

结肠癌整合素 α_3 和 COX-2 的表达及其与临床病理特征的关系

叶 毅 黄智铭

摘 要 **目的** 探讨整合素 α_3 (integrin α_3) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 在结肠直肠癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系, 评估其在结肠直肠癌诊断、预后及治疗的价值。**方法** 收集笔者医院结肠直肠癌病人标本 30 例及其相应癌旁正常组织, 通过免疫组化和实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测整合素 α_3 和 COX-2 蛋白和 mRNA 表达情况, 并分别将其与临床病理特征的关系进行统计学分析。**结果** 整合素 α_3 蛋白和 mRNA 在结肠直肠癌组织较癌旁正常组织表达明显降低 ($P=0.007$ 和 $P<0.001$), COX-2 蛋白和 mRNA 在结肠直肠癌组织较癌旁正常组织表达均明显升高 ($P=0.005$ 和 $P<0.001$); 且整合素 α_3 和 COX-2 两者 mRNA 表达与 TNM 分期、性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、部位组间不存在显著性差异 ($P>0.05$); 整合素 α_3 蛋白表达水平与 TNM 分期组间存在显著性差异 ($P=0.014$), 整合素 α_3 和 COX-2 蛋白及 mRNA 水平均与淋巴结转移有关 ($P<0.05$); COX-2 及整合素 α_3 蛋白表达水平与患者与分化程度、肿瘤大小呈相关性 ($P<0.01$); 同时整合素 α_3 和 COX-2 的 mRNA 表达在结肠直肠癌组织中的表达具有相关性 ($P=0.029$, $r=-0.398$)。**结论** 结肠直肠癌中的整合素 α_3 表达低于癌旁正常组织而 COX-2 表达高于癌旁正常组织, 且两者表达具有一定相关性。COX-2 和整合素 α_3 与结肠直肠癌的浸润和转移密切相关, 可以作为诊断结肠直肠癌的一种标志物并有可能估计患者的预后。

关键词 结肠直肠癌 COX-2 整合素 α_3 免疫组化 实时荧光定量 RT-PCR

Expression of Integrin α_3 and COX-2 in Colorectal Carcinoma and Its Correlation with the Clinical Pathological Characteristics. Ye Yi, Huang Zhiming. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the expression of COX-2 (Cyclooxygenase-2) and integrin α_3 and the correlation with the clinical pathological factors of colorectal carcinoma, and evaluate their value in diagnosis, treatment and prognosis of colorectal carcinoma. **Methods** Immunohistochemical assay and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to detect respectively proteins and mRNA expression of the COX-2 and integrin α_3 gene both in 30 colorectal carcinoma samples and matched tumor-adjacent tissue samples. The correlations of the expression of integrin α_3 and COX-2 with clinical and pathological parameters in colorectal carcinoma were then analyzed respectively. **Results** The expression levels of proteins and mRNA of COX-2 and integrin α_3 between tumor tissues and matched tumor-adjacent tissue were detected to be significant different ($P=0.005$, $P=0.007$, $P<0.001$ and $P<0.001$, respectively). The mRNA expression of COX-2 and integrin α_3 were not associated with age, sex, tumor size, tumor differentiation and clinical stage ($P>0.05$). The proteins expression of integrin α_3 mRNA expression were associated with clinical stage ($P=0.014$). And the expression of both the mRNA and proteins of COX-2 and integrin α_3 were associated with lymph node metastasis ($P<0.05$). The proteins expression of COX-2 and integrin α_3 were associated with tumor size and tumor differentiation ($P<0.01$). There was negative correlation of mRNA expression of COX-2 and integrin α_3 ($r=-0.398$, $P=0.029$). **Conclusion** The expressions of proteins and mRNA of COX-2 gene in colorectal carcinoma are both higher than those in tumor-adjacent tissue, and the integrin α_3 is lower. COX-2 and integrin α_3 may exhibit a high cross correlation. The expressions of integrin α_3 and COX-2 were highly associated with the metastasis and infiltration in colorectal carcinoma, which may be helpful in judging diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma.

Key words Colorectal carcinoma; COX-2; Integrin α_3 ; Immunohistochemistry; Real-time RT-PCR

肠癌的发生、发展涉及多种癌基因与抑癌基因的

表达异常。整合素参与了调控肿瘤细胞的运动、黏附、侵袭、增殖、凋亡、信号转导及血管生成等过程, 在肿瘤的发生、发展中具有一定的抑癌效果^[1]。近年来研究发现, 内皮细胞表面整合素 α_3 (IV) NC1 (the type IV collagen noncollagenous 1 domains of integrin

作者单位: 325000 温州医学院附属第一医院消化内科

通讯作者: 黄智铭, 教授, 硕士生导师, 电子信箱: wyyyzhiming@

126.com

α_3)可能通过与 $\alpha_3\beta_1$ 的结合,进而抑制 COX-2 的表达,最终达到抑癌作用^[2]。本文通过免疫组化及实时荧光定量 PCR 检测整合素 α_3 与 COX-2 在结直肠癌及癌旁正常组织中蛋白水平和 mRNA 水平表达,探讨整合素 α_3 与 COX-2 在结直肠癌组织中表达的相关性及与临床病理特征的关系,有助于进一步认识结直肠癌发生发展机制,为结直肠癌的早期诊断、治疗及预后提供新的思路。

材料与方法

1. 标本:收集浙江省温州医学院附属第一医院 2010 年 3 月~5 月 30 例结直肠癌手术切除新鲜标本,所有标本均经病理确诊为腺癌,男性女性各 15 例,患者平均年龄 65 ± 9 岁,所有患者术前均未接受放、化疗。每份标本均取癌组织、对应癌旁正常组织(距癌灶边缘 5cm 以外,近切缘,病理证实为正常组织)各 2 块,液氮休克后 -80°C 保存。收集标本在术前均取得病人的同意,本实验获得温州医学院附属第一医院伦理委员会的批准。

2. 主要试剂:一抗整合素 α_3 单克隆抗体(兔抗人 博尔森公司)一抗 cox-2 单克隆抗体(兔抗人 中杉公司)二抗(羊抗兔 中杉公司),SP 免疫组化染色试剂盒(中杉公司),显微镜(奥林帕斯公司 BX41-32P02),Trizol 试剂(invitrogen 公司);反转录酶(TOYOBO 公司);SYBR Green (TOYOBO 公司);普通 PCR 仪(Mycycler, BIO-RAD 公司);real time PCR 仪(ABI7500, Applied Biosystems 公司);实时荧光定量 RT-PCR 的引物(整合素 α_3)由上海英骏公司设计合成,引物(COX-2)由北京基诺莱普生物技术有限公司设计合成。

3. 免疫组化染色:将标本固定,石蜡包埋,切片。切片二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化。修复抗原:将切片浸入 0.01mol/L 枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0),电磁炉全火加热 5min 至沸腾后,以 20 活力加热 15min。冷却后 PBS 洗 3 次,3% 过氧化氢置室温 10min 以灭活内源性过氧化物酶活性。PBS(pH 7.2~7.6)洗涤 3 次。滴加 5% 山羊血清封闭液,保温箱 37°C 孵育 30min。甩去多余液体,滴加适当比例稀释的一抗(COX2:1 比 150,整合素 α_3 :1 比 200)。置 4°C 冰箱过夜。保温箱 37°C 复

温 30min, PBS 洗 3 次。滴加二抗,置 $20 \sim 37^\circ\text{C}$ 孵育 30min。PBS 洗 3 次。DAB 显色(浓度:1:20,显色 3min)。苏木精轻度复染(2min)。脱水,透明,封片。显微镜观察。用 PBS 代替一抗做阴性对照,用已知阳性切片做阳性对照。显微镜镜下观察到胞质棕黄色颗粒为阳性结果。每张切片随机选取 3 个镜下视野($\times 100$)。

4. 结果判定:整合素 α_3 免疫组化 DAB 显色为棕黄色颗粒,分布于肿瘤细胞膜及细胞质,结果判定:“-”示阳性着色细胞 $\leq 4\%$, “+”示着色淡或着色细胞在 $4\% \sim 25\%$ 者, “++”示着色适中或着色细胞占 $25\% \sim 50\%$ 者, “+++”示着色深或着色细胞 $> 50\%$ 者^[3,4]。COX-2 以细胞膜和(或)细胞质着色呈黄色为阳性,按肿瘤细胞着色强度和阳性细胞率分别进行记分。着色强度记分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分棕黄色为 3 分。肿瘤细胞阳性细胞率记分标准:阳性细胞 $\leq 5\%$ 为 0 分, $> 5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $> 25\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\% \sim 75\%$ 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分;两种记分标准所得分值乘积为 0 或者 1 为表示阴性“-”, 2~3 为弱阳性“+”, 4~7 为阳性“++”, ≥ 7 为强阳性“+++”。凡 $\geq$ “+”者均视为阳性表达。

5. 实时荧光定量 RT-PCR 检测 COX-2 及整合素 α_3 mRNA 表达:①引物设计及合成:运用 Primer 3.0 软件设计针对 COX-2 及整合素 α_3 基因的特异性引物,然后经过 Blast 比对,由上海捷瑞生物工程有限公司合成(表 1);②总 RNA 提取:TRIzol 试剂提取结直肠癌组织及其癌旁组织的总 RNA, M-MLV 反转录酶合成 cDNA;③实时定量 PCR:ABI 7500 荧光定量 PCR 仪(ABI 公司)应体系为 $20\mu\text{l}$, 包括:SYBR Mastermix $10\mu\text{l}$, $10\mu\text{mol/L}$ 上下游引物各 $0.5\mu\text{l}$, 模板 cDNA $1\mu\text{l}$, 双蒸水(ddH₂O) $8\mu\text{l}$, 反应条件:1 个循环 PCR 预变性反应 95°C 5min; 40 个循环 PCR 反应; 95°C 30s, 60°C 60s, 并对 PCR 产物熔解曲线分析;④结果分析:以 HU-GAPDH 作为内参照,采用定量 PCR 中的相对定量法,以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示肿瘤组织目的基因的表达相对于配对的癌旁正常组织的变化倍数,其中 $\Delta\Delta\text{Ct} = (\text{Ct}_{\text{COX-2}} - \text{Ct}_{\text{HU-GAPDH}})_{\text{肿瘤}} - (\text{Ct}_{\text{COX-2}} - \text{Ct}_{\text{HU-GAPDH}})_{\text{癌旁正常}}$ 。

表 1 real-time PCR 检测相关引物序列

基因	引物序列(5'→3')	产物大小(bp)
整合素 α_3	Forward primer:GCACCTTCATCGAGGATTACA	76
	Reverse primer:CTGGTTCGGAGGAATAGGGT	
COX-2	Forward primer:GGTGCCTGGTCTGATGATGTATG	126
	Reverse primer:AGTATTAGCTGCTTGTCTGGAAC	
HU-GAPDH(内对照)	Forward primer:TGACTTCAACAGCGACACCCA	121
	Reverse primer:CACCTGTTGCTGTAGCCAAA	

6. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。免疫组化:配对 Wilcoxon 秩和检验。实时荧光定量 RT-PCR: α_3 和 COX-2 的表达数据均以中位数和四分位间距表示。图

2 采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验方法由 SPSS 17.0 绘制。两个独立样本组间表达差异使用 Mann-Whitney U 检验, 3 个独立样本组使用 Kruskal-Wallis 检验。Pearson 相关系数(r)

检验进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. COX - 2 及整合素 α_3 蛋白在结直肠腺癌及癌旁正常组织中的表达:在 30 例配对样本中整合素 α_3 在癌旁正常组织中的表达(图 1)高于结直肠癌组织中的表达(图 2),差异具有统计学意义($P = 0.007$),其表达在腺体细胞胞质;COX - 2 在结直肠腺癌中表达(图 3)高于在癌旁正常组织中的表达(图 4),差异具有统计学意义($P = 0.005$),其表达在腺体细胞胞质。

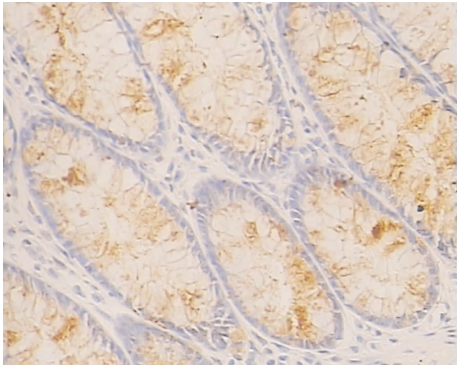


图 1 整合素 α_3 在癌旁组织表达($\times 200$)

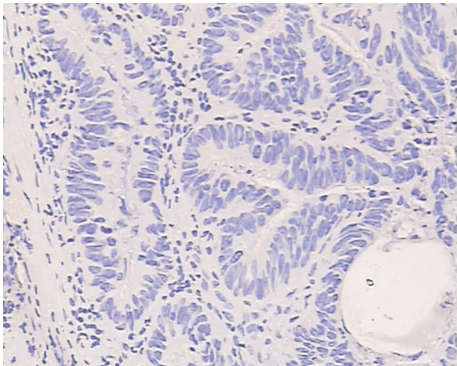


图 2 整合素 α_3 在结直肠癌腺体表达($\times 200$)

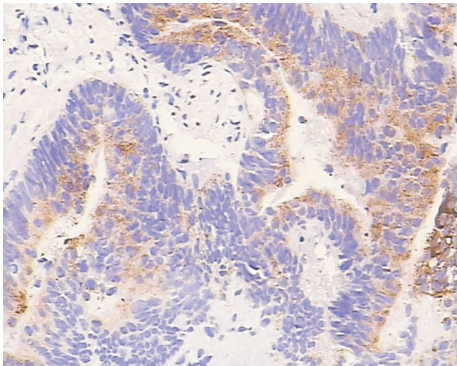


图 3 COX - 2 在结直肠癌腺体表达($\times 200$)

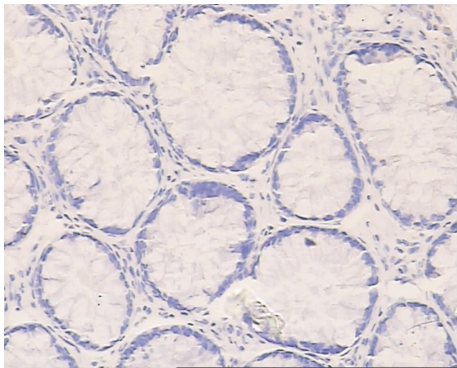


图 4 COX - 2 在癌旁组织腺体表达($\times 200$)

2. 结肠癌及配对癌旁正常组织中 COX - 2 mRNA 及整合素 α_3 mRNA 表达:本研究通过分析 30 例结肠癌组织及其配对癌旁正常组织 COX - 2 和整合素 α_3 的 mRNA 表达。以 HU - GAPDH 为内参,与配对癌旁的组织比较,COX - 2 表现为上调,整合素 α_3 表现为下调。采用配对样本的 Wilcoxon 符号秩检验其差异有显著性($P < 0.001$)。COX - 2 及整合素 α_3 mRNA 在结肠癌组织相对癌旁正常组织的表达情况见图 5、图 6。

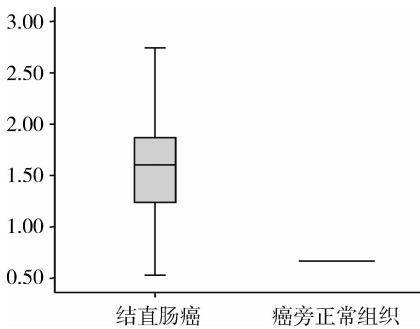


图 5 COX - 2 在结肠癌组织和癌旁正常组织中表达比较($P < 0.001$)

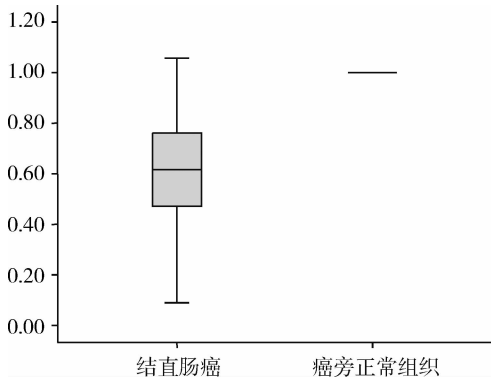


图 6 整合素 α_3 在结肠癌组织和癌旁正常组织中表达比较($P < 0.001$)

3. COX-2 mRNA 及整合素 α_3 mRNA 表达与结肠癌临床病理特征的关系:由表 2 可见,结肠癌组织中 COX-2 mRNA 相对表达量与肿瘤患者 TNM 分期、性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、部位无显著性差异($P > 0.05$),但与患者是否存在淋巴结转移显著相关($P = 0.016$),有淋巴结转移的结肠癌组织内 COX-2 mRNA 的相对表达中位数 1.7331,而无淋巴结转移者为 1.2643。整合素 α_3 mRNA 相对表达量与患者肿瘤 TNM 分期、性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、部位无关($P > 0.05$),但与患者是否存在淋巴结转移显著相关($P = 0.028$),有淋巴结转移的结肠癌组织内整合素 α_3 mRNA 的相对表达中位数 0.5554,而无淋巴结转移者为 0.7519。在蛋白表达水平,COX-2 及整合素 α_3 与患者年龄、性别、部位不呈相关性($P > 0.05$),但与分化程度、肿瘤大小呈相关性($P < 0.05$)。

表 2 结肠癌中 COX-2 mRNA 和蛋白及整合素 α_3 mRNA 和蛋白表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	COX-2 P	α_3 P
年龄(岁)			
≥60	24	$P_1 = 0.178$	$P_1 = 0.568$
<60	6	$P_2 = 0.357$	$P_2 = 0.112$
性别			
男性	15	$P_1 = 0.395$	$P_1 = 0.983$
女性	15	$P_2 = 0.731$	$P_2 = 0.129$
部位			
结肠	12	$P_1 = 0.949$	$P_1 = 0.621$
直肠	18	$P_2 = 0.057$	$P_2 = 0.352$
肿瘤大小(cm)			
<5	8	$P_1 = 0.302$	$P_1 = 0.639$
≥5	22	$P_2 < 0.001$	$P_2 < 0.001$
分化程度			
低分化	2	$P_1 = 0.322$	$P_1 = 0.155$
中分化	25	$P_2 = 0.001$	$P_2 = 0.003$
高分化	3		
淋巴结转移			
有	20	$P_1 = 0.016$	$P_1 = 0.028$
无	10	$P_2 < 0.001$	$P_2 = 0.001$
TNM 分期			
I + II 期	17	$P_1 = 0.127$	$P_1 = 0.075$
III + IV 期	13	$P_2 = 0.067$	$P_2 = 0.014$

各组内参数间比较 P_1 为 mRNA 表达概率, P_2 为蛋白表达概率

4. COX-2 与整合素 α_3 的相关性分析:在结肠癌组织中,COX-2 与整合素 α_3 mRNA 的表达具有一定的相关性 $r = -0.398$ ($P = 0.029$)。

讨 论

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,其主要治疗手段为手术切除,根治切除后的 5 年生存率为 64.6%。结肠癌行根治术后 5 年转移复发率为 23.2%,其中 3 年内转移复发者占 76.4%,淋巴结转移是结肠癌术

后影响预后的重要因素之一^[5]。结直肠癌的发生、发展涉及多种癌基因与抑癌基因的表达异常及细胞内信号转导异常等。整合素参与了调控肿瘤细胞的运动、黏附、侵袭、增殖、凋亡、信号转导及血管生成等过程,在肿瘤的发生、发展中具有一定的抑癌效果。COX-2 在许多肿瘤中的表达增加:如肺癌、乳腺癌、食管癌和结直肠癌等。

整合素是由 α 和 β 两种亚单位组成的异二聚体蛋白质,参与细胞与基质之间、细胞与细胞之间的黏附,当与相应的配体结合时,参与细胞内外的信号转导。细胞的黏附并到细胞转移穿过细胞外基质独特蛋白质均是由于整合素与特异性的细胞外基质成分相互作用的参与结果。目前已经识别的 α 亚基 β 亚基所形成的 24 种异二聚体中, α_3 亚基仅能与 β_1 亚基形成 $\alpha_3\beta_1$ 异二聚体,它不仅存在于正常的组织,也在多种肿瘤组织中表达。而 $\alpha_3\beta_1$ 能与细胞外基质即纤连蛋白、层黏连蛋白及 I 型和 IV 型胶原相互作用。在人结肠癌细胞系中表达的整合素 $\alpha_3\beta_1$ 是一个肿瘤发展所需糖类表位的主要载体,它参与调节肿瘤细胞的黏附、转移和(或)侵袭。结肠上皮细胞表达各种各样的整合素,包括 $\alpha_1 \sim \alpha_6$ 、 αE 、 αv 、 β_1 和 β_4 整合素亚单位。Hashida 等^[4]研究发现 α_3 亚单位在结直肠癌的表达与临近的结直肠黏膜相比较是下降的,并且整合素 α_3 表达降低与淋巴结转移情况及病理分期是相关的。这提示整合素 α_3 亚单位的低表达与结肠癌细胞的浸润性和转移潜能密切相关。血管生成过程是肿瘤生长发展的基础,Miyoshi 等^[6]通过动物实验转染人含有 RGD 片段 $\alpha_3(IV)NC1$ 后,研究证明表达 RGD- $\alpha_3(IV)NC1$ 结构域的肿瘤细胞通过抗血管生成的作用从而抑制肿瘤的生长。Boosani 等^[2]研究发现 $\alpha_3(IV)NC1$ 能与整合素 $\alpha_3\beta_1$ 结合,活化 FAK/Akt/NF- κB 途径,抑制 COX-2 的表达从而有效地抑制肿瘤的血管生成和生长。同时他们对整合素 α_3 亚基缺失的细胞予以 $\alpha_3(IV)NC1$ 处理后,发现 COX-2 的表达不能被抑制。研究表明 $\alpha_3(IV)NC1$ 在小鼠的结肠癌细胞株 CT26 中与整合素 $\alpha_3\beta_1$,主要是通过是与整合素 β_1 结合^[7]。这些研究提示 $\alpha_3(IV)NC1$ 是通过与整合素 $\alpha_3\beta_1$ 的 β_1 亚基识别,但是需要 α_3 亚基的调控。整合素 α_3 在其他肿瘤中表达也是下降的,如肺癌、脑膜瘤、胃癌、乳腺癌等,在乳腺癌中整合素 $\alpha_3\beta_1$ 与 COX-2 呈一定的相关性^[8]。COX 是前列腺素生物合成过程中的一种限速酶。他有 COX-1 和 COX-2 两种形式,COX-1 在正常细胞

中表达,参与细胞的生理功能;而 COX-2 是一种可诱导的酶,在生长因子和有丝分裂原等各种刺激的作用下被诱导表达。COX-2 在许多肿瘤中的表达增加。COX-2 在消化道恶性肿瘤的发生、侵袭及淋巴结转移等方面均起重要作用。国内有报道 COX-2 在结肠癌淋巴结转移灶中表达强于原发灶,且两者呈正相关^[9],说明 COX-2 可能对结肠癌的转移起促进作用。熊文斌等^[10]研究发现 VEGF 和 MMP-2 在 COX-2 阳性组的表达水平明显高于 COX-2 阴性组,这说明在结直肠癌中,COX-2 的表达与 VEGF 和 MMP-2 表达相关,COX-2 可能既通过上调 VEGF,间接的促进肿瘤血管生成,又可以通过上调 MMP-2 而导致结直肠癌细胞侵袭能力的改变。而国外学者 Banu 等^[11]通过研究发现用 COX-2 的选择性抑制剂 NS-398 抑制结直肠癌细胞中 COX-2 的表达,导致癌细胞的转移能动性明显下降,并发现是通过表皮生长因子受体的过度表达而实现的。这也说明了 COX-2 对结直肠癌的转移起着重要的作用。有 Harris 等^[12]进行回顾性研究,通过 Meta 分析估计相对危险度,发现定期服用 COX-2 阻滞剂使结直肠癌的风险降低至 63%,说明 COX-2 阻滞剂对结肠癌拥有预防性的潜能。

本实验研究发现结肠癌组织中 COX-2 mRNA 和蛋白均相对癌旁组织表达明显升高,而整合素 α_3 的表达明显降低,提示 COX-2 mRNA 或蛋白过度表达及整合素 α_3 mRNA 或蛋白表达过低,可作为诊断结肠癌的指标之一;进一步分析 COX-2 和整合素 α_3 mRNA 及蛋白表达与临床病理特征的关系发现,COX-2 mRNA 及蛋白表达与患者存在淋巴结转移显著相关($P=0.016$ 和 $P<0.001$),整合素 α_3 mRNA 及蛋白表达与患者存在淋巴结转移也呈显著相关($P=0.028$ 和 $P=0.001$),并且整合素 α_3 蛋白表达与患者的 TNM 分期的相关性($P=0.014$),充分说明两者的表达变化与结肠癌的浸润与转移密切相关。这与 Hashida 等^[4]的结论基本一致,低表达的整合素 α_3 与淋巴结转移、TNM 分期高度相关。COX-2 的表达与乳腺癌、结肠癌、前列腺癌肺癌等多种肿瘤淋巴结转移也密切相关^[12]。本实验数据表明 COX-2 及整合素 α_3 蛋白表达水平与患者年龄、性别、部位不呈相关性,但与分化程度、肿瘤大小呈相关性。COX-2 在肿瘤的血管生成起到关键的作用已经是为人所知,细胞外基质 $\alpha_3(\text{IV})\text{NC1}$ 领域与整合素 $\alpha_3\beta_1$ 结合,抑制血管生成和肿瘤生长,这也预示着两者之间可能存

在某种关联^[2,7]。Boosani 等^[2]发现在内皮细胞表面细胞外基质 $\alpha_3(\text{IV})\text{NC1}$ 通过与 $\alpha_3\beta_1$ 的结合,抑制低氧所介导 COX-2 mRNA 表达,并研究证明 $\alpha_3(\text{IV})\text{NC1}$ 通过 FAK/Akt/NF- κB 途径抑制 COX-2 的表达,而后的表达下降导致 VEGF/bFGF 表达抑制,最终抑制肿瘤血管生成和生长。本实验显示 COX-2 与整合素 α_3 的表达呈负相关,与其研究结果相同。

综上所述,结肠癌中的整合素 α_3 表达低于正常组织而 COX-2 表达高于正常组织,且两者表达具有一定相关性。COX-2 和整合素 α_3 与结直肠癌的浸润和转移密切相关,可以作为诊断结直肠癌的一种标志物并有可能估计患者的预后。深入研究整合素 α_3 和 COX-2 基因在结肠癌的发生、发展及侵袭转移的相关机制,有可能会发现治疗结直肠癌新的靶点,这将具有十分重要的意义。

参考文献

- Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling[J]. Science, 1999, 285 (5430):1028-1032
- Boosani CS, Mannam AP, Cosgrove D, et al. Regulation of COX-2 mediated signaling by alpha3 type IV noncollagenous domain in tumor angiogenesis[J]. Blood, 2007, 110 (4):1168-1177
- 姚立彬, 赵金鹏, 陈一尘, 等. 结肠癌组织中整合素 α_3 的表达与侵袭转移性的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 3:732-736
- Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, et al. Integrin alpha3 expression as a prognostic factor in colon cancer; association with MRP-1/CD9 and KAI1/CD82[J]. Int J Cancer, 2002, 97(4):518-525
- 赵东兵, 高纪东, 单毅, 等. 结肠癌根治术后转移复发的特点及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 7:291-293
- Miyoshi T, Hirohata S, Ogawa H, et al. Tumor-specific expression of the RGD-alpha3(IV)NC1 domain suppresses endothelial tube formation and tumor growth in mice[J]. FASEB J, 2006, 20(11):p. 1904-1906
- Borza CM, Pozzi A, Borza DB, et al. Integrin alpha3beta1, a novel receptor for alpha3(IV) noncollagenous domain and a trans-dominant Inhibitor for integrin alphavbeta3[J]. J Biol Chem, 2006, 281 (30):20932-20939
- Maier TJ, Schilling K, Schmidt R, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and -independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67 (8):1469-1478
- 檀碧波, 韩杰, 耿玮, 等. 结肠癌转移性淋巴结 COX-2 和 P-gp 及 Survivin 表达意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 3:449-451
- Xiong B, Sun TJ, Hu WD, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11 (8):1105-1108
- Banu N, Buda A, Chell S, et al. Inhibition of COX-2 with NS-398 decreases colon cancer cell motility through blocking epidermal growth factor receptor transactivation: possibilities for combination therapy[J]. Cell Prolif, 2007, 40(5):768-779
- Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies[J]. Subcell Biochem, 2007, 42:193-212

(收稿日期:2012-09-17)

(修回日期:2012-12-17)