

大肠肿瘤 COX-2 的表达及与细胞增殖的关系

陈赞雄, 吴振华, 许超贵, 林 健

Expression of cyclooxygenase-2 in human colonic tumors and its relationship to cell proliferation

CHEN Zan-xiong, WU Zhen-hua, XU Chao-gui, et al

Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangdong Maoming, Maoming 525000, China

Abstract: Objective To detect the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human colonic adenomas and cancers, and its relationship to cellular proliferation. **Methods** Immunohistochemistry was performed by using avidin-biotin peroxidase complex procedure. **Results** There was a significant difference of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) between COX (+) and COX (-) in adenomas but not in cancers. **Conclusion** COX-2 expression was gradually up-regulated in the sequence of normal epithelium, adenomas and adenocarcinomas. In adenomas, the expression of COX-2 was correlated with PCNA.

Keywords: Cyclooxygenase-2; Colonic tumors; Neoplasms; Immunohistochemistry

摘要:目的 检测环氧化酶(cyclooxygenase, COX)及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)蛋白在大肠正常粘膜、腺瘤和癌组织中的表达,探讨 COX-2 在大肠肿瘤发生发展中的意义及其与细胞增殖的关系。方法 采用链霉素抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶免疫组化染色方法。结果 三组间的差异有显著性意义($P < 0.01$),大肠腺瘤 PCNA 表达在 COX-2 阳性者显著高于阴性者($P < 0.05$),但在大肠癌中,PCNA 表达在 COX-2 阳性及阴性中无显著性差异($P > 0.05$)。结论 COX-2 的表达在大肠正常粘膜、腺瘤、腺癌中有逐渐上调趋势。在大肠腺瘤中,COX-2 表达与细胞增殖有关。

关键词: 环氧化酶; 大肠肿瘤; 细胞增殖; 免疫组化

中图分类号: R735.3⁺⁴ 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2003)03-0192-01

0 引言

COX-2 在人大肠肿瘤发展的不同阶段所起的作用与细胞增殖的关系尚不清楚。有报导环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 在大肠肿瘤中表达明显增加^[1-5], COX-2 在肿瘤的发生、发展过程中可能起重要的作用。本课题通过免疫组化的方法,探讨 COX-2 在大肠腺瘤、大肠癌中的表达及其与细胞增殖的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

外科手术切除大肠癌石蜡标本共 32 例,男性 25 例,女性患者 7 例。平均年龄 54.4 ± 10.2 岁;大肠腺瘤 31 例。男性 20 例,女性 11 例。平均年龄 52.21 ± 11.78 岁;正常大肠粘膜为结肠镜未见异常,临床诊断为肠易激综合征的大肠粘膜活检组织 15 例,经组织学确认为正常粘膜组织。

1.2 方法

采用链霉素抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶

免疫组化染色方法检测 COX-2 及增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白的表达。在显微镜下选择 5 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞,计算阳性细胞百分率。COX-2 阳性结果的判断:肿瘤细胞中 COX-2 染色阳性细胞 $> 20\%$ 为阳性^[4,5]。

统计方法:计量资料用 t 检验,计数资料用卡方检验。

2 结果

大肠腺瘤、大肠癌组织 COX-2 及 PCNA 蛋白表达见表 1; 大肠肿瘤 PCNA 蛋白表达与 COX-2 表达的关系见表 2。

表 1 大肠腺瘤、大肠癌组织 COX-2 及 PCNA 蛋白表达

	<i>n</i>	COX-2 阳性率 (%)	PCNA (%)
正常组	15	0	18.37 \pm 8.72
大肠腺瘤组	31	35.48 **	37.83 \pm 15.87 *
大肠癌组	32	71.88 ***	65.42 \pm 23.54 ** #

* $P < 0.05$, 与正常组比较; ** $P < 0.01$, 与正常组比较。# $P < 0.05$, 与大肠腺瘤组比较

收稿日期: 2003-01-08; 修回日期: 2003-04-03

作者单位: 525000 广东省茂名市人民医院

(下转第 195 页)

3 讨论

研究新型有效的肿瘤疫苗是近年来肿瘤免疫治疗的热点之一。如何增强肿瘤细胞免疫原性和打破肿瘤免疫耐受现象是设计肿瘤疫苗方案时首先要考虑的问题,临床上应用的肿瘤疫苗不仅要求有效,而且还要求安全。TNF- α 基因转导 BEL-7404 后,成为转基因细胞 BEL-7404-TNF,其增殖受到抑制,但仍致瘤的可能^[5]。我们应用不同剂量和不同方式的⁶⁰Co 照射 BEL-7404-TNF 细胞,发现经⁶⁰Co 照射的 BEL-7404-TNF 细胞增殖能力下降或停止,仍保持 TNF 的分泌,其中连续分量照射 80Gy 组细胞增殖停止,细胞存活 2 周以上,然后全部死亡。我们认为采用⁶⁰Co80Gy 连续分量照射的细胞在 3 周内全部死亡能达到临床上的安全要求,照射后细胞能存活 2 周以上有利于提高机体的抗肿瘤免疫。本研究结果提示

用⁶⁰Co 照射人 TNF- α 基因转导的人肝癌细胞(BEL-7404-TNF 细胞),制备人肝癌疫苗是可行的。

参考文献:

- [1] Finn O J. Tumor-specific immuneresponse and opportunities for tumor fortumovaccines[J]. Clin Immunol Immunopathol, 1994, 71 (3): 260-261.
- [2] 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 第 1 版. 上海: 上海科技教育出版社, 1997. 154-155.
- [3] 陆云飞, 林进令, 邱庆明, 等. 原发性肝癌基因治疗研究—含人 TNF 基因重组逆转录病毒转移系统的构建与表达[J]. 广西医科大学学报, 1997, 14 (4): 1-3.
- [4] 邱庆明, 陆云飞. 转基因人肝癌细胞株(BEL7404/TNF)的建立及其生物活性的初步研究[J]. 广西医科大学学报, 1999, 16 (4): 408-409.
- [5] 陆云飞, 阳杰武, 罗意革, 等. 外源性 TNF 基因对人肝癌细胞生长的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6 (3): 193.

(周永红校对)

(上接第 192 页)

表 2 大肠肿瘤 PCNA 蛋白表达与 COX-2 表达的关系

	n	PCNA	P
大肠腺瘤 COX-2(-)	20	31.27 ±16.42	<0.05
大肠腺瘤 COX-2(+)	11	49.67 ±18.58	
大肠癌 COX-2(-)	9	69.45 ±20.39	>0.05
大肠癌 COX-2(+)	23	72.82 ±27.52	

3 讨论

COX-2 的表达可见于大肠肿瘤细胞、血管内皮细胞及炎症单核细胞,主要见于大肠肿瘤细胞,染色主要局限于细胞胞浆,少数出现在细胞核核膜,COX-2 在正常粘膜中无表达或仅微弱表达,PCNA 染色主要局限于细胞核。

本课题显示,大肠腺瘤 PCNA 表达在 COX-2 阳性者显著高于阴性者,但在大肠癌 COX-2 阳性与阴性中无显著性差异,提示 COX-2 表达与大肠腺瘤的细胞增殖有一定关系,在大肠腺瘤的发展及恶变中可能起一定的作用。COX 有 COX-1 和 COX-2 二种亚型,COX-2 在静态下或在正常组织中很少表达,当细胞接受各种刺激如细胞因子、炎症介质后表达明显增加。本课题显示,COX-2 的表达在正常粘膜、腺瘤及癌中有逐渐上调趋势,这与国外的结果相似^[2]。提示 COX-2 在大肠肿瘤的不同发展时期表达程度不同,可能在肿瘤的发生、发展中起重要的作用。COX-

2 的促癌机制可能与抑制肿瘤细胞凋亡、促进细胞突变、延长细胞周期、抑制机体免疫功能等相关^[6,7]。PCNA 为 DNA 多聚酶的轴心蛋白,直接参与 DNA 合成,其水平直接与细胞增殖率及 DNA 合成有关。

参考文献:

- [1] Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas[J]. Gastroenterology, 1994, 107 (4): 1183-1188.
- [2] Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer[J]. Cancer Res, 1996, 56 (11): 2556-2560.
- [3] Williams CS, Luongo C, Radhika A, et al. Elevated cyclooxygenase-2 levels in Min mouse adenomas[J]. Gastroenterology, 1996, 111 (4): 1134-1140.
- [4] Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer[J]. JAMA, 1999, 282 (13): 1254-1257.
- [5] Hao X, Bishop AE, Wallace M, et al. Early expression of cyclooxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis[J]. J Pathol, 1999, 187 (3): 295-301.
- [6] Watson AJ. Chemopreventive effects of NSAIDs against colorectal cancer: regulation of apoptosis and mitosis by COX-1 and COX-2[J]. Histol Histopathol, 1998, 13 (2): 591-597.
- [7] DuBois RN, Shao J, Tsujii M, et al. G-protein-coupled receptor signaling in prostanoid and peroxyl synthase-2[J]. Cancer Res, 1996, 56 (4): 733-737.

(刘红武校对)