

DOI: 10.12235/E20210775

文章编号: 1007-1989 (2022) 11-0034-06

论 著

放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10在早期胃癌诊断中的价值*

郑倩¹, 彭昌能¹, 曹慧秋¹, 张晓梅²

(1. 郴州市第一人民医院 消化内科, 湖南 郴州 423000;
2. 中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 目的 探讨放大内镜联合黏蛋白2 (MUC2)、黏蛋白5AC (MUC5AC)、黏蛋白6 (MUC6) 和CD10在早期胃癌诊断中的价值。**方法** 选取2018年5月—2021年5月在郴州市第一人民医院拟行内镜黏膜下剥离术 (ESD) 治疗的127例早期胃癌患者, 收集癌组织及癌旁组织 (ESD标本距肿瘤边缘 ≥ 1 cm)。全部患者均行放大内镜检查, 采用免疫组化法测定MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10的表达。分析放大内镜诊断早期胃癌的准确率。比较胃癌组织与癌旁组织MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10的表达情况; 分析放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10在早期胃癌中的诊断灵敏度和特异度。**结果** 127例早期胃癌患者, 经放大内镜准确诊断108例, 准确率为85.03% (108/127)。癌组织MUC2阳性表达率 (61.42%) 高于癌旁组织 (11.81%) ($P < 0.05$), 癌组织MUC5AC阳性表达率 (54.33%) 高于癌旁组织 (14.17%) ($P < 0.05$), 癌组织MUC6阳性表达率 (48.03%) 高于癌旁组织 (7.87%) ($P < 0.05$), 癌组织CD10阳性表达率 (73.23%) 高于癌旁组织 (15.75%) ($P < 0.05$)。放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10诊断早期胃癌, 其灵敏度和特异度明显高于放大内镜、MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10单独诊断 ($P < 0.05$)。**结论** 放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10在早期胃癌中诊断价值良好, 且联合诊断可提高灵敏度和特异度。

关键词: 放大内镜; 黏蛋白2 (MUC2); 黏蛋白5AC (MUC5AC); 黏蛋白6 (MUC6); CD10; 早期胃癌

中图分类号: R735.2

The value of magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in diagnosis of early gastric cancer*

Qian Zheng¹, Chang-neng Peng¹, Hui-qiu Cao¹, Xiao-mei Zhang²

(1. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China;
2. Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of magnifying endoscopy combined with Mucin 2 (MUC2), Mucin 5AC (MUC5AC), Mucin 6 (MUC6) and CD10 in early gastric cancer. **Methods** Tissues and adjacent tissues (≥ 1 cm from tumor margin) of 127 patients with early gastric cancer who were scheduled for endoscopic submucosal dissection (ESD) treatment from May 2018 to May 2021 were selected. Early gastric cancer patients underwent magnifying endoscopy; immunohistochemical method was used to determine the protein expression of MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10. Analyze the accuracy of magnifying endoscopy in the diagnosis

收稿日期: 2021-12-21

* 基金项目: 湖南省科技创新计划项目 (No: 2020SK50307)

[通信作者] 张晓梅, E-mail: zxm70315@163.com

of early gastric cancer. Compare the expression of MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in gastric cancer tissues and adjacent tissues; analyze the sensitivity and specificity of magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in the diagnosis of early gastric cancer. **Results** Among 127 patients with early gastric cancer, 108 cases were diagnosed accurately by magnifying endoscopy, with an accuracy rate of 85.03% (108/127). The positive expression of MUC2 in cancer tissues (61.42%) was higher than that in adjacent tissues (11.81%) ($P < 0.05$). The positive expression of MUC5AC in cancer tissues (54.33%) was higher than that in adjacent tissues (14.17%) ($P < 0.05$). The positive expression of MUC6 in cancer tissues (48.03%) was higher than that in adjacent tissues (7.87%) ($P < 0.05$). The positive expression of CD10 in cancer tissues (73.23%) was higher than that in adjacent tissues (15.75%) ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in the diagnosis of early gastric cancer were significantly higher than those of magnifying endoscopy, MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 has a good diagnostic value in early gastric cancer, and the combined diagnosis can improve the sensitivity and specificity.

Keywords: magnifying endoscopy; mucin 2 (MUC2); mucin 5AC (MUC5AC); mucin 6 (MUC6); CD10; early gastric cancer

胃癌通常起源于胃黏膜上皮,好发于50岁以上的人群,具有明显地域差异^[1]。我国是胃癌高发国家,发病率呈逐年上升趋势,且病死率高,威胁人们的身心健康^[2]。胃癌的诊治时机与患者预后相关,进展期胃癌患者在行胃癌根治术等综合治疗后,5年生存率不及20%,给国家和家庭带来了沉重的负担^[3]。因此,胃癌的早诊早治对改善患者预后,具有重要临床价值。放大内镜的原理是在常规内镜上增加变焦镜头,起到组织光学放大的作用,已逐渐用于早期胃癌的诊断,其不仅能够观察到胃小凹的变化,还能显示胃黏膜的集合小静脉^[4-5]。近年来,有研究^[6]发现,黏蛋白2 (mucin 2, MUC2)、黏蛋白5AC (mucin 5AC, MUC5AC)、黏蛋白6 (mucin 6, MUC6) 和CD10在多种恶性肿瘤中存在异常表达。本文旨在探讨放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10在早期胃癌中的诊断价值,以为胃癌的早期诊断和治疗提供依据。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年5月—2021年5月郴州市第一人民医院拟行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的127例早期胃癌患者,收集癌组织及癌旁组织(ESD标本距肿瘤边缘 ≥ 1 cm)。纳入的127例患者中,男78例,女49例;年龄35~74岁,平均 (58.72 ± 9.81) 岁。

纳入标准:①参考共识^[7]的诊断标准;②术前均

行放大内镜检查;③临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②中晚期胃癌;③临床资料不全;④重要脏器严重异常者;⑤有精神和神经疾病者。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 主要试剂

艾博抗公司(Abcam)生产的兔抗人MUC2单克隆抗体、兔抗人MUC5AC单克隆抗体、兔抗人CD10单克隆抗体和兔抗人MUC6单克隆抗体。

1.3 放大内镜检查

应用Olympus GIF-H260Z电子放大内镜检查,若见可疑病灶,对可见病灶进行充分冲洗,再用0.5%亚甲蓝染色,使用变焦镜头仔细观察胃小凹颜色、结构、形态以及胃黏膜微血管,同时取活体组织标本送检。全部检查由同组具有5年以上内镜检查经验的主治医师进行。

1.4 蛋白表达测定方法

采用免疫组化法测定癌组织与癌旁组织MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10的表达。取3 μ m石蜡标本切片、烤片、脱水和修复后,以3%过氧化氢处理,再用PBS溶液洗涤3次(每次5 min)。采用血清封闭30 min后,甩去多余液体,加入MUC2一抗(1:500)、MUC5AC一抗(1:500)、MUC6一抗(1:500)和CD10一抗(1:200),在4℃下过夜;再加入二抗(1:1000),在37℃下孵育30 min,用PBS溶液洗涤3次(每次5 min);显色、复染、脱水、

透明和封片后，在显微镜下观察。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件处理数据，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示；计数资料以例(%)表示，行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放大内镜诊断准确率

127例早期胃癌患者，经放大内镜诊断准确率为85.03% (108/127)。

2.2 癌组织与癌旁组织的蛋白阳性表达率比较

癌组织 MUC2 阳性表达率为 61.42% (78/127)，

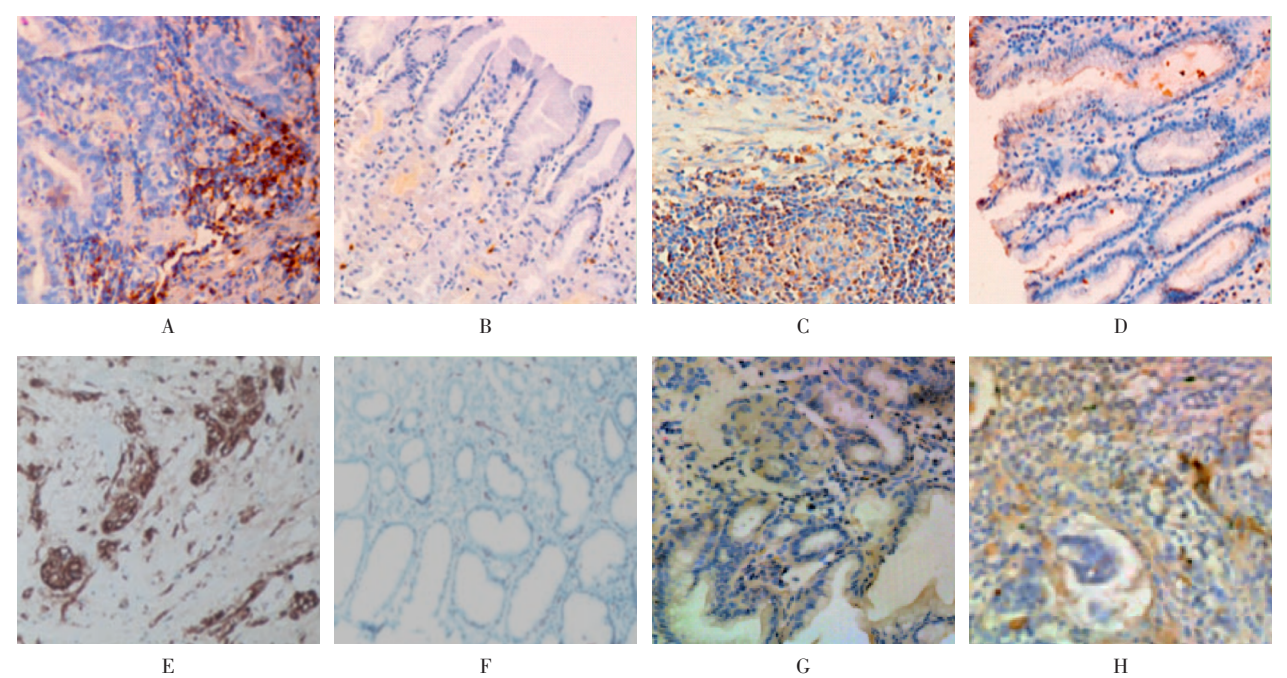
明显高于癌旁组织的 11.81% (15/127)；癌组织 MUC5AC 阳性表达率为 54.33% (69/127)，明显高于癌旁组织的 14.17% (18/127)；癌组织 MUC6 阳性表达率为 48.03% (61/127)，明显高于癌旁组织的 7.87% (10/127)；癌组织 CD10 阳性表达率为 73.23% (93/127)，明显高于癌旁组织的 15.75% (20/127)，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表1和附图。

2.3 放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10对早期胃癌的诊断效能

放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10 诊断早期胃癌，灵敏度和特异度明显高于放大内镜、MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10 单独诊断 ($P < 0.05$)。见表2。

表 1 癌组织与癌旁组织的蛋白阳性表达率比较 例(%)
Table 1 Comparison of proteins positive expression rate between cancer tissues and adjacent tissues n (%)

组别	MUC2	MUC5AC	MUC6	CD10
癌组织(n = 127)	78(61.42)	69(54.33)	61(48.03)	93(73.23)
癌旁组织(n = 127)	15(11.81)	18(14.17)	10(7.87)	20(15.75)
χ^2 值	67.33	45.47	50.85	84.95
P值	0.000	0.000	0.000	0.000



A：癌组织 MUC2 阳性表达；B：癌旁组织 MUC2 阳性表达；C：癌组织 MUC5AC 阳性表达；D：癌旁组织 MUC5AC 阳性表达；E：癌组织 MUC6 阳性表达；F：癌旁组织 MUC6 阳性表达；G：癌组织 CD10 阳性表达；H：癌旁组织 CD10 阳性表达

附图 癌组织与癌旁组织的蛋白阳性表达 (免疫组化×200)
Attached fig. Positive expression of protein in cancer tissues and adjacent tissues (SP×200)

表 2 放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10 对早期胃癌的诊断效能 %
Table 2 The diagnostic efficacy of magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 protein for early gastric cancer %

类别	灵敏度	特异度
放大内镜	87.82 [‡]	66.67 [‡]
MUC2	71.32 [‡]	52.13 [‡]
MUC5AC	62.28 [‡]	57.18 [‡]
MUC6	56.47 [‡]	40.37 [‡]
CD10	76.74 [‡]	59.81 [‡]
放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10	98.76	80.19

注:‡为与放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)

3 讨论

早期胃癌指仅限于胃黏膜及黏膜下层的病变,经手术相关辅助治疗,大部分可获得良好的预后^[8-9]。胃癌早期诊断尤为关键,可行ESD或内镜下黏膜切除术治疗,大部分早期胃癌能够治愈,能明显提高患者的生存质量^[10]。正常胃黏膜组织无海星状及微血管改变,而早期胃癌在放大内镜下通常表现为颜色改变,部分组织表现为毛细血管、集合静脉消失,出现形态不规则的新生血管^[11-14]。

MUC是一类高分子量糖蛋白,能与脯氨酸、苏氨酸、丝氨酸的跨膜糖蛋白结合,可形成凝胶状结构,发挥化学屏障作用^[15]。同时,这些MUC间接或直接介导不同的生理功能,可维持胃黏膜上皮的完整性,保护胃黏膜功能。基于MUC的细胞表达模式,分为分泌型或结合型MUC。其中,MUC2、MUC5AC和MUC6等为分泌型MUC^[16]。有研究^[17]显示,MUC的非调控表达是各种炎症性疾病和癌症的明显特征,各种MUC在不同的细胞机制中发挥着重要作用,能促使肿瘤细胞增殖和分化,促进肿瘤转移。各种MUC的异常表达可作为多种恶性肿瘤诊断的分子标志物。正常生理状态下,MUC2是小肠和大肠肠上皮杯状细胞分泌的一种黏液成分,若胃黏膜上皮发生肠上皮化生,则MUC2能够在胃肠上皮化生的腺体中出现。而MUC5AC和MUC6通常表达于胃黏膜上皮,可作为判断胃癌分化的标志物。MUC5AC在早期胃癌细胞中表达上调;MUC5AC高表达可促进肿瘤的增殖、浸润、转移;MUC6在胃窦及胃颈部黏膜细胞中表达,胃癌细胞中MUC6明显高于正常黏膜及腺瘤细胞的表达;MUC6与肿瘤大小、淋巴管浸润、转移呈正相关^[18]。

CD10是一种参与肿瘤-间质相互作用的因子,与细胞表面糖蛋白金属酶结合,在肿瘤的发生和发展中具有重要作用^[19-20]。同时,CD10可调节局部肽浓度,介导细胞对激素产生应答;CD10还可调节细胞的生长和分化,改变细胞间的信号通路。本研究显示,癌组织MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10阳性表达率高于癌旁组织。这表明:MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10在早期胃癌中高表达。本研究还显示,放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10诊断早期胃癌的灵敏度和特异度,明显高于放大内镜、MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10单独诊断。因此,MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10可作为早期胃癌的肿瘤标志物,联合放大内镜能明显提高早期胃癌的诊断准确率。

综上所述,放大内镜联合MUC2、MUC5AC、MUC6和CD10对早期胃癌的诊断具有良好的价值,联合诊断可提高灵敏度和特异度。

参 考 文 献 :

[1] ONO H, YAO K S, FUJISHIRO M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1): 4-20.
[2] 高杨, 李琳, 晁帅恒, 等. 窄带成像技术联合放大内镜与常规内镜对早期胃癌及癌前病变的诊断效果对比[J]. 癌症进展, 2020, 18(21): 2180-2183.
[2] GAO Y, LI L, CHAO S H, et al. Comparison of narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy and conventional endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions[J]. Oncology Progress, 2020, 18(21): 2180-2183. Chinese
[3] YOSHIDA N, DOYAMA H, YANO T, et al. Early gastric cancer

- detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging[J]. Gut, 2021, 70(1): 67-75.
- [4] 李耀东, 吴春成, 张文利, 等. 窄带双变焦放大内镜诊断早期胃癌的研究[J]. 四川医学, 2018, 39(8): 936-939.
- [4] LI Y D, WU C C, ZHANG W L, et al. The study of narrow band double zoom magnification endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer[J]. Sichuan Medical Journal, 2018, 39(8): 936-939. Chinese
- [5] 丁元军, 杨卫生. 窄带成像技术联合放大内镜诊断早期胃癌的价值研究[J]. 临床消化病杂志, 2020, 32(4): 221-223.
- [5] DING Y J, YANG W S. The value of narrow band imaging combined with magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2020, 32(4): 221-223. Chinese
- [6] 夏文娟, 邱伟, 杨振斌, 等. “湿”证与幽门螺旋杆菌感染的相关性及对胃黏液蛋白 MUC5AC、MUC6、MUC1 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(4): 280-282.
- [6] XIA W J, QIU W, YANG Z B, et al. The correlation between "dampness" syndrome and helicobacter pylori infection and its influence on expression of gastric mucus proteins MUC5AC, MUC6 and MUC1[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2020, 28(4): 280-282. Chinese
- [7] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 (2014 年, 长沙)[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(7): 361-377.
- [7] Chinese Society of Digestive Endoscopy, The Society of Oncological Endoscopy of Chinese Anti-Cancer Association. Consensus on the screening, endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2014, 31(7): 361-377. Chinese
- [8] HSU P I, CHUAH S K, LIN J T, et al. Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 1): 25-33.
- [9] 滕腊梅, 章庆伟, 张昕恬, 等. 白光内镜与放大内镜联合窄带成像技术对肠型胃腺瘤与早期胃癌的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2019, 24(7): 389-394.
- [9] TENG L M, ZHANG Q W, ZHANG X T, et al. Diagnostic value of white light endoscopy and magnification endoscopy combined with narrow-band imaging for distinguishing intestinal-type gastric adenoma and early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2019, 24(7): 389-394. Chinese
- [10] YANG H K, JI J F, HAN S U, et al. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPET): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 120-127.
- [11] 朱敏, 李箫, 孙秀静, 等. 普通白光联合窄带光成像放大内镜检查诊断早期胃癌浸润深度的模型研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(1): 15-21.
- [11] ZHU M, LI X, SUN X J, et al. A model of predicting infiltration depth of early gastric cancers based on conventional white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging findings[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2020, 37(1): 15-21. Chinese
- [12] 杨珍明, 沈磊. 蓝激光成像结合放大内镜对早期胃癌及癌前病变的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(1): 24-29.
- [12] YANG Z M, SHEN L. Diagnostic value of blue laser imaging combined with magnifying endoscopy for precancerous lesions and early gastric cancers[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2017, 34(1): 24-29. Chinese
- [13] 李丹, 侯云修. 放大内镜联合窄带成像技术在精确诊断早期胃癌中的应用价值[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(11): 1049-1052.
- [13] LI D, HOU Y X. Application value of magnifying endoscopy combined with narrow band imaging in the accurate diagnosis of early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2019, 42(11): 1049-1052. Chinese
- [14] 宋红杰, 唐建荣, 张逸强. 早期胃癌诊断中 NBI 技术与放大内镜的应用效果对比[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(4): 637-639.
- [14] SONG H J, TANG J R, ZHANG Y Q. Comparison of the effect of NBI and magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2019, 34(4): 637-639. Chinese
- [15] 马晓娟, 孟高克, 胡建国, 等. MUC2 在结肠癌及结肠腺瘤的表达及意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(5): 524-526.
- [15] MA X J, MENG G K, HU J G, et al. Expression and significance of MUC2 in colon cancer and colon adenoma[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2015, 37(5): 524-526. Chinese
- [16] 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.
- [16] ZHANG Y F, ZHANG W J, HU J J, et al. Expression of MUC5AC and CDX-2 in gastric cancer and their correlation with clinicopathological features and prognosis[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, 19(21): 2282-2285. Chinese
- [17] 陈永胜, 曾珊珊, 郑文英, 等. 黏蛋白 5B 上调高迁移率族蛋白组 A1 促进乳腺癌细胞侵袭转移[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 6-10.
- [17] CHEN Y S, ZENG S S, ZHENG W Y, et al. Mucin 5B upregulates HMGA1 and promotes invasion of breast cancer cells[J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(1): 6-10. Chinese
- [18] 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.
- [18] YANG Y X, MA L L, GAO Y, et al. Relationship between Hp infection and expression of MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in gastric cancer and precancerous lesion tissues[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(5): 721-725. Chinese
- [19] 胡桂明, 陈慧萍, 冯怡锐, 等. CD10 蛋白在良性纤维组织细胞瘤中的表达及鉴别诊断价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(3): 347-350.
- [19] HU G M, CHEN H P, FENG Y K, et al. Expression of CD10 in benign fibrous histiocytoma and its differential diagnosis value[J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2018, 53(3): 347-350. Chinese
- [20] 郑国强, 朱献斐. CD10 蛋白、CD133 和 CD157 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(6): 16-22.
- [20] ZHENG G Q, ZHU X F. Expression and clinical of significance of CD10, CD133 and CD157 in gastric cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(6): 16-22. Chinese
- (吴静 编辑)

本文引用格式:

郑倩, 彭昌能, 曹慧秋, 等. 放大内镜联合 MUC2、MUC5AC、MUC6 和 CD10 在早期胃癌诊断中的价值[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(11): 34-39.

ZHENG Q, PENG C N, CAO H Q, et al. The value of magnifying endoscopy combined with MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in diagnosis of early gastric cancer[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(11): 34-39. Chinese