

阿司匹林与大肠癌防治及其相关机制 研究进展

童朵 综述 张文 审校

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 大肠癌为全球常见恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率居高不下, 敦促着临床医生们努力寻找有效的大肠癌防治策略。研究显示, 阿司匹林对大肠癌具有独特的防治作用, 其作用效果同阿司匹林使用时间及使用遗传背景等因素相关, 故有必要筛选出阿司匹林在大肠癌防治中的疗效预测标志物。该综述就阿司匹林对大肠癌的防治作用、可能的疗效预测标志物及相关机制研究进行综述。

[关键词] 结直肠肿瘤; 药物疗法; 阿司匹林

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.09.012

中图分类号: R735.3+4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)09-0795-06

Advances in the study of aspirin in colorectal cancer prevention and treatment and related mechanisms TONG Duo, ZHANG Wen (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Wen E-mail: zw65242@163.com

[Abstract] Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world with high morbidity and mortality. Clinicians spare no effort to look for effective prevention and treatment strategies for colorectal cancer. Research shows that aspirin plays a unique role in colorectal cancer prevention and treatment. However, the effect is associated with the course of treatment, users' genetic backgrounds and some other factors. This review aimed to summarize the prevention and treatment effects of aspirin on colorectal cancer, the possible molecular markers for predicting aspirin efficacy and related mechanisms.

[Key words] Colorectal neoplasms; Drug therapy; Aspirin

流行病学数据显示, 全球范围内大肠癌 (colorectal cancer, CRC) 为第三大常见癌症, 大肠癌死亡率排在癌症死亡率的第四位, 每年有近100万人确诊新发病例, 超过一半的确诊患者最终死于该病^[1-2]。虽然大肠癌的治疗在近几十年来已经有了很大发展, 特别是在大肠癌的化疗方面有了一些里程碑式的进展。但是随着环境、生活方式及遗传等内外因素的改变, 大肠癌的发病率和死亡率依旧居高不下, 敦促着临床医生们努力去寻找新的防治策略。近年来, 人们开始重视癌症的药物防治, 阿司匹林对大肠癌具有独特的防治作用, 其相关机制的研究也取得了一些进

展, 引起学界关注。

1 阿司匹林与大肠癌防治

1.1 阿司匹林降低大肠癌发生率

有研究证明, 定期服用阿司匹林能够显著降低大肠癌发病率, 且阿司匹林使用时间、剂量及患者本身的遗传背景等因素皆影响其对大肠癌的防治效果^[3-4]。Rothwell等^[3]与Chan等^[5]发现, 阿司匹林的服用时间越长, 其降低肠癌发生的效果就越显著, 并认为使用10年以上有明显作用。阿司匹林与大肠癌的相关研究, 通常也需要长期随访^[4], 可能原因为: 阿司匹林通过抑制“癌前病变-腺瘤-癌”的过程来抑制大肠癌的发生, 该观点已被基础研究所证实^[6]。Rothwell

等^[3]还发现阿司匹林对大肠的作用有位置特异性, 在对纳入对象进行20年的随访发现, 每日服用阿司匹林剂量大于等于75 mg, 持续数年可降低大肠癌的发病率和死亡率, 其中以近端结肠获益最大, 这与Sandler等^[7]的研究结果类似。阿司匹林这种与位置相关的预防作用具有重要临床意义, 因为结肠镜检查已被证明在筛查右半结肠癌方面作用有限^[8]。那么在大肠癌预防工作中, 若将结肠镜检查与阿司匹林的预防作用结合起来应用在人群中, 可能会收到很好的防治效果。

1.2 阿司匹林可降低大肠癌死亡率、复发率及转移率

大规模观察性研究表明, 服用阿司匹林与大肠癌死亡率降低^[3, 9-11]也显著相关。早期的研究表明, 使用阿司匹林能降低Ⅲ期结肠癌的复发率(HR=0.45, 95%CI: 0.21~0.97)^[10], 另一研究探索阿司匹林作为辅助治疗药物对生存率的影响, 发现确诊后使用阿司匹林可使大肠癌生存率增高(RR=0.7, 95%CI: 0.62~0.92; $P=0.005$), 再按肿瘤发生部位分层分析发现, 使用阿司匹林的生存获益只存在于结肠癌患者中(RR=0.65, 95%CI: 0.50~0.84, $P=0.001$), 直肠癌患者无获益^[12]。这些研究中, 特别值得我们关注的是Chan等^[9]的研究和Liao等^[11]的研究, Chan等^[9]发现使用阿司匹林降低大肠癌的死亡率同环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达水平有关, 过表达COX-2者使用阿司匹林, 可使大肠癌死亡率显著降低(HR=0.39, 95%CI: 0.20~0.76); 但弱/不表达COX-2者死亡率无明显影响(HR=1.22, 95%CI: 0.36~4.18), 提示诊断后使用阿司匹林的生存获益仅限于COX-2过表达大肠癌患者。Liao等^[11]的研究发现, *PIK3CA*突变型大肠癌患者确诊后常规服用阿司匹林可显著提高生存率(HR=0.18, 95%CI: 0.06~0.61, $P<0.001$)及总生存率(HR=0.54, 95%CI: 0.31~0.94, $P=0.01$), 特别对既有*PIK3CA*突变又有COX-2过表达的大肠癌患者阿司匹林的治疗效果更为显著, 而*PIK3CA*野生型大肠癌患者却无生存获

益。这两项研究为我们寻找阿司匹林疗效预测标志物提供了一些线索。

进一步研究提示, 阿司匹林与降低大肠癌的转移发生率也有关。Rothwell等^[13]发现, 每日服用阿司匹林可降低初次诊断时Ⅳ期大肠癌的发生率(OR=0.36, 95%CI: 0.18~0.74, $P=0.005$)及后期转移发生率(HR=0.26, 95%CI: 0.11~0.57, $P=0.0008$)。另一回顾性队列研究证实, 诊断前服用低剂量阿司匹林可降低诊断时大肠癌的肿瘤级别(主要降低T分级)和转移率^[14]。两项研究均提示阿司匹林可抑制大肠癌进展。

上述研究表明, 阿司匹林作为大肠癌术后辅助化疗药物的作用值得进一步研究。目前, 新加坡已开展针对术后Ⅲ期及有高危因素Ⅱ期大肠癌患者的ASCOLT研究^[15], 以评估阿司匹林作为辅助治疗药物应用于术后大肠癌的作用, 这是阿司匹林作为辅助化疗药物进行的首次前瞻性随机对照试验。

2 阿司匹林是治疗大肠癌的潜在疗效预测生物标志物

前述研究表明, 常规使用阿司匹林可抑制大肠癌的发生、发展, 降低大肠癌死亡率, 使大肠癌患者有明显的生存获益, 那么是否可以不加区分地在人群中应用阿司匹林呢? 答案是否定的。研究显示, 大肠癌为一组具有异质性的复杂疾病^[16-17], 若不选定阿司匹林治疗的靶向人群, 那么阿司匹林对大肠癌治疗的独特优势便无法体现, 这也是部分在大肠癌患者中使用阿司匹林治疗的研究得出阴性结果的主要原因之一。故确定阿司匹林治疗大肠癌的疗效预测生物标志物是至关重要的, 这也是个体化治疗的要求。我们要努力找到阿司匹林防治大肠癌的疗效预测标志物, 以使患者获益最大。

关于阿司匹林对大肠癌的疗效预测生物标志物, 目前相关领域学者主要将目光集中于以下几个标志物: ① COX-2^[5, 9, 18]; ② 编码磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase, PI3K)的p110 α 催化亚基的基因*PIK3CA*的突变^[11, 19]; ③ 野

生型V-RAF鼠肉瘤病毒原癌基因同源基因B1(V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*)^[20]; ④ 可溶性肿瘤坏死因子受体-2(soluble tumor necrosis factor receptor-2, sTNFR-2)等炎性标志物^[21]; ⑤ 鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的突变型纯合子*ODC316AA*基因亚型^[22]; ⑥ 大肠癌中的肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)数目^[23]。但以上几个标志物各自都存在着一定的局限性而无法单独应用于指导阿司匹林的使用。如关于阿司匹林与COX-2的相关研究最多,但阿司匹林是非选择性COX抑制剂,可同时抑制COX-2与COX-1,而在大肠癌中使用选择性COX-2抑制剂的研究得出的是阴性结论^[24],说明将COX-2表达水平作为预测阿司匹林疗效的单一生物标志物是不合理的。近期研究报道,定期服用阿司匹林可显著降低野生型*BRAF*大肠癌的发病率,但对*BRAF-V600E*突变型的大肠癌却无作用^[20],而且对野生型*BRAF*大肠癌患者进行详细分析显示阿司匹林的预防性作用集中于过表达COX-2的大肠癌中(HR=0.67, 95%CI: 0.56~0.81, $P=0.018$),故单独将*BRAF*状态作为疗效预测标志物显然不可行。炎性标志物sTNFR-2也因其自身的非特异性而遭受质疑^[21, 25]。突变型纯合子*ODC316AA*基因亚型主要与阿司匹林对大肠癌的预防作用相关,而对于预测阿司匹林的辅助治疗作用有限。此外,将肿瘤干细胞作为预测标志物也存在诸多问题,如目前识别大肠癌肿瘤干细胞的分子标志物尚无公认标准^[26]。故以上几种标志物在单独应用方面都存在着缺陷,有学者考虑将几个标志物联合应用,如将*BRAF*与COX-2状态联合,但这种方法是否可行目前尚不得而知。不过近期的研究似乎发现了一个很有潜力的疗效标志物——*PIK3CA*。研究显示,*PIK3CA*突变型大肠癌患者诊断后常规服用阿司匹林可获得显著的生存获益^[11, 19],说明*PIK3CA*突变型大肠癌对阿司匹林的敏感性很高,且PI3K相关的信号通路和阿司匹林对大肠癌细胞作用间的关系也逐步被揭示,如哺乳动物雷帕

霉素靶向基因(mammalian target of rapamycin, mTOR)、单磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)等信号通路。目前阿司匹林与PI3K信号通路相关的研究越来越受到关注,若证明该标志物确实能够有效预测阿司匹林对大肠癌的作用,那么对大肠癌的临床治疗将会产生巨大影响。

3 阿司匹林对大肠癌具有防治作用的相关机制研究

大肠癌的发生、发展是多步骤、多信号参与的复杂过程,众多研究表明许多信号通路在大肠细胞的恶性转化及发展中起到重要作用。本综述着眼于同阿司匹林防治大肠癌相关的信号通路,目前研究主要集中于以下几条信号通路。

3.1 大肠癌中阿司匹林与PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt通路异常激活可诱导细胞恶性转化、促进肿瘤细胞恶性行为,研究提示PI3K/Akt信号通路与大肠癌发生、发展密切相关^[27]。PI3K属于细胞内脂质激酶家族,可调节一系列细胞活动。正常情况下,PI3K被受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)或RAS激活募集至细胞膜,将4,5-二磷酸磷脂肌醇(phosphatidylinositol-4,5-bis-phosphate, PIP2)磷酸化为3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3),继而激活PDK1(3'-phosphoinositi-dependent kinase-1)和Akt,即蛋白激酶B(protein kinase B, PKB),从而激活mTOR、GSK3(glycogen synthase kinase 3)等下游效应器。磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)为该通路负向调节因子,去磷酸化PIP3以拮抗PI3K信号活化。在PI3Ks的3大类中, class I_A PI3Ks与癌症关系最为密切,其催化亚单位p110 α 由*PIK3CA*基因编码^[28],当发生*PIK3CA*突变或*PTEN*失活突变等异常情况时,PI3K/Akt信号通路被激活而促进肿瘤细胞增殖生长。

大肠癌中存在着PI3K/Akt信号通路失调。分子病理流行病学研究发现,15%~20%的大肠癌患者携有*PIK3CA*基因突变,大部分

位于9号和20号外显子^[16-17, 29]。*PIK3CA*突变在侵袭性肿瘤中显著比前体息肉中发生频率高, 故*PIK3CA*突变被认为在“腺瘤-癌发生序列”的后期起作用, 有学者表示*PIK3CA*突变可预测肿瘤外侵^[30]。*PIK3CA*突变致PI3K信号通路激活, PIP2持续转化成PIP3而诱导mTOR等下游信号活化并通过效应分子S6激酶1(S6 kinase 1, S6K1)和真核翻译起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1)的激活, 促进靶蛋白合成而促进肿瘤生长、抑制细胞自噬。体外研究证明, 抑制PI3K/Akt信号通路可抑制大肠癌细胞生长, 诱导细胞凋亡^[31]。有研究还发现, 近端大肠癌的*PIK3CA*突变率更高^[17], 而近期一项临床研究结果表明诊断后服用阿司匹林的生存获益仅限于近端大肠癌患者^[12]。结合两项结果, 研究人员推测阿司匹林对大肠癌的治疗作用很可能就是通过抑制异常活化的PI3K信号通路实现的。目前研究已证实, 阿司匹林可通过抑制PI3K下游的Akt活性及激活mTOR来抑制大肠癌细胞的恶性行为^[32], 但具体作用机制还有待研究者们进一步探索。

3.2 大肠癌中阿司匹林与AMPK/mTOR信号通路

AMPK为关键的细胞能量传感器, 可因AMP:ATP比值上升或阿司匹林等AMPK激活剂所激活, 激活AMPK可有效抑制mTOR信号通路, 从而促进细胞自噬, 肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)的抑癌活性部分就是通过活化AMPK、抑制mTOR而实现的^[33]。一些AMPK激活剂可通过激活AMPK/Ulk1通路诱导大肠癌细胞自噬和细胞凋亡^[34], 而另一些激活剂则主要影响AMPK/mTOR信号通路, 通过活化AMPK与抑制mTOR活性来抑制大肠癌细胞生长^[35]。近期研究发现, 阿司匹林通过AMPK信号依赖性(升高AMP:ATP比值)和AMPK信号非依赖性(抑制PI3K/Akt信号)两种途径来诱导mTOR信号抑制, 进而诱导大肠癌细胞的自噬^[32], 即阿司匹林诱导的对mTOR的抑制继

发于AMPK信号激活与PI3K/Akt信号抑制。此外, 该过程中还伴随着Akt的活性下降, 该研究结果支持阿司匹林影响AMPK/mTOR信号通路内多个组成元件的观点。

阿司匹林除诱导肠癌细胞自噬之外, 还通过激活AMPK信号来抑制大肠癌细胞增殖与诱导癌细胞凋亡^[36]。其机制可能为阿司匹林激活AMPK后, 诱导细胞质内RNA结合蛋白抗原人类R(RNA binding protein human antigen R, HuR)下调。HuR为大肠癌细胞增殖相关蛋白, 可结合至靶转录本和调节细胞周期蛋白的稳定性。细胞质内HuR减少抑制大肠癌细胞蛋白质合成等过程, 从而抑制癌细胞的增殖^[32]。

由前述研究可见, PI3K/Akt、AMPK信号通路异常与大肠癌密切相关, 这些信号通路异常可影响大肠癌细胞的增殖、凋亡、自噬及转移过程, 而mTOR为这两条通路共同的下游因子可沟通两条信号, 被认为可能是阿司匹林作用的关键靶标。有研究报道^[32], 阿司匹林与PI3K、mTOR和AMPK信号皆相关, 可通过抑制PI3K通路、mTOR通路和激活AMPK通路来抑制大肠癌细胞的恶性生物学行为。

3.3 大肠癌中阿司匹林与NF-κB通路

除前述信号通路之外, 目前研究还集中于探索NF-κB通路和阿司匹林对大肠癌细胞的抑制作用的关系。研究者们^[37-39]发现, 阿司匹林可诱导大肠癌细胞NF-κB通路活化, 诱导继发于NF-κB核转录因子核移位信号的特异性降解, 从而诱导癌细胞凋亡, 他们认为这是阿司匹林诱导大肠癌细胞凋亡的主要机制。Stark等^[37]早期研究发现, 抑制NF-κB的核转移可抑制阿司匹林所诱导的细胞凋亡, 深入研究发现这种抑制作用与阿司匹林使用时间相关。长期使用阿司匹林可激活NF-κB而诱导癌细胞凋亡, 但短期使用阿司匹林反而抑制NF-κB信号。进一步的研究还发现, 在APC突变性腺瘤中阿司匹林可活化NF-κB信号通路, 但在正常肠黏膜上皮中使用阿司匹林却无法活化NF-κB信号^[38]。这表明阿司匹林对NF-κB信号的作用效果与多种因素相关。

另一研究提示,阿司匹林对NF- κ B信号的活化及诱导细胞凋亡的作用有细胞类型特异性,且不论COX-2表达水平、APC突变状态、 β -连环蛋白(β -catenin)及p53基因状态如何,阿司匹林诱导的NF- κ B信号激活和细胞凋亡在研究中的大肠癌细胞系中都可观察到,但在非大肠癌细胞系中阿司匹林对NF- κ B信号却无作用,也未诱导细胞凋亡^[39]。这些现象值得我们进一步去探索。

4 结语

距阿司匹林首次合成已一个多世纪,时至今日其新的治疗作用还在涌现,特别是在大肠癌防治中显示出巨大的潜力。但目前离阿司匹林在大肠癌中广泛应用还存在一定距离。首先,随着个体化治疗时代的到来,我们必须明确预测其疗效的生物标志物,从而获得阿司匹林治疗的靶向人群。许多研究者正朝相关方面努力,有学者表示PI3K/AMPK/mTOR信号通路可能是寻找相关标志物的一个很有前景的方向。其次,阿司匹林抑制大肠癌细胞增殖、诱导其凋亡的具体机制也还存在许多争议。究竟PI3K/Akt/mTOR、AMPK/Akt及NF- κ B通路中的哪条在阿司匹林对大肠癌的防治方面发挥着关键作用,目前尚无定论。总之,要真正认识阿司匹林在大肠癌中的防治作用并在临床中广泛应用,还需要研究者们进一步去探索。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] EDWARDS B K, NOONE A M, MARIOTTO A B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(9): 1290-1314.
- [3] ROTHWELL P M, WILSON M, ELWIN C E, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9754): 1741-1750.
- [4] CHAN A T, GIOVANNUCCI E L, MEYERHARDT J A, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer [J]. *JAMA*, 2005, 294(8): 914-923.
- [5] CHAN A T, OGINO S, FUCHS C S. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(21): 2131-2142.
- [6] BARNES C J, LEE M. Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the adenomatous polyposis coli Min mouse model with aspirin [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(5): 873-877.
- [7] SANDLER R S, HALABI S, BARON J A, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(10): 883-890.
- [8] BAXTER N N, GOLDWASSER M A, PASZAT L F, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(1): 1-8.
- [9] CHAN A T, OGINO S, FUCHS C S. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer [J]. *JAMA*, 2009, 302(6): 649-658.
- [10] FUCHS C, MEYERHARDT J A, HESELTINE D L, et al. Influence of regular aspirin use on survival for patients with stage III colon cancer: findings from intergroup trial CALGB 89803 [C]. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2005, 23(16 Suppl): 3530.
- [11] LIAO X, LOCHHEAD P, NISHIHARA R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(17): 1596-1606.
- [12] BASTIAANNET E, SAMPIERI K, DEKKERS O M, et al. Use of aspirin post diagnosis improves survival for colon cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(9): 1564-1570.
- [13] ROTHWELL P M, WILSON M, PRICE J F, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomized controlled trials [J]. *Lancet*, 2012, 379(9826): 1591-1601.
- [14] JONSSON F, YIN L, LUNDHOLM C, et al. Low-dose aspirin use and cancer characteristics: a population-based cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(7): 1921-1925.
- [15] ALI R, TOH H C, CHIA W K. The utility of aspirin in Dukes C and high risk Dukes B colorectal cancer—the ASCOLT study: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2011, 12(1): 261.
- [16] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330-337.
- [17] YAMAUCHI M, MORIKAWA T, KUCHIBA A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum [J]. *Gut*, 2012, 61(6): 847-854.
- [18] OGINO S, KIRKNER G J, NOSHO K, et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24): 8221-8227.
- [19] DOMINGO E, CHURCH D N, SIEBER O, et al. Evaluation of *PIK3CA* mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal

- anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4297-4305.
- [20] NISHIHARA R, LOCHHEAD P, KUCHIBA A, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status [J]. *JAMA*, 2013, 309(24): 2563-2571.
- [21] CHAN A T, OGINO S, GIOVANNUCCI E L, et al. Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 799-808.
- [22] BARRY E L R, BARON J A, BHAT S, et al. Ornithine decarboxylase polymorphism modification of response to aspirin treatment for colorectal adenoma prevention [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(20): 1494-1500.
- [23] REN F, SHENG W Q, DU X. CD133: a cancer stem cells marker, is used in colorectal cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(17): 2603-2611.
- [24] FAKIH M G, RUSTUM Y M. Does celecoxib have a role in the treatment of patients with colorectal cancer? [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2009, 8(1): 11-14.
- [25] SONG M, WU K, OGINO S, et al. A prospective study of plasma inflammatory markers and risk of colorectal cancer in men [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(9): 1891-1898.
- [26] PUGLISI M A, TESORI V, LATTANZI W, et al. Colon cancer stem cells: controversies and perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(20): 2997-3006.
- [27] PHILP A J, CAMPBELL I G, LEET C, et al. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85 α gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(20): 7426-7429.
- [28] COURTNEY K D, CORCORAN R B, ENGELMAN J A. The PI3K pathway as drug target in human cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1075-1083.
- [29] LIAO X, MORIKAWA T, LOCHHEAD P, et al. Prognostic role of *PIK3CA* mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(8): 2257-2268.
- [30] VELHO S, MOUTINHO C, CIRNES L, et al. BRAF, KRAS and *PIK3CA* mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(1): 255.
- [31] WANG D, CHEN J, CHEN H, et al. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma through PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *J Biosci*, 2012, 37(1): 91-101.
- [32] DIN F V N, VALANCIUTE A, HOUE V P, et al. Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1504-1515.
- [33] SHAW R J, BARDEESY N, MANNING B D, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(1): 91-99.
- [34] HUO H, WANG B, QIN J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK)/Ulk1-dependent autophagic pathway contributes to C6 ceramide-induced cytotoxic effects in cultured colorectal cancer HT-29 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1-2): 171-181.
- [35] BECK E, SCHEEN A J. Metformin, an antidiabetic molecule with anti-cancer properties [J]. *Rev Med Liege*, 2013, 68(9): 444-449.
- [36] PATHI S, JUTOORU I, CHADALAPAKA G, et al. Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48208.
- [37] STARK L A, DIN F V, ZWACKA R M, et al. Aspirin-induced activation of the NF-kappa B signaling pathway: a novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells [J]. *FASEB J*, 2001, 15(7): 1273-1275.
- [38] STARK L A, REID K, SANSOM O J, et al. Aspirin activates the NF-kappa B signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(5): 968-976.
- [39] DIN F V N, DUNLOP M G, STARK L A. Evidence for colorectal cancer cell specificity of aspirin effects on NF-kappa B signalling and apoptosis [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 381-388.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2016-05-15)