

# 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的研究进展

李 佳, 刘志明

## ■背景资料

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的病因和发病机制至今不明, 治疗面临着巨大的困难, 是一个世界性的难题. 大量研究表明, Cox-2在PC和多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、分化、转移及预后密切相关, 选择性Cox-2抑制剂在体内和体外都有抗肿瘤的作用.

李佳, 刘志明, 广西医科大学第一附属医院胃肠和腺体外科  
广西壮族自治区南宁市 530021

李佳, 在读硕士, 主要从事普通外科疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 刘志明与李佳对此文所作贡献均等; 本文思路由刘志明设计; 论文写作由李佳完成; 刘志明审核.

通讯作者: 刘志明, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院胃肠和腺体外科.  
liuzhiminggy@163.com

电话: 0771-5356738

收稿日期: 2013-03-20 修回日期: 2013-04-23

接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

## Selective COX-2 inhibitors for treatment of pancreatic cancer: Research progress

Jia Li, Zhi-Ming Liu

Jia Li, Zhi-Ming Liu, Department of Gastrointestinal and Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi-Ming Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal and Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China. liuzhiminggy@163.com

Received: 2013-03-20 Revised: 2013-04-23

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

## Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is highly expressed in pancreatic cancer and closely related to the occurrence, development, differentiation, metastasis and prognosis of this malignancy. Selective COX-2 inhibitors have anti-tumor effects both *in vivo* and *in vitro*. In this paper we review the recent progress in research on the molecular characteristics of COX-2, the relationship between COX-2 and pancreatic cancer, and the use of selective COX-2 inhibitors for the treatment of pancreatic cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Pancreatic cancer; Selective COX-2 inhibitors

Li J, Liu ZM. Selective COX-2 inhibitors for treatment of pancreatic cancer: Research progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1394-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1394>

[www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1394>

## 摘要

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中高表达, 与PC的发生、发展、分化、转移及预后密切相关, 选择性Cox-2抑制剂在体内和体外都有抗肿瘤的作用. 本文就Cox-2的分子生物学特性、Cox-2与PC的关系以及选择性Cox-2抑制剂治疗PC的研究进展作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 环氧合酶-2; 胰腺癌; 选择性Cox-2抑制剂

**核心提示:** 本文综述了环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, Cox-2)及其选择性抑制剂与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的研究新进展, 并重点阐述了选择性Cox-2抑制剂在PC治疗中的作用和临床疗效, 提出了自己的观点和需要进一步研究并解决的问题.

李佳, 刘志明. 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1394-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1394.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1394>

## 0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种主要来源于胰腺导管上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率近年来呈上升趋势. PC的主要特点是早期诊断困难, 易发生转移, 手术切除率低, 预后极差, 5年生存率仅1%-4%<sup>[1]</sup>. 目前, 外科手术仍然是主要的治疗手段, 化疗首选吉西他滨, 放疗有助于改善临床症状和控制局部复发, 但效果均不理想, 且不良反应大, 不能较好的提高患者的生存质量. PC的病因和发病机制至今不明, 在治疗方面也面临着巨大的困难, 是一个世界性的难题. 大量研究表明, 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)在PC和多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、分化、转移及预后密切相关<sup>[2-4]</sup>, 选择性Cox-2抑制

## ■同行评议者

李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 吴泰璜, 教授, 山东省立医院肝胆外科

剂在体内和体外都有着抗肿瘤的作用<sup>[5,6]</sup>. Cox-2是治疗PC一个较好的靶点, 其与肿瘤的关系仍是当前研究的热点. 本文主要总结近年来Cox-2及其选择性抑制剂与PC的研究新进展, 并重点阐述选择性Cox-2抑制剂在PC治疗中的作用.

## 1 Cox-2的分子生物学特性

Cox是人体将花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化为血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)和前列腺素(prostaglandin, PG)过程中的关键酶, 是一种完整的膜结合蛋白. Cox主要有Cox-1和Cox-2两种同工酶, 他们在氨基酸序列上有60%的同源性<sup>[7]</sup>, 具有相同的酶活性, 但具有不同的生物学功能. Cox-1是一种结构基因, 又被称为“管家基因”, 在许多细胞组织中持续、稳定地表达, 具有保护胃黏膜、调节肾血流、控制血小板聚集等生理作用, 而Cox-2基因属于诱导表达基因, 又称为“快速反应基因”, Cox-2 mRNA及其蛋白质在正常组织细胞内几乎检测不到, 但在炎症介质、生长因子、促癌剂等内外因素作用后可迅速达到很高水平<sup>[8]</sup>. 人类的Cox-2基因位于1号染色体1q25.2-25.3上, 含有10个外显子和9个内含子, 长约8.3 kb, 其转录产物mRNA为4.5 kb, Cox-2蛋白定位于内质网与核膜上.

Cox-2同时具有环氧化酶和过氧化酶活性, 可以形成氧化自由基催化多环芳香烃类化合物形成亲电性的氧化物, 造成遗传物质DNA损伤导致肿瘤的发生. 此外, Cox-2大量表达对细胞膜和线粒体的氧化损伤也是诱发肿瘤的重要因素. Cox-2刺激细胞增殖主要是通过其催化产物PGE2来实现的, PGE2与细胞膜上的内源性致热源(endogenous pyrogen, EP)受体EP1-EP4结合<sup>[9]</sup>, 通过G2蛋白偶联途径或核内过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)来促进细胞的生长<sup>[10]</sup>.

## 2 Cox-2与胰腺癌的关系

2.1 Cox-2基因与胰腺癌 Talar-Wojnarowska等<sup>[11]</sup>对85例PC患者和116例健康人检测了-765G/C和-1195G/A Cox-2基因型的改变, 结果发现在53.7%的PC患者中同型-1195AA Cox-2基因型频率增加, 与对照组(21%)比较 $P<0.01$ , 提示-1195G/A Cox-2基因多态性在PC的形成和预后可能起重要作用. 这一研究与Xu等<sup>[12]</sup>的研究是一致的. 另一研究表明, Cox-2启动子变异与胰腺癌的易感性相关, 吸烟可特异性增加-765C启动

子的活性, 其机制可能与磷酸化核仁磷酸蛋白(phosphor-nucleophosmin, p-NPM)有关<sup>[13]</sup>. 以上研究提示, Cox-2基因的改变可能是PC发生的始动因素之一, 检测Cox-2基因可能可以预测易患PC的人群, 就可以进行早期预防. 另外, PC中原癌基因的改变可能与Cox-2基因改变有关, 有文献报道ras基因可能参与了Cox-2基因表达上调的分子机制<sup>[14]</sup>.

2.2 Cox-2在胰腺癌中的表达 Tucker等<sup>[15]</sup>采用PCR、Western blot和免疫组织化学法检测了Cox-2在PC组织中的表达, 结果发现PC组织中的Cox-2 mRNA表达水平比相邻的非癌组织增高达60倍, Cox-2蛋白在PC组织10例中有9例可以检测出来, 其主要表达在肿瘤上皮细胞内, 并首先提出Cox-2可能是防治PC的重要靶点. Molina等<sup>[16]</sup>于1999年从Cox-2基因转录水平研究了5种PC细胞株, 结果发现4种PC细胞株内Cox-2 mRNA水平增高, 依次为BxPC-3、Capan-1、MDAPanc-3、MDAPanc-28, 而在PANC-1细胞中, Cox-2转录水平较正常胰腺组织并不高, 提示Cox-2 mRNA表达水平与每种癌分化程度及起源强烈相关. 此后, 很多研究也都证实了Cox-2在PC中高表达<sup>[17-19]</sup>, 但也有呈阴性表达或低表达的胰腺细胞株, 如MIA PaCa-2、AsPC-1.

2.3 Cox-2与胰腺癌发生和发展 研究表明Cox-2在PC的发生、发展中可能有着重要的作用, 提示Cox-2可能是防治PC较好的靶点, 但其具体机制尚不明确. Crowell等<sup>[20]</sup>研究发现, Cox-2在所有的胰腺上皮内瘤样变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)和PC组织中表达升高, 在N-亚硝基双胺[N-nitrosobis-(2-oxopropyl)amine, BOP]诱导的仓鼠PC模型中发现Cox-2表达升高伴随肿瘤发生的整个过程. Hermanova等<sup>[21]</sup>研究发现, Cox-2在PanIN中的表达率为52.9%, 而在PC中的表达率为90%, Cox-2的表达与PC的分级无关, 但在肿瘤的发生、发展过程中与P53密切相关. Hill等<sup>[22]</sup>研究发现Cox-2的表达促进了胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)在K-ras基因型小鼠的早期发生和发展, 其机制是Cox-2通过PI3K/Akt通路的激活. 另外, PDAC可以不依赖Cox-2使FKBP5表达减少和GRP78的表达增加两个替代途径导致Akt的活化. 提示抗Cox-2的治疗可以延缓PDAC发展, 但必须克服通过Akt活化而增加的耐药性.

2.4 Cox-2与胰腺癌患者的预后 Cox-2的表达与PC患者的预后是否相关还存在争议. Mat-

## ■研发前沿

至今, 选择性Cox-2抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制尚未被完全认识, 有待我们进一步去探索发现. 如何提高选择性Cox-2抑制剂作为辅助治疗应用于临床的疗效? 对Cox-2阴性表达或低表达的PC患者如何治疗? 这些问题亟待我们进一步研究解决.

## ■相关报道

Lipton等用吉西他滨、伊立替康、塞来昔布联合治疗21例未经治疗且不能手术切除的PC患者,结果显示80%的患者存活了一年,20%的患者存活了2年,中位生存期为18 mo,患者的生存质量提高了并且不良反应较轻。

subayashi等<sup>[23]</sup>对299例行胰十二指肠切除术的浸润性PC患者进行Kaplan-Meier生存分析表明, Cox-2阳性表达的患者中位生存期15 mo, 而Cox-2阴性表达患者中位生存期20 mo, Cox-2阳性表达患者的预后明显较差(log-rank,  $P = 0.002$ ), 多因素Cox风险回归模型表明Cox-2是PC预后较差的独立预后因子。Matsumoto等<sup>[24]</sup>研究发现Cox-2的表达与肿瘤的大小(直径 $\geq 3$  cm)是PC术后肝转移的密切相关因素, 但Hermanova等<sup>[25]</sup>的研究表明, 免疫组织化学法用单克隆抗体检测, Cox-2在80.5%的PC组织中表达上调, 而多克隆抗体检测只有69.4%, Kaplan-Meier生存分析表明Cox-2与总体生存率无关, 也与肿瘤分化、淋巴结转移和TNM分期无关, 免疫组织化学法检测Cox-2的表达来评估预后并不优于传统的预后因素。这一研究与Xu等<sup>[26]</sup>的研究是一致的。我们认为, Cox-2结合其他传统预后因素综合判断PC患者的预后可能会更好更准确。

## 3 选择性Cox-2抑制剂对胰腺癌的作用

**3.1 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡** 国内外大量研究已证实多种选择性Cox-2抑制剂在体内、体外对PC细胞均有抑制作用, 并能诱导细胞凋亡。Xu等<sup>[26]</sup>的研究表明, Cox-2抑制剂NS398或塞来昔布都能以剂量依赖性方式抑制PC PANC-1细胞增殖, 将PANC-1细胞接种于裸鼠皮下, 然后用塞来昔布喂养裸鼠, 可使裸鼠的移植瘤体积减小51.6%( $P < 0.01$ )。Ambike等<sup>[27]</sup>用尼美舒利结合到含金属的希夫碱后作用于PC细胞, 发现能明显抑制BxPC-3(Cox-2阳性)和MIAPaCa-2(Cox-2阴性)两细胞株的生长, 其机制与抑制VEGF、Cox-2和凋亡抑制蛋白Bcl-2、Bc-(x1)表达有关。Huang等<sup>[28]</sup>用NS398在体外作用于PC BxPC-3细胞后, 发现能明显地诱导细胞凋亡, 其机制与NS398明显提高Caspase-3活性有关而不依赖Cox-2。Chuang等<sup>[29]</sup>的研究发现, 对Cox-2没有抑制作用的2,5-二甲基塞来昔布(2,5-dimethyl-celecoxib, DMC)在体外对PC的抑制作用反而比塞来昔布更强, 对Cox-2抑制作用较强的去甲基塞来昔布(unmethylated celecoxib, UMC)其作用比塞来昔布更差, 塞来昔布的体外抗肿瘤活性不涉及对Cox-2的抑制, 而与触发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)有关。至今, 选择性Cox-2抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制尚未被完全认识, 有待我们进一步去探索发现。

**3.2 抑制肿瘤血管生成** 血管生成是肿瘤生长和转移的前提和关键, 是肿瘤赖以生存的基础, 抑制血管生成是治疗肿瘤一个较好的策略。肿瘤可分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)直接刺激血管的生成, 在Cox-2表达或高表达的PC细胞中VEGF的生成明显增加<sup>[30]</sup>。Raut等<sup>[31]</sup>研究发现, 塞来昔布不能降低原位PC移植瘤模型的肿瘤血管生成密切相关的VEGF的水平, 但能够降低肿瘤的微血管密度(microvessel density, MVD), 并且能够以剂量依赖性提高肿瘤相关的内皮细胞的凋亡。但Toomey等<sup>[32]</sup>研究表明, Cox-2并没有调节VEGF在PC中的基础表达, VEGF抑制剂对肿瘤微环境中血管内皮细胞活性有抑制作用, 而Cox-2抑制剂没有, 塞来昔布可通过非Cox-2途径上调VEGF表达。因此, 在今后的临床研究中应考虑VEGF抑制剂与塞来昔布联合作为PC的姑息治疗和辅助治疗。另有研究发现, 选择性Cox-2抑制剂虽可抑制Cox-2阳性PCBxPC-3细胞的生长和血管形成, 但对Cox-2阴性的MIAPaCa-2细胞反可促进细胞增殖和提高VEGF的表达, 促进血管生成<sup>[33]</sup>。这一研究提示, Cox-2抑制剂治疗Cox-2阴性表达的PC患者可能存在限制, 如何解决这一问题, 还有待进一步研究。

**3.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移** 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞生存的重要内环境, 是肿瘤细胞侵袭和转移过程中必须克服的生理屏障。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是降解ECM最重要的酶类, 可促进肿瘤侵袭和转移<sup>[34,35]</sup>。有研究表明Cox-2上调了MMP-9在PC中的表达, PGE2可能参与了这一过程, NS398可使MMP-9表达下调<sup>[36]</sup>, 另一研究表明罗非昔布可下调VEGF蛋白、MMP-2mRNA和蛋白的表达<sup>[37]</sup>。Okami等<sup>[38]</sup>用选择性Cox-2抑制剂JTE-522作用于Cox-2阳性表达的PC细胞, 结果显示与肿瘤细胞侵袭力相关的细胞运动性、黏附到ECM和金属蛋白酶液化明胶的能力均有不同程度降低, 使PC细胞的侵袭力下降75%-90%, 对Cox-2阴性表达的PC细胞无明显作用。Kirane等<sup>[39]</sup>用帕瑞昔布(一种新型Cox-2抑制剂)作用于PC后, 能逆转上皮细胞间质转变(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 降低了癌细胞的侵袭和迁移能力。因此, 选择性Cox-2抑制剂可能是一个对PC侵袭和转移的治疗及预防有效的药物。

**3.4 增强放、化疗的敏感性** 研究也表明Cox-2抑

制剂与其他抗癌药物及放射治疗联用可明显增强化疗或放疗的疗效, 增加抗癌药物的敏感性. Rosendahl等<sup>[40]</sup>研究表明塞来昔布能增强索拉非尼对体外培养的5个PC细胞株(BxPC-3、MIA-PaCa-2、PANC-1、AsPC-1)生长抑制和诱导凋亡的作用, 其机制与抑制p21(WAF1/Cip1)表达有关. 还有研究表明帕瑞昔布能降低吉西他滨和埃罗替尼对体外PC细胞作用的IC<sub>50</sub><sup>[39]</sup>, 提示选择性Cox-2抑制剂联合化疗药物可能可以减少化疗药物的用量, 以减少化疗药物产生的副作用. 徐刚等<sup>[41]</sup>研究发现Cox-2选择性抑制剂塞来昔布可明显增强放射线对PC细胞生长的抑制作用, 可明显抑制作为细胞增殖指标的PCNA蛋白和Cyclin D1蛋白表达, 细胞增殖明显受抑制, 塞来昔布对PC有明显的放疗增敏作用.

**3.5 预防炎症致癌和调节肿瘤免疫** Cox-2的催化产物PGE2参与了炎症反应的整个过程, 而炎症又是肿瘤发生的危险因素<sup>[42,43]</sup>. 调节炎症肿瘤微环境的治疗可促进树突状细胞(dendritic cell, DC)和单核细胞分化为功能性DC, 可能会提高PDAC患者的生存时间<sup>[44]</sup>. 一项最新的研究表明, 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和Cox-2在人类和动物模型的胰腺炎和PC组织中都升高, iNOS和Cox-2两种抑制剂可阻止BOP诱导的仓鼠PC的发展, 炎症因子参与了PC的发生、发展, 通过抗炎药调节炎症因子可防治PC<sup>[45]</sup>. 另外, PGE2可抑制白介素-2(interleukin-2, IL-2)受体和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)受体的表达, 上调IL-10水平, 下调IL-12水平, 破坏正常的免疫平衡, 使得肿瘤细胞逃避机体的免疫监视. 选择性Cox-2抑制剂可抑制PGE2的生成和恢复IL-10、IL-12之间的平衡, 起到免疫调节作用<sup>[46]</sup>.

#### 4 选择性Cox-2抑制剂治疗胰腺癌的临床研究

目前, 只有塞来昔布被应用于治疗PC的临床研究, 其他很多Cox-2抑制剂还未见报道. 国外学者将塞来昔布作为放、化疗的辅助治疗应用于PC的II、III期临床研究, 表明可以延长生存时间和改善生活质量, 但其临床疗效并不明显, 且出现了一些不良反应. Lipton等<sup>[47]</sup>用吉西他滨、伊立替康、塞来昔布联合治疗21例未经治疗且不能手术切除的PC患者, 结果显示80%的患者存活了1年, 20%的患者存活了2年, 中位生存期为18 mo, 患者的生存质量提高了且不良反应较轻. Ferrari等<sup>[48]</sup>采用塞来昔布联合吉西他滨治疗

42例晚期PC患者, 结果表明临床受益率(clinical benefit response, CBR)为54.7%, 中位生存期为9.1 mo, 不良反应较低. 但Dragovich等<sup>[49]</sup>的研究却显示, 塞来昔布并不能增强吉西他滨的疗效, 1年生存率仅15%, 并且患者出现了中性粒细胞减少和贫血等不良反应. 塞来昔布、吉西他滨、顺铂三药联合的研究结果显示塞来昔布并不增加化疗疗效, 生存期也无明显改善, 中位生存期仅为5.8 mo<sup>[50]</sup>. Cascinu等<sup>[51]</sup>的研究也表明塞来昔布并不能增强吉西他滨联合奥沙利铂的化疗疗效, 多数患者血清CA199表达水平无明显变化, 而且使肿瘤组织中Cox-2和NF-κB表达反而增加. 另一项临床研究显示塞来昔布与放化疗联合治疗晚期PC, 能起到增效作用, 但却增加了细胞毒药物的毒性<sup>[52]</sup>. 作者认为, 以上研究多是对PC中晚期患者进行的临床研究, 假如能对早期患者大胆选用其他也包括塞来昔布在内的选择性Cox-2抑制剂来进行辅助治疗, 可能会取得更好的疗效.

#### 5 结论

Cox-2在PC发生、发展中的具体机制以及选择性Cox-2抑制剂对PC的作用机制仍不明确, 还有待深入研究. 能否通过Cox-2基因和蛋白表达水平的检测来判断PC的恶性程度和预后, 如何提高选择性Cox-2抑制剂作为辅助治疗应用于临床的疗效, 对Cox-2阴性表达或低表达的PC患者如何治疗, 这些问题亟待我们进一步研究并解决. 尽管许多研究已证实Cox-2抑制剂在体外和动物体内可抑制PC细胞增殖、诱导细胞凋亡, 并增加对放、化疗的敏感性, 但我们仍需加强基础研究进一步明确其抗肿瘤的分子机制, 这将对PC的治疗具有重要的指导意义. 相信随着分子生物学技术的发展, 我们能开发出一种对PC作用更强, 特异性、敏感性更好, 作用靶点广泛, 且不良反应较小的新型Cox-2抑制剂. 总之, 选择性Cox-2抑制剂对PC的治疗有着广阔的应用前景.

#### 6 参考文献

- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809]
- Chun-Ye Q, Xun S, Ming G. Correlation between spiral CT preoperative staging of pancreatic cancer and PTEN and COX-2 expression. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2000-2002 [PMID: 22389271 DOI: 10.5754/hge12031]
- Marek K, Kujawska A. Evolution of functional respiratory disorders in different types of pneumoconio-

#### 同行评价

本文论述条理清晰, 语言简练准确, 叙述全面, 行文流畅, 可读性好, 对从事PC基础和临床研究的人员, 特别是临床医生具有重要指导意义.

- sis. *Bull Physiopathol Respir* (Nancy) 1975; 11: 597-610 [PMID: 2357 DOI: 10.3389/fphar.2013.00034]
- 4 Juuti A, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Haglund C. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 382-386 [PMID: 16467169]
- 5 Funahashi H, Satake M, Dawson D, Huynh NA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Delayed progression of pancreatic intraepithelial neoplasia in a conditional Kras(G12D) mouse model by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2007; 67: 7068-7071 [PMID: 17652141]
- 6 李鹏, 刘江伟, 许永华, 朱淑萍, 郭飞, 董翔. 帕瑞昔布对人胰腺癌细胞株BxPC-3、AsPC-1增殖凋亡的影响及其机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 675-679
- 7 Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790-804 [PMID: 15117884]
- 8 Telliez A, Furman C, Pommery N, Hénichart JP. Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 187-208 [PMID: 16712448]
- 9 De Keijzer S, Meddens MB, Torensma R, Cambi A. The Multiple Faces of Prostaglandin E2 G-Protein Coupled Receptor Signaling during the Dendritic Cell Life Cycle. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 6542-6555 [PMID: 23528886 DOI: 10.3390/ijms14046542]
- 10 Norel X. Prostanoid receptors in the human vascular wall. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1359-1374 [PMID: 17767355]
- 11 Talar-Wojnarowska R, Gasiorowska A, Olakowski M, Lampe P, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. Role of cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in pancreatic carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4113-4117 [PMID: 22039326 DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4113]
- 12 Xu DK, Zhang XM, Zhao P, Cai JC, Zhao D, Tan W, Guo YL, Lin DX. [Association between single nucleotide polymorphisms in the promoter of cyclooxygenase COX-2 gene and hereditary susceptibility to pancreatic cancer]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 1961-1965 [PMID: 19062735]
- 13 Zhao D, Xu D, Zhang X, Wang L, Tan W, Guo Y, Yu D, Li H, Zhao P, Lin D. Interaction of cyclooxygenase-2 variants and smoking in pancreatic cancer: a possible role of nucleophosmin. *Gastroenterology* 2009; 136: 1659-1668 [PMID: 19422084]
- 14 Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-554 [PMID: 2453289]
- 15 Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TR. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 987-990 [PMID: 10070951]
- 16 Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999; 59: 4356-4362 [PMID: 10485483]
- 17 Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, Ono H, Saito D, Nakadaira S, Kosuge T, Yoshida S. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001; 91: 333-338 [PMID: 11180079]
- 18 刘江伟, 李开宗, 窦科峰. COX-2在胰腺癌组织中的表达及其与p53的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 229-232
- 19 Bergmann F, Moldenhauer G, Herpel E, Gaida MM, Strobel O, Werner J, Esposito I, Muerkoster SS, Schirmacher P, Kern MA. Expression of L1CAM, COX-2, EGFR, c-KIT and Her2/neu in anaplastic pancreatic cancer: putative therapeutic targets? *Histopathology* 2010; 56: 440-448 [PMID: 20459551 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03499.x]
- 20 Crowell PL, Schmidt CM, Yip-Schneider MT, Savage JJ, Hertzler DA, Cummings WO. Cyclooxygenase-2 expression in hamster and human pancreatic neoplasia. *Neoplasia* 2006; 8: 437-445 [PMID: 16820089]
- 21 Hermanova M, Trna J, Nenutil R, Dite P, Kala Z. Expression of COX-2 is associated with accumulation of p53 in pancreatic cancer: analysis of COX-2 and p53 expression in premalignant and malignant ductal pancreatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 732-739 [PMID: 18617777 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f945fb]
- 22 Hill R, Li Y, Tran LM, Dry S, Calvopina JH, Garcia A, Kim C, Wang Y, Donahue TR, Herschman HR, Wu H. Cell intrinsic role of COX-2 in pancreatic cancer development. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2127-2137 [PMID: 22784710 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0342]
- 23 Matsubayashi H, Infante JR, Winter J, Klein AP, Schulick R, Hruban R, Visvanathan K, Goggins M. Tumor COX-2 expression and prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 1569-1575 [PMID: 18000398]
- 24 Matsumoto G, Muta M, Tsuruta K, Horiguchi S, Karasawa K, Okamoto A. Tumor size significantly correlates with postoperative liver metastases and COX-2 expression in patients with resectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2007; 7: 167-173 [PMID: 17592230]
- 25 Hermanova M, Karasek P, Tomasek J, Lenz J, Jarkovsky J, Dite P. Comparative analysis of clinicopathological correlations of cyclooxygenase-2 expression in resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1879-1884 [PMID: 20397266]
- 26 Xu XF, Xie CG, Wang XP, Liu J, Yu YC, Hu HL, Guo CY. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215: 149-157 [PMID: 18577844]
- 27 Ambike V, Adsule S, Ahmed F, Wang Z, Afrasiabi Z, Sinn E, Sarkar F, Padhye S. Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells. *J Inorg Biochem* 2007; 101: 1517-1524 [PMID: 17689613]
- 28 Huang DS, Xu X, Zheng SS, Cheng JF. [NS398 induced apoptosis in pancreatic carcinoma cell strain BxPC-3 through a COX-2-in dependent pathway]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2005; 27: 601-605 [PMID: 16274041]
- 29 Chuang HC, Kardosh A, Gaffney KJ, Petasis NA, Schönthal AH. COX-2 inhibition is neither necessary nor sufficient for celecoxib to suppress tumor cell proliferation and focus formation in vitro. *Mol Cancer* 2008; 7: 38 [PMID: 18485224 DOI: 10.1186/1475-2875-7-38]

- 10.1186/1476-4598-7-38]
- 30 Eibl G, Bruemmer D, Okada Y, Duffy JP, Law RE, Reber HA, Hines OJ. PGE(2) is generated by specific COX-2 activity and increases VEGF production in COX-2-expressing human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 887-897 [PMID: 12821125]
- 31 Raut CP, Nawrocki S, Lashinger LM, Davis DW, Khanbolooki S, Xiong H, Ellis LM, McConkey DJ. Celecoxib inhibits angiogenesis by inducing endothelial cell apoptosis in human pancreatic tumor xenografts. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 1217-1224 [PMID: 15477758]
- 32 Toomey DP, Manahan E, McKeown C, Rogers A, McMillan H, Geary M, Conlon KC, Murphy JF. Vascular endothelial growth factor and not cyclooxygenase 2 promotes endothelial cell viability in the pancreatic tumor microenvironment. *Pancreas* 2010; 39: 595-603 [PMID: 20118820]
- 33 Eibl G, Takata Y, Boros LG, Liu J, Okada Y, Reber HA, Hines OJ. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res* 2005; 65: 982-990 [PMID: 15705899]
- 34 Johansson N, Ahonen M, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 5-15 [PMID: 10949577]
- 35 Cox G, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinases and cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 4207-4219 [PMID: 11908674]
- 36 Bu X, Zhao C, Dai X. Involvement of COX-2/PGE(2) Pathway in the Upregulation of MMP-9 Expression in Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 214269 [PMID: 21760774 DOI: 10.1155/2011/214269]
- 37 Zhou XC, Tang CW, Liu CL, Wang CH. [Effects of rofecoxib on angiogenesis of pancreatic cancer xenograft in nude mice]. *AI Zheng* 2004; 23: 376-380 [PMID: 15087022]
- 38 Okami J, Nakamori S, Hiraoka N, Tsujie M, Hayashi N, Yamamoto H, Fujiwara Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M. Suppression of pancreatic cancer cell invasion by a cyclooxygenase-2-specific inhibitor. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 577-584 [PMID: 14669788]
- 39 Kirane A, Toombs JE, Ostapoff K, Carbon JG, Zaknoen S, Braunfeld J, Schwarz RE, Burrows FJ, Brekken RA. Apricoxib, a novel inhibitor of COX-2, markedly improves standard therapy response in molecularly defined models of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5031-5042 [PMID: 22829202 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0453]
- 40 Rosendahl AH, Gundewar C, Said K, Karnevi E, Andersson R. Celecoxib synergizes human pancreatic ductal adenocarcinoma cells to sorafenib-induced growth inhibition. *Pancreatol* 2012; 12: 219-226 [PMID: 22687377 DOI: 10.1016/j.pan.2012]
- 41 徐刚, 王兴鹏, 赵国旗, 吴恺, 赵崧. 塞来昔布对胰腺癌的放疗增敏作用及其机制研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 753-757
- 42 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959]
- 43 Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 2004; 118: 671-674 [PMID: 15369667]
- 44 Tjomsland V, Niklasson L, Sandström P, Borch K, Druid H, Bratthäll C, Messmer D, Larsson M, Spångéus A. The desmoplastic stroma plays an essential role in the accumulation and modulation of infiltrated immune cells in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 212810 [PMID: 22190968 DOI: 10.1155/2011/212810]
- 45 Takahashi M, Mutoh M, Ishigamori R, Fujii G, Imai T. Involvement of inflammatory factors in pancreatic carcinogenesis and preventive effects of anti-inflammatory agents. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 203-227 [PMID: 22955327 DOI: 10.1007/s00281-012-0340-x]
- 46 Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, Zhu L, Kronenberg M, Miller PW, Portanova J, Lee JC, Dubinett SM. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164: 361-370 [PMID: 10605031]
- 47 Lipton A, Campbell-Baird C, Witters L, Harvey H, Ali S. Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 286-288 [PMID: 20216081]
- 48 Ferrari V, Valcamonica F, Amoroso V, Simoncini E, Vassalli L, Marpicati P, Rangoni G, Grisanti S, Tiberio GA, Nodari F, Strina C, Marini G. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 185-190 [PMID: 16151811]
- 49 Dragovich T, Burris H, Loehrer P, Von Hoff DD, Chow S, Stratton S, Green S, Obregon Y, Alvarez I, Gordon M. Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 157-162 [PMID: 18391600 DOI: 10.1097/COC.0b013e31]
- 50 El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, Ferris AM, Vaishampayan U, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Adsay V, Philip PA. A phase II study of celecoxib, gemcitabine, and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2005; 23: 583-590 [PMID: 16034525]
- 51 Cascinu S, Scartozzi M, Carbonari G, Pierantoni C, Verdecchia L, Mariani C, Squadroni M, Antognoli S, Silva RR, Giampieri R, Berardi R. COX-2 and NF-KB overexpression is common in pancreatic cancer but does not predict for COX-2 inhibitors activity in combination with gemcitabine and oxaliplatin. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 526-530 [PMID: 17921715]
- 52 Morak MJ, Richel DJ, van Eijck CH, Nuytens JJ, van der Gaast A, Vervenne WL, Padmos EE, Schaake EE, Busch OR, van Tienhoven G. Phase II trial of Uracil/Tegafur plus leucovorin and celecoxib combined with radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98: 261-264 [PMID: 21075468 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.016]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

