

Research Progress of COX-2 Inhibitors in the Field of Tumor Therapy

Yan Wang, Shiling Wang, Ziyi Fang, Xiaoying Guo, Jie Qin*

School of Life Sciences, Shandong University of Technology, Zibo Shandong
Email: *295722387@qq.com

Received: Aug. 3rd, 2019; accepted: Aug. 16th, 2019; published: Aug. 23rd, 2019

Abstract

Since the launch of aspirin, COX-2 inhibitors have further developed into mainstream drugs for anti-inflammatory, analgesic and rheumatic joint diseases. However, studies in recent years have found that COX-2 inhibitors can not only be applied in the field of anti-inflammatory, but also in the field of tumor prevention and treatment. This has been demonstrated in molecular biology and cell biology. COX-2 inhibitors have shown good tumor inhibition effects on both single and combined drug administration studies. In this paper, the expression of COX-2 gene, the mechanism of COX-2 inhibitor and its current application were reviewed.

Keywords

COX-2 Inhibitor, Cancer Treatment

COX-2抑制剂在肿瘤治疗领域的研究进展

王 岩, 王世玲, 房子怡, 郭晓莹, 秦 洁*

山东理工大学生命科学院, 山东 淄博
Email: *295722387@qq.com

收稿日期: 2019年8月3日; 录用日期: 2019年8月16日; 发布日期: 2019年8月23日

摘 要

阿司匹林上市后, COX-2抑制剂进一步发展, 成为消炎, 镇痛和治疗风湿及类风湿性关节炎的主流药物。然而, 近些年研究发现, COX-2抑制剂不仅能应用于抗炎领域, 也可以应用在肿瘤预防和治疗方面。这一点在分子生物学和细胞生物学的研究中也得到了证实。在单独给药和联合用药的研究中, COX-2抑制剂均表现出了良好的肿瘤抑制效果。本文关于COX-2基因的表达, COX-2抑制剂的作用机制和目前的应用的研究进程进行综述。

*通讯作者。

关键词

COX-2抑制剂, 肿瘤治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

COX-2 抑制剂是特异性抑制环氧酶-2 (COX-2)的药物, 大部分为非甾体类抗炎药物。如氯美昔布, 罗非昔布。COX-2 抑制剂含有一个刚性侧链, 呈现出的分子结构大, 进入其通道比较困难。花生四烯酸位于细胞膜中, 在磷脂酶作用下从细胞膜释放, 可经 COX-1 和 COX-2 两条路径转化为前列腺素, 其中 COX-2 为诱导途径, 在大多数细胞中几乎不表达, 感到刺激后 COX-2 多表达促进白细胞趋化, 诱发组织红肿, 进而引起炎症; COX-1 途径为结构途径, 具有保护胃黏膜, 维持肾血流量以及调节内环境稳定的作用[1]。因此 COX-2 特异性抑制剂相比较于无选择性的 COX 抑制剂可大大降低胃肠毒副作用。有些研究表明 COX-2 不仅在炎症部位诱导产生, 并且在许多的肿瘤细胞中也高度表达[2] [3] [4] [5], 使得炎症部位转化为癌前微环境(PCM) [6] [7]。

2. COX-2 基因结构及表达

COX-2 基因在 1q25.2-q25.3 位点, 基本有 10 个外显子和 9 个内含子组成, 长度约为 8.3kb; 在 COX-2 结构基因的上游有许多转录调控序列: 其中包括 SP-1 位点 3 个, AP-2 (activator protein)位点、NF- κ B (nuclear factor-kappa B)位点各 2 个, TATA box 序列、CRE (cAMP responsive element)反应元件、Ets-1 转录因子位点和 C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein)反应元件各 1 个[8]。肿瘤促进剂、抗原、AMPK、生长因子、NO、p53 突变、COX-2 启动子低甲基化[9]、NF- κ B 的过表达[10]均可引起 COX-2 表达量增加。COX-2 基因编码一条 3' 端含有 17 个 Shaw-Kamen 序列长度为 70 kDa 或 74 kDa 的蛋白质。

3. COX-2 抑制剂的作用机理

COX-2 过多的表达与肿瘤之间的联系是多方面的, 包括肿瘤的周期调控, 凋亡抑制以及肿瘤血管的构成有关, 见图 1。因而, 对 COX-2 的抑制可通过多方法实现肿瘤的预防和治疗, COX-2 抑制剂在肿瘤医治的作用主要有以下几个方面。

3.1. 抑制肿瘤血管的形成

李晓光等研究发现在涎腺腺癌中 COX-2 的表达与 iNOS 和 VEGF 呈正相关性, 见表 1。因此推测他们可能存在关系, VEGF 在肿瘤的血管生长中起着促进作用[11]。科学家们还发现大肠肿瘤、肝癌、口腔鳞癌、非小细胞肺癌、前列腺癌中 COX-2 过量表达均与血管内皮生长因子生成也存在密切关系[12] [13] [14] [15]。进一步研究表明, 只有存在乙酰肝素酶时 COX-2 才能发挥其促进肿瘤血管生成的作用[16]。Nakao 等对 IL-1 β 的表达与肿瘤血管生成进行研究, 发现 IL-1 β 表达促进肿瘤血管的形成与 COX-2 有关, COX-2 抑制剂对肿瘤血管的形成确实具有抑制作用[17]。在探究小鼠 Lewis 肺癌模型时, COX-2 抑制剂塞来昔布减缓肿瘤的生长速度, 同时发现被塞来昔布抑制的肿瘤组织中血管密度明显降低[18]。

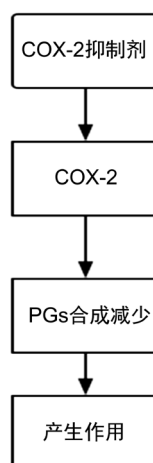


Figure 1. COX-2 action mechanism
图 1. COX-2 作用机理

Table 1. Correlation of COX-2 expression with VEGF, iNOS and MVD in 63 cases of salivary adenocarcinoma
表 1. 63 例涎腺癌组织 COX-2 表达与 VEGF、iNOS 及 MVD 的关系

COX-2	N-VEGF-X2			P	MVD	T	P					
	+	-										
+	46	33	13									
-	17	7	10	5.00	0.03	8	9	4.03	0.04	31.2 ± 6.3	3.43	0.00

3.2. 细胞周期调控

当用转录生长因子- α 处理癌细胞时,癌细胞 COX-2 出现过量表达,细胞出现有丝分裂现象,说明 COX-2 的表达与细胞周期调控相关[19]。张岭漪[20]等研究发现, COX-2 抑制剂 NS 398 使 HepG2 细胞周期中的 G0/G1 期细胞比例增高, S 期和 G2M 期细胞对比降低。有些 COX-2 抑制剂对细胞周期的阻挠作用并非是通过抑制 COX-2 实现的。由于 COX-2 抑制剂到达细胞周期调控所必要的量要高于抑制 COX-2 所必要的量。另外有些 COX-2 抑制能力强的 COX-2 抑制剂在抑制细胞周期转换方面却不一定起到同样强的效果。虽然对于 COX-2 抑制剂如何通过非抑制 COX-2 途径对细胞周期进行调控还不是特别明确,目前仅知道其应该与 Akt 或其上游的 PDK-1 有关。通过周期蛋白及周期抑制蛋白 p17、p21 的表达来调控周期变化。

3.3. 参与细胞凋亡

有研究发现当细胞 COX-2 表达过量时,通过 Bcl-2 表达增加,使得细胞凋亡受到阻碍,肿瘤细胞过度增殖[21]。张坚等用 COX-2 抑制剂 SC-58125、塞来昔布与 NS398 分别作用于膀胱癌细胞 T24 时,三者均具有促凋亡的作用。但对 Bcl-2 的表达却没有显著的影响,说明 COX-2 抑制剂可能作用于 Bcl-2 下游的基因表达,也不排除 COX-2 抑制剂经非 COX-2 途径实现促凋亡作用的可能[22]。当用 COX-2 抑制剂塞来昔布和抗癌药物卡铂分别处理 HeLa 细胞,HeLa 细胞有 40.11%和 21.8%的凋亡率,当二者联合用药时 HeLa 细胞的凋亡率为 47.83%。在 COX-2 抑制剂作促使癌细胞凋亡时发现 Par-4 基因表达量也增加。因此判断 COX-2 抑制剂的促凋亡作用与 Par-4 会有关系[23]。

3.4. 抑制肿瘤的浸润和转移

当肿瘤细胞中 COX-2 的表达量增加时,肿瘤和浸润能力也相应程度的增加。COX-2 与可通过激活

包括 MMP-2 和 MMP-9 在内的 MMPs 家族, 增加肿瘤侵袭和转移活性。COX-2 也可以使基质金属蛋白酶的表达量增多, 加快了肿瘤血管形成, 从而增加其侵袭和转移活性[24]。当细胞过量表达 CD44 时, 其浸润性加强, CD44 的表达量增多, 当降低 COX-2 的表达量时, CD44 的表达量也会下降, 肿瘤细胞的浸润性降低[25]。

3.5. 增强肿瘤细胞对常规治疗的敏感性

许多肿瘤细胞对射线都有较强的抵制作用。当 COX-2 表达时这种抵抗能力明显增强, 这对肿瘤的放射治疗十分不利。刘方欣等利用克隆形成实验及流式细胞术检测不同剂量下尼美舒利处理的乳腺癌细胞对射线的增敏作用, 发现不同浓度的尼美舒利均具有放射增敏作用且与其浓度呈相关性关系[26]。COX-2 抑制剂的放射增敏的机理还不明确, 其具体过程应当是多方面的。COX-2 能够将花生四烯酸转变为 PGE₂, 研究发现 PGE₂ 及许多其他 PGs 具有放射抵抗作用。另外, 值得一提的是 COX-2 不会增加正常细胞的敏感性甚至还表现出了对射线的保护作用。

刘学军等对老年胃癌细胞与其他胃癌细胞相比具有更高的抗药性, 同时也发现老年胃癌细胞的 COX-2 的表达量也高于其他肿瘤细胞, 因此推测癌细胞的抗药性可能与 COX-2 有关[27]。于建平等人对于 siRNA 沉默转化生长因子 β 激活激酶(TAK1)基因, 发现胃癌细胞 BGC823 对药物敏感性提高, 与此同时 COX-2 的表达也明显降低, 因此推测 TAK1 通过下调 COX-2 表达量以增强 BGC823 对药物敏感性[28]。张玲等人研究在不同浓度的尼美舒利作用下人乳腺癌细胞对化疗药物丝裂霉素的敏感性, 发现尼美舒利可大大增强癌细胞对丝裂霉素的敏感性, 这种作用与尼美舒利存在剂量依赖性[29]。

4. COX-2 抑制剂的应用

COX-2 抑制剂可与传统抗癌药物和放射治疗联合以增强肿瘤抑制强度。刘江伟等用塞来昔布联合顺铂可提高癌细胞的凋亡诱导作用[30]。但也有研究指出当塞来昔布和顺铂联合使用治疗食管癌时, 塞来昔布可降低顺铂的细胞毒性, 以至于联合用药的临床药效没有得到大幅度的提升。COX-2 抑制剂也具有预防肿瘤的作用, 防止肿瘤切除后复发[31]能力。目前在生物疗法中较为常用的有白介素干预。当用浓度不同的白介素-1 β (IL-1 β) 对人肺腺癌细胞株 A549 细胞处理, 具有不同程度的抑制 COX-2 的表达量, 且抑制程度与 IL-1 β 的浓度呈正相关[32]。除此之外, 生物疗法还有反义 RNA 以及 RNAi 技术等。

5. 结语

如今, 相比较于开发新的抗癌药物, COX-2 抑制剂这一传统抗炎药物已在抗癌领域展现出了巨大的潜力。人们在对 COX-2 抑制剂的抗炎活性研究和临床应用过程中收集到大量关于其结构、作用机理以及不良反应的相关数据, 这些数据在今后的抗癌研究中均可作为参照。COX-2 抑制剂的发展也存在许多问题, COX-2 抑制剂可增加严重心血管事件发生风险, 1999 年上市的罗非昔布(万络)因其增加心血管疾病的发病率而被迫在 2004 年撤市。虽然 FDA 在调查后允许其他 COX-2 抑制剂继续使用, 但许多研究证明其他 COX-2 抑制剂也可提高严重心脑血管事件发生的概率[32]。使用抗癌药物的患者主要为中老年人, 而这一群体往往也伴随着心脑血管疾病, 这在以后抗癌应用中将会大大影响到 COX-2 抑制剂的使用范围。除此之外, 目前关于 COX-2 抑制剂抗肿瘤的具体机理还不是特别明确, 尤其是 COX-2 抑制剂经非 COX-2 途径抑制肿瘤机理的研究成果非常有限。同时, COX-2 抑制剂抑制肿瘤不同的途径之间的复杂作用关系也存在许多未知。

参考文献

- [1] Williams, C.S. and Dubois, R.N. (1996) Prostaglandin Endoperoxide Synthase: Why Two Isoforms? *American Journal of Physiology*, **270**, G393-G400. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1996.270.3.G393>

- [2] Denkert, C., Koch, I., *et al.* (2002) Regulation and Function of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Ovarian Carcinoma Cells. *European Journal of Cancer*, **38**, S86. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)80930-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)80930-3)
- [3] Davies, G. and Salter, J. (2003) Correlation between Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis in Human Breast Cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **9**, 2651-2656.
- [4] Tucker, O.N. and Dannenberg, A.J. (1999) Cyclooxygenase-2 Expression Is Up-Regulated in Human Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **59**, 987-990.
- [5] Castelao, J.E., Iii, R.D.B. and Diperna, C.A. (2003) Lung Cancer and Cyclooxygenase-2. *Annals of Thoracic Surgery*, **76**, 1327-1335. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00334-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00334-5)
- [6] Marrogi, A.J., Travis, W.D. and Welsh, J.A. (2000) Nitric Oxide Synthase, Cyclooxygenase 2, and Vascular Endothelial Growth Factor in the Angiogenesis of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **6**, 4739-4744.
- [7] Kuwano, T., Nakao, S. and Yamamoto, H. (2004) Cyclooxygenase 2 Is a Key Enzyme for Inflammatory Cytokine-Induced Angiogenesis. *Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **18**, 300-310. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0473com>
- [8] Appleby, S.B., Ristimäki, A., Neilson, K., Narko, K. and Hla, T. (1994) Structure of the Human Cyclo-Oxygenase-2 Gene. *Biochemical Journal*, **302**, 723-727. <https://doi.org/10.1042/bj3020723>
- [9] Akhtar, M., Cheng, Y., Magno, R.M., *et al.* (2001) Promoter Methylation Regulates Helicobacter Pylori-Stimulated Cyclooxygenase-2 Expression in Gastric Epithelial Cells. *Cancer Research*, **61**, 2399.
- [10] 陈丰霖, 王小众, 李建英, 等. 胃癌组织中 COX-2 与 NF- κ B 的表达及关系[J]. 临床消化病杂志, 2003, 15(3): 109-110.
- [11] 李晓光, 高慎强, 张晓红, 等. 涎腺腺癌 COX-2 表达和肿瘤血管生成的研究[J]. 重庆医学, 2006, 35(8): 707-709.
- [12] 黄若凡, 林庚金, 徐三荣, 等. 大肠肿瘤 COX-2 表达和肿瘤血管生成的研究[J]. 复旦学报医学版, 2003, 30(3): 219-221.
- [13] 曹斌, 陈孝平, 朱鹏, 等. 肝细胞肝癌中 COX-2、VEGF 表达与肿瘤血管生成及其临床病理意义[J]. 肝胆外科杂志, 2005, 13(2): 150-152.
- [14] 李晓光, 高德安, 张丽, 等. 口腔鳞癌 COX-2 表达和肿瘤血管生成的研究[J]. 北京口腔医学, 2006, 14(3): 164-166.
- [15] 诸兰艳, 陈平, 蒋云生. 非小细胞肺癌组织中 COX-2 和 VEGF 的表达及其与肿瘤血管生成的研究[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(11): 1460-1462.
- [16] Okawa, T., Naomoto, Y., Nobuhisa, T., *et al.* (2005) Heparanase Is Involved in Angiogenesis in Esophageal Cancer through Induction of Cyclooxygenase-2. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **11**, 7995-8005. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1103>
- [17] Nakao, S., Kuwano, T., Tsutsumiyahara, C., *et al.* (2005) Infiltration of COX-2-Expressing Macrophages Is a Prerequisite for IL-1 Beta-Induced Neovascularization and Tumor Growth. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 2979-2991. <https://doi.org/10.1172/JCI23298>
- [18] Masferrer, J.L., Leahy, K.M., Koki, A.T., *et al.* (2000) Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Research*, **60**, 1306-1311.
- [19] Oshima, M., Dinchuk, J.E., Kargman, S.L., *et al.* (1996) Suppression of Intestinal Polyposis in Apc Δ 716 Knockout Mice by Inhibition of Cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, **87**, 803-809. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81988-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81988-1)
- [20] 张岭漪, 张有成, 傅生军, 等. NS-398 诱导肝癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(1): 61-64.
- [21] Tsujii, M. and Dubois, R.N. (1995) Alterations in Cellular Adhesion and Apoptosis in Epithelial Cells Overexpressing Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2. *Cell*, **83**, 493-501. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90127-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90127-2)
- [22] 张坚, 徐卓群, 胡强, 等. 选择性环氧合酶 2 抑制剂对人膀胱癌细胞 T24 增殖和凋亡的作用[J]. 癌症, 2007, 26(4): 377-381.
- [23] 马晓东. 环氧合酶-2 及其抑制剂对宫颈癌细胞凋亡的调控作用[D]: [硕士学位论文]. 西安: 第四军医大学, 2005.
- [24] 陈荣华, 李建生, 师晓天. COX-2 和 MMP-2 的表达与食管癌侵袭转移的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2003, 12(2): 169-171.
- [25] Dohadwala, M., Luo, J., Zhu, L., *et al.* (2001) Non-Small Cell Lung Cancer Cyclooxygenase-2-Dependent Invasion Is Mediated by CD44. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 20809-20812. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100140200>
- [26] 刘方欣, 李晓愚, 任庆兰, 等. 环氧合酶 2 抑制剂尼美舒利对乳腺癌细胞株放射敏感性的影响[J]. 现代预防医学,

2008, 35(19): 3827-3829.

- [27] 刘学军, 檀碧波, 吴胜春, 等. 老年胃癌患者肿瘤组织体外化疗药物敏感性与 COX-2 表达的关系[J]. 中国老年学, 2010, 30(1): 28-30.
- [28] 于建平, 刘宏斌, 韩晓鹏, 等. siRNA 靶向沉默 TAK1 基因对胃癌细胞 BGC823 药物敏感性增强作用的研究[J]. 世界科技研究与发展, 2014(4): 407-410.
- [29] 张玲, 陈同钰, 田波. 乳腺癌组织 COX-2 表达及其与肿瘤多药耐药关系的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(19): 1454-1457.
- [30] 刘江伟, 李开宗, 窦科峰, 等. COX-2 抑制剂联合顺铂对胰腺癌细胞增生和凋亡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(5): 1139-1143.
- [31] Glasner, A., Avraham, R., Rosenne, E., *et al.* (2010) Improving Survival Rates in Two Models of Spontaneous Post-operative Metastasis in Mice by Combined Administration of a Beta-Adrenergic Antagonist and a Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Journal of Immunology*, **184**, 2449-2457. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903301>
- [32] 蔡颖, 陈平, 杨志刚, 等. 白介素 1- β 对人肺腺癌细胞 COX-2 表达的作用及调节机制[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(16): 2405-2409.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2331-8287, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org