

# 食管癌和环氧合酶-2关系的研究进展

胡卫, 沈志祥

## ■背景资料

非甾体类消炎药(NSAIDs)是一类常规解热镇痛药,同时他又可降低消化道肿瘤的风险.而其主要作用部位在环氧合酶(cyclooxygenase).同工酶之一的环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)催化花生四烯酸转变成PGH<sub>2</sub>,随后转变为一类花生四烯酸物质,从而促进肿瘤恶变过程.目前有许多研究认为COX-2与诸多种肿瘤的发生、发展和预后关系密切.本文主要介绍其在食管癌发病中的作用及其抑制剂的预防和治疗功能,为食管癌预防和/或治疗提供新的视野.

胡卫, 武汉大学医院内科 湖北省武汉市 430072  
沈志祥, 武汉大学人民医院内科 湖北省武汉市 430070  
通讯作者: 胡卫, 430072, 湖北省武汉市, 武汉大学医院内科.  
wiiwine@sina.com  
电话: 027-68759740  
收稿日期: 2007-03-17 接受日期: 2007-04-21

## Advance of the relationship between esophageal cancer and cyclooxygenase-2

Wei Hu, Zhi-Xiang Shen

Wei Hu, Department of Internal Medicine, Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China  
Zhi-Xiang Shen, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Correspondence to: Wei Hu, Department of Internal Medicine, Hospital of Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China wiiwine@sina.com

Received: 2007-03-17 Accepted: 2007-04-21

## Abstract

Cyclooxygenase (COX) is a rate-limiting enzyme in the arachidonate metabolism. COX-2, as one of the isoenzymes of COX, is responsible for the pathogenesis, development, metastasis and prognosis of carcinoma through various mechanisms. Esophageal cancer is one of the common cancers with high incidence and high mortality. It is reported that COX-2 plays important roles in it, through xenobiotic metabolism, inhibiting apoptosis, development of inflammation-stimulated hyperplasia and metaplasia, suppressing host immune responses, inducing angiogenesis and promoting infiltration and metastasis. Recently, some trials demonstrated that selective COX-2 inhibitors can inhibit COX-2 to prevent carcinogenesis. In this article, we reviewed the roles of COX-2 in the carcinogenesis and analyzed COX-2 inhibitors for the chemoprevention of esophageal cancer.

**Key Words:** Esophagus cancer; Cyclooxygenase-2; Tumorigenesis; Prevention; Treatment

Hu W, Shen ZX. Advance of the relationship between esophageal cancer and cyclooxygenase-2. Shijie Huaren

Xiaohua Zazhi 2007;15(15):1750-1753

## 摘要

环氧合酶是花生四烯酸代谢中的一种限速酶,其中的同工酶之一的环氧合酶-2,通过多种途径与诸多肿瘤的发生、发展和预后密切相关.食管癌具有高发病率和死亡率,近年来认为环氧合酶-2通过异型生物物质(xenobiotic)代谢,抑制凋亡,参与慢性炎症、免疫抑制,上调血管生成因子的表达,以及促进肿瘤的浸润和转移在其致癌中起重要作用.实验证据表明利用选择性环氧合酶-2抑制剂抑制环氧合酶-2活性可以预防各种组织中肿瘤的形成,包括食管癌.本文就环氧合酶-2对食管癌的致癌作用及选择性环氧合酶-2抑制剂的预防和/或治疗作用作一综述.

**关键词:** 食管癌; 环氧合酶-2; 肿瘤发生; 预防; 治疗

胡卫, 沈志祥. 食管癌和环氧合酶-2关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(15):1750-1753

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1750.asp>

## 0 引言

食管癌是食管鳞状上皮的恶性肿瘤,本病是一类常见的恶性肿瘤,中国是世界上食管癌的高发国家,也是世界上食管癌死亡率最高的国家之一,年平均死亡率为14.59/10万.据我国部分城市恶性肿瘤死亡率资料,食管癌仅次于肺癌、胃癌和肝癌,列第4位,可见食管癌是中国最常见的严重危害人民生命健康的恶性肿瘤之一.食管癌按组织学分类约90%是鳞状细胞癌;约10%为食管腺癌,主要来自Barrett食管.在食管黏膜修复过程中,鳞状上皮被柱状上皮取代称为Barrett食管,Barrett食管是食管腺癌的主要癌前病变,其腺癌的发生率是正常人的30-50倍<sup>[1]</sup>.目前认为环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在许多肿瘤的发生和发展中起着重要作用,亦有证据表明COX-2可能是食管癌预防和治疗的靶点<sup>[2-3]</sup>.

## 1 COX-2在肿瘤关系发生和发展中的研究进展

催化花生四烯酸合成前列腺素类第一步的酶叫环氧酶, 这种酶存在于哺乳动物体内, 其异构体包括基本的(constitutive)COX-1和诱生的(inducible)COX-2. COX-2于1990年代初被发现<sup>[4]</sup>, 其作用在于催化花生四烯酸转变为PGH<sub>2</sub>, 后者立即转变为一类花生四烯酸物质, 包括PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>以及血栓素A<sub>2</sub><sup>[5]</sup>. 有报道认为PGE<sub>2</sub>可以结合于转录因子PPAR<sub>γ</sub>, 激活靶基因转录, 促进肿瘤恶变过程<sup>[6]</sup>, 也可以增加Bcl-2的表达, 抑制细胞凋亡及参与肿瘤血管的形成<sup>[7]</sup>. 目前有许多研究认为COX-2与诸多种肿瘤的发生、发展和预后关系密切, 包括食管癌.

## 2 COX-2影响食管肿瘤发生和发展进程中的途径

包括异型生物质(xenobiotic)代谢, 凋亡, 炎症, 免疫监视, 血管生成以及肿瘤的浸润和转移<sup>[8]</sup>.

**2.1 异型生物质代谢** COX-2具有氧化和过氧化的功能. 其过氧化功能可以催化前致癌物在肝外组织如上消化道中变为致癌物. 例如他可以催化苯并芘(一种存在于香烟烟雾中的前致癌物)为三氧化苯并芘, 而后者是一种强烈的致突变剂. 除了涉及到强致癌物的合成外, COX-2本身可以被前致癌物所诱导, 因此可以放大固定剂量苯并芘在肿瘤发生中的作用. 而吸烟对于食管鳞癌和腺癌均是一种已知的易患因素<sup>[9]</sup>.

**2.2 凋亡** 实验证明COX-2表达与凋亡密切相关. 这一作用至少部分归因于COX-2介导的抗凋亡蛋白Bcl-2的诱导表达以及促凋亡蛋白Bax的表达抑制<sup>[10]</sup>. 与这些发现一致的是, 非甾体类消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)以及选择性COX-2抑制剂被证实在许多实验体系中可以诱导凋亡, 包括食管癌细胞系. 这些资料提示COX-2介导的凋亡抑制延长了异常细胞的生存时间, 而这有利于后来的遗传变异的积累, 从而导致肿瘤的发生<sup>[11]</sup>.

**2.3 炎症** 慢性炎症是一个已经被认识的表皮肿瘤的危险因素, 在食管癌中尤其重要. 在远东地区包括中国, 慢性地方性食管炎被认为是食物中某些物质摄取不足或者摄取了某些致癌物引起的, 而这些都是食管鳞癌的危险因素<sup>[12]</sup>. 在西方, 返流性食管炎和Barrett食管被公认为是食管腺癌的危险因素. 有相当多的证据表明食管返流物中胆汁酸的浓度与胃食管返流病患者黏膜损

伤的程度成正比<sup>[13]</sup>. 动物实验表明, 手术造成的十二指肠食管返流导致严重的食管炎以及食管黏膜增厚, 这些病理改变伴随着COX-2表达增强, 细胞增殖的增强, Cyclin D1表达增加<sup>[14]</sup>.

**2.4 免疫抑制** 肿瘤生成的前列腺素类物质导致肿瘤微环境的免疫抑制, 其机制是通过抑制调节性淋巴因子, 抑制T细胞和B细胞增殖, 降低NK细胞的细胞杀伤作用. PGE<sub>2</sub>也可以抑制肿瘤坏死因子的产生以及诱导IL-10的生成, 而后者是一种免疫抑制因子. 这些作用可能使肿瘤的免疫识别形成屏蔽从而抑制免疫反应, 导致肿瘤的生长<sup>[15-16]</sup>.

**2.5 血管生成** 多个实验表明, COX-2可以上调一些促血管生成因子的表达, 包括血管内皮生成因子, 纤维生长因子<sup>[17-18]</sup>. 研究表明在COX-2基因敲除(knock out)小鼠中肿瘤的生长明显变慢, 而使用COX-2抑制剂来抑制COX-2活性可以达到相同的效果<sup>[19]</sup>. 在这两个实验中, 肿瘤生长的抑制均与血管内皮生长因子生成的降低以及肿瘤微血管密度的减少关系密切.

**2.6 肿瘤的浸润和转移** 实验表明COX-2催化产生的前列腺素类可以促进肿瘤浸润和转移. 其浸润力增加与膜型(membrane-type)金属蛋白酶-1和金属蛋白酶-2的活化有关<sup>[20]</sup>. 这些酶消化膜基底部的胶原基质, 而这在肿瘤的浸润中是一个关键步骤. COX-2的过表达也与CD44诱导有关, 后者为细胞表面透明质酸的受体, 他是肿瘤浸润和转移的关键元件(component). 与这些体外实验对应的是, COX-2抑制剂可以降低实验动物肿瘤转移的数量和大小<sup>[21]</sup>.

## 3 COX-2作为食管肿瘤预防和治疗的靶向目标

有很好的实验证据表明利用选择性COX-2抑制剂抑制COX-2酶活性可以预防各种组织中肿瘤的形成, 包括食管癌<sup>[22]</sup>. Li *et al*<sup>[23]</sup>最近报道指出, 每日使用JET-522(一种选择性COX-2抑制剂)可以明显的降低化学物质诱导的大鼠食管肿瘤的数目和多样性. 在另一项研究中, 发现选择性COX-2抑制剂MF-tricyclic可以降低动物食管腺癌的相对危险度55%<sup>[24]</sup>. 人类首次评价COX-2抑制剂抗肿瘤特性是用于家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者身上, 服用celecoxib 40 mg, 2次/d, 共6 mo, 可降低息肉数量28%, 而使用安慰剂组仅降低4.5%<sup>[25]</sup>. FDA目前已批准使用celecoxib用于FAP患者的辅助治疗. 一项小规模试验用于12名Barrett食管患者

### ■同行评价

本文全面综述了COX-2和食管癌发生、发展之间的关系, 思维清晰, 结构严密, 有重要的临床参考和应用价值.

身上,使用COX-2选择性抑制剂rofecoxib 10 d后可以显著的降低PGE<sub>2</sub>的数量和细胞的增殖<sup>[26]</sup>. Kaur *et al*<sup>[26]</sup>评价了COX-2在不同状态的Barrett食管化生的表达,证实了从Barrett食管化生到分化不良到食管腺癌过程中COX-2的表达有一个逐渐增加的过程. 他们亦证实COX-2在正常食管和十二指肠黏膜中均有表达,在Barrett食管柱状上皮化生过程中COX-2过表达是一个早期事件. 作者指出,Barrett食管暴露于酸性环境或者胆汁环境导致了COX-2表达的明显增加,使用选择性COX-2抑制剂NS-398可以明显降低COX-2的表达,进而降低了PGE<sub>2</sub>的产量,抑制细胞的增殖. 由于细胞增殖与分化不良直接相连,故长时间使用COX-2抑制剂似乎可以降低分化不良的危险度. 作者也指出这项推断需要更进一步的实验来证实. 美国国立癌症研究所已批准利用选择性COX-2抑制剂来评价其对Barrett食管的作用,目前正在进行中. 其中一项用来评价COX-2抑制剂能否逆转Barrett食管的分化不良,另一项用来评价COX-2抑制剂对Barrett食管炎患者进行热切除(thermal ablation)后食管恢复的作用<sup>[8]</sup>. 除了他们潜在的化学预防作用外,选择性COX-2抑制剂可能对已经存在的肿瘤也有作用<sup>[27]</sup>. 仅仅给予选择性COX-2抑制剂治疗,也能降低胃癌,头颈部肿瘤异种移植瘤(xenograft)的生长速度<sup>[28]</sup>. 另外,几项临床前期(preclinical)研究证实了使用选择性COX-2抑制剂可以加强放疗或化疗对肿瘤患者的治疗作用<sup>[29]</sup>. 最近报道的几个II期临床试验证实对于已经有局部转移的食管癌患者,利用放疗和化疗加上COX-2抑制剂进行治疗,初步结果显示了该方案的安全性以及较历史对照而言具备一些优越性<sup>[30]</sup>. 现有的资料清楚的表明人类肿瘤中(包括食管鳞癌、腺癌)COX-2过表达与患者生存率降低密切联系. 使用选择性COX-2抑制剂可能可以抑制肿瘤内COX-2催化生成的PGE<sub>2</sub>的释放以及伴随的其对患者预后的不良影响.

本文中所列举的实验性和临床性研究清楚的表明了COX-2和食管癌发生、发展之间的联系. 但是,COX-2抑制剂在肿瘤包括食管癌中预防和/或治疗中的作用仍不甚完全明了. 目前有大量的研究正在进行以评价在肿瘤高危患者中使用COX-2抑制剂的化学预防作用的安全性和有效性,以及对已经存在的肿瘤进行联合治疗的安全性和有效性. 另外,还没有进行研究的领域有单独使用COX-2抑制剂对于防止肿瘤复发

以及再发的原发性肿瘤中的作用. 这些研究还有一些问题需要解决,包括这些药物的合适剂量,长期使用这些药物的安全性,他们在预防或者延迟肿瘤复发中的有效性.

#### 4 参考文献

- 1 Zhang H, Chen SH, Li YM. Epidemiological investigation of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1834-1835
- 2 Fang MZ, Liu C, Song Y, Yang GY, Nie Y, Liao J, Zhao X, Shimada Y, Wang LD, Yang CS. Over-expression of gastrin-releasing peptide in human esophageal squamous cell carcinomas. *Carcinogenesis* 2004; 25: 865-871
- 3 Miyashita M, Makino H, Katsuta M, Nomura T, Shinji S, Kashiwabara M, Takahashi K, Kudo M, Ishiwata T, Naito Z, Tajiri T. Cyclo-oxygenase-2 over-expression is associated with human esophageal squamous cell carcinoma. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 308-313
- 4 Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K. Role of cyclooxygenase-2 in the carcinogenesis of gastrointestinal tract cancers: a review and report of personal experience. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1336-1345
- 5 VanderEnde DS, Morrow JD. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 from the skin in vivo in humans after the application of cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 62-67
- 6 Badawi AF, Badr MZ. Expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and levels of prostaglandin E2 and 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in human breast cancer and metastasis. *Int J Cancer* 2003; 103: 84-90
- 7 Ali-Fehmi R, Che M, Khalifeh I, Malone JM, Morris R, Lawrence WD, Munkarah AR. The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor vascularity in advanced stage ovarian serous carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1423-1429
- 8 Altorki N. COX-2: a target for prevention and treatment of esophageal cancer. *J Surg Res* 2004; 117: 114-120
- 9 Sherratt PJ, McLellan LI, Hayes JD. Positive and negative regulation of prostaglandin E2 biosynthesis in human colorectal carcinoma cells by cancer chemopreventive agents. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 51-61
- 10 Hseu YC, Chen SC, Tsai PC, Chen CS, Lu FJ, Chang NW, Yang HL. Inhibition of cyclooxygenase-2 and induction of apoptosis in estrogen-nonresponsive breast cancer cells by Antrodia camphorata. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1107-1115
- 11 Zhang J, Xu ZQ, Hu Q, Qiu XW, Wang ZR. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on proliferation and apoptosis of human bladder cancer cell line T24. *Ai Zheng* 2007; 26: 377-381
- 12 Lambert R, Hainaut P, Parkin DM. Premalignant lesions of the esophagogastric mucosa. *Semin Oncol* 2004; 31: 498-512
- 13 Srivastava A, Hornick JL, Li X, Blount PL, Sanchez CA, Cowan DS, Ayub K, Maley CC, Reid BJ, Odze RD. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma

- in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 483-493; quiz 694
- 14 Abdalla SI, Sanderson IR, Fitzgerald RC. Effect of inflammation on cyclooxygenase (COX)-2 expression in benign and malignant oesophageal cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1627-1633
- 15 Wang D, Dubois RN. Cyclooxygenase-2: a potential target in breast cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 64-73
- 16 Lang S, Picu A, Hofmann T, Andratschke M, Mack B, Moosmann A, Gires O, Tiwari S, Zeidler R. COX-inhibitors relieve the immunosuppressive effect of tumor cells and improve functions of immune effectors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 409-419
- 17 Tjiu JW, Liao YH, Lin SJ, Huang YL, Tsai WL, Chu CY, Kuo ML, Jee SH. Cyclooxygenase-2 overexpression in human basal cell carcinoma cell line increases antiapoptosis, angiogenesis, and tumorigenesis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1143-1151
- 18 Sanchez-Fidalgo S, Martin-Lacave I, Illanes M, Motilva V. Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 187-194
- 19 Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105: 1589-1594
- 20 Miyata Y, Koga S, Kanda S, Nishikido M, Hayashi T, Kanetake H. Expression of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1741-1749
- 21 Saito O, Aoe T, Yamamoto T. Analgesic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and morphine in a mouse model of bone cancer pain. *J Anesth* 2005; 19: 218-224
- 22 Bardou M, Barkun AN, Ghosn J, Hudson M, Rahme E. Effect of chronic intake of NSAIDs and cyclooxygenase 2-selective inhibitors on esophageal cancer incidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 880-887
- 23 Li Z, Shimada Y, Kawabe A, Sato F, Maeda M, Komoto I, Hong T, Ding Y, Kaganai J, Imamura M. Suppression of N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats by JTE-522, a selective COX-2 inhibitor. *Carcinogenesis* 2001; 22: 547-551
- 24 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
- 25 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952
- 26 Kaur BS, Khamnehei N, Iravani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 123: 60-67
- 27 Andrews P, Zhao X, Allen J, Li F, Chang M. A comparison of the effectiveness of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs and their derivatives against cancer cells in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007
- 28 Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S, Hori M. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest* 1999; 79: 1469-1477
- 29 Milas L, Kishi K, Hunter N, Mason K, Masferrer JL, Tofilon PJ. Enhancement of tumor response to gamma-radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1501-1504
- 30 Prince HM, Mileskin L, Roberts A, Ganju V, Underhill C, Catalano J, Bell R, Seymour JF, Westerman D, Simmons PJ, Lillie K, Milner AD, Iulio JD, Zeldis JB, Ramsay R. A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5504-5514

电编 张敏 编辑 王晓瑜