

环氧化酶-2 在大肠癌的表达及意义

高伟敏¹, 檀艳丽¹, 薛娟¹, 刘书哲¹, 韩彩丽²

(1. 河北大学基础医学院 病理教研室, 河北 保定 071000; 2. 河北医科大学 病理教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要: **目的** 探讨环氧化酶-2(COX-2)在大肠癌组织中的表达及其与肿瘤恶性程度、分级的关系。**方法** 采用免疫组化技术检测5例正常肠组织、68例大肠癌组织中COX-2的表达情况。**结果** 68例大肠癌组织COX-2的表达阳性率为61.2%(42/68), 显著高于切缘正常组织0%($P<0.05$)。COX-2的表达强度和大肠癌的病理分级呈正相关($\chi^2=8.045, P<0.05$)。**结论** COX-2在大肠癌形成、演化过程中起重要作用。

关键词: 大肠癌; 环氧化酶-2; 免疫组化

中图分类号: R735.3+4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-490X(2010)-03-0009-03

Expression and its pathological significance of COX-2 in human colorectal cancer

Gao Weimin, Tan Yanli, Xue Juan, et al.

(School of Basic Medical Science of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in human colorectal cancer in order to explore its clinical pathological significance. **Methods** The expression of COX-2 in the 68 colorectal cancer and normal intestinal tissue were studied with SP immunohistochemical staining. **Results** No positive expression of COX-2 was found in normal intestinal tissue, while the positive cytoplasmic expression rate of COX-2 in colorectal cancer cases was 61.2%, which was significantly higher than that in normal intestinal ($P<0.05$). The positive cytoplasmic expression of COX-2 in colorectal cancer was positively related with the histological grade of tumor. **Conclusion** COX-2 may be actively involved in the tumorigenesis and progression of colorectal cancers.

Key words: colorectal cancer; Cyclooxygenase-2; immunohistochemistry

大肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,而且发病率呈上升趋势,尤其在大城市增幅更快。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是催化花生四烯酸代谢产生前列腺素(Prostaglandins, PGs)的限速酶。大量研究^[1]表明,诱导型COX-2过度表达导致的前列腺素水平升高在人类多种类型肿瘤的发生过程中起重要作用。COX-2表达水平在肿瘤组织中明显升高,不仅通过促进细胞增殖、抑制凋亡参

与多种肿瘤的发生过程;还通过上调血管生长因子表达促进肿瘤血管形成;而且还可增强肿瘤细胞的侵袭性^[2]。本研究应用免疫组织化学方法,检测人大肠癌不同病理级别组织中COX-2的表达情况,分析COX-2与肿瘤恶性程度的关系,进一步揭示COX-2在大肠癌的发病及恶性程度中的作用,为消化道肿瘤的诊断和基因治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本 收集河北大学附属医院病理科2006年3月至2007年10月手术治疗的68例大肠癌患者(男性35例、女性33例)的病理标本,年龄41~72岁,平均年龄54.12岁。其中结肠癌31例,直肠癌37例。所有组织术后立即取材,经10%中性福

收稿日期:2009-12-31

基金项目:河北省2008年医学科学研究重点课题计划项目(08375)

作者简介:高伟敏(1978—),女,河北保定人,讲师。

通信作者:韩彩丽(1959—),女,河北新乐人,教授,硕士生导师,主要研究胃肠道肿瘤。

尔马林固定,石蜡包埋,5 μm 连续切片 3 张,1 张常规 HE 染色进行病理形态学观察,1 张用于免疫组织化学染色,1 张备用。切片经 HE 染色,明确诊断,均为腺癌。根据恶性肿瘤的三级分级法,本研究 68 例大肠癌中,高分化腺癌 18 例(26.5%),中分化腺癌 31 例(45.6%),低分化腺癌 19 例(27.9%)。

1.2 主要试剂 鼠抗人 COX-2 单克隆抗体,SP 免疫试剂盒和山羊血清,DAB 显色试剂盒,均购于福州迈新生物技术开发公司;一抗稀释度:鼠抗人 COX-2 的单克隆抗体 1:200。

1.3 方法 Streptavidin Peroxidase Conjugated Method 免疫组化方法,即 SP 法进行免疫组织化学染色。石蜡组织切片(5 μm),全部经 HE 染色,证实病理分级。

1.4 结果判断 按照 Krajewska 等^[3]描述的方法进行半定量分析。阳性肿瘤细胞的百分比通过 400 倍高倍镜下至少 5 个视野确定,并按 5 个范围计分,阳性细胞百分数评分:0(0~4%),1(5%~24%),2(25%~49%),3(50%~74%)和 4(75%~100%)。肿瘤细胞免疫染色的强度按如下标准计分:无色为 0 分、浅黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、棕褐色为 3 分;阳性肿瘤细胞的百分比和染色强度相乘产生每个病例的加权分数,即免疫组化染色指数=阳性细胞百分数评分 \times 染色强度。0 分为阴性(-),1~2 分为弱阳性(+),3~4 分为中等阳性(++),4 分以上为强阳性(+++)。一抗的不同细胞着色特点亦有差别:COX-2 阳性细胞以胞质着色为主,阳性信号为细胞质呈棕黄色着色。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理。不同组别参数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较用 t 检验(SNK 法);各组表达率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

5 例正常肠壁组织中 COX-2 表达均为阴性,见图 1,COX-2 在大肠癌细胞中的胞质染色呈阳性,见图 2~4,68 例大肠癌组织 COX-2 阳性表达率为 61.2%(42/68),显著高于切缘正常组织 0%($P<0.05$),见表 1。COX-2 的表达强度和大肠癌的病理分级呈正相关($\chi^2=8.045, P<0.05$)。 χ^2 检验显示,COX-2 在低恶性大肠癌(I、II 级)之间的表达、

低恶性大肠癌与高级别大肠癌(III 级)之间的表达均具有差异性,具有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

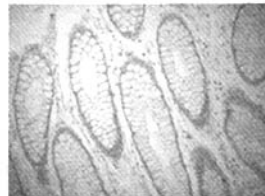


图 1 COX-2 在正常肠壁组织
中阴性表达(sp×200)

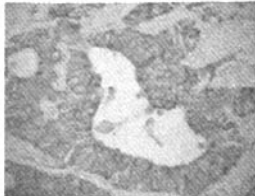


图 2 COX-2 在 I 级大肠癌
组织中的表达(sp×400)

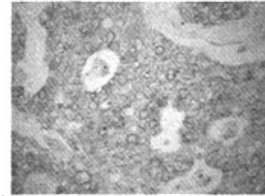


图 3 COX-2 在 II 级大肠癌
组织中的表达(sp×400)

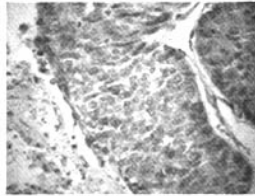


图 4 COX-2 在 III 级大肠癌
组织中的表达(sp×400)

表 1 COX-2 在大肠癌及正常肠壁组织中的表达情况

组织类别	n	COX-2 阴性表达		COX-2 阳性表达	
		阴性	百分比/%	阳性	百分比/%
正常肠壁	5	5	100.0	0	0.0
大肠癌	68	26	38.8	42	61.2

表 2 COX-2 在不同级别大肠癌组织中的表达情况

病理 分级	n	COX-2 表达				百分 比/%
		-	+	++	+++	
I	18	11	4	2	1	38.9
II	31	12	8	6	5	58.1
III	19	3	7	5	4	84.2

3 讨论

COX-2 与肿瘤的关系首先来源于流行病学资料^[4]。自 80 年代以来,西方数项大型流行病学研究发现,在长期服用非甾体类抗炎药的人群中,发生大肠癌的危险可减少 40%~50%,此外,一系列调查研究亦证实,长期使用非甾体类抗炎药也能预防和减少食管癌、胃癌等胃肠道肿瘤的发生,其抗癌机制被认为与抑制 COX-2 的活性有关^[4]。国内外众多相关研究均提示 COX-2 的确与肿瘤的发生密切相关,表明 COX-2 不仅通过促进细胞增殖、抑制凋亡参与多种肿瘤的发生过程,促进血管生成,而且还可利用不同的途径来促进肿瘤的侵袭与转

移^[5]。COX-2 在许多恶性肿瘤组织中高表达,提示 COX-2 参与了肿瘤的发生和发展。

COX-2 在正常组织中一般不表达,在炎症因子、生长因子和肿瘤促进因子的刺激下上调表达,并在 40 % 大肠腺瘤和 80 % 的大肠癌组织中高度表达^[6]。许多实验证实,COX-2 在结直肠癌组织中呈高表达,主要反映在 COX-2 的蛋白水平及 mRNA 上。Noguera Aguilar 等^[7]在实验研究中发现,COX-2 选择性抑制剂罗非考昔明显降低了化学致癌物对小鼠结肠的致癌作用,提示 COX-2 可能是结直肠癌发生的关键因素之一,与结直肠肿瘤的发生有直接关系。

研究认为,COX-2 的致癌机理可能为:COX-2 在肿瘤的过度表达导致肿瘤细胞脂质代谢紊乱,不同功能的代谢产物之间比例失衡,COX-2 过表达催化合成大量的 PGs,PGs 具有抑制机体对肿瘤细胞局部免疫的作用,有利于癌细胞的免疫逃逸;通过相应的受体调节增殖和凋亡相关基因的表达,从而促进细胞增殖,抑制细胞凋亡;通过上调血管生长因子表达促进肿瘤新生血管形成;通过上调基质金属蛋白酶的表达,促进肿瘤的转移。从而在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用^[8-9]。

本研究结果显示,COX-2 在各级别大肠癌均有不同程度的表达,统计分析发现大肠癌细胞各病理级别之间的阳性表达有显著差别,COX-2 随着肿瘤恶性度的升高表达量明显增加,COX-2 表达率与病理组织学分级有显著相关性($P < 0.01$),且在低恶性组和高恶性组之间有明显差别,提示 COX-2 的表达与大肠癌的恶性度密切相关,COX-2 高表达可能是肿瘤由低恶性度向高恶性度演化的重要原因,与 Noguera Aguilar 等研究结果一致。这说明

COX-2 在大肠癌细胞中的表达有特异性,COX-2 在大肠癌的发生和发展中起作用。

参考文献:

- [1] Garcia-Rodriguez L A, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long term users of Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug[J]. *Epidemiology*, 2001, 12(1): 88-93.
- [2] 檀艳丽, 方川, 户志杰, 等. 环氧化酶-2 与人脑胶质瘤侵袭性的相关性研究[J]. *河北职工医学院学报*, 2007, 24(1): 1-3.
- [3] Krajewska M, Krajewski S, Epstein J L, et al. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X and mcl-1 expression in prostate cancers[J]. *Am J Pathol*, 1996, 148(5): 1567-1576.
- [4] 钟鹰, 李国庆. 非甾体类抗炎药抗肿瘤作用研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(23): 3584-3586.
- [5] 檀艳丽, 方川, 孙贺英, 等. 人脑星形细胞瘤环氧化酶-2 的表达及与细胞增殖凋亡的关系[J]. *军医进修学院学报*, 2007, 28(4): 295-296.
- [6] 王晓燕, 李伟忠, 梁磊, 等. 苦参碱抑制人大肠癌 SW480 细胞环氧化酶-2 的表达[J]. *广东医学*, 2009, 30(11): 1631-1634.
- [7] Noguera Aguilar J F, Amengual Antich I, Plaza Martinez A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition in colon experimental carcinogenesis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005, 97(9): 637-647.
- [8] Williams C S, Smalley W, DuBois R N. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(6): 1325-1329.
- [9] Uefunji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(1): 135-138.