

## C 激酶底物蛋白、人类表皮生长因子受体 2 与胃癌患者临床病理特征的相关性

张飞艳 田亚丽 王志远  
(郑州市第七人民医院, 郑州 450000)

**摘要 目的** 探讨豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物蛋白 (MARCKS) 和人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 与胃癌患者临床病理特征的相关性。**方法** 2018 年 3 月到 2021 年 3 月, 选择我院收治的 60 例胃癌患者作为观察组, 选择同期 60 例良性胃部肿瘤患者作为对照组, 应用免疫组化法检测两组受检者 MARCKS 和 HER2 的表达水平, 并分析观察组织中 MARCKS、HER2 蛋白表达与胃癌患者临床病理特征的关系。**结果** 观察组患者 MARCKS、HER2 阳性率均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组中, MARCKS、HER2 阳性与阴性患者性别、年龄、肿瘤大小比较无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 而 TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Spearman 相关分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度与 MARCKS 和 HER2 表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** 胃癌组织中, MARCKS、HER2 蛋白表达升高, 且 MARCKS 和 HER2 蛋白表达水平与胃癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移和组织分化程度呈正相关, 可为胃癌的临床诊断和预后评估提供参考价值。

**关键词** C 激酶底物; 人类表皮生长因子受体 2; 胃癌; 淋巴结转移; 组织分化程度

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2023)04-86-04

### Correlation between C-kinase substrate, human epidermal growth factor receptor 2 and pathological features of gastric cancer

ZHANG Feiyan, TIAN Yali, WANG Zhiyuan  
(Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and pathological features of patients with gastric cancer. **Methods** A total of 60 patients with gastric cancer admitted to our hospital from March 2018 to March 2021 were selected as the study object, as the gastric cancer group, and 60 patients with benign gastric tumors were selected as the control group. Immunohistochemical method was used to detect the expression levels of MARCKS and HER2 in the two groups. The relationship between MARCKS and HER2 proteins in gastric cancer tissues and clinicopathologic features of patients with gastric cancer was analyzed. **Results** The expression levels of MARCKS and HER2 showed that the positive rates of MARCKS and HER2 in the gastric cancer group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In gastric cancer group, there were no significant differences in gender, age and tumor size between MARCKS and HER2-positive and negative patients ( $P > 0.05$ ). However, there were statistically significant in TNM staging, lymph node metastasis and tissue differentiation. Spearman correlation analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis and degree of tissue differentiation were positively correlated with MARCKS and HER2 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In gastric cancer tissues, MARCKS and HER2 protein expressions are elevated, and the expression levels of MARCKS and HER2 protein are positively correlated with TNM staging, lymph node metastasis and tissue differentiation degree of patients with gastric cancer, which can provide reference value for clinical diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer.

**Keywords:** C-kinase substrate; Human epidermal growth factor receptor 2; Gastric cancer; Lymph node metastasis; Tissue differentiation

根据我国统计数据显示<sup>[1-2]</sup>,我国胃癌的发病率位居第二,且 80% 的病例在初诊断时就已是进展期,因此,在胃癌防治方面我国面临非常严峻的形势<sup>[3-4]</sup>。当前胃癌发病机制并不完全明确,一般认为胃癌的发生和发展涉及多基因、多阶段、多因素的参与,是一个比较复杂的发展过程,而且常伴随凋亡蛋白、抑癌基因失活以及癌基因激活等多方面因素。有研究推测胃癌的多阶段癌变理论是从慢性萎缩胃炎到肠上皮化生最后进展成为胃癌<sup>[5]</sup>。目前临床上胃癌的相关生物学过程和多种生物学指标为胃癌的临床诊断与靶向治疗提供了一定参考。本研究将探讨豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物蛋白(MARCKs)、人类表皮生长因子受体 2(HER2)与胃癌患者临床病理特征的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2018 年 3 月到 2021 年 3 月,将我院收治的 60 例胃癌患者定为观察组,在同时期选取 60 例良性胃部肿瘤患者定为对照组。纳入标准:所有患者均通过病理诊断确诊;临床资料完整;所有患者对本研究知情,并签署同意书;本研究经我院伦理委员会批准。排除标准:营养不良患者;合并代谢疾病患者;患有感染性疾病;合并严重重要脏器障碍的患者;合并其他恶性肿瘤者。

### 1.2 方法

两组患者均于本院消化内科内镜中心进行胃黏膜活检,医生采用活检钳从胃镜镜身专用孔道插入,取胃黏膜组织,将一部分胃黏膜组织送去病理诊断。另一部分胃黏膜组织采用免疫组化监测其中 MARCKs 和 HER2 表达水平。具体方法如下:采用切片机将蜡块切成厚度 4 $\mu$ m 石蜡切片,放置于 70 $^{\circ}$ C 烤箱中烤 2h 后在二甲苯中脱蜡 30min,再依次浸入 100%、95%、90%、80% 的酒精中水化,各 5min,然后置于双蒸水中 30min。石蜡切片放置柠檬酸钠抗原修复液中后经微波炉煮沸 2min,自然冷却后放于 3% 过氧化氢酶中避光孵育 30min,以消除内源性过氧化物酶的活性。PBS 洗 3 次后滴加非免疫羊血清孵育 1h,甩掉羊血清后滴加一抗稀释液(MARCKs 一抗稀释浓度为 1:100,HER2 一抗稀释浓度为 1:400)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,PBS 孵育作为阴性对照。PBS 洗 3 次后滴加二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 30min。PBS 洗 3 次后,滴加显色液进行阳性细胞

染色,双蒸水洗涤后,滴加苏木素进行细胞核染色,流水反蓝后,依次采用 80%、90%、95%、100% 的酒精进行脱水,各 5min,二甲苯透明,干燥后采用中性树脂封片。

### 1.3 评价标准

采用显微镜高倍镜观察染色强度及染色面积。MARCKs 主要在细胞质中表达,HER2 主要在细胞膜上表达,评分标准为:阳性细胞的染色为黄色或者褐色,无色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,褐色为 3 分;染色面积 0~ 为 0 分,5%~ 为 1 分,25%~ 为 2 分,50%~ 为 3 分,75%~ 为 4 分。按照染色强度和面积进行综合评分,二者之和 $\geq$ 4 分为阳性表达,0~3 分为阴性表达<sup>[6]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 23.0 统计分析,计数资料采用 n/% 表示,进行 $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Spearman 相关分析方法分析 MARCKs、HER2 与胃癌患者临床病理特征的相关性;以  $P < 0.05$  表示差异显著。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者一般资料对比无明显差异 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	平均体重 指数/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )
观察组	60	35/25	54.26 $\pm$ 8.92	22.14 $\pm$ 1.52
对照组	60	34/26	54.31 $\pm$ 8.36	22.38 $\pm$ 1.27
$\chi^2/t$	-	0.034	0.032	0.939
<i>P</i>	-	0.853	0.975	0.350

### 2.2 两组患者 MARCKs、HER2 表达水平

与对照组相比,观察组患者 MARCKs、HER2 阳性率均明显更高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者 MARCKs、HER2 表达水平分析(n/%)

分组	n	MARCKs		HER2	
		阳性	阴性	阳性	阴性
观察组	60	48/80.00	12/20.00	44/73.33	16/26.67
对照组	60	23/38.33	37/61.67	24/40.00	36/60.00
$\chi^2$	-	21.558		15.079	
<i>P</i>	-	<0.001		<0.001	

### 2.3 MARCKS 和 HER2 表达与临床病理特征的关系

观察组中, MARCKS、HER2 阳性和阴性表达患者性别、年龄、肿瘤大小比较无差异 ( $P>0.05$ ),

而 TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); Spearman 相关分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度与 MARCKS 和 HER2 表达呈正相关 ( $P<0.05$ )。见表 3~4。

表 3 观察组 MARCKS 和 HER2 不同表达患者临床病理特征对比分析 (n)

类别	MARCKS 阴性 (n=12)	MARCKS 阳性 (n=48)	$\chi^2/t$	P	HER2 阴性 (n=16)	HER2 阳性 (n=44)	$\chi^2/t$	P
性别								
男性	6	26	0.001	0.982	9	23	0.075	0.785
女性	5	22			7	21		
年龄/岁	55.31±3.68	56.27±5.39	0.013	0.990	56.29±4.42	56.30±4.57	0.013	0.990
TNM 分期								
I~II	8	12	7.500	0.006	13	11	15.469	<0.001
III~IV	4	36			3	33		
淋巴结转移								
有	3	31	6.567	0.010	5	29	5.740	0.017
无	9	16			11	15		
肿瘤直径/cm								
≤3	5	21	0.035	0.851	7	19	0.187	0.665
>3	7	26			9	25		
组织分化程度								
中、高分化	3	30	5.455	0.020	5	27	4.275	0.039
低分化	9	18			11	17		

表 4 MARCKS、HER2 表达与胃癌病理相关性分析

指标	MARCKS		HER2	
	r	P	r	P
性别	0.286	0.113	0.254	0.126
年龄	0.179	0.618	0.015	0.994
临床分期	0.575	0.009	0.624	0.008
淋巴结转移	0.623	0.005	0.573	0.009
肿瘤大小	0.245	0.109	0.221	0.178
组织分化程度	0.484	0.014	0.532	0.010

### 3 讨论

胃癌早期一般无明显症状,而至发现时,大多数患者已发展到晚期,因而通过手术已无法治愈。因此,为了对胃癌早期患者进行有效诊断,寻找判定早期胃癌的相关指标意义重大。MARCKS 是一种在大脑中高度表达的内在非结构化蛋白质,具有丰富的生物学功能,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[6-7]</sup>。HER2 是一种原癌基因,定位于染色体 17q21 区域,编码酪氨酸蛋白,主要作用是促进细胞分裂,促进蛋白水解酶分泌等。HER2 促进肿瘤细胞的发生发展是通过激活 PI3K 信号通路实现的。HER2 与多种癌症的发生发展与密切联系,HER2 表达水平越高,癌症进程越快,在各种癌症

的治疗过程中,HER2 也是一个独立预后指标。在正常细胞中,HER2 表达水平较低,而 20%~35% 癌症细胞,HER2 存在过度表达<sup>[8]</sup>。

本研究结果表明,与对照组相比,观察组患者 MARCKS、HER2 阳性率均明显更高。卵巢癌、急性脑缺血患者体内 MARCKS 水平均明显升高,而且阳性表达率明显高于健康人群<sup>[9]</sup>,与本研究结果相符。对 HER2 乳腺癌患者进行 10 年跟踪报道发现,其阳性者生存率仅为 43%,而阴性者为 90%<sup>[10]</sup>。究其原因主要是因为阳性患者中,其肿瘤侵袭性更强,早期极易出现转移的情况,从而导致癌细胞增殖分化,该结果与本研究具有一定相似性。

本文进一步分析发现,观察组中, MARCKS、HER2 阳性与阴性患者性别、年龄、肿瘤大小比较无明显差异 ( $P>0.05$ ),而 TNM 分期、淋巴结转移和组织分化程度差异有统计学意义; Spearman 相关分析显示,性别、年龄、肿瘤大小与 MARCKS 和 HER2 不相关, TNM 分期、淋巴结转移、组织分化程度与 MARCKS 和 HER2 呈正相关。该结果表明, MARCKS、HER2 蛋白有可能参与了胃癌的发生发展。对上皮性卵巢癌组织中 MARCKS 表达及相关

性研究发现,患者的临床分期、淋巴结转移情况与 MARCKS 表达具有明显相关性<sup>[11]</sup>。另有研究发现<sup>[12]</sup>,在宫颈癌患者,HER2 中呈现高表达,属于宫颈癌的预后独立因素。当前研究中虽然对胃癌与 MARCKS 和 HER2 单独的关系有一些研究<sup>[13-15]</sup>,但是对两者相结合的研究还比较少,因此,本研究可对 MARCKS、HER2 与胃癌的相关性提供一定的理论参考。但本研究存在一定的缺陷,如病例数过少,未进一步从细胞、分子层面上进一步揭示 MARCKS、HER2 蛋白参与胃癌发生发展的机制,因此对于二者是否发挥协同效果促进胃癌细胞的增殖与转移尚不明确,因而在后续研究中,我们将进一步深入细胞、分子层面的研究,以期揭示二者参与胃癌发生发展的具体机制。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] 杨学超,田延龙,高晓,等. 胃癌临床病理特征与 KRAS 基因突变的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(5): 582-585. DOI: 10. 13455/j. cnki. cjcpr. 2020. 05. 19.
- [2] 陈璐,朱以军,许健波. 1600 例胃癌流行病学特征分析[J]. 饮食保健, 2018, 5(40): 295-296. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-8439. 2018. 40. 359.
- [3] 吴泽宇,李靖华,詹文华,等. 胃癌淋巴结微转移与基质金属蛋白酶-2 表达的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 24(3): 299-300. DOI: 10. 3760/j. issn: 1001-9030. 2007. 03. 015.
- [4] 陈曦,孙明瑜,刘宁宁,等. 胃癌癌前病变分子遗传学改变研究进展[J]. 中国医刊, 2018, 53(5): 477-481. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2018. 05. 004.
- [5] 余明,王博,张亚飞,等. 癌前病变及胃癌与幽门螺杆菌感染的关系探讨[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(11): 1424-1426. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2018. 11. 017.
- [6] 贾坤,孙伟,苏建荣. MARCKS 和 HER2 蛋白在胃癌组织中的表达水平及相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(5): 751-756. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 05. 008.
- [7] Eustace NJ, Anderson JC, Langford CP, et al. Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate effector domain phosphorylation regulates the growth and radiation sensitization of glioblastoma[J]. Int J Oncol, 2019, 54(6): 2039-2053. DOI: 10. 3892/ijo. 2019. 4766.
- [8] 赵玲娜,赵海滨,王倩,等. 胃癌组织中 HER2、PD-L1 的表达与临床病理特征的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4324-4400. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2019. 22. 027.
- [9] 刘艳凤,苗梦媛,毛伟征. 胃癌发病分子机制及靶向治疗研究新进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 189-190. DOI: 10. 13704/j. cnki. jyyx. 2019. 04. 094.
- [10] 师艾丽,李菲,陈启龙,等. 胃息肉中 TGF- $\beta$ 1、Smad 3 的表达及其与胃息肉癌变之间的相关性[J]. 当代医学, 2018, 24(4): 12-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2018. 04. 005.
- [11] 李威威,张海萍,吴敏,等. 人表皮生长因子受体 2 基因扩增及蛋白表达与胃癌患者临床病理特征的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(1): 7-10. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-9801. 2017. 01. 002.
- [12] Manai M, Abdeljaoued S, Goucha A, et al. MARCKS protein overexpression is associated with poor prognosis in male breast cancer[J]. Cancer Biomark, 2019, 26(4): 513-522. DOI: 10. 3233/CBM-190637.
- [13] 贾海娟,许俊卿. 胃癌患者 HER2、PD-L1、p53、axin 蛋白表达情况及其与临床病理特征的关系[J]. 贵州医药, 2022, 46(9): 1347-1348, 1354. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2022. 09. 001.
- [14] Lei YY, Huang JY, Zhao QR, et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 68. DOI: 10. 1186/s12957-017-1132-5.
- [15] 廖子中,邱子奕,张吉,等. 胃癌组织中新型微卫星不稳定性检测及其与人表皮生长因子受体 2、P53 关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(2): 173-178. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 02. 010.

(收稿日期 2022-09-21)

(本文编辑:甘慧敏)