

文章编号:1005-6947(2007)02-0183-03

· 简要论著 ·

# 不同年龄组乳腺癌组织中 COX-2 和 bFGF 的表达

朱国民<sup>1</sup>, 唐中华<sup>1</sup>, 吴唯<sup>2</sup>, 易文君<sup>1</sup>, 张敏敏<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅三医院 普通外科, 湖南 长沙 410013)

**摘要:**为探讨环氧酶-2(COX-2)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在青年和老年乳腺癌组织中表达的差异。笔者采用免疫组化S-P法检测30例青年组乳腺癌(年龄 $\leq 35$ 岁)和30例老年乳腺癌(年龄 $\geq 50$ 岁)组织中COX-2和bFGF的表达。结果显示,COX-2在青年乳腺癌组织阳性系数均数为 $2.27 \pm 1.78$ ;在老年组为 $1.37 \pm 1.65$ ,青年组乳腺癌组织中COX-2的表达明显高于老年组,差异有显著性( $P < 0.01$ )。bFGF在青年组乳腺癌组织中阳性系数均数为 $2.40 \pm 1.87$ ;在老年组为 $1.23 \pm 1.48$ ,青年组乳腺癌组织中bFGF的表达明显高于老年组,差异有显著性( $P < 0.01$ )。提示COX-2和bFGF在青年乳腺癌中高表达。COX-2和bFGF的高表达可能与青年乳腺癌的侵袭性强生物学行为特性有关。

[中国普通外科杂志,2007,16(2):183-185]

**关键词:** 乳腺肿瘤; 环氧酶2; 碱性成纤维细胞生长因子

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** B

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在逐步上升,且有年轻化的趋势。青年乳腺癌是乳腺癌的一个特殊群体,临床较为少见,约占乳腺肿瘤的4.00%~8.8%<sup>[1-3]</sup>,一般认为其具有肿瘤直径大、低分化组织学类型、雌激素受体表达低、淋巴结转移率高、肿瘤细胞多处于S分裂期的临床特征,故其生物学行为具有较强的侵袭性,预后不良。本文旨在探讨环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)在青、老年乳腺癌组织中表达的差异及其对乳腺癌生物学行为的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

1.1.1 青年组 选取2002年1月—2003年6月中南大学湘雅二医院手术治疗的青年乳腺癌患者30例,均经病理证实诊断。年龄22~35岁,

中位年龄32岁。原发灶位于外上象限21例(70.0%),内上象限2例(6.7%),内下象限1例(3.3%),外下象限3例(10.0%),中央3例(10.0%)。所有患者均行乳腺癌根治术;其中传统根治术7例(23.3%),改良根治术23例(76.7%)。

1.1.2 老年组 随机选取同期手术治疗经病理证实的50岁以上女性乳腺癌患者30例,年龄50~77岁,中位年龄62岁。原发灶位于外上象限20例(66.7%),内上象限5例(16.7%),内下象限2例(6.7%),外下象限3例(10.0%)。所有患者均行手术治疗:其中传统根治术2例(6.7%),改良根治术27例(90.0%),肿块切除术1例(3.3%)。

### 1.2 试剂和方法

即用型鼠抗人单克隆抗体bFGF、通用型S-P免疫组化染色试剂盒及DAB显色试剂盒均购自福建迈新生物技术有限公司;浓缩型鼠抗人单克隆抗体COX-2购自武汉博士德生物工程有限公司。采用免疫组化(S-P)法进行检测,以已知阳性大肠癌切片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照。

收稿日期:2006-06-28; 修订日期:2006-11-07。

作者简介:朱国民,男,江西波阳人,中南大学湘雅二医院主治医师,主要从事乳腺甲状腺疾病的临床方面的研究。

通讯作者:朱国民 E-mail:zgm1976@yahoo.com.cn。

### 1.3 判断标准

COX-2 阳性细胞表达为胞浆内呈棕黄色颗粒状,主要弥漫性分布于整个细胞胞浆,少数胞核也有分布。bFGF 阳性细胞表达为棕黄色颗粒,主要位于细胞胞浆,部分分布于胞膜或胞核。按染色强弱及阳性细胞数之和计算 COX-2 和 bFGF 评分<sup>[4]</sup>:(1)染色强度(0 = 无,1 = 弱,2 = 中,3 = 强);(2)阳性细胞数(0 = 阳性细胞数 < 5%,1 = 阳性细胞数 < 25%,2 = 阳性细胞数 25~50%,3 = 阳性细胞数 > 50%)。以阳性系数(1) + (2)的大小表示其表达高低。(1) + (2) = 0 者为阴性;(1) + (2) = 1~2 者为弱阳性;(1) + (2) = 3~4 者为中等阳性;(1) + (2) = 5~6 者为强阳性。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料用阳性系数的均值( $\bar{x} \pm s$ )表示,单因素分析用秩和检验,相关分析采用 Spearman 相关分析法。

## 2 结果

### 2.1 两组乳腺癌组织中 COX-2 的表达

青年组阳性例数为 24 例,阳性表达率为 80.00%,其中弱阳性 12 例,占 40.00%;中等阳性 9 例,占 30.00%;强阳性 3 例,占 10.00%;阳性系数均数为  $2.27 \pm 1.78$ 。老年组阳性例数为 15 例,阳性率为 50.00%,其中弱阳性 7 例,占 23.33%;中等阳性 7 例,占 23.33%;强阳性 1 例,占 3.33%;阳性系数均数为  $1.37 \pm 1.65$ 。青年组乳腺癌组织 COX-2 的表达明显高于老年组,差异有高度显著性( $P < 0.01$ )(表 1)。

### 2.2 两组乳腺癌组织中 bFGF 的表达

青年组阳性例数为 23 例,阳性表达率为 76.67%,其中弱阳性 8 例,占 26.67%;中等阳性 10 例,占 33.33%;强阳性 5 例,占 16.67%;阳性系数均数为  $2.40 \pm 1.87$ 。老年组阳性例数为 15 例,阳性率为 50.00%,其中弱阳性 8 例,占 26.67%;中等阳性 6 例,占 20.00%;强阳性 1 例,占 3.33%;阳性系数为  $1.23 \pm 1.48$ 。青年组乳腺癌组织 bFGF 的表达明显高于老年组,差异有高度显著性( $P < 0.01$ )(表 1)。

附表 两组 COX-2 和 bFGF 表达阳性系数的比较

组别	例数	阳性系数	
		bFGF	COX-2
青年组	30	$2.40 \pm 1.87$	$2.27 \pm 1.78$
老年组	30	$1.23 \pm 1.48$	$1.37 \pm 1.65$
P 值		<0.01	<0.01

### 2.3 COX-2 表达与 bFGF 表达的关系

COX-2 和 bFGF 在老年组乳腺癌和青年组乳腺癌组织的表达依次升高。经非参数的秩相关性分析,老年组乳腺癌组织中 COX-2 的表达与 bFGF 的表达呈密切正相关( $r_s = 0.780, P < 0.01$ );青年组乳腺癌组织中 COX-2 的表达与 bFGF 的表达亦呈正相关( $r_s = 0.757, P < 0.01$ )。

## 3 讨论

COX-2 是一种诱导型酶,在静息细胞内不能被检获,只有当细胞接受相应的刺激才开始合成。目前已知 COX-2 在胃上皮壁细胞、肠黏膜细胞、单核巨噬细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞、滑膜细胞和成纤维细胞中均有表达。且其表达被细胞内外广泛的刺激所诱导<sup>[5-7]</sup>。COX-2 在肿瘤发生发展过程中主要有以下作用:COX-2 的过度表达可促进肿瘤细胞增殖,抑制其凋亡;COX-2 的过度表达与肿瘤新生血管形成有关,并可提高肿瘤发生及转移的潜能,增加肿瘤细胞的侵袭力。

bFGF 是一种分裂原,一方面可通过自分泌和旁分泌作用直接刺激肿瘤细胞,促进其生长<sup>[8]</sup>。另一方面 bFGF 对肿瘤血管的新生也有显著作用。新生血管生成能促使肿瘤迅速增大并发生转移,随着肿瘤微血管密度的增加,肿瘤侵袭转移等恶性潜能亦明显增加<sup>[9]</sup>。

COX-2 和 bFGF 均为血管生成的调节剂,对肿瘤的发生和发展有一定作用,且两者之间也相互影响。Majima 等<sup>[10]</sup>报道注射人工合成 bFGF 可增加 COX-2 mRNA 的表达,而 bFGF 刺激的血管生成可以被选择性 COX-2 抑制剂 NS-398 和 JTE-522 所抑制,表皮细胞生长因子(EGF)或 bFGF 的生成血管作用可被非选择性 COX-2 抑制剂抑制。COX-2 可能通过前列腺素(PG)介导的血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达增加 bFGF 诱导的

新生血管形成,而 COX-2 抑制剂有利于对这种血管生成条件的控制。在猪主动脉平滑肌细胞中血,栓素类似物 V46619 和 bFGF 均可诱导 COX-2 的表达,而且这种诱导具有剂量和时间依赖性<sup>[11]</sup>。进一步说明 COX-2 和 bFGF 在血管生成和肿瘤形成的作用是相互调节的,两者表达的同步性表明它们的作用是一致或是协同的。本实验显示 COX-2 和 bFGF 在两组的表达均呈正相关,提示 COX-2 和 bFGF 对乳腺癌的作用也可能是相互影响、相互作用的。

青年乳腺癌具有较强的侵袭性,年龄成为影响乳腺癌预后的一个指标。乳腺是雌激素的靶器官,乳腺组织的生长、发育主要受雌激素控制,乳腺癌的发生、发展过程也与雌激素水平有十分重要的关系。许多资料证实雌激素受体 ER(+)者癌细胞分化程度高,肿瘤发展慢,淋巴结转移少;而 ER(-)者癌细胞分化程度差,增殖快,侵袭能力强<sup>[12-13]</sup>。由于青年乳腺癌患者循环血液中内源性雌激素水平较高,占领了受体的位置,ER(-)率高,故青年乳腺癌恶性程度高,易发生淋巴结转移,预后差。本资料中青年组乳腺癌组织中 COX-2 和 bFGF 的表达均高于老年组,而两组病例的 COX-2 和 bFGF 均呈正相关。这表明 COX-2 和 bFGF 与肿瘤的强侵袭性、高淋巴转移和低分化组织学类型有关,对乳腺癌的预后可能起作用。作用机制与 COX-2 和 bFGF 刺激肿瘤细胞增殖和促进新生血管形成有关,两者对乳腺癌的作用也可能是相互影响的。本文结果提示,COX-2 和 bFGF 的高表达与乳腺癌患者的年龄有关,可能与青年乳腺癌侵袭性强的生物学行为有关。

#### 参考文献:

- [1] Cajdos C, Tartter PI, Bleineiss IJ, *et al.* Stage 0 to stage III breast cancer in young woman [J]. *J Am Coll Surg*, 2000, 190(5): 523 - 529.
- [2] Mans A, Olle S, Karen O, *et al.* C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 63(1): 23 - 29.
- [3] Kothari AS, Echey-Newman N, D'Arrigo C, *et al.* Breast carcinoma in women age 25 years or less [J]. *Cancer*, 2002, 94(3): 606 - 612.
- [4] 易晓雷, 易文君, 冉承茂, 等. 乳腺癌 C-erbB-2 的表达及其与肿瘤血管生成的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(4): 297 - 299.
- [5] Spizzo G, Gastl G, Wolf D, *et al.* Correlation of COX-2 and Ep-CAM overexpression in human invasive breast cancer and its impact on survival [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(4): 574 - 578.
- [6] Yip Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(2): 139 - 146.
- [7] Lim HY, Joo HJ, Choi JH, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma [J]. *Clin Can Res*, 2000, 6(2): 519 - 525.
- [8] Alexandra G, Efthimios S, Rolf B, *et al.* The angiogenic "vascular endothelial growth factor/flk-1 (KDR) receptor" pathway in patients with endometrial carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 92(10): 2569 - 2577.
- [9] 宋爱莉, 李静蔚, 刘晓菲, 等. 乳腺关系增生与血管生成因子表达的临床研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 12(4): 277 - 288.
- [10] Majima M, Hayashi I, Muramatsu M, *et al.* Cyclooxygenase-2 enhances basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis through induction of vascular endothelial growth factor in rat sponge implants [J]. *Bri J Pharm*, 2000, 130(3): 641 - 649.
- [11] Karim S, Berrou E, Levy-toledano S, *et al.* Regulatory role of prostaglandin E2 in induction of cyclooxygenase-2 by a thromboxane A2 analogue (U46619) and basic fibroblast growth factor in porcine aortic smooth-muscle cells [J]. *Biochem J*, 1997, 326(76): 593 - 599.
- [12] 吴唯, 唐中华, 吕新生. 青年乳癌 59 例报告 [J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(6): 335 - 337.
- [13] Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, *et al.* Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women [J]. *Cancer*, 2003, 15, 97(6): 1393 - 1403.