

• 综述 •

## 花生四烯酸代谢产物与肿瘤发生和发展的研究进展

宋一萌<sup>1</sup> 李明真<sup>1</sup> 马路林<sup>1△</sup>

**[摘要]** 已有报道指出花生四烯酸代谢通路与多种癌症的发生发展密切相关。然而,其中涉及的具体机制尚不明确。本文将对花生四烯酸的主要代谢产物在肿瘤细胞增殖和凋亡、肿瘤转移、肿瘤血管新生和炎症反应等方面进行综述。

**[关键词]** 肿瘤;花生四烯酸;前列腺素;环氧二十碳三烯酸;羟基二十碳四烯酸

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.03.019

**[中图分类号]** R730,R30 **[文献标识码]** A

### Research advances in the association between arachidonic acid metabolites and tumorigenesis

SONG Yimeng LI Mingzhen MA Lulin

(Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing, 100083, China)

Corresponding author: MA Lulin, E-mail: malulin@medmail.com.cn

**Abstract** It has been reported that arachidonic acid pathway was intimately associated with the development and progression of numerous cancer diseases. However, the precise roles they play remain unclear. This review is to give a brief introduction of the roles of arachidonic acid metabolites in cell proliferation and apoptosis, metastasis, angiogenesis and inflammation of tumors.

**Key words** tumor; arachidonic acid; prostaglandin; epoxyeicosatrienoic acid; hydroxyeicosatetraenoic acid

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是一种人体必需的多元不饱和 ω-6 脂肪酸,由磷脂酶催化细胞膜磷脂而来,其中发挥主要作用的是磷脂酶 A2。花生四烯酸可通过以下三种途径生成多种代谢产物:①环氧合酶途径:AA 由环氧合酶(cyclooxygenase, COX)催化合成前列腺素(prostaglandins, PGs)和血栓素(thromboxanes, TXs)等。②脂氧酶代谢途径:AA 在酯氧酶(lipoxygenase, LOX)的作用下生成羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs)、脂氧素(lipoxins, LXs)和白三烯(leukotrienes, LTs)。③细胞色素 P450 表氧化酶途径:AA 在细胞色素 P450 表氧化酶(cytochrome p 450 oxygenase, CYP epoxygenases)的催化下生成环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)和 HETEs。

#### 1 PGE2 与肿瘤

花生四烯酸通过一系列前列腺素合成酶的作用生成前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), COX 是 PGE2 合成的限速酶。COX 有两种亚型:COX-1 和 COX-2,其中 COX-1 在很多组织中广泛分布,肿瘤组织和正常组织中 COX-1 表达水平无明显差异。而 COX-2 在大多数组织中不表达或表

达水平很低,与炎症反应和肿瘤的发生发展密切相关。COX-2 的过表达可显著促进 PGE2 的生物合成。PGE2 通过激活靶细胞的膜受体 EP (包括 EP1、EP2、EP3 和 EP4 受体)和核受体 PPARδ 促进多种癌症的发生和发展。癌症类型不同,受体种类也不同。通过对乳腺癌、膀胱癌、胆囊癌、肾细胞癌等癌症的研究,COX-2 和 PGE2 在促进肿瘤的增殖、侵袭、转移,减少肿瘤细胞凋亡和促进肿瘤血管新生方面的作用已被证实<sup>[1]</sup>。

#### 1.1 PGE2 与肿瘤细胞增殖和转移

在肾细胞癌中 PGE2 可激活 EP2 和 EP4,并通过 PI3K/Akt 和 RGC2(RalA 抑制剂)途径作用于 GTPase RalA 从而促进癌细胞的侵袭。具体的信号作用机制为:PGE2 → EP2/EP4 → Akt → RGC2 → RalA<sup>[2]</sup>。PGE2 表达上调还可介导 CYP-19 和芳香化酶催化的雌激素的生物合成从而刺激癌细胞无限制分裂<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 PGE2 与肿瘤细胞凋亡

癌细胞失去正常的细胞凋亡能力,COX-2 过表达和 PGE 的合成增加能产生显著的抗凋亡作用。通过对乳腺癌组织的研究发现细胞凋亡是内源性和外源性两种凋亡途径共同作用的结果。内源性途径即线粒体途径,即在多种因素如抗凋亡蛋白 2(Bcl-2)刺激下线粒体外膜通透性增加从而使凋亡相关蛋白释放。外源性途径即通过与细胞

<sup>1</sup>北京大学第三医院泌尿外科(北京,100083)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:马路林, E-mail: malulin@medmail.com.cn

膜上的受体作用产生一系列生物学效应发生细胞凋亡。PGE<sub>2</sub>的过表达可同时影响以上两种途径从而减少癌细胞凋亡,如PGE<sub>2</sub>可提高Bcl-2的水平,还能通过PI3K/Akt信号通路介导核受体PPAR $\delta$ 的转录激活从而减少肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。这些均表明PGE<sub>2</sub>在细胞凋亡中发挥保护作用。相反的,在某些条件下PGE<sub>2</sub>又可介导细胞凋亡:通过对结肠癌细胞系体外实验的研究发现,胞内的PGE<sub>2</sub>可直接激活前凋亡蛋白Bax从而促进肿瘤细胞凋亡,胞外PGE<sub>2</sub>不会产生这种作用<sup>[5]</sup>。

### 1.3 PGE<sub>2</sub>与血管新生

PGE<sub>2</sub>与肿瘤组织的血管新生关系密切。在肾癌、乳腺癌等癌症中证实PGE<sub>2</sub>促进了VEGF的合成和释放。PGE<sub>2</sub>可通过与EP<sub>2</sub>受体和EP<sub>4</sub>受体结合并激活多条通路如PKA/AP<sub>2</sub>途径、PI3K/Akt途径等上调VEGF-A的表达,还可与核受体直接作用促进VEGF和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGF-2)的表达,从而促进肿瘤组织的血管新生。而VEGF的表达可能进一步正反馈增加PGE<sub>2</sub>的表达并促进淋巴管的形成<sup>[6]</sup>。

### 1.4 PGE<sub>2</sub>与炎症反应

PGE<sub>2</sub>是炎症反应的主要效应分子。促炎细胞因子刺激细胞膜表面的Toll样受体(toll like receptor)并激活NF- $\kappa$ B和AP-1,继而通过一系列炎症级联放大反应使COX-2表达并产生PGE<sub>2</sub>。同时巨噬细胞等固有免疫系统细胞产生细胞因子如IL-6和IL-1 $\beta$ 等。以上过程在乳腺癌的发生发展中发挥作用<sup>[3]</sup>。

### 1.5 PGE<sub>2</sub>与肿瘤的治疗和预后

COX-2的表达促进前列腺素的合成并与肿瘤的预后相关。在一些癌症类型如肾细胞癌中,COX-2的上调可导致疾病进展和预后不良。在转移性肾细胞癌患者中,干扰素- $\alpha$ 治疗后COX-2阳性患者的总生存率高于COX-2阴性患者。COX-2抑制剂(如JTE-522)可通过刺激细胞毒作用、促进凋亡和抑制PGE<sub>2</sub>生成发挥其抗癌作用。这为以PGE<sub>2</sub>为靶点的癌症治疗提供参考。阿司匹林和其他非甾体抗炎药对肿瘤存在保护作用,这可能与抑制COX酶并减少PGE<sub>2</sub>的合成有关<sup>[7]</sup>。微粒体前列腺素合酶1(microsomal Prostaglandin E synthase-1,mPGES-1)抑制剂可通过抑制PGE<sub>2</sub>介导的EGFR信号通路并破坏肿瘤相关的血管新生从而抑制鳞癌的生长,提示mPGES-1可作为鳞癌治疗的潜在方法<sup>[8]</sup>。

## 2 EETs与肿瘤

花生四烯酸在细胞色素P450表氧化酶(CYPepoxygenases)的催化下生成四种EETs:5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET和14,15-EET。人

类EETs由CYP2家族合成,包括CYP2C和2J家族。CYP主要在肝脏和肝外器官如肺、肾和胃肠道组织表达。CYP2C主要与EETs在肝和肾中的生物合成有关,而CYP2J是心脏和内皮细胞EETs生物合成的关键酶,其中发挥主要作用的有CYP2J<sub>2</sub>、CYP2C<sub>8</sub>和CYP2C<sub>9</sub>。EETs由可溶性环氧化物酶(sEH)进一步代谢为活性较弱的碳三烯酸(dihydroxyeicosatrienoic acids,DHETs)。CYP和sEH的表达与EETs的持续浓聚与否密切相关<sup>[9]</sup>。

### 2.1 EETs与细胞增殖和转移

CYP2J<sub>2</sub>在白血病或淋巴瘤患者骨髓和外周血中丰富表达,而在正常人外周血白细胞中不表达。血液系统恶性肿瘤细胞系培养基中添加外源性EET或使CYP2J<sub>2</sub>过表达都能显著促进细胞增殖并减缓凋亡,而添加CYP2J<sub>2</sub>抑制剂能抑制细胞增殖并促进凋亡,从而证实CYP2J<sub>2</sub>在人类造血系统恶性疾病的发病中发挥关键作用。并排除了CYP2C<sub>8</sub>和CYP2C<sub>9</sub>的作用<sup>[10]</sup>。CYP2C<sub>9</sub>催化生成的11,12-EET还与食管细胞癌前病变(Barrett食管)中COX-2和PGs诱导细胞增殖有关<sup>[11]</sup>。11,12-EET也广泛存在于前列腺癌中。乳腺癌中14,15-EET水平升高,伴随CYP2C<sub>8</sub>、CYP2C<sub>9</sub>、CYP2J<sub>2</sub>高表达,sEH mRNA和蛋白质表达下降。减少CYP2C<sub>8</sub>、CYP2C<sub>9</sub>、CYP2J<sub>2</sub>或使sEH过表达都会抑制乳腺癌细胞的增殖和转移。这些分子可能成为乳腺癌治疗靶点<sup>[12]</sup>。而在肾近端小管上皮细胞中则以14,15-EET为主。14,15-EET可激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP),导致肝素结合表皮生长因子样生长因子(HB-EGF)的释放,表皮生长因子受体(EGF-R)被反式激活,从而刺激了肾小球系膜和肾小管上皮细胞的增殖。这一过程在EET介导的促进肿瘤细胞分裂的信号通路中意义重大,导致肿瘤细胞的恶性增殖<sup>[13]</sup>。

### 2.2 EETs与细胞凋亡

EETs可通过上调抗细胞凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-XL并下调促凋亡蛋白Bax和Bak,进而减弱caspase-3蛋白的活性从而保护肿瘤细胞避免TNF- $\alpha$ 介导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。在Tca-8113癌细胞系中抗白血病药物砷霜(arsenic trioxide,ATO)通过激活活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生并损害线粒体功能从而介导细胞凋亡,11,12-EET预处理可提高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达从而抑制ATO介导的细胞凋亡。11,12-EET还可抵抗ATO介导的p38丝裂原激活的蛋白激酶,c-Jun NH<sub>2</sub>末端激酶、caspase-3和caspase-9的作用。以上证明11,12-EET通过产生抗氧化蛋白和减少ROS介导的线粒体功能损伤减

少肿瘤细胞凋亡<sup>[15]</sup>。EET 类似物还可降低 caspase-12 蛋白的基因表达水平,后者在内质网压力相关的细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

### 2.3 EETs 与血管新生

EETs 是 VEGF 信号通路下游的中间产物,可通过 eNOS、MEK/MAPK 和 PI3K 等通路促进血管内皮迁移,增强 VEGF 介导的血管新生,在促进内皮细胞的增殖和有丝分裂中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。EETs 还可调节血管紧张度并维持血管内环境的稳定。四种 EETs 均被证实可促进内皮细胞增殖。研究表明,EETs 主要通过以下三条通路发挥血管保护作用:①CYP2C9 催化生成的 EETs(主要是 11,12-EET)促进 cAMP 反应因子结合蛋白(CREBP)和 COX-2 表达;②激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路,抑制 FOXO1 和 FOXO3 b,从而下调 p27 Kip1(一种细胞周期依赖性激酶抑制剂),并使细胞周期蛋白 D1 表达;③8,9-EET 和 11,12-EET 对 p38 MAPK 信号通路的激活。这种血管新生机制可能增强肿瘤的恶性程度<sup>[18]</sup>。11,12-EET 还可能通过提高 EGF 受体的活性促进血管新生。在小鼠肺脏内皮细胞中 CYP 的激活可导致 ERK1/2 和 Akt 的磷酸化作用,敲除 CYP 表氧化酶基因则会抑制 VEGF 介导的 ERK 和 Akt 磷酸化。VEGF 可刺激 CYP2C 启动子的激活并介导 CYP2C8 的表达<sup>[17]</sup>。总之,EETs 能增强 VEGF 介导的血管新生,VEGF 反过来又能促进 CYP2C8 的表达并提高胞内 EETs 的水平,证明 EETs 在 VEGF 介导的血管新生中占据重要位置。

### 2.4 EETs 与炎症反应

EETs 和 DHETs 可以激活 PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$ 。已证实 8,9-EET 和 11,12-EET 均可增加 PPAR $\alpha$  受体的活性。遗传性 sEH 缺失或 EETs 水平的升高均可减少炎症反应的发生。研究表明 EETs 可通过减少血管细胞粘附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)并抑制转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化,还可能通过与 G 蛋白偶联受体结合发挥抗炎作用。EET 类似物可减少肾组织中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达并破坏顺铂等抗肿瘤药物的功能。8,9-EET 和 11,12-EET 可抑制 HEK293 细胞中 NF- $\kappa$ B 受体基因的激活从而减少炎症反应的发生。在人乳腺癌细胞系中证实 EETs 可通过激活 STAT3 发挥抗炎作用<sup>[19]</sup>。

### 2.5 EETs 与肿瘤的治疗和预后

CYP2J2 抑制剂表现出强抗肿瘤活性,可能为治疗肿瘤提供理论支持。特殊的 CYP2J2 抑制剂可通过激活 caspase-3 抑制肿瘤细胞增殖。EET 拮抗剂如 14,15-EEZE 可能通过抑制 EETs 的作用从而减少前列腺癌转移,这为前列腺癌治疗提供

潜在希望<sup>[20]</sup>。

## 3 HETEs 与肿瘤

AA 可经 CYP 通路和 LOX 通路两种途径生成 HETEs。经 CYP  $\omega$ -羟化酶通路生成 7-,10-,12-,13-,15-,16-,17-,18-,19-和 20-HETE,经 LOX 通路生成 5-,8-,12-,15-HETE<sup>[21]</sup>。CYP  $\omega$ -羟化酶在多种癌症如肾癌、前列腺癌、肝癌中均表达升高,肾癌中 15-LOX-1 的表达上调,而 5-LOX 和 12-LOX 的表达水平下降<sup>[22]</sup>。已发现多种 HETEs 在抑制肿瘤细胞凋亡,刺激血管新生,增强细胞增殖和转移能力中发挥作用,其中以 20-HETE 和 12-HETE 研究为多。20-HETE 可能为一些血管活性和致有丝分裂生长因子的二级信使,12-HETE 已被证实可促进前列腺癌、结肠癌和乳腺癌的细胞增殖、粘附、转移和血管新生<sup>[23]</sup>。

### 3.1 HETEs 与肿瘤细胞增殖和转移

研究表明 20-HETE 促进肾癌、前列腺癌等癌症的细胞增殖<sup>[24]</sup>。12-HETE 也被证实在癌症的粘附、侵袭和转移中发挥重要作用。12-HETE 通过 RhoA 和 PKC $\alpha$  信号通路从而刺激 NF- $\kappa$ B 的激活和依赖 NF- $\kappa$ B 的 ICAM-1 的表达,同时 Rho/Rac 家族的相应 GTP 酶也在细胞粘附和迁移中发挥一定作用。12-HETE 还可促进蛋白酶的分泌,增强肿瘤细胞的运动能力<sup>[25]</sup>。12-HETE 和 5-HETE 可通过 RAS 介导的 MAPK 依赖的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的激活促进肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[21]</sup>。

### 3.2 HETEs 与肿瘤细胞凋亡

12-HETE 在细胞凋亡中发挥保护作用,12-HETE 可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 并轻微减少 Bax 的表达,还可抑制 caspase-3 的活性从而发挥抗凋亡效应,这一点在前列腺癌和乳腺癌中得到证实<sup>[26]</sup>。5-HETE 在前列腺癌细胞生长过程中是一个强有力存活因子。20-HETE 可通过 PI3K/Akt 途径诱导 ROS 产生并发挥抗凋亡作用<sup>[21]</sup>。

### 3.3 HETEs 与血管新生

20-HETE 是促血管新生的诱导生长因子中与有丝分裂相关的二级信使,可刺激内皮细胞和血管平滑肌细胞增殖,提高细胞生存率,还可促进 VEGF 的合成和释放,在依赖 VEGF 的血管新生过程中发挥重要作用。在内皮祖细胞中 20-HETE 还可促进趋化因子和整合素介导的内皮祖细胞的趋化和粘附,并通过诱导其释放 VEGF 和基质细胞衍生因子(stromal-derived factor-1, SDF-1)促进内皮祖细胞向血管内皮细胞分化,从而增强血管新生过程中的管腔形成<sup>[27]</sup>。

### 3.4 HETEs 与炎症反应

20-HETE 是一种前炎性介质,可通过激活

Rac1/2 和 NADPH 氧化酶促进 ROS 的产生,从而促进致炎因子如 IL-8、IL-13、IL-4 和 PGE2 等的释放,还能促进 ICAM1 的表达,并激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK/ERK 通路从而激活炎症反应<sup>[28]</sup>。肾细胞癌中巨噬细胞高表达 15-LOX-2 并分泌大量 15-HETE,进而调节单核细胞趋化蛋白和 IL-10 的产生。结直肠癌中 15-LOX-1 表达上调伴随着 IL-1B 的表达下调,15-HETE 表达增多,证明 15-HETE 与肾癌和结直肠癌的炎症反应和免疫逃避相关<sup>[29]</sup>。

### 3.5 HETEs 与肿瘤的治疗和预后

抑制 HETEs 的产生可能为减少癌症发生发展过程中的细胞恶性增殖迁移和病理性血管新生提供一个治疗策略。WIT002 通过抑制 CYP4 家族从而抑制 20-HETE 的作用,可抑制肾腺癌的细胞增殖<sup>[24]</sup>。

## 4 结语与展望

随着研究方法和研究工具的发展,AA 及其代谢产物在肿瘤细胞增殖和转移、凋亡、血管新生和炎症反应及其治疗和预后方面的作用逐渐被发现。PGs、EETs 和 HETEs 及其中涉及的代谢通路中的关键酶均有可能成为癌症早期检出和治疗的潜在靶点。然而由于 AA 及其代谢产物生物化学性质的复杂性,其在肿瘤中的作用仍扑朔迷离,关于 AA 与肿瘤发生发展的进一步研究有待展开。

### [参考文献]

- Lee J W, Park J H, Suh J H, et al. Cyclooxygenase-2 expression and its prognostic significance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Korean J Pathol*, 2012, 46(3): 237-245.
- Ohba K, Miyata Y, Watanabe S, et al. Clinical significance and predictive value of prostaglandin E2 receptors (EPOR)1-4 in patients with renal cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(2): 597-605.
- Harris R E, Casto B C, Harris Z M. Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(4): 677-692.
- Banno K, Iida M, Yanokura M, et al. Drug repositioning for gynecologic tumors: a new therapeutic strategy for cancer [J]. *Scientific World Journal*, 2015, 2015: 341362.
- Lalier L, Pedelaborde F, Braud C, et al. Increase in intracellular PGE2 induces apoptosis in Bax-expressing colon cancer cell[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 153.
- Yang S, Gao Q, Jiang W. Relationship between tumour angiogenesis and expression of cyclo-oxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-A in human renal cell carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(1): 110-117.
- Nakanishi M, Rosenberg D W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2): 123-137.
- Finetti F, Terzuoli E, Bocci E, et al. Pharmacological inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 suppresses epidermal growth factor receptor-mediated tumor growth and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40576.
- Tacconelli S, Patrignani P. Inside epoxyeicosatrienoic acids and cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 239.
- Chen C, Wei X, Rao X, et al. Cytochrome P450 2 J2 is highly expressed in hematologic malignant diseases and promotes tumor cell growth[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(2): 344-355.
- Schmelzle M, Dizdar L, Matthaei H, et al. Esophageal cancer proliferation is mediated by cytochrome P450 2 C9(CYP2C9) [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2011, 94(1-2): 25-33.
- Wei X, Zhang D, Dou X, et al. Elevated 14,15-epoxyeicosatrienoic acid by increasing of cytochrome P450 2 C8,2 C9 and 2 J2 and decreasing of soluble epoxide hydrolase associated with aggressiveness of human breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 841.
- Panigrahy D, Kaipainen A, Greene E R, et al. Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 723-735.
- Imig J D. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(1): 101-130.
- Liu L, Chen C, Gong W, et al. Epoxyeicosatrienoic acids attenuate reactive oxygen species level, mitochondrial dysfunction, caspase activation, and apoptosis in carcinoma cells treated with arsenic trioxide[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(2): 451-463.
- Khan M A, Liu J, Kumar G, et al. Novel orally active epoxyeicosatrienoic acid(EET)analogs attenuate cisplatin nephrotoxicity[J]. *FASEB J*, 2013, 27(8): 2946-2956.
- Panigrahy D, Greene E R, Pozzi A, et al. EET signaling in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(3-4): 525-540.
- Xu X, Zhang X A, Wang D W. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(8): 597-609.
- Thomson S J, Askari A, Bishop-Bailey D. Anti-inflammatory effects of epoxyeicosatrienoic acids [J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 605101.
- Nithipatikom K, Brody D M, Tang A T, et al. Inhibition of carcinoma cell motility by epoxyeicosatrienoic acid (EET) antagonists[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2629-2636.
- Xu X M, Yuan G J, Deng J J, et al. Inhibition of 12-lipoxygenase reduces proliferation and induces apoptosis

- of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(2):193-202.
- 22 Gohara A, Eltaki N, Sabry D, et al. Human 5-, 12- and 15-lipoxygenase-1 coexist in kidney but show opposite trends and their balance changes in cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4):1275-1282.
- 23 Chen L, Ackerman R, Saleh M, et al. 20-HETE regulates the angiogenic functions of human endothelial progenitor cells and contributes to angiogenesis in vivo [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 348(3):442-451.
- 24 Alexanian A, Sorokin A. Targeting 20-HETE producing enzymes in cancer-rationale, pharmacology, and clinical potential [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:243-255.
- 25 Viola K, Kopf S, Huttary N, et al. Bay11-7082 inhibits the disintegration of the lymphendothelial barrier triggered by MCF-7 breast cancer spheroids; the role of ICAM-1 and adhesion [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3):564-569.
- 26 Tang K, Cai Y, Joshi S, et al. Convergence of eicosanoid and integrin biology: 12-lipoxygenase seeks a partner [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:111.
- 27 Guo A M, Janic B, Sheng J, et al. The cytochrome P450 4 A/F-20-hydroxyeicosatetraenoic acid system; a regulator of endothelial precursor cells derived from human umbilical cord blood [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2):421-429.
- 28 Singh H, Cheng J, Deng H, et al. Vascular cytochrome P450 4 A expression and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthesis contribute to endothelial dysfunction in androgen-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, 50(1):123-129.
- 29 Vanella L, Di Giacomo C, Acquaviva R, et al. Effects of ellagic Acid on angiogenic factors in prostate cancer cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2013, 5(2):726-738.

(收稿日期:2016-12-14)

## 第十次全国医学学术会议征文通知

中国性学会性医学专业委员会主办,兰州大学第一医院男科(暨甘肃省男科医院)等承办的“第十次全国医学学术会议”定于2017年5月19~21日在兰州大学召开。

本次会议将邀请国际及国内知名专家做大会专题报告,交流男科学、女性性医学、生殖医学、生殖道感染、性心理、性治疗基础与临床等最新成果,同时举办海峡两岸性医学论坛。本次会议授予国家级 I 类学分。现将会议征文事项通知如下:

### 一、征文内容

①性功能障碍基础与临床研究;②性心理障碍;③性治疗(药物、手术、康复等);④生殖医学(不孕不育、辅助生殖技术、生殖内分泌基础与临床研究等);⑤生殖道感染;⑥前列腺疾病(前列腺炎、前列腺增生症、前列腺癌);⑦生殖系统畸形、损伤、肿瘤等;⑧性、生殖相关手术新技术交流(现场显示或光盘放映)。

### 二、征文要求

①未在全国性学术会议交流或全国性刊物公开发表的论文。②来稿应为不超过1000字的论文摘要,包括研究目的、方法、结果和结论等内容,请勿写成过于简短的“内容提要”形式,不要(建议删去)附图、表。③摘要按“论文题目、作者单位、邮编、姓名、正文”的顺序排列,并注明联系地址、电话。④本次会议采用网上投稿,请用 word 格式排版,小四号字发至 E-mail 信箱:xingyixuezhengwen@126.com(收到自动回复)。⑤本次征文截稿日期为2017年4月10日(以邮件发送时间为准)。⑥本次大会论文将汇编成册,优秀论文将推荐在《中国性科学杂志》、《中华男科学杂志》等学术刊物上发表,并颁发获奖证书。⑦录取论文的第一作者,将发给参加会议通知。

### 三、联系人

①北京市西城区地安门西大街甲59号,北大医院男科中心袁亦铭医师(18910093663)、彭靖医师(13683297502),邮编:100009。②甘肃省兰州市兰州大学第一医院男科(暨甘肃省男科医院)、兰州大学第一医院泌尿二科张立元医师、陈小勇医师、郭庆华医师,电话:0931-8356591,0931-8356587,邮编:730000。

中国性学会性医学专业委员会

2017年1月