doi:10.11659/jjssx.10E022061

·临床研究·

早期胃癌内镜分型与病理学特征及P504s、p53、Ki-67蛋白表达的相关性

袁殿宝,丁 新,高会斌,赵文月,陈文婷 (河北北方学院附属第一医院内镜室,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探讨早期胃癌(GC)患者内镜分型与GC分化程度、浸润深度、P504s、肿瘤蛋白p53、Ki-67的相关性。**方法** 回顾性分析2020年1月至2022年6月本院收治的100例早期GC患者的临床资料,分析早期GC内镜分型与病变部位、分化程度、浸润深度及P504s、p53、Ki-67蛋白表达的相关性。**结果** 早期GC患者中胃窦部位病变率最高(55%),胃角病变率次之(20%),胃体、胃窦、贲门、胃角等病变部位多以Ⅲ型、Ⅱc型为主。早期GC患者中分化者的占比68%高于未分化者的32%(P<0.05),且未分化者以Ⅱb型为主,分化者以Ⅲ型为主。早期GC患者中浸润黏膜层者占56%,浸润黏膜下层者占44%,且浸润黏膜层者以Ⅱc型为主,浸润黏膜下层者以Ⅲ型为主。早期GC患者中P504s、p53、Ki-67阳性占比分别为80%、78%、95%,且均以Ⅲ型为主。经*Spearman*相关性分析显示,内镜分型与P504s、p53、Ki-67蛋白表达均呈正相关(r=0.310、0.308、0.349;P=0.034、0.042、0.028)。**结论** 早期GC患者内镜分型与分化程度、浸润深度及P504s、p53、Ki-67蛋白表达水平有关,内镜分型越高则分化程度及浸润深度越严重,P504s、p53、Ki-67蛋白表达水平越高,确定以上指标有助于临床诊治早期GC。

[关键词] 内镜分型;早期胃癌;浸润深度;P504s;分化程度;肿瘤蛋白p53;Ki-67
[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-13

Correlation between endoscopic classification of early gastric cancer and pathological features and expression of P504s, p53, Ki-67 proteins

YUAN Dian-bao, DING Xin, GAO Hui-bin, ZHAO Wen-yue, CHEN Wen-ting (Endoscopy Room, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between endoscopic classification of patients with early gastric cancer (GC) and the degree of GC differentiation, depth of invasion, P504s, tumor proteins p53 and Ki-67. **Methods** The clinical data of 100 early GC patients admitted to our hospital from January 2020 to June 2022 were retrospectively analyzed, and the correlation between endoscopic classification of early GC and lesion location, degree of differentiation, depth of invation, expression of P504s, p53 and Ki-67 proteins were analyzed. **Results** In the early GC patients, the lesion rate in gastric antrum was the highest (55%), followed by the gastric angle (20%), and the lesions of gastric body, gastric antrum, cardia and gastric angle were mostly type Ⅲ and type Ⅱc. The proportion of differentiated patients in early GC was 68%, higher than 32% of undifferentiated patients (P<0.05), and the undifferentiated patients were mainly type Ⅱb, and the differentiated patients were mainly type Ⅲ. Among the early GC patients, 56% had mucosal infiltration, and 44% had submucosa infiltration, the type Ⅱc was the main type of mucosal infiltration, and the type Ⅲ was the main type of submucosa infiltration. The positive proportions of P504s, p53 and Ki-67 in early GC patients were 80%, 78% and 95% respectively, and all of them were mainly type Ⅲ. Spearman correlation analysis showed that endoscopic classification was positively correlated with the expression of P504s, p53 and Ki-67 proteins (r=0.310, 0.308, 0.349; P=0.034, 0.042, 0.028). **Conclusion** Endoscopic classification of early GC patients is related to the degree of differentiation, depth of invasion, and expression levels of P504s, p53, and Ki-67 proteins. The higher the endoscopic classification, the more severe the degree of differentiation and depth of invasion, and the higher the expression levels of P504s, p53, and Ki-67 proteins. Determination of above indicators is helpful for clinical diagnosis and treatment of early GC.

Keywords: endoscopic classification; early gastric cancer; depth of invasion; P504s; degree of differentiation; tumor protein p53; Ki-67

胃癌(gastric cancer,GC)是一种致死率较高的肿瘤,不仅威胁患者健康,还给患者家庭及社会带来沉重负担[1-2]。有研究显示,早期GC患者术后5年生存率超过90%,但进展期GC患者术后生存率为40%~50%[3-4]。因此,寻找有效筛查诊断早期GC的方法甚为重要。随着检查技术的发展,内镜逐渐用于GC筛查和诊断,其可观察早期GC病灶的大小、形态,显著提高早期GC的检出率[4-5]。α-甲酰基辅酶A消旋酶(又称P504s)是一种主要存在于线粒体中的分子标记物,可辅助诊断早期GC[6]。肿瘤蛋白p53过表达与GC的发生发展、分化程度密切相关,检测p53有助于提高早期

[基金项目] 2020年度张家口市市级科技计划项目(K2020177)
[通信作者] 袁殿宝,E-mail:yuandianbao1984@163.com

GC检出率[7]。Ki-67是一种核增殖标记物,与细胞周期显著有关,Ki-67同样具有诊断早期GC的潜在价值[6-7]。但P504s、p53、Ki-67与内镜分型的具体关系目前研究较少,且不同早期GC患者具有不同的分化程度、浸润深度等病理学特征及不同的P504s、p53、Ki-67蛋白表达水平。因此,本研究通过内镜检测、免疫组化等方法检测早期GC患者内镜下表现及P504s、p53、Ki-67蛋白表达,分析内镜分型与分化程度、浸润深度及P504s、p53、Ki-67蛋白表达的关系,以期为临床诊治早期GC提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月至2022年6月本院诊治的早期GC患者100例为研究对象,其中男64例,女36例;年龄30~60岁,平均(45.59±9.37)岁。本研究经我院医学伦理委员会批准(20191206)。

纳入标准:①经病理活检证实,癌细胞浸润仅限于黏膜及黏膜下层;②均于胃镜检查后进行手术;③临床资料齐全;④在行胃镜检查前未行放、化疗等;⑤均为单发病灶。排除标准:①合并胰腺癌、肝细胞癌或其他恶性肿瘤;②合并全身感染性疾病、免疫系统、代谢异常疾病;③合并血液系统疾病或肺、肾等功能障碍。

1.2 内镜及病理学检查

内镜检查:由镜室专业医师对所有患者进行胃镜检查,发现病灶后,记录早期GC患者病灶位置及内镜分型。内镜分型[3,8]:Ⅰ型为隆起型,即病灶多呈息肉样凸起,且凸起高度≥2倍周围正常黏膜厚度,凸起表面黏膜呈红色或白色,凸起也可表现为糜烂、瘀斑;Ⅱa型为浅表隆起型,即病灶表面平整,一般略高于周围正常黏膜,但相差高度≤5 mm;Ⅱb型为浅表平坦型,即病灶与周围黏膜高度相当,分界不明显,且病灶表面凹凸不平,多呈颗粒状;Ⅱc型为浅表凹陷型,即病灶表现为浅溃疡状,且底面凹凸不平,凹陷深度<5 mm;Ⅲ型为凹陷型,即病灶黏膜溃疡程度较深,且边缘不规则,可呈结节状改变,此外,病灶黏膜皱襞多表现出中断式变化,而病灶底部多有坏死物。

病理学检查[8]:将经手术切除的GC样本或胃镜活检样本行病理学检查,观察检测样本的分化程度、浸润深度;另留取所有早期GC患者的部分样本,经4%多聚甲醛固定,常规脱水、石蜡包埋、切片,用于观察P504s、p53、Ki-67蛋白表达情况。

1.3 免疫组化法检测GC组织P504s、p53、Ki-67蛋白表达情况

取石蜡切片,行链霉亲合素-生物素复合物法染色,具体操作根据免疫组化试剂盒说明书进行,加兔抗人P504s、p53、Ki-67抗体(ab238312、ab16665、ab15580,英国abcam公司),随后进行显色、复染、脱水、封片,最后在显微镜下拍照。以染色程度(A)与阳性细胞比例(B)乘积确定P504s、p53、Ki-67蛋白表达情况:以A×B<3分为阴性,以A×B≥3分为阳性;且GC样本A:无色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别为0、1、2、3分;而GC样本B:<25%、25%~<50%、50%~75%、>75%分别为0、1、2、3分。

1.4 观察指标

收集所有早期GC患者的内镜分型、病变部位、分化程度、浸润深度,检测P504s、p53、Ki-67蛋白表达情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,计数资料以率(%)表示,行χ^2检验;*Spearman*相关性分析早期GC内镜分型与P504s、p53、Ki-67蛋白表达的关系。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期GC内镜分型与病变部位的关系

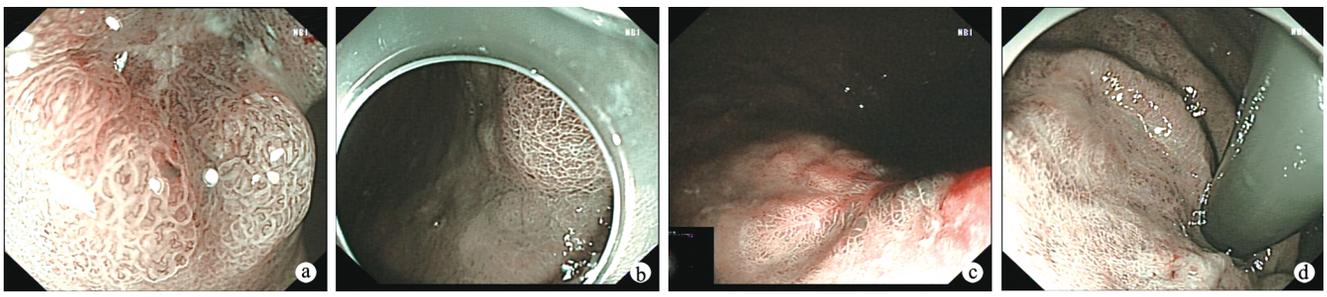
早期GC患者中胃窦部位病变率最高,为55%(55/100),内镜下表现为黏膜粗糙、增厚,花斑样改变(图1a);胃角病变率次之,为20%(20/100),内镜下表现为弧形,黏膜光滑(图1b);胃体病变率第三,为17%(17/100),内镜下表现为黏膜光滑且红白相间(图1c);胃底贲门处病变率最低,为8%(8/100),内镜下表现为黏膜光滑,开闭正常(图1d)。内镜分型:早期GC患者中Ⅰ型占5%(5/100),Ⅱa型占6%(6/100),Ⅱb型占20%(20/100),Ⅱc型占29%(29/100),Ⅲ型占40%(40/100)。各病变部位多以Ⅲ型、Ⅱc型为主。

2.2 早期GC内镜分型与分化程度的关系

早期GC患者中未分化者占32%(32/100),分化者占68%(68/100),分化的早期GC患者占比高于未分化者($P<0.05$);未分化者以Ⅱb型为主,分化者以Ⅲ型为主,见表1。

2.3 早期GC内镜分型与浸润深度的关系

早期GC患者中浸润黏膜层者占56%(56/100),浸



a:胃窦小弯侧0-IIa+IIc;b:胃角0-IIb+IIc;c:胃体大弯侧偏后壁0-IIb;d:胃底贲门处0-IIb

图1 内镜下典型图片

表1 早期GC内镜分型与分化程度的关系(例)

分化程度	*n*	Ⅰ型	Ⅱa型	Ⅱb型	Ⅱc型	Ⅲ型
未分化	32	5	6	13	4	4
分化	68	0	0	7	25	36

润黏膜下层者占44%(44/100),且浸润黏膜层者以Ⅱc型为主,浸润黏膜下层者以Ⅲ型为主,见表2。

表2 早期GC内镜分型与浸润深度的关系(例)

浸润深度	*n*	Ⅰ型	Ⅱa型	Ⅱb型	Ⅱc型	Ⅲ型
黏膜层	56	5	6	19	24	2
黏膜下层	44	0	0	1	5	38

2.4 早期GC内镜分型与P504s、p53、Ki-67蛋白表达的关系

早期GC患者中P504s、p53、Ki-67阳性占比分别为80%(80/100)、78%(78/100)、95%(95/100),P504s、p53、Ki-67阳性的早期GC患者均以Ⅲ型为主,见表3。经*Spearman*相关性分析显示,内镜分型与P504s、p53、Ki-67蛋白表达均呈正相关(r=0.310、0.308、0.349;P=0.034、0.042、0.028)。

表3 早期GC内镜分型与P504s、p53、Ki-67蛋白表达的关系(例)

项目	*n*	Ⅰ型	Ⅱa型	Ⅱb型	Ⅱc型	Ⅲ型
P504s	80	2	6	16	24	32
p53	78	1	5	15	23	34
Ki-67	95	3	5	19	28	40

3 讨论

随着人们生活方式的改变,GC的发生率呈逐年上升趋势,进展期GC患者临床表现为贫血、腹痛等,其5年生存率较低;而早期GC患者无特异性表现,多经胃镜筛查发现,生存率较高[9-11]。因此,记录早期GC患者内镜下表现,分析其与GC分化程度、浸润深度等病理学特征及P504s、p53、Ki-67的关系,对临床诊治早期GC、延长GC患者生存时间有积极意义。

内镜检查可有效检查早期GC。本研究结果显示,早期GC患者的病灶主要集中在胃窦(55%),其次在胃角(22%),与方丽等[8]的研究结果相似,表明在胃镜检查时,应重点检查胃窦、胃角,同时也要注意观察胃体和贲门。本研究结合中华医学会及日本肠镜学会制定的早期GC分类标准[3,8,12]对所有早期GC患者的内镜下表现进行分型,结果显示,早期GC患者以Ⅲ型(40%)居多,Ⅱc型(29%)次之,与方丽等[8]的研究结果类似,表明行内镜检查可确定病灶形态。提示在行内镜检查时,应仔细观察早期GC患者血管形态、黏膜凹凸等情况。若受试者为隆起型病灶,则应选取病灶顶端或基底部取样进行观察;若受试者为凹陷病灶,则应选取病灶基底部及内侧进行多点取样观察,从而提高内镜检查精确度。本研究结果显示,胃窦、胃角等病变部位均以Ⅲ型、Ⅱc型为主,提示Ⅲ型、Ⅱc型在早期GC中发生率较高,与病变部位无关。不同分化程度的GC患者预后可能不同,依据GC患者分化程度可将其分为未分化和分化,本研究结果显示,早期GC患者中未分化者占32%,分化者占68%,与郭宏兴等[3]研究结果一致,且未分化者以Ⅱb型为主,分化者以Ⅲ型为主,表明早期GC中以分化型为主,且不同分化程度患者的内镜分型不同,分化程度可能与内镜分型密切相关。浸润深度可能影响GC患者的治疗方式,而内镜检查可用于早期GC浸润深度的评估[13]。本研究中浸润黏膜层的早期GC患者占56%,浸润黏膜下层的早期GC患者占44%,且浸润黏膜层者以Ⅱc型为主,浸润黏膜下层者以Ⅲ型为主,提示浸润深度可能与内镜分型显著相关。

P504s参与脂肪酸的氧化过程,可用于诊断前列腺肿瘤、早期GC[14-15]。p53基因位于17号染色体17p13.1上,其编码的蛋白可影响细胞周期启动,有野生型p53、突变型p53两种。野生型p53是一种能促进细胞凋亡、修复损伤DNA的抑癌基因,而突变型p53是一种癌基因,其可促进癌细胞增殖,抑制细胞凋亡,p53与GC细胞增殖密切相关[16-17]。有研究发现,p53在GC中的蛋白表达水平较高,与幽门螺杆菌感染相关,p53可能参与GC的发生[18]。Ki-67与细胞增殖情况有

关,其在GC中的阳性表达率较高,可能在GC中起重要作用[19-20]。本研究中早期GC患者P504s、p53、Ki-67阳性占比分别为80%、78%、95%,且均以Ⅲ型为主,且经*Spearman*相关性分析发现,P504s、p53、Ki-67表达与内镜分型呈正相关,与沙金平等[21]的研究结果相似,提示P504s、p53、Ki-67可能参与GC的病理变化,检测P504s、p53、Ki-67蛋白表达水平可能有助于评估早期GC的内镜分型。

综上,早期GC患者内镜分型与分化程度、浸润深度及P504s、p53、Ki-67蛋白表达水平显著相关,确定以上指标有助于临床诊治早期GC。但本研究未深入分析其他内镜表现与病理学特征的关系,也未分析内镜、P504s、p53、Ki-67对早期GC的诊断价值,后期将就此展开研究。

[参考文献]

[1] Pih GY, Gong EJ, Choi JY, et al. Associations of serum lipid level with gastric cancer risk, pathology, and prognosis[J]. Cancer Res Treat, 2021,53(2):445-456. doi:10.4143/crt.2020.599.

[2] Gu JH, Wang XG, Wang LQ, et al. Serum level of interleukin-35 as a potential prognostic factor for gastric cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021,17(1):52-59. doi:10.1111/ajco.13403.

[3] 郭宏兴,高 珂,刘发全,等. 早期胃癌病理特征及内镜检查分析[J]. 赣南医学院学报,2018,38(4):341-345. doi:10.3969/j.issn.1001-5779.2018.04.009.

[4] 王 磊,时军利,李炳庆. 早期胃癌内镜特点及高危因素分析[J]. 中国内镜杂志,2020,26(10):48-53. doi:10.12235/E20200055.

[5] 朱博群,李全林,周平红. 早期胃癌规范化内镜评估和治疗值得关注的问题[J]. 中国实用外科杂志,2019,39(5):459-462. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.05.13.

[6] 马 钰,刘 屹,普彦淞,等. P504S,Ki-67对老年胃癌的早期诊断价值及与幽门螺旋杆菌的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(19):3382-3386. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2020.19.023.

[7] 余艳秋,王建宁,翟启智,等. Ki-67、p53、P504s在胃癌前病变和早期胃癌中的表达及其意义[J]. 胃肠病学,2018,23(10):591-596. doi:10.3969/j.issn.1008-7125.2018.10.004.

[8] 方 丽,袁兴娥. 早期胃癌患者内镜及组织病理学特征观察[J]. 检验医学与临床,2021,18(15):2246-2248. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.030.

[9] Zhong H, Luo X. Serum dihydropyrimidinase-like 3 concentration in patients with gastric cancer and its diagnostic value[J]. Iran J Public Health,2021,50(9):1789-1795. doi:10.18502/ijph.v50i9.7051.

[10] Zou L, Guo L, Zhu C, et al. Serum phospholipids are potential biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2021,519(8):276-284. doi:10.1016/j.cca.2021.05.002.

[11] Sun Y, Jin J, Jing H, et al. ITIH4 is a novel serum biomarker for early gastric cancer diagnosis[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523(12): 365-373. doi:10.1016/j.cca.2021.10.022.

[12] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English ed[J]. Gastric Cancer, 1998, 1: 10-24.

[13] 乌雅罕,张 静,丁士刚. 超声内镜评估早期胃癌浸润深度应用价值的研究进展[J]. 中国微创外科杂志,2021,21(12):1099-1103. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.12.009.

[14] Yang D, Shi X, Lei Y, et al. The auxiliary diagnostic value of prostate-specific antigen and α-methylacyl-CoA racemase in prostate cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 20 (2): 1418-1422. doi: 10.3892/ol.2020.11658.

[15] Hu J, Lu Y, Tang N, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in vaginal gastric-type adenocarcinoma and uterine clear cell carcinoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2020, 63(1): 49-52. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_525_19.

[16] Yang YP, Qin RH, Zhao JJ, et al. BOP1 silencing suppresses gastric cancer proliferation through p53 modulation[J]. Curr Med Sci, 2021, 41(2):287-296. doi:10.1007/s11596-021-2345-y.

[17] Oshima Y, Suzuki T, Yajima S, et al. Serum p53 antibody: useful for detecting gastric cancer but not for predicting prognosis after surgery [J]. Surg Today, 2020, 50(11): 1402-1408. doi: 10.1007/s00595-020-02030-6.

[18] 雷艳杰,卜晓红. FHIT蛋白,Bcl-2蛋白,p53蛋白在胃癌中的表达及其与幽门螺旋杆菌感染的相关性[J]. 实用癌症杂志,2020,35(6):903-906. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.06.010.

[19] Ma K, Li X, Lv J, et al. Correlations between CD4+ FoxP3+ Treg and expression of FoxM1 and Ki-67 in gastric cancer patients[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(2): e63-e69. doi: 10.1111/ajco.13302.

[20] 刘金禄,邱 越,黄俊明,等. Amot-P130,YAP1与Ki-67在胃癌中的表达及临床意义[J]. 广西医科大学学报,2020,37(8):1520-1524. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.08.020.

[21] 沙金平,刁云辉,徐 赟. 早期胃癌形态学分型,病理组织学分型与p53,c-erbB-2表达的关系[J]. 中国现代普通外科进展,2021,24(10):786-790. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.10.007.

(编辑:贺绍梅)