

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.03.010

文章编号: 1005-8982(2017)03-0053-06

临床研究·论著

AMPK、NF- κ B、COX-2 及 PGE2 在非小细胞肺癌中的表达*

李韶今,张相民,刘联斌,曾汶,李荣,梁婷,王冬梅,周茂华
(赣南医学院附属肿瘤医院 肿瘤防治研究所,江西 赣州 341000)

摘要:目的 探讨腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、核因子 κ B(NF- κ B)、环氧合酶 2(COX-2)及前列腺素 E₂(PGE₂)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其关系。**方法** 采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测 NSCLC 和正常肺组织标本中可以直接反映 AMPK 激活状态的乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化后的产物(P-ACC)、NF- κ B、COX-2 的表达,实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和 Western blot 检测 NSCLC 标本及血液、正常肺组织标本及血液中 AMPK、COX-2 及 PGE₂ 受体的表达。**结果** 免疫组织化学法检测发现,P-ACC 在 NSCLC 中低表达,NF- κ B 和 COX-2 在 NSCLC 中高表达,其阳性率分别为 33.9%、75.8%和 66.1%,且与正常肺组织中的表达差异有统计学意义;qRT-PCR 和 Western blot 检测发现,在 NSCLC 标本及血液中,AMPK mRNA 表达降低,COX-2 和 PGE₂ 受体 mRNA 表达升高。**结论** 在 NSCLC 中,AMPK 低表达,NF- κ B、COX-2 及 PGE₂ 高表达,其相互作用可能在 NSCLC 的增殖、凋亡耐受、侵袭及转移过程中占据重要位置,其表达情况为临床治疗 NSCLC 提供新的思路。

关键词: 非小细胞肺癌;聚合酶链反应;P-ACC;核因子 κ B;环氧合酶 2

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Expressions of AMPK, NF- κ B, COX-2 and PGE2 in non-small cell lung cancer*

Shao-jin Li, Xiang-min Zhang, Lian-bin Liu, Wen Zeng, Rong Li,
Ting Liang, Dong-mei Wang, Mao-hua Zhou

(Institute of Cancer Research, the Affiliated Tumor Hospital of Gannan Medical University,
Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: Objective To discuss the expressions and relations of AMP-activated protein kinase (AMPK), nuclear factor- κ B (NF- κ B), cyclooxygenase 2 (COX-2) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The expressions of phosphorylation product of acetyl coenzyme A carboxylase (P-ACC, which could directly reflect active AMPK), NF- κ B and COX-2 in NSCLC and normal lung tissue specimens were detected by immunohistochemical SP method. The expressions of AMPK, COX-2 and EP2 in NSCLC, normal lung tissues and blood specimens were detected by qRT-PCR and Western blot. The SPSS 22.0 software package was used for statistical analysis. **Results** The positive expression rate of P-ACC in the NSCLC specimens was 33.9% which was significantly lower than that in the normal lung tissue; while the positive expression rates of NF- κ B and COX-2 in the NSCLC specimens were 75.8% and 66.1% respectively, which were significantly higher than those in the normal lung tissue. The expression of AMPK mRNA was reduced, while the expressions of COX-2 mRNA and PGE₂ mRNA increased in the NSCLC specimens and blood, there were significant differences. **Conclusions** Low-expression of AMPK and high-expressions of NF- κ B, COX-2 and EP2 in NSCLC may play important roles in NSCLC proliferation, apoptosis tolerance, invasion

收稿日期:2016-08-18

* 基金项目:国家自然科学基金 No.81441069)

and metastasis. These different expressions provide a new idea for clinical treatment of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; AMP-activated protein kinase; phosphorylation product of acetyl coenzyme A carboxylase; nuclear factor κ B; cyclooxygenase 2

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 的发病机制是包含基因突变的复杂过程, 基因突变导致细胞凋亡受阻、增殖失控、转移侵袭、血管生成等恶性行为^[1-3]。表皮细胞向间叶细胞化生是癌变的一个重要过程, 其发生是由于人体内解除控制的炎症反应, 从而导致细胞免疫的削弱和恶性肿瘤的发生^[4-8]。大量失控的炎症反应使机体罹患 NSCLC 的风险大大增加^[9-11]。

炎症相关基因腺苷酸活化蛋白激酶 AMP-activated protein kinase (AMPK)、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase, COX-2) 及前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 在慢性炎症启动致癌信号通路过程中具有重要作用, 且可以相互作用, 共同促进肿瘤的增殖、凋亡及转移过程^[12]。本研究初步探讨 AMPK、NF- κ B、COX-2 及 PGE₂ 在 NSCLC 发生、发展中的作用, 可望为进一步阐明 NSCLC 发生、发展的分子生物学机制, 为相关疾病的临床诊断、治疗、预后提供理论与实验依据, 为 NSCLC 的三级预防提供新的视角。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2008 年 1 月 1 日 - 2010 年 12 月 31 日在赣南医学院附属肿瘤医院就诊, 有完整临床病理资料, 病理检查证实为 NSCLC 的 62 例患者作为 NSCLC 组; 同时选取 20 例因其他原因行肺叶切除患者作为正常组。NSCLC 组, 男性 48 例, 女性 14 例; 年龄 21~69 岁, 平均 55.65 岁, 中位年龄 58.00 岁; 其中鳞癌 33 例, 腺癌 16 例, 腺鳞癌 8 例, 大细胞癌 2 例, 类癌 1 例, 淋巴上皮样癌 1 例, 原位癌 1 例。选取 2015 年 1 月 - 2015 年 10 月在赣南医学院附属肿瘤医院就诊的肺部疾病患者 30 例作为实验组, 男性 25 例, 女性 5 例; 年龄 38~80 岁, 平均 59.43 岁, 中位年龄 60 岁; 其中 21 例鳞癌, 8 例腺癌, 1 例大细胞癌。对照组 11 例因其他原因行肺叶切除术的患者。NSCLC 组和正常组作为免疫组织化学法标本, 取实验组和对照组的新鲜组织及血液标本做实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 和 Western blot 检测。

1.2 主要试剂

改良伊格尔培养基、胎牛血清、胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司, 多克隆抗体 AMPK、乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化后的产物 (acetyl-coa carboxylase product of phosphorylation, P-ACC) 抗体、COX-2 抗体、前列腺素 E₂ 受体 prostaglandin E receptor 2, EP2 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司, NF- κ B (美国 Santa Cruz 公司), 二抗 (美国 Santa Cruz 公司), Trizol (美国 Invitrogen 公司), 二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白定量试剂盒 (美国 Hyclone 公司), qRT-PCR 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司), 增强化学发光法 enhanced chemiluminescence, ECL 试剂盒 (瑞典 Amersham 公司), qRT-PCR 仪器 (日本 TaKaRa 公司)。

1.3 免疫组织化学法检测 P-ACC、NF- κ B、COX-2 的表达

免疫组织化学法主要参照免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法 (streptavidin-peroxidase, SP) 检测试剂盒说明书进行操作, 主要步骤为: 标本用 10% 福尔马林固定、脱水, 石蜡包埋, 高压抗原修复、内源性过氧化物酶灭活、封闭, 一抗孵育、二抗孵育、二氨基联苯氨显色, 苏木精复染、脱水、透明, 封片、镜检。

1.4 免疫组织化学法结果判定

由 2 位高年资病理医师双盲评判。在 400 倍视野下, 每例随机选取不重复 5 个视野, 然后按阳性细胞占全部细胞的百分率分为: 表达阴性 (-), 即无阳性细胞或仅有个别细胞; 表达弱阳性 (+), 即阳性细胞数为 10%~25%; 表达中度阳性 (++) , 即阳性细胞数为 25%~50%; 表达强阳性 (+++) , 即阳性细胞数 \geq 50%。

1.5 qRT-PCR 检测 P-ACC、NF- κ B、COX-2 及 PGE₂ 受体 mRNA 的表达

引物根据 Primer primer 5.0 设计, 由上海吉凯基因化学技术有限公司合成。采用 Trizol 法提取组织和血液总 RNA, 根据日本 TaKaRa 公司 M-MLV 逆转录试剂盒步骤逆转录合成 cDNA, 置入 -20℃ 冰箱冷冻保存。Super Peel Pre Mix SYBR Green 作为荧光指示剂进行 PCR 扩增反应, PCR 反应体系共 50 μ l,

SYBR Green 25 μl, cDNA 模板 2 μl, 正、反向引物各 1 μl, ddH₂O 20 μl。反应条件:95℃预变性 15 min, 95℃变性 10 s, 63℃退火 20 s, 72℃延伸 30 s, 共 40 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 作为内参照。采用 Livak (2^{-ΔΔCt}) 法分析基因的相对表达差异, 每个样本每个基因进行 3 个复孔平行实验。ΔΔCt = 实验组 Ct_{目的基因} - Ct_{GAPDH} - 对照组 Ct_{目的基因} - Ct_{GAPDH}。见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列
GAPDH	正向: 5'-GACAACCTTTGGCATCGTGGA-3'
	反向: 5'-ATGCAGGGATGATGTTCTGG-3'
AMPK	正向: 5'-CAGCTTGCAAGTGGCTTATCA-3'
	反向: 5'-CAGTGCATCCAATGGACATC-3'
COX-2	正向: 5'-TGAAACCCACTCCAAACACA-3'
	反向: 5'-GAGAAGGCTTCCCAGCTTTT-3'
PGE2	正向: 5'-AAGCAGCGTTGGGAGCA-3'
	反向: 5'-GCTGGCGATGAACAACGAG-3'

1.6 Western blot 检测 P-ACC、NF-κ B、COX-2 及 PGE2 受体蛋白的表达

用蛋白裂解酶裂解组织或血液中蛋白, 用 BCA 蛋白定量试剂盒测定各组样品蛋白总蛋白浓度。提取总蛋白, 定量, 按比例加上样缓冲液, 混匀, 95℃变性 10 min, 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 电转移至聚偏二氟乙烯膜 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 上, 5%牛血清白蛋白室温封闭 1 h, 然后将 PVDF 膜分别与一抗 APMK (1:1000)、COX-2 (1:1000)、PGE2 (1:1000) 孵育, 4℃过夜。TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min。加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 2 h。ECL 试剂盒显色, 凝胶成像仪显相。实验以 β-actin 为内参照, 采用 Image J 软件分析各组蛋白表达条带的灰度值, 该灰度值减去对应背景灰度值后得到该蛋白表达的灰度值, 再除以内参 GAPDH 的灰度值即为该蛋白表达的含量水平。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用独立样本 t 检验, 等级资料用等级表示, 计数资料以百分率 (%) 表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 P-ACC 在 NSCLC 中的表达

免疫组织化学法检测发现, P-ACC 在正常肺组织中阳性表达率为 80%, 且着色较强, 均为 (++) 或 (+++), 而在 NSCLC 中阳性表达率为 33.9%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.971, P = 0.000$), NSCLC 组织低于正常肺组织。P-ACC 是 AMPK 的下游直接靶蛋白, 可以直接反映 AMPK 的激活状态, 因此在 NSCLC 组织中, AMPK mRNA 和蛋白的表达低于正常肺组织, 差异有统计学意义 ($P = 0.045$), 见表 2 和图 1~3。

表 2 两组 P-ACC 蛋白的表达比较

组别	- / 例	+ / 例	++ / 例	+++ / 例	阳性率 / %
正常组 (n=20)	4	3	8	5	80.0
NSCLC 组 (n=62)	41	11	9	1	33.9

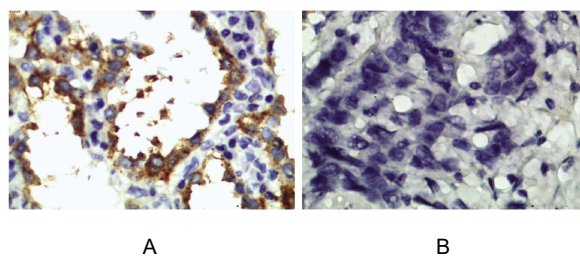
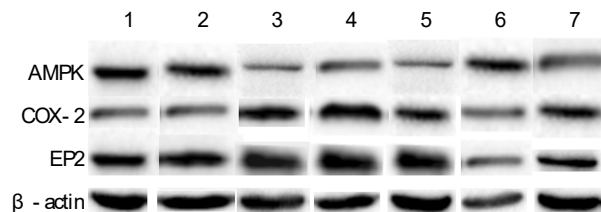


图 1 A: P-ACC 在正常肺组织中表达阳性; B: P-ACC 在 NSCLC 组织中表达阴性

图 1 正常肺组织及 NSCLC 组织中 P-ACC 蛋白表达 (SP×400)



1, 2: 正常肺组织; 3~5: NSCLC 组织; 6: 正常血清; 7: NSCLC 血清

图 2 不同样本中 AMPK、COX-2、EP2 蛋白表达

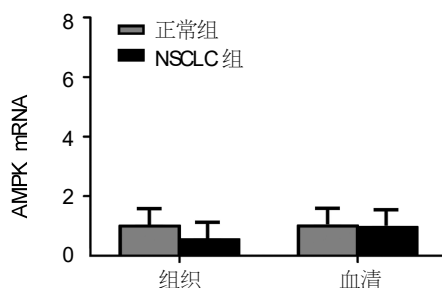


图 3 qRT-PCR 检测 AMPK mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 NF-κ B 在 NSCLC 中的表达

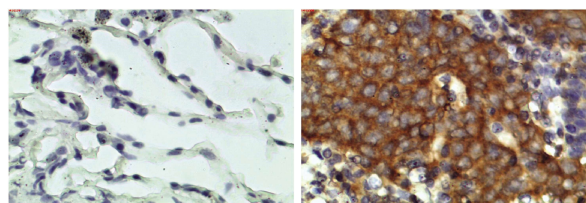
NF-κ B 在正常肺组织中阳性表达率为 15%，而在 NSCLC 中阳性表达率为 75.8%，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=23.608, P=0.000$)，NSCLC 组织高于正常肺组织。见表 3 和图 4。

2.3 COX-2 在 NSCLC 中的表达

COX-2 在正常肺组织中阳性表达率为 20.0%，而在 NSCLC 组织中阳性表达率为 66.1%，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=12.836, P=0.004$)，NSCLC 组织高于正常肺组织。在 NSCLC 组织中，COX-2 mRNA 和蛋白的表达高于正常肺组织，差异有统计学意义 ($P=0.007$)；在 NSCLC 组与正常组的血清中，COX-2 mRNA 和蛋白表达差异有统计学意义 ($P=0.032$)，见表 4 和图 2、5、6。

表 3 NF-κ B 蛋白的表达比较

组别	- / 例	+ / 例	++ / 例	+++ / 例	阳性率 / %
正常组 (n=20)	17	2	1	0	15.0
NSCLC 组 (n=62)	15	27	15	5	75.8

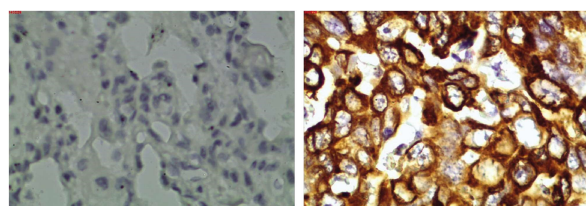


A: NF-κ B 在正常肺组织中表达阴性; B: NF-κ B 在 NSCLC 组织中表达阳性

图 4 正常肺组织及 NSCLC 组织中 NF-κ B 蛋白表达 (SP× 400)

表 4 COX-2 蛋白的表达比较

组别	- / 例	+ / 例	++ / 例	+++ / 例	阳性率 / %
正常组 (n=20)	16	3	1	0	20.0
NSCLC 组 (n=62)	21	23	13	5	66.1



A: COX-2 在正常肺组织中表达阴性; B: COX-2 在 NSCLC 组织中表达阳性

图 5 正常肺组织及 NSCLC 组织中 COX-2 蛋白表达 (SP× 400)

2.4 PGE2 在 NSCLC 中的表达

在 NSCLC 组织中，PGE2 受体 mRNA 和蛋白的表达高于正常肺组织，差异有统计学意义 ($P=0.028$)；在 NSCLC 组与正常组的血清中，PGE2 mRNA 和蛋白表达差异有统计学意义 ($P=0.004$)。见图 2、7。

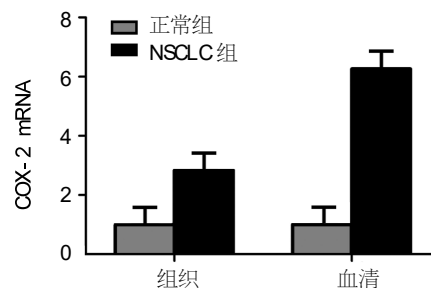


图 6 qRT-PCR 检测 COX-2 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

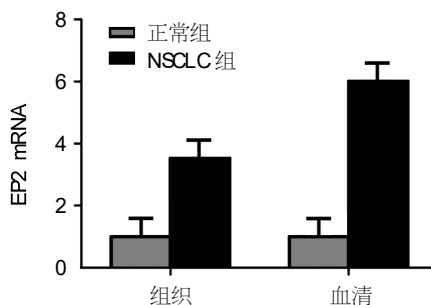


图 7 qRT-PCR 检测 EP2 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

P-ACC 是腺苷酸活化蛋白激酶被激活后，乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化失活而形成的，P-ACC 是 AMPK 的下游直接靶蛋白，可以直接反映 AMPK 的激活状态^[13]。AMPK 激活后可显著减轻机体炎症介质的表达，减少组织的炎症损伤。STEINBERG 等^[14]研究发现，AMPK 的活性可以被肿瘤坏死因子 α 上调蛋白磷酸酶 2C 的表达抑制。另有学者观察到，抗炎细胞因子白细胞介素 10 和转化生长因子 β 可提高老鼠和人类的巨噬细胞中 AMPK 的活性，而脂多糖则降低 AMPK 的活性^[15]。该研究说明，AMPK 的活性可以调节炎症反应，AMPK 的失活促进炎症的发展。

NF-κ B 是一种重要的转录因子蛋白，参与多个基因表达的调节。NF-κ B 是在 B 细胞免疫球蛋白的 κ 轻链上被发现，对细胞的生长、黏附、炎症反应和分化具有重要作用，当细胞受到炎症因子、免疫相关因子和肿瘤坏死因子等多种信号刺激时，

NF- κ B被激活,其与调控DNA上的 κ B序列相结合后能够启动下游与肿瘤形成及转移相关的基因转录,在肿瘤增殖、侵袭、转移过程中发挥重要作用^[16-17]。NF- κ B是促炎反应的关键分子,能够调节各种细胞因子及趋化因子的表达及功能,激活上皮细胞生长,促进肿瘤细胞恶性转化。

COX-2在肺癌发生、发展过程中具有重要作用。COX-2能够通过抑制凋亡通路,促进血管生成、肿瘤侵袭转移等途径促进NSCLC的发生、发展。通过在细胞系中对比分析COX-2与凋亡相关基因表达的相关性发现,COX-2能通过降低凋亡相关基因Bcl-2的表达,以及促进其磷酸化,抑制肺癌细胞凋亡,且可促进survivin蛋白泛素化,促进肺癌细胞产生凋亡耐受^[18]。此外,COX-2与肺癌的侵袭及转移具有相关性,上调肺癌细胞系COX-2的表达后,基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinase, MMP-7)及迁移诱导蛋白7等转移及迁移相关基因表达增高,促进肺癌细胞侵袭及转移^[19]。

PGE2为启动肿瘤致癌信号通路的重要基因,在肺癌的发生、发展中具有重要作用。磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B、蛋白激酶c-Jun氨基末端激酶、细胞外信号调节激酶等信号通路是促进肺癌细胞增殖、凋亡、转移的关键通路,而PGE2能够活化磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B、c-Jun氨基末端激酶、细胞外信号调节激酶信号通路,刺激肺癌细胞生长^[20]。肺癌的侵袭及转移是多个基因改变的结果,PGE2能够调节MMP-2和上皮细胞钙黏蛋白的表达,促进肺癌细胞的侵袭及转移^[21]。PGE2在NSCLC和炎症细胞上表达增高,可使c-Myc表达上调,促进肿瘤细胞产生凋亡耐受,使肿瘤细胞存活^[22]。

炎症相关基因AMPK、NF- κ B、COX-2及PGE2在慢性炎症启动致癌信号通路过程中具有重要作用,且可以相互作用,共同促进肿瘤的增殖、凋亡及转移过程^[23]。本研究结果显示,P-ACC在NSCLC中低表达,NF- κ B和COX-2在NSCLC中高表达,qRT-PCR和Western blot检测也发现,AMPK mRNA表达降低,COX-2和PGE2 mRNA表达升高。其相互作用可能在NSCLC的增殖、凋亡耐受、侵袭及转移过程中占据重要位置,其表达情况为临床治疗NSCLC提供新的思路。

参 考 文 献:

- [1] 赵静,赵金银,赵肖,等. ARMS技术联合 Taqman 探针检测 100 例非小细胞肺癌 EGFR 基因突变[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(1): 25-32.
- [2] 朱洪源, 陈成. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(33): 4154-4147.
- [3] YE H P, CHEN H, ANDREWS J, et al. DNA-mutation Inventory to Refine and Enhance Cancer Treatment (DIRECT): a catalogue of clinically relevant cancer mutations to enable genome-directed cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(7): 1894-1901.
- [4] JEONG H W, HSU K C, LEE J W, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(4): 955-964.
- [5] KIM Y W, LEE S M, SHIN S M, et al. Efficacy of sauchinone as a novel AMPK-activating lignan for preventing iron-induced oxidative stress and liver injury[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(7): 1082-1092.
- [6] LIAO W L, WANG W C, CHANG W C, et al. The RNA-binding protein HuR stabilizes cytosolic phospholipase A2 α mRNA under interleukin-1 β treatment in non-small cell lung cancer A549 Cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(41): 35499-35508.
- [7] GASKIN F S, KAMADA K, ZUIDEMA M Y, et al. Isoform-selective 5'-AMP-activated protein kinase-dependent preconditioning mechanisms to prevent postischemic leukocyte-endothelial cell adhesive interactions[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(4): 1352-1360.
- [8] ATTFIELD M D, SCHLEIFF P L, LUBIN J H, et al. The diesel exhaust in miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(11): 869-883.
- [9] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805-820.
- [10] RENNARD S I. Chronic obstructive pulmonary disease: linking outcomes and pathobiology of disease modification[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(3): 276-280.
- [11] ENGELS E A, WU X, GU J, et al. Systematic evaluation of genetic variants in the inflammation pathway and risk of lung cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6520-6527.
- [12] CHANG H H, SONG Z, WISNER L, et al. Identification of a novel class of anti-inflammatory compounds with anti-tumor activity in colorectal and lung cancers[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(5): 1865-1877.
- [13] LIU L, CASH T P, JONES R G, et al. Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth[J]. Mol Cell, 2006, 21(4): 521-531.
- [14] STEINBERG G R, MICHELL B J, van DENDEREN B J, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling [J]. Cell Metab, 2006, 4(6): 465-474.
- [15] SAG D, CARLING D, STOUT R D, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype[J]. J Immunol, 2008, 181(12): 8633-8641.
- [16] 冯水土, 陈毅德, 陈玉强, 等. Gadd45 α 、NF- κ B 在胃癌中表达

[1] 赵静,赵金银,赵肖,等. ARMS技术联合 Taqman 探针检测 100 例

- 情况及其相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(8): 33-36.
- [17] OLTULU Y M, COSKUNPINAR E, OZKAN G, et al. Investigation of NF- κ B1 and NF- κ BIA gene polymorphism in non-small cell lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: DOI: 10.1155/2014/530381.
- [18] HO M Y, HUNG S W, LIANG C M, et al. Recombinant viral capsid protein VP1 suppresses lung cancer metastasis by inhibiting COX-2/PGE2 and MIG-7[J]. Oncotarget, 2014, 5(11): 3931-3943.
- [19] 罗爱华, 丰大利, 付娟, 等. I、II期宫颈癌组织 HIF-1 α 与COX-2 蛋白共表达对预后的影响及机制[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(16): 67-71.
- [20] MOURADIAN M, KIKAWA K D, JOHNSON E D, et al. Key roles for GRB2-associated-binding protein 1, phosphatidylinositol-3-kinase, cyclooxygenase 2, prostaglandin E2 and transforming growth factor alpha in linoleic acid-induced upregulation of lung and breast cancer cell growth [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2014, 90(4): 105-115.
- [21] DOHADWALA M, YANG S C, LUO J, et al. Cyclooxygenase-2-dependent regulation of E-cadherin:prostaglandinE(2) induces transcriptional repressors ZEB1 and snail in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(10): 5338-5345.
- [22] KRYSAN K, KUSKO R, GROGAN T, et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC[J]. Md Cancer Res, 2014, 12(5): 765-774.
- [23] CHANG H H, SONG Z, WISNER L, et al. Identification of a novel class of anti-inflammatory compounds with anti-tumor activity in colorectal and lung cancers[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(5): 1865-1877.

(童颖丹 编辑)