

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.047

环氧合酶-2 在胃癌中的研究进展*

王 璟 韩晓鹏 李洪涛 于建平 刘宏斌[△]

(兰州军区兰州总医院普通外科 甘肃 兰州 730050)

摘要: 我国胃癌发病人数居全球首位, 其发生机制及安全有效的治疗是研究重点。大量研究表明, 环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 过度表达促进肿瘤细胞增殖和抑制细胞凋亡, 并与胃癌的发生发展、淋巴转移、分化程度、病理分期及预后密切相关。随着 COX-2 与胃癌关系的研究的深入, COX-2 已逐渐成为胃癌治疗的新的靶点。近年来, 针对细胞受体、信号传导、细胞周期和血管生成等靶点的抗肿瘤治疗已成为肿瘤治疗研究的新方向。因此, 以 COX-2 为特异靶点的治疗策略有望为胃癌治疗提供新的思路。

关键词: 胃癌; 环氧化酶-2; 塞来昔布

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)02-384-04

Research Advances in Cyclooxygenase-2 and Gastric Carcinoma*

WANG Jing, HAN Xiao-peng, LI Hong-tao, YU Jian-ping, LIU Hong-bin[△]

(Department of General Surgery, General Hospital of Lanzhou Military Area, Lanzhou, Gansu, 730050, China)

ABSTRACT: The population of patients with gastric carcinoma in China ranks first in the world. A safe and effective treatment of gastric carcinoma is the key point in the research. Several studies have shown that Cyclooxygenase-2 (COX-2) overexpression promotes tumor cell proliferation and inhibition of apoptosis. COX-2 is closely associated with the development of gastric carcinoma, lymph node metastasis, differentiation, pathological staging and prognosis. COX-2 has become a new target for cancer therapy with COX-2 and gastric carcinoma in-depth study. In recent years, along with the molecular biology of cancer occurrence and development mechanism of the deepening of the research, directed cell receptor, signal transduction, cell cycle and angiogenesis targeted anti tumor therapy has become a new research direction in tumor therapy. Therefore, COX-2, as a specific target for therapeutic strategies for the treatment of gastric carcinoma, is expected to provide new ideas.

Key words: Gastric carcinoma; Cyclooxygenase-2; Celecoxib

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-384-04

前言

环氧合酶(cyclooxygenase, COX), 属于膜结合蛋白, 主要存在哺乳动物微粒体中, 是非甾体类抗炎药(NSAIDs)的作用靶点, 也是前列腺素(PGs)生物合成过程中的关键限速酶。哺乳动物至少有存在环氧合酶-1(COX-1)和环氧合酶-2(COX-2)两种同工酶。肿瘤分子生物学机制的研究结果发现: COX-2 在胃癌的发生发展中发挥了重大的作用, 因此针对细胞受体、信号传导、细胞周期和血管生成等以 COX-2 为特异靶点的靶向治疗已成为肿瘤治疗研究的新方向。本文将从胃癌的流行病学、COX-2 的生物学特性及在胃癌中的表达、促进胃癌发生发展的机制以及 COX-2 抑制剂与胃癌防治的研究四个方面, 对 COX-2 在胃癌中的研究进展作一综述。

1 胃癌的流行病学

胃癌(gastric carcinoma)是严重危害人类生命健康的常见

恶性肿瘤之一。世界上每年有一百万新发的胃癌病例, 其中 42% 发生在中国^[1], 包括中国在内的东亚地区比世界其他地区有更高的胃癌发病率^[2]。外科手术仍然是胃癌的主要治疗手段, 近年来包括化疗和放疗等治疗手段在内的多学科治疗模式提高了胃癌的治疗效果^[3,4]。尽管我国胃癌的综合诊疗水平有了很大提高, 但治疗后的总体五年生存率却处在 20.8%~36.8% 的较低水平^[5]。因此, 探求胃癌的发病机制达到有效干预胃癌发生发展并寻求安全有效的靶向治疗十分重要。现如今分子靶向药物的开发和临床试验已经成为胃癌研究的热点。

2 COX-2 的生物学特性及在胃癌中的表达

2.1 COX-2 的生物学特性

COX-1 为结构性恒定表达, 参与稳定内环境和维持细胞正常生理功能; 而 COX-2 则是诱导性表达 PGs 调节靶基因的转录。正常生理状态下, 只在中枢神经系统、肾脏组织中表达, 其他多数组织内几乎不表达。但可被细胞内外广泛的刺激因素

* 基金项目: 国家科技部、财政部科技惠民计划项目(2012GS620101); 甘肃省科技重大专项(2011GS04390)

作者简介: 王璟(1985-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统肿瘤, 电话: 0931-8994370, E-mail: wangjingwhu@163.com

△ 通讯作者: 刘宏斌, 教授, 研究方向: 胃肠道肿瘤及其微创治疗, E-mail: liuhongbin999@163.com

(收稿日期: 2014-08-06 接受日期: 2014-08-28)

(生长因子、炎症因子、癌基因及促肿瘤剂等) 所诱导表达。COX-2 在组织中的高表达被认为与炎症、疼痛、神经系统退行性病变相关,而在肿瘤组织中与肿瘤的发生发展和转移相关^[6]。

2.2 COX-2 在胃癌中的表达

研究表明,COX-2 高度表达与肿瘤,特别是在消化道肿瘤的发生以及发展过程中有密切关系,正常胃黏膜组织无 COX-2 表达,但在胃癌组织中 COX-2 表达明显增高^[7]。并且胃癌组织中 COX-2 的表达率较浅表性胃炎及胃黏膜不典型增生组织中的表达率明显增高,且在胃腺瘤发展为胃癌进程中,COX-2 的高表达表现尤为明显^[8]。据资料统计,约有 50%-80% 的胃癌患者存在 COX-2 的过表达^[9]。COX-2 的过表达与胃癌的发生密切相关,通过促进肿瘤新生微血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、延长细胞生存周期、提高肿瘤浸润性和介导肿瘤多种免疫抑制效应^[10]。李琦等^[11]的研究结果表明:幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染能诱导人胃癌 MKN45 细胞通过 p38 MAPK 信号蛋白磷酸化并增加其下游因子 ATF-2 的表达,导致 COX-2 的高表达,这可能是 Hp 诱导胃癌细胞 COX-2 表达的机制之一。刘改芳等^[12]研究表明, Hp 通过 COX-2 途径导致胃癌形成时,对于分化程度越低的胃癌,其促进发生发展作用越强,使得恶性程度高的肿瘤具有强的侵袭和转移能力。Thiel A 等^[13]研究也发现 COX-2 与多种肿瘤的部位及病理学分型无关,而与肿瘤的浸润程度、淋巴结转移和预后不良有关。由此可以推断,随着胃癌的发展,肿瘤细胞产生较多的 COX-2 和 PGE2 辅助肿瘤的生长、浸润及转移,进一步提示 COX-2 表达可能与胃癌的发生和发展有关。

3 COX-2 促进胃癌发生、发展的机制

胃癌的病理过程是细胞增殖过度和(或)细胞凋亡受抑制。目前研究表明,COX-2 主要通过以下六个方面在胃癌的发生发展过程中发挥作用。

3.1 促进细胞增殖和抑制细胞凋亡

COX-2 能通过调控其下游相关基因的表达,促进肿瘤细胞的增殖和抑制凋亡。COX-2 能够调节花生四烯酸代谢途径增加 PGs 的合成,而 PGs 能够促进癌细胞的增殖^[14]。

3.1.1 COX-2 与 Survivin 相关 Survivin 是凋亡抑制蛋白基因家族成员,参与细胞凋亡。赵君宁等^[15]在胃癌组织、正常胃黏膜组织以及胃癌细胞株 MGC-803 中的研究结果显示: survivin 蛋白的特异性表达在胃癌的发生发展中起作用,且 Survivin 蛋白和 COX-2 两者的阳性表达存在密切相关,推测可能存在共同的激活机制,从而构成抑制胃癌细胞凋亡的多种途径。

3.1.2 COX-2 与 Bcl-2 相关 Bcl-2 是一种促血管生长的抗凋亡因子,通过调节线粒体的整合来抑制凋亡因子的释放。檀碧波等^[16]研究表明,在胃癌原发灶及转移淋巴结中 COX-2 与 Bcl-2 表达呈相关性,而在原发灶及转移灶中,COX-2 与 Bcl-2 之间表达强度具有正相关。由此可以推测在胃癌组织中 COX-2 过表达刺激调控 Bcl-2 表达,从而通过抑制胃癌细胞凋亡和加速细胞增殖的方式促进胃癌的发生发展。

3.1.3 COX-2 与 p27kip1 相关 p27kip1 是一种抑癌基因,有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。刘登洋等^[17]通过研究 HP 感染与胃癌形成过程中不同病理组织类型的 COX-2 和 p27kip1 蛋白表达

发现,COX-2 与 p27kip1 蛋白在胃癌中的表达率呈明显负相关,COX-2 抑制 p27kip1 蛋白表达。提示在胃癌发生发展过程中,COX-2 的过度表达抑制 p27kip1 蛋白表达,从而对胃癌细胞凋亡的抑制作用减弱。

3.2 诱导肿瘤血管形成

肿瘤相关血管在肿瘤的持续生长过程中起到重要作用。COX-2 的过表达能够促进胃癌组织中微血管的生成。微血管密度(MVD)是目前定量评估肿瘤新生血管的指标。Uefuji K 等^[18]研究发现在胃癌组织中,MVD 值在 COX-2 过表达时明显升高,表明 COX-2 能促进肿瘤新生微血管形成。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高效的促血管生长因子,具有特异性促进血管内皮细胞增殖和迁移,增高血管通透性的作用,VEGF 通过与受体 VEGFR1、VEGFR2 相结合而发挥作用。Liu HY 等^[19]采用免疫组织化学检测正常胃黏膜组织和胃癌标本中的 COX-2 和 VEGF 的表达情况及计算 MVD 值,胃癌组织中 COX-2、VEGF 的表达率明显增高,COX-2、VEGF 与 MVD 表达呈正相关,证明 COX-2、VEGF 对胃癌新生血管有促进作用。上述国内外研究表明,COX-2 可能通过 PGs 途径上调 VEGF 的表达,从而参与胃癌组织中新生血管的生成,这可能是 COX-2 促进肿瘤生长、浸润、转移的机制。

3.3 促进肿瘤细胞的淋巴浸润和转移

肿瘤的侵袭转移受到多种不同基因的调控,包括具有转化作用的癌基因以及变异型的 p53、Rb 等抑癌基因和某些过度表达的生长因子及其受体。COX-2 与 VEGF 过度表达促使癌旁组织的血管增生,可导致肿瘤的侵袭与转移^[20]。

上皮钙黏素(E-cadherin)是一种调节细胞的活动、促进细胞间黏附的跨膜糖蛋白,可阻止癌细胞从癌组织解离。研究证明 E-cadherin 与肿瘤细胞的侵袭转移行为密切相关,在胃癌进展中 E-cadherin 和 COX-2 分别从肿瘤分化程度、病理分期及淋巴结转移等方面预测患者预后,二者联合应用可做临床预后判断的参考指标^[20,21]。Sitarz R 等^[22]发现,塞来昔布(celecoxib)做为 COX-2 特异性抑制剂,可降低 COX-2 表达,可使胃癌组织细胞内 E-cadherin mRNA 水平上调,两者呈负相关。由此说明 COX-2 可以降低 E-cadherin 活性,促进肿瘤的浸润与转移。因此提示 COX-2 通过降低 E-cadherin 活性,降低肿瘤细胞跨膜糖蛋白黏附能力,促进肿瘤从癌组织解离从而增加肿瘤侵袭浸润能力。

基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,与肿瘤的浸润和转移关系密切。Sun GH 等^[23]研究表明:在胃癌组织中 COX-2 阳性表达和 MMP-2 的表达与胃癌淋巴转移、临床病理分期、肿瘤浸润深度相关,与肿瘤大小及分化程度无关,COX-2 阳性表达可促进 MMP-2 的表达增高,呈正相关。两者有利于肿瘤的淋巴转移,促进胃癌发生发展、侵袭、和转移。同时徐腾云等^[24]采用免疫组织化学方法研究也显示 COX-2、MMP-2 和 MMP-9 在胃癌组织中存在高表达且具有等级相关性,COX-2 蛋白可诱导 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达上调,增强胃癌的侵袭能力,从而成为促进胃癌浸润和转移的途径之一。

3.4 免疫抑制作用

在癌组织中 COX-2 的过表达参与巨噬细胞活化和抑制中性粒细胞浸润,从而导致机体对肿瘤免疫监视机能的下降。Vaish V 等^[29]研究显示 COX-2 通过 PGs 途径增加 PGE2 的产量,抑制机体免疫细胞毒性反应的作用和抑制调节性的淋巴因子,PGE2 还会抑制抑制白细胞介素 -10 的形成和肿瘤坏死因子的产生,从而达到免疫抑制状态。

3.5 介导胃癌耐药性的发生

COX-2 不仅在胃癌的发生发展过程中起重要作用,还介导胃癌耐药性的发生。Wang JY 等^[30]通过免疫组织化学法检测正常胃组织和胃癌组织,得出结论原发性多药耐药的相互独立的耐药基因 LRP、GCS、GST- π 在胃癌组织中呈高表达,并且在胃癌组织中,COX-2 与 LRP、GCS、GST- π 的表达存在正相关。由此可以说明 COX-2 可影响这三种耐药基因在胃癌中的表达并参与胃癌的多药耐药。檀碧波等^[31]的研究表明,胃癌组织中 COX-2 和 Bcl-2 表达呈正相关,参与胃癌多药耐药,且在淋巴结转移灶中的表达及化疗药敏感性两方面均呈现与原发灶不同的异质性,从而得出结论,术后辅助化疗应针对淋巴结转移灶进行。

3.6 介导致癌物代谢

COX-2 具有过氧化酶活性和环氧化酶两种催化活性,不仅产生 PGs,还产生亲电子基团的过氧化物。许多现已明确的致癌物质如黄曲霉素、芳香胺、多环芳烃类等都能被 COX-2 激活成亲电子性的氧化物,在致癌的进展过程中,所产生的亲电子性氧化物容易与 DNA 结合,造成遗传物质的灭活或突变,从而促进胃癌的发生。除此之外的多种炎症因子也参与 COX-2 的致癌过程。COX-2 介导致癌物代谢的机制有待进一步深入研究。

4 COX-2 抑制剂与胃癌防治的研究

随着 COX-2 与胃癌关系的研究的深入,COX-2 已逐渐成为胃癌治疗的新的靶点。非甾体类抗炎药物 (NSAIDs) 作为 COX-2 选择性抑制剂正成为该领域研究的热点课题。动物实验研究表明用 COX-2 特异性抑制剂塞来昔布可显著降低 MNNG 诱导的大鼠胃癌发生率,表明其对 MNNG 诱导的胃癌有预防作用^[27]。应用 COX-2 抑制剂罗非昔布可提高癌症患者体内巨噬细胞移动能力,从而改善机体的免疫状态^[25]。体内外实验研究结果表明:塞来昔布通过降低端粒酶活性,诱导肿瘤细胞凋亡和抑制增殖,从而抑制胃癌生长,这可能也是 COX-2 抑制剂在体内对抗胃癌的机制之一^[28]。塞来昔布作为 COX-2 特异性抑制剂,可以通过 COX-2 途径和多条非 COX-2 途径诱导肿瘤细胞凋亡^[29]。COX-2 抑制剂在临床作为防治胃癌研究热点的同时,研究发现选择性 COX-2 抑制剂提高了心血管疾病的潜在风险^[30]。Li Y 等^[31]利用 RNA 干扰技术研究发现,沉默胃癌细胞 COX-2 基因可下调 COX-2 表达,抑制增殖和促进凋亡。国内外多项研究结果显示:COX-2 抑制剂与化疗药物能够发挥明显协同作用,有望成为常规胃癌化疗和放疗的增敏剂,且作用强而毒副作用小,明显改善临床疗效及降低胃癌发生、发展及转移相关因子的表达^[29]。

5 小结与展望

综上所述,COX-2 与胃癌的发生发展、淋巴转移、分化程度、病理分期及预后密切相关。目前研究认为,COX-2 特异性抑制剂塞来昔布可以通过 COX-2 途径和非 COX-2 影响胃癌的进展。塞来昔布抑制肿瘤增殖和促进凋亡的机制复杂,其抗肿瘤的作用机制更为复杂,需要进一步研究。塞来昔布作用于肿瘤及联合化疗用药疗效还有待临床更进一步研究。随着现代分子生物学技术的发展,对 COX-2 研究的逐渐深入将有助于揭示肿瘤的发生机制,把 COX-2 作为胃癌早期诊断或术后复查检测的潜在标志物常规应用于临床,长期动态定量检测患者胃组织细胞中 COX-2 的表达能否及早发现胃癌是值得研究的一个方面。另一方面针对 COX-2 的靶向治疗有望成为胃癌以及癌前病变新的预防及治疗方法,为目前肿瘤的预防和治疗提供了新的思路。但是 COX-2 与胃癌发生发展的分子机制需要进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300
- [2] American Cancer Society. Global cancer facts and figures, 2nd edition [M]. Atlanta: American Cancer Society Inc, 2011: 19-20
- [3] Ajani J A, Barthel B J, Bekal-Saab T. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, v.1.2011 [M]. Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2011: 26
- [4] 季加孚, 陕飞. 胃癌综合治疗的研究进展与评价[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(3): 193-197
- [5] Ji Jia-fu, Shan Fei. Comprehensive therapy of gastric carcinoma[J]. Chin J Surg, 2011, 49(3): 193-197(In Chinese)
- [6] Wu Ai-wen, Ji Jia-fu, Yang Hong, et al. Long-Term Outcome of A Large Series of Gastric Cancer Patients in China [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2010, 22(3): 167-175
- [7] Martí n-Sanz P, Mayoral R, Casado M, et al. COX-2 in liver, from regeneration to hepatocarcinogenesis: what we have learned from animal models[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(12): 1430-1435
- [8] Sun WH, Sun YL, Fang RN, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(12): 707-713
- [9] Roccol A, Caruso R, Toracchio S, et al. Gastric adenomas: relationship between clinic pathological findings, helicobacter pylori infection, APC mutations and COX-2 expression [J]. Ann Oncol, 2006, 17(17): 103-108
- [10] Chang YJ, Wu MS, Lin JT, et al. Induction of Cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric epithelial cells by helicobacter pylori involves TLR2/TLR9 and c-Src-dependent nuclear factor-KB activation[J]. Mol Pharmacol, 2004, 66(6): 1465-1477
- [11] 蔡英, 王晶桐. 环氧化酶 2 在幽门螺杆菌相关性胃癌发生中作用研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(4): 531-534
- [12] Cai Ying, Wang Jing-tong. The Research Progress about the Role of COX-2 in the Relationship between Helicobacter Pylori and Gastric Cancer[J]. Medical Recapitulate, 2009, 15(4): 531-534(In Chinese)
- [13] Li Qi, Fan Zhong-ze, Sun Jue, et al. Study on signal transduction pathway of Helicobacter pylori-induced COX-2 expression in

- MKN45 cells[J]. Tumor, 2009, 29(2): 108-112
- [12] 刘改芳,姚希贤,张彦普,等.幽门螺杆菌对不同分化程度胃癌细胞环氧合酶-2 mRNA 的影响[J].中华消化杂志, 2006, 26(5): 331-332
- Liu Gai-fang, Yao Xi-xian, Zhang Yan-pu, et al. Helicobacter pylori on gastric cancer cells of different differentiation cyclooxygenase 2 mRNA expression[J]. Chin J Dig, 2006, 26(5): 331-332(In Chinese)
- [13] Thiel A, Mrena J, Ristimaki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2011, 30(3/4): 387-395
- [14] Li JY, Yu JP, Luo HS, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the proliferation and cyclooxygenase activity of gastric cancer cell line SGC7901 [J]. World Chin J Digestol, 2002, 10(3): 262-265
- [15] 赵君宁,张振玉,孙士其,等.Survivin 在胃癌中的表达及其与 COX-2 相关性的研究[J].中国癌症杂志, 2004, 14(1): 15-18
- Zhao Jun-ning, Zhang Zhen-yu, Sun Shi-qi, et al. Expression and correlation of survivin and COX-2 in gastric cancer [J]. China Oncology, 2004, 14(1): 15-18(In Chinese)
- [16] 檀碧波,孙丽君,耿玮,等.胃癌淋巴结转移灶中 COX-2 和 Bcl-2 的表达及其与体外化疗敏感性的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(11): 930-933
- Tan Bi-bo, Sun Li-jun, Geng Wei, et al. Relationship between expression of cyclooxygenase-2, Bcl-2 and chemosensitivities in lymph node metastases of gastric carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2009, 24(11): 930-933(In Chinese)
- [17] 刘登洋, 陈百芳, 狄长华.COX-2 活性变化对 HP 感染胃癌变中 p27kip1 蛋白表达的影响[J]. 江苏医药, 2005, 31(12): 893-894
- Liu Deng-yang, Chen Bai-fang, Di Chang-hua. The effect of COX-2 activity change on expression of p27kip1 during the course of gastric cancerization after Hp infection[J]. Jiangsu Medical Journal, 2005, 31(12): 893-894(In Chinese)
- [18] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1): 135-138
- [19] Liu HY. Expression of COX-2 VEGF in gastric carcinoma and its relationship with angiogenesis [J]. China Clin Prac Med, 2008, 2(9): 34-36
- [20] 鲁海珍,刘尚梅.E-cadherin 和 COX-2 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J].中国肿瘤临床, 2013, 40(8): 458-461
- Lu Hai-zhen, Liu Shang-mei. Correlation of E-cadherin and COX-2 expression with clinicopathologic features of gastric adenocarcinoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2013, 40(8): 458-461(In Chinese)
- [21] 马伟,吴继峰,张红,等.转录因子 Snail 及黏附因子 E-cadherin 在胃癌中的表达及意义[J].临床与实验病理学杂志, 2007, 23(1): 48-52
- Ma Wei, Wu Ji-feng, Zhang Hong, et al. Expression of transcriptional factor Snail and adhesion factor E-cadherin in gastric cancer and their significance[J]. J C lin Exp Pathol, 2007, 23(1): 48-52(In Chinese)
- [22] Sitarz R, Leguit RJ, Leng WW, et al. Cyclooxygenase-2 mediated regulation of E-cadherin occurs in conventional but not early-onset gastric cancer cell lines[J]. Cellular Oncol, 2009, 31(6): 475-485
- [23] Sun Guo-hua, Liu Tong-Jun. The expression and its significance of COX-2 and MMP-2 in gastric carcinoma tissues[J]. Chin J Lab, 2007, 11(3): 304-307
- [24] 徐腾云,王晓秋,胡冰,等.胃癌组织 COX-2 和 MMP-2 与 MMP-9 蛋白表达及临床意义的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(13): 1003-1006
- Xun Teng-yun, Wang Xiao-qi, Hu Bing, et al. Expression and clinical significance of COX-2, MMP-2 and MMP-9 proteins in human gastric carcinoma [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2008, 15(13): 1003-1006(In Chinese)
- [25] Vaish V, Sanyal SN. Chemopreventive effects of NSAIDs on cytokines and transcription factors during the early stages of colorectal cancer[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(5): 1210-1221
- [26] Wang JX, Zhang KG, Wang QM, et al. Significance of expression of cyclooxygenase-2 and lung resistance protein in gastric cancer [J]. World Chin J Digestol, 2009, 17(22): 2312-2316
- [27] 唐保东,胡品津,曾志荣,等.特异性环氧合酶-2 抑制剂预防胃癌的实验研究[J].中华消化杂志, 2004, 24(3): 158-161
- Tang Bao-dong, Hu Pin-jin, Zeng Zhi-rong, et al. Chemoprevention of gastric cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor in rats[J]. Chin J Dig, 2004, 24(3): 158-161(In Chinese)
- [28] 元玉琴,司君利,魏涛,等.环氧合酶-2 抑制剂塞来昔布对胃癌端粒酶活性影响的体内外实验研究[J].实用癌症杂志, 2006, 21(2): 113-116
- Qi Yu-qin, Si Jun-li, Wei Tao, et al. Study on the Effects of Telomerase Activity by Selective COX-2 Inhibitor Celecoxib in Gastric Cancer in Vitro and in Vivo [J]. The Practical Journal of Cancer, 2006, 21(2): 113-116(In Chinese)
- [29] 周海存,刘宏斌.塞来昔布防治胃癌的机制及应用前景[J].中华消化外科杂志, 2013, 12(4): 317-320.
- Zhou Hai-cun, Liu Hong-bin. Mechanisms and prospect of celecoxib in the prevention and treatment of gastric cancer [J]. Chin J Dig Surg, 2013, 12(4): 317-320(In Chinese)
- [30] Farooq M, Haq I, Qureshi AS. Cardiovascular risks of COX inhibition: current perspectives [J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9: 1311-1319
- [31] Li Y, Zhan WH, Cai SR, et al. RNA interference targeting COX-2 induces gastric cancer cell line SGC-7901 apoptosis [J]. Chin J Exp Surg, 2006, 23(6): 662-664