

塞来昔布在消化道肿瘤中的治疗研究进展

姜婷婷¹, 李瑜英²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月7日

摘要

炎症细胞参与肿瘤过程, 促进肿瘤细胞生长、侵袭及转移。癌症组织中不仅存在环氧合酶-2的过表达且与肿瘤的不良预后有关。塞来昔布是一种COX-2选择性抑制剂, 可通过多种分子机制干预肿瘤发展并减少耐药性的形成。作用靶点广, 可抑制肿瘤细胞增殖、浸润、转移及肿瘤新生血管生成、诱导肿瘤细胞分化、促进凋亡、调节肿瘤免疫、逆转肿瘤细胞多药耐药, 从而发挥良好的临床抗肿瘤效果。本文试图总结阐明塞来昔布在消化道肿瘤治疗和预防中的最新研究。

关键词

塞来昔布, 食管癌, 胃癌, 结直肠癌, 治疗研究进展

Progress in the Treatment of Celecoxib in Digestive Tract Tumors

Tingting Jiang¹, Yuying Li²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 7th, 2023

Abstract

Inflammatory cells are involved in the tumor process and promote the tumor cell growth, invasion, and metastasis. Overexpression of cyclooxygenase-2 is not only present in cancer tissues but also associated with poor prognosis of tumors. Celecoxib is a selective inhibitor of COX-2 that can in tumor development and reduces resistance formation through a variety of molecular mechanisms. Wide targets can inhibit tumor cell proliferation, infiltration, metastasis and tumor neoangiogenesis, induce tumor cell differentiation, promote apoptosis, regulate tumor immunity, reverse mul-

tidrug resistance of tumor cells, so as to play a good clinical anti-tumor effect. This paper attempts to summarize the latest studies elucidating celecoxib in the treatment and prevention of digestive tract tumors.

Keywords

Celecoxib, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Colorectal Cancer, Advances in Treatment Research

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

癌症发病率、死亡率逐年上升, 相比于 2020, 预计 2040 年全球新发患者增长 47% [1]。化疗是肿瘤治疗的关键, 但多药耐药性的产生及对肿瘤组织靶向性的缺乏, 极大影响了患者的临床疗效。既往多项研究提出, 炎症可能促进肿瘤的发生和发展[2]。炎症反应中的固有免疫及适应性免疫在肿瘤的发生、进展及转移中扮演着重要的角色[3]。环氧合酶-2 是一种诱导型表达的蛋白酶, 在肿瘤细胞中检测到其过度表达, 与肿瘤的生成及浸润转移密切相关, 抑制其表达可发挥良好的抗肿瘤效应[4]。塞来昔布是一种选择性的 COX-2 抑制剂, 可抑制肿瘤新生血管生成、诱导细胞凋亡、逆转多药耐药及减轻细胞毒性, 协同增强放疗效果, 从而影响肿瘤的产生和进展[5]。塞来昔布已被广泛应用于消化道肿瘤的化疗辅助治疗及放疗增敏, 其抗肿瘤活性成为近期研究的热点[6]。

2. 食管癌

我国是食管癌新发病例最多的国家, 在食管癌组织中可检测到 COX-2、MMP-14 蛋白存在持续高表达, 两者具有相关性[7]均与肿瘤的生长、侵袭及转移有关。下调 COX-2 的表达可使 MMP-14 蛋白表达下降, 抑制肿瘤生长、侵袭性也随之降低[8]。一项试验研究了塞来昔布对食管癌细胞系侵袭作用的影响, 采用细胞培养的方法: 在 5% CO₂ 恒温 37℃ 培养箱环境中, 将人食管癌 EC109 细胞加入, 取其的对数期细胞制备成 10⁵/ml 的单细胞悬液进行实验, ELISA 法测定塞来昔布: (0 μmol/L、20 μmol/L、60 μmol/L、100 μmol/L) 作用下 EC109 细胞胞内 MMP-14 蛋白的相对浓度, 结果显示, EC109 细胞被不同浓度塞来昔布组处理 24 h 后, MMP-14 蛋白的表达水平, (0 μmol/L、20 μmol/L、60 μmol/L、100 μmol/L) 组的结果分别为 11.517 ± 0.881、7.905 ± 0.724、5.788 ± 0.750、3.663 ± 0.601, 可见随着塞来昔布药物浓度递增, MMP-14 蛋白相对浓度随之递减, 说明 MMP-14 的表达可被 COX-2 抑制。Transwell 侵袭试验结果显示, 穿过小室基质胶的细胞数, (0 μmol/L、20 μmol/L、60 μmol/L、100 μmol/L) 组的结果分别为 258.200 ± 16.991、170.200 ± 12.498、85.600 ± 8.905、40.200 ± 8.585, 可见 EC109 细胞的侵袭能力也呈浓度依赖性。以上实验结论与刘卫梅、易松[9]的研究结果相一致。

导致肿瘤细胞存活、增殖和侵袭的重要细胞途径由肝细胞生长因子(HGF)介导[10]。HGF 的受体称为 MET, 与包括食道癌在内的几种癌症的进展和传播有关。COX-2 和 MET 依赖性信号转导通路在癌症中具有功能性连接。非甾体抗炎药已被证明可以抑制 HGF/MET 依赖性信号转导, 从而降低癌症的增殖和侵袭性。一项临床 II 期研究, 将选择性 COX-2 抑制剂作为食管腺癌患者的新辅助治疗, 结果表明, 塞来昔布治疗 4 周显著下调 COX-2 和 MET 在体内的表达[11], 与未治疗的患者相比, 在接受治疗的患者中观察到肿瘤特异性 VEGF 的表达显著降低, 表明选择性 COX-2 抑制可能会显著降低食管腺癌的肿瘤侵袭

性及有效减少食管腺癌细胞系的增殖和诱导细胞凋亡。更重要的是,无论是在体外还是在患者中,塞来昔布均下调 COX-2 和 MET 蛋白表达[12],与未治疗的患者相比,在接受塞来昔布治疗的食管腺癌患者中,以及在患者的治疗前和治疗后水平的比较中,证明了这种下调[13]。

上述研究均为食管癌的预防及治疗药物的研究提供了依据。

3. 胃癌

胃癌发病率和死亡率位居前列[14],确诊时多为晚期,因肿瘤广泛侵袭至周围组织而无法行根治性手术[15]。现阶段,治疗的关键仍为化疗及分子靶向治疗,可改善预后,获得良好的临床效果[16]。近期相关研究显示,胃癌患者中 COX-2 表达上升,与胃癌细胞的血管生成有关,与胃癌的恶性程度呈正比。研究证实 COX-2 抑制剂可通过抑制 Notch1 [17]、MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)/COX-2 信号通路[18]及下调 VEGF-C (血管内皮生长因子)表达[19]等多种机制发挥作用,降低其表达可显著抑制胃癌细胞的增殖。

多药耐药相关蛋白(MRP)的表达与 COX-2 的高表达有关,COX-2 抑制剂可抑制 MRP 的表达使患者的化疗耐药性降低,加强疗效[20]。金等[21]通过比较经塞来昔布干预的胃腺癌细胞、胃癌组织的基因表达谱,发现塞来昔布可通过抑制多个胃癌基因靶点发挥抗肿瘤作用。刘敏等[22]应用塞来昔布干预体外培养的人胃癌细胞,发现塞来昔布明显降低胃癌细胞中环氧化酶-2 的表达,且能阻止癌细胞浸润转移,这与倪志壮等的研究成果相似。一项多中心随机病例对照研究中,招募了 230 名行根治性术后的晚期胃癌患者,并随机分为 2 组,对照组化疗方案采用氟尿嘧啶联合奥沙利铂(5-Fu、卡培他滨和替加氟)。实验组采用化疗联合塞来昔布,给药近 5 个月,直至最终化疗。根据治疗依从性和耐受性,辅助化疗共 6 个周期。结果显示,对于塞来昔布联合化疗组 COX-2 阳性的患者,3 年 OS (总生存期)为 78%,DFS (无病生存期)为 70%,显著高于对照组的 66%和 50%。表明塞来昔布联合化疗可显著延长晚期胃癌患者的 3 年 OS 和 DFS,尤其是对 COX-2 表达阳性的患者治疗是安全有效的[23]。另一项病例对照研究中,按照病例入选标准筛选了 60 例经病理组织学确诊为晚期胃癌的患者,选取方案表柔比星、顺铂和 5-Fu (ECF)联合塞来昔布进行化疗,结果:60 例晚期胃癌患者均可进行疗效及不良反应评价,其中完全缓解 0 例、部分缓解 15 例(25.0%)、病情稳定 38 例(63.3%)、疾病进展 7 例(11.7%),疾病控制率为 88.3%。中位缓解期 6 个月,中位生存期 11 个月。生活质量显著改善及改善 28 例(46.7%)、稳定 29 例(48.3%)、下降 3 例(5.0%)。主要毒副作用为白细胞减少(51.7%)、贫血(48.3%)、肝功能损害(38.3%)和胃肠道反应(58.3%)。结果表明,接受塞来昔布联合 ECF 方案化疗后,对胃癌控制率、患者生存期和缓解期均高于单纯化疗。韩旭等[24]研究招募了 80 例接受腹腔镜根治术后的晚期胃癌患者并随机分为 2 组,一组接受塞来昔布联合 FOLFOX4 化疗,另一组行单纯化疗,6 个周期后检测到塞来昔布联合化疗组的患者其血清中 COX-2、VEGF 水平明显降低,实验组有效率为 77.5%,对照组有效率为 42.5%。杨海劲的相关临床研究也得出同样结果,对比 XELOX-C (卡培他滨、奥沙利铂联合塞来昔布)方案和 XELOX,联合组治疗胃癌不仅效果好,而且复发率低于单纯化疗,在用药期间也未发现心血管不良反应,冉俊涛等[25]在研究中发现给胃癌患者术前短期使用塞来昔布后,发现胃癌患者组织中 COX-2 浓度有所下调,同时胃癌组织的增殖、侵袭及转移能力也被抑制。黄等[26]的相关临床研究发现,塞来昔布联合奥曲肽可提高胃癌患者术前 E-cadherin (上皮细胞钙粘蛋白)和转化生长因子超家族成员 NAG-1 的表达,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,且并未明显增加药物不良反应。

以上研究均可证实塞来昔布与化疗及靶向治疗联用是治疗晚期胃癌患者的有效且安全的方法,可使晚期胃癌患者临床获益。

4. 结直肠癌

2018 年全球共有 180 万例结直肠癌患者,88.1 万人死亡,发病率占有所有癌症的 10.2%,死亡率占 9.2%

[27]。塞来昔布被证实可抑制结肠癌细胞增殖、促进其凋亡[28], Gurpinar 等[29]和 Arico 等[30]的研究也得出同样结论。

血管生成是肿瘤和宿主细胞释放的正负血管生成调节因子之间不平衡的结果[31],是肿瘤转移的中心途径。血管内皮生长因子对肿瘤生长产生多种影响,包括内皮细胞增殖和存活、刺激新生血管和抑制宿主免疫反应[32]。研究显示,较高的血清 VEGF 与结直肠癌患者的预后不良有关[33]。一项临床研究的参与者接受 FOLFIRI 方案联合塞来昔布治疗,通过与单独使用 FOLFIRI 方案治疗的患者进行比较来评估该组合的疗效和副作用。结果显示使用 RECIST 标准将塞来昔布添加到 FOLFIRI 方案中诱导 ORR 和 DCR 的统计学显著增加[34],与接受安慰剂治疗的患者(61%)相比,在局部晚期直肠癌患者的术前放疗中加入塞来昔布可产生更好的反应(35%)。与 FOLFIRI 方案相比,联合塞来昔布组诱导血清 VEGF 水平有统计学意义的降低,因此塞来昔布可能作为抗血管生成剂。上皮衍生的中性粒细胞活化肽 78 (ENA78/CXCL5)是 CXC 型趋化因子家族的成员,与晚期肿瘤的分期及预后相关[35],在致癌基因和癌症进展中发挥重要作用,通常,与 FOLFIRI 方案相比,联合塞来昔布组的所有转移性结直肠患者的 CXCL5 血清水平趋于显著降低,表明塞来昔布可以通过降低 CXCL5 血清水平来抵消癌症进展。

前列腺素 E2 (PGE2)是肿瘤微环境(TME)中最重要的炎症因子之一,与癌细胞的生长、浸润、血管生成、免疫逃逸有关。TME 中的 PGE2 通过多种方式主动触发肿瘤免疫逃避,导致免疫治疗反应欠佳。如使用 COX-2 抑制剂来抑制 PGE2 的免疫抑制,则会增强或逆转免疫检查点抑制剂(ICI)的反应。塞来昔布与 PD-1 抑制剂联合使用可提高后者的免疫疗效,通过 COX-2/PGE2 途径提高损伤相关的分子模式的释放,加强化疗药物诱导免疫原性细胞死亡的作用,从而激活免疫细胞,提高临床疗效[36]。一项来自中山大学附属第六医院 II 期临床研究,在新辅助治疗中使用特瑞普利单抗联合或不联合塞来昔布用于错配修复缺陷或微卫星不稳定高、局部晚期结直肠癌(PICC)患者[37],结果显示出良好的耐受性和病理缓解率,其中联合组 17 例患者中 15 例(88% [95%CI: 64~99])达到了病理学完全缓解,特瑞普利单抗单药组治疗中,17 例中 11 例(65%)达到病理学完全缓解,提示联合组治疗与更高的病理完全缓解率和可接受的安全性相关,因此,PD-1 抑制剂联合塞来昔布是局部晚期结直肠癌新辅助治疗的潜在选择。

结肠癌的发生及发展与 Wnt 信号通路的异常激活密切相关[38]。C-myc 基因为 Wnt 信号通路的靶基因[39],抑制 Wnt 信号通路可减少其表达[40]从而抑制肿瘤的生成及转移。一研究结果显示,随着塞来昔布药物浓度的增加及作用时间(24、48 和 72 h)的延长,对结肠癌的生长抑制率逐渐增高, β -catenin 蛋白的表达逐渐减弱,C-myc mRNA 的表达也随其浓度的增加而递减,表明塞来昔布对结肠癌细胞的抑制具有时间及剂量依赖性[41]。

总体而言,塞来昔布耐受性良好,为转移性结直肠癌患者的辅助治疗提供了新思路。

5. 总结

不同的癌症具有不同的生物学特征,并且治疗方案表现出异质性,所以 COX-2 抑制剂抗肿瘤的发挥空间很广,明确哪些潜在患者群体能从塞来昔布靶向抗癌治疗中受益将是后续研究的一大重点。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Mantovani, A., Aravina, P., Xica, A. and Balkewell, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [3] Ritter, B. and Greten, F.R. (2019) Modulating Inflammation for Cancer Therapy. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 1234-1243. <https://doi.org/10.1084/jem.20181739>

- [4] Goradel, N.H., Najafi, M., Salehi, E., Farhood, B. and Mortezaee, K. (2019) Cyclooxygenase-2 in Cancer: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5683-5699. <https://doi.org/10.1002/jcp.27411>
- [5] Zhou, H.C. and Liu, H.B. (2013) The Mechanism and Prospect of Celecoxib Treatment of Gastric Cancer. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, **12**, 317-320.
- [6] Tołoczko-Iwaniuk, N., Dziemiańczyk-Pakiela, D., Nowaszewska, K., Celińska-Janowicz, K. and Milyk, W. (2019) Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention—Review. *Current Drug Targets*, **20**, 302-315. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737>
- [7] 刘卫梅, 王玉, 王泽英. COX-2、MMP-14 在甲状腺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(6): 881-882, 886.
- [8] 丰安, 周青山. 熊果酸通过下调 COX-2 表达降低人胃癌 HGC-27 细胞侵袭能力研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(2): 184-187.
- [9] 易松, 王翠苹, 曾甫清. COX-2 与 MMP-14 在肾癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 现代医院, 2017, 17(1): 77-80.
- [10] Jiang, W.G., Martin, T.A., Parr, C., et al. (2005) Hepatocyte Growth Factors and Their Receptors and Their Potential Value in Cancer Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **53**, 35-69. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.09.004>
- [11] Boccaccio, C., Sabatino, G., Mediko, E., et al. (2005) The MET Oncogene Drives a Genetic Program Linking Cancer to Hemostasis. *Nature*, **434**, 396-400. <https://doi.org/10.1038/nature03357>
- [12] Sgupta, S., Cyrus, L.A., Sindrova, T., et al. (2003) Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs Inhibit Hepatocyte Growth Factor/Scattering Factor-Induced Angiogenesis. *Cancer Research*, **63**, 8351-8359.
- [13] Souza, R.F., Shewmake, K., Beer, D.G., et al. (2000) Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in Human Esophageal Adenocarcinoma Cells. *Cancer Research*, **60**, 5767-5772. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)84960-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)84960-4)
- [14] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., et al. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [15] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(5): 29-40.
- [16] 郎丰平, 赵毓毅, 范鹏. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(6): 996-998.
- [17] 叶永文, 刘敏, 袁华, 等. COX-2 通过 Notch1 信号通路调控胃癌蜗牛表达[J]. 国际分子医学杂志, 2017, 40(2): 512-522.
- [18] Aziz, F., Yang, X.S., Wang, X.Q. and Yan, Q. (2015) Anti-LeY Antibody Enhances the Efficacy of Celecoxib against Gastric Cancer by Downregulation of MAPKs/COX-2 Signaling Pathway: Correlation with Clinical Studies. *Journal of Clinical Oncology*, **141**, 1221-1235. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1892-z>
- [19] 孟春, 卢志, 方敏, 等. 塞来昔布联合化疗药物对胃癌恶性生物学行为的影响[J]. 国际临床实验病理学杂志, 2014, 7(11): 7622-7632.
- [20] 项海刚, 谢晓, 胡福强, 等. 环氧合酶-2 抑制治疗胃腺癌的策略[J]. 肿瘤研究, 2014, 32(3): 1140-1148.
- [21] 金国华, 徐文, 石英, 等. 塞来昔布靶向局灶粘附和白细胞经内皮迁移相关基因具有抗胃癌作用[J]. 肿瘤学报, 2016, 12(4): 2345-2350.
- [22] 刘敏, 陈兆峰, 李玲玲, 等. 环氧合酶-2 对人 SGC-7901 胃癌细胞 E-cadherin 的表达及迁移能力的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(5): 426-429.
- [23] 刘铄, 陈萌, 路洪超, 等. 塞来昔布联合化疗对转移性或术后复发性晚期胃癌的疗效及药物不良反应[J]. 肿瘤药学, 2022(5): 626-631.
- [24] 韩旭, 李华, 苏磊, 等. 塞来昔布联合标准化疗对胃癌患者血清血管内皮生长因子和环氧合酶-2 水平的影响[J]. 生物医学代表, 2014, 2(2): 183-187.
- [25] 冉俊涛, 周永宁, 唐承薇, 等. 塞来昔布术前干预对人胃癌组织 E-钙粘蛋白表达的影响[J]. 癌症, 28(4): 361-365.
- [26] 黄明涛, 陈志鑫, 魏斌, 等. 塞来昔布-奥曲肽联合治疗人胃腺癌术前生长抑制[J]. 药理学报, 2007, 28(11): 1842-1850.
- [27] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence 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>
- [28] 杨春勇, 金若天, 梁庆模. 塞来昔布通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对人结肠癌细胞 SW480 的影响[J]. 中国医药导

- 报, 2016, 13(21): 54-57.
- [29] Gurpinar, E., Grizzle, W.E. and Piazza, G.A. (2013) COX-Independent Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Anti Inflamm-Matory Drugs. *Frontiers in Oncology*, **3**, Article 181. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00181>
- [30] Arico, S., Patingre, S., Bauvy, C., *et al.* (2002) Celecoxib Induces Apoptosis by Inhibiting 3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1 Activity in the Human Colon Cancer HT-29 Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 27613-27621. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201119200>
- [31] Larionova, I., Kazakova, E., Grashchenko, T. and Kzhshkovska, J. (2021) New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis. *Cancers (Basel)*, **13**, Article 3253.
- [32] Saberi-Kalian, M., Kazgi, N., Caraglia, M., Boccherino, M., Majide, M. and Sahbukar, A. (2019) Vascular Endothelial Growth Factor: An Important Molecular Target of Curcumin. *Food Science Nutrition*, **59**, 299-312. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1366892>
- [33] Divella, R., Daniel, A., De Luca, R., Simone, M., Naleri, E., Savino, E., *et al.* (2017) Circulating Levels of VEGF and CXCL1 Are Predictive of Metastatic Organotropism in Patients with Colorectal Cancer. *AntiCancer Research*, **37**, 4867-4871. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11895>
- [34] 易玲, 张文, 张华, 沈军, 邹军, 罗平, 等. 塞来昔布治疗晚期非小细胞肺癌益处的系统评价和荟萃分析[J]. 药物开发, 2018(12): 2455-2466.
- [35] 赵杰, 欧斌, 韩丹, 王平, 宗毅, 朱春, 等. 肿瘤来源的 CXCL5 通过激活 ERK/Elk-1/Snail 和 AKT/GSK3 β / β -连环蛋白途径促进人类结肠癌转移[J]. 摩尔癌症, 2017(16): 70.
- [36] 马瑶, 李春雨. 塞来昔布抗肿瘤效应及其作用机制的研究进展[J]. 现代药学与临床, 2022, 37(5): 1144-1149.
- [37] Hu, H.B., *et al.* (2022) Neoadjuvant PD-1 Blockade with Toripalimab, with or without Celecoxib, in Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High, Locally Advanced, Colorectal Cancer (PICC): A Single-Centre, Parallel-Group, Non-Comparative, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 38-48. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00348-4)
- [38] Tran, T.Q., Hanse, E.A., Habowski, A.N., *et al.* (2020) α -Ketoglutarate Attenuates Wnt Signaling and Drives Differentiation in Colorectal Cancer. *Nature Cancer*, **1**, 345-358. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0035-5>
- [39] Wang, Q., Zhou, Y., Rychahou, P., *et al.* (2018) Depror Is a Novel Target of Wnt/ β -Catenin/c-Myc and Contributes to Colorectal Cancer Cell Growth. *Cancer Research*, **78**, 3163-3175. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3107>
- [40] Dang, C.V. (2012) MYC on the Path to Cancer. *Cell*, **149**, 22-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.003>
- [41] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结肠直肠癌诊疗规范(2020)版[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(6): 563-594.