

# COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号轴在结肠癌中的研究进展

郑力榕<sup>1</sup>, 杜昊洋<sup>1</sup>, 张瑞芬<sup>2</sup>, 张海荣<sup>2</sup>, 包阿如汗<sup>1</sup>, 于蕾<sup>2</sup>, 崔宏伟<sup>3</sup>

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古自治区中医院, 内蒙古 呼和浩特 010000;

3. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院 内蒙古医科大学附属肿瘤医院, 内蒙古 呼和浩特 010020

**摘要:** 结肠癌患者的环氧合酶2(COX-2)表达上调以及前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)产生显著增加。PGE<sub>2</sub>作为COX-2主要生成的前列腺素,在结肠癌细胞中发挥血管生成、存活、侵袭和迁移等重要作用。EP<sub>4</sub>受体作为PGE<sub>2</sub>信号的重要转导体,通过各种机制的过度表达增加了结肠癌细胞的生存和发育。从COX-2开始,以PGE<sub>2</sub>继续,到EP<sub>4</sub>结束的途径可以促进结肠癌的扩散和生长。因此,靶向COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>轴可能是治疗结肠癌的一种有价值的治疗方法。本文概述COX-2生物学活性,以COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>作为信号轴在结肠癌中的作用机制以及靶向药物在结肠癌预防中的研究进展。

**关键词:** 环氧合酶2; 前列腺素E<sub>2</sub>; EP<sub>4</sub>受体; 结肠癌; 阿司匹林; 塞来昔布

**中图分类号:** R735.2<sup>+</sup>5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1338-05

## Research progress on COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> signaling axis in colon cancer

ZHENG Lirong\*, DU Haoyang, ZHANG Ruifen, ZHANG Hairong, BAO Aruhan, YU Lei, CUI Hongwei

\* Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China

Corresponding author: CUI Hongwei, E-mail: cuihw2001423@163.com

**Abstract:** The expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) was up-regulated and prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) was significantly increased in colon cancer patients. As the main prostaglandin produced by COX-2, PGE<sub>2</sub> plays an important role in angiogenesis, survival, invasion and migration of colon cancer cells. The EP<sub>4</sub> receptor, as an important transporter of PGE<sub>2</sub> signaling, increases the survival and development of colon cancer cells through various mechanisms of overexpression. Signal pathway starting from COX-2, continuing with PGE<sub>2</sub> and ending with EP<sub>4</sub> can promote the spread and growth of colon cancer. Therefore, targeting the COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> axis may be a valuable treatment method for colon cancer. This article outlines the biological activity of COX-2, the mechanism of action of COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> as a signal axis in colon cancer, and the research progress of targeted drugs in colon cancer prevention.

**Keywords:** Cyclooxygenase 2; Prostaglandin E<sub>2</sub>; EP<sub>4</sub> receptor; Colon cancer; Aspirin; Celecoxib

**Fund program:** Inner Mongolia Health Commission Project (20214152); Youth Innovation and Entrepreneurship Talent Project of "Grassland Talents" Project in Inner Mongolia (2020-44); Zhiyuan Talent Project of Inner Mongolia Medical University (Shanxue Rencai ZY0202031)

结肠癌是癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。据2020年全球癌症统计显示,结肠癌占全球癌症发病10%,位居第三<sup>[2]</sup>。结肠癌发病机制复杂,其发生是一个异质过程,受饮食、环境和微生物暴露以及宿主免疫的影响,有不同的体细胞分子变化<sup>[3]</sup>。吸烟、酒精、饮食、过度肥胖、患有糖尿病、肠道稳态、结直肠癌家族史、年龄和性别等是导致结肠癌的危险因素<sup>[4]</sup>。此外,感染幽门螺杆菌、梭杆菌和其他潜在的传染性病原体也会增加结肠癌的风险<sup>[5]</sup>。目前,结肠癌患者的治疗方案包括联合化疗、抗表皮生长因子受体(EGFR)和抗血管生成剂等。虽然结

肠癌早期治愈率高,但对于晚期和转移性疾病的患者只能缓解临床症状,不能从根本上治愈<sup>[6]</sup>。因此,降低结肠癌发病率和延缓结肠癌疾病进展仍是目前的研究重点。

环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种重要的炎症因子,是由大多数致癌因子诱导的,包括有丝分裂原、生长因子、促炎细胞因子、微生物剂、肿瘤促进剂和其他表观遗传因子<sup>[7]</sup>,并通过刺激肿瘤细胞增殖、增强肿瘤细胞侵入性、抑制肿瘤细胞凋亡、促进新生血管生成等多种途径参与肿瘤的发展<sup>[8]</sup>。COX-2的表达是所有恶性肿瘤的一个特征,其表达随

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.012

**基金项目:** 内蒙古自治区卫健委项目(20214152); 内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新创业人才项目(2020-44); 内蒙古医科大学致远人才项目(善学人才ZY0202031)

**通信作者:** 崔宏伟, E-mail: cuihw2001423@163.com

**出版日期:** 2023-09-20

着检测阶段、癌症进展和转移而增强。研究表明,85%的结肠癌 COX-2 过度表达<sup>[9]</sup>。COX-2 下游产物前列腺素(PG) $E_2$  为炎症的关键介质<sup>[10]</sup>,是前列腺素参与结肠癌的主要形式。COX-2 诱导的 PGE<sub>2</sub> 具有几种可能有利于肿瘤发生的生物学特性<sup>[11]</sup>:(1) 促进血管生成(增加 VEGF、bFGF 和 PDGF 的产生);(2) 抗凋亡机制(通过增加 bcl-2 和 Akt 活性);(3) 刺激肿瘤转移(通过增加基质金属蛋白酶);(4) 免疫监测减少(减少细胞因子的产生和 NK 活性)。结肠癌中 PGE<sub>2</sub> 和 COX-2 水平的升高与疾病进展相关,其中 COX-2 诱导 PGE<sub>2</sub> 的产生,PGE<sub>2</sub> 的上调可增加结肠癌中 COX-2 的表达<sup>[12]</sup>。同时,PGE<sub>2</sub> 可以作用于其 EP 受体(EP<sub>1</sub>~EP<sub>4</sub>),EP 受体诱导 PGE<sub>2</sub> 信号级联,导致细胞内钙、cAMP 和一些炎症因子的变化<sup>[13]</sup>。EP<sub>4</sub> 受体是体内表达最广泛的 PGE<sub>2</sub> 受体,可以介导肿瘤细胞迁移,诱导肿瘤生长和癌细胞的发育<sup>[14]</sup>。在结肠癌发生期间,EP<sub>4</sub> 表达上调<sup>[15]</sup>。因此,COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 的上调可以作为结肠癌的预测因素和治疗靶点<sup>[16]</sup>。COX-2 抑制剂属于新型的非甾体抗炎药(NSAIDs),具有抑制 COX 活性的作用,在结肠癌中具有保护作用<sup>[17]</sup>。如阿司匹林<sup>[18]</sup> 和塞来昔布<sup>[19]</sup> 可以降低结肠癌发生率。因此,COX-2 抑制剂是治疗结肠癌化学预防的潜在药物。本文旨在概述结肠癌中 COX-2、PGE<sub>2</sub> 和 EP<sub>4</sub> 的表达,COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号轴的表达过程及其作为药物靶向在预防结肠癌发病中的作用和机制。

## 1 COX-2 结构及生理特性

### 1.1 COX 结构

COX 又称 PG 内过氧化物合酶(PTGS),催化花生四烯酸(AA)转变为前列腺素合成酶(PGs)和其他类前列腺物质的限速酶<sup>[20]</sup>。从膜磷脂释放后,COX 将 AA 转化为 PGG<sub>2</sub>,随后在 COX 催化下转化为 PGH<sub>2</sub>。PGH<sub>2</sub> 是一种不稳定的 PG 中间产物,通过细胞和组织特异性 PGs 转化为不同的 PG。PGE<sub>2</sub> 和相关 PG 的生理活性通过七个跨膜 G 蛋白耦合受体(GPCR)激活不同组下游信号级联来介导,GPCR 称为 EP、FP、DP、IP 和 TP 受体<sup>[21]</sup>。这些受体对单个 PG 底物具有高度选择性,包括 PGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>、PGI<sub>2</sub> 和血栓素(TXA<sub>2</sub>)<sup>[22]</sup>。EP 受体根据其不同的生物学效应和受体后信号传导过程又有 4 种亚型:EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 和 EP<sub>4</sub><sup>[23]</sup>。见图 1。

### 1.2 COX-2 生理特性

COX 有两种主要的异构体,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 是一种成分酶,参与各种稳态功能所需的 PG 的生物合成。COX-1 基因长约 22 千碱基(kb),包含 11 个外显子,映射到人类 9q32-q33.3 号染色体,并转录为 2.8 kb mRNA<sup>[24]</sup>。在生理特性上 COX-1 是一种“家政酶”,在大多数组织中都产生,主要参与血小板聚集和胃肠道黏膜保护等正常生理活动,其水平在体内相对稳定,对保持机体内环境稳态至关重要。COX-2 是一种膜结合酶,基因与 COX-1 相比更紧凑,长度约为 8.3 kb,包含 10 个外显子,并映射到一个不同的染色体(1q25.2-q25.3 染色体)。然而,COX-2 转录物大于 COX-1,长度约为 4.4 kb,由 5'端 0.8 kb 的转录起始点上游区,6 kb 的蛋白质编码区以及 1.5 kb 3'端非编码区组成,转录后其 mRNA 约 4.5 kb<sup>[25]</sup>。COX-2 在重要生物激素 PGs 的合成

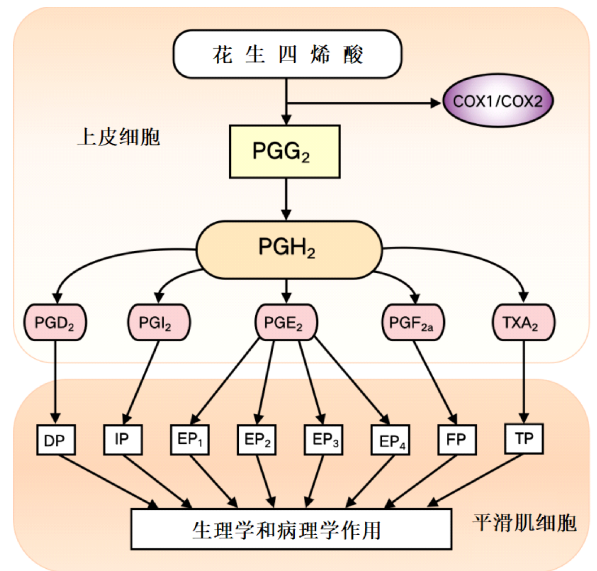


图 1 COX 简易结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of COX simple structure

中起关键作用,如 PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub> 和血栓素。与其他家族成员不同的是,COX-2 可能在大多数组织中检测不到或少量存在,如胃、肾、中枢神经和雌性生殖器官等,但可在炎症介质、细胞因子、促癌剂、激素等体内外因素诱导下快速表达,参与肿瘤的细胞转化、生长、凋亡、血管增生、浸润转移以及免疫反应的调节等方面<sup>[26]</sup>。COX-2 的过度表达与恶性细胞的许多特性有关,包括促进致癌、增加癌症复发率、降低生存率以及通过 PGs 的过度生成介导肿瘤细胞对治疗的抵抗<sup>[27]</sup>。这证实了炎症或体内稳态失调期间,它在广泛病理事件的诱导和推动作用<sup>[28]</sup>。

## 2 结肠癌中 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 的信号传导

COX-2 是一种短寿命的限速酶,在正常结肠上皮中通常不存在或低水平表达,而在结肠癌的发生和进展中通常升高。Negi 等<sup>[29]</sup> 在结肠癌患者 COX-2 水平的临床病理相关性研究中发现,与相邻的正常组织相比,结肠癌组织表达的 COX-2 mRNA 的相对数量更显著( $P < 0.05$ )。因此,COX-2 可以作为结肠癌诊断的潜在生物标志。PGE<sub>2</sub> 在促进肿瘤发展方面也发挥着重要作用<sup>[12]</sup>。从细胞层面研究,PGE<sub>2</sub> 通过增强 Ras-MAPK 信号传导帮助结肠癌细胞存活<sup>[30]</sup>;通过激活 p-Akt/p-PI3K/p-GSK3/LEF-1/TCF-4 通路诱导结肠癌细胞迁移<sup>[31]</sup>;通过 PI3K 促进结肠癌细胞入侵<sup>[32]</sup> 以促进癌症的生长和传播。从动物层面研究,PGE<sub>2</sub> 在小鼠模型中刺激 Apemin 小鼠肠道腺瘤生长<sup>[33]</sup>。Kawamori 等<sup>[34]</sup> 研究表明,每周腹腔注射 PGE<sub>2</sub> 显著增加了 F344 大鼠肠腺瘤的发生率和多样性。此外,当 PGE<sub>2</sub> 浓度增加时,SW1116 人类结肠癌细胞中存在增殖反应<sup>[35]</sup>。证明结肠癌的发生与 PGE<sub>2</sub> 合成增加有关。PGE<sub>2</sub> 通过与下游受体 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 和 EP<sub>4</sub> 结合来调节各种免疫细胞的多种功能,其中 EP<sub>4</sub> 受体似乎在结肠癌中发挥着重要作用。LS174T 结肠腺癌细胞增殖和运动是 PGE<sub>2</sub> 通过 EP<sub>4</sub> 受体依赖性激活 PI3K/Akt 信号传导所刺激<sup>[15]</sup>。它还抑制 EP<sub>4</sub> 依

赖途径中人类 Caco-2 结肠癌细胞的凋亡<sup>[32]</sup>。EP<sub>4</sub> 受体作为 PGE<sub>2</sub> 信号的重要转导体,可以促进小鼠癌症模型中的结肠细胞增殖、存活和肿瘤转移,并抑制抗肿瘤免疫<sup>[36]</sup>。若 EP<sub>4</sub> 异常激活或表达过度,可能诱导结肠癌的发生发展。例如,EP<sub>4</sub> 受体过度表达以 cAMP/CREB 依赖的方式抑制细胞凋亡,并增强结肠癌细胞系的不贴壁生长<sup>[37]</sup>。总之,COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号传导对结肠癌的发生发展具有相关性,这将为预防或逆转结肠癌发生发展提供了新的治疗思路。

### 3 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号传导的药物靶向

长期以来,化学预防一直是减轻癌症负担的重要预防手段,COX-2 抑制剂属于新型的 NSAIDs,NSAIDs 作为化学预防药品可以降低诸如结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、食管癌、乳腺癌和膀胱癌等多种癌症的风险<sup>[38]</sup>。其机制主要通过抑制 COX-2 以阻止 PGE<sub>2</sub> 合成<sup>[38]</sup>。因此,COX-2 抑制剂针对 PGE<sub>2</sub> 的治疗能够预防结肠癌的发生。研究显示,COX-2 抑制剂显著降低结肠病变中的 PD-L1 表达,影响肿瘤浸润淋巴细胞的表型,控制肿瘤生长<sup>[39]</sup>,还可以以剂量依赖的方式显著降低结肠癌细胞的增殖和侵袭能力,从而降低结肠癌的发病风险<sup>[40]</sup>。COX-2 抑制剂分为选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX-2 抑制剂两种类型。选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布通过抑制炎症介质来减少 Apcmin/+ 小鼠的结肠肿瘤发生<sup>[41]</sup>,通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路强烈抑制人类结肠癌细胞的增殖<sup>[42]</sup>。阿司匹林作为一种非选择性 COX-2 抑制剂可以阻断 PGE<sub>2</sub>,将结肠癌的相对风险降低 40%<sup>[43]</sup>。在胸腺裸小鼠异种移植模型中,阿司匹林及其主要代谢物水杨酸钠诱导细胞凋亡和结肠癌细胞生长减少,阿司匹林的钠盐也抑制肿瘤生长<sup>[44]</sup>。阿司匹林的抗肿瘤作用主要是因为它抑制了几种促进癌症进展的主要信号通路,如 COX/PGE<sub>2</sub>、NF-κB、PI3K/Akt/mTOR、Wnt/β-catenin 和 MAPK 信号通路<sup>[45]</sup>,它可以通过对上皮细胞的直接影响或通过抑制 TXA<sub>2</sub> 合成来抑制 PTGS 介导的 AA 转化为 PGE<sub>2</sub><sup>[46]</sup>。近年来,在探索 PGE<sub>2</sub> 和 EP 受体在致癌方面的靶点及治疗方法进行了广泛研究。由于 PGE<sub>2</sub> 可以直接诱导结肠癌细胞的生长,通过直接微注射的方式抑制 PGE<sub>2</sub> 的降解来增加其在细胞内的含量,从而在结肠癌细胞中诱导细胞死亡<sup>[47]</sup>。根据 EP<sub>4</sub> 受体在结肠癌发生中的重要性,抑制 EP<sub>4</sub> 受体可能对结肠癌治疗有效。研究发现,1H-1,2,3-三氮唑衍生物作为 EP<sub>4</sub> 受体拮抗剂,通过阻止 EP<sub>4</sub> 信号传导以加强免疫介导的方式,达到消除肿瘤的目的<sup>[48]</sup>;化合物 47 有良好的 EP<sub>4</sub> 拮抗活性,口服化合物 47 显著增强了小鼠 CT26 结肠癌模型中的抗肿瘤免疫反应,并抑制肿瘤生长<sup>[49]</sup>。综上所述,以 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 为信号传导的靶向药物,对结肠癌具有抑制作用,通过多种通路抑制肿瘤细胞增殖和新生血管的生成,促进细胞凋亡,抑制肿瘤的生长,达到对结肠癌的有效治疗。

### 4 小结与展望

结肠癌是一种广泛存在的恶性肿瘤,病死率高,特别是晚

期。然而,它可以通过筛查来预防,在早期诊断时可以通过手术治愈。化疗是提高晚期患者生存率的有效治疗。结肠癌的发生与发展中 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号轴作为一种表达途径与结肠癌的发生密切相关。COX-2、PGE<sub>2</sub> 在结肠癌中表达均升高,其发生机制由 COX-2 所诱导的 PGE<sub>2</sub> 通过四个跨膜 G 蛋白耦合受体(EP<sub>1-4</sub>)所感知,其中 EP<sub>4</sub> 受体表达最为显著,并在结肠癌中发挥重要作用。COX-2、PGE<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub> 受体通过参与细胞生长、转移和癌细胞迁移,在致癌中发挥重要机制和途径。因此,通过研究 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号轴在结肠癌中的作用机制,调节或阻断该信号通路可以作为结肠癌的治疗靶点。COX-2 抑制剂是一种新型的 NSAIDs,能够有效抑制 COX-2 活性,从而调节 COX-2/PGE<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> 信号轴达到抗癌的效果。但由于目前国内外此类研究大多停留在动物细胞实验,需要进一步临床研究,以确定 COX-2 抑制剂在结肠癌中化学预防中的合适剂量、摄入频率、持续时间、副作用和成本效益。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Wu ZW, Lu ZX, Li L, et al. Identification and validation of ferroptosis-related lncRNA signatures as a novel prognostic model for colon cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 783362.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12): 691-706.
- [4] Karpishev V, Joshi N, Zekiy AO, et al. EP4 receptor as a novel promising therapeutic target in colon cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(12): 153247.
- [5] Gupta R, Bhatt LK, Johnston TP, et al. Colon cancer stem cells: potential target for the treatment of colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(8): 1068-1082.
- [6] Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: a review of current and novel therapeutic approaches[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11): 1131-1141.
- [7] Ayiomamitis GD, Notas G, Vasilakaki T, et al. Understanding the interplay between COX-2 and hTERT in colorectal cancer using a multi-omics analysis[J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1536.
- [8] Liu Y, Li HY, Zhao CY, et al. microRNA-101 inhibits angiogenesis via COX-2 in endometrial carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(1/2): 61-69.
- [9] Wu QB, Sun GP. Expression of COX-2 and HER-2 in colorectal cancer and their correlation[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6206-6214.
- [10] Prima V, Kaliberova LN, Kaliberov S, et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5): 1117-1122.

- [11] Chu AJ. Prevention of colorectal cancer using COX-2 inhibitors: basic science and clinical applications[J]. *Front Biosci*, 2004, 9 (1/2/3): 2697.
- [12] Karpishev V, Nikkhoo A, Hojjat-Farsangi M, et al. Prostaglandin E2 as a potent therapeutic target for treatment of colon cancer[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 144: 106338.
- [13] Sheng JA, Sun H, Yu FB, et al. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(8): 1095-1101.
- [14] O'Callaghan G, Houston A. Prostaglandin E2 and the EP receptors in malignancy: possible therapeutic targets? [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(22): 5239-5250.
- [15] Chell SD, Witherden IR, Dobson RR, et al. Increased EP4 receptor expression in colorectal cancer progression promotes cell growth and anchorage independence [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (6): 3106-3113.
- [16] Lin MC, Chen SY, He PL, et al. PGE2/EP4 antagonism enhances tumor chemosensitivity by inducing extracellular vesicle-mediated clearance of cancer stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(6): 1440-1455.
- [17] Im JS, Park Y, Lee BM, et al. Co-treatment with celecoxib or NS398 strongly sensitizes resistant cancer cells to antimetabolic drugs independent of P-gp inhibition [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (10): 5063-5070.
- [18] Elwood PC, Morgan G, Delon C, et al. Aspirin and cancer survival: a systematic review and meta-analyses of 118 observational studies of aspirin and 18 cancers [J]. *Ecancelmedscience*, 2021, 15: 1258.
- [19] Zhang ZM, Ghosh A, Connolly PJ, et al. Gut-restricted selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for chemoprevention of colorectal cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 11570-11596.
- [20] Gao LP, Wang TH, Chen CP, et al. Targeting COX-2 potently inhibits proliferation of cancer cells in vivo but not in vitro in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2021, 10(5): 2219-2228.
- [21] Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, et al. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3285.
- [22] Tyagi A, Kamal MA, Poddar NK. Integrated pathways of COX-2 and mTOR: roles in cell sensing and Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 693.
- [23] Yao CG, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(3): 337-354.
- [24] Tanabe T, Tohnai N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68/69: 95-114.
- [25] Appleby SB, Ristimäki A, Neilson K, et al. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene[J]. *Biochem J*, 1994, 302(3): 723-727.
- [26] Chen Y. Design and construction of COX-2 specific fluorescent probes[J]. *Mol Cell Probes*, 2019, 48: 101472.
- [27] Pu D, Yin LY, Huang L, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor: a potential combination strategy with immunotherapy in cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 637504.
- [28] Berbecka M, Forma A, Baj J, et al. A systematic review of the cyclooxygenase-2(COX-2) expression in rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4443.
- [29] Negi RR, Rana SV, Gupta V, et al. Over-expression of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(6): 1675-1681.
- [30] Kaidi A, Qualtrough D, Williams A, et al. Direct transcriptional up-regulation of cyclooxygenase-2 by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 promotes colorectal tumor cell survival and enhances HIF-1 transcriptional activity during hypoxia[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (13): 6683-6691.
- [31] Hsu HH, Chen MC, Day CH, et al. Thymoquinone suppresses migration of LoVo human colon cancer cells by reducing prostaglandin E2 induced COX-2 activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (7): 1171.
- [32] Sheng HM, Shao JY, Washington MK, et al. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21): 18075-18081.
- [33] Wang DZ, Wang HB, Shi Q, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes colorectal adenoma growth via transactivation of the nuclear peroxisome proliferator-activated receptor delta[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 285-295.
- [34] Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, et al. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E<sub>2</sub> administration[J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(5): 985-990.
- [35] Qiao L, Kozoni V, Tsioulas GJ, et al. Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Lipids Lipid Metab*, 1995, 1258(2): 215-223.
- [36] Chang JA, Vacher J, Yao B, et al. Prostaglandin E receptor 4 (EP4) promotes colonic tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (32): 33500-33511.
- [37] Konya V, Marsche G, Schuligoi R, et al. E-type prostanoid receptor 4(EP4) in disease and therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138 (3): 485-502.
- [38] Kolawole OR, Kashfi K. NSAIDs and cancer resolution: new paradigms beyond cyclooxygenase [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1432.
- [39] Cecil DL, Gad EA, Corulli LR, et al. COX-2 inhibitors decrease expression of PD-L1 in colon tumors and increase the influx of type I tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(4): 225-231.
- [40] Kaeid Sharaf L, Shukla G. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus* GG) in conjunction with celecoxib (selective COX-2 inhibitor) modulated DMH-induced early experimental colon carcinogenesis [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70 (6): 946-955.
- [41] Yin XL, Zhang YT, Wen YL, et al. Celecoxib alleviates zinc deficiency-promoted colon tumorigenesis through suppressing inflammation [J]. *Aging*, 2021, 13(6): 8320-8334.

- [44] Pan LL, Tian YT, Wang KX, et al. Low-dose apatinib combined with camrelizumab and the SOX regimen in the neoadjuvant treatment of locally advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPACE-neo): a protocol for an open-label, single-arm, clinical trial [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(6): 3300–3313.
- [45] Zhou CF, Shangguan CF, Shi M, et al. Camrelizumab and metronomic capecitabine for patients with treatment-refractory solid tumors (McCREST trial) [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(23): 2495–2503.
- [46] Zheng YN, Wang ZQ, Yan C, et al. Protocol for a randomized controlled trial of perioperative S-1 plus oxaliplatin combined with apatinib and camrelizumab in patients with resectable, locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1684.
- [47] Dong Z, Ni B, Yang L, et al. Efficacy and safety of camrelizumab in combination with docetaxel+S-1 sequenced by camrelizumab+S-1 for stage III (PD-1+/MSI-H/EBV+/dMMR) gastric cancer: study protocol for a single-center, prospective, open-label, single-arm trial [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 917352.
- [48] Lee A, Keam SJ. Tislelizumab; first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(6): 617–624.
- [49] Desai J, Deva S, Lee JS, et al. Phase I A/ I B study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000453.
- [50] Xu JM, Bai YX, Xu N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma and gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4542–4550.
- [51] Qiu HB. Safety and efficacy of tislelizumab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma and gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(12): 3419–3421.
- [52] Yin YP, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: early results of a phase 2, single-arm trial [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 959295.
- [53] Li KX, Zhang A, Li XY, et al. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188615.
- [54] Song ZY, Wu YY, Yang JB, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317714626.

收稿日期: 2023-04-24 编辑: 王娜娜

(上接第 1341 页)

- [42] Egashira I, Takahashi-Yanaga F, Nishida R, et al. Celecoxib and 2, 5-dimethylcelecoxib inhibit intestinal cancer growth by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(1): 108–115.
- [43] Jain R, Austin Pickens C, Fenton JL. The role of the lipidome in obesity-mediated colon cancer risk [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 59: 1–9.
- [44] Pathi S, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48208.
- [45] Chen MW, Wu LL, Zhan HJ, et al. Aspirin induced long non coding RNA suppresses colon cancer growth [J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2021, 10(5): 2055–2069.
- [46] Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(3): 173–186.
- [47] Lalier L, Pedelaborde F, Braud C, et al. Increase in intracellular PGE<sub>2</sub> induces apoptosis in Bax-expressing colon cancer cell [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 153.
- [48] Yang JJ, Yu WW, Hu LL, et al. Discovery and characterization of 1H-1, 2, 3-triazole derivatives as novel prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(2): 569–590.
- [49] Wang W, He JC, Yang JJ, et al. Scaffold hopping strategy to identify prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7896–7917.

收稿日期: 2022-11-17 编辑: 王国品