

环氧合酶-2在溃疡性结肠炎中的作用

章仲恒, 姜 潇, 王建国

章仲恒, 姜潇, 王建国, 浙江大学附属邵逸夫医院消化内科
浙江大学邵逸夫临床医学研究所 浙江省杭州市 310029

作者贡献分布: 章仲恒完成大部分文献复习及文稿写作; 姜潇完成部分内容修改; 王建国校审。

通讯作者: 章仲恒, 310029, 浙江省杭州市, 浙江大学附属邵逸夫医院消化内科, 浙江大学邵逸夫临床医学研究所。

zh_zhang1984@hotmail.com

电话: 0571-87230687

收稿日期: 2008-07-11 修回日期: 2008-10-08

接受日期: 2008-10-14 在线出版日期: 2008-11-08

Role of cyclooxygenase-2 in ulcerative colitis

Zhong-Heng Zhang, Xiao Jiang, Jian-Guo Wang

Zhong-Heng Zhang, Xiao Jiang, Jian-Guo Wang, Department of Gastroenterology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University; Sir Run Run Shaw Institute of Clinical Medicine of Zhejiang University, Hangzhou 310029, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Heng Zhang, Department of Gastroenterology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to Medicine of Zhejiang University; Sir Run Run Shaw Institute of Clinical Medicine of Zhejiang University, Hangzhou 310029, Zhejiang Province, China. zh_zhang1984@hotmail.com

Received: 2008-07-11 Revised: 2008-10-08

Accepted: 2008-10-14 Published online: 2008-11-08

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2) plays an important role in the development and prognosis of ulcerative colitis. First, it may initiate inflammatory process. Many studies show that expression of COX-2 is significantly increased in the lesion of ulcerative colitis. During regenerative phase, inhibition of COX-2 may hinder the healing process, and thereafter exacerbate symptoms. COX-2-induced regeneration is monitored under delicate systems. If the balance of this system is disturbed by unknown factors, dysplasia or even carcinoma may develop.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Ulcerative colitis; Carcinogenesis

Zhang ZH, Jiang X, Wang JG. Role of cyclooxygenase-2 in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(31): 3533-3538

摘要

环氧合酶-2在溃疡性结肠炎的发生及预后有着

着重要的作用, 首先表现在启动炎症反应过程, 许多研究发现COX-2在溃结组织中的表达显著升高, 在炎症反应的组织修复期, 抑制COX-2则表现为使修复受阻, 病情加重. 另外COX-2介导的组织修复也需要在一定的严密系统调控下才能正常进行, 在各种未知因素的作用下, 这个平衡被打破, 就有可能出现不典型增生, 最终导致癌的发生.

关键词: 环氧合酶-2; 溃疡性结肠炎; 癌变

章仲恒, 姜潇, 王建国. 环氧合酶-2在溃疡性结肠炎中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(31): 3533-3538

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3533.asp>

0 引言

肿瘤与炎症或感染的病理生理截然不同, 这一结果是19世纪最重要的发现之一. 但到了20世纪末, 各种各样的证据表明这两个过程似乎不像组织病理学所提示的那样可以截然区分开. 首先, 有许多慢性炎症过程可以显著提高肿瘤的发病率, 如Barrett食管、慢性溃疡性结肠炎. 其次, 许多肿瘤过度表达了炎症因子环氧合酶(COX)-2. 第三, 各种流行病学资料、动物实验、临床干预试验都表明, 阿司匹林和其他一些非甾体类消炎药(NSAIDs)能抑制肿瘤发生, 这最先在结直肠癌中观察到^[1]. 溃疡性结肠炎为研究炎症与肿瘤的关系提供了良好的模型, 环氧合酶是炎症反应中重要的酶, 探讨环氧合酶在溃疡性结肠炎中的作用有助于阐明肿瘤发生发展的其中一种途径, 并为临床上如何阻止溃疡性结肠炎恶变提供理论依据. 本文就对COX-2与溃疡性结肠炎的关系以及一些相关问题作一综述.

1 COX-2对溃疡性结肠炎的致病作用

COX有COX-1和COX-2两种同工酶. 前者为结构型, 主要存在于正常的血管、胃、肾等组织中, 在溃疡性结肠炎组织中表达于正常对照无显著差异, 参与血管舒缩、血小板聚集、胃黏膜血流、胃黏液分泌及肾功能调节. 后者为诱导型,

■背景资料

近年来有较多针对COX-2对溃疡性结肠炎的致病作用以及在癌变中的作用研究, 本文就这些最新成果作一综述.

■同行评议者

李永哲, 副教授. 中国医学科学院中国协和医科大学, 北京协和医院检验科

■创新盘点

本文十分详尽地阐述了COX-2在溃结炎症及癌变过程中的作用,并融入了许多与正统观念不一致的实验研究,如许多动物及临床实验表明抑制COX-2可能阻止黏膜的修复。

与炎症有密切联系,可以被多种炎症递质和细胞因子所诱导,如胆汁酸、脂多糖、血清、高渗状态、白介素-1、肿瘤坏死因子、表皮生长因子、转移生长因子、血小板激活因子等。各种损伤性化学、物理和生物因子激活磷脂酶A2或酰基水解酶水解细胞膜磷脂,生成花生四烯酸,后者经COX催化加氧生成前列腺素(PG2)。当下丘脑PGE2增加,使体温调定点上升,增加产热,减少散热,体温上升。PGE2和PGF2 α 有轻度而持久的致痛作用,也使痛觉感受器增敏。PGS可致血管扩张和组织水肿,也可与缓激肽等协同致炎。

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症,炎症反复发作的过程中,黏膜不断被破坏和修复,致正常结构破坏。许多研究发现COX-2在该炎症发展过程中起重要作用^[2],由三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎模型^J^[3],应用三硝基苯磺酸后24 h到1 wk内COX-2 mRNA的量可增加6倍。在对人溃疡性结肠炎组织的研究中也发现与对照组相比COX-2多在病变组织中表达显著增多,用免疫组化的方法测定COX-2蛋白含量和用反义PCR方法测定COX-2 mRNA含量都得出一致的结论^[4],而且有些研究得出内镜下炎症活动度分级与COX-2表达呈正相关。然而国内的一项研究却表明在I、II、III级溃疡性结肠炎之间COX-2表达差异无显著性意义,这可能与所采用的分级方法不同有关,前者为内镜下分级而后者采用tulleave组织学分级,但炎症反应使COX-2增高是不争的事实。而抑制COX-2能减轻肠道黏膜炎症^[5-6]。

显微镜下可见溃疡性结肠炎组织隐窝结构紊乱,主要表现为腺体变形、排列紊乱、数目减少等萎缩改变,伴杯状细胞减少和潘氏细胞化生。用免疫组化方法检测正常和溃结组织发现,COX-1在结肠隐窝下部上皮表达,而COX-2则出现在顶端上皮细胞(apical epithelial cells)和固有层单核细胞(lamina propria mononuclear),在间质炎性细胞中可见COX-2呈强阳性表达。COX-1表达区域刚好是增生活跃区域,这提示了当细胞分化成熟时便不再表达COX-1,COX-1表达主要在胞质内(cytoplasmic),而COX-2则在核周^[7]。

关于COX-2与溃疡性结肠炎之间的一些分子机制也做了广泛而细致的研究。目前认为COX-2属诱导型酶,与炎症有密切联系,可以被多种炎症递质和细胞因子所诱导^[8],如胆汁酸、脂多糖、血清、高渗状态、白介素-1、肿瘤坏死因子、表皮生长因子、转移生长因子、血小

板激活因子等。这些递质和细胞因子主要通过激活被称作初始反应基因的NF- κ B途径来实现对COX-2的诱导^[1]。NF- κ B由一组诱导型核转录因子组成,位于COX-2 mRNA启动子中,作为宿主重要的调节因子,通过诱导和促进特定的细胞因子及化学因子的基因表达,调节炎症和免疫反应过程。炎症反应时,细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、LPS及氧化剂(如氢过氧化物)水平升高,使NF- κ B不能与抑制蛋白I κ B结合,反而被蛋白酶水解,游离的NF- κ B迅速进入胞核,与靶基因的启动子或增强子区域B基序结合,调节靶基因包括编码促炎性细胞因子(TNF- α)、趋化因子、黏附分子和酶(如COX、NOS等)基因mRNA的合成,促进炎症反应。而IL-1 β 、TNF- α 等又作为NF- κ B的激活剂,反过来激活NF- κ B,建立一种正反馈自我调节环路,扩大炎症反应,延长慢性炎症进程,造成更严重的不良影响。如果抑制NF- κ B活性,则IL-1 β 和TNF- α 表达减少,也间接证实激活NF- κ B通路可能与疾病相关炎症反应增强有关。另一方面,COX-2的表达也可调节NF- κ B通路,这主要是由于COX-2指导与炎症消退有关的抗炎症性环前列腺素(cyclo-oxygenase pmstaglandins, cyPGs)的合成。COX-2调节NF- κ B通路的具体作用包括两个方面:(1)cyPCs的代谢产物15dPGJ2活化核受体超家族成员之一(PPAR γ),抑制NF- κ B调节基因的表达,发挥抗炎活性。(2)cyPGs本身也能直接抑制NF- κ B活性,其代谢产物PGA1,抑制TNF- α 诱导的I κ B α 磷酸化、NF- κ B DNA黏连及NF- κ B在淋巴细胞中的转移活化作用。正如NF- κ B调节COX-2的合成过程,通过cyPGs途径抑制的NF- κ B转移活化作用很可能是促进炎症消退负反馈环路的一部分^[9]。因此,可推测在炎症条件下正是这种正反馈与负反馈的失衡,加重炎症反应。

一氧化氮(NO)对COX-2活性的调节也是很重要的一个途径。研究发现^[10],表达COX-2的上皮细胞同时也表达诱导型一氧化氮合成酶(iNOS),上皮细胞在感染等外界因素作用下,使iNOS的局限性表达增多,进而使催化合成的NO明显增多,高水平的NO失去了与PG共同维持黏膜血流的作用,引起血管扩张,通透性增加;另有研究提示协同抑制COX-2和NO合成有助于结肠炎大鼠结肠黏膜炎症减轻^[11]。此外,iNOS还可以通过提高COX-2的活性,进一步促进NO的合成,过量表达的NO作为一种促炎因子,可直接或间接地导致黏膜损伤。机制可能与其形成的大量过硝酸盐有关,过硝酸盐可使细胞线粒体蛋白

硝酸化, 从而影响细胞呼吸; 而线粒体功能改变又激活了半胱氨酸蛋白酶介导的级联反应, 诱导细胞凋亡, 造成黏膜坏死. 尽管大多数学者通过研究证实COX-2可经多种途径导致结肠炎症, 如PGD介导炎症^[12], 但仍有学者提出相反观点. Ajuebor *et al*^[13]在三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的鼠结肠炎模型中发现通过COX-2诱导的结肠炎可使PGD2合成加快, 若抑制COX-2可使PGD2合成减少, 使粒细胞浸润加倍; 而摄入PGD, 或DP受体激动剂(BW-245c)炎症明显减轻, 进而提出由COX-2诱导的PG是一种早期抗炎标志.

炎症反应是一种以损伤起始、愈合告终的复杂的病理过程, 因而其间必然包含了细胞增生及组织修复, 因此COX-2可能参与了其中炎症损伤后组织修复过程. 首先, COX-2可诱导组织产生大量前列腺素, 在大鼠气囊炎症模型中^[14]炎症组织COX-2表达明显增高, 且伴有前列腺素和白三烯增多, 特异性COX-2抑制剂NS-398可阻断前列腺素的合成. PGs又介导产生了一些临床表现, PGE2可能使上皮细胞氯离子分泌增多, 从而导致溃结患者的腹泻现象^[15]. PGE2是一种血管扩张剂, 这解释了溃结组织黏膜充血的表现. PGs还使痛觉神经纤维致敏. PGs对组织的保护作用则体现在保持黏膜血流、保护组织上皮免受cytotoxin介导的损伤^[16], PGE2还促进了损伤上皮细胞增生修复过程. 小鼠模型中COX-2抑制剂的使用会使结肠炎的小鼠炎症加重^[17], 使用1 wk后可发生结肠穿孔^[3], 另外的一些证据主要来自溃疡性结肠炎患者对非甾体类抗炎药的反应上. 许多临床试验都提示非甾体类抗炎药能明显加重炎症活动期患者的症状^[18-19], 但对于静息期患者使用非甾体类抗炎药则不会明显加重病情或使疾病复发. 一项初步的研究表明使用COX-2抑制剂不会显著加重病情^[20], 该研究中的27例患者中有2例患者病情加重, 而这两位加重患者被纳入研究时都有一定的基础炎症活动^[21], 进一步临床实验表明塞来西布(200 mg, bid)对于静息期患者没有明显毒副作用^[22], 一项包括32例患者的前瞻性研究也表明rofecoxib不会使病情加重但对于关节炎有好处^[23], Takeuchi的研究显示只有NSAID可使静息性溃结症状复发, 而患者对选择性COX-2抑制剂耐受良好^[24], Sandborn给予溃结缓解期患者14 d的塞来西布, 结果与对照组相比复发率没有明显提高^[25]. 这是否与用药时间或不同病期有关, 目前还不清楚. 鉴于选择性COX-2抑制剂对心血管系统的毒副作用^[26-27], 目前还无法开展更大规模的临床试验来证实选择性COX-2抑制剂对于炎

症性肠病的确切作用. 也许对于活动期的患者使用COX抑制剂有更严重危险性, 相反的, 由于COX-2只是作为修复过程的一部分, 在缓解期使用NSAIDS就可能降低危险性^[28-29].

2 COX-2在溃疡性结肠炎癌变中的致病作用

关于COX-2与肿瘤的关系最早来源与对大肠癌的研究. 最早人们观察到非载体类抗炎药能显著降低大肠癌的发病率, 并且在动物模型上验证了这一点^[30-33], celecoxib可使F344小鼠结肠肿瘤发生率减少90%以上^[34]. 2007年新英格兰医学杂志的一项前瞻性队列提供了相关的A类证据, 该研究显示使用COX-2抑制剂可减少癌变的发生率, 常规使用阿司匹林可以降低COX-2高表达组织中的结肠癌发病危险, 但对于COX-2不表达或表达较弱组织则该作用不明显^[35], 即阿司匹林或celecoxib作用是COX-2依赖的^[36]. 提示COX-2在肿瘤发展与形成过程中起一定作用.

在观察到NSAIDS能够降低大肠癌发病率后, Eberhart *et al*开始了对结肠癌及结肠息肉中COX-2表达水平的研究, 研究发现与对照组相比COX-2在85%-95%的结肠癌组织中表达明显增多, 而COX-1水平则无明显变化^[37]. 此后许多中心又作了较为细致广泛的研究, 结论与Eberhart相一致, 并且进一步观察到, 从腺瘤到癌的发展过程中COX-2的表达是逐步增多的.

有1篇对大肠癌的研究报道发现COX-2在腺瘤与腺癌中均有高表达(89.4%, 83%), 但两者没有显著差异, 且COX-2表达与异型增生程度、腺瘤大小、分化程度、Dukes分期、淋巴结转移无显著相关性, 但在腺癌和腺瘤周围的高度不典型增生病变中的COX-2表达显著增多, 这些事实提示COX-2可能仅在肿瘤发展的早期起作用^[38]. 但来自日本的一篇报道则提出了不同的结论. COX-2在仅有原发灶、伴淋巴结转移、伴肝转移的手术标本中阳性率分别为70.8%、92.0%、100%, 并且与肿瘤大小、浸润深度、分期、淋巴结转移显著相关, COX-2阳性的患者生存时间显著缩短, 故而COX-2可作为估计患者预后的一个独立指标^[39]. 到底COX-2对于推动肿瘤后期的发展是否有重要作用, 还是仅仅在肿瘤初期起作用, 还需要进行进一步研究.

COX-2不仅是启动炎症反应的关键酶, 且是肿瘤形成过程中的关键酶. 由于COX-1仅在细胞外网状结构中起作用而COX-2在细胞外网状结构和细胞核膜及核周区域均起作用, 因此

■应用要点

本文总结了目前有关该领域的最新研究成果, 有助于读者了解该领域发展及所要解决的问题, 为进一步探索指明方向.

■名词解释

COX: 有COX-1和COX-2两种同工酶。前者为结构型, 主要存在于正常的血管、胃、肾等组织中, 在溃疡性结肠炎组织中表达与正常对照无显著差异, 参与血管收缩、血小板聚集、胃黏膜血流、胃黏液分泌及肾功能调节。后者为诱导型, 与炎症有密切联系, 可以被多种炎症递质和细胞因子所诱导。

似乎COX-2催化产生的前列腺素更容易进入核内, 调节靶基因的转录, 改变细胞某些增殖和凋亡相关基因的表达, 促进肿瘤的形成。首先在结直肠癌中COX-2的过量表达与肿瘤血管形成(angiogenesis)有关, COX-2的表达程度与肿瘤微小血管的密度成正相关($P = 0.02$), 且与血管内皮生长因之VEGF有很好相关性($P = 0.004$), 已知VEGF是一种介导血管新生的重要介质^[40]。而肿瘤新生血管的形成对癌肿的发生发展都有重要的意义。

其次, 对小鼠模型研究发现COX-2的过量表达能引起肠上皮细胞的表形改变(phenotypic changes), 这些表型包括与细胞外基质黏附能力增强以及抗凋亡^[41], 其中APC是个抑癌基因, 与细胞周期和凋亡密切相关, APC变异在溃疡性结肠炎恶变中属于晚期事件, 而在散发性结肠癌中则为较早出现的分子事件, APC敲除小鼠是家族性腺息肉病的研究模型。APC基因敲除的杂合小鼠会产生大量表达COX-2的息肉, 而APC基因敲除的杂合小鼠同时中断(disrupt)COX-2基因会使息肉数量大大减少^[42], 这提示了COX-2与APC基因是导致恶变的同一条路径上的分子。

Sheng *et al*^[43]在研究中发现炎症介质LTD4和LTB4可使结肠细胞COX-2水平明显上调, PGs随之增多, 改变了正常结肠细胞中Bcl-2的分布, 并使Bcl-2水平升高。其主要机制是通过阻止BAD/BAX所诱导的线粒体膜外孔道的形成, 影响了细胞凋亡的负调整, 使细胞凋亡受抑制, 进而诱导肿瘤形成。这一结果间接表明COX-2代谢产物PGs在介导Bcl-2产生, 在细胞凋亡中发挥了作用, 而COX-2水平升高及Bcl-2水平上调很可能成为UC癌变的早期诊断标志。此后该小组又进一步研究证实了prostaglandin E2阻止了细胞凋亡并介导了Bcl-2表达^[44], 最新研究^[45]提示通过抑制COX-2, prostaglandin E2可被抑制进而阻止肿瘤发生发展。

以上曾谈到COX-2与NF- κ B能建立起正反馈自我调节环路, NF- κ B不仅在控制与炎症反应有关的基因表达中起作用, 而且是控制细胞增殖和凋亡的重要途径。由NF- κ B直接活化的抗细胞凋亡基因包括TNF受体相关因子(TNF和TRAF2)、Bcl-2同源体(A1/Bcl-1和IEX-1L)。TNF- α 诱导的细胞中TRAF1、TRAF2过度表达阻断了启动蛋白酶Caspase-8的活化作用, 使其丧失了早期激活细胞凋亡的作用。NF- κ B还能通过附着于A1/Bcl-1启动子的特定位置诱导其表

达, 进而抑制B淋巴细胞中抗原受体介导的细胞凋亡, 促进肿瘤细胞的增殖。同时, 在癌细胞核内有诱导作用的PPAR γ 受体可发生突变, 丧失其抑制NF- κ B活性的作用, 加速某些凋亡抑制基因的转录, 在细胞癌变的早期发挥作用。

关于溃疡性结肠炎相关性结肠癌中COX-2表达情况目前研究较少, Shattuck Brandt RL在小鼠模型中发现, 在IL-10(-/-)肿瘤和有炎症但大体观未见肿瘤的区域发现COX-2 mRNA和蛋白表达增高, 其中IL-10(-/-)小鼠是炎症性肠病和溃疡相关性大肠癌的良好研究模型, COX-2表达主要位于肿瘤溃疡区域的炎症细胞中, 但与前面所述一些研究不相符的是, 在肿瘤来源的上皮细胞中检测不到COX-2的表达, Oshima *et al*的研究^[42]也显示了COX-2表达位于间质细胞, APC敲除小鼠的COX-2基因座位用细菌lacZ基因替代, 结果LacZ表达出现在息肉间质细胞而非息肉上皮细胞中, COX-2表达还与肿瘤中表达 α -平滑肌肌动蛋白的区域有相关性, α -平滑肌肌动蛋白是上皮成肌纤维细胞(myofibroblast)的分子标志, COX-2的表达与上皮成肌纤维细胞的相关性在其他模型小鼠中也可见^[46]。成肌纤维细胞可能与组织对肿瘤侵袭的免疫反应有关。

Agoff *et al*直接检测溃疡相关大肠癌手术标本发现, COX-2在腺癌、高度不典型增生、中度不典型增生、低度不典型增生、未确定型和无不典型增生中表达的概率分别为: 83%, 100%, 100%, 60%和25%($P < 0.0001$, $RR = 0.53$), 不典型增生改变解释了53%的COX-2改变, 而炎症反应只解释了11%, COX-2在所有出现非整倍体现象的组织中表达都升高, 但仅在38%的二倍体样本中升高, 这说明了COX-2过量表达不仅仅用炎症来解释, 还与溃疡相关性不典型增生有一定关系^[47]。

此外, 5-ASA减少溃疡癌变发生率最直接到证据来自Fernando于2006年发表在*Gastroenterology*上的1篇文章, 该病例对照研究控制了诸如病程和病变范围等影响因素, 结果发现5-SAS能显著降低癌变率($OR = 0.2$, $P < 0.05$), 但该研究没有回答COX-2途径在其中所起的作用, 其所纳入研究的为三级医疗中心的患者, 样本选择上可能存在一定偏差。以往的多项研究结果与之相符^[48-49]。而来自2007年的一项研究则否定了这种作用^[50]。结论不一致可能与5-SAS本身复杂的药理作用有关, 再者所进行的研究还比较初步, 未能提供大规模的临床研究数据。

总之, COX-2在癌变过程中起到了一定作

用,但并不是唯一的一条通路,在溃疡性结肠炎中初步研究表明两者存在一定相关性,但具体的作用机制尚不明确。在临床上是否可以使用特异性COX-2抑制剂来预防溃疡性结肠炎患者发生癌变,这就需要处理好一个矛盾,即COX-2的产生是机体自我保护的一种机制,促进损伤组织增生修复,这必然会激活许多癌基因,一旦失控就很容易发生癌变。因此如何正确处理好该矛盾是处理溃疡性结肠炎患者的关键。

3 结论

COX-2在溃疡性结肠炎的发生及预后有着重要的作用,首先表现在启动炎症反应过程,在各种遗传因素及致炎环境因子的共同作用下,COX-2表达显著升高,表现为在溃疡组织中的表达显著升高,启动肠道黏膜的炎性损伤。然而在炎症反应的组织修复期,抑制COX-2则表现为使修复受阻,病情加重。另外COX-2介导的组织修复也需要在一定的严密系统调控下才能正常进行,在各种未知因素的作用下,这个平衡被打破,就有可能出现不典型增生,最终导致癌的发生。

4 参考文献

- Potter JD, Ulrich CM. COX-2 and gastric cancer: More on inflammation and neoplasia. *Gastroenterology* 2006; 130: 2198-2200
- Paiotti AP, Artigiani Neto R, Forones NM, Oshima CT, Miszputen SJ, Franco M. Immunoeexpression of cyclooxygenase-1 and -2 in ulcerative colitis. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 911-918
- Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996; 98: 2076-2085
- Hendel J, Nielsen OH. Expression of cyclooxygenase-2 mRNA in active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1170-1173
- Sánchez-Hidalgo M, Martín AR, Villegas I, de la Lastra CA. Rosiglitazone, a PPARgamma ligand, modulates signal transduction pathways during the development of acute TNBS-induced colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 247-258
- Oh PS, Lim KT. Plant originated glycoprotein has anti-oxidative and anti-inflammatory effects on dextran sulfate sodium-induced colitis in mouse. *J Biomed Sci* 2006; 13: 549-560
- Singer II, Kawka DW, Schloemann S, Tessner T, Riehl T, Stenson WF. Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 297-306
- Li MH, Jang JH, Surh YJ. Nitric oxide induces apoptosis via AP-1-driven upregulation of COX-2 in rat pheochromocytoma cells. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 890-899
- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79-82
- Hughes FJ, Buttery LD, Hukkanen MV, O'Donnell A, Macclouf J, Polak JM. Cytokine-induced prostaglandin E2 synthesis and cyclooxygenase-2 activity are regulated both by a nitric oxide-dependent and -independent mechanism in rat osteoblasts in vitro. *J Biol Chem* 1999; 274: 1776-1782
- Dudhgaonkar SP, Tandan SK, Kumar D, Raviprakash V, Kataria M. Influence of simultaneous inhibition of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in experimental colitis in rats. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 188-195
- Cox DG, Crusius JB, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Pena AS, Canzian F. Haplotype of prostaglandin synthase 2/cyclooxygenase 2 is involved in the susceptibility to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6003-6008
- Ajuebor MN, Singh A, Wallace JL. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin D(2) is an early anti-inflammatory signal in experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G238-G244
- Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 3228-3232
- Weymer A, Huott P, Liu W, McRoberts JA, Dharmasathaphorn K. Chloride secretory mechanism induced by prostaglandin E1 in a colonic epithelial cell line. *J Clin Invest* 1985; 76: 1828-1836
- Wallace JL. Prostaglandin biology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 971-980
- Okayama M, Hayashi S, Aoi Y, Nishio H, Kato S, Takeuchi K. Aggravation by selective COX-1 and COX-2 inhibitors of dextran sulfate sodium (DSS)-induced colon lesions in rats. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2095-2103
- Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliasauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 352-356
- Calvo N, Iversen E, Munck LK. [Intestinal side effects of COX-2 inhibitors] *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 1343-1344
- El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 311-317
- Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 910-914
- Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 203-211
- Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, Vogelsang H. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371-1380
- Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, Bjornsson

■同行评价

本文选题较好,内容全面,语言流畅,具有一定的学术价值。

- E, Bjarnason I. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 196-202
- 25 Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 203-211
- 26 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanus A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-1102
- 27 Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-1080
- 28 Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990; 31: 179-183
- 29 O'Brien J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1859-1861
- 30 Inoue T, Murano M, Abe Y, Morita E, Murano N, Yasumoto S, Toshina K, Nishikawa T, Maemura K, Hirata I, Katsu K. Therapeutic effect of nimesulide on colorectal carcinogenesis in experimental murine ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1474-1481
- 31 Liu ES, Ye YN, Shin VY, Wu WK, Wong BC, Cho CH. Interaction of cigarette smoking with cyclooxygenase-2 on ulcerative colitis-associated neoplasia in mice. *Cancer Invest* 2007; 25: 750-757
- 32 Kotakadi VS, Jin Y, Hofseth AB, Ying L, Cui X, Volate S, Chumanevich A, Wood PA, Price RL, McNeal A, Singh UP, Singh NP, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Matesic LE, Auclair K, Wargovich MJ, Hofseth LJ. Ginkgo biloba extract EGb 761 has anti-inflammatory properties and ameliorates colitis in mice by driving effector T cell apoptosis. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1799-1806
- 33 Takeda J, Kitajima K, Fujii S, Horiuchi H, Hori H, Chibana Y, Okuyama T, Tominaga K, Ichikawa K, Ono Y, Teramoto T, Ohkura Y, Imura J, Shinoda M, Chiba T, Sakamoto C, Kawamata H, Fujimori T. Inhibitory effects of etodolac, a selective COX-2 inhibitor, on the occurrence of tumors in colitis-induced tumorigenesis model in rats. *Oncol Rep* 2004; 11: 981-985
- 34 Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-412
- 35 Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007; 356: 2131-2142
- 36 Maier TJ, Schilling K, Schmidt R, Geisslinger G, Grösch S. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and -independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1469-1478
- 37 Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188
- 38 Hao X, Bishop AE, Wallace M, Wang H, Willcocks TC, MacLough J, Polak JM, Knight S, Talbot IC. Early expression of cyclo-oxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. *J Pathol* 1999; 187: 295-301
- 39 Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8465-8471
- 40 Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, Fantappiè O, Messerini L, Vannacci A, Sardi I, Baroni G, Boddi V, Mazzanti R, Masini E. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 1339-1347
- 41 Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501
- 42 Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809
- 43 Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, Beauchamp RD, DuBois RN. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-2259
- 44 Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 362-366
- 45 Banning A, Florian S, Deubel S, Thalmann S, Müller-Schmehl K, Jacobasch G, Brigelius-Flohé R. GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1491-1500
- 46 Shattuck-Brandt RL, Varilek GW, Radhika A, Yang F, Washington MK, DuBois RN. Cyclooxygenase 2 expression is increased in the stroma of colon carcinomas from IL-10(-/-) mice. *Gastroenterology* 2000; 118: 337-345
- 47 Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, Taylor SL, Raaka S, Haggitt RC, Reed MW, Afonina IA, Rabinovitch PS, Stevens AC, Feng Z, Bronner MP. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol* 2000; 157: 737-745
- 48 Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941-1949
- 49 van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-1578
- 50 Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullman TA, Rubin DT. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 367-371