·论著·

ARID1A、E-cadherin 和 EphA2 在胃癌及癌前病变中的表达及临床意义

陈　吉　贾彩虹

【摘要】 目的　检测 ARID1A、E-钙黏蛋白(E-cadherin)及 EphA2 在慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠化、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、胃癌组织中的表达水平，探讨三者在胃癌及癌前病变中的表达及相互作用，从而探求有效的、用于早期胃癌诊断的客观指标。方法　采用免疫组织化学染色 SP 法检测 ARID1A、E-cadherin 及 EphA2 在不同胃黏膜组织中的表达水平。结果　根据胃黏膜的癌变过程，ARID1A、E-cadherin在各组中的表达水平呈逐渐递减趋势，EphA2 在各组中的表达水平呈逐渐递增趋势。在各组中，ARID1A 与 E-cadherin 的表达水平呈正相关，E-cadherin 与 EphA2 的表达水平呈负相关，ARID1A 与 EphA2 的表达水平呈负相关。结论　ARID1A、E-cadherin的表达水平在胃黏膜癌变过程中均呈显著降低趋势，EphA2 的表达水平呈显著增高趋势，三者均可作为诊断胃癌癌前病变和早期胃癌的新的分子标志物。此外，三者在胃黏膜癌变过程中可能存在相互作用，其中 ARID1A 起决定性作用，可以直接或间接调控 E-cadherin 和 EphA2 的表达，其有望成为胃癌基因治疗的新靶点。

【关键词】 ARID1A；E-钙黏蛋白；EphA2；癌前病变；胃癌
DOI：10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.008

Expression and clinical significance of ARID1A, E-cadherin, and EphA2 in gastric cancer and precancerous lesions

CHEN Ji, JIA Caihong. Department of Gastroenterology, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, *China*

【**Abstract**】 **Objective**　This paper is to detect the expression of ARID1A, E-cadherin, and EphA2 in chronic non-atrophic gastritis, chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia, low-grade intraepithelial neoplasia, high-grade intraepithelial neoplasia, and gastric cancer to explore the expression and interaction of ARID1A, E-cadherin, and EphA2 in gastric cancer and precancerous lesions, in order to explore effectivly objective indicators of early diagnosis of gastric cancer. **Methods**　The immunohistochemical staining SP method was used to detect the expression of ARID1A, E-cadherin, and EphA2 in different gastric mucosa tissues. **Results**　The expression of ARID1A and E-cadherin in each group decreased gradually, but the expression of EphA2 in each group increased gradually. In each group, ARID1A and E-cadherin were positively correlated, while E-cadherin and EphA2, and ARID1A and EphA2 were negatively correlated. **Conclusions**　ARID1A and E-cadherin decreased significantly but EphA2 increased significantly in gastric mucosa carcinogenesis. The three could be used as new molecular markers for the diagnosis of precancerous lesions and early gastric cancer. In addition, the three may interact in the process of gastric mucosal carcinogenesis. Among them, ARID1A plays a decisive role and can directly or indirectly regulate the expression of E-cadherin and EphA2, which is expected to become a new target for gastric cancer gene therapy.

【**Key words**】 ARID1A; E-cadherin; EphA2; Precancerous lesions; Gastric cancer

作者单位：014010　内蒙古包头，内蒙古包钢医院消化内科

人 ARID1A 基因，即 AT 丰富结合域 1A，属于酵母交换型转换/蔗糖不发酵(SWI/SNF)复合物的非催化亚基，其功能障碍可引起染色质重塑异常，导致基因表达调节紊乱，进而引发多种疾病。人源性 E-钙黏蛋白(E-cadherin)由 CDH1 基因编码，主要分布于上皮细胞表面，可促进细胞间的连接，与细胞的黏附功能密切相关，而该功能对于多种组织中不同细胞的细胞间隙及细胞相互作用的稳态至关重要[1]。EphA2 基因，即促红细胞生成素产生肝细胞 A2 受体，是首个被筛选出来的 Eph 受体酪氨酸亚家族成员，其在细胞膜上有磷酸化和非磷酸化两种状态，在正常上皮细胞中，EphA2 受体与其配体结合，构象发生改变，导致自身磷酸化而被降解；而肿瘤细胞的 EphA2 受体主要以非磷酸化状态存在，并且表达增高。本文探究了三者在胃黏膜癌变过程中的作用、三者之间的相互关系及临床意义，为胃癌的早期诊断及治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 6 月至 2018 年 12 月在内蒙古医科大学第三附属医院消化内科内窥镜中心行胃镜检查，且同时行活组织检查的 150 例患者的组织石蜡标本，分为慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎伴肠化组、低级别上皮内瘤变组、高级别上皮内瘤变组和胃癌组，每组各 30 例。所有标本均由两位内镜专家及两位病理学专家根据内镜形态学和病理组织学特征确认。入组标准：(1)签署入组知情同意书；(2)胃癌患者检查前未接受化学治疗或放射治疗；(3)近 4 周内未服用质子泵抑制剂、糖皮质激素类药物、非甾体类抗炎药(NSAID)；(4)近 4 周内无饮酒史。排除标准：(1)存在胃镜检查禁忌证；(2)身体其他部位存在肿瘤；(3)存在严重的肝肾功能不全、肝硬化、糖尿病及凝血功能异常。

1.2 实验分组情况

慢性非萎缩性胃炎组 30 例，其中男性 17 例，女性 13 例，平均年龄(38.47±11.90)岁；慢性萎缩性胃炎伴肠化组 30 例，其中男性 15 例，女性 15 例，平均年龄(38.80±11.84)岁；低级别上皮内瘤变组 30 例，其中男性 20 例，女性 10 例，平均年龄(41.83±9.83)岁；高级别上皮内瘤变组 30 例，其中男性 20 例，女性 10 例，平均年龄(41.50±8.38)岁；胃癌组 30 例，其中男性 22 例，女性 8 例，平均年龄(43.10±9.72)岁。各组患者的性别及年龄相比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.3 主要材料和试剂

ARID1A 兔抗人多克隆抗体、E-cadherin 兔抗人多克隆抗体、EphA2 兔抗人多克隆抗体均购自武汉博士德生物工程有限公司。即用型免疫组织化学超敏 SP 检测试剂盒、DAB 显色试剂盒、PBS 磷酸盐缓冲液(粉剂)、柠檬酸盐抗原修复液均购自福州迈新生物技术公司。

1.4 实验方法

将标本组织进行固定、脱水、浸蜡、包埋和切片处理后，按 5 μm 厚度切取 3 张切片，分别进行 ARID1A、E-cadherin、EphA2 的免疫组织化学染色。实验步骤：将选择好的组织石蜡切片进行常规脱蜡、脱水→高压锅中进行抗原热修复→加入内源性过氧化物酶→加入非免疫性动物血清封闭液→分别滴加 1∶100 的一抗稀释液盖住组织，4 ℃过夜→加入生物素标记的二抗→加入链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶→滴加 DAB 工作液进行显色→苏木素复染，梯度酒精中脱水、透明、封片，玻片晾干后镜下观察，随后进行图片采集及结果汇总。

1.5 染色结果

ARID1A、E-cadherin 和 EphA2 的免疫组织化学阳性产物为棕色或棕褐色颗粒，其中 ARID1A 定位于细胞核中，E-cadherin 定位于细胞膜和细胞质中，EphA2 定位于细胞质中。Bresalier 半定量公式用于判断各组的染色情况，随机选取高倍镜下的 10 个视野区，根据细胞染色强度对每个高倍视野区进行分级，共分为 4 级：阴性(-)、弱阳性(+)、强阳性(++)和强阳性(+++)；细胞未着色计 0 分，淡黄色计 1 分，棕黄色计 2 分，棕褐色计 3 分。通过计数已着色的视野数，按照下列公式计算切片的平均染色强度：IS(intensity store) = $\sum\{(0\times F0)+(1\times F1)+(2\times F2)+(3\times F3)\}$，F = %×10 视野。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析及处理。采用 Krusral-wallis H 非参数检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。对慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎伴肠化组、低级别上皮内瘤变组、高级别上皮内瘤变组、胃癌组间进行 Bonferroni 法多重比较(组间采用 Mann-Whitney U 检验)，以校验 $P^*<0.005$ ($P<0.05$)为差异有统计学意义。通过 Kendall′s *tau-b* 等级相关分析法分析 ARID1A、E-cadherin和 EphA2 之间表达的相关性，以 $P<0.05$

为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　ARID1A 在各组中表达水平的比较

采用 Krusral-wallis H 方法检验 ARID1A 在各组中的表达秩均值，结果分别为 105.65、95.87、79.33、53.03 和 43.62，表达呈逐渐递减趋势，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 49.188$，$P<0.01$）。对各组间进行 Bonferroni 法多重比较，结果显示 ARID1A 在慢性非萎缩性胃炎组与慢性萎缩性胃炎伴肠化组中的表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$），在慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎伴肠化组与低级别上皮内瘤变组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$），在低级别上皮内瘤变组与高级别上皮内瘤变组、胃癌组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见图 1。

2.2　E-cadherin 在各组中表达水平的比较

采用 Krusral-wallis H 方法检验 E-cadherin 在各组中的表达秩均值，结果分别为 104.38、96.43、76.68、55.93 和 44.07，表达呈逐渐递减趋势，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 46.670$，$P<0.01$）。对各组间进行 Bonferroni 法多重比较，结果显示 E-cadherin 在慢性非萎缩性胃炎组与慢性萎缩性胃炎伴肠化组中的表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$），在慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎伴肠化组与低级别上皮内瘤变组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$），在低级别上皮内瘤变组与高级别上皮内瘤变组、胃癌组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见图 2。

2.3　EphA2 在各组中表达水平的比较

采用 Krusral-wallis H 方法检验 EphA2 在各组中的表达秩均值，结果分别为 34.35、62.32、78.05、99.37 和 103.42，表达呈逐渐递增趋势，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 57.488$，$P<0.01$）。对各组间进行 Bonferroni 法多重比较，结果显示 EphA2 在慢性萎缩性胃炎伴肠化组与低级别上皮内瘤变组中的表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；在高级别上皮内瘤变组与胃癌组中的表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；在慢性萎缩性胃炎伴肠化组、低级别上皮内瘤变组中与高级别上皮内瘤变组、胃癌组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$），与慢性非萎缩性胃炎组中的表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见图 3。

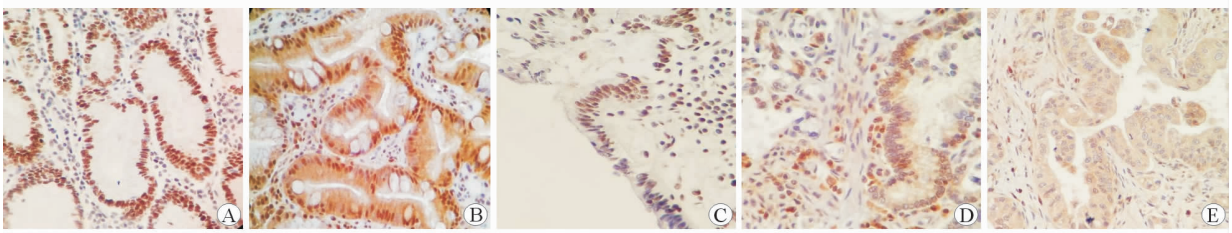


图 1　ARID1A 在不同胃黏膜组织中的表达水平　免疫组织化学染色　×400　**A**　慢性非萎缩性胃炎组　**B**　慢性萎缩性胃炎伴肠化组　**C**　低级别上皮内瘤变组　**D**　高级别上皮内瘤变组　**E**　胃癌组

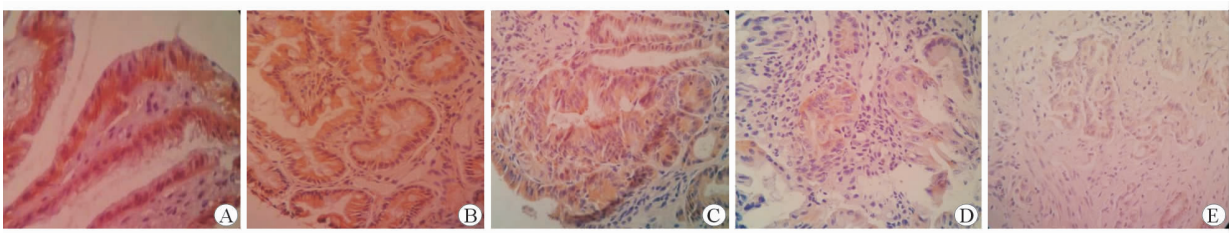


图 2　E-cadherin 在不同胃黏膜组织中的表达水平　免疫组织化学染色　×400　**A**　慢性非萎缩性胃炎组　**B**　慢性萎缩性胃炎伴肠化组　**C**　低级别上皮内瘤变组　**D**　高级别上皮内瘤变组　**E**　胃癌组

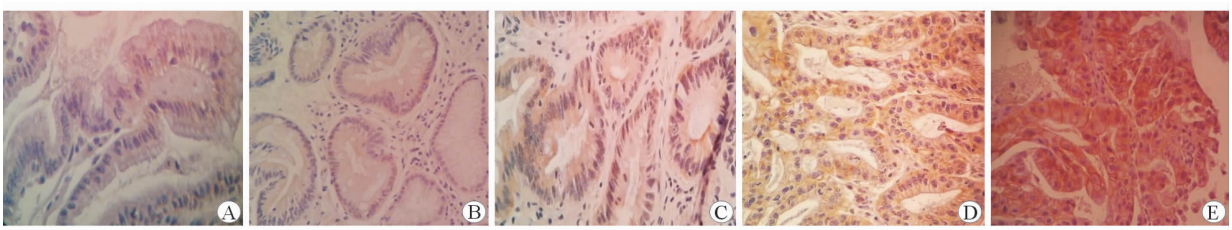


图 3　EphA2 在不同胃黏膜组织中的表达水平　免疫组织化学染色　×400　**A**　慢性非萎缩性胃炎组　**B**　慢性萎缩性胃炎伴肠化组　**C**　低级别上皮内瘤变组　**D**　高级别上皮内瘤变组　**E**　胃癌组

2.4　ARID1A、E-cadherin 和 EphA2 在各组中相关性的比较

采用 Kendall′s *tau-b* 方法检验 ARID1A、E-cadherin 和 EphA2 在各组间表达的相关性。结果显示，在慢性非萎缩性胃炎组中，ARID1A 与 E-cadherin 表达呈显著正相关，E-cadherin 与 EphA2 表达呈显著负相关，ARID1A 与 EphA2 表达呈显著负相关（P 均<0.05）。在慢性萎缩性胃炎伴肠化组中，ARID1A 与 E-cadherin 表达呈显著正相关，E-cadherin 与 EphA2 表达呈显著负相关，ARID1A 与 EphA2 表达呈显著负相关（P 均<0.05）。在低级别上皮内瘤变组中，ARID1A 与 E-cadherin 表达呈显著正相关，E-cadherin 与 EphA2 表达呈显著负相关，ARID1A 与 EphA2 表达呈显著负相关（P 均<0.05）。在高级别上皮内瘤变组中，ARID1A 与 E-cadherin 表达呈显著正相关，E-cadherin 与 EphA2 表达呈显著负相关，ARID1A 与 EphA2 表达呈显著负相关（P 均<0.05）。在胃癌组中，ARID1A 与 E-cadherin 表达呈显著正相关，E-cadherin 与 EphA2 表达呈显著负相关，ARID1A 与 EphA2 表达呈显著负相关（P 均<0.05）。具体见表 1、2、3。

表 1　各组中 ARID1A 与 E-cadherin 表达强度的相关性分析

组别	指标	E-cadherin				例数	γ 值	P 值
		-	+	++	+++			
慢性非萎缩性胃炎组	ARID1A							
	-	4	0	0	0	4		
	+	0	3	0	0	3		
	++	0	0	0	1	1		
	+++	0	0	3	19	22		
	例数	4	3	3	20	30	0.798	0.000
慢性萎缩性胃炎伴肠化组	ARID1A							
	-	3	1	0	0	4		
	+	1	2	2	0	5		
	++	1	2	2	1	6		
	+++	0	0	0	15	15		
	例数	5	5	4	16	30	0.833	0.000
低级别上皮内瘤变组	ARID1A							
	-	3	0	0	0	3		
	+	3	8	1	2	14		
	++	3	2	1	1	7		
	+++	0	0	0	6	6		
	例数	9	10	2	9	30	0.511	0.001
高级别上皮内瘤变组	ARID1A							
	-	13	0	0	0	13		
	+	2	5	4	0	11		
	++	1	1	3	0	5		
	+++	0	0	0	1	1		
	例数	16	6	7	1	30	0.729	0.000
胃癌组	ARID1A							
	-	20	0	0	0	20		
	+	4	2	0	0	6		
	++	0	0	1	0	1		
	+++	0	0	0	3	3		
	例数	24	2	1	3	30	0.784	0.001

表 2　各组中 EphA2 与 E-cadherin 表达强度的相关性分析

组别	指标	E-cadherin				例数	γ 值	*P* 值
		-	+	+ +	+ + +			
慢性非萎缩性胃炎组	EphA2							
	-	0	1	2	13	16		
	+	1	2	1	7	11		
	+ +	2	0	0	0	2		
	+ + +	1	0	0	0	1		
	例数	4	3	3	20	30	−0.468	0.011
慢性萎缩性胃炎伴肠化组	EphA2							
	-	0	1	0	6	7		
	+	1	0	3	2	6		
	+ +	1	3	0	7	11		
	+ + +	3	1	1	1	6		
	例数	5	5	4	16	30	−0.353	0.016
低级别上皮内瘤变组	EphA2							
	-	0	0	0	7	7		
	+	0	0	0	2	2		
	+ +	7	0	0	0	7		
	+ + +	2	10	2	0	14		
	例数	9	10	2	9	30	−0.340	0.046
高级别上皮内瘤变组	EphA2							
	-	0	0	1	1	2		
	+	0	2	0	0	2		
	+ +	2	0	2	0	4		
	+ + +	14	4	4	0	22		
	例数	16	6	7	1	30	−0.385	0.026
胃癌组	EphA2							
	-	0	0	0	1	1		
	+	0	0	1	2	3		
	+ +	2	0	0	0	2		
	+ + +	22	2	0	0	24		
	例数	24	2	1	3	30	−0.652	0.018

表 3　各组中 EphA2 与 ARID1A 表达强度的相关性分析

组别	指标	ARID1A				例数	γ 值	*P* 值
		-	+	+ +	+ + +			
慢性非萎缩性胃炎组	EphA2							
	-	0	1	0	15	16		
	+	1	2	1	7	11		
	+ +	2	0	0	0	2		
	+ + +	1	0	0	0	1		
	例数	4	3	1	22	30	−0.583	0.002
慢性萎缩性胃炎伴肠化组	EphA2							
	-	0	1	0	6	7		
	+	0	1	3	2	6		
	+ +	1	1	3	6	11		
	+ + +	3	2	0	1	6		
	例数	4	5	6	15	30	−0.408	0.008
低级别上皮内瘤变组	EphA2							
	-	0	1	1	5	7		
	+	0	1	0	1	2		
	+ +	3	2	2	0	7		
	+ + +	0	10	4	0	14		
	例数	3	14	7	6	30	−0.360	0.023
高级别上皮内瘤变组	EphA2							
	-	0	1	0	1	2		
	+	0	1	1	0	2		
	+ +	2	0	2	0	4		
	+ + +	11	9	2	0	22		
	例数	13	11	5	1	30	−0.355	0.041
胃癌组	EphA2							
	-	0	0	0	1	1		
	+	0	0	1	2	3		
	+ +	2	0	0	0	2		
	+ + +	18	6	0	0	24		
	例数	20	6	1	3	30	−0.496	0.036

3 讨论

SWI/SNF 复合物是重要的染色质重塑复合物之一，主要由核心亚单位、催化亚单位和调节单位组成，借助三磷酸腺苷（ATP）水解释放的能量更改核小体与基因启动子、增强子等区域的 DNA 结合位点，调控基因的转录表达。作为 SWI/SNF 复合物的调节亚单位之一，ARID1A 可以特异性地调节该过程的基因表达[2]。近年来由于外显子测序的广泛应用，发现 ARID1A 在多种肿瘤中存在高频失活突变，这是许多恶性肿瘤发生的重要原因[3]。另外，ARID1A 突变与 EB 病毒（EBV）感染、微卫星不稳定性显著相关[4]。Zhang 等[5] 的研究发现，ARID1A 表达下调会促进胃癌细胞增殖、细胞生长及营养消耗，同时还会直接作用于 PIK3CA 和 PDK1 靶基因，激活 PI3K/Akt 信号通路，参与胃癌的发生、发展。本研究结果表明，ARID1A 在各组中的表达呈逐渐递减趋势，推测 ARID1A 在胃癌癌前病变进展至胃癌的过程中存在表达缺失，其可能作为一种抑癌基因在胃癌的发展过程中发挥重要作用。此外，本研究发现 ARID1A 在高级别上皮内瘤变中的表达水平明显降低，虽通过多重比较发现高级别上皮内瘤变组与胃癌组间的表达差异无统计学意义（校验前 $P^*>0.005$，校验后 $P>0.05$），但单独比较 ARID1A 在两组中的表达水平差异仍具有统计学意义（校验前 $P^*<0.05$），提示该基因的表达失活参与了胃癌的形成过程。因此，ARID1A 可能在胃癌的靶向性预防及治疗中发挥重要作用。ARID1A 的抑癌机制非常复杂，如果能进一步具体阐明其抑癌机制，将对肿瘤的形成、发展及诊治的研究提供一个新的思路。

E-cadherin 是一种钙依赖性跨膜糖蛋白，主要介导同源细胞与细胞间的连接和黏附，是上皮细胞中维护细胞形态结构完整性和极性的重要黏附分子，具有抑制肿瘤细胞浸润和转移的功能。在正常组织中，E-cadherin 表达下调可降低同种细胞间的黏附功能，细胞形态发生变化，导致功能障碍，不能正常发育；在肿瘤细胞中，E-cadherin 表达下调可降低肿瘤细胞间的黏附作用，细胞骨架形态发生改变，有利于肿瘤细胞从原发灶脱落向远处侵袭、转移[6]。本研究结果表明，E-cadherin 在各组中表达呈逐渐递减趋势，提示 E-cadherin 表达降低可升高胃癌的发生率。此外，本研究发现 E-cadherin 在高级别上皮内瘤变中的表达水平明显降低，经多重比较发现高级别上皮内瘤变组与胃癌组间的表达差异无统计学意义（校验前 $P^*>0.005$，校验后 $P>0.05$），推测可能有以下几种原因：一方面，胃黏膜高级别上皮内瘤变实际上大部分已同时存在癌变[7]，其浸润和转移的危险度明显升高[8]；另一方面，由于病理科医生对早期胃癌不够重视，在诊断尺度把握上也存在差异，对于无法看到的浸润性癌变的活组织检查样本诊断保守，可能将恶性肿瘤误判为高级别上皮内瘤变。因此，E-cadherin 可能是胃黏膜癌变的早期分子事件，从低级别上皮内瘤变这一阶段开始进行积极有效地监测或干预，可能成为防治胃癌的有效途径之一。

EphA2 属于受体酪氨酸激酶（RTK）亚家族之一，可通过胞外配体结合区与其配体 EphrinA1 结合形成受体-配体复合物，使其构象发生改变，导致自身磷酸化被降解，通过一系列信号转导参与细胞的生长、迁移和分化，在胚胎发育、血管生成、肿瘤形成等方面起重要作用。研究发现，EphA2 通常在正常上皮细胞中低表达，而在胶质瘤、胃癌、肝细胞癌、结直肠癌等实体瘤中过表达，并且与肿瘤的转移和预后密切相关[9-12]。翟道宽等[13] 的研究表明，在肝细胞癌中 EphA2 可通过调节 E-cadherin 的表达来发挥肿瘤细胞侵袭、转移作用，其机制可能是活化了 Wnt/β-catenin 通路，从而促进肝癌细胞发生上皮-间质转化（EMT），因此 EphA2 可能是肿瘤 EMT 过程中的调控分子。本研究结果表明，EphA2 在各组中表达呈逐渐递增趋势，提示 EphA2 的异常活化可能是胃癌的早期事件，对胃癌的形成和发展具有重要作用。因此，如果能尽早地在分子水平上抑制 EphA2 表达，有望阻止胃癌的形成或发展。

本研究结果显示，ARID1A、E-cadherin 和 EphA2 在各组中的表达具有相关性。其中，ARID1A 与 E-cadherin 在各组中的表达呈正相关，提示两者可能协同促进胃癌的发生、发展，这也证实了 Yan 等[14] 的研究结果，他们通过在胃癌细胞中构建 E-cadherin 启动子区域的报告基因，结果显示敲低 ARID1A 后，含 CDH1 启动子区域的报告基因数值显著下降，E-cadherin 的表达水平也随之降低，细胞迁移、侵袭能力变强，提示 ARID1A 与 CDH1 的转录相关，由此得出 ARID1A 可能通过基因转录调控 E-cadherin 的表达，是肿瘤 EMT 过程中的调控分子。在上皮细胞中，E-cadherin 与 EphA2 共同

定位于上皮细胞的外侧缘，特别是细胞接触的部位[15]，因此，两者可以相互调节。一方面，E-cadherin 表达缺失和功能改变会使细胞的黏附性降低，影响 EphA2 的磷酸化及其与膜结合配体的膜定位，从而升高 EphA2 的表达[16]；另一方面，EphA2 表达升高也会破坏黏附连接，加速细胞接触的分离，导致细胞接触处 E-cadherin 表达下调更快[17]。本研究结果显示 E-cadherin 与 EphA2 在各组中的表达呈负相关，推测可能由于 E-cadherin 与 EphA2 黏附功能方面相互影响，形成负反馈环，因此，两者在胃黏膜癌变过程中可能存在拮抗作用。此外，本研究还发现，ARID1A 与 EphA2 在各组中的表达呈负相关，推测在胃癌发生过程中，由于 ARID1A 的失活突变而触发了 E-cadherin 的低表达，而 EphA2 高表达的主要原因与 E-cadherin 表达降低有关，因而 ARID1A 在此过程中占据主导地位，EphA2 可能受到 ARID1A 的间接调控作用。众所周知，EMT 被认为是肿瘤细胞侵袭和转移的特征性事件，而 E-cadherin表达下降或缺失是 EMT 的重要标志之一[18]。ARID1A 和 EphA2 作为肿瘤 EMT 过程中的调控分子，异常表达后均可下调 E-cadherin 的表达，促进肿瘤细胞的侵袭、转移。因此，ARID1A、E-cadherin和 EphA2 在胃黏膜癌变过程中可相互影响，且其中 ARID1A 起决定性作用。

综上所述，ARID1A 蛋白、E-cadherin 蛋白的低表达，以及 EphA2 蛋白的高表达在胃癌的发生、发展过程中发挥着重要的作用，共同促进了胃癌的形成与发展，早期检测三者在胃癌癌前病变中的表达水平，将有助于判断病变的严重程度和进展趋势，能够更早地干预和治疗早期胃癌、逆转癌前病变，有望成为日后胃癌免疫治疗的新亮点。

参 考 文 献

1 Bhatt T，Rizvi A，Batta SP，et al. Signaling and mechanical roles of E-cadherin[J]. Cell Commun Adhes，2013，20(6)：189-199.

2 Wu JI，Lessard J，Crabtree GR. Understanding the words of chromatin regulation[J]. Cell，2009，136(2)：200-206.

3 Wu JI. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)，2012，44(1)：54-69.

4 Wang K，Kan J，Yuen ST，et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer[J]. Nat Genet，2011，43(12)：1219-1223.

5 Zhang Q，Yan HB，Wang J，et al. Chromatin remodeling gene AT-rich interactive domain-containing protein 1A suppresses gastric cancer cell proliferation by targeting PIK3CA and PDK1[J]. Oncotarget，2016，7(29)：46127-46141.

6 孙琳，张文静，吴靖芳. E-钙黏素、β-连环蛋白与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志，2017，37(11)：2832-2834.

7 廖谦和. 胃高级别上皮内瘤变患者的胃活检与术后病理诊断的对比[J]. 中华普通外科杂志，2011，26(1)：67-68.

8 崔晋峰，张祥宏，李月红，等. 消化道癌前病变及早期癌病理诊断研究进展[J]. 临床荟萃，2017，32(11)：939-942.

9 Li X，Wang L，Gu JW，et al. Up-regulation of EphA2 and down-regulation of EphrinA1 are associated with the aggressive phenotype and poor prognosis of malignant glioma[J]. Tumour Biol，2010，31(5)：477-488.

10 Yuan WJ，Ge J，Chen ZK，et al. Over-expression of EphA2 and EphrinA-1 in human gastric adenocarcinoma and its prognostic value for postoperative patients[J]. Dig Dis Sci，2009，54(11)：2410-2417.

11 Cui XD，Lee MJ，Yu GR，et al. EFNA1 ligand and its receptor EphA2：potential biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer，2010，126(4)：940-949.

12 Baeten CI，Hillen F，Pauwels P，et al. Prognostic role of vasculogenic mimicry in colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum，2009，52(12)：2028-2035.

13 翟道宽，王凤梅，刘辉，等. 肝细胞癌组织 EphA2 表达变化及其促进肿瘤细胞侵袭、转移的机制[J]. 山东医药，2017，57(24)：51-53.

14 Yan HB，Wang XF，Zhang Q，et al. Reduced expression of the chromatin remodeling gene ARID1A enhances gastric cancer cell migration and invasion via downregulation of E-cadherin transcription[J]. Carcinogenesis，2014，35(4)：867-876.

15 钟启宝，冯晓辉. EphA2、E-钙黏素在肿瘤中的研究[J]. 现代生物医学进展，2008，8(1)：184-186，190.

16 Fan M，Liu Y，Xia F，et al. Increased expression of EphA2 and E-N cadherin switch in primary hepatocellular carcinoma[J]. Tumori，2013，99(6)：689-696.

17 Fang WB，Ireton RC，Zhuang G，et al. Overexpression of EPHA2 receptor destabilizes adherens junctions via a RhoA-dependent mechanism[J]. J Cell Sci，2008，121(Pt 3)：358-368.

18 Wang Y，Shi J，Chai K，et al. The role of snail in EMT and tumorigenesis[J]. Curr Cancer Drug Targets，2013，13(9)：963-972.

（收稿日期：2019-05-08）

（本文编辑：周骏）