

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.024

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.024>

COX-2 在浆液性卵巢癌中预后作用的 Meta 分析

刘博¹, 柳源², 周建国^{3,4}

- (1. 上海市浦东新区老港社区卫生服务中心全科, 上海 201302; 2. 聊城市肿瘤医院医院感染管理科, 山东 聊城 252000; 3. 遵义医科大学附属医院, 肿瘤医院胸部肿瘤科, 贵州 遵义 563099; 4. 遵义医科大学第二附属医院, 肿瘤医院胸部肿瘤科, 贵州 遵义 563099)

[摘要] **目的:** 采用Meta分析方法系统性评价COX-2过表达与浆液性卵巢癌预后的相关性。**方法:** 采用计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang Data)和PubMed等数据库及会议论文, 搜集COX-2的表达与浆液性卵巢癌预后的队列研究, 检索时限从建库至2018年11月1日。由2位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用R3.5.1软件进行分析。**结果:** 共纳入7项研究。Meta分析结果显示: COX-2过表达的患者在总生存期(overall survival, OS; HR=1.57, 95%CI: 1.26~1.95)、无病生存期(disease-free survival, DFS; HR=2.19, 95%CI: 1.30~3.68)等方面均差于COX-2低表达的患者。**结论:** COX-2过表达可能是浆液性卵巢癌患者预后不良的指标。

[关键词] COX-2; 浆液性卵巢癌; 预后作用; Meta分析; 队列研究

COX-2 expression and prognosis of serous ovarian cancer patients: A Meta-analysis

LIU Bo¹, LIU Yuan², ZHOU Jianguo^{3,4}

(1. Department of General Practice, Laogang Community Healthcare Service, Shanghai 201302; 2. Department of Healthcare-Associated Infection Management, Liaocheng Tumor Hospital, Liaocheng Shandong 252000; 3. Department of Thoracic Oncology, Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563099; 4. Department of Thoracic Oncology, Cancer Hospital, Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563099, China)

Abstract **Objective:** To systematically review the prognostic value of COX-2 expression in serous ovarian cancer. **Methods:** CNKI, VIP, WanFang Data, PubMed databases and Meeting Abstract were searched to collect on the CHM combined with chemotherapy for ovarian cancer from inception to November 1st, 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and evaluated the risk bias of included studies. Meta-analysis was

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-05

通信作者 (Corresponding author): 柳源, Email: zmc_liuy@163.com

基金项目 (Foundation item): 遵义医学院大学生创新创业训练项目 (ZY-201751044, ZYKY-20173830); 贵州省高校口腔重点实验室开放课题 (No. 6); 贵州省中医药管理局基金 (QZY2017-113)。This work was supported by Zunyi Medical University Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (ZY-201751044, ZYKY-20173830), the Open Project Program of the Special Key Laboratory of Oral Diseases Research, Higher Education Institution in Guizhou Province (No. 6), and the Foundation of Chinese Traditional Medicine Administration Bureau of Guizhou Province (QZY2017-113), China.

then performed using R 3.5.1 software. **Results:** Seven studies were included. Meta-analysis showed that patients with higher COX-2 expression had a poor OS (HR =1.57, 95% CI: 1.26–1.95) and DFS (HR =2.19, 95% CI: 1.30–3.68). **Conclusion:** The current evidence shows that COX-2 expression had the potential to be a prognostic marker of ovarian cancer.

Keywords serous ovarian cancer; COX-2; prognostic marker; Meta-analysis; cohort study

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 尽管其发病率低于宫颈癌和子宫体癌, 但其病死率居妇科恶性肿瘤首位^[1]。浆液性癌作为卵巢癌最常见的组织学类型, 该组织病理类型与不良预后相关。手术和化学药物治疗(以下简称化疗)是其主要治疗方法^[2], 但疗效较差, 目前尚未发现有效的疗效与预后预测标志物, 故不能有效监测患者的预后生存情况。近年来, 众多学者致力于分子预测标志物的研究, 以发现分子标志物与浆液性卵巢癌预后的相关性, 有望寻找新的潜在治疗靶点^[3]。因此识别并鉴定重要的分子预测指标是目前浆液性卵巢癌基础与临床研究的重要课题。前列腺素过氧化物合成酶(cyclooxygenase, COX)包括COX-1与COX-2两种异构酶, 有各自的结构和生理功能。COX-2只存在于肿瘤组织中, 并能够促进肿瘤血管的增生维持肿瘤生长, 对抑癌基因发挥拮抗作用^[4]。COX-2能预示肿瘤发展情况, 有望成为预后预测标志物。COX-2的过表达与包括肺癌^[5]、乳腺癌^[6]、结直肠癌^[7]等在内的多种实体瘤预后不良密切相关。也有研究^[8]提示COX-2与浆液性卵巢癌预后密切相关, 但是目前尚无统一结论。本研究旨在系统性评价COX-2与浆液性卵巢癌预后相关性, 以期预测浆液性卵巢癌预后找到有效预测标志物。

1 资料与方法

1.1 文献来源

1.1.1 纳入标准

1)研究类型: 前瞻性和回顾性队列研究。
2)研究对象: 组织病理学确诊为卵巢癌患者, 组织学类型为浆液性癌。3)暴露因素: COX-2表达情况, 结果根据原始文献临界值判读。COX-2检测方法为免疫组织化学染色法(immunohistochemistry, IHC)。4)结局指标: 卵巢癌的总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)、无病生存期(disease-free survival, DFS)等, 以及其相关的风险比(hazard ratio,

HR)、相对风度(relative risk, RR)。HR及RR可从原始文献提取, 亦可参考Zhou等^[9]的方法通过生存曲线获得。

1.1.2 排除标准

1)非中、英文文献; 2)资料、数据错误或不全, 联系作者无果的研究; 3)无法提取数据的文献; 4)不能单独提取COX-2与浆液性卵巢癌预后相关性的数据; 5)来自同一人群的不同研究报告, 只纳入数据最全、最新的报道。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, 中国知网(CNKI), 维普(VIP)、万方(WanFang Data)等数据库, 同时检索美国临床肿瘤医学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO), 欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的会议论文。检索时间均为建库至2018年11月1日。同时, 手检纳入文献的参考文献。如文献报告不详或资料缺乏, 与作者联系后尽量增加纳入文献资料。以PubMed为例, 英文检索关键词为: “Serous Ovarian Carcinoma” or “Epithelial Ovarian Cancer” or “Serous Ovarian Neoplasm” and “Macrophages” or “Cyclo-Oxygenase II” or “PTGS-2” or “Prostaglandin H Synthase-2” or “COX-2 Prostaglandin Synthase” or “Cyclooxygenase-2” or “COX-2”。

1.3 文献筛选和资料提取

由2位评价员独立完成文献筛选和资料提取, 若两者不一致或无法达成共识, 则交由独立的第3位研究者判定。按照PRISMA声明^[10]进行文献筛选, 阅读全文后进行资料提取。内容包括作者、发表年限、地区或国家、研究人数、平均年龄、卵巢癌的FIGO分期、随访时间、COX-2的检测方法、COX-2高低判断的阈值(cut-off值)、结局指标、HR值等。

1.4 文献质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa

Scale, NOS)量表^[11]中的要求,采用队列研究专用量表,包括:1)队列的选择,包括暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露的确定等;2)暴露队列和非暴露队列的可比性;3)结果的测定方法、随访时间是否足够长、随访的完整性等3个方面,对纳入文献统计评分。NOS评分范围为从0~9分,其中>6分提示纳入研究质量高。

1.5 统计学处理

Meta分析采用R V3.5.1软件及Metafor程序包进行^[12]。主要结局指标为OS,次要结局指标为DFS, PFS按照DFS处理。通过计算HR和95%CI来评估COX-2的预测价值。若 $HR > 1$,提示COX-2的高表达可作为浆液性卵巢癌患者不良预后的指标,反之则提示预后良好。由于纳入的研究之间可能存在异质性,故我们采用随机效应模型合并HR及95%CI。通过 I^2 进行异质性检验,若 $I^2 \geq 50\%$ 表明存在显著异质性,采用随机效应模型;如果 $I^2 < 50\%$ 表明不存在显著异质性,采用固定效应模型^[13]。通过亚组分析进一步研究潜在的异质性,通过样本量、国家地区和HR的计算方法进行分层。采用敏感性分析以评估结果的稳定性。漏斗

图检测发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过文献数据库检索获得351条记录,通过检索本专业相关会议文献获得3条记录,初检阶段共获得相关文献354篇,按流程图筛选,最终纳入7个队列研究^[8,14-19]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的7项研究包括861例浆液性卵巢癌患者,其中576例患者COX-2高表达。2项研究来自美国,2项目来自土耳其,其余来自波兰、芬兰、意大利。2项研究的HR通过文献获得,5项研究的HR通过计算获得。随访时间为33.7~62.4个月。具体的特征详见表1。

2.3 纳入研究的质量评价结果

根据NOS队列研究专用量表,7项研究的质量评价结果均>6,2项研究质量评价9分,1项为8分,3项为7分,1项为6分。具体结果详见表2。

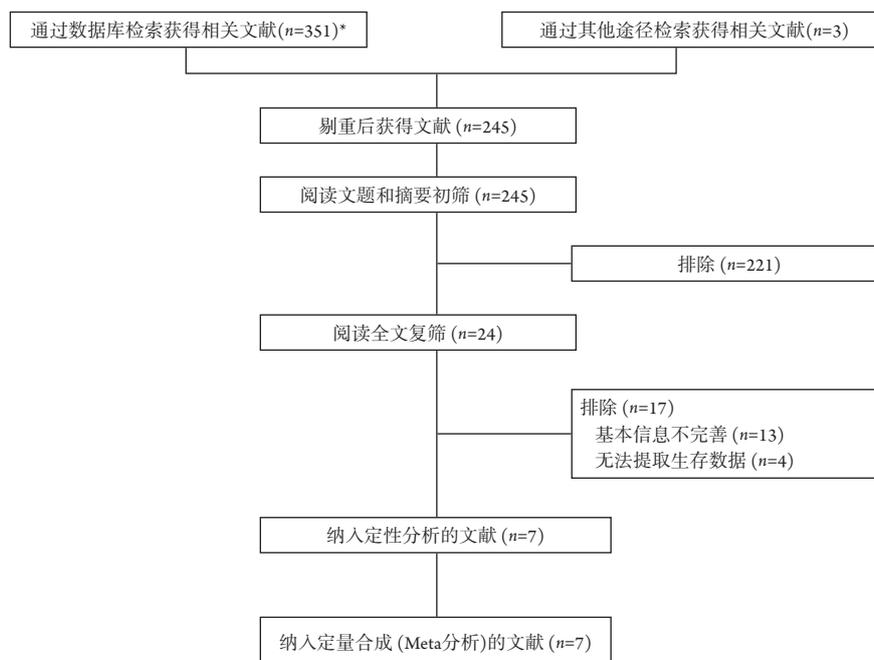


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow diagram of the details of the study

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=203$), Embase ($n=75$), Web of Science ($n=15$), The Cochrane Library ($n=0$), CNKI ($n=18$), WanFang Data ($n=21$), CBM ($n=19$).

*The number of retrieved databases and literatures are as follows: PubMed ($n=203$), Embase ($n=75$), Web of Science ($n=15$), The Cochrane Library ($n=0$), CNKI ($n=18$), WanFang Data ($n=21$), CBM ($n=19$).

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Main characteristics of included studies

第一作者	发表年限	国家	病例数	中位年龄/岁	FIGO分期	组织学类型	随访时间	检测方法	阈值	高表达人数	结局	HR来源
Ali-Fehmi	2011	USA	126	57.6	I-IV	Serous	54 (1-235)	IHC	Staining intensity ≥ 2 and stained cells $> 10\%$ or staining intensity ≥ 1 and stained cells $> 50\%$ staining intensity ≥ 1 and stained cells $> 50\%$	96	OS	R
Raspollini	2004	Italy	78	58	III	Serous	47 (3-204)	IHC	Positive staining $> 10\%$ of the total tumor area of intensity of staining scored ≥ 2	54	OS/DFS	R
Erkinheimo	2004	Finland	442	57	I-IV	Serous	62.4 (4.8-433.2)	IHC	Staining in $> 10\%$ cancer cells	310	OS	E
Khalifeh	2004	USA	96	62	III-IV	Serous	35.3	IHC	Intensity 2 or 3 and $> 10\%$ and /or intensity 1, 2 or 3 and $> 50\%$	65	OS	E
Taşkin	2012	Turkey	32	58.63	II-III	Serous	33.7 (8-124)	IHC	The multiplied staining intensity and stained cell percent > 3	15	OS	E
Ozuyosal	2009	Turkey	44	54.2	I-IV	Serous	40	IHC	Staining intensity ≥ 2 and percentage $> 10\%$ or staining intensity ≥ 1 and percentage $> 50\%$	17	OS	E
Surowiak	2006	Poland	43	NA	III	Serous (86%)	NA	IHC	Stained in all tumors cells or in numerous cell clumps	19	OS/DFS	E

表2 纳入队列研究的质量评分

Table 2 Evaluations of the qualities of the included studies based on the Newcastle-Ottawa Scale

第一作者	发表年限	人群选择			可比性			结果		总分
		非暴露组的代表性如何	暴露组的确定方法	暴露因素的确定方法	设计和统计分析时考虑暴露组和非暴露组的可比性	研究对于结果的评价是否充分	结果发生后随访是否充分	随访是否充分		
Ali-Fehmi	2011	*	*	*	**	*	*	*	*	9
Raspollini	2004	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Erkinheimo	2004	*	*	*	**	*	*	*	*	9
Khalifeh	2004	*	*	*	*	*	*	*	0	7
Taşkin	2012	*	*	*	*	*	*	*	0	7
Ozuyosal	2009	*	*	*	*	*	*	*	0	7
Surowiak	2006	*	*	*	*	*	*	0	0	6

每一项研究在“人群选择”和“结果”上的每一个条目最多可以有1个“*”，而在“可比性”上的条目最多可以有2个“*”。
 Each study can have a maximum of one “*” for each item on “population selection” and “results” and two “*” for items on “comparability”.

2.4 Meta 分析结果

所有研究报道了OS。异质性检验提示合并结果无显著异质性 ($I^2=0.0\%$, $P=0.87$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: COX-2高表达的患者OS短于低表达的患者 ($HR=1.57$, $95\%CI: 1.26\sim 1.95$, $P<0.0001$; 图2)。进一步亚组分析显示: 不同国家/区域 ($P=0.9774$)、样本量 ($P=0.8574$) 及HR的来源 ($P=0.3504$) 等亚组间COX-2的预后作用无差别。

2项研究报道了DFS, 共纳入121例患者, 其

中73例COX-2高表达。异质性检验提示合并结果无显著异质性 ($I^2=0.0\%$, $P=0.99$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示: COX-2高表达的患者DFS短于低表达的患者 ($HR=2.19$, $95\%CI: 1.31\sim 3.68$, $P=0.003$; 图3)。

2.5 敏感性分析和发表偏倚

逐一排除文献进行敏感性分析, 发现合并结果未发生改变(图4)。基于OS结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验, 发现散点在漏斗两侧的分

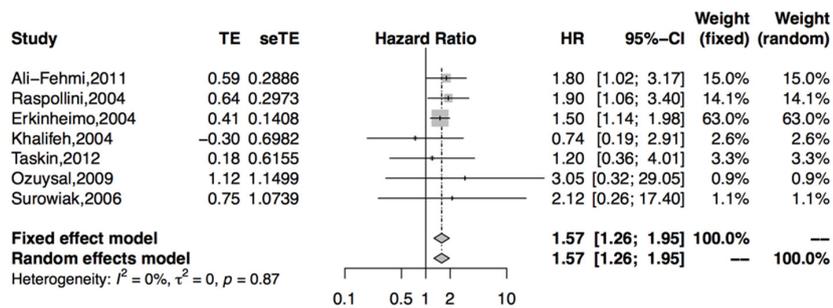


图2 COX-2在浆液性卵巢癌中OS的森林图

Figure 2 Forrest plots of the studies that evaluated the OS of high COX-2 expression vs low expression

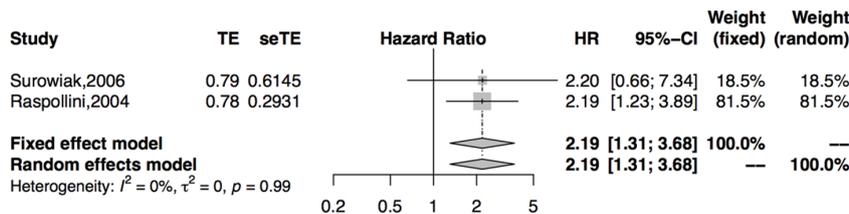


图3 COX-2在浆液性卵巢癌中DFS的森林图

Figure 3 Forrest plots of the studies that evaluated the DFS of high COX-2 expression vs low expression

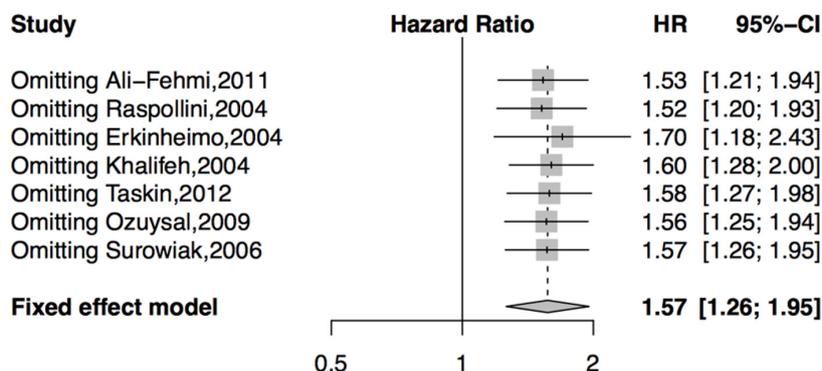


图4 基于OS的敏感性分析结果

Figure 4 Sensitivity analysis based on OS

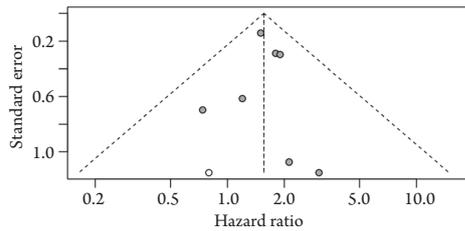


图5 基于OS的漏斗图

Figure 5 Funnel plots of included studies for OS

3 讨论

卵巢癌是女性妇科常见的恶性肿瘤之一，病死率确极高，严重威胁女性生命安全。由于缺乏早诊的有效手段，预后极差，且卵巢癌的组织学类型众多，不同的类型预后差异较大。目前浆液性卵巢癌是最主要病理学类型之一，但是尚无研究该类患者的预后情况。COX-2在肿瘤的发生发展、转移和耐药中起非常重要的作用。因此很多研究探讨了COX-2在肿瘤中的预后作用，也有研究报道了COX-2在卵巢癌中的预后价值。Sun等^[20]运用Meta分析方法系统性评价了COX-2在卵巢癌的预后价值，发现COX-2高表达组中患者的OS和DFS差于低表达组。但该研究未进一步探讨病理学类型对研究结果的影响。为探讨COX-2在浆液性卵巢癌的预后价值，本研究系统性检索了相关文献，经Meta分析发现：COX-2过表达的患者在OS (HR=1.57, 95%CI: 1.26~1.95)，DFS (HR=2.19, 95%CI: 1.30~3.68)等方面均差于COX-2低表达的患者。表明COX-2高表达可能是浆液性卵巢癌患者不良预后的指标。

COX-2在多种肿瘤的发生、发展、转移中起重要作用，多种COX-2抑制剂已表现出在肿瘤治疗中的运用前景。COX-2过表达会引起肿瘤细胞对药物和放射治疗敏感性降低^[18]，COX-2抑制剂可作为化疗和放疗的增敏剂。Shin等^[21]发现：塞来昔布能增加COX-2高表达细胞株的放疗敏感性，但当用RNAi技术干扰COX-2表达的时候则不能增敏，但过表达COX-2后，塞来昔布又恢复增敏作用。另一项研究^[22]证实非甾体抗炎药可增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。这些也解释了COX-2高表达导致浆液性卵巢癌患者预后不良的可能机制。以COX-2为靶点的药物开发和机制研究，有望为浆液性卵巢癌的诊治提供新选择。

本研究仍存在一些局限性：1)由于文献检索未发现前瞻性队列研究，本研究仅纳入了回顾性

的队列研究，因此实施、测量等偏倚无法避免；2)由于数据有限，DFS指标只有2个研究，无法进一步验证；3)纳入研究未对FIGO分期进行亚组分析，这也可能会导致异质性；4)虽然本研究未发现明显的发表偏倚，却不能完全避免。后续需要扩大研究予以验证。

综上，COX-2高表达可能是浆液性卵巢癌患者不良预后的指标。受限于纳入研究数量和质量，上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.
2. Cuylan ZF, Meydanli MM, Sari ME, et al. Prognostic factors for maximally or optimally cytoreduced stage III nonserous epithelial ovarian carcinoma treated with carboplatin/paclitaxel chemotherapy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(7): 1284-1293.
3. Chen GM, Kannan L, Geistlinger L, et al. Consensus on molecular subtypes of high-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5037-5047.
4. Yu T, Lao X, Zheng H. Influencing COX-2 activity by COX related pathways in inflammation and cancer[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(15): 1230-1243.
5. 王铁延, 陈修文, 汤显斌, 等. COX-2和survivin蛋白在非小细胞肺癌中的表达情况及临床意义[J]. *癌症进展*, 2018, 16(3): 375-378. WANG Tieyan, CHEN Xiuwen, TANG Xianbin, et al. The expression and clinical significance of COX-2 and survivin protein in nonsmall cell lung cancer[J]. *Oncology Progress*, 2018, 16(3): 375-378.
6. 黄小环, 周铁军, 冯晓灵. 乳腺浸润性导管癌组织中血管生成拟态和COX-2表达的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20): 2737-2739. HUANG Xiaohuan, ZHOU Tiejun, FENG Xiaolin. Correlation between angiogenesis mimicry and COX-2 expression in breast invasive ductal carcinoma[J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47(20): 2737-2739.
7. 陈吉添, 陈瑜, 吴薇紫, 等. 结肠癌组织中IGF-1R和COX-2的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(6): 620-625. CHEN Jitian, CHEN Yu, WU Weizi, et al. Correlation between premature rupture of membranes with subclinical chorioamnionitis and pregnancy outcomes[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 32(6): 620-625.
8. Ali-Fehmi R, Semaan A, Sethi S, et al. Molecular typing of epithelial ovarian carcinomas using inflammatory markers[J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 301-309.
9. Zhou JG, Tian X, Wang X, et al. Treatment on advanced NSCLC:

- platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 471.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, 等. 系统综述和荟萃分析优先报告的条目: PRISMA声明[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(9): 889-896. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Chinese edition)[J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2009, 7(9): 889-896.
 11. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies[J]. *Health Technol Assess*, 2003, 7(27): iii-x, 1-173.
 12. 金魁哈, 周建国, 管晓燕, 等. R软件metagen命令在预后研究Meta分析中的应用[J]. *遵义医学院学报*, 2016, 39(5): 529-534. JIN Suhan, ZHOU Jianguo, GUAN Xiaoyan, et al. Application of metagen command of R software for Meta-analysis of prognosis studies[J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2016, 39(5): 529-534.
 13. 马虎, 周建国, 柏玉举, 等. 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌并发贫血的Meta分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(1): 49-55. MA Hu, ZHOU Jianguo, BAI Yuju, et al. Anemia of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2016, 23(1): 49-55.
 14. Erkinheimo TL, Lassus H, Finne P, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with altered expression of p53 and SMAD4, amplification of HER-2/neu, and poor outcome in serous ovarian carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 538-545.
 15. Khalifeh I, Munkarah AR, Lonardo F, et al. Expression of Cox-2, CD34, Bcl-2, and p53 and survival in patients with primary peritoneal serous carcinoma and primary ovarian serous carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2004, 23(2): 162-169.
 16. Ozuysal S, Bilgin T, Ozgur T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in ovarian serous carcinoma: correlation with angiogenesis, nm23 expression and survival[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, 30(6): 640-645.
 17. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(3): 806-812.
 18. Surowiak P, Materna V, Denkert C, et al. Significance of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein coexpression in ovarian cancers[J]. *Cancer Letters*, 2006, 235(2): 272-280.
 19. Taşkin S, Dündar I, Erol E, et al. Roles of E-cadherin and cyclooxygenase enzymes in predicting different survival patterns of optimally cytoreduced serous ovarian cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5715-5719.
 20. Sun H, Zhang X, Sun D, et al. COX-2 expression in ovarian cancer: an updated Meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50): 88152-88162.
 21. Shin YK, Park JS, Kim HS, et al. Radiosensitivity enhancement by celecoxib, a cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitor, via COX-2-dependent cell cycle regulation on human cancer cells expressing differential COX-2 levels[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(20): 9501-9509.
 22. Yip-Schneider MT, Sweeney CJ, Jung SH, et al. Cell cycle effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and enhanced growth inhibition in combination with gemcitabine in pancreatic carcinoma cells[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(3): 976-985.

本文引用: 刘博, 柳源, 周建国. COX-2在浆液性卵巢癌中预后作用的Meta分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1297-1303. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.024

Cite this article as: LIU Bo, LIU Yuan, ZHOU Jianguo. COX-2 expression and prognosis of serous ovarian cancer patients: A Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1297-1303. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.024