

*Mycobacterium tuberculosis* [J]. Scand J Immunol, 2004, 59(1): 16-24.

- [35] Hussain R, Shahid F, Zafar S, et al. Immune profiling of leprosy and tuberculosis patients to 15-mer peptides of *Mycobacterium leprae* and *M. tuberculosis* GroES in a BCG vaccinated area; Implications for development of vaccine and diagnostic reagents [J]. Immunology, 2004, 111(4): 462-471.
- [37] 姜加陶, 吴传勇, 陈燕, 等. 结核杆菌抗原 Rv0173 的 HLA2A \* 0201 限制性 CTL 表位的预测及鉴定 [J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(11): 1444-1447.

- [38] Hao J, Wu X, Xia S, et al. Current progress in gammadelta t-cell biology [J]. Cell Mol Immunol, 2010, 7(6): 409-413.
- [39] Li L, Wu CY. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg cells inhibit human memory  $\gamma\delta$  T cells to produce IFN- $\gamma$  in response to M tuberculosis antigen ESAT-6 [J]. Blood, 2008, 111(12): 5629-5636.
- [40] 陈勇, 李柏青. 人  $\gamma\delta$  T 细胞 TCR 分子与结核杆菌多肽抗原特异性结合的证据 [J]. 中华微生物与免疫学杂志, 2005, 25(1): 15-20.

(本文编辑 章新生)

[文章编号] 1000-2200(2011)04-0426-04

· 综述 ·

## 生长因子相关的骨髓间充质干细胞成骨诱导研究进展

许克庆 综述, 肖玉周 审校

[关键词] 干细胞, 间充质; 骨髓; 生长因子; 成骨分化; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 329.24 [文献标识码] A

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)是具有多方向性分化潜能的干细胞,它可以向骨、软骨、脂肪、血管内皮、神经、肌腱、肌肉等多种组织分化,因此 BMSC 是最有应用前景的骨组织工程的种子细胞<sup>[1]</sup>。BMSC 的成骨诱导尤为重要。其增殖分化依靠内源性调控因子与其所处微环境共同作用,因此,培养条件是体外培养诱导 BMSC 增殖分化为成骨细胞的关键。目前,与生长因子相关的 BMSC 成骨诱导分化的方法有:(1)生长因子,如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblastic growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等诱导;(2)基因转染诱导;(3)化学药物如地塞米松等诱导;(4)富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)诱导;(5)成骨细胞及成骨细胞条件培养液诱导。成骨性生长因子在以上方法中有显著地促进 BMSC 增殖并向成骨方向分化作用。本文就与生长因子相关的骨髓间充质干细胞成骨诱导研究的进展作一综述。

### 1 生长因子成骨诱导

1.1 TGF- $\beta$  BMP 是一组疏水性的酸性糖蛋白,属于 TGF- $\beta$  超家族,来源于骨及骨源性细胞,是骨代谢的分泌产物,也是最早被发现的、已知活性最强的、能单独促进 BMSC 成骨分化的生长因子。BMP 诱导成骨包含 3 个步骤:诱导趋化,诱导有丝分裂,诱导分化。BMP 可以通过募集 BMSC,诱导其

分化成成骨细胞和软骨细胞,并协同其他成骨性细胞因子一同参与促进钙化作用,从而诱导新骨形成。BMP 可以使诱导性骨细胞向确定性骨细胞转化,还能促进多种细胞的增殖和分化,如 BMSC、成纤维细胞、成骨细胞、血管内皮细胞等。植入 BMP 的剂量必须超过一个阈值才能有效发挥骨诱导效应,外伤骨折中应用的剂量浓度为 1.5 mg/ml,低剂量浓度则无效<sup>[2]</sup>。

目前已鉴定出 20 种 BMP 分型,其中成骨活性最强的是 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7。BMP-2 可以促进未分化和成骨前体细胞的有丝分裂,加速 BMSC 向成骨细胞转化,诱导成骨细胞表型的表达。BMP-4 的氨基酸序列与 BMP-2 有 83% 的同源性,单独使用 BMP-4 亦有促进成骨细胞分化和诱导成骨的能力。BMP-7 即成骨蛋白-1(osteogenic protein-1, OP-1)其生物学作用是诱导骨折周围血肿内未分化 BMSC 向软骨细胞和骨细胞分化,并通过钙质沉积形成新骨来促进骨折修复。BMP-7 在成年动物中还具有保护肾脏作用<sup>[3]</sup>。

另外, BMP-14 在关节和软骨形成过程中有重要作用,但在骨折愈合过程中的具体作用不明。Grasser 等<sup>[4]</sup>通过鼠的骨缺损模型实验中发现, BMP-6 可通过激活 IGF-I 和 EGF 通路发挥骨诱导作用。Huang 等<sup>[5]</sup>发现,重组人 BMP-2 可显著促进兔实验模型的骨形成,在标准的组织培养基中, BMP-2 可诱导 BMSC 及成骨细胞的成骨分化。

TGF- $\beta$  是一族具有多种功能的蛋白多肽,属于 TGF 超家族,相对分子质量  $1.0 \times 10^5 \sim 2.5 \times 10^5$ ,广泛存在于人体组织中,以血小板和骨组织的含量最丰富。TGF- $\beta$  有 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 3 种亚型。TGF- $\beta$ 1 是重要的亚型之一,在骨组织中含量最丰富,可促进骨膜间质细胞增殖分化为成骨细胞,促进成骨细胞增殖向成熟型分化,促进 I 型胶原、骨联结素和骨桥蛋白的合成,诱导新骨形成。TGF- $\beta$ 1 在软骨的生长与分化过程中起关键性的作用,能促进成软骨细胞增

[收稿日期] 2010-06-03

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 骨科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 许克庆(1978-)男,硕士研究生。

殖分化,合成 II 型胶原。实验证实 TGF- $\beta$ 1 可促进骨的形成和软骨发生。Johnstone 等<sup>[6]</sup>在无血清培养液中加入 10 ng/ml TGF- $\beta$ 1 即可诱导全部 BMSC 向软骨细胞分化。

**1.2 VEGF** VEGF 是一种可由骨组织等多种组织产生的糖蛋白。有 5 种异构体: VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206,其中 VEGF165 的活性最高。VEGF 通过旁分泌特异性强烈地刺激新生血管生成,对增加血管通透性、维持血管的正常状态和完整性具有重要意义。VEGF 是已知特异性诱导血管再生作用最强的生长因子,而血管的重建贯穿骨修复的全过程,因此在骨愈合过程中具有重要作用。另外,VEGF 在软骨组织发生、发育及再生过程中也有重要的调节作用。VEGF 可以促进中胚层细胞分化,而使 BMSC 成骨分化。研究发现,外源性 VEGF 能增加体外培养的成骨细胞碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性。VEGF 诱导成骨细胞迁移,增强 ALP 活性,同时促进成骨细胞自身合成 VEGF。Wang 等<sup>[7]</sup>实验显示, BMSC 在 TGF- $\alpha$  作用下可分泌 VEGF。

Li 等<sup>[8]</sup>发现在兔骨折愈合过程中 VEGF 通过促进软骨细胞的成骨作用促进骨形成。Okuyama 等<sup>[9]</sup>研究发现, BMSC 向血管内皮样细胞转化的过程中,首先组织局部微环境促使 BMSC 表面的 VEGF 受体数量逐渐增加, BMSC 在局部 VEGF 的刺激下转化为血管内皮样细胞,从而完成组织的血管化进程。

**1.3 IGF** 目前已知的 IGF 主要为 IGF- I 和 IGF- II,是一类由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,结构类似于胰岛素。IGF- I 是调节骨细胞功能和代谢的重要因子,对成骨细胞有中等促进有丝分裂作用。能减少骨胶原退化、增加骨质沉积,促进成骨细胞分化、成熟及补充。骨骼和非骨骼细胞都能合成 IGF,除肝脏外,骨骼是 IGF 第二大来源。

IGF- I 能促进成骨细胞分化、增殖、募集;促进成骨细胞胶原及骨钙素合成;促进成骨细胞对磷的吸收及氨基酸的运输。Sakata 等<sup>[10]</sup>实验发现, IGF- I 可明显促进大鼠 BMSC 细胞的增殖和分化,增强 ALP 的活性和骨的矿化。IGF- II 是重要的细胞内调节剂,能刺激骨细胞的增生,增加 ALP 活性、钙盐沉着及 I 型胶原合成。

**1.4 碱性 FGF(bFGF)** 根据等电点的不同 FGF 分为 2 种形式:酸性 FGF(aFGF)和 bFGF。FGF 有多种生物活性,可刺激细胞游走移行,促进细胞的增殖和分化, FGF 的主要作用是促进成骨细胞增生,增加成骨细胞前体,并使其分化为成骨细胞。

bFGF 在细胞存活、增殖、分化、黏附、迁移、血管生成中具有重要的调节作用。在成骨性生长因子中, bFGF 对 BMSC 具有最强的促增殖作用。在 MSCs 向成骨细胞定向分化的过程中, bFGF 有明显的促进作用。Koter 等<sup>[11]</sup>实验发现, 0.01  $\mu$ g/L bFGF 对 BMSC 即有明显的促进增殖作用。bFGF 不仅能提高 BMSC 的增殖速度和寿命,并且能在增殖过程中保留 BMSC 的多向分化潜能。bFGF 还是一种强大的血管生成因子,其通过上调 VEGF 的表达从而促进毛细血管增殖及

移植骨的血管化,加快需要血供的软骨内骨化,促进新骨形成。

**1.5 PDGF** PDGF 属糖蛋白二聚体家族,由巨噬细胞和成骨细胞等多种细胞产生的一种强力的促分裂原和趋化因子,因为最初从血小板中分离获得而得名。PDGF 有 3 种形式,即 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB。PDGF 可引起 BMSC 的各种生物学效应,包括成骨细胞及软骨细胞趋化增殖、间充质形成、增加胶原蛋白合成的能力,间接刺激血管内皮细胞的有丝分裂,促进毛细血管形成。PDGF 既可在骨愈合初期由血小板聚集而释放,也可在其他生长因子诱导下发挥局部作用。

Thomopoulos 等<sup>[12]</sup>亦发现 PDGF-BB 可明显促进成纤维细胞胶原蛋白的合成,尤其是 I 型胶原。

以上生长因子不仅能单独诱导 BMSC 增殖分化,各生长因子还具有相互协调作用。如 BMP 能促进成骨细胞表达 VEGF,从而促进血管生成,同时 VEGF 亦有助于 BMP 作用的发挥。BMP-2 和 IGF- I 联合应用成骨样细胞增殖有协同效应。TGF- $\beta$  与 IGF 有协同作用。TGF- $\beta$  可增强 BMP 的骨诱导能力。BMP-2 能协同 bFGF 促进 BMSC 的增殖和分化<sup>[13]</sup>。bFGF 可刺激成骨细胞合成 TGF- $\beta$  等。

## 2 生长因子基因转染后成骨诱导

通过基因转染技术将成骨性生长因子基因转染靶细胞,转染后的靶细胞转录成 mRNA 并翻译成相应生长因子蛋白,通过靶细胞发挥成骨作用而促进成骨<sup>[14]</sup>。生长因子基因转染的靶细胞高表达的相应蛋白具有更高效的生物学活性。还可以避免直接使用相应细胞因子所带来的半衰期短,极易降解,容易扩散,需反复给药,费用昂贵等缺点。

促进组织修复的骨科基因治疗领域已经取得显著的进展。这种理论使用病毒载体尤其是腺病毒来表达生长因子如 BMP-2、TGF- $\beta$ 1 和 IGF- I 等,使用表达 IGF- $\beta$ 1、BMP-2 或 FGF-2 的软骨细胞或干细胞移植可以促进软骨修复。来源于骨髓、脂肪或其他结缔组织的 BMSC 可以提供为骨基因治疗载体的多能细胞来源。表达 BMP-2、TGF- $\beta$ 1、IGF- I 或生长分化因子-5(growth/differentiation factor-5, GDF-5)的 BMSC 可以促进软骨、骨、肌腱的修复<sup>[15]</sup>。

Gugala 等<sup>[16]</sup>使用含 hBMP-2 基因的基因重组反转录病毒感染兔 BMSC,而使转染后的 BMSC 合成胶原量明显增加。还有实验采用局部基因治疗方式,将携带有 BMP-2 真核表达载体导入机体特定部位的细胞内,证实其具有诱导异位成骨作用,并能有效地修复兔桡骨缺损<sup>[17]</sup>。谈万业等<sup>[18]</sup>通过实验证实,一定浓度的腺病毒介导的 BMP-2(Ad-BMP-2)可以诱导下颌升支外侧骨膜处的异位骨形成,增加皮质骨的厚度。

## 3 传统的化学性成骨诱导

经典的化学成骨诱导液成分为:  $10^{-8}$  mol/L 地塞米松, 50  $\mu$ g/ml 维生素 C 和 10 mmol/L  $\beta$ -甘油磷酸钠及含体积分

数为 10% FBS 的 DMEM 培养液。

地塞米松:通过促进核心结合因子  $\alpha 1$  (corebind-ing factor  $\alpha 1$ , Cbfa1) mRNA 和 Osterix mRNA 的表达而促进 BMSC 向成骨细胞分化,显著增加 BMSC 的碱性磷酸酶活性。但有明显抑制 BMSC 增殖作用。 $\beta$ -甘油磷酸钠:在培养液中水解产生磷酸离子,为 BMSC 分化和增殖提供磷原子,促进生理性钙盐的沉积和钙化,还可促进地塞米松对 BMSC 的诱导分化。维生素 C:是一种重要的营养素和氧化还原剂,并且能调节 ATP 酶的活性,能促进体外培养细胞合成胶原,增加钙盐的沉积,促进矿化结节的形成。

胎牛血清的作用尤为重要。胎牛血清中含有各种血浆蛋白、多肽、脂肪、碳水化合物、生长因子、激素、无机物等。其中所含的生长因子有:PDGF、IGF、FGF、表皮细胞生长因子(EGF)、神经细胞生长因子(NGF)等,血清中含量虽很少,但对 BMSC 增长与分化作用显而易见。

Ng 等<sup>[19]</sup>通过实验显示,在有 TGF- $\beta$ 、 $\beta$ -FGF 和 PDGF 的无血清的培养基中培养的 BMSC 生长良好并可以维持传代到第五代。并且与含 10% FBS 的 DMEM 培养基中(即传统的培养方法)培养的 BMSC 显示相似的细胞增长数,而且保留其向脂肪、软骨、骨系分化的潜能。同时实验还证实,TGF- $\beta$ 、 $\beta$ -FGF 和 PDGF 信号是 BMSC 分化过程中的关键信号通路,并通过细胞表面受体功能抑制剂干扰这些关键通路而影响 BMSC 向脂肪、软骨、骨等系分化。实验充分说明 TGF- $\beta$ 、FGF 和 PDGF 在 BMSC 生长过程中重要性,它们是 BMSC 生长的充分条件。同样证实胎牛血清所提供的 TGF- $\beta$ 、FGF 和 PDGF 等生长因子在 BMSC 增殖分化中的重要性。

#### 4 PRP 成骨诱导

从血浆中 2 次离心提取的 PRP 中含有多种高浓度生长因子,如 PDGF、TGF- $\beta$ 、VEGF、IGF、EGF 等,当 PRP 与  $\text{CaCl}_2$  和凝血酶混合后血小板中的  $\alpha$  颗粒便开始释放各种成骨性生长因子。且各生长因子之间具有良好的协同作用。PRP 可提供动物血清中所含有的细胞生长所需的各类生长因子,能够有效促进 BMSC 的增殖和向成骨细胞诱导分化作用。

Ferreira 等<sup>[20]</sup>通过实验发现,PRP 能明显促进人成骨细胞增殖,且呈现浓度依赖性。还有实验<sup>[21]</sup>使用自体 PRP 能有效加快人 BMSC 的增殖,并能有效促进诱导培养的 BMSC 成骨特性表达。

#### 5 成骨细胞及成骨细胞条件培养液成骨诱导

成骨细胞起源于多能的 BMSC,来源于骨祖细胞和前成骨细胞。成骨细胞由 BMP-2 诱导 BMSC 向成骨细胞分化,即 BMP-2 诱导 BMSC 分化形成骨祖细胞进而形成前成骨细胞。

在成骨细胞增殖期,成骨细胞数量增加,以形成多层细胞,并合成、分泌 I 型胶原以便最终可以矿化形成骨结节。同时还能表达的基因有 FGF、IGF、TGF- $\beta$ 、I 型胶原、纤维连接素等基因。因此,成骨细胞可分泌 BMP-2、TGF- $\beta$ 、FGF、IGF 等生长因子至上清中作用于 BMSC,从而促进 BMSC 的

增殖和成骨分化。

有实验<sup>[22]</sup>证实,体外构建的成骨细胞 BMSC 共培养模型一定程度上模拟了体内成骨环境,与成骨细胞共培养的 BMSC 成骨能力增强。实验还发现,共培养组的上清液中 BMP-2 含量高于对照组( $P < 0.01$ )。周昆鹏等<sup>[23]</sup>通过实验发现,大鼠成骨细胞条件培养液对同种大鼠 BMSC 具有明显成骨诱导作用。

#### 6 展望

综上所述,成骨性生长因子能显著促进 BMSC 的增殖和成骨分化,在 BMSC 向成骨细胞转化过程中起重要的积极的调控作用。随着国内外研究人员深入了解生长因子成骨诱导机制及各生长因子之间的相互调节机制,成骨性生长因子必将成为临床治疗骨折不愈合、修复骨缺损的有力工具,必将更有效更合理地促进 BMSC 增殖分化为骨组织工程提供优质种子细胞。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, et al. Aging of mesenchymal stem cell *in vitro* [J]. BMC Cell Biol, 2006, 7: 14.
- [2] Mussano F, Ciccone G, Ceccarelli M, et al. Bone morphogenetic proteins and bone defects: a systematic review [J]. Spine, 2007, 32(7): 824 - 830.
- [3] Archdeacon P, Deteiler RK. Bone morphogenetic protein-7: a critical role in kidney development and a putative modulator of kidney injury [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2008, 15(3): 314 - 320.
- [4] Grasser WA, Orlic I, Borovecki F, et al. BMP-6 exerts its osteoinductive effect through activation of IGF-I and EGF pathways [J]. Int Orthop, 2007, 31(6): 759 - 765.
- [5] Huang W, Carlsen B, Wulur I, et al. BMP-2 exerts differential effects on differentiation of rabbit bone marrow stromal cells grown in two-dimensional and three-dimensional systems and is required for *in vitro* bone formation in a PLGA scaffold [J]. Exp Cell Res, 2004, 299(2): 325 - 334.
- [6] Johnstone B, Hering TM, Caplan AL, et al. *In vitro* chondrogenesis of bone marrow derived mesenchymal progenitor cells [J]. Exp Cell Res, 1998, 238(1): 265 - 272.
- [7] Wang Y, Crisostomo PR, Wang M, et al. TGF- $\alpha$  increases human mesenchymal stem cell-secreted VEGF by MEK- and PI3-K- but not JNK- or ERK- dependent mechanisms [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 295(4): 1115 - 1123.
- [8] Li CY, Li L, Li YH, et al. Effects of extract from *Cornus officinalis* on nitric oxide and NF- $\kappa$ B in cortex of cerebral infarction rat model [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2005, 30(21): 1667 - 1670.
- [9] Okuyama H, Krishnamachary B, Zhou YF, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 in bone marrow-derived mesenchymal cells is dependent on hypoxia-inducible factor [J]. J Biol Chem, 2006, 281(22): 15554 - 15563.
- [10] Sakata T, Halloran BP, Balieh HZ, et al. Skeletal reloading induces resistance to insulin-like growth factor- I on bone formation [J]. Bone, 2003, 32(6): 669 - 680.

- [11] Koter ES, Pitaru S, Prichen S, *et al.* Establishment of a rat long-term culture expressing the osteogenic phenotype; dependence on dexamethasone and FGF-2 [J]. *Connect Tissue Res*, 2002, 43(4): 606-612.
- [12] Thomopoulos S, Zaegel M, Das R, *et al.* PDGF-BB released in tendon repair using a novel delivery system promotes cell proliferation and collagen remodeling [J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(10): 1358-1368.
- [13] Varkey M, Kucharski C, Haque T, *et al.* *In vitro* osteogenic response of rat bone marrow cells to bFGF and BMP-2 treatments [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 443(1): 113-123.
- [14] Kimelman N, Pelled G, Gazit Z, *et al.* Applications of gene therapy and adult stem cells in bone bioengineering [J]. *Regen Med*, 2006, 1(4): 549-561.
- [15] Nixon AJ, Goodrich LR, Scimeca MS, *et al.* Gene therapy in musculo-skeletal repair [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1117(1): 310-327.
- [16] Gugala Z, Davis AR, Fouletier-Dilling CM, *et al.* Adenovirus BMP-2 induced osteogenesis in combination with collagen carriers [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(30): 4469-4479.
- [17] Tian XB, Sun L, Yang SH, *et al.* Osteogenic potential of the human bone morphogenetic protein 2 gene activated nanobone putty [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(8): 745.
- [18] 谈万业, 孙明霞, 彭化海, 等. Ad-BMP-2 基因转移诱导兔下颌骨骨膜成骨的实验研究 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2010, 48(2): 76-79.
- [19] Ng F, Boucher S, Koh S, *et al.* PDGF, TGF- $\beta$ , and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells; transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of BMSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages [J]. *Blood*, 2008, 112(2): 295-307.
- [20] Ferreira CF, Carriel Gomes MC, Filho JS, *et al.* Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2005, 16(4): 456-460.
- [21] 张洪涛, 蔡道章, 刘康, 等. 富血小板血浆对人骨髓间充质干细胞成骨诱导的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(6): 1045-1048.
- [22] 庄洪徐, 徐无忌. 成骨细胞共育环境下大鼠骨髓间充质干细胞的成骨特性 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(47): 9283-9287.
- [23] 周昆鹏, 陈晓禾, 常丽, 等. 成骨细胞条件培养液对 BMSCs 诱导分化作用研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(2): 145-150.

(本文编辑 章新生)

[文章编号] 1000-2200(2011)04-0429-03

· 综述 ·

## 胃癌组织中环氧合酶-2 表达与胃癌关系的研究进展

姜海广<sup>1</sup> 综述, 姜波健<sup>2</sup> 审校

[关键词] 胃肿瘤; 环氧合酶-2; 免疫组织化学; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 735.2 [文献标识码] A

胃癌是当今世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其预后较差, 5 年总生存率为 30% ~ 50%。影响胃癌预后的因素很多, 而浸润和转移是导致胃癌患者死亡的主要原因。尽管胃癌早期检测技术和手术治疗方式有很大的改进, 但它仍然是癌症的第二死因。近年来, 在结肠癌、乳腺癌、食管癌、头颈部癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤的研究中发现, 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 可通过刺激肿瘤细胞的增殖、抑制凋亡、促进新生血管形成、加速基质降解等多种方式参与肿瘤的发生、发展及浸润转移过程。已有实验<sup>[1-2]</sup>证实, 应用选择性 COX-2 抑制剂 (cyclooxygenase-2 inhibitors, COXIBs) 能有效地抑制胃癌癌前病变和胃癌的进展。因此, 本文就与胃癌相关的 COX-2 和 COXIBs 的研究进展予以综述。

### 1 COX 分子生物学特性

1.1 COX 结构 COX 又称前列腺素过氧化物合成酶 (prostaglandin hyperoxide synthetase, PGHS), 是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 合成前列腺素代谢的关键酶, 具有 COX 和过氧化物酶双重活性。COX 同工酶至少有 2 种, 即 COX-1 和 COX-2, 二者约有 60% 的氨基酸序列具有同源性, 而在活性结构域的氨基酸同源性则高达 90%。(1) COX-1 基因定位于染色体 9q32 ~ 33.3, 长约 22.5 kbp, 编码 599 ~ 600 个氨基酸组成的多肽, 属于“管家基因”。COX-1 呈原源性表达, 以基本构成的形式存在于血小板、内皮细胞、胃、肾、平滑肌和大多数组织的核膜和微粒体片段中, 具有保护胃黏膜细胞、促进胃肠道黏膜修复、扩张肾血管及调节血小板聚集等作用, 与维持机体稳态有关。COX-1 在肿瘤组织中不表达或呈弱阳性表达, 不涉及肿瘤的发生、发展。(2) COX-2 基因定位于染色体 1q25.2 ~ 25.3, 长约 8.3 kbp, 编码 603 ~ 604 个氨基酸组成的多肽, 是“快速反应基因”。COX-2 呈诱导性表达, 正常组织或器官中大多数不能被检测。在病理状态下, COX-2 可被多种刺激因素诱导呈高表达状态, 与炎症

[收稿日期] 2010-07-26

[基金项目] 上海市科委引导基金资助项目 (09411962300)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠 233030; 2. 上海交通大学医学院附属第三人民医院 普外科, 201900

[作者简介] 姜海广 (1984-), 男, 硕士研究生。