

## 5-LOX在结肠癌组织中的表达及其临床意义

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 黄华

### ■背景资料

结肠癌的发病率在国内外呈上升趋势, 由于多数患者就诊时已是中晚期, 手术完整切除困难, 而现有各项非手术疗法的效果又不佳, 因此, 迫切需要进行结肠癌相关基因的基础研究, 为临床诊治提供指导。

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

黄华, 南通大学附属医院病理科 江苏省南通市 226001

江苏省重点医学人才基金资助项目, No. RC 2007085

作者贡献分布: 此课题由张海峰与周国雄设计; 研究过程由张海峰与丁晓凌操作完成; 免疫组织化学操作由黄华完成; 数据分析由张海峰、周国雄及丁晓凌完成; 本文写作由张海峰完成。

通讯作者: 周国雄, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科。

zhouguoxiong@medmail.com.cn

电话: 0513-81161826

收稿日期: 2010-08-01 修回日期: 2010-10-09

接受日期: 2010-10-18 在线出版日期: 2010-11-28

### Clinical significance of 5-LOX expression in colon cancer

Hai-Feng Zhang, Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding, Hua Huang

Hai-Feng Zhang, Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Hua Huang, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation for Key Medical Talents in Jiangsu Province, No. RC 2007085

Correspondence to: Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhouguoxiong@medmail.com.cn

Received: 2010-08-11 Revised: 2010-10-09

Accepted: 2010-10-18 Published online: 2010-11-28

### Abstract

**AIM:** To analyze the clinical significance of 5-lipoxygenase (5-LOX) expression in colon cancer.

**METHODS:** The expression of 5-LOX in 60 colon cancer specimens and 30 normal colon specimens was examined by immunohistochemistry.

**RESULTS:** The positive rates of 5-LOX expression in colon cancer and normal colon tissue were 76.7% and 40.0%, respectively, with a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). 5-LOX protein was moderately or strongly expressed in colon cancer, but weakly or not at all expressed in normal colon tissue. The positive rate of 5-LOX expression in stage I-II and III-IV colon cancer was 45.0% and 80.0% ( $P < 0.05$ ),

respectively, and that in the patients with or without lymph node metastasis were 90.0% and 60.0% ( $P < 0.05$ ), respectively. The expression rate of 5-LOX in tumor infiltrating the whole dermis and serosa was higher than that in tumor infiltrating the mucous membrane, muscular layer (87.9% vs 55.6%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Aberrant expression of 5-LOX may play a role in the development and progression of colon cancer.

**Key Words:** Colon cancer; 5-lipoxygenase; Immunohistochemistry

Zhang HF, Zhou GX, Ding XL, Huang H. Clinical significance of 5-LOX expression in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3590-3593

### 摘要

**目的:** 探讨5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)在结肠癌组织中表达的意义。

**方法:** 收集南通大学附属医院2008-01/2009-03外科手术切除的结肠癌标本60例, 正常结肠组织30例, 采用SP免疫组织化学检测结肠癌组织和正常结肠组织中5-LOX的表达情况。

**结果:** 5-LOX在结肠癌组织中的阳性表达率高于正常结肠组织, 差异有统计学意义(76.7% vs 40.0%,  $P < 0.05$ ); 结肠癌组织多为中等或强阳性表达, 而正常黏膜组织中多不表达或弱阳性表达。TNM分期 I + II 期和 III + IV 期5-LOX的表达阳性率分别为45.0%、80.0%, 差异显著( $P < 0.05$ ); 有、无淋巴结转移组织中5-LOX的表达阳性率分别为90.0%、60.0%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肿瘤浸润全层及浆膜5-LOX的表达阳性率明显高于肿瘤累及浸润黏膜、肌层, 差异有统计学意义(87.9% vs 55.6%,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 5-LOX在结肠癌组织中表达明显增高, 其异常表达与结肠癌的发生、发展有关。

**关键词:** 结肠癌; 5-脂氧合酶; 免疫组织化学

张海峰, 周国雄, 丁晓凌, 黄华. 5-LOX在结肠癌组织中的表达

### ■同行评议者

张春虎, 副教授, 中南大学湘雅医院中西医结合研究所

及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3590-3593  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3590.asp>

## 0 引言

结肠癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其发病率居恶性肿瘤的第4-6位, 近来其发病率有上升的趋势, 其根治切除后的5年生存率约50%左右. 因此, 亟待进行与结肠癌相关的基础研究, 为临床诊治提供指导. 近年来国外研究发现5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)及其代谢产物与肿瘤密切相关, 但有关5-LOX在肿瘤, 尤其是结肠癌发生发展中的具体机制仍不明确, 因此, 研究并探讨5-LOX代谢途径在细胞恶变过程中具体机制, 寻找抗癌新靶点已成为国内外学者普遍关注的研究热点. 我们将研究5-LOX在结肠癌中的表达情况, 为进一步探索结肠癌发病机制, 为结肠癌的临床诊治提供实验室依据和新的有效方法.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集南通大学附属医院2008-01/2009-03外科手术切除的结肠癌标本60例, 正常结肠组织30例, 所有患者术前均未作放射治疗或化学治疗. 结肠癌患者中男37例, 女23例, 年龄33-82岁(平均63岁); 术后病理证实有淋巴结转移者20例, 无转移40例; 其中高分化腺癌17例, 中分化腺癌30例, 低分化腺癌13例; TNM分期 I - II 期为20例, III-IV期为40例; 60例患者标本均经病理证实为结肠癌. 30例正常结肠组织作为对照标本.

**1.2 方法** 标本4  $\mu$ m连续石蜡切片, 采用SP免疫组织化学. 羊抗人5-LOX多克隆抗体购自美国 Santa Cruz公司, SP免疫组织化学试剂盒购自福州迈新公司. 染色程序按试剂盒说明书进行, 主要步骤如下: 切片常规脱蜡至水, 高温高压组织抗原修复, 5-LOX多克隆抗体按1:200稀释, 常规脱蜡、水化、微波恢复抗原, 最后经DAB显色, 常规复染封片. 用试剂公司提供的阳性切片作为阳性对照, 以PBS代替一抗作为阴性对照. 结果用彩色病理图像分析系统采集图像. 结果判定如下, 所有免疫组织化学染色结果均由两位病理医生在双盲条件下完成. 在高倍镜( $\times 400$ )下检测, 以细胞质、核膜或胞膜呈现棕黄色颗粒为阳性细胞, 每张切片随机观察10个不同视野, 计数阳性细胞占所有细胞的百分数. 按阳性细胞数 $<5\%$ 为(-),  $5\%-10\%$ 为(+),  $11\%-50\%$ 为(++),  $>50\%$ 为(+++).

**统计学处理** 采用Stata7.0统计软件处理数据, 定性资料使用 $\chi^2$ 进行分析,  $P<0.05$ 认为有统

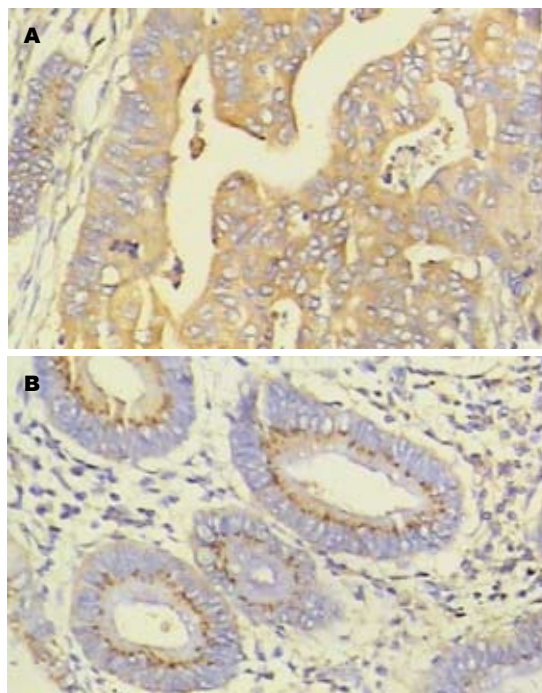


图1 5-LOX在不同组织中的表达(免疫组织化学染色 $\times 400$ ). A: 结肠癌组织; B: 正常黏膜组织.

计学意义.

## 2 结果

**2.1 5-LOX在结肠癌、正常黏膜组织中的表达** 结肠癌组织中5-LOX的阳性表达率为76.7%, 多为中等或强阳性表达(图1A), 而正常黏膜组织中的阳性表达率为40.0%, 以不表达或弱阳性表达为主(图1B). 结肠癌组织中5-LOX表达显著高于正常黏膜组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ).

**2.2 5-LOX表达与结肠癌临床病理之间的关系** 与不同的年龄、性别、肿瘤的部位、肿瘤的大小、分化程度与结肠癌组织中5-LOX的表达差异无统计学意义( $P>0.05$ ); TNM分期 I + II 期和III+IV期5-LOX的表达阳性率分别为45.0%、80.0%, 两两相比有统计学意义( $P<0.05$ ); 有、无淋巴结转移5-LOX的表达阳性率分别为90.0%、60.0%, 两两相比有统计学意义( $P<0.05$ ); 肿瘤浸润全层及浆膜5-LOX的表达阳性率为87.9%, 明显高于肿瘤累及浸润黏膜、肌层(55.6%), 两者对比差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 提示5-LOX的表达与肿瘤的TNM分期、淋巴结转移、浸润深度相关(表1).

## 3 讨论

近来国内外多项研究表明, 高脂饮食尤其是不饱和脂肪酸的摄入与结肠癌的发生发展有关, 对脂质代谢紊乱与肿瘤相关性的研究显示,

### ■研究前沿

目前对脂质代谢紊乱与肿瘤相关性的研究显示, 5-脂氧合酶(5-LOX)代谢途径异常是促进多种肿瘤发生发展的重要原因之一. 如何抑制5-LOX异常表达而达到治疗肿瘤的目的是该领域的研究热点.

## ■创新亮点

本试验验证了5-LOX与结肠癌发生、发展密切相关,为进一步探索5-LOX的过表达如何影响结肠癌的发生和发展打下良好的基础。

表 1 5-LOX表达与结肠癌临床病理参数的相关性 (*n*)

临床病理参数	5-LOX		<i>P</i> 值
	阴性	阳性	
性别			>0.05
男	8	29	
女	6	17	
年龄(岁)			>0.05
>60	7	25	
<60	8	20	
肿瘤的部位			>0.05
左半结肠	8	26	
右半结肠	9	17	
分化程度			>0.05
高	7	10	
中	7	23	
低	6	7	
肿瘤的大小(cm)			>0.05
>5	7	28	
≤5	8	17	
TNM分期			<0.05
I + II 期	11	9	
III + IV 期	8	32	
淋巴结转移			<0.05
有	2	18	
无	16	24	
浸润深度相关			<0.05
黏膜、肌层	12	15	
全层及浆膜	4	29	

5-LOX代谢途径异常是促进多种恶性肿瘤发生发展的重要原因之一。已发现5-LOX在许多肿瘤组织如肺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病、淋巴瘤和乳腺癌等细胞中都有过表达<sup>[1-7]</sup>。其过表达促进细胞过度增殖、抑制凋亡,促进恶性肿瘤血管生成,提高恶性肿瘤发生及转移的潜能、增加肿瘤细胞的侵袭力,5-LOX对肿瘤细胞的促增殖和抗凋亡作用,是肿瘤发生发展的重要环节。抑制5-LOX能使多种恶性肿瘤细胞增殖减低并诱导细胞凋亡,且5-LOX抑制剂抑制肿瘤生长的作用比COX强<sup>[8-10]</sup>。Soumaoro等<sup>[11-15]</sup>研究发现,5-LOX在结肠癌及结肠腺瘤样息肉中表达增高;Barresi等<sup>[16]</sup>研究发现,5-LOX的表达与结肠癌组织中微血管的密度密切相关。

本试验发现,结肠癌中5-LOX的阳性表达率为76.7%,多为中等或强阳性表达,而正常黏膜组织中的阳性表达率为40.0%,以不表达或弱阳性表达为主,差异具有统计学意义。在结肠癌组织中5-LOX明显表达增高,我们认为5-LOX过表达有促进结肠癌细胞过度增殖并抑制其凋

亡,使细胞增殖和凋亡之间的平衡失调,从而促进结肠癌发生、发展,提示5-LOX的过表达与结肠癌的发生发展密切相关,是结肠癌发生发展的重要环节。研究还发现5-LOX的过表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移、浸润深度相关,提示5-LOX的过表达有提高结肠癌转移的能力并有增加肿瘤细胞的侵袭力。因此,我们认为5-LOX的过表达与结肠癌发生、发展密切相关,通过抑制5-LOX的过表达以达到抑制结肠癌细胞增殖、促进其凋亡的方法是可行的。

我们的试验进一步验证了5-LOX在结肠癌组织中高度表达,与结肠癌发生、发展密切相关,我们拟进一步探索5-LOX的过表达如何影响结肠癌的发生和发展以及抑制5-LOX的过表达对结肠癌发生、发展的影响,为结肠癌的临床诊治提供新的有效方法,为临床应用提供实验室依据。

## 4 参考文献

- Hennig R, Ding XZ, Tong WG, Schneider MB, Standop J, Friess H, Büchler MW, Pour PM, Adrian TE. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol* 2002; 161: 421-428
- Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Sakamoto K, Bostwick DG, Mukhtar H. Lipoxygenase-5 is over-expressed in prostate adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 737-743
- Ye YN, Liu ES, Shin VY, Wu WK, Cho CH. Contributory role of 5-lipoxygenase and its association with angiogenesis in the promotion of inflammation-associated colonic tumorigenesis by cigarette smoking. *Toxicology* 2004; 203: 179-188
- Chen X, Wang S, Wu N, Sood S, Wang P, Jin Z, Beer DG, Giordano TJ, Lin Y, Shih WC, Lubet RA, Yang CS. Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6703-6709
- Yoshimura R, Matsuyama M, Tsuchida K, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T. Expression of lipoxygenase in human bladder carcinoma and growth inhibition by its inhibitors. *J Urol* 2003; 170: 1994-1999
- Szekeres CK, Tang K, Trikha M, Honn KV. Eicosanoid activation of extracellular signal-regulated kinase1/2 in human epidermoid carcinoma cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 38831-38841
- Romano M, Catalano A, Nutini M, D'Urbano E, Crescenzi C, Claria J, Libner R, Davi G, Procopio A. 5-lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J* 2001; 15: 2326-2336
- Zhou GX, Ding XL, Huang JF, Zhang H, Wu SB. Suppression of 5-lipoxygenase gene is involved in triptolide-induced apoptosis in pancreatic tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 1021-1027
- 张德庆, 陈卫昌, 王磊, 陈桂林, 谢学顺. 塞来昔布联合5-Fu对人结肠癌裸鼠皮下移植瘤生长的影响. *肿瘤防*



- 治研究 2008; 35: 394-398
- 10 姜丽平, 杜伯雨, 仲来福. 姜黄素与5-氟尿嘧啶联用对人结肠癌HT-29细胞凋亡及环氧合酶-2表达的影响. 中国药科大学学报 2006; 37: 555-558
- 11 Soumaoro LT, Iida S, Uetake H, Ishiguro M, Takagi Y, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, Sugihara K. Expression of 5-lipoxygenase in human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6355-6360
- 12 Melstrom LG, Bentrem DJ, Salabat MR, Kennedy TJ, Ding XZ, Strouch M, Rao SM, Witt RC, Ternent CA, Talamonti MS, Bell RH, Adrian TA. Overexpression of 5-lipoxygenase in colon polyps and cancer and the effect of 5-LOX inhibitors in vitro and in a murine model. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6525-6530
- 13 Barresi V, Grosso M, Vitarelli E, Tuccari G, Barresi G. 5-Lipoxygenase is coexpressed with Cox-2 in sporadic colorectal cancer: a correlation with advanced stage. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1576-1584
- 14 Cianchi F, Cortesini C, Magnelli L, Fanti E, Papucci L, Schiavone N, Messerini L, Vannacci A, Capaccioli S, Perna F, Lulli M, Fabbri V, Perigli G, Bechi P, Masini E. Inhibition of 5-lipoxygenase by MK886 augments the antitumor activity of celecoxib in human colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2716-2726
- 15 Wasilewicz MP, Kołodziej B, Bojułko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D, Ciepiela K. Overexpression of 5-lipoxygenase in sporadic colonic adenomas and a possible new aspect of colon carcinogenesis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1079-1085
- 16 Barresi V, Vitarelli E, Tuccari G, Barresi G. Correlative study of microvessel density and 5-lipoxygenase expression in human sporadic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1807-1812

## ■同行评价

本文科学性较好, 具有一定的临床参考意义。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

**1 修回稿信件**

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

**2 稿件修改**

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

**3 版权**

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。