

COX-2 和 PTEN 在卵巢肿瘤中表达及临床意义

罗琼¹, 罗芳²

摘要:目的 分析环氧合酶-2(COX-2)和 PTEN 蛋白在卵巢上皮肿瘤中的表达及其意义。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 48 例卵巢癌、15 例卵巢交界性肿瘤、16 例卵巢良性肿瘤组织中 COX-2 和 PTEN 表达情况,同时选取 10 例正常卵巢组织作为对照。结果 COX-2 在卵巢上皮性癌和交界性肿瘤组织中的表达率明显高于卵巢良性肿瘤及正常组织,差异有统计学意义($P < 0.05$); COX-2 在卵巢上皮性癌组织中的表达与淋巴结转移有明显相关性($P < 0.05$),而与组织学分级、临床分期、组织学类型无明显相关($P > 0.05$); PTEN 蛋白在卵巢癌组织和卵巢交界性肿瘤中表达明显低于卵巢良性肿瘤和正常卵巢组织,差异有统计学意义($P < 0.05$); PTEN 蛋白表达与卵巢癌与组织学分级、临床分期和淋巴结转移明显相关($P < 0.05$),而与组织学类型无明显相关($P > 0.05$)。结论 COX-2 的表达上调和 PTEN 表达降低或缺失在卵巢癌的发生、发展中可能起重要作用。

关键词: 卵巢癌; COX-2; PTEN; 免疫组织化学

中图分类号: R 737.31

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)06-0791-02

Expression levels and clinical significance of COX-2 and PTEN in epithelial ovarian tumors LUO Qiong, LUO Fang. Xiamen Medical College(Xiamen 361008, China)

Abstract: **Objective** To explore expression levels and significance of cyclooxygenase-2(COX-2) and phosphatase and tensin homologue(PTEN) in epithelial ovarian tumors. **Methods** Surgical specimens in paraffin of 48 cases of ovarian cancer, 15 cases of borderline ovarian tumor, 16 cases of benign ovarian tumor and 10 cases of normal ovarian tissue were collected. The expression levels of COX-2 and PTEN were detected with immunohistochemical SP method. **Results** The expression levels of COX-2 protein in ovarian cancer and borderline ovarian tumor were significantly higher than those in benign ovarian tumor and normal ovarian tissue($P < 0.05$). The expression of COX-2 protein was correlated with lymphatic metastasis($P < 0.05$), but not with histological grade, clinical stage, and histologic type of the tumor($P > 0.05$ for all). The expression levels of PTEN protein in ovarian cancer and borderline ovarian tumor were significantly lower than those in benign ovarian tumor and normal ovarian tissue($P < 0.05$). There were close correlations between PTEN protein expression and histological grade, clinical stage, and lymphatic metastasis. **Conclusion** The upregulation of COX-2 expression and downregulation of PTEN expression are related to the progression of ovarian epithelial carcinoma.

Key words: ovarian cancer; COX-2; PTEN; immunohistochemistry

卵巢恶性肿瘤早期诊断困难,恶性程度高,其死亡率居女性生殖系统恶性肿瘤首位^[1-2]。环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在很多肿瘤中呈高表达并与肿瘤的形成密切相关^[3], PTEN 基因突变失活与人类各种肿瘤的发生、发展密切相关,在卵巢癌也发现 COX-2 和 PTEN 基因表达的异常。本研究分析了 COX-2 和 PTEN 蛋白在卵巢上皮肿瘤中的表达情况,探讨其与多个临床病理因素的关系,为卵巢癌的早期诊断、治疗及预后判断提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2007 年 10 月—2009 年 6 月收集的湖北省武汉市第一医院原发性上皮性卵巢肿瘤手术切除石蜡标本,包括 48 例卵巢癌、15 例卵巢交界性肿瘤和 16 例卵巢良性肿瘤组织,所有病例术前未做过化疗和放疗。卵巢癌临床分期按国际妇产科联盟分期^[4]: I 期 17 例、II 期 11 例、III 期 10 例、IV 期 11 例;组织学分级:高分化 14 例、中分化 13 例、低分化 21 例;无淋巴结转移 33 例,有淋巴结转移 15 例。选取同期 10 例正常卵巢组织作为对照。

1.2 免疫组化方法 所有组织均经 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋后行 4 μm 连续切片,每例均行苏木素伊红染色和免疫组织化学染色。采用免疫组织化学 SP 法检测组织中 COX-2 和 PTEN 表达。浓缩型 COX-2 兔抗人单克隆抗体、即

用型 PTEN 鼠抗人单克隆抗体、S-P 免疫组化染色试剂盒、DAB 试剂盒购自武汉博士德生物技术开发公司。以磷酸盐缓冲液替代一抗做阴性对照,按试剂盒说明书步骤进行。

1.3 染色结果判断^[5] COX-2 定位于胞浆或核周, PTEN 定位于胞浆或胞核,呈棕黄色。阳性表达判定:按染色强度打分,0 分为无色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;按阳性细胞所占百分比打分,0 分为阳性细胞 $< 5\%$, 1 分为 $5\% \sim 25\%$, 2 分为 $26\% \sim 50\%$, 3 分为 $51\% \sim 75\%$, 4 分为 $> 75\%$;染色强度与阳性细胞百分比打分的乘积 9~12 分为强阳性(++), 5~8 分为弱阳性(+), 0~4 分为阴性(-)。

1.4 统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, COX-2、PTEN 阳性表达率和病理因素的相关性采用 χ^2 检验,两蛋白表达相关性采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2 表达与卵巢癌临床病理因素关系(表 1) COX-2 在卵巢上皮性癌和交界性肿瘤组织中的表达率分别为 64.58% (31/48)、60.00% (9/15),明显高于卵巢良性肿瘤的 18.75% (3/16) 及正常组织 (0),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.721, 1.3.654, 0.4.343, 1.4.122, 0, P < 0.05$); COX-2 在卵巢上皮性癌组织中的表达与淋巴结转移有明显相关性($P < 0.05$),而与组织学分级、临床分期、组织学类型无明显相关($P > 0.05$)。

2.2 PTEN 表达与卵巢癌临床病理因素关系(表 1) PTEN 蛋白在卵巢上皮性癌、交界性卵巢肿瘤、良性上皮性肿瘤和正

作者单位: 1. 厦门医学高等专科学校, 福建 厦门 361008; 2. 湖北省武汉市第一医院妇产科

作者简介: 罗琼(1963-),女,湖北黄陂人,副教授,副主任医师,硕士,研究方向:妇产科。

常卵巢组织中的阳性表达率分别为 50.00% (24/48)、60.00% (9/15)、100% (16/16) 和 100% (10/10), PTEN 蛋白在卵巢癌组织和卵巢交界性肿瘤中表达明显低于卵巢良性肿瘤和正常卵巢组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PTEN 蛋白表达与卵巢癌与组织学分级、临床分期和淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), 而与组织学类型无关。

表 1 COX-2 和 PTEN 表达与卵巢癌各项病理因素相关性(例)

临床病理参数	例数	COX-2				PTEN			
		阳性	阴性	χ^2 值	P 值	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
组织学分级									
中高分化	27	16	11	1.785	0.362	21	6	4.021	0.000
低分化	21	15	6			3	18		
临床分期									
I ~ II	28	18	10	1.563	0.959	19	9	3.896	0.003
III ~ IV	20	13	7			5	15		
组织学类型									
浆液性癌	23	17	6	1.987	0.195	13	10	1.876	0.386
非浆液性癌	25	14	11			11	14		
淋巴结转移									
无	33	25	8	3.675	0.016	22	11	3.453	0.001
有	15	6	9			2	13		

2.3 COX-2 和 PTEN 蛋白在上皮性卵巢癌中表达的相关性
48 例卵巢癌组织中, COX-2 和 PTEN 同时表达阳性者 12 例(25.00%), 同时表达阴性者 5 例(10.42%), 仅 COX-2 表达阳性者 19 例(39.58%), 仅 PTEN 表达阳性者 12 例(25.00%), 采用 Spearman 相关分析, 结果显示, COX-2 与 PTEN 表达呈负相关($r = -0.305$, $P < 0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤的发生是一个多步骤变化过程。有研究表明, COX-2 和 PTEN 在调节肿瘤细胞的生长、分化、凋亡、浸润、转移和肿瘤血管生成等各方面均具有重要作用^[6-7]。

COX-2 是重要限速酶, 在花生四烯酸分解形成各种内源性前列腺素 PGs 过程中发挥作用, 其在细胞受到生长因子、细胞因子、促癌剂等刺激因素时合成并参与多种病理生理过程^[8]。研究证实, COX-2 参与了胃癌、肺癌等肿瘤的发生与发展^[9-11]。本研究表明, COX-2 在卵巢癌和交界性肿瘤中的表达明显高于卵巢良性肿瘤和正常卵巢组织, 其在卵巢癌组织中的表达与淋巴结转移相关, 与徐晓辉等^[12] 研究结果一致, 提示 COX-2 表达增强可能与卵巢癌和交界性肿瘤的发生发展有关。

PTEN 蛋白通过使 PIP3 去磷酸化, 拮抗了 PKB/Akt 信号系统, 从而阻断了 Akt 及其下游激酶的活性, 抑制了细胞分裂增殖, 诱导细胞凋亡, 从而发挥抑癌作用^[13]。PTEN 基因突变和表达降低可能是卵巢癌形成的重要分子事件。Qiao 等^[14]

研究表明, PTEN 在卵巢癌中表达缺失明显高于卵巢正常组织和良性肿瘤, 其表达与肿瘤临床分期、分化程度和转移明显相关; 多变量 Cox 分析表明, PTEN 是影响预后的独立危险因素。本研究结果显示, PTEN 在卵巢癌和交界性肿瘤中的表达明显低于卵巢良性肿瘤和正常组织, 且与卵巢癌组织学分级、临床分期和淋巴结转移明显相关, 说明 PTEN 蛋白失活或表达降低可能促进卵巢癌细胞发生转移, 与卵巢癌的发生、发展有密切关系。

COX-2 和 PTEN 表达呈负相关, 提示二者表达失调在卵巢癌的发生中有协同作用。总之, COX-2 的表达上调和 PTEN 表达降低或缺失在卵巢癌的发生、发展中可能起重要作用。

参考文献

- (1) 丰有吉, 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 330.
- (2) 赵更力, 王临虹, 陈丽君, 等. 已婚育龄妇女生殖健康状况的流行病学调查[J]. 中国公共卫生, 2000, 16(12): 1125-1126.
- (3) 高雪芹, 张维东. COX-2 在肿瘤组织的表达及其化学预防靶点的意义[J]. 中国公共卫生, 2002, 18(2): 249.
- (4) Edgar P, Hans-Joachim L, Gavin S, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system [J]. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2009, 143(1): 69-74.
- (5) 黄海玉, 刘小乐, 陈衡, 等. PTEN 和 FHIT 在上皮性卵巢肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(5): 654-656.
- (6) Li P, Zhang ST, Yu ZL, et al. Effects of cyclooxygenase-2 non-selective and selective inhibitors on proliferation inhibition and apoptosis induction of esophageal squamous carcinoma cells [J]. Dis Esophagus, 2009, 22(1): 21-31.
- (7) Takei Y, Saga Y, Mizukami H, et al. Overexpression of PTEN in ovarian cancer cells suppresses its dissemination and extends survival in mice [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3): 704-711.
- (8) Menczer J. COX-2 expression in ovarian malignancies: a review of the clinical aspects [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146(2): 129-132.
- (9) Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer [J]. Oncogene, 2010, 29(6): 781-788.
- (10) Sharma-Walia N, Paul AG, Bottero V, et al. Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) induced COX-2: a key factor in latency, inflammation, angiogenesis, cell survival and invasion [J]. PLoS Pathogens, 2010, 6(2): e1000777.
- (11) Nakopoulou L, Mylona E, Papadaki I, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a favorable prognostic phenotype in breast carcinoma [J]. Pathobiology, 2005, 72(5): 241-249.
- (12) 徐晓辉, 申爱荣. 上皮性卵巢癌组织中 COX-2 与 Bcl-2 的表达及其意义[J]. 广东医学, 2010, 31(24): 3220-3222.
- (13) Downes CP, Perera N, Ross S, et al. Substrate specificity and acute regulation of the tumour suppressor phosphatase, PTEN [J]. Biochem Soc Symp, 2007, 74: 69-80.
- (14) Qiao YH, Cheng J, Guo RX. Expression of phosphorylated protein kinase B and PTEN protein in ovarian epithelial cancer [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2007, 42(5): 325-329.

收稿日期: 2011-09-21

(郑新编辑 范会清校对)