

CDX2 MUC2 在胃黏膜肠上皮化生组织中的表达情况及其临床意义研究

杨嘉力, 王 振, 刘 飞, 张丽娜, 杨少奇

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划重大(重点)项目(编号:2018BEG02007)

作者单位: 750000 银川, 宁夏医科大学总医院消化内科(杨嘉力, 刘 飞, 张丽娜, 杨少奇); 614000 四川, 乐山市人民医院消化内科(王 振)

作者简介: 杨嘉力, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: jiali234@163.com

通信作者: 杨少奇, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 消化系统疾病的临床与基础研究。E-mail: shaoqiynh@163.com

【摘要】 目的 探讨尾型同源盒转录因子 2(CDX2)、黏蛋白 2(MUC2)在胃黏膜肠上皮化生组织中的表达情况及其临床意义。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2014 年 5 月于宁夏医科大学总医院消化内科就诊并行内镜活检的 152 例患者, 根据病理检查结果将其分为非萎缩性胃炎组(32 例)、萎缩性胃炎组(31 例)、低级别上皮内瘤变组(24 例)、高级别上皮内瘤变组(5 例)、胃癌组(17 例)和胃黏膜肠上皮化生(IM)组(43 例)。应用免疫组织化学法检测其胃黏膜组织中 CDX2、MUC2 的表达情况, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清幽门螺杆菌(Hp)-IgG 水平, 分析 CDX2、MUC2 与 Hp-IgG 检测结果的一致性。**结果** 6 组的 CDX2、MUC2 阳性率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其中 IM 组的 CDX2、MUC2 阳性率最高, 显著高于其他 5 组($P < 0.05$)。IM 组 Hp-IgG 阳性率高于胃炎组, 差异有统计学意义(65.12% vs 42.50%; $\chi^2 = 4.270, P = 0.039$)。Kappa 一致性分析结果显示, 在 IM 组中 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况具有一致性($P < 0.05$), 但胃炎组 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况一致性不显著($P > 0.05$)。IM 组和胃炎组 MUC2 与 Hp-IgG 的表达情况一致性不显著($P > 0.05$)。**结论** CDX2、MUC2 在 IM 组织中的阳性表达率高于其他性质的胃黏膜组织, Hp 感染可能通过诱导 CDX2 的表达而引起 IM 的发生。

【关键词】 胃黏膜肠上皮化生; 尾型同源盒转录因子 2; 黏蛋白 2; 幽门螺杆菌

【中图分类号】 R 573.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)02-0120-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.06

A study on the expressions of CDX2 and MUC2 in gastric intestinal metaplasia tissues and their clinical significances YANG Jia-li, WANG Zhen, LIU Fei, et al. Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, China

【Abstract】 Objective To investigate the expressions of caudal-related homeobox transcription factor 2(CDX2) and mucin 2(MUC2) in gastric intestinal metaplasia tissues and their clinical significances. **Methods** A total of 152 patients who underwent endoscopic biopsy in Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University from January 2011 to May 2014 were selected and divided into non-atrophic gastritis group(32 cases), atrophic gastritis group(31 cases), low-grade intraepithelial neoplasia group(24 cases), high-grade intraepithelial neoplasia group(5 cases), gastric cancer group(17 cases) and gastric intestinal metaplasia(IM) group(43 cases). The expressions of CDX2 and MUC2 in gastric mucosa tissues were detected by immunohistochemistry method, and the serum level of Helicobacter pylori(Hp)-IgG was detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) method. The consistency of CDX2, MUC2 and Hp-IgG detection results was analyzed. **Results** There were significant differences in the positive rates of CDX2 and MUC2 among the six groups($P < 0.05$). Among the six groups, the positive rates of CDX2 and MUC2 in the IM group were the highest, and were significantly higher than those in the other five groups($P < 0.05$). The positive rate of Hp-IgG in the IM group was higher than that in the gastritis group, and the difference was statistically significant(65.12% vs 42.50%; $\chi^2 = 4.270, P = 0.039$). The results of Kappa consistency analysis showed

that the expressions of CDX2 and Hp-IgG were consistent in the IM group ($P < 0.05$), but the expressions of CDX2 and Hp-IgG in the gastritis group were not significantly consistent ($P > 0.05$). The expressions of MUC2 and Hp-IgG in the IM group and the gastritis group were not significantly consistent ($P > 0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of CDX2 and MUC2 in the IM tissues are higher than those in other gastric mucosal tissues. Hp infection may cause the occurrence of IM by inducing the expression of CDX2.

[**Key words**] Gastric intestinal metaplasia (IM); Caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2); Mucin 2 (MUC2); Helicobacter pylori (Hp)

胃黏膜肠上皮化生 (gastric intestinal metaplasia, IM) 与胃癌的发生密切相关,被认为是肠型胃癌的癌前病变^[1]。研究表明 IM 的发生与幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染存在一定的关联性^[2-4],但其发生机制仍不明确。因此,积极探寻 IM 的特异性分子标志物有助于临床医师早期诊断 IM。尾型同源盒转录因子 2 (caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2) 最早在果蝇中发现^[5],在胃黏膜中检出 CDX2 提示正常胃黏膜组织向肠化方向发展^[6]。因此,CDX2 在胃黏膜中的异位表达可能与 IM 的发生有一定的关联。黏蛋白 2 (mucin 2, MUC2) 主要在结肠黏膜杯状细胞中表达,而在正常胃黏膜中不表达,其表达与胃癌的发生、发展密切相关^[7-10]。但目前 CDX2 及 MUC2 在 IM 组织中的表达情况及其临床意义尚不明确, Hp 感染是否会增加 CDX2、MUC2 的表达也尚不清楚。基于此,本研究旨在分析和比较不同性质胃黏膜组织中 CDX2、MUC2 的表达情况,进一步明确其临床意义,探讨 CDX2、MUC2 表达与 IM 发生和 Hp 感染的关联性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 1 月至 2014 年 5 月因消化道症状就诊于宁夏医科大学总医院消化内科门诊并行内镜活检的 152 例患者,根据病理检查结果将其分为非萎缩性胃炎组 (32 例)、萎缩性胃炎组 (31 例)、低级别上皮内瘤变组 (24 例)、高级别上皮内瘤变组 (5 例)、胃癌组 (17 例) 和 IM 组 (43 例)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 行胃镜检查及活检,病理检查诊断明确; (2) 未行胃癌手术、放化疗等治疗; (3) 近 1 个月内未服用抑酸类药物,既往未接受 Hp 根除治疗。排除标准: (1) 合并其他系统良、恶性肿瘤; (2) 合并有其他组织器官急、慢性炎症。

1.3 标本收集方法 (1) 组织标本: 调取研究对象于宁夏医科大学总医院病理科石蜡包埋封存的胃镜病理活检标本。 (2) 血液标本: 收集研究对象清晨空腹外周血,以 2 000 r/min 条件离心 15 min,收集

血清, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

1.4 免疫组织化学法检测 CDX2、MUC2 的表达 将组织蜡块进行连续切片,将切片烘烤并溶蜡,再脱蜡、脱水,然后将切片放入缓冲液中加热至微沸,放置室温冷却,洗涤,加入一抗液孵育后,再加入二抗液使其浸润全部组织,并孵育。最后将每张切片滴加 DBA 显色液染色,脱水,常规封片。由病理科两位医师在高倍显微镜下对染色切片进行观察,并对结果进行评估。CDX2 阳性表达: 主要表达于细胞核,呈棕黄或深褐色颗粒。MUC2 阳性表达: 主要表达于细胞浆,呈棕黄或棕褐色颗粒。CDX2、MUC2 阳性判定标准: 随机选择 5 个高倍视野,共记录 500 个目标细胞,最终判定结果以阳性细胞百分比与染色细胞强度的乘积为准。染色强度得分: 0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。阳性细胞所占的百分比得分: 阳性细胞 $< 5\%$ 为 0 分, $5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\%$ 为 3 分。以染色细胞强度得分与阳性细胞百分比得分的乘积 ≥ 3 判定为阳性 (+)^[1]。

1.5 血清 Hp-IgG 检测 应用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清中 Hp-IgG 水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。实验操作严格按照试剂盒说明书进行,采用 Bio-RAD680 酶标仪对结果进行检测。

1.6 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数 (百分率) [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kappa 一致性检验分析两指标结果的一致性水平。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性质胃黏膜组织 CDX2、MUC2 阳性率比较结果 6 组的 CDX2、MUC2 阳性率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 IM 组的 CDX2、MUC2 阳性率最高,且高于其他 5 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表1 不同性质胃黏膜组织 CDX2、MUC2 阳性率
比较结果[*n*(%)]

组 别	例数	CDX2 阳性表达	MUC2 阳性表达
非萎缩性胃炎组	32	0(0.00) *	0(0.00) *
萎缩性胃炎组	31	2(6.45) *	3(9.68) *
IM 组	43	36(83.72)	35(81.40)
低级别上皮内瘤变组	24	14(58.33) *	14(58.33) *
高级别上皮内瘤变组	5	1(20.00) *	2(40.00) *
胃癌组	17	9(52.94) *	7(41.18) *
χ^2	-	74.986	67.208
<i>P</i>	-	0.000	0.000

注:与 IM 组比较,**P*<0.05

2.2 IM 组和胃炎组 CDX2 与 Hp-IgG 表达情况的一致性分析结果 IM 组 Hp-IgG 阳性率高于胃炎组,差异有统计学意义(65.12% vs 42.50%; $\chi^2=4.270$,*P*=0.039)。Kappa 一致性分析结果显示,在 IM 组中 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况具有一致性(*P*<0.05),但胃炎组 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况一致性不显著(*P*>0.05)。见表 2。

表2 IM 组和胃炎组 CDX2 与 Hp-IgG 表达情况的一致性分析结果(*n*)

组 别	CDX2		<i>Kappa</i>	<i>P</i>
	阳性	阴性		
IM 组			0.416	0.002
Hp-IgG 阳性	27	1		
Hp-IgG 阴性	9	6		
胃炎组 *			0.133	0.091
Hp-IgG 阳性	2	15		
Hp-IgG 阴性	0	23		

注:*胃炎组包括非萎缩胃炎组和萎缩性胃炎组,因血清学标本收集难度较大,本研究部分胃炎患者未能收集到血清学标本

2.3 IM 组和胃炎组 MUC2 与 Hp-IgG 表达情况的一致性分析结果 Kappa 一致性分析结果显示,在 IM 组和胃炎组中 MUC2 与 Hp-IgG 的表达情况一致性不显著(*P*>0.05)。见表 3。

表3 IM 组和胃炎组 MUC2 与 Hp-IgG 表达情况的一致性分析结果(*n*)

组 别	MUC2		<i>Kappa</i>	<i>P</i>
	阳性	阴性		
IM 组			0.254	0.069
Hp-IgG 阳性	25	3		
Hp-IgG 阴性	10	5		
胃炎组 *			0.083	0.379
Hp-IgG 阳性	2	15		
Hp-IgG 阴性	1	22		

注:*胃炎组包括非萎缩胃炎组和萎缩性胃炎组,因血清学标本收集难度较大,本研究部分胃炎患者未能收集到血清学标本

3 讨论

3.1 IM 作为癌前病变,是胃癌发生的独立危险因素,对 IM 的早期防治在胃癌的综合治疗中有重要的作用^[2]。有研究表明 CDX2、MUC2 的表达与 IM 的发生、发展密切相关,并可能参与了胃黏膜癌变的过程^[11]。James 等^[12]的研究表明 CDX2 蛋白由 311 个单氨基酸组成,通过螺旋-螺旋方式结合在 DNA 对应区域,以转录因子的形式调节 DNA 的表达,对结肠和小肠的上皮发育和分化起着重要的作用。Mutoh 等^[13]通过动物实验发现,胃黏膜 CDX2 阳性表达的转基因小鼠子代在出生后第 37 天,除肠嗜铬素样细胞外,所有胃黏膜细胞完全被肠化生取代。也有研究表明,正常胃黏膜组织无 CDX2 表达,而在发生肠化和胃癌时 CDX2 出现阳性表达,且发生肠化时 CDX2 的表达水平较发生胃癌时更高^[14]。本研究发现,CDX2 在萎缩性胃炎组织中开始出现表达,而在 IM 组织中其阳性表达率达到最高,且显著高于其他不同性质的胃黏膜组织;在发生胃癌时 CDX2 阳性表达率下降,但仍高于萎缩性胃炎组,这与相关研究^[15]结果相似。姚凡保等^[16]的研究结果提示 CDX2 的表达程度可在一定程度上反映“正常组织-癌前病变-癌变”的过程。因此,笔者推测 CDX2 是 IM 发生的始动因子,其在胃黏膜中的异常表达使正常胃黏膜结构破坏,继之出现炎症反应,导致 IM 的发生,促进胃癌的发生、发展。

3.2 在正常胃黏膜结构被破坏并出现肠化或胃癌组织时,MUC2 在胃黏膜组织中呈阳性表达。有研究发现 MUC2 在浅表性胃炎中不表达,而在 IM 和胃癌中呈阳性表达,并且胃黏膜发生肠化时,MUC2 阳性表达率显著高于其他类型的胃黏膜组织^[17]。陈淑敏等^[10]研究也表明,MUC2 高表达于萎缩性胃炎伴 IM 组织中。本研究结果显示,MUC2 在非萎缩性胃炎中不表达,在萎缩性胃炎中开始出现表达,当发展至 IM 时 MUC2 表达阳性率达到最高,且显著高于其他性质的胃黏膜组织,发生胃癌时其阳性表达率有所降低,这与崔小强等^[17]的研究结果相似。这可能与 MUC2 维持肠上皮细胞的更新与分化的作用有关,其为 IM 发生的重要调节因子,因此 MUC2 具有应用于诊断 IM 的前景。与 IM 组相比,胃癌组中 MUC2 阳性表达率降低,其机制可能与胃癌发生后肠化特有的杯状细胞减少、癌细胞的增多有关,有待进一步研究明确。另外,本研究发现 MUC2 在低级别上皮内瘤变及高级别上皮内瘤变组织的阳性表达率也较高,这与苗龙^[18]的研究结果相似,提示肠化与上皮内瘤变共存的可

能,也证实了胃癌的发生、发展是一个渐进的过程。

3.3 Hp 感染是 IM 发生的危险因素^[10]。Shin 等^[19]研究发现 Hp 根除后可引起 CDX2 mRNA 表达下调,而 CDX2 蛋白的提升会促进肠上皮化生和异型增生。Babu 等^[20]发现 Hp 感染的 IM 黏膜中 MUC2 表达上调了 75%。本研究结果显示,IM 组织中 Hp-IgG 阳性率显著高于胃炎时,验证了 Hp 感染可增加 IM 发生的风险。Kappa 一致性分析结果显示,IM 组中 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况具有一致性($P < 0.05$),提示 Hp 感染可能通过诱导 CDX2 的表达而引起 IM。本研究结果还显示,在 IM 组和胃炎组中 MUC2 与 Hp-IgG 的表达情况一致性不显著($P > 0.05$),提示 Hp 感染并不是通过影响 MUC2 表达而诱使 IM 发生。这与 Babu 等^[20]的研究结果不同,考虑与样本入选条件差异和样本量较少等因素有关,需继续扩大样本量进一步证实。

综上所述,CDX2、MUC2 在非萎缩性胃炎组织中不表达,而在 IM 组织中高表达,疾病进展至胃癌时其阳性表达率又有所降低,其均具有作为诊断 IM 发生的应用前景。IM 组织中 CDX2 与 Hp-IgG 的表达情况具有一致性,考虑 Hp 感染后可通过调节 CDX2 在胃黏膜的表达而引起 IM 发生。

参考文献

- [1] 张 龙. HER2 与 MUC2、MUC5AC、MUC6、CDX2 和胃癌临床病理特征的相关研究[D]. 陕西:西安医学院,2020.
- [2] González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence[J]. Int J Cancer, 2013,133(5):1023–1032.
- [3] 赖跃兴,徐 萍,黄 珏,等.上海市松江区胃黏膜肠上皮化生危险因素病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2014,22(5):537–540.
- [4] 刘 飞,何 芳,杨少奇,等.某地区胃黏膜肠上皮化生危险因素分析[J]. 解放军预防医学杂志,2017,35(10):1189–1192.
- [5] Beck F, Chawengsaksophak K, Luckett J, et al. A study of regional gut endoderm potency by analysis of Cdx2 null mutant chimaeric mice [J]. Dev Biol, 2003,255(2):399–406.
- [6] Niu H, Jia Y, Li T, et al. SOX2 inhibition promotes promoter demethylation of CDX2 to facilitate gastric intestinal metaplasia[J]. Dig Dis Sci, 2017,62(1):124–132.
- [7] Gum JR Jr, Hicks JW, Toribara NW, et al. Molecular cloning of human intestinal mucin(MUC2) cDNA. Identification of the amino terminus

and overall sequence similarity to prepro-von Willebrand factor[J]. J Biol Chem, 1994,269(4):2440–2446.

- [8] Reid CJ, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system[J]. Gut, 1998,42(2):220–226.
- [9] 徐 倩,王本刚,孙丽萍,等.黏蛋白(MUC2)在不同胃疾病中的动态表达及其意义[J]. 外科理论与实践,2011,16(3):252–255.
- [10] 陈淑敏,邹宗楷,唐忠辉,等. Survivin 和 MUC2 在萎缩性胃炎和胃癌组织中的表达及意义[J]. 大连医科大学学报,2014,36(6):540–544.
- [11] 汪荣泉,房殿春,罗元辉,等. 消化道癌患者胃肠道黏膜中 MUC2 和 MUC3 基因的表达[J]. 基础医学与临床,2000,20(5):37–40.
- [12] James R, Erler T, Kazenwadel J. Structure of the murine homeobox gene cdx-2. Expression in embryonic and adult intestinal epithelium [J]. J Biol Chem, 1994,269(21):15229–15237.
- [13] Mutoh H, Hakamata Y, Sato K, et al. Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002,294(2):470–479.
- [14] 龚振斌,胡志前,何 金,等. CDX2 蛋白在肠上皮化生、胃癌组织中的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志,2005,20(5):480–483.
- [15] 宋光耀,王金华,高志安,等. CDX2 和 MUC2 蛋白表达与胃癌及癌前病变的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007,14(15):1129–1131.
- [16] 姚凡保,付 汐,邝倩仪,等. Survivin 蛋白、CDX2 在结直肠癌及癌前病变中的表达和意义[J]. 现代消化及介入诊疗,2015,20(4):325–328.
- [17] 崔小强,姜 曼,董全江,等. 不同类型胃黏膜中 MUC1 黏蛋白和 MUC2 黏蛋白的表达[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(29):3112–3118.
- [18] 苗 龙. P53、MUC2、Ki67、PCNA 在胃癌及癌前病变中的表达及辅助诊断价值[D]. 甘肃:兰州大学,2011.
- [19] Shin CM, Kim N, Chang H, et al. Follow-up study on CDX1 and CDX2 mRNA expression in noncancerous gastric mucosae after Helicobacter pylori eradication[J]. Dig Dis Sci, 2016,61(4):1051–1059.
- [20] Babu SD, Jayanthi V, Devaraj N, et al. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in Helicobacter pylori infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium[J]. Mol Cancer, 2006,5:10.

[收稿日期 2021-09-06][本文编辑 余 军]

本文引用格式

杨嘉力,王 振,刘 飞,等. CDX2 MUC2 在胃黏膜肠上皮化生组织中的表达情况及其临床意义研究[J]. 中国临床新医学,2022,15(2):120–123.