

COX-2 非依赖性途径介导的阿司匹林抗癌作用

丁江华^{1#}, 刘玉琴^{1#}, 袁利亚², 陈国安^{1*}

(1. 南昌大学第一附属医院 血液科, 江西 南昌 330006; 2. 江西省医科学研究所 血液研究室, 江西 南昌 330006)

摘要:新近发现阿司匹林(ASA)具有抗癌作用。除经典的抑制环氧合酶-2(COX-2)抗癌途径外,ASA还存在更重要的COX-2非依赖途径,即诱导NOS生成、调节NF- κ B与BCL-2家族、抑制Akt、mTOR与ERK活性等。其抗癌作用因肿瘤细胞类型而异,在同一肿瘤细胞中也因诱导因子不同而作用不同。总之,ASA的抗癌机制存在多样化现象,且具细胞类型特异性。

关键词:COX-2非依赖性;阿司匹林;抗癌作用

中图分类号:R 55 文献标志码:A

The antitumor activity of aspirin via COX-2-independent pathways

DING Jiang-hua^{1#}, LIU Yu-qin^{1#}, YUAN Li-ya², CHEN Guo-an^{1*}

(1. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;

2. Dept. of Hematology, Jiangxi Academy of Medical Science, Nanchang 330006, China)

Abstract: Recently, aspirin (ASA) has been found to be of antineoplastic activity. Apart from the classical pathway of inhibiting cyclooxygenase-2 (COX-2), there are major COX-2-independent pathways governing the anticancer mechanisms of ASA, including induction of nitric oxide synthase (NOS), regulation of NF- κ B pathway and the BCL-2 family, together with inhibition of Akt, mTOR and ERK activation. Of note, ASA's antitumor activity varies in different types of cancer cells. In the same cancer cell, ASA triggers apoptosis via different pathway induced by distinct factors. Overall, the anticancer effects of ASA are diversified and cell-type specific.

Key words: COX-2-independent pathways; aspirin; anticancer activity

近年来发现传统的抗血栓药物阿司匹林(aspirin, ASA)对人结肠癌^[1]、肝癌^[2]、卵巢癌^[3]与宫颈癌^[4]等多种肿瘤细胞具有抗癌作用。既往认为ASA通过抑制环氧合酶-2(COX-2)而发挥抗癌作用,称为COX-2依赖性机制。然而,ASA还存在COX-2非依赖性抗癌途径,且该机制在ASA抗癌作用占更重要地位。

1 调节NF- κ B通路

核转录因子 κ B(NF- κ B)是细胞激活的标志,由Rel蛋白家族成员以同源/异源二聚体形式组成,以P50/P65异源二聚体最常见。在静息细胞中NF- κ B结合其抑制蛋白I κ B α 以无活性状态位于胞质。细胞受刺激后激活IKK诱使I κ B α 磷酸化,并与NF- κ B

收稿日期:2012-11-09 修回日期:2012-12-27

基金项目:国际科技合作专项基金(2011DFA32820)

*通信作者(corresponding author): gachen923@sina.com

#对本文有相同贡献

解离,活化的 NF- κ B 释放并转位入胞核,参与调节基因的表达式。然而,NF- κ B 在不同的细胞中因不同的诱导因子表现促进或抑制凋亡效应^[5]。

NF- κ B 是 ASA 抗癌作用的主要靶标之一。在结肠癌细胞中 ASA 直接降解胞质中 I κ B α ,NF- κ B 得以游离并活化,从而诱导细胞凋亡^[1]。相反,ASA 可抑制宫颈癌细胞 I κ B 磷酸化及其降解而抑制 NF- κ B,阻碍过氧化氢诱导的细胞凋亡^[6]。然而,ASA 还可抑制表皮生长因子受体-2 而诱导宫颈癌细胞凋亡^[7]。表明 ASA 对 NF- κ B 的调节具有细胞类型及微环境的特异性。

2 抑制 Akt 及 mTOR

磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/磷酸激酶 B (Akt) 通路是细胞生存重要通路,主要参与促进增殖、抑制凋亡、诱导耐药等。PI3K 激活后促使 Akt 蛋白 Thr308 与 Ser473 磷酸化,Akt 因此活化并转位至胞核继而磷酸化多种底物蛋白,主要包括哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR)、NF- κ B、糖原合成酶激酶-3 及半胱氨酸天冬氨酸酶-9 等,发挥抗凋亡效应。Akt/mTOR 通路异常与结肠癌及多发性骨髓瘤等肿瘤发生密切相关。

ASA 诱导肿瘤细胞凋亡部分归因于抑制 Akt 活化。ASA 处理荷卵巢癌小鼠后,瘤体显著缩小,Akt 磷酸化明显减小^[3]。在人口腔鳞癌细胞中,ASA 处理癌细胞后亦观察到相同结果^[8]。此外,在人结肠癌细胞中 ASA 还可抑制 mTOR 下游的核糖体 S6 激酶 (S6K) 与真核翻译起始因子结合蛋白 1 (4E-BP1) 而阻碍 mTOR 途径^[9]。表明 ASA 可通过抑制 Akt/mTOR 发挥抗癌作用。

3 抑制 ERK 活性

细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 属 Ser/Thr 蛋白激酶,主要将丝裂原信号从表面受体传至胞核。ERK1/2 正常位于胞质,激活后转位至胞核,调节转录因子激活蛋白-1、NF- κ B 等活性,活化下游效应分子,在细胞增殖、分化、凋亡和细胞癌变中起重要作用。在前列腺癌、乳腺癌以及多发性骨髓瘤等肿瘤中均存在 ERK 过度激活。应用特异性 ERK 抑制剂可抑制肿瘤细胞增殖及远处转移。

将 8 mmol/L 浓度 ASA 作用人口腔鳞癌细胞^[8],

发现 ASA 以时间依赖性抑制 ERK1/2 磷酸化,而在人宫颈癌细胞中发现 ASA 以浓度依赖性抑制 ERK1/2 磷酸化^[4],但二者在 ERK1/2 总蛋白水平无变化。表明 ASA 对 ERK1/2 抑制具有时间与浓度依赖性,提示临床应用 ASA 时需注意服药时间与服药剂量。

4 调节 BCL-2 蛋白家族

BCL-2 蛋白家族主要包括抗凋亡 (BCL-2、BCL-XL 与 Mcl-1) 与促凋亡 (Bad、Bax 与 BCL-XS) 等成员。一般情况下,促凋亡蛋白分布在胞质呈无活性状态,而抗凋亡蛋白以细胞器膜的整合膜蛋白形式被隔离。一旦死亡信号启动,促凋亡蛋白遂发生构象改变且转位至细胞器膜上 (特别是线粒体膜)。同时,BCL-2 与 BCL-XL 结合 Bax 发挥抑凋亡作用,而 BCL-XS 和 Bad 通过与 BCL-2 和 BCL-XL 的结合置换 Bax,启动凋亡。髓细胞白血病基因-1 (Mcl-1) 作为 BCL-2 家族抗凋亡因子,在多种癌组织中呈高表达,而在癌旁组织中呈低表达。

将 1 mmol/L 浓度 ASA 作用 COX-2 表达的人结肠癌细胞 (HT-29) 48 h,发现与对照组相比,Bax 蛋白显著升高 4.5 倍,而在无 COX-2 表达的人结肠癌细胞 (HT116) 中 ASA 处理后 Bad 蛋白表达明显升高^[1]。在人肝癌细胞中,ASA 处理细胞 24 h 后 Bax 蛋白表达明显升高,而 BCL-2 蛋白仅轻度下降^[2]。但 ASA 作用人宫颈鳞癌细胞后,BCL-2 蛋白表达显著减少^[4]。然而,在人口腔鳞癌细胞中 ASA 对 BCL-2 蛋白表达无影响,但明显下调 Mcl-1^[8]。上述研究表明,ASA 对 BCL-2 蛋白家族的调节亦存在细胞类型特异性。

5 诱导 NOS 生成

一氧化氮合酶 (NOS) 是一氧化氮 (NO) 合成的限速酶,包括原生型 (eNOS) 和诱导型 (iNOS) 两种。在生理形式下 iNOS 并不表达,受某些诱因 (如毒素) 刺激后可被诱导活化。iNOS 高表达于多种肿瘤细胞,可诱导产生更多 NO,以扩张瘤组织血管,满足细胞代谢需求。然而,NO 对肿瘤细胞有“双向”调节作用,即“一定阈值范围”浓度 NO 可促进肿瘤细胞增殖,但高于或低于“阈值”浓度的 NO 均可抑制肿瘤细胞生长^[10]。

ASA 可诱导肿瘤细胞 NOS 合成。因此,将 NO 供体基团通过酯键连接在 ASA 母体上可合成新型、可释放 NO 的 ASA (NO-ASA)。在癌细胞中 NO-ASA 通过诱导 NOS 合成,释放 NO 参与氧化应激,从而诱导凋亡。应用 NOS 基因治疗手段或 NO-ASA 可显著提高 NO 浓度至“阈值”浓度范围以上,从而诱导肿瘤细胞凋亡,减缓荷瘤小鼠肿瘤生长。提高 NO 浓度还可增强化疗药物疗效。重要的是,NO-ASA 在癌细胞中虽明显上调 COX-2 表达,但并不影响 NO-ASA 的促凋亡作用^[11],表明 COX-2 非依赖性途径在 ASA 抗癌效应中起更重要的作用。

参考文献:

- [1] Voutsadakis IA, Patrikidou A, Tsapakidis K, *et al.* Additive inhibition of colorectal cancer cell lines by aspirin and bortezomib[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25: 795 – 804.
- [2] Hossain MA, Kim DH, Jang JY, *et al.* Aspirin enhances doxorubicin-induced apoptosis and reduces tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40: 1636 – 1642.
- [3] Uddin S, Ahmed M, Hussain A, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibition inhibits PI3K/AKT kinase activity in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 382 – 394.
- [4] Xiang S, Sun Z, He Q, *et al.* Aspirin inhibits ErbB2 to induce apoptosis in cervical cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2010, 27: 379 – 387.
- [5] Graham B, Gibson SB. The two faces of NFkappaB in cell survival responses[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4: 1342 – 1345.
- [6] Kutuk O, Basaga H. Aspirin prevents apoptosis and NF-kappaB activation induced by H2O2 in hela cells[J]. *Free Radic Res*, 2003, 37: 1267 – 1276.
- [7] Xiang S, Sun Z, He Q, *et al.* Aspirin inhibits ErbB2 to induce apoptosis in cervical cancer cells[J]. *Med Oncol*,

6 问题与展望

ASA 的抗癌机制存在多样化现象,因此对不同肿瘤尚需深入研究。由于其具有细胞类型特异性,可能为肿瘤治疗提供个体化治疗策略。新近发现在结直肠癌患者中 ASA 仅对存在 PIK3CA 突变者有效,而对 PIK3CA 突变无影响^[12]。因此,ASA 在结直肠癌中的靶标是突变型 PIK3CA,一定意义上具有“靶向治疗”的特性。如果在不同类型的肿瘤中发现 ASA 作用的具体靶标,将深入阐明 ASA 在肿瘤中的预防与治疗作用,为肿瘤的个体化治疗提供新的依据。

- 2010, 27: 379 – 387.
- [8] Park IS, Jo JR, Hong H, *et al.* Aspirin induces apoptosis in YD-8 human oral squamous carcinoma cells through activation of caspases, down-regulation of Mcl-1, and inactivation of ERK-1/2 and AKT[J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24: 713 – 720.
- [9] Din FV, Valanciute A, Houde VP, *et al.* Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1504 – 1515.
- [10] Hirst D, Robson T. Nitric oxide in cancer therapeutics: interaction with cytotoxic chemotherapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16: 411 – 420.
- [11] Zhou H, Huang L, Sun Y, *et al.* Nitric oxide-donating aspirin inhibits the growth of pancreatic cancer cells through redox-dependent signaling[J]. *Cancer Lett*, 2009, 273: 292 – 299.
- [12] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, *et al.* Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1596 – 1606.