

· 论 著 ·

HER2、G-17 与胃蛋白酶原 C 在胃癌中的表达及临床意义*

李 洪,冯雪晶,秦 维,庄恢勇

琼海市人民医院检验科,海南琼海 222000

摘要:目的 探讨表皮生长因子受体 2(HER2)、胃泌素-17(G-17)及胃蛋白酶原 C 在胃癌中的表达及临床意义。方法 利用免疫组织化学法检测胃癌组、癌旁组及正常胃黏膜组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率,并对不同临床病理特征间 HER2、G-17、胃蛋白酶原 C 表达率进行比较分析。结果 正常胃黏膜组、癌旁组及胃癌组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组不同 Lauren 分型、分化程度、淋巴转移患者间 HER2 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间 G-17 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胃癌患者 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率可作为胃癌筛查指标,为胃癌的早诊断、早治疗提供可靠的临床依据。

关键词:胃癌; 表皮生长因子受体 2; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.006

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2021)18-2200-04

文献标志码:A

Expression and clinical significance of HER2, G-17 and pepsinogen C in gastric cancer*

LI Hong, FENG Xuejing, QIN Wei, ZHUANG Huiyong

Department of Clinical Laboratory, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan 222000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of epidermal growth factor receptor 2 (HER2), gastrin-17 (G-17) and pepsinogen C in gastric cancer and its clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the positive expression rates of HER2, G-17 and pepsinogen C in gastric cancer group, para-carcinoma group and normal gastric mucosa group, and the expression rates of HER2, G-17 and pepsinogen C among different clinicopathologic features were compared and analyzed. **Results** The positive expression rates of HER2, G-17 and pepsinogen C in normal gastric mucosa group, para-carcinoma group and gastric cancer group were significantly different ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in HER2 positive expression rates among patients with different Lauren types, differentiation degree and lymph node metastasis in gastric cancer group ($P < 0.05$). The positive expression rate of G-17 among patients with different differentiation degree, lymph node metastasis and TNM stage in gastric cancer group was statistically significant ($P < 0.05$). There was statistical significance in the positive expression rate of pepsinogen C among patients with different differentiation degree, lymph node metastasis and TNM stage in gastric cancer group ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of HER2, G-17 and pepsinogen C in patients with gastric cancer can be used as screening indicators for gastric cancer, which provides a reliable clinical basis for early diagnosis and treatment of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; epidermal growth factor receptor 2; gastrin-17; pepsinogen C

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,发病率高,早期临床症状特异度不高,多数患者首次就诊时,病情已发展至晚期,死亡风险大^[1]。寻找胃癌早期诊断及有效治疗的新方法,是目前研究的重点。随着临床对胃

* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(1904320116A2001)。

作者简介:李洪,男,副主任技师,主要从事检验相关研究。

本文引用格式:李洪,冯雪晶,秦维,等. HER2、G-17 与胃蛋白酶原 C 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18):

癌不断深入的研究及生物科学技术的不断发展,胃癌被证实是一种基因疾病,表皮生长因子受体 2 (HER2)、胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原 C 等逐渐被应用于胃癌相关研究^[2-3]。本研究旨在检测胃癌组织内 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率,并分析其与患者临床病理特征间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取琼海市人民医院 2018 年 1 月 31 日至 2019 年 12 月 31 日收治的 89 例胃癌患者和同期选取 30 例经胃镜活检、病理检查证实胃黏膜组织正常(正常胃黏膜组)患者作为研究对象,并将 89 例胃癌患者的胃癌组织作为胃癌组,其胃癌旁组织作为癌旁组。纳入标准:(1)符合《胃癌规范化诊疗指南》^[4]中对胃癌的诊断标准;(2)患者病历资料、病理资料完整;(3)患者意识清楚,符合手术适应证。排除标准:(1)体质过敏或凝血功能障碍;(2)合并严重基础疾病或恶液质;(3)合并全身严重感染;(4)既往上腹部手术及手术史行放疗、化疗及药物治疗、合并其他恶性肿瘤。

1.2 仪器与试剂 石蜡自动连续切片机(德国生产)、台式高速离心机(TGL-16 型)、SZ-93 自动双纯水蒸馏器(上海亚荣)、光学显微镜 Olympus(日本)、西门子冰箱(德国)、电热恒温干燥箱(上海森信)。兔抗人 HER2 单克隆抗体(北京中杉生物技术有限公司);胃泌素抗体(福州迈新公司);兔抗人胃蛋白酶原 C 多克隆抗体(上海活乐生物技术有限公司);免疫组化 SABC 试剂盒(武汉博士德生物技术有限公司);二氨基联苯胺(DAB)显色液、磷酸盐缓冲液(PBS)、苏木精等均购自北京中杉生物技术有限公司。

1.3 方法 (1)石蜡切片:取存档蜡片,4 μm 连续切片后置于 60 °C 恒温箱中烤 2 h,取出后室温下冷却。(2)采用免疫组织化学法检测石蜡切片 HR2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率。使用 PBS 代替一抗,作为空白对照。具体步骤:先将石蜡切片脱蜡,PBS 冲洗 3 次,用封闭液封闭后滴加一抗工作液 37 °C 孵育 6 min,PBS 冲洗,滴加试剂 1、2,再次 PBS 液冲洗,加 DAB 显色,再用苏木素复染,最后用自来水充分冲洗,复染,梯度乙醇脱水,封片。

1.4 结果判定 (1)染色强度根据 5 个观察视野中阳性颗粒数量分为 4 个等级(Sulzers 分级法),无阳性颗粒记为 0 分,弱阳性颗粒记为 1 分,阳性颗粒记为 2 分,强阳性颗粒记为 3 分,最后求出染色强度评分平均值;(2)观察 5 个高倍视野,计算 100 个细胞中阳性百分率,按照阳性细胞计数分为 4 级,分别为无阳性

细胞记 0 分,阳性细胞数 ≤ 25% 记 1 分,阳性细胞数 > 25% ~ 50% 记 2 分,阳性细胞数 > 50% 记 3 分,最后求出阳性细胞计数评分平均值。免疫组织化学标本判定标准为染色强度 × 阳性细胞计数,乘积为 0 ~ < 1 分视为阴性,乘积 ≥ 1 分视为阳性^[5]。

1.5 观察指标 (1)观察正常胃黏膜组、癌旁组及胃癌组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率;(2)胃癌组不同临床病理特征间 HER2、G-17、胃蛋白酶原 C 表达率比较。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验,对 1 < 理论频数 < 5 的 4 个表计数资料进行连续矫正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较 正常胃黏膜组、癌旁组及胃癌组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);正常胃黏膜组及癌旁组 HER2 阳性表达率均显著低于胃癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较[n(%)]

组别	n	HER2	G-17	胃蛋白酶原 C
正常胃黏膜组	30	0(0.00)	8(26.7)	30(100.0)
癌旁组	89	8(9.0)	47(52.8)	40(44.9)
胃癌组	89	28(31.5)	60(67.4)	16(18.0)
χ^2		23.039	15.458	63.074
P		<0.001	<0.001	<0.001
χ_1^2		2.891	6.169	28.079
P_1		0.089	0.013	<0.001
χ_2^2		12.342	15.213	63.657
P_2		<0.001	<0.001	<0.001
χ_3^2		13.928	3.960	15.007
P_3		<0.001	0.047	<0.001

注: χ_1^2 、 P_1 为正常胃黏膜组与癌旁组比较; χ_2^2 、 P_2 为正常胃黏膜组与胃癌组比较; χ_3^2 、 P_3 为癌旁组与胃癌组比较。

2.2 胃癌组不同临床病理特征间 HER2、G-17、胃蛋白酶原 C 表达率比较 胃癌组不同 Lauren 分型、分化程度、淋巴转移患者间 HER2 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间 G-17 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间胃蛋白酶原 C 阳性表

达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 胃癌组不同临床病理特征间 HER2、G-17、胃蛋白酶原 C 表达率比较 [$n(\%)$]

临床病理特征	HER2				G-17				胃蛋白酶原 C			
	阳性表达率	阴性表达率	χ^2	P	阳性表达率	阴性表达率	χ^2	P	阳性表达率	阴性表达率	χ^2	P
年龄												
≥60 岁	16(31.37)	35(68.63)	0.000	0.983	35(68.63)	16(31.37)	0.080	0.778	6(11.76)	45(88.24)	3.127	0.077
<60 岁	12(31.58)	26(68.42)			25(65.79)	13(34.21)			10(26.32)	28(73.68)		
性别												
男	16(40.00)	24(60.00)	2.457	0.117	30(75.00)	10(25.00)	1.902	0.168	8(2.00)	32(80.00)	0.202	0.653
女	12(24.49)	37(75.51)			30(61.22)	19(38.78)			8(16.33)	41(83.67)		
肿瘤部位												
贲门	1(10.00)	9(90.00)	2.612	0.270	7(70.00)	3(30.00)	0.108	0.948	2(20.00)	8(80.00)	0.511	0.775
胃体	9(31.03)	20(68.97)			20(68.97)	9(31.03)			4(13.79)	25(86.21)		
胃窦胃角	18(36.00)	32(64.00)			33(66.00)	17(34.00)			10(20.00)	40(80.00)		
肿瘤最大直径												
≥5 cm	6(30.00)	14(70.00)	0.026	0.873	13(65.00)	7(35.00)	0.069	0.793	5(25.00)	15(75.00)	0.863	0.353
<5 cm	22(31.88)	47(68.12)			47(68.12)	22(31.88)			11(15.94)	58(84.06)		
Lauren 分型												
肠型	26(41.27)	37(58.73)	9.623	0.002	40(63.49)	23(36.51)	1.511	0.219	11(17.46)	52(82.54)	0.039	0.843
弥漫型/混合型	2(7.69)	24(92.31)			20(76.92)	6(23.08)			5(19.23)	21(80.77)		
分化程度												
低分化	3(10.00)	27(90.00)	9.666	0.002	25(83.33)	5(16.67)	9.312	0.002	0(0.0)	30(100.0)	8.298	0.004
中/高分化	35(50.72)	34(49.28)			35(50.72)	34(49.28)			16(23.19)	53(76.81)		
淋巴转移												
是	24(47.06)	27(52.94)	13.478	<0.001	44(86.27)	7(13.73)	19.339	<0.001	3(5.88)	48(94.12)	11.851	0.001
否	4(7.89)	34(92.11)			16(42.10)	22(57.90)			13(34.21)	25(65.79)		
TNM 分期												
I~II 期	5(25.00)	15(75.00)	0.499	0.480	9(45.00)	11(55.00)	5.901	0.015	10(50.00)	10(50.00)	17.940	<0.001
III~IV 期	23(33.33)	46(66.67)			51(73.91)	18(26.09)			6(8.70)	63(91.30)		

3 讨 论

HER2 是表皮生长因子受体家族中的一员, 具有促进细胞分化、抑制细胞凋亡的功效^[6]。通常情况下, HER2 主要表达于胚胎时期, 成年后 HER2 一般不表达, 但在某些不良因素的刺激下, HER2 构象及表达失控, 处于激活状态, 并具备恶性转化活性, 可通过某些特殊通路, 诱导链式反应, 促进肿瘤细胞的生长、增殖、黏附及转移, 参与恶性肿瘤的发生与发展^[7]。黎美仁等^[8]研究发现, 膀胱尿路上皮癌组织内 HER2 阳性表达量明显高于膀胱炎及低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤组织, 且 HER2 阳性表达量还与上皮癌患者肿瘤直径、基层浸润、复发等临床因素相关, 提示 HER2 参与上皮癌的发生与发展。梁宇等^[9]研究提示 HER2 基因突变可能与肺癌患病年轻

化有关。刘雅坤等^[10]研究发现, HER2 在上皮性卵巢癌中呈高度表达, 且其表达量与肿瘤分期、细胞分化程度、淋巴结转移状况等病理特征相关。

本研究结果显示, 正常胃黏膜组及癌旁组 HER2 阳性表达率均显著低于胃癌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 胃癌组不同 Lauren 分型、分化程度、淋巴转移患者间 HER2 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示胃癌组患者胃癌组织中 HER2 阳性表达率异常升高。姜雷等^[11]研究报道与本文研究结果相似。

G-17 是一种重要的胃肠道肽类激素, 主要生理功能是促进黏膜上皮细胞生长, 帮助受损胃黏膜修复并参与胃黏膜炎症反应^[12]。有研究明确指出, 胃泌素可通过加速细胞增殖与分化、抑制肿瘤细胞凋亡、协同

环氧化酶-2 促癌等形式参与胃黏膜癌变^[13]。本文研究发现,胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间 G-17 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

胃蛋白酶原 C 是具有消化功能的内切酶,是胃蛋白酶的前体,胃蛋白酶原 C 广泛分布于胃及近端十二指肠,是胃黏膜细胞分化的终末产物,胃蛋白酶原 C 变化能反映胃分泌功能及分化程度^[14]。本研究结果显示,正常胃黏膜组胃蛋白酶原 C 阳性表达率为 100.0%,癌旁组胃蛋白酶原 C 阳性表达率为 44.9%,而胃癌组胃蛋白酶原 C 阳性表达率为 18.0%。这与胃癌组织内多半有黏膜萎缩,大量细胞的功能被破坏,胃黏膜分泌功能下降,且组织内恶性转化的细胞存在分化障碍,致使胚胎细胞内的胃蛋白酶原 C 基因突变,最终导致胃黏膜细胞终末分化产物胃蛋白酶原 C 阳性表达率降低有关^[15]。此外,本研究还发现,胃癌组不同分化程度、淋巴转移、TNM 分期患者间胃蛋白酶原 C 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,胃癌患者 HER2、G-17 及胃蛋白酶原 C 阳性表达率可作为胃癌筛查指标,为胃癌的早诊断、早治疗提供可靠的临床依据。

参考文献

[1] 韩帮岭,汪亦民,薛英威. 术前血清 ALT 水平与胃癌患者预后的相关性研究[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(1): 13-16.

[2] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2465-2472.

[3] KHAN D, VASU S, MOFFETT C, et al. Expression of gastrin family peptides in pancreatic islets and their role in β -Cell function and survival[J]. Pancreas, 2018, 47(2): 190-199.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范

化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 29-36.

- [5] 王小山, 祁义军, 俞浩远, 等. ROR α 与 REV-ERB α 在人胃癌组织表达情况及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(3): 411-415.
- [6] 潘圣宝, 雷振. 进展期胃癌多层螺旋 CT 表现与 HER2 表达的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(4): 282-285.
- [7] 吴颖, 吴坤河, 阮红民, 等. 乳腺癌 HER2 检测指南 2019 版与 2014 版对 HER2 过表达患者分类影响比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(24): 1876-1882.
- [8] 黎美仁, 路名芝, 郑美蓉, 等. HER2 及 CD44v6 在膀胱尿路上皮癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4641-4647.
- [9] 梁宇, 侯和磊, 姜曼, 等. 中国年轻肺癌患者基因特点研究[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 239-246.
- [10] 刘雅坤, 张辉, 康山, 等. HER2 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及曲妥珠单抗对卵巢癌 SKOV3 细胞的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(3): 187-192.
- [11] 姜雷, 孙慧慧, 关泉林, 等. 胃癌组织中 HER2 的表达及其临床意义[J]. 肿瘤, 2018, 38(3): 222-228.
- [12] 汪斌, 林萍. 组织胃泌素、环氧化酶 2 及外周血淋巴细胞检测水平的主成分分析—决策树模型对胃癌术后淋巴结转移及预后的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1421-1424.
- [13] 张小雯, 尹余平, 杨宇成. 幽门螺杆菌感染对胃溃疡患者胃肠动力及胃泌素水平的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(5): 599-601.
- [14] SANDULEANU S, BRUÏNE A D, BIEMOND I, et al. Ratio between serum IL-8 and pepsinogen A/C: a marker for atrophic body gastritis[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(2): 147-154.
- [15] KOTACHI T, ITO M, YOSHIHARA M, et al. Serological evaluation of gastric cancer risk based on pepsinogen and helicobacter pylori antibody: relationship to endoscopic findings[J]. Digestion, 2017, 95(4): 314-318.

(收稿日期: 2020-11-26 修回日期: 2021-07-21)