

内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE₂表达的影响

张曼曼, 彭涛, 赵逵

■背景资料

作为一种常见的恶性肿瘤, 大肠癌的发病机制目前还不清楚, 本实验研究内外源性胃泌素(gastrin, GAS)联合二甲基胍(1,2-Dimethylhydrazine, DMH)诱导大鼠大肠癌的发生, 并用丙谷胺(proglumide, PGL)进行干预, 探讨此过程中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等各因子的表达情况以及他们在大肠癌变中的作用。

张曼曼, 彭涛, 赵逵, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

张曼曼, 在读硕士, 主要从事大肠癌的研究工作。

贵州省科技计划基金资助项目, No. S-2007-103

贵州省高层次人才科研条件特助基金资助项目, No. TZJF-2011-32

作者贡献分布: 此课题由赵逵与彭涛设计; 研究过程由彭涛操作完成; 本论文初稿写作由张曼曼与彭涛共同完成; 文献查阅及校对由张曼曼完成; 赵逵审阅。

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院消化内科. kuizhao95868@msn.com

收稿日期: 2013-05-07 修回日期: 2013-06-26

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-18

Effect of endogenous and exogenous gastrin on PGE₂ and EGF expression in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats

Man-Man Zhang, Tao Peng, Kui Zhao

Man-Man Zhang, Tao Peng, Kui Zhao, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Guizhou Province, No. S-2007-103; the Special Scientific Research Fund for High-level Talents in Guizhou Province, No. TZJF-2011-32

Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2013-05-07 Revised: 2013-06-26

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-18

Abstract

AIM: To examine the effect of endogenous and exogenous gastrin on the expression of epidermal growth factor (EGF) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats to explore the role of gastrin (GAS), cyclooxygenase (COX)-2, EGF, PGE₂, and EGF receptor (EGFR) in colorectal cancer.

METHODS: One hundred and forty rats were randomly divided into seven groups: DMH+GAS, DMH+PPI, DMH, DMH+GAS+PGL, DMH+PPI+PGL, DMH+PGL, and control group.

The concentrations of GAS, EGF and PGE₂ in serum and large intestine tissue homogenate were determined by radioimmunoassay. The expression of COX-2 and EGFR in the large intestine tissue was detected by immunohistochemistry and quantified by optical density analysis.

RESULTS: The concentrations of GAS (pg/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were significantly higher in the DMH+GAS (15.59 ± 2.90, 0.38 ± 0.11) and DMH+GAS+PGL (15.31 ± 5.66, 0.35 ± 0.10) groups than in the control group (8.64 ± 2.36, 0.16 ± 0.03) (all *P* < 0.05), and in the DMH+PPI (20.50 ± 3.71, 0.45 ± 0.13) and DMH+PPI+PGL (19.90 ± 5.10, 0.37 ± 0.11) groups than in the DMH (13.12 ± 3.47, 0.19 ± 0.04), DMH+PGL (11.45 ± 5.13, 0.20 ± 0.05) and blank control groups (all *P* < 0.05). The concentrations of EGF (ng/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were significantly higher in the DMH+GAS (4.26 ± 0.92, 0.011 ± 0.005) and DMH+GAS+PGL (4.29 ± 0.50, 0.009 ± 0.005) groups than in the control group (2.91 ± 0.54, 0.002 ± 0.0007) (all *P* < 0.05), and in the DMH+PPI (5.20 ± 1.03, 0.015 ± 0.007) and DMH+PPI+PGL (5.13 ± 0.50, 0.011 ± 0.007) groups than in the DMH (3.76 ± 1.47, 0.004 ± 0.002), DMH+PGL (3.59 ± 1.12, 0.002 ± 0.0018) and control groups (all *P* < 0.05). The concentrations of PGE₂ (pg/mL) in serum and large intestine tissue homogenate were higher in the DMH+GAS (76.03 ± 60.75, 2.74 ± 0.76) and DMH+PPI (70.29 ± 66.58, 2.42 ± 0.89) groups than in other groups, but the differences were not statistically significant (all *P* > 0.05). Serum and tissue concentrations of GAS (32.06 pg/mg ± 15.84 pg/mg, 0.73 pg/mg ± 0.31 pg/mg), EGF (4.48 ng/mg ± 1.13 ng/mg, 0.045 ng/mg ± 0.020 ng/mg), and PGE₂ (99.05 pg/mg ± 60.80 pg/mg, 4.27 pg/mg ± 1.17 pg/mg) in adenocarcinoma were higher than those in the control group (all *P* < 0.05). The IA of EGFR (17161.67 ± 9851.33) and COX-2 (21403.33 ± 11377.25) in the adenocarcinoma group was higher than that in the adenoma (5154.00 ± 2744.13, 7291.60 ± 2849.12) and control (3327.11 ± 1880.44, 4822.90 ± 2340.89) groups (all *P* < 0.05). The positive rates of EGFR (66.7%) and

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

COX-2 (81.5%) expression in the adenocarcinoma group was higher than those in the control group (0%, 30%) (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endogenous and exogenous gastrin could induce the expression of EGF and stimulate the secretion of PGE₂ in colorectal cancer. PGL does not inhibit the effect of GAS on EGF. GAS, EGF, PGE₂, EGFR, and COX-2 play an important role in the formation of colorectal cancer. EGFR and COX-2 are involved in the proliferation of colorectal tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Epidermal growth factor; Prostaglandin E₂; Gastrin; Proglumide; Colorectal cancer

Zhang MM, Peng T, Zhao K. Effect of endogenous and exogenous gastrin on PGE₂ and EGF expression in dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(20): 1914-1924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i20.1914>

摘要

目的: 探讨内外源性胃泌素(gastrin, GAS)对二甲基胍诱导大鼠大肠癌变中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)表达的影响以及GAS、环氧酶(cyclooxygenase, COX)-2、EGF、PGE₂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在大肠癌中的作用。

方法: 140只大鼠随机分为7组: (1)二甲基胍(1, 2-dimethyl hydrazine, DMH)+GAS; (2)DMH+奥美拉唑肠溶胶囊(omeprazole enteric capsules, PPI); (3)DMH; (4)DMH+GAS+丙谷胺(proglumide, PGL); (5)DMH+PPI+PGL; (6)DMH+PGL; (7)对照组。放射免疫法检测血清和大肠组织匀浆上清液中的GAS、EGF和PGE₂浓度, 免疫组织化学法检测大肠组织中的COX-2和EGFR的表达, 做图象光密度分析。

结果: (1)第18周时各组血清和组织中GAS、EGF、PGE₂浓度比较: GAS: DMH+GAS(15.59 pg/mL ± 2.90 pg/mL, 0.38 pg/mL ± 0.11 pg/mL)组与DMH+GAS+PGL(15.31 pg/mL ± 5.66 pg/mL, 0.35 pg/mL ± 0.10 pg/mL)组均高于对照组(8.64 pg/mL ± 2.36 pg/mL, 0.16 pg/mL ± 0.03 pg/mL)($P < 0.05$), DMH+PPI(20.50 pg/mL ± 3.71 pg/mL, 0.45 pg/mL ± 0.13 pg/mL)组与DMH+PPI+PGL(19.90 pg/mL ± 5.10

pg/mL, 0.37 pg/mL ± 0.11 pg/mL)组均高于DMH(13.12 pg/mL ± 3.47 pg/mL, 0.19 pg/mL ± 0.04 pg/mL)组、DMH+PGL(11.45 pg/mL ± 5.13 pg/mL, 0.20 pg/mL ± 0.05 pg/mL)组及对照组。EGF: DMH+GAS(4.26 ng/mL ± 0.92 ng/mL, 0.011 ng/mL ± 0.005 ng/mL)组与DMH+GAS+PGL(4.29 ng/mL ± 0.50 ng/mL, 0.009 ng/mL ± 0.005 ng/mL)组均高于对照组(2.91 ng/mL ± 0.54 ng/mL, 0.002 ng/mL ± 0.0007 ng/mL)($P < 0.05$), DMH+PPI(5.20 ng/mL ± 1.03 ng/mL, 0.015 ng/mL ± 0.007 ng/mL)组与DMH+PPI+PGL(5.13 ng/mL ± 0.50 ng/mL, 0.011 ng/mL ± 0.007 ng/mL)组均高于DMH(3.76 ng/mL ± 1.47 ng/mL, 0.004 ng/mL ± 0.002 ng/mL)组、DMH+PGL(3.59 ng/mL ± 1.12 ng/mL, 0.002 ng/mL ± 0.0018 ng/mL)组及对照组。PGE₂: DMH+GAS(76.03 pg/mL ± 60.75 pg/mL, 2.74 pg/mL ± 0.76 pg/mL)及DMH+PPI(70.29 pg/mL ± 66.58 pg/mL, 2.42 pg/mL ± 0.89 pg/mL)组高于其他组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); (2)腺癌组血清及组织中GAS(32.06 pg/mg ± 15.84 pg/mg, 0.73 pg/mg ± 0.31 pg/mg)、EGF(4.48 ng/mg ± 1.13 ng/mg, 0.045 ng/mg ± 0.020 ng/mg)、PGE₂(99.05 ng/mg ± 60.80 ng/mg, 4.27 ng/mg ± 1.17 pg/mg)浓度均高于对照组($P < 0.05$); (3)腺癌组织中EGFR及COX-2的I_A(17161.67 ± 9851.33, 21403.33 ± 11377.25)均高于腺瘤组(5154.00 ± 2744.13, 7291.60 ± 2849.12)及对照组(3327.11 ± 1880.44, 4822.90 ± 2340.89)($P < 0.05$); 腺癌组织中EGFR(66.7%)、COX-2(81.5%)的阳性表达率高于对照组(0%及30%)($P < 0.05$); (4)45例大肠肿瘤中, EGFR及COX-2阳性共同表达17例, 二者的阳性概率没有差别($\chi^2 = 0.818$, $P > 0.05$)。

结论: (1)内外源性GAS均可诱导大肠癌变中EGF的表达, 也可能促进PGE₂的分泌; (2)PGL并没有抑制GAS对EGF的促进作用; (3)GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2在大肠癌的形成中起到了重要的作用并且EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 表皮生长因子; 前列腺素E₂; 胃泌素; 丙谷胺; 大肠癌

核心提示: 内外源性胃泌素(gastrin, GAS)均可诱导大肠癌变中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的表达, 可能促进前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的分泌。丙谷胺(proglumide)并没有抑制

■ 研发前沿

GAS可促进大肠癌变中EGF的表达及PGE₂的分泌; GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2在大肠癌的发生发展中起重要作用, 但其作用机制有待研究; GAS受体拮抗剂PGL对GAS在大肠癌中作用的影响需进一步探讨。

■相关报道

Georgopoulos等对高GAS和大肠腺瘤做多元分析得出高GAS是大肠腺瘤的独立危险因素。

GAS对EGF的促进作用. GAS、EGF、PGE₂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、环氧酶(cyclooxygenase, COX)-2在大肠癌的形成中起到了重要的作用并且EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程。

张曼曼, 彭涛, 赵连. 内外源性GAS对二甲基胍诱导的大鼠大肠癌变中EGF和PGE₂表达的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(20): 1914-1924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i20.1914>

0 引言

大肠癌是常见的恶性肿瘤, 一般认为大部分大肠癌的发生遵循正常腺上皮-增生改变/微小腺瘤-早期腺瘤-中期腺瘤-后期腺瘤-癌-癌转移的演变过程, 但其演变的机制尚不十分清楚. 为进一步研究大肠癌的发病机制, 许多学者都致力于动物大肠肿瘤模型的研究, 二甲基胍(1,2-dimethyl hydrazine, DMH)是一种致癌物, 主要在肝脏被氧化成甲基偶氮甲醇, 与 β -葡萄糖醛酸结合, 一部分经尿排出, 一部分随胆汁进入肠腔, 在肠道细菌和肠黏膜上皮的 β -葡萄糖苷酸酶作用下氧化甲基偶氮甲醇又重新游离, 代谢成终致癌物, 导致大肠黏膜上皮癌变^[1]. 本实验研究丙谷胺(proglumide, PGL)在胃泌素(gastrin, GAS)及质子泵抑制剂分别联合DMH诱导大鼠大肠癌变过程中, 对血清及组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的影响, 并探讨不同癌型组织中GAS、EGF及其受体、PGE₂和环氧酶(cyclooxygenase, COX)-2浓度的不同, 且对不同癌型组织中COX-2与EGFR共同表达率进行比较, 来探讨各因子在结肠癌发生发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 中国人民解放军第三军医大学实验动物中心清洁级 δ Wistar大鼠140只, 质量80-120 g. DMH(Sigma公司); 奥美拉唑肠溶胶囊(omeprazole enteric capsules, PPI)(哈尔滨松鹤制药有限公司); PGL(常州亚邦制药股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 诱癌方案和动物分组: 140只大鼠在干燥清洁的动物室饲养, 温度25℃, 光照时间8 h/d, 普通颗粒饲料饮食, 饮用自来水, 实验前适应性饲养1 wk, 分别称质量, 用苦味酸编号, 每组20只, 随机分为: (1)DMH+GAS组, 同时给DMH 20 mg/kg皮下注射和五肽GAS(20 mg/qd)

腹腔注射10 wk; (2)DMH+PPI组, 同时给DMH 20 mg/kg皮下注射和PPI(1.0 mg/qd)灌胃10 wk; (3)DMH组, 单纯给DMH 20 mg/kg皮下注射10 wk; (4)DMH+GAS+PGL组, 在DMH+GAS组基础上给PGL[200 mg/(kg·qd)]灌胃10 wk; (5)DMH+PPI+PGL组, 在DMH+PPI组基础上给PGL 200 mg/(kg·qd)灌胃10 wk; (6)DMH+PGL组, 在DMH组基础上给PGL 200 mg/(kg·qd)灌胃10 wk; (7)对照组, 给相同DMH剂量的生理盐水皮下注射10 wk. 每周称质量1次, 以调整DMH及PGL的用量, 实验周期30 wk。

1.2.2 大肠肿瘤的取材及鉴定: (1)取材: 于第18、24周分别处死部分大鼠, 第30周全部处死, 清点各组致肠癌鼠的数目, 并观察大鼠肠黏膜肿瘤的数目、大小. 如黏膜无异常则肠腔远端、中段及近端各取2块; 如黏膜异常则取异常处2块, 分别冷冻和4%中性甲醛固定保存待用. 并对各组大鼠进行眶静脉取血3 mL, 血液待凝固后离心(3000 r/min, -4℃)取血清约1.5 mL冷冻保存. 冷冻采取液氮速冻后置-80℃冰箱保存; (2)鉴定: HE染色观察模型构建情况; 放射免疫法检测第18周时所取血清和大肠组织匀浆上清液的GAS、EGF和PGE₂浓度; 免疫组织化学法检测大肠组织中的COX-2和EGFR的表达, 用已知阳性切片作为阳性对照, 每张切片随机选择5个视野, $\times 400$ 高倍显微镜双人盲法观察计数, 根据染色的浓度和阳性细胞的数量分别记分: 不着色为0分, 淡黄色为1分, 黄色为2分, 棕褐色为3分. 阳性细胞数<10%为0分, 10%-30%为1分, <30%-70%为2分, 70%以上为3分. 综合上述得分, 分值>1判为表达阳性, 做图象光密度分析。

统计学处理 实验数据采用SPSS13.0统计学软件包处理, 统计方法采用ANOVA、 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠生长一般情况及肠黏膜大体观察 实验组共120只大鼠, 死亡15只, 自然死亡率12.5%, 尸检未发现大肠黏膜病变, 不计入有效动物. 对照组20只大鼠活动好, 无死亡. 第18周各组大鼠肠黏膜都未见病变; 第24周6个实验组各有2只大鼠肠黏膜发现肿瘤, 呈单发, 大小约0.2-0.5 cm不等; 第30周DMH+GAS组、DMH+GAS+PGL组和DMH+PGL组各有4只、DMH+PPI+PGL组5只、DMH组6只、DMH+PPI组7只, 大鼠见多

表 1 各组不同时点大鼠肠黏膜肿瘤致癌数 (n)

分组	18 wk		24 wk		30 wk		总致癌数
	动物数	致癌动物数	动物数	致癌动物数	动物数	致癌动物数	
DMH+GAS	6	1/6	6	2/6	5	4/5	7/17
DMH+PPI	5	0/5	5	2/5	6	6/6	8/16
DMH	6	0/6	6	2/6	7	7/7	9/19
DMH+GAS+PGL	6	0/6	6	3/6	7	4/7	7/19
DMH+PPI+PGL	5	0/5	5	2/5	6	5/6	7/16
DMH+PGL	6	1/6	6	2/6	6	4/6	7/18
对照组	6	0/6	6	0/6	8	0/8	0/20
时点癌变率	40	2/40	13	13/40	30	30/45	45/125

DMH: 二甲基胍; GAS: 胃泌素; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺。

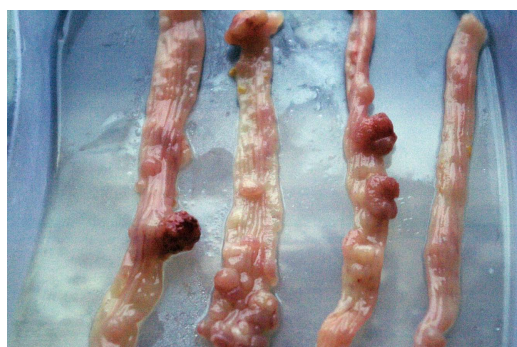


图 1 大肠肿瘤。

发癌肿, 大小约0.4-1.0 cm不等(图1)。对照组20只大鼠肠黏膜均未见肿瘤。

2.2 病理HE染色观察 切片采用两位病理专家盲法阅片, 结果相同判定为阳性。对照组大鼠无一肿瘤生长, 实验组共120只大鼠, 死亡15只, 诱发肿瘤成功45只, 总癌变率约41.1%, 其中印戒细胞癌2例, 腺瘤5例, 腺瘤伴癌变11例, 腺癌27例, 均无淋巴结转移(表1, 图2)。

2.3 第18周时各组血清和组织中GAS、EGF和PGE₂浓度比较 将18 wk的荷瘤鼠除外, 对不同实验分组血液和组织中GAS、EGF和PGE₂的含量进行比较(表2, 3)。

2.3.1 各组血清和组织中GAS浓度比较: DMH+GAS组与DMH+GAS+PGL组均高于对照组($P<0.05$), DMH+PPI组与DMH+PPI+PGL组均高于DMH组、DMH+PGL组及对照组。PPI可能通过一系列的途径诱导GAS分泌, PGL作为GAS受体的拮抗剂, 并不降低GAS的表达, 而是通过阻断GAS与其受体结合来抑制GAS的作用。

2.3.2 各组血清及组织中EGF浓度: DMH+GAS组与DMH+GAS+PGL组均高于对照组($P<0.05$), DMH+PPI组与DMH+PPI+PGL组均高于DMH

组、DMH+PGL组及对照组。DMH+PPI组高于DMH+PPI+PGL组、组织中DMH+GAS组高于DMH+GAS+PGL组, 但差异均无统计学意义($P>0.05$)。可以得出GAS与其受体结合后, 可能通过一系列的信号通路诱导EGF的表达, PGL可能抑制GAS促EGF表达的作用, 但其具体作用还待进一步研究。DMH+GAS及DMH+PPI组血清及组织中PGE₂浓度高于其他组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 不同癌型血清及组织中GAS、EGF、PGE₂浓度的比较 GAS、EGF、PGE₂在腺瘤中的浓度均高于对照组($P<0.05$), 且各因子的浓度腺瘤组高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 这些因子的表达浓度在对照组-腺瘤-腺瘤伴癌变-腺癌中有依次升高的趋势(表4, 5)。

2.5 不同癌型组织EGFR、COX-2表达的免疫组织化学染色光密度(IA)值及阳性表达率的比较 腺瘤组中EGFR、COX-2的IA均高于腺瘤组及对照组($P<0.05$)。腺癌组中EGFR、COX-2的阳性表达率高于对照组($P<0.05$)(表6, 7)。

2.6 肿瘤组织中EGFR、COX-2共同表达率差别 45例大肠肿瘤中, EGFR阳性表达25例, COX-2阳性表达33例, 阳性共同表达17例, 阴性共同表达仅4例, 应用 χ^2 检验比较COX-2和EGFR的阳性表达率, 结果显示二者的阳性概率没有差别($\chi^2 = 0.818, P>0.05$), 共同表达率较高, 说明EGFR和COX-2共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程(表8)。

2.7 EGFR和COX-2免疫组织化学染色 COX-2和EGFR主要表达在细胞浆和胞膜, 呈黄色或者棕褐色颗粒。在正常肠组织中二者蛋白的表达均为阴性; EGFR在腺瘤中表达为阴性, 而在腺瘤伴癌变及腺癌中表达为阳性; COX-2在腺瘤、腺

■创新盘点

本实验研究内源性联合外源性GAS在大肠癌变中对EGF、PGE₂表达及分泌的影响, 并且探讨GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2多项因子在大肠癌发生过程中的相互作用以及对大肠癌形成的影响。

■应用要点

大肠癌的发病率有逐年升高的趋势,对大肠癌发病机制的研究尚不明确,本实验通过大鼠大肠癌模型的建立,探讨GAS在此过程中与其他因子的作用,进一步研究大肠癌形成的机制,从而为大肠癌的防治提供新的理论依据。

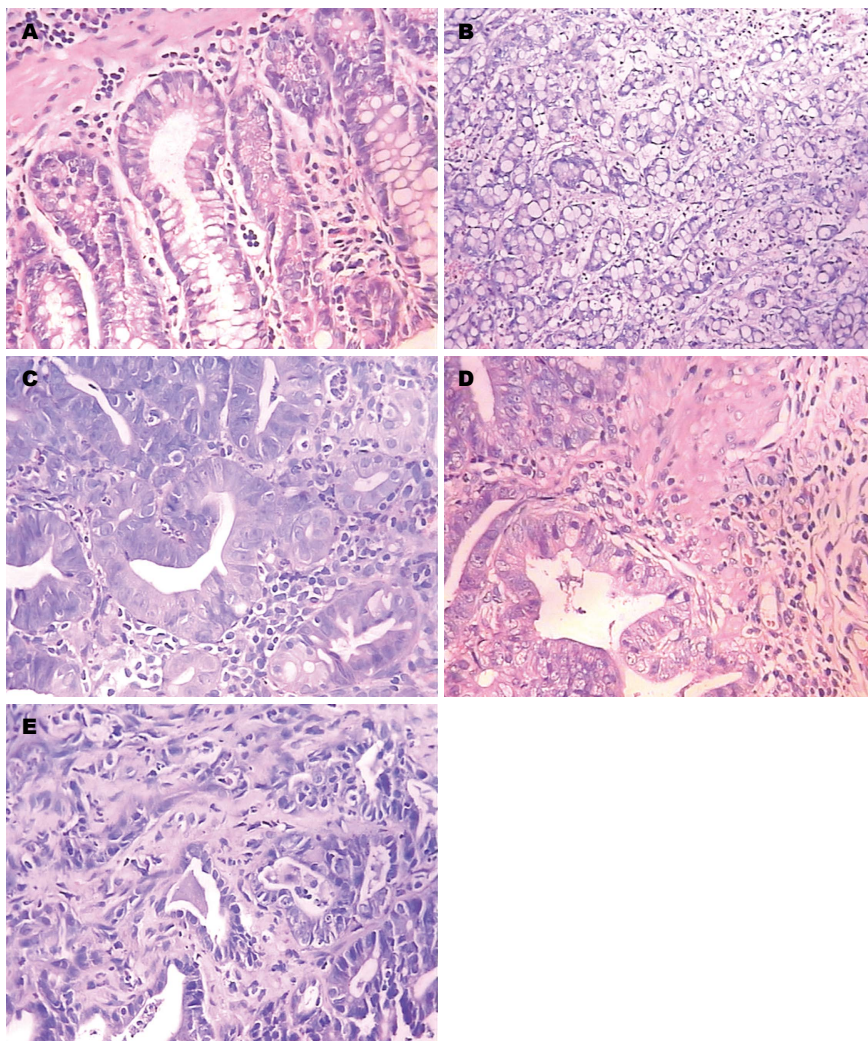


图 2 正常及肿瘤组织HE染色结果(×400)。A: 正常肠黏膜; B: 印戒细胞癌; C: 腺瘤; D: 腺瘤伴癌变; E: 腺癌。

表 2 18 wk血清实验分组间GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	n	GAS(pg/mL)	EGF(ng/mL)	PGE ₂ (pg/mL)
DMH+GAS	5	15.59 ± 2.90 ^a	4.26 ± 0.92 ^a	76.03 ± 60.75
DMH+PPI	5	20.50 ± 3.71 ^a	5.20 ± 1.03 ^a	70.29 ± 66.58
DMH	6	13.12 ± 3.47 ^{ce}	3.76 ± 1.47 ^{ce}	68.05 ± 33.55
DMH+GAS+PGL	5	15.31 ± 5.66 ^a	4.29 ± 0.50 ^a	55.17 ± 15.15
DMH+PPI+PGL	5	19.90 ± 5.10 ^a	5.13 ± 0.50 ^a	56.56 ± 19.74
DMH+PGL	5	11.45 ± 5.13 ^{ce}	3.59 ± 1.12 ^{ce}	54.09 ± 32.47
对照组	5	8.64 ± 2.36	2.91 ± 0.54	59.72 ± 41.57
F值		5.31	3.746	0.209
P值		0.001	0.007	0.971

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs DMH+PPI组; ^eP<0.05 vs DMH+PPI+PGL组。GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂; DMH: 二甲苯; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺。

瘤伴癌变及腺癌表达均为阳性,着色由淡黄色至棕褐色(图3, 4)。

3 讨论

DMH是目前公认的大肠癌致癌剂, Wei等^[2]和 Ma等^[3]利用DMH成功诱发大鼠大肠肿瘤。本

研究应用DMH诱发大肠肿瘤,第30周癌变率高达81.1%,与文献报道基本相同,45只大鼠成功诱发肿瘤,其中印戒细胞癌2例,腺瘤伴不典型增生5例,腺瘤伴癌变11例,腺癌27例,肿瘤的组织学类型和发生发展过程与人体大肠癌的演变过程极为相似,可以较好地用于模拟人

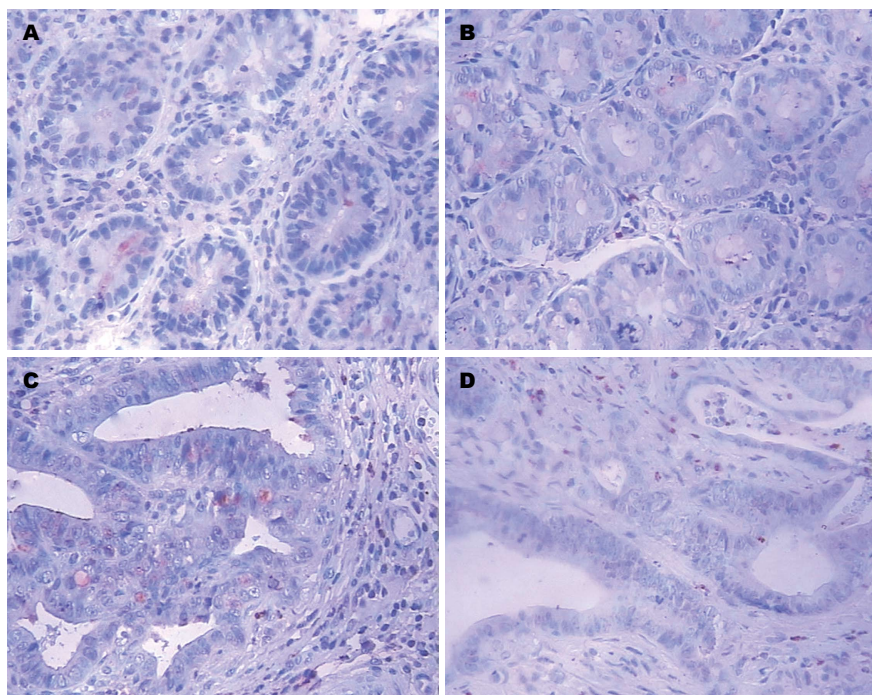


图 3 表皮生长因子受体的表达($\times 400$). A: 正常组织; B: 腺瘤; C: 腺瘤伴癌变; D: 腺癌.

■同行评价

本文新颖性较好, 有利于进一步揭示大肠癌的发病机制, 有一定理论价值.

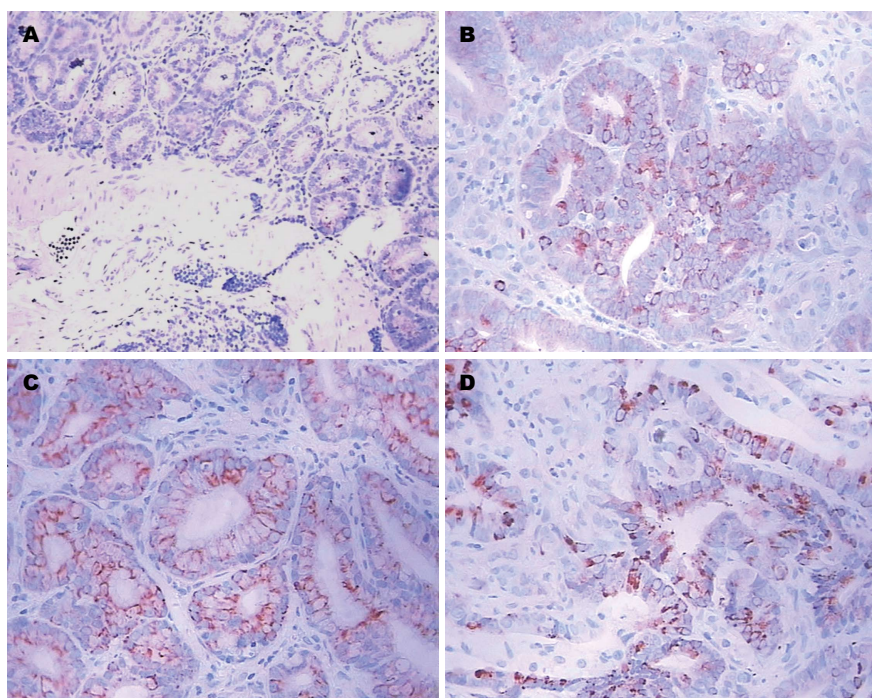


图 4 环氧酶-2的表达($\times 400$). A: 正常组织; B: 腺瘤; C: 腺瘤伴癌变; D: 腺癌.

体大肠肿瘤的实验研究.

GAS是胃肠道G细胞分泌的一种多肽激素, 由前GAS原降解而成, 他的主要生理功能是促进胃壁细胞释放胃酸和促进细胞增殖及分化^[4]. 近年来, 许多学者对GAS等胃肠激素与结肠癌的关系进行研究, 发现60%-80%以上的结肠癌组织能自分泌GAS. Georgopoulos等^[5]对高GAS和大肠腺瘤做多元分析得出高GAS是大肠腺瘤的独立危险因素. 本实验应用内外源性GAS协同DMH致癌, 予以GAS受体拮抗剂PGL

干预, 检测第18周时各组血清和组织中GAS、EGF及PGE₂的含量, 从结果可以得出PPI能够诱导体内GAS的过度表达, GAS与其受体结合后, 通过一系列信号转导诱导EGF的表达; EGF对GAS也可能有一定促进的作用. 在胃肠道肿瘤中GAS及其受体的异常表达可以激活EGFR的配体、REG蛋白和基质金属蛋白; EGFR与其配体EGF结合后可被激活并参与许多结肠癌前期病变和结肠癌, 且发现EGFR也参与许多胃肠道肿瘤模型的过程^[6,7]. 在很多结肠肿瘤细胞

表 3 18 wk组织实验分组间GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mg)	EGF(ng/mg)	PGE ₂ (pg/mg)
DMH+GAS	5	0.38 ± 0.11 ^a	0.011 ± 0.005 ^a	2.74 ± 0.76
DMH+PPI	5	0.45 ± 0.13 ^a	0.015 ± 0.007 ^a	2.42 ± 0.89
DMH	6	0.19 ± 0.04 ^{cegi}	0.004 ± 0.002 ^{ceg}	2.25 ± 1.19
DMH+GAS+PGL	5	0.35 ± 0.10 ^a	0.009 ± 0.005 ^a	1.96 ± 0.55
DMH+PPI+PGL	5	0.37 ± 0.11 ^a	0.011 ± 0.007 ^a	2.00 ± 0.42
DMH+PGL	5	0.20 ± 0.05 ^{cegi}	0.002 ± 0.0018 ^{cegi}	2.29 ± 0.48
对照组	5	0.16 ± 0.03	0.002 ± 0.0007	1.83 ± 0.62
<i>F</i> 值		9.22	5.554	0.829
<i>P</i> 值		0.000	0.001	0.559

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs DMH+PPI组; ^e*P*<0.05 vs DMH+PPI+PGL组; ^g*P*<0.05 vs DMH+GAS组; ⁱ*P*<0.05 vs DMH+GAS+PGL组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂; DMH: 二甲基胍; PPI: 奥美拉唑肠溶胶囊; PGL: 丙谷胺.

表 4 不同癌型血清GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mL)	EGF(ng/mL)	PGE ₂ (pg/mL)
腺瘤	5	13.94 ± 4.82 ^c	3.65 ± 2.11	64.07 ± 18.90
腺瘤伴癌变	11	21.43 ± 10.28	4.39 ± 0.80 ^a	65.15 ± 27.32
腺癌	27	32.06 ± 15.84 ^a	4.48 ± 1.13 ^a	99.05 ± 60.80 ^a
对照组	15	8.76 ± 4.53	2.91 ± 1.15	46.76 ± 25.57
<i>F</i> 值		8.558	4.827	3.574
<i>P</i> 值		0.000	0.005	0.021

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 腺瘤组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂.

表 5 不同癌型组织GAS、EGF和PGE₂浓度的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	GAS(pg/mg)	EGF(ng/mg)	PGE ₂ (pg/mg)
腺瘤	5	0.30 ± 0.17 ^a	0.025 ± 0.005 ^a	3.08 ± 1.66 ^a
腺瘤伴癌变	11	0.56 ± 0.17	0.037 ± 0.017	3.64 ± 0.62
腺癌	27	0.73 ± 0.31	0.045 ± 0.020	4.27 ± 1.17
对照组	15	0.21 ± 0.12 ^{ac}	0.025 ± 0.006 ^a	2.13 ± 0.91 ^{ac}
<i>F</i> 值		8.93	3.372	7.02
<i>P</i> 值		0.000	0.026	0.001

^a*P*<0.05 vs 腺瘤组; ^c*P*<0.05 vs 腺瘤伴癌变组. GAS: 胃泌素; EGF: 表皮生长因子; PGE₂: 前列腺素E₂.

中EGF通过结合GAS启动子上的EGF的作用元件-gERE从而参与GAS表达的上调^[8]. PGL作为GAS受体拮抗剂并不降低GAS的表达, 而是通过阻断GAS与其受体结合, 抑制GAS的作用. 此实验第18周时各组血清及组织中EGF浓度的比较, DMH+PPI组均高于DMH+PPI+PGL组, 组织中DMH+GAS组高于DMH+GAS+PGL组, 但差异均无统计学意义(*P*>0.05). 此结果表明PGL可抑制GAS在大肠癌变过程中对EGF的促进作

用, 但其作用并不显著. 我们之前的研究已经证实: PGL可以阻断体外GAS促腺瘤产生EGF的作用, 而在腺癌中的作用不明显; PGL还能够抑制GAS在结肠癌细胞HT-29中对EGF的促进作用, 但其抑制作用与GAS浓度有关. He等^[9]发现PGL对原代培养大肠癌细胞SW480的增殖无明显影响, 但可抑制GAS对大肠癌细胞的促增殖作用. Meleń-Mucha等^[10]研究表明PGL在较低浓度(10⁻⁶、10⁻⁸及10⁻¹⁰ mol/L)时才能抑制大肠癌细

表 6 EGFR和COX-2在腺瘤组、腺瘤伴癌变组、腺癌组和正常组的表达的I4值 (mean ± SD)

分组	n	EGFR	COX-2
腺瘤	5	5154.00 ± 2744.13 ^a	7291.60 ± 2849.12 ^a
腺瘤伴癌变	11	10673.64 ± 3824.62 ^{ac}	15964.55 ± 9728.46 ^c
腺癌	27	17161.67 ± 9851.33	21403.33 ± 11377.25
对照组	15	3327.11 ± 1880.44 ^a	4822.90 ± 2340.89 ^a

^aP<0.05 vs 腺瘤组; ^cP<0.05 vs 正常组. EGFR: 表皮生长因子受体; COX-2: 环氧酶-2.

表 7 大肠肿瘤EGFR和COX-2阳性表达率比较

分组	n	EGFR		COX-2	
		阳性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阳性率(%)
正常组	10	0	0	3	30.0
腺瘤组	5	1	20.0	3	60.0
腺瘤伴癌变组	11	6	54.5	8	72.7 ^a
腺癌组	27	18	66.7 ^a	22	81.5 ^a

^aP<0.05 vs 正常组. EGFR: 表皮生长因子受体; COX-2: 环氧酶-2.

表 8 大肠肿瘤COX-2和EGFR的共同表达 (n)

COX-2表达	EGFR表达	
	阳性	阴性
阳性	17	16
阴性	8	4

EGFR: 表皮生长因子受体; COX-2: 环氧酶-2.

胞株38的细胞增殖. GAS可以促进结肠癌细胞及N-TAK1细胞(人类结直肠神经内分泌细胞癌的细胞株)的生长,但这种促进作用可以被PGL所抑制^[11]. Baba等^[12]证明10⁻⁹-10⁻⁶ mol/L G-GLy(甘氨酸延长GAS)显著地增加人类两种结肠癌细胞株(LoVo和HT-29)的侵袭性, G-GLy对结肠癌细胞的侵袭作用可以被非选择性GAS/CCK受体拮抗剂(PGL和氯苯酰色氨酸)所抑制. GAS的受体包括CCK-A、CCK-B、CCK-C, PGL并不是特异的CCKB受体的抑制剂,只是对其亲和力最强,故其阻滞作用不强^[13]. 因此,在大肠癌中PGL可能部分抑制GAS促进EGF分泌的作用,但其作用还尚待研究.

大肠肿瘤的生长增殖过程中COX-2和PGE₂发挥重要作用, COX-2的高表达与大肠癌的发生、转移密切相关. 研究发现COX-2在正常大肠上皮细胞中几乎不表达,而在大肠癌组织中呈高表达,提示COX-2的高表达可能参与了大肠

癌的发生^[14,15]. COX-2参与大肠癌形成的机制主要有如下几点: (1)抑制肿瘤细胞凋亡; (2)促进肿瘤血管的形成; (3)增强侵袭力; (4)免疫抑制; (5)促进癌前状态向癌的转化^[16-18]. 目前大量的研究均表明, COX-2/PGE₂在多种恶性肿瘤尤其是消化系肿瘤中高表达,并在恶性肿瘤的发生与发展中起到重要作用. 前列腺素能够调节体内许多生理功能,包括稳态的维持、盐平衡、生殖和免疫反应^[19]. PGE₂是胃肠道肿瘤中含量最多的前列腺素,能通过调节凋亡、促进增生和血管形成来促进肿瘤的生成^[20,21]. 近来研究证实PGE₂能够加速肿瘤的进展,通过axin的调节稳定β-catenin^[22]. 多种研究表明,在大肠癌形成中, GAS与COX-2均高表达并且可以促进PGE₂的分泌. 刘模荣等^[23]证实GAS和COX-2在大肠绒毛腺瘤、重度异型增生及腺瘤局部恶变时呈高表达,并且两者的阳性表达呈正相关. 而体内PGE₂浓度的平衡与COX-2的合成与降解有着重要的关系. Slice等^[24]证实, GAS可以提高COX-2 mRNA和蛋白的水平以及促进PGE₂的分泌. Colucci等^[25]的研究发现GAS可以刺激结肠癌HT-29细胞株中ERK-1/ERK-2和Akt的磷酸化、促进COX-2的表达和PGE₂的分泌. 本研究中,外源性或者PPI引起的体内GAS升高组中PGE₂的浓度与其他组相比均有所升高,但差异无统计学意义(P>0.05). 究其原因可能为体内的GAS浓度升高的程度不能够引起大鼠血清及组织中

PGE₂浓度的显著升高. 或者在DMH诱导大鼠大肠癌变过程中, 大鼠大肠癌组织产生的GAS和/或COX-2有可能对PGE₂的分泌有一定的影响.

大肠癌的发生遵循正常腺上皮-增生改变/微小腺瘤-早期腺瘤-中期腺瘤-后期腺瘤-癌-癌转移的演变过程. 许多研究表明, 演变过程中GAS、EGF、EGFR、COX-2和PGE₂过度表达, 参与肿瘤的形成. GAS-17能够增强COX-2基因的转录活性, 促进COX-2的表达的增加及PGE₂的分泌, 参与结肠癌的形成^[26]. 过度表达的CD44v6、EGF和EGFR与处于Dukes A/B期大肠癌患者的不良预后有关, 而过度表达的基质金属蛋白酶-2、COX-2、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与处于Dukes C期大肠癌患者的不良预后有关^[27]. Pai等^[28]的研究结果表明在结肠癌细胞株Caco-2、LoVo和HT-29中, PGE₂能够快速磷酸化EGFR并且激活ERK-2致有丝分裂信号途径; 而选择性EGFR抑制剂显著地抑制PGE₂诱导的ERK-2的活性. EGFR和/或他的家族成员, 尤其是ErbB-2/HER-2和ErbB-3/HER-3(统称为EGFRs)通过一些途径在影响结肠癌细胞的生存、血管生成、能动性及侵袭性中起到至关重要的作用^[29]. Stolfi等^[30]证实, 使用针对COX-2/PEG₂轴的药物可以抑制人类大肠癌及大鼠大肠癌模型的发展; 使用2-甲基-5-氨基-苯甲羟肟酸(2-14)可以阻断HT-15细胞(一种过渡表达COX-2的大肠癌细胞)的生长并抑制其死亡; 2-14也可以下调HT-29细胞及表达COX-2/PEG₂的人类大肠癌组织中由肿瘤坏死因子- α 诱导的COX-2. Konstantinopoulos等^[31]证实结肠癌周围的基质纤维是VEGF和COX-2的重要来源, 在这些细胞中, EGFR的表达与COX-2和VEGF的产量相平衡, 且此过程中AP-1及核转录因子- κ B转录因子被活化. 本实验将43例肿瘤分为腺瘤组、腺瘤伴癌变组和腺癌组, 设立正常对照组, 对GAS、EGF、PGE₂、EGFR和COX-2分别进行比较, 结果显示: 不同癌型血清及组织中GAS、EGF、PGE₂的浓度在腺癌中均高于对照组($P<0.05$), 腺瘤组也高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$). 而不同癌型组织EGFR、COX-2表达的I_A值及阳性表达率比较的结果则是: (1)腺瘤组中EGFR、COX-2的I_A均高于腺瘤组及对照组($P<0.05$); (2)腺癌组中EGFR、COX-2的阳性表达率高于对照组($P<0.05$). 从以上结果可以看出: (1)腺瘤中各因子的表达比正常腺上皮略有增强, 但无统计学

意义, 他是肿瘤的起始阶段, 也可能是治疗的最佳时期; (2)从正常腺上皮-腺瘤-腺瘤伴癌变-腺癌的演变过程中, GAS、EGF、PGE₂、EGFR、COX-2的表达有逐渐增高的趋势, 腺癌组的表达最强, 且各个因子在腺癌组的表达均高于对照组, 说明在大肠癌的发生过程中, 肿瘤组织可以诱导这些因子表达, 这些因子的表达反过来也有可能促进肿瘤的生长增殖.

人类大多数恶性肿瘤中, COX-2和EGFR两条途径被同时诱导激活^[32-36], 本实验对45例大肠肿瘤中COX-2及EGFR的阳性表达率进行分析, 结果显示二者的阳性概率没有差别, 共同表达率较高, 说明COX-2和EGFR共同参与了大肠肿瘤的生长增殖过程, 其机制可能是EGFR和c-ErbB-2通过诱导结肠癌细胞系COX-2的表达而刺激细胞增殖, 并与核内凋亡/自身免疫蛋白Nuc相作用, 增强肿瘤细胞的增殖活性, COX-2的增加又反作用于EGFR, 进一步促进肿瘤的生长. Half等^[37]证实, COX-2是ErbB-1(EGFR)和ErbB-2信号通路的下游效应器, 在人类结肠癌细胞HCA-7中, 抗EGFR和抗ErbB-2抗体能够抑制ERK磷酸化, 并且下调COX-2蛋白的表达, 而这两个抗体也能够倍增选择性COX-2抑制剂NS-398的毒性效应. 使用2fLI对Caco-2结肠癌细胞治疗可以增加EGFR的磷酸化, 引起COX-2蛋白表达的增加以及依赖COX-2的PGE₂产量的增加; 而使用EGFR络氨酸激酶抑制剂PD153035也抵消了2fLI诱导的COX-2的表达^[38]. 持续高表达的COX-2对PGE₂的促分泌作用与结肠癌的发展密切相关, PGE₂可以通过诱导EGFR或通过胞内媒介使得EGFR磷酸化, 进而再通过EGFR信号参与调节结肠^[39]. 同时检测COX-2和EGFR能更加客观的判断大肠肿瘤的生长增殖.

4 参考文献

- 1 Fiala E. Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogen 1, 2-dimethylhydrazine. *Cancer* 1975; 36: 2407-2412 [PMID: 1212658]
- 2 Wei HB, Han XY, Fan W, Chen GH, Wang JF. Effect of retinoic acid on cell proliferation kinetics and retinoic acid receptor expression of colorectal mucosa. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1725-1728 [PMID: 12918108]
- 3 Ma QY, Williamson KE, Rowlands BJ. Variability of cell proliferation in the proximal and distal colon of normal rats and rats with dimethylhydrazine induced carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 847-852 [PMID: 12378628]
- 4 潘峻涛, 吴佩. GAS在胃肠道肿瘤中的作用及其信号转导途径的研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2008;

- 13: 822-827
- 5 Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Karamanolis DG, Ladas SD. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-46 [PMID: 17068397]
- 6 Takhar AS, Eremin O, Watson SA. The role of gastrin in colorectal carcinogenesis. *Surgeon* 2004; 2: 251-257 [PMID: 15570843]
- 7 Wang L, Cao H, Lu N, Liu L, Wang B, Hu T, Israel DA, Peek RM, Polk DB, Yan F. Berberine inhibits proliferation and down-regulates epidermal growth factor receptor through activation of Cbl in colon tumor cells. *PLoS One* 2013; 8: e56666 [PMID: 23457600 DOI: 10.1371/journal.pone.0056666]
- 8 Grabowska AM, Hughes J, Watson SA. Use of interfering RNA to investigate the role of endogenous gastrin in the survival of gastrointestinal cancer cells. *Br J Cancer* 2007; 96: 464-473 [PMID: 17262081]
- 9 He SW, Shen KQ, He YJ, Xie B, Zhao YM. Regulatory effect and mechanism of gastrin and its antagonists on colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 408-416 [PMID: 11819478]
- 10 Meleń-Mucha G, Ławnicka H, Mucha S. The combined effects of proglumide and fluorouracil on the growth of murine Colon 38 cancer cells in vitro. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 933-938 [PMID: 16821214]
- 11 Yamada T, Onda M, Tanaka N. Establishment and characterization of a human rectal neuroendocrine cell carcinoma in vitro. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 561-567 [PMID: 11876552]
- 12 Baba M, Itoh K, Tatsuta M. Glycine-extended gastrin induces matrix metalloproteinase-1- and -3-mediated invasion of human colon cancer cells through type I collagen gel and Matrigel. *Int J Cancer* 2004; 111: 23-31 [PMID: 15185339]
- 13 张玉, 罗和生. GAS对结肠癌细胞株HT-29水通道蛋白4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1234-1237
- 14 Zhan J, Liu JP, Zhu ZH, Yao HR, Chen CY. Relationship between COX-2 expression and clinicopathological features of colorectal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1151-1154 [PMID: 15361286]
- 15 Patsos HA, Greenhough A, Hicks DJ, Al Kharusi M, Collard TJ, Lane JD, Paraskeva C, Williams AC. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces COX-2-dependent cell death in apoptosis-resistant colon cancer cells. *Int J Oncol* 2010; 37: 187-193 [PMID: 20514410]
- 16 Piazza GA, Keeton AB, Tinsley HN, Gary BD, Whitt JD, Mathew B, Thaiparambil J, Coward L, Gorman G, Li Y, Sani B, Hobrath JV, Maxuitenko YY, Reynolds RC. A novel sulindac derivative that does not inhibit cyclooxygenases but potently inhibits colon tumor cell growth and induces apoptosis with antitumor activity. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 572-580 [PMID: 19470791 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0001]
- 17 Binion DG, Otterson MF, Rafiee P. Curcumin inhibits VEGF-mediated angiogenesis in human intestinal microvascular endothelial cells through COX-2 and MAPK inhibition. *Gut* 2008; 57: 1509-1517 [PMID: 18596194 DOI: 10.1136/gut.2008.152496]
- 18 Dianzani C, Brucato L, Gallicchio M, Rosa AC, Colino M, Fantozzi R. Celecoxib modulates adhesion of HT29 colon cancer cells to vascular endothelial cells by inhibiting ICAM-1 and VCAM-1 expression. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1153-1161 [PMID: 18084316]
- 19 Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716 [PMID: 9630216]
- 20 Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 11-21 [PMID: 11900248]
- 21 Wang D, Wang H, Shi Q, Katkuri S, Walhi W, Desvergne B, Das SK, Dey SK, DuBois RN. Prostaglandin E(2) promotes colorectal adenoma growth via transactivation of the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor delta. *Cancer Cell* 2004; 6: 285-295 [PMID: 15380519]
- 22 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510 [PMID: 16293724]
- 23 刘模荣, 赵逵, 王红, 石国庆. 胃泌素和COX-2在结肠腺瘤中的表达及意义. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 206-209
- 24 Slice LW, Hodikian R, Zhukova E. Gastrin and EGF synergistically induce cyclooxygenase-2 expression in Swiss 3T3 fibroblasts that express the CCK2 receptor. *J Cell Physiol* 2003; 196: 454-463 [PMID: 12891702]
- 25 Colucci R, Blandizzi C, Ghisu N, Florio T, Del Tacca M. Somatostatin inhibits colon cancer cell growth through cyclooxygenase-2 downregulation. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 198-209 [PMID: 18587421 DOI: 10.1038/bjp.2008.268]
- 26 Marcuse R, Fredriksson PO. Fat oxidation at low oxygen pressure. I. Kinetic studies on the rate of fat oxidation in emulsions. *J Am Oil Chem Soc* 1968; 45: 400-407 [PMID: 5655524]
- 27 Wan XB, Pan ZZ, Ren YK, Ding PR, Chen G, Wan DS. [Expression and clinical significance of metastasis-related tumor markers in colorectal cancer]. *Ai Zhong* 2009; 28: 950-954 [PMID: 19728913]
- 28 Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002; 8: 289-293 [PMID: 11875501]
- 29 Patel BB, Gupta D, Elliott AA, Sengupta V, Yu Y, Majumdar AP. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res* 2010; 30: 319-325 [PMID: 20332435]
- 30 Stolfi C, Franzè E, Monteleone I, Caruso R, Franceschilli L, Sileri P, Sica GS, Gaspari AL, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Monteleone G. 2-Methoxy-5-amino-N-hydroxybenzamide, a derivative of mesalamine, inhibits colon cancer cell growth through cyclo-oxygenase-2-dependent and -independent mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 295-306 [PMID: 22435743 DOI: 10.1042/CS20110556]
- 31 Konstantinopoulos PA, Vandroos GP, Karamouzias MV, Gkermepesi M, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG. EGF-R is expressed and AP-1 and NF-kappaB are activated in stromal myofibroblasts surrounding colon adenocarcinomas paralleling expression of COX-2 and VEGF. *Cell Oncol* 2007; 29: 477-482 [PMID: 18032824]
- 32 Shibata-Kobayashi S, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Correlation among 16 biological factors [p53, p21(waf1), MIB-1 (Ki-67), p16(INK4A), cyclin D1, E-cadherin, Bcl-2, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , MMP-7, COX-2, EGFR,

- HER2/neu, ER, and HIF-1 α] and clinical outcomes following curative chemoradiation therapy in 10 patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 5: 903-910 [PMID: 23426606]
- 33 Hsia TC, Tu CY, Chen YJ, Wei YL, Yu MC, Hsu SC, Tsai SL, Chen WS, Yeh MH, Yen CJ, Yu YL, Huang TC, Huang CY, Hung MC, Huang WC. Lapatinib-mediated cyclooxygenase-2 expression via epidermal growth factor receptor/HuR interaction enhances the aggressiveness of triple-negative breast cancer cells. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 857-869 [PMID: 23355539 DOI: 10.1124/mol.112.082743]
- 34 Serfaty L. Chemoprevention of colorectal cancer with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S53-S60 [PMID: 23141895 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70022-0]
- 35 Qian LY, Li P, Li XR, Chen DJ, Zhu SH. Multivariate analysis of molecular indicators for postoperative liver metastasis in colorectal cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3967-3971 [PMID: 23098501]
- 36 Gadducci A, Guerrieri ME, Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 104-129 [PMID: 23031678 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003]
- 37 Half E, Sun Y, Sinicrope FA. Anti-EGFR and ErbB-2 antibodies attenuate cyclooxygenase-2 expression and cooperatively inhibit survival of human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 251: 237-246 [PMID: 17189670]
- 38 Hirota CL, Moreau F, Iablokov V, Dickey M, Renaux B, Hollenberg MD, MacNaughton WK. Epidermal growth factor receptor transactivation is required for proteinase-activated receptor-2-induced COX-2 expression in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G111-G119 [PMID: 22517768 DOI: 10.1152/ajpgi.00358.2011]
- 39 Hernandez Y, Sotolongo J, Breglio K, Conduah D, Chen A, Xu R, Hsu D, Ungaro R, Hayes LA, Pastorini C, Abreu MT, Fukata M. The role of prostaglandin E2 (PGE 2) in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated colitis-associated neoplasia. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 82 [PMID: 20637112]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》
(2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、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到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)