

环氧合酶-2 与结直肠癌的关系及以其为靶点的治疗进展

孙 鹏¹, 权继传², 关 旭², 郁 雷¹, 刘 正², 姜 争², 王贵玉¹, 王锡山^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000;

2. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100009)

摘 要:自 20 世纪 70 年代流行病学调查显示非甾体抗炎类药物可以降低结直肠癌患病率和死亡率, 随后研究发现环氧合酶-2(COX-2)是其作用靶点, COX-2 受到抑制从而影响了结直肠癌的发生和发展, 但机制一直不明确。随着研究不断深入, COX-2 促结直肠癌增殖、抑制凋亡作用、促血管生成作用逐渐被报道。全文结合最新研究结果对 COX-2 与结直肠癌发生发展的关系以及相关治疗的进展做一综述, 从而更好的理解 COX-2 在结直肠癌中的作用, 并探讨以 COX-2 作为结直肠癌治疗靶标的可能。

关键词:环氧合酶-2; 结直肠肿瘤; 增殖; 血管生成; 耐药

中图分类号: R735.3⁵; R735.3⁷ **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)12-01031-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.12.B002

Research Progress on Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer and Its Application as a Therapeutic Target

SUN Peng¹, QUAN Ji-chuan², GUAN Xu², YU Lei¹, LIU Zheng², JIANG Zheng², WANG Gui-yu¹, WANG Xi-shan^{1,2}

(1. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China; 2. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100009, China)

Abstract: Since 1970s, the epidemiological studies have demonstrated that non-steroidal anti-inflammatory drugs can reduce the incidence and mortality of colorectal cancer. Further studies confirmed that cyclooxygenase 2 (COX-2) was the target of drug action, the inhibition of COX-2 would affect the occurrence and development of colorectal cancer, but the mechanism is still unclear. It has been reported that COX-2 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colorectal cancer cells and enhances angiogenesis in cancer tissue. This article reviews the latest progress on the relationship between COX-2 and the development of colorectal cancer and the potential application of COX-2 as a therapeutic target for colorectal cancer.

Subject words: cyclooxygenase-2(COX-2); colorectal cancer; proliferation; angiogenesis; drug resistance

结直肠癌(CRC)是一种异质性疾病, 包括至少三种主要形式: 遗传性、散发性和结肠炎相关的结直肠癌。大量证据表明, 基因突变、表观遗传变化、慢性炎症、饮食和生活方式是结直肠癌的危险因素。根据 2018 年最新数据, 美国结直肠癌发病率占所有恶性肿瘤的第 3 位, 但男性及女性患者的发病率自 2010 年后都在逐年缓慢下降, 同时生存率得到改善^[1]。而在我国情况则不容乐观, 结直肠癌发病率及病死率仍呈迅速上升趋势, 因此完善相关治疗及深入研究

发病机制刻不容缓。

阿司匹林等非甾体抗炎类药物几个世纪以来一直被用作镇痛药和消炎药, 是世界上使用最广泛的药物之一。20 世纪 70 年代早期, 环氧合酶-2(COX-2)被证明为阿司匹林和其他 NSAID 抑制的主要靶标^[2]。环氧合酶也称前列腺素合成酶, 在花生四烯酸生物合成前列腺素过程中起关键作用, 其主要存在两种形式 COX-1 及 COX-2(Figure 1)。COX-1 稳定存在于胃、小肠、肾脏中, 通常有助于维持胃黏膜, 调节向肾脏供血血管中的血流, 以及调节血小板聚集。因此, COX-1 被认为是管家基因, 负责维持组织稳态的基础前列腺素水平。而 COX-2 是一种立早基因, 除肾脏和精囊外, 通常不存在于大多数细胞中, 当受到细

基金项目:国家重点研发计划“精准医学研究”项目(2016YFC0905300); 哈尔滨医科大学研究生创新科研项目(YJSCX2017-63HYD)

通信作者:王锡山, 主任, 主任医师, 教授, 博士后; 中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科, 北京市朝阳区潘家园南里 17 号(100009); E-mail: wangxishan_beijing@163.com

收稿日期: 2018-12-26; **修回日期:** 2019-03-04

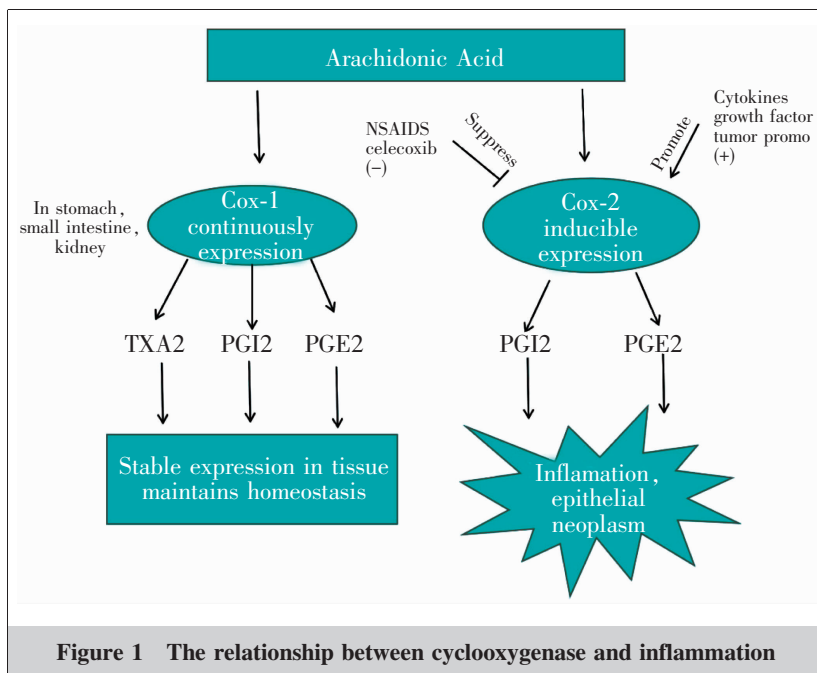
胞因子等刺激时会快速合成,以响应炎症刺激,并进一步诱导促炎细胞因子如 IL-1 α / β , IFN- γ 和 TNF- α 以及肿瘤启动子如十四烷酰佛波醇乙酸酯(TPA)和 Ras 等产生。

较早将 COX-2 与致癌作用联系起来的证据来自 1994 年美国田纳西州一项结肠癌的研究^[3]。该研究分析 COX-2 在 14 对标本中及与配对的正常黏膜中的水平,癌组织中有 12 对标本(86%)的 COX-2 mRNA 水平显著增加。与之相反,COX-1 mRNA 则始终表现出与正常组织相对一致的表达。研究认为 COX-2 基因表达在大多数结直肠癌患者中显著升高,意味着其可能在结直肠肿瘤形成中起一定作用。另有多篇文章报道 COX-2 在结肠癌肿瘤组织中出现异常高表达,并且与患者的生存率较差相关^[4-5]。

本文结合结直肠癌研究的最新进展,对 COX-2 影响结直肠癌发生、转移、侵袭、血管生成、耐药等机制进行总结,综合归纳 COX-2 在结直肠肿瘤中的作用,对以 COX-2 为关键切入点的治疗加以提示,包括非甾体抗炎类药物、特异性抑制剂、microRNA、lncRNA 等基因水平的治疗,从而指导下一步的科学研究和临床治疗方向,以帮助加强对直肠癌的预防和控制,降低结直肠癌的风险。

1 COX-2 促进结直肠癌发生和增殖

传统理论认为,结直肠癌发生主要原因为肠上皮细胞的基因改变,但有证据表明,微环境对于肿瘤的形成起重要作用^[6,7],而炎症和炎症因子是形成致癌微环境的主要原因^[8],环氧合酶-2(COX-2)/前列腺素 E₂(PGE₂)通路和 Toll 样受体(TLR)/MyD88 信号通路的激活共同诱导了炎症微环境的产生,这是肿瘤发生早期所必需的。随后基质中的炎症反应诱导肿瘤细胞中的 TNF- α 信号传导,并使得 NOX1/ROS 信号传导途径在下游被激活,进一步使肿瘤发生向不可逆方向发展^[9]。动物模型提供了 COX-2 在结直肠癌发生中起关键作用的直接证据。APC 基因



突变会导致肠道肿瘤形成倾向增加,APC^{min/+}小鼠的 APC 基因发生突变,并表现出与人类的家族性腺瘤性结肠息肉病症状类似的肿瘤发生发展过程。Williams 等^[10]通过 Northern 及 Western 方法分别对 APC^{min/+}小鼠腺瘤中 COX-2 mRNA 及蛋白质水平进行验证,发现与正常黏膜相比,腺瘤组织中 COX-2 的 RNA 水平提高了约 3 倍,同时蛋白质水平也有相应提高。这项实验数据表明,COX-2 水平在腺瘤发生的早期阶段增加。Oshima 课题组^[11]在家族性腺瘤性息肉病小鼠模型 (Apc delta716 knockdown 小鼠) 中,分别敲除 COX-2 基因或使用 COX-2 抑制剂,经过处理后的小鼠肠息肉数量和直径与对照组相比均显著降低。这些结果提供的证据表明 COX-2 在息肉形成肿瘤过程中起关键作用。

细胞周期由细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)介导,其可通过形成异二聚体并改变 CDK 的构象而被细胞周期蛋白激活,细胞周期蛋白 D 是控制 G₁ 期向 S 期转换的关键因素。COX-2 可以协同作用于细胞周期蛋白 D,从而增加细胞的增殖,促进肿瘤的扩张^[12]。Ras 是一种癌基因,其在多种人类恶性肿瘤中活化,Ras 触发下游信号传导途径(Raf / MEK / ERK 和 PI3K / Akt 途径),Ras-MAP 激酶级联反应是负责细胞增殖的主要细胞内信号传导途径之一。COX-2 的下游产物 PGE₂ 可以激活 Ras-MAPK 途径,并刺激结肠癌细胞增殖^[13]。过氧化物酶体增殖物激活受体

(PPAR δ / β)是配体激活的核转录因子,属于核激素受体家族成员^[14]。PPAR δ / β 对于调节脂肪代谢非常重要,可抑制由遗传或高脂肪饮食引起的肥胖,其同时也是 APC/ β -catenin/Tcf 途径的直接靶标,激活 PPAR δ 或选择性 PPAR δ 激动剂都会加速 Apc min 小鼠的肠息肉生长,而 COX-2/PGE2 可以通过 PI3K-Akt 途径激活 PPAR δ 从而促进肿瘤细胞增殖^[15]。以上研究说明 COX-2 可以通过促进微环境中炎症因子诱导肿瘤形成,也可调控细胞周期蛋白增加肿瘤细胞增殖。

2 COX-2 抑制结直肠癌细胞凋亡

COX-2 促进结直肠癌细胞增殖的同时,也可以通过不同途径抑制细胞凋亡。细胞色素 c 是呼吸链中的一个基本成分,它可以通过 caspase 途径使维持细胞基本结构的物质分解破坏,同时阻滞细胞周期从而使细胞凋亡,Bcl-2 基因是参与该过程的一个重要基因。而过表达的 COX-2 可以通过降低 Bcl-2 基因的表达从而抑制结肠癌细胞中的细胞色素 c 途径减少细胞凋亡^[16]。三萜类植物的提取物熊果酸,通常以游离或与糖结合成苷的形式分布于多种植物,在体外实验中可以诱导细胞凋亡,并增加巨噬细胞吞噬能力。在 HT-29 细胞中加入熊果酸初期会引起细胞凋亡,而经诱导发生凋亡的 HT-29 细胞会产生大量 COX-2 蛋白拮抗熊果酸的作用,使凋亡过程减速并得到抑制,此时加入 COX-2 的特异性抑制剂可以逆转该过程,使熊果酸能够继续诱导肿瘤细胞凋亡,该过程也说明 COX-2 对结直肠癌细胞凋亡具有抑制性^[17]。COX-2 通过降低 Bcl-2 基因抑制细胞色素 c 途径造成的细胞凋亡,同时可以拮抗部分药物如熊果酸等诱导的细胞凋亡。

3 COX-2 与结直肠癌转移

钙黏蛋白介导的细胞黏附是维持生物体上皮组织结构所必需的,在肿瘤发生的后期阶段能够观察到 E-钙黏蛋白表达下调。这种下调会伴随细胞上皮特性的丢失和逐渐获得间充质特性,这个过程被称为上皮-间质转化(EMT)。在 EMT 期间,癌细胞通过获得与胚胎间充质细胞相似的特征而变得更具运

动性和侵袭性,从而允许癌细胞穿过围绕初始肿瘤灶的基质,向远处组织转移扩散。研究认为^[18-19]E-钙黏蛋白的表达与结肠癌细胞中 COX-2 和 Snail 的表达呈负相关。COX-2 或 Snail 的异位表达可以减少 E-钙黏蛋白并诱导分散的扁平表型,大大减少了结肠癌细胞间接触。促进 COX-2 和 PGE2 表达可以上调 E-钙黏蛋白转录抑制物从而下调其表达,给予 PGE2 可以增加 Snail 表达和细胞运动性,并降低 E-钙黏蛋白的表达。

日本学者^[20]证实使用 COX-2 过表达载体转染大鼠肠上皮细胞(RIE-S 细胞)后,该细胞环氧合酶蛋白水平升高,而 E-cadherin 则在 RIE-S 细胞中几乎无表达,并且细胞表现出对细胞外基质(ECM)蛋白的黏附增加,使其更具有间质细胞的特性,考虑这一结果与 E-钙黏蛋白表达的丧失有关。在非小细胞肺癌中也存在这一现象^[21]。这些结果表明 COX-2 可以通过刺激 EMT 过程从而增加癌细胞侵袭性和转移性。

4 COX-2 与血管生成

血管生成(angiogenesis)是实体肿瘤形成新血管的过程^[22],使肿瘤自身得到更好的血液供应,从而获得更多的营养成分和氧气,使肿瘤增长速度加快,是肿瘤发展的重要环节。肿瘤细胞通常通过分泌生长因子(如内皮生长因子 VEGF,转化生长因子 TGF,成纤维细胞生长因子 bFGF,内皮素 ET-1)刺激血管生成。结肠癌细胞中 COX-2 的过度表达增加血管生长因子的产生,刺激内皮细胞迁移穿过胶原基质,形成毛细血管样网络。弗洛伦萨大学的一项研究纳入 31 例手术患者,证实了 COX-2 和 VEGF 在肿瘤标本中表达水平升高,且二者表达呈正相关性,同时 COX-2 对内皮细胞迁移和内皮管形成有重要作用,增加结直肠癌的微血管密度^[23]。Jones 等^[24]发现在体外血管生成模型中,非选择性和选择性抑制剂可以调控 COX-2 抑制有丝分裂原激活蛋白激酶活性,干扰 ERK 核转位直接作用于内皮细胞来抑制血管生成。Masataka 教授及其团队^[25]在动物实验中发现,COX-2 可通过介导 VEGF 的表达增强小鼠植入物海绵肉芽肿中 bFGF 从而诱导的新血管形成,而且 COX-2 抑制剂可以减少血管发生。

5 COX-2 与结直肠癌化学耐药

结直肠癌患者通常因出现晚期症状才接受首次诊断和治疗,这时尽管给予有效的初始治疗,如根治性手术,但仍有因局部或远处复发治疗失败的情况。随着化疗的出现,结直肠肿瘤在复发及远处转移方面得到了一定的控制,但随后出现的肿瘤细胞化学药物耐药性,仍然是预后的障碍。Akutsu 等^[26]对 58 例食管鳞状癌患者给予新辅助化疗,患者接受 5-氟尿嘧啶(每天 500mg/m²,5d)和顺铂(每天 15mg/m²,5d)治疗后接受根治性食管切除术,手术中切除的肿瘤标本进行免疫组化染色,并对患者的 5 年生存情况进行追踪。将患者根据其肿瘤组织 COX-2 蛋白染色情况分为弱表达、中度表达、高表达组。该研究发现呈强 COX-2 表达的患者明显表现出对新辅助化疗的抗性,而 COX-2 表达弱的病例则对化疗反应良好,同时与年龄、性别、肿瘤大小相比,COX-2 的强弱表达是判断接受化疗患者 5 年生存情况的独立预后因子。因此该团队认为 COX-2 高表达可能引起化疗的抵抗,并导致更差的 5 年生存率。口腔鳞状细胞癌的常见诱因是烟草和槟榔,它们作为化学致癌物质可以诱导上皮细胞基因突变,从而引起肿瘤发生。一项口腔癌研究^[27]认为槟榔提取物可以通过介导高水平的 COX-2/PGE2 引起 *HB-EGF* 基因的表达,从而促进肿瘤的发生,同时 COX-2 和 HB-EGF 共同介导肿瘤对顺铂的耐药,影响了顺铂治疗的敏感性。另一项研究^[28]证实 YAP 可以通过 TEAD 结合位点在转录水平上调 COX-2 表达。在结肠癌中,YAP 和 COX-2 均在肿瘤细胞中过表达并且与细胞获得化学抗性相关,YAP 增加 COX-2 表达并加剧了治疗抵抗的效果。新型 YAP 抑制剂 VP 和 COX-2 抑制剂塞来昔布的组合较单独使用能更有效地降低结直肠癌细胞的活力。该研究认为 YAP-TEAD-COX-2/PGE2 的信号通路是 CRC 细胞中紫杉醇反应的重要调节因子,双重 YAP 和 COX-2 抑制可能是治疗耐药结肠直肠癌的新型方法。在结直肠癌中,过表达 COX-2 可通过高水平 PGE2 导致化疗药物抵抗,使用 COX-2 抑制剂可以有效的降低肿瘤细胞对药物的耐受性(Figure 2)。

6 COX-2 作为治疗和预防结直肠癌的靶点

作为 COX-2 抑制剂,NSAIDs 临床癌症研究的重点最初是化学预防,但随着临床实验数据的不断完善,NSAIDs 药物及特异性 COX-2 抑制剂(如阿司匹林,舒林酸,布洛芬,塞来昔布,萘普生和尼美舒利等)在癌症中的潜在治疗用途也逐渐得到关注。

有研究^[29]纳入了 1279 例结直肠癌 I、II 或 III 期患者,中位随访期 11.8 年,在经常使用阿司匹林的 549 例患者中,共有 193 例总死亡(35%)和 81 例结直肠癌特异性死亡(15%),在不使用阿司匹林的 730 例患者中,有 287 例总死亡(39%)和 141 例结直肠癌特异性死亡(19%)。在结直肠癌诊断后,使用阿司匹林可降低结直肠癌特异性和总死亡风险,特别是在肿瘤组织过度表达 COX-2 的个体中效果尤为明显。另有研究^[30]共调查了 82 911 名女性和 47 363 名男性,其中包括 636 例明确诊断 COX-2 表达水平的结直肠癌患者。研究发现,在常规阿司匹林使用者中,过度表达 COX-2 的人群标准化发病率为 37/10 万,而不定期服用阿司匹林人群为 56/10 万。而在 COX-2 表达较弱的人群中,常规使用阿司匹林的癌症发病率为 27/10 万,而非常规阿司匹林使用者则为 28/10 万。定期使用阿司匹林可显著降低过表达 COX-2 人群的结直肠癌发病风险,而对弱 COX-2 表达者则无明显影响。

化学治疗剂和放射疗法会增强癌细胞中 COX-2 蛋白的表达,从而导致对治疗的抗性。因此,确认 COX-2 抑制剂能否增强肿瘤细胞的化学敏感性和放

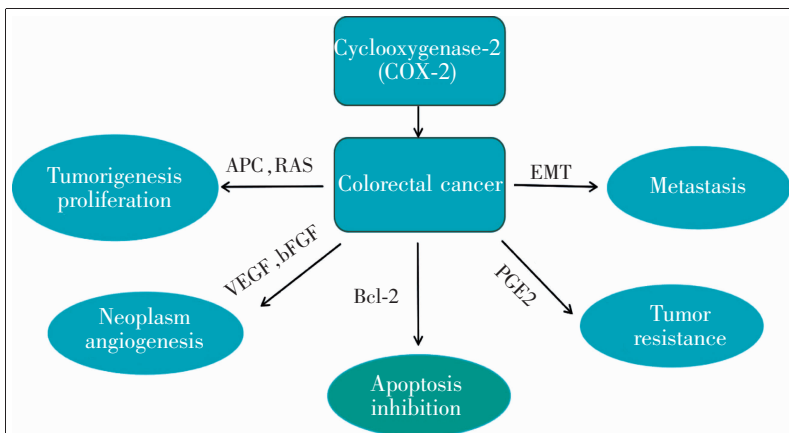


Figure 2 The mechanism of cyclooxygenase-2 promotes colorectal cancer

射敏感性有重要意义。临床研究表明,使用塞来昔布加强了放疗效果^[31],塞来昔布联合奥沙利铂对人类结肠癌小鼠异种移植模型中肿瘤生长的抑制具有协同作用^[32]。一些有 COX-2 抑制作用的植物和中药提取物在结直肠癌的治疗中也在逐步被认识和使用。Gong 实验组^[33]发现植物提取物白藜芦醇可以下调体外结直肠癌细胞中 COX-2 表达并抑制细胞增殖。

此外,以 COX-2 做为靶点的 microRNA 及 lncRNA 不断被研究发现并报道,从基因水平治疗结直肠癌的可能性也在进入人们视线。lncRNA-LET 升高可以下调 COX-2 的表达,负调节 EMT 和 Wnt/ β -catenin 途径,从而抑制肺腺癌细胞增殖、侵袭和迁移,表明 lncRNA-LET 可以起肿瘤抑制作用,这与 COX-2 相关的肿瘤治疗提供了潜在的 lncRNA 治疗靶点^[34]。miR-216a-3p 表达在结肠癌组织和细胞系中显著下调,同时 miR-216a-3p 低表达与显著较差的预后相关。细胞中的异位 miR-216a-3p 表达显著抑制细胞增殖。此外,通过直接结合 COX-2 和 ALOX5 的 3'-UTR,miR-216a-3p 也可逆转调节结肠癌细胞系中 COX-2 和 ALOX2 蛋白水平,从而影响细胞增殖。实验数据进一步表明回补 miR-216a-3p 可抑制 COX-2 和 ALOX5 表达,为结直肠癌治疗提供了有希望的策略^[35]。

COX-2 也可作为肿瘤标志物用于早期筛查诊断。Li 等^[36]发现结直肠腺瘤和结直肠癌患者粪便中 COX-2 mRNA 的高表达是常见事件,同时也是结直肠腺瘤发展为结直肠癌的早期事件。粪便 COX-2 mRNA 对检测结直肠癌具有高度敏感性,与粪便潜血实验的结合能更准确的用于结直肠癌的早期诊断和筛查。

7 小结与展望

COX-2 过度表达在肿瘤的发生发展中具有关键作用,特别是结直肠癌中更为明显。非选择性和选择性 COX-2 抑制剂(如塞来昔布等)降低结直肠腺瘤复发风险的功效在多个研究中得到证实,但长期使用这类药物可能有副作用,如恶心、消化不良、胃炎、腹痛,因为药物会同时抑制血管 COX-2 依赖性 PGI₂ 的产生,增加心血管意外的风险,也增加了胃肠道出血溃疡、穿孔的几率^[37],同时这一类抑制剂存

在脱靶效应。在结直肠肿瘤中,通过调控 miRNA、lncRNA 的表达在转录及翻译水平影响 COX-2 的研究开辟了通向创新治疗策略的途径,该策略可以用于设计从基因水平影响结肠肿瘤发生发展的治疗剂。

此外,正在开发的 mPGES-1 选择性抑制剂的使用^[38]可能代表了一种非常有前途的治疗方法,该抑制剂通过影响 COX-2 下游的 PGE₂ 合成酶而引起 PGE₂ 的选择性抑制,不影响血管保护性 PGI₂ 的生物合成。

未来的挑战将是基于创新预防策略和抗癌疗法双重方法来改善结直肠癌的管理,尽管一些癌前病变(家族性腺瘤性息肉病、LYCHN 综合征等)相关的遗传机制已经取得了重大进展,可以帮助鉴定结直肠癌高风险患者,但早期检测生物标志物和安全有效的预防剂仍然缺乏。因此,开发与 COX-2 相关的抑制药物、生物制剂或预测标志物的联合途径对于治疗结直肠癌至关重要。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs [J]. Nat New Biol, 1971, 231(25): 232-235.
- [3] Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas [J]. Gastroenterology, 1994, 107(4): 1183-1188.
- [4] Ma JC, Zhao XD, Qi JB, et al. Prostaglandin E2 and ring oxidase 2 expression in colorectal cancer tissues and its clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, (4): 322-325. [马家驰, 赵晓丹, 仝建波, 等. 前列腺素 E2 和环氧化酶 2 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2018, (4): 322-325.]
- [5] Zhou FF, Huang R, Jiang J, et al. Significance of COX-2 and Her2/neu expression in tissues adjacent to colorectal cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(11): 1745-1747, 1755. [周菲菲, 黄荣, 蒋军, 等. COX-2 及 Her2/neu 在结直肠癌旁组织中表达意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(11): 1745-1747, 1755.]
- [6] Kenny PA, Bissell MJ. Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues [J]. Int J Cancer, 2003, 107(5): 688-695.
- [7] De Boeck A, Hendrix A, Maynard D, et al. Differential secretome analysis of cancer-associated fibroblasts and bone marrow-derived precursors to identify microenvironmental regulators of colon cancer progression[J]. Proteomics, 2013, 13(2): 379-388.
- [8] Hashemi GN, Najafi M, Salehi E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5683-5699.

- [9] Echizen K, Oshima H, Nakayama M, et al. The inflammatory microenvironment that promotes gastrointestinal cancer development and invasion [J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 68: 39–45.
- [10] Williams CS, Luongo C, Radhika A, et al. Elevated cyclooxygenase-2 levels in Min mouse adenomas [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(4): 1134–1140.
- [11] Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2) [J]. *Cell*, 1996, 87(5): 803–809.
- [12] Yao M, Lam EC, Kelly CR, et al. Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(3): 712–719.
- [13] Wang D, Buchanan FG, Wang H, et al. Prostaglandin E2 enhances intestinal adenoma growth via activation of the Ras-mitogen-activated protein kinase cascade [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1822–1829.
- [14] Wang YX, Lee CH, Tiep S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity [J]. *Cell*, 2003, 113(2): 159–170.
- [15] Wang D, Wang H, Shi Q, et al. Prostaglandin E (2) promotes colorectal adenoma growth via transactivation of the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor delta [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 285–295.
- [16] Sun Y, Tang XM, Half E, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c-dependent apoptotic pathway in human colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6323–6328.
- [17] Limami Y, Pinon A, Leger DY, et al. HT-29 colorectal cancer cells undergoing apoptosis overexpress COX-2 to delay ursolic acid-induced cell death [J]. *Biochimie*, 2011, 93(4): 749–757.
- [18] Jang TJ, Jeon KH, Jung KH. Cyclooxygenase-2 expression is related to the epithelial-to-mesenchymal transition in human colon cancers [J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50(6): 818–824.
- [19] Jungck M, Grunhage F, Spengler U, et al. E-cadherin expression is homogeneously reduced in adenoma from patients with familial adenomatous polyposis; an immunohistochemical study of E-cadherin, beta-catenin and cyclooxygenase-2 expression [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(5): 438–445.
- [20] Tsujii M, Dubois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2 [J]. *Cell*, 1995, 83(3): 493–501.
- [21] Dohadwala M, Yang SC, Luo J, et al. Cyclooxygenase-2 dependent regulation of E-cadherin: prostaglandin E (2) induces transcriptional repressors ZEB1 and snail in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5338–5345.
- [22] Moreira L, Castells A. Cyclooxygenase as a target for colorectal cancer chemoprevention [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(13): 1888–1894.
- [23] Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(6): 1339–1347.
- [24] Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing [J]. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1418–1423.
- [25] Majima M, Hayashi I, Muramatsu M, et al. Cyclo-oxygenase-2 enhances basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis through induction of vascular endothelial growth factor in rat sponge implants [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(3): 641–649.
- [26] Akutsu Y, Hanari N, Yusup G, et al. COX2 expression predicts resistance to chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10): 2946–2951.
- [27] Yang CC, Tu HF, Wu CH, et al. Up-regulation of HB-EGF by the COX-2/PGE2 signaling associates with the cisplatin resistance and tumor recurrence of advanced HNSCC [J]. *Oral Oncol*, 2016, 56: 54–61.
- [28] Li W, Cao Y, Xu J, et al. YAP transcriptionally regulates COX-2 expression and GCCS-4 (G-4), a dual YAP/COX-2 inhibitor, overcomes drug resistance in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 144.
- [29] Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer [J]. *JAMA*, 2009, 302(6): 649–658.
- [30] Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(21): 2131–2142.
- [31] Davis TW, O'Neal JM, Pagel MD, et al. Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1): 279–285.
- [32] Zhao S, Cai J, Bian H, et al. Synergistic inhibition effect of tumor growth by using celecoxib in combination with oxaliplatin [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(6): 636–640.
- [33] Gong WH, Zhao N, Zhang ZM, et al. The inhibitory effect of resveratrol on COX-2 expression in human colorectal cancer: a promising therapeutic strategy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1136–1143.
- [34] Liu B, Pan CF, He ZC, et al. Long Noncoding RNA-LET suppresses tumor growth and EMT in Lung Adenocarcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4693471.
- [35] Wang D, Li Y, Zhang C, et al. MiR-216a-3p inhibits colorectal cancer cell proliferation through direct targeting COX-2 and ALOX5 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1755–1766.
- [36] Li X, Kong L, Liao S, et al. The expression and significance of feces cyclooxygenase-2 mRNA in colorectal cancer and colorectal adenomas [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 28–33.
- [37] Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 4–15.
- [38] Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson PJ. Membrane prostaglandin synthase-1: a novel therapeutic target [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(3): 207–224.