

# COX-2 及其抑制剂在 Barrett 食管及食管腺癌发生发展中的作用

林 晴, 王 雯

林晴, 南京军区福州总院消化内科 福建省福州市 350025  
王雯, 南京军区福州总院消化内科 福建省福州市 350025  
项目负责人: 林晴, 350025, 福建省福州市, 南京军区福州总院消化内科.  
收稿日期: 2004-06-08 接受日期: 2004-07-22

## 摘要

大约有 10-30% Barrett 食管发展成食管腺癌, 其危险性与 Barrett 食管上皮不典型增生程度相关. 大量研究表明环氧合酶-2(COX-2)的过度表达与胃肠道肿瘤发生发展密切相关. Barrett 食管发展成食管腺癌的 COX-2 免疫活性较未发展成食管腺癌的高. 试验指出选择性的 COX-2 抑制剂可降低 Barrett 食管上皮的增生, 减低 COX-2 的活性, 减少食管腺癌的发生率. 本文就 COX-2 在 Barrett 食管及食管腺癌发生发展中的作用及选择性的 COX-2 抑制剂在降低二者发生率的机制做一综述.

林晴, 王雯. COX-2 及其抑制剂在 Barrett 食管及食管腺癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2410-2412  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2410.asp>

## 0 引言

食管腺癌死亡率很高, 大部分来自 Barrett 食管上皮. Barrett 食管即正常的食管鳞状上皮被化生的柱状上皮替代, 他经过不同程度的不典型增生可逐渐转变为食管恶性肿瘤, 患食管腺癌的危险性与 Barrett 食管上皮不典型增生程度相关. 近年食管腺癌的发病率显著上升<sup>[1]</sup>, 已占有食管癌的 50%<sup>[1]</sup>. 手术切除是目前惟一的治疗方法, 但手术后死亡率和复发率仍然很高, 手术后的 5 a 生存率仅 25%<sup>[1]</sup>. 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸转化为前列腺素的一个重要的限速酶, 有 COX-1 和 COX-2 两种异构酶, 具有不同的生物学功能. COX-1 是一种结构酶, 稳定表达于许多组织, 产生具有生理作用的前列腺素(PGs), 维护人体的正常生理功能. 而 COX-2 是一种诱导酶, 正常生理情况下在多数组织中不表达, 但可被广泛的血管外激活物如肿瘤坏死因子、白介素、表皮坏死因子、血小板激活因子等诱导表达, 将花生四烯酸代谢为各种介导机体的病理生理过程的 PGs 产物. 近年大量研究表明, COX-2 的过度表达与胃肠道肿瘤的发生发展密切相关, 流行病学研究表明选择性 COX-2 抑制剂能降低家族性腺瘤样息肉病的发生, 但 COX-2 在 Barrett 食管及食管腺癌发生发展

中的作用以及选择性 COX-2 抑制剂能否降低食管腺癌的发生尚不明确. 现就近几年来此方面的研究做一综述.

## 1 COX-2 在 Barrett 食管及食管腺癌发生发展中的作用及机制

研究表明 70-80% 的食管、胃、结肠的肿瘤表达 COX-2 的 mRNA 和蛋白<sup>[2]</sup>. Wilson *et al*<sup>[3]</sup> 用 RT-PCR 的方法证明 80% 的 Barrett 食管 COX-2 mRNA 表达增加. 研究发现 COX-2 持续表达于正常食管和十二指肠上皮, 但在正常的基底细胞和鳞状食管上皮 COX-2 免疫活性较低, 而在肿瘤细胞和溃疡后的基底细胞中表达高活性的 COX-2. 将 Barrett 食管发展为食管腺癌的患者手术切除的腺癌标本进行 COX-2 免疫组化, 仅少数标本(20%)的 COX-2 免疫活性低, 而大部分(80%)免疫活性较高, COX-2 免疫活性高的患者较 COX-2 免疫活性低者更容易发生远处转移和原位复发<sup>[4]</sup>. 在 Barrett 食管中 COX-2 表达的提高可出现于不同程度的不典型增生, 而处于良性化生阶段的标本仅少量表达或不表达 COX-2<sup>[5-7]</sup>. 因而 COX-2 的过度表达可看作为 BE 柱状上皮向食管肿瘤转变的早期事件<sup>[1]</sup>. 但另有研究还发现 COX-2 表达的增加是一个病变区域的变化, 而并非只在高度不典型增生的细胞内, 即与肿瘤或高度不典型增生相连的良性或轻度不典型增生的区域也表达相当水平的 COX-2<sup>[6]</sup>.

用 Barrett 食管细胞进行细胞培养发现无论是胃酸和胆汁酸的单独还是混合使用都能使食管上皮 COX-2 蛋白表达增高, 以单独使用胆汁酸作用最明显<sup>[5]</sup>. 胆酸中脱氧胆酸和鹅脱氧胆酸这两种二羟基胆汁酸最能诱导 COX-2 mRNA 的转录, 其机制可能是作用于依赖蛋白激酶 C/活化蛋白 1 的通道. 胆汁酸同样能促进食管腺癌细胞表达 COX-2. COX-2 是调节细胞连接的一个重要因素. 过度表达 COX-2 可以减少细胞中的 E-钙粘连素的表达, 这样就改变了细胞连接中的一些结构蛋白. Bailey *et al* 研究发现 E-钙粘连素的水平的降低预示 Barrett 食管向着化生-不典型增生-腺癌这一过程发展, 同时也改变着 COX-2 的表达<sup>[8]</sup>. 大量的证据表明 COX-2 出现在癌前病变组织及恶性肿瘤中. 在体和细胞培养已经证实组织 COX-2 的过度表达可造成细胞增生与凋亡的失衡, 他能促进细胞的增生, 并可能通过降低化生四烯酸的水平、调节 Bcl-2 基因或 TGF $\beta$ 2R 的

表达途径抑制细胞凋亡, 导致细胞过度生长而不能正常凋亡以去除DNA突变的细胞, 从而促进肿瘤的生长. Murata *et al*发现肿瘤中COX-2过度表达与肿瘤侵袭淋巴管和发生淋巴结转移显著相关, 且患者的预后较差, 而转变为侵袭性组织的可能性与COX-2改变细胞表面糖抗原的表达、细胞基质中金属蛋白酶的活性与形式的转变以及上调CD44、促进细胞间的黏附有关. Wilson *et al*研究表明COX-2在Barrett食管组织中的升高与其他的炎症前细胞因子的变化无关, 由此表明COX-2的变化是一种特殊现象, 而不是炎症的一部分<sup>[3]</sup>. 野生型的p53基因能抑制COX-2的转录, 该基因转录水平的降低, 可使COX-2表达增高, 他可能是COX-2表达的决定性因素之一<sup>[9]</sup>. 敲除Apc老鼠(一种家族性腺瘤样息肉病的动物模型)的COX-2基因, 肠息肉的数量和大小都明显的减少<sup>[10]</sup>. 其原因可能是COX-2与神经鞘磷脂转变为神经酰胺减少有关, 或作用于产生PGs的控制细胞周期的过氧化酶激动剂受体<sup>[11]</sup>. 若Apc基因发生突变, 可导致该老鼠DNA中 $\beta$ 链不能降解, 使COX-2转录增加, 则引起腺瘤样肠息肉.

## 2 选择性COX-2抑制剂预防Barrett食管及食管腺癌的作用

COX-2在炎症和肿瘤中诱导性的高表达, 表明COX-2可能是预防和治疗上的一个靶点. 目前已经证实用选择性的COX-2抑制剂(celecoxib)能有效地治疗家族腺瘤样肠息肉病. 动物研究、活体细胞培养试验和近来人体研究都表明COX-2与癌基因的克隆有关, 选择性的COX-2抑制剂有抗肿瘤的作用<sup>[10-13]</sup>. 流行病学研究表明常规服用NSAIDs药物的患者发生食管肿瘤的危险性明显降低, Funkhouse *et al*经过12-16 a对14 407例患者进行观察, 服用阿司匹林的人患食管肿瘤的比未服用的降低80-90%<sup>[14]</sup>. 这为NSAIDs抑制了COX-2的活性提供了佐证. 但是NSAIDs对COX-1的抑制, 使PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>产生减少, 降低了对细胞的保护作用, 因而选择性COX-2抑制剂将来在预防和治疗Barrett食管及食管腺癌可能有效.

使用NS-398(一种选择性的COX-2抑制剂)可以明显的抑制Barrett食管上皮细胞的增生: 在活检标本的细胞培养中使用NS-398 50  $\mu$ mol 6 d后, 食管上皮细胞增生约减少50%, COX-2的活性被完全抑制. NS-398对于表达COX-2的HCA-7的癌细胞克隆有抑制作用, 而对不表达COX-2的HCT-15人癌细胞克隆没有作用. COX-2的终产物PGE<sub>2</sub>的水平可代表COX-2的活性, 研究中发现PGE<sub>2</sub>可以反过来抑制NS-398在Barrett食管上皮细胞的增生中的作用. 由此看来COX-2与Barrett食管上皮细胞的增生以及Barrett食管上皮肿瘤形成过程有关<sup>[15]</sup>. 但选择性的COX-2抑制剂不能促进Barrett食管上皮细胞的凋亡, 这可能与COX-2在Barrett食管形成肿瘤的早期阶段产生的作用中对细胞增生比凋亡具

有更重要的影响有关<sup>[16]</sup>. 此外在细胞培养中还发现, 食管成纤维细胞的COX-2的活性显著高于食管上皮细胞. 虽然IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 不直接作用于Barrett食管上皮细胞的COX-2的活性, 但COX-2的活性在未受刺激的细胞培养的上清液和细胞因子刺激后的食管成纤维细胞中明显增高<sup>[15]</sup>. 炎症前细胞因子的刺激使食管成纤维细胞可以调节上皮细胞的COX-2的活性, 并使Barrett食管的炎症和肿瘤形成关联.

体内研究显示患者口服另一种选择性的COX-2抑制剂Rofecoxib(25 mg, 1次/d)共10 d, 检测每位患者的Barrett食管的上皮、正常的食管和十二指肠上皮的COX-2和PGE<sub>2</sub>, 发现治疗前Barrett食管的上皮的COX-2和PGE<sub>2</sub>显著高于正常食管上皮、十二指肠上皮, 治疗后Barrett食管的COX-2和PGE<sub>2</sub>明显降低. COX-2表达的降低可减少PGE<sub>2</sub>的生成, 从而降低细胞增生. 细胞的增生与不典型增生直接相关, 因而抑制COX-2的表达, 可以降低肿瘤形成的危险性<sup>[17]</sup>. 此外—外国研究人员用SD大鼠做Barrett食管的模型后使用选择性COX-2抑制剂MF-Tricyclic及Sulindac进行随机对照试验, 证明使用该选择性COX-2抑制剂后不典型增生的程度以及食管腺癌的发生率低于对照组<sup>[18]</sup>.

总之, COX-2与Barrett食管及其腺癌的发生发展密切相关, COX-2的过度表达可促进Barrett食管及其腺癌的发生发展, 由此选择性的COX-2抑制剂将来可能会在临床上来有效地进行化学预防, 治疗和控制Barrett食管及食管腺癌的发生, 但实际的临床应用还很少, 还需要大量临床试验来证实.

## 3 参考文献

- 1 Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36
- 2 Van Rees BP, Ristimaki A. Cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 897-903
- 3 Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meliaer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer* 1998;85:2929-2934
- 4 Buskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, Offerhaus GJ, Van Lanschot JJ, Ristimaki A. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1800-1807
- 5 Shirvani VN, Ouatu-Lasdar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118:487-496
- 6 Morris CD, Armstrong GR, Bogley G, Green H, Attwood SE. cyclooxygenase-2 expression in Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterology* 2001; 96:990-996
- 7 van Rees BP, Saukkonen K, Ristimaki A, Polkowski W, Tytgat GN, Driltenburg P, Offerhaus GJ. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* 2002;196:171-179
- 8 Bailey T, Biddlestone L, Shepherd N. Altered cadherin complexes in the Barrett's esophagus-dysplasia-adenocarcinoma sequence: Correlation with disease progression and dedifferentiation. *Am J Pathol* 1998;152:135-144

- 9 Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *J Biol Chem* 1999; 274:10911-10915
- 10 Mestre JR, Chan G, Zhang F, Yang EK, Sacks PG, Boyle JO, Shah JP, Edelstein D, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression. An approach to preventing head and neck cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:62-71
- 11 Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:681-686
- 12 Zhang Z, DuBois RN. Par-4, a proapoptotic gene, is regulated by NSAIDs in human colon carcinoma cells. *Gastroenterology* 2000;118:1012-1017
- 13 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952
- 14 Kandil HM, Tanner G, Smalley W, Halter S, Radhika A, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus. *Dis Sci* 2001;46:785-789
- 15 Buttar NS, Wang KK, Anderson MA, Dierkhising RA, Pacifico RJ, Krishnadath KK, Lutzke LS. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition in Barrett's esophagus epithelium: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:422-429
- 16 Whittles CE, Biddestone LR, Burton A, Barr H, Janlowski JA, Warner PJ. Apoptotic and proliferative activity in the neoplastic progression of Barrett's esophagus: a comparative study. *J Pathol* 1999;187:535-540
- 17 Naruse M, Tanabe A, Sato A, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonist therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002;40:28-33
- 18 Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, Krishnadath KK, Lutzke LS, Burgart LJ. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-1112

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 中国生物医学基金论文摘要网站免费开通

本刊讯 中国生物医学基金论文摘要是由世界胃肠病学杂志社研制的大型生物医学基金论文摘要数据库。该库收录自 1995-2004 年, 国内生物医学期刊 1191 种发表的各类基金资助论文摘要 155115 条, 其中国家基金资助的论文为 70167 条(45.23%), 其他基金资助的论文为 84948 条(54.76%)。

### 1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索(期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者、资助), 期刊搜索(A-Z 排序)。论文排序: 期刊论文数, 点击论文数。

### 2 网址

中国生物医学基金论文摘要(<http://www.wjgnet.com/cmfa/index.jsp>)

### 3 论文摘要格式

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉. 鼻咽癌中染色体

**3p21** 区域一个表达下调的 **EST** 的鉴定. 癌症 2003 年;22(1): 1-5

鼻咽癌中染色体 **3p21** 区域一个表达下调的 **EST** 的鉴定

贺修胜, 陈主初, 田芳, 肖志强, 贺智敏, 关勇军, 李峰, 何春梅, 袁建辉.

湖南 长沙中南大学肿瘤研究所 410078

国家自然科学基金项目 (39970287, 30000188)

背景与目的: 研究显示鼻咽癌细胞 3p14-25 存在高频率杂合性丢失位点. 本研究拟寻找与筛选染色体 3p21 区域与鼻咽癌相关的表达序列标签(expressed sequence tag, EST), 为定位候选克隆鼻咽癌相关新基因奠定基础. 方法: 充分利用网上的生物信息资源, 采用定位查找 ESTs, 对 ESTs 进行同源性比较分析、筛选; 运用逆转录 PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)方法, 检测 ESTs 在鼻咽癌和正常鼻咽组织中的表达; 并用 Northern blot 杂交方法, 检测 EST 在人其他正常组织及肿瘤细胞系的表达状况. 结果: 在 3p21 区域筛选到一个在鼻咽癌中表达下调的 EST(N31985), 在 60.00%(3/5)的鼻咽癌细胞株及 47.06% (16/34)的鼻咽癌活检组织检测到有 EST(N31985)表达下调, 与正常鼻咽上皮组织相比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 结论: 染色体 3p21 区域 EST (N31985)在鼻咽癌中表达下调, 提示其可能参与鼻咽癌癌变过程. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)