



Piwi12蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及临床预后分析

李伟, 李双霞, 孟元华, 李凤玉, 张奇芳, 高灵娟, 李宏伟, 田玉旺

引用本文:

李伟,李双霞,孟元华,李凤玉,张奇芳,高灵娟,李宏伟,田玉旺. Piwi12蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及临床预后分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 756-758,763.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.013>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高迁移率族蛋白B1在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及其与预后的关系

Expression of high mobility group protein B1 in breast invasive ductal carcinoma tissues and its relationship with prognosis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1360-1364 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.009>

ORAOV1和Vasohibin1在乳腺癌中的表达及其临床意义

Expression of ORAOV1 and Vasohibin1 in infiltrating breast carcinoma, and their clinicopathological significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1619-1623 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.007>

B细胞易位基因1在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

Expression of BTG1 in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1695-1697 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.013>

副乳癌和常规胸部乳腺癌HES1、HER2表达差异及临床病理特征分析

Differential expression of HES1 and HER2 and analysis of clinicopathological features between accessory breast cancer and routine mammary cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 611-615 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.013>

WWOX与ERK1在食管鳞状细胞癌中表达及其临床病理意义

Expression levels of WWOX and ERK1 in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathologic significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1313-1316 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.001>

Piwi2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及临床预后分析

李伟¹, 李双霞², 孟元华³, 李凤玉⁴, 张奇芳⁵, 高灵娟⁴, 李宏伟¹, 田玉旺⁶

[摘要] **目的:**探讨 Piwi2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达,分析 Piwi2 蛋白的表达与乳腺恶性叶状肿瘤相关临床病理因素之间的关系及对病人 10 年生存预后的影响。**方法:**收集乳腺恶性叶状肿瘤女性病人资料 50 例,同时选取因乳腺炎切除的乳腺正常组织 70 例作为对照组。采用免疫组织化学法分别检测 Piwi2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤、正常乳腺组织中的表达。**结果:**Piwi2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的阳性表达率为 86.00%,明显高于正常乳腺组织的 0.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 93.82, P < 0.01$)。Piwi2 蛋白的阳性表达率与病人肿瘤直径 ≥ 10 cm、Ki-67 $\geq 25\%$ 、瘤细胞异型性、CyclinD1 蛋白阳性表达及核分裂 ≥ 15 个/10HPF 有关($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而与病人年龄及术后是否复发无关($P > 0.05$)。乳腺恶性叶状肿瘤 Piwi2 蛋白阳性表达的病人 10 年生存率(65.12%)低于 Piwi2 蛋白阴性表达病人(100.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.95, P < 0.05$)。**结论:**Piwi2 蛋白的异常表达参与了乳腺恶性叶状肿瘤的演变、发展,也可作为临床预测病人生存预后的参考指标。

[关键词] 乳腺恶性叶状肿瘤;Piwi2 蛋白;临床病理因素;10 年生存率

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.013

Study on the expression of Piwi2 protein in malignant phyllodes tumor tissue and its clinical prognosis

LI Wei¹, LI Shuang-xia², MENG Yuan-hua³, LI Feng-yu⁴, ZHANG Qi-fang⁵, GAO Ling-juan⁴, LI Hong-wei¹, TIAN Yu-wang⁶

(1. Department of Pathology, 2. Department of Laboratory, 4. Department of Oncology, 5. Department of Anesthesiology, Hospital of PLA Army 81st Group Army, Zhangjiakou Hebei 075000; 3. Department of Ultrasound, The First People's Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou Hebei 075000; 6. Department of Pathology, The Seventh Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression levels of Piwi2 protein in breast malignant lobular tumor tissues, and analyze the relationship between Piwi2 protein expression and clinicopathological factors related to breast malignant lobular tumor and its influence on 10-year survival and prognosis of patients. **Methods:** The clinical data of 50 female patients with malignant lobular tumor of breast were collected, and 70 cases of normal breast tissue resected due to mastitis were selected as the control group. The expression levels of Piwi2 protein in malignant lobular tumor and normal breast tissues were detected by EnVision™ immunohistochemistry. **Results:** The positive expression rate of Piwi2 protein in malignant lobular tumor tissue was 86.00%, which was significantly higher than that in normal breast tissue(0.00%) ($\chi^2 = 93.82, P < 0.01$). The positive expression of Piwi2 protein in malignant lobular tumor tissue was related to the tumor diameter ≥ 10 cm, Ki-67 $\geq 25\%$, oncocyte atypia, CyclinD1 protein positive expression and Karyokinesis $\geq 15/10HPF$ ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), but not related to the age and postoperative recurrence ($P > 0.05$). The ten-year survival rate of malignant lobular tumor patients with positive expression of Piwi2 protein (65.12%) was lower than that of patients with negative expression of Piwi2 protein(100.00%), and the difference of which was statistically significant($\chi^2 = 3.95, P < 0.05$). **Conclusions:** The abnormal expression of Piwi2 protein is involved in the evolution and development of malignant breast lobular tumor, and can also be used as a reference index for predicting the survival and prognosis of patients.

[Key words] malignant lobular neoplasm of breast; Piwi2 protein; clinicopathological factors; 10-year survival rate

乳腺恶性叶状肿瘤被认为源自小叶内或导管周

围间质的恶性改变,发生率明显低于乳腺癌,但其是乳腺恶性间叶性肿瘤中最常见的肿瘤。目前,乳腺恶性叶状肿瘤发病具体病因还不明确。有资料^[1-2]显示,乳腺恶性叶状肿瘤的发病不仅与种族、年龄和地域等因素有关外,可能还与生育哺乳、内分泌变化及多基因变异等有关。Piwi2 蛋白正常表达仅见于胚胎干细胞和生殖干细胞,其他组织均未见表达;但也见于各种肿瘤组织和肿瘤细胞系,其过表达已被认为是肿瘤干细胞的分子标志^[3],且与肿瘤的发

[收稿日期] 2020-07-30 [修回日期] 2021-03-02

[基金项目] 河北省张家口科技攻关计划项目(1821161H)

[作者单位] 中国人民解放军陆军第 81 集团军医院,1. 病理科,2. 检验科,4. 肿瘤科,5. 麻醉科,河北 张家口 075000;3. 张家口市第一人民医院 超声科,河北 张家口 075000;6. 中国人民解放军总医院第七医学中心 病理科,北京 100700

[作者简介] 李伟(1983-),男,硕士,副主任医师。

[通信作者] 田玉旺,主任技师。E-mail:tyu010bj@163.com

生、发展紧密相关。已有研究^[4]发现, Piwil2 蛋白的表达在乳腺癌组织中有高的灵敏度及特异性。目前有关 Piwil2 蛋白与乳腺恶性叶状肿瘤之间的研究鲜见报道, 鉴于此, 本实验研究主要探讨 Piwil2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织中的表达及其与临床病理因素之间的关系, 并分析其表达对病人 10 年生存预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2000 年 3 月至 2010 年 6 月期间中国人民解放军陆军第 81 集团军医院病理科及中国人民解放军总医院第七医学中心病理科存档乳腺恶性叶状肿瘤女性病人资料 50 例, 年龄 45 ~ 61 岁, 平均(52 ± 3.5)岁, 中位年龄 56 岁, 其中 ≥ 56 岁者 26 例、< 56 岁者 24 例; 肿瘤直径 7 ~ 15 cm, 平均(9 ± 1.2) cm, 中位直径 10 cm, 肿瘤直径 ≥ 10 cm 者 29 例、< 10 cm 者 21 例; Ki-67 ≥ 25% 者 40 例, < 25% 者 10 例; 瘤细胞异型性显著者 38 例, 不显著者 12 例; CyclinD1 蛋白阳性 36 例, 阴性 14 例; 术后复发 10 例, 未复发 40 例; 核分裂 ≥ 15 个/10HPF 者 29 例, < 15 个/10HPF 者 21 例; 淋巴结均未发现转移。同时选取因乳腺炎切除的乳腺正常组织 70 例作为对照组。所有病人均为首次手术治疗, 之前均无放疗化疗史。

1.2 方法 浓缩型鼠抗人单克隆抗体 Piwil2 购自武汉博士德生物技术有限公司, 按 1:200 稀释浓度滴加标本。采用罗氏全自动免疫组织化学及配套试剂进行染色操作, 实验操作步骤按说明书要求进行。具体操作步骤如下: 石蜡防脱片切片 4 μm, 组织漂烘仪 65 °C 烤片 1 h, 雀巢全脂牛奶浸泡 15 min, 放入罗氏全自动免疫组织化学机, 99 °C 修复 1 h, 再将预先配置好的 Piwil2 一抗(1:200)滴入标本, 30 min, 加生物素标记过的二抗, 9 min, 二氨基联苯胺显色 8 min, 洗洁精洗片, 梯度乙醇脱水, 中性树脂胶封片。奥林巴斯显微镜下观察和分析免疫组织化学染色结果。

1.3 结果判断 Piwil2 蛋白表达染色判断标准^[5]: 每张切片随机观察 10 个高倍镜视野并依据以下评分, (1) 细胞膜和细胞质的染色呈棕黄色或棕褐色, 按基本不着色、着色淡、着色适中、着色深分别为 0、1、2、3 分; (2) 染色细胞百分率评分按着色细胞计数 ≤ 5% 为 0 分、> 5% ~ 25% 为 1 分、> 25% ~ 50% 为 2 分、> 50% 为 3 分; (3) 将上述两项得分相乘为其最后得分, 0 ~ 1 分为阴性(-), 2 ~ 3 分为弱阳性

(+), ≥ 4 分为强阳性(2+)。染色结果判读由 2 名以上资深病理医生进行双盲评估, 其中弱阳性和强阳性按阳性表达统计。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 Kaplan-Meier 检验。

2 结果

2.1 Piwil2 蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织及正常乳腺组织中的表达 免疫组织化学染色结果显示, Piwil2 蛋白着色于细胞膜和细胞质。Piwil2 蛋白在 50 例乳腺恶性叶状肿瘤组织中 43 例阳性表达, 阳性率 86.00%; Piwil2 蛋白在 70 例乳腺正常组织中阳性表达 0 例, 阳性率 0.00%。2 组之间表达差异有统计学意义($\chi^2 = 93.82, P < 0.01$) (见图 1、2)。

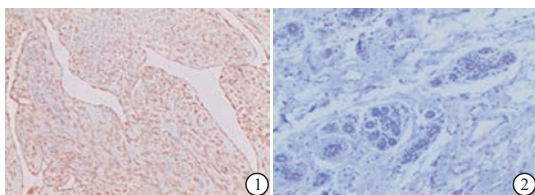


图1 Piwil2蛋白在乳腺恶性叶状肿瘤组织强阳性表达
图2 Piwil2蛋白在正常乳腺组织阴性表达

2.2 Piwil2 蛋白的表达与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理因素的相关分析 结果显示, 肿瘤直径 ≥ 10 cm、Ki-67 ≥ 25%、瘤细胞异型性、CyclinD1 蛋白阳性表达及核分裂 ≥ 15 个/10HPF 病人 Piwil2 蛋白的表达升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 而病人不同年龄及术后是否复发 Piwil2 蛋白的表达差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

2.3 Piwil2 蛋白的表达与乳腺恶性叶状肿瘤病人 10 年生存率的相关性 随访乳腺恶性叶状肿瘤病人 10 年, 43 例 Piwil2 蛋白阳性表达病人, 存活 28 例, 生存率为 65.12%; 7 例 Piwil2 蛋白阴性表达病人, 存活 7 例, 生存率为 100.0%; Piwil2 蛋白阴性表达病人 10 年生存率高于 Piwil2 蛋白阳性表达病人, 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.95, P < 0.05$) (见图 3)。

3 讨论

乳腺纤维上皮性肿瘤是由上皮成分和数量占优势的间质成分构成的一组异源性肿瘤, 其主要分为纤维腺瘤和叶状肿瘤。纤维腺瘤最常发生在育龄期妇女, 尤其是 30 岁以下的妇女, 也有学者认为其是乳腺正常小叶成分增生而不是真正的肿瘤。叶状肿瘤相比纤维腺瘤少见, 占全部乳腺原发性肿瘤的 0.3% ~ 1%^[6], 其好发于中年妇女, 发病年龄比纤

纤维腺瘤大 15 ~ 20 岁。叶状肿瘤根据间质细胞增生程度、细胞异性型及核分裂等分为良性、交界性及恶性,尽管恶性叶状肿瘤临床上更少见,但其是乳腺恶性间叶肉瘤中最常见的肿瘤。有人认为叶状肿瘤与乳腺纤维腺瘤明显相关,甚至可能由纤维腺瘤演变而来^[7]。部分学者认为乳腺恶性叶状肿瘤来自原始间叶细胞,但也有学者认为是成纤维细胞和肌纤维母细胞。组织病理学通常表现为纤维肉瘤改变,但也可异源性分化,如脂肪肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤等,这提示瘤细胞具有肿瘤干细胞多向分化的潜能。

表 1 Piwil2 蛋白的表达与乳腺恶性叶状肿瘤临床病理因素的相关分析

因素	n	Piwil2 蛋白		χ^2	P
		阳性数	阳性率		
年龄/岁					
≥56	26	23	88.46	0.01	>0.05
<56	24	20	83.33		
肿瘤直径/cm				4.46	<0.05
≥10	29	28	96.55		
<10	21	15	71.43		
CyclinD1 蛋白				5.32	<0.05
阳性	36	34	94.44		
阴性	14	9	64.29		
Ki-67				4.58	<0.05
≥25%	40	37	92.50		
<25%	10	6	60.00		
细胞异性性				7.24	<0.01
显著	38	36	94.74		
不显著	12	7	58.33		
术后复发				0.84	>0.05
是	10	10	100.00		
否	40	33	82.50		
核分裂(/10 个高倍镜)				4.47	<0.05
≥15	29	28	96.55		
<15	21	15	71.43		

Piwil 蛋白在多种细胞进程中起重要作用,如干细胞自我更新、RNA 沉默、精子发生、翻译调节、染色质重塑等。到目前为止,人类 Piwil 家族中 4 个成员已被识别,分别为 Piwil1、Piwil2、Piwil3、Piwil4^[8],其中 Piwil2 仅表达于正常人体内睾丸和造血干细胞^[9]。何朝辉等^[5]研究发现,膀胱尿路上皮癌组织中 Piwil2 蛋白的表达明显高于正常组织,与临床分期相关,并影响膀胱尿路上皮癌的生物行为,且有可能成为高风险膀胱癌病人的预后指标^[10]。但也

有研究^[11-14]显示,Piwil2 蛋白参与了乳腺癌、肝癌、前列腺癌等多种肿瘤的形成、发展,其机制是通过激活内源性 RNAi,活化 Stat3/Bcl-XL 和 Sta3/CyclinD1 两个重要的细胞信号通路,进而调控细胞周期,抑制细胞凋亡及诱导扩增。

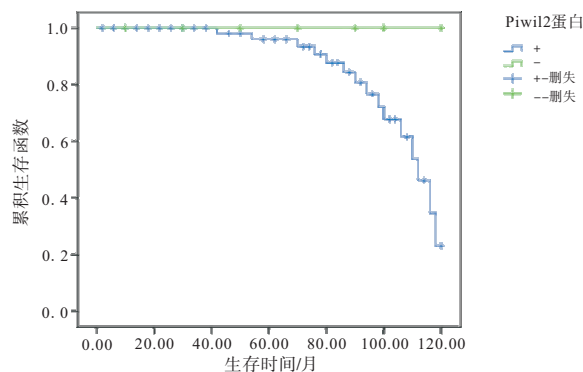


图3 Piwil2 蛋白的表达与乳腺恶性叶状肿瘤病人10年生存率的相关分析

本实验研究结果显示,Piwil2 蛋白在正常乳腺组织无表达,在恶性叶状肿瘤组织中表达明显高于纤维腺瘤,因而推测,纤维腺瘤中 Piwil2 蛋白的表达可能是发展演变成恶性叶状肿瘤的前驱事件。此与 FENG 等^[15]的研究结果相似。本研究进一步发现,乳腺恶性叶状肿瘤 Piwil2 蛋白的阳性表达与 Ki-67 ≥25%、核分裂 ≥15 个/10HPF 明显相关,提示 Piwil2 蛋白阳性表达的瘤细胞具有更强的分裂、增殖能力,更有利于瘤细胞的生长及侵袭。乳腺恶性叶状肿瘤 Piwil2 蛋白的阳性表达与 CyclinD1 蛋白阳性表达之间有统计学意义,这提示 Piwil2 蛋白的表达与 CyclinD1 蛋白的表达之间存在相互协调强化作用,进而实现了瘤细胞的增殖。同时,生存分析结果显示,乳腺恶性叶状肿瘤 Piwil2 蛋白阳性表达病人 10 年生存率明显低于阴性表达病人。

综上所述,乳腺纤维腺瘤是具有演变为乳腺恶性叶状肿瘤的潜在前驱事件。Piwil2 蛋白的表达水平可为临床预测乳腺恶性叶状肿瘤细胞的生物学行为及对病人预后的影响提供有价值的参考。随着分子生物学检测技术的发展,Piwil2 蛋白也有可能成为乳腺恶性叶状肿瘤靶向治疗的潜在靶点。

[参 考 文 献]

- [1] 林彩虹,袁芑,高春会. 乳腺交界性叶状肿瘤术后远处移三例报告[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(8):937.
- [2] 王浩,曹海玲. CD34 与 SMA 在乳腺叶状肿瘤诊断中的作用及病理形态分析[J]. 临床医学,2015,35(3):13.
- [3] FENG D, PENG C, LI C, et al. Identification and characterization of cancer stem-like cells from primary carcinoma of the cervix uteri [J]. Oncol Rep,2009,22(5):1129.

- growth factors (PRGF) in treatment of gingival recession [J]. *J Clin Exp Dent*, 2018, 10: e431.
- [21] KUKA S, IPCI SD, CAKAR G, *et al.* Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recession [J]. *Clin Oral Investigations*, 2018, 22: 1551.
- [22] ANIKUMAR K, GGGTHA A, UMASUDHAKAR, *et al.* Platelet-rich fibrin; A novel root coverage approach [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2009, 13(1): 50.
- [23] 徐济群, 胡茂能, 黄伟, 等. 富血小板纤维蛋白在伴有骨缺损的牙即刻种植中的临床应用 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(12): 1684.
- [24] DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(3): e45.
- [25] ASTI RD, AGUS S, YANTI R, *et al.* The treatment of gingival recession with coronally advanced flap with platelet-rich fibrin [J]. *Dental J*, 2019, 52(1): 8.
- [26] THAMARAISELVAN M, ELAVARASU S, GADAGI J, *et al.* Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2015, 19(1): 66.
- [27] HARRIS RJ. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft: The results of 100 consecutively-treated defects [J]. *J Periodontol*, 1994, 65: 448.
- [28] AGARWAL SK, JHINGRAN R, BAINS VK, *et al.* Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis [J]. *Eur J Dent*, 2016, 10: 121.
- [29] JAIN R, KUDVA P, KUMAR R. Periodontal microsurgery-magnifying facts, maximizing results [J]. *J Adv Med Dent Sci Res*, 2014, 2: 24.
- [30] PATEL JS, PATEL SG, KADAM C. Choukroun's platelet rich fibrin in regenerative dentistry [J]. *Univ Res J Dent*, 2013, 3: 22.
- [31] CORTELLINI P, TONETTI M, BALDI C, *et al.* Does placement of a connective tissue graft improve the outcomes of coronally advanced flap for coverage of single gingival recessions in upper anterior teeth? A multi-centre, randomized, double-blind, clinical trial [J]. *J Clin Periodontol*, 2009, 36: 68.
- [32] GULNIHAL E, GUL A. Platelet-rich fibrin in the treatment of bilateral gingival recessions [J]. *J Periodontol*, 2012, 2(3): 154.
- [33] RAJAN P, ANDE S, PAVALURI AK, *et al.* A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class- I and II recession defects [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2003, 17(5): 631.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 758 页)

- [4] LIU J J, SHEN R, CHEN L, *et al.* Piwil2 is expressed in various stages of breast cancers and has the potential to be used as a novel biomarker [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(4): 328.
- [5] 何朝辉, 唐福才, 曹正国, 等. Piwil2 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及临床意义 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2018, 10(2): 79.
- [6] CARTER BA, PAGE DL. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity [J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(9): 1051.
- [7] 蒋梅, 柯晓斌. 乳腺叶状囊肉瘤 1 例报告并文献复习 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(2): 339.
- [8] 肖昆, 孙庭. Piwil2 与肿瘤的关系及研究进展 [J]. *江西医药*, 2013, 48(3): 256.
- [9] 李跃波, 冯定庆, 凌斌, 等. Piwil2 基因表达诱导 NIH3T3 细胞恶性转化 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(5): 467.
- [10] TAUBERT H, WACH S, JUNG R, *et al.* Piwil2 expression is correlated with disease specific and progression free survival of chemotherapy treated bladder cancer patients [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 371.
- [11] SARVESTANI FM, SAFAEI A, TALEI A, *et al.* The evaluation of cancer testis gene PIWIL2 expression levels as a new prognostic biomarker for breast cancer [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(8): 1469.
- [12] 贾慧丽, 徐芸. Piwil2 基因在肝癌组织中 mRNA 及蛋白的表达 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(34): 3385.
- [13] POUYANFAR N, MONABBATI A, SHARIFI AA, *et al.* Expression levels of MMP9 and PIWIL2 in prostate cancer: a case-control study [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(4): 651.
- [14] LEE JH, SCHÜTTE D, WULF G, *et al.* Stem-cell protein Piwil2 is widely expressed in tumors and inhibits apoptosis through activation of Stat3/Bcl-XL pathway [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(2): 201.
- [15] FENG D, YAN K, ZHOU Y, *et al.* Piwil2 is reactivated by HPV oncoproteins and initiates cell reprogramming via epigenetic regulation during cervical cancer tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 64575.

(本文编辑 周洋)