

· 论 著 ·

## 环氧酶-2 在乳腺癌中的表达及其意义

高砚春<sup>1</sup>, 蔡 燕<sup>2</sup>, 幸天勇<sup>1△</sup>

(川北医学院附属医院: 1. 普外科; 2. 检验科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探讨环氧酶-2(COX-2)在乳腺癌中的表达及其意义。方法 采用免疫组化法(SP法)检测 45 份乳腺癌组织中 COX-2 蛋白表达情况,分析其与患者年龄,肿瘤大小,雌、孕激素受体状况,临床分期,腋窝淋巴结转移的关系。结果 在 45 份乳腺癌组织中,COX-2 蛋白表达阳性率为 84.4%(38/45),在 III+IV 期乳腺癌中表达阳性率明显高于 I+II 期,分别为 93.3%、83.3%( $P<0.05$ );在腋窝淋巴结阳性组 COX-2 表达阳性率高于腋窝淋巴结阴性组,分别为 92.9%、82.2%( $P<0.05$ )。COX-2 阳性表达与患者年龄,肿瘤大小,雌、孕激素受体状况等无明显相关性( $P>0.05$ )。结论 乳腺癌组织中 COX-2 表达与肿瘤临床分期、腋窝淋巴结转移呈明显相关关系。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 环氧酶-2; 淋巴结转移

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.015

中图分类号: R737.9; R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)15-1975-02

### Expression of Cyclooxygenase-2 in human breast cancer and its implication

GAO Yan-chun<sup>1</sup>, CAI Yan<sup>2</sup>, XING Tian-yong<sup>1△</sup>

(1. The Department of General Surgery; 2. The Department of Clinical Laboratory,

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) proteins in human breast cancer and its implication. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of COX-2 proteins in 45 cases of breast cancer. The relationship was analyzed between the expression of COX-2 and age, tumor size, the protein expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), clinic phase, axillary lymph node metastasis. **Results** The expression rates of COX-2 in III and IV stages of breast cancer were higher than those of I and II stages ( $P<0.05$ ). There was higher expression in the positive group of axillary lymphnode metastasis than that in the negative group ( $P<0.05$ ). However, there were no correlations with ages, tumor size, ER and PR, etc. **Conclusion** In breast cancer, The expression of COX-2 is significantly associated with clinic stage and axillary lymph node metastasis.

Key words: breast cancer; COX-2; lymphnode metastasis

环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是前列腺素合成的限速酶,仅在炎症和肿瘤中表达,可通过抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管生成、增加肿瘤侵袭力等多种机制参与调节多种肿瘤的发生、发展过程<sup>[1]</sup>。近期研究发现,COX-2 可促进肿瘤淋巴管生成,导致远处转移。本实验拟通过检测乳腺癌组织中 COX-2 蛋白表达情况,探讨 COX-2 在乳腺癌中的表达及其意义。

### 1 材料与方

**1.1 标本来源** 收集本院普外科 2005 年 10 月至 2008 年 3 月手术切除乳腺癌标本石蜡块 45 份,均经病理组织学检查证实。均为女性患者,术前未接受放疗或化疗,年龄 26~71 岁,平均 46.6 岁。肿瘤大小 T<sub>1</sub> 4 例, T<sub>2</sub> 17 例, T<sub>3</sub> 21 例, T<sub>4</sub> 3 例。病理类型:浸润性导管癌 35 例,单纯癌 4 例,黏液癌 3 例,髓样癌 2 例,浸润性小叶癌 1 例。其中腋窝淋巴结转移 28 例,无腋窝淋巴结转移 17 例。

**1.2 主要试剂及仪器** 兔抗人 COX-2 单克隆抗体(工作液)、SP 试剂盒、DAB 显色剂均购于福建迈新公司。

**1.3 检测方法** 将乳腺组织石蜡块制成 4 μm 厚组织切片,分别进行 HE 染色和免疫组化研究。免疫组化研究采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶亲和免疫组化法(SP法),具体步骤按试剂盒说明书进行。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,阳

性对照为福建迈新公司已证实的有 COX-2 表达阳性的结肠癌组织切片。

**1.4 结果判断** 免疫组化结果以胞质内出现特异性染色深浅评分<sup>[2]</sup>: 0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕色,3 分为棕褐色;再按照染色细胞所占百分比打分:无阳性细胞为 0 分,1%~10%为 1 分,11%~50%为 2 分,≥51%为 3 分。两项乘积即为免疫组化得分。乘积大于 3 分者定为阳性。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS10.0 统计分析软件中  $\chi^2$  检验进行统计学处理,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 COX-2 在乳腺癌组织中的表达** COX-2 阳性表达的乳腺癌组织在镜下均表现为细胞浆内出现黄棕色颗粒,且绝大多数定位于肿瘤细胞,少量在间质中淋巴管内皮细胞也有表达。45 份乳腺癌石蜡组织标本中 38 份在胞质中检测到 COX-2 表达,阳性率为 84.4%。

**2.2 COX-2 表达与临床病理特征的关系** COX-2 表达情况与患者年龄,肿瘤大小,雌、孕激素受体状况等因素无明显相关性。肿瘤临床分期 III+IV 组 COX-2 表达阳性率为 93.3%,明显高于 I+II 期组(66.7%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.3 COX-2 表达与乳腺癌腋窝淋巴结转移的关系** COX-2

△ 通讯作者, E-mail: X-tianyong@163.com。

表达情况与乳腺癌腋窝淋巴结转移状况关系密切。腋窝淋巴结阴性组 COX-2 表达阳性率为 70.6% (12/17), 腋窝淋巴结阳性组 COX-2 表达阴性 2 例, COX-2 表达阳性 26 例, 阳性率为 92.9%, 明显高于腋窝淋巴结阴性组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。COX-2 表达阳性组中发生腋窝淋巴结转移 26 例, 转移率为 68.4% (26/38), 较 COX-2 表达阴性组高 [28.6% (2/7)], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。45 例乳腺癌患者共有淋巴结标本 216 份, 发生癌转移 98 份, 总阳性率为 45.4%。COX-2 表达阳性组发生腋窝淋巴结转移 76 份, 阳性率为 35.2% (76/216); COX-2 表达阴性组腋窝淋巴结转移率为 10.2% (22/216)。COX-2 表达阳性组腋窝淋巴结转移率较阴性组高 ( $P < 0.05$ )。

表 1 COX-2 表达与临床病理特征的关系

项目	COX-2 表达			P
	n	阳性(n)	阴性(n)	
年龄(岁)				
≤50	24	20	4	0.181
>50	21	18	3	
雌激素受体状况				
阳性	16	11	5	0.125
阴性	29	27	2	
孕激素受体状况				
阳性	19	15	4	0.247
阴性	26	23	3	
肿瘤大小				
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	21	19	2	0.083
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	24	22	2	
临床分期				
I+II	15	10	5	0.015
III+IV	30	28	2	

表 2 COX-2 表达与乳腺癌腋窝淋巴结转移的关系

组别	n	COX-2 表达[n(%)]	
		阳性	阴性
腋窝淋巴结阴性组	17	12(70.6)	5(29.4)
腋窝淋巴结阳性组	28	26(92.9)	2(7.1)*

\*: 与腋窝淋巴结阴性组比较,  $P=0.032$ 。

### 3 讨 论

大量研究表明, COX-2 在多种肿瘤中有较高表达<sup>[3-5]</sup>, 且一直被认为是消化系统癌症发生过程中的早期事件<sup>[6]</sup>。本实验结果显示, COX-2 在乳腺癌中表达阳性率为 84.4%, 但与患者年龄, 肿瘤大小, 雌、孕激素受体状况等无明显相关性。COX-2 表达阳性乳腺癌组织发生腋窝淋巴结转移的概率为 68.4%, 较 COX-2 表达阴性者发生腋窝淋巴结转移概率高 (28.6%)。检测的 216 份淋巴结中, 发生腋窝淋巴结转移 98 份, 阳性率为 45.4%。COX-2 表达阳性组较表达阴性组发生腋窝淋巴结转移的概率高, 分别为 35.2%、10.7%; 腋窝淋巴结阳性组 COX-2 表达阳性率也明显高于腋窝淋巴结阴性组,

分别为 92.9%、70.6% ( $P < 0.05$ )。此外, 临床分期 III+IV 组中 COX-2 表达阳性率明显高于 I+II 组, 分别为 93.3%、66.7% ( $P < 0.05$ )。可见 COX-2 与乳腺癌恶性程度和淋巴结转移具有高度一致性, COX-2 高表达与肿瘤淋巴结转移、临床分期密切相关。与 COX-2 在其他肿瘤(如口腔鳞癌、胃癌)中的表达基本一致。

目前发现 COX-2 的致癌机制主要为 COX-2 可以促进细胞增殖, 抑制凋亡<sup>[7]</sup>, 增加肿瘤细胞侵袭力, 而且 COX-2 高表达可促使 PGE<sub>2</sub> 生成增多, 后者作用于 EP<sub>2</sub> 受体或 EP<sub>4</sub> 受体或 PPAR<sub>r</sub>, 通过 EP/cAMP 途径激活各种胞内激酶, 或通过核受体直接激活促血管生成因子基因, 如 VEGF 等, 导致肿瘤血管生成<sup>[8]</sup>; 另外 COX-2 表达升高可使前列腺癌中 Wnt 信号通路抑制因子分泌增加, 从而导致肿瘤转移<sup>[9]</sup>。但目前尚不清楚 COX-2 导致乳腺癌转移的分子机制, 有待进一步研究确定。

总之, COX-2 与乳腺癌恶性程度和淋巴结转移高度相关, 是评价乳腺癌恶性程度和预测肿瘤转移与否的良好指标, 为针对 COX-2 开发抑制剂治疗乳腺癌提供了新的靶标。

### 参考文献:

- [1] Saukkonen K, Rintahaka J, Sirula A, et al. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis [J]. APMIS, 2003, 111(10):915.
- [2] 许良中. 乳腺病理学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999:395.
- [3] Kapoor V, Singh AK, Dey S, et al. Circulating cyclooxygenase-2 in patients with tobacco-related intraoral squamous cell carcinoma and evaluation of its peptide inhibitors as potential antitumor agent [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 6:1432.
- [4] Wilson KT, Fu SD, Ramanujam KS, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas [J]. Cancer Res, 1998, 58(14):2929.
- [5] 刘光雪, 王卫星, 黄顺荣, 等. 胃癌组织中 COX-2 与 VEGF 的表达相关性及其临床意义 [J]. 广西医学, 2006, 28(12):1873.
- [6] Akhtar M, Cheng YL, Magno RM, et al. Promoter methylation regulates Helicobacter pylori-stimulated cyclooxygenase-2 expression in gastric epithelial cells [J]. Cancer Res, 2001, 61(6):2399.
- [7] Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2001, 22(9):1379.
- [8] Seno H, Oshimam M, Ishikawa TO, et al. Cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) receptor EP(2) dependent angiogenesis in APC (Delta 716) mouse intestinal polyps [J]. Cancer Res, 2002, 62(2):506.
- [9] Liu XH, Kirschenbaum A, Weinstein BM, et al. Prostaglandin e2 modulates components of the wnt signaling system in bone and prostate cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3):715.