

环氧化酶-2 及 COX-2mRNA 在脑膜瘤中的表达及意义

马超,袁先厚,江普查,陈卫国,文志华,吴涛,吴志敏

Expression of COX-2 and COX-2mRNA in Meningioma and Its Significance

MA Chao, YUAN Xian-hou, JIANG Pu-cha, CHEN Wei-guo, WEN Zhi-hua, WU Tao, WU Zhi-min
Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To observe the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and COX-2mRNA in human meningioma and to explore the relation between the COX-2 expression and the pathology classification of meningioma. **Methods** The expression of COX-2 was detected in 64 cases of meningioma and brain tissue by immunohistochemistry method, and the expression of COX-2mRNA was examined by in situ hybridization. Of the 64 cases, 21 cases were from human malignant meningioma, 35 cases were from the benign meningioma and 8 cases were normal controls. **Results** The expressions of COX-2 and COX-2mRNA in meningioma were 53.57% and 58.93%, respectively; there is no expression in normal controls. The expressions of COX-2 and COX-2mRNA in malignant meningioma were significantly higher than in benign meningioma ($P < 0.01$). **Conclusion** The COX-2 and COX-2mRNA expression was high in meningioma and significantly correlated with the pathologic classification of meningioma. COX-2 gene may play a important role in prompting the angiogenesis which contribute to the tumor genesis and progression in meningioma.

Key words: Cyclooxygenase-2; Immunohistochemistry; In situ hybridization; Meningioma; Malignant

摘要:目的 观察环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白及 COX-2mRNA 在人脑膜瘤组织中的表达,探讨 COX-2 基因表达与脑膜瘤病理分型的相关性。方法 收集 1995 年 3 月~2003 年 4 月在我院住院的 56 例脑膜瘤病人经手术治疗切除的肿瘤标本,另选颅脑损伤内减压手术切除的脑组织标本 8 例作为正常对照标本。石蜡包埋切片后,用免疫组化的方法检测 COX-2 蛋白在脑膜瘤中的表达,用原位杂交的方法检测 COX-2mRNA 在脑膜瘤中的表达。结果 脑膜瘤的 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 的阳性表达率分别为 53.57% 和 58.93%;正常对照组不表达。恶性脑膜瘤的 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 表达率明显高于良性脑膜瘤 ($P < 0.01$)。结论 COX-2 和 COX-2mRNA 在脑膜瘤中高度表达,且与脑膜瘤的病理分型有关;从蛋白水平和基因分子水平阐明 COX-2 可能在脑膜瘤的发生、发展过程中起重要作用。

关键词: 环氧化酶-2;免疫组化;原位杂交;脑膜瘤;恶性

中图分类号:R739.45 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)02-0065-02

0 引言

环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 是炎症过程中催化前列腺素 (PGs) 合成的一个重要的诱导酶。近年来研究发现,COX-2 参与了多种肿瘤的细胞增殖、抗凋亡和血管生成,与肿瘤的发生、发展和预后密切相关^[1]。我们分别采用免疫组化 SP 法研究 COX-2 在脑膜瘤组织中的表达和原位杂交法检测脑膜瘤组织中 COX-2mRNA 的表达情况,并进一步阐明它们与脑膜瘤病理分型之间的相关性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

我院于 1995 年 3 月~2003 年 4 月间收治的 56

例脑膜瘤病人经手术治疗切除的肿瘤标本,其中男 24 例,女 32 例;年龄 36~67 岁,平均为 54.3 岁。均经组织病理学检查,其中良性脑膜瘤 35 例,恶性脑膜瘤 21 例。另取 8 例颅脑损伤内减压手术切除的脑组织标本作正常对照。所有标本经 10% 福尔马林液固定,石蜡包埋切片。

1.2 方法和试剂

免疫组化 SP 法: COX-2 兔抗人单克隆抗体浓缩液,购自武汉博士德生物公司,试验时按 1:200 稀释;SP 免疫组化试剂盒系福州迈新生物公司产品。实验步骤按试剂盒说明书进行。用 PBS 代替一抗作为染色的阴性对照,用已知的 COX-2 染色阳性肺癌组织切片作为阳性对照。

原位杂交法: COX-2 原位杂交试剂盒系武汉博士德生物生物公司产品。人 COX-2 原位杂交试剂盒采用针对人 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 的寡核苷酸探针,经地高辛标记。实验步骤严格按试剂盒说

收稿日期:2004-01-13;修回日期:2004-04-22

基金项目:国家攀登计划资助项目(95-专-10);广东省医学科研基金资助项目(A2000312)

作者单位:430071 武汉大学中南医院神经外科

明书进行,DAB 显色后苏木素复染,充分水洗。

1.3 阳性结果判定

COX-2 免疫组化染色以脑膜瘤细胞胞浆中出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞,在 400 倍光镜下至少观察 5 个视野,肿瘤阳性细胞 > 5 % 为阳性表达, 5 % 为阴性表达(见图 1,2)。COX-2 原位杂交在脑膜瘤及少数间质细胞,内皮细胞胞浆中出现棕黄色颗粒则为阳性,每张切片随机取 10 个视野,显微镜下计数 400 个细胞,阳性细胞率达 1 % 为阳性片(见图 3,4)。武汉大学医学院病理教研室 HPIAS 全自动图像分析仪分析图像,并进行阳性细胞计数。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计学软件,用四格表确切概率法或 χ^2 检验分析。

2 结果

COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 在脑膜瘤和对照组的表达情况,见表 1。

表 1 脑膜瘤和正常对照组中 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 的表达

临床病理参数	例数	COX-2			COX-2mRNA		
		阳性	阴性	阳性表达率	阳性	阴性	阳性表达率
脑膜瘤	56	30	26	53.57 %	33	23	58.93 %
良性脑膜瘤	35	14	21	40.00 %	16	19	45.71 %
恶性脑膜瘤	21	16	5	76.19 %	17	4	80.95 %
正常对照组	8	0	8	0	0	8	0

与、与 比较, $P < 0.01$

脑膜瘤组织 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 阳性表达率分别为 53.57 % 和 58.93 %, 而对照组中 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 均无表达,两者之间存在显著性差异 ($P < 0.01$) (见图 5,6)。恶性脑膜瘤中 COX-2 蛋白和 COX-2mRNA 阳性表达率分别为 76.19 % 和 80.95 %, 明显高于良性组的 40.00 % 和 45.71 %, 两者之间差异具有显著性 (分别为 $\chi^2 = 6.911, P < 0.01$ 和 $\chi^2 = 6.734, P < 0.01$)。

3 讨论

环氧化酶是前列腺素合成过程中重要的限速酶,哺乳动物中至少有两种同功酶:COX-1 和 COX-2,它们在表达调控及定位分布等方面有着明显的不同:COX-1 被认为是“看家基因”,在大多数正常细胞中都呈稳定的表达;而 COX-2 被认为是“快速反应基因”,静息时并不表达,仅在细胞受到各种刺激(如炎症因子、细胞因子、内毒素、白介素、肿瘤诱导剂及癌基因等的诱导)下迅速从头合成,参与炎症过程和肿瘤的生长^[2]。本研究发现,COX-2 和 COX-2mRNA 在脑膜瘤中的高表达,而对照组中无阳性表达,两者之间存在显著性差异 ($P < 0.01$);而且 COX-2 和 COX-2mRNA 的表达还与病

理学分型呈正相关 ($P < 0.01$),在恶性脑膜瘤中的表达率明显高于良性脑膜瘤。由此可见,COX-2 可能在脑膜瘤的发生、发展中起重要作用,COX-2 和 COX-2mRNA 的高表达可能是脑膜瘤向恶性发展的参考指标。最近研究表明,COX-2 主要通过以下机制参与肿瘤的形成和浸润转移,如促进前列腺素的合成;致突变产生;抑制细胞凋亡发生,促进细胞黏附;延长细胞周期 G₁,降低细胞周期蛋白 D1 水平;增强肿瘤浸润转移能力;促进血管生成;抑制机体免疫功能^[3]。脑膜瘤究竟以何机制形成和浸润尚需进一步研究。

我们探讨 COX-2 与肿瘤发生、发展的关系,不仅是为了进一步揭示肿瘤发生的分子机制,更重要的意义在于应用 COX-2 抑制剂防治肿瘤。COX-2 抑制剂预防肿瘤的发生及抑制肿瘤生长、转移在动物实验中取得了较好的肯定效果^[5]。塞来昔布 (Celecoxib) 为第一个用于临床的特异性 COX-2 抑制剂,1999 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于关节炎及骨关节病的治疗,次年又批准用于治疗家族性腺瘤样息肉 (FAP),它也将是世界范围内获准上市用于上述适应征的第一个药物。尽管塞来昔布并未特异性指定用来预防结肠肿瘤,但由于 FAP 若不加以及时治疗即可能发展成结肠肿瘤,因此塞来昔布将被有效用于上述病症^[6]。

所以,COX-2 选择性抑制剂在脑膜瘤(特别是恶性脑膜瘤)的治疗中具有潜在的应用价值。但 COX-2 选择性抑制剂对肿瘤发生、发展的抑制作用仅仅是通过抑制 COX-2 而起作用还是存在其他途径,以及 COX-2 抑制剂的有效剂量、用药持续时间等等都将是我们需要进一步研究的问题。

(本文图见封 2)

参考文献:

- [1] Moran EM. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2002, 21(2): 193-221.
- [2] Appleby SB, Ristimaki A, Neilsom K, et al. Structure of the human Cyclooxygenase-2 gene [J]. Biochem J, 1994, 302 (pt3): 723-727.
- [3] Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development[J]. Anticancer Drugs, 2002, 13(2): 127-137.
- [4] Iadecola C, Forster C, Nogawa S, et al. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in the human brain following cerebral ischemia [J]. Acta Neuropathol (Berl), 1999, 98(1): 9-14.
- [5] Harris RE, Alshafie GA, Aboulssa H, et al. Chemoprevention of breast cancer in rats by Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 inhibitor[J]. Cancer Res, 2000, 60(8): 2101-2103.
- [6] Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(26): 1946-1952.

[编辑校对:刘红武]

环氧化酶-2 及 COX-2mRNA 在脑膜瘤中的表达及意义

(正文见 65 页)

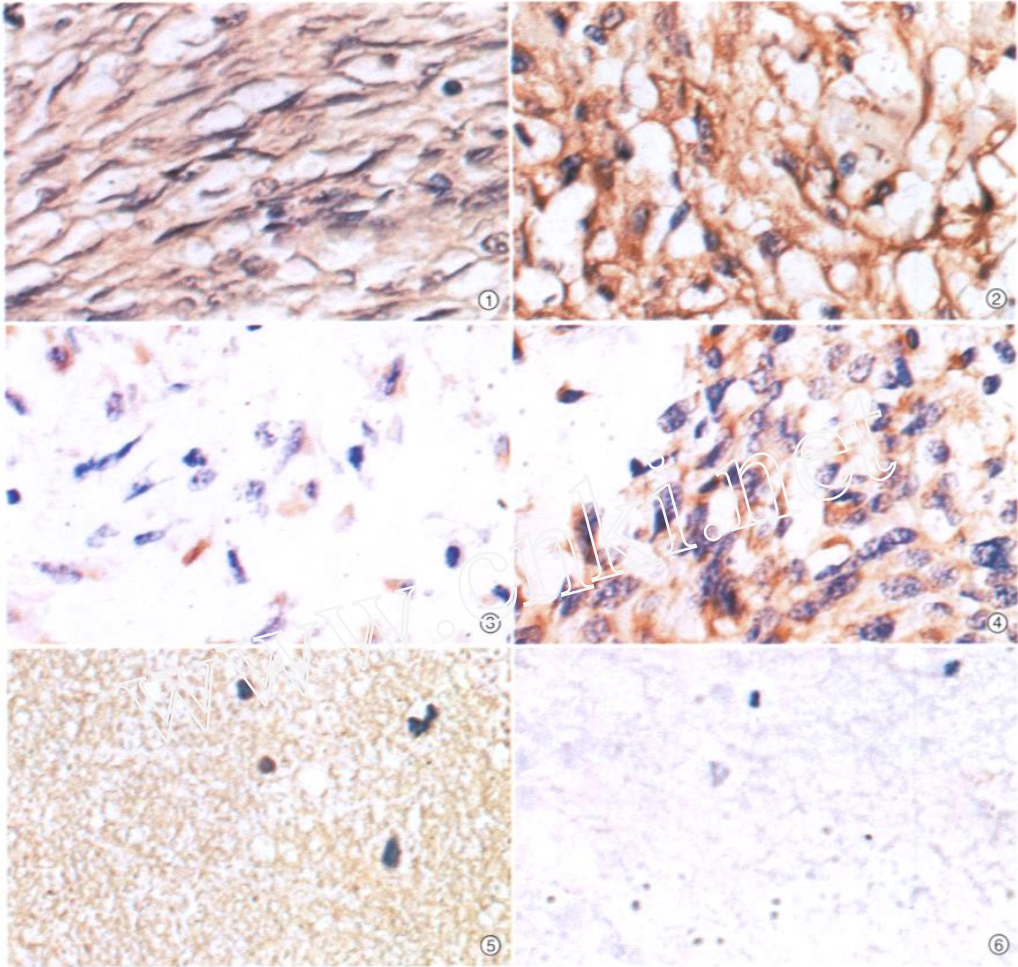


图1 COX-2 蛋白在良性脑膜瘤中的阳性表达
图3 COX-2mRNA 在良性脑膜瘤中的阳性表达
图5 COX-2 蛋白在对照组中的阴性表达

图2 COX-2 蛋白在恶性脑膜瘤中的阳性表达
图4 COX-2mRNA 在恶性脑膜瘤中的阳性表达
图6 COX-2mRNA 在对照组中的阴性表达

N-cadherin、MMP-9 在直肠癌中表达的临床意义

(正文见 105 页)

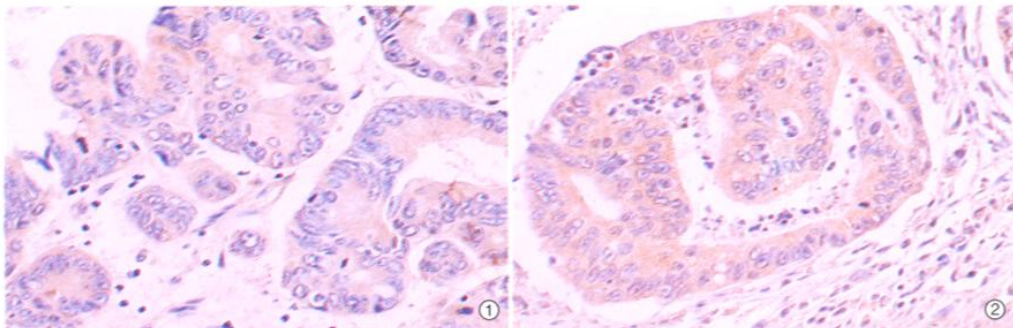


图1 N-cadherin 在直肠癌细胞浆中的表达 ×200

图2 MMP-9 在直肠癌细胞浆中的表达 ×200