阿司匹林在结直肠癌防治中的研究进展

丁琦,孙国平
(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

摘要:结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤。尽管结直肠癌的致残率和致死率已有下降,且近十年对于结直肠癌的系统治疗有显著进展,但对其有效的预防措施与辅助疗法仍有待进一步研究。阿司匹林是解热镇痛类的经典药物,在风湿免疫疾病及心脑血管疾病有广泛的应用。近年来多个临床研究证实阿司匹林可有效防治结直肠癌。然而,目前关于阿司匹林的抗肿瘤机制仍存在争议。该研究拟就阿司匹林对结直肠癌预防与治疗中的研究进展进行综述。

关键词:阿司匹林;结直肠癌
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.004

Study progress of aspirin in the prevention and treatment of colorectal cancer

DING Qi, SUN Guoping
(*Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui* 230022, *China*)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a common malignancy in China. Although in recent decades, system treatments for CRC have achieved significant progresses, effective preventive measures and adjuvant therapies remain further research. Aspirin is one of the classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It has been widely applied in rheumatoid and cardio-cerebro-vascular diseases. In recent years, a number of clinical trials confirmed that aspirin could effectively control CRC. However, the anti-tumor mechanism of aspirin is still controversial at the moment. In this review, we will outline research progresses of aspirin in prevention and treatment of CRC.

Key words: Aspirin; Colorectal cancer

阿司匹林又称乙酰水杨酸,是非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)中的代表性药物,广泛用于治疗疼痛、发热,是应用最早、最广、最普通的解热镇痛药和抗风湿药,它还具有抗炎、抗血小板凝集作用,也被用于预防心脑血管疾病的发作[1]。阿司匹林可降低结直肠癌发生率的报告最早由 Kune[2] 于 1988 年发表于"Cancer Res"。此后,阿司匹林与其他非甾体消炎药在肿瘤预防与治疗方面的作用引起研究者的广泛重视。而结直肠癌是消化道常见肿瘤之一,已成为全球癌症死亡的第四大病因和我国发病率居第三位的恶性肿瘤[3]。但目前关于阿司匹林防治结直肠癌的作用机制尚不明确,且使用剂量及维持时间尚无统一标准。因此,本研究针对近来年阿司匹林在结直肠癌预防与治疗中的研究进展进行综述。

通信作者:孙国平,男,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤的个体化治疗,E-mail:sunguoping@ahmu.edu.cn

1 阿司匹林防治结直肠癌的药理作用

目前,阿司匹林的抗肿瘤机制仍不甚清楚。多数认为与其可抑制环氧化酶(cyclooxy genase, COX)的活性有关。COX 是前列腺素合成过程中的限速酶,有两种同工酶:COX-1 和 COX-2,两者有不同的生理功能。COX-1 表达于多数组织中,在血小板聚集和胃部细胞保护中起重要作用,被称为结构性同工酶。而 COX-2 被认为是诱导性同工酶,在正常组织中低表达,在多种肿瘤组织中高表达,同时也与疼痛、炎症和发热息息相关[4]。阿司匹林可通过丝氨酸残基的乙酰化作用来阻止底物与 COX 催化基团结合以阻断 COX 途径,起到不可逆的抑制 COX 同工酶活性的效果。

COX-2 可催化前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)形成,发挥其促进凋亡抵抗、刺激细胞迁移与血管生成等作用,有研究证明,PGE2 与多种肿瘤,如肺癌、乳腺癌的发生、发展有关[5]。由 Chan 等[6]发起的临床研究发现,COX-2 过表达的患者服用阿

司匹林可降低肿瘤特异性死亡的多元相对风险(multivariate relative risks,MRR = 0.64,95% CI 0.52 ~ 0.78),而 COX-2 低表达的患者未观察到此种现象(MRR = 0.96,95% *CI* 0.73 ~ 1.26)。Li 等[7]将 11 项研究纳入荟萃分析,发现 COX-2 表达阳性与 PIK3CA 基因突变型患者诊断后服用阿司匹林生存获益更好,其风险比(hazard rate,HR)分别为(HR = 0.65,95% *CI*0.50 ~ 0.85)和(HR = 0.58,95% *CI* 0.37 ~ 0.90)。而磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)信号通路有着重要的致癌作用,上调 PI3K 可增强 COX-2 的活性并促进 PGE2 的合成从而抑制肿瘤细胞凋亡[8]。因此,阿司匹林可通过抑制 COX-2 活性,下调 COX-2 表达,发挥抗肿瘤作用。

阿司匹林可通过抑制 COX-1 的活性影响血小板的功能。通过血液循环,血小板可通过释放细胞因子、蛋白水解酶及血小板微粒从而协助肿瘤细胞逃脱免疫杀伤,促进肿瘤细胞生长、转移与血管生成,而激活的血小板可能通过产生白细胞介素-1β(Interleukine-1 beta,IL-1β)、血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor,PDGF)与转化生长因子-β(Transforming growth factor-β,TGF-β)等参与结直肠癌中 COX-2 过表达现象[9]。有研究发现[10],每日给予 75 mg 阿司匹林缓释肠溶片对大肠癌患者可起到化学预防的作用,而该剂量可选择性的抑制 COX-1 的活性并仅有微量的系统生物利用度,表明阿司匹林抑制肿瘤转移很可能是通过其抑制COX-1 活性介导的。

同时,非 COX 途径在阿司匹林的抗肿瘤作用也起到一定作用。阿司匹林与与其前体物质水杨酸可抑制核转录因子 kappa B(nuclear transcription factor kappa B,NF-κB)的活性并激活 NF-κB 抑制蛋白(IκB)激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase,IKK)[11]。目前,唯一已知的独立于 COX 与阿司匹林或水杨酸直接作用的靶点为 IKK。NF-κB 普遍存在于真核生物的细胞中,是重要的诱导性转录因子,在细胞的生长、增殖、分化、凋亡以及癌变过程中均发挥重要作用。当细胞受到各种内外界的刺激后,NF-κB 信号通路被激活,核因子与相应基因结合从而调节靶基因的表达[12]。当肿瘤细胞受炎症刺激后,NF-κB 可与 IκB 解离,进入细胞核,激活抗凋亡基因,促进与炎症反应和血管生成有关的蛋白激活,抑制肿瘤细胞凋亡[11]。研究[13]发现 PGE2 可激活 NF-κB 通路,继而诱导大肠癌干细胞的扩增与肝转移的形成。最近,由 Liao 等[14]发现阿司匹林可通过抑制 NF-κB 通路活性提高骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性,并抑制骨肉瘤的侵袭与转移。因此,该通路的抑制可能与阿司匹林的抗肿瘤效应有关。

体外实验中,阿司匹林同样可抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号的活性[15]。ERK 为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)细胞分子家族一员,可活化转录因子,传递有丝分裂信号,与细胞的繁殖、分化息息相关,因此该现象在阿司匹林的抗肿瘤作用中可能起着关键作用。而 MAPK 超家族另一重要成员——p38 信号传导途径,同样与肿瘤发生发展有关。近年来有研究发现[16],在不表达 COX-2 的人结肠癌 SW480 细胞中,阿司匹林可通过 p38 MAPK 通路调控 SOX7 基因的表达,继而抑制大肠癌细胞的生长。

Fas/FasL 系统是体内介导细胞凋亡的一对糖蛋白分子,在维持机体免疫自稳及肿瘤发生、发展过程中具有重要作用。Fas 属于肿瘤坏死因子受体和神经生长因子受体超家族成员,是一种 I 型跨膜糖蛋白。人类 Fas 基因定位于第 10 号染色体 C 24.1区,互补 DNA 长度为 2534 bp,编码产物为 319 个氨基酸残基、相对分子质量为 36 000 的跨膜蛋白,其分子结构包括膜外区、跨膜区和胞质区。FasL 又名 CD178,是一种Ⅱ型跨膜糖蛋白,属于肿瘤坏死因子配体超家族成员,可特异性地与 Fas 结合[17]。正常情况下,Fas 高度表达于各种组织细胞,而在人类肿瘤发展过程中常伴有肿瘤细胞 Fas 表达缺失或功能丧失,但 FasL 表达却增加[18]。当 Fas 与 FasL 结合后,可使免疫细胞凋亡,使肿瘤细胞逃脱免疫杀伤。国内有学者将低浓度的阿司匹林作用于结肠癌细胞株 Caco-2,结果表明,低浓度阿司匹林可通过诱导 Fas 表达、下调 FasL 表达促进结肠癌细胞凋亡[19]。

阿司匹林同样可影响线粒体的功能。阿司匹林可提高线粒体膜渗透性,引起细胞色素 C 的释放,导致与细胞凋亡有关的蛋白酶的激活[20]。有研究表明[21],水杨酸抗肿瘤作用可能与其抑制线粒体摄取钙离子有关。

Wnt/β-连环素(β-catenin)信号通路是结肠癌致瘤环节中重要的途径,调节着细胞增殖、分化、凋亡及氧化应激。国内研究发现[22],β-catenin 在大肠癌组织中异常表达率高于癌旁组织,在低分化型大肠癌中的异常表达率高于中、高分化型大肠癌,表明 β-catenin 在正常细胞中调节着细胞的生长发育,而肿瘤细胞中表达下调或发生变异,导致肿瘤的形成及发展。Bos 等[23]发现,阿司匹林可通过抑制蛋白磷酸酶 2(protein phosphatase 2A,PP2A)活性来上调 β-catenin 的磷酸化作用从而达到抑制 Wnt/β-catenin通路活性的目的。

Spitz 等[24]发现阿司匹林可抑制磷酸果糖激酶的活性,降低葡萄糖摄取的能力,从而达到抑制细胞繁殖的目的。国外有研究表明[25], 阿司匹林的前体物质水杨酸可在转录及转录前水平抑制 c-Myc 基因的表达,而 c-Myc 基因可通过易位、重排等方式影响细胞的生长、分化及代谢,从而促进多种肿瘤的发生发展。

因此,阿司匹林的抗肿瘤作用可能与其调节转录因子、细胞信号蛋白和线粒体蛋白有关[26]。

2 阿司匹林在结直肠癌防治中的有效性

结直肠癌在多数国家,尤其是发达国家的发生率和死亡率中占了很大比例。然而,近几年结直肠的发病率在发展中国家也有上升趋势[27]。因此,对于结直肠癌的防治已成为恶性肿瘤研究的重点。

2.1 阿司匹林对结直肠癌的预防 作为非甾体类抗炎药中的代表性药物,阿司匹林除了广泛应用于解热镇痛及预防心脑血管事件中,对结直肠癌的预防也有十分积极的作用。

结直肠腺瘤是上皮增生活跃且伴有上皮内瘤变(异型增生)的疾病,可恶变成腺癌。普遍认为,较具危险性的进展型腺瘤的定义为下列三者之一:息肉或病变直径≥10 mm;绒毛状息肉或混合性息肉中绒毛样结构超过 25%;伴有高级别上皮内瘤变[28]。Baron 等[29]发现阿司匹林可降低结直肠腺瘤患者的复发率,尽管其影响十分微弱,每日口服 81 mg 阿司匹林组相对危险度(relative risk,RR)下降 17%,每日口服 325 mg 阿司匹林组 RR 下降 5%。然而,在对于远期损害的分析中发现,每日口服 81 mg 阿司匹林组 RR 可降低 40%。另一个随机对照双盲试验[30]认为每日使用 325 mg 阿司匹林可显著降低结直肠腺瘤患者的复发率。与安慰剂组相比,调节后的阿司匹林组腺瘤复发的 RR 值为 0.65(95% *CI* 0.46 ~ 0.91, $P < 0.001$)。Robert 等[31]比较了在结直肠腺瘤史患者中服用两种不同剂量(160 mg 和 300 mg)阿司匹林,与安慰剂组相比,在开始治疗一年后出现腺瘤复发率的下降,且服用 300 mg 阿司匹林组的保护效应更强。Logan 等[32]发起的一项临床试验发现每日摄入 300 mg 阿司匹林可降低腺瘤的复发率。

家族性腺瘤性息肉病(familialadenomatouspolyposis,FAP)属于常染色体显性遗传性疾病,以结直肠内生长成百上千枚息肉为主要特征,不进行治疗的患者几乎 100% 发展成大肠癌,主要由腺瘤性息肉病基因(adenomatouspolyposiscoli, APC)突变所致[33]。由 Burn 等[34]发起的 CAPP1 研究共纳入 227 例确诊或高度疑似 FAP 患者,年龄 10 ~ 21 岁,以随访 1 年后直肠及乙状结肠息肉的数量及大小变化为评判标准。研究发现,与安慰剂组相比,每日服用 600 mg 阿司匹林息肉的大小有缩小趋势(阿司匹林组 3.0 mm,安慰剂组 6.0 mm, $P = 0.02$),但息肉数量的变化差异无统计学意义(RR = 0.77,95% *CI* 0.54 ~ 1.11, $P = 0.16$)。另一项针对日本 34 例 FAP 患者的随机对照双盲试验发现[35],每日服用 100 mg 阿司匹林 6 ~ 10 个月后,与安慰剂组对比,其腺瘤直径有缩小趋势(RR = 2.33, 95% *CI* 0.72 ~ 7.55)。亚组分析显示,对于基线直径≤2 mm 的腺瘤息肉,阿司匹林组较安慰剂组其息肉直径、数量明显减少。然而,阿司匹林组有 3 例患者发生不良反应,如吻合口溃疡、阿弗他溃疡、慢性贫血等,安慰剂组则未观察到此现象。

遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary nonpolyposiscolorectal cancer, HNPCC)又称为 Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS)是一种常染色体显性遗传性疾病,临床特点是发病年龄早,多见于右半结肠,伴同时性或异时性肠外恶性肿瘤如子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌等,预后比散发性结直肠癌好,对高危家系人群的筛查和干预能有效降低结直肠及肠外恶性肿瘤的发生率和死亡率[36]。由 Burn 等[37]发起的 CAPP2 研究共纳入 861 例 HNPCC 患者,实验组每日服用 600 mg 阿司匹林,对照组服用安慰剂,随访至 55.7 个月后发现持续服用阿司匹林 25 个月可大幅降低结直肠发生率。但因大剂量的阿司匹林引起消化道出血等副反应的可能性更大,正在进行

中的 CAPP3 临床试验着重于研究 HNPCC 患者服用阿司匹林预防结直肠癌的最佳剂量。

以上这些研究均表明阿司匹林可预防结直肠肿瘤的发生,并降低结直肠肿瘤的发病风险,但其剂量与持续时间仍有待进一步研究。

2.2 阿司匹林对结直肠癌的治疗 Mccowan 等[38]通过对 2 999 例诊断为结直肠癌的患者对照研究发现,诊断后规律使用阿司匹林可降低总死亡率的风险比(HR = 0.67,95% *CI* 0.57 ~ 0.79,P < 0.001)及肿瘤特异性死亡率风险比(HR = 0.58,95% *CI* 0.45 ~ 0.75,P < 0.001)。另一项研究[39]发现,PIK3CA 基因突变型患者诊断后服用阿司匹林可降低而结直肠的复发率,而 PIK3CA 基因野生型患者未见明显变化,结果表明 PIK3CA 基因可作为预测阿司匹林辅助治疗结直肠癌疗效的标志物。

国外有研究报告[40]表明阿司匹林在直肠癌术前放化疗中可起到辅助作用。该研究共纳入 241 位Ⅱ期及Ⅲ期直肠癌术前放化疗患者,数据显示,与对照组相比,阿司匹林在肿瘤降期(67.6% *vs* 43.6%,P = 0.01)及良好的病理反应(46% *vs* 19%,P < 0.001)中均有明显提高,并且可提高完全病理反应率(22% *vs* 13%,P = 0.196)。使用阿司匹林可提高 5 年无进展生存率(86.6% *vs* 67.1%,HR = 0.20,95% *CI* 0.07 ~ 0.60)与总生存率(90.6% *vs* 73.2%,HR = 0.21,95% *CI* 0.05 ~ 0.89)。尽管局部复发率(HR = 0.60,95% *CI* 0.06 ~ 4.50)与对照组相似,但使用阿司匹林可降低进展转移率(HR = 0.30,95% *CI* 0.10 ~ 0.86)。

3 展望

近年来,阿司匹林对结直肠癌的预防和治疗作用正逐步受到研究者的重视。然而,使用阿司匹林治疗结直肠癌的最佳剂量与维持时间仍有待进一步研究。同时,阿司匹林抗肿瘤作用的分子靶点及其机制的明确,将对临床治疗结直肠癌起到指导作用。阿司匹林价格低廉,使用广泛,老药新用,将使肿瘤患者受益。

参考文献

[1] 陈阳,曹平安,曹佃丽,等. 阿司匹林防治大肠癌的最新进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(21):136-137.

[2] Kune GA. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study[J]. Cancer Research, 1988, 48(15): 4399-4400.

[3] 陈雪,曹海龙,王斯南,等. 高脂饮食促进结直肠癌发生机制的研究进展[J]. 肿瘤药学,2016,6(1):11-14.

[4] Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues[J]. Jnci Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(4): 252-266.

[5] Dan AD, Blanco FF, Bruno A, et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia[J]. Recent Results in Cancer Research, 2012, 191: 7-37.

[6] Chan AT, Shuji O, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2[J]. New England Journal of Medicine, 2007, 356(21): 2131-2142.

[7] Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1419-1425.

[8] Zhao X, Cai H, Wang X, et al. Discovery of signature genes in gastric cancer associated with prognosis[J]. Neoplasma, 2016, 53(2): 239-245.

[9] Gay LJ, Brunhilde FH. Contribution of platelets to tumour metastasis[J]. Nature Reviews Cancer, 2011, 11(2): 123-134.

[10] Clarke RJ, Mayo G, Price P, et al. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin[J]. New England Journal of Medicine, 1991, 325(16): 1137-1141.

[11] Mccarty MF, Block KI. Preadministration of high-dose salicylates, suppressors of NF-kappaB activation, may increase the chemosensitivity of many cancers: an example of proapoptotic signal modulation therapy[J]. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2006, 77(5): 563-572.

[12] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease[J]. Cell Metabolism, 2011, 13(1): 11-22.

[13] Dingzhi W, Lingchen F, Haiyan S, et al. Prostaglandin E2 promotes colorectal cancer stem cell expansion and metastasis in mice[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1884-1895.

[14] Liao D, Zhong L, Duan T, et al. Aspirin suppresses the growth and metastasis of osteosarcoma through the NF-κB pathway[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 21(23): 5349-5359.

[15] Pan MR, Chang HC, Hung WC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress the ERK signaling pathway via block of Ras/c-Raf interaction and activation of MAP kinase phosphatases[J]. Cellular Signalling, 2008, 20(6): 1134-1141.

[16] Zhou X, Huang SY, Feng JX, et al. SOX7 is involved in aspirin-mediated growth inhibition of human colorectal cancer cells[J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(44): 4922-4927.

[17] 孙建华,李雁. Fas/FasL 系统在肿瘤细胞凋亡中的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(20):3694-3696.

[18] 曹晓静,宋晓翠,杜丽艳,等. Livin、Survivin、Fas、FasL 在胃癌中的表达及相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(36):4006-4009.

[19] 陆维祺,艾志龙,沈兆忠. 阿司匹林对结肠癌细胞凋亡及 Fas/FasL 表达的影响[J]. 中国癌症杂志,2003,13(4):350-352.

[20] Priyanka D, Mou C, Anand G, et al. Aspirin induces apoptosis

through the inhibition of proteasome function[J]. Journal of Biological Chemistry,2006,281(39):29228-29235.

[21] Núñez L,Valero RA,Senovilla L,et al. Cell proliferation depends on mitochondrial Ca^{2+}, uptake: inhibition by salicylate[J]. The Journal of Physiology,2006,571(Pt 1):57-73.

[22] 张守武,邓跃华. JAB1、β-catenin 与大肠癌生物学行为之间的关系[J]. 安徽医药,2014,18(9):1671-1674.

[23] Bos CL,Kodach LL,van den Brink GR,et al. Effect of aspirin on the Wnt/β-catenin pathway is mediated via protein phosphatase 2A[J]. Oncogene,2006,25(49):6447-6456.

[24] Spitz G,Furtado CPM,Zancan P. Acetylsalicylic acid and salicylic acid decrease tumor cell viability and glucose metabolism modulating 6-phosphofructo-1-kinase structure and activity[J]. Biochemical Pharmacology,2009,77(1):46-53.

[25] Ai G,Dachineni R,Muley P,et al. Aspirin and salicylic acid decrease c-Myc expression in cancer cells:a potential role in chemoprevention[J]. Tumor Biology,2016,37(2):1727-1738.

[26] Alfonso L,Ai G,Spitale RC,et al. Molecular targets of aspirin and cancer prevention[J]. British Journal of Cancer,2014,111(1):61-67.

[27] Ferlay J,Soerjomataram I,Dikshit R,et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. International Journal of Cancer,2015,136(5):359-386.

[28] 房静远. 结直肠腺瘤癌变及其预防[J]. 中华消化杂志,2011,31(2):136-137.

[29] Baron JA,Cole BF,Sandler RS,et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas[J]. New England Journal of Medicine,2003,348(8):538-539.

[30] Sandler RS,Susan H,Baron JA,et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer[J]. New England Journal of Medicine,2003,348(10):883-890.

[31] Robert B,Jacques D,Antoine M,et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence:one-year results of the APACC trial[J]. Gastroenterology,2003,125(2):328-336.

[32] Logan RFA,Grainge MJ,Shepherd VC,et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas[J]. Gastroenterology,2008,134(1):29-38.

[33] 张敏,兰风华. 家族性腺瘤性息肉病研究进展[J]. 国际遗传学杂志,2014,37(2):82-88.

[34] Burn J,Bishop DT,Chapman PD,et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis[J]. Cancer Prevention Research,2011,4(5):655-665.

[35] Ishikawa H,Wakabayashi K,Suzuki S,et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial[J]. Cancer Medicine,2013,2(1):50-56.

[36] 陈昌望,珠珠,董坚. 遗传性非息肉性结直肠癌[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(28):2963-2968.

[37] Burn J,Gerdes A,Macrae F,et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer:an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial[J]. Lancet,2011,378(378):2081-2087.

[38] Mccowan C,Munro AJ,Donnan PT,et al. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality[J]. European Journal of Cancer,2013,49(5):1049-1057.

[39] Domingo E,Church DN,Sieber O,et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer[J]. Journal of Clinical Oncology,2013,31(34):4297-4305.

[40] Restivo A,Cocco IMF,Casula G,et al. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer[J]. British Journal of Cancer,2015,113(8):1133-1139.

(收稿日期:2016-03-28,修回日期:2016-05-17)

欢迎订阅《安徽医药》

《安徽医药》是由安徽省食品药品监督管理局主管,安徽省药学会主办的综合性学术期刊。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国核心期刊(遴选)数据库期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,并被中国期刊网、中国学术期刊光盘版、万方数据库、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库、美国化学文摘收录。主要栏目有综述、药学研究、药物分析、临床医学、药物与临床、医院药学、药品不良反应等。内容丰富,编辑规范,排印精致。读者对象为全国各地医院、药监系统、药品生产经营单位、医药类大专院校、科研机构和有关单位。

本刊为月刊,大 16 开,196 页,国内统一刊号 CN 34-1229/R,国际标准刊号 ISSN 1009-6469。国内外公开发行,邮发代号 26-175,每期定价 15 元,全年 180 元。欢迎在全国各地邮局订阅,也可直接到本编辑部订阅。

地址:安徽省合肥市包河大道与乌鲁木齐路交口,安徽省食品药品检验研究院内技术检测楼 6 楼安徽医药编辑部。邮编:230051,电话:0551 - 64672615,网址:www. ahyyzz. cn,E-mail:ahyyzz@ 126. com。