

· 论 著 ·

环氧化酶-2 与雌、孕激素受体在子宫内膜癌中的表达及相关性研究

廖化梅¹, 刘 建^{2△}

(1. 重庆市荣昌县人民医院 402460; 2. 重庆医科大学附属第二医院 400010)

摘要:目的 研究环氧化酶-2 与雌、孕激素受体在子宫内膜癌的表达及相关性。方法 用免疫组化法检测 54 例子官内膜癌中 COX-2、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)在子宫内膜癌的表达,并分析其临床意义。结果 子宫内膜癌标本中 COX-2 表达 38 例(70.37%),ER 表达 32 例(59.26%),PR 表达 31 例(57.41%)。子宫内膜癌中 COX-2 和 ER、PR 的表达呈正相关,并与子宫内膜癌的病理分级密切相关。生存分析显示子宫内膜癌中 ER 的表达与预后明显相关。结论 COX-2 和 ER、PR 在子宫癌组织中高度表达,可能和子宫内膜癌的预后具有一定的相关性,值得进一步研究。

关键词:环氧化酶-2;受体,雌激素;孕激素类;子宫内膜肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)24-2395-03

The relationship of COX-2 expression with estrogen receptor, progesterone receptor in endometrial carcinomas

Liao Huamei¹, Liu Jian^{2△}

(1. The People's Hospital of Rongchang Country, Rongchang, Chongqing 402460, China;

2. Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To study relationship between cyclooxygenase-2 (COX-2) and estrogen receptors (ER), and progesterone receptors (PR) with endometrial cancer. **Methods** The study was performed on 54 ECs. Immunohistochemical assay was used to detect ER, PR, and COX-2 expression in endometrial cancer and explore their clinical significance. **Results** Positive COX-2 was found in 38 cases (70.37%) of the cases. In 32 cases (59.26%) there was ER positive staining, and in 31 cases (57.41%) PR positive staining was observed. The expressions of COX-2, ER and PR were obviously significant in different histological grades. The positive correlation were found between COX-2, ER and PR in endometrial carcinomas. The expression of ER was correlated with prognosis in endometrial carcinomas. **Conclusion** COX-2, ER and PR in uterine cancer is highly expressed, may be the occurrence of endometrial cancer and the prognosis is relevant, should be further studied.

Key words: cyclooxygenase 2; receptors estrogen; progestins; endometrial neoplasms

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是起源于子宫内膜上皮的一组恶性肿瘤,近年来发病率逐年增加,且发病日趋年轻化,死亡率约为 20%^[1]。关于子宫内膜癌的发病原因至今仍不明确,近年来的研究多集中在环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)上。COX 是花生四烯酸合成前列腺素过程中的限速酶,有 2 种同工酶: COX-1 和 COX-2^[2]。COX-2 在正常组织中很少被检测到,但在受炎症、肿瘤或在体外受生长因子、化学药物的刺激后,COX-2 可以大量表达从而加速诱导细胞有丝分裂^[3]。雌激素不仅能刺激子宫内膜 ER、PR 合成,还能促进子宫内膜的生长^[4],而孕激素则具有抑制 PR 的作用,同时抑制子宫内膜的生长,当两者紊乱时可导致子宫内膜细胞有丝分裂异常,甚至引发子宫内膜癌^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2001 年 1 月至 2008 年 11 月重庆市荣昌县人民医院妇科进行子宫切除术的子宫内膜癌标本 54 例,患者年龄 28~73 岁,平均(48.5±24.7)岁。纳入标准:(1)标本经 HE 染色后由两位病理医师明确诊断为子宫内膜癌;(2)术前患者均未进行任何治疗;(3)患者能成功随访并且临床资料完整。排除标准:(1)合并其他器官恶性肿瘤的患者;(2)术前使用过化疗和激素药物者。

1.2 COX-2 和 ER、PR 的检测 用免疫组化 SP 法检测 54 例子官内膜癌石蜡切片中的 COX-2 和 ER、PR 的表达。试剂均购自福建迈新生物技术开发公司。具体步骤:石蜡切片脱蜡至

水后,3% H₂O₂ 去离子水孵育 10 min;抗原修复后分别滴加一抗,4℃过夜,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗 3 次;滴加生物素标记的二抗,室温孵育 20 min, PBS 冲洗 3 次;滴加辣根酶标记链霉卵白素,室温孵育 20~30 min, PBS 冲洗 3 次;二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色;自来水充分冲洗、复染、脱水、透明、封片。操作全过程由同一病理技师完成,以避免人为误差,严格质控。

1.3 结果判定 COX-2 阳性细胞染色主要位于细胞质,染色呈棕黄色颗粒。随机观察计数 10 个高倍视野的 COX-2 阳性表达细胞数的百分率,取平均值,以平均每个高倍镜视野的阳性肿瘤细胞数不低于 5% 判断为阳性,阳性细胞数小于 5% 为阴性。ER 和 PR 定位于细胞核,呈棕褐色颗粒,ER 和 PR 染色阳性细胞数不低于 25% 为阳性,阳性细胞数小于 25% 为阴性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS11.5 统计软件分析实验结果,采用卡方检验、生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2 和 ER、PR 在子宫内膜癌不同临床病理特征中的比较 COX-2 在 38 例(70.37%)子宫内膜癌组织中表达为阳性,病理分级中 75% 的 G₁ 标本为阳性,82% 的 G₂ 标本为阳性,只有 33% 的 G₃ 标本表达为阳性,差异有统计学意义($P < 0.01$);ER 在 32 例(59.26%)子宫内膜癌组织标本中表达,在病理分级中的阳性表达差异存在明显的统计学意义($P = 0.01$);PR 在 31 例(57.41%)子宫内膜癌组织标本中表达,在病理分级中的阳性表达差异存在明显的统计学意义($P < 0.05$),

△ 通讯作者, Tel:13908345549; E-mail: liujian6898@sina.com。

表 1 COX-2 和 ER、PR 表达在子宫内膜癌不同临床病理特征中的比较

临床病理特征	n	COX-2		ER			PR			
		n	χ^2	P	n	χ^2	P	n	χ^2	P
月经状态										
绝经期前	18	10			8			8		
绝经期后	36	28	3.04	>0.05	24	3.40	>0.05	23	2.63	>0.05
病理分级										
G ₁	16	12			14			13		
G ₂	28	23			15			15		
G ₃	10	3	9.84	<0.01	3	9.21 *	0.01	3	6.59	<0.05
FIGO 分期										
I	44	30			26			27		
II	2	2			2			1		
III	8	6	0.75	>0.05	4	0.05	>0.05	3	0.42	>0.05
肌层浸润深度										
≤1/2	32	21			21			21		
≥1/2	22	17	1.03	>0.05	11	1.32	>0.05	10	2.17	>0.05
淋巴结转移										
有	33	22			14			13		
无	21	16	0.94	>0.05	18	2.44	>0.05	18	2.92	>0.05

详见表 1, 封 2 图 1、2。

2.2 子宫内膜癌标本中 COX-2 和 ER、PR 表达相关性分析

子宫内膜癌标本中 COX-2 和 ER 的表达经线性相关分析, 二者具有正相关性 ($r=0.49, P=0.004$); 子宫内膜癌标本中 COX-2 和 PR 的表达经线性相关分析, 二者具有正相关性 ($r=0.36, P=0.003$)。

2.3 子宫内膜癌 COX-2 和 ER、PR 表达的生存分析

子宫内膜癌患者均进行 5 年生存率的随访, 患者随访时间 16~60 个月, 经过分析发现 COX-2 ($\chi^2=0.99, P>0.05$) 与患者生存率无明显相关性; ER ($\chi^2=9.45, P<0.05$), 与患者生存率具有明显相关性; PR ($\chi^2=1.45, P>0.05$), 与患者生存率无明显相关性, 详见图 3~5。

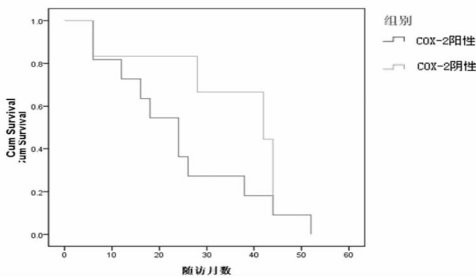


图 3 Cox-2 表达与子宫内膜癌预后分析

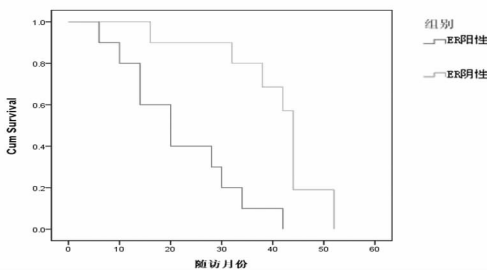


图 4 ER 表达与子宫内膜癌预后分析

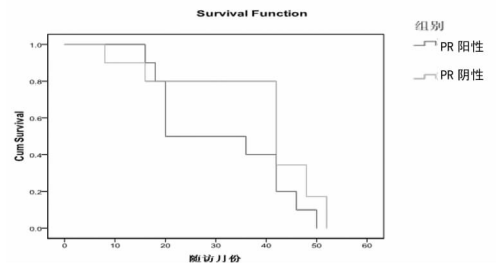


图 5 PR 与子宫内膜癌预后分析

3 讨论

子宫内膜癌是子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 死亡率较高, 是妇科肿瘤死亡率居第 7 位的恶性肿瘤^[6], 严重危害广大妇女的健康。但是其发病机理和病因至今仍未明确, 多数研究结果认为其与内分泌紊乱有关。子宫内膜癌的发生与雌激素长期持续刺激子宫内膜并且缺乏孕激素拮抗密切相关, 各种原因所致雌激素过剩, 是子宫内膜癌发病的主要原因^[7]。对子宫内膜癌发生与雌激素代谢紊乱间的关系进行的大量研究已证实雌激素能促进癌灶生长, 但也有研究发现患者的血浆雌激素浓度并不一定升高, 而 60%~70% 子宫内膜癌患者 ER、PR 表达为阳性^[8], 因此 ER 和 PR 可能发挥着重要作用^[9]。这与本研究显示 ER 在 59.26% 的子宫内膜癌组织标本中表达, 在病理分级中的阳性表达存在明显的统计学差异 ($P=0.01$), PR 在 57.41% 的子宫内膜癌组织标本中表达, 在病理分级中的阳性表达存在明显的统计学差异 ($P<0.05$), 并且 ER 与患者生存率具有明显相关性, ER 表达阳性的患者生存率明显低于 ER 表达阴性患者的结果相一致, 这与 ER 表达较高的内膜可在雌激素的刺激下过度增生有关^[10]。

COX 是花生四烯酸合成前列腺素过程中的重要限速酶, 在哺乳动物体内有 COX-1、COX-2 两种亚型, 其中 COX-2 是快速反应基因, 在大多数正常组织中不表达, 但在细胞受到各种刺激, 如在炎症、肿瘤或在体外受生长因子、化学药物的刺激时迅速合成, 参与炎症过程和肿瘤的发生^[11], 近年来发现 COX-2 在子宫内膜癌组织中高度表达^[12-13], 目前并不清楚 COX-2 是

在早期还是在后期在子宫内膜癌中表达、是否在子宫膜癌的发生中有意义^[13]。Erkanli 等^[14]研究发现 COX-2 过高的表达与不同病理分级、分期和不同肌层浸润深度的子宫内膜癌组织中有关,因此 COX-2 与子宫内膜癌的预后和存活时间没有明显的关系,而郑燕等^[15]研究显示 COX-2 在正常子宫内膜、不典型增生子宫内膜和子宫癌上皮中阳性表达率呈逐渐增高的趋势,差异有统计学意义,但是在子宫内膜分期、淋巴结转移、组织学类型、肌层浸润、病理分级中差异无统计学意义,该研究认为 COX-2 与子宫内膜发生具有相关性。而本研究显示 COX-2 在子宫内膜癌标本中阳性率为 70.37%,并且与 ER、PR 具有明显的相关性,但是 COX-2 与子宫内膜癌的生存率无明显的相关性。

综上所述,COX-2、ER、PR 在子宫内膜癌标本中高度表达,但是对于子宫内膜癌的分期、肌层浸润、淋巴结转移及预后等未发现有明显的相关性。本组认为应该进一步研究 COX-2、ER、PR 表达在子宫内膜癌发生、发展中的临床意义,以便为子宫内膜癌的基因治疗寻找新的靶点。

参考文献:

- [1] Ferrandina G, Ranelletti FO, Gallotta V, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98(3): 383-389.
- [2] Jeon YT, Kang S, Kang DH, et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expressions in endometrial cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(4): 1538-1542.
- [3] Fowler JM, Ramirez N, Cohn DE, et al. Correlation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and aromatase expression in human endometrial cancer: Tissue microarray analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(4): 1262-1273.
- [4] 郑瑞芹, 刘晓芹, 张建英. 子宫内膜息肉组织中雌孕激素受体的表达[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2010, 29(4): 263-264.
- [5] Modugno F, Ness RB, Chen C, et al. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis[J]. *Cancer Epidemiol Bio-*

markers *Prev*, 2005, 14(12): 2840-2847.

- [6] Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. *Cancer statistics*[J]. *CA Cancer J Clin*, 1996, 46(1): 5-27.
- [7] 姜展红, 吴宜勇, 张毅. 雌激素硫酸转移酶与甾体硫酸酯酶在子宫内膜癌中的表达[J]. *中国妇产临床杂志*, 2010, 10(3): 206-209.
- [8] Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, et al. Endometrial carcinoma: association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression[J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(5): 470-477.
- [9] Kohler MF, Berkholz A, Risinger JI, et al. Mutational analysis of the estrogen receptor gene in endometrial carcinoma[J]. *Obstet Gynecol*, 1995, 86(1): 33-37.
- [10] Jeon YT, Park IA, Kim YB, et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication[J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 198.
- [11] 张乃英, 郑国华, 崔伟, 等. 环氧酶-2 及其抑制剂在子宫内膜癌中的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 39(10): 913-914.
- [12] Cao QJ, Einstein MH, Anderson PS, et al. Expression of COX-2, Ki-67, cyclin D1, and p21 in endometrial endometrioid carcinomas[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2002, 21(2): 147-154.
- [13] Ferrandina G, Legge F, Ranelletti FO, et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial carcinoma. Correlation with clinicopathologic parameters and clinical outcome[J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 801-807.
- [14] Erkanli S, Bolat F, Kayaselcuk F, et al. COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 320-325.
- [15] 郑燕, 李学慧, 孟亚丽, 等. PINCH 蛋白和 COX-2 蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2010, 9(9): 667-670.

(收稿日期: 2011-03-05 修回日期: 2011-06-17)

(上接第 2394 页)

- [4] Holst C M, Staaf J, Nsson G, et al. Molecular mechanisms underlying N1, N11-diethylmorphine-induced apoptosis in a human breast cancer cellline[J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(9): 871-883.
- [5] McIntyre BS, Briski KP, Gapor A, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on preneoplastic and neoplastic mouse mammary epithelial cells[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000, 224(4): 292-301.
- [6] Srivastava JK, Gupta S. Tocotrienol-rich fraction of palm oil induces cell cycle arrest and apoptosis selectively in human prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(2): 447-453.
- [7] Husain K, Francois RA, Hutchinson SZ, et al. Vitamin E delta-tocotrienol levels in tumor and pancreatic tissue of mice after oral administration[J]. *Pharmacology*, 2009, 83(3): 157-163.

- [8] Garber K. Beyond the Nobel Prize: cell cycle research offers new view on cancer[J]. *Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 1766.
- [9] Constantinou C, Papas A, Constantinou AI. Vitamin E and cancer: An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 739-752.
- [10] Agarwal MK, Agarwal ML, Athar M, et al. Tocotrienol-rich fraction of palm oil activates p53, modulates Bax, Bcl2 ratio and induces apoptosis independent of cell cycle association[J]. *Cell Cycle*, 2004, 3(2): 205-211.
- [11] Comitato R, Nesaretnam K, Leoni G, et al. A novel mechanism of natural vitamin E tocotrienol activity: involvement of ERbeta signal transduction[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(2): 427-437.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-04-10)