

COX-2 基因在食管癌中的表达及临床意义^①

张金添¹, 黄汉兴²

(1. 莆田学院, 福建 莆田 351100;

2. 福建省莆田市第一医院, 福建 莆田 351100)

摘要: **目的** 探讨环氧酶-2(COX-2)基因在食管癌中的表达及临床意义。**方法** 采用免疫组化 SP 法检测食管癌组织及癌周正常食管组织中的 COX-2 基因表达水平, 分析其在食管癌中的表达及临床意义。**结果** ①食管癌组织中 COX-2 基因呈弱阳性、阳性及强阳性表达例数均分别显著高于癌旁组织中的表达例数 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.01$); ②低分化组中 COX-2 基因强阳性表达例数显著高于中分化组和高分化组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 低分化组中 COX-2 基因阴性表达显著低于高分化组 ($P < 0.05$)。**结论** COX-2 基因的表达与食管癌的发生、发展及分化程度密切相关。

关键词: COX-2 基因; 食管肿瘤; 表达水平

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)01-0030-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.008

Expression and clinical significance of COX-2 gene in esophageal cancer

Zhang Jintian¹, Huang Hanxing²

(1. Putian University, Putian 351100, Fujian, China E-mail:3071003019@qq.com

2. The First Hospital of Putian City, Putian 351100, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of cyclooxygenase 2 (COX-2) gene in esophageal cancer. **Methods** The immunohistochemical SP method was used to detect the expression level of COX-2 gene in esophageal cancer tissues and esophageal tissues adjacent to esophageal cancer, and the expression and clinical significance of COX-2 gene in esophageal cancer were analyzed. **Results** The number of cases with weakly positive, positive and strongly positive expressions of COX-2 gene in the esophageal cancer tissues were significantly higher than those in the tissues adjacent to cancer respectively ($P < 0.001$ or $P < 0.01$); the number of cases with strongly positive expression of COX-2 gene in the poorly differentiated group was significantly higher than those in the moderately differentiated and the well differentiated groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and the number of cases with negative expression of COX-2 gene in the poorly differentiated group was significantly lower than that in the well differentiated group ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of COX-2 gene is closely related to the genesis, development and differentiation degree of esophageal cancer.

Key words: cyclooxygenase 2; esophageal neoplasms; expression level

食管癌是由食管鳞状上皮或腺上皮异常增生引起的恶性癌变,在食管肿瘤中所占比例超过 90%,死亡率较高,对人类生命健康造成极大威胁^[1-2]。目前食管癌病因尚不明了,一般认为是多种因素综合作用的结果,临床治疗食管癌首选方法为手术治疗^[3]。环氧酶-2(COX-2)是一种双功能酶,具有环氧酶和过氧

化氢酶活性,对花生四烯酸转化为前列腺素具有重要作用,相关研究显示,生理状态下绝大多数组织细胞不表达 COX-2,在炎症、肿瘤等病理状态下,经促炎介质诱导后 COX-2 可呈表达增高趋势^[4-5]。本次研究分析 COX-2 基因在食管癌中的表达情况,以为食管癌的治疗提供一个新的方向。具体报告如下。

① 基金项目:福建省教育厅科研基金资助项目(JA15442)

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年2月—2016年2月附属医院病理科病史资料完整的原发食管癌手术切除标本40例,同时取癌周正常食管组织40例作为正常对照,均经病理检查确诊,所有患者术前均未接受过放化疗。40例患者中男23例,女17例,年龄50~78岁,平均年龄为(63.84±5.75)岁。并将40例食管癌组织按照病理分级分为高分化组15例、中分化组14例、低分化组11例。

1.2 试剂 兔抗人COX-2单克隆抗体、免疫组化检测试剂盒及DAB显色试剂盒均购自福州买新生物技术有限公司。

1.3 SP法检测 采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白—过氧化物酶链结法(streptavidin-peroxidase, SP)法。将肿瘤组织和癌旁组织标本石蜡切片4 μm,采用10%中性福尔马林固定标本,进行脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、温烤。切片进行常规脱蜡水化后,采用PBS液冲洗3次,每次5 min。采用高压热修复法进行抗原修复,将每张切片加入适量过氧化氢溶液,于室温下孵育10 min, PBS液冲洗后采用非免疫性动物血清封闭液,于切片中滴加相应的一抗50 μl,阴性对照组用PBS液代替一抗,室温下置60 min。PBS液冲洗后甩去PBS液,滴加50 μl生物素标记的二抗,室温下置10 min, PBS液冲洗后滴加试剂相配套的DAB显色剂,显微镜下观察控制染色强度。自来水冲洗后终止显色,苏木素复染,自来水冲洗返蓝。梯度酒精脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶封固。

1.4 结果判断 COX-2表达于细胞浆中,阳性细胞:胞浆中出现定位明确、染色明显的黄色或棕黄色颗粒。每张切片随机选取10个高倍视野,各计数100个细胞,计算阳性细胞百分比,根据阳性细胞染色强度和阳性细胞所占比例判定结果。染色强度判断标准:0分:无染色;1分:浅黄色;2分:棕黄色;3分:棕褐色。阳性细胞比例结果判断标准:0分:阳性细胞比例<5%;1分:阳性细胞比例为5%~25%;2分:阳性细胞比例为26%~50%;3分:阳性细胞比例>50%。两项评分结果相乘作为最终得分:0分:阴性(-);1~2分:弱阳性(+);3~4分:阳性(++);5~6分:强阳性(+++)。

1.5 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,均采用SPSS 18.0统计软件进行分析。

2 结果

2.1 肿瘤组织与癌旁组织中的COX-2基因表达比较 肿瘤组织中COX-2基因的弱阳性、阳性及强阳性表达均显著高于癌旁组织($P < 0.05$),见表1。食管癌

组织与癌旁组织中COX-2基因染色情况见图1、图2。

表1 食管癌组织与癌旁组织中COX-2基因表达比较

组别	n	阴性	弱阳性	阳性	强阳性
食管癌组织	40	7	11	11	11
癌旁组织	40	38	2	0	0
χ^2		48.813	7.440	12.754	12.754
P		<0.001	0.006	<0.001	<0.001

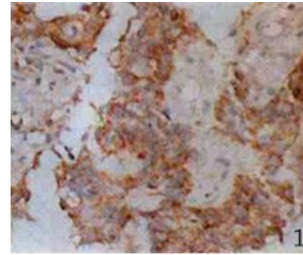


图1 肿瘤组织COX-2阳性染色(×400);

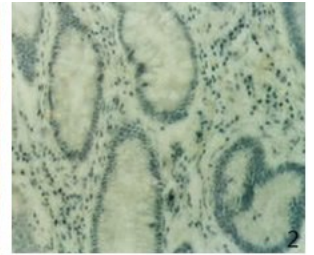


图2 癌旁组织COX-2阴性染色(×400)

2.2 不同分化程度食管癌组织中COX-2基因表达比较 低分化组COX-2基因强阳性表达显著高于中分化组($\chi^2 = 6.428$, $P = 0.011$)和高分化组($\chi^2 = 7.617$, $P = 0.006$),低分化组阴性表达显著低于高分化组($\chi^2 = 5.769$, $P = 0.016$),见表2。

表2 不同分化程度食管癌组织中COX-2基因表达比较

组别	n	阴性	弱阳性	阳性	强阳性
低分化组	15	0	1	5	9
中分化组	14	2	5	5	2
高分化组	11	5	5	1	0

3 讨论

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率高,早期症状不明显,部分患者存在吞咽不适感,胸骨后有烧灼样、针刺样或牵拉摩擦样疼痛;中晚期时出现进行性吞咽困难,为食管癌的典型症状,患者消瘦、无力,容易发生呼吸系统感染;晚期出现持续性胸痛或背痛;当癌细胞向肝、脑等器官脏器转移时,可出现黄疸、腹腔积液和昏迷等症状。据统计,世界上每年约有20万人死于食管癌,死亡率居全球肿瘤死亡第6位^[6-8]。临床遵循早诊断早治疗原则,对某些在癌变过程中异常表达的基因进行研究,有利于早期诊断和治疗食管癌。COX-2是一种膜结合蛋白,在巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和单核细胞中均可被诱导表达,具有催化作用,参与多种病理生理过程,具体为细胞膜磷脂通过磷脂酶A2途径被水解释放出花生四烯酸,在COX-2的催化下,合成前列腺素E2(PGE2),最后产生一系

列炎症介质,并通过瀑布式级联反应参与机体各生理及病理过程。COX-2与多种癌细胞均有密切关系,参与了肿瘤的发生与发展,促进恶性肿瘤转移^[9-11]。Kumagai Y等^[12]研究显示,食管鳞癌微血管密度越高,COX-2基因表达越明显,两者具有显著相关性。Chen J等^[13]研究表明,COX-2基因对食管癌的发展具有促进作用,与P53基因联合检测对食管癌患者预后评估具有重要作用。

本次研究分析COX-2基因在食管癌组织和癌旁组织中的表达情况,结果显示癌组织中COX-2基因呈弱阳性、阳性及强阳性表达,表达程度均显著高于其在癌旁组织中的表达($P < 0.05$),表明COX-2基因在癌组织中表达较高,与唐曼等^[14]的研究结果相符。低分化组COX-2基因表达强阳性显著高于中分化组和高分化组($P < 0.05$),低分化组中COX-2阴性表达显著低于高分化组($P < 0.05$),而中分化组与高分化组中COX-2阳性表达虽无显著差异,但仍低于低分化组,表明食管鳞癌组织中COX-2的表达与肿瘤分化程度有关。张乐等^[15]研究显示,COX-2的表达随着肿瘤分化程度的升高而逐渐上调,亦与本次研究结果相符。

综上所述,COX-2基因在癌组织中的表达高于癌旁组织,其表达程度与癌分化程度有关。但是本研究纳入样本量较少,因此还需扩大样本量进行更加深入的研究。

参考文献:

- [1] 朱雄杰,田瑶,朱娟娟,等.食管癌的靶向治疗研究进展[J].实用医学杂志,2017,33(12):1910-1912.
- [2] 陈伟坚,李庆禄,庞小洋,等.中、下段食管癌术后胸内吻合口瘘的原因分析与治疗对策[J].右江民族医学院学报,2014,36(3):383-385.
- [3] 李日著,陈宏明,罗世官,等.两种吻合方式在食管癌切除术中的应用效果比较[J].右江民族医学院学报,2015,37(3):413-414.

- [4] 刘贵秋,张传山,张勤. COX-2及E-cadherin在胃癌发生发展中的作用研究进展[J]. 山东医药,2014,54(3):98-100.
- [5] 李俊青,孙建宁,李军祥. 环氧合酶-2及相关信号通路在慢性萎缩性胃炎中的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(8):437-441.
- [6] 梁玮,陈洋洋,陈雅华. 早期食管癌内镜诊治的应用推广:福建经验[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(3):158-162.
- [7] 郭智,高宇,刘丽坤,等. 持续性背痛与食管癌放疗患者生存期的相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床,2017,29(7):484-487.
- [8] 喻雄杰,李艳丽,雷金华,等. 缓释化疗粒子与支架置入治疗中晚期食管癌比较[J]. 现代仪器与医疗,2016,22(4):83-84.
- [9] 李韶令,张相民,刘联斌,等. AMPK、NF- κ B、COX-2及PGE2在非小细胞肺癌中的表达[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(3):49-54.
- [10] 马晓春,李娟. 子宫内膜异位症非激素药物治疗研究新进展[J]. 检验医学与临床,2014,11(17):2450-2452.
- [11] 刘红波,田云霄,王艳花,等. 环氧合酶-2在消化道肿瘤中的表达研究[J]. 河北医药,2013,35(15):2356-2359.
- [12] Chen J, Wu F, Pei HL, et al. Analysis of the correlation between P53 and Cox-2 expression and prognosis in esophageal cancer[J]. Oncology Letters, 2015, 10(4): 2197-2203.
- [13] Kumagai Y, Sobajima J, Higashi M, et al. Coexpression of COX-2 and iNOS in angiogenesis of superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. International Surgery, 2015, 100(4): 733-743.
- [14] 唐曼,徐晓春,吴强,等. COX-2、RAR- β 2在食管鳞状细胞癌组织中的表达及相互关系[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(2):141.
- [15] 张乐,梁宗英,辛国华,等. COX-2在不同分化程度食管鳞癌组织中的表达及临床意义及中医辨证分析[J]. 环球中医药,2014,7(S2):27-28.

收稿日期:2017-09-26;修回日期:2018-02-05

(上接第29页)

- [9] 郭晓东,张宇月,赵景民,等. VEGF和p53在肝细胞性肝癌组织中的异常表达与预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2012,12(33):6451-6453.
- [10] 王伟,曹苏生,鹿存涛,等. VEGF在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中外医疗,2013,32(35):65-66.
- [11] 丁佩剑,杨阳. VEGF在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 承德医学院学报,2011,28(4):355-357.
- [12] Takada M, Nakagawa K. Role of EGFR monoclonal antibodies in the management of non-small cell lung cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2015, 15(9): 792-802.

- [13] Gala K, Chandarlapaty S. Molecular pathways: HER-3 targeted therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(6): 1410-1416.
- [14] 汤永峰,谢莉莉,冯晓敏,等. PTEN、P53和EGFR在乳腺癌中的表达与临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(2):345-349.
- [15] 张景华,王保信,汪萍,等. 乳腺癌组织中HSG和EGFR的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志,2013,28(1):24-27.

收稿日期:2017-10-13;修回日期:2017-12-06