

## PGE<sub>2</sub>在结直肠癌患者肿瘤组织和外周血中的临床意义

何磊, 孟翔凌, 涂从银, 文刚, 徐阿曼, 张长乐, 陶应田, 程元光

何磊, 涂从银, 文刚, 陶应田, 程元光, 安徽医科大学第三附属医院普外科 安徽合肥市 230061

孟翔凌, 徐阿曼, 张长乐, 安徽医科大学第一附属医院普外科 安徽合肥市 230022

2008年度合肥市科技局重大基金资助项目, No. 2008-46

作者贡献分布: 课题由何磊与孟翔凌设计; 标本由何磊、孟翔凌、徐阿曼及张长乐收集; 实验由何磊、涂从银、文刚、陶应田及程元光完成; 统计由何磊、涂从银及文刚完成; 论文由何磊、孟翔凌及陶应田完成。

通讯作者: 何磊, 230061, 安徽省合肥市, 安徽医科大学第三附属医院胃肠外科, hfyysoncology@163.com

收稿日期: 2010-11-01 修回日期: 2010-12-06

接受日期: 2010-12-15 在线出版日期: 2011-01-18

### Clinical significance of peripheral blood and tumor tissue PGE<sub>2</sub> levels in patients with colorectal carcinoma

Lei He, Xiang-Ling Meng, Cong-Yin Tu, Gang Wen, A-Man Xu, Chang-Le Zhang, Ying-Tian Tao, Yuan-Guang Cheng

Lei He, Cong-Yin Tu, Gang Wen, Ying-Tian Tao, Yuan-Guang Cheng, Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, Anhui Province, China

Xiang-Ling Meng, A-Man Xu, Chang-Le Zhang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Supported by: the Key Project of Hefei Science and Technology Bureau, Anhui Province, No. 2008-46

Correspondence to: Lei He, Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, Anhui Province, China. hfyysoncology@163.com

Received: 2010-11-01 Revised: 2010-12-06

Accepted: 2010-12-15 Published online: 2011-01-18

### Abstract

**AIM:** To determine the dynamic changes in the levels of peripheral blood and tumor tissue prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in patients with colorectal carcinoma and to analyze their clinical significance.

**METHODS:** Sixty-one patients with colorectal carcinoma were included in the study. Of these patients, 15 had distant metastasis and 46 did not show any obvious distant metastasis; 11 underwent palliative resection, 9 underwent laparotomy, and 41 received radical resection; 20 had

stage A-B disease, 26 had stage C disease, and 15 had stage D disease. Thirty healthy people were used as controls. The levels of peripheral blood and tumor PGE<sub>2</sub> were assayed before and after operation.

**RESULTS:** Patients with colorectal cancer had high concentrations of peripheral blood PGE<sub>2</sub> before operation. However, peripheral blood IL-2 level and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were lower in patients with colorectal cancer than in controls before operation. Peripheral blood PGE<sub>2</sub> levels had a negative correlation with IL-2 level and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio. Peripheral blood PGE<sub>2</sub> levels were higher in patients with stage D disease than in those with stage A-C disease. Peripheral blood PGE<sub>2</sub> levels had a positive correlation with tumor size. The level of PGE<sub>2</sub> in tumor tissue was 3.7-fold as high as that in normal bowel mucosa [134.43 ng/(g·mL) ± 119.50 ng/(g·mL) vs 61.01 ng/(g·mL) ± 30.98 ng/(g·mL), 35.80 ng/(g·mL) ± 10.99 ng/(g·mL), *P* < 0.05, 0.01]. After operation, peripheral blood PGE<sub>2</sub> levels decreased and IL-2 level and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio increased. Peripheral blood levels of PGE<sub>2</sub> decreased almost to normal in patients after radical resection, but were still higher in those after palliative resection.

**CONCLUSION:** Peripheral blood PGE<sub>2</sub> in patients with colorectal carcinoma originates from the tumor. PGE<sub>2</sub> is involved in the immunologic hypofunction in patients with colorectal carcinoma before operation. Removal of tumor may improve the state of systemic cellular immunity in patients with colorectal carcinoma.

**Key Words:** Colorectal carcinoma; Prostaglandin E<sub>2</sub>; Tumor tissue; Peripheral blood

He L, Meng XL, Tu CY, Wen G, Xu AM, Zhang CL, Tao YT, Cheng YG. Clinical significance of peripheral blood and tumor tissue PGE<sub>2</sub> levels in patients with colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(2): 205-208

### 摘要

**目的:** 探讨结直肠癌患者外周血PGE<sub>2</sub>手术前

### ■背景资料

前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)与肿瘤关系最为密切, PGE<sub>2</sub>能够抑制IL-2介导的细胞免疫和体液免疫, PGE<sub>2</sub>还可以抑制IL-2的产生和对其其他细胞的作用, 而局部肿瘤合成的高浓度PGE<sub>2</sub>不仅起封闭因子作用, 还可以促进肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞增生、抑制肿瘤细胞凋亡而促进肿瘤的发生、发展和转移。

### ■同行评议者

关晓辉, 主任医师, 吉林北华大学附属医院

## ■相关报道

有研究认为PGE<sub>2</sub>可以促进癌组织VEGF等相关基因表达而刺激实体肿瘤中新生血管的产生,从而促进肿瘤生长,增加肿瘤转移的几率。

后的动态变化及临床意义。

**方法:** 61例结直肠癌患者按是否有转移分成两组,无远处转移组46例,远处转移组15例,其中根治性切除41例,姑息性切除11例,剖腹探查9例,对照组为健康体检者。病理诊断Dukes A、B期20例, C期26例, D期15例,分别检测患者肿瘤组织、正常结直肠黏膜组织PGE<sub>2</sub>含量,手术前后外周血PGE<sub>2</sub>、IL-2、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>含量。

**结果:** 结直肠癌患者术前外周血PGE<sub>2</sub>水平明显升高( $P<0.05$ ),同时IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值降低( $P<0.05$ ), IL-2和PGE<sub>2</sub>呈显著负相关( $r=-0.57, P=0.0001$ ), 外周血PGE<sub>2</sub>水平Dukes D期者显著高于Dukes A、B、C期者, 结直肠癌患者无转移组外周血PGE<sub>2</sub>水平与肿瘤大小呈正相关( $r=0.67, P=0.0001$ ), 肿瘤组织的PGE<sub>2</sub>含量显著高于结直肠黏膜组织, 为正常黏膜组织3.7倍[134.43 ng/(g·mL)±119.50 ng/(g·mL) vs 61.01 ng/(g·mL)±30.98 ng/(g·mL), 35.80 ng/(g·mL)±10.99 ng/(g·mL),  $P<0.05, P<0.01$ ], 手术切除原发肿瘤后外周血PGE<sub>2</sub>显著下降, 同时IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值显著升高, 其中根治组和对照组相比差异无显著性, 姑息性切除组和剖腹探查组术后仍显著高于对照组。

**结论:** 结直肠癌患者外周血PGE<sub>2</sub>升高是肿瘤源性的, 参与了结直肠癌患者术前存在的免疫抑制过程。根治性切除肿瘤有益于改善患者的细胞免疫功能状态。

**关键词:** 结直肠癌; 前列腺素E<sub>2</sub>; 肿瘤组织; 外周血

何磊, 孟翔凌, 涂从银, 文刚, 徐阿曼, 张长乐, 陶应田, 程元光. PGE<sub>2</sub>在结直肠癌患者肿瘤组织和外周血中的临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(2): 205-208  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/205.asp>

## 0 引言

前列腺素于1936年被发现, 广泛存在于哺乳动物的各重要组织和体液中, 具有广泛的生物学活性, 研究发现前列腺素不仅参与炎症反应, 而且在肿瘤的发生、发展过程中也起着重要作用, 其中前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)与肿瘤关系最为密切, PGE<sub>2</sub>能够抑制IL-2介导的细胞免疫和体液免疫<sup>[1-3]</sup>, PGE<sub>2</sub>还可以抑制IL-2的产生和对其他细胞的作用, 而局部肿瘤合成的高浓度PGE<sub>2</sub>不仅起封闭因子作用, 还可以促进肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞增生、抑制肿瘤细胞凋亡而促进肿瘤的发生、发展和转移<sup>[2-5]</sup>, 结直肠癌是目前所知分泌PGE<sub>2</sub>能力最强的肿瘤<sup>[4]</sup>。本

文对结直肠癌组织、癌旁组织以及手术前后结直肠癌患者外周血的动态测定, 阐明其相互关系及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2007-08/2008-10安徽医科大学第一、三附属医院普外科治疗的结直肠癌患者61例, 男36例, 女25例, 年龄28-76(平均56.5±12.6)岁。按是否有转移分2组: 远处转移组(肝、肺、腹腔等)15例, 无转移组46例。入组条件: 病理证实为结直肠癌, 排除全身急慢性炎症、长期服用非甾体抗炎药、其他部位恶性肿瘤、术前已经接受放疗和生物治疗者。根治手术41例, 剖腹探查9例, 姑息性切除者11例。肿瘤分期严格按术后病理分期。对照组为30名健康体检者。PGE<sub>2</sub>放免分析试剂盒由苏州医学院放射医学研究所提供; γ-放射免疫计数器QC-911由中国科学技术大学中佳公司提供。IL-2放免试剂盒由北京东雅生物技术有限公司提供。荧光标记FITC、PE试剂由法国Immunotech公司提供。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本收集和处理:** 对照组和结直肠癌组分别于术前1 wk内和手术后7、14、30 d抽取静脉血含EDTA-吡啶美辛的试管中2 mL混匀, 离心(3 000 r/min×5 min), 取血清放入试管中, 标号后置-80℃冰箱保存, 待测PGE<sub>2</sub>。癌组织、癌旁组织和正常结直肠黏膜标本收集, 手术标本离体后立即钢尺测量并记录肿瘤大小, 然后沿肿瘤对侧缘剪开肠管冲净, 于肿瘤组织边缘无坏死区切取肿瘤组织0.5 g和距肿瘤约10 cm处的正常肠黏膜, 用吸水纸吸干后称质量, 制匀浆, 37℃水浴15 min, 低温离心(4℃, 3 000 r/min×15 min), 取上清液量体积后标号, 置-80℃冰箱保存备测PGE<sub>2</sub>。

**1.2.2 放射免疫法测定IL-2和PGE<sub>2</sub>:** 按照放射免疫试剂盒说明书测定IL-2和PGE<sub>2</sub>。

**1.2.3 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>测定:** 使用直接免疫荧光标记全血溶血法, 用EPICS XL-流式细胞仪测定。

**统计学处理** 结果数据以mean±SD表示, 采用完全随机设计和重复测量数据的方差分析进行组间比较, 所有数据运用SPSS12.0统计软件包进行分析, 采用Pearson相关系数进行相关性分析。

## 2 结果

**2.1 结直肠癌组织、正常结直肠黏膜、结直肠息肉组织中PGE<sub>2</sub>含量的比较** 结直肠癌原发灶组

表 1 结直肠癌患者手术前后外周血PGE<sub>2</sub>、IL-2及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的含量变化

分组	n	PGE <sub>2</sub> (ng/L)	IL-2(ng/L)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	30	21.15 ± 6.76	5.39 ± 0.47	1.73 ± 0.16
根治组				
术前	41	105.91 ± 65.50 <sup>a</sup>	3.67 ± 1.05 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.19
术后2 wk	36	27.67 ± 6.21 <sup>d</sup>	3.98 ± 0.83 <sup>ad</sup>	1.42 ± 0.36 <sup>ad</sup>
术后1 mo	31	25.86 ± 7.29 <sup>d</sup>	5.06 ± 0.27 <sup>d</sup>	1.93 ± 0.12 <sup>d</sup>
姑息组				
术前	11	246.36 ± 99.42 <sup>a</sup>	1.98 ± 0.73 <sup>a</sup>	1.22 ± 0.36 <sup>a</sup>
术后2 wk	11	96.47 ± 26.24 <sup>ad</sup>	2.06 ± 1.21 <sup>ad</sup>	1.31 ± 0.41 <sup>ad</sup>
术后1 mo	11	78.26 ± 8.96 <sup>ad</sup>	3.72 ± 1.35 <sup>ad</sup>	1.88 ± 0.36 <sup>d</sup>
剖腹组				
术前	9	253.76 ± 99.42 <sup>a</sup>	1.76 ± 0.73 <sup>a</sup>	1.25 ± 0.17 <sup>a</sup>
术后2 wk	9	257.42 ± 96.67 <sup>a</sup>	1.56 ± 0.73	1.19 ± 0.26 <sup>a</sup>
术后1 mo	8	266.83 ± 95.37 <sup>a</sup>	1.81 ± 0.76 <sup>a</sup>	1.26 ± 0.64 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组; <sup>d</sup>P<0.01 vs 剖腹探查组。

组织中PGE<sub>2</sub>含量显著高于结直肠息肉和正常结直肠黏膜组织[134.43 ng/(g·mL) ± 119.50 ng/(g·mL) vs 61.01 ng/(g·mL) ± 30.98 ng/(g·mL), 35.80 ng/(g·mL) ± 10.99 ng/(g·mL), P<0.05和0.01], 为正常结直肠黏膜组织PGE<sub>2</sub>含量的3.7倍, 且与年龄、性别、肿瘤病理类型无相关性, 息肉组织中PGE<sub>2</sub>含量亦显著高于正常结直肠黏膜组织(P<0.05)。

2.2 结直肠癌无远处转移组术前外周血PGE<sub>2</sub>水平与肿瘤大小的关系 结直肠癌无转移组肿瘤按直径≤3.0 cm、3.1-4.0 cm及>4.0 cm分成3组, 其外周血PGE<sub>2</sub>含量肿瘤直径>4.0 cm组显著高于≤3.0 cm组和3.1-4.0 cm组(149.25 ng/L ± 79.94 ng/L vs 60.37 ng/L ± 19.28 ng/L, 92.00 ng/L ± 43.23 ng/L, P<0.05), 而肿瘤直径≤3.0 cm组和3.1-4.0 cm组差异无显著性, 结直肠癌患者术前外周血PGE<sub>2</sub>水平与肿瘤大小呈显著正相关, ( $r = 0.67$ ,  $P = 0.0001$ )。大肠癌Dukes A、B、C、D期者外周血PGE<sub>2</sub>均显著升高, Dukes D期患者外周血PGE<sub>2</sub>水平显著高于Dukes A、B、C期者, 而Dukes A、B期与C期间差异无显著性(63.06 ng/L ± 39.90 ng/L, 90.55 ng/L ± 39.60 ng/L vs 184.00 ng/L ± 71.87 ng/L, P<0.05)。

2.3 结直肠癌患者手术前后外周血PGE<sub>2</sub>水平的动态变化 结直肠癌患者术前外周血PGE<sub>2</sub>水平高于对照组(P<0.01), 无远处转移组外周血PGE<sub>2</sub>为105.91 ng/L ± 65.50 ng/L, 同时伴远处转移组为246.36 ng/L ± 96.74 ng/L, 且伴远处转移组术前外周血PGE<sub>2</sub>水平高于无转移组(P<0.05), 结直肠癌患者术前外周血PGE<sub>2</sub>显著高于对照组, 同

时IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值低于对照组, 差异有显著性(P<0.05), 切除肿瘤后PGE<sub>2</sub>水平显著下降, 术后2 wk根治性切除组和姑息性切除组外周血PGE<sub>2</sub>含量均较术前显著下降(P<0.01), 剖腹探查组则无明显变化, 根治组术后2 wk外周血PGE<sub>2</sub>水平下降至与对照组差异无显著性, 同时IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值显著上升, 根治组术后1 mo IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值上升至与对照组差别无显著, 剖腹探查组无显著变化, 姑息性切除组虽然术后IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值显著升高, 但仍明显低于对照组(P<0.05), 而PGE<sub>2</sub>和IL-2呈显著负相关,  $r = -0.57$  ( $P = 0.0001$ ), 外周血PGE<sub>2</sub>升高, 而IL-2水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值降低(表1)。

### 3 讨论

PGE<sub>2</sub>是一重要的免疫调节因子, 正常人的免疫系统产生一定量的PGE<sub>2</sub>, 主要通过他抑制B淋巴细胞产生抗体来抑制体液免疫, 抑制T淋巴细胞产生淋巴因子并拮抗淋巴因子活性, 维持机体免疫的生理平衡, PGE<sub>2</sub>是一种免疫负调节剂。其作用机制一般认为是通过与免疫细胞膜受体EP<sub>2</sub>和EP<sub>4</sub>, 活化膜结合的腺苷酸环化酶, 使细胞内cAMP浓度升高, 发挥免疫的调节作用, 当体内有过多的抗原刺激或某些因子使前列腺素增加或减少可导致免疫调节的紊乱<sup>[6-9]</sup>。

本研究中结直肠癌外周血PGE<sub>2</sub>明显增高, 无远处转移组患者外周血PGE<sub>2</sub>随肿瘤的增大而升高, 与肿瘤的大小呈正相关, Dukes D期患者外周血PGE<sub>2</sub>明显高于Dukes B、C期者, 结直肠癌癌组

### ■应用要点

结直肠癌患者外周血PGE<sub>2</sub>升高是肿瘤源性的, 参与了大肠癌患者术前存在的免疫抑制过程。根治性切除肿瘤有益于改善患者的细胞免疫功能状态。

### ■同行评价

本文创新性较好,对临床预防及诊断结直肠癌有确切的指导价值。

组织中PGE<sub>2</sub>含量是正常结直肠黏膜的3.7倍,上述结果提示结直肠癌能产生大量的PGE<sub>2</sub>并释放入血中,导致大肠癌患者血循环中具有高水平的PGE<sub>2</sub>,高水平的PGE<sub>2</sub>抑制IL-2的产生和作用,从而抑制IL-2介导的以T淋巴细胞为中心的肿瘤免疫,使大肠癌患者的免疫处于抑制状态<sup>[1,2]</sup>。手术切除原发肿瘤后外周血PGE<sub>2</sub>水平显著下降,而姑息性切除组虽较术前显著下降,但仍处于高水平状态,可能是由于原发灶未能完全切除和转移灶依然存在的缘故,剖腹探查组则无明显下降。在本研究中,结直肠癌组织中PGE<sub>2</sub>含量显著升高,局部的PGE<sub>2</sub>浓度升高可抑制其局部免疫力,起封闭因子作用,且过多的PGE<sub>2</sub>进入外周血对全身免疫系统产生抑制作用,从而抑制机体免疫系统对肿瘤细胞的特异性免疫杀伤作用,为肿瘤细胞的扩散、转移提供机会,局部免疫和全身免疫抑制是肿瘤对机体免疫功能抑制的两个方面综合结果<sup>[2,4]</sup>,有研究<sup>[10-13]</sup>认为PGE<sub>2</sub>可以促进癌组织VEGF等相关基因表达而刺激实体肿瘤中新生血管的产生,从而促进肿瘤生长,增加肿瘤转移的几率。切除肿瘤后可解除或缓解PGE<sub>2</sub>介导的全身和局部免疫抑制状况,有利于IL-2和T淋巴细胞亚群等细胞免疫功能的改善<sup>[2,14,15]</sup>。另外本研究中发现同时伴远处转移组外周血PGE<sub>2</sub>均>150 ng/L,且外周血PGE<sub>2</sub>水平与肿瘤大小呈正相关,似可推测如术前结直肠癌患者外周血PGE<sub>2</sub>含量>150 ng/L,提示已发生转移或可能为发生转移的高危病例。因此结直肠癌术后外周血PGE<sub>2</sub>持续处于高水平状况或下降后又上升,提示有肿瘤转移或复发。

随着结直肠癌防治研究进展,寻找特异性高的生物标志物对临床治疗工作有着重要意义,本研究提示结直肠癌患者外周血PGE<sub>2</sub>水平动态检测有可能视为结直肠癌根治术后有否复发或转移的一项辅助指标。

### 4 参考文献

- Mandapathil M, Szczepanski MJ, Szajnik M, Ren J, Jackson EK, Johnson JT, Gorelik E, Lang S, Whiteside TL. Adenosine and prostaglandin E2 cooperate in the suppression of immune responses mediated

- by adaptive regulatory T cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 27571-27580
- 何磊, 孟翔凌, 文刚, 徐阿曼. 大肠癌手术前后PGE<sub>2</sub>、IL-2、CD4/CD8的变化及相关性. *安徽医科大学学报* 2010; 45: 548-551
- Lawlor G, Doran PP, MacMathuna P, Murray DW. MYEOV (myeloma overexpressed gene) drives colon cancer cell migration and is regulated by PGE<sub>2</sub>. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 81
- Myung SJ, Kim IH. [Role of prostaglandins in colon cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 274-279
- Thompson PA, Wertheim BC, Zell JA, Chen WP, McLaren CE, LaFleur BJ, Meyskens FL, Gerner EW. Levels of rectal mucosal polyamines and prostaglandin E2 predict ability of DFMO and sulindac to prevent colorectal adenoma. *Gastroenterology* 2010; 139: 797-805, 805.e1
- 张秋燕, 张丽, 蒋丽, 冷静. 前列腺素E2对胆管上皮癌细胞增殖的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2007; 27: 213-215
- 吴泰璜, 王雷, 穆庆岭. 手术前后PGE<sub>2</sub>的动态变化在胃癌治疗和预后中的价值. *中华实验外科杂志* 1997; 14: 338-339
- Biswas S, Bhattacharjee P, Paterson CA, Tilley SL, Koller BH. Ocular inflammatory responses in the EP2 and EP4 receptor knockout mice. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14: 157-163
- Gustafsson A, Andersson M, Lagerstedt K, Lönnroth C, Nordgren S, Lundholm K. Receptor and enzyme expression for prostanoid metabolism in colorectal cancer related to tumor tissue PGE<sub>2</sub>. *Int J Oncol* 2010; 36: 469-478
- 肖炜明, 施瑞华, 丁岩冰, 吴健, 童建东, 严志刚. PGE<sub>2</sub>对胃癌MKN28细胞VEGF表达的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2546-2550
- Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, Kaidi A. The COX-2/PGE<sub>2</sub> pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009; 30: 377-386
- Lai TY, Chen LM, Lin JY, Tzang BS, Lin JA, Tsai CH, Lin YM, Huang CY, Liu CJ, Hsu HH. 17beta-estradiol inhibits prostaglandin E2-induced COX-2 expressions and cell migration by suppressing Akt and ERK1/2 signaling pathways in human LoVo colon cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2010; 342: 63-70
- Lau MT, Wong AS, Leung PC. Gonadotropins induce tumor cell migration and invasion by increasing cyclooxygenases expression and prostaglandin E(2) production in human ovarian cancer cells. *Endocrinology* 2010; 151: 2985-2993
- Bidwell P, Joh K, Leaver HA, Rizzo MT. Prostaglandin E2 activates cAMP response element-binding protein in glioma cells via a signaling pathway involving PKA-dependent inhibition of ERK. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2010; 91: 18-29
- Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene* 2010; 29: 781-788

编辑 曹丽鸥 电编 何基才