

# 基于胃“炎-癌”转化探析肠上皮化生患者 黏膜蛋白表达变化\*

周荻书<sup>1</sup> 潘华峰<sup>1</sup> 蔡甜甜<sup>2</sup> 宋书雅<sup>1</sup> 张伟健<sup>1</sup> 李海文<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:基于胃“炎-癌”转化探析肠上皮化生患者黏膜蛋白表达变化。方法:选取非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生患者各 10 例,免疫组织化学法检测溴素蛋白 4(olfactomedin 4, OLFM4)、尾型同源盒因子 2(caudal type homeobox transcription factor 2, CDX2)、Krüppel 样转录因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)、肝细胞核因子 4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )、共同急性淋巴母细胞性白血病抗原 10(CB-CALLA, CD10) 等蛋白的表达情况。结果:OLFM4 在非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎胃黏膜中散在表达,在肠上皮化生中弥漫性表达;CDX2 在非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎胃黏膜上皮中几乎不表达,在肠上皮化生中呈中度阳性表达;KLF4 在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎中仅在胃腔侧上皮细胞核呈中度阳性表达,在基底侧阴性表达,在肠上皮化生中在胃腔侧上皮细胞核中呈强阳性表达,在基底侧细胞核中呈中度阳性表达;HNF4 $\alpha$  在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎中呈阴性表达,在肠上皮化生中在胃腔侧呈现弥漫性中度阳性表达;CD10 在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎中呈中度阳性弥漫性表达,在肠上皮化生中呈强阳性弥漫性表达。结论:OLFM4、CDX2、KLF4、HNF4 $\alpha$ 、CD10 可作为胃“炎-癌”转化肠上皮化生特异性标志物。

**[关键词]** 胃“炎-癌”转化;肠上皮化生;临床样本;免疫组织化学;溴素蛋白 4;尾型同源盒因子 2;Krüppel 样转录因子 4;肝细胞核因子 4 $\alpha$ ;共同急性淋巴母细胞性白血病抗原 10

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.03

[中图分类号] R256 [文献标志码] A

## Exploring the changes of mucosal protein expression in intestinal metaplasia patients based on gastric "inflammatory-carcinoma" transformation

ZHOU Dishu<sup>1</sup> PAN Huafeng<sup>1</sup> CAI Tiantian<sup>2</sup> SONG Shuya<sup>1</sup>  
ZHANG Weijian<sup>1</sup> LI Haiwen<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China; <sup>2</sup>Department of Spleen and Stomach Diseases, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Haiwen, E-mail: 370062941@qq.com

**Abstract Objective:** Exploring the changes of mucosal protein expression in intestinal metaplasia patients based on gastric "inflammatory-carcinoma" transformation. **Methods:** Patients with non-atrophic gastritis, chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia each ten were selected to detect the expression of olfactomedin 4 (OLFM4), caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2), Krüppel-like factor 4 (KLF4), hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ), CB-CALLA (CD10) and other proteins by immunohistochemistry. **Results:** OLFM4 is expressed scattered in non-atrophic gastritis and chronic atrophic gastritis gastric mucosa, and is expressed diffusely in intestinal metaplasia. CDX2 is almost not expressed in non-atrophic gastritis and chronic atrophic gastritis, but is moderately positive in intestinal metaplasia. The expression of KLF4 in non-atrophic gastritis and chronic atrophic gastritis was only moderately positive in the cell nucleus of the gastric lumen epithelium and negative in the basal side. In intestinal metaplasia, KLF4 is showed strong positive expression in the nucleus of the gastric lumen epithelium and moderate positive expression in the nucleus of the basal side. HNF4 $\alpha$  is negatively expressed in non-atrophic gastritis and chronic atrophic gastritis. In intestinal metaplasia, diffuse moderately positive expression of HNF4 $\alpha$  is found in the gastric lumen epithelium. CD10 is diffuse moderately positive in non-atrophic gastritis and chronic atrophic gastritis and diffuse strongly positive in intestinal metaplasia. **Conclusion:** OLFM4, CDX2, KLF4, HNF4 $\alpha$  and CD10 can be used as specific intestinal metaplasia markers of gastric "inflammatory-carcinoma" transformation.

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82104747);国家重点研发计划(No:2019YFC1709600)

<sup>1</sup>广州中医药大学(广州,510006)

<sup>2</sup>深圳市中医院脾胃病科

通信作者:李海文, E-mail: 370062941@qq.com

引用本文:周荻书,潘华峰,蔡甜甜,等.基于胃“炎-癌”转化探析肠上皮化生患者黏膜蛋白表达变化[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):327-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.03.

**Key words** gastric "inflammation-carcinoma" transformation; gastric intestinal metaplasia; clinical samples; immunohistochemistry; olfactomedin 4; caudal type homeobox transcription factor 2; Krüppel-like factor 4; hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ ; CB-CALLA

胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,最新国内癌症统计报告显示胃癌是中国最常见癌种之一,居癌症总体新发病例数第 3 位(10.5%)<sup>[1]</sup>。胃“炎-癌”转化是胃癌发生前的重要阶段,根据经典的 Correa 假说,肠型胃癌发展模式为:急性胃炎→慢性非萎缩性胃炎→慢性萎缩性胃炎→慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生→异型增生→肠型胃癌。其中,慢性萎缩性胃炎占慢性胃炎患者人群的 23.6%,年癌变率为 0.5%~1.0%<sup>[2]</sup>,肠上皮化生常伴发于慢性萎缩性胃炎,是慢性萎缩性胃炎和胃癌之间的“桥梁”,肠上皮化生的程度和类型是胃癌的风险标记因子。阻断肠上皮化生至胃癌,逆转“炎-癌”转化进程,是降低胃癌高发病率、高死亡率的重要方法。明确胃“炎-癌”的发生和发展机制,寻找肠上皮化生特异性的生物标志物,对于提早诊断和预防胃癌具有重要意义。

本文拟通过观察非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生患者溴素蛋白 4(olfactomedin 4, OLFM4)、尾型同源盒因子 2(caudal type homeobox transcription factor, CDX2)、Krüppel 样转录因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)、共同急性淋巴母细胞性白血病抗原 10(CB-CALLA, CD10)、肝细胞核因子 4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )等蛋白表达的情况,初步阐明胃“炎-癌”转化患者肠上皮化生黏膜蛋白表达变化,以期为胃癌的早期防治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究选取胃黏膜组织均来自深圳市中医院,全部患者均经快速脲酶试验或 C<sup>13</sup> 呼气试验证实 Hp(-),所有患者均行胃镜检查,并取胃窦小弯侧黏膜进行活检。依据苏木精-伊红染色及 AB-PAS 染色进行病理诊断分级,包括非萎缩性胃炎 10 例、慢性萎缩性胃炎 10 例、胃黏膜肠上皮化生 10 例。标本采集获得深圳市中医院伦理审查委员会批准执行(No:K2022-011-02)。

### 1.2 药品与试剂

OLFM4 抗体(ab105861), Thermo Fisher; HNF4 $\alpha$  抗体(ab181604)、KLF4 抗体(ab215036), Abcam; CDX2 抗体(# 12306), Cell Signaling Technology; CD10 抗体(GB114689), Servicebio; 二抗(ab205718), Abcam; 免疫组织化学试剂盒(13079), Cell Signaling Technology; 苏木精-伊红染色试剂盒(GP1031), Servicebio; AB-PAS 染色试剂盒(GP1041), Servicebio; 无水乙醇、二甲苯、柠

檬酸,国药集团化学试剂有限公司。

### 1.3 主要仪器

Donatello 脱水机,意大利迪佩斯;JB-P5 包埋机,武汉俊杰电子有限公司;RM2016 病理切片机,上海徠卡仪器有限公司;KD-P 组织摊片机,浙江省金华市科迪仪器设备有限公司;DHG-9140A 烤箱,上海慧泰仪器制造有限公司;E100 显微镜,尼康仪器有限公司。

### 1.4 方法

**1.4.1 胃黏膜组织的制备** 将胃黏膜置于中性甲醛缓冲液中固定,保持组织固有形态,水流清洗去甲醛,将组织样本过梯度乙醇脱水,置于二甲苯透明,浸蜡,并以石蜡包埋、切片、烤片后保存。

**1.4.2 苏木精-伊红染色及 AB-PAS 染色** 苏木精-伊红染色:石蜡切片脱蜡至水,苏木精染色、脱色,伊红染色、脱色,透明、封固,置于白光显微镜下进行结果判读。

AB-PAS 染色:石蜡切片脱蜡至水,AB-PAS 染液 C 染色、脱色,AB-PAS 染液 B 酸化、脱色,AB-PAS 染液 A 酸化、脱色,透明、封固,置于白光显微镜下进行结果判读。

**1.4.3 免疫组织化学染色方法** 石蜡切片脱蜡至水,抗原修复液修复抗原,双氧水溶液孵育阻断内源性过氧化物酶,血清封闭,滴加适宜浓度的一抗孵育过夜,滴加与一抗相应种属的二抗孵育,加 DAB 显色,苏木精复染细胞核,脱色、透明、封固,置于白光显微镜下进行结果判读。每张切片在 400 倍光镜下随机选取 5 个视野拍照,Image-Pro-Plus 进行图像半定量分析,以平均吸光度(A)表示强度。

### 1.5 统计学方法

由 SPSS 23.0 统计学软件进行统计,检验水平  $\alpha=0.05$ 。多组间均值的比较采用单因素方差分析,方差齐时,组间均值比较采用 LSD 检验,方差不齐时,采用 Tamhane's  $T^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生胃黏膜病理学**

**2.1.1 苏木精-伊红染色** 非萎缩性胃炎可见胃黏膜炎性细胞浸润,局部有充血、出血;慢性萎缩性胃炎可见胃黏膜固有层萎缩变薄,黏膜下结缔组织增生;肠上皮化生可见小凹上皮内杯状细胞形成,胃黏膜腺腔扩张,富含黏液,黏膜下结缔组织增生。见图 1。

**2.1.2 AB-PAS 染色** 非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎可见胃黏膜分泌中性黏液,着染紫红色,肠上皮化生可见胃黏膜层分泌较多的酸性黏液,着染蓝色。见图 2。

**2.2 免疫组织化学结果**

**2.2.1 胃癌前病变患者黏膜 OLFM4 蛋白表达情况** OLFM4 主要是分泌蛋白,定位于细胞外空间,线粒体和细胞核黄色、棕黄色。非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎中 OLFM4 在胃黏膜上皮细胞中散在表达,在肠上皮化生中呈弥漫性表达,在胃腔侧呈弱阳性,在基底侧呈现强阳性表达。见图 3。

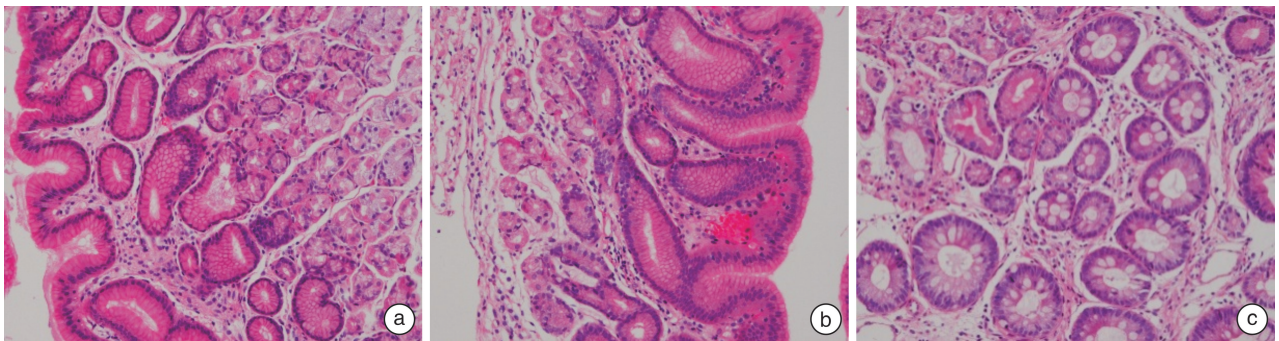
**2.2.2 胃癌前病变患者黏膜 CDX2 蛋白表达情况** CDX2 定位于细胞核,着染褐色。在非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎中 CDX2 在胃黏膜上皮细胞中几乎不表达,在肠上皮化生中主要在胃腔侧呈中

度阳性表达。见图 4。

**2.2.3 胃癌前病变患者黏膜 KLF4 蛋白表达情况**

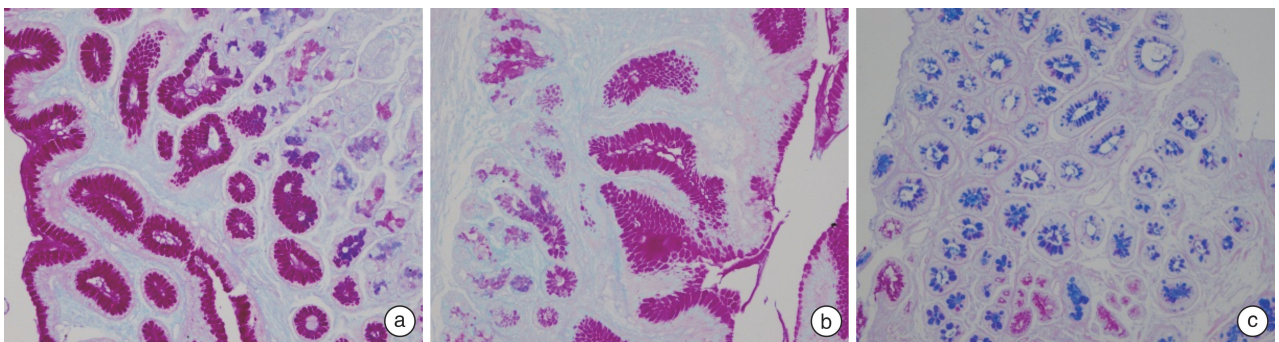
KLF4 定位于细胞核,着染褐色。在非萎缩性胃炎中 KLF4 仅在胃腔侧上皮细胞核呈中度阳性表达,在基底侧阴性表达,在慢性萎缩性胃炎中 KLF4 表达范围较非萎缩性胃炎向基底侧进一步延伸,表达强度与非萎缩性胃炎相似;在肠上皮化生中 KLF4 在胃腔侧上皮细胞核中呈强阳性表达,在基底侧细胞核中呈中度阳性表达。见图 5。

**2.2.4 胃癌前病变患者黏膜 HNF4α 蛋白表达情况** HNF4α 定位于细胞核,着染褐色。在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎中,HNF4α 在胃黏膜上皮中呈阴性表达;在肠上皮化生中 HNF4α 在胃腔侧呈现弥漫性中度阳性表达,在基底侧呈阴性表达。见图 6。



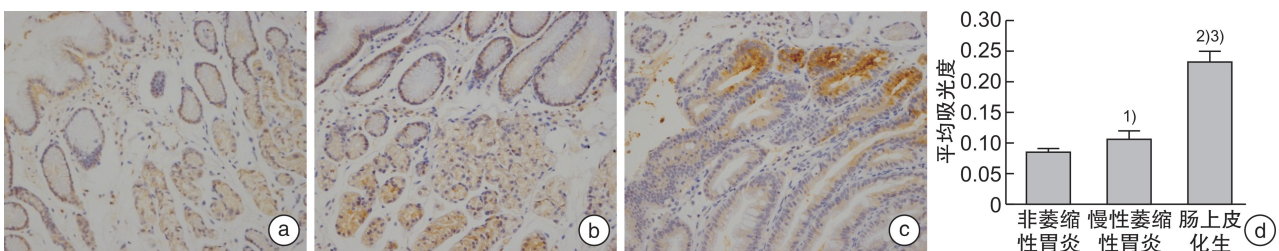
a: 非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生。

图 1 苏木精-伊红染色图片(×200)



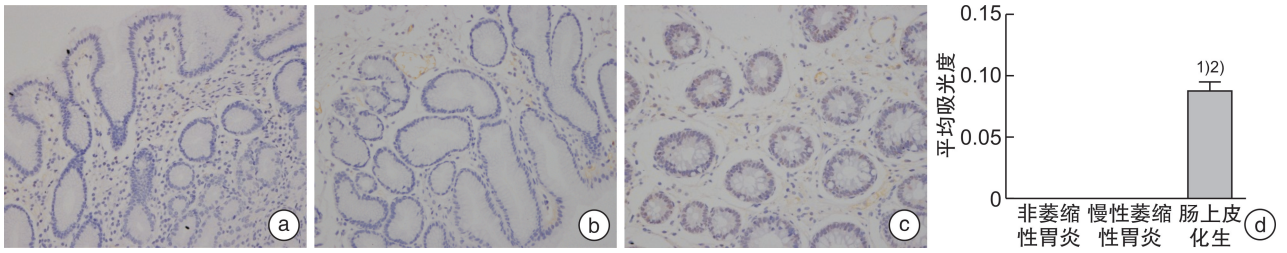
a: 非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生。

图 2 AB-PAS 染色图片(×200)



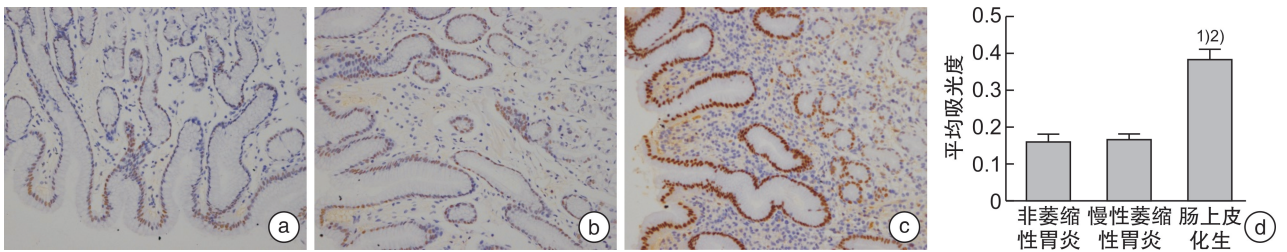
a: 非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生;d:与非萎缩性胃炎比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.001$ ;与慢性萎缩性胃炎比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.001$ 。

图 3 OLFM4 免疫组织化学结果(×200)



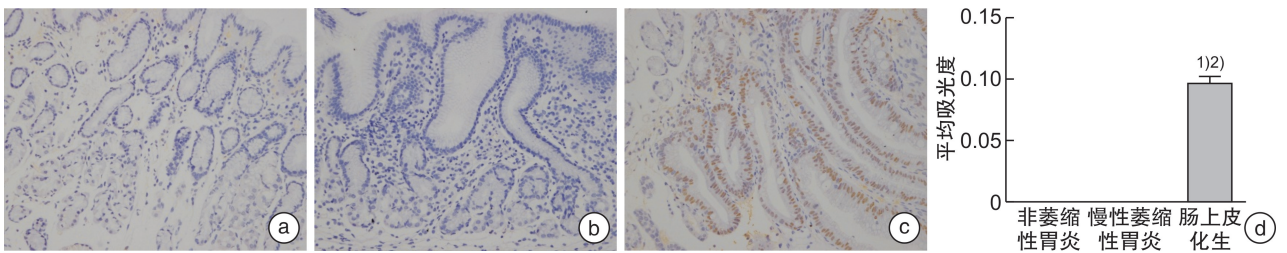
a:非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生;d:与非萎缩性胃炎比较,<sup>1)</sup> $P < 0.001$ ;与慢性萎缩性胃炎比较,<sup>2)</sup> $P < 0.001$ 。

图 4 CDX2 免疫组织化学结果(×200)



a:非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生;d:与非萎缩性胃炎比较,<sup>1)</sup> $P < 0.001$ ;与慢性萎缩性胃炎比较,<sup>2)</sup> $P < 0.001$ 。

图 5 KLF4 免疫组织化学结果(×200)



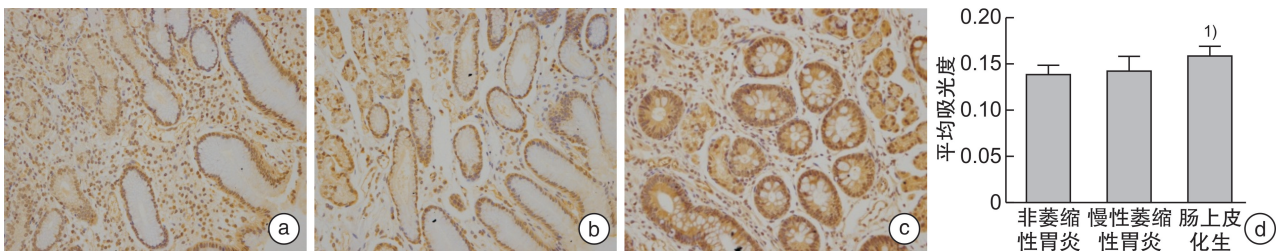
a:非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生;d:与非萎缩性胃炎比较,<sup>1)</sup> $P < 0.001$ ;与慢性萎缩性胃炎比较,<sup>2)</sup> $P < 0.001$ 。

图 6 HNF4α 免疫组织化学结果(×200)

2.2.5 胃癌前病变患者黏膜 CD10 蛋白表达情况

CD10 定位于细胞膜及细胞质,着染黄色、棕黄色。在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎胃黏膜上

皮呈中度阳性弥漫性表达,在肠上皮化生中呈强阳性弥漫性表达。见图 7。



a:非萎缩性胃炎;b:慢性萎缩性胃炎;c:肠上皮化生;d:与非萎缩性胃炎比较,<sup>1)</sup> $P < 0.001$ 。

图 7 CD10 免疫组织化学结果(×200)

3 讨论

胃癌起病隐匿,早期患者往往无明显症状,因此极易漏诊,在确诊时已处于晚期或已发生转移,

因此预后较差,严重威胁人类的健康。因此早期诊断、识别是胃癌预防和治疗的重中之重,肠上皮化生属胃“炎-癌”转化的关键阶段,识别其相关标志

物对预测胃癌、提高患者生存率等具有深远意义。

OLFM特指一类具有约250个氨基酸保守结构域的糖蛋白家族,最早于牛蛙嗅觉上皮中的化学感觉树突纤毛中分离,基于其独特的定位特点而被命名。OLFM4是肠上皮化生的特异性标志物,相较于慢性萎缩性胃炎,OLFM4在肠上皮化生中的表达明显升高。在肠上皮化生中,OLFM4局限于肠上皮化生腺基底,随着病情进展向小凹上皮过度中逐渐降低,类似于肠隐窝的干细胞表达谱。本实验中,在非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎阶段,OLFM4在胃黏膜上皮细胞中散在表达,在肠上皮化生阶段呈弥漫性表达,尤其在基底侧呈现强阳性表达,再次证实了这种观点。有学者认为OLFM4可能是肠上皮化生干细胞特异性的标记物,在胃黏膜肠上皮化生的发展和胃癌中发挥了重要的调控作用<sup>[3]</sup>。此外,组织病理学显示,OLFM4是胃癌分化良好的分子标志物,OLFM4在Ⅰ期胃癌和肠型腺癌中表达明显增强,而在Ⅲ期胃癌和弥漫型腺癌中表达降低或不表达<sup>[4]</sup>,提示OLFM4可能参与早期胃癌的发病。在预后评价中,虽然OLFM4的表达对胃癌总体没有预后判断价值,但OLFM4与Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期胃癌生存不良相关,提示其表达对晚期胃癌具有预后意义<sup>[5]</sup>。

CDX2是一种肠道特异性同源盒因子,位于细胞核,对肠上皮细胞的增殖和发育至关重要,也是调节成人胃肠上皮稳态的关键转录因子之一。体外实验证实,肠道干细胞中CDX2的基因缺失导致其转化为胃干细胞。而在CDX2高表达的胃癌细胞中,胃标记基因的表达有被抑制的趋势<sup>[6]</sup>。本实验中非萎缩性胃炎及慢性萎缩性胃炎阶段CDX2在胃黏膜上皮细胞中几乎不表达,在肠上皮化生阶段呈中度阳性表达。CDX2在胃黏膜中的病理性表达会导致肠上皮化生,是肠上皮化生的经典生物学标志物。CDX2在肠上皮化生杯状细胞和吸收细胞的细胞核中表达,还可以通过刺激肠道标志物如MUC2、KLF4、S-I和VIL1等的表达调控肠上皮化生的分化。在胃“炎-癌”转化中,CDX2在完全型肠上皮化生中表达最高,其次为不完全型肠上皮化生,不典型增生和胃腺癌组织中表达最低,提示CDX2蛋白主要与肠上皮化生相关,与不典型增生和腺癌相关性较低,可为胃癌的风险评估提供依据<sup>[7]</sup>。在胃癌中,CDX2是肠型腺癌的独立风险因素,在肠型腺癌中CDX2的表达高于弥漫型腺癌<sup>[8]</sup>。在预后方面,与CDX2阴性病例相比,CDX2阳性病例更可能表现出更好的预后组织病理学特征,包括早期阶段更少的淋巴管和周围神经浸润以及淋巴结转移,提示CDX2可能具有一定的抗癌作用<sup>[9]</sup>。

KLF4的表达与肠上皮化生密切相关,在本实

验中,KLF4在肠上皮化生胃腔侧上皮细胞核中呈强阳性表达,在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎阶段仅在胃腔侧上皮细胞核呈中度阳性表达。体外实验证实,KLF4激活可促进胃黏膜肠上皮化生的发展,在胆汁酸诱导的肠上皮化生细胞模型中,脱氧胆酸刺激导致胃黏膜上皮细胞G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)表达显著增加,正向调节KLF4,促进细胞肠上皮化生表型<sup>[10]</sup>,而在相同的细胞模型中过表达胃分化转录因子SOX2,可以明显抑制肠上皮化生特异性基因的表达,包括KLF4、HNF4 $\alpha$ 、CDH17等<sup>[11]</sup>。在与胃黏膜肠上皮化生相似的食管Barrett化生中也同样观察到了KLF4表达的强烈增加,在食管上皮细胞中敲低KLF4逆转了Barrett化生表型,而KLF4过表达则诱导了MUC2等杯状细胞标记物的产生<sup>[12-13]</sup>。KLF4过表达小鼠胃黏膜上皮分化结构类似于SPEM谱系,表现为过量的酸性黏蛋白表达,TFF2阳性黏液细胞数量也明显增加<sup>[14]</sup>。KLF4在Hp诱导胃癌的发生中也起着重要的调控作用,在Hp(+ )的胃癌中KLF4表达明显降低<sup>[15]</sup>,此外,与Hp(- )胃癌相比,Hp(+ )胃癌的KLF4表达更低<sup>[16]</sup>。KLF4低表达与患者的总生存率呈负相关,可作为胃癌的预后标志物<sup>[17]</sup>。

HNF4 $\alpha$ 是一种内胚层的发育调节因子,在细胞核中表达,调控结肠上皮细胞的分化和杯状细胞成熟过程。在正常人的结肠和小肠中常见,在食管和胃黏膜中表达可能有助于食管、胃黏膜的肠道表型分化。HNF4 $\alpha$ 诱导是Barrett化生形成的关键转录因子之一,在小鼠食管类器官中异位表达HNF4 $\alpha$ 会诱导TFF3、VIL1、E-cadherin等Barrett表型分子的表达<sup>[18]</sup>。由P1启动子驱动的HNF4 $\alpha$ 不能在正常胃黏膜中检测到,但可在肠上皮化生中检测到,提示P1启动子驱动的HNF4 $\alpha$ 可能是一种新的肠上皮化生高敏感标志物<sup>[19]</sup>。在本实验中,HNF4 $\alpha$ 在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎阶段在胃黏膜上皮中呈阴性表达,在肠上皮化生阶段在胃腔侧呈现弥漫性中度阳性表达,再次证实了HNF4 $\alpha$ 可能是肠上皮化生的特异性标志物。除了非肿瘤肠表型胃腺以外,HNF4 $\alpha$ 的表达还与胃癌的肠表型相关,HNF4 $\alpha$ 在胃腺癌组织中表达,在肠型腺癌中表达尤其强烈,提示HNF4 $\alpha$ 可能参与了胃黏膜和胃腺癌肠表型的分化<sup>[20]</sup>。

CD10是一种细胞膜结合的中性肽内酶,在小肠上皮细胞的刷状缘呈强阳性表达,被作为肠表型的标记物。本实验中,在非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎阶段CD10在胃黏膜上皮呈中度阳性弥漫性表达,在肠上皮化生阶段CD10呈强阳性弥漫性表达。有研究认为,CD10染色可用于区分完全型肠上皮化生(阳性染色)和不完全型肠上皮化生(阴

性染色)腺体,因为不完全型肠上皮化生吸收细胞比完全型肠上皮化生的吸收细胞具有更短、分布更稀疏的绒毛<sup>[21]</sup>。CD10 属于金属蛋白酶家族中成员,其结构与基质金属蛋白酶和间质溶解素相似。在胃癌组织中,间质细胞分泌大量分泌 CD10 和  $\alpha$ -SMA, $\alpha$ -SMA 是间质细胞发生肌纤维母细胞化的特异性标记物,胃癌组织中间质细胞可能通过分泌 CD10 降解细胞外基质和促进肌纤维母细胞分化,诱发胃癌的转移。在胃癌组织中,间质细胞 CD10 表达上调与淋巴结转移相关,还与血管侵犯呈正相关<sup>[22]</sup>。

#### 4 结论

综上所述,OLFM4、CDX2、KLF4、HNF4 $\alpha$ 、CD10 均可作为胃“炎-癌”转化肠上皮化生的标志物。CDX2、CD10 是经典的肠上皮化生的生物学标志物,在肠型胃癌中的研究也较为广泛。OLFM4、KLF4 和 HNF4 $\alpha$  是胃“炎-癌”转化肠上皮化生的新型标志物,近年来逐渐受到研究人员重视。OLFM4 是肠干细胞的生物学标志物,在肠上皮化生中,OLFM4 主要在肠上皮化生腺体基部表达,因此常作为肠上皮化生的特异性生物学标志物。KLF4 和 HNF4 $\alpha$  也可以作为肠上皮化生的生物学标志物,动物和细胞实验均证实,在肠上皮化生中 KLF4 表达明显增加,而 HNF4 $\alpha$  是 Barrett 化生形成的关键转录因子之一,在 Barrett 化生、SPEM 和肠上皮化生中表达均有升高,但在临床层面的验证较少。本文从临床角度证实了 KLF4 和 HNF4 $\alpha$  在肠上皮化生组织中的特异性高表达,KLF4 和 HNF4 $\alpha$  可作为肠上皮化生的特异性标志物。

随着实验技术及数据分析方法的不断发展,越来越多的肠上皮化生预测标志物被开发以及应用。在临床实践中,需要根据患者的个人情况,合理评估后选择蛋白标志物,从而更好地应用于胃癌前病变的评估和胃癌的预测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2] Du YQ,Bai Y,Xie P,et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. BMC Gastroenterol,2014,14:21.
- [3] Jang BG, Lee BL, Kim WH. Intestinal stem cell markers in the intestinal Metaplasia of stomach and barrett's esophagus[J]. PLoS One,2015,10(5):e0127300.
- [4] Liu W, Zhu J, Cao L, et al. Expression of hGC-1 is correlated with differentiation of gastric carcinoma[J]. Histopathology,2007,51(2):157-165.
- [5] Jang BG, Lan Lee B, Kim WH. Olfactomedin-related proteins 4 (OLFM4) expression is involved in early gastric carcinogenesis and of prognostic significance in advanced gastric cancer[J]. Virchows Arch,2015,467(3):285-294.
- [6] Nakayama C, Yamamichi N, Tomida S, et al. Transduced caudal-type homeobox (CDX) 2/CDX1 can induce growth inhibition on CDX-deficient gastric cancer by rapid intestinal differentiation[J]. Cancer Sci, 2018,109(12):3853-3864.
- [7] Liu Q, Teh M, Ito K, et al. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer[J]. Mod Pathol, 2007, 20(12):1286-1297.
- [8] Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach[J]. Cancer Lett, 2002, 176(1):47-55.
- [9] Hao YS, Liu BL, Liang YX, et al. Further prognostic stratification of intestinal type of gastric adenocarcinoma by CDX2 expression pattern[J]. Hum Pathol, 2023,131:61-67.
- [10] Ni Z, Min YL, Han C, et al. TGR5-HNF4 $\alpha$  axis contributes to bile acid-induced gastric intestinal metaplasia markers expression[J]. Cell Death Discov, 2020, 6:56.
- [11] Yuan T, Ni Z, Han C, et al. SOX2 interferes with the function of CDX2 in bile acid-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:24.
- [12] Vega ME, Giroux V, Natsuzaka M, et al. Inhibition of Notch signaling enhances transdifferentiation of the esophageal squamous epithelium towards a barrett's-like metaplasia via KLF<sub>4</sub> [J]. Cell Cycle, 2014, 13(24):3857-3866.
- [13] Kazumori H, Ishihara S, Takahashi Y, et al. Roles of Kruppel-like factor 4 in oesophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development[J]. Gut, 2011, 60(5):608-617.
- [14] Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, et al. Loss of Klf4 in mice causes altered proliferation and differentiation and precancerous changes in the adult stomach[J]. Gastroenterology, 2005, 128(4):935-945.
- [15] Zhao RR, Liu ZX, Xu WT, et al. *Helicobacter pylori* infection leads to KLF<sub>4</sub> inactivation in gastric cancer through a TET1-mediated DNA methylation mechanism[J]. Cancer Med, 2020, 9(7):2551-2563.
- [16] Ou Y, Ren HF, Zhao RR, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes the malignant transformation of gastric mucosal epithelial cells through the dysregulation of the miR-155/KLF<sub>4</sub> signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(8):1427-1437.
- [17] Hashimoto I, Nagata T, Sekine S, et al. Prognostic significance of KLF<sub>4</sub> expression in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2):819-826.
- [18] Collepriest BJ, Burke ZD, Griffiths LP, et al. Hnf4 $\alpha$  is a key gene that can generate columnar metaplasia in oesophageal epithelium[J]. Differentiation, 2017, 93:39-49.

# 480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律 及其与病理改变的相关性研究\*

王阳<sup>1</sup> 王萍<sup>1</sup> 李中玉<sup>1</sup> 徐晴<sup>1</sup> 田依冰<sup>1</sup> 葛文通<sup>1</sup> 赵晓凡<sup>1</sup> 温艳东<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:研究胃黏膜异型增生中医证候分布规律及其与病理改变的相关性。方法:采用横断面研究方法,使用统一诊断标准,收集 480 例胃黏膜低级别/不确定性异型增生患者病理诊断,并采集患者主症次症、舌脉等中医四诊信息,明确其中医证候类型及病理组织分类。建立数据库,并采用 IBM-SPSS 26.0 软件进行数据分析。结果:共纳入病例 480 例,其中低级别异型增生患者 261 例,不确定性异型增生患者 219 例。所有患者单一证候及复合证候频次共计 706 次,单一证候患者为 276 例,兼夹两种证候者为 182 例,兼夹三种证候者为 22 例。证候出现频次为:肝胃郁热证>脾胃气虚证>胃络瘀阻证>脾胃湿热证>脾胃虚寒证>肝胃气滞证>胃阴不足证。脾胃气虚证年龄高于非脾胃气虚证( $P<0.05$ )。脾胃虚寒证与萎缩范围、萎缩程度之间呈负相关( $P<0.05$ ),脾胃气虚证与异型增生、萎缩、肠化生病变范围之间呈正相关( $P<0.05$ )。结论:肝胃郁热、脾胃气虚及胃络瘀阻是异型增生的常见证候;脾胃虚寒证较多分布在萎缩程度较轻及萎缩范围较小的疾病前期;脾胃气虚是异型增生发病的重要环节,更是其病变发生发展乃至癌变中的关键证候,常伴气滞、血瘀、郁热、湿热等兼夹为病。

**[关键词]** 异型增生;胃癌前病变;中医证候;横断面研究

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.04

[中图分类号] R259 [文献标志码] A

## Study on the distribution of TCM syndromes and their correlation with pathological changes in 480 patients with gastric mucosal dysplasia

WANG Yang<sup>1</sup> WANG Ping<sup>1</sup> LI Zhongyu<sup>1</sup> XU Qing<sup>1</sup> TIAN Yibing<sup>1</sup>  
GE Wentong<sup>1</sup> ZHAO Xiaofan<sup>1</sup> WEN Yandong<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Digestive Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China; <sup>2</sup>Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: WEN Yandong, E-mail: wen6120@126.com

**Abstract Objective:** To study the distribution of TCM syndromes of gastric mucosal dysplasia and its correlation with pathological changes. **Methods:** Using a cross-sectional research method and using unified diagnostic criteria, the pathological diagnosis of 480 patients with low-grade/uncertain dysplasia of gastric mucosal was collected, and the four diagnosis information of Traditional Chinese Medicine, such as primary and secondary symptoms, tongue and pulse, were collected to clarify their TCM syndrome types and pathological tissue classification. The database was established, and the data analysis was carried out by using IBM-SPSS 26.0 software. **Results:** A total of 480 cases were included in this study, there were 261 patients with low grade dysplasia and 219 patients with uncertain dysplasia. The total frequency of single syndrome and complex syndrome in all patients was 706

\*基金项目:中国中医科学院科技创新工程(No:CI2021A01005);国家重点研发计划(No:2017YFC1700601)

<sup>1</sup>中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京,100091)

<sup>2</sup>中国中医科学院眼科医院

通信作者:温艳东,E-mail:wen6120@126.com

引用本文:王阳,王萍,李中玉,等. 480 例胃黏膜异型增生患者的中医证候分布规律及其与病理改变的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):333-339. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.05.04.

[19] Tanaka T, Jiang S, Hotta H, et al. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha in the pathogenesis of human cancer[J]. J Pathol, 2006, 208(5):662-672.

[20] Kojima K, Kishimoto T, Nagai Y, et al. The expression of hepatocyte nuclear factor-4alpha, a developmental regulator of visceral endoderm, correlates with the intestinal phenotype of gastric adenocarcinomas [J]. Pathology, 2006, 38(6):548-554.

[21] Koulis A, di Costanzo N, Mitchell C, et al. CD10 and Das1: a biomarker study using immunohistochemistry to subtype gastric intestinal metaplasia[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):197.

[22] 黄文斌,周晓军,孟奎,等. 胃癌组织中间质细胞 CD10 的表达及其临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(6):447-449,499.

(收稿日期:2023-03-12)