

DOI: 10.12235/E20240360

文章编号: 1007-1989 (2025) 02-0070-06

论著

## 血清生长抑制蛋白家族成员5水平与早期胃癌患者 内镜黏膜下剥离术后复发的关系

李国东

(保定市第一中心医院 消化三科, 河北 保定 071000)

**摘要: 目的** 探讨血清生长抑制蛋白家族成员5 (ING5) 表达水平与早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术 (ESD) 后复发的关系。**方法** 选取2017年5月—2019年5月于该院行ESD的早期胃癌患者96例 (研究组), 另选择同期该院健康体检者96例 (对照组)。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测ING5表达水平。通过多因素Logistic回归模型, 分析影响早期胃癌患者ESD术后复发的因素。**结果** 研究组血清ING5表达水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 血清ING5表达水平与分化程度和浸润深度有关 ( $P < 0.05$ ); 早期胃癌患者ESD术后, 复发组癌组织为中分化和浸润深度为黏膜下层比例明显高于未复发组 ( $P < 0.05$ );  $ING5 < 0.75$ 、分化程度为中分化和浸润深度为黏膜下层, 是影响早期胃癌患者ESD术后复发的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** ING5在早期胃癌患者的血清中呈低表达, 而且是ESD术后复发的影响因素之一, 其可作为一种抑癌基因标志物应用于临床研究中。

**关键词:** 早期胃癌; 生长抑制蛋白家族成员5 (ING5); 分化程度; 浸润深度; 内镜黏膜下剥离术 (ESD)

**中图分类号:** R735.2

## Relationship between serum ING5 levels and recurrence after endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer patients

Li Guodong

(Department of Gastroenterology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between serum inhibitor of growth family member 5 (ING5) expression levels and postoperative recurrence after endoscopic submucosal dissection (ESD) in early gastric cancer patients. **Methods** 96 patients of early gastric cancer (study group) who underwent ESD surgery from May 2017 to May 2019, while 96 healthy patients individuals who underwent physical examinations during the same period (control group). Real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the ING5 expression level. Analysis of influencing factors through multivariate Logistic regression. **Results** The serum ING5 expression level in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ); The serum ING5 expression level was related to the degree of differentiation and depth of infiltration ( $P < 0.05$ ); The proportion of moderate differentiation and submucosal infiltration depth in gastric cancer tissue in the recurrent group of gastric cancer patients after ESD surgery was significantly higher than those in the non recurrent group ( $P < 0.05$ );  $ING5 < 0.75$ , moderate differentiation and submucosal infiltration depth were independent risk factors for postoperative recurrence in early gastric cancer patients undergoing ESD surgery ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The

收稿日期: 2024-06-21

expression of ING5 is down-regulated in the serum of patients with early gastric cancer, and is an influencing factor of postoperative recurrence of ESD. It can be used as a tumor suppressor gene marker in clinical research.

**Keywords:** early gastric cancer; inhibitor of growth family member 5 (ING5); degree of differentiation; invasion depth; endoscopic submucosal dissection (ESD)

胃癌的发病率和致死率较高,其发生发展具有一定的隐匿性。我国胃镜检查率较低,大多数胃癌患者在疾病早期未引起重视,到院就诊时已处于中晚期<sup>[1-2]</sup>,严重影响治疗效果和预后。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可完全切除病灶,保留胃结构的完整性,且对胃的损伤较小,已逐渐成为治疗早期胃癌的常用手段<sup>[3]</sup>,但其受多种危险因素的影响,术后仍然存在复发的风险。有研究<sup>[4]</sup>表明,血清标志物可以有效地辅助诊断早期胃癌。但临床预测术后复发标志物的研究较少。生长抑制蛋白家族成员5(inhibitor of growth family 5, ING5)是生长抑制因子抑癌基因家族的成员之一,参与组蛋白去乙酰化酶和组蛋白乙酰转移酶蛋白复合物的形成。该家族参与多种细胞功能,如:细胞周期调节、凋亡和染色质重塑。有研究<sup>[5]</sup>发现,ING5高表达可抑制癌症的侵袭和上皮间质转化,并参与多种肿瘤的发生和发展<sup>[6-7]</sup>,但其在早期胃癌患者ESD术后复发的影响,相关报道较少。因此,本研究通过观察ING5在早期胃癌患者血清中的表达水平,分析其与ESD术后复发的关系,以期为早期胃癌患者的治疗提供新的研究方向。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年5月—2019年5月于保定市第一中心医院行ESD的早期胃癌患者96例(研究组),另外,选择同期于本院体检且胃镜检查正常的健康者96例(对照组)。研究组中,男47例,女49例;年龄30~74岁,平均(60.59±9.16)岁,体重指数(body mass index, BMI)20~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.54±1.61) kg/m<sup>2</sup>;对照组中,男50例,女46例,年龄34~75岁,平均(60.11±8.67)岁, BMI 20~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.36±1.57) kg/m<sup>2</sup>。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

纳入标准:临床诊断为早期胃癌者<sup>[8]</sup>;首次行ESD者;术前胃镜检查提示为早期胃癌,CT和MRI等辅助检查未发现转移者;肿瘤直径<3 cm;临床资料完整者;对本研究知情同意者;未行任何抗肿瘤治疗者。排除标准:有其他恶性肿瘤者;有先天性免疫缺陷者;有严重器官功能障碍者;临床资料不全者。本研究经我院伦理委员会审批通过,伦理批件号:LLY0205。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	性别/例		年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )
	男	女		
研究组(n=96)	47	49	60.59±9.16	22.54±1.61
对照组(n=96)	50	46	60.11±8.67	22.36±1.57
t/χ <sup>2</sup> 值	0.18		0.37 <sup>†</sup>	0.78 <sup>†</sup>
P值	0.665		0.710	0.434

注:†为t值。

## 1.2 方法

**1.2.1 主要试剂和仪器** 实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒(生产厂家:上海雅吉生物科技有限公司,货号:23444); qRT-

PCR仪(生产厂家:美国伯乐公司,型号:CFX384); TRIzol试剂(生产厂家:北京普非生物科技有限公司,货号:PC2170); 反转录试剂盒(生产厂家:上海广锐生物科技有限公司,货号:9068-38-6)。引物由生工生物工程(上海)股份

有限公司合成。

**1.2.2 血清 ING5 水平检测** 清晨采集研究组（入院第 2 天）和对照组（体检当天）患者空腹静脉血 5 mL，离心（4 000 r/min，10 min）后，取上清-80℃ 储存。用 TRIzol 试剂提取血清中总 RNA 后，行反转录，然后行 qRT-PCR，以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  的方法计算 ING5 水平。引物序列见表 2。

**1.2.3 随访和亚分组情况** 采用到院复诊和胃镜复查等方式，对早期胃癌患者 ESD 术后进行为期 3 年的随访。随访截止时间为 2022 年 5 月，将研究对

象分为复发组（26 例）和未复发组（70 例）。胃镜复查中，可疑病变经病理活检发现癌细胞，定义为复发。

**1.3 统计学方法**

选用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较行独立样本 *t* 检验；计数资料以例 (%) 表示，比较行  $\chi^2$  检验；通过多因素 Logistic 回归模型，分析影响早期胃癌患者 ESD 术后复发的危险因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 qRT-PCR 引物序列  
Table 2 qRT-PCR primer sequence

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
ING5	GCACAAAGGAGGGTCTGA	TGGGTTTCGTGTAAGGT
$\beta$ -actin	CTTAGTTGCGTTACACCCTTCTTG	CTGTCACCTTACCCGTTCCAGTTT

**2 结果**

**2.1 两组患者血清 ING5 表达水平比较**

研究组血清 ING5 表达水平为 ( $0.75 \pm 0.19$ )，明显低于对照组的 ( $1.02 \pm 0.22$ )，两组患者比较，差异有统计学意义 ( $t = 9.10, P = 0.000$ )。

**2.2 早期胃癌患者血清 ING5 表达水平与临床特征的关系**

血清 ING5 表达水平与浸润深度和分化程度有关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 早期胃癌患者 ESD 术后复发组与未复发组临床特征比较**

ESD 术后，复发组癌组织为中分化和浸润深度为黏膜下层的比例明显高于未复发组，血清 ING5 表达水平明显低于未复发组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 影响早期胃癌患者 ESD 术后复发的多因素 Logistic 回归分析**

以早期胃癌患者 ESD 术后复发情况为因变量（复发 = 1，未复发 = 0），以 ING5 ( $< 0.75 = 1, \geq 0.75 = 0$ )、分化程度（中分化 = 1，高分化 = 0）和浸润深度（黏膜下层 = 1，黏膜内层 = 0）为自变量，行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：ING5  $< 0.75$ 、分化程度为中分化和浸润深度为黏膜下层，是影响早

期胃癌患者 ESD 术后复发的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 早期胃癌患者血清 ING5 表达水平与临床特征的关系

Table 3 The relationship between serum ING5 expression level and clinical characteristics in early gastric cancer patients

临床特征	ING5	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<b>年龄</b>			
≥60 岁 ( $n = 52$ )	$0.72 \pm 0.16$	1.75	0.083
< 60 岁 ( $n = 44$ )	$0.79 \pm 0.23$		
<b>分化程度</b>			
中分化 ( $n = 35$ )	$0.65 \pm 0.18$	3.91	0.000
高分化 ( $n = 61$ )	$0.81 \pm 0.20$		
<b>肿瘤直径</b>			
< 2 cm ( $n = 44$ )	$0.73 \pm 0.18$	1.02	0.309
< 3 cm 且 ≥ 2 cm ( $n = 52$ )	$0.77 \pm 0.20$		
<b>肿瘤部位</b>			
幽门部 ( $n = 49$ )	$0.72 \pm 0.21$	1.54	0.128
贲门胃体部 ( $n = 47$ )	$0.78 \pm 0.17$		
<b>浸润深度</b>			
黏膜内层 ( $n = 82$ )	$0.80 \pm 0.22$	5.11	0.000
黏膜下层(浅层,无脉管和淋巴管浸润)( $n = 14$ )	$0.49 \pm 0.13$		

表4 早期胃癌患者ESD术后复发组与未复发组临床特征比较

Table 4 Comparison of clinical characteristics between the recurrent group and non recurrent group of early gastric cancer patients after ESD

组别	分化程度 例(%)		浸润深度 例(%)		ING5
	中分化	高分化	黏膜内层	黏膜下层	
复发组(n=26)	18(69.23)	8(30.77)	17(65.38)	9(34.62)	0.62±0.15
未复发组(n=70)	17(24.29)	53(75.71)	65(92.86)	5(7.14)	0.80±0.20
t/χ <sup>2</sup> 值	16.53		11.49		4.17 <sup>†</sup>
P值	0.000		0.001		0.000

注: †为t值。

表5 影响早期胃癌患者ESD术后复发的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting recurrence after ESD of early gastric cancer patients

因素	B	SE	Wald χ <sup>2</sup> 值	OR	95%CI	P值
ING5 < 0.75	0.633	0.241	6.907	1.884	1.175 ~ 3.022	0.009
分化程度为中分化	0.236	0.115	4.207	1.266	1.011 ~ 1.586	0.040
浸润深度为黏膜下层	0.505	0.254	3.953	1.657	1.007 ~ 2.726	0.047

### 3 讨论

#### 3.1 早期胃癌的临床治疗现状

我国是早期胃癌的高发国家<sup>[9-10]</sup>。目前, 针对该疾病的治疗仍然以手术为主。随着内镜技术的不断发展, ESD被广泛应用于临床治疗中。ESD需根据肿瘤的浸润深度、位置和大小来完成操作, 可达到将黏膜下层和发生病变的黏膜完全剥离的目的<sup>[11]</sup>。ESD虽然能够完全地将病灶切除, 但其术后易复发<sup>[12]</sup>。因此, 寻找能够较好地预测术后复发的血清标志物, 有利于早期胃癌患者的临床治疗, 改善临床结局。

#### 3.2 ING5与早期胃癌患者ESD术后复发的关系

ING5是一种重要的抑癌基因, 其表达水平低可增加患者预后不良的风险。杨雪峰等<sup>[13]</sup>研究发现, ING5的表达能够抑制早期胃癌SGC-7901细胞株的增殖、迁移和侵袭, 从而抑制早期胃癌的发展。吴映彤等<sup>[14]</sup>研究发现, METTL3可通过ING5来调控非小细胞肺癌的增殖, 从而发挥抑癌作用。本研究中, ING5在早期胃癌患者的血清中呈低表达, 这表明: ING5的异常表达参与了早期胃癌的发生和发展, 其水平降

低与早期胃癌细胞的增殖有关。既往有研究<sup>[15]</sup>表明, ING5与p53乙酰化反应有关, 进而调控细胞增殖与凋亡。另有报道称<sup>[16]</sup>, ING5在前列腺癌组织中水平明显下降。ING5可能通过抑制AKT和诱导p53信号通路发挥抗肿瘤潜力, 但其在癌症疾病中的具体作用机制, 目前, 尚无明确定论。本研究中, ING5水平与分化程度和浸润深度有关, 且癌组织中分化和浸润深度为黏膜下层的患者, 血清ING5水平较低, 这表明: ING5低表达与肿瘤侵袭有关。早期胃癌患者ESD术后复发组癌组织中分化和浸润深度为黏膜下层的比例高于未复发组, ING5水平明显低于未复发组, 多因素Logistic回归分析显示: ING5 < 0.75、分化程度为中分化和浸润深度为黏膜下层是影响早期胃癌患者ESD术后复发的独立危险因素, 这表明: ING5可用于评估ESD术后复发。习晓丽等<sup>[17]</sup>研究表明, 肿瘤浸润深度是影响早期胃癌患者ESD术后复发的独立危险因素。魏若愚等<sup>[18]</sup>研究发现, 中低分化是影响早期胃癌患者ESD术后复发的独立危险因素, 本研究结果与其相似, 这表明: 浸润深度及分化程度可作为有效预测早期胃癌患者ESD术后复发的因素。

### 3.3 本研究的局限性

本研究存在样本量较小、ING5未行免疫组化和未进行多中心验证等不足，可能导致结果出现偏倚。后续将加大样本量，采用免疫组化方式检测ING5表达水平，并进行多中心的前瞻性研究，对ING5在早期胃癌中的作用机制进行验证。

综上所述，ING5在早期胃癌患者血清中表达下调，而且其是影响ESD术后复发的独立危险因素之一，其可作为一种抑癌基因标志物应用于临床研究中，为患者的术后预测和治疗提供新的研究方向，具有一定的研究价值和意义。

### 参 考 文 献：

- [1] GAO K, WU J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003-2015): a population-based study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 24.
- [2] 金鹏, 尹馥梅, 苏惠, 等. 高清胃镜下早期胃癌筛查策略的单中心前瞻性研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(6): 464-471.
- [2] JIN P, YIN F M, SU H, et al. A single-center prospective study of a screening strategy for early gastric cancer under high-definition gastroscopy[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2022, 39(6): 464-471. Chinese
- [3] 李岩, 侯新颖, 王玉敏. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及癌前病变的临床效果观察[J]. *白求恩医学杂志*, 2020, 18(3): 219-221.
- [3] LI Y, HOU X Y, WANG Y M. Clinical efficacy of endoscopic submucosal dissection in the treatment of early gastric cancer and precancerous lesions[J]. *Journal of Bethune Medical Science*, 2020, 18(3): 219-221. Chinese
- [4] 雷彩琴, 原丽莉. 胃癌早期诊断相关血清肿瘤标志物的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 87-91.
- [4] LEI C Q, YUAN L L. Research progress on serum tumor markers related to early diagnosis of gastric cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60(10): 87-91. Chinese
- [5] LIU X L, MENG J, ZHANG X T, et al. ING5 inhibits lung cancer invasion and epithelial mesenchymal transition by inhibiting the WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 848-855.
- [6] 宋洋, 赵树鹏, 齐凤杰, 等. 生长抑制蛋白家族成员5(ING5)在人乳腺癌细胞的核质转运与不良临床病理特征的相关性分析[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(1): 53-58.
- [6] SONG Y, ZHAO S P, QI F J, et al. Nucleocytoplasmic translocation of ING5 protein in breast cancer and its correlation with poor clinicopathological characteristics of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2018, 34(1): 53-58. Chinese
- [7] 谢龙会, 谌宏运, 李进芹, 等. ING5对皮肤鳞状细胞癌干细胞顺铂敏感性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(22): 5109-5113.
- [7] XIE L H, CHEN H Y, LI J Q, et al. The effect of ING5 on cisplatin sensitivity of skin squamous cell carcinoma stem cells[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(22): 5109-5113. Chinese
- [8] 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]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5(8): 56-63.
- [8] National Health and Family Planning Commission of The People's Republic of China. Guidelines for standardized diagnosis and treatment of gastric cancer (trial) [J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science: Electronic Version*, 2013, 5(8): 56-63. Chinese
- [9] 徐凯, 李百文. 早期胃癌及胃癌前病变的内镜黏膜下剥离术治疗[J]. *内科理论与实践*, 2023, 18(2): 102-106.
- [9] XU K, LI B W. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer and precancerous lesions[J]. *Journal of Internal Medicine Concepts & Practice*, 2023, 18(2): 102-106. Chinese
- [10] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(9): 741-748.
- [10] Gastric Cancer Association, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on perioperative treatment of locally advanced gastric cancer (2021 version) [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2021, 24(9): 741-748. Chinese
- [11] TAKIZAWA K, ONO H, HASUIKE N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1009/1010)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(2): 479-491.
- [12] 吉栋德, 段旭红, 荣光宏, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌术后复发的相关因素分析[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(1): 66-71.
- [12] JI D D, DUAN X H, RONG G H, et al. Risk factors of recurrence for early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2022, 28(1): 66-71. Chinese
- [13] 杨雪峰, 勾文峰, 赵爽, 等. ING5基因表达对胃癌细胞生长抑制作用的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45(7): 577-582.
- [13] YANG X F, GOU W F, ZHAO S, et al. Anti-tumor effects of ING5 gene on gastric cancer[J]. *Journal of China Medical University*, 2016, 45(7): 577-582. Chinese
- [14] 吴映彤, 张勇, 徐雷棣, 等. METTL3通过上调ING5抑制非小细胞肺癌细胞增殖[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(1): 21-26.
- [14] WU Y T, ZHANG Y, XU L D, et al. METTL3 inhibited proliferation of non-small cell lung cancer cells by targeting ING5[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(1): 21-26. Chinese
- [15] ZHANG T, MENG J, LIU X L, et al. ING5 differentially regulates protein lysine acetylation and promotes p300 autoacetylation[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(2): 1617-1629.
- [16] BARLAK N, CAPIK O, SANLI F, et al. ING5 inhibits cancer

- aggressiveness by inhibiting Akt and activating p53 in prostate cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(1): 242-252.
- [17] 习晓丽, 叶美玲, 王禾. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌术后复发相关危险因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(7): 1264-1268.
- [17] XI X L, YE M L, WANG H. Analysis of the risk factors related to recurrence of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2022, 30(7): 1264-1268. Chinese
- [18] 魏若愚, 黎春红, 叶进军. 胃癌ESD术后CA724、NLR、MLR、PLR水平与术后复发的关系[J]. *海南医学*, 2022, 33(18): 2337-2339.
- [18] WEI R Y, LI C H, YE J J. Relationship between the levels of carbohydrate antigen 724, neutrophil-to-lymphocyte ratio,

monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and postoperative recurrence of gastric cancer after endoscopic submucosal dissection[J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(18): 2337-2339. Chinese

(曾文军 编辑)

#### 本文引用格式:

李国东. 血清生长抑制蛋白家族成员 5 水平与早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后复发的关系[J]. *中国内镜杂志*, 2025, 31(2): 70-75.

LI G D. Relationship between serum ING5 levels and recurrence after endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer patients[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2025, 31(2): 70-75. Chinese