

# 环氧化酶-2 在乳腺浸润癌中的表达及临床意义

王喜梅<sup>1</sup>, 吴勇军<sup>2</sup>, 陈良富<sup>1</sup>, 肖鹏<sup>1</sup>, 张雪梅<sup>1</sup>

Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Breast Invasive Carcinoma and Its Significance

WANG Xi-mei<sup>1</sup>, WU Yong-jun<sup>2</sup>, CHEN Lian-gu<sup>1</sup>, XIAO Peng<sup>1</sup>, ZHANG Xue-mei<sup>1</sup>

1. Department of Basic Medicine, Huaihua Medical College, Huaihua 418000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Huaihua Medical College

**Abstract: Objective** To study the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast invasive carcinoma and its clinicopathological significance. **Methods** The expression of COX-2 was detected with SP immunohistochemical analysis in 83 cases of breast invasive carcinoma (including 62 cases with surrounding invasion, 47 cases with lymph node metastasis) and 35 non-cancerous specimens. **Results** The positive rate of COX-2 in breast invasive carcinoma was 73.5% (61/83), which was significantly higher than those in non-cancerous specimens ( $P < 0.001$ ). The expression of COX-2 was correlated with clinical stage, invasion and lymph node metastases ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ), but there was no correlation with age and tumor size. **Conclusion** COX-2 protein expression may be playing an important role in the development of breast invasive carcinoma.

**Keywords:** Breast neoplasms; Cyclooxygenase-2; Invasion; Metastasis; Immunohistochemistry

**摘要:**目的 研究环氧化酶-2 (COX-2) 在乳腺浸润癌中的表达情况及其与乳腺癌临床病理特征的关系。方法 应用免疫组织化学 (SP 法) 检测 83 例乳腺浸润癌 (其中有周围组织浸润 62 例, 伴腋淋巴结转移 47 例) 和 35 例癌旁组织中 COX-2 的表达。结果 COX-2 在乳腺浸润癌中的阳性表达率为 73.5% (61/83), 显著高于癌旁组织 ( $P < 0.001$ ); 乳腺浸润癌组织 COX-2 的表达与临床分期、周围组织浸润和淋巴结转移密切相关, ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ), 与患者年龄和肿瘤大小无明显相关性。结论 COX-2 蛋白表达可能在乳腺浸润癌的发生、发展中起重要作用。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 环氧化酶-2; 浸润; 转移; 免疫组织化学

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578 (2004) 04-0206-02

## 0 引言

环氧化酶 (Cyclooxygenase, COX) 是催化花生四烯酸转变为前列腺素及其他类前列腺物质的限速酶, 由两组相关基因 COX-1 和 COX-2 编码。COX-1 属结构基因, 参与体内基础前列腺素的合成; COX-2 属诱导基因, 正常组织细胞中较少发现, 当受各种因素刺激时可表达增强<sup>[1,2]</sup>。近年大量研究表明, COX-2 不仅在炎症反应中起重要作用, 而且与许多人类肿瘤的发生、发展有关。为此我们通过免疫组化检测 COX-2 在乳腺浸润癌中的表达, 并探讨其与临床病理关系。

## 1 资料和方法

**1.1 临床资料** 收集附属第一人民医院 1995 ~ 2002 年手术切除的女性乳腺浸润癌标本 83 例, 其中有周围组织浸润 62 例, 伴腋淋巴结转移 47 例。年龄 29 ~ 72 岁, 平均 (45 ± 4.21) 岁。全部病例经 HE 染色复诊证实并按中国抗癌协会编写的《常见

恶性肿瘤诊治规范乳腺癌分册》的组织学分类标准分为 I、II、III 级。另取癌旁正常组织 35 例作对照。所有标本经 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋, 4μm 切片。

**1.2 试剂** 羊抗人 COX-2 多克隆抗体购自北京中山生物公司 (SanCruz 公司产品), SP 免疫组化试剂盒和 DAB 显色剂购自福州迈新生物公司。

**1.3 方法** 免疫组化采用 SP 法。染色步骤按试剂盒说明书进行, 每批染色均设阳性和阴性对照。

**1.4 结果判定** 免疫组化染色, 参照文献 [3]。COX-2 阳性表达主要位于细胞质, 在 400 倍光镜下至少观察 5 个视野, 阳性细胞 >5% 定义为阳性, ≤5% 为阴性。所有染色结果均用双盲法测定。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 10.0 统计软件进行统计, <sup>2</sup> 检验和 Spearman 等级相关分析,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

**2.1 COX-2 在乳腺浸润癌中的表达** 乳腺浸润癌中 COX-2 的阳性表达主要为胞质弥漫着色, 极少数表现核膜着色; 着色细胞主要为癌细胞, 基质阴性或

收稿日期: 2003-06-16; 修回日期: 2003-12-17

作者单位: 1. 418000 湖南省怀化医学高等专科学校基础医学部; 2. 湖南省怀化医专附属第一人民医院

极少弱阳性。COX-2 的阳性表达以乳腺导管癌居多,混合型次之,小叶癌表达较少;COX-2 阳性细胞主要位于癌巢边缘,癌巢中部表达较少。83 例乳腺浸润癌患者,COX-2 阳性表达 61 例,阳性率 73.5%;35 例癌旁组织仅 3 例表达阳性,阳性率 8.6%。乳腺浸润癌中 COX-2 的阳性表达明显高于癌旁组织 ( $P < 0.001$ )。

2.2 COX-2 阳性表达与乳腺浸润癌患者临床病理特征的关系

表 1 COX-2 表达与乳腺浸润癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	COX-2			阳性率 (%)	P
		-	+			
年龄(岁)	50	32	10	22	68.7	
	<50	51	12	39	76.5	>0.25
肿瘤大小	>2.0cm	56	12	44	78.6	
	2.0cm	27	10	17	63.0	>0.01
临床分期		19	9	10	52.6	
		24	7	17	70.8	
周围组织浸润	-	40	6	34	85.0	<0.05
	+	21	10	11	52.4	
淋巴结转移	-	62	12	50	80.6	<0.05
	+	36	17	19	52.7	
	+	47	5	42	89.4	<0.001

由表 1 可见,COX-2 表达水平与乳腺浸润癌患者年龄和原发肿瘤大小无明显相关性,与临床病理分期、周围组织浸润及淋巴结转移明显相关。COX-2 阳性表达随着患者病情恶化程度的增高而升高 ( $P < 0.05$ );在有周围组织浸润及淋巴结转移组 COX-2 阳性表达均明显高于无周围组织浸润和无淋巴结转移组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。

3 讨论

人类 COX-2 的基因编码现在已经比较清楚<sup>[4]</sup>,它在静息状态下几乎不表达,但炎症或肿瘤等病理反应发生过程中,由于各种细胞因子大量存在,可促进 COX-2 表达增加。Kargman 等<sup>[5]</sup>对结肠癌 HCA-7 细胞进行 TGF- $\alpha$  诱导,发现 COX-2 表达增强,细胞出现大量有丝分裂。Tsujii 等<sup>[6]</sup>观察过度表达 COX-2 的小鼠结肠癌上皮细胞,发现 bcl-2 水平上调,细胞凋亡受到抑制。Tsujii 等<sup>[7]</sup>研究发现,体外转染 COX-2 基因的人结肠癌细胞株在过度表达 COX-2 的同时,促血管生成因子 VEGF、bFGF、PDGF、内皮素-1 等和基质金属蛋白酶-2 均明显上调,而 COX-2 抑制剂可明显抑制这些促血管生长因

子和基质金属蛋白酶-2 的表达。

我们应用免疫组织化学方法检测 83 例乳腺浸润癌和 35 例癌旁组织中 COX-2 的表达情况,发现癌组织中 COX-2 的表达水平明显高于癌旁组织,阳性率达 73.5% ( $P < 0.001$ ),与国外报道基本一致<sup>[8]</sup>,提示 COX-2 可能与乳腺浸润癌的发生有关。在 61 例 COX-2 阳性表达的病例中,阳性细胞主要位于癌巢边缘和间质中侵袭的癌细胞灶内,以乳腺导管癌居多,混合型次之,小叶癌表达较少,提示 COX-2 的表达与癌细胞增殖活跃程度及乳腺浸润癌的组织学类型有关。免疫组化结果显示 COX-2 在肿瘤临床分期 I、II、III 期中表达差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),随着肿瘤恶性程度的增加,COX-2 表达不断增高;同时 COX-2 在有周围组织浸润和有淋巴结转移的乳腺浸润癌中都有高表达,与无周围组织浸润和无淋巴结转移组比较,差异均有显著性 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。提示 COX-2 的高表达在乳腺浸润癌的癌变发展过程中有促进作用。另有报道<sup>[9]</sup>,COX-2 与乳腺癌的预后有关,其能否作为乳腺浸润癌的预后指标,我们将作进一步的研究。

参考文献:

- [1] Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action [J]. Am J Physiol, 1992, 263 (Pt 2): 181-191.
- [2] Hempel SL, Monick MM, Hunnighake GW, Li J. Polysaccharide induces prostaglandin synthase-2 protein and mRNA in human alveolar macrophages and blood monocytes [J]. J Clin Invest, 1994, 93 (1): 391-396.
- [3] Molina MA, Sitajarra A, Lemoine MG, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Cancer Res, 1999, 59 (17): 4356-4362.
- [4] Appleby SB, Ristimaki A, Neilson, et al. Structure of the human cyclooxygenase-2 gene [J]. Biochem J, 1994, 302 (Pt 3): 723-727.
- [5] Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC delta 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (cox-2) [J]. Cell, 1996, 87 (5): 803-809.
- [6] Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2 [J]. Cell, 1995, 83 (3): 493-501.
- [7] Tsujii M, Kawano S, Tsujii S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells [J]. Cell, 1998, 93 (5): 705-716.
- [8] Half E, Tang XY, Gwyn K, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Human Breast Cancers and Adjacent Ductal Carcinoma in Situ [J]. Cancer Res, 2002, 62 (6): 1676-1681.
- [9] Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer [J]. Cancer Res, 2002, 62 (3): 632-635.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]