

塞来昔布与溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的研究进展

孙 荔 孙 涛

摘 要 溃疡性结肠炎癌变是溃疡性结肠炎长期慢性炎症中最严重的并发症之一,随着其病程的延长,癌变率不断上升,给人们的生活、工作带来了很大压力。目前对该癌变的预防方法很多,包括肿瘤标志物筛查、结肠镜检查、化学药物预防等。塞来昔布作为一种具有干扰癌症发展作用的选择性非甾体抗炎药,在预防效果、应用前景等方面均遭到质疑。因此,本文就塞来昔布在溃疡性结肠炎癌变预防中的应用及相关研究进行综述。

关键词 塞来昔布 溃疡性结肠炎 炎症 COX-2 结直肠癌 化学预防

中图分类号 R574.62

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.006

现今社会,癌症的发生率上升明显,已成为导致人类与疾病死亡相关的主要原因之一,其中25%的癌症与炎症反复刺激有关^[1]。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)已明确为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的癌前病变之一,与同龄、同性别正常人相比,其相对癌变风险率高达60%,通常我们将这一相关性结直肠癌称为UC相关CRC^[2]。UC相关CRC属于炎症相关性癌的一种,且癌变率在逐年增高,国外文献报道,UC患者35年的癌变率可达30%^[3],虽然它仅占结肠癌的1%~2%,但却是UC患者死亡原因的15%^[4]。因此,化学预防在UC癌变中应当引起足够的重视。目前研究的化学预防药物主要有5-氨基水杨酸(5-ASA)、叶酸、熊去氧胆酸(UDCA)、钙制剂、生物制剂(主要为单抗)、干细胞及非甾体抗炎药等。虽然他们在探索中发现均有各自的癌症预防效果,但其作用机制并不十分清楚。本文主要对选择性非甾体抗炎药——塞来昔布在溃疡性结肠炎癌变预防中的应用及相关研究进展做系统性综述。

一、UC相关CAC

1. 流行病学特征:UC是一种发生率越来越高的肠炎性疾病,其癌变率及相关并发症发生率随着其病程的延长在不断上升。根据文献数据分析显示:国外30年发生UC相关CRC的累计危险性约为20%,我国虽与国外相比较低,但亦可达14.36%,特别是合并原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等胆道系统疾病时,10年危险率可由2%增加

到25%^[5]。Eaden等^[6]在一项116项临床研究,共计5478例UC,1698例CRC患者的Meta分析中显示UC患者中CRC的发生率为3.7%,而Wang等^[7]也对我国1990~2003年11个城市23个医疗中心UC发生率及癌变等并发症发生率进行了统计,结果显示UC的癌变率在不断增加。

然而Castaño-Milla等^[8]对81项研究,共181923位患者行Meta分析结果显示近60年来UC的癌变率水平有所下降,但疾病的程度和持续时间将增加UC的癌变风险。这几篇文章可能由于各自的纳入标准及地域差异性等使得他们对近几十年来UC的癌变率分析结果有所差异,但均说明一个问题:即患病后,病程越长,癌变率越高。因此,了解UC癌变的相关机制及探索相关预防措施,有利于临床医生正确及时治疗,改善UC癌变的发生、发展及预后。

2. 癌变机制:UC相关CRC在基因突变,肿瘤形成机制、分布形态等方面与CRC相比具有一定的差异性,且资料显示^[9],UC相关CRC的整个癌变过程是一个典型的炎症相关癌发展过程,主要经历“正常肠黏膜-急性炎症-慢性炎症-炎性增生-不典型增生-早期腺癌-晚期转移癌”的改变。目前,针对UC的癌变机制尚不明确,可能为^[10]:染色体和微卫星的不稳定、炎性因子的反复刺激、CpG岛的甲基化及非整倍体的出现等,如肠道上皮细胞中CDX2基因的突变及其蛋白表达的减少可能与肠道癌症发生有关。最新研究发现拷贝变异数(copy number variations, CNVs)的增加可能与UC的癌变相关^[11]。同时,在UC癌变过程中所涉及的主要相关通路包括^[12]:各种外界刺激通过NF- κ B-IL-6-STAT3级联反应、TLRs-MyD88-NF- κ B信号通路、炎性

作者单位:100048 北京,中国人民解放军海军总医院消化科

通讯作者:孙涛,博士,教授,博士生导师,电子邮箱:drsuntao@

163.com

体信号 Nod 样受体通路、PI₃K/Akt 途径等促进肿瘤细胞的发生、发展。如 Trivedi 等^[13] 在小鼠实验中发现褪黑激素调节自噬与 Nrf2 信号通路参与 UC 的致癌过程。

3. 预防进展:UC 相关 CRC 是个长期、复杂的过程,由于病程长短、严重程度及疾病发展的不同,在观察时段可能出现跳跃性进展,以至于耽误病情及预后,因此在 UC 进展中的早诊、早治、早预防是控制 UC 癌变的关键,尤其是对于有癌变高危因素的 UC 患者。目前用于 UC 癌变的主要预防措施包括询问病史、高危因素的筛查、肿瘤标志物筛查、结肠镜监测及化学预防。其中对病史追问的细致性及对疾病诊断的明确性在 UC 癌变中有重要作用,这需要医生与患者的共同配合,特别是医生相关医学知识及经验的累积。而 UC 相关肿瘤标志物主要包括转录因子 NF- κ B 和 STAT3 的增多及 CDX2 与 ATOH1 的减少、炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6、COX-2 和 iNOS 的变化及相关酶类 DNMT-1、早期 P53 基因改变等。

常见的镜检筛查包括全结肠色素喷洒观察、靶向色素喷洒观察、窄带成像观察等,其中后两者特异性及敏感度较高。现今,肿瘤标志物和结肠镜筛查已经成为 UC 相关 CRC 筛查的主要方法,他们作为二级预防虽然能够发现异型增生和早期癌,然而并无资料显示该方法可减少 UC 癌变的病死率,因此化学预防在 UC 癌变的进展中依然非常重要。目前正在研究的 UC 相关 CRC 的化学预防药物甚多,特别是不同种属的非甾体抗炎药,如阿司匹林、塞来昔布、罗非昔布等。

二、塞来昔布在 UC 癌变中的化学预防

1. 塞来昔布的化学预防作用:塞来昔布是一种选择性非甾体抗炎药 COX-2 的抑制剂,通过抑制 COX 上第 530 位上丝氨酸乙酰化来抑制花生四烯酸、前列腺素 (prostaglandins, PG) 的产生,发挥解热、镇痛、抗炎、抗风湿等作用。与其他抗炎药相比,其优越性主要体现在胃肠道不良反应发生较小、防止肠下垂,减少肿瘤、炎症等相关因子的产生等^[14]。目前塞来昔布已经成为临床上普遍使用的药物,多用于退行性关节炎等风湿免疫疾病中,但其是否可用于具有关节炎等肠外表现及癌变的 UC 患者中,尚无明确指标。

现已有部分资料显示塞来昔布对肿瘤具有一定的预防作用,特别是结肠癌方面,其可能主要是通过抑制肿瘤发生中 COX-2 的高表达而产生效果^[15]。如 Sheu 等^[16]通过对 140 名伴有幽门螺旋杆

菌感染的持续性肠上皮化生患者的研究中发现连续 1 年内给予 200mg/d 的塞来昔布使用,可有效预防或延缓肠上皮化生的发展。由于塞来昔布具有良好的肿瘤预防效果,现已被美国 FDA 批准用于具有癌前病变的家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 患者的治疗中。

2. 塞来昔布在 UC 癌变中的化学预防作用:目前,有关塞来昔布在消化道肿瘤方面的预防研究大多数是针对 CRC 方面,然而 UC 相关 CRC 与其有一定的差异性,且在炎症性肠病癌变过程中也会存在 COX-2 的高表达,那么塞来昔布在 UC 相关 CRC 中是否同样也具有预防作用? Kochi 等^[17]在研究 Apc-mutant 小鼠结肠炎相关结肠癌模型在预防研究中的效用时使用塞来昔布喂养 UC 癌变小鼠,实验发现塞来昔布在 UC 发展过程中可以减少 TNF- α 、IL-6、COX-2、iNOS 等肿瘤相关因子的产生,这对以后塞来昔布在临床中对 UC 癌变的预防使用打下基础。但是其是否真正具有预防 UC 癌变的临床应用价值,尚需更多基础及临床实验证明。

3. 塞来昔布在 UC 癌变中的化学预防机制:就目前研究而言,塞来昔布预防治疗 UC 癌变的机制尚不明确,可能为^[18,19]:(1)通过抑制 COX-2 酶活性:减少 PGE₂ 合成。PGE₂ 是一种致炎因子,过多的 PGE₂ 不仅会通过 NF- κ B-IL-6-STAT3 级联反应等加重炎症发生,而且在肿瘤的发生、发展过程中可以通过活化 cAMP/PAK 途径激活 RTK 信号,促进结肠癌细胞的生长,增强癌细胞本身的侵袭能力,通过活化 c-Met-R 促进 β -catenin 的增高,促进细胞基质降解,有利于肿瘤细胞的侵袭。同时,PEG₂ 可以通过调节活化 Raf/MEK/ERK 途径,促进细胞的代谢、迁移和增生。因此通过调整 PGE₂ 的产生,可以减少炎症及肿瘤的发生。(2)抑制 COX-2 的表达:现已证实 COX-2 在多种消化道肿瘤组织中,特别是在癌前病变、原位癌中表达增高,并与肿瘤的浸润和淋巴转移、肿瘤血管生长因子表达密切相关^[20]。通过抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 通路减少 COX-2 的表达,可以有效的减少肿瘤的发生进展。同时由于 PGE₂ 对 COX-2mRNA 表达具有正反馈作用,因此通过减少 PGE₂ 的产生,正反馈作用减少 COX-2 表达亦可能是抑癌形成的机制之一。(3)抑制 PI₃K/Akt 途径、Wnt/ β -catenin 通路:调控 bcl-2 的表达促进肿瘤细胞凋亡。(4)调节血管生成因子:由于血管的生成会加重肿瘤的生长,其中促血管生成因子在血管的形

成中起重要作用,通过调节促血管生成因子与抑制血管生成因子的平衡来抑制新生血管形成,可以减少 UC 相关 CRC 或单纯 CRC 的生长及远处转移。(5) 抑制淋巴因子:免疫系统与肿瘤的发生及转移有着重要的联系,通过抑制淋巴因子,T、B 淋巴细胞的增生、自然杀伤细胞的活化等调节免疫功能,增加人体对炎症及癌症的抵抗力。早期也有资料表明非甾体抗炎药可以不依赖花生四烯酸代谢过程,而通过调节细胞内 Ca^{2+} 的浓度,从而增加 HLA-DR 表达,来增强体内的免疫作用。

三、塞来昔布在 UC 癌变中的应用进展

新型塞来昔布胶囊在临床中可长期使用,且胃肠道反应小,相对较安全,但需要注意肝肾功能变化及微量消化道刺激等不良反应的产生。目前对于本身就具有胃肠道损伤,且正在服用氨基水杨酸或激素类药物的 UC 患者,是否能够服用塞来昔布,有待进一步研究。目前,Miao 等^[21]认为塞来昔布在 UC 患者中可以小剂量短期使用安全性较好,Wang 等^[22]也提出可考虑将塞来昔布用于局域侵袭性结肠癌术后或放疗后 COX-2 高表达的辅助治疗中。

然而另外有部分学者持相反态度,如 Sklyarov 等^[23]在研究中发现由于 PGE_2 具有双重作用,COX-2 抑制剂会因为过度抑制 PGE_2 的合成而加重溃疡性结肠炎结肠面的损伤和病变范围。更有研究发现如果使用剂量不当可能会出现穿孔、腹膜炎、肠粘连或死亡等现象。综上所述,塞来昔布在 UC 患者癌变过程中是否具有临床使用价值尚无明确定义,即使可以适当运用于 UC 癌变患者中去,也未有研究证明塞来昔布在 UC 癌变过程中的安全使用剂量,使用时机、标准以及是否可以通过改变给药方式或是联合其他药物使用来减少 UC 治疗时的肠道损伤等。

四、展望

塞来昔布在 UC 癌变中的预防作用研究,在我国起步较晚,约 2011 年之后研究才有一定进展,然而对于塞来昔布能否安全应用于 UC 癌变患者身上,目前尚处在研究阶段,不能确定塞来昔布与氨基水杨酸等联合使用会不会因为增加了对 PGE_2 的抑制作用而对患者造成其他损伤。因此就塞来昔布在 UC 癌变中的使用标准、预防机制、不良反应以及给药剂量、方式等各方面的探索均需要研究人员共同努力。

参考文献

1 Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxi-

20. oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2009, 3(1): 73-80
- 2 Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143: 382-389
- 3 Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(2): 235-241
- 4 Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis*, 2007, 25(3): 267-269
- 5 Gong W, Lv N, Wang B, et al. Risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in China: a multi-center retrospective study[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 503-507
- 6 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48: 526-535
- 7 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China[J]. *Dig Dis*, 2010, 11: 76-82
- 8 Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(7): 645-659
- 9 王玮,周艳宏,李夏雨等.巨噬细胞在溃疡性结肠炎癌变中的作用[J]. *中南大学学报:医学版*, 2012, 6: 637-641
- 10 苏婧玲,刘占举. 溃疡性结肠炎相关结直肠癌变机制研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(19): 2008-2012
- 11 Shivakumar BM, Rotti H, Vasudevan TG, et al. Copy number variations are progressively associated with the pathogenesis of colorectal cancer in ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(2): 616-622
- 12 Shruti S, Bimla N, Sankar NS. The PI_3K/Akt pathway in colitis associated colon cancer and its chemoprevention with celecoxib, a Cox-2 selective inhibitor[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(6): 721-727
- 13 Trivedi PP, Jena GB, Tikoo KB, et al. Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis[J]. *Mol Carcinog*, 2015, Epub ahead of print
- 14 Matteo F, Luca A, Rocchina C, et al. NSAID-induced enteropathy: are the currently available selective COX-2 inhibitors all the same? [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2014, 348(1): 86-95
- 15 Zhang XQ, Sun XE, Liu WD, et al. Synergic effect between 5-fluorouracil and celecoxib on hypoxic gastric cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, Epub ahead of print
- 16 Sheu BS, Tsai YC, Wu CT, et al. Long-term celecoxib can prevent the progression of persistent gastric intestinal metaplasia after H. pylori eradication[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(2): 117-123
- 17 Kochi T, Shimizu M, Shirakami Y, et al. Utility of Apc-mutant rats with a colitis-associated colon carcinogenesis model for chemoprevention studies[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014, Epub ahead of print
- 18 Carmine S, Veronica DS, Francesco P, et al. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 17972-17985
- 19 Setia S, Nehru B, Sanyal SN. Upregulation of MAPK/Erk and $PI_3K/$

- Akt pathways in ulcerative colitis – associated colon cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, Epub ahead of print
- 20 Masefrer JL, Leahy KM, Koki AT, *et al.* Antinangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase – 2 inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (5): 1306 – 1311
- 21 Miao XP, Ouyang Q, Li HY, *et al.* Role of selective cyclooxygenase – 2 inhibitors in exacerbation of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta – analysis [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, 69(3): 181 – 191
- 22 Wang LW, Hsiao CF, Chen WT, *et al.* Celecoxib plus chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a phase II TCOG study [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(6): 580 – 585
- 23 Sklyarov AY, Panasyuk NB, Fomenko IS, *et al.* Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase / lipooxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62 (1): 65 – 73
- (收稿日期: 2015 – 03 – 12)
(修回日期: 2015 – 03 – 27)
-
- (上接第 17 页)
- 2 毛春仙, 蔡蓉蓉, 王秀萍, 等. 桂枝茯苓胶囊配伍米非司酮治疗绝经前期子宫肌瘤的疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30 (3): 665 – 667
- 3 Chen NN, Han M, Yang H, *et al.* Chinese herbal medicine Guizhi Fuling Formula for treatment of uterine fibroids: a systematic review of randomised clinical trials [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 2
- 4 Chen L, Wang D, Wu J, *et al.* Identification of multiple constituents in the traditional Chinese medicine formula Guizhifuling – Wan by HPLC – DAD – MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*. 2009; 49(2): 267 – 275
- 5 Xiao F, Li Q, Liang K, *et al.* Comparative pharmacokinetics of three triterpene acids in rat plasma after oral administration of Poria extract and its formulated herbal preparation: Guizhi – FuLing capsule [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 117 – 124
- 6 季华. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤患者的临床探讨 [J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(5): 864, 866
- 7 宋俊生, 高岑, 熊俊, 等. 桂枝茯苓胶囊与西药治疗子宫肌瘤疗效比较的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(12): 1439 – 1445
- 8 孙艳, 王琪. 桂枝茯苓丸对荷瘤小鼠瘤组织 Survivin 及 P21 ~ (waf/cip) 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(7): 936 – 938
- 9 胡舒勤, 郑红兵. 桂枝茯苓胶囊对实验性子宫肌瘤中孕激素受体和胰岛素样生长因子 I 的影响 [J]. *湖北中医杂志*, 2005, 27 (4): 6 – 9
- 10 严令耕, 陆健, 季建兵, 等. 精制桂枝茯苓胶囊对子宫肌瘤大鼠的影响及机制研究 [J]. *云南中医中药杂志*, 2007, 28(12): 33 – 34
- 11 詹玉容. 米非司酮与桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2007, 13(2): 63 – 65
- 12 李玉霞. 对桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床观察 [J]. *中华临*
- 床新医学, 2006, 6(3): 261 – 262
- 13 汤玲, 顾慧霞, 王东红, 等. 肌瘤内消丸对子宫肌瘤周边及内部血流变化的调节 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2014, 12(5): 31 – 32
- 14 Shen Q, Hua Y, Jiang W, *et al.* Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta – analysis [J]. *Fertil Steril*, 2013; 100(6): 1722 – 6. e1 – 10
- 15 陈月娥. 观察米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的临床疗效和安全性 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(32): 386 – 387
- 16 钟俏, 冯就允, 梁世香. 中西医结合保守治疗更年期子宫肌瘤的临床观察 [J]. *中华临床医学研究杂志*, 2006, 12(7): 964 – 965
- 17 张丽丽, 尹娟. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊应用于子宫肌瘤的疗效分析 [J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(1): 90 – 91
- 18 白俊丽, 肖中献, 白露. 药物治疗子宫肌瘤的临床价值 [J]. *中国保健营养: 中旬刊*, 2014, (5): 3111 – 3112
- 19 张春英. 中药治疗子宫肌瘤的临床分析 [J]. *中华临床医学研究杂志*, 2008, 14(3): 383 – 384
- 20 王丹. 米非司酮联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤疗效观察 [J]. *中国保健营养: 上旬刊*, 2014, 24(2): 1118
- 21 董梅. 桂枝茯苓胶囊联合亮丙瑞林治疗绝经前期子宫肌瘤临床研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2011, 6(19): 69 – 70
- 22 齐宝宁, 齐权, 王小红, 等. 中西医结合治疗子宫肌瘤 56 例临床观察 [J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18(21): 1504 – 1505
- 23 梁伟国, 刘付强. 射频消融术联合应用桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的研究报告 [J]. *中华医学研究杂志*, 2006, 6(6): 673 – 675
- 24 李晓红, 王永玲. 介入栓塞联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 24 例 [J]. *中华临床医学研究杂志*, 2006, 12(5): 659 – 660
- 25 贡桂华. 桂枝茯苓胶囊在腹腔镜下子宫肌瘤间质剔除术后的临床应用 (附 66 例分析) [J]. *中国民族民间医药*, 2012, 21 (20): 98
- (收稿日期: 2015 – 03 – 03)
(修回日期: 2015 – 03 – 20)