

• 短篇论著 •

CK、MUC5ac、Ki67 表达与胃癌癌前病变的关系及对胃癌早期诊断的价值^{*}

徐星榕¹, 白菊萍¹, 边 芸¹, 权小玲², 姚家喜³

1. 张掖市第二人民医院病理科, 甘肃张掖 734000; 2. 河西学院附属张掖人民医院病理科, 甘肃张掖 734000; 3. 河西学院附属张掖人民医院泌尿外科, 甘肃张掖 734000

摘 要:目的 探讨细胞角蛋白(CK)、黏蛋白(MUC)5ac、核抗原 Ki67 表达与胃癌癌前病变的关系及对胃癌早期诊断的价值。方法 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于张掖市第二人民医院就诊的 102 例胃部不适患者为研究对象, 根据胃镜和病理检查结果分为良性病变组($n=47$)、胃癌癌前病变组($n=32$)和早期胃癌组($n=23$)。比较 3 组患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达情况, 并分析 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达对于早期胃癌的诊断价值。结果 胃癌癌前病变组和早期胃癌组 CK20、CK7、Ki67 阳性表达率均高于良性病变组, MUC5ac 阳性表达率低于良性病变组($P<0.05$); 早期胃癌组 CK20、CK7、Ki67 阳性表达率均高于胃癌癌前病变组, MUC5ac 阳性表达率低于胃癌癌前病变组($P<0.05$); CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 4 项指标联合检测诊断早期胃癌的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为 0.892、89.0%和 92.5%, 均高于各项指标单独检测, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胃癌癌前病变和早期胃癌患者 CK20、CK7、Ki67 阳性表达明显升高, MUC5ac 阳性表达明显降低, 且 4 项指标联合检测对于早期胃癌的诊断价值较高。

关键词:细胞角蛋白; 黏蛋白 5ac; Ki67; 胃癌癌前病变; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.022

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2023)12-1522-04

文献标志码:A

胃癌是消化内科中较为多见的癌症, 好发于中老年人群^[1]。早期胃癌并无明显症状, 部分患者可表现为胃部疼痛、黑便和体重减轻等症状^[2]。目前胃癌的发病机制并不明确, 可能与遗传、饮食、感染等有关。胃黏膜萎缩和肠化生是一种病理表现, 均属于癌前状态, 已有研究证实其是引起胃癌的危险因素^[3]。细胞角蛋白(CK)主要分布于上皮细胞, 是一种复杂的中间丝^[4]。CK7 和 CK20 均可体现细胞的分化阶段, 在胃癌的发病及分化中起到关键的作用。黏蛋白(MUC)5ac 是一种分泌型糖蛋白, 可对胃黏膜起到保护的效果, 在细胞生长、信号传导和黏附中发挥作用^[5]。核抗原 Ki67 是细胞增殖核抗原的一种, 可反映出肿瘤细胞的增殖活性^[6]。上述几种指标在胃癌的检测中均有一定意义, 但目前与癌前病变的关系仍有待考究。因此本研究选取张掖市第二人民医院收治的胃部不适患者的临床资料进行分析, 以研究 CK、MUC5ac、Ki67 表达与胃癌癌前病变的关系及对胃癌早期诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于张掖市第二人民医院就诊的 102 例胃部不适患者为研究对象, 其中男 57 例, 女 45 例; 年龄 39~78 岁, 平均(57.63 ± 5.65)岁, 由张掖市第二人民医院 2 名经验丰富的胃镜医师和病理医师联合诊断确诊为胃部良性病变患者 47 例(良性病变组), 胃癌癌前病变患者 32 例(胃癌癌前病变组), 早期胃癌患者 23 例

(早期胃癌组)。纳入标准: (1) 患者均符合《中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)》^[7] 中相关诊断标准; (2) 患者入院前未接受药物治疗; (3) 患者于张掖市第二人民医院接受胃镜和病理检查; (4) 患者对本研究知情且签署同意书。排除标准: (1) 患者既往合并肠结核、胃食管反流或肠道肿瘤等消化道恶性病变; (2) 患者合并严重肝、肾功能障碍; (4) 患者既往接受胃肠道手术; (5) 患者存在神经认知功能障碍, 无法配合研究。

1.2 方法 收集患者的病灶组织进行检查, 采用 10% 甲醛溶液进行固定, 并以梯度浓度乙醇进行脱水处理; 采用 BIOBASE 全自动包埋机(济南程腾生物技术有限公司)将组织包埋成块, 再以配套组织切片机连续切片; 随后以二甲苯、枸橼酸钠缓冲液和过氧化氢溶液进行脱蜡、抗原修复和过氧化氢酶阻断, 采用磷酸盐缓冲液反复漂洗 3 次; 随后加入山羊血清封闭, 加入稀释后的鼠抗人 CK20 单克隆抗体(上海亿欣生物科技有限公司)、鼠抗人 CK7 单克隆抗体(上海亿欣生物科技有限公司)、鼠抗人 MUC5ac 单克隆抗体(艾美捷科技有限公司)和鼠抗人 Ki67 单克隆抗体(北京普利莱基因技术有限公司); 在 4℃ 下孵育过夜, 随后以磷酸盐缓冲液反复漂洗 3 次后滴加羊抗鼠 IgG(北京索莱宝科技有限公司); 采用辣根过氧化物酶显色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)进行显色处理, 以苏木精(成都普菲德对照品科技有限公司)进行复染, 梯度乙醇脱水, 中性树脂完成封片; 在显微镜下对 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达进行观察。结

^{*} 基金项目: 国家卫健委胃肠肿瘤诊治重点实验室开放基金项目(NLDTG2020015)。

果判定:由两名经验丰富的医师对结果进行判定。CK20、CK7 阳性染色均为淡黄色、棕黄色或者棕褐色,定位在细胞膜;MUC5ac 阳性染色为棕黄色,定位在细胞质;Ki67 阳性染色为棕黄色,定位在细胞核。阳性细胞计数:阳性细胞在视野内占比 $\leq 5\%$ 为 0 分,占比在 $5\% \sim <25\%$ 为 1 分,占比在 $25\% \sim <50\%$ 为 2 分,占比在 $50\% \sim <75\%$ 为 3 分,占比 $\geq 75\%$ 为 4 分;染色强度:淡黄色为 1 分;棕黄色为 2 分;棕褐色为 3 分;阳性细胞计数分数与染色强度分数相乘为最终得分,0 分为阴性, >0 分为阳性。联合诊断标准:只要其中任意一项为阳性即可判断为阳性。

1.3 观察指标 比较 3 组患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 的表达情况,并分析 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达对于早期胃癌的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;诊断价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达情况比较 良性病变组、胃癌癌前病变组和早期胃癌组

CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃癌癌前病变组和早期胃癌组 CK20、CK7、Ki67 阳性表达率均高于良性病变组,MUC5ac 阳性表达率低于良性病变组;早期胃癌组 CK20、CK7、Ki67 阳性表达率均高于胃癌癌前病变组,MUC5ac 阳性表达率低于胃癌癌前病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 胃癌癌前病变患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 蛋白表达与临床病理特征的关系 胃癌癌前病变组不同性别、年龄、发病部位和病理类型患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 阳性表达诊断早期胃癌的价值分析 通过绘制 ROC 曲线分析发现,CK20 诊断早期胃癌的曲线下面积(AUC)为 0.849,灵敏度为 82.6%,特异度为 87.2%;CK7 诊断早期胃癌的 AUC 为 0.860,灵敏度为 87.0%,特异度为 85.1%;MUC5ac 诊断早期胃癌的 AUC 为 0.827,灵敏度为 73.9%,特异度为 91.5%;Ki67 诊断早期胃癌的 AUC 为 0.838,灵敏度为 78.3%,特异度为 89.5%;4 项指标联合检测诊断早期胃癌的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.892、89.0%和 92.5%,均高于各项指标单独检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 表达情况比较[n(%)]

组别	n	CK20		CK7		MUC5ac		Ki67	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
良性病变组	47	41(87.23)	6(12.77)	40(85.11)	7(14.89)	4(8.51)	43(91.49)	42(89.36)	5(10.64)
胃癌癌前病变组	32	17(53.13)	15(46.87) ^a	15(46.87)	17(53.13) ^a	14(43.75)	18(56.25) ^a	15(46.87)	17(53.13) ^a
早期胃癌组	23	4(17.39)	19(82.61) ^{ab}	3(13.04)	20(86.96) ^{ab}	17(73.91)	6(26.09) ^{ab}	5(21.74)	18(78.26) ^{ab}
χ^2		32.750		34.591		31.149		33.410	
P		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

注:与良性病变组比较,^a $P < 0.05$;与胃癌癌前病变组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 胃癌癌前病变患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征	CK20				CK7			
	阴性(n=17)	阳性(n=15)	t	P	阴性(n=15)	阳性(n=17)	t	P
性别								
男	9(52.94)	7(46.67)	0.125	0.723	8(53.33)	8(47.06)	0.125	0.723
女	8(47.06)	8(53.33)			7(46.67)	9(52.94)		
年龄(岁)								
>60~78	7(41.18)	6(40.00)	0.004	0.946	6(40.00)	7(41.18)	0.004	0.946
39~60	10(58.82)	9(60.00)			9(60.00)	10(58.82)		
发病部位								
胃底、贲门、胃体	10(58.82)	9(60.00)	0.004	0.946	9(60.00)	10(58.82)	0.004	0.946
幽门、胃窦	7(41.18)	6(40.00)			6(40.00)	7(41.18)		
病理类型								
肠型化生	11(64.71)	10(66.67)	0.013	0.907	10(66.67)	11(64.71)	0.013	0.907
异型增生	6(35.29)	5(33.33)			5(33.33)	6(35.29)		

续表 2 胃癌癌前病变患者 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征	MUC5ac				Ki67			
	阴性(n=14)	阳性(n=18)	t	P	阴性(n=15)	阳性(n=17)	t	P
性别								
男	8(57.14)	8(44.44)	0.507	0.476	8(53.33)	8(47.06)	0.125	0.723
女	6(42.86)	10(55.56)			7(46.67)	9(52.94)		
年龄(岁)								
>60~78	5(35.71)	8(44.44)	0.248	0.617	5(33.33)	8(47.06)	0.622	0.430
39~60	9(64.29)	10(55.56)			10(66.67)	9(52.94)		
发病部位								
胃底、贲门、胃体	8(57.14)	11(61.11)	0.051	0.820	10(66.67)	9(52.94)	0.622	0.430
幽门、胃窦	6(42.86)	7(38.89)			5(33.33)	8(47.06)		
病理类型								
肠型化生	9(64.29)	12(66.67)	0.019	0.888	11(73.33)	10(58.82)	0.743	0.388
异型增生	5(35.71)	6(33.33)			4(26.67)	7(41.18)		

表 3 CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 阳性表达诊断早期胃癌的价值分析

检验结果	AUC	SE	P	灵敏度(%)	特异度(%)
CK20	0.849	0.054	<0.001	82.6	87.2
CK7	0.860	0.051	<0.001	87.0	85.1
MUC5ac	0.827	0.060	<0.001	73.9	91.5
Ki67	0.838	0.057	<0.001	78.3	89.5
联合检测	0.892	0.047	<0.001	89.0	92.5

3 讨 论

早期胃癌并无明显症状,大部分患者出现症状时已经发展至终末期,导致预后效果较差。胃癌是一个持续性病理改变,可经历正常胃黏膜、浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生和异型增生等过程,最终进展为胃癌^[8]。因此对胃癌癌前病变和早期胃癌的诊断极为重要。本研究为此展开讨论,为临床上胃癌癌前病变和早期胃癌的诊断提供基础。

CK 是细胞骨架成分的一种,能够发挥稳定细胞形态、运动和调节细胞分化的能力^[9]。CK20 是 CK 的一种,具有较高的上皮特异性,在非上皮细胞或者组织中均无表达。通常情况下,CK20 主要分布在细胞核和细胞器周围。当癌变细胞恶性增生时,CK 需要适应恶性细胞引起的细胞形态和功能的改变,进而出现一系列的状态重建^[10]。CK7 最初是在人体卵巢细胞株中被提取,在乳腺、肺、上皮组织和子宫内膜中均呈阳性表达^[11]。本研究结果显示,胃癌癌前病变组和早期胃癌组 CK20 和 CK7 阳性表达率均高于良性病变组。可见 CK20 和 CK7 均在胃癌的发生、发展中发挥着重要的作用。同时进行诊断价值分析发现,两种蛋白对于早期胃癌的诊断价值均较高。MUC5ac 是胃型分泌型黏蛋白的一种,由胃肠道和呼吸道等上皮细胞生成,可发挥保护黏膜上皮和润滑的效果^[12]。MUC5ac 是人体黏膜黏液的重要组成部分,与上皮细胞更新、分化、完整性保持及抵御肿瘤侵袭存在一定的相关性。张月凡等^[13]研究发现,MUC5ac 在胃癌组织中呈低表达,与患者分化程度和预后存在相关性。这与本研究结果,胃癌癌前病变组和早期胃癌组

MUC5ac 阳性表达率低于良性病变组一致。本研究结果还显示,MUC5ac 对于早期胃癌的诊断价值较高。这是因为,胃部出现病理性改变时,MUC5ac 也出现变化,蛋白质结构异常,糖基化、糖基化受到抑制,这均会影响 MUC5ac 对于胃腺的保护,进而导致胃癌癌前病变及胃癌^[14]。Ki67 是大分子蛋白的一种,在细胞周期 G1 后期逐渐开始表达,在 S 期及 G2 期表达逐步升高,直到 M 期表达达到最高值。Ki67 具有 DNA 结合特性,是有丝分裂 DNA 结构的重要维持蛋白,在肿瘤细胞增殖期表达明显升高^[15]。本研究结果显示,胃癌癌前病变组和早期胃癌组 Ki67 阳性表达率均高于良性病变组。这与张兴旺等^[16]研究结果一致,提示 Ki67 在胃癌患者病情进展中具有重要的检测价值。本研究进一步行诊断价值分析,结果显示,Ki67 对于早期胃癌的诊断价值较高,这也进一步证实 Ki67 在早期胃癌的检测中具有重要意义。另外,本研究对 4 项指标进行联合检测发现,其对于早期胃癌的诊断价值均高于各项指标单独检测。可见,4 项指标联合检测能够弥补各项指标检测的不足之处。

综上所述,CK20、CK7、MUC5ac、Ki67 能够有效反映胃癌癌前病变和早期胃癌情况,4 项指标联合检测对于胃癌癌前病变和早期胃癌的诊断价值较高,能够有效弥补单项指标检测的不足。

参考文献

[1] 崔昊,曹博,邓欢,等.早期胃癌淋巴结转移的列线图预测模型[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(1):40-47.
[2] 何颖,雷梓,李庚,等. SEMA5A 基因多态性对幽门螺杆菌感染后胃癌发生风险的影响[J].医学研究生学报,2022,35(1):12-16.
[3] 王思涵,刘玉萍,帅平,等.幽门螺杆菌联合胃蛋白酶原和胃泌素-17 检测对健康体检人群胃癌前状态及胃癌筛查研究[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(14):1056-1060.
[4] 孔宪诚,黄建平,阎良,等.血清细胞角蛋白 19 片段 21-1、E26 转录因子-1 联合¹⁸F-FDG PET/CT 对胃癌术后复发的诊断价值[J].医学综述,2021,27(23):4764-4769.
[5] 杨玉霞,马丽莉,高燕,等. Hp 感染与胃癌及胃癌前病变组织 MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10 表达的关系[J].中

华医院感染学杂志, 2022, 32(5): 721-725.

[6] 廖承磊, 刘立恒, 王子卫. Ki-67 增殖指数在初治可切除胃癌预后中的价值[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 1004-1011.

[7] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.

[8] 康建媛, 张竞超, 李燕君, 等. 基于血清胃功能 3 项及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白探索萎缩胃颗粒对胃癌前病变患者的作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 613-616.

[9] 马蕾, 许靖, 赵凤德, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段、鳞状细胞癌抗原、肿瘤相关抗原联合检测对肺炎型肺癌的诊断价值分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 153-156.

[10] 林雅, 林义, 杨幼萍, 等. TTF-1、Napsin A、CDx2、CK20 和 CDH17 在肺肠型腺癌的诊断价值[J]. 江苏医药, 2020, 46(9): 920-923.

[11] 刘洁, 周晟. 联合检测 CK5/6、CK7 和 TTF-1 在腹壁肿块转移癌来源鉴别中的作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(11): 1328-1329.

[12] 李祥苏, 王冬冬, 吴旭东. 血清 MUC5AC 和 CA199 联合检测在胰腺癌诊断中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 852-855.

[13] 张月凡, 张维婕, 胡家骏, 等. MUC5AC 和 CDX-2 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21): 2282-2285.

[14] 沈慧, 金木兰, 周成军. 早期胃癌黏液表型及相关临床病理组织学分型[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(2): 185-186.

[15] 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.

[16] 张兴旺, 马艳梅, 朱静. 早期胃癌及癌前病变组织中 LC3、Ki-67、SOX9 的表达及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11): 1519-1522.

(收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2023-02-22)

• 短篇论著 •

鼻咽癌组织中 Wilms 瘤相关蛋白及长链非编码 RNA DIAPH1-AS1 的表达及临床意义*

王霞, 王广元, 张一剑

山东省兖矿新里程总医院耳鼻喉科, 山东济宁 273500

摘要:目的 探讨鼻咽癌(NPC)组织中 Wilms 瘤相关蛋白(WTAP)、长链非编码 RNA(lncRNA) DIAPH1-AS1 的表达及临床意义。方法 收集 2015 年 3 月至 2018 年 3 月该院诊治的 78 例 NPC 患者的临床资料。采用实时荧光定量 PCR 检测 NPC 患者癌组织及癌旁组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达;采用 Pearson 相关分析癌组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 对 NPC 的诊断价值;比较不同临床病理特征 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达差异;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达对 NPC 患者生存预后的影响;采用单因素及多因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者生存预后的危险因素。结果 与癌旁组织比较, NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达明显较高($P < 0.05$)。NPC 患者癌组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达呈正相关($r = 0.524, P < 0.05$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期, 有淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达分别明显高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期, 无淋巴结转移的 NPC 患者($P < 0.05$)。WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 及联合检测对 NPC 患者诊断的曲线下面积(95%CI)分别为 0.801(0.734~0.863)、0.738(0.651~0.827)、0.896(0.853~0.938), 联合检测时曲线下面积明显优于 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 单独检测的曲线下面积($Z = 2.392, 3.302, P = 0.017, 0.001$)。WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达的 NPC 患者的 3 年总体生存率分别低于 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 低表达的 NPC 患者($P < 0.05$)。肿瘤 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、WTAP 高表达、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达是影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素。结论 NPC 患者中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达上调, 二者表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关, 是 NPC 患者生存预后的独立危险因素。

关键词:鼻咽癌; Wilms 瘤相关蛋白; 长链非编码 RNA DIAPH1-AS1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.023 **中图法分类号:**R739.62

文章编号:1673-4130(2023)12-1525-05 **文献标志码:**A

鼻咽癌(NPC)是起源于鼻咽部黏膜的恶性肿瘤。我国每年 NPC 新发病例达 4.46 万例, 死亡病例达 2.42 万例^[1]。目前放射治疗是 NPC 的主要治疗方式, 特别是适形调强放射技术的临床应用取得了良好

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS577)。