

[2] 周秀娟, 桂 鸣, 党喻华, 等. 充血性心力衰竭患者血浆肾上腺髓质素与内皮素、血管紧张素 II 关系的初步研究[J]. 中国循环杂志, 1998, 13(6): 360-361.

[3] Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. independence from obesity[J]. Am J Med, 1980, 68(3): 401-404.

[4] 谭来勋, 李 言, 叶心国. 急性脑血管病患者尿酸水平的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2000, 20(12): 740-741.

[5] Levya F, Anker SD, Godslan IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation[J]. Eur Heart J, 1998, 19(12): 1746-1747.

[6] 邵晓霞. 扩张型心肌病患者血清尿酸浓度的动态变化[J]. 临床心血管病杂志, 2001, 17(3): 106-107.

收稿日期: 2003-10-23 修回日期: 2003-12-28

本文编辑: 孙立杰

## 环氧化酶-2 的表达与乳腺癌生物学行为的相关性\*

韩正祥<sup>1</sup>, 张敬川<sup>1</sup>, 王 琳<sup>2</sup>, 张大红<sup>2</sup>, 李庆明<sup>2</sup>

(1. 徐州医学院肿瘤学教研室, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医学院组织胚胎学教研室)

**摘要:**目的 探讨环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达与乳腺癌发生、发展的关系。方法 应用免疫组织化学染色 SABC 法, 检测 32 例乳腺癌组织及相应癌旁正常腺体中 COX-2 蛋白的表达情况。结果 32 例乳腺癌组织中 COX-2 表达阳性率为 71.9%(23/32), 相应癌旁组织阳性率为 12.5%(4/32), 两者比较差异有显著意义( $P < 0.05$ )。不同年龄、原发肿瘤大小、淋巴结转移状况、TNM 分期、病理类型以及激素受体状况时乳腺癌组织 COX-2 表达的差异均无显著性( $P > 0.05$ )。结论 COX-2 高表达于乳腺癌组织中, 其表达在乳腺癌的发生中可能具有重要意义, 与其他临床病理指标无明显相关性。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 环氧化酶-2; 免疫组织化学

**中图分类号:** R737.9; R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2004)01-0032-03

### Relation between COX-2 expression and biologic behavior of breast cancer

HAN Zheng-xiang, ZHANG Jing-chuan, WANG Lin, et al

(Department of Oncology, Xuzhou Medical Colledge, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**Abstract: Objective** To study the relation between cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and the biologic behaviors of breast cancer. **Methods** The expression of COX-2 protein was detected in the cancer tissue and adjacent normal appearance breast epithelium from 32 cases of breast cancer by immunohistochemistry. **Results** The rate of positive COX-2 expression was 71.9% for breast cancer tissue, significantly higher than that for the adjacent normal breast epithelia (12.5%). The COX-2 protein expression was not correlated with the clinical parameters; such as patient's age, size of primary tumor, lymph node metastasis, P-TNM stage, pathologic type and hormone receptor status ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** COX-2 overexpression may play a crucial role in the carcinogenesis of human breast cancer, but is not relevant to the other biologic behaviors of the cancer.

**Key words:** breast neoplasm; cyclooxygenase-2; immunohistochemistry

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是前列腺素合成过程中一个重要的限速酶。人体环氧化酶主要有 2 种异构体: COX-1 和 COX-2。COX-1 为结构型酶, 主要存在于人体细胞内质网上, 其基因属“看家基因”, 在人体多种组织细胞中持续稳定表达, 与机体自身生理功能有关。COX-2 为诱导型酶, 在正常情况下多数组织细胞不表达, 但可在各种细胞因子、内毒素、白介素、肿瘤诱导剂及癌基因(如 ras)等刺

激下产生, 其基因属“快速反应基因”。许多研究发现, COX-2 基因在消化道肿瘤、前列腺癌、膀胱癌等癌组织中表达增强, 并能够诱导肿瘤血管发生, 促进肿瘤浸润和转移<sup>[1]</sup>。近年研究发现 COX-2 选择性抑制剂可以明显抑制乳腺癌大鼠模型癌变的发生, 提示 COX-2 与乳腺癌的发生有关<sup>[2]</sup>。为了解 COX-2 蛋白的表达与乳腺癌发生、发展的关系, 我们采用免疫组织化学方法对 32 例乳腺癌组织进行 COX

\* 作者简介: 韩正祥(1974-), 男, 江苏沛县人, 讲师, 在读硕士研究生。

—2 蛋白的检测,并初步探讨其临床意义。

## 1 资料和方法

1.1 标本 收集我院 2002 年 12 月~2003 年 6 月收治的 32 例乳腺癌组织标本以及距癌灶 2 cm 以上的相应的正常乳腺组织,其中女性 31 例,男性 1 例。年龄 36~70 岁,中位年龄 50 岁。组织学类型按 WHO 乳腺肿瘤组织学标准分类,TNM 分期按国际抗癌联盟标准。所有患者术前均未进行化疗或放疗。标本均经 4 μm 连续切片,用于免疫组化染色。

1.2 免疫组化试剂 兔抗人 COX-2 多克隆抗体,SABC 免疫组化试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 染色步骤 采用 SABC 法。主要步骤按照试剂说明书进行。空白对照采用 PBS 代替一抗,阳性对照由试剂公司提供。

1.4 结果判断 判断标准以细胞质呈清晰棕黄色或深棕黄色为阳性细胞,以阳性细胞计数 >10% 判断为 COX-2 阳性。

1.5 统计学处理 应用 WSTAT 6.0 统计软件处理数据,采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 COX-2 在乳腺癌组织中的表达 COX-2 在癌组织细胞胞质中呈阳性表达,间质细胞可见散在表达,癌组织基质则呈阴性表达;强阳性染色为胞质呈深棕黄色,胞核可部分着色,在癌组织基质中可呈阴性表达或部分呈弱阳性表达(图 1)。32 例乳腺癌组织中,COX-2 阳性率为 71.9%(23/32),相应癌旁组织阳性率为 12.5%(4/32),两者比较差异有显著意义( $P<0.05$ )。

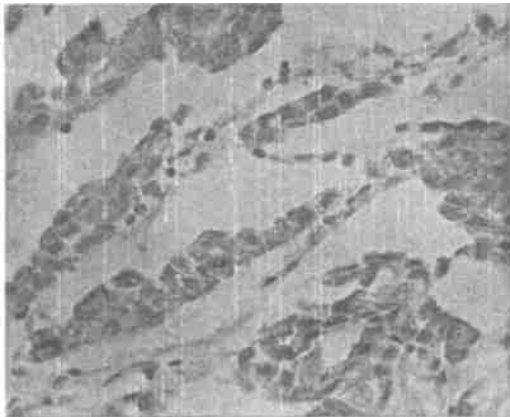


图 1 乳腺癌组织 COX-2 蛋白阳性表达  
(SABC 法, ×400)

2.2 COX-2 的表达与临床病理学特征的关系 由表 1 可见,不同年龄、原发肿瘤大小、淋巴结转移状况、TNM 分期、病理类型以及激素受体状况时 COX-2 表达差异均无显著性( $P>0.05$ )。

表 1 乳腺癌组织 COX-2 的表达与临床病理学特征的关系

临床病理参数	n	COX-2 的表达[例(%)]		P 值
		阳性	阴性	
年龄(岁)				
<54	14	9(64.3)	5(35.7)	
≥54	18	14(77.8)	4(22.2)	>0.05
肿瘤大小(cm)				
≤2	6	5(83.3)	1(16.7)	
>2	26	18(69.2)	8(30.8)	>0.05
淋巴结转移				
无	23	17(73.9)	6(26.1)	
有	9	6(66.7)	3(33.3)	>0.05
P-TNM 分期				
I+II 期	26	19(73.1)	7(26.9)	
III+IV 期	6	4(66.7)	2(33.3)	>0.05
病理类型				
浸润性导管癌	28	19(67.9)	9(32.1)	
髓样癌	2	2(100)	0(0)	
黏液癌	2	2(100)	0(0)	>0.05
ER				
阴性	10	9(90.0)	1(10.0)	
阳性	22	14(63.6)	8(36.4)	>0.05
PR				
阴性	10	8(80.0)	2(20.0)	
阳性	22	15(68.2)	7(31.8)	>0.05

## 3 讨论

目前国内外对 COX-2 在消化道肿瘤的形成发展机制的研究已成为热点,但就 COX-2 蛋白的表达与乳腺癌发生、发展的关系,国内报道较少。本研究发现,在 32 例乳腺癌组织中有 23 例 COX-2 表达明显升高,与相应癌旁组织比较差异有显著意义( $P<0.05$ ),而且 COX-2 的表达与乳腺癌患者的年龄、原发肿瘤大小、病理类型、淋巴结转移状况及激素受体状况均无明显相关性,并且 I、II 期和 III、IV 期癌组织中 COX-2 表达亦无明显差异( $P>0.05$ ),提示 COX-2 的表达增加可能发生在乳腺细胞癌变的早期阶段。Subbaramaiah 等<sup>[3]</sup>发现癌基因 ras 可以上调 COX-2 启动子的活性,使 COX-2 表达增加, PGE<sub>2</sub> 水平升高;而 ras 基因突变是大肠癌恶变的始动事件<sup>[4]</sup>,表明 COX-2 在结肠腺瘤早期已经诱导表达。既往资料也显示 COX-2 的表达在许多组织的癌前病变、原位癌中已经存在,且与正常组织相比

有显著差异,认为 COX-2 的高表达是癌症发生的早期事件<sup>[5]</sup>。这也为 COX-2 选择性抑制剂化学性预防和早期治疗乳腺癌提供理论依据和靶向支持。

目前关于 COX-2 促进肿瘤发生发展的机制主要认为是通过诱导细胞增殖、抑制细胞凋亡、活化致癌物质和抑制机体抗肿瘤的免疫应答,同时促进肿瘤新生血管生成等机制,参与肿瘤的发生和发展。进一步探讨 COX-2 与肿瘤生物学行为的关系不仅是为了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。许多研究表明肿瘤细胞的增殖和转移过程均与前列腺素合成有关,故通过对 COX-2 的抑制减少前列腺素的合成,就有可能阻断肿瘤的发生。Steinbach 等<sup>[6]</sup>通过双盲安慰剂对照的临床试验表明了特异性 COX-2 抑制剂赛来昔布(celecoxib)对家族性腺瘤样息肉(FAP)有明显的抑制作用,其研究结果验证了上述假设。Harris 等<sup>[7]</sup>用 7,12-二甲苯基葱诱发 SD 大鼠乳腺癌,用 celecoxib 和 ibuprofen(异洛芬)饮水干预,发现两组乳腺癌发生率分别下降 68%和 40%,乳腺癌数量和大小也有减少。有理由认为随着 COX-2 选择性抑制剂研究的深入,其将会在肿瘤的综合治疗以及化学预防中发挥重要的作用。

参考文献:

[1] Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(1): 11-21.

[2] Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AM, et al. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2001, 8(2): 97-114.

[3] Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 1996, 56(19): 4424-4429.

[4] Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC, et al. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(24): 2004-2007.

[5] Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors[J]. Cancer, 2000, 89(12): 2637-2645.

[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.

[7] Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, et al. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor[J]. Cancer Res, 2000, 60(8): 2101-2103.

收稿日期:2003-11-03 修回日期:2003-12-25

本文编辑:程春开

## 不同介入疗法在老年人恶性胆道梗阻中的应用\*

项 洁<sup>1</sup>, 顾玉明<sup>2</sup>, 陈 辉<sup>3</sup>

(1. 徐州医学院附属医院老年科, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医学院附属医院介入放射科; 3. 北京大学临床肿瘤学院介入治疗科, 北京 100036)

**摘要:**目的 探讨经皮经肝胆道内外引流术、金属内支架置入术及动脉内化疗术在老年人恶性胆道梗阻中的临床应用价值。方法 21 例 60 岁以上患者,均先采用细针经皮经肝胆道穿刺引流减黄,术后 1 周造影和血生化全项复查,根据造影、胆红素下降、肝肾功能改善及患者经济情况,选择不同的介入治疗方法。结果 经皮经肝胆道穿刺引流成功率 100%。1 周后复查时引流通畅,14 例黄疸消退比较明显(9 例明显消退),7 例不明显,总胆红素平均下降 100.35 μmol/L。13 例单纯内外引流,生存 2 周~3 个月(平均 1.5 个月);8 例放置金属内支架并行动脉内化疗术,生存 3 周~17 个月(平均 5 个月)。并发症:胆道出血 5 例,胆道感染及支架再梗阻各 2 例,引流导管脱位 1 例。结论 介入治疗恶性胆道梗阻方法简单、疗效确实,但对老年患者治疗时应根据患者的机体状况、经济情况及家属对预后的认可等因素,采取不同的介入治疗方案。

**关键词:**胆管肿瘤;引流;内支架;介入治疗

**中图分类号:**R657.4<sup>+</sup>3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-2065(2004)01-0034-03

随着介入器械和技术的不断进步,经皮经肝胆管引流术(PTBD)、经皮经肝胆管支架置入术(PTBS)

及经导管动脉内化疗术(IACH)等得以不断完善,为老年恶性胆道梗阻患者提供了一种良好的治疗手

\* 作者简介:项 洁(1968-),女,江苏南通人,主治医师,学士。