

# 环氧化物酶-2 在肿瘤微环境中的作用 研究进展

陈艺萍 综述, 潘建基 审校

(福建医科大学附属肿瘤医院, 福建 福州 350014)

**摘要:**肿瘤微环境是肿瘤赖以生存的环境, 肿瘤细胞与所处的环境相互作用, 形成有利于其发生发展的环境条件。肿瘤微环境的组分多元, 包括各种细胞和因子, 环氧化物酶-2 就是其中的一种。环氧化物酶-2 在多种实体瘤中存在高表达, 并参与了肿瘤发生发展的众多环节, 包括免疫逃逸、增殖、抗凋亡、转移等。全文就环氧化物酶-2 在肿瘤微环境领域的研究进展进行综述。

**关键词:**肿瘤微环境; 环氧化物酶-2; 免疫逃逸; 增殖; 凋亡; 转移

**中图分类号:** R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)11-0990-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B013

## Research Progress on Roles of COX-2 in Tumor Microenvironment CHEN Yi-ping, PAN Jian-ji

(Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

**Abstract:** The tumor cells interact with their microenvironment, in which tumor growth is promoted. There are various active factors existing in the tumor microenvironment, COX-2 is one of them. Reports have shown that COX-2 is over-expressed in many solid tumors and involved in the process of tumorigenesis and progression, including immunologic escape, proliferation, anti-apoptosis and metastasis. This article reviews the research progress on the roles of COX-2 in the tumor microenvironment.

**Subject words:** tumor microenvironment; COX-2; immunologic escape; proliferation; apoptosis; metastasis

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的环境, 包含血管内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、炎症细胞以及各种细胞因子和细胞外基质等<sup>[1]</sup>, 肿瘤细胞与微环境相互作用, 形成持续的慢性炎症性环境, 利于肿瘤的发生发展。

环氧化物酶(cyclooxygenase, COX), 又称前列腺素内源性过氧化氢合酶, 是人体内前列腺素合成关键的限速酶, 分为 1 型和 2 型。COX-1 在人体内组成性合成, 属于管家酶; COX-2 则在炎症、肿瘤等情况下合成, 属应激性酶。在急性炎症反应时该酶及其产物前列腺素引起机体的病理性损伤和疼痛<sup>[2]</sup>; 而在

持续的慢性炎症条件下, COX-2 及其产物前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 在肿瘤形成中起关键作用<sup>[3]</sup>。非甾体类抗炎药则是环氧化物酶的抑制剂, 包括选择性与非选择性抑制剂, 如阿司匹林、塞来昔布, 均是临床上应用广泛且相对安全的药物。

越来越多研究报道表明, COX-2 在肿瘤发生发展以及迁徙转移, 乃至免疫耐受、免疫逃逸等各方面发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。全文就 COX-2 在肿瘤微环境领域的研究作一总结归纳。

### 1 肿瘤微环境中 COX-2 来源

在机体正常炎症反应过程中, 应激性合成 COX-2 来自于募集至炎症部位的炎性细胞, 如巨噬细胞等。许多肿瘤细胞, 如肺癌、结肠癌、头颈部鳞癌等都

基金项目: 福建省自然科学基金(2019J01194; 2018J01275)

通信作者: 潘建基, 主任医师, 博士; 福建医科大学附属肿瘤医院放疗科, 福建省福州市晋安区福马路 420 号(350014); E-mail: panjianji@126.com

收稿日期: 2019-03-26; 修回日期: 2019-05-23

处在一个慢性炎症性的微环境,有利于 COX-2 生物合成。目前发现肿瘤微环境中的 COX-2 来源于肿瘤细胞的自身合成<sup>[4]</sup>以及肿瘤相关巨噬细胞的合成<sup>[5]</sup>。

## 2 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

免疫系统是机体抵御各种危险因素,维持机体稳态的重要防御系统,包括内源性和外源性。但在肿瘤发生发展过程中,越来越多的证据表明在慢性炎症环境下,肿瘤局部微环境的免疫功能受到了抑制,甚至是形成促进肿瘤发生发展的免疫微环境<sup>[6]</sup>,而 COX-2 在其中起着举足轻重的作用。

### 2.1 COX-2 调节微环境中树突状细胞的活性及功能

树突状细胞是人体内最强的抗原提呈细胞,保持其功能的正常,对维持机体的免疫平衡至关重要<sup>[7]</sup>。在 Braf-V600E 黑色素瘤细胞中,COX-2 可以有效阻止 CD103<sup>+</sup>树突状细胞在肿瘤区域的聚集与活化,抑制其功能,包括 IL-12 分泌<sup>[4]</sup>。更有报道指出,COX-2 与 PGE2 之间正向的相互作用会使得树突状细胞向骨髓源性抑制性细胞分化<sup>[8]</sup>。另外,PGE2 还可以抑制树突状细胞分泌趋化因子 CCL3 和 CCL4,减少免疫细胞的募集<sup>[9]</sup>,并上调树突状细胞分泌可溶性 CD25 和吲哚胺 2,3 双加氧酶(indolamine 2,3 dioxygenase,IDO),后者将 T 细胞维持活性必需的色氨酸分解成犬尿氨酸,抑制 T 细胞的抗肿瘤的功能<sup>[10]</sup>。

### 2.2 COX-2 增强调节性 T 细胞的免疫抑制作用

在正常条件下,调节性 T 细胞在机体内仅占 CD4<sup>+</sup>T 细胞总数的 4%~5%,在维持机体免疫稳态中发挥重要作用。但是,在肿瘤微环境中,调节性 T 细胞往往会出现病理性增加<sup>[11]</sup>。在接种 Lewis 肺癌细胞的小鼠中发现,树突状细胞分泌 IDO 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环氧化物酶 2 的抑制剂解除<sup>[12]</sup>。同时,在结肠癌<sup>[13]</sup>和胃癌<sup>[14]</sup>中均发现,调节性 T 细胞在肿瘤中的聚集及其免疫抑制功能均与 COX-2 相关。

### 2.3 COX-2 减少 T 淋巴细胞浸润并抑制其功能

肿瘤浸润 T 淋巴细胞是体内发挥肿瘤细胞免疫的重要效应细胞,能对肿瘤进行强有力的杀伤。研究表明,在肿瘤微环境中,它的功能往往不能正常发挥,这与微环境中的组分密切相关,COX-2 便是其

中重要的抑制成分。

在 COX-2 高表达的肿瘤微环境中,树突状细胞会下调趋化因子的表达<sup>[9]</sup>,并上调 IDO 的表达,从而激活调节性 T 细胞<sup>[12]</sup>,这都对 T 淋巴细胞募集及正常功能的维持起负调控的作用。研究表明在卵巢癌中 COX-2 产物 PGE2 可以下调肿瘤细胞趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的表达,进而减少 T 淋巴细胞的浸润,而这一现象则可以被 COX-2 抑制剂吲哚美辛所逆转<sup>[15]</sup>。此外,在多种实体瘤中,包括皮肤黑色素瘤、结肠癌和乳腺癌,也发现肿瘤细胞高表达 COX-2 可以改变肿瘤微环境中的细胞因子,抑制免疫细胞功能因子的表达水平升高,如 CXCL1、IL-10、IL-6 等,趋化因子 CCL3、CXCL9、CXCL10 等表达下调,同时下调 T 细胞共刺激因子 CD86、CD40 表达等,影响 T 细胞的正常功能<sup>[4]</sup>。

### 2.4 COX-2 诱导 M2 型巨噬细胞和骨髓源性抑制细胞

巨噬细胞是参与固有免疫的重要细胞,且在连接固有免疫与适应性免疫中发挥作用,分为 M1 型和 M2 型,后者主要起负调控炎症及免疫应答的作用。研究证实,COX-2/PGE2 在巨噬细胞的极化中发挥作用,可以诱导巨噬细胞向 M2 型进行转化<sup>[16]</sup>。M2 型巨噬细胞同时也是肿瘤微环境中 COX-2 的来源之一<sup>[17]</sup>,两者相互作用,抑制肿瘤局部免疫,促进肿瘤细胞的迁移与血管形成,进而促进肿瘤的存活及进展。但是,令人兴奋的是,COX-2 抑制剂可以逆转这一极化现象,使巨噬细胞从 M2 型往 M1 型转化<sup>[18]</sup>。

骨髓源性抑制细胞则是来自于髓系骨髓干细胞;在病理情况下产生,其突出的特点是具有强免疫抑制能力<sup>[19]</sup>。研究发现,在卵巢癌中依赖于 COX-2 的 PGE2 可以诱导树突状细胞向骨髓源性抑制细胞的转化<sup>[8]</sup>,同时还可以诱导骨髓源性抑制细胞高表达 CXCR4,与肿瘤细胞表面的 CXCL12 结合,募集骨髓源性抑制细胞至肿瘤微环境中<sup>[20]</sup>。而在另一研究中则发现 COX-2/PGE2 可以诱导骨髓源性抑制细胞上 PD-L1 受体的表达,促进其免疫抑制功能<sup>[5]</sup>。

### 2.5 COX-2 与 PD-1/PD-L1 在肿瘤微环境中关系密切

程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 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 相结合,诱发 T 细胞的无能、耗竭,抑制机体的肿瘤免疫<sup>[21]</sup>。

研究发现在黑色素瘤的原发灶及转移淋巴结中 COX-2 与 PD-L1 表达呈正相关,高表达 COX-2 的原发灶与转移淋巴结中,同时也高表达 PD-L1<sup>[22]</sup>。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及肿瘤相关巨噬细胞表达 PD-L1<sup>[5]</sup>。此外,动物研究也表明 COX-2 抑制剂与 PD-1 单克隆抗体联合使用,可加强后者的免疫治疗效果<sup>[4]</sup>。

### 3 COX-2 促进肿瘤细胞生长、血管生成及转移,介导放化疗抵抗

#### 3.1 COX-2 促进肿瘤细胞的增殖和抗凋亡

增殖与抗凋亡是肿瘤的两大基本特征,是肿瘤发生发展的重要条件。COX-2 及其产物 PGE2 通过与多种细胞及信号分子相互作用,从而促进肿瘤的增殖与抗凋亡。

在头颈部肿瘤中,通过 COX-2/PGE2 正向相互作用,促进肿瘤的生长,同时选择性的 COX-2 抑制剂可以抑制这一现象<sup>[23]</sup>。而在非小细胞肺癌中,则发现 PGE2 可通过网格蛋白与小凹蛋白介导的内吞作用,促进生长因子受体的内化和膜转位,从而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[24]</sup>。并且,PGE2 还可以上调非小细胞肺癌中 c-Myc 基因和 miR-17-92,进而抑制 PTEN 的表达,增强肿瘤的抗凋亡能力<sup>[25]</sup>。

大量报道表明,COX-2 抑制剂的使用能够抑制肿瘤的增殖并促进其凋亡,进一步证实了 COX-2 促增殖及抗凋亡的能力。陈建军等<sup>[26]</sup>发现在顺铂耐药鼻咽癌细胞株中联合使用顺铂与选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布可以抑制肿瘤的增殖并促凋亡;Liu 等<sup>[27]</sup>则发现塞来昔布可诱导鼻咽癌细胞的凋亡及细胞周期阻滞;Claria 等<sup>[28]</sup>则发现在人肺腺癌细胞株与中性粒细胞的相互作用过程中,阿司匹林诱导的脂氧素具有抑制肿瘤细胞增殖的作用。

#### 3.2 COX-2 参与肿瘤细胞的上皮—间质转化,促进转移

上皮—间质转化是肿瘤恶性生物学行为的表现之一。在这一过程中,肿瘤细胞从上皮细胞转变为间质细胞,细胞间连接消失,细胞骨架重塑,伴随着 E-Cadherin 表达下降和 Vimentin、N-cadherin 表达上

调,增加细胞运动和侵袭能力<sup>[29]</sup>。在乳腺癌中发现肿瘤相关巨噬细胞来源的 COX-2 通过 Akt 途径诱导基质金属蛋白酶 9 的表达,从而促进了肿瘤细胞的上皮—间质转化<sup>[17]</sup>。在肺癌中则发现肿瘤相关巨噬细胞通过白介素-6 介导的“Cox2/PGE2/ $\beta$ catenin”通路诱发上皮—间质转化,从而促进转移<sup>[30]</sup>。而在头颈部肿瘤发现 COX-2 选择性抑制剂可以减少甚至逆转肿瘤细胞的上皮—间质转化<sup>[31]</sup>。

#### 3.3 COX-2 诱导肿瘤微环境中的血管形成

血管形成是肿瘤发生发展过程中的重要病理变化。肿瘤的生长速度快,需要更多的营养物质支持,为了满足自身的生长需求,在各种细胞及信号分子的作用下,促发新生血管。

研究发现,在黑色素瘤<sup>[32]</sup>和前列腺癌<sup>[33]</sup>中,COX-2 在骨桥蛋白介导的血管形成及肿瘤生长中起重要作用,分别是通过整合素  $\alpha 9\beta 1$  和 PKC $\alpha$ /c-Src/IKB  $\alpha/\beta$  途径。在绝经后乳腺癌中发现 COX-2 促进淋巴血管新生,进而促进肿瘤的淋巴结转移<sup>[34]</sup>,而选择性的 COX-2 抑制剂同样是具有抑制肿瘤的新生血管形成的潜力<sup>[35]</sup>。

#### 3.4 COX-2 介导肿瘤放化疗抵抗

鼻咽癌中 COX-2 高表达与放疗抵抗显著性相关<sup>[36]</sup>,COX-2 选择性抑制剂在鼻咽癌细胞中协同尼妥单抗可以增强放疗敏感性<sup>[37]</sup>。在肺癌中同样发现塞来昔布可以增强放射治疗的促凋亡作用<sup>[38]</sup>。

在胰腺癌中,COX-2 选择性抑制剂具有遏制 COX-2 通过 Akt 通路介导的化疗抵抗的潜力<sup>[39]</sup>;在甲状腺髓样癌中则通过渗透性糖蛋白介导化疗抵抗类型的回复<sup>[40]</sup>。也有研究发现,在乳腺癌中 COX-2/PGE2 轴可以通过 NF- $\kappa$ B 介导化疗抵抗<sup>[41]</sup>,下调食管癌中的 COX-2 表达则会增强化疗敏感性<sup>[42]</sup>。

## 4 总 结

肿瘤的发生发展是一个复杂的过程,机体与肿瘤细胞之间相互制衡。当平衡被打破之后,肿瘤便会迅速增长。COX-2 涉及肿瘤发生发展过程中的方方面面,尤其是对肿瘤局部的免疫抑制作用。COX-2 抑制剂,不管是选择性还是非选择性,都具有抑制 COX-2 诱发的各种肿瘤的病理生理行为的潜力。然而关于 COX-2 的抑制药物及其作用虽相对明确,未

发现有报道最优化的治疗方案。

COX-2 抑制剂,如阿司匹林与塞来昔布,虽都是临床中广泛使用且相对安全的药物,仍然存在着一一定的副作用,如心血管毒性<sup>[43]</sup>。肿瘤患者体质差,又以年长者居多,常合并多种基础疾病,因此,如何在增加毒副作用或将其控制在可接受范围内的前提下,合理使用 COX-2 抑制剂亟待进一步的探索。同时,COX-2 在肿瘤中的作用是明确的,但具体作用机制仍需进一步探究,才能更全面地了解 COX-2 在肿瘤病理生理过程中的作用。

### 参考文献:

- [1] Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science (New York, NY)*, 2015, 348(6230):74-80.
- [2] Bingham S, Beswick PJ, Blum DE, et al. The role of the cyclooxygenase pathway in nociception and pain [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2006, 17(5):544-554.
- [3] Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: a review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [4] Zelenay S, Van der veen AG, Bottcher JP, et al. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity[J]. *Cell*, 2015, 162(6):1257-1270.
- [5] 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.
- [6] O'byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(4):473-483.
- [7] Hansen M, Andersen MH. The role of dendritic cells in cancer[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(3):307-316.
- [8] Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, et al. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2011, 118(20):5498-5505.
- [9] Jing H, Vassiliou E, Ganea D. Prostaglandin E2 inhibits production of the inflammatory chemokines CCL3 and CCL4 in dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74(5):868-879.
- [10] Von bergwelt-baidon MS, Popov A, Saric T, et al. CD25 and indoleamine 2,3-dioxygenase are up-regulated by prostaglandin E2 and expressed by tumor-associated dendritic cells in vivo; additional mechanisms of T-cell inhibition[J]. *Blood*, 2006, 108(1):228-237.
- [11] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: a review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):7983-7993.
- [12] Lee SY, Choi HK, Lee KJ, et al. The immune tolerance of cancer is mediated by IDO that is inhibited by COX-2 inhibitors through regulatory T cells[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2009, 32(1):22-28.
- [13] Yaqub S, Henjum K, Mahic M, et al. Regulatory T cells in colorectal cancer patients suppress anti-tumor immune activity in a COX-2 dependent manner[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 2008, 57(6):813-821.
- [14] Yuan XL, Chen L, Li MX, et al. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner[J]. *Clinical Immunology*, 2010, 134(3):277-288.
- [15] Bronger H, Singer J, Windmuller C, et al. CXCL9 and CXCL10 predict survival and are regulated by cyclooxygenase inhibition in advanced serous ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(5):553-563.
- [16] Li Q, Liu L, Zhang Q, et al. Interleukin-17 indirectly promotes M2 macrophage differentiation through stimulation of COX-2/PGE2 pathway in the cancer cells [J]. *Cancer Research and Treatment*, 2014, 46(3):297-306.
- [17] Gan L, Qiu Z, Huang J, et al. Cyclooxygenase-2 in tumor-associated macrophages promotes metastatic potential of breast cancer cells through Akt pathway[J]. *Int J Biological Sciences*, 2016, 12(12):1533-1543.
- [18] Nakanishi Y, Nakatsuji M, Seno H, et al. COX-2 inhibition alters the phenotype of tumor-associated macrophages from M2 to M1 in ApcMin/+ mouse polyps [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(9):1333-1339.
- [19] Gabrilovich DI, Ostrand-rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(4):253-268.
- [20] Obermajer N, Muthuswamy R, Odunsi K, et al. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(24):7463-7470.
- [21] Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2004, 4(5):336-347.
- [22] Botti G, Fratangelo F, Cerrone M, et al. COX-2 expression positively correlates with PD-L1 expression in human melanoma cells [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2017, 15(1):46.
- [23] Abrahao AC, Castilho RM, Squarize CH, et al. A role for COX2-derived PGE2 and PGE2-receptor subtypes in head

- and neck squamous carcinoma cell proliferation[J]. *Oral Oncology*, 2010, 46(12): 880–887.
- [24] Bazzani L, Donnini S, Giachetti A, et al. PGE2 mediates EGFR internalization and nuclear translocation via caveolin endocytosis promoting its transcriptional activity and proliferation in human NSCLC cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(19): 14939–14958.
- [25] Krysan K, Kusko R, Grogan T, et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC[J]. *Molecular Cancer Research: MCR*, 2014, 12(5): 765–774.
- [26] Chen J, Liu S, Li Q, et al. Combined application of cisplatin and celecoxib inhibits the proliferation and promotes apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells resistant to cisplatin [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2015, 31(2): 203–206, 211. [陈建军, 刘世喜, 李启军, 等. 塞来昔布与顺铂联合应用抑制顺铂耐药性鼻咽癌细胞的生长并诱导其凋亡[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(2): 203–206, 211.]
- [27] Liu DB, Hu GY, Long GX, et al. Celecoxib induces apoptosis and cell-cycle arrest in nasopharyngeal carcinoma cell lines via inhibition of STAT3 phosphorylation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(5): 682–690.
- [28] Claria J, Lee MH, Serhan CN. Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation[J]. *Molecular Medicine*, 1996, 2(5): 583–596.
- [29] Kong D, Li Y, Wang Z, et al. Cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-phenotypic cells: are they cousins or twins? [J]. *Cancers*, 2011, 3(1): 716–729.
- [30] Che D, Zhang S, Jing Z, et al. Macrophages induce EMT to promote invasion of lung cancer cells through the IL-6-mediated COX-2/PGE2/beta-catenin signalling pathway[J]. *Molecular Immunology*, 2017, 90: 197–210.
- [31] Fujii R, Imanishi Y, Shibata K, et al. Restoration of E-cadherin expression by selective Cox-2 inhibition and the clinical relevance of the epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 40.
- [32] Kale S, Raja R, Thorat D, et al. Osteopontin signaling up-regulates cyclooxygenase-2 expression in tumor-associated macrophages leading to enhanced angiogenesis and melanoma growth via alpha9beta1 integrin[J]. *Oncogene*, 2014, 33(18): 2295–2306.
- [33] Jain S, Chakraborty G, Kundu GC. The crucial role of cyclooxygenase-2 in osteopontin-induced protein kinase C alpha/c-Src/IkappaB kinase alpha/beta-dependent prostate tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(13): 6638–6648.
- [34] Lyons TR, Borges VF, Betts CB, et al. Cyclooxygenase-2-dependent lymphangiogenesis promotes nodal metastasis of postpartum breast cancer[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(9): 3901–3912.
- [35] Xu L, Stevens J, Hilton MB, et al. COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(242): 242ra84.
- [36] Zhao JF, Xu M, Chen WH, et al. Expressions of cyclooxygenase-2 and basic fibroblast growth factor in nasopharyngeal carcinoma and their association with radiotherapy sensitivity [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2016, 36(12): 1718–1722. [赵建夫, 徐萌, 陈文慧, 等. 环氧合酶-2 和碱性成纤维细胞生长因子在鼻咽癌组织中的表达及与放疗敏感性的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(12): 1718–1722.]
- [37] Huang J, Yuan X, Pang Q, et al. Radiosensitivity enhancement by combined treatment of nimotuzumab and celecoxib on nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2223–2231.
- [38] Han ZQ, Liao H, Shi F, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 sensitizes lung cancer cells to radiation-induced apoptosis[J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(5): 5959–5965.
- [39] Hil LR, Li Y, Tran LM, et al. Cell intrinsic role of COX-2 in pancreatic cancer development [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2012, 11(10): 2127–2137.
- [40] Zatelli MC, Luchin A, Piccin D, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors reverse chemoresistance phenotype in medullary thyroid carcinoma by a permeability glycoprotein-mediated mechanism [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90(10): 5754–5760.
- [41] Zatelli MC, Mole D, Tagliati F, et al. Cyclo-oxygenase 2 modulates chemoresistance in breast cancer cells involving NF-kappaB[J]. *Cellular Oncology*, 2009, 31(6): 457–465.
- [42] Wang R, Wang X, Lin F, et al. shRNA-targeted cyclooxygenase(COX)-2 inhibits proliferation, reduces invasion and enhances chemosensitivity in laryngeal carcinoma cells[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2008, 317(1–2): 179–188.
- [43] Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 14–25.