

文章编号:1005-6947(2007)10-1017-02

· 简要论著 ·

COX-2 及 CCR7 的表达与结直肠癌临床病理因素的关系

余术宜, 周志群, 庞琼, 段菊屏, 杨婷, 欧阳红涛, 吉午阳, 程军平, 陈玉祥

(中南大学生物科学与技术学院, 湖南长沙 410013)

摘要: 笔者采用免疫组织化学方法检测 80 例结直肠癌组织及其 40 例癌旁组织的 COX-2 和 CCR7 的表达, 分析其与临床病理学参数的关系, 并对癌组织中 COX-2 与 CCR7 表达进行相关性分析。结果显示, 在结直肠癌组织中, COX-2 和 CCR7 在结直肠癌组织中表达率分别为 72.5% 和 67.5%, COX-2 与 CCR7 的表达呈正相关 ($\rho = 0.571, P < 0.05$)。两者的表达均与肿瘤的浸润深度、TNM 分期、淋巴转移、肿瘤大小有关 (均 $P < 0.05$); CCR7 的表达与肿瘤的病理分化、肿瘤部位有关 ($P < 0.05$ 和 < 0.01)。但两者均与结直肠癌患者的年龄、性别等因素无关 ($P > 0.05$)。提示临床上联合检测 COX-2 和 CCR7 对结直肠癌转移的预测可能会有所帮助。[中国普通外科杂志, 2007, 16(10):1017-1018]

关键词: 结直肠肿瘤; COX-2, CCR7, 肿瘤转移
中图分类号: R 735.3 **文献标识码:** B

COX-2 (Cyclooxygenase-2) 和 CCR7 (chemokine receptor 7) 均是与结直肠癌转移有关的物质。笔者为探讨在肿瘤组织 COX-2 与 CCR7 的表达是否有相关性, 收集了经手术和病理证实的结直肠癌标本, 采用免疫组织化学方法检测了结直肠癌及癌旁组织 COX-2 和 CCR7 的表达, 并分析其与临床病理学参数的关系, 旨在寻求预测结直肠癌转移的生物学指标。

1 实验材料

1.1 结直肠癌组织标本来源及其一般资料

(1) 结直肠癌组织: 标本来源于 2004—2006 年间在湘雅医院经手术和病理证实的结直肠癌病理标本 80 例。其中男 52 例, 女 28 例; 年龄 39~75 (平均 56.5) 岁, 其一般资料见表 1。结直肠癌患者术前未进行化疗、放疗或应用非甾体类药物和激素治疗。(2) 对照组: 选取上述肿瘤病例距肿瘤 5~7 cm、病理检查正常的癌旁组织 40 例为对照组。所选标本由中南大学湘雅医院病理科提供, 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 备用。

1.2 试剂和方法

兔抗人 CCR7 及 COX-2 多克隆抗体 (Santa Cruze)、DAB 显色试剂盒、S-P 免疫组化试剂盒为

武汉博士德生物工程有限公司产品, 按说明书要求新鲜配制或稀释试剂盒中各试剂。实验方法和结果的判断参照文献^[1-2], 所有切片经 2 位专业人员在光学显微镜下盲法评分。COX-2 和 CCR7 蛋白的阳性表达为胞浆、胞膜或胞核染成黄色颗粒, 阳性癌细胞在切片中呈灶性或弥漫性分布。随机选择 5 个高倍镜视野 ($\times 400$) 进行判断。以肿瘤细胞阳性百分数及染色强度进行肿瘤细胞阳性计分。染色强度评分: 0 分为无色; 1 分为细胞染色呈浅黄色 (轻度); 2 分为细胞染色呈黄色 (中度); 3 分, 细胞染色呈棕褐色 (重度)。阳性细胞: 无阳性细胞表达为 0; 阳性细胞比例 1%~25% 为 1 分; 阳性细胞比例 26%~50% 为 2 分; 阳性细胞比例 51%~76% 为 3 分; 阳性细胞比例 76%~100% 为 4 分。每例细胞染色积分按上述两者评分之和分为: 阴性表达或无表达, 0~1 分; 弱阳性, 2~3 分; 阳性, 4~5 分; 强阳性, 6~7 分。规定积分 > 3 分为阳性 (高表达), ≤ 3 分为阴性。

1.3 统计学处理

统计工具应用 SPSS10.0 软件包。统计方法采用卡方、校正卡方、确切概率法和秩相关分析。显著性界限值为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

COX-2 主要表达于胞膜和胞浆; 癌旁组织仅有 2 例检测到 COX-2 表达, 且表达较弱, 72.5% 的癌组织中可以观察到 COX-2 高表达, 两者差异有显

收稿日期: 2007-04-12; 修订日期: 2007-07-19。

作者简介: 余术宜, 男, 湖南桃源人, 中南大学生物科学与技术学院博士研究生 (现为中南大学现代分析测试中心核医学实验室讲师), 主要从事核医学方面的研究。

通讯作者: 余术宜 E-mail: yuxiang9999@hotmail.com

著性($P=0.000$)。CCR7 主要表达于胞核、胞膜,癌旁正常组织未检测到 CCR7 表达,结直肠癌中表达率达 67.5%,两者差异有显著性($P<0.05$)。

COX-2 和 CCR7 的表达与结直肠癌的浸润深度、肿瘤大小、淋巴转移、TNM 分期有关,在 T_1+T_2 期、I+II 期、无淋巴转移及 $<5\text{cm}$ 肿瘤组中 COX-2 的表达率显著低于 T_3+T_4 期、III+IV 期、 $>5\text{cm}$ 及有淋巴转移肿瘤组($P<0.05$);CCR7 的表达与肿瘤的病理分化、肿瘤部位有关,高(62.2%)、中(59.3%)分化组表达率显著低于低分化组的表达率 93.8%,差异有显著性($P<0.05$);在直肠癌肿 CCR7 蛋白表达率为 81.3%,显著高于结肠癌标本中 CCR7 蛋白 58.3% 的表达率。COX-2 和 CCR7 高表达与结直肠癌患者年龄、性别等无关($P>0.05$)(表 1)。癌组织中 COX-2 与 CCR7 的表达呈正相关($\rho=0.571, P<0.05$)(表 2)。

表 1 结直肠癌临床病理学参数与 COX-2 和 CCR7 蛋白表达的关系

病理因素	例数	COX-2 表达		P 值	CCR7 表达		P 值
		(+)	(-)		(+)	(-)	
年龄							
≥60 岁	48	35	13	0.919	33	15	0.770
<60 岁	32	23	9		21	11	
性别							
男	52	37	15	0.713	35	17	0.960
女	28	21	7		19	9	
组织分化							
高分化	37	26	11	>0.05	23	14	0.814 ¹⁾
中分化	27	19	8		16	11	0.037
低分化	16	13	3		15	1	0.044 ²⁾
淋巴结转移							
N ⁰	24	10	14	0.000	9	15	0.000
N ⁺	56	48	8		45	11	
浸润深度							
T ₁ +T ₂	24	11	13	0.000	10	14	0.001
T ₃ +T ₄	56	47	9		44	12	
TNM 分期							
I+II	24	10	14	0.000	9	15	0.000
III+IV	56	48	8		45	11	
肿瘤大小							
>5cm	44	38	6	0.002	34	10	0.039
<5cm	36	20	16		20	16	
肿瘤部位							
结肠	48	31	17	0.092	28	20	0.032
直肠	32	27	5		26	6	

注:1)与中分化组比;2)与高、中分化组比

表 2 COX-2、CCR7 在结直肠癌组织和癌旁组织的阳性率

组织	COX-2 表达		P 值	CCR7 表达		P 值	COX-2 与 CCR7 相关性分析	
	+	-		+	-		Rho	P 值
癌组织	58	22	0.000	54	26	0.000	0.571	0.000
癌旁组织	2	38		0	40			

3 讨论

COX-2 是 PGs 合成过程中一个重要的限速酶。其在肿瘤的发生、进展和转移中起重要作用^[3-8]。本研究观察到,COX-2 在 72.5% 的结直肠癌组织中呈高表达,其高表达与结直肠癌 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度、肿瘤大小等有关;在 III+IV 期、肿瘤浸润 T_3+T_4 ,有淋巴转移的标本中,COX-2 表达明显高于 I+II 期、肿瘤浸润 T_1+T_2 ,无淋巴转移组;但 COX-2 与结直肠癌的病理分化程度、年龄、性别等各因素的组间差异无显著性。本研究结果与文献^[4]报道一致。

CCR7 是一类新发现的与肿瘤转移有关的趋化因子受体,其在肿瘤的高表达与肿瘤转移和预后相关。本研究显示在 67.5% 结直肠癌标本中均有 CCR7 高表达,与 COX-2 表达趋势相同,CCR7 表达同样与肿瘤的 TNM 分期、淋巴转移、肿瘤浸润深度、肿瘤大小有关,与患者的性别、年龄无关。除此之外,CCR7 在结直肠癌表达还与结直肠癌部位有关,在结肠癌组 CCR7 表达率 58.3%,明显低于直肠癌组 81.3% 的表达率。与研究^[9]报道不一致的是,本研究观察到,CCR7 与结直肠癌的分化程度有关,结直肠癌的高、中分化组 CCR7 表达率显著低于低分化组($P<0.05$),高分化与中分化组比较差异无显著性($P>0.05$);而且,在结直肠癌组织,COX-2 和 CCR7 表达呈正相关($\rho=0.571, P<0.05$)。

COX-2 和 CCR7 在肿瘤组织中的共表达与肿瘤临床病理参数关系提示两者的联合检测有助于预测结直肠癌的早期转移,为其转移机制的研究提供新的线索。

参考文献:

- [1] Labile TS, Hiroyuki U, Tetsuro H, et al. Cyclooxygenase-2 Expression: A Significant Prognostic Indicator for Patients With Colorectal Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (24): 8465-8471.
- [2] Gunther K, Leier J, Henning G, et al. Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7 [J]. Int J Cancer, 2005, 116 (5): 726-733.
- [3] Guo H, Tatsuguchi A, Shinji S, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with membrane-type-1 matrix metalloproteinase expression in colorectal cancer tissue [J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49 (8): 1184-1192.
- [4] 朱国民,唐中华,吴唯,等. 不同年龄组乳腺癌组织中 COX-2 和 bFGF 的表达 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16 (2): 183-185.
- [5] Zlotnik A. Chemokines and cancer [J]. Int J Cancer, 2006, 119 (9): 2026-2029.
- [6] 童强,王国斌,卢晓明,等. 胃癌组织中核因子- κB , ICAM-1 和 COX-2 的表达及其临床意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14 (10): 736-738.
- [7] Takaoka K, Kishimoto H, Segawa E, et al. Elevated cell migration, invasion and tumorigenicity in human KB carcinoma cells transfected with COX-2 cDNA [J]. Int J Oncol, 2006, 29 (5): 1095-1101.
- [8] Kanaoka S, Takai T, Yoshida K. Cyclooxygenase-2 and tumor biology [J]. Adv Clin Chem, 2007, 43 (1): 59-78.
- [9] Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, et al. Effect of Chemokine Receptors CXCR4 and CCR7 on the Metastatic Behavior of Human Colorectal Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (5): 1743-1750.