

- [10] Crooks S W , Bayley D L , Hill S L , et al. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of leukotriene B₄ [J]. Eur Respir J 2000 ,15(2) : 274.
- [11] 于芹超 朱同玉 张永康. 黄芪甲甙对大鼠肾缺血再灌注损伤的远期防护作用 [J]. 中华医学杂志 2004 ,84(17) : 1412.
- [12] 王梅芳. 黄芪及其制剂的作用机制与临床应用 [J]. 中医药导报 2006 ,12(1) : 83.

- [13] Donnelly SC , MacGregor I , Zamani A , et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med 1995 ,15(5) : 1428.
- [14] 王 进 杨光田 乔礼芬 等. 醒脑静脉滴注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子 KB 激活和细胞因子产生的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志 2008 ,15(4) : 212.

[收稿日期: 2012 - 06 - 28 编校: 潘宏竹]

食管癌组织中 COX - 2 与 PTEN、E - cadherin 表达及临床病理的关系

李昌秀¹ 徐红梅¹ 杨达荣¹ 杨 柳¹ 吴时军¹ 张 黎¹ 曹友德² (1. 重庆市合川区人民医院病理科, 重庆 401520; 2. 重庆医科大学病理学教研室, 重庆 400016)

[摘 要] 目的: 探讨 COX - 2 与 PTEN 及 E - cadherin 在食管癌组织中的表达及意义, 以期了解三者在食管癌发生、发展及转移中的相互作用。方法: 采用免疫组化法分别检测 COX - 2、PTEN、E - cadherin 在 60 例食管癌组织中的表达情况及相互关系。结果: COX - 2 在食管癌组织中的表达为 70.00%, 明显高于在正常食管鳞状上皮中的表达 ($P < 0.01$)。而 PTEN 及 E - cadherin 在食管癌中表达分别为 43.33% 和 38.33%, 明显低于两者正常食管组织中的阳性率 ($P < 0.01$)。在食管癌中 COX - 2 表达与 PTEN、E - cadherin 的表达及分化程度呈一定的负相关, 而与淋巴结转移呈正相关。而 PTEN 及 E - cadherin 的表达与淋巴结转移呈负相关。结论: COX - 2、PTEN 及 E - cadherin 共同参与食管癌的发生且影响癌细胞转移; 食管癌中 COX - 2 与 PTEN 及 E - cadherin 的表达呈负相关性; 联合检测 COX - 2、PTEN 及 E - cadherin 有望成为食管癌早期诊断、评估生物学行为及预后的重要指标。

[关键词] 食管癌; 环氧化酶 - 2 (COX - 2); PTEN; E - cadherin; 免疫组化

Expression of COX - 2 , PTEN and E - cadherin in esophageal carcinoma and their correlation with clinical - pathological characteristics LI Chang - xiu , XU Hong - mei , YANG Da - rong , et al. (Department of Pathology , People's Hospital of Hechuan District , Hechuan 401520 , China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of COX - 2 , PTEN and E - cadherin in the esophageal carcinoma and to explore their interactions. **Method** The expression of COX - 2 , PTEN and E - cadherin was evaluated in 60 cases with esophageal carcinoma by immunohistochemical staining methods. **Results** The positive rate of COX - 2 was 70.00% , which was significantly higher in esophageal carcinoma than that in normal squamous cell of esophagus ($P < 0.01$) . The positive rate of PTEN and of E - cadherin was 43.33% and 38.33% respectively , which was significantly weaker in esophageal carcinoma than that in normal squamous cell of esophagus ($P < 0.01$) . The expression of COX - 2 was negatively correlated with PTEN , E - cadherin and differentiating degree. But it was positively correlated with the lymph - node metastasis. The expression of PTEN and E - cadherin was negatively correlated with the lymph - node metastasis. **Conclusion** COX - 2 , PTEN and E - cadherin may play an important role in esophageal carcinoma development and lymph node metastasis. The expression of COX - 2 is negatively correlated with PTEN and E - cadherin in esophageal carcinoma. There may be an interaction action among COX - 2 , PTEN and E - cadherin. Expressions of COX - 2 , PTEN and E - cadherin may be helpful in early diagnosis and evaluation of the biological behavior and prognosis of esophageal carcinoma.

Key Words: Esophageal carcinoma; Cyclooxygenase - 2; PTEN; E - cadherin; Immunohistochemical staining

食管癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 其发生、发展是一个复杂的过程, 与多个基因或多个分子水平变化密切相关。近期研究发现在一些肿瘤中环氧化酶 - 2 (cyclooxygenase

- 2 , COX - 2) 的表达与第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶和张力蛋白基因 (Phosphatase and Tensin homologue deleted on chromosome 10 , PTEN) 和 E - 钙黏蛋白 (E - cadherin , E - CD) 表达呈负相关, 而在食管癌中 COX - 2 与 PTEN 及 E - cadherin 的表达是否也有密切的相关性目前尚未见报道。本研究用免疫组化法联合检测食管鳞癌组织中三者的表达情况, 以期

基金项目: 重庆市卫生局医学科技项目 [项目编号: 2010 - 2 - 433]

通讯作者: 曹友德

探讨其表达水平与在食管癌的发生、发展及转移的关系。

1 材料与方法

1.1 病例选择: 收集我院 2005 年 ~ 2011 年食管癌根治切除的石蜡标本 60 例。60 例食管癌组织标本经病理组织学证实为鳞状细胞癌, 术前均未行放疗及化疗。其中男 38 例, 女 22 例; 年龄 46 ~ 79 岁, 平均 (63.4 ± 7.6) 岁; 有淋巴结转移 36 例, 无淋巴结转移 24 例。癌旁正常黏膜组织 (距癌组织 3 cm 以上, 经病理证实为分化良好的鳞状上皮及少量固有层成分) 40 例作为正常对照。

1.2 主要试剂及方法: COX - 2 单克隆抗体 (工作液)、PTEN 单克隆抗体、E - cadherin 单克隆抗体、SP 试剂盒均及 DAB 显色液购自福建迈新生物工程有限公司。组织经 10% 甲醛固定 4 μm 连续石蜡切片。采用 SP 免疫组化染色法, 按照 SP 检测试剂盒说明书的步骤操作。

1.3 结果的判定: 参照许良中的资料^[1], 综合考虑切片中阳性细胞占所观察同类细胞数的百分比和阳性细胞着色强度两项指标, 半定量判断结果。即先在低倍镜下选取抗体表达部位 (细胞浆、膜或核) 的最强着色区, 然后选 10 个高倍镜视野

(×400) 分别计数 100 个细胞, 其颜色深浅参考文献评分: 无棕黄色颗粒为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。染色细胞所占百分比打分: 无阳性细胞为 0 分, 1% ~ 10% 为 1 分, 11% ~ 50% 为 2 分, ≥51% 为 3 分。两项乘积得分 ≥3 分定为阳性。

1.4 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 软件进行分析, 计数资料进行 χ^2 检验; 两个变量相关性分析采用双变量相关分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX - 2 与 PTEN 及 E - cadherin 在食管癌中的表达: COX - 2 蛋白阳性产物为棕黄色颗粒, 位于食管癌细胞胞质内, 为强表达 (见图 1A); PTEN 在正常食道鳞状上皮中表达于细胞核, 为强表达 (见图 1B); E - cadherin 在正常食道鳞状上皮中表达于细胞膜 (见图 1C)。COX - 2 在食管癌组织中的表达明显高于在正常食管鳞状上皮中的表达 ($P < 0.01$)。而 PTEN 及 E - cadherin 在食管癌中表达分别为 43.33% 和 38.33%, 明显低于两者正常食管组织中的阳性率 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 COX - 2、PTEN 及 E - cadherin 在食管癌中的表达

项目	例数	COX - 2 的表达			PTEN 的表达			E - cadherin 的表达		
		阳性 (例)	阴性 (例)	阳性率 (%)	阳性 (例)	阴性 (例)	阳性率 (%)	阳性 (例)	阴性 (例)	阳性率 (%)
正常食管组织	40	6	34	15.00	37	3	92.50	36	4	90.00
食管癌	60	42	18	70.00 ^①	26	34	43.33 ^①	23	37	38.33 ^①

注: 与正常食管组织比较, ^① $P < 0.01$

表 2 COX - 2 与 PTEN 及 E - cadherin 在食管癌中的表达与临床病理的关系

项目	例数	PTEN (+)	PTEN (-)	χ^2 值	r 值	E - CD (+)	E - CD (-)	χ^2 值	r 值	COX - 2 (+)	COX - 2 (-)	χ^2 值	r 值
性别													
男	38	17	21	0.08	0.036 ^②	16	22	0.618	0.101 ^②	25	13	0.866	0.199 ^②
女	22	9	13			7	15			17	5		
年龄													
≥50	44	19	25	2.57	0.203 ^②	17	27	0.060	0.032 ^②	32	12	1.524	0.157 ^②
<50	16	7	9			6	10			10	6		
分化程度													
高分化	19	13	6	7.17	0.327 ^①	12	7	7.608	0.335 ^①	10	9	31.198	-0.585 ^①
中分化	15	6	9			5	10			10	5		
低分化	26	7	19			6	20			22	4		
淋巴结转移													
有	36	8	28	30.1	-0.584 ^①	3	33	34.2	-0.603 ^①	33	3	20.119	0.501 ^①
无	24	18	6			20	4			9	15		
COX - 2 的表达													
阳性	42	12	30	36.432	-0.615 ^①	10	32	12.487	-0.415 ^①				
阴性	18	14	4			13	5						

注: ^① $P < 0.01$; ^② $P > 0.05$

2.2 COX-2 与 PTEN、E-cadherin 在食管癌中的表达及临床病理的关系:在食管癌中 COX-2 表达与 PTEN 表达、E-cadherin 的表达及分化程度呈一定的负相关,而与淋巴结转移呈正相关。分化程度与 PTEN 及 E-cadherin 的表达无明显相关。PTEN 及 E-cadherin 与淋巴结转移的表达呈负相关。而 PTEN、E-cadherin 及 COX-2 在食管癌中的表达与患者的性别及年龄无相关性($P>0.05$)。见表 2。

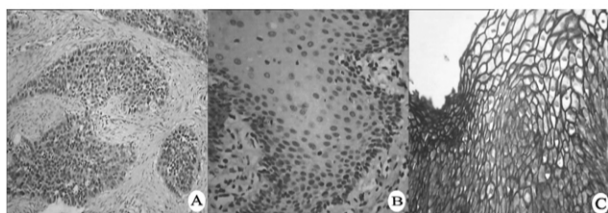


图 1A COX-2 在食管癌组织中的表达(SP × 200)

图 1B PTEN 在食管正常组织中的表达(SP × 200)

图 1C E-cadherin 在食管正常组织中的表达(SP × 200)

3 讨论

近年来 COX-2 在多种肿瘤中表达情况受到关注,已从多方面证明 COX-2 在多种恶性肿瘤中表达上调,并且与肿瘤的发生及侵袭转移密切相关^[2-3]。COX-2 可通过刺激肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制机体免疫功能等促使癌前病变向肿瘤转化,可以通过促进脉管形成参与浸润转移。本研究显示,食管癌组织中 COX-2 的表达阳性率为 70.00%,较正常食管组织中 COX-2 的表达明显升高,且与肿瘤的分化程度($r = -0.585, P < 0.01$)、淋巴结转移情况($r = 0.501, P < 0.01$)相关。Al-Maghrabi 等对 94 例结直肠癌病例的分析发现 COX-2 与结直肠癌的分期、远处转移及淋巴管转移明显相关^[4]。提示 COX-2 参与了食管癌的发生、发展及转移,可能是食管癌发生的一个早期事件和预后不良的指标。

PTEN 基因作为第一个具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,在众多恶性肿瘤中存在突变、缺失或低表达,导致其抑癌功能减弱或丧失。Hafsi 等发现 PTEN 的过甲基化导致 PTEN 低水平转录及 PTEN 蛋白的减少甚至缺失^[5],从而引起胃肠道上皮过度增生进而形成肿瘤。笔者的研究结果也显示食管癌中 PTEN 的阳性表达率(43.33%)显著低于正常食管组织(92.5%)($P < 0.01$),且淋巴结转移组中 PTEN 表达明显低于无淋巴结转移组($P < 0.01$)。这与 Etl 等在涎腺癌中的研究结果一致^[6]。我们推测 PTEN 蛋白可能对肿瘤细胞的迁移有抑制作用,是食管癌转移的负相关因子。

E-cadherin 是重要的钙依赖性黏附分子,可通过细胞接触抑制作用阻碍肿瘤细胞的去分化和恶性增殖,同时可通过保持细胞黏附抑制肿瘤细胞的浸润或脱离原发部位向局部淋巴结或远处转移。Saad 等研究表明 E-cadherin 缺失或低表达可以成为预测胃癌疾病进展、淋巴结转移及预后评估的有效指标,甚至可以作为肿瘤转移的一个标志物^[7]。本研究结果也显示食管癌中的阳性表达率(38.33%)显著低于正常

食管组织(87.5%)($P < 0.01$),且淋巴结转移组中 E-cadherin 表达明显低于无淋巴结转移组($P < 0.01$)。这提示可能在食管癌发生早期 E-cadherin 基因就已经发生改变,并随肿瘤的进展最终完全消失,致使维持细胞间紧密连结、聚集的黏附系统功能丧失,促使细胞恶性转化、增殖及侵袭转移能力增强。

有学者发现选择性 COX-2 抑制剂可上调胃癌细胞 PTEN 基因表达,并推测 COX-2 和 PTEN 在肿瘤的发生过程中起着协同作用^[8]。我们的研究结果也显示在 COX-2 阴性组中食管癌 PTEN 表达阳性率为 77.78%,显著高于 COX-2 阳性组(28.57%),两者表达之间存在显著的负相关($r = -0.615, P < 0.01$)。St-Germain 等用 PI3K 抑制剂作用于子宫内膜癌细胞株后^[9],Akt 磷酸化被抑制的同时 COX-2 的表达也减低。而 PI3K 的产物 PIP3 与细胞内含有 pH 结构域的 Akt 和 PDK1 结合后激活 Akt,且 PTEN 能够使 PIP3 去磷酸化,从而推测 COX-2 可能通过 PI3K/Akt 通路参与 PTEN 的调控。我们的研究显示在食管癌 COX-2 与 E-cadherin 的表达($r = -0.415, P < 0.01$)也呈一定的负相关,这与 Jang 等在膀胱移行细胞癌发现 COX-2 与 E-cadherin 呈负相关基本一致^[10]。同样 Luo 等用 RT-PCR 技术检测了塞来昔布作用鼻咽癌细胞后细胞的转移能力明显被抑制^[11],发现细胞的 E-cadherin mRNA 量较正常组明显增加,说明 COX-2 抑制剂能够增加 E-cadherin 的表达。而且有学者发现术前短期应用塞来昔布可提高 E-cadherin 表达水平,对胃癌浸润转移具有潜在的治疗意义,同时耐受性良好^[12]。但是关于 COX-2 如何调节 E-cadherin 表达,至今还未见报道。

总之,本研究显示 COX-2 与 PTEN 及 E-cadherin 存在负相关,COX-2 可能通过某种机制负调控 PTEN 及 E-cadherin,参与食管癌细胞的发生、浸润和转移,联合检测三者将有助于临床评估病情和判断预后,对食管癌的基因靶向治疗也提供了一定的方向。但是还需要进一步用基因及蛋白定量等方法去证实食管癌中 COX-2、PTEN 及 E-cadherin 的相关性,而且关于 COX-2、PTEN 及 E-cadherin 共同参与食管癌演化过程的具体机制还需进一步探讨。

4 参考文献

- [1] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判定标准[J]. 中国癌症杂志,1996,6(4):229.
- [2] Mohammad S, Ram H, Gupta PN, et al. Overexpression of COX-2 in oral squamous cell carcinoma patients undergoing chemoradiotherapy[J]. Natl J Maxillofac Surg 2011, 2(1):17.
- [3] Almeida PR, Ferreira FV, Santos CC, et al. Immunorepression of cyclooxygenase-2 in primary gastric carcinomas and lymph node metastases[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8):778.
- [4] Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma[J].

ma[J]. World J Gastroenterol 2012 ,18(15) : 1793.

[5] Hafsi S ,Pezzino FM ,Candido S ,et al. Gene alterations in the PI3K/PTEN/AKT pathway as a mechanism of drug - resistance[J]. Int J Oncol 2012 ,40(3) : 639.

[6] Ettl T ,Baader K ,Stiegler C ,et al. Loss of PTEN is associated with elevated EGFR and HER2 expression and worse prognosis in salivary gland cancer[J]. Br J Cancer 2012 ,106(4) : 719.

[7] Saad AA ,Awed NM ,Abd Elkerim NN ,et al. Prognostic significance of E - cadherin expression and peripheral blood micrometastasis in gastric carcinoma patients [J]. Ann Surg Oncol , 2010 ,17(11) : 3059.

[8] Honjo S ,Osaki M ,Ardyanto TD ,et al. COX - 2 inhibitor , NS398 enhances Fas - mediated apoptosis via modulation of the PTEN - Akt pathway in human gastric carcinoma cell lines [J]. DNA Cell Biol , 2005 ,24(3) : 141.

[9] St - Germain ME ,Gagnon V ,Mathieu I ,et al. Akt regulates

COX - 2 mRNA and protein expression in mutated - PTEN human endometrial cancer cells[J]. Int J Oncol 2004 ,24(5) : 1311.

[10] Jang TJ ,Cha WH ,Lee KS. Reciprocal correlation between the expression of cyclooxygenase - 2 and E - cadherin in human bladder transitional cell carcinomas [J]. Virchows Arch , 2010 , 457(3) : 319.

[11] Luo WR ,Li LX ,Li SY ,et al. Influence of celecoxib on invasiveness of human high - metastatic nasopharyngeal carcinoma cell line CNE - 2Z[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2010 ,45(11) : 941.

[12] Ran JT ,Zhou YN ,Tang CW ,et al. Short - term preoperative treatment of celecoxib ,a selective cyclooxygenase - 2 inhibitor on E - cadherin expression in gastric carcinoma tissues [J]. Ai Zheng 2009 ,28(4) : 361.

[收稿日期: 2012 - 06 - 28 编校: 潘宏竹]

• 病例报道 •

静脉滴注阿米卡星引起过敏性休克 1 例报告

李 箫 (江苏省淮阴师范学院卫生科 ,江苏 淮安 223300)

[关键词] 静脉滴注; 阿米卡星; 过敏性休克

1 病历摘要

患者 男 ,38 岁。咳嗽、咯痰 1 周来诊。自服罗红霉素止咳化痰药未见好转。T 36.5℃ ,Bp 120/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.1333 kPa) 。咽红 ,双侧扁桃体 I 度肿大 ,两肺呼吸音稍粗 ,未闻及干湿性啰音 ,心脏(-) ,腹部(-) ,全身未见皮疹及出血点 ,NS(-) 。既往无特殊病史 ,无药物过敏史。诊断为上呼吸道感染。在门诊给予阿米卡星 0.6 g 加入 5% 葡萄糖液 250 ml 中静脉滴注 ,当输入液体 30 min 后 ,患者自诉四肢麻木 ,逐渐出现头晕、心慌、胸闷、气短。Bp 80/50 mm Hg ,R 30 次/min ,P 110 次/min ,面色苍白 ,口唇紫绀 ,两肺呼吸音稍粗 ,未闻及干湿性啰音 ,HR 110 次/min ,律齐 ,心音低。考虑阿米卡星引起过敏性休克。立即停止输入阿米卡星 ,使患者平卧位 ,吸氧 ,5% 葡萄糖 100 ml 中加入 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 和地塞米松 10 mg 静脉滴注。30 min 后患者自觉症状好转 ,呼吸逐渐平稳 ,血压正常。并留院观察生命特征 4 h ,无不适表现。随后随访 1 周 ,恢复正常。

2 讨论

阿米卡星属于氨基糖苷类抗生素 ,为卡那霉素的半合成衍生物 ,其抗菌谱为氨基糖苷类最广的 ,临床评价较高、使用频率较高的抗生素^[1]。本例患者既往体健 ,无药物过敏史 ,在这次用药过程中出现过敏性休克 ,可能与个体体质差异有关。阿米卡星的不良反应主要是耳毒性、肾毒性、神经肌肉阻滞作用。其引起过敏性休克的发生率低。本例提醒我们 ,临床在应用阿米卡星静脉滴注时 ,要注意观察不良反应的发生 ,出现过敏表现及时处理 ,防止发生意外 ,以提高用药安全性。

3 参考文献

[1] 国家药品监督管理局执业药师资格认证中心. 药学专业知识(一) [M]. 北京: 中国中医药出版社 2005: 249.

[收稿日期: 2012 - 07 - 12 编校: 李晓飞/徐强]