

COX-2 与血液恶性疾病 *

郭 俊¹ 杨华强^{2△}

(1. 湖北医药学院附属太和医院体检中心 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属太和医院细胞治疗中心 湖北 十堰 442000)

摘要 环氧合酶(COX-2)是体内前列腺素(PG)合成过程中重要的限速酶,它在正常组织中表达甚少,但在肿瘤和炎性细胞中表达较多。近年来的研究表明 COX-2 的过表达与肿瘤的发生、发展有关,使 COX-2 成为肿瘤研究的新热点,但 COX-2 在实体肿瘤中的研究较多而与血液恶性疾病之间关系国内报道较少,现就 COX-2 的研究进展以及在血液恶性肿瘤中的作用做一综述。

关键词 环氧合酶-2 肿瘤 淋巴瘤 白血病 骨髓瘤

中图分类号 :737.7 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273 (2012) 04-784-04

COX-2 and Hematological Malignant Disease*

GUO Jun¹, YANG Hua-qiang^{2△}

(1. Medical examination center, Taihe Hospital, Hubei University of medicine, Shiyan, Hubei 442000, P.R. China; 2. Center of Cell Therapy, Taihe Hospital, Hubei University of medicine, Shiyan, Hubei 442000, P.R. China)

ABSTRACT: Cyclooxygenase-2 (COX-2), which expressed little in normal tissues, but mainly expressed in tumor and inflammatory cell, was a rate-limiting enzyme in prostaglandin synthesis. Recent studies showed the expression of COX-2 was associated with development and progression of tumor, and it made COX-2 an investigative hot spot. There were a lot of studies about COX-2 in solid tumors, but there were little studies about COX-2 in hematological malignant disease. Now we make a review for COX-2 research progression and its role in hematological malignant disease.

Key word: Tumor; Lymphoma; Leukemia; Myeloma

Chinese Library Classification: R737.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 04-784-04

前言

近 10 余年来,人们发现以阿司匹林为代表的非甾体类抗炎药(nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在肿瘤,尤其是消化道肿瘤的预防与治疗中具有明显的作用。流行病学,临床治疗,动物试验等多方面资料均证实该类药物的应用有可能预防或逆转肿瘤发生和发展,进一步研究表明 NSAIDs 防治肿瘤的机理之一是通过抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)的结果。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)又名前列腺素内过氧化物合成酶,是一种膜结合蛋白,具有环氧合酶和过氧化物合成酶双重酶的功能,通过其环氧合酶活性催化花生四烯酸(AA)转化为前列腺素 G₂ (PGG₂),通过其过氧化物活性催化 PGG₂ 转化成 PGH₂, PGH₂ 经单个的合成酶或还原酶作用才能转化成具有活性的终产物,如 PGE₂、PGF₂、PGI₂、TXA₂ 等。COX 是前列腺素生物合成的限速酶,该酶有 2 种亚型,即 COX-1 和 COX-2。前者是结构型酶,后者是诱导型酶。随着对 Cox-2 的研究的深入越来越多的证据表明 COX-2 与血液恶性肿瘤关系密切。

1 COX-2 的基因结构和编码蛋白质以及在组织细胞内分布与定位

COX-2 基因最初是通过分子差异筛选从 S3T3 成纤维细

胞基因库中分离出来,之后又从其他组织中克隆出 COX-2 基因^[1]。人类 COX-2 基因长 8.3 kb,位于第 1 染色体的 1q25.2—q25.3。该基因包含 10 个外显子及九个内含子,其中第 10 个外显子除包含蛋白编码区最后 410bp 的片段,还有编码长 2550bp 的 3' 非翻译区,该区存在二个多聚腺苷酸 A(Poly A)位点及 22 个拷贝的 ATTTA 序列,后者亦称为 Shaw-Kamens 序列,在多种早期立即转录基因中存在,与 mRNA 的不稳定性有关。在各物种之间 COX-2 基因的启动子部分是保守的,人和鸡 COX-2 基因启动子含有典型的 TATA 盒,而小鼠与大鼠的启动子不含此序列。COX-2 基因编码蛋白全长 604 个氨基酸,相对分子质量 (72×10³—74×10³) Da,与人类 COX-1 有 61% 同源性,与小鼠 COX-2 有 88% 同源性。Cox-1 和 Cox-2 是膜整合蛋白,由于主要氨基酸序列的轻微差异,影响 2 个酶在亚细胞的定位。因此, Cox-2 产生的 PGs 产物可能优先进入核内,调节靶基因的转录。这种细胞内的隔室化和不同的调节特征,可能是存在两种环氧合酶的原因之一。在多数组织 Cox-2 为诱导性表达,但在神经元细胞、培养的肺上皮细胞等 Cox-2 也可结构性表达,组织荧光染色技术证明 COX-1 主要分布在内质网上,而 COX-2 除内质网外,尚分布于细胞核膜上^[2]。

2 COX-2 基因表达的诱导与调控

COX-2 基因属于诱导表达基因,在静止的细胞内 COX-2

* 基金项目 湖北省教育厅基金资助 (B20092404)

作者简介 郭俊 (1968),女,主管护师,主要从事体检和疾病的健康筛查工作

△通讯作者 杨华强, E-mail: yanghuaqiang2004@126.com, Tel: 13986871847

(收稿日期 2011-05-29 接受日期 2011-06-20)

不易被检测到,但是在炎症和肿瘤组织中 COX-2 的表达增加。细胞内外有许多刺激因素可诱导 COX-2 基因表达,COX-2 的过表达是由于 COX-2 基因转录增加和 COX-2 mRNA 稳定性增强的结果^[3,4]。致癌基因,生长因子,细胞因子,化学治疗,肿瘤促进剂可以通过蛋白激酶 C(PKC)和 RAS 介导的信号途径来刺激 COX-2 的转录^[5,6,7,8,9],例如在 HER-2/neu 表达增高的乳腺癌组织由于 RAS 信号增强 COX-2 的水平可以升高^[7]。干扰微管形成的药物,如紫杉烷类可以通过激活蛋白激酶 C 和丝裂原活化的蛋白激酶(MAPKs)来诱导 COX-2 的表达^[9]。依赖于刺激和细胞因子不同,包括活化蛋白因子 -1 (activator protein 1, AP-1),核因子白介素 -6(nuclear factor interleukin-6, NF-IL6),核因子 kB(nuclear factor kB, NF-kB),活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT) 和多瘤病毒增强活化因子 3 (polyomavirus enhancer activator 3, PEA3)等多种转录因子能够调节 COX-2 的转录^[5,7]。最近研究发现 CREB (cAMP response element binding protein, CREB) /p300 共活化复合物的组蛋白乙酰转移酶的活性在 AP-1 介导的 COX-2 的诱导表达中具有重要作用^[10]。尽管许多因子可以增强 COX-2 的转录,但是关于 COX-2 转录的负性调节机制目前还没有完全弄清楚。已知野生型 p53 可以显著抑制 COX-2 的转录^[11],体外研究表明 p53 抑制 COX-2 转录是通过与 TATA 结合蛋白竞争与 TATA 盒结合的结果。最近对许多人类恶性肿瘤的研究表明 p53 是决定 COX-2 水平的一个决定子,在 COX-2 的调节中具有重要作用,例如在表达突变型 p53 的食管癌,胃癌,肺癌和乳腺癌中 COX-2 的水平升高^[12,13]。这些发现表明原癌基因活化和抑癌基因之间失衡可以影响 COX-2 的表达水平。其它因子,例如启动基因的超甲基化也可以影响 COX-2 基因的转录进而影响肿瘤中 COX-2 的表达^[14]。除了上述 COX-2 的表达调控机制外,越来越多的证据表明 COX-2 的转录后调节机制也可以影响肿瘤组织中 COX-2 的水平。在 COX-2 mRNA 的 3'-非翻译区(UTR)含有一连串的 Shaw-Kamen 序列,可以使 mRNA 的遗传信息变的不稳定,而致癌基因,细胞因子,生长因子和肿瘤促进因子除了刺激 COX-2 基因的转录,还可以增强 mRNA 的稳定性诱导 COX-2 的表达^[15,16]。结肠癌和 COX-2 的关系研究表明结肠癌组织中 COX-2 的表达增加是由于 COX-2 基因转录增强和 COX-2 mRNA 更新降低的结果^[3,17]。HuR (一个 RNA 结合蛋白)和 COX-2 的 Shaw-Kamen 序列结合力增强至少可以部分引起结肠癌组织中遗传信息的稳定性增加。细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和 p38 除了增强 COX-2 基因转录也可以增加 COX-2 mRNA 遗传信息稳定性^[8,10,16]。

3 COX-2 在肿瘤发生中的可能机制

肿瘤的发生受体内多因素影响,正常细胞是经过多步骤、多阶段的过程转变为恶性细胞的。COX-2 导致肿瘤形成的证据主要来自 3 个方面:基因研究,药理学试验和流行病学研究^[18]。经试验设计的乳腺过表达 COX-2 的多胎雌性转基因小鼠可发生乳腺局部的增生,发育异常和肿瘤转移,皮肤 COX-2 过表达的转基因小鼠可以形成表皮增生,发育异常。而 COX-2 基因敲除小鼠显著降低肠肿瘤和皮肤乳头状瘤的形成。许多药理学研究表明 COX-2 是一个治疗的靶点。COX-2 选择性抑制

剂治疗可以降低肠,食管,舌,乳房,皮肤,肺,和膀胱肿瘤形成并且选择性的 COX-2 抑制剂能够降低实验性肿瘤的生长和转移,这说明选择性的 COX-2 抑制剂能预防肿瘤的形成。但是近有许多研究发现,选择性 COX-2 抑制剂对肿瘤细胞凋亡与增殖的影响不依赖于 COX-2 的表达。Jendrossk v 等人^[19]通过研究发现 COX-2 抑制剂塞来考昔抑制癌细胞生长并不依赖于它抑制 COX-2 合酶,对癌细胞的生长抑制是由于它的促凋亡效应的结果,为区别其促凋亡效应是通过死亡受体途径还是通过线粒体途径,他们用塞来考昔处理任一途径有缺陷的 Jurkat T 和 BJAB B 淋巴瘤细胞系然后测试它的促凋亡效应,发现塞来考昔的促凋亡效应呈时间和剂量依赖性,其机制包括活化 Caspase-9, 8 和 3; 分解多聚 (ADP-核糖) 核酸聚合酶和抑制 Caspase 活化脱氧核糖核酸酶,使线粒体膜电位降低,释放细胞色素 C。FADD (Fas associated death domain) 缺乏,显性负向 (dominant negative) FADD 过表达, Caspase-8 缺乏和用特异性 Caspase-8 抑制剂处理对塞来考昔诱导的凋亡没有影响。相反,显性负向 Caspase-9 过表达或 Caspase-9 抑制剂药物可以显著影响塞来考昔诱导的细胞凋亡,并且凋亡蛋白活化因子 -1 (Apaf-1) 的表达为塞来考昔诱导细胞凋亡所必需,更重要的是 Bcl-2 过表达并没有取消 Caspase 活化,线粒体的改变和塞来考昔诱导的凋亡。

COX-2 的具体致癌机制目前还没有完全弄清除,但已有证据表明,它也是通过多方面、多途径发挥作用的。(1) 催化致癌物形成:在肝外组织中,由于缺乏细胞色素 P450,混合功能氧化酶活性极低,因此环氧合酶在异生物氧化代谢中起重要作用。许多种类的化学致癌物或其前体,如多环芳香烃衍生物、芳香胺、杂环胺等均可被 COX-2 活化为致突变的衍生物。这些衍生物具有亲电子特性,易使 DNA 突变,从而导致肿瘤的发生。(2) 催化产物前列腺素 (PG) 的作用:伴随肿瘤细胞的 COX-2 高表达,许多肿瘤组织中 PG 含量升高,以 PGE 为主。PG 在调节细胞生长、分化、凋亡中起重要作用。通过 PG 合成后弥散离开细胞,以自分泌或旁分泌方式作用于细胞表面受体,通过第二信使产生其信息传递作用。PG 的膜受体属 G 蛋白偶联受体,其效应酶为腺苷酸环化酶及磷脂酶 C,第二信使分别为 cAMP, IP₃, Ca²⁺。近年来,由于发现 COX-2 可分布于细胞核膜以及细胞核膜上存在 PG 受体:过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR γ),提示 PG 可能还有直接或通过核受体调控基因转录的作用。PG 的作用是多方面的:PG 可促进正常细胞 DNA 合成与细胞增殖,也可促使肿瘤细胞增殖,Rudnick 等^[20]实验观察到前列腺素 PGE₂ 和 PGI₂ 可增加大鼠肝细胞 DNA 合成和细胞增殖,COX-2 抑制剂可阻断此作用。SHENG 等^[21]将 RAS 基因转入肠上皮细胞,结果发现这种 Ras-肠上皮细胞中有大量的 COX-2 表达,同时细胞的增殖能力及形成移植瘤的能力也显著增强,COX-2 抑制剂可拮抗这种效应。COX-2 抑制剂在 3T3 细胞中可阻断表皮生长因子(EGF)的细胞增殖作用,这种作用可被加入外源性 PGE₂ 逆转。已观察到 PGE₂ 和 EGF 联合应用,对细胞增殖和癌基因 c-myc 的表达有协同作用。对结肠癌细胞系 HCA-7 的研究表明,同时阻断 COX 和 EGF 样 HER-2/neu 途径可协同降低肿瘤细胞生长^[22]提示在 EGF 信号和前列腺素间有一特异的偶联存在。有人发现 SC-58125 诱导的结肠癌细胞凋亡可被外源性 PGE₂ 逆转,同时伴随 Bcl-2 蛋白水平升高

4~5 倍,提示 COX-2 催化合成的 PGE₂ 可能激活 Bcl-2 基因产生抗凋亡作用。PG 还可以抑制机体的抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞产生的 PGE₂ 可以上调淋巴细胞、巨噬细胞的 IL-10 表达,下调巨噬细胞 IL-12 表达,从而降低淋巴细胞及巨噬细胞的细胞免疫功能。PGE₂ 还可抑制自然杀伤细胞(NK)、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)活化,抑制效应细胞表面 IL-2 受体、IFN- γ 受体表达。(3) 其他机制 COX-2 还有诱导肿瘤血管生成作用。在高表达 COX-2 的肿瘤细胞与血管内皮细胞共培养实验中观察到:内皮细胞迁移速度增快 8 倍,内皮细胞易形成索状结构,肿瘤细胞内多种血管生成因子(如 VEGF、bFGF、bFGF 结合蛋白、TGF- β , 内皮素、NO 合成酶)的 mRNA 升高,COX-2 特异性抑制剂 NS-398 可以抑制上述血管生成因子的表达及内皮细胞索状结构形成^[23]。一些实验提示 COX-2 表达阳性的肿瘤较 COX-2 表达阴性的肿瘤具有更强的转移倾向^[24,25],其机制不明。可能与 COX-2 高表达引起基质金属蛋白酶-2 及膜型金属蛋白酶活性升高有关,其转移性可被舒林酸(sulindac)逆转^[26]。转染 COX-2 cDNA 的正常小鼠肠上皮细胞较对照细胞更易粘附于细胞外基质。同时,E-钙粘素及 TGF- β 2 受体表达水平均下降,前者与细胞间粘附有关,后者则介导重要的细胞凋亡信号传导^[27]。两者的缺乏可能使细胞转移性增强,凋亡受抑制。COX-2 的表达还可能延长细胞周期 G1 期,降低细胞周期蛋白 D1 水平^[28]。

4 COX-2 与血液恶性疾病

淋巴瘤是具有不同临床病理特征的一组疾病,与其它恶性肿瘤一样,异常基因的积累可以导致淋巴细胞的恶性转化,Ted 等^[29]使用免疫印迹方法观察 COX-2 在 B 淋巴瘤细胞系和初始 B 细胞中的表达,结果表明 COX-2 在所有淋巴瘤细胞系的表达水平是初始 B 细胞的 2.2~4.3 倍,并且在 BJAB, BL41 和 Raji 细胞系中发现 COX-2 磷酸化增加,而 Daudi, Namalwa 和 Ramos 细胞系中 COX-2 磷酸化与初始 B 细胞相比没有明显差别。用 COX-2 选择性抑制剂塞来考昔处理这些淋巴瘤细胞系导致细胞增殖减少和凋亡增加,其效应呈剂量依赖性。同时使用免疫印迹对凋亡相关蛋白的观察表明塞来考昔对淋巴瘤细胞系进行处理后 bcl-2, bcl-x1 和 bax 的水平没有发生变化,相反 Akt (protein kinase B), mcl-1 和磷酸化的 SAP 激酶水平降低,这些发现表明 COX-2 的表达和活化导致 B 细胞淋巴瘤的形成,并且 COX-2 导致淋巴瘤的机制可能与凋亡调控中的一些重要蛋白因子的表达调控异常有关,因此 Cox-2 有可能成为淋巴瘤治疗中的一个潜在的靶点。Li 等^[30]应用免疫组织化学方法观察 Cox-2 在胃粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤中的表达并与附近正常胃粘膜对比,发现胃 MALT 淋巴瘤中 COX-2 的表达明显增高。Hazar 等^[31]也应用免疫组织化学来观察 COX-2 在淋巴瘤中的表达,结果表明在非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(HD)中 COX-2 的表达明显升高,COX-2 的阳性表达与患者的生存时间呈负相关而与临床分期和患者对治疗的反应呈正相关,但 COX-2 表达与 IPI 得分,结外侵犯,肿瘤等级和有无全身征状无关。因此通过测试患者 COX-2 的表达水平可以帮助我们预测患者的预后。

慢性粒细胞白血病(CML)是造血干细胞的一种恶性克隆性疾病,研究表明细胞凋亡减少,血管生成的增加和细胞与细胞外基质的粘附降低与该病的发生有关。Giles 等^[32]使用蛋白免

疫印记和固相放射免疫测定法来测量 149 例慢性期 CML 病人(CP-CML)的骨髓 COX-2 的水平,结果发现与正常对照相比 CML 病人 Cox-2 的表达明显升高,并且 Cox-2 水平的增加与患者生存期缩短呈正相关。这些结果表明 COX-2 参与 CML 的发病并且 COX-2 的表达与患者的预后有关。成人 T 细胞性白血病是 T 细胞恶性肿瘤中的一个具有侵袭性的类型,其发病与人 T 细胞白血病病毒 I 型(HTLV-I)感染有关。Mori 等^[33]使用蛋白印记分析研究 COX-2 mRNA 在人 T 细胞系的表达,结果显示 COX-2 mRNA 的稳态水平(steady-state levels)在感染了 HTLV-I 的细胞系中明显增高,而在 HTLV-I 阴性的 T 细胞系中无表达。通过反转录 PCR 技术也证实了这个结果。为了评估 COX-2 在 T 细胞系中的潜在的作用,用 COX-2 的选择性抑制剂 NS398 来处理 HTLV-I 感染的 T 细胞系,发现 NS398 的处理能够抑制 HTLV-I 感染的 T 细胞系的增殖和诱导凋亡,并且下调 Bcl-2 和 Bcl-xL mRNA 的表达,随后发生染色体 DNA 的断裂。这些数据表明 COX-2 选择性的表达于 HTLV-I 感染的 T 细胞系并且 COX-2 在白血病细胞的生存中具有重要的作用。

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中浆细胞异常分泌蓄积浸润骨髓而导致的一种恶性肿瘤,其发病牵涉到分泌炎症介质的细胞因子网络的失调。Ladetto 等^[34]用蛋白印记分析来评估包括 MM 和意义未定的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)的 142 例骨髓(BM)标本中 COX-2 的表达。发现 COX-2 的表达在 MGUS, 初诊的 MM 病人,复发和/或难治性的 MM 依次增高(阳性率分别为 11%, 31%和 47%),并且 COX-2 的阳性表达与不良预后有关。实时 PCR 法也显示 COX-2mRNA 的过表达,并且免疫组织化学和细胞分离研究表明 COX-2 的表达局限于恶性浆细胞。这些结果表明 COX-2 参与 MM 的发病并且 COX-2 有可能成为 MM 治疗的一个有效靶点。Zhang 等^[35]使用 Cox-2 的选择性抑制剂 Ns-398 对 3 个骨髓瘤细胞系和从 MM 病人分离的 CD138 阳性的细胞(PCM6, U266 和 RPMI8226)的增殖和凋亡的影响进行研究,并且观察 NS-398 加上地塞米松或沙立度胺的联合效应。在 PCM6, RPMI8226 和 CD138 阳性的 MM 细胞 NS-398 能以时间和剂量依赖的方式抑制生长和诱导凋亡。低浓度 NS-398 主要诱导生长停滞而不影响细胞的凋亡,但是在较高的浓度可以诱导凋亡。在凋亡的过程中 Fas 阳性细胞的数量增加。Fas 信号的下游分子例如 caspase 8, 3 和 9 也被活化。线粒体膜电位((Delta)(psi)m)虽然也减少,但是 Bcl-2 家族蛋白的水平没有发生变化。这些发现部表明 COX-2 在调节骨髓瘤细胞的凋亡过程中具有重要的作用,并且 COX-2 抑制剂可以作为未来化学预防和/或治疗骨髓瘤的一个有效手段。

5 结束语

COX-2 在血液恶性肿瘤中的发生、发展中起着重要的作用,探讨 COX-2 与肿瘤关系可以更好的揭示肿瘤发生的分子机制,并应用 COX-2 抑制剂来预防和治疗肿瘤。目前 COX-2 在肿瘤发生、发展中发挥作用的具体下游分子事件还有待进一步阐明,以便能够针对这些下游事件来采取相应的措施达到防治肿瘤的目的。另外,COX-2 在实体肿瘤中的研究较多,有关 COX-2 在血液肿瘤发生发展中的作用尚需进一步深入研究。

参考文献(References)

[1] Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10, a phorbol ester

- tumor promoter - inducible mRNA from Swiss 3T3 cells , encodes a novel prostaglandin synthase/ cyclooxygenase homologue [J]. Biol chem, 1991, 266 (20) :12866-12872
- [2] Appleby SB, Ristimaki A, Neilson K, et al. Structure of the human cyclooxygenase-2 gene[J]. Biochem J, 1994, 302 (3) :723-727
- [3] Shao J, Sheng H, Inoue H, et al. Regulation of constitutive cyclooxygenase-2 expression in colon carcinoma cells [J]. J Biol Chem, 2000, 275(43):33951-33956
- [4] Dixon Dagger , Craig D. Kaplan, Thomas M, et al. Post-transcriptional control of cyclooxygenase-2 gene expression [J]. J Biol Chem, 2000, 275(16):11750-11757
- [5] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology [J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69: 145-182
- [6] Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti T, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 1996, 56(19):4424-4429
- [7] Subbaramaiah K, Norton L, Gerald W, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in HER-2/neu-positive breast cancer [J]. J Biol Chem, 2000, 277(21):18649-18657
- [8] Subbaramaiah K, Hart JC, Norton L, et al. Microtubule-interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase-2. J. Biol. Chem, 2000, 275(20):14838-14845
- [9] Zhang F., Subbaramaiah K., Altorki N, et al. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2 [J]. J Biol Chem, 1998, 273(4): 2424-2428
- [10] Subbaramaiah K, Cole PA, Dannenberg AJ. Retinoids and carnosol suppress cyclooxygenase-2 transcription by CREB-binding protein/p300-dependent and -independent mechanisms [J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2522-2530
- [11] Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53 [J]. J Biol Chem, 1999, 274(16): 10911-10915
- [12] Leung WK, To KF, Ng YP, et al. Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and missense p53 mutations in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2001 84(4): 335-339
- [13] Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer[J]. Cancer Res, 2002 ,62(3): 632-635
- [14] Sang-Hyun Song, Hyun-Soon Jong, Hyun Ho Choi, et al. Transcriptional silencing of cyclooxygenase-2 by hyper-methylation of the 50 CpG island in human gastric carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2001, 61 (15): 4628-4635
- [15] Hongmiao Sheng, Jinyi Shao, Dan A, et al. Dixon, al. Transforming growth factor-b1 enhances Haras- induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA [J]. J Biol Chem, 2000, 275(9): 6628-6635
- [16] Zhang Z, Sheng H, Shao J, et al. Posttranscriptional regulation of cyclo-oxygenase-2 in rat intestinal epithelial cells[J]. Neoplasia, 2000, 2(6): 523-530
- [17] Dixon DA, Tolley ND, King PH, et al. Altered expression of the mRNA stability factor HuR promotes cyclooxygenase-2 expression in colon cancer cells[J]. J Invest, 2001, 108(11): 1657- 1665
- [18] Kotha Subbaramaiah , Andrew J. Dannenberg. Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment [J]. TRENDS in Pharmacological Sciences, 2003, 24(2):96-102
- [19] Jendrossk V, Hdndrick R, Belka C. Celecoxib activates a novel mitochondrial apoptosis signaling pathway [J]. FASEB J, 2003, 17(11): 1547-1549
- [20] Rundnick DA, Perlmutter DH, Muglia LJ. Prostaglandins are required for CREB activation and cellular proliferation during liver regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (15) : 8855-8890
- [21] Sheng H, Shao J, Washington Mk, et al. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells [J]. J boil Chem, 2001, 276(21)18075-18081
- [22] Mann M, Sheng H, Shao J, et al. Targeting cyclooxygenase-2 and HER-2/neu pathways inhibits colorectal carcinoma growth[J]. Gastroenterology, 2001, 120(7): 1713- 1719
- [23] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase-2 expression regulates angiogenesis induced by colon cancer cells [J]. Cell, 1988, 93(5):705-716
- [24] Sung JJ, Leung WK, Go MY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions[J]. Am Pathol , 2000, 157(3):729- 735
- [25] Tsujii M, Kawano S, DuBios R N. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(4):3336-3340
- [26] Urata H, Kawano S, Tsujii S, et al. Enhanced lymphatic invasion and metastasis with Cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric carcinoma[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4 part 2):A978-985
- [27] Tsujii M, Dubois R N. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpression prostaglandin endoperoxide synthase-2[J]. Cancer Res, 1996, 56(8):733-737
- [28] DuBios R N, Shao J, Tsujii M, et al. G1 delay in cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2 [J]. Cancer Res, 1996, 56(4): 733-737
- [29] Ted Wun , Hayes McKnight, Joseph MT, et al . Increased cyclooxygenase-2 (COX-2): a potential role in the pathogenesis of lymphoma [J]. Leukemia Research , 2004, 28(12) :179-190
- [30] Hong-Ling Li, Bing-Zhong Sun, Fu-Cheng Ma. Expression of Cox-2, iNOS, p53 and ki-67 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(3): 1862-1866
- [31] Hazar B, Ergin M, Seyrek E, et al. Cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2004 ,45(7):1395-1399
- [32] Giles FJ, Kantarjian HM, Bekele BN, et al. Bone marrow cyclooxygenase-2 levels are elevated in chronic-phase chronic myeloid leukaemia and are associated with reduced survival[J]. Br J Haematol, 2002, 119 (1):38-45
- [33] Mori N, Inoue H, Yoshida T, et al. Constitutive expression of the cyclooxygenase-2 gene in T-cell lines infected with human T cell leukemia virus type I[J]. Int J Cancer, 2001 ,94 (6):813-819
- [34] Ladetto M, Vallet S, Trojan A, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is frequently expressed in multiple myeloma and is an independent predictor of poor outcome [J]. Blood, 2005 Feb 24; [Epub ahead of print]
- [35] Zhang M, Abe Y, Matsushima T, et al. Selective cyclooxygenase 2 inhibitor NS-398 induces apoptosis in myeloma cells via a Bcl-2 independent pathway[J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46(3):425-433