

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.024

雌激素受体、环氧化酶-2 在卵巢癌患者中的表达及临床意义 *

李 帆¹ 吴利英² 何海燕^{3Δ} 李 荣³ 岳 娟³

(1 陕西省人民医院妇科 陕西 西安 710056; 2 西安市第四医院(西安市人民医院)妇产科 陕西 西安 710000;

3 空军军医大学第二附属医院妇产科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨雌激素受体(ER)、环氧化酶-2(COX-2)在卵巢癌患者中的表达及临床意义。**方法:**选取经病理手术确诊的 120 例患者的石蜡卵巢组织切片标本,其中卵巢癌 54 例,卵巢良性肿瘤 66 例。采用免疫组化检测 ER、COX-2 的表达情况。**结果:**ER 和 COX-2 在卵巢癌组织中的阳性表达率明显高于良性卵巢肿瘤组织 ($P<0.05$)。IV 期卵巢癌组织中 ER 阳性表达率明显高于 I 期 ($P<0.05$),其余病理分期比较无差异 ($P>0.05$);不同病理分期的 COX-2 阳性表达率比较无差异 ($P>0.05$)。不同组织学分级卵巢癌组织中 ER 阳性表达率组间比较均无差异 ($P>0.05$)。II 级卵巢癌组织中 COX-2 阳性表达率明显高于 I 级 ($P<0.05$),其余病理分级比较无统计学意义 ($P>0.05$)。伴有转移卵巢癌组织中 ER 阳性表达率明显高于无转移 ($P<0.05$);伴有转移卵巢癌组织中 COX-2 阳性表达率与无转移比较无统计学意义 ($P>0.05$);伴有转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 表达免疫组织化学评分法(IHS)评分均高于无转移 ($P<0.05$)。**结论:**ER 和 COX-2 在卵巢癌组织和卵巢良性肿瘤组织中的表达逐渐上调,且在卵巢癌组织的表达高于卵巢良性肿瘤组织;ER 的表达与卵巢癌病理分期和转移相关,COX-2 与组织学分级相关,二者对卵巢癌病情的预测具有互补性,可作为生物学指标,对卵巢癌恶性程度进行判断评估。

关键词:雌激素受体;环氧化酶-2;卵巢癌

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)15-2922-04

Application Value of Estrogen Receptor and Cyclooxygenase-2 in Diagnosis and Diagnosis of Ovarian Cancer*

LI Fan¹, WU Li-ying², HE Hai-yan^{3Δ}, LI Rong³, YUE Juan³

(1 Department of gynaecology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710056, China; 2 Department of obstetrics and gynecology, Xi'an Fourth Hospital (Xi'an People's Hospital), Xi'an, Shaanxi, 710000, China; 3 Department of gynaecology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the application value of estrogen receptor (ER) and cox-2 (cox-2) in the diagnosis and diagnosis of ovarian cancer. **Methods:** Paraffin embedded ovarian tissue sections of 120 patients diagnosed by pathology and operation were selected, including 54 cases of ovarian cancer and 66 cases of benign ovarian tumors. The expression of ER and cox-2 was detected by immunohistochemistry. **Results:** The positive expression rates of ER and cox-2 in ovarian cancer tissues were higher than those in benign ovarian cancer tissues ($P<0.05$). IV period ER positive expression rate was higher in ovarian cancer tissue I period ($P<0.05$), compared with the rest of the groups were no difference ($P>0.05$). There were no difference in the cox-2 positive expression rate between groups ($P>0.05$). Cox-2 positive expression in II ovarian cancer tissue level rate was higher than the level I ($P<0.05$), while the rest of the way were no difference ($P>0.05$). ER positive expression rate in tissues with metastatic ovarian cancer was higher than that without metastasis ($P<0.05$). The positive expression rate of cox-2 in the tissues with metastatic ovarian cancer was not difference compared with that without metastasis ($P>0.05$); The expression of ER and COX-2 in ovarian cancer with metastasis and immunohistochemical score (IHS) were higher than those without metastasis ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of ER and COX-2 in ovarian cancer tissue and benign ovarian tumor tissue was gradually up-regulated, and the expression of ER and COX-2 in ovarian cancer tissue was higher than that in benign ovarian tumor tissue. ER expression is correlated with pathological stage and metastasis of ovarian cancer, and COX-2 expression is correlated with histological grade of ovarian cancer. The prediction of ovarian cancer disease and COX-2 expression are complementary, which can be used as biological indicators to judge and evaluate the degree of malignancy of ovarian cancer.

Key words: Estrogen receptor; Cox-2; Ovarian cancer

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2922-04

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(2021JQ-912)

作者简介:李帆(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,电话:13679298561, E-mail: Lifan06132021@163.com

Δ 通讯作者:何海燕(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,普通妇科,围产医学,

电话:18691483137, E-mail: Lifan06132021@163.com

(收稿日期:2022-02-02 接受日期:2022-02-24)

前言

在女性生殖系统恶性肿瘤中, 卵巢癌发病率居于第3, 而病死率排在首位^[1,2]。据我国2010年卵巢癌流行病学资料显示, 卵巢癌发病率为6.47/10万, 病死率为2.74/10万^[3]。卵巢癌发病隐匿, 早期筛查和检测的难度较大, 当确诊时大多数都已属晚期, 很多伴随腹腔、盆腔内转移, 预后差, 5年生存率不到20%^[4,5]。目前人们都在积极寻找更多的信号通路途径和新的靶点, 以望在卵巢癌的早期检测、治疗、术后监测及预后评估方面取得突破性的进展。女性激素指雌性激素, 是一种女性荷尔蒙, 其中女性甾体激素对卵巢癌的发生有重要作用, 患者使用激素替代治疗将会增加卵巢癌患病风险^[6,7]。雌激素受体(Estrogen receptor, ER)可特异性结合雌激素, 近年研究表明, ER可能密切参与了子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌等女性特有恶性肿瘤的发生发展^[8,9]。环氧化酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)是一种限速酶, 主要存在于前列腺素合成, COX-2是它的同工酶之一^[10]。研究^[11]表明, COX-2表达上调可能刺激了肿瘤的恶性转化, 并使肿瘤细胞产生耐药性, 从而导致患者预后不良。至于COX-2与卵巢癌的关系目前尚无定论。为此, 本研究探讨了ER与COX-2在卵巢癌患者中的表达及临床意义, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2019年8月至2020年8月我院经病理手术确诊的120例患者的石蜡卵巢组织切片标本(预存于-80℃冰箱, 备用), 其中卵巢癌54例, 卵巢良性肿瘤66例。患者年龄43-77岁, 平均(54.2±6.6)岁。54例卵巢癌患者经国际联盟妇产科联盟(FIGO)病理分期标准划分为: I期9例, II期11例, III期21例, IV期13例; 组织学分级: I级19例, II级25例, III级10例。

纳入标准: 均未接受过放、化疗、免疫治疗等; 患者对本研究知情, 并签署同意书。

排除标准: 合并其他疾病如糖尿病、心脏病者; 对本研究所使用药物过敏者; 资料不完整者。

1.2 研究方法

1.2.1 主要试剂与仪器 兔抗人ER、COX-2多克隆抗体(Santa Cruz公司); DAB显色试剂盒与免疫组化试剂盒(北京博奥森生物公司等)。

1.2.2 免疫组化法 依据试剂盒说明, 进行实验。本研究实验结果通过双盲法, 经两位观察者判定结果, 显微镜选择400倍视野, 并选取20个视野进行观察。其中细胞核染色为ER, 细胞浆染色为COX-2, 将染色强度的不同, 计分为0分、1分、2分、3分。与此同时, 对整个视野中染色细胞数进行统计, 0分为0~5%阳性细胞数, 1分为6%~25%, 2分为26%~50%, 3分为51~75%, 4分为>75%。染色强度分数乘以阳性细胞数比例所得的值, (-)的分数为0~2, (+)的分数为3~5, (++)的分数为6~8, (+++)的分数为9~12。

1.3 统计学方法

应用SPSS23.0统计软件进行, 计数资料采用百分比或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验, 取 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同卵巢组织中 ER、COX-2 的表达

66例良性卵巢肿瘤组织中ER阳性表达5例(7.6%), COX-2阳性表达3例(4.5%)。54例卵巢癌组织中ER阳性表达31例(57.4%), COX-2阳性表达24例(44.4%)。ER和COX-2在卵巢癌组织中阳性表达率较良性卵巢肿瘤组织高($P < 0.05$)。

2.2 不同病理分期卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达

IV期卵巢癌组织中ER阳性表达率较I期高($P < 0.05$), 其余病理分期比较无统计学意义($P > 0.05$); 不同病理分期的COX-2阳性表达率比较均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 不同病理分期卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达[n(%)]

Table 1 Positive expression of ER and COX-2 in ovarian cancer tissues of different pathological stages [n (%)]

Pathological stage	n	ER	COX-2
Stage I	9	2(22.2)*	4(44.4)
Stage II	11	6(54.5)	5(45.5)
Stage III	21	12(57.1)	7(33.3)
Stage IV	13	11(84.6)	8(61.5)
Summation	54	31(57.4%)	24(44.4%)

Note: * $P < 0.05$, the same below.

2.3 不同组织学分级卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达

不同组织学分级卵巢癌组织中ER阳性表达率组间比较均无统计学意义($P > 0.05$)。II级卵巢癌组织中COX-2阳性表达率明显高于I级($P < 0.05$), 其余病理分级比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.4 有无转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达

伴有转移卵巢癌组织中ER阳性表达率明显高于无转移

($P < 0.05$); 伴有转移卵巢癌组织中COX-2阳性表达率与无转移比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.5 有无转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 表达 IHS 评分比较

伴有转移卵巢癌组织中ER、COX-2表达免疫组织化学评分法(Immunohistochemical score, IHS)评分均高于无转移($P < 0.05$), 见表4。

表 2 不同组织学分级卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达[n(%)]

Table 2 Positive expression of ER and COX-2 in ovarian cancer tissues of different histological grades [n (%)]

Histological grading	n	ER	COX-2
I	19	8(42.1)	2(10.5)
II	25	15(60.0)*	16(64.0)
III	10	8(80.0)	6(60.0)
Summation	54	31(57.4 %)	24(44.4 %)

表 3 有无转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 阳性表达[n(%)]

Table 3 Positive expression of ER and COX-2 in metastatic ovarian cancer [n (%)]

Transfer	n	ER	COX-2
No transfer	22	7(31.8)	9(40.9)
A transfer	32	24(75.0)*	15(46.9)
Summation	54	31(57.4 %)	24(44.4 %)

表 4 有无转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 表达 IHS 评分比较

Table 4 IHS score comparison of ER and COX-2 expression in ovarian cancer with or without metastasis

Transfer	n	ER	COX-2
A transfer	22	4.67± 0.55	4.46± 0.32
No transfer	32	3.34± 0.06*	3.36± 0.24*
t	-	4.235	3.862
P	-	0.023	0.038

3 讨论

卵巢位于盆腔深部,在早期,其症状并不明显,这就导致很多卵巢癌难以在早期发现。尽管近些年医学诊疗技术有明显的进步,但卵巢癌的 5 年生存率仍很低,主要是因为晚期卵巢癌占绝大多数。目前业内人士在卵巢癌的治疗、监测及预后评估方面均,一些标志物的发现为卵巢癌的早期检测和开发新疗法提供了助益^[12,13]。

ER 是一种女性体内对生殖器官激素进行调节的重要物质。研究表明,ER 对乳腺癌的治疗和预后临床价值,近些年也开始研究其与卵巢癌的关系,但尚未明确其在卵巢癌中的作用^[14,15]。卵巢癌与乳腺癌具有较多的共性,其中一点就是激素敏感性与激素受体的表达。ER 是具有功能的,且能产生侵袭性^[16]。性甾体激素可能通过 ER 通路参与肿瘤新血管形成的过程,从而促进卵巢癌生长、侵袭和转移^[17]。也有研究表明,ER 的经典核受体 ER α 可能在 25-羟基胆甾醇诱导下调节卵巢癌细胞基因表达与生长反应^[18]。Tangjitnol S 等^[19]研究表明,在上皮性卵巢癌中,ER 阳性表达率为 39.6%,老年、肿瘤高分化、非透明细胞癌可影响 ER 的表达。Lorenzini J 等^[20]研究表明,ER α 表达情况与卵巢癌无进展生存期、分级、病因特异性生存率相关,但是 ER β 被发现与淋巴结转移有关。本研究中,毫无疑问 ER 在卵巢癌组织中的阳性表达率较良性卵巢肿瘤组织高,分别为 57.4%、7.6%。提示 ER 可用于术前穿刺活检鉴别卵巢肿瘤良恶性。但是分析 ER 与卵巢癌病理分期、组织学分级和转移

状态的关系,结果显示,ER 在 IV 期卵巢癌组织中阳性表达率较 I 期高,而 II 期、III 期、IV 期之间并无明显差异,不同组织学分级 ER 的表达亦无明显差异,有转移 ER 阳性表达率明显高于无转移。提示 ER 与卵巢癌临床病理特征之间有一定相关,可能促进了卵巢癌细胞的运动性与侵袭性。

COX-2 被发现于结肠癌、乳腺癌、宫颈癌等多种实体肿瘤中呈过度表达,使用 cox 抑制剂(即非甾体类抗炎药)可起到一定的抑制作用^[21,22]。COX-2 在卵巢癌中成倍表达,且浆液性卵巢癌高于上皮性卵巢癌,卵巢转移癌高于卵巢原位癌^[23,24]。不过 COX-2 表达与卵巢癌的临床分期、组织学类型、组织学分级、淋巴转移及预后是否相关仍存在争议^[25,26]。体外实验表明,cox 抑制剂对人卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖有抑制作用,可诱导其凋亡^[27,28],不过尚缺乏临床研究证据。ER 可通过结合于激素进而形成激素-受体复合物,促使激素发挥生物学效应,ER 可位于细胞膜、细胞质或细胞核,在翻译后,其蛋白质暂存于胞浆,故可在细胞质检测到。当雌激素扩散到细胞核中,结合核受体将会激活基因调控机制,进而参与调节下游基因转录。本研究中,COX-2 在卵巢癌组织中的阳性表达率亦较良性卵巢肿瘤组织高,分别为 44.4%、4.5%。I 期、II 期、III 期、IV 期 COX-2 阳性表达率比较均无明显差异,II 级组织学分级明显高于 I 级,有转移和无转移无明显差异,且 ER 和 COX-2 在卵巢癌组织中的阳性表达率较良性卵巢肿瘤组织高,IV 期卵巢癌组织中 ER 阳性表达率较 I 期高,不同病理分期的 COX-2 阳性表达率比较无差异均,不同组织学分级卵巢癌组织中 ER 阳性表达率组组比

较均差异, II 级卵巢癌组织中 COX-2 阳性表达率较 I 级高, 提示 COX-2 的表达可能与卵巢癌组织学分级相关, 同样说明 ER 和 COX-2 均对卵巢癌有评估价值, ER 的表达与卵巢癌病理分期和转移相关, 而 COX-2 与组织学分级相关, 二者对卵巢癌病情的预测均不全面, 但具有互补性, 该结果与 Lai CR 等人^[29]的报道具有相似性。COX 是一种具有环氧化酶以及过氧化物酶活性的酶, 当前发现环氧化酶包括 COX-1 以及 COX-2 同工酶, 前者是存在于血管、胃、肾等组织中的结构型, 参与调节血管舒缩、胃黏液分泌等, 后者为诱导型, 经各种损伤性因子激活磷脂酶 A2 水解细胞膜磷脂^[30]。此外, 经过对无转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 表达 IHS 评分比较, 显示伴有转移卵巢癌组织中 ER、COX-2 表达 IHS 评分均高于无转移患者^[31,32], IHS 评分是通过阳性细胞所占比例及相应染色强度对免疫组化进行评分, 可以更进一步证明以上两种因子表达在有转移患者中表达优势。本文主要创新点在于可以从分子学角度研究以上两种因素在卵巢癌中表达情况, 对于卵巢癌的鉴别诊断提供了有效的参考依据, 或者对于卵巢的筛选具有一定的参加价值, 但是否这两种因素在卵巢癌中的各种表达是否具有特异性或排他性还需要进一步深层次研究, 或者采用多中心试验研究, 这个也是本文接下来研究的重点方面。

综上所述, ER 和 COX-2 在卵巢癌组织和卵巢良性肿瘤组织中的表达逐渐上调, 且在卵巢癌组织的表达高于卵巢良性肿瘤组织; ER 的表达与卵巢癌病理分期和转移相关, COX-2 与组织学分级相关, 二者对卵巢癌病情的预测具有互补性, 可作为生物学指标, 对卵巢癌恶性程度进行判断评估。

参考文献(References)

- [1] 杨东, 杨宇, 白云波, 等. 卵巢癌组织 ERCC1, Vimentin 表达与临床病理特征及预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 5
- [2] Yang C, Xia BR, Zhang ZC, et al. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant [J]. Front Immunol, 2020, 11(2): 577869
- [3] Bonifacio VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 12(2): 355-363
- [4] Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 952
- [5] Wang K, Guan C, Shang X, et al. A bioinformatic analysis: the overexpression and clinical significance of FCGBP in ovarian cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(5): 7416-7429
- [6] Sang C, Song Y, Jin TW, et al. Bisphenol A induces ovarian cancer cell proliferation and metastasis through estrogen receptor- α pathways[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(27): 36060-36068
- [7] Lambertini M, Viglietti G, de Azambuja E. Impact of ovarian function suppression in premenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(1): 43-51
- [8] Sang C, Song Y, Jin TW, et al. Bisphenol A induces ovarian cancer cell proliferation and metastasis through estrogen receptor- α pathways[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(27): 36060-36068
- [9] Dirkes R K, Winn N C, Jurrissen T J, et al. Voluntary Wheel Running Partially Compensates for the Effects of Global Estrogen Receptor- α Knockout on Cortical Bone in Young Male Mice [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1734
- [10] Wang C, Fu H, J W ang, et al. Preemptive analgesia using selective cyclooxygenase-2 inhibitors alleviates postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: A protocol for PRISMA guided meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2021, 100(7): e24512
- [11] Guo FJ, Tian JY, Jin YM, et al. Effects of cyclooxygenase-2 gene silencing on the biological behavior of SKOV3 ovarian cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(4): 707
- [12] Shen S, Wang G, Zhang R, et al. Development and validation of an immune gene-set based Prognostic signature in ovarian cancer [J]. E-BioMedicine, 2019, 40(2): 318-326
- [13] Xu R, Wu M, Liu S, et al. Glucose metabolism characteristics and TLR8-mediated metabolic control of CD4⁺ Treg cells in ovarian cancer cells microenvironment[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(1): 22
- [14] Burns E, Koca E, Xu J, et al. Measuring Ovarian Escape in Premenopausal Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients on Ovarian Suppression Therapy[J]. Oncologist, 2021, 26(6): e936-e942
- [15] Li S, Jiang K, Li J, et al. Estrogen enhances the proliferation and migration of ovarian cancer cells by activating transient receptor potential channel C3[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 20
- [16] Verardi L, Fiori J, Andrisano V, et al. Indole Derivative Interacts with Estrogen Receptor Beta and Inhibits Human Ovarian Cancer Cell Growth[J]. Molecules, 2020, 25(19): 4438
- [17] Contoreggi NH, Mazid S, Goldstein LB, et al. Sex and age influence gonadal steroid hormone receptor distributions relative to estrogen receptor β -containing neurons in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus[J]. J Comp Neurol, 2021, 529(9): 2283-2310
- [18] Nishiike Y, Miyazoe D, Togawa R, et al. Estrogen receptor 2b is the major determinant of sex-typical mating behavior and sexual preference in medaka[J]. Curr Biol, 2021, 31(8): 1699-1710.e6
- [19] Tangjitnol S, Manusirivithaya S, Khuonarong J, et al. Expressions of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer: a clinicopathologic study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19 (4): 620-627
- [20] Lorenzini J, Deberti M, Body G, et al. Lymphovascular space invasion and estrogen receptor status in high-grade serous ovarian cancer - A multicenter study by the FRANCOGYN group[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2022, 51(1): 102242
- [21] Deng L, Feng DQ, Ling B. Cyclooxygenase-2 promotes ovarian cancer cell migration and cisplatin resistance via regulating epithelial mesenchymal transition [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21 (4): 315-326
- [22] Zhang X, Yan K, Deng L, et al. Cyclooxygenase 2 Promotes Proliferation and Invasion in Ovarian Cancer Cells via the PGE2/NF- κ B Pathway[J]. Cell Transplant, 2019, 28(1_suppl): 1S-13S
- [23] Garrido MP, Hurtado I, Valenzuela-Valderrama M, et al. NGF-Enhanced Vasculogenic Properties of Epithelial Ovarian Cancer Cells Is Reduced by Inhibition of the COX-2/PGE2 Signaling Axis [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 1970
- [24] Schmidt BA, Hwang SH, Zurakowski D, et al. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(5): 1698-1703

- events and episode onset of major depression: a longitudinal model [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(9): 1865-1874
- [20] 黄良峰, 陈洋洋, 赵炳功, 等. 抑郁症的成因及其新药治疗研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(1): 180-185
- [21] Jia X, Gao Z, Hu H. Microglia in depression: current perspectives[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925
- [22] Oglodek EA, Szota A, Just MJ, et al. Comparison of chemokines (CCL-5 and SDF-1), chemokine receptors (CCR-5 and CXCR-4) and IL-6 levels in patients with different severities of depression[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5): 920-926
- [23] Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, et al. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2283
- [24] Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(1): 48-58
- [25] 廖震华, 王文强, 丁丽君, 等. 社区重性抑郁障碍患者自杀相关特征及影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(20): 2300-2304
- [26] 徐学兵, 白红娟, 田涛, 等. 不同性别抑郁症患者自杀风险危险因素研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2012, 43(2): 141-144
- [27] 陈秀珍, 贾珍荣, 杨晓娟, 等. 生活事件、自尊和抑郁对大学生自杀意念的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(10): 1557-1560
- [28] 顾梦阅, 狄东川, 彭吉军, 等. 看守所押人员的自杀意念及相关因素[J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(9): 758-763
- [29] Grassi-Oliveira R, Brieztke E, Teixeira A, et al. Peripheral chemokine levels in women with recurrent major depression with suicidal ideation[J]. *Braz J Psychiatry*, 2012, 34(1): 1-5
- [30] Su YA, Lin JY, Liu Q, et al. Associations among serum markers of inflammation, life stress and suicide risk in patients with major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 129(10): 53-60

(上接第 2925 页)

- [25] Wang YP, Wang QY, Li CH, et al. COX-2 inhibition by celecoxib in epithelial ovarian cancer attenuates E-cadherin suppression through reduced Snail nuclear translocation[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292(5): 24-29
- [26] Kemiläinen H, Huhtinen K, Auranen A, et al. The Expression of HSD17B12 Is Associated with COX-2 Expression and Is Increased in High-Grade Epithelial Ovarian Cancer [J]. *Oncology*, 2018, 94(4): 233-242
- [27] Guo FJ, Tian JY, Jin YM, et al. Effects of cyclooxygenase-2 gene silencing on the biological behavior of SKOV3 ovarian cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 59-66
- [28] Zhao F, Hong X, Li D, et al. Diosmetin induces apoptosis in ovarian cancer cells by activating reactive oxygen species and inhibiting the Nrf2 pathway[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(5): 1-9
- [29] Lai CR, Hsu CY, Chen YJ, et al. Ovarian cancers arising from endometriosis: a microenvironmental biomarker study including ER, HNF1 β , p53, PTEN, BAF250a, and COX-2 [J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(11): 629-34
- [30] Gartung A, Yang J, Sukhatme VP, et al. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/SEH inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1698-1703
- [31] Barnard ME, Hecht JL, Rice MS, et al. Anti-Inflammatory Drug Use and Ovarian Cancer Risk by COX1/COX2 Expression and Infiltration of Tumor-Associated Macrophages[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(12): 1509-1517
- [32] Beeghly-Fadiel A, Wilson AJ, Keene S, et al. Differential cyclooxygenase expression levels and survival associations in type I and type II ovarian tumors[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 17