

③恶性甲状腺肿,指肿瘤成分部分或全部为甲状腺癌成分,常见类型为乳头状癌或滤泡性癌(本组1例)。

3. 治疗方法及预后:由于卵巢甲状腺肿发病率较低,目前其治疗标准尚未统一。一般根据患者年龄、有无生育要求及肿瘤有无复发倾向或恶性变来确定治疗方案。以单纯性手术切除为主,更年期妇女及绝经后妇女可行全子宫及双附件切除术。术后无需特殊治疗,腹腔积液很快消失,血CA125、甲状腺球蛋白水平也很快恢复正常,甲亢症状消失,预后良好。

对于恶性卵巢甲状腺肿患者,多数文献认为恶性卵巢甲状腺肿与颈部甲状腺癌存在许多相似之处,应按照颈部甲状腺癌的处理方法,采用根治性手术和术后 ^{131}I 放疗。由于 ^{131}I 治疗可能造成永久性甲减,部分文献对 ^{131}I 放疗持反对意见。DeSi-mone等分析了24例恶性甲状腺肿后发现,术后9例复发,并且3例死于肿瘤;复发多发生于未接受 ^{131}I 治疗者。因此认为,根治性手术后应常规进行 ^{131}I 放疗,以减少其复发率。同时对于肿块过大、腹腔积液、粘连及组织学上为实性结构的良性卵巢甲状腺肿,由于有复发倾向,也建议采取根治性手术及 ^{131}I 放疗。

Yücesoy等^[8]认为为了排除颈部原发性甲状腺癌存在的可能,以及甲状腺切除术后可以通过全身 ^{131}I 扫描或血清甲状腺球蛋白水平检测来确定肿瘤的复发、转移及残留,因此甲状腺切除应该作为根治性手术的一部分。有孕产要求的女性也应在生育后进

行甲状腺切除。恶性卵巢甲状腺肿的预后与其组织学类型有关,其中类癌、滤泡性癌预后明显较乳头状癌差。

参考文献

- 1 陈乐真. 妇产科诊断病理学[M]. 北京:人民军医出版社,2010:385-387
- 2 Tavassoli FA, Devilee P. World health organization classification of tumours. Pathology and Genetics, tumors of the breast and female genital organs[M]. Lyon: LARC Press, 2003: 163-175
- 3 Huh JJ, Montz FJ, Bristow RE. Struma ovarii associated with pseudo-Meigs' syndrome and elevated struma CA125 [J]. Gynecol Oncol, 2002, 86(2): 231-234
- 4 Loizzi V, Cormio G, Ream L, et al. Pseudo-Meigs syndrome and elevated CA125 associated with struma ovarii[J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(1): 282-284
- 5 Rana V, Srinivas V, Bandyopadhyay S, et al. Bilateral benign non functional struma ovarii with Pseudo-Meigs' syndrome[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2009; 52(1): 94-96
- 6 Uehara T, Sawada M. Struma Ovarii Associated with Meigs Syndrome [J]. Jpn J Clin Oncol, 2007; 37(1): 73
- 7 Teale E, Goulesbrough DR, Peacey SR. Graves disease and coexisting struma ovarii: struma expression of thyrotropin receptors and the presence of thyrotropin receptor stimulating antibodies[J]. Thyroid, 2006, 16(8): 791-793
- 8 Yücesoy G, Cakiroglu Y, Muezzinoglu B, et al. Malignant struma ovarii: a Case report[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(2): 327-329

(收稿:2011-07-20)

(修回:2011-08-24)

COX-2、VEGF、TGF- β_1 在甲状腺癌中的表达及其临床意义

尹冬青 章华元 吴 雯

摘 要 **目的** 探讨 COX-2、VEGF、TGF- β_1 在甲状腺癌中的表达与临床病理类型、病理分期和淋巴结转移的关系及临床意义。**方法** 对 75 例甲状腺癌及 20 例正常甲状腺标本采用 MaxVisionTM/HRP 免疫组化染色法检测 COX-2、VEGF、TGF- β_1 的表达。**结果** COX-2、VEGF、TGF- β_1 在甲状腺癌组织中阳性率分别为 74.67%、72.00%、68.00%, 显著高于正常甲状腺组织($\chi^2=36.376, 33.366, 21.535, P$ 均=0.000); COX-2、VEGF、TGF- β_1 在有淋巴结转移组织中表达显著高于无转移组织, 与病理分期均存在正相关($r=0.277, P=0.016; r=0.402, P=0.000; r=0.272, P=0.018$), COX-2 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.661, P=0.000$), VEGF 与 TGF- β_1 表达呈正相关($r=0.782, P=0.000$), COX-2 与 TGF- β_1 表达呈正相关($r=0.783, P=0.000$)。**结论** COX-2、VEGF、TGF- β_1 在甲状腺癌中过表达在肿瘤转移和侵袭过程中起重要作用, COX-2 与 TGF- β_1 可能都对 VEGF 有正向调节作用, 从而进一步增加肿瘤血管生成, 促进肿瘤生长和转移。

关键词 甲状腺肿瘤 环氧合酶-2 血管内皮生长因子 转化生长因子- β_1

Expression and Clinical Significance of COX-2, VEGF and TGF- β_1 in Thyroid Carcinoma. Yin Dongqing, Zhang Huayuan, Wu Wen.

Pathology Department, City Hospital of Taizhou in Zhejiang Province, Zhejiang 318000, China

Abstract Objective To investigate the expression and clinical significance of COX-2, VEGF and TGF- β_1 in thyroid carcinoma. **Methods** The expression of COX-2, VEGF and TGF- β_1 was detected in 75 cases with thyroid cancer and 20 cases of normal thyroid tissue by MaxVision™/HRP immunohistochemistry method. **Results** The expression of COX-2, VEGF and TGF- β_1 in thyroid carcinoma was 74.67%, 72.00% and 68.00%, which were observably higher than those in the normal thyroid tissue, with significant difference ($\chi^2 = 36.376, 33.366, 21.535, P = 0.000$). The expression of COX-2, VEGF and TGF- β_1 was significantly different with lymph node metastasis status, was positively correlated with TNM ($r = 0.277, P = 0.016; r = 0.402, P = 0.000; r = 0.272, P = 0.018$). The expression of COX-2 was positively related to the expression of VEGF ($r = 0.661, P = 0.000$). The expression of VEGF was positively related to the expression of TGF- β_1 ($r = 0.782, P = 0.000$). The expression of COX-2 was positively related to the expression of TGF- β_1 ($r = 0.783, P = 0.000$). **Conclusion** Over-expressed COX-2, VEGF and TGF- β_1 plays important roles in the neoplasm metastasis and invasion. COX-2 and TGF- β_1 might positively regulate VEGF to increase the vessel, promote tumor growth and invasiveness.

Key words Thyroid carcinoma; COX-2; VEGF; TGF- β_1

甲状腺癌是常见的颈部恶性肿瘤,以乳头状癌为多见。肿瘤的治疗和预后与肿瘤病理分类及临床病理分期相关,而肿瘤的发生、发展和转移与微血管生成关系密切。血管内皮生长因子(VEGF)是重要的促血管生成因子。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)在帮助肿瘤逃脱免疫监视和抑制,促进血管形成中起重要作用。环氧合酶-2(COX-2)与肿瘤的生长、侵袭和远处转移密切相关。本研究采用MaxVision™/HRP免疫组化染色法检测COX-2、VEGF、TGF- β_1 在甲状腺癌组织中的表达,探讨表达与临床病理类型、病理分期和淋巴结转移的关系及临床意义。

资料与方法

1. 临床资料:2008年1月~2011年4月笔者医院收治319例经手术切除的甲状腺恶性肿瘤患者,选择其中75例的组织石蜡标本,所有患者术前均未行化疗或放疗。其中男性24例,女性66例,患者年龄19~73岁,平均年龄 40.35 ± 7.47 岁,均经病理学检查确诊为甲状腺癌,乳头状癌49例,滤泡状癌26例;按国际抗癌协会(UICC)2002年版TNM分期,T₁期30例,T₂期26例,T₃期12例,T₄期7例;有淋巴结转移31例,无淋巴结转移44例。同时选取20例正常甲状腺组织标本作为对照。

2. 试剂:兔抗人COX-2单克隆抗体(克隆号SP21)、鼠抗人VEGF单克隆抗体(克隆号VG1)、兔抗人TGF- β_1 多克隆抗体、即用型快捷免疫组化MaxVision™检测试剂盒、二管DAB显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

3. 研究方法:所有标本均由4%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇,水化,COX-2和VEGF均经高温修复(EDTA)抗原,PBS冲洗。采用MaxVision™/HRP免疫组化染色法,操作均按试剂盒说明进行。DAB显色,冲

洗,苏木精复染,以PBS代替一抗做阴性对照,试剂公司提供阳性切片为阳性对照。

4. 判断标准:COX-2、VEGF及TGF- β_1 均主要定位于胞质。胞质或胞膜无染色为阴性(-);染色呈淡黄色至棕色为阳性,根据染色强度及阳性细胞的比例分为:淡黄色或阳性细胞数 $\leq 25\%$ 为弱阳性(+);黄色或阳性细胞数 $26\% \sim 50\%$ 为中度阳性(++);棕色或阳性细胞数 $> 50\%$ 为强阳性(+++)。

5. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料相关性采用Spearman等级相关分析,两变量间相关性采用Pearson相关系数分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. COX-2、VEGF及TGF- β_1 在正常甲状腺和甲状腺癌中的表达:COX-2、VEGF及TGF- β_1 在甲状腺癌中的阳性表达均显著高于正常甲状腺组织($\chi^2 = 36.376, 33.366, 21.535, P$ 均 $= 0.000$),见表1、图1。

2. COX-2、VEGF及TGF- β_1 与甲状腺癌病理学参数的关系:COX-2、VEGF及TGF- β_1 在不同病理类型甲状腺癌中均呈显著阳性表达,三者阳性率之间无显著差异($P > 0.05$);经Spearman等级相关分析,COX-2、VEGF及TGF- β_1 在不同的病理分期中表达存在显著差异,且均与病理分期呈正相关($r = 0.277, P = 0.016; r = 0.402, P = 0.000; r = 0.272, P = 0.018$);COX-2、VEGF及TGF- β_1 在有淋巴结转移的甲状腺癌中阳性率显著高于无淋巴结转移的组织($\chi^2 = 9.959, P = 0.002; 8.799, P = 0.003; 8.856, P = 0.003$),见表2。

表 1 COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 在正常甲状腺和甲状腺癌中的表达 [n(%)]

组别	n	COX-2		VEGF		TGF-β ₁	
		+	-	+	-	+	-
正常甲状腺	20	0	20(100.00)	0	20(100.00)	2(10.00)	18(90.00)
甲状腺癌	75	56(74.67)	19(25.33)	54(72.00)	21(28.00)	51(68.00)	24(32.00)

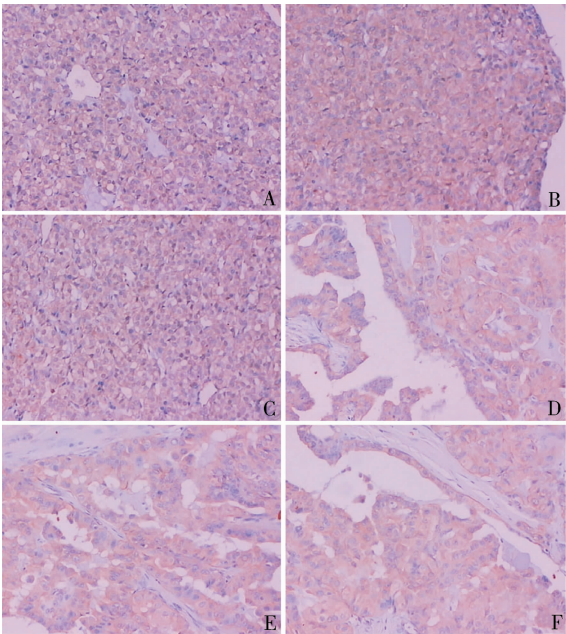


图 1 COX-2、VEGF、TGF-β₁ 在甲状腺滤泡癌及

甲状腺乳头状癌组织中阳性表达 (ABC 法, ×200)

A、B、C 分别为 COX-2、VEGF、TGF-β₁ 在甲状腺滤泡癌中的表达,肿瘤细胞弥漫阳性表达、胞质胞膜呈淡黄色;D、E、F 分别为 COX-2、VEGF、TGF-β₁ 在甲状腺乳头状癌中的表达,肿瘤细胞弥漫阳性表达、胞质胞膜呈黄色或黄棕色

3. COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 在甲状腺癌中表达的相关性:通过 *Pearson* 相关系数分析 COX-2 与 VEGF 表达呈正相关($r=0.661, P=0.000$),VEGF 与 TGF-β₁ 表达呈正相关($r=0.782, P=0.000$),COX-2 与 TGF-β₁ 表达呈正相关($r=0.783, P=0.000$),见表 3。

讨 论

恶性肿瘤的持续生长依赖于丰富的血供,VEGF 是血管生成的必需因子,可由肿瘤细胞通过旁分泌的方式产生,诱导内皮细胞增殖,刺激新生血管形成,为肿瘤提供充足的血液供给促进肿瘤的生长和侵袭;还通过与血管内皮细胞特异性结合,增加血管的通透性,有利于肿瘤细胞透过血管壁通过血液循环转移扩散^[1]。本研究显示,VEGF 在正常甲状腺组织中无表达,在甲状腺肿瘤中表达显著调高,有淋巴结转移组织中的表达显著高于无淋巴结转移组织,与病理分期呈正相关,T₁、T₂、T₃、T₄ 期的阳性率分别 53.33%、73.08%、100%、100%,说明 VEGF 不仅与肿瘤的生长密切相关,还参与了肿瘤的演进和转移。

恶性肿瘤的形成和转移与 COX-2 的过表达密切相关,在人类的多种恶性肿瘤中 COX-2 表达均显

表 2 COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 与甲状腺癌病理学参数的关系 [n(%)]

参数	n	COX-2		VEGF		TGF-β ₁	
		+	-	+	-	+	-
病理类型							
乳头状腺癌	49	38(77.55)	11(22.45)	37(75.51)	12(24.49)	35(71.43)	14(28.57)
滤泡状腺癌	26	18(69.23)	8(30.77)	17(65.38)	9(34.62)	16(61.54)	10(38.46)
病理分期							
T ₁	30	19(63.33)	11(36.67)	16(53.33)	14(46.67)	17(56.67)	13(43.33)
T ₂	26	19(73.08)	7(26.92)	19(73.08)	7(26.92)	17(65.38)	9(34.62)
T ₃	12	11(91.67)	1(8.33)	12(100.00)	0	10(83.33)	2(16.67)
T ₄	7	7(100.00)	0	7(100.00)	0	7(100.00)	0
淋巴结转移							
有	31	29(93.55)	2(6.45)	28(90.32)	3(9.68)	27(87.10)	4(12.90)
无	44	27(61.36)	17(38.64)	26(59.09)	18(40.91)	24(54.54)	20(45.45)

著增强^[2]。COX-2 是催化前列腺素合成的一种限速酶,通过催化前列腺素合成而影响恶性肿瘤的生长,且可能增强肿瘤细胞的黏附力,从而促进组织的癌变和转移^[3]。COX-2 与胃腺癌组织微血管生存

密切相关,在 COX-2 高表达的结肠癌细胞中促血管生存因子 VEGF、pEGF 等显著上调,提示 COX-2 通过调节使 VEGF 等因子高表达,促进肿瘤新生血管的生成^[4]。本研究中见正常甲状腺组织中 COX-2 无

表 3 COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 在甲状腺癌中表达的相关性

VEGF	COX-2		合计	TGF-β ₁		合计
	+	-		+	-	
+	50	4	54	49	5	54
-	6	15	21	2	19	21
合计	56	19	75	51	24	75

表达,而在甲状腺癌组织中表达显著调高,阳性率为 74.67%,在有转移的病变组织中的表达显著高于无转移的组织,在病理分期 T₁、T₂、T₃、T₄ 期的阳性率分别 63.33%、80.77%、91.67%、100%,随肿瘤的进展而增强呈正相关,且在分析了 COX-2 与 VEGF 的表达后发现两者呈正相关。提示 COX-2 在甲状腺癌组织中过表达,对肿瘤的生长、血管生成、转移起到促进的作用,其表达的阳性率随肿瘤的侵袭和转移密切相关,可以成为甲状腺癌预防和治疗的靶点。

TGF-β₁ 是一种对细胞增殖和分化具有双向调节作用的转化生长因子,对正常细胞具有普遍的抑制生长效应,而肿瘤细胞分泌的 TGF-β₁ 则有助于肿瘤逃避机体的免疫监视,抑制免疫系统对肿瘤的作用^[5]。体外细胞培养实验中低浓度的 TGF-β₁ 对肿瘤细胞具有抑制作用,而在 100ng/ml 浓度时其抑制作用则未发挥。因而可以认为 TGF-β₁ 在不同浓度下对肿瘤细胞的调节作用有显著差异。在 TGF-β₁ 阳性表达的肿瘤组织中微血管的值显著高于阴性表达的组织,提示 TGF-β₁ 可能参与肿瘤的血管生成。本研究显示,在甲状腺癌组织中 TGF-β₁ 表达显著增强,且随病理分期及淋巴结转移而增加,与病理分

期呈正相关。说明 TGF-β₁ 在甲状腺癌组织中的起正向调节作用,促进肿瘤组织的生长和演进。通过分析 TGF-β₁ 和 VEGF 的表达之间的关系,发现两者的表达呈正相关,提示 TGF-β₁ 可能通过促使 VEGF 表达增强参与肿瘤微血管生成。

本研究中 COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 在乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌的阳性率无显著差异,提示 COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 表达与病理类型无相关性。COX-2、VEGF 及 TGF-β₁ 在甲状腺癌中过表达均与肿瘤转移和侵袭密切相关,三者表达之间呈正相关。COX-2 与 TGF-β₁ 可能都对 VEGF 有正向调节作用,从而进一步增加肿瘤血管生成促进肿瘤生长和转移,其机制尚待深入研究。

参考文献

1 Joao-Bugalho M, Madureira D, Espadinha C, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. *European journal of endocrinology*, 2008, 159(2): 167-169

2 Choi H, Kim S, Kim HJ, *et al.* Sphingosylphosphorylcholine down-regulates filaggrin gene transcription through NOX5-based NADPH oxidase and cyclooxygenase-2 in human keratinocytes[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80(1): 95-103

3 Kuriyan, AE, Phipps, RP. Improvement of thyroid eye disease following treatment with the cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib[J]. *Thyroid*, 2008, 18(8): 911-914

4 纪柏,王广义,张平,等. 甲状腺癌 COX-2 和 VEGF 的表达与血管生成及临床病理的关系[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2006, 32(06): 1077-1080

5 伍石华. 甲状腺癌 TGF-β₁、Smad4 表达及其临床病理意义[J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(12): 1675-1677 (收稿:2011-08-10)

(修回:2011-08-30)

(上接第 120 页)

综上所述,CMIA 法灵敏度高、特异性较强、线性范围宽、操作简便、不需要十分昂贵的仪器设备等特点,是目前检测 CsA 血药浓度比较理想的方法。但是,由于 CMIA 也是部分基于免疫法原理,当 CsA 代谢受阻如胆汁淤积是测量结果会受到干扰,因此,临床医生在分析 CsA 的血药浓度时应该结合多项检测结果以及患者症状等因素进行综合考量,更加合理评估 CsA 用药剂量,以期提高疗效,降低免疫排斥和毒性反应的发生。

参考文献

1 Kaabak MM, Babenko NN, Molchanova EA, *et al.* Efficacy and safety of cyclosporin A withdrawal in children long after kidney transplantation[J]. *Ter Arkh*, 2009, 81(8): 62-64

2 Fukaya H, Iimura A, Hoshiko K, *et al.* A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma[J]. *Eur*

Respir J, 2003, 22(2): 213-219

3 Wang SM, Lai MK, Chueh SC, *et al.* Optimal C2 concentration of cyclosporin corrected with good efficacy and safety in Asian kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(7): 2243-2244

4 Nishiyama S, Manabe N, Kubota Y, *et al.* Cyclosporin A inhibits the early phase of NF-kappaB/RelA activation induced by CD28 costimulatory signaling to reduce the IL-2 expression in human peripheral T cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(4): 699-710

5 Maza A, Montaudie H, Sbidian E, *et al.* Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25 Suppl 2: 19-27

6 Schenk LK, Rinschen MM, Klokckers J, *et al.* Cyclosporin-A induced toxicity in rat renal collecting duct cells; interference with enhanced hypertonicity induced apoptosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(6): 887-900

(收稿:2011-07-06)

(修回:2011-07-27)