

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.018
文章编号: 1005-8982(2020)04-0098-03

COX-2 在子宫内膜异位症中的表达及意义*

吴敏, 程卫

(湖南省妇幼保健院, 湖南 长沙 410008)

摘要: 目的 观察环氧合酶-2(COX-2)在子宫内膜异位症中的表达, 并比较其在正常对照子宫内膜中的表达差异。**方法** 选取2017年1月1日—2017年12月31日于湖南省妇幼保健院妇科手术切除且经病理确诊为卵巢子宫内膜异位囊肿患者36例, 根据选取的不同组织分为异位内膜组和在内位内膜组。选取同期于该院就诊的子宫内膜标本正常患者25例作为对照组。用免疫组织化学法检测各组COX-2的表达差异。**结果** 异位内膜组和在内位内膜组COX-2表达强度高于对照组($P < 0.05$)。在内位内膜组增生期和分泌期的COX-2表达强度高于对照组($P < 0.05$), 异位内膜组美国生育协会分期I、II期和III、IV期COX-2表达强度高于对照组($P < 0.05$)。**结论** COX-2可能在子宫内膜异位症的发生中发挥作用。

关键词: 子宫内膜异位症; 环氧合酶-2/氧合酶类; 免疫组织化学

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

Expression and significance of COX-2 in endometriosis*

Min Wu, Wei Cheng

(Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To observe the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in endometriosis and the difference between COX-2 in normal endometrium. **Methods** Expression of COX-2 in 36 ectopic endometrium and eutopic endometrium in endometriosis as well as 25 normal endometrium were detected by immunohistochemistry. **Results** The expression of COX-2 in the ectopic endometriotic tissues was significantly higher than those in the eutopic endometrium and normal endometrium ($P < 0.05$). And the expression of COX-2 in the eutopic endometrium was significantly higher than that in normal endometrium ($P < 0.05$). The expression of COX-2 in the AFS stage I-II and III-IV in ectopic endometriotic group was higher than control group ($P > 0.05$). **Conclusions** COX-2 may contribute to the pathogenesis of endometriosis.

Keywords: endometriosis; cyclooxygenase-2 / oxygenases; immunohistochemistry

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMT)是育龄期妇女的常见病, 临床主要表现为疼痛、不孕、月经异常等。手术和药物治疗是主要的治疗手段, 手术的创伤和药物治疗停药后病情反复给女性带来很大的困扰, 也给家庭和社会增添了沉重的负担。目前EMT发病原因尚未明确, 探究其发病机制具有积极意义。有研究表明, 高表达的环氧合酶2(Cyclooxygenase 2, COX-2)可能是EMT的发病机制之一, COX-2参与

EMT的血管形成, 引起痛经、不孕^[1]。本研究旨在检测COX-2在EMT中的表达, 探讨COX-2与EMT发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月1日—2017年12月31日于湖南省妇幼保健院妇科手术切除且经病理确诊为卵巢

收稿日期: 2019-08-21

* 基金项目: 湖南省卫生计生委科研课题(No: B2017125)

子宫内膜异位囊肿患者36例。术中按美国生育协会(AFS)标准分期,其中I期2例,II期10例,III期14例,IV期10例;增殖期15例,分泌期21例;患者年龄21~46岁,平均34.6岁。选取同期于本院就诊的子宫内膜标本正常患者25例,患者年龄24~38岁,平均32.4岁。标本取自同期因输卵管性不孕行宫腔镜检查+诊刮,并经病理诊断为正常的增殖期或分泌期子宫内膜。其中增殖期13例,分泌期12例。所有患者术前3个月内无激素治疗史。

1.2 方法

1.2.1 取材 选取腹腔镜术中剥除的卵巢子宫内膜异位囊肿组织及同时行诊刮术获取的在位子宫内膜组织,以及正常子宫内膜组织,置于10%甲醛溶液中固定,石蜡包埋,5 μ m厚连续切片,HE染色后镜下观察到典型子宫内膜组织为纳入标本,并分别作为异位内膜组、在位内膜组和对照组,分别有36、36和25例。

1.2.2 COX-2 采用免疫组织化学二步法检测COX-2。经脱蜡、脱水、灭活内源性过氧化物酶、抗原修复、封闭、一抗、二抗、DAB显色、苏木精复染及封片等步骤,具体依据试剂盒说明书进行操作。试剂一抗(鼠抗人COX-2单克隆抗体)、二步法免疫组织化学法检测试剂(PV-6002)及DAB显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。使用该公司提供的已知阳性标本做为阳性对照,PBS代替一抗做为阴性对照。

1.2.3 免疫组织化学 以细胞浆内出现棕黄色颗粒定义为阳性,无棕黄色颗粒定义为阴性。COX-2免疫组织化学染色结果判断标准:高倍显微镜(10 \times 40)下观察细胞着色情况,阳性细胞主要在胞质表达,呈棕黄色。免疫组织化学半定量评分标准^[2]:每张切片任意选5个视野,观察其阳性细胞胞浆表达强度,无表达为阴性(0分)、阳性颗粒呈浅黄色为可疑阳性(1分)、浅棕色为弱阳性(2分)、棕黄色为阳性(3分)及棕褐色为强阳性(4分)。计算阳性细胞百分数(5个视野的平均数),无表达为阴性(0分)、>0%~15%为可疑阳性(1分)、>15%~50%为弱阳性(2分)、>50%~85%为阳性(3分)及>85%~100%为强阳性(4分)。阳性指数=阳性细胞表达强度 \times 阳性细胞百分数 \times 1/2。结果由2名病理医师独立判断综合而成。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以

均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,进一步两两比较用LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 COX-2 表达强度比较

异位内膜组COX-2表达强度为(3.25 \pm 0.26)分,在位内膜组为(3.16 \pm 0.28)分,对照组为(1.85 \pm 0.29)分,经方差分析,差异有统计学意义($F=359.800$, $P=0.000$)。异位内膜组和在内位内膜组较对照组高($P<0.05$);异位内膜组与在位内膜组COX-2表达强度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 在位内膜组与对照组增殖期和分泌期的 COX-2 表达强度比较

在位内膜组增殖期和分泌期的COX-2表达强度分别为(3.38 \pm 0.25)和(3.26 \pm 0.26)分,对照组分别为(1.67 \pm 0.38)和(1.95 \pm 0.21)分,经 t 检验,差异有统计学意义($t=33.321$ 和 14.629 ,均 $P=0.000$),在位内膜组较对照组高。

2.3 异位内膜组与对照组不同 AFS 分期的 COX-2 表达强度比较

异位内膜组I、II期和III、IV期COX-2表达强度分别为(2.88 \pm 0.25)和(3.18 \pm 0.28)分,对照组为(1.85 \pm 0.29)分,经方差分析,差异有统计学意义($F=124.586$, $P=0.000$),异位内膜组I、II期和III、IV期较对照组高($P<0.05$),异位内膜组I、II期与III、IV期COX-2表达强度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

环氧合酶包括COX-1、COX-2同工酶。静息时COX-1催化细胞释放前列腺素E₂,主要维持细胞自身稳定。COX-2则几乎不在正常情况下表达,当出现炎症及细胞增殖分化时,被细胞因子、生长因子及肿瘤促进剂等诱导,其表达可以迅速增高8~10倍。COX-2是前列腺素物质生成的限速酶,被广泛认为是炎症过程中的重要诱导酶之一^[3]。有研究发现,COX-2可以在子宫内膜上皮细胞表达,在位子宫内膜上皮中的表达明显高于腺上皮,且子宫内膜异位症病灶的COX-2蛋白和mRNA表达均高于在位子宫内膜^[4-6]。子宫内膜异位症在位子宫内膜COX-2的表达

高于正常子宫内膜。本研究也得出类似的结果。

而 COX-2 的表达与月经周期的关系文献报道结论不一。有学者研究发现在位内膜 COX-2 mRNA 的表达高峰在增殖期,而异位子宫内膜 COX-2 mRNA 的表达高峰在分泌期,提示子宫内膜异位症患者的在位、异位子宫内膜 COX-2 蛋白和 mRNA 的差异性表达可能在子宫内膜异位症的发病机制中起重要作用,子宫内膜异位症中 COX-2 异常高表达与子宫内膜异位症的发生、发展和复发有关^[4-6]。张焯等^[7]研究发现,在位内膜 COX-2 表达均为分泌期高于增殖期;内异症在位、异位内膜 COX-2 表达无论增殖期、分泌期均高于同期的对照组,且 COX-2 表达与 AFS 分期无相关性。本研究发现各组 COX-2 增殖期与分泌期的表达均无差异,且在 I、II 期和 III、IV 期的表达差异无统计学意义,提示 COX-2 的表达可能在早期 EMT 的发生中发挥作用。

在 EMT 的早期检测方面,各学者将 COX-2 与其他指标进行联合检测的探索,有学者研究发现 COX-2 在在位、异位子宫内膜的过表达以及腹腔液中前列腺素 E2 水平的异常升高可能是子宫内膜异位症发生、发展的原因之一^[7]。还有研究报道,COX-2 mRNA 与血清 CA125 及异位病灶的大小相关^[8]。子宫内膜异位症患者的血清 CA125 和子宫内膜 COX-2 水平呈正相关,且两者联合检测对诊断早期子宫内膜异位症有较高的临床应用价值^[9]。还有研究发现 COX-2 选择性抑制剂 NS-398 可以促进子宫内膜细胞凋亡,抑制细胞增殖,其机制可能与抑制 COX-2 的表达、降低 PGE2 以及 Bcl-2 释放、改变细胞周期有关^[10]。提示 COX-2 将来有望成为子宫内膜异位症的治疗靶点。

参 考 文 献:

- [1] BARTLEY J, MECHSNER S, BEUTLER C, et al. COX-2 expression in extragenital endometriosis lesions as a novel therapeutic approach[J]. Zentralbl Gynakol, 2003, 125(7-8): 252-255.
- [2] WATANABE H, KANZAKI H, NARUKAWA S. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle relation to endometrial cell apoptosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(2): 360-368.
- [3] 陈福春,潘琦,张玉霞,等. 环氧合酶-2 和半胱氨酸蛋白酶 3 在大鼠肺鳞癌发生中的作用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(27): 1916-1920.
- [4] KILICO I, KOKCU A, KEFELI M, et al. Regression of experimentally induced endometriosis with a new selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitor[J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 77(1): 35-39.
- [5] SAMOSHKIN N G, YARMOLINSKAYA M I, POLYAKOVA V O. The efficacy of selective cyclooxygenase 2 inhibitors in the treatment of genital endometriosis[J]. J Obstet Womens Dis, 2018, 67(2): 52-60.
- [6] 陈琦,李佳琪,郭智彬,等. 环氧合酶-2 基因启动子区甲基化水平在子宫内膜异位症中的作用[J]. 山东大学学报, 2017, 55(1): 44-48.
- [7] 张焯,吴静,子宫内膜异位症在位、异位内膜 COX-2 表达及腹腔液 PGE2[J]. 海南医学, 2010, 21(5): 1-4.
- [8] CHO S, PARK S H, CHOI Y S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endmetrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2010, 69(2): 93-100.
- [9] 姚燕婷,赵霞,宋勤,子宫内膜 COX-2 蛋白与血清 CA125 的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4654-4657.
- [10] 李志刚,郎景和,冷金花,等. NS-398 与前列腺素 E2 对子宫内膜异位症子宫内膜细胞环氧合酶-2mRNA 表达与凋亡的影响[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(1): 30-33.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吴敏,程卫. COX-2 在子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 98-100.