

· 论著 ·

COX-2 在肾母细胞瘤中的表达及意义

张旭辉 王计文 吴晓霞 王文杰

【摘要】 目的 通过研究 COX-2 在肾母细胞瘤中的表达,探讨 COX-2 与肾母细胞瘤的关系。方法 应用免疫组织化学 SABC 法检测 25 例肾母细胞瘤患儿肿瘤组织标本及 10 例瘤旁肾组织标本(距肿瘤边缘 2 cm 的肾组织标本)中 COX-2 的表达情况。结果 COX-2 在肾母细胞瘤中阳性表达率为 84%,对照组阳性表达率为 10%,两者比较,差异有统计学意义($\chi^2=16.753, P<0.001$)。伴有淋巴结转移的肾母细胞瘤患儿淋巴结 COX-2 阳性表达率高于无淋巴结转移者($\chi^2=9.000, P<0.01$)。COX-2 的阳性表达率随临床分期的增加而增高。COX-2 的阳性表达率与肾母细胞瘤的临床分期呈正相关($r=0.966, P<0.05$)。结论 COX-2 的阳性表达率有随肾母细胞瘤临床分期的升高而增高的趋势,提示 COX-2 可能参与了肾母细胞瘤的发生发展过程,可为肾母细胞瘤的治疗和预防开辟新的途径。

【关键词】 肾母细胞瘤 / 病理学;前列腺素内过氧化物合酶 / 分析

Expression of Cyclooxygenase-2 in Wilms Tumor. ZHANG Xu-hui, WANG Ji-wen, WU Xiao-xia, et al.
Department of Pediatric Surgery, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan, 030013, China

【Abstract】 Objective To investigate the protein expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in Wilms tumor and find the relationship between cyclooxygenase-2 expression and Wilms tumor. **Methods** 25 cases of Wilms tumor were studied. Ten controls were obtained from peritumor normal tissues. After serial slicing to 4 μ m the histological slides were stained with hematoxylin and eosin, and immunostained with anti-cyclooxygenase-2 antibodies. Immunostaining was graded semiquantitatively according to the percent of stained cells with the cytoplasmic pattern of staining and according to staining intensity. **Results** The positive expression rate of COX-2 was 84% in Wilms tumor and 10% in peritumor normal tissues ($\chi^2=16.753, P<0.001$). Expression was also observed in Wilms tumor lymphaden metastasis. In comparison, cyclooxygenase-2 expression in Wilms tumor which didn't have lymphaden metastasis was less prominent. The correlation between COX-2 expression and clinical stage of Wilms tumor was significant in statistics ($r=0.966, P<0.05$). **Conclusions** Cyclooxygenase-2 expression is characteristic of all Wilms tumors at all stages. Aberrant COX-2 expression may play an important role in the occurrence of Wilms tumors.

【Key Words】 Nephroblastoma/PA;Prostaglandin-Endoperoxide Synthase/AN

肾母细胞瘤又称 Wilms 瘤 (Wilms tumor, WT), 是最常见的儿童肾脏胚胎性肿瘤。与肾母细胞瘤相关的基因和染色体位点一直是国内外研究的热点, 主要包括 WT₁、WT₂、染色体 16qFWT₁ 和 FWT₂、P53、Bcatenin 和 1p 和 7p 等。环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内过氧化物合成酶(PGHS), 是前列腺素(PGs)合成过程中一个主要限速酶, 参与机体的多种病理生理过程, 如炎症、发热、出凝血机制等。本研究旨在分析 COX-2 在肾母细胞瘤中的表达, 探讨 COX-2 与肾母细胞瘤的关系, 探索治疗与预防肾母细胞瘤的新途径。

材料和方法

一、研究对象

2002 年 1 月至 2006 年 10 月 WT 患儿 25 例, 其中男 17 例, 女 8 例, 平均年龄 3.7 (0.2 ~ 8) 岁。左侧 9 例, 右侧 16 例。临床病理分期依据 NWTS (美国 WT 研究协作组), 并依据肿瘤细胞分化程度分组。25 例 WT 中, I 期 7 例, II 期 7 例, III 期 8 例, IV 期 3 例。均常规行淋巴结活检, 其中 11 例伴有淋巴结转移。取距肿瘤组织 2 cm 的肾组织 10 例作为对照组。组织标本经常规甲醛固定, 石蜡包埋备用。

二、免疫组织化学染色

采用 SABC 法染色, 采用鼠抗人 COX-2 单克隆

作者单位: 山西省儿童医院泌尿外科 (太原市, 30013), E-mail: zzh0248@yahoo.com.cn

抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司提供)按抗体说明书操作。根据肿瘤细胞染色百分比和细胞质染色强度进行图像分析。COX-2 阳性:以胞浆棕黄或深棕黄色染色为阳性细胞,按切片中阳性细胞百分率评分为:1分(<10%),2分(11%~50%),3分(51%~75%),4分(76%~100%)。染色分数 ≥ 2 分为 COX-2 阳性。COX-2 的染色强度分为 0~3 级:0 级-阴性,1 级-弱阳性,2 级-中等强度阳性,3 级-强阳性。

三、统计学方法

通过 SPSS11.5 统计软件包对数据进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验,COX-2 的阳性表达率与肾母细胞瘤临床分期的关系采用相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

对照组中,1 例癌旁组织表现为较弱强度的阳性,其余均为阴性。病例组 25 例呈阳性染色,阳性率占 84%,显著高于对照组(表 1),镜下可见细胞质弥漫的中至重度阳性染色,其中 1 例间变的肾胚瘤有较弱强度的染色。伴淋巴结转移的肾胚瘤淋巴结 COX-2 阳性表达率高于无淋巴结转移者(表 2)。随临床分期的增加,COX-2 的阳性表达率有增高趋势,临床分期 I~IV 期的患儿阳性表达率分别为 71.4%、85.7%、87.5%、100%(表 3)。COX-2 的阳性表达率与肾母细胞瘤的临床分期呈正相关($r = 0.966, P < 0.05$)。

表 1 COX-2 在对照组和肾母细胞瘤患儿中的表达情况

分组	例数	COX-2 评分				阳性率
		1	2	3	4	
对照组	10	9	1	0	0	10%
WT 组	25	4	1	10	10	84%*

* 与对照组相比, $P < 0.001$

表 2 COX-2 在 WT 淋巴结中的表达情况

分组	例数	COX-2 阳性
伴淋巴结转移	11	9
不伴淋巴结转移	14	3*

* 与伴淋巴结转移的患儿比较, $P = 0.005$

表 3 COX-2 在 WT 各分期中的表达情况

临床分期	例数	COX-2 阳性
I	7	5
II	7	6
III	8	7
IV	3	3

讨 论

COX 可将花生四烯酸(AA)代谢成各种前列腺素产物。在过去几十年中,COX 是作为细胞增殖和心血管形成的一个重要调节因子,COX 是完整的膜结合蛋白,已知哺乳动物的 COX 至少有 2 种异构酶,即 COX-1 和 COX-2。COX-2 是一种诱导型表达蛋白,主要表达于核膜,被认为是“快速反应基因”,在正常生理状态下多数组织内检测不到,当细胞接受相应刺激后便快速合成表达,参与炎症及肿瘤的发生、发展等多种病理生理过程。许多癌前病变和恶性肿瘤中都有 COX-2 的高表达,如胃肠上皮化生、Barret 食管、胃癌、结肠癌、食管癌、肝癌、乳腺癌、膀胱癌、口腔癌、非小细胞肺癌、前列腺癌和鼻咽癌等。与正常组织相比,其表达有显著性差异。

研究表明,COX-2 促进肿瘤发生的分子机制如下:促进肿瘤新生血管的生成、刺激肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡、促进肿瘤的浸润和转移、抑制机体的免疫反应、参与前致癌物的活化等。

正常肾脏表达各种 COX 酶,COX-1 主要在血管平滑肌和汇集中表达,COX-2 主要表达在髓质和皮质的疏松间质细胞以及致密斑点及皮质上部的邻近细胞^[1]。目前研究表明,COX-2 在肾脏各种功能中起重要作用,包括肾素释放的调节、生理压力状态下肾脏功能的维持、外伤或炎症性疾病^[1]。COX-2 在胎儿肾脏致密斑及升支高表达,体外实验显示,COX-2 可诱导前列腺素促进后肾的发育。Melk 等^[2]研究发现,COX-1 和 COX-2 mRNA 表达在人的肾脏随年龄而发生改变,伴随着肾脏的衰老 COX-2 的表达显著提高。因此,COX-2 高表达不仅在病理状态而且在胎儿肾发育及衰老肾脏中均可见到。

仅有少数实验证明,COX-2 在不同泌尿生殖系统肿瘤中有表达和活性。COX-2 过度表达可发生于膀胱移行细胞癌与 PT 阶段和等级以及术后短期生存时间有关联^[3],在肾细胞癌中亦可测得 COX-2 的表达,与肿瘤的程度和病理阶段有关联,在细胞侵入方面表现出重要的作用^[4]。有关资料关于 COX-2 表达对前列腺组织的利弊还存在争议,仅有少数学者认为在高分化肿瘤中有所提高。然而,目前多数流行病学调查着手于评价非类固醇类抗炎药物对于前列腺癌的防治^[5]。

本课题通过免疫组织化学 SABC 法研究

COX-2 在 WT 中的表达。COX-2 在 WT 中的表达高于正常肾组织,因此,提出一种假设,即 COX-2 在恶性肿瘤致病机理中起作用。有学者通过比较 357 例 WT 的基因表达和成熟鼠肾基因的不同,指出 WT 基因过度表达与后肾发育的早期阶段相符,而低表达与晚期阶段相应^[9]。伴有淋巴结转移的 WT 的 COX-2 阳性表达率高于无淋巴结转移者($P < 0.05$)。随着临床分期的增加,COX-2 的阳性表达率有增高趋势,但无统计学意义。COX-2 的阳性表达率与 WT 的临床分期呈正相关($r = 0.966$, $P < 0.05$)。COX-2 的阳性表达率随 WT 临床分期的升高而有增高的趋势,虽无统计学意义,但 COX-2 的阳性表达率与肾母细胞瘤的临床分期呈正相关,初步提示,COX-2 可能参与了肾母细胞瘤的发生发展过程。尽管 COX-2 的表达模式本研究中未涉及,但仍可想象其表达会改变在 WT 中。有资料表明,COX-2 在胎儿肾发生中起了重要作用^[6]。也有研究表明 COX-2 的规律表达与 WT 中几种生长因子,如上皮生长因子 ErbB2 受体的总表达结果一致^[7]。

本研究中,随着临床分期的增加,COX-2 的阳性率有增高趋势,但无统计学意义。可能与本次研究中各分期样本例数偏少有关,在今后的研究中随样本例数的增加,将进一步对此结论进行验证。

非类固醇类抗炎药物呈现出高效利用的特点,可抑制 COX-2 酶^[11]。而 COX-2 的表达和肿瘤发生发展之间关系一致,因此,人们认为选择性抑制 COX-2 或许能抑制和治疗肿瘤^[6]。大量临床研究已着手进行这一问题的证明,包括 COX-2 与泌尿生殖器恶性肿瘤关系的研究^[12]。已有研究证实,选择性 COX-2 抑制剂,如 NS398、nimesulide、celecoxib^[6]等可有效抑制 COX-2 的活性,诱导肿瘤细胞凋亡,从而抑制对肿瘤生长和转移具有明显促进作用的 PGE2 或其他 PGS 的产生,还可通过抑制细胞增殖、降低肿瘤血管的渗透性、减少血管形成等而发挥抗肿瘤作用。COX-2 抑制剂在 WT 治疗中的应用尚需

进一步探索和研究。

进一步探讨 COX-2 与 WT 的关系不仅是为了更好地揭示 WT 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。有关 COX-2 在肿瘤发生发展的具体下游分子机制尚未完全明了,有待进一步研究,COX-2 抑制剂在肿瘤的治疗中亦有不良作用,如何开发出副作用小、安全有效的 COX-2 抑制剂,尚需进一步的探索。


参 考 文 献

- 1 Breyer M D, Harris R C. Cyclooxygenase 2 and the kidney[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001, 10: 89.
- 2 Melk A, Schmidt B M, Takeuchi O, et al. Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney[J]. Kidney Int, 2004, 65: 510.
- 3 Sabichi AL, Lippman SM. COX-2 inhibitors and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genitourinary cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31: 36.
- 4 Chen Q, Shinohara N, Abe T, et al. Impact of cyclooxygenase-2 gene expression on tumor invasiveness in a human renal cell carcinoma cell line[J]. J Urol, 2004, 172: 2153.
- 5 Li CM, Guo M, Borczuk A, et al. Gene expression in Wilm's tumor mimics the earliest committed stage in the metanephric mesenchymalepithelial transition [J]. Am J Pathol, 2002, 160: 2181.
- 6 Khan KN, Stanfield KM, Dannenberg A, et al. Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney [J]. Pediatr Dev Pathol, 2001, 4: 461.
- 7 Pinthus J H, Fridman E, Dekel B, et al. ErbB2 is a tumor-associated antigen and a suitable therapeutic target in Wilms tumor[J]. J Urol, 2004, 172: 1644.
- 8 Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development[J]. Anticancer Drugs, 2002, 13: 127.
- 9 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.

欢迎订购《小儿外科原则》

吴晔明教授主译的《小儿外科原则》由编写《Pediatric Surgery(fifth edition)》的权威专家主编,内容涉及围手术期处理、外伤、肿瘤、小儿普通外科、泌尿外科和神经外科等方面的精要,专业性的呈现出小儿外科当今所有的核心知识-从最新的基础研究到最近的临床实践。本书 90 折后售价 260 元/本。有意者可与上海儿童医学中心吴晔明教授联系,或者汇款至:上海市东方路 1678 号上海儿童医学中心外科顾松(邮编 200127),或者银行转帐到:中国工商银行 1001280901215386731 顾松。如果通过银行转帐请发送 E-mail 确认:gusong_sh@sina.com,发票随书寄回。

COX-2在肾母细胞瘤中的表达及意义

作者：[张旭辉](#)，[王计文](#)，[吴晓霞](#)，[王文杰](#)
作者单位：[山西省儿童医院泌尿外科, 太原市, 30013](#)
刊名：[临床小儿外科杂志](#) 
英文刊名：[JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY](#)
年，卷(期)：2008，7(5)
被引用次数：0次

参考文献(9条)

- 1.[Pinthus J H;Fridman E;Dekel B](#) [ErbB2 is a tumor-associated antigen and a suitable therapeutic target in Wilms tumor](#) 2004
- 2.[Khan KN;Stanfield KM;Dannenherg A](#) [Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney](#) 2001
- 3.[Li CM;Guo M;Borczuk A](#) [Gene expression in Wilm's tumor mimics the earliest conunitted stage in the metanephric mesenchymalepithelial transition](#) 2002
- 4.[Xu XC](#) [COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention,a recent development](#) 2002
- 5.[Sabichi AL;Lippman SM](#) [COX-2 inhibitors and other nonsteroidal anti-inflammatory drags in genitourinary cancer](#) 2004
- 6.[Melk A;Schmidt B M;Takeuchi O](#) [Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and seneseence associated genes in aging human kidney](#) 2004
- 7.[Breyer M D;Harris R C](#) [Cyclooxygenase 2 and the kidney](#) 2001(1)
- 8.[Steinbach G;Lynch PM;Phillips RK](#) [The effect of celecoxiba cyclooxygenase-2inhibitor in famillial adenomatouspolyposis](#) 2000(26)
- 9.[Chen Q;Shinohara N;Ahe T](#) [Impact of cyclooxygenase-2 gene expression on tumor invasiveness in a human renal cell carcinoma cell line](#) 2004(6 pt 1)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200805003.aspx

授权使用：黔南民族师范学院(gnnzsfxy)，授权号：9e5dd9f4-177b-44de-bdb6-9ed4010647c1

下载时间：2011年4月29日