

• 综 述 •

塞来昔布抗肿瘤效应及其作用机制的研究进展

马瑶¹, 李春雨^{2*}

1. 天津医科大学第二医院 眼科, 天津 300211

2. 天津医科大学 国际医学院, 天津 300070

摘 要: 塞来昔布是一种特异性环氧合酶-2 抑制剂, 具有抗炎、镇痛和退热作用。近年来, 塞来昔布的抗肿瘤作用受到广泛关注, 已被应用于消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌、肝癌、前列腺癌等的化学辅助治疗和放射治疗增敏。综述了塞来昔布的抗肿瘤效应, 并总结了其作用机制, 如抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤新生血管生成、诱导肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤免疫、逆转肿瘤细胞的多药耐药性, 以期对塞来昔布的深入研究和临床肿瘤防治提供用药参考。

关键词: 塞来昔布; 环氧合酶-2; 细胞分化; 细胞凋亡; 多药耐药性; 作用机制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)05 - 1144 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.040

Research progress on anti-tumor effect and its mechanism of celecoxib

MA Yao¹, LI Chun-yu²

1. Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

2. International Medical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Celecoxib is a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, and has anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects. In recent years, the antitumor effect of celecoxib has received extensive attention, and has been applied to adjuvant chemotherapy and radiotherapy for gastrointestinal cancer, breast cancer, lung cancer, liver cancer, prostate cancer, and so on. This article reviews the antitumor effect of celecoxib and summarizes its mechanism, such as inhibiting tumor cell proliferation, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, inhibiting tumor angiogenesis, inducing tumor cell differentiation, inducing tumor cell apoptosis, regulating tumor immunity, and reversing multidrug resistance of tumor cells, in order to provide drug reference for further research and clinical tumor prevention and treatment of celecoxib.

Key words: celecoxib; cyclooxygenase-2; cell differentiation; cell apoptosis; multidrug resistance; mechanism

癌症已成为威胁全球人类健康的重大公共卫生问题, 其发生率、死亡率呈不断上升的趋势, 预计 2040 年全球将有 2 840 万例新发癌症患者, 比 2020 年增长 47%^[1]。在人口老龄化进程加快和生活方式转变的影响下, 我国癌症的防治形势依然十分严峻, 原有主要高发癌症尚未有明显下降趋势, 西方国家高发的大肠癌、前列腺癌和女性乳腺癌的负担不断增加^[2]。目前, 化疗仍是肿瘤临床治疗的主

要手段, 然而化疗易产生多药耐药性, 对肿瘤组织缺乏靶向性, 具有不可忽视的不良反应, 极大地影响了患者的临床疗效。研发高效低毒的新型抗肿瘤药物、提升患者的生存质量、降低肿瘤患者病死率已迫在眉睫。

环氧合酶-2 (COX-2) 是一种诱导型表达的蛋白酶, 在正常组织中几乎不表达, 但在许多肿瘤细胞中过度表达, 如肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、

收稿日期: 2022-02-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803101); 天津市自然科学基金资助项目 (19JCQNJC12300)

作者简介: 马瑶 (1990—), 女, 住院医师, 主要从事眼科常见病诊疗及药物药效作用及机制研究工作。E-mail: 709825237@qq.com

*通信作者: 李春雨 (1985—), 男, 副教授, 从事肿瘤综合治疗及纳米递药系统研究。E-mail: wd2526@163.com

结直肠癌、前列腺癌和头颈部肿瘤等。COX-2 与肿瘤的发生、发展和侵袭转移密切相关,抑制肿瘤 COX-2 的表达可发挥良好的抗肿瘤效应^[3]。塞来昔布是一种特异性 COX-2 抑制剂,具有抗炎、镇痛和退热作用,迄今已有 20 多年的临床应用史。近年来,塞来昔布的抗肿瘤作用日益受到广泛关注,已被广泛应用于消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌、肝癌、前列腺癌等的化学辅助治疗和放射治疗增敏,其抗肿瘤活性成为近年研究的热点^[4]。本文综述了塞来昔布的抗肿瘤效应,并总结了其作用机制,如抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤新生血管生成、诱导肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤免疫、逆转肿瘤细胞的多药耐药性,以期为塞来昔布的深入研究和临床肿瘤防治提供用药参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

恶性肿瘤的发生发展与肿瘤细胞增殖密切相关,抑制肿瘤细胞增殖是多数药物抗肿瘤的主要策略。COX-2 过表达可增加肿瘤细胞内前列腺素 E_2 (PGE_2) 的合成, PGE_2 诱导细胞增殖并刺激 Bcl-2 蛋白表达,后者可抑制细胞凋亡,使肿瘤细胞的增殖与凋亡失衡,从而促进肿瘤的发生发展^[5]。文斌等^[6]以人结肠癌细胞 HT29、SW480 细胞为研究对象,从细胞周期、自噬角度研究了塞来昔布抑制细胞的增殖机制,结果表明塞来昔布 (10、20、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$) 可以明显抑制人结肠癌细胞的增殖,且呈剂量相关性,机制与调控自噬相关蛋白 LC3 表达和调控细胞凋亡相关蛋白 (促进促凋亡蛋白包括 Bax、细胞色素 C 和 Caspase-9 的表达,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达) 有关。塞来昔布还可以通过抑制 p21、Ki-67 对口腔鳞状上皮细胞癌发挥抑制增殖和诱导凋亡的作用^[7]。Shan 等^[8]研究结果表明塞来昔布可通过降低 FAK 和 Cx34 蛋白表达抑制舌黏膜癌模型大鼠口腔表皮细胞的增殖。Dai 等^[9]研究发现塞来昔布 (10、20、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 可以明显抑制肝癌细胞 Huh-7 的增殖,且呈剂量相关性,采用基因芯片法鉴定塞来昔布治疗后的差异表达基因,发现 PNO1 基因可能是塞来昔布发挥抗肝癌细胞增殖的潜在靶点。研究还发现塞来昔布 (20、40、80、160 $\mu\text{mol/L}$) 可明显抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,且呈剂量相关性,作用机制可能与上调 BCRA1、Caspase-3、p53 表达相关^[10]。塞来昔布 (20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$) 可以抑制胆囊癌 EHGB-1、

SGC-996 细胞增殖和 G_0/G_1 期周期阻滞,并通过剂量相关性方式下调 p-ERK、上调 p-JNK 和 p-P38 的表达^[11]。孙丹等^[12]以人胃癌 SGC-7901 细胞为研究对象,不同浓度的塞来昔布 (12.5、25、50、75 $\mu\text{mol/L}$) 作用于 SGC-7901 细胞不同时间后,对胃癌细胞生长的抑制作用呈剂量相关性,可能通过下调 NHE1 表达和降低细胞内 pH 值实现。

2 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

侵袭、转移是恶性肿瘤的两大重要特征,也是临床肿瘤治疗失败的主要原因。针对肿瘤侵袭转移机制,研发高效低毒的药物是目前抗肿瘤研究的重要课题之一。上皮间质转化是上皮细胞向间质细胞表型转变的生物学过程,是上皮肿瘤细胞获得侵袭、转移能力的来源,在肿瘤转移过程中发挥重要作用。该过程伴随上皮细胞标志分子 E-cadherin 等表达水平的下降,间质细胞标志物 vimentin 等表达上升^[13]。Tai 等^[14]研究结果表明塞来昔布 (10 $\mu\text{mol/L}$) 可通过调控 COX-2/ PGE_2 /EP2/p-Akt/p-ERK 通路,上调 E-cadherin 表达,抑制肝癌细胞的侵袭、转移。塞来昔布 (60 $\mu\text{mol/L}$) 还可通过上调 miRNA-145 和下调转化生长因子 β 受体 2 和 Smad3 的表达抑制上皮间质转化过程,发挥抑制膀胱癌侵袭转移的作用^[15]。此外,肿瘤细胞外基质和基底膜的降解是肿瘤细胞侵袭转移的关键。基质金属蛋白酶 (MMP) 可以降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中发挥关键作用。Zhang 等^[16]研究表明塞来昔布 (100 $\mu\text{mol/L}$) 可明显降低卵巢癌细胞的侵袭能力,其机制与调控 PGE_2 /NF- κ B 通路,下调 MMP-2、MMP-9 表达有关。同样,在肝癌 HepG2 细胞中不同剂量塞来昔布 (12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 的干预与 MMP-2、MMP-9 蛋白表达之间呈剂量和时间相关性减少而抑制肝癌细胞转移^[17]。

3 抑制肿瘤新生血管生成

肿瘤新生血管系统在肿瘤生长和转移中起着重要的作用。新生血管为肿瘤提供营养,排出代谢产物,并为肿瘤细胞进入循环、发生可能的血行扩散和远处转移提供条件。肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子、血管生成素等,可以促进肿瘤部位血管的生成^[18]。控制肿瘤血管的生成也是肿瘤治疗的一种有效策略。塞来昔布具有明显的抗血管生成作用,可以明显降低子宫肌腺症小鼠组织中血管内皮生长因子的表达^[19]。有研究通过体外实验证实 5

mg/kg 剂量的塞来昔布 ip 荷瘤小鼠后可通过调控 ERK1/2 MAPK 信号通路降低血管内皮生长因子的表达,抑制肿瘤新生血管生成,从而发挥抗卡波西肉瘤转移的作用^[20]。在人的黑色素瘤 SK-MEL-28 细胞系中,塞来昔布 (50 nmol/L) 可通过降低 NF- κ B 表达和 Caspase-8/Caspase-3 活性,抑制小眼畸形相关转录因子和酪氨酸酶的活性,调控 PI3K/Akt 信号通路,发挥增强曲美替尼抑制黑色素瘤血管生成的作用^[21]。此外,国内学者研究还发现 50 mg/kg 塞来昔布 ig 给药联合运动干预能够抑制人结肠癌小鼠移植瘤的发生发展,可显著提高小鼠生存率。在抑制血管内皮生长因子、内皮糖蛋白标记的肿瘤微血管密度抗新生血管形成方面发挥协同效应^[22]。余杨等^[23]使用 50 mg/kg 塞来昔布 ig 给药联合舒尼替尼干预肾癌小鼠模型后,进行免疫荧光染色成像,观察血管管腔形成数和管腔形成长度,结果塞来昔布联合舒尼替尼能抑制肾癌细胞的血管生成和细胞增殖,缩小肾癌小鼠的瘤体体积,减缓肿瘤生长和转移。

4 诱导肿瘤细胞分化

肿瘤细胞通常呈现异常分化的特点,在分化诱导剂的作用下,去分化的肿瘤细胞可被诱导,并且重新向正常细胞分化,生物学特性逐渐向正常细胞靠拢,从而使肿瘤细胞失去无限增殖的能力,甚至转变成正常细胞。肿瘤的诱导分化研究一直是肿瘤治疗研究领域行之有效的手段之一。塞来昔布 (10、20、40 μ mol/L) 处理结肠癌干细胞 SW480、HT29 后,Wnt 信号通路中的 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达降低、磷酸化 β -catenin 表达上调,分化指标黏蛋白 2 (Muc2)、绒毛蛋白 (villin) 的表达增加,细胞在行为学上的成球能力和克隆形成能力明显降低,提示塞来昔布具有通过调控 Wnt 通路促进结肠癌干细胞向成熟分化的能力^[24]。国外研究发现,塞来昔布 (10、20、30、40 μ mol/L) 可诱导白血病细胞分化,上调 CD15、CD41a、CD61 等分化标志物,其机制可能与其靶向 c-Myc 基因、上调 p27、下调 PCNA 和 cyclin D1 等关键分子表达有关^[25]。

5 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种细胞自发性的程序性死亡的过程,与肿瘤的发生发展密切相关。通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤发展已成为肿瘤治疗的重要策略。目前已知的细胞凋亡的发生主要有 3 种途径:死亡受体活化、线粒体损伤和内质网应激。田哲源等^[26]研

究显示塞来昔布 (2、4、6、8、10、12 μ mol/L) 可能通过调控 Akt/NF- κ B 信号通路和抗凋亡蛋白 survivin 促进人急性单核细胞白血病 THP-1 细胞的凋亡,并将细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,抑制 THP-1 细胞的增殖。陆英等^[27]研究发现塞来昔布 (20、40、80 μ mol/L) 影响急性髓细胞白血病 HL-60、HL-60A 细胞的凋亡,塞来昔布作用后,cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 的蛋白水平增高,提示该凋亡作用是通过 Caspase 途径介导,且抑制作用呈浓度和时间相关性。塞来昔布 (50 μ mol/L) 还可通过抑制 p-STAT3 和 p-Akt 的表达增加 Caveolin-1 的表达,抑制下游信号分子的激活,从而促进宫颈癌细胞的凋亡^[28]。Zhao 等^[29]研究提示塞来昔布 (50 μ mol/L) 对人喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞具有促凋亡作用,其机制与降低端粒酶逆转录酶 (hTERT) 活性,并上调 Bax/Bcl-2 值有关。同样,塞来昔布 100 mg/kg 剂量 ig 给药可通过增强大鼠肝癌组织 Bax 蛋白表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,提高 Bax/Bcl-2 值,发挥诱导肝癌细胞凋亡的作用^[30]。Liu 等^[31]研究发现塞来昔布 (75、100、125 μ mol/L) 作用于胃癌 SGC-7901 细胞后,p-Akt 蛋白表达下降,Caspase-8 和 Caspase-9 mRNA 表达上升,提示塞来昔布可通过 PI3K/Akt 介导的线粒体和死亡受体通路诱导癌细胞凋亡。Tooczko-Iwaniuk 等^[32]研究证明塞来昔布 (50、100、150 μ g/mL) 可影响口腔鳞状细胞癌细胞内脯氨酸代谢,导致促凋亡因子 (PRODH/POX、PPAR γ) 增加,降低 HIF-1 α 的表达并激活细胞凋亡。裴书飞等^[33]研究发现塞来昔布 (60 μ mol/L) 还可通过上调 Cyclin D1 基因甲基化水平发挥促进人食管鳞癌 Eca-109 细胞凋亡的作用。

6 调节肿瘤免疫

在慢性炎症环境下,肿瘤局部微环境的免疫功能受到抑制,甚至形成促进肿瘤发生发展的免疫微环境,而 COX-2 在肿瘤免疫微环境中发挥多重作用,促进肿瘤免疫逃逸^[34]。在肿瘤微环境中,调节性 T 细胞常呈病理性增加^[35]。在接种 Lewis 肺癌细胞的小鼠中发现,树突状细胞分泌吡啶胺 2,3-双加氧酶可以激活调节性 T 细胞,形成免疫耐受,这一耐受现象可以被塞来昔布缓解^[36]。程序性死亡受体 1 (PD-1) /程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 在肿瘤免疫逃逸中具有重要作用。肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合,诱发 T 细胞抑制机体的肿瘤免疫。研究发现,在黑色素瘤的原发

灶、转移淋巴结中, COX-2 与 PD-L1 的表达呈正相关^[37]。而在膀胱癌中则发现 COX-2/PGE₂ 可调节肿瘤微环境中骨髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞表达 PD-L1^[38]。研究表明塞来昔布与 PD-1 单克隆抗体联合使用可加强后者的免疫治疗效果^[39-40]。新近研究发现, 3 $\mu\text{g/mL}$ 塞来昔布还可通过 COX-2/PGE₂ 途径提高损伤相关的分子模式的释放, 增强化疗药物吉西他滨诱导免疫原性细胞死亡的效能, 从而激活免疫细胞, 达到更佳的治疗效果^[41]。

7 逆转肿瘤细胞的多药耐药性

肿瘤多药耐药是临床肿瘤化疗失败的主要原因之一, 干扰或阻止药物耐药是目前癌症治疗需要攻克的难题。肿瘤耐药性的产生与多药耐药基因 (MDR1) 激活进而表达 P 糖蛋白 (P-gp) 密切相关。此外, 肿瘤细胞耐药相关蛋白编码基因 MDR1、MRP1、LRP、Topo II 的异常表达也是造成瘤细胞对化疗药物敏感性下降并导致肿瘤多药耐药发生的重要机制^[42]。马鸣等^[43]研究发现表柔比星与塞来昔布 (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 共培养的人 T 细胞淋巴瘤 Jurkat 细胞株 P-gp、MRP1、LRP 蛋白表达水平明显减低, Topo II 表达水平明显增高, 提示塞来昔布可通过作用于多个靶点增强 Jurkat 细胞对表柔比星的敏感性。国内学者研究发现塞来昔布 (100 $\mu\text{mol/L}$) 可以增强紫杉醇和顺铂介导的耐药卵巢癌 A2780T 细胞的凋亡作用, 其作用机制为抑制线粒体表面 P-gp 的表达和功能, 导致线粒体稳态失衡, 从而启动线粒体凋亡通路^[44]。潘战和等^[45]观察了塞来昔布对淋巴瘤细胞 SNK6 阿霉素耐药性的逆转及其作用机制, 发现塞来昔布 (10 $\mu\text{mol/L}$) 可诱导淋巴瘤细胞凋亡和逆转其阿霉素耐药, 可能是通过调节 Notch1/NF- κ B/STAT3 信号通路实现。

8 结语

塞来昔布具备多种抗肿瘤机制, 作用靶点广, 可以通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤新生血管生成、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、调节肿瘤免疫、逆转肿瘤细胞多药耐药等机制发挥抗肿瘤作用, 显示出良好的临床抗肿瘤效果^[46]。但由于塞来昔布的水溶性差, 严重影响了其溶出速度, 导致其口服生物利用度低, 且吸收差异较大, 因此有必要进一步研制开发新剂型来满足临床应用。纳米载药技术的发展为解决上述难题提供了可借鉴的技术手段。此外, 经过多年深入的基础研究和临床研究, 塞来昔布的多环节抗肿瘤作用得

到了一系列的临床实证。然而必须指出, 塞来昔布对诸多类型肿瘤患者的疗效证据多来自部分医疗中心的小样本研究, 未来亟需针对不同类型肿瘤设计大样本、多中心、随机双盲的临床研究, 继续深入阐明塞来昔布的抗肿瘤效应机制, 以期临床提供更全面、科学的用药指导和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: Good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 12.
- [3] Goradel N H, Najafi M, Salehi E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [4] Toloczko-Iwaniuk N, Dziemiańczyk-Pakiela D, Nowaszewska B K, et al. Celecoxib in cancer therapy and prevention - Review [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(3): 302-315.
- [5] Yu X, Yang Y, Yuan H, et al. Inhibition of COX-2/PGE2 cascade ameliorates cisplatin-induced mesangial cell apoptosis [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1222-1229.
- [6] 文斌. 塞来昔布调控 micro RNA200s 调节大肠癌干性等指标的相关研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [7] Yoshida H, Yoshimura H, Matsuda S, et al. Celecoxib suppresses lipopolysaccharide-stimulated oral squamous cell carcinoma proliferation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 5793-5800.
- [8] Shan B Z, Guo B, Li Y S, et al. Effect of celecoxib on protein expression of FAK and Cx43 in DMBA induced rat tongue carcinoma cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9454-9463.
- [9] Dai H, Zhang S, Ma R, et al. Celecoxib inhibits hepatocellular carcinoma cell growth and migration by targeting PNO1 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7351-7360.
- [10] 王恬, 杨瑞, 张福林. 塞来昔布对乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖抑制作用及对 BCRA1、Caspase-3、p53 表达的影响 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(8): 1022-1025.
- [11] 郝兴. 塞来昔布通过 ERK/JNK/P38 通路诱导胆囊癌细胞凋亡及细胞周期阻滞 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [12] 孙丹, 陶利平, 李骁, 等. 塞来昔布对 SGC-7901 人胃癌细胞 NHE1 表达及细胞内 pH 的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(4): 420-425.
- [13] Yeung K T, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in

- tumor metastasis [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28-39.
- [14] Tai Y, Zhang L H, Gao J H, *et al*. Suppressing growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by celecoxib through inhibition of cyclooxygenase-2 [J]. *Cancer Manage Res*, 2019, 11: 2831-2848.
- [15] Liu X, Wu Y, Zhou Z, *et al*. Celecoxib inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer via the miRNA-145/TGFBR2/Smad3 axis [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 683-693.
- [16] Zhang X, Yan K, Deng L, *et al*. Cyclooxygenase 2 promotes proliferation and invasion in ovarian cancer cells via the PGE2/NF- κ B pathway [J]. *Cell transplant*, 2019, 28(1): 1S-13S.
- [17] 冯华, 任春慧, 冯晨, 等. 塞来昔布对 HepG2 细胞中 MMP-2, MMP-9 表达的影响 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(3): 146-147.
- [18] Tudor D V, Baldea I, Lupu M, *et al*. COX-2 as a potential biomarker and therapeutic target in melanoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 26-37.
- [19] Liang S, Shi L Y, Duan J Y, *et al*. Celecoxib reduces inflammation and angiogenesis in mice with adenomyosis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2858-2866.
- [20] Medina M V, Agostin A D, Ma Q, *et al*. KSHV G-protein coupled receptor vGPCR oncogenic signaling upregulation of cyclooxygenase-2 expression mediates angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1009006.
- [21] Tudor D V, Baldea I, Olteanu D E, *et al*. Celecoxib as a Valuable adjuvant in cutaneous melanoma treated with trametinib [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4387.
- [22] 赵玉琛, 韩娟娟, 张新安. 塞来昔布联合运动干预对人结肠癌小鼠移植瘤的影响及其机制 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(3): 234-238.
- [23] 余杨, 杨小虎, 胡思佳, 等. 塞来昔布联合舒尼替尼对肾癌细胞血管生成和增殖抑制的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 1514-1517.
- [24] 朱生琳. 塞来昔布对结肠癌干细胞中 β -catenin 及干性和分化程度影响 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [25] Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, *et al*. Cox-2 inhibitors induce early c-Myc downregulation and lead to expression of differentiation markers in leukemia cells [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(17): 2978-2993.
- [26] 田哲源, 徐凯红, 陈莹, 等. 塞来昔布促进人急性单核细胞白血病 THP-1 细胞凋亡 [J]. 肿瘤, 2016, 36(8): 874-881.
- [27] 陆英, 刘相富, 刘玲玲, 等. 塞来昔布减低 HL-60 和 HL-60A 细胞活力、诱导凋亡及抑制自噬 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1): 18-25.
- [28] 杜克先, 胡敏. 洛伐他汀联合塞来昔布对宫颈癌 Caveolin-1 的表达及下游信号分子的影响及意义分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8): 1188-1190.
- [29] Zhao Y Q, Feng H W, Jia T, *et al*. Antiproliferative effects of celecoxib in Hep-2 cells through telomerase inhibition and induction of apoptosis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12): 4919-4923.
- [30] 单鹏, 宁厚法. COX-2 抑制剂塞来昔布对诱导性肝癌 Bax, Bcl-2 表达影响的实验研究 [J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(4): 677-681.
- [31] Liu M, Li C, Chen Z, *et al*. Celecoxib regulates apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt signaling pathway in SGC-7901 gastric cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(6): 1451-1458.
- [32] Tooczko-Iwaniuk N, Dziemiańczyk-Pakiea D, Celińska-Janowicz K, *et al*. Proline-dependent induction of apoptosis in oral squamous cell carcinoma (OSCC) -- The effect of celecoxib [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 136.
- [33] 裴书飞, 张向东, 卢万里, 等. 塞来昔布上调 Cyclin D1 基因甲基化水平对食管癌细胞增殖和凋亡的抑制作用 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1057-1063.
- [34] 陈艺萍, 潘建基. 环氧化物酶-2 在肿瘤微环境中的作用研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(11): 990-994.
- [35] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: A review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7983-7993.
- [36] Lee S Y, Choi H K, Lee K J, *et al*. The Immune tolerance of cancer is mediated by IDO that is inhibited by COX-2 inhibitors through regulatory T cells [J]. *J Immunother*, 2009, 32(1): 22-28.
- [37] Botti G, Fratangelo F, Cerrone M, *et al*. COX-2 expression positively correlates with PD-L1 expression in human melanoma cells [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 46.
- [38] Prima V, Kaliberova L N, 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 USA*, 2017, 114(5): 1117-1122.
- [39] Zelenay S, van der Veen A G, Böttcher J P, *et al*. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1257-1270.
- [40] 詹磊, 程良斌, 蔡岳. 塞来昔布抑制 COX-2 和 PD-1 发挥抗肝癌作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 595-599.
- [41] Hayashi K, Nikolos F, Lee Y C, *et al*. Tipping the immunostimulatory and inhibitory DAMP balance to harness immunogenic cell death [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6299.

- [42] Kourti M, Vavatsi N, Gombakis N, *et al.* Expression of multidrug resistance 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein 1 (MRP1), lung resistance protein (LRP), and breast cancer resistance protein (BCRP) genes and clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(2): 166-173.
- [43] 马鸣, 王雪晓, 杨兴肖, 等. 塞来昔布促进 Jurkat 细胞对表柔比星的化疗敏感性 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(9): 743-748.
- [44] 郭维纳. 塞来昔布抑制线粒体 P-gp 增强卵巢癌细胞化疗敏感性 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [45] 潘战和, 王馨, 苏安, 等. 基于 Notch 1/NF- κ B/STAT3 通路探讨塞来昔布逆转 NK/T 细胞淋巴瘤细胞阿霉素耐药的作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12): 1330-1336.
- [46] 李小丽, 夏玉红, 陈宏民, 等. 塞来昔布辅助治疗对老年肺癌患者炎性介质及肺功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1880-1884.

[责任编辑 解学星]