有一些个案报道其导致黄疸、转氨酶

■相关报道

Iwamoto等研究发现, 肿瘤组织中COX-2升高抑制局部免疫应答, 从而参与肿瘤切除后剩余肝组织的肿瘤复发.

应用要点

肝脏疾病发病机制复杂多样, 环氧合酶-2在不同的肝脏疾病中的作用及机制均不尽相同. 本文把环氧合酶-2在多种肝脏疾病中的作用和机制作了详细的综述, 为环氧合酶-2抑制剂应用于肝脏疾病的临床治疗提供了一定的方向.

升高等肝脏毒性作用. 因此, 虽然大量基础实验证实, COX-2在肝脏疾病中高表达及COX-2抑制剂对肝脏疾病的有效治疗作用, 但COX-2抑制剂应用于肝脏疾病患者群中, 仍需谨慎对待和进一步研究.

参考文献

- Mohammed NA, Abd El-Aleem SA, El-Hafiz HA, McMahan RF. Distribution of constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) cyclooxygenase in postviral human liver cirrhosis: a possible role for COX-2 in the pathogenesis of liver cirrhosis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 350-354
- Cheng AS, Chan HL, Leung WK, To KF, Go MY, Chan JY, Liew CT, Sung JJ. Expression of HBx and COX-2 in chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma: implication of HBx in upregulation of COX-2. *Mod Pathol* 2004; 17: 1169-1179
- Nanji AA, Miao L, Thomas P, Rahemtulla A, Khwaja S, Zhao S, Peters D, Tahan SR, Dannenberg AJ. Enhanced cyclooxygenase-2 gene expression in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 1997; 112: 943-951
- Keller SA, Paxian M, Lee SM, Clemens MG, Huynh T. Kupffer cell ablation attenuates cyclooxygenase-2 expression after trauma and sepsis. *J Surg Res* 2005; 124: 126-133
- Jokelainen K, Reinke LA, Nanji AA. Nf-kappaB activation is associated with free radical generation and endotoxemia and precedes pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease. *Cytokine* 2001; 16: 36-39
- Spitzer JA, Zheng M, Kolls JK, Vande Stouwe C, Spitzer JJ. Ethanol and LPS modulate NF-kappaB activation, inducible NO synthase and COX-2 gene expression in rat liver cells in vivo. *Front Biosci* 2002; 7: a99-a108
- Reddy ST, Wadleigh DJ, Herschman HR. Transcriptional regulation of the cyclooxygenase-2 gene in activated mast cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 3107-3113
- Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, Enomoto A, Nishiura T, Nishimura T, Brenner DA, Schemmer P, Bradford BU, Rivera CA, Zhong Z, Thurman RG. Kupffer cell-derived prostaglandin E(2) is involved in alcohol-induced fat accumulation in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G100-G106
- Ganey PE, Barton YW, Kinser S, Sneed RA, Barton CC, Roth RA. Involvement of cyclooxygenase-2 in the potentiation of allyl alcohol-induced liver injury by bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 174: 113-121
- Bykov IL, Palmen M, Rainsford KD, Lindros KO. Chronic effects of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, cause enhanced alcohol-induced liver steatosis in rats. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 36-41
- 中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. *中华内科杂志* 2010; 49: 275-278
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 663-678
- Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S377-S384
- Yu J, Ip E, Dela Peña A, Hou JY, Sesha J, Pera N, Hall P, Kirsch R, Leclercq I, Farrell GC. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology* 2006; 43: 826-836
- Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002; 23: 185-195
- 邵建国, 谢幸尔, 姚建国, 屈莉红, 顾春燕, 包蕾. 环氧合酶2在慢性乙型肝炎肝组织中的表达. *第二军医大学学报* 2004; 25: 1383-1384
- Cheng AS, Chan HL, Leung NW, Liew CT, To KF, Lai PB, Sung JJ. Expression of cyclooxygenase-2 in chronic hepatitis B and the effects of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 251-260
- Su Q, Schröder CH, Hofmann WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Expression of hepatitis B virus X protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1998; 27: 1109-1120
- Trujillo-Murillo K, Rincón-Sánchez AR, Martínez-Rodríguez H, Bosques-Padilla F, Ramos-Jiménez J, Barrera-Saldaña HA, Rojkind M, Rivas-Estilla AM. Acetylsalicylic acid inhibits hepatitis C virus RNA and protein expression through cyclooxygenase 2 signaling pathways. *Hepatology* 2008; 47: 1462-1472
- Núñez O, Fernández-Martínez A, Majano PL, Apolinario A, Gómez-Gonzalo M, Benedicto I, López-Cabrera M, Boscá L, Clemente G, García-Monzón C, Martín-Sanz P. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. *Gut* 2004; 53: 1665-1672
- Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A. Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9599-9604
- Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus stimulates the expression of cyclooxygenase-2 via oxidative stress: role of prostaglandin E2 in RNA replication. *J Virol* 2005; 79: 9725-9734
- Sakaki M, Makino R, Hiroishi K, Ueda K, Eguchi J, Hiraide A, Doi H, Omori R, Imawari M. Cyclooxygenase-2 gene promoter polymorphisms affect susceptibility to hepatitis C virus infection and disease progression. *Hepatol Res* 2010; 40: 1219-1226
- 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
- Xu L, Han C, Lim K, Wu T. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor delta and cytosolic phospholipase A(2)alpha/cyclooxygenase-2/prostaglandin E(2) signaling pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 11859-11868
- Sung YK, Hwang SY, Kim JO, Bae HI, Kim JC, Kim MK. The correlation between cyclooxygenase-2 expression and hepatocellular carcinogenesis. *Mol*

- Cells* 2004; 17: 35-38
- 28 Park JW, Park JE, Lee JA, Lee CW, Kim CM. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is directly involved but not decisive in proliferation of human hepatocellular carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 184-192
 - 29 Wu T. Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 28-44
 - 30 Cheng AS, Yu J, Lai PB, Chan HL, Sung JJ. COX-2 mediates hepatitis B virus X protein abrogation of p53-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 175-180
 - 31 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
 - 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 Lu G, Liu Y, Ji B, Wei F, Hao C, Wang G. Synergistic effect of celecoxib on TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Invest* 2010; 28: 629-634
 - 34 Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2000; 19: 19-27
 - 35 Bamba H, Ota S, Kato A, Kawamoto C, Fujiwara K. Prostaglandins up-regulate vascular endothelial growth factor production through distinct pathways in differentiated U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 485-491
 - 36 Rahman MA, Kyriazanos ID, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, Tsuchiya M, Nagasue N. Impact of PTEN expression on the outcome of hepatitis C virus-positive cirrhotic hepatocellular carcinoma patients: possible relationship with COX II and inducible nitric oxide synthase. *Int J Cancer* 2002; 100: 152-157
 - 37 Rahman MA, Dhar DK, Yamaguchi E, Maruyama S, Sato T, Hayashi H, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, Nagasue N. Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1325-1332
 - 38 Lara-Pezzi E, Gómez-Gavero MV, Gálvez BG, Mira E, Iñiguez MA, Fresno M, Martínez-A C, Arroyo AG, López-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 2002; 110: 1831-1838
 - 39 He YF, Jin J, Wei W, Chang Y, Hu B, Ji CS, Jia WD, Wang XQ, Chen K, Chen J. Overexpression of cyclooxygenase-2 in noncancerous liver tissue increases the postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 435-440
 - 40 Kondo M, Yamamoto H, Nagano H, Okami J, Ito Y, Shimizu J, Eguchi H, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Matsuura N, Wakasa K, Nakamori S, Sakon M, Monden M. Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4005-4012
 - 41 Iwamoto A, Ikeguchi M, Matsumoto S, Hukumoto Y, Inoue M, Ozaki T, Ataka M, Tanida T, Endo K, Katanano K, Hirooka Y. Tumor cyclooxygenase-2 gene suppresses local immune responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Tumori* 2006; 92: 130-133

■同行评价

本文新颖性较好, 具有较好的学术价值和可读性。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)