

### 3 阿司匹林的抗肿瘤机制

**3.1 抑 COX-2-PGE2 机制** 目前的观点认为,阿司匹林预防肿瘤的机制主要与其抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)表达以及抗血小板作用相关。另外,越来越多的证据显示,阿司匹林还可以通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞的凋亡等不同途径,起到抑制肿瘤生成及生长的作用。炎症介质如细胞因子、花生酸类和生长因子等,在肿瘤细胞的生成及存活过程中起关键作用。COX 主要包括两种同工酶,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 在大多数组织中呈现组成性表达,主要参与血管舒缩、血小板聚集等的调节;而 COX-2 主要在生长因子、致癌物质以及炎性因子的诱导下大量生成,是花生四烯酸合成前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等初始步骤中的关键限速酶。PGE2 是炎症反应的主要产物之一,也可由肿瘤细胞大量产生。体内 PGE2 与细胞表面前列腺素受体结合后,通过上调 PI3K、MAPK、ERK 和 cAMP/蛋白激酶等多种信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和抑制凋亡发生,PI3K 等信号上调可反馈性增强 COX-2 活性和 PGE2 的合成<sup>[16]</sup>。通过上述正反馈机制,PGE2 可以增加细胞增殖、迁移和侵袭力、促进血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡以及调节细胞和体液免疫,进而促进肿瘤细胞发生及转移<sup>[17]</sup>。

阿司匹林最主要的药理作用是通过不可逆修饰 COX-2 结构,进而抑制 PGE2 等的产生。目前的研究倾向于认为,是 COX-2 的过度表达,促使慢性炎症向恶性肿瘤转化,促进恶性肿瘤的增殖与免疫逃避,是结直肠癌发生的主要原因。有充分证据表明,即使是低剂量的阿司匹林 (< 75 mg/d),也能够通过抑制 COX-2 起到保护血管及抑制肿瘤生长的作用<sup>[18]</sup>。在小鼠结直肠肿瘤模型中,给予阿司匹林可显著诱导结直肠腺瘤的消退;给予 PGE2 可显著降低阿司匹林这种抑制肿瘤的作用,而且致癌物诱导肿瘤发生的风险也明显增加;敲除 PGE2 受体(包括 EP1-EP4 受体等)后,PGE2 作用减低,小鼠增生性病变(包括异常隐窝灶、息肉和肿瘤形成)也明显减少<sup>[19]</sup>。临床研究也表明,阿司匹林可显著减少 COX-2 阳性的结直肠癌发生率,而与 COX-1 无显著相关性<sup>[20]</sup>。另一方面,免疫细胞及相关细胞因子在肿瘤发生中也起到重要作用。其中,IL-10 起到抑制细胞免疫的作用,增加肿瘤细胞恶性程度,而 IL-12 可促进细胞免疫活性进而起到有效的抗肿瘤作用<sup>[21-22]</sup>。PGE2 可以调节淋巴细胞以及巨噬细胞分泌的 IL-10 和 IL-12 之间的平衡,促进 IL-10 大量分泌以及降低 IL-12 生成,起到促进肿瘤发生的作用。而阿司匹林

可恢复炎症因子的平衡,增强 T 细胞介导的免疫应答,从而预防肿瘤形成。

**3.2 非 COX-2 机制** 阿司匹林的抗肿瘤作用还可以通过许多非 COX 通路实现。研究显示,肿瘤细胞可诱导血小板激活,后者可通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促进免疫逃避的发生,同时促进肿瘤细胞扩散。另外,阿司匹林通过抑制血小板-肿瘤细胞间的信号传导和肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),影响肿瘤细胞的侵袭性和转移能力。E 钙黏蛋白(E-cadherin)是 EMT 基因之一,普遍存在于各类上皮细胞中,在维持细胞形态和细胞黏附上发挥重要作用,却在肿瘤细胞中表达下调,增强肿瘤侵袭力,并降低细胞毒性 T 淋巴细胞介导的肿瘤细胞裂解。阿司匹林可以通过上调 E 钙黏蛋白表达水平,从而抑制结肠癌细胞 EMT 的发生,进而削弱肿瘤细胞的侵蚀转移能力<sup>[7,23]</sup>。阿司匹林直接调节致癌基因诱导的转录因子如诱导核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等的表达,后者与结直肠癌形成密切相关<sup>[17]</sup>。生理状态下,NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白(inhibitor- $\kappa$  binding protein, I $\kappa$ B)结合后,以非活性的形式存在,而肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子通过磷酸化降解 I $\kappa$ B,使 NF- $\kappa$ B 的核定位信号暴露,随后与特异性  $\kappa$ B 序列结合,诱导肿瘤相关基因转录<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B 高表达还能够促进 TNF- $\alpha$ 、IL-8 以及 COX-2 等合成,因而 NF- $\kappa$ B 可作为阿司匹林抗肿瘤的重要靶点之一。阿司匹林还可能通过作用于肿瘤启动子、肿瘤抑制因子、DNA 修复基因,以及调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白等途径增加肿瘤细胞的凋亡。但是阿司匹林通过这些通路起作用,可能需要较大剂量,研究显示,病人使用阿司匹林 300 mg/d 的剂量可能显示出上述细胞因子变化<sup>[25]</sup>。越来越多的证据显示,阿司匹林可以各种不同途径起到抗肿瘤作用,有待进一步深入研究。

### 4 小结

在过去的几十年中,对于低剂量阿司匹林抗肿瘤作用的认识,已经有了很大的发展。阿司匹林抑制 COX 是其抗炎、抗血小板及抗肿瘤作用的主要机制之一,相关研究进一步扩展了我们对血小板与肿瘤细胞之间相互关系的认识。本文回顾了目前阿司匹林抗肿瘤研究中具有代表性的临床试验及机制研究,这些研究的证据表明,低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)可以显著降低结直肠癌风险,其二级预防的益处/风险比显然是很高的。而且,越来越多的证据显示,阿司匹林除了传统意义上降低心血管

多项阿司匹林对结肠直肠癌的预防作用的权威研究,包括大样本量的对照研究以及相关的荟萃分析,这些结果均显示长期服用低剂量阿司匹林可显著降低结肠癌肿瘤的发病率<sup>[5-6]</sup>。阿司匹林抗肿瘤作用不仅局限于结肠癌,在食管癌、胃癌、胆管癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和肺癌等肿瘤中均具有抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。但总体上,阿司匹林降低胃肠道肿瘤的发生风险最为显著。

Rothwell等<sup>[8]</sup>在一项纳入了5项随机临床试验(共包括1.35万例受试者,平均随访时间18.3年)的荟萃分析显示,持续使用阿司匹林10年以上可降低结肠癌的发生率及结肠癌病人的病死率10%~20%;使用阿司匹林20年后,可使结肠癌发生率降低30%。此后,该研究团队的另一项荟萃分析中显示,长期使用阿司匹林不但能显著降低结肠癌患病风险(优势比OR 0.62;CI 95% 0.58~0.67;P < 0.000 1),并且还能够有效减少结肠癌远处转移(OR 0.69;95% CI 0.57~0.83;P < 0.000 1)<sup>[9]</sup>。另外,Women's Health Study(WHS)<sup>[10]</sup>是一项历时8年的探讨低剂量阿司匹林对肿瘤预防作用的随机对照研究,共纳入了3.99万例女性受试者。结果显示,与安慰剂组比较,长期口服阿司匹林的受试者,乳腺癌及肺癌的发生率并差异无统计学意义,但是结肠癌尤其是早期结肠癌的发生率显著减少(风险比HR = 0.80;95% CI 0.67~0.97;P = 0.021),使用阿司匹林10年后,改善结肠癌生存率的作用开始显现,而随访18年后,结肠癌的发生率比安慰剂组降低达20%(HR = 0.80;95% CI 0.67~0.97;P = 0.021)。最近的研究是2017年Giampieri等<sup>[11]</sup>的一项随机对照研究显示,所有66例采用卡培他滨联合瑞格菲尼和TAS-102治疗的转移性结肠癌病人中,阿司匹林组的病情控制率显著高于非阿司匹林组(80%比30%,P < 0.001),并且阿司匹林组病人的生存率显著高于非阿司匹林组(14.7比8.7月;HR = 0.43;95% CI 0.26~0.72;P = 0.0023),显示阿司匹林能够明显改善转移性结肠癌预后。当然,也有研究得出相反的结果,比如Gray等<sup>[12]</sup>的一项最新的队列研究显示,在临床分级为Dukes' A-C的8 391例结肠癌病人中,随访3.6年后有1 064例病人死亡,病人的死亡率与阿司匹林使用并无明显相关性(HR = 1.17,95% CI 1.00~1.36)。但总体上,大多数的研究表明,使用低剂量阿司匹林可以降低结肠癌的发生率、复发率、远处转移的风险甚至死亡率。

## 2 阿司匹林的适宜剂量和使用时长

阿司匹林的不良作用通常与剂量相关,因此,

阿司匹林在预防结肠癌的发生中,所需的最低有效剂量是个非常重要的问题。来自心血管研究的随机对照试验(RCTs)显示,阿司匹林对心血管疾病风险的预防效果与使用时间有关,而与剂量大小无关,即使剂量相对较低也可观察到有效性。例如,上述Rothwell等<sup>[8]</sup>的荟萃分析显示,相对于低剂量阿司匹林(75 mg/d),更高剂量的阿司匹林(75~325 mg/d)在预防结肠癌发生方面并不增加收益,其HR分别为0.76(95% CI 0.52~1.10)和0.76(95% CI 0.63~0.94)。另外,Lotriente等<sup>[13]</sup>在最近的一项荟萃中,综合分析了11个不同剂量阿司匹林在预防肿瘤发生作用的研究,在不增加胃肠道出血等不良反应的情况下,阿司匹林平均剂量为100 mg/d在降低病人肿瘤发病率、总死亡率以及肿瘤相关死亡率方面最有效,而较高剂量的阿司匹林在减少心血管疾病方面更为有效。另外,不同剂量的阿司匹林(81~325 mg/d)还能有效预防腺瘤的复发,但不同剂量的阿司匹林预防效果相差较大。一项荟萃分析显示,相对于使用较高剂量(300~325 mg/d)阿司匹林,仅低剂量(81~160 mg/d)阿司匹林可降低复发性腺瘤的复发风险。但是另外的研究显示,对所有腺瘤和晚期腺瘤,低剂量(81~160 mg/d)和高剂量(300~325 mg/d)阿司匹林均具有降低发生风险的作用<sup>[14]</sup>。Chan等<sup>[15]</sup>的研究结果进一步显示,阿司匹林的短期、规律使用与结肠直肠癌的风险呈显著负相关,并且阿司匹林降低结肠腺瘤风险的作用符合剂量-效应关系,使用阿司匹林剂量每周超过4 550 mg的病人中,其结肠腺瘤的风险减低至最小(相对危险性RR = 0.49,95% CI 0.36~0.65)。

目前对于阿司匹林预防结肠癌风险的适宜时长暂无定论,但主流观点认为,阿司匹林需要长期使用才具有降低肿瘤发生风险及死亡率的作用。Algra等<sup>[9]</sup>的一项大样本量的队列研究显示,长期使用的低剂量阿司匹林可使因结肠癌的死亡风险显著降低。而Rothwell等<sup>[8]</sup>的荟萃分析显示,持续使用阿司匹林10年以上可降低结肠癌的发生率及结肠癌病人的病死率10%~20%;使用阿司匹林20年后,可使结肠癌发生率降低30%以上。

综上所述,低剂量(75~100 mg/d)与更高剂量的阿司匹林在预防结肠癌发生及相应死亡率方面均具有显著效果,考虑到消化道出血等不良反应风险,采用低剂量阿司匹林用于防止结肠癌发生及降低死亡率更为合适,并且随着阿司匹林使用时间的延长,其预防结肠癌发生风险的收益也显著增加。

### 3 阿司匹林的抗肿瘤机制

**3.1 抑 COX-2-PGE2 机制** 目前的观点认为,阿司匹林预防肿瘤的机制主要与其抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)表达以及抗血小板作用相关。另外,越来越多的证据显示,阿司匹林还可以通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞的凋亡等不同途径,起到抑制肿瘤生成及生长的作用。炎症介质如细胞因子、花生酸类和生长因子等,在肿瘤细胞的生成及存活过程中起关键作用。COX 主要包括两种同工酶,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 在大多数组织中呈现组成性表达,主要参与血管舒缩、血小板聚集等的调节;而 COX-2 主要在生长因子、致癌物质以及炎性因子的诱导下大量生成,是花生四烯酸合成前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等初始步骤中的关键限速酶。PGE2 是炎症反应的主要产物之一,也可由肿瘤细胞大量产生。体内 PGE2 与细胞表面前列腺素受体结合后,通过上调 PI3K、MAPK、ERK 和 cAMP/蛋白激酶等多种信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和抑制凋亡发生,PI3K 等信号上调可反馈性增强 COX-2 活性和 PGE2 的合成<sup>[16]</sup>。通过上述正反馈机制,PGE2 可以增加细胞增殖、迁移和侵袭力、促进血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡以及调节细胞和体液免疫,进而促进肿瘤细胞发生及转移<sup>[17]</sup>。

阿司匹林最主要的药理作用是通过不可逆修饰 COX-2 结构,进而抑制 PGE2 等的产生。目前的研究倾向于认为,是 COX-2 的过度表达,促使慢性炎症向恶性肿瘤转化,促进恶性肿瘤的增殖与免疫逃避,是结直肠癌发生的主要原因。有充分证据表明,即使是低剂量的阿司匹林 (< 75 mg/d),也能够通过抑制 COX-2 起到保护血管及抑制肿瘤生长的作用<sup>[18]</sup>。在小鼠结直肠肿瘤模型中,给予阿司匹林可显著诱导结直肠腺瘤的消退;给予 PGE2 可显著降低阿司匹林这种抑制肿瘤的作用,而且致癌物诱导肿瘤发生的风险也明显增加;敲除 PGE2 受体(包括 EP1-EP4 受体等)后,PGE2 作用减低,小鼠增生性病变(包括异常隐窝灶、息肉和肿瘤形成)也明显减少<sup>[19]</sup>。临床研究也表明,阿司匹林可显著减少 COX-2 阳性的结直肠癌发生率,而与 COX-1 无显著相关性<sup>[20]</sup>。另一方面,免疫细胞及相关细胞因子在肿瘤发生中也起到重要作用。其中,IL-10 起到抑制细胞免疫的作用,增加肿瘤细胞恶性程度,而 IL-12 可促进细胞免疫活性进而起到有效的抗肿瘤作用<sup>[21-22]</sup>。PGE2 可以调节淋巴细胞以及巨噬细胞分泌的 IL-10 和 IL-12 之间的平衡,促进 IL-10 大量分泌以及降低 IL-12 生成,起到促进肿瘤发生的作用。而阿司匹林

可恢复炎症因子的平衡,增强 T 细胞介导的免疫应答,从而预防肿瘤形成。

**3.2 非 COX-2 机制** 阿司匹林的抗肿瘤作用还可以通过许多非 COX 通路实现。研究显示,肿瘤细胞可诱导血小板激活,后者可通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促进免疫逃避的发生,同时促进肿瘤细胞扩散。另外,阿司匹林通过抑制血小板-肿瘤细胞间的信号传导和肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),影响肿瘤细胞的侵袭性和转移能力。E 钙黏蛋白(E-cadherin)是 EMT 基因之一,普遍存在于各类上皮细胞中,在维持细胞形态和细胞黏附上发挥重要作用,却在肿瘤细胞中表达下调,增强肿瘤侵袭力,并降低细胞毒性 T 淋巴细胞介导的肿瘤细胞裂解。阿司匹林可以通过上调 E 钙黏蛋白表达水平,从而抑制结肠癌细胞 EMT 的发生,进而削弱肿瘤细胞的侵蚀转移能力<sup>[7,23]</sup>。阿司匹林直接调节致癌基因诱导的转录因子如诱导核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等的表达,后者与结直肠癌形成密切相关<sup>[17]</sup>。生理状态下,NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白(inhibitor- $\kappa$  binding protein, I $\kappa$ B)结合后,以非活性的形式存在,而肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子通过磷酸化降解 I $\kappa$ B,使 NF- $\kappa$ B 的核定位信号暴露,随后与特异性  $\kappa$ B 序列结合,诱导肿瘤相关基因转录<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B 高表达还能够促进 TNF- $\alpha$ 、IL-8 以及 COX-2 等合成,因而 NF- $\kappa$ B 可作为阿司匹林抗肿瘤的重要靶点之一。阿司匹林还可能通过作用于肿瘤启动子、肿瘤抑制因子、DNA 修复基因,以及调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白等途径增加肿瘤细胞的凋亡。但是阿司匹林通过这些通路起作用,可能需要较大剂量,研究显示,病人使用阿司匹林 300 mg/d 的剂量可能显示出上述细胞因子变化<sup>[25]</sup>。越来越多的证据显示,阿司匹林可以各种不同途径起到抗肿瘤作用,有待进一步深入研究。

### 4 小结

在过去的几十年中,对于低剂量阿司匹林抗肿瘤作用的认识,已经有了很大的发展。阿司匹林抑制 COX 是其抗炎、抗血小板及抗肿瘤作用的主要机制之一,相关研究进一步扩展了我们对血小板与肿瘤细胞之间相互关系的认识。本文回顾了目前阿司匹林抗肿瘤研究中具有代表性的临床试验及机制研究,这些研究的证据表明,低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)可以显著降低结直肠癌风险,其二级预防的益处/风险比显然是很高的。而且,越来越多的证据显示,阿司匹林除了传统意义上降低心血管

疾病风险外,还具有全面降低结直肠恶性肿瘤发生、远处转移风险及死亡率等作用。采用最低有效剂量或给予胃黏膜保护剂等相关补救措施,也大大降低了阿司匹林使用风险,进一步抵消了对阿司匹林的胃肠道出血等潜在副作用的担忧。总之,在临床实践中,要根据个体的情况确定用药剂量及用药时长,制定个性化的阿司匹林抗肿瘤的具体方案。

### 参考文献

- [1] 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): E359-386.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: a Cancer Journal For Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] AMSTERDAM EA, WENGER NK, BRINDIS RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-elevation acute coronary syndromes: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(24): e139-e228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [4] BIBBINS-DOMINGO K. Aspirin Use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2016, 164(12): 836-845.
- [5] GARCÍA RLA, SORIANO-GABARRÓ M, BROMLEY S, et al. New use of low-dose aspirin and risk of colorectal cancer by stage at diagnosis: a nested case-control study in UK general practice [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 637.
- [6] 丁琦, 孙国平. 阿司匹林在结直肠癌防治中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(10): 1827-1831.
- [7] THORAT MA, CUZICK J. Role of aspirin in cancer prevention [J]. *Current Oncology Reports*, 2013, 15(6): 533-540.
- [8] ROTHWELL PM, WILSON M, ELWIN CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials [J]. *The Lancet*, 2010, 376(9754): 1741-1750.
- [9] ALGRA AM, ROTHWELL PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials [J]. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(5): 518-527.
- [10] COOK NR, LEE I, ZHANG SM, et al. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 159(2): 77.
- [11] GIAMPIERI R, RESTIVO A, PUSCEDDU V, et al. The role of aspirin as antitumoral agent for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer receiving capecitabine monotherapy [J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2017, 16(1): 38-43.
- [12] GRAY RT, COLEMAN HG, HUGHES C, et al. Low-dose aspirin use and survival in colorectal cancer: results from a population-based cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 228.
- [13] LOTRIONTE M, BIASUCCI LM, PERUZZI M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? evidence from a systematic review and network meta-analysis [J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2016, 58(5): 495-504.
- [14] VEETIL SK, LIM KG, CHING SM, et al. Effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 763.
- [15] CHAN AT, GIOVANNUCCI EL, SCHERNHAMMER ES, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): A239-A240.
- [16] ZHOU H, LIU W, SU Y, et al. NSAID sulindac and its analog bind RXR $\alpha$  and inhibit RXR $\alpha$ -dependent AKT signaling [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(6): 560-573.
- [17] YAN G, ZHAO H, ZHANG Q, et al. A RIPK3-PGE2 circuit mediates myeloid-derived suppressor cell-potentiated colorectal carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5586-5599.
- [18] RODRÍGUEZ LAG, SORIANO-GABARRÓ M, BROMLEY S, et al. New use of low-dose aspirin and risk of colorectal cancer by stage at diagnosis: a nested case-control study in UK general practice [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 637.
- [19] LIANG L, ZHANG Q, LUO L, et al. Polymorphisms in the prostaglandin receptor EP2 gene confers susceptibility to tuberculosis [J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2016, 46: 23-27.
- [20] CHAN AT, OGINO S, FUCHS CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356(21): 2131-2142.
- [21] STANILOV N, MITEVA L, DELIYSKY T, et al. Advanced colorectal cancer is associated with enhanced IL-23 and IL-10 serum levels [J]. *Laboratory Medicine*, 2010, 41(3): 159-163.
- [22] RUFFELL B, CHANG-STRACHAN D, CHAN V, et al. Macrophage IL-10 blocks cd8+ t cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells [J]. *Cancer cell*, 2014, 26(5): 623-637.
- [23] REIMERS MS, BASTIAANNET E, LANGLEY RE, et al. Expression of hla class i antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer [J]. *JAMA Internal Medicine*, 2014, 174(5): 732-739.
- [24] SATAPATHY S, SJOLANDER A. P-196 Anti-angiogenic action of leukotriene-C4 induced 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in colon cancer cells is a TNF- $\alpha$  dependent phenomenon [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(suppl5): 151-195.
- [25] KUMARDEVAN S, LEE SY, RICHARDS S, et al. c-Cbl expression correlates with human colorectal cancer survival and its wnt/ $\beta$ -catenin suppressor function is regulated by tyr371 phosphorylation [J]. *The American Journal of Pathology*, 2018, 188(8): 1921-1933.

(收稿日期: 2018-07-11, 修回日期: 2018-09-23)