

环氧合酶-2 在肿瘤中的表达及其抑制剂在肿瘤中的应用进展

李巨仕¹ 汤恢焕^{2△}

(1 邵阳市中心医院外一科 湖南 邵阳 422000; 2 中南大学湘雅医院普外科 湖南 长沙 410008)

摘要 环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)是前列腺素合成过程中一重要的限速酶, COX-2 的过度表达及其前列腺素产物与多种肿瘤的发生、发展关系密切, COX-2 抑制剂通过抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 阻断致癌物的代谢, 减弱肿瘤介导的免疫抑制, 调节抑制血管生成, 抑制肿瘤细胞侵袭, 环氧合酶非依赖抑癌途径, 对原癌基因及抑癌基因的影响等途径影响肿瘤的发生发展, 这方面的研究为针对 COX-2 的抗肿瘤策略打开新的视野, 提供新的线索。

关键词 环氧合酶-2, COX-2 抑制剂, 肿瘤

中图分类号 R730.231 R96 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)05-972-04

Progress of Cyclooxygenase-2 Expression in Tumors and Its Inhibitors Application in Anti-tumor

LI Ju-Shi¹, TANG Hui-Huan^{2△}

(1 The central hospital of Shaoyang city, 422000, Shaoyang, China; 2 Department of general surgery, XiangYa Hospital, Central South University, 410008, Changsha, China)

ABSTRACT: Cyclooxygenase-2 (COX-2) is the process of prostaglandin synthesis is an important rate-limiting enzyme, COX-2 over-expression of prostaglandin products with a variety of tumors, the development of close. COX-2 inhibiting tumor cell added induce tumor cell apoptosis, blocking the metabolism of carcinogens, decreased tumor-mediated immunosuppression, inhibition of angiogenesis regulation, inhibition of tumor cell invasion, cyclooxygenase-independent tumor suppressor pathway, and suppression of oncogene the impact of cancer genes affect the tumor development pathway, esearch in this area is for COX-2 anti-tumor strategy to open new horizons and provide new clues.

Key words: Cyclooxygenase-2; Cyclooxygenase-2 inhibitors; Tumor

Chinese library Classification (CLC): R730.231 R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)05-972-04

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素过氧化物合成酶,是前列腺素(PG)合成过程中一重要的限速酶,可以将花生四烯酸代谢成各种前列腺素产物,从而在机体的生理和病理过程中发挥作用。细胞中至少有两种 COX 的编码基因,即 COX-1 和 COX-2。COX-2 又称诱导型环氧化酶,一般在正常组织中没有表达或含量极低, COX-2 的过度表达及其前列腺素产物与多种肿瘤的发生、发展关系密切,提示 COX-2 抑制剂可通过前列腺素途径控制肿瘤的发生发展。目前研制开发不同的 COX-2 抑制剂并试用于肿瘤的防治已成为人们关注的焦点。本文就相关进展进行综述。

1 COX-2 的基因和蛋白结构及生理功能

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是前列腺素合成过程中的一个重要限速酶,催化花生四烯酸(AA)最终生成一系列内源性前列腺素(PGs)^[1], 1991 年 Xie 等分离得到 COX-2 蛋白酶,并证实了它是不同于 COX-1 基因结构的一种诱导性酶。

COX-2 基因为 8.3 kb, 定位于第 1 号染色体 1q25.2-25.3。COX-2 基因在 5' 旁侧区有一典型的 TATA 盒, 含有许多顺式作用元件可与核因子 κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 及环磷酸腺苷反应元件结合, 对这些基因转录起调控作用。相对分子量为 71×10^3 左右, 由约 600 个氨基酸组成, COX-2 在 434、523、513 位置为缬氨酸、缬氨酸和精氨酸。COX-2 在 N 端含 17 个氨基酸残基的较短粘性信号肽, COX-2 在 C 端含有 1 个特异性的 18 个氨基酸残基片段。缺失此段基因对 COX-2 的催化活性没有影响, 但此细胞内 Ca^{2+} 增加, 激活磷脂酶 A2 催化膜磷脂生成 AA。COX-2 为诱导型同工酶, 正常组织中含量很少, 能被炎症细胞因子、生长因子、肿瘤基因、血小板活化因子等诱导表达, 参与炎症反应和病理生理过程如疼痛、骨关节炎、肿瘤形成等。

2 COX-2 在肿瘤中的表达

人和动物试验研究中发现多种肿瘤组织中均有 COX-2 的高表达, COX-2 催化合成产物前列腺素(PGs)也增加。文献报道, Ratnasinghe 等检测了贲门腺癌 19 例, 胃体腺癌 15 例及邻近的正常上皮组织中 COX-2 的表达, 发现 36% 的贲门腺癌和 60% 的胃体腺癌 COX-2 呈阳性表达, COX-2 过度表达主要见于大部分胃体腺癌和少部分的贲门腺癌组织, 提示 COX-2 可能与胃癌的发生有关。随后的多个研究检测到 COX-2 在癌前

作者简介 李巨仕(1977-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肝胆胰疾病临床与基础研究, Tel: 15873915755

E-mail: lijushi68117@163.com

△汤恢焕 E-mail: tanghuihuan@yahoo.com

(收稿日期: 2010-10-17 接受日期: 2010-11-15)

病变中表达,提示 COX-2 表达是胃癌发展过程中的早期事件。Lim 等^[2]用免疫组织化学染色方法研究 104 例根治性胃癌患者标本后发现 COX-2 蛋白不仅在胃癌组织中呈高表达,而且在肠化生和腺瘤样上皮细胞中也有较强的表达,而正常的胃黏膜无 COX-2 蛋白表达。近年有报道,COX-2 阳性表达的胃癌患者的 5 年生存率明显低于 COX-2 阴性表达的患者,COX-2 是一个独立的预后因素^[3]。Zimmermann^[4]等发现 91 % 的食管鳞状细胞癌和 78 % 的食管腺癌组织中有 COX-2 表达。Tucker 等^[5]发现胰腺癌组织中的 COX-2 mRNA 水平比相邻的非癌组织增高达 60 倍。Merati^[6]等发现 COX-2 的表达与胰腺癌的治疗预后也有关系,胰腺癌 COX-2 高表达者放疗后仅生存 14 个月,而低表达者为 32 个月。Leng 等^[7]研究发现 COX-2 在近 60 % 的肝癌中过表达,经由前列腺素及 VEGF 刺激肝癌血管生成,通过上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达和(或)活化 Akt/PKB 通路,来抑制肝癌细胞凋亡,与肝癌发生的早期阶段相关。近年来大量研究显示,COX-2 在乳腺癌中有不同程度的表达,且与乳腺癌的发生、发展和预后密切相关。Shim 等^[8]报道 46 例乳腺导管原位癌 COX-2 的阳性率为 85 %,其表达水平与核分级有关,且癌旁组织染色强度要高于癌灶,表明 COX-2 是乳腺癌发生的一个早期事件。Khuri 等^[9]研究发现在非小细胞肺癌(NSCLC)中 COX-2 呈过度表达,癌旁组织中未见表达。

3 针对 COX-2 的抗肿瘤策略

3.1 抑制肿瘤细胞增殖

COX-2cDNA 转染人结肠癌细胞株 Colo32DM 后,结肠癌细胞 DNA 合成明显增加,出现增殖效应,COX-2 抑制剂则可抑制上述生物学行为的改变^[10]。Grosch 等^[11]对结肠癌的体外实验研究表明,选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布可以通过降低细胞周期蛋白 CyclinA、CyclinB1 和周期素依赖性激酶-1(CDK-1),增加细胞周期抑制蛋白 p21waf1 和 p27kip1 的表达,使肿瘤细胞阻止在 G0/G1 期。COX-2 抑制剂 NS2398 呈时间和剂量依赖性地抑制人类肝癌细胞系的生长,引起增生细胞核抗原 PCNA 表达下调,使细胞聚集在 G0/G1 期 S 期细胞数量减少^[12]。

3.2 诱导肿瘤细胞凋亡

3.2.1 通过神经酰胺通路诱导凋亡

膜磷脂酶 A2 可以水解膜脂质或饮食摄入的脂质产生花生四烯酸,后者是一种多不饱和脂肪酸,可激活中性神经鞘磷脂酶,催化鞘磷脂水解产生神经酰胺。神经酰胺作为第二信使激活细胞内的凋亡系统,促进细胞凋亡。COX-2 可催化花生四烯酸转化为前列腺素,从而使花生四烯酸减少,无法发挥促凋亡机制,凋亡减少。Chan 等^[13]发现非甾体类抗炎药如舒林酸、吲哚美辛通过抑制环氧合酶的活性,从而产生具有强大诱导细胞凋亡作用的神经酰胺而发挥抗肿瘤作用。Hsu 等^[14]研究表明,塞来昔布导致花生四烯酸增多,从而刺激神经酰胺产生,促进细胞凋亡。并且发现塞来昔布阻断了丝氨酸/苏氨酸激酶 B (Protein KinaseB, PKB/Akt)磷酸化,从而诱导凋亡。COX-2 可通过增强 Akt 激酶介导通路或 NF- κ B 通路抑制细胞凋亡,COX 抑制剂阿司匹林能抑制 NF- κ B 通路的激活,COX-2 特异性抑制剂塞来昔布通过抑制 Akt 活化诱导凋亡^[15]。

3.2.2 通过 Bcl-2 通路诱导凋亡

原癌基因 Bcl-2 是细胞凋亡网络中最重要的凋亡抑制基因,肿瘤细胞如果高表达 Bcl-2,则可阻止或降低由化疗、放疗引起的细胞凋亡,COX-2 通过促进 Bcl-2 的表达抑制细胞凋亡,促进肿瘤的发生发展。COX-2 诱导肿瘤组织减少前凋亡蛋白 Bax 表达,增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,降低肿瘤细胞凋亡,导致肿瘤发生。动物实验已经证实,COX-2 基因表达及其产物 PGE2 能够促进凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达,并引起细胞凋亡减少^[16]。Gao 等^[17]研究表明:阿司匹林和吲哚美辛都能使子宫内膜癌 Bcl-2 和 Bcl-xl 蛋白表达减少,同时使 Bax 和 Bcl-xs 蛋白表达增加。

3.2.3 通过细胞色素 C 依赖性的凋亡途径

通过线粒体释放细胞色素 C 激活半胱天冬酶 9(caspase-9)和半胱天冬酶 3(caspase-3),caspase-9 和 caspase-3 作用于底物 PARP[poly(ADP-ribose) polymerase],PARP 被剪切,受 PARP 负调控影响的 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 依赖性核酸内切酶活性增高,裂解核小体间 DNA 和 ATP,促进其凋亡。Sun 等^[18]用 COX-2cDNA 转染 HCT-15 结肠癌细胞,发现 COX 抑制剂诱导线粒体释放细胞色素 C 并且激活 caspase-3、caspase-9,COX-2 过度表达可以减少细胞色素 C 释放,减弱 caspase-3 和 caspase-9 活性。细胞色素 C 和凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1) 结合,募集并激活 caspase-9,继而活化 caspase-3,启动 caspase 的级联反应,引起细胞凋亡^[19]。Huang 等^[20]发现舒林酸通过膜死亡受体(Death Receptor, DR)诱导凋亡,在各种结肠癌和前列腺癌细胞中 DR5 上调激活 caspase-8 前体。DR5 的配体外源性肿瘤坏死因子也促进了舒林酸诱导的肿瘤细胞的凋亡,其结果表明舒林酸通过膜 DR 通路包括 DR5 和 caspase-8 通路诱导凋亡。

3.2.4 MEK/ERK 途径

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 是细胞信号转导的重要途径,MAPK 能将募集的多种细胞外信号(如生长因子、细胞因子、肿瘤启动因子等)通过磷酸化活化逐级传递至细胞核,并激活如 C-fos、C-jun 等多种核转录因子参与细胞生长、发育、分裂及分化等生理过程,并在细胞恶性转化及演进中起重要作用。其成员细胞外信号调节激酶 (ERK)p44MAPK 和 p42MAPK 两个同型体与细胞生长、分化和增殖的调控关系尤为密切^[21]。COX-2 抑制剂的抗肿瘤效应也通过细胞外信号调节激酶 (MEK/ERK)来实现。Elder 等^[22]发现高浓度的 NSAIDs 可激活 MEK/ERK 途径。ERK 的激活非但与细胞再生和增殖有关,也可导致凋亡和细胞周期的停滞。MEK/ERK 被激活后,可激活 NF- κ B 信号通路,诱导凋亡前蛋白 Par-4 的表达,故 NSAIDs 可通过 MEK/ERK 途径抑制肿瘤细胞增殖和分化。

3.3 阻断致癌物的代谢

COX 是兼有环氧化酶和过氧化酶双功能的酶,环氧化酶的活性位点对底物的选择性高,过氧化酶的活性位点对底物的选择性比较低。因而多环芳香烃类化合物可以作为过氧化酶底物被过氧化生成亲电性的氧化物,这些亲电性的氧化物容易和 DNA、蛋白质结合,造成遗传物质的损伤。DNA 的损伤已经证实是诱导肿瘤生成的一个重要原因。COX-2 抑制剂减少 COX-2 的表达对膜和线粒体的氧化损伤起到抗肿瘤的作用。同

时其过氧化酶活性在肝外组织与 P450 联合,可使前致癌物如苯并芘变成终致物 7- β -二醇-9,10-环氧化苯并芘,后者易与 DNA 结合形成 DNA 化合物,从而破坏 DNA 的结构,导致细胞癌变。COX-2 抑制剂有助于阻断苯并芘的代谢,从而降低吸烟及其他来源苯并芘的致癌作用。

3.4 减弱肿瘤介导的免疫抑制

在肿瘤生长过程中,肿瘤细胞释放的集落刺激因子可再激活 COX-2,进一步促进肿瘤的生长。IL-10、IL-12 是细胞介导的肿瘤免疫的重要调节因子,IL-10 在肿瘤部位的大量产生与肿瘤介导的免疫抑制有关,而 IL-12 可诱导 TH1 型细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 等的产生,具有重要的抗肿瘤免疫效应。COX-2 可催化花生四烯酸产生 PGE2,抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖和自然杀伤细胞的细胞毒性反应,抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生,诱导具有免疫调节功能的白介素-10 (IL-10) 的产生,COX-2 抑制剂可减弱 PGE2 所致的免疫抑制,减少肿瘤组织诱导的 IL-10 的产生,并促进了免疫活化因子 IL-12 的生成,起到免疫调节作用^[23]。

3.5 调节抑制肿瘤血管生成

COX-2 抑制剂另一个抗肿瘤机制是影响肿瘤血管生成。实体肿瘤生长和转移必须有充足的血液供应,当肿瘤超过 2-3 mm 时,就需要新生血管的滋养,肿瘤细胞通过分泌生长因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 刺激血管生成。前列腺素 E2 (PGE2) 刺激肿瘤生长的机制包括:产生血管内皮生长因子,促进血管的出芽、迁移和管腔形成;上调 Bcl-2 的表达和 Akt 信号通路活性,促进血管内皮的存活,诱导基质金属蛋白酶的表达,激活内皮生长因子受体介导的血管生成,抑制 IL-12 的生成^[24]。在高表达 COX-2 的结肠癌细胞中,促进血管生成的因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达是升高的。COX-2 也能诱导一氧化氮合成酶 (NOs)、白细胞介素 6 和 8 等的分泌。有报道在头颈部肿瘤和胃腺癌中,COX-2 与肿瘤血管生成、微血管密度 (MVD) 和 VEGF 之间有很高的相关性^[25]。肿瘤组织中 COX-2 高表达,提示肿瘤的预后较差^[26]。

3.6 抑制肿瘤细胞侵袭

肿瘤细胞的侵袭是通过不同的基质金属蛋白酶降解生物膜,减弱细胞间由钙黏连蛋白-链蛋白提供的细胞锚定,细胞模型研究提供 COX-2 在这些事件中的可能作用,稳定转染了 COX-2 的人类结肠癌细胞与未转染的细胞相比,细胞 PGs 合成明显增加,细胞侵袭能力增加,基质金属蛋白酶 mRNA 水平上调^[27]。肿瘤细胞侵袭是肿瘤细胞穿过基底膜的活跃运动,肿瘤细胞与细胞外基质的粘附是第一步。CD44 是在多种细胞广泛分布的一种跨膜蛋白,是透明质酸盐的主要细胞表面受体,作为一种粘附分子,他促进细胞与细胞之间以及细胞与细胞外基质的粘附,肿瘤细胞中 COX-2 的表达能促进肿瘤细胞侵袭的 CD44 蛋白和细胞表面透明质酸受体表达上调^[28]。

3.7 环氧合酶非依赖抑癌途径

NSAIDs 可以抑制结肠癌细胞的生长并促其凋亡,但不能完全用降低 COX-2 的活性、减少结肠肿瘤组织中 PGs 水平来解释。首先,在动物模型中发现一些 NSAIDs 如舒林酸不抑

制 COX-1 或 COX-2 的活性仍能减少结肠癌的发生^[29],同时在一些不表达 COX-2 的结肠癌细胞中,NSAIDs 仍能起到抑制肿瘤的作用。过氧化物酶增殖因子活化受体 (Peroxisome Proliferators-Activated Receptor, PPAR) 是一种配体依赖转录因子的核受体,有 3 种异构体分别为 α 、 β 、 γ ,都可与细胞特定的 DNA 序列和视黄醛的 X 受体以异源性二聚体形式结合^[30]。最近研究表明:结肠癌与缺乏 PPAR γ 有关,PPAR γ 能够抑制结肠癌细胞生长,提示该基因可能是一种抑癌基因。Wick 等^[31]用 PPAR γ 激动剂 (ciglitazone) 抑制肺癌细胞生长,并发现过表达 PPAR γ 的 H2122 细胞系,即使在没有加入 NSAIDs 的情况下,在软琼脂培养基上也不形成克隆。因此认为 NSAIDs 作为 PPAR γ 的激动剂而激活这种核转录因子受体,并通过增加上皮细胞钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达,调节细胞的分化,而产生抑癌作用。为此,He 等^[32]对人结肠癌细胞系 HT29、HCT116、SW480 和 DLD I 以及结肠癌组织标本进行研究后指出,PPAR 的另外一种刚发现的新亚型 PPAR δ 也是 NSAIDs 的作用位点,PPAR δ 作为 APC/ β -catenin/Tcf4 信号转录系统的下游分子,是 NSAIDs 抑制肿瘤生长的靶点。

3.8 对原癌基因及抑癌基因的影响

肿瘤的发生与细胞原癌基因的激活和抑癌基因的缺失或突变有着密切的关系。其中原癌基因 c-myc 是目前研究最为广泛的癌基因之一,c-myc 过度表达可促进细胞增殖,抑制细胞分化。氧化氮甲烷(AOM)致瘤的小鼠,其 COX-2 抑制剂用药组 APC (结肠腺瘤性息肉病) 基因表达明显上调,c-myc 表达下调,从而发挥其抗肿瘤效应^[33]。p53 基因分野生型和突变型两种,野生型 p53 是肿瘤抑制基因,突变型 p53 具有癌基因作用,野生型 p53 抑制了胃癌 COX-2 的表达,含突变型 p53 的胃癌患者 COX-2 呈高表达,表明在 COX-2 和 p53 之间呈负相关^[34]。

4 小结

近年来 COX-2 与肿瘤发生之间的相互关系成为研究热点。由于许多肿瘤中都存在 COX-2 高表达,COX-2 抑制剂可降低肿瘤的发病危险性,对肿瘤具有一定的化学预防作用,同时这一保护作用也很可能在肿瘤的前期病变过程中发挥有益的阻断、逆转或预防作用,其作用机制可能存在多种途径,尚有许多确切的分子机制仍未阐明。临床研究也才刚开始评价选择性 COX-2 抑制剂抗肿瘤方面的疗效。随着 COX-2 与肿瘤关系研究的深入,很可能为肿瘤治疗提供一种全新的思路,为肿瘤治疗提供了良好的应用前景。

参考文献(Reference)

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs [J]. Nat New Biology, 1971, 231 (25):232-235
- [2] Lim HY, Joo HJ, Choi JH, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2):519-525
- [3] Han SL, Tang HJ, Hua YW, et al. Expression of COX-2 in stomach cancers and its relation to their biological features [J]. Dig Surg, 2003, 20(2):107-114
- [4] Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma [J]. Cancer Res, 1999, 59 (1):

- 198-204
- [5] Tucker ON,Dannenber AJ,Yang EK,et al.Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer[J].Cancer Res,1999,5 (5):987-990
- [6] Merati K, Said SM, Andea A, et al. Expression of inflammatory modulator COX-2 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its relationship to pathologic and clinical parameters [J]. AM J Clin On2 col, 2001, 24 (5):443-447
- [7] Leng J, Han C, Demetris AJ et al. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through Akt activation: evidence for Akt inhibition in celecoxib induced apoptosis [J]. Hepatology, 2003, 38 (3):756 -768
- [8] Shim V , Gauthier ML , Sudilovsky D , et al. Cyclooxygenase-2 expression is related to nuclear grade in ductal carcinoma in situ and is increased in its normal adjacent epithelium. Cancer Res , 2003 , 63 (10) : 2347-2350
- [9] Dohadwala M ,Luo J ,Zhu L ,et al.Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2 dependent invasion is mediated by CD44[J] .J Biol Chem ,2001 ,276(24) :200809-200812
- [10] Kinoshita T , Takahashi Y, Sakashita T ,et al . Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by over expression of cyclooxygenase 1 and 2 in human colon carcinoma cells [J].Biochim biophys Acta ,1999 ,1438 (1) :120
- [11] Grosch S, Tegeder I, Niederberger E, et al. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib [J].FASEB J,2001,15 (14): 2742-2744
- [12] Cheng J, ImanishiH,Amuro Y, et al. NS2398, a selective cyclooxygenase2 inhibitor, inhibited cell growth and induced cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. Int J Cancer, 2002, 99 (5) : 755 -761
- [13] Chan TA,Morin PJ,Vogelstein B, et al. Mechanisms underlying nonsteroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis [J].ProcNatl Acad Sci USA , 1998, 95 (2) : 681-686
- [14] Hsu AL, Ching TT, Wang DS, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2 [J]. J Biol Chem , 2000, 275 (15) : 11397-11403
- [15] Yamamoto Y, Yin MJ, Lin KM, et al. Sulindac inhibits activation of the NF- κ B pathway [J]. J Biol Chem , 1999, 274 (38):27307 -27314
- [16] Sheng H, Shao J,Morrow JD, et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells [J]. Cancer Res, 1998, 58 (2) : 362 - 366
- [17] Gao J, Niwa K, Sun W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit cellular proliferation and up regulate cyclooxygenase-2 protein expression in endometrial cancer cells [J]. Cancer Sci,2004, 95 (11) : 901-907
- [18] Sun Y, Tang XM, Half E, et al. Cyclooxygenase-2 over expression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c-dependent apoptotic pathway in human colon cancer cells [J]. Cancer Res, 2002, 62(21): 6323-6328
- [19] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP dependent formation of Apaf-1 /Caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade[J]. Cell, 1997, 91(4):479-489
- [20] Huang Y, He Q, Hillman MJ, et al. Sulindac sulfide-induced apoptosis involves death receptor 5 and the caspase 8-dependent pathway in human colon and prostate cancer cells [J].Cancer Res,2001,61 (18): 6918-6924
- [21] Johnson GL,Lapadat R. Mitogen2activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK,and p38 protein kinases [J]. Science,2002,298 (5600):1911-1912
- [22] Elder DJ, Halton DE,Playle LC, et al. The MEK/ERK pathway mediates COX-2selective NSA ID2induced apoptosis and induced COX-2 protein expression in colorectal carcinoma cells [J]. Int J Cancer,2002,99(3):323-327
- [23] Stolina M, Sharma S, Lin Y, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis[J]. J Imm unol, 2000, 164(1):361-370
- [24] Chu AJ , Chou TH , Chen BD. Prevention of colorectal cancer using COX-2 inhibitors : basic science and clinical applications [J] . Front Biosci , 2004 , 9(4): 9726-9748
- [25] Uefuji K, Ichikura T , MC hizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer[J] . Clin Cancer Res , 2000 ,6(1):130-135
- [26] Ali2Fehmi R ,Che M ,Khalifeh I , et al . The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor vascularity in advanced stage ovarian serous carcinoma[J] . Cancer , 2003 ,98(7):1415-1423
- [27] Tsujii M , Kawano S , Dubois RN. Cyclo2oxygenase22 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential [J] . PN A S , 1997 , 94 (7) :33-36
- [28] Dohadwala M , Luo J , Zhu L , et al . Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2 dependent invasion is mediated by CD44 [J] . J Biol Chem , 2001 ,276 (24):208-219
- [29] Piazza GA,AlbertsDS, Hixson LJ, et al. Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin levels [J]. Cancer Res, 1997, 57(14):2909-2915
- [30] DiRenzo J, Soderstrom M, Kurokawa R, et al. Peroxisome proliferators-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators and corepressors [J]. MolCell Biol, 1997, 17(4): 2166-2176
- [31] Wick M, Hurteau G, Dessev C, et al. Peroxisome Proliferator Activated receptor is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase2 independent inhibition of Lung Cancer Cell Growth Mol pharmacol [J]. Mol Pharm acol, 2002, 62 (5): 1207-1214
- [32] He TC, Chan TA, Vogelstein B, et al. PPAR delta is an APC regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Cell,1999, 99 (3):335-345
- [33] Kishimoto Y, Yashima K, Morisawa T, et al. Effects of cyclooxygenase-2 inhibitorNS2398 on APC and c-myc expression in rat colon carcinogenesis induced by azoxymethane [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(3):186-193
- [34] Leung WK, To KF, Ng YP, et al. Association between cyclooxygenase-2 over expression and missense p53 mutations in gastric cancer[J]. B r J Cancer, 2001, 84 (3):335-339