

· 论著 ·

P504S 对活检胃低级别上皮内瘤变行内镜黏膜下剥离术后病理升级的预测价值

李凤¹ 保志军¹ 黄任翔¹ 肖子理¹ 项平¹ 肖立²

¹复旦大学附属华东医院消化内科, 上海 200040; ²复旦大学附属华东医院病理科, 上海 200040

通信作者: 保志军, Email: xinyi8681@sina.com

【摘要】 目的 分析 P504S 对胃低级别上皮内瘤变行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后病理升级的预测作用。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2019 年 3 月华东医院消化内镜室活检为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)行 ESD 的 117 例(119 个病灶)患者资料, 收集活检和 ESD 标本。根据病理升级情况分为 LGIN 组(术后病理未升级)和升级组(术后病理升级)。比较 LGIN 组活检病理、LGIN 组术后病理、升级组活检病理、升级组术后病理的 P504S 阳性率。检测 LGIN 组和升级组活检病理和术后病理 P504S 表达的一致性。绘制活检病理 P504S 染色预测病理升级的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线, 并计算免疫组化染色评分的 cutoff 值。**结果** P504S 阳性率 LGIN 组活检病理为 46.8%(36/77), 低于升级组活检病理 73.2%(30/41), 差异有统计学意义($P=0.006$)。P504S 阳性率 LGIN 组术后病理为 51.9%(40/77), 低于升级组术后病理 82.9%(34/41), 差异有统计学意义($P=0.001$)。在 LGIN 组内, P504S 阳性率活检病理低于术后病理[46.8%(36/77)比 51.9%(40/77), $P=0.289$]。LGIN 组活检和术后病理表达存在一致性, 一致性好($K=0.793$, $P<0.001$)。在升级组内, P504S 阳性率活检病理低于术后病理[73.2%(30/41)比 82.9%(34/41), $P=0.219$]。升级组活检和术后病理表达存在一致性, 一致性一般($K=0.579$, $P<0.001$)。根据活检病理 P504S 染色预测病理升级的 ROC 曲线, 免疫组化染色评分 cutoff 值为 100, 阳性结果发生病理升级的灵敏度为 0.659, 特异度为 0.740。**结论** ESD 术后病理行 P504S 染色, 有助胃黏膜瘤变程度的鉴别诊断。染色评分 cutoff 值为 100 时, 活检组织 P504S 染色对病理升级有一定预测作用。

【关键词】 免疫组织化学; 活组织检查; P504S; 胃低级别上皮内瘤变; 内镜黏膜下剥离术; 病理升级

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191219-00660

Predictive value of P504S for pathological upgrading of gastric low-grade intraepithelial neoplasia after endoscopic submucosal dissection

Li Feng¹, Bao Zhijun¹, Huang Renxiang¹, Xiao Zili¹, Xiang Ping¹, Xiao Li²

¹Department of Gastroenterology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China;

²Department of Pathology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Bao Zhijun, Email: xinyi8681@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the predictive value of P504S for pathological upgrading of gastric low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** Data of 117 patients (119 lesions) who underwent ESD for LGIN at Huadong Hospital from January 2015 to March 2019 were analyzed retrospectively. Biopsy and ESD specimens were collected. According to pathology, specimens were divided into the LGIN group (postoperative pathology of non-upgrade) and the upgrade group (postoperative pathology of upgrade). The positive rates of P504S were compared between biopsy and postoperative specimens of the LGIN group, and between biopsy and postoperative specimens of the upgrade

group. The consistency of the expression of P504S was examined between the biopsy specimens and the postoperative specimens in the LGIN group and the upgrade group. Receiver operator characteristic (ROC) curve of the prediction of pathological upgrading was drawn by the results of P504S in biopsy, and the cutoff value of immunohistochemical staining score was calculated. **Results** The positive rate of P504S in the biopsy specimens of the LGIN group (46.8%, 36/77) was lower than that in the biopsy specimens of the upgrade group (73.2%, 30/41) with significant difference ($P=0.006$). The positive rate of P504S in the postoperative specimens of the LGIN group (51.9%, 40/77) was lower than that in the postoperative specimens of the upgrade group (82.9%, 34/41) with significant difference ($P=0.001$). In the LGIN group, the positive rate of P504S in biopsy specimens (46.8%, 36/77) was lower than that in postoperative specimens (51.9%, 40/77) without significant difference ($P=0.289$). The expression of P504S was consistent between biopsy specimens and postoperative specimens with good consistency ($K=0.793$, $P<0.001$). In the upgrade group, the positive rate of P504S in biopsy specimens (73.2%, 30/41) was lower than that in the postoperative specimens (82.9%, 34/41) without significant difference ($P=0.219$). The expression of P504S was consistent between biopsy and postoperative specimens, and the consistency was general ($K=0.579$, $P<0.001$). ROC curve was drawn for the prediction of pathological upgrading by the results of P504S in biopsy, and the cutoff value of immunohistochemical staining score was 100. The sensitivity and specificity of pathological upgrading for positive result were 0.659 and 0.740, respectively. **Conclusion** P504S staining of the postoperative specimens facilitates identification of the degree of gastric mucosal neoplasia. When the cutoff value of staining score is 100, the staining of P504S in biopsy tissue plays a role in predicting the pathological upgrading.

【Key words】 Immunohistochemistry; Biopsy; P504S; Gastric low-grade intraepithelial neoplasia; Endoscopic submucosal dissection; Pathological upgrading

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191219-00660

胃癌发病率居世界第六,死亡率居世界第三^[1]。特别在中国,男性胃癌发病率居全国第二,女性居第五,男性胃癌死亡率居全国第三,女性居第二。我国胃癌发病率和死亡率占全球一半,防控形势严峻,所以早诊早治工作及肿瘤筛查工作急需进一步加强^[2]。准确安全诊断早期胃癌和癌前病变,活检是关键一环。而内镜医师经常遇到一些胃黏膜病变,活检为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN),术后内镜黏膜下剥离术(ESD)病理为高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)或早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的病理升级情况。对胃黏膜上皮异型程度的低估可能会延误诊治,影响预后。本研究对活检提示胃黏膜 LGIN 的病变,以免疫组化法检测 P504S,分析其对 ESD 术后病理升级是否有预测作用,并评估其灵敏度和特异度。

资料与方法

一、研究对象

收集华东医院 2015 年 1 月—2019 年 3 月期间行 ESD 的患者的术前活检标本和术后 ESD 标本,行

P504S 免疫组化染色。入选标准:(1)病变 ESD 术前活检病理为 LGIN。(2)病变行 ESD,术后病理信息完整。排除标准:(1)患者有化疗或放疗史。(2)合并其他恶性肿瘤。术后病理为 LGIN 的病例,纳入 LGIN 组;术后病理升级为 HGIN 或 EGC 的病例,纳入升级组;发生术后病理降级的病例不纳入研究。放大内镜结合窄带光成像(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)的评估于活检时完成,诊断标准参照日本早期胃癌 VS 分型^[3]。ME-NBI 阳性表现为存在边界性伴异型表面结构或存在边界线伴异型微血管。本研究经华东医院伦理委员会通过(批号:20190053)。

二、免疫组织化学检测方法

主要试剂为兔抗人单克隆抗体 P504S(丹麦 DAKO, Clone 13H4, 1:50 滴度)。活检和 ESD 标本均经 4% 中性甲醛液固定,常规脱水、石蜡包埋,厚 4 μm 连续切片,行免疫组化及 HE 染色。免疫组化采用 EnVision 二步法,3% H_2O_2 去除内源性过氧化物,高压锅高温进行抗原修复,修复液为 10 mmol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)。其余步骤在自动免疫组化仪上进行(丹麦 DAKO Autostainer Link 48)。免

疫组化阳性对照取前列腺癌组织。

三、标记结果判断

P504S 阳性表达定位于上皮细胞的胞质内,呈弥漫性颗粒状阳性。以阳性上皮细胞百分比和染色强度评估 P504S 的表达。阳性上皮细胞百分比为连续变量,选取 5 个高倍视野,计数阳性细胞数,取均值。染色强度采用 4 级评估系统:细胞不着色为阴性(赋值 0);淡黄色为弱阳性(赋值 1),棕黄色为阳性(赋值 2);棕褐色为强阳性(赋值 3)(图 1)。以染色评分评估结果(染色评分=阳性上皮百分比×染色强度赋值)。染色评分>25 为阳性,反之为阴性。

HE 切片和免疫组化染色片首先由 2 位病理医师独立核片,确定病理类型和染色评分,然后对结果不一致的病例经讨论达成一致诊断。LGIN、HGIN、EGC 的诊断标准参照 WHO 消化系统肿瘤分型(2010)^[4]。

四、统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料如性别、病变部位、大体形态、充血/糜烂和 ME-NBI 情况,用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;同一患者活检和 ESD 标本 P504S 表达情况比较为自身前后配对,采用 McNemar 精确检验,一致性检验采用 Kappa 检验。计量资料如年龄、

肿瘤直径等数据服从正态分布,用 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用 t 检验;活检与 ESD 相隔天数不服从正太分布,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制活检病理 P504S 染色预测病理升级的受试者工作特征(ROC)曲线,计算免疫组化染色评分的 cutoff 值。

结 果

一、入组情况和病理分型

共 117 例患者(119 个病灶)活检病理为 LGIN,符合纳入条件,其中 2 例患者胃内分别有 2 个病灶。1 个病灶术后病理降级为胃炎肠化,例数较少,不纳入研究。余 118 个病灶,其中 77 个病灶 ESD 病理维持 LGIN 不变,纳入 LGIN 组;41 个病灶 ESD 病理发生升级(升级为 HGIN 35 个,升级为 EGC 6 个),纳入升级组。术后病理升级率 34.7%(41/118)。纳入病例基本情况见表 1。对纳入病例基本情况进行分析,LGIN 的 ME-NBI 阳性率为 49.4%(38/77),低于升级组 70.7%(29/41),差异有统计学意义($P = 0.026$)。余因素差异均无统计学意义。

二、P504S 在胃黏膜组织中的表达

1. LGIN 组活检病理比升级组活检病理:P504S 阳性率 LGIN 组活检病理为 46.8%(36/77),低于升

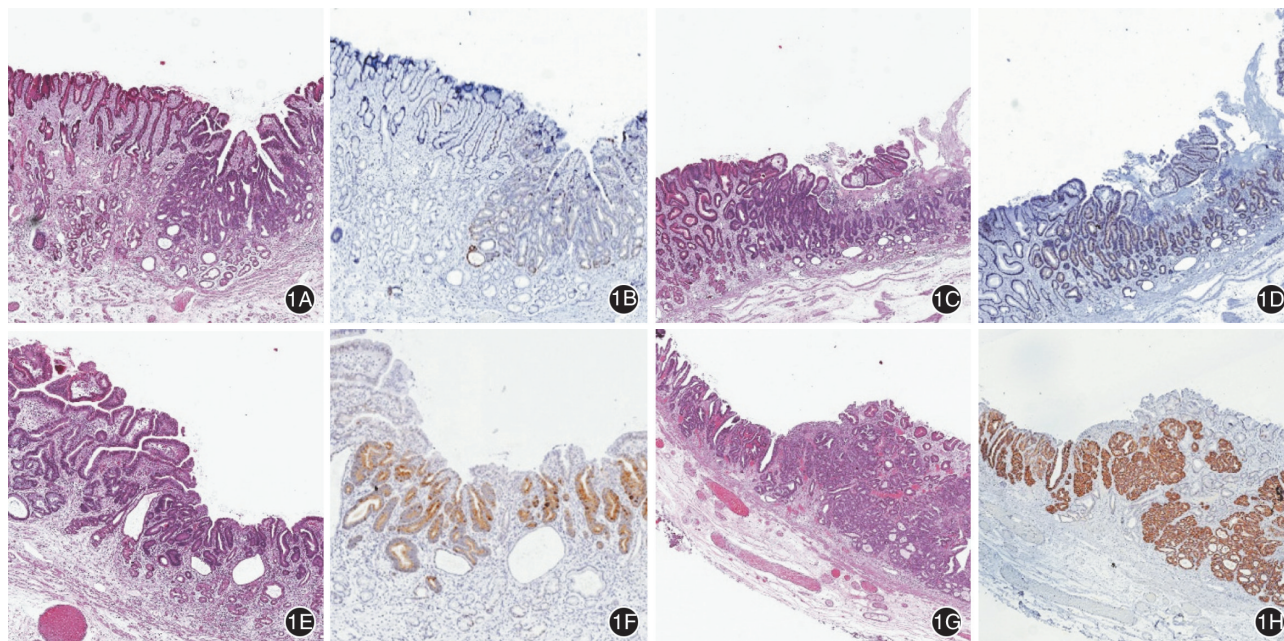


图 1 P504S 在胃黏膜低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN)中免疫组化染色的强度赋值 1A:胃黏膜 LGIN HE $\times 20$; 1B:P504S 在图 1A 病变中无明显表达,染色强度赋值 0 免疫组化染色 $\times 20$; 1C:胃黏膜 LGIN HE $\times 20$; 1D:P504S 在图 1C 病变中为淡黄色,染色强度赋值 1 免疫组化染色 $\times 20$; 1E:胃黏膜 HGIN HE $\times 20$; 1F:P504S 在图 1E 病变中为棕黄色,染色强度赋值 2 免疫组化染色 $\times 20$; 1G:胃黏膜 HGIN HE $\times 20$; 1H:P504S 在图 1G 病变中为棕褐色,染色强度赋值 3 免疫组化染色 $\times 20$

表 1 术后病理未升级和术后病理升级的胃黏膜病变患者基线资料对比

项目	LGIN 组	升级组	统计量值($\chi^2/t/Z$)	P 值
例数	75	41		
病灶数	77	41		
性别(男/女)	48/27	21/20	1.797	0.180
年龄(岁, Mean $\pm$ SD)	66.0 $\pm$ 7.7	67.2 $\pm$ 8.9	-0.756	0.451
肿瘤直径(mm, Mean $\pm$ SD)	19.9 $\pm$ 6.6	21.7 $\pm$ 5.9	-1.530	0.129
病变部位[个(%)]			0.474	0.789
上部	25(32.5)	13(31.7)		
中部	13(16.9)	9(22.0)		
下部	39(50.6)	19(46.3)		
大体形态[个(%)]			2.644	0.267
隆起型(0-I/IIa)	30(39.0)	12(29.3)		
平坦型(IIb)	12(15.6)	4(9.8)		
凹陷型(IIc/III)	35(45.5)	25(61.0)		
充血/糜烂[个(%)]	18(23.4)	15(36.6)	2.317	0.128
ME-NBI 阳性表现[个(%)]	38(49.4)	29(70.7)	4.984	0.026
活检与 ESD 相隔时间[d, M(P_{25} , P_{75})]	22(15, 58)	29(13, 44)	-1.247	0.213

注: LGIN 指低级别上皮内瘤变; ME-NBI 指放大内镜结合窄带光成像; ESD 指内镜黏膜下剥离术

级组活检病理 73.2% (30/41), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.575, P=0.006$)。

2. LGIN 组术后病理比升级组术后病理: P504S 阳性率 LGIN 组术后病理为 51.9% (40/77), 低于升级组术后病理 82.9% (34/41), 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.980, P=0.001$)。

3. LGIN 组活检病理比 LGIN 组术后病理: P504S 阳性率 LGIN 组活检病理为 46.8% (36/77), 低于 LGIN 组术后病理 51.9% (40/77), 但差异无统计学意义 (McNemar 检验, $\chi^2=1.125, P=0.289$)。经 Kappa 一致性检验, 同一病变活检病理和术后病理的 P504S 表达结果存在一致性, 一致性较好 ($K=0.793, P<0.001$)。

4. 升级组活检病理比升级组术后病理: P504S 阳性率升级组活检病理为 73.2% (30/41), 低于升级组术后病理 82.9% (34/41), 但差异无统计学意义 (McNemar 检验, $\chi^2=1.500, P=0.219$)。经 Kappa 一致性检验, 同一病灶活检病理和术后病理的 P504S 表达结果存在一致性, 一致性一般 ($K=0.579, P<0.001$)。

三、染色评分和 cutoff 值

LGIN 组活检病理存在高比例 (46.8%, 36/77) P504S 阳性, 为更好预测病理升级, 绘制活检病理 P504S 染色预测病理升级的受试者工作曲线, 得到

P504S 染色评分最佳诊断临界值。ROC 曲线提示 P504S 染色评分最佳诊断临界值为 100, 曲线下面积 (AUC) = 0.708, 诊断效果有一定准确性, $P<0.001$ (图 2)。即染色评分 > 100 视为阳性, 此时 LGIN 组活检病理 P504S 阳性率 26.0% (20/77), 升级组活检病理 P504S 阳性率 65.9% (27/41), 两者相比差异有统计学意义 ($\chi^2=17.754, P<0.001$)。活检病理 P504S 阳性发生病理升级的灵敏度为 0.659, 特异度为 0.740。

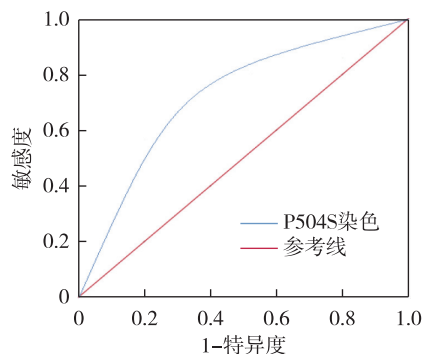


图 2 活检病理 P504S 染色预测病理升级的受试者工作特征曲线

讨 论

Lauren 分型将胃癌分为肠型和弥漫型^[5]。根据 Correa 学说^[6], 肠型胃癌的发展是经历正常黏膜-

慢性炎症-萎缩肠化-异型增生-癌变多阶段、多因素的漫长过程。对于异型增生,2010 年《消化系统肿瘤 WHO 分类》^[4]提出“上皮内瘤变”的概念,定义为具有恶性潜能的非浸润性病变,认为其在肿瘤发展过程中存在细胞增殖、分化等细胞因子异常,并先于细胞学和结构学异常,强调肿瘤性质而不绝对对是形态。

临床经常发生胃镜活检为 LGIN 的病变,术后病理升级为 HGIN 或 EGC 的情况。有经验的内镜医师可通过仔细观察病灶的特征性表现,以评估发生病理升级的可能性。国内外文献^[7-10]认为病变 ≥ 2 cm、0-IIc/0-III 型、表面充血糜烂和 ME-NBI 阳性表现是 LGIN 病理升级的危险因素。我们的研究同样证实, LGIN 组病灶 ME-NBI 阳性率显著低于升级组($P=0.026$)。

内镜评估对操作医师要求较高且带有主观性,临床需要一些客观指标,如免疫组化技术预测病理升级。P504S 又称 α -甲酰基辅酶 A 消旋酶 (AMACR),为胞质酶,位于线粒体和过氧化酶体上,其在胆酸代谢和脂肪酸代谢中发挥作用^[11]。P504S 在正常肝细胞、胆囊、肾小管细胞和支气管上皮细胞表达,而在正常胃、小肠和结肠上皮不表达^[12-13]。目前发现其对鉴别前列腺上皮内肿瘤^[13-14]、大肠腺瘤^[12]和巴雷特食管^[16]的早期癌变有效。

关于 P504S 在胃异型增生中的表达, Lee 等^[17]研究发现其在 4.5% (2/44) 的非肿瘤上皮、83.3% (40/48) 的胃异型增生和 51.5% (34/66) 的胃腺癌中表达阳性,提示 P504S 有助鉴别胃腺癌、胃异型增生和反应性增生。Cho 等^[18]研究也提示 P504S 在肠型腺癌的早期阶段发挥作用。黄文斌等^[19]报道 P504S 对胃高度异形增生诊断的特异度为 98.7%, 灵敏度为 73.3%, 认为 P504S 可用于胃黏膜高度异形增生与低度异形增生的鉴别诊断。余艳秋等^[20]认为仅靠细胞学无法准确进行上皮内瘤变病理分级的病例, 建议行 P504S 染色辅助诊断, 且对表达阳性的 LGIN 密切随访。

本研究中 P504 阳性率 LGIN 组术后病理为 51.9% (40/77), 低于升级组术后病理 82.9% (34/41), 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。这提示对于 ESD 术后病理, P504S 染色对胃黏膜瘤变的程度有鉴别诊断作用, P504S 可能参与了胃黏膜上皮内瘤变的进展, 与已有文献相印证。

本研究中活检组织无论是否发生术后病理升级, P504S 阳性率在活检和术后病理表达差异均无统计学意义。对于未发生病理升级的病变, 同一病灶活检和术后病理 P504S 表达存在一致性, 一致性较好; 对于发生病理升级的病变, 同一病灶活检和术后病理 P504S 表达也存在一致性, 一致性一般。这提示对于 P504S 染色, 活检病理可一定程度反映术后病理的表达情况。对于发生病理升级的病灶, 活检病理和术后病理表达一致性一般, 可能和部分活检没有取到病灶最严重的部位有关。本研究结果还提示在 WHO 诊断标准下, 升级组活检病理的细胞学和结构学表现虽为 LGIN, 但如 P504S 等胃黏膜瘤变细胞增殖、分化相关的细胞因子可能已发生异常。

本研究得出当免疫组化染色评分 cutoff 值为 100, 活检病理 P504S 阳性发生病理升级的灵敏度为 0.659, 特异度为 0.740。这提示对病理为 LGIN 的活检组织行 P504S 染色, 可辅助常规病理诊断, 预测病理升级情况。

综上, P504S 作为半定量的免疫组化指标, 对胃黏膜瘤变程度的鉴别诊断和预测术后病理升级有辅助诊断作用。亦有文献报道其他免疫组化指标如 p53, Ki67, IMP3 等可用于胃黏膜瘤变程度的鉴别诊断^[21-23], 与 P504S 联合诊断可否提高诊断效力有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [3] Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer [J]. Endoscopy, 2009, 41(5): 462-467. DOI: 10.1055/s-0029-1214594.
- [4] Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010.
- [5] Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64: 31-49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31.

- [6] Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology[J]. *Lancet*, 1975, 2(7924): 58-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90498-5.
- [7] 北京医学会消化内镜学分会. 胃低级别上皮内瘤变规范化诊治专家共识(2019,北京)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2019, 6(2): 49-56. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2019.02.001.
- [8] Hwang JW, Bae YS, Kang MS, et al. Predicting pre- and post-resectional histologic discrepancies in gastric low-grade dysplasia: A comparison of white-light and magnifying endoscopy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2): 394-402. DOI: 10.1111/jgh.13195.
- [9] Nagahama T, Yao K, Uedo N, et al. Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(6): 566-576. DOI: 10.1055/s-0044-100790.
- [10] Kanesaka T, Uedo N, Yao K, et al. A significant feature of microvessels in magnifying narrow-band imaging for diagnosis of early gastric cancer[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(6): E590-596. DOI: 10.1055/s-0034-1392608.
- [11] Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, et al. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases[J]. *Biochem Soc Trans*, 2001, 29(Pt 2): 250-267. DOI: 10.1042/0300-5127:0290250.
- [12] Jiang Z, Fanger GR, Banner BF, et al. A dietary enzyme: alpha-methylacyl-CoA racemase/P504S is overexpressed in colon carcinoma[J]. *Cancer Detect Prev*, 2003, 27(6): 422-426. DOI: 10.1016/j.cdp.2003.07.003.
- [13] Chen ZM, Ritter JH, Wang HL. Differential expression of alpha-methylacyl coenzyme A racemase in adenocarcinomas of the small and large intestines[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(7): 890-896. DOI: 10.1097/01.pas.0000167364.90899.59.
- [14] Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(10): 1272-1278. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.06.015.
- [15] Box A, Alshalalfa M, Hegazy SA, et al. High alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) is associated with ERG expression and with adverse clinical outcome in patients with localized prostate cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12287-12299. DOI: 10.1007/s13277-016-5075-1.
- [16] Ahmad J, Arthur K, Maxwell P, et al. A cross sectional study of p504s, CD133, and Twist expression in the esophageal metaplasia dysplasia adenocarcinoma sequence[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(3): 276-282. DOI: 10.1111/dote.12181.
- [17] Lee WA. Alpha-methylacyl-CoA-racemase expression in adenocarcinoma, dysplasia and non-neoplastic epithelium of the stomach[J]. *Oncology*, 2006, 71(3-4): 246-250. DOI: 10.1159/000106428.
- [18] Cho EY, Kim KM, Park CK, et al. AMACR is highly expressed in gastric adenomas and intestinal-type carcinomas[J]. *APMIS*, 2007, 115(6): 713-718. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_639.x.
- [19] 黄文斌, 黄悦, 李俐, 等. AMACR/P504S 在胃黏膜高度异型增生诊断中的价值[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(4): 367-370. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7399.2012.04.003.
- [20] 余艳秋, 王建宁, 翟启智, 等. Ki-67, p53, P504s 在胃癌前病变和早期胃癌中的表达及其意义[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(10): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.10.004.
- [21] Sâmpălean DȘ, Turcu M, Fetykó A, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67 and p53 along with their digitalized evaluation in the discriminatory analysis of reactive atypia and dysplastic lesions in gastrointestinal biopsies of the stomach[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(1): 139-144.
- [22] Strehl JD, Hoegel J, Hornicek I, et al. Immunohistochemical expression of IMP3 and p53 in inflammatory lesions and neoplastic lesions of the gastric mucosa[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2091-2101.
- [23] Okada K, Fujiwara Y, Nakamura Y, et al. Oncofetal protein, IMP-3, a potential marker for prediction of postoperative peritoneal dissemination in gastric adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(8): 780-785. DOI: 10.1002/jso.22108.

(收稿日期:2019-12-19)

(本文编辑:钱程)

· 插页目录 ·

富士胶片(中国)投资有限公司	封 2	阿斯利康(中国)	480a
宾得医疗器械(上海)有限公司	对封 2	武汉启瑞药业有限公司	480b
深圳开立生物医疗科技股份有限公司	对中文目次 1	北京华亘安邦科技有限公司	486a
爱尔博(上海)医疗器械有限公司	对中文目次 2	常州久虹医疗器械有限公司	486b
广州市康立明生物科技有限责任公司	对英文目次	中华消化内镜杂志宣传页	490a
南微医学科技股份有限公司	对正文	中华医学期刊 APP 宣传页	490b
爱尔博(上海)医疗器械有限公司	470a	江苏奥赛康药业股份有限公司	封 3
浙江创想医学科技有限公司	470b	奥林巴斯(北京)销售服务有限公司	封 4