

环氧合酶与前列腺癌关系研究进展

杨宇浩, 陈国俊*

青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月26日; 录用日期: 2023年9月19日; 发布日期: 2023年9月27日

摘要

前列腺癌是严重威胁男性健康的恶性肿瘤之一, 目前其治疗效果欠佳。近些年来, 相关研究发现环氧合酶通路上的物质与前列腺癌的发生、发展和转移密切相关。尤其是环氧合酶-2和前列腺素E2在前列腺癌中进展中发挥举足轻重的作用。进一步研究COX通路上与前列腺癌的关系, 对前列腺癌防治有重要意义。本文从环氧合酶通路物质对前列腺癌的影响, 及相关抑制剂的作用等关系做综述。

关键词

前列腺癌, 环氧合酶2, 前列腺素E2, 花生四烯酸

Research Progress on the Relationship between Cox Pathway and Prostate Cancer

Yuhao Yang, Guojun Chen*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 26th, 2023; accepted: Sep. 19th, 2023; published: Sep. 27th, 2023

Abstract

Prostate cancer is one of the malignant tumors that threaten the health of men seriously. In recent years, it has been found that Cox pathway is closely related to the occurrence, development and metastasis of prostate cancer. In particular, Cox-2 and PGE2 play a pivotal role in the progression of prostate cancer. Further study on the relationship between Cox pathway and prostate cancer is of great significance for the prevention and treatment of prostate cancer. This article reviews the effect of Cox pathway on prostate cancer and the role of related inhibitors.

*通讯作者。

Keywords

Prostate Cancer, Cyclooxygenase 2, Prostaglandin E2, Arachidonic Acid

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

前列腺癌(Prostate cancer, PCA)在全球男性恶性肿瘤发病率第二, 男性癌症死因中居第五[1]。归因于前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)早期诊断及治疗进展, 美国研究估计, 2020 美国将有 19.2 万名男性被诊断出患有前列腺癌, 预计将有 3.3 万人死于前列腺癌, 男性癌症中发病率第一, 死亡率第二[2]。而在我国, 随着人口结构、生活及饮食的改变, 前列腺癌的发病率已呈上升趋势, 2022 年我国将有 12.5 万人发生前列腺癌, 将有 5.6 万人死于前列腺癌, 占全国的癌症发生率第九, 死亡率第十一, 在男性癌症中, 发病率第六, 死亡率第十一[3] [4]。前列腺癌在全球的发病率有所上升, 同时对前列腺癌的研究也越发全面、深入, 包括其发病、进展和转移机制, 以及针对机制中关键因素的靶向治疗的探索。其中花生四烯酸(arachidonic acid, AA)及其代谢产物便是重要致癌、促癌因子之一。

花生四烯酸, 也称全顺式 5,8,11,14-二十碳四烯酸, 是人体分布最广且必需的 ω -6 系列多不饱和脂肪酸。花生四烯酸始于细胞的细胞器质膜, 主要在胞浆磷脂酶 A2 α (cytosolic phospholipase A2 α , cPLA2 α) 的作用下游离, 通过环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和细胞色素 P450 (cytochrome P-450, CYP450)表氧化酶三种途径分别产生前列腺素(prostaglandin, PGs)、血栓素(thromboxane, TX)、白三烯(leukotriene, LT)和羟基脂肪酸(hydroxyfatty acid, OHFA) [5]。我们综合了现有的体内外及临床研究证据, 意在了解 AA 的 COX 通路在前列腺癌发生、发展、转移、复发及治疗中的作用。

2. 环氧合酶通路代谢

环氧合酶有 COX-1、COX-2 两种亚型, COX-1 主要调控生理功能。COX-2 在大多正常细胞中低表达或不表达, 只有在癌基因、生长因子、细胞因子、化疗和肿瘤促进剂等刺激因素的诱导下上调, 环氧合酶作为限速酶, 主要将花生四烯酸分解为 PGs、TXs, 然后参与到炎症、肿瘤的发生和发展过程[6]。COX-2 及其代谢产物 PGs、TXs 等都参与前列腺癌的发生发展过程, 研究他们的作用机制, 使之有望成为前列腺癌治疗的新靶点。

3. 环氧合酶通路对前列腺癌的影响

3.1. 环氧合酶通路作用机制

COX 通路中主要是 COX-2 及产物 PGE2 对 PCA 起作用, 因此研究 COX-2 和 PGE2 对 PCA 的作用机制可以给 PCA 治疗提供新靶点、新药物研究方向。自 2000 年 Gupta [7]首次提供了 COX-2 在人前列腺癌中过表达的证据以来, COX 通路上的酶及产物对 PCA 作用的研究就成为热点。

Madrigal-Martínez 等人[8]研究发现 COX-2 活性是 PGE2 在 PCA 细胞中发挥致癌作用的绝对必要条件, 同时 PGE2 通过细胞内前列腺素 E2 (IPGE2)上调 COX-2。说明两者是相互维持各自的表达水平, 形成一个正反馈环。在更深层次分子水平研究发现, PGE2 可通过受体 EP2 和 EP4 激活蛋白激酶 A (PKA)

信号通路,进而刺激 CCAAT/增强子结合蛋白- β 与 S100A8 启动子结合,从而刺激 S100A8 的表达,S100A8 有癌细胞增殖以及肿瘤进展、侵袭和转移中的作用[9] [10] [11]。随后更多的信号通路,如 ERK、cAMP/PKA、PI3K/AKT 和 NF- κ B 等,被发现在细胞增殖、迁移、侵袭和转移起重要作用[11], Xu 等人[10]的研究也证实了这一点。另一方面,在具体 PCA 骨转移机制研究中, Watanabe [12]和 Chen [13]发现 PGE2 诱导 AKT 磷酸化,导致 PI3K/AKT/mTOR 通路激活,在前列腺肿瘤骨破坏和骨转移中起到关键作用。以上关于多个信号通路在 PCA 中发生发展中的作用已被广泛论证,而关于制造阻断以上信号通路来治疗 PAC 的药物也开始被用于临床,给 PCA 的治疗提供更多更新的选择。当然,关于这 PCA 的研究也不仅仅局限于 PKA 相关上,例如, Wang [14]和 Takahashi [15]发现 COX-2 和微粒体前列腺 E 合成酶-1 (mPGES-1)通过上调 MMP-2 和 MMP-9 来促进促进肿瘤转移。COX 通路的另一产物 TXA2 也参与 PCA 的发生, TXA2 受体 TP α /TP β 以及蛋白激酶 C 相关激酶 PrK1 和 PrK2,为激动剂激活 TP 如何加剧前列腺癌提供了一个机制,并强调了 TP α 和/或 TP β 作为治疗前列腺癌的潜力[16]。综上,无论是已被广为接受的机制,还是近几年新发现的,随着研究的进一步深入,它们都有望成为 PCA 治疗的“明星”靶点。

3.2. COX、PGs 和 TXs 与前列腺癌的关系

针对 COX、PGs 和 TXs 在 PCA 中的各阶段表达的研究早在 2000 年就较为普遍,而且大多都得出相同或类似的答案。2000 年 Gupta 等人[7]利用同一个体的 12 对特别的良性组织和前列腺癌组织,发现前列腺癌中 COX-2mRNA 的平均表达水平显著增加,首次提供了 COX-2 在人前列腺癌中过表达的证据。然而,这样的分析不是定量的,也没有在同一患者的良性肿瘤之间进行比较。

后来, Yoshimura 等[17]对 28 例前列腺癌、8 例良性前列腺增生(BPH)、1 例前列腺上皮内瘤变(PIN)和 8 例正常的前列腺组织标本进行分析,结果发现 COX-2 在前列腺肿瘤细胞中表达显著。Kirschenbaum 等人[18]对根治性前列腺切除术中获得 31 个标本(其中 28 例为 PIN)和 10 例来自经尿道前列腺切除术的 BPH 标本的分析表明, COX2 在前列腺癌中表达强烈且均匀,同时人们普遍认为高级别 PIN 是一种癌前病变,类似于结肠癌的家族性息肉。COX-2 在高级别 PIN 中的过表达可能表明 COX-2 在人类前列腺癌发生的各个阶段都有表达。

Madaan 等人[19]用免疫组织化学方法和免疫印迹法检测了 30 例 BPH 和 82 例前列腺癌组织中 COX-1 和 COX-2 的表达,发现 COX-2 在肿瘤细胞中的表达明显高于 BPH, COX2 蛋白在前列腺癌中的诱导表达和显著增强,在这 82 例腺癌中,高分化腺癌 10 例(Gleason 分级 2~4 级),中分化腺癌 32 例(Gleason 分级 5~7 级),低分化腺癌 40 例,低分化组 COX-2 表达明显高于高分化组,这表明 COX2 蛋白的表达也与肿瘤分级呈正相关。

Lee [20]和 Uotila [21]研究发现 COX-2 在 PCA 和 PIN 中的表达明显高于良性组织。Fawzy 等人[22]研究埃及人 PCA 组织发现 COX-2 (Rs2745557)多态性及其蛋白参与了 PCA 的发生和发展。Shao 等人[23]通过 meta 分析也证实 COX-2 在 PC 的 T3~T4 期高表达比 T1~T2 期更显著, COX-2 过表达与前列腺癌的进展和转移有关这一点,但是却发现 COX-2 (rs2745557)基因多态性与前列腺癌发生没有显著关联的关联。Shappell 等[24]发现 COX-2 在 PC 的升高不是前列腺癌的典型改变。这些结果挑战了传统观点,即 COX-2 上调是前列腺恶性肿瘤的常见表现。这些不一致的研究结果可能是因为以前的研究中纳入的患者数量较少,或者多态性对 PCA 风险的影响很小,这可能与方法学上的缺陷有关此外。

综上所述,以上诸多体外细胞研究都表明 COX-2 和 PGE2 在 PCA 的发生、发展有关。即使 PCA 中 COX-2 表达与否缺乏统一论调,但并不意味着在 COX-2 在肿瘤中升高在特定病例中上调不重要,只是需要增加样本、严格纳入标准、对所采用的检测方法进行更严格和遵循正确的统计学验证。

4. COX 通路抑制剂与前列腺癌

随着 COX 通路上机制的研究,越来越多的靶点被发现,治疗的作用也逐步进入临床。Kirschenbaum 等[25]研究表明 COX-2 主要通过 1) 产生自由基和致癌物; 2) 促进细胞增殖; 3) 减少凋亡; 4) 诱导血管生成来促进 PC 的发生、发展。同时在体内体外都诱导凋亡,还能降低 PCA 组织微血管密度和血管生成,也可以阻止缺氧时强力血管内皮生长因子(VEGF)的上调,这都相互证明了 COX-2 在 PCA 中的作用。COX-2 是通过促进炎症反应、减少细胞凋亡、增加血管生成和破坏 DNA 氧化参与了前列腺癌的发生发展[23]。长期使用 COX 抑制剂可以将前列腺癌的风险分别降低 39%, COX 抑制剂还可以延缓前列腺癌切除术后复发患者升高的 PSA,但因为阻断 cPLA2 α 酶有望阻断 AA 对 COX 和 LOX 途径的供应,因此联合 cPLA2 α 抑制剂治疗 PC 可能比单独使用 COX 和 LOX 抑制剂效果要明显[26]。

能否通过研究 COX 通路上的酶和产物来给临床诊疗预后提供靶点和指标呢?有中国研究者通过分析发现 COX-2 蛋白的表达状态与患者的预后密切相关,COX-2 蛋白表达越高,PCA 患者预后越差,这使得 COX-2 有望成为 PC 患者预后评价的指标,但研究者也表示此研究数量较少,仍需更大规模的多因素分析来证明 COX-2 与 PCA 患者预后不良相关性[27]。

Flamiatos 等[28]通过双盲实验发现塞来昔布对前列腺癌组织的凋亡、前列腺素或雄激素受体水平无影响,结合以往研究发现非选择性的 COX 抑制剂,如布洛芬或阿司匹林,可能更有益。据此分析 COX-2 抑制剂可能太过特异,鉴于目前选择性 COX 抑制剂的研究并未完善,可以认为还没有 COX-1 或 COX-2 药物被前瞻性地证明可以预防前列腺癌或影响前列腺癌的预后。但笔者认为可能是由于实验时间短(2 周),缺乏足够样本量、实验意外终止(一例患者中途心肌梗死死亡)等原因影响最终结果的可信度。COX-2 抑制剂在临床上仍具有研究价值。

后来 Garg [29]发现原癌激酶 PKC ϵ 的过度表达与抑癌基因 Pten 缺失协同作用,促进 COX-2 的表达,当靶向阻断前列腺癌细胞 PKC ϵ 时会降低 COX-2 和 PGE2 的产生,从而抑制 PCA 细胞增殖、转移和侵袭。因此蛋白酶体抑制剂硼替佐米能使磷酸化的 AKT 去磷酸化,抑制 PI3K/AKT/mTOR 轴,抑制前列腺癌细胞的生长停滞和凋亡[13]。

针对 PGE2 作用前列腺癌的机制研究,也有相应靶点被提出。PGE2 作用于受体 EP4 产生的信号在前列腺肿瘤骨破坏和转移中起关键作用,阻断 PGE2-EP4 信号可以防止前列腺癌转移所需的骨破坏,表明 EP4 拮抗剂是阻断骨转移治疗前列腺癌的候选药物[12]。因此 EP4 拮抗剂,特别是与化疗、内分泌治疗或基于免疫的治疗相结合,是一种有前途的癌症治疗新方法,应该得到进一步的研究,几种 EP4 拮抗剂现在已经进入早期临床试验阶段,我们热切期待这些研究的结果。

TXA2 对前列腺癌的作用研究较少、较不充分,在 COX 通路上仅有少数研究。TXA2 受体 TP α /TP β 以及蛋白酶 C 相关激酶 PrK1 和 PrK2,为激动剂激活 TP 如何加剧前列腺癌(包括前列腺癌)提供了一个机制。并强调了 TP α 和/或 TP β 作为治疗前列腺癌(包括前列腺癌)的潜力[16]。

5. 结论与展望

随着前列腺癌与 COX 通路相关物质关系的研究愈发明确,以及相关抑制在临床的应用,COX 通路逐渐成为前列腺癌的一个“成熟靶点”,同时关于花生四烯酸其他通路的研究,如 LOX 通路和 CYP450 通路的价值也开始被发掘出来,当相关研究、实验渐入佳境后,也许针对花生四烯酸三条通路的联合治疗前列腺癌的治疗和预防会是一个意想不到的新方向、新希望。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Inci-

- dence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [3] Xia, C., Dong, X., Li, H., et al. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [4] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 98-102.
- [5] Yagami, T., Yamamoto, Y. and Koma, H. (2018) Physiological and Pathological Roles of 15-Deoxy- $\delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ in the Central Nervous System and Neurological Diseases. *Molecular Neurobiology*, **55**, 2227-2248. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0435-4>
- [6] Hussain, T., Gupta, S. and Mukhtar, H. (2003) Cyclooxygenase-2 and Prostate Carcinogenesis. *Cancer Letters*, **191**, 125-135. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00524-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00524-4)
- [7] Gupta, S., Srivastava, M., Ahmad, N., Bostwick, D.G. and Mukhtar, H. (2000) Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Prostate Adenocarcinoma. *The Prostate*, **42**, 73-78. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(20000101\)42:1<73::AID-PROS9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(20000101)42:1<73::AID-PROS9>3.0.CO;2-G)
- [8] Madrigal-Martínez, A., Constâncio, V., Lucio-Cazaña, F.J. and Fernández-Martínez, A.B. (2019) PROSTAGLANDIN E₂ Stimulates Cancer-Related Phenotypes in Prostate Cancer PC3 Cells through Cyclooxygenase-2. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 7548-7559. <https://doi.org/10.1002/jcp.27515>
- [9] Miao, L., Grebhardt, S., Shi, J., et al. (2012) Prostaglandin E₂ Stimulates S100A8 Expression by Activating Protein Kinase A and CCAAT/Enhancer-Binding-Protein-Beta in Prostate Cancer Cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 1919-1928. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.015>
- [10] Xu, S., Zhou, W., Ge, J. and Zhang, Z. (2018) Prostaglandin E₂ Receptor EP4 Is Involved in the Cell Growth and Invasion of Prostate Cancer via the cAMPPKA/PI3KAkt Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 4702-4712. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8415>
- [11] Ching, M.M., Reader, J. and Fulton, A.M. (2020) Eicosanoids in Cancer: Prostaglandin E₂ Receptor 4 in Cancer Therapeutics and Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 819. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00819>
- [12] Watanabe, K., Tominari, T., Hirata, M., et al. (2016) Abrogation of Prostaglandin E-EP4 Signaling in Osteoblasts Prevents the Bone Destruction Induced by Human Prostate Cancer Metastases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.075>
- [13] Chen, H., Zhou, L., Wu, X., et al. (2016) The PI3K/AKT Pathway in the Pathogenesis of Prostate Cancer. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **21**, 1084-1091. <https://doi.org/10.2741/4443>
- [14] Wang, W. and Wang, J. (2018) Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Cyclooxygenase-2 (COX-2) Regulates Prostate Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion by NF- κ B Activation. *Medical Science Monitor*, **24**, 5588-5597. <https://doi.org/10.12659/MSM.906857>
- [15] Takahashi, R., Amano, H., Satoh, T., et al. (2014) Roles of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in Lung Metastasis Formation in Prostate Cancer RM9 Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **68**, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.10.008>
- [16] O'Sullivan, A.G., Mulvaney, E.P., Hyland, P.B. and Kinsella, B.T. (2015) Protein Kinase C-Related Kinase 1 and 2 Play an Essential Role in Thromboxane-Mediated Neoplastic Responses in Prostate Cancer. *Oncotarget*, **6**, 26437-26456. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4664>
- [17] Yoshimura, R., Sano, H., Masuda, C., et al. (2000) Expression of Cyclooxygenase-2 in Prostate Carcinoma. *Cancer Letters*, **89**, 589-596. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000801\)89:3<589::AID-CNCR14>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000801)89:3<589::AID-CNCR14>3.0.CO;2-C)
- [18] Kirschenbaum, A., Klausner, A.P., Lee, R., et al. (2000) Expression of Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 in the Human Prostate. *Urology*, **56**, 671-676. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00674-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00674-9)
- [19] Madaan, S., Abel, P.D., Chaudhary, K.S., et al. (2000) Cytoplasmic Induction and Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Prostate Cancer: Implications for Prevention and Treatment. *BJU International*, **86**, 736-741. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00867.x>
- [20] Lee, L.M., Pan, C.C., Cheng, C.J., Chi, C.W. and Liu, T.Y. (2001) Expression of Cyclooxygenase-2 in Prostate Adenocarcinoma and Benign Prostatic Hyperplasia. *Anticancer Research*, **21**, 1291-1294.
- [21] Uotila, P., Valve, E., Martikainen, P., et al. (2001) Increased Expression of Cyclooxygenase-2 and Nitric Oxide Synthase-2 in Human Prostate Cancer. *Urological Research*, **29**, 23-28. <https://doi.org/10.1007/s002400000148>
- [22] Fawzy, M.S., Elfayoumi, A.-R., Mohamed, R.H., et al. (2016) Cyclooxygenase 2 (rs2745557) Polymorphism and the Susceptibility to Benign Prostate Hyperplasia and Prostate Cancer in Egyptians. *Biochemical Genetics*, **54**, 326-336. <https://doi.org/10.1007/s10528-016-9722-4>

-
- [23] Shao, N., Feng, N., Wang, Y., *et al.* (2012) Systematic Review and Meta-Analysis of COX-2 Expression and Polymorphisms in Prostate Cancer. *Molecular Biology Reports*, **39**, 10997-11004. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2001-5>
- [24] Shappell, S.B., Manning, S., Boeglin, W.E., *et al.* (2010) Alterations in Lipoxygenase and Cyclooxygenase-2 Catalytic Activity and mRNA Expression in Prostate Carcinoma. *Neoplasia*, **3**, 287-303. <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900166>
- [25] Kirschenbaum, A., Liu, X.-H., Yao, S. and Levine, A.C. (2001) The Role of Cyclooxygenase-2 in Prostate Cancer. *Urology*, **58**, 127-131. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01255-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01255-9)
- [26] Niknami, M., Vignarajan, S., Yao, M., *et al.* (2010) Decrease in Expression or Activity of Cytosolic Phospholipase A2 α Increases Cyclooxygenase-1 Action: A Cross-Talk between Key Enzymes in Arachidonic Acid Pathway in Prostate Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1801**, 731-737. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2010.03.003>
- [27] Bin, W., He, W., Feng, Z., *et al.* (2011) Prognostic Relevance of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression in Chinese Patients with Prostate Cancer. *Acta Histochemica*, **113**, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.09.004>
- [28] Flamiatos, J.F., Beer, T.M., Graff, J.N., *et al.* (2017) Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Inhibition for Prostate Cancer Chemoprevention: Double-Blind Randomised Study of Pre-Prostatectomy Celecoxib or Placebo. *BJU International*, **119**, 709-716. <https://doi.org/10.1111/bju.13612>
- [29] Garg, R., Blando, J.M., Perez, C.J., *et al.* (2018) COX-2 Mediates Pro-Tumorigenic Effects of PKC ϵ in Prostate Cancer. *Oncogene*, **37**, 4735-4749. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0318-9>