

网络出版时间:2024-12-05 14:07:11 网络出版地址:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.023

CST4、HP 抗体分型及 HER2 在胃癌中的表达及其诊断价值

金水¹,王瑞²,张丹丹¹,路亮¹(安徽医科大学附属巢湖医院¹ 消化内科、² 病理科,巢湖 238000)

摘要 **目的** 探讨人半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S(CST4)、幽门螺杆菌(HP)抗体分型及人表皮生长因子受体 2(HER2)在胃癌患者中的表达及其对于预测胃癌淋巴结转移和 TNM 分期的预测价值。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2023 年 12 月入住安徽医科大学附属巢湖医院接受手术的 150 例胃癌患者作为研究对象,术前行血清 CST4 及 HP 抗体分型检测,术后采用免疫组化检测胃癌组织中 HER2 表达水平。比较不同血清 CST4、HP 抗体分型及 HER2 表达的胃癌患者手术后临床病理资料并进行相关性分析。通过 ROC 曲线比较血清 CST4、HP 抗体分型及 HER2 表达单项及联合检测对于胃癌淋巴结转移及 TNM 分期的预测价值。**结果** CST4、HPI 型及 HER2 阳性表达患者的肿瘤浸润深度更深,更易发生远处淋巴结转移,TNM 分期更高($P < 0.05$),同时 CST4 阳性表达患者肿瘤更易发生脉管和神经侵犯($P < 0.05$),HPI 型阳性表达患者肿瘤多发生于贲门、胃底部,且肿瘤直径较大、更易侵犯脉管($P < 0.05$),而 HER2 与肿瘤分化程度呈负相关,多发生高中分化肿瘤($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,患者血清 CST4、HPI 型及 HER2 表达单项及联合检测预测胃癌淋巴结转移的 AUC 分别为 0.780、0.676、0.611 和 0.872($P < 0.05$),诊断胃癌 TNM 分期的 AUC 分别为 0.762、0.635、0.613 和 0.801($P < 0.05$),联合检测的诊断效能均高于各单项检测。**结论** 血清 CST4、HPI 型及 HER2 表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关,血清 CST4、HPI 型和 HER2 表达可作为胃癌患者有无淋巴结转移及 TNM 分期的重要预测指标,为临床诊断提供新的思路。

关键词 人半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S;幽门螺杆菌抗体分型;人表皮生长因子受体 2;胃癌;病理分期;胃癌淋巴结转移

中图分类号 R 446.11

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)12-2229-08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.023

2024-10-22 接收

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(编号:2023AH050581);安徽医科大学校科研基金项目(编号:2022xkj208)

作者简介:金水,男,副主任医师,硕士;

路亮,男,主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail:105982304@qq.com

胃癌仍然是全球范围内的一种重要癌症,2020 年研究^[1]显示,每年有超过 100 万新发病例,占有新发恶性肿瘤的 5.6%,约有 77 万人死亡(相当于全球每 13 名患者死亡中就有一名胃癌患者),其发病率在全球排名第五,病死率在全球排名第四。胃癌是中国第二大癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因^[2]。中国的病死率/发病率(0.845)和 5 年患

respectively. The area under the ROC curve (95% CI) was 0.791 (0.749 - 0.834) and 0.625 (0.577 - 0.674), respectively. Among the predictive variables output by the BPNN model, the top five factors that had the greatest impact on the grouping were highest body temperature, duration of fever, glutamyl transpeptidase, aspartate aminotransferase, and globulin. There were 3 of the top 10 overlaps in the importance of the predictive variables output by the two models, which were the highest body temperature, duration of fever and limb shaking. **Conclusion** The BPNN model and Logistic regression model perform well in screening and verifying the risk factors of severe hand-foot-mouth disease, but the comprehensive prediction performance of BP neural network model is better. The top five influencing factors of severe HFMD screened by the BPNN model are the highest body temperature, duration of fever, glutamyl transpeptidase, aspartate aminotransferase and globulin.

Key words severe hand-foot-mouth disease; back propagation neural network; prediction; artificial neural network; Logistic regression model; machine learning

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81473030); Medical Science and Technology Research Plan Project of Henan Province (No. LHGJ20190426)

Corresponding author Feng Huifen, E-mail: huifen.feng@163.com

病率(27.6/10万)均高于大多数发达国家^[3]。这主要与我国胃癌的筛查方案建立的不完善有关,因此提高早期胃癌的诊断率是改善胃癌预后的重要途径^[4]。人半胱氨酸蛋白酶抑制 S(cysteine protease inhibitor S,CST4)、幽门螺杆菌(helicobacter pylori,HP)抗体分型、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor2,HER2)作为新型生物标志物在消化道肿瘤临床诊断方面具有巨大的潜力^[5]。目前我国关于此类相关研究资料较少,因此,该研究旨在分析血清CST4、HP抗体分型及HER2在胃癌中的表达及其在胃癌淋巴结转移和TNM分期中的预测价值,以其明确CST4、HP抗体分型及HER2是否可以作为胃癌的生物标志物。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2021年12月—2023年12月在安徽医科大学附属巢湖医院住院行胃癌手术患者,获得完整临床病理资料及免疫组化检测结果,年龄为39~88(69.8±9.7)岁。纳入标准:①签署知情同意书,愿意行胃癌切除者;②胃癌患者均为原发病灶。排除标准:①其他恶性肿瘤患者;②已接受过恶性肿瘤放、化疗患者,孕妇、哺乳期、严重精神障碍患者等;③依从性差,临床资料不完整患者。本研究由安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会审批批准(批号:KYXM-202303-022),所有研究对象及其家属书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清学CST4检查 采集受试者空腹静脉血液5ml作为标本,常温下放置约30min后3000r/min离心10min,半径为6cm。取上层血清液转至EP管中,于-80℃冰箱中保存。CST4检测试剂由上海良润生物医药科技公司生产,批号:2017340328,包装规格:96人份/盒,检验原理:采用酶联免疫双抗夹心法定量检测。

1.2.2 HP抗体分型检测 HP抗体分型使用HP-IgG试剂盒(深圳市伯劳特生物制品有限公司,货号:20153401438)应用酶联免疫吸附反应,按说明书操作,检测血清中的HP抗体分型。阴性:标准带显示区仅出现质控带,未见一条阳性区,表面受检者无HP抗体;HP I型:标准带出现细胞毒素相关基因A(CagA)和或空泡细胞毒素基因A(VacA)区带;HP II型:仅尿素酶A(UreA)、尿素酶B(UreB)区带中任意一种或者两者同时出现,未见CagA和VacA区带。

1.2.3 病理诊断 胃癌组织标本均经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,并行HE染色,均由两位高年资病理医师确诊,并依据最新第8版国际抗癌联盟(UICC)及美国癌症联合会(AJCC)提出的胃癌TNM分期和病理分期(pTNM)标准进行病理诊断,共分I-IV期^[6]。

1.2.4 胃癌组织HER2检测 采用鼠抗人HER2单克隆抗体进行免疫组化检测,试剂盒(货号:CCM-0844)由河南赛诺特生物技术有限公司提供,操作严格按照说明书进行,显微镜(型号:BX53,日本奥林巴斯公司)观察HER2表达,根据HercepTest修正评分评价免疫组化结果^[7]:HER2(-):无反应或<10%肿瘤细胞膜着色为(-);HER2(+):≥10%肿瘤细胞膜微弱染色或仅有部分细胞膜着色为(+);HER2(2+):≥10%肿瘤细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色为(2+);HER2(3+):≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色为(3+)。见图1。HER2(-/+):HER2(-)或HER2(+),表示阴性;HER2(2+/3+):HER2(2+)或HER2(3+)^[8],表示阳性。

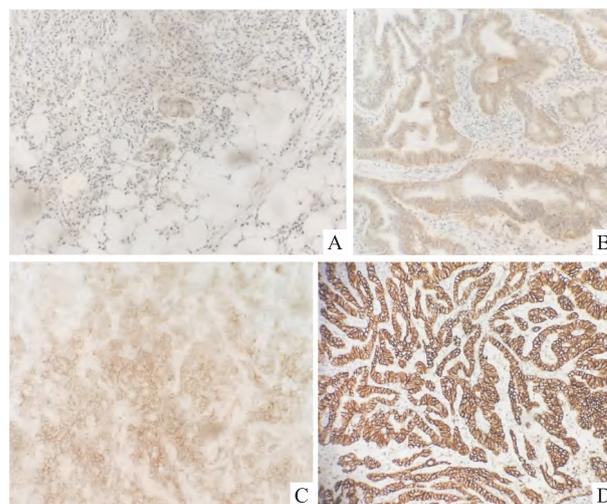


图1 胃癌组织HER2染色 HE ×200

Fig. 1 HE staining images of HER2 in gastric cancer HE ×200
A: HER2(-); B: HER2(+); C: HER2(2+); D: HER2(3+).

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计数资料以n(%)表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;K-S检验对各组数据进行正态性检验,采用Spearman相关分析探究各组数据与胃癌TNM分期的相关性;通过ROC曲线分析血清CST4、HP I型、HER2单项及三者联合检测探究胃癌淋巴结转移及TNM分期的诊断价值,并

绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床病理特征胃癌患者术前 CST4、HP 抗体分型情况 共纳入 150 例胃癌患者,其中男性 116 例(77.33%),女性 34 例(22.67%)。CST4、HP I 型、HP II 型阳性率分别为 58.00% (87/150)、42.67% (64/150) 和 17.33% (26/150)。CST4 阳性表达在肿瘤浸润深度(T3、T4)、脉管侵犯率高于 CST4 阴性表达患者($P < 0.05$),同时 CST4 阳性患者在肿瘤神经侵犯、淋巴结转移率和 TNM(III-IV 期)均高于 CST4 阴性患者($P < 0.05$),而患者年龄、性别、肿瘤发生部位、肿瘤直径及肿瘤分化程度均差异无统计学意义($P > 0.05$);HP I 型阳性表达患者肿瘤发生部位在贲门胃底、肿瘤直径 ≥ 4.5 cm、肿瘤浸润深度为 T3、T4 比例高于 HP I 阴性患者($P <$

0.05),同时 HP I 型阳性患者肿瘤脉管侵犯、淋巴结转移和 TNM(III-IV 期)比例均高于 HP I 阴性患者($P < 0.05$),而患者年龄、性别及肿瘤分化程度均差异无统计学意义($P > 0.05$);HP II 型阳性表达与阴性对照组比较各临床病理参数均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理特征胃癌患者术后 HER2 表达情况 150 例胃癌患者中,HER2(-/+)、HER2(2+) 和 HER2(3+) 表达分别为 76.67% (115/150)、12.00% (18/150) 和 11.33% (17/150)。3 组间 HER2(-/+)、HER2(3+) 和 HER2(2+/3+) 各临床病理参数分析的比较显示,胃癌浸润深度、肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM 分期差异具有统计学意义($P < 0.05$),进行两两比较时,HER2(3+) 及 HER2(2+/3+) 胃癌浸润深度 T3、T4 比例、肿瘤分化程度为重度和高度的比例、淋巴结转移比例和

表 1 不同临床病理特征胃癌患者术前 CST4、HP 抗体分型情况[n(%)]

Clinicopathologic characteristics	CST4		χ^2 value	P value	HP II		χ^2 value	P value	HP II		χ^2 value	P value
	(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)		
Age (year)			1.977	0.160			3.472	0.062			0.186	0.666
<60	14(16.09)	16(25.40)			11(17.19)	19(22.09)			6(23.08)	24(19.35)		
≥ 60	73(83.91)	47(74.60)			53(82.81)	67(77.91)			20(76.92)	100(80.65)		
Gender			0.256	0.613			0.353	0.552			0.212	0.645
Male	66(75.86)	50(79.37)			51(79.69)	65(75.58)			21(80.77)	95(76.61)		
Female	21(24.14)	13(20.63)			13(20.31)	21(24.42)			5(19.23)	29(23.39)		
Tumor site			0.902	0.637			6.114	0.047			5.703	0.058
Cardia, fundus of stomach	27(31.03)	20(31.75)			27(42.19)	20(23.26)			5(19.23)	42(33.87)		
Stomach body gastric Angle	27(31.03)	15(23.81)			15(23.43)	27(31.39)			5(19.23)	37(29.84)		
Gastric antrum, pylorus	33(37.94)	28(44.44)			22(34.38)	39(45.35)			16(61.54)	45(36.29)		
Diameter of tumor (cm)			2.620	0.105			5.323	0.021			3.483	0.062
<4.5	48(55.17)	43(68.25)			32(50.00)	59(68.60)			20(76.92)	71(57.26)		
≥ 4.5	39(44.83)	20(31.75)			32(50.00)	27(31.40)			6(23.08)	53(42.74)		
Depth of invasion (T)			22.408	<0.001			14.739	<0.001			0.480	0.488
T1-T2	15(17.24)	34(53.97)			10(15.63)	39(45.35)			10(38.46)	39(31.45)		
T3-T4	72(82.76)	29(46.03)			54(84.37)	47(54.65)			16(61.54)	85(68.55)		
Differentiated degree			0.924	0.336			0.018	0.894			0.852	0.356
High and medium	24(27.59)	22(34.92)			20(31.25)	26(30.23)			6(23.08)	40(32.26)		
Poorly	63(72.41)	41(65.08)			44(68.75)	60(69.77)			20(76.92)	84(67.74)		
Vascular invasion			5.010	0.025			2.432	0.019			1.184	0.277
Yes	52(59.77)	26(41.27)			38(59.38)	40(46.51)			11(42.31)	67(54.03)		
No	35(40.23)	37(58.73)			26(40.62)	46(53.49)			15(57.69)	57(45.97)		
Nerve invasion			10.225	0.001			3.096	0.078			1.812	0.178
Yes	60(68.97)	27(42.86)			42(65.63)	45(52.33)			12(46.15)	75(60.48)		
No	27(31.03)	36(57.14)			22(34.37)	41(47.67)			14(53.85)	49(39.52)		
Lymphatic metastasis			24.090	<0.001			16.506	<0.001			0.099	0.753
Yes	73(83.91)	29(46.03)			55(85.94)	47(54.65)			17(65.38)	85(68.55)		
No	14(16.09)	34(53.97)			9(14.06)	39(45.35)			9(34.62)	39(31.45)		
TNM stages			17.867	<0.001			10.155	0.001			0.811	0.368
Phase I and II	18(20.69)	34(53.97)			13(20.31)	39(45.35)			11(42.30)	41(33.06)		
Phase III and IV	69(79.31)	29(46.03)			51(79.69)	47(54.65)			15(57.70)	83(66.94)		

TNM III期和IV期的比例均高于HER2(-/+), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 三组间HER2(-/+), HER2(3+)和HER2(2+/3+)表达与患者年龄、性别、肿瘤发生部位、肿瘤直径、脉管、神经侵犯无关($P > 0.05$)。见表2。

2.3 血清标志物CST4、HP抗体分型与HER2过表达的相关性 比较不同HER2表达情况下血清CST4水平和HP抗体分型的情况。不同HER2表达情况下患者血清CST4水平差异有统计学意义($P = 0.013$), 进行两两比较时, HER2(-/+)和HER2(2+)患者血清CST4水平差异无统计学意义($P = 0.769$), HER2(3+)患者血清CST4水平高于HER2(-/+)患者, 差异有统计学意义($P = 0.003$), HER2(3+)患者血清CST4水平高于HER2(2+)患者, 差异有统计学意义($P = 0.042$), 见图2。而不

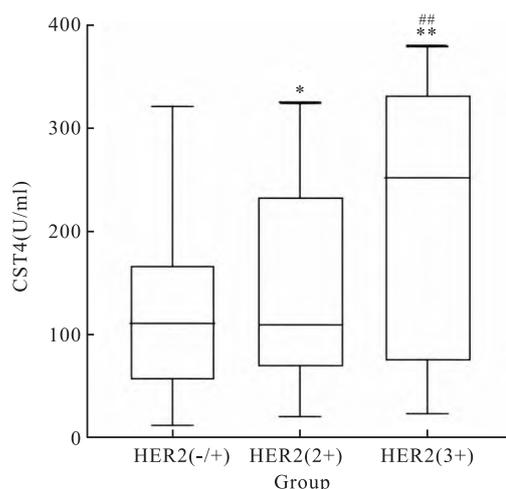


图2 不同HER2表达下CST4水平的比较

Fig. 2 Comparison of CST4 levels under different HER2 expressions

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs HER2(-/+); ## $P < 0.01$ vs HER2(2+).

表2 不同临床病理特征胃癌患者术后HER2表达情况[n(%)]

Tab. 2 Postoperative HER2 expression in patients with gastric cancer with different clinicopathological features[n(%)]

Clinicopathologic characteristics	HER2(-/+)	HER2(3+)	HER2(2+/3+)	χ^2 value	P value
Age(year)				1.716	0.424
<60	25(21.74)	5(29.41)	5(14.29)		
≥60	90(78.26)	12(70.59)	30(85.71)		
Gender				1.324	0.516
Gender	90(78.26)	15(88.24)	26(74.29)		
Female	25(21.74)	2(11.76)	9(25.71)		
Tumor site				0.899	0.925
Cardia, fundus of stomach	34(29.57)	6(35.30)	13(37.14)		
Stomach body gastric Angle	33(28.70)	4(23.53)	9(25.71)		
Gastric antrum, pylorus	48(41.73)	7(41.17)	13(37.15)		
Diameter of tumor(cm)				0.197	0.906
<4.5	69(60.00)	11(64.71)	22(62.86)		
≥4.5	46(40.00)	6(35.29)	13(37.14)		
Depth of invasion				8.331	0.016
T1 - T2	43(37.40)	2(11.76) *	6(17.14) *		
T3 - T4	72(62.60)	15(88.24)	29(82.86)		
Differentiated degree				8.110	0.017
High and medium	30(26.09)	9(52.94) *	16(45.71) *		
Poorly	85(73.91)	8(47.06)	19(54.29)		
Vascular invasion				0.381	0.827
YES	59(51.30)	10(58.82)	19(54.29)		
No	56(48.70)	7(41.18)	16(45.71)		
Neuro aggression				3.406	0.182
Yes	70(60.87)	7(41.17)	17(48.57)		
No	45(39.13)	10(58.83)	18(51.43)		
Lymphatic metastasis				9.885	0.007
Yes	73(63.48)	16(94.12) *	29(82.86) *		
No	42(36.52)	1(5.88)	6(17.14)		
TNM stages				8.149	0.017
Phase I and II	45(39.13)	2(11.76) *	7(20.00) *		
Phase III and IV	70(60.87)	15(88.24)	28(80.00)		

* $P < 0.05$ vs HER2(-/+).

同 HER2 表达情况下 HP I、HP II 型差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 不同 HER2 表达下血清标志物 HP 抗体分型情况[n(%)]

Biomarker	HP type I	HP type II
HER-2 (-/+)	39 (60.94)	23 (88.46)
HER-2 (2+)	14 (21.88)	1 (3.85)
HER-2 (3+)	11 (17.18)	2 (7.69)
χ^2 value	5.643	2.422 ^b
P value	0.066	0.298

^b:Likelihood ratio.

2.4 CST4、HP 分型及 HER2 与胃癌患者 TNM 分期的相关性 150 例胃癌患者中,通过 TNM 分期,并对分期进行赋值, I 期 36 例(24.00%),赋值为 1; II 期 16 例(10.67%),赋值为 2; III 期 74 例(49.33%),赋值为 3; IV 期 24 例(16.00%),赋值为 4。HER2(-)赋值为 0,HER2(+)赋值为 1,HER2(2+)赋值为 2,HER3(3+)赋值为 3。Spearman 相关性分析显示,CST4、HPI 型及 HER2 检测与 TNM 分期呈正相关($r = 0.479$ 、 $r = 0.365$ 、 $r = 0.442$, $P < 0.05$)。而 HP II 型水平与胃癌 TNM 分期不相关($r = -0.139$, $P = 0.091$)。见表 4。

表 4 CST4、HP I 分型及 HER2 与胃癌患者 TNM 分期的 Spearman 相关性分析

Biomarker	r	P value
CST4	0.479	0.000
HP type I	0.365	0.000
HP type II	-0.139	0.091
HER2	0.442	0.000

2.5 ROC 曲线分析血清 CST4、HP 分型、HER2 及联合检测对胃癌患者淋巴结转移诊断效能比较 将胃癌患者血清 CST4、HP 分型及不同 HER2 表达 [HER2(-)赋值为 0,HER2(+)赋值为 1,HER2(2+)赋值为 2,HER3(3+)赋值为 3。] 作为检验变量,胃癌有无淋巴结转移作为状态变量(0:无淋巴结转移,1:有淋巴结转移),通过 ROC 曲线分析(图 3)。计算曲线下面积,比较各项诊断工具对预测胃癌患者淋巴结转移诊断效能,结果显示,血清 CST4、HPI 型及 HER2 单项及联合检测预测胃癌淋巴结转移的 AUC 分别为 0.780、0.676、0.611 和 0.872(均

$P < 0.05$),联合检测的诊断效能高于各单项检测(均 $P < 0.05$),提示,血清 CST4、HP I 型及不同 HER2 表达及联合检测对预测胃癌淋巴结转移有一定临床价值。见表 5。

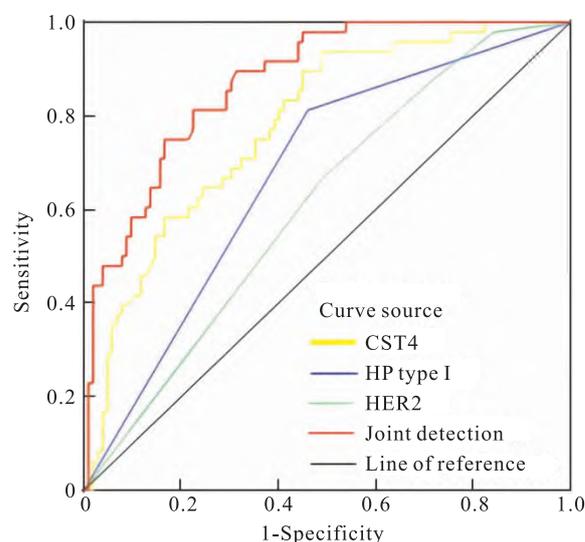


图 3 血清 CST4、HP I 型及 HER2 单项及联合检测预测胃癌患者淋巴结转移的 ROC 曲线

Fig.3 Serum CST4, HP I and HER2 single and combined detection predicted the ROC curve of lymph node metastasis in patients with gastric cancer

2.6 血清 CST4、HP 分型、不同 HER2 表达单项及联合检测对预测胃癌患者 TNM 病理分期诊断效能比较 根据胃癌患者 TNM 分期作为状态变量(0: I、II 期,1: III、IV 期),通过 ROC 曲线分析(图 4),计算曲线下面积,比较各项诊断指标对预测胃癌 TNM 分期的诊断效能,结果显示:血清 CST4、HPI 型及不同 HER2 表达单项及联合检测诊断胃癌 TNM 分期的 AUC 分别为 0.762、0.635、0.613 和 0.801(均 $P < 0.05$),虽然联合检测与 CST4 水平无明显差异($P = 0.135$),显示联合检测的诊断效能高于 HPI 型及 HER2 水平。见表 6。提示,血清 CST4、HPI 型及 HER2 水平单项对预测胃癌 TNM 分期有一定临床价值。

3 讨论

CST4 在消化道肿瘤组织和细胞系中过表达,因此可作为新的肿瘤生物标志物候选物,研究^[9]发现,CST4 通过抑制细胞内外半胱氨酸蛋白酶活性,阻止半胱氨酸蛋白酶对细胞外基质的水解作用,参与细胞的免疫应答、衰老、程序化死亡等正常生理过程,具有血液肿瘤标志物所需要的特点。本研究首

表5 血清 CST4、HP I 型、HER2 单项及联合检测预测胃癌患者淋巴结转移诊断效能比较
Tab.5 Comparison of diagnostic efficacy of single and combined detection of serum CST4, HPI and HER2 in predicting lymph node metastasis in patients with gastric cancer

Group	AUC	Standard deviation	P value	95% CI
CST4	0.780	0.039	<0.001	0.705 - 0.856
HP I type	0.676	0.046	0.001	0.587 - 0.765
HER2	0.611 **	0.047	0.029	0.518 - 0.703
Joint detection	0.872 *# Δ	0.028	<0.001	0.816 - 0.927

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CST4 group; # $P < 0.05$ vs HPI type group; $\Delta P < 0.05$ vs HER2 group.

表6 血清 CST4、HP I 型及 HER2 单项及联合检测预测胃癌患者 TNM 病理分期诊断效能比较
Tab.6 Comparison of diagnostic efficacy of single and combined detection of serum CST4, HPI and HER2 in predicting TNM pathological stage in patients with gastric cancer

Group	AUC	Standard deviation	P value	95% CI
CST4	0.762	0.040	<0.001	0.683 - 0.840
HP I type	0.635 **	0.047	0.007	0.543 - 0.727
HER2	0.613 *	0.047	0.024	0.521 - 0.704
Joint detection	0.801 # Δ	0.038	<0.001	0.727 - 0.874

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CST4 group; # $P < 0.01$ vs HP I type group; $\Delta P < 0.01$ vs HER2 group.

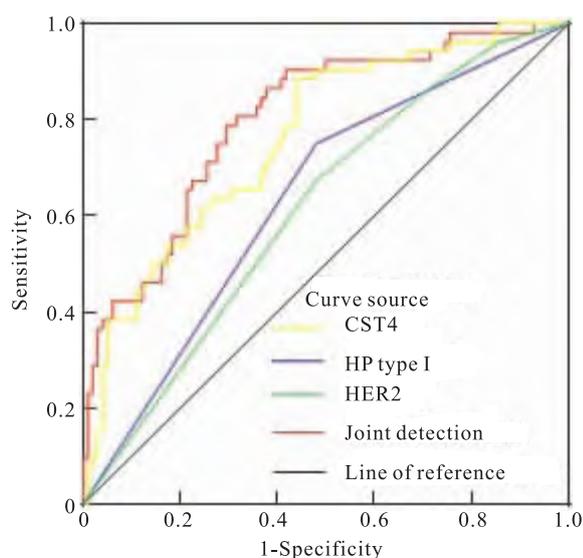


图4 血清 CST4、HP I 型、HER2 单项及联合检测对预测胃癌患者 TNM 病理分期的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curve of serum CST4, HP I and HER2 single and combined detection for predicting TNM pathological stage in patients with gastric cancer

次分析血清 CST4、HP 抗体分型及 HER2 与胃癌患者各临床病理因素相关特征的关系,发现 CST4 和 HP I 型阳性表达与肿瘤浸润深度、脉管侵犯、淋巴结转移、TNM 分期相关,此外 CST4 阳性表达患者肿瘤更易发生神经侵犯,而 HP I 型阳性表达患者肿瘤多发生于贲门、胃底部,且肿瘤直径较大。胃癌患者有淋巴结转移,TNM III - IV 期血清 CST4、HP I 型及

HER2 水平高于无淋巴结转移及 TNM I - II 期患者。表明胃癌患者 CST4、HPI 型及 HER2 表达与胃癌患者淋巴结转移、TNM 分期有关。

2022 年,美国卫生与公众服务部将 HP 列为作为明确的致癌物^[10]。HP 是一种高度异质性的细菌,CagA 和 VacA 作为 HP 的毒力标记物已被广泛研究,携带这两个基因使得 HP 与多种胃部疾病的发生、发展密切相关^[10]。目前临床研究^[11]表明,HPI 型与许多疾病的严重程度密切相关,如萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌。本研究显示,HPI 型阳性表达与肿瘤浸润深度、直径、发生部位、淋巴结转移、TNM 分期相关。HP II 型阳性与胃癌患者临床各病理因素无关。HP II 型可能毒性较小,确定无症状的 II 型 HP 感染患者是否需要根除治疗仍需要长期临床随访数据的支持。HPI 型感染的初始阶段位于胃窦,随后进展至胃小弯、胃大弯,进而影响整个胃,引起萎缩性胃炎,伴有肠化和持续活动性炎症,因而对 HP I 型患者需要根治性治疗^[12]。

HER2 基因属于原癌基因,在正常细胞中 HER2 基因处于抑制状态,其编码基因位于人类 17 号染色体(17q21),HER2 缺乏特异性配体,其通过与家族其他成员形成异二聚体来诱导细胞内酪氨酸残基的自身磷酸化,从而激活下游信号传导,调控肿瘤细胞的生长、增殖、分化,并参与肿瘤细胞的转移、黏附和抗凋亡^[13-14]。Gao et al^[15] 研究显示 HER2 的表达水平与多种临床病理因素显著相关,包括年龄、性别、组织学分化程度、肿瘤大小、淋巴管侵犯、T、N 分

期。

本研究发现 CST4 血清阳性可能是 *HER2* 过表达的相关因素。同时通过 Spearman 相关性分析显示, CST4、HP I 型及 *HER2* 表达与 TNM 分期呈正相关性。推测 CST4、HP I 型和 *HER2* 可用于预测胃癌患者有无淋巴结转移及 TNM 分期情况。通过 ROC 曲线分析发现, CST4、HP I 型及 *HER2* 检测对于诊断胃癌患者有无淋巴结转移及 TNM 分期能够提供参考价值。但在本研究中, 没有进行荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 测试来明确区分 *HER2*(2+) 病例是否过表达。严格来说, 在 *HER2*(2+) 的病例中, 需要进行 FISH 测试来精确选择 *HER2* 过表达的真阳性病例。因此, 仅将 *HER2*(3+) 考虑为强过表达, 会使过表达率被低估, 而 *HER2*(2+) 和 (3+) 联合使用则会使过表达率被高估。尽管如此, *HER2*(2+) 和 (3+) 的附加组合可以被认为是敏感性分析的一种方法。仅对 *HER2*(3+) 或 *HER2*(2+/3+) 组合的分析结果大致相似, 这表明不进行 FISH 检测可能不会显著影响此结论, 此结论与 Chen et al 研究结果相一致^[8]。

综上所述, CST4、HP I 型及 *HER2* 与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关。对于胃癌有无淋巴结转移及 TNM 分期诊断具有一定的潜在价值。然而, 本研究仍存在一些缺陷, 如样本量小, 未进行多中心临床验证, 因而影响结果外推。因此, 尚需多中心、大样本量的进一步研究。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Wang F H, Zhang X T, Li Y F, et al. The Chinese society of clinical oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(8): 747–95. doi:10.1002/cac2.12193.
- [3] He Y, Wang Y, Luan F, et al. Chinese and global burdens of gastric cancer from 1990 to 2019 [J]. Cancer Med, 2021, 10(10): 3461–73. doi:10.1002/cam4.3892.
- [4] 张瑞, 雷林, 彭绩, 等. 胃癌筛查的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(6): 411–8. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.06.A002.
- [4] Zhang R, Lei L, Peng J, et al. Research progress of gastric cancer screening[J]. China Cancer, 2020, 29(6): 411–8. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.06.A002.
- [5] Shi D, Zhou Z, Zhang S. miRNA-6715-5p inhibits cellular proliferation and invasion in colorectal cancer by directly targeting CST4 [J]. J Oncol, 2021, 2021: 7615712. doi:10.1155/2021/7615712. 7615712.
- [6] Amin M B, Edge S B, Greene F L, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed[M]. New York: Springer, 2016: 203–20.
- [7] Ieni A, Barresi V, Rigoli L, et al. *HER2* status in premalignant, early, and advanced neoplastic lesions of the stomach [J]. Dis Markers, 2015, 2015: 234851. doi:10.1155/2015/234851.
- [8] Chen X Z, Zhang W H, Chen H N, et al. Associations between serum CA724 and *HER2* overexpression among stage II–III resectable gastric cancer patients: an observational study[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23647–57. doi:10.18632/oncotarget.8145.
- [9] 王秀, 马新力, 王义国. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂在胃肠道肿瘤中的诊断价值[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(1): 37–9. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.01.009.
- [9] Wang X, Ma X L, Wang Y G. Diagnostic value of serum cysteine protease inhibitors in gastrointestinal tumors[J]. Chin J Dig Med Imageology Electron Ed, 2019, 9(1): 37–9. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.01.009.
- [10] Lee D H, Ha J H, Shin J I, et al. Increased risk of severe gastric symptoms by virulence factors *vacA*s1c, *alpA*, *babA*2, and *hopZ* in *Helicobacter pylori* infection[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021; 31(3):368–79. doi:10.4014/jmb.2101.01023.
- [11] El Khadir M, Boukhris S A, Zahir S O, et al. *CagE*, *cagA* and *cagA* 3' region polymorphism of *Helicobacter pylori* and their association with the intra-gastric diseases in Moroccan population[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 100(3): 115372. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115372.
- [12] Liu W, Kong W, Hui W, et al. Characteristics of different types of *Helicobacter pylori*: new evidence from non-amplified white light endoscopy[J]. Front Microbiol, 2023, 13: 999564. doi:10.3389/fmicb.2022.999564.
- [13] Li W, Zhang X, Du Y, et al. *HER2*-targeted advanced metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: treatment landscape and future perspectives [J]. Biomark Res, 2022, 10(1):71. doi:10.1186/s40364-022-00416-x.
- [14] 黄裕涵, 孙国平. 基于 Lauren 分型的胃腺癌研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(6): 1060–3. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.032.
- [14] Huang Y H, Sun G P. Research progress of gastric adenocarcinoma based on Lauren's classification [J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(6): 1060–3. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.032.
- [15] Gao X, Zhao L, Zhang N, et al. Impact of *HER2* on prognosis and benefit from adjuvant chemotherapy in stage II/III gastric cancer patients: a multicenter observational study[J]. Int J Surg, 2023, 109(5): 1330–41. doi:10.1097/JS9.0000000000000370.

CST4, HP antibody typing and expression of HER2 in gastric cancer and their clinical significance

Jin Shui¹, Lu Liang¹, Wang Rui², Zhang Dandan¹

(¹Dept of Gastroenterology, ²Dept of Pathology,

Chaohu Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000)

Abstract Objective To investigate the expression of human cysteine protease inhibitor S (CST4), *Helicobacter pylori* (HP) antibody typing and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in patients with gastric cancer and its predictive value for lymph node metastasis and TNM staging of gastric cancer. **Methods** A total of 150 gastric cancer patients admitted to Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University for surgery from December 2021 to December 2023 were selected as the study objects. Serum CST4 and HP antibody typing were performed before surgery, and HER2 expression levels in gastric cancer tissues were detected by immunohistochemistry after surgery. The clinicopathological data of gastric cancer patients with different serum CST4, HP antibody types and HER2 expression were compared and the correlation was analyzed. ROC curve was used to compare the predictive value of single and combined detection of serum CST4, HP antibody typing and HER2 expression in lymph node metastasis and TNM staging of gastric cancer. **Results** Patients with CST4, HPI and HER2-positive expression had deeper tumor invasion and were more likely to develop distant lymph node metastasis, and TNM stages were more likely to occur in III and IV stages ($P < 0.05$). Meanwhile, patients with CST4 positive expression were more likely to have vascular and nerve invasion ($P < 0.05$). In patients with HPI positive expression, tumors were more likely to occur in the cardia and the bottom of the stomach, and the tumor diameter was larger and vascular invasion was more likely ($P < 0.05$), while HER2 was negatively correlated with the degree of tumor differentiation, and the tumors were more likely to occur in high and secondary differentiation ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of single and combined detection of serum CST4, HPI and HER2 expression to predict lymph node metastasis of gastric cancer were 0.780, 0.676, 0.611 and 0.872, respectively ($P < 0.05$). The AUC for TNM stage diagnosis of gastric cancer were 0.762, 0.635, 0.613 and 0.801 ($P < 0.05$), respectively. The diagnostic efficiency of combined detection was higher than that of single detection. **Conclusion** The expression of CST4, HPI and HER2 in serum is closely related to the depth of tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage. The expression of CST4, HPI and HER2 in serum can be used as an important predictor of lymph node metastasis and TNM stage in gastric cancer patients, providing a new idea for clinical diagnosis.

Key words human cysteine protease inhibitor S; *helicobacter pylori* antibody typing; human epidermal growth factor receptor 2; gastric cancer; pathological stage; gastric cancer lymph node metastasis

Fund programs Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2023AH050581); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2022xkj208)

Corresponding author Lu Liang, E-mail: 105982304@qq.com