

探究COX-2在胃癌中的表达模式及其与胃癌患者临床病理特征的相关性分析

牛瑞瑞*, 张春梅, 宋斌宇, 田富强

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2026年6月6日; 录用日期: 2026年6月28日; 发布日期: 2026年7月8日

摘要

目的: 深度探讨环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2, PTGS2)在胃癌中的表达模式及其与胃癌患者临床病理特征的相关性。方法: 首先, 应用免疫组织化学法, 检测2003~2013年及2020~2022年大理大学第一附属医院胃癌患者标本各25例作为研究对象, 并对COX-2蛋白的表达与胃癌患者临床病理特征进行相关性分析。其次, 利用TCGA在线数据库挖掘COX-2 mRNA在泛癌中的表达及差异, 借助STRING在线数据库构建COX-2相关上下游基因的蛋白互作(PPI)网络, 并对这些基因进行GO功能注释和KEGG通路富集分析。最后, 通过基因富集分析(GSEA)探索COX-2可能导致胃癌的关键信号通路。结果: 在50例免疫组化切片中, 高表达占50% (25/50)、低表达占46% (23/50)、不表达占4% (2/50), COX-2主要在胃癌和癌旁的细胞浆中表达。COX-2的表达与患者的临床病理特征不相关($P > 0.05$)。GO富集分析表明, 靶点主要富集在不饱和脂肪酸代谢过程(Unsaturated Fatty Acid Metabolic Process)、分泌颗粒腔(Secretory Granule Lumen)和铁离子结合(Iron Ion Binding)等生物学过程。KEGG富集结果表明, 靶点主要富集于花生四烯酸代谢(Arachidonic Acid Metabolism)、血清素能突触(Serotonergic Synapse)和脂质与动脉粥样硬化(Lipid and Atherosclerosis)等。GSEA富集结果发现, COX-2通过JAK-STAT通路、IL-17通路等导致胃癌的发生。结论: COX-2在胃癌的细胞浆中表达, 且与胃癌患者的临床病理特征不相关, 可通过多种途径导致胃癌的发生。这一发现打破了人们一直以来认为的COX-2导致胃癌的发生且与患者的临床特征密切相关的思维, 为治疗胃癌患者提供了新的思路。

关键词

胃癌, 环氧化酶-2, 免疫组化, 临床病理特征, 作用机制

Investigation of COX-2 Expression Patterns in Gastric Cancer and Correlation Analysis with Clinicopathological Characteristics of Gastric Cancer Patients

*通讯作者。

文章引用: 牛瑞瑞, 张春梅, 宋斌宇, 田富强. 探究 COX-2 在胃癌中的表达模式及其与胃癌患者临床病理特征的相关性分析[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(3): 195-208. DOI: 10.12677/wjcr.2026.163021

Ruirui Niu*, Chunmei Zhang, Binyu Song, Fuqiang Tian

School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: June 6, 2026; accepted: June 28, 2026; published: July 8, 2026

Abstract

Objective: To deeply investigate the expression pattern of cyclooxygenase-2 (COX-2, PTGS2) in gastric cancer and its correlation with patient clinicopathological characteristics. **Methods:** Firstly, immunohistochemistry was applied to detect COX-2 protein expression in gastric cancer specimens from a total of 50 patients, with 25 cases from each of the two periods: 2003~2013 and 2020~2022 at the First Affiliated Hospital of Dali University, followed by correlation analysis between COX-2 protein expression and the clinicopathological characteristics of the patients. Secondly, the TCGA online database was utilized to explore COX-2 mRNA expression and differences across pan-cancer analyses. The STRING online database was employed to identify upstream and downstream genes related to COX-2 in gastric cancer for protein-protein interaction (PPI) analysis, and these genes were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. Finally, Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was conducted to explore key signaling pathways through which COX-2 may contribute to gastric cancer. **Results:** Among the 50 immunohistochemical slides, high expression was observed in 50% (25/50), low expression in 46% (23/50), and no expression in 4% (2/50). COX-2 was primarily expressed in the cytoplasm of both gastric cancer cells and adjacent non-cancerous mucosal tissues. No significant correlation was found between COX-2 expression and the clinicopathological characteristics of the patients ($P > 0.05$). GO enrichment analysis indicated that the target genes were mainly enriched in biological processes such as Unsaturated Fatty Acid Metabolic Process, Secretory Granule Lumen, and Iron Ion Binding. KEGG enrichment analysis revealed that the target genes were primarily involved in pathways including Arachidonic Acid Metabolism, Serotonergic Synapse, and Lipid and Atherosclerosis. GSEA results suggested that COX-2 contributes to gastric cancer through pathways such as the JAK-STAT pathway and the IL-17 pathway. **Conclusion:** COX-2 is expressed in the cytoplasm of gastric cancer cells and shows no correlation with the clinicopathological characteristics of gastric cancer patients in our study; however, it can promote gastric cancer development through multiple pathways. This finding challenges the long-held belief that COX-2 expression levels are closely related to patients' clinicopathological characteristics, while confirming its role in gastric carcinogenesis, providing new insights for the treatment of gastric cancer patients.

Keywords**Gastric Cancer, COX-2, Immunohistochemistry, Clinicopathological Characteristics, Mechanism of Action**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

胃癌(Gastric Cancer, GC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤,发病率仅次于肺癌,且我国胃癌患者数量约占全球的一半[1]。胃癌的发生发展是一个多因素、多阶段的复杂过程,若能早期发现并及时治疗,五

年生存率可达 60%~80% [2]。因此,探究胃癌转变过程中的关键影响因素已成为目前研究的热点。众所周知,幽门螺旋菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是导致消化道肿瘤尤其是胃癌发生的重要因素[3],但其他导致胃癌发生的机制目前尚不清楚。有研究表明,环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2, PTGS2)在胃癌的发生发展中起着至关重要的作用。COX-2 是一种诱导酶,在花生四烯酸催化生成前列腺素 E2 (PGE2)的过程中发挥关键作用。有证据表明,COX-2 的过量表达可能使肿瘤细胞通过积累髓源性抑制细胞、抑制树突状细胞和逃避 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应来逃避宿主免疫监视机制[4]。此外,COX-2 还具有调节炎症、细胞增殖和凋亡等多种生物学功能,且在结直肠癌、肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中均有表达,其高表达通常与肿瘤侵袭性增强及患者不良预后密切相关。近年来,越来越多的研究表明 COX-2 也是导致胃癌发生的关键致病因素之一,但其具体作用机制尚不完全明确[4]-[6]。因此,研究 COX-2 蛋白在胃癌中的作用机制,并为胃癌患者提供新的免疫治疗方案具有十分重要的意义。本研究通过免疫组化分析、临床数据分析、生物信息学分析,深度探讨 COX-2 在胃癌中的表达模式及其与临床病理特征和预后的关系,旨在为胃癌的诊断和治疗提供新的思路。

2. 材料与方法

2.1. 生物信息学分析

首先,在 UALCAN 网站(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>)的 TCGA 板块中选择胃腺癌/PTGS2,分析肿瘤组织和癌旁组织中 PTGS2 基因的相对表达量。随后,在 GEPIA2 网站(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)的 Survival Analysis 模块中,选择 PTGS2 基因、设定癌种为胃腺癌进行生存分析。

2.2. PPI 网络的构建

在 STRING (<https://cn.string-db.org/>, version 12.0)中,基因选择 PTGS2,筛选物种为 Homo sapiens,设置最低要求交互分数(Minimum required interaction score)为大于 0.400,隐藏网络中独立的节点。将获得的 TSV 格式的相互作用数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络图。

2.3. GO、KEGG 和 GSEA 富集分析

利用 R 软件中的 clusterProfiler、dplyr 和 ggplot2 包,对 PPI 网络中的蛋白质进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。富集分析的显著性阈值设定为 $P < 0.05$,错误发现率(q 值) < 1 。对 GO 分析中显著性最高的 BP、CC 和 MF,各取前 10 条;对 KEGG 通路分析,取前 30 条显著性最高的通路,分别进行可视化展示。GSEA 分析常用于疾病分型与生物学意义结合密切的探究,首先,根据 PTGS2 的表达量,将患者分为高低表达组,通过 GSEA 进一步分析高低表达组之间的信号通路差异情况。背景基因集采用从 MsigDB 数据库下载的版本 7.0 注释基因集,作为亚型通路的注释基因集,进行亚型间通路差异表达分析;根据一致性得分对显著富集的基因集(调整 P 值 < 0.05)进行排序,再通过 R 软件的 clusterProfiler 包进行可视化分析。

2.4. 一般资料

收集大理大学第一附属医院 2003~2013 年及 2020~2022 年 50 例胃癌患者(近十年 25 例,近两年 25 例)的临床及病理资料进行整理、分析和随访,从而排除“时间-表达漂移”假象和规避“治疗策略连续变化”对 COX-2 预后价值的干扰。纳入标准:① 所有患者均经过 2 名专业病理医师诊断;② 所有患者均为原发性肿瘤。排除标准:① 患者合并其他恶性肿瘤疾病等;② 患者临床资料不完整;③ 不愿意接受本研究的患者。可能存在的混杂因素:① 样本保存时间差异:早期石蜡块(2003~2013)抗原可能降解,导致 COX-2 假阴性率增高,误以为近期表达升高;② 幽门螺杆菌(Hp)感染状态: Hp 感染诱导 COX-2 表

达。但近十年 Hp 根除治疗普及, 近期组感染率下降, 可能直接导致 COX-2 阳性率下降, 而非肿瘤生物学改变; ③ 手术方式: 早期组可能更多接受开腹手术, 而近期组腹腔镜手术比例有所增加。手术创伤引起的全身炎症反应可上调术后残留微转移灶的 COX-2 表达, 从而影响无病生存分析结果。

2.5. 方法

采用免疫组化方法进行的操作。胃癌组织标本切除后, 经福尔马林液浸泡, 常规脱水、石蜡包埋后进行连续切片(5 μm)。石蜡切片置于二甲苯中脱蜡 10 min \times 2, 组织切片梯度乙醇水化, 每个梯度浸泡 5 min, 最后浸泡纯水 5 min, PBS 冲洗 5 min \times 3 次; 3% H_2O_2 室温孵育 15 min, PBS 冲洗 5 min \times 3 次; 抗原修复, PBS 冲洗 5 min \times 3 次。擦干组织切片上的残余液体, 滴加特定的抗体(一抗)进行 4 $^\circ\text{C}$ 14 h 孵育; PBST 溶液浸洗 5 min \times 3 次, 擦干组织切片上的残余液体, 滴加特定的 HRP 标记抗体(二抗), 室温环境下孵育 30 分钟; PBST 溶液浸洗 5 min \times 3 次, 擦干组织切片上的残余液体, 滴加显色液覆盖组织, 在显微镜下进行显色观察, 用 PBS 缓冲溶液终止显色; 将组织切片置于流动水下冲洗几分钟, 洗去多余显色液, 然后进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明及中性树脂封片, 镜下观察。

2.6. 结果判读

出现棕黄色颗粒为阳性表达。染色强度评分: 在 200 \times 视野下观察标本富含癌组织的区域: 胃癌组织胞浆无染色, 0 分; 浅黄色, 1 分; 棕黄色, 2 分; 棕褐色, 3 分; 染色密度评分: 在随机选取的富含癌组织的十个 400 \times 视野中(染色高密度区, 无染色区域都包括), 计数阳性细胞占总细胞的百分比: <1% 计为 0 分; 1%~25% 计为 1 分; 26%~50% 计为 2 分; 51%~75% 计为 3 分; >75% 计为 4 分; 免疫反应评分 (IRS) = SI (染色强度) \times PP (阳性细胞的百分比); 若值 = 0, 则为不表达; 若 $1 \leq \text{值} < 6$, 则为低表达; 若值 ≥ 6 , 则为高表达。

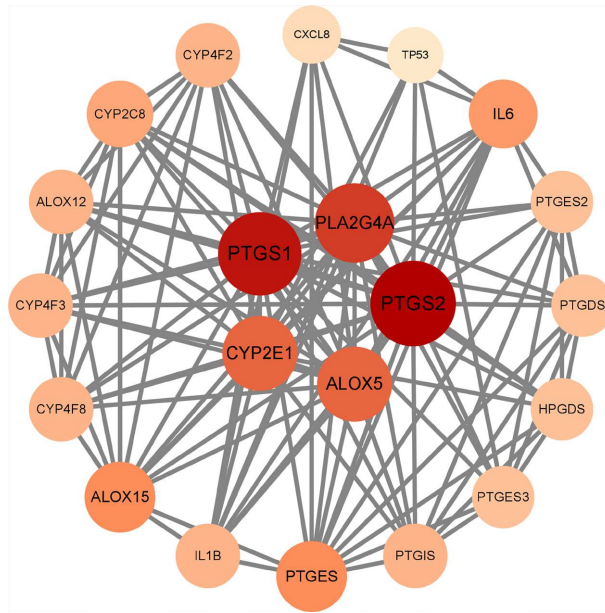
2.7. 统计分析

使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分比 (%) 表示。采用卡方检验分析 COX-2 表达与临床病理特征的关联, Cox 回归模型分析预后因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

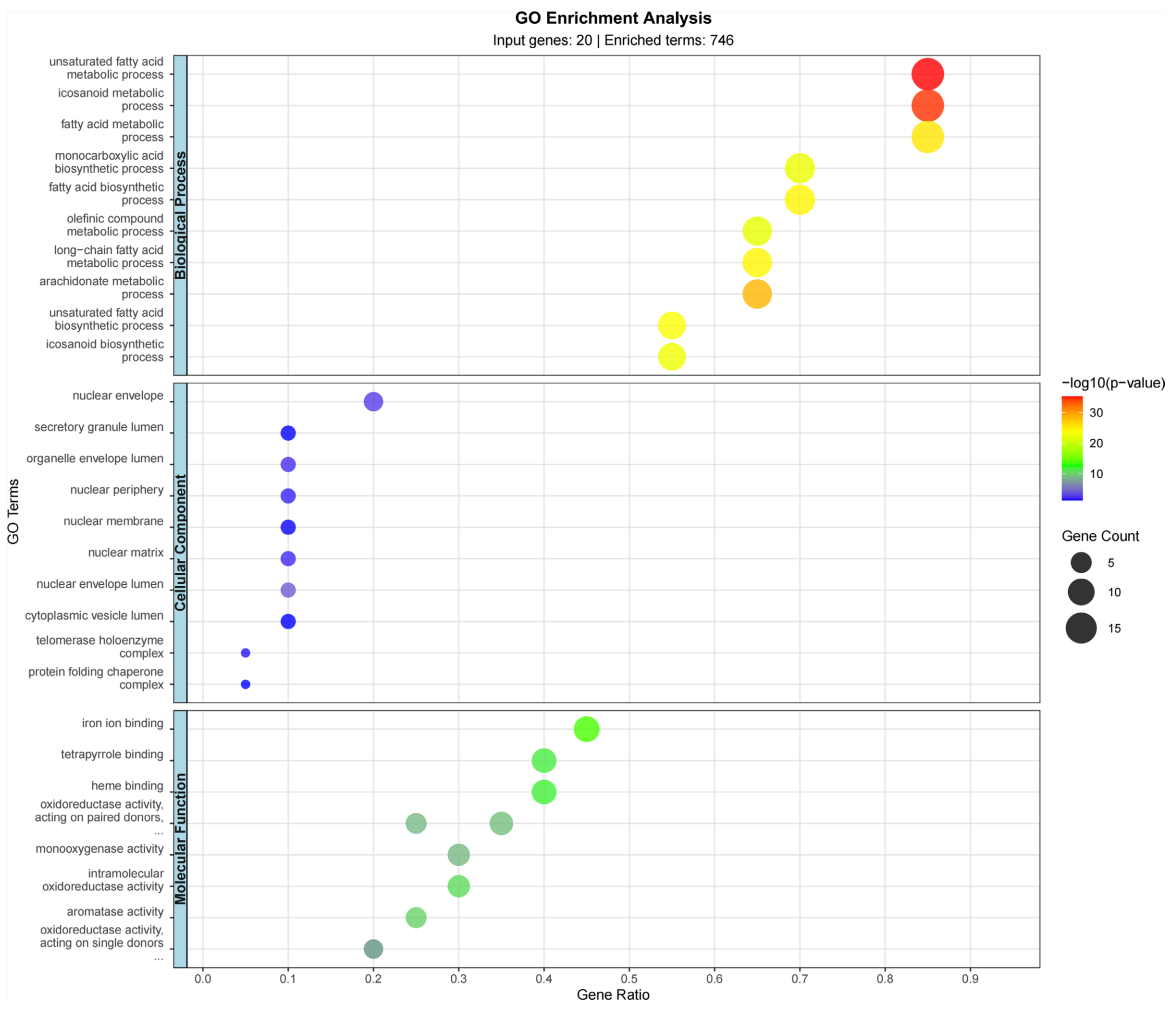
3. 结果

3.1. GO 功能、KEGG 通路富集和 GSEA 富集分析

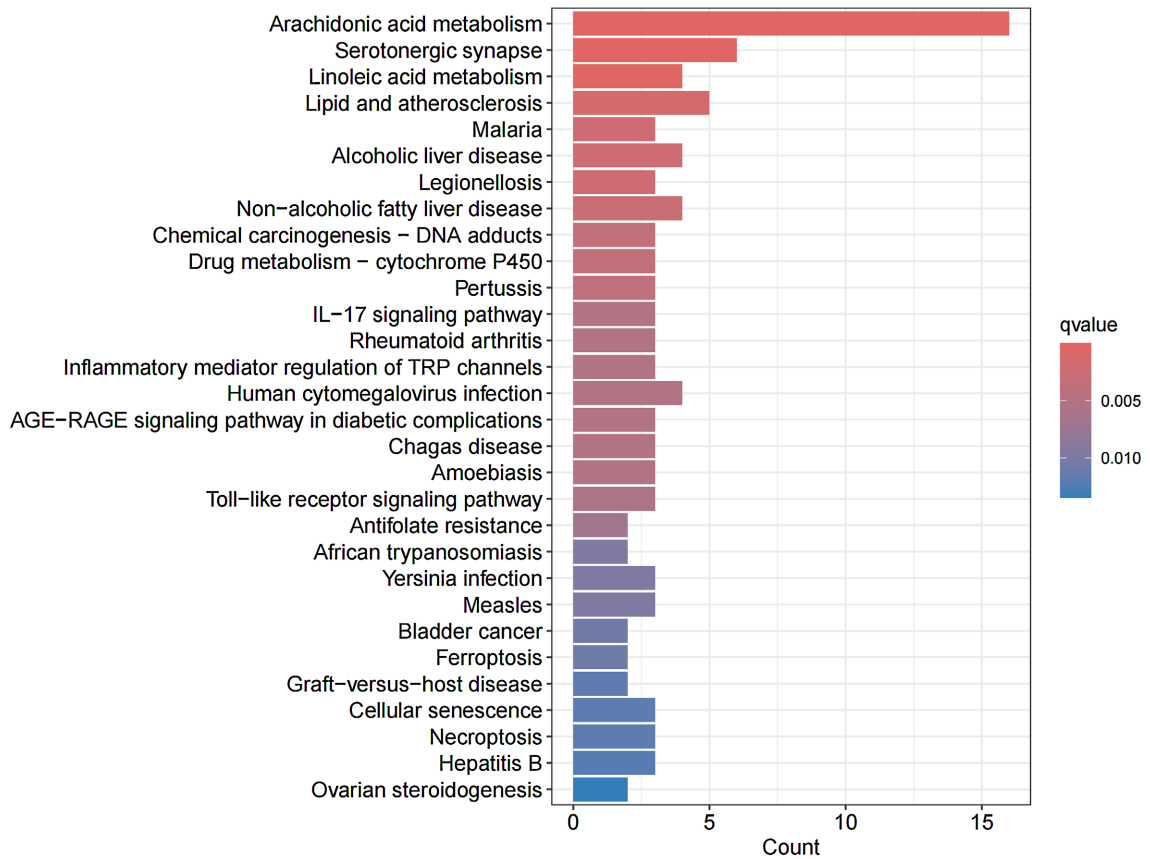
为阐明 COX-2 在胃癌中的具体作用机制, 首先在 String 数据库中找到与 COX-2 相关的基因进行 PPI 分析(图 1(a)), 然后进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集结果显示(图 1(b)), 在生物学过程(BP)中, 相关基因主要涉及不饱和脂肪酸代谢过程(Unsaturated Fatty Acid Metabolic Process)、类异戊二烯过程(Isoprenoid Metabolic Process)和脂肪酸代谢过程(Fatty Acid Metabolic Process)等。在细胞组分(CC)中, 相关基因主要涉及核膜(Nuclear Envelope)、分泌颗粒腔(Secretory Granule Lumen)和细胞器被膜腔(Organelle Envelope Lumen)等。在分子功能(MF)中, 相关基因主要涉及铁离子结合(Iron Ion Binding)、四吡咯结合(Tetrapyrrole Binding)和血红素结合(Heme Binding)等。KEGG 通路富集分析结果显示(图 1(c)), COX-2 显著富集于花生四烯酸代谢(Arachidonic Acid Metabolism)、血清素能突触(Serotonergic Synapse)和脂质与动脉粥样硬化(Lipid and Atherosclerosis)等。GSEA 富集分析结果显示(图 1(d)和图 1(e)), COX-2 与多种致癌通路有关, 主要通路为 IL-17 Signaling Pathway、ECM-Receptor、JAK-STAT Signaling Pathway、TGF-Beta Signaling Pathway 和 TNF Signaling Pathway。这一结果显示, COX-2 可通过这些通路影响胃癌的进展。



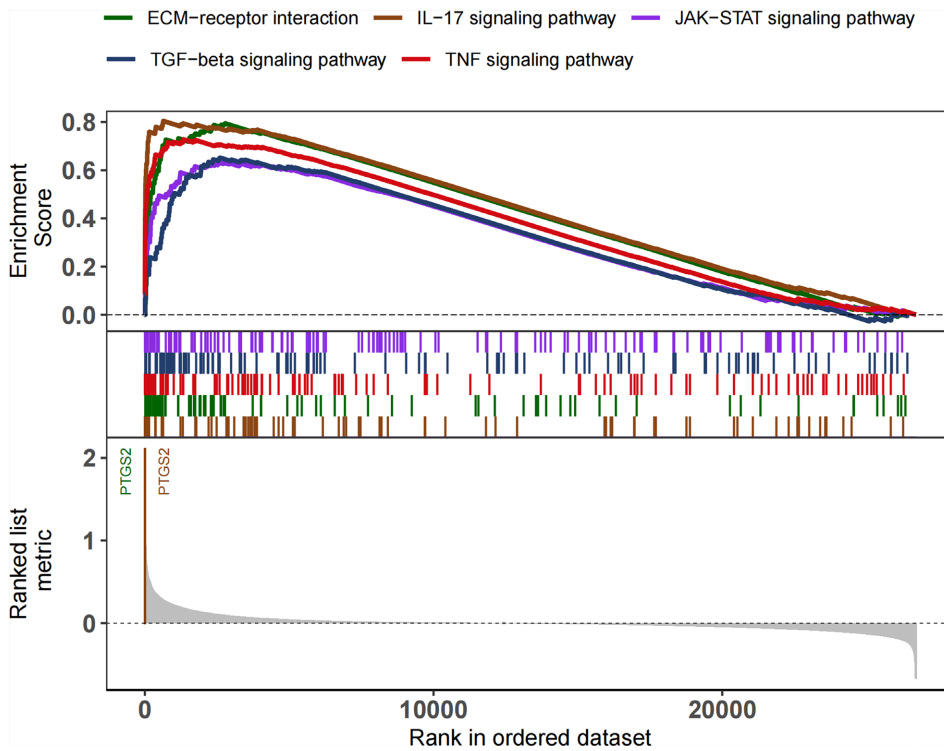
(a)



(b)



(c)



(d)

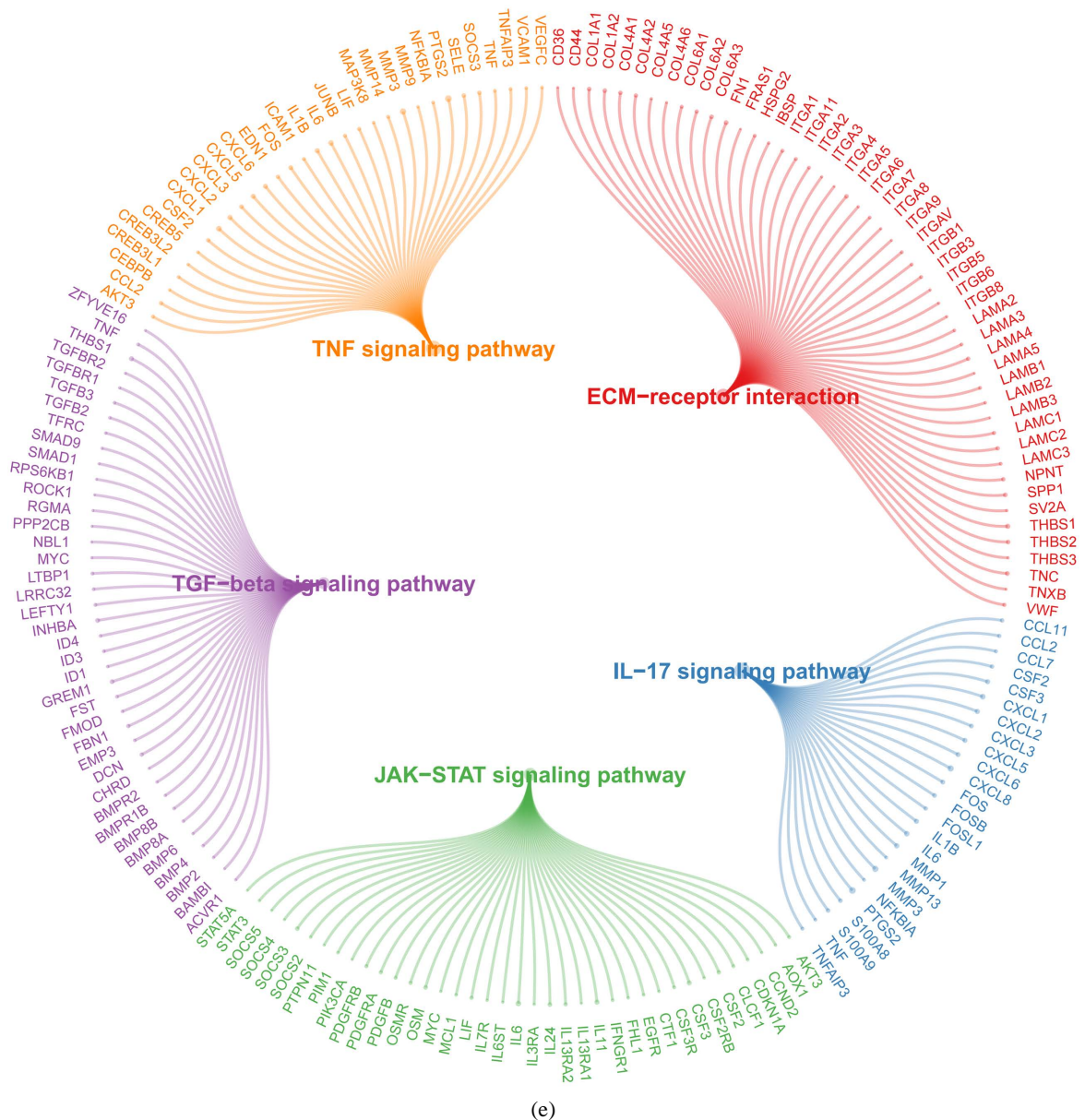
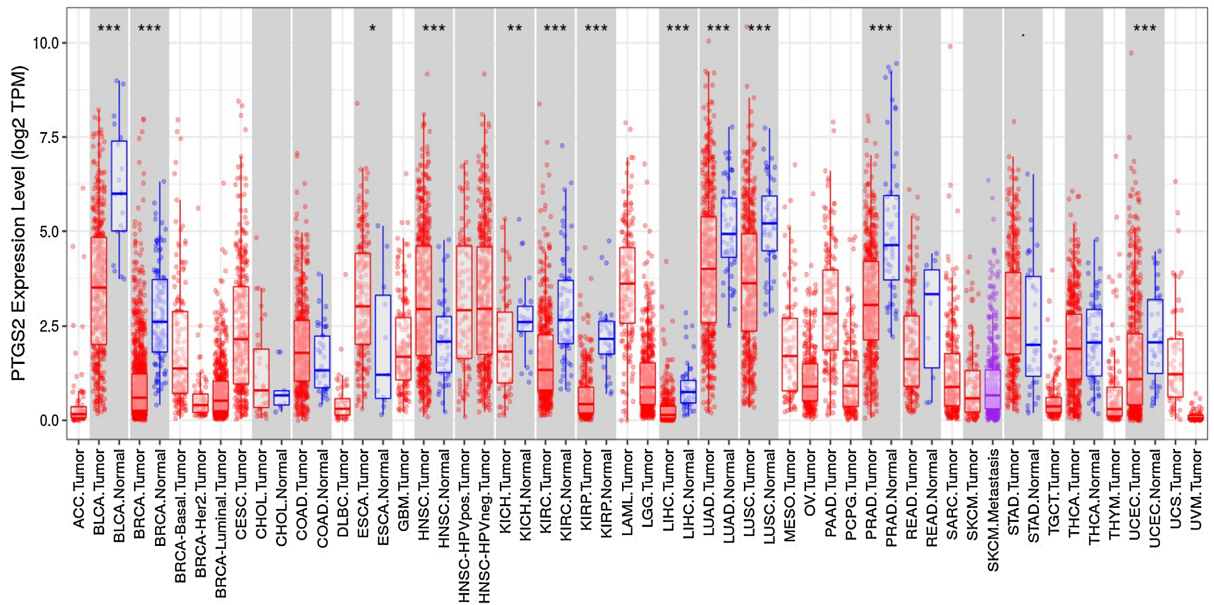


Figure 1. GO, KEGG, and GSEA enrichment analyses: (a) PPI network of COX-2-related genes; (b) GO functional enrichment analysis; (c) KEGG pathway enrichment analysis; (d) GSEA pathway enrichment analysis; (e) Sub-network diagram of GSEA pathway enrichment analysis

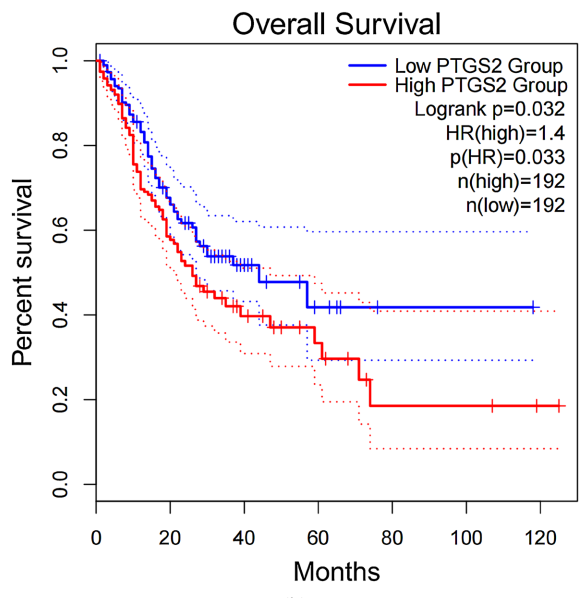
图 1. GO、KEGG 和 GSEA 富集分析: (a) COX-2 相关基因的 PPI 网络图; (b) GO 功能富集分析; (c) KEGG 通路富集分析; (d) GSEA 通路富集分析; (e) GSEA 通路富集分析子网络图

3.2. COX-2 在胃癌组织中的表达

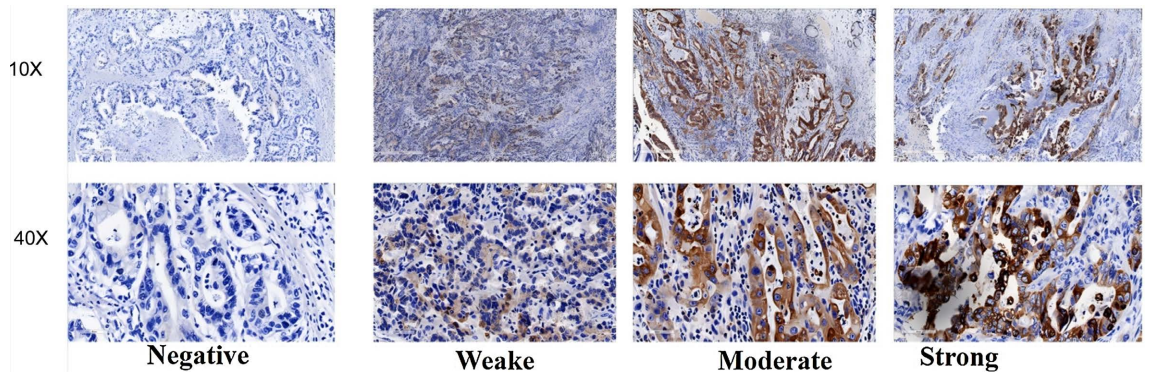
首先,在 UALCAN 网站挖掘 COX-2 mRNA 在泛癌中的表达及差异,发现 COX-2 在膀胱癌、乳腺癌和胃癌等多种癌症中均有表达,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 2(a))。然后在 GEPIA2 网站中进行生存分析,可以看出 PTGS2 高表达患者的生存期明显低于 COX-2 低表达的患者($P < 0.05$) (图 2(b))。最后,通过对 50 例胃癌患者进行免疫组化可以看出,COX-2 高表达占 50% (25/50)、低表达占 46% (23/50)、不表达占 4% (2/50),COX-2 在胃癌组织中的表达高于癌旁组织($P < 0.05$),并且 COX-2 主要分布在胃癌和癌旁组织的细胞浆内(图 2(c)~(e))。



(a)



(b)



(c)

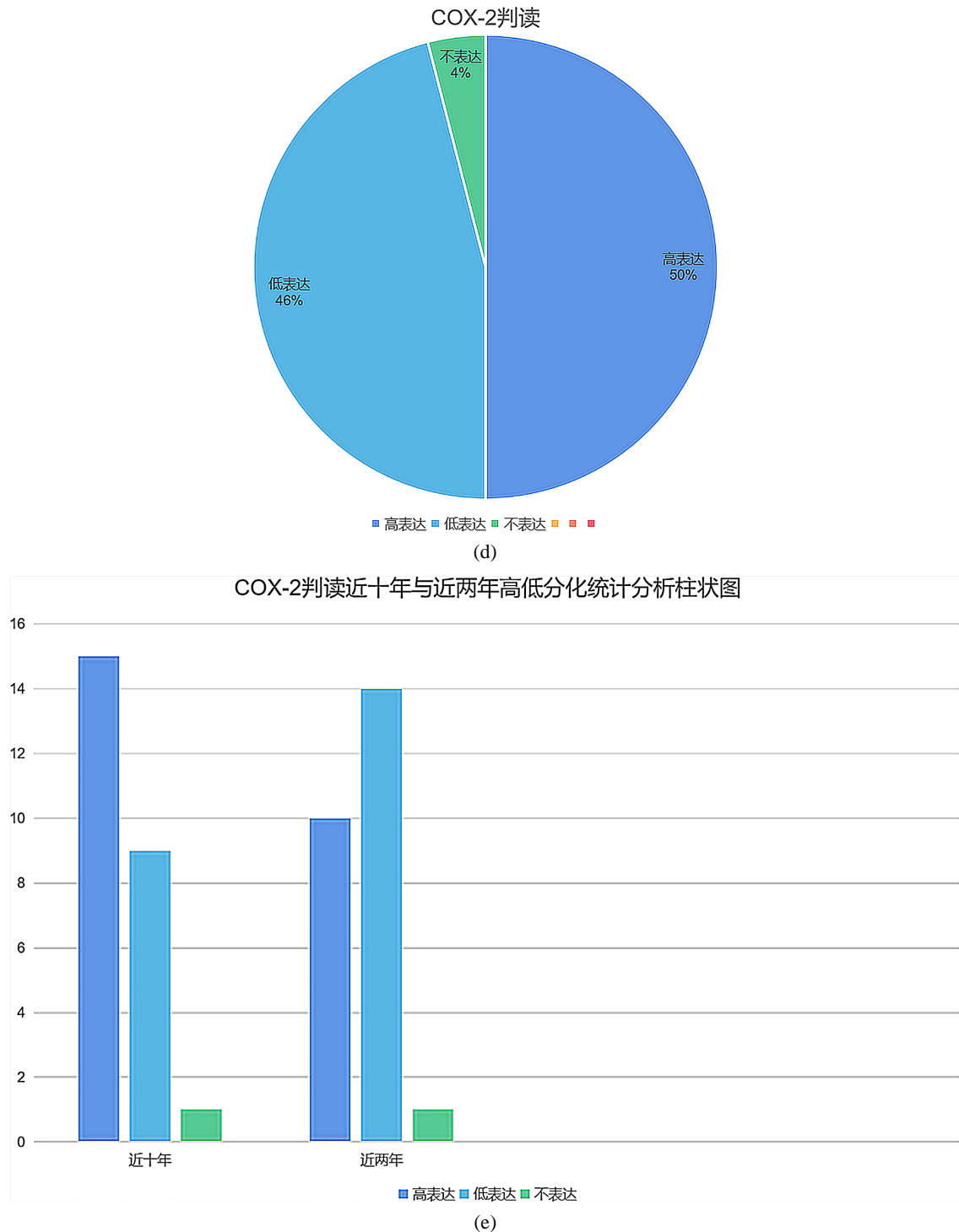


Figure 2. Expression of COX-2 in gastric cancer tissues: (a) Analysis of COX-2 mRNA expression and differential expression across various cancers using the UALCAN website; (b) Survival analysis performed using the GEPIA2 website; (c) Analysis of COX-2 expression in gastric cancer tissues via immunohistochemistry; (d) Representative images of immunohistochemical analysis of COX-2 in 50 gastric cancer tissue samples; (e) Bar charts summarizing immunohistochemical data for 50 gastric cancer cases from the past decade and the last two years (The vertical axis represents the number of cases)

图 2. COX-2 在胃癌组织中表达: (a) 在 UALCAN 网站挖掘 COX-2 mRNA 在泛癌中的表达及差异; (b) 在 GEPIA2 网站中进行生存分析; (c) 免疫组化方法分析 COX-2 在胃癌组织中的表达; (d) COX-2 在 50 例胃癌组织中的免疫组化分析结果图; (e) 50 例胃癌病例近十年与近两年的免疫组化统计柱状图(纵坐标代表病例数(例))

3.3. COX-2 表达与 50 例胃癌患者临床病理特征的关系

为了研究 COX-2 在胃癌中的潜在作用机制,通过对 50 例胃癌患者的临床病理特征统计学分析发现,COX-2 在胃癌中的表达与患者的年龄、性别、是否饮酒、是否有淋巴结转移、肿瘤的分级等都无关($P > 0.05$) (如表 1 和表 2 所示)。但这可能与本研究样本量较少有关,后续还需要继续探究。

Table 1. Clinical characteristics of 50 patients with gastric cancer

表 1. 50 例胃癌患者的临床特征

变量	分组	患者人数 n (%) n = 50
年龄(年)	≥60	23 (46.0%)
	<60	27 (54.0%)
性别	男	37 (74.0%)
	女	13 (26.0%)
现存情况	存活	27 (54.0%)
	死亡	23 (46.0%)
是否饮酒	是	13 (26.0%)
	否	37 (74.0%)
是否有淋巴结转移	是	37 (74.0%)
	否	13 (26.0%)
是否有血管转移	是	16 (32.0%)
	否	34 (58.0%)
是否有神经转移	是	14 (28.0%)
	否	36 (72.0%)
COX-2 密度	高	26 (52.0%)
	低	24 (48.0%)

Table 2. Correlation analysis between COX-2 expression and clinicopathological characteristics

表 2. COX-2 表达与临床病理特征的相关性分析

	n	COX-2 表达		χ^2	P
		高	低		
		r	P		
年龄		-0.084	0.564	0.349	0.555
≥60	27	13	14		
<60	23	13	10		
性别		0.64	0.424	0.64	0.424
男	37	18	19		
女	13	8	5		
现存情况		-0.003	0.982	0.001	0.982
存活	27	14	13		
死亡	23	12	11		

续表

是否饮酒				-0.161	0.265	1.29	0.256
是	13	5	8				
否	37	21	16				
肿瘤分级							
T1~T2	10	6	4	-0.08	0.58	0.321	0.571
T3~T4	40	20	20				
是否有淋巴结转移				-0.113	0.434	0.64	0.424
是	37	18	19				
否	13	8	5				
是否有血管转移				-0.027	0.85	0.038	0.846
是	16	8	8				
否	34	18	16				
是否有神经转移				0.064	0.658	0.206	0.65
是	14	8	6				
否	36	18	18				
术前 NLR				0.025	0.866	0.03	0.863
高	29	16	13				
低	19	10	9				
术后 NLR				0.064	0.683	0.177	0.674
高	38	19	19				
低	5	2	3				

3.4. 胃癌预后单因素与多因素分析

采用 Cox 比例风险模型分析预后, 单因素结果显示, 患者的年龄($P = 0.037$)、性别($P = 0.037$)、是否有淋巴结转移($P = 0.016$)是影响胃癌预后的危险因素(表 3)。多因素分析结果无统计学意义($P > 0.05$), 可能与本研究样本量比较少有关, 后续还需增加样本量进一步研究。

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis of prognostic factors for gastric cancer

表 3. 单因素和多因素 Cox 回归分析胃癌的预后因素

	单因素回归		多因素回归	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄	2.832	0.037	3.032	0.086
≥ 60	1.063~7.575		0.856~10.745	
< 60				
性别	4.841	0.037	7.499	0.068
男	1.102~21.266		0.862~65.235	

续表

女				
是否饮酒	1.316	0.573		
是	0.507~3.417			
否				
肿瘤分级	3.007	0.142	2.226	0.472
T1~T2	0.693~13.051		0.251~19.705	
T3~T4				
是否有淋巴结转移	6.246	0.016	2.046	0.409
是	1.399~27.893		0.373~11.209	
否				
是否有血管转移	1.602	0.359		
是	0.585~4.383			
否				
是否有神经转移	0.956	0.937		
是	0.310~2.948			
否				
术前 NLR	1.664	0.285	1.144	0.805
高	0.654~4.233		0.394~3.319	
低				
术后 NLR	1.67	0.622		
高	0.217~12.848			
低				
COX-2 表达	0.614	0.259	1.386	0.534
高	0.259~1.458		0.496~3.870	
低				

4. 讨论

胃癌是一种发病率和死亡率均较高的疾病。由于大多数患者起病隐匿，早期症状不明显，因此难以早期发现和诊断，确诊时往往已属中晚期，错过了手术的最佳时机。目前，胃癌的主要治疗手段是以化疗为主的综合治疗，但化疗方案并没有统一的标准，且对晚期患者生存率的提高有限，同时常伴随严重的不良反应。此外，由于肿瘤体积大，手术切除后仍易发生复发和转移。因此，胃癌预后差，其死亡率在我国仅次于肺癌。尽管近几年我国在胃癌的诊断和治疗方面取得了进步，但胃癌的预后仍不理想[7]-[9]，发现新的预测胃癌预后的生物标志物对提高胃癌患者的生存期具有重要意义。COX（环氧化酶）是催化花生四烯酸转化为前列腺素(PG)的关键限速酶，在炎症过程中亦作为重要的诱导酶发挥作用。其中，COX-2 是 COX 的一种同工酶，其表达受 COX-2 基因调控，主要分布于核膜与微粒体膜。该酶与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及患者预后密切相关[10]。COX-2 是一种诱导性酶类物质，在肿瘤发生发展中发挥多重

作用：促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、诱导肿瘤血管生成、增强肿瘤细胞侵袭力，同时抑制机体免疫功能，从而参与癌症的发生与进展[11]-[13]。

本研究通过对 50 例免疫组化切片进行分析，发现 COX-2 主要在胃癌的细胞浆中表达，其中高表达占 50% (25/50)、低表达占 46% (23/50)、不表达占 4% (2/50)，且癌组织中 COX-2 表达水平高于癌旁组织；生物信息学分析进一步表明，COX-2 高表达患者的预后较低表达患者的预后差($P < 0.05$)。GSEA 富集分析结果显示，COX-2 通过 IL-17 Signaling Pathway、ECM-Receptor、JAK-STAT Signaling Pathway、TGF-Beta Signaling Pathway 和 TNF Signaling Pathway 等多种途径导致胃癌的发生。Li 研究发现[14]，IL-17 通过上调癌细胞中的 COX-2 的表达间接促进 M2 巨噬细胞的分化，从而在调节肿瘤微环境中发挥重要的作用。Liu 通过细胞实验发现[15]，COX-2 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路，促进乳腺癌的免疫逃避并降低化疗敏感性。Neil 发现[16]，COX-2 通过 PGE2 依赖性机制使 Smad 信号失活并增强 TGF- β 刺激的 EMT，导致乳腺肿瘤的发生。这些发现提示，COX-2 可能成为胃癌治疗的潜在靶点。尽管已有大量研究证实 COX-2 可通过上述信号通路参与肿瘤发生，但其具体通过何种机制导致胃癌发生的分子机制迄今尚未阐明，有待后续深入研究。

与此同时，本研究仍存在一些局限性：首先，样本量相对较小，可能影响结果的统计学意义。其次，本研究为回顾性研究，可能存在选择偏倚。最后，本样本存在显著的性别比例失衡(男性占 74%，女性占 26%)。虽然这与胃癌在男性中高发的流行病学特征一致，但可能限制了 COX-2 表达模式向女性患者的推广。更重要的是，已有研究表明 COX-2 表达受雌激素信号通路调控，且雌激素可抑制 COX-2 转录，因此严重的性别失衡可能掩盖性别与 COX-2 状态之间的潜在交互作用，尤其是在预后或治疗反应的亚组分析中。此外，女性病例数过少($n = 13$)导致在多因素模型中无法可靠校正性别这一混杂因素，后续需开展性别匹配或大样本队列研究，以验证本研究所观察到的 COX-2 与临床病理特征的关系是否独立于性别。同时，还需要深入探讨 COX-2 在胃癌中的具体作用机制，为其作为治疗靶点提供更有力的证据。

声明

本研究获得大理大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号：DFY20251104043)，患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] 宫爱杰, 米建强. COX-2、P-Akt 和 NF- κ B 在胃癌和癌前病变中的表达及临床意义[J]. 四川医学, 2023, 44(7): 712-717.
- [2] 莫晚莉. HP、COX-2 的相关性及与胃癌前病变的关系的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 29-30.
- [3] 钱磊, 刘地发, 徐杰, 等. p53、COX-2 基因多态性与胃癌幽门螺杆菌感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(13): 1967-1971.
- [4] Kosumi, K., Hamada, T., Zhang, S., Liu, L., da Silva, A., Koh, H., *et al.* (2019) Prognostic Association of PTGS2 (COX-2) Over-Expression According to BRAF Mutation Status in Colorectal Cancer: Results from Two Prospective Cohorts and CALGB 89803 (Alliance) Trial. *European Journal of Cancer*, **111**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.022>
- [5] Wang, B., Guo, C.Q., Sun, C., *et al.* (2005) Mechanism and Clinical Significance of Cyclooxygenase-2 Expression in Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 3240-3244. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i21.3240>
- [6] Mrena, J., Wiksten, J., Kokkola, A., Nordling, S., Ristimäki, A. and Haglund, C. (2010) COX-2 Is Associated with Proliferation and Apoptosis Markers and Serves as an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **31**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-009-0001-4>
- [7] Saukkonen, K., Rintahaka, J., Sivula, A., Buskens, C.J., Van Rees, B.P., Rio, M., *et al.* (2003) Cyclooxygenase-2 and Gastric Carcinogenesis. *APMIS*, **111**, 915-925. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.1111001.x>
- [8] Lu, X., Chen, F., Liu, X., Yuan, D., Zi, Y., He, X., *et al.* (2015) Detection and Clinical Significance of COX-2 Gene SNPs in Gastric Cancer. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **72**, 657-660. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0465-8>

-
- [9] Ren, J., Liu, J. and Sui, X. (2018) Correlation of COX-2 and MMP-13 Expressions with Gastric Cancer and Their Effects on Prognosis. *Già Buono*, **23**, 665-671.
- [10] 张凯, 高建华, 路志宇, 等. 胃癌组织中 COX-2 蛋白、UHRF1 蛋白表达及其与胃癌患者临床病理特征的相关性分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(7): 1029-1030.
- [11] 冯芳, 肖虹. CNPY2 在胃癌中的表达及其与侵袭转移微血管密度的关系[J]. 中国医学创新, 2018, 15(23): 35-38.
- [12] 彭旭. 结直肠癌组织 COX-2、MSS 表达与临床病理特征的关系[J]. 临床医学, 2025, 45(10): 48-50.
- [13] 郭广秀, 黄金长, 孙文燕. 胃癌淋巴结转移灶中 PTEN 与 COX-2 的表达及意义[J]. 现代医院, 2019, 19(11): 1694-1696.
- [14] Li, Q., Liu, L., Zhang, Q., Liu, S., Ge, D. and You, Z. (2014) Interleukin-17 Indirectly Promotes M2 Macrophage Differentiation through Stimulation of COX-2/PGE₂ Pathway in the Cancer Cells. *Cancer Research and Treatment*, **46**, 297-306. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.3.297>
- [15] Liu, G., Liu, P., Liang, K., Zhang, Z., Hao, P., Deng, X., *et al.* (2025) COX-2 Mediates Immune Evasion and Decreases Chemosensitivity in Breast Cancer through Activation of the JAK2/STAT3 Signalling Pathway. *Immunology*, 1-9. <https://doi.org/10.1111/imm.70031>
- [16] Neil, J.R., Johnson, K.M., Nemenoff, R.A. and Schiemann, W.P. (2008) COX-2 Inactivates Smad Signaling and Enhances EMT Stimulated by TGF- β Through a PGE₂-Dependent Mechanisms. *Carcinogenesis*, **29**, 2227-2235. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn202>