

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.007

非小细胞肺癌患者 EB 病毒感染与 COX-2 和 P-糖蛋白的相关性

孙亚丽, 陈琳

(陕西省人民医院病理科, 西安 710068)

[摘要] 目的: 观察非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)EB病毒感染与COX-2和P-糖蛋白(p-glycoprotein, P-GP)的相关性。方法: 以NSCLC患者72例手术标本为NSCLC组, 20例肺良性病变组织为对照组, 应用PCR检测2组标本的EB病毒基因组中BamHI-W的部分序列, 应用免疫组织化学方法检测2组标本的COX-2和P-GP的表达。结果: NSCLC组COX-2阳性率高于对照组(55.6% vs 15.0%, $\chi^2=10.342$, $P=0.001$)。COX-2阳性者淋巴结转移比例高于阴性者(55.0% vs 28.1%, $\chi^2=5.237$, $P=0.022$)。NSCLC组P-GP阳性率高于对照组(26.4% vs 0%, $\chi^2=6.651$, $P=0.010$)。NSCLC组EB病毒阳性率显著高于对照组(55.6% vs 30.6%, $\chi^2=9.177$, $P=0.002$)。EB病毒阳性者淋巴结转移比例高于阴性者(57.5% vs 25.0%, $\chi^2=7.659$, $P=0.006$)。EB病毒阳性者COX-2的阳性率高于EB病毒阴性者(67.5% vs 40.6%, $\chi^2=5.200$, $P=0.023$)。结论: EB病毒感染对NSCLC的发生、发展的影响可能与COX-2表达相关, 但其与肺癌多药耐药无直接相关性。

[关键词] EB病毒; 非小细胞肺癌; 环氧化酶; P-糖蛋白

Correlation of EB virus infection and COX-2 and p-glycoprotein in lung cancer patients

SUN Yali, CHEN Lin

(Department of Pathology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract **Objective:** To observe the correlation of Epstein-Barr virus (EBV) infection and COX-2 and p-glycoprotein (P-GP) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Seventy-two specimens of NSCLC patients were the NSCLC group and 20 specimens of benign lung lesions were the control group. Partial sequence of BamHI-W genome of EB virus was measured by PCR and COX-2 and P-glycoprotein (P-GP) were detected by immunohistochemical methods in the two groups. **Results:** COX-2 positive rate was higher in NSCLC group than the control group (55.6% vs 15.0%, $\chi^2=10.342$, $P=0.001$). Compared with the COX-2 negative patients, the COX-2 positive patients had a higher proportion of lymph nodes metastasis (55.0% vs 28.1%, $\chi^2=5.237$, $P=0.022$). P-GP positive rate was higher in the NSCLC group than the control group (26.4% vs 0%, $\chi^2=6.651$, $P=0.010$). EB virus-positive rate was significantly higher in the NSCLC group than the control group (55.6% vs 30.6%, $\chi^2=9.177$,

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-19

通信作者 (Corresponding author): 陈琳, Email: 19628393@qq.com

$P=0.002$); compared with EBV negative patients, EBV positive patients had a higher proportion of lymph node metastasis (57.5% vs 25.0%, $\chi^2=7.659$, $P=0.006$). COX-2 positive rate was higher in the EBV positive patients than the EBV negative patients (67.5% vs 40.6%, $\chi^2=5.200$, $P=0.023$). **Conclusion:** The effect of EBV infection on the occurrence and development of NSCLC may be related to the expression of COX-2, but it is not directly related to multidrug resistance of lung cancer.

Keywords EB virus; non-small cell lung cancer; cyclooxygenase; P-glycoprotein

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是花生四烯酸转变成前列腺素的关键酶,其在癌变过程中表达增强,可通过多种致癌机制参与肿瘤的发生发展、转移和预后^[1-2]。P-糖蛋白(p-glycoprotein, P-GP)介导的多药耐药在人类肿瘤中具有普遍性,由P-GP介导的耐药机制对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)耐药的发生具有重要影响^[3]。近年,病毒的致癌作用已成为肺癌病因研究的热点之一^[4-5]。EB病毒属于人类DNA疱疹病毒,是Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌等恶性肿瘤的重要致病原因,其对肺癌发生的影响已在部分研究中得到证实^[6]。本研究拟以NSCLC患者为研究对象,观察EB病毒感染与COX-2和P-GP的相关性,为更好地探讨肺癌病因和耐药、改善肺癌预后提供一定的研究支持。

1 对象与方法

1.1 对象

以2015年1月至2016年6月在陕西省人民医院心胸外科诊治的NSCLC患者72例手术标本为NSCLC组,非鳞癌、腺癌或肺外转移癌者除外。其中男52例,女20例;年龄31~75(63.6 ± 10.5)岁。鳞癌44例,腺癌28例;高分化14例,中分化32例,低分化26例;淋巴结转移31例,无淋巴结转移41例;有吸烟史37例,无吸烟史35例。所有患者术前均未接受过放疗或化疗。另以20例肺良性病变组织为对照组,其中炎性病变7例,肺结核5例,支气管扩张症4例,错构瘤2例,其他2例。获取标本后,部分于离体30 min内置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存备用,部分中性甲醛固定,石蜡包埋。本研究已获陕西省人民医院医学伦理委员会审核批准(2017LC04006)。

1.2 免疫组织化学检测 COX-2, P-GP 表达

COX-2, P-GP兔抗人单克隆抗体由美国Bioworld Technology公司生产,免疫组织化学试剂盒为美国Maxin公司产品,购自石家庄市勃盛化学

试剂有限公司。组织标本采用MaxvisionTM免疫组织化学法进行检测。PBS替代一抗作为阴性对照,阳性对照由试剂公司提供。COX-2和P-GP阳性染色定位于细胞质和/或细胞膜,呈棕黄色颗粒状。显色结果由2名高级职称病理科医师采用Mattern半定量方法判读:阳性染色率 $<5\%$ 为0分,5%~25%为1分,26%~75%为2分, $>75\%$ 为3分;染色强度:未着色为0分,着色程度淡为1分,着色程度中等为2分,着色程度强为3分。将2项积分相加, >2 分为阳性, ≤ 2 分为阴性。

1.3 PCR 检测 EB 病毒

用酚/氯仿法常规抽提DNA标本。扩增目标为EB病毒基因组中BamHI-W的部分序列。由北京奥科生物技术有限公司合成特异性引物。正向引物为5'-CCAGACAGCAGCCAATTGTG-3',反向引物为5'-GGTAGAAGACCCCCTCTTAC-3'。经预实验得到PCR循环条件为95 $^{\circ}\text{C}$ 6 min;然后94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,共35个循环。最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。PCR反应体系为30 μL 。每次实验以不加模板为阴性对照,EB病毒持续感染细胞系B95-8细胞为阳性对照。PCR扩增产物用加有溴化乙锭的1.5%琼脂糖凝胶,80 V电压下电泳约40 min,紫外透射仪上观察结果。

1.4 统计学处理

计数资料间的比较用 χ^2 检验,计量资料间的比较用 t 检验。使用SPSS 16.0软件做统计分析,所有的检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2, P-GP 的检测结果及两者的相关性

NSCLC组COX-2阳性率为55.6%(40/72),对照组COX-2阳性率为15.0%(3/20),差异有统计学意义($\chi^2=10.342$, $P=0.001$);与COX-2阴性者相比,COX-2阳性者有更高比例的腺癌和淋巴结

转移, 而性别、年龄、吸烟状态、组织分化程度差异无统计学意义($P>0.05$)。NSCLC组P-GP阳性率为26.4%(19/72), 对照组未见阳性表达, 差异有统计学意义($\chi^2=6.651$, $P=0.010$); 与P-GP阴性者相比, P-GP阳性者有更高比例的腺癌, 而性别、年龄、吸烟状态、组织分化程度和淋巴结转移差异无统计学意义($P>0.05$)。COX-2阳性者中P-GP阳性率为37.5%(15/40), 显著高于COX-2阴性者12.5%(4/32), 差异有统计学意义($\chi^2=5.720$, $P=0.017$)。具体数据见表1, 免疫组织化学检测结果见图1。

2.2 EB 病毒检测结果及与临床病理特征的关系

NSCLC组EB病毒阳性率为55.6%(40/72),

对照组阳性率为44.4%(32/72), 差异有统计学意义($\chi^2=9.177$, $P=0.002$); 与EB病毒阴性者相比, EB病毒阳性者有更高比例的腺癌和淋巴结转移($P<0.05$), 而性别、年龄、吸烟状态、组织分化程度差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。EBV-DNA PCR扩增结果见图2。

2.3 COX-2, P-GP 的表达与 EB 感染的关系

EB病毒阳性者与阴性者间COX-2的阳性表达率分别为67.5%(27/40)和40.6%(13/32), 差异有统计学意义($\chi^2=5.200$, $P=0.023$)。EB病毒阳性者与阴性者间P-GP的阳性表达率分别为35.0%(14/40)和15.6%(5/32), 差异无统计学意义($\chi^2=3.436$, $P=0.064$)。

表1 NSCLC组织中COX-2, P-GP表达与临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between expression of COX-2 and P-GP and clinicopathological features in NSCLC tissues

变量	COX-2				P-GP			
	阳性	阴性	t/χ^2	P	阳性	阴性	t/χ^2	P
性别/[例(%)]			0.346	0.556			2.641	0.104
男	30 (75.0)	22 (68.8)			11 (57.9)	41 (77.4)		
女	10 (25.0)	10 (31.2)			8 (42.1)	12 (22.6)		
年龄/岁	61.8 ± 10.9	65.9 ± 10.3	1.315	0.184	62.2 ± 11.2	64.1 ± 10.1	0.653	0.527
吸烟/[例(%)]			0.470	0.493			0.167	0.683
是	22 (55.0)	15 (46.9)			9 (47.4)	28 (52.8)		
否	18 (45.0)	17 (53.1)			10 (52.6)	25 (47.2)		
组织学分型/[例(%)]			4.675	0.031			3.923	0.048
鳞癌	20 (50.0)	24 (75.0)			8 (42.1)	36 (67.9)		
腺癌	20 (50.0)	8 (25.0)			11 (57.9)	17 (32.1)		
分化程度/[例(%)]			2.798	0.247			4.120	0.127
高分化	5 (12.5)	9 (28.1)			6 (31.6)	8 (15.1)		
中分化	19 (47.5)	13 (40.6)			5 (26.3)	27 (50.9)		
低分化	16 (40.0)	10 (31.3)			8 (42.1)	18 (34.0)		
淋巴结转移/[例(%)]			5.237	0.022			2.318	0.128
有	22 (55.0)	9 (28.1)			11 (57.9)	20 (37.7)		
无	18 (45.0)	23 (71.9)			8 (42.1)	33 (62.3)		

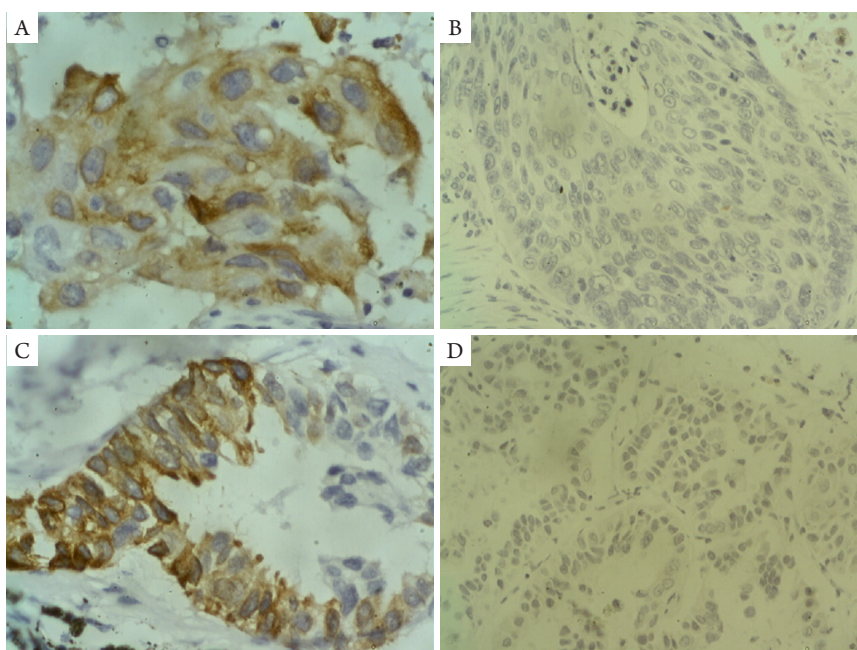


图1 免疫组织化学检测结果(Maxvision™, ×400)

Figure 1 Results of immunohistochemistry (Maxvision™, ×400)

(A)P-GP在非小细胞肺癌组织中的免疫组织化学表达为阳性(棕黄色); (B)P-GP在非小细胞肺癌组织中的免疫组织化学表达阴性; (C)COX-2在非小细胞肺癌组织中的免疫组织化学表达为阳性(棕黄色); (D)COX-2在非小细胞肺癌组织中的免疫组织化学表达阴性。

(A) Immunohistochemistry result of P-gp in non-small cell lung cancer (Brown for positive); (B) Negative expression of P-gp in non-small cell cancer by immunohistochemistry; (C) Immunohistochemistry result of COX-2 in non-small cell lung cancer (Brown for positive); (D) Negative expression of COX-2 in non-small cell lung cancer by immunohistochemistry.

表2 NSCLC组织中EB病毒与临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between Epstein-Barr virus and clinicopathological features in NSCLC tissues

变量	阳性	阴性	t/χ^2	P
性别/[例(%)]			0.222	0.638
男	28 (70.0)	24 (75.0)		
女	12 (30.0)	8 (25.0)		
年龄/岁	62.5 ± 10.9	65.0 ± 11.0	0.836	0.412
吸烟/[例(%)]			0.470	0.493
是	22 (55.0)	15 (46.9)		
否	18 (45.0)	17 (53.1)		
组织学分型/[例(%)]			4.675	0.031
鳞癌	20 (50.0)	24 (75.0)		
腺癌	20 (50.0)	8 (25.0)		
分化程度/[例(%)]			1.570	0.456
高分化	6 (15.0)	8 (25.0)		
中分化	20 (50.0)	12 (37.5)		
低分化	14 (35.0)	12 (37.5)		
淋巴结转移/[例(%)]			7.659	0.006
有	23 (57.5)	8 (25.0)		
无	17 (42.5)	24 (75.0)		

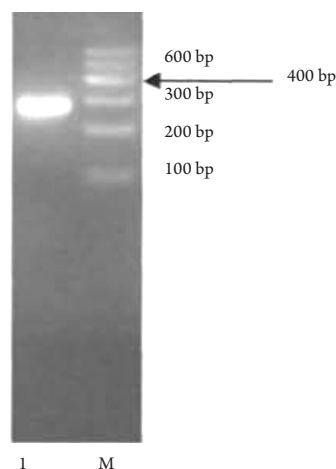


图2 EBV-DNA BamHI-W片段PCR扩增产物图

Figure 2 PCR amplification of EBV-DNA BamHI-W fragment

3 讨论

1998年Hida等^[7]首次应用免疫组织化学的方法证实COX-2在NSCLC中呈高表达, 并且腺癌表达阳性率高于鳞癌。本研究发现NSCLC组COX-2阳性率显著高于对照组, 并且COX-2阳性者有更高比例的腺癌和淋巴结转移, 与国内外研究^[8]结果相似。研究^[9]表明: COX-2升高可促使癌细胞对基质的黏附性增加, E-cadherin蛋白水平下降, 使癌细胞易于转移, 提示COX-2是NSCLC发生发展中的关键步骤, 并参与肿瘤的侵袭和转移。本研究探讨了NSCLC标本中的P-GP表达, 发现P-GP阳性率显著高于对照组, 并且P-GP阳性者有更高比例的腺癌, 与周颖等^[10]的研究结果相似。P-GP介导的多药耐药在人类肿瘤中具有普遍性, 这也符合临床上鳞癌比腺癌对化疗药物敏感的现象^[11]。另外, 本研究还探讨了COX-2与P-GP的相关性, 发现COX-2阳性者中P-GP阳性率显著高于COX-2阴性者, 提示两者关系密切。COX-2可能通过PKC或PKA途径、NF- κ B信号途径参与P-GP表达的调节, 共同影响肿瘤的发生及耐药。

EB病毒感染是Burkitt淋巴瘤、鼻咽癌的主要病因, 然而近年来其与肺癌的关系也引起研究者的重视。本研究证实: NSCLC组EB病毒阳性率显著高于对照组, 提示EB病毒感染可能是NSCLC发生的病因学因素之一。EB病毒感染与NSCLC患者临床病理资料的关系目前尚未明确, 本研究发现EB病毒感染与肺癌组织类型、淋巴结转移相关, 与赵彦玲等^[12]关于NSCLC的研究结果相似。在鼻咽癌中, 颈部淋巴结转移者EB病毒的表达也明显

高于无转移者^[13], 在胃癌中也有相似的研究^[14]结果。但是, 并非所有的研究结果均一致。夏和顺等^[15]发现: 肺鳞癌的EB病毒阳性率高于腺癌; 李翠梅等^[6]发现, EB病毒阳性率和组织类型、淋巴结转移状态无关, 而与分化程度相关。不同的研究结果可能与实验检测的基因不同、纳入的肺癌组织类型不同有关, 需要多中心、大样本的研究进一步探讨。已知肺腺癌比鳞癌容易发生淋巴结转移, 而本研究结果表明, EB病毒与腺癌、淋巴结转移关系更为密切。因此, EB病毒是否在其中发挥作用值得进一步的研究。

国内外有关肺癌EB病毒和COX-2, P-GP之间关系的研究均较少。本研究发现EB病毒阳性NSCLC者COX-2的阳性表达率显著高于EB病毒阴性者, 与EB病毒阴性者相比, EB病毒阳性者有更高比例的腺癌和淋巴结转移, 而性别、年龄、吸烟状态、组织分化程度无显著差异。这与鼻咽癌^[16]、胃癌^[14]的研究结果一致。Murono等^[17]研究发现鼻咽癌中EB病毒可以通过NF- κ B信号途径上调COX-2表达。Su等^[18]研究发现转染COX-2后, 肺癌细胞的VEGF-C表达明显增强, 其途径为COX-2诱导前列腺素E2表达上调, 后者再通过EPL/Src/HER-2/Neu信号途径诱导VEGF-C的表达, 从而在肺癌的转移中起到重要作用。另外, 本研究发现: EB病毒阳性者与阴性者间P-GP的阳性表达率差异无统计学意义; 与P-GP阴性者相比, P-GP阳性者腺癌比例更高, 而性别、年龄、吸烟状态、组织分化程度和淋巴结转移无显著差异。COX-2阳性者中P-GP阳性率为37.5%(15/40), 显著高于COX-2阴性者12.5%(4/32), 提示EB病毒感染与P-GP表达之间并无直接联系, 或者EB病毒对P-GP的影响是有限的。当然也可能由于实验的局限性如样本量较小、单中心研究等影响到实验结果, 或EB病毒感染与P-GP表达之间可能通过多因素、多途径相互作用, 两者相互关系及可能的内部机制有待今后深入探讨。

综上, EB病毒感染通过COX-2参与了NSCLC的发生、发展, 但是与肺癌多药耐药无直接相关性。

参考文献

1. 朱洪海, 朱晓远. 环氧合酶2与鼻咽癌颈淋巴结转移的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(18): 1409-1412.
ZHU Honghai, ZHU Xiaoyuan. Relationship between

- cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma and cervical lymph node metastasis[J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(18): 1409-1412.
2. 张志, 刘睿, 杨照环, 等. 环氧酶2遗传变异与吸烟交互作用影响肺癌易感性[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(8): 736-740.
ZHANG Zhi, LIU Rui, YANG Zhaohuan, et al. Cyclooxygenase 2 genetic variant interacting with tobacco smoking and the risk of lung cancer[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2013, 47(8): 736-740.
 3. 杜惠惠, 任强, 刘晓民. P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药机制及其逆转策略[J]. *中华肺部疾病杂志*, 2013, 6(6): 57-59.
DU Huihui, REN Qiang, LIU Xiaomin. P-glycoprotein mediated the multidrug resistance mechanisms and reversal strategies for tumor[J]. *Chinese Journal of Lung Diseases*, 2013, 6(6): 57-59.
 4. Foldvari M, Kumar P. Recent progress in the application of nanotechnology for prevention and treatment of human papillomavirus infection[J]. *Ther Deliv*, 2012, 3(8): 1005-1007.
 5. 叶嘉, 朱莹, 肖华, 等. 柯萨奇病毒-腺病毒受体蛋白在肺癌中的表达及其与临床病理因素及预后的关系[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(6): 383-385.
YE Jia, ZHU Ying, XIAO Hua, et al. Expression of Coxsackie-adenovirus receptor protein in lung cancer and its correlation with clinical pathology and prognosis[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2015, 32(6): 383-385.
 6. 李翠梅, 张淑杰, 朱建华, 等. 肺癌患者EBV感染、LMP1和Bcl-2表达状况的研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25(4): 277-279.
LI Cuimei, ZHANG Shujie, ZHU Jianhua, et al. Study on EB virus infection, LMP1 and Bcl-2 expression in lung cancer patients[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2011, 25(4): 277-279.
 7. Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(17): 3761-3764.
 8. 田锋, 王天佑, 龚民, 等. 非小细胞肺癌环氧酶-2的增强表达及其临床意义[J]. *中华外科杂志*, 2003, 41(6): 407-410.
TIAN Feng, WANG Tianyou, Gong Min, et al. Overexpression of COX-2 and its clinical significance in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2003, 41(6): 407-410.
 9. 刘敏, 陈兆峰, 李玲玲, 等. 环氧酶-2对SGC-7901胃癌细胞E-cadherin的表达及迁移能力的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(5): 426-429.
LIU Min, CHEN Zhaofeng, LI Lingling, et al. Effects of Cyclooxygenase-2 on E-cadherin expression and migration of human gastric carcinoma cell line SGC-7901 in vitro[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2014, 41(5): 426-429.
 10. 周颖, 张辉, 谢永红, 等. 非小细胞肺癌中缺氧诱导因子-1 α 和p-糖蛋白的表达及其与人乳头状瘤病毒感染的相关性[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(10): 1069-1072.
ZHOU Ying, ZHANG Hui, XIE Yonghong, et al. Expression of HIF-1 α and p-gp in non-small cell lung cancer and their relationship with HPV infection[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2014, 27(10): 1069-1072.
 11. 罗春英, 王璇, 时姗姗, 等. 非小细胞肺癌化疗药物敏感基因表达及其临床病理特征分析[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(5): 481-484.
LUO Chunying, WANG Wei, SHI Shanshan, et al. Expressions of the genes related to chemotherapeutic sensitivity in non-small cell lung cancer and their correlation to its clinical pathology[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2013, 26(5): 481-484.
 12. 赵彦玲, 马培林, 徐晋, 等. 原发性非小细胞肺癌DNA标本中EBV基因的PCR扩增[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2003, 37(2): 102-103.
ZHAO Yanling, MA Peilin, XU Jin, et al. Amplification of EBV DNA sequences in the DNA samples of primary non-small cell lung carcinoma using PCR method[J]. *Journal of Harbin Medical University*, 2003, 37(2): 102-103.
 13. 白薇琦, 汤建国. 鼻咽癌中环氧化酶-2和潜伏膜蛋白-1的表达和相互关系的初步研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(3): 105-108.
BAI Weiqi, TANG Jianguo. The expression and relationship of cyclooxygenase-2 and latent membrane protein-1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2009, 23(3): 105-108.
 14. 袁浩, 刘伟, 姜楠, 等. 胃癌组织EB病毒感染与miR-101 EZH2 COX-2表达关系的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(7): 420-424.
YUAN Hao, LIU Wei, JIANG Nan, et al. Correlation of Epstein-Barr virus infection with the expression of miR-101, EZH2, and COX-2 in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(7): 420-424.
 15. 夏和顺, 吴建平, 陈春梅, 等. EBV感染、p53、Bcl-2、C-myc基因表达与肺癌关系研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2000, 3(4): 265-268.
XIA Heshun, WU Jianping, CHEN Chunmei, et al. The relationship between Epstein-Barr-virus infection and expression of p53, Bcl-2 and C-myc gene in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2000, 3(4): 265-268.
 16. 易翔, 唐安洲, 覃颖, 等. EB病毒潜伏膜蛋白-1和环氧酶-2及血管内皮生长因子C在鼻咽癌中的表达及其关系[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(3): 126-128.
YI Xiang, TANG Anzhou, Qin Ying, et al. Expression and relationship of EBV LMP1, COX-2 and VEGF-C in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2010, 24(3): 126-128.

17. Muroso S, Inoue H, Tanabe T, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(12): 6905-6910.
18. Su JL, Shih JY, Yen ML, et al. Cyclooxygenase-2 induces EP1- and HER-2/Neu-dependent vascular endothelial growth factor-C up-regulation: A novel mechanism of lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64(2): 554-564.

本文引用：孙亚丽, 陈琳. 非小细胞肺癌患者EB病毒感染与COX-2和P-糖蛋白的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1428-1434. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.007

Cite this article as: SUN Yali, CHEN Lin. Correlation of EB virus infection and COX-2 and p-glycoprotein in lung cancer patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1428-1434. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.007