

大肠癌和大肠腺瘤COX-2和BFGF表达的意义

林瑶光, 韦良宏

林瑶光, 韦良宏,

530021

林瑶光, 教授, 硕士生导师, 从事消化系统肿瘤的早期诊断与治疗.

(), No. 0342010-4

通讯作者: 林瑶光, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科. lyg57@163.com

电话: 0771-5356596

收稿日期: 2006-05-20 接受日期: 2006-06-05

Expression and significance of cyclooxygenase-2 and basic fibroblast growth factor in colorectal carcinoma and adenoma

Yao-Guang Lin, Liang-Hong Wei

Yao-Guang Lin, Liang-Hong Wei, Department of Gerontism Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by the Science and Technology Government Agency Research Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, No. 0342010-4

Correspondence to: Yao-Guang Lin, Department of Gerontism Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lyg57@163.com

Received: 2006-05-20 Accepted: 2006-06-05

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of cyclooxygenase-2 (COX-2), basic fibroblast growth factor (BFGF) in the carcinogenesis of colorectal carcinoma and adenoma.

METHODS: Intestinal biopsy specimens were collected from patients with colorectal carcinoma ($n = 49$), adenoma ($n = 25$), and normal mucosa ($n = 20$), and the expression of COX-2 and BFGF were detected by immunohistochemical staining (SP method).

RESULTS: The positive rates of COX-2, BFGF expression were 59.2%, 69.3% in colorectal carcinoma, and 52.0%, 56.0% in adenoma, respectively. COX-2 and BFGF expression were not detected in normal intestinal mucosa. The positive rates of COX-2 and BFGF expression were not

significantly difference between colorectal carcinoma and adenoma ($P > 0.05$). The expression of COX-2 and BFGF were not significantly correlated with the gender, age, tumor size, tumor location, and cell differentiation, but had marked correlations with Dukes stages (stage C, D *vs* A, B: 81.5% *vs* 54.5%, $P < 0.05$) and lymph node metastasis (metastasis *vs* non-metastasis: 81.5% *vs* 54.5%, $P < 0.05$). Furthermore, there were significant correlations between COX-2 and BFGF expression ($r = 0.349$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Excessive expression of COX-2 and BFGF may play a synergic role in the carcinogenesis and development of colorectal carcinoma and adenoma.

Key Words: Carcinogenesis; Colorectal carcinoma; Cyclooxygenase-2; Basic fibroblast growth factor

Lin YG, Wei LH. Expression and significance of cyclooxygenase-2 and basic fibroblast growth factor in colorectal carcinoma and adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(22):2199-2202

摘要

目的: COX-2 BFGF

方法: SP
49 , 25 ,
20 COX-2 BFGF .

结果: COX-2 BFGF
59.2% 69.3%,
52.0% 56.0%, COX-2 BFGF

($P > 0.05$); COX-2
BFGF. COX-2 BFGF

($P > 0.05$). Dukes , C, D
A, B (81.5% *vs* 54.5%, $P < 0.05$),

(81.5% *vs* 54.5%, $P < 0.05$).
COX-2、BFGF ($r =$
0.349, $P < 0.05$).

背景资料

(BFGF)

-2(COX-2)

创新盘点
BFGF COX-2

结论: COX-2、BFGF

关键词: 大肠癌; COX-2; BFGF

BFGF,
COX-2
BFGF COX-2

林瑶光, 韦良宏. 大肠癌和大肠腺瘤COX-2和BFGF表达的意义. 世界华人消化杂志 2006;14(22):2199-2202

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2199.asp>

0 引言

大肠癌是我国发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其发病机制尚未完全清楚. 目前认为大肠癌的发生及发展是一个涉及多阶段、多基因、多因素异常积累的复杂过程. 细胞生长因子、癌基因与肿瘤的关系已日益受到重视. 我们采用免疫组化方法检测大肠良恶性肿瘤组织中的COX-2及BFGF蛋白表达, 以探讨COX-2和BFGF蛋白在大肠癌发生和发展中的作用.

1 材料和方法

1.1 2003-11/2004-04手术治疗病理确诊为结直肠癌的广西籍患者49例, 术前未行放疗. 男32例, 女17例; 年龄24-85(中位57.4)岁, 年龄<50岁15例, 年龄≥50岁34例; 直肠癌32例, 结肠癌17例; 肿瘤大小<5 cm 20例, 肿瘤大小≥5cm 29例; 高中分化腺癌41例, 低未分化腺癌8例; 有区域淋巴结转移27例, 无区域淋巴结转移22例; 远处转移9例; Dukes A期12例, B期10例, C期18例, D期9例. 大肠腺瘤性息肉25例(为经病理确诊内镜下电凝电切息肉)及正常大肠黏膜标本20例(均为IBS病例且患者有病理检查要求, HE染色均为正常肠黏膜). 全部标本均用甲醛固定, 石蜡包埋, 5 μm厚连续切片.

1.2 免疫组化染色采用SP法进行. COX-2, BFGF均为即用型抗体, 由福建迈新生物技术开发公司提供, 按说明书进行操作. 结果判断使用德国Leica公司QMR+Q550型计算机图像分析仪进行分析. COX-2, BFGF免疫阳性物质定位于胞质或胞膜. 先按染色强度打分: 0分为无色, 1分为浅黄色, 2分为棕黄色, 3分为棕褐色; 再按阳性细胞百分比打分: 阳性细胞数≤5%为0分, 6%-25%为1分, >26%-50%为2分, >51%-75%为3分, >75%为4分; 最后按染色强度分数与阳性细胞百分比分数之和判断结果≥2分为+, <2分为-.

表 1 大肠癌COX-2和BFGF蛋白的表达 n (%)

组织类型	n	COX-2阳性	BFGF阳性
大肠癌	49	29 (59.2) ^a	34 (69.3) ^a
腺瘤性息肉	25	13 (52.0) ^a	14 (56.0) ^a
正常肠黏膜	20	0 (0)	0 (0)

^a $P<0.05$ vs 正常肠黏膜.

表 2 COX-2和BFGF与大肠癌临床病理特征的关系 n (%)

临床病理特征	n	COX-2	BFGF
性别			
男	32	18 (56.2)	21 (65.6)
女	17	11 (64.7)	13 (76.5)
年龄			
<50岁	15	9 (60.0)	8 (53.3)
≥50岁	34	20 (58.8)	26 (76.5)
肿瘤大小			
<5cm	20	13 (65.0)	15 (75.0)
≥5cm	29	16 (55.2)	19 (65.5)
肿瘤位置			
结肠	17	8 (47.0)	11 (64.7)
直肠	32	21 (65.6)	23 (71.9)
分化程度			
高、中分化	41	26 (63.4)	28 (68.3)
低分化	8	3 (37.5)	6 (75.0)
Dukes分期			
A, B	22	9 (40.9) ^a	12 (54.5) ^a
C, D	27	20 (74.1)	22 (81.5)
淋巴结转移			
无	22	9 (40.9) ^a	12 (54.5) ^a
有	27	20 (74.1)	22 (81.5)

^a $P<0.05$.

统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件包, 2个样本率的比较用卡方检验; 相关分析为计数资料的相关分析. $P<0.05$ 具有显著差异.

2 结果

2.1 COX-2 BFGF (1,

1) COX-2和BFGF蛋白在正常肠黏膜胞质及核内未出现阳性黄色信号, COX-2和BFGF蛋白在腺瘤性息肉胞质内出现淡黄色阳性信号, COX-2和BFGF蛋白在大肠癌细胞质内出现棕黄色阳性信号(图1). 大肠癌和腺瘤性息肉中COX-2和BFGF蛋白的表达明显高于正常肠黏膜($P<0.05$), 大肠癌和腺瘤性息肉中COX-2和BFGF蛋白的表达无显著性差异($P>0.05$, 表1).

2.2 COX-2 BFGF

COX-2在大肠癌中表达与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、分化程度无关, 但与肿瘤Dukes分期、淋巴结转移有关(表2-3).

应用要点
B F G F
COX-2

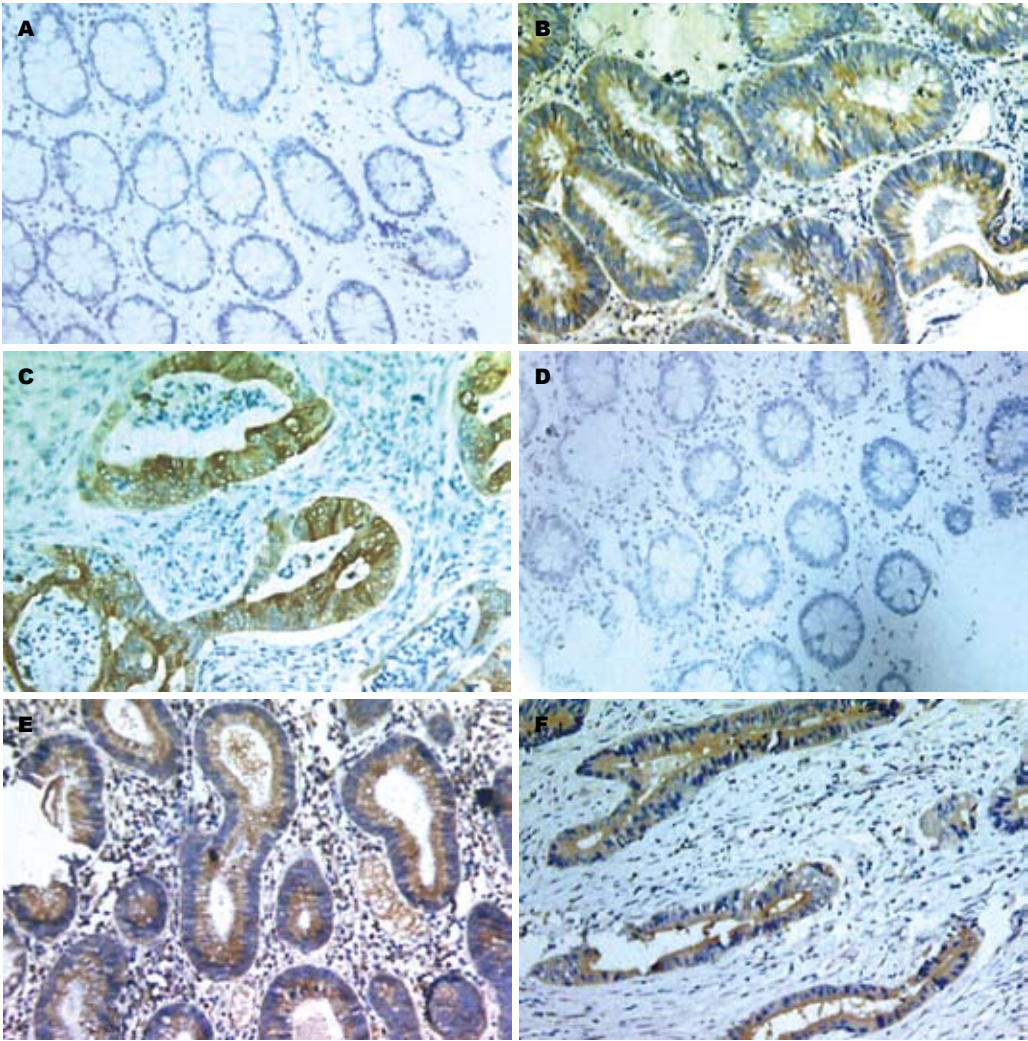


图 1 大肠癌组织COX-2和BFGF蛋白的表达. A: 正常肠黏膜COX-2; B: 大肠腺瘤COX-2; C: 大肠癌COX-2; D: 正常肠黏膜BFGF; E: 大肠腺瘤BFGF; F: 大肠癌BFGF.

3 讨论

近年来研究表明, 在肿瘤形成和演化的多步骤过程中, 细胞生长因子, 癌基因扮演着一个相当重要的角色. COX-2在多种肿瘤(如肝癌, 肺癌等)的发生、发展过程中起重要作用^[1-2], 并与肿瘤转移、血管浸润等恶性生物学行为有关. COX-2可通过刺激肿瘤血管形成, 抑制肿瘤细胞凋亡, 增加细胞侵袭和转移能力等途径, 促进肿瘤的发生和发展, 其在大肠癌发生和发展中的作用已得到充分的证实^[3-6]. COX-2是“早期即时”基因, 他可被迅速诱导, 严格的调控, 在基础条件下, COX-2表达是高度受限的, 而在炎症过程中却能奇迹般地升高. Eberhart *et al*研究发现, COX-2蛋白在大约80%的大肠癌和40%的大肠腺瘤中高表达. 国内外大量实验现已证实, COX-2的过表达与大肠癌发生、发展有密切联系. 我们用免疫组织化学染色法检测49例大肠癌组织标本中的COX-2表达, COX-2的表达为61.22%, 在大肠癌

表 3 COX-2蛋白表达与BFGF蛋白表达的关系

COX-2	BFGF		合计
	+	-	
+	24	5	29
-	10	10	20
合计	34	15	49

$r = 0.349, P < 0.05$.

中表达与性别, 年龄, 肿瘤大小, 肿瘤位置, 分化程度无关. 但与肿瘤Dukes分期, 淋巴结转移有关. 与国内外报道相比: COX-2蛋白与大肠癌临床病理特征的关系与大多数学者研究的结果基本一致, 但表达率偏低, 这种差别可能与样本量不够大及区域性致癌因素不同有关. 我们检测到大肠癌组织与腺瘤的COX-2蛋白表达无显著差异, 与国内外报道结果相符^[7-9]. 腺瘤中COX-2蛋白表达增多, 可能是腺瘤向腺癌发生的早期事件, 数据支持多数学者认为的腺瘤具有高癌率的

结论.

BFGF在体内分布广泛, 存在于中胚层、神经外胚层的细胞及多种肿瘤细胞中, 对这些细胞有促增殖分化功能, 参与胚胎发育、血管生成、损伤修复、神经再生、肿瘤生长等多项生理及病理过程. 许多研究表明, BFGF能够促进细胞恶性转化及肿瘤形成. BFGF可能通过以下两种主要机制参与肿瘤的形成和发展: 一方面通过表达BFGF而以自分泌或旁分泌方式促进细胞过度增殖和肿瘤生长, 另一方面通过促进新生血管形成, 为肿瘤细胞生长提供丰富营养. 现代分子生物学研究表明, BFGF过度表达与肿瘤发生、发展及预后有密切关系^[10]. 我们用免疫组织化学染色法检测49例大肠癌组织标本中的BFGF表达阳性率为67.3%, 在大肠癌中表达与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、分化程度无关, 但与肿瘤Dukes分期、淋巴结转移之间具有显著差异, 与国内检测结果基本一致. BFGF蛋白在恶性肿瘤组织中强表达, 可能因为(1)BFGF基因在4号染色体上与癌基因Hras, int-2相邻, 并且有相当程度的同源性, 因而