

# HB-EGF 和 uPAR 在子痫前期中发病的联系

陈 繁 张 英 谢丝雨

**摘要** 目的 探究肝素结合型表皮生长因子(HB-EGF)和尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(uPAR)与子痫前期的发病是否相关。方法 首先通过抗体芯片技术筛选差异表达蛋白,检索大量文献,从中选取 uPAR 及 HB-EGF 进行验证。收集 30 例正常孕妇和 50 例子痫前期孕妇的血清标本,用 ELISA 方法测定血清中 HB-EGF、uPAR 的表达,再选取 10 例子痫前期孕妇和 6 例正常孕妇的胎盘组织进行 qRT-PCR 及免疫组化等方法来进行进一步验证。结果 子痫前期孕妇血清 uPAR 的表达高于正常孕妇( $P < 0.05$ ),血清 HB-EGF 的平均水平低于正常孕妇( $P < 0.05$ )。qRT-PCR 结果显示胎盘中 uPAR mRNA 表达量较低甚至不表达,HB-EGF mRNA 的子痫前期孕妇的表达水平低于正常孕妇( $P < 0.05$ )。免疫组织化学显示 uPAR 及 HB-EGF 在子痫前期孕妇胎盘中表达均低于正常孕妇。结论 HB-EGF 及 uPAR 分子的异常表达与子痫前期有关。此研究证明 HB-EGF 和 uPAR 与子痫前期的发病相关,同时血液中 HB-EGF 和 uPAR 的表达差异可能对寻找生物标志物早期诊断有着指导作用。

**关键词** 子痫前期; HB-EGF; uPAR; 抗体芯片

中图分类号 R 714.252

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1147-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.025

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠所特有的疾病,若进一步发展为子痫,可引起孕产妇抽搐,对心脏、肝脏、肾脏等各重要器官造成不可逆的功能损害。同时子痫前期孕妇宫内环境较差,引起胎儿慢性缺氧,导致胎盘早剥,造成胎死宫内等不良妊娠结局<sup>[1]</sup>。一项荟萃实验表明,患有子痫前期的孕妇,以后患高血压的概率是正常人 4 倍,患心脏病的概率比正常人高两倍<sup>[2]</sup>。目前有证据支持胎盘在疾病的发生中起着重要的作用,终止妊娠娩出胎盘才能阻止疾病的发展。滋养细胞异常浸润导致螺旋动

脉的重铸缺陷、内皮细胞功能障碍是目前的共识<sup>[3]</sup>。本研究主要探究肝素结合型表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)和尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)是否与子痫前期的发病相关。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 首先选择 2018—2020 年安徽医科大学第一附属医院产科住院分娩孕妇 80 例,其中 30 例正常足月妊娠,50 例子痫前期病例,随机选取其中 4 例子痫前期患者以及 3 例正常足月妊娠患者的血清进行蛋白芯片技术筛选差异性蛋白。其子痫前期组纳入标准参照美国妇产科医师协会(ASOG)于 2020 年发布的对于子痫前期的诊断<sup>[4]</sup>,纳入标准:① 妊娠 20 周后出现收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg,伴尿蛋白阳性;② 无蛋白尿但合并以下任何一项者:血小板减少;肝功能异常;肾功能损害;肺水肿;新发的中枢神经系统异常或视觉障碍。排除标准:① 既往患高血压;② 糖尿病;③ 甲状腺功能异常;④ 妊娠期肝内胆汁淤积症;⑤ 肝脏以及肾脏疾病等合并症的孕妇。研究对象均无吸烟史以及长期服药史。所有参与患者均为剖宫产方式终止妊娠并均签署知情同意书,本研究获得安徽医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批号: P2020-12-22)。

**1.2 标本保存和试剂** 于孕妇手术当天空腹采取静脉血 2~3 ml,室温 25℃ 静置 30 min,2 h 后离心(3 000 r/min, 10 min),收取上清液,分装后置于 -80℃ 冰箱中保存。术中收集胎盘组织浸泡于 5 倍体积的 RNeasy lysis 液中,4℃ 过夜,转移至 -80℃ 冰箱保存。样本使用时在常温融化后研磨提取 RNA。酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒购自美国 R&D system 公司;抗体购自美国 GeneTex 公司;GSH-CAA-400 试剂盒购自美国 RayBiotech 公司;组织 RNeasy lysis 液购自北京普鲁顿生物科技有限公司;TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 生物有限公司,引物由上海生工生物工程有限公司设计,并购自

2021-11-03 接收

基金项目: 2017 年安徽省转化医学研究院科研基金项目(编号: 2017zhys09); 2019 年安徽省重点研究与开发计划项目(编号: 201904a07020046)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介: 陈 繁,女,硕士研究生;

张 英,女,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: ahyingj@163.com

该公司。

**1.3 抗体芯片技术** 从患者获得的血清用于鉴定基因通过人类细胞因子抗体阵列显示子痫前期患者中的差异表达。实验步骤按照 GSH-CAA-400 试剂盒说明书严格进行。具体步骤如下:将样品稀释液与玻片芯片室温反应 1 h 后,抽去稀释液后,加入样品 4 °C 孵育过夜,在用专用洗涤液充分洗涤,洗去非特异性结合物,加入检测抗体,室温摇床孵育 2 h,再次充分洗涤后,加入 Cy3-链霉亲和素后,室温避光摇床孵育 1 h 后,运用 InnoScan 300 微阵列扫描仪,使用 RayBiotech 分析工具对数据进行标准化。再将原始数据进行归一化处理,运用 Normalization 数据来做分析并进行组间比较。

**1.4 ELISA** 采用 ELISA 试剂盒检测血清中 HB-EGF、uPAR 中的浓度。ELISA 实验前,将所收集的样本置入冰上解冻,涡旋混匀。HB-EGF 血清样本未进行稀释,uPAR 血清样品运用样品稀释液稀释 5 倍,涡旋进行混匀。每个孔加入 100  $\mu$ l 的 RD1W 分析稀释液后,标准孔加入 50  $\mu$ l 标准品,实验孔加入 50  $\mu$ l 的稀释后的血清样本,室温孵育 2 h,充分洗涤,向每孔加入 200  $\mu$ l 的 uPAR 结合物或者 HB-EGF 结合物,室温孵育 2 h,再次进行充分洗涤,向每孔加入 200  $\mu$ l 提前配好显色剂避光孵育 30 min,每孔加入 50  $\mu$ l 终止液,在 30 min 内放上酶标仪上测定 450 nm 处的吸光度值。根据标准孔计算标准曲线,根据标准曲线计算每个孔对应的浓度值。

**1.5 实时荧光定量 PCR** 将胎盘组织进行剪碎,加入 1 ml TRIzol,用匀浆仪进行匀浆处理,室温静置 30 min,取澄清的匀浆液,加入 200  $\mu$ l 三氯甲烷,剧烈震荡后室温放置 30 min,4 °C、10 000 r/min 离心 15 min,把水相转移到新 EP 管中,加入异丙醇 500  $\mu$ l 沉淀水相中的 RNA,室温放置 60 min,4 °C、10 000 r/min 离心 10 min,去上清,用含 DEPC 的 70% 乙醇洗涤,4 °C、7 500 r/min 离心 10 min,弃上清,用 DEPC 水溶解 RNA 沉淀,测定 RNA 浓度和纯度。按照试剂盒说明书严格操作将 RNA 逆转录合成 cDNA。引物序列(5'-3')分别为 uPAR 上游:5'-GGT-GAAGAAGGGCGAAAGG-3',下游:5'-CCAGAG-TAGCGTTCCAGTG-3'; HB-EGF 上游:5'-TTATC-CTCCAAGCCACAAGCACTG-3',下游:5'-GATGAC-CAGCAGACAGACAGATGAC-3'; 内参  $\beta$ -actin 上游:5'-GTGGCCGAGGACTTTGATTG-3',下游:5'-CCTG-TAACAACGCATCTCATATT-3'。PCR 反应体系为 20  $\mu$ l,反应条件 95 °C、30 s,95 °C、5 s,60 °C、34 s,40 个

循环。同时每个样本设置复孔,采用  $2^{-\Delta\Delta ct}$  计算 uPAR 和 HB-EGF 的表达水平,其中 ct 值为循环阈值。

**1.6 免疫组化** 采用免疫组化 SP 法检测蛋白表达水平。组织标本切片置于 65 °C 烤箱中烘烤 60 min 后,立即置于二甲苯中 15 min,梯度乙醇脱水,水平摇床上用 PBS 液浸洗 3 遍,室温下将切片置于 0.3% Triton X-100 中 30 min,枸橼酸盐缓冲液中高压修复,自然冷却,切片浸于 PBS 液浸洗 3 遍;山羊血清 37 °C 封闭 1 h,轻轻甩去血清,一抗 HB-EGF 按 1:50 稀释,uPAR 按 1:700 稀释,阴性对照采用 PBS 代替一抗,4 °C 过夜,PBS 浸洗 3 次,二抗 37 °C 孵育 30 min 后 DAB 显色,将片子从温箱中取出,放入 PBS 中洗 3 次,每次 5 min,擦干组织周围的 PBS 后加上显色剂。将显色后的片子用清水冲洗复染。结果判定由本院病理科医生阅片后判定。以细胞膜出现黄色或棕褐色颗粒者为阳性细胞,根据每份标本中的阳性细胞染色强度所占百分比进行评定,采用 Image J 进行平均吸光度值分析。

**1.7 统计方法** 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。先判断计量资料是否符合正态分布,若计量资料符合正态分布,则以进行描述,并且两组数据运用 *t* 检验的方式,若计量资料不符合正态分布,数据运用中位(四分位间距)进行描述,运用非参数检验等统计学方法进行分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 样本临床数据** 对纳入研究的孕妇年龄、体质指数(body mass index, BMI)、孕周、收缩压、舒张压、新生儿出生体质量、Apgar 评分、NICU 住院时间等临床信息进行统计,见表 1。子痫前期组与正常孕妇相比,年龄和 BMI ( $P > 0.05$ ),终止妊娠孕周( $P < 0.05$ ),收缩压、舒张压、新生儿出生体质量、1 和 5 min Apgar 评分比较( $P < 0.01$ )。

**2.2 差异表达蛋白筛选** 使用 RayBiotech 分析工具对抗体芯片筛查原始数据用软件归一化后,选择 Normalization 数据来做分析。采用 *P* 值和 Fold-change 对差异蛋白进行筛选, $P < 0.05$  且 Fold-change  $< 0.83$  或者  $> 1.2$ ,在筛选出的 12 个差异蛋白中有 10 个蛋白在子痫前期中上调,IL-2Ra、IL-23、VEGFR1、Nidogen-1、Thrombomodulin、Transferrin、IP-10、Insulin、IL-10、uPAR; 2 个蛋白在子痫前期中下调,CEACAM-1 及 HB-EGF。见表 2。

表1 样本临床信息( $\bar{x} \pm s$ )

指标	子痫前期组 (n=50)	正常孕妇组 (n=30)	t 值	P 值
孕妇年龄(岁)	32.1 ± 5.42	32.0 ± 5.5	-0.5	>0.05
终止妊娠孕周(周)	32.13 ± 3.07	38.4 ± 1.35	7.474	<0.05
孕妇 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	29.70 ± 4.15	26.16 ± 1.04	-4.291	>0.05
收缩压(mmHg)	169.43 ± 9.33	117.10 ± 7.02	-10.543	<0.01
舒张压(mmHg)	103.60 ± 3.08	73.80 ± 5.59	-19.541	<0.01
新生儿出生体质量(g)	1 614.97 ± 610.33	2 985.00 ± 432.45	6.430	<0.01
1 min Apgar 评分(分)	7.48 ± 2.045	9.6 ± 0.966	4.252	<0.01
5 min Apgar 评分(分)	9.11 ± 1.05	9.8 ± 0.422	2.845	<0.01
NICU 住院时间(d)	10.7 ± 12.6	0.8 ± 2.530	-3.849	<0.01
病死率(包括流产)	10%	0%	/	/

表2 抗体芯片技术筛选子痫前期与正常孕妇的差异蛋白

蛋白 ID	蛋白名称	子痫前期组	正常孕妇组	P 值
3559	IL-2 Ra	9 217.42	4 545.45	0.019
51561	IL-23	22 987.63	9 112.36	0.043
2321	VEGF R1	46 447.89	19 073.39	0.025
4811	Nidogen-1	158 678.22	117 244.98	0.043
7056	Thrombomodulin	13 324.03	3 787.02	0.011
7018	Transferrin	9 556.73	2 345.68	0.003
3627	IP-10	57 276.57	24 922.31	0.034
1839	HB-EGF	3 733.07	7 412.41	0.014
3630	Insulin	2 074.16	1 521.67	0.033
634	CEACAM-1	16 164.17	22 753.92	0.033
3586	IL-10	6 518.96	4 293.17	0.045
5329	uPAR	8 293.73	3 611.19	0.014

**2.3 子痫前期组和对照组血清中 HB-EGF 与 uPAR 的浓度** 本次研究共筛选了 12 个蛋白指标,通过大量阅读文献,选取其中 2 个差异蛋白,即 HB-EGF 和 uPAR。HB-EGF 的 ELISA 结果的数据资料显示其为偏态分布,子痫前期组为 43.19(61.18) ng/L,对照组 65.82(21.85) ng/L,子痫前期患者血清中的 HB-EGF 的浓度是低于正常孕妇组,  $P = 0.043$ , 两组差异有统计学意义。见图 1A。uPAR 的 ELISA 实验结果的数据资料显示其呈现正态分布,子痫前期组为(2 143.65 ± 810.97) ng/L,对照组为(1315.11 ± 191.35) ng/L,子痫前期患者血清中 uPAR 的浓度是高于正常孕妇组,差异具有统计学意义( $t = 2.907$ ,  $P = 0.006$ )。见图 1B。见图 1B。

**2.4 子痫前期组和对照组胎盘 uPAR 及 HB-EGF 的表达** 应用 qRT-PCR 技术测定胎盘中 uPAR mRNA 及 HB-EGF mRNA 的表达,其结果显示,不论是正常胎盘还是子痫前期胎盘中 uPAR 的表达量极低,甚至不表达(结果未显示),子痫前期组胎盘中 HB-EGF mRNA 表达量(0.74 ± 0.17),正常对照组(0.29 ± 0.19),差异有统计学意义( $t = 3.764$ ,  $P =$

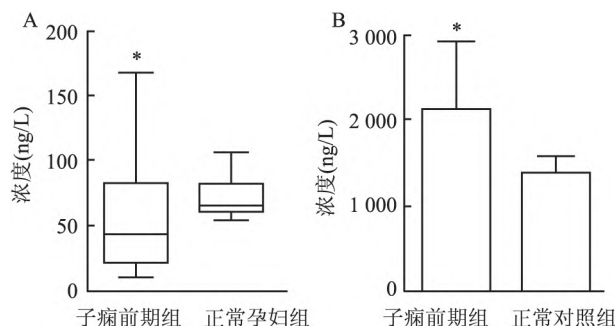


图1 HBF、uPAR 在各组血清中的浓度分布

A: HB-EGF 在各组的分布; B: uPAR 在各组的分布; 与正常对照组比较: \*  $P < 0.05$

0.006)。进一步采用免疫组织化学的方法比较子痫前期患者和正常妊娠对照组胎盘中 uPAR 及 HB-EGF 的蛋白表达。uPAR 在正常孕妇及子痫前期患者胎盘呈阳性表达(图 2A、B),在子痫前期患者胎盘中的表达低于正常孕妇,正常孕妇吸光度值中位数 10.367(5.61),子痫前期孕妇组平均吸光度值中位数 6.01(7.61),运用非参数检验,  $P = 0.037$ , 差异有统计学意义。HB-EGF 在正常妊娠中呈阳性表达,在子痫前期组表达量极低,甚至不表达(图 2C、D),通过测量平均光密度,数据资料呈正态分布,在正常孕妇组平均光密度值(7.91 ± 1.66),子痫前期组平均光密度值(3.91 ± 2.67),差异有统计学意义( $t = 3.004$ ,  $P = 0.009$ )。

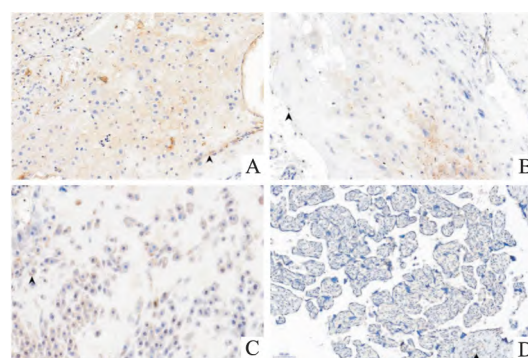


图2 胎盘 HB-EGF 及 uPAR 在子痫前期及对照组中的免疫组化 ×400

A: uPAR 正常对照组胎盘; B: uPAR 子痫前期组胎盘; C: HB-EGF 正常对照组胎盘; D: HB-EGF 子痫前期组胎盘

### 3 讨论

本研究通过蛋白质芯片技术对子痫前期孕妇和正常孕妇血清中 440 种细胞因子进行分析,筛选出了 12 个差异蛋白。这些差异蛋白在炎症反应、细胞分化及迁移、凝血酶异常等方面具有关键作用,为子

病前期发病机制的深入研究提供了方向及依据。HB-EGF 和 uPAR 与滋养细胞的侵袭能力有关,在胚胎着床中起着关键作用,并且目前对于这两种蛋白的研究较少。

HB-EGF 可激活表皮生长因子家族中 ERBB/HER 酪氨酸激酶受体,将生长因子的信号传导到细胞内,调节细胞对外界的刺激反应、细胞增殖、存活、黏附、迁移和分化等,对于胚胎发育是必需的<sup>[5]</sup>。它处于与子痫前期相关的病理生理异常的交汇点,即它的活性调节着滋养细胞浸润或滋养细胞细胞凋亡<sup>[6]</sup>。子痫前期患者的胎盘显示滋养细胞凋亡增加,而 HB-EGF 的外源性应用可防止细胞凋亡及缺血再灌注损伤,HB-EGF 的下降可以导致保护细胞免受氧化应激和内皮功能障碍的细胞系统失衡,尤其在妊娠早期,HB-EGF 的缺乏可以阻碍细胞滋养层干细胞向绒毛外表型转化构成了先兆子痫的关键因素<sup>[7]</sup>。uPA 系统在细胞侵袭、黏附和迁移中起着关键作用<sup>[8]</sup>。uPA 可与 uPAR 结合,促进基质金属蛋白酶(MMPs)的分泌。MMPs 能够降解细胞外基质中的成分,从而促进细胞入侵,MMPs 的降低已证明与子痫前期有关<sup>[9]</sup>。

该研究通过比较子痫前期患者和正常妊娠对照组血清及胎盘中 uPAR 和 HB-EGF 的表达量,结果表明 uPAR 在子痫前期患者血清中表达升高,胎盘中表达失衡,mRNA 表达水平极低甚至无表达,蛋白表达水平低于正常孕妇组。HB-EGF 在子痫前期组血清中表达降低,胎盘中 mRNA 水平表达量降低,蛋白水平表达量降低,甚至无表达,由此推测它们在子痫前期的发病中起保护性作用,相关的发病机制涉及滋养细胞的迁移侵袭以及血管内皮功能失调。

目前的实验设计在选择临床样本时只考虑了子痫前期这一影响因素,忽略了孕周对于胎盘蛋白的

表达可能存在的潜在影响,所以标本的收集存在对照组及子痫前期组孕周不匹配的情况,接下来会进一步选取孕周匹配的对照组进行研究,同时也会将分组细化到孕周,了解不同孕周 uPAR 及 HB-EGF 的表达是否有差异,从而为子痫前期发病机制的研究以及临床预测治疗提供更多有效的线索。

### 参考文献

- [1] 李莉,孙美果,杨媛媛等. 早发型重度子痫前期期待治疗的预后分析[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1271-5.
- [2] Paauw N D, Lely A T. Cardiovascular sequels during and after preeclampsia[J]. *Adv Exp Med Biol* 2018, 1065: 455-70.
- [3] 周芝熠,李晓娟,蒋国庆,等. 基于 RNA-seq 技术对重度子痫前期孕妇胎盘组织差异性表达 circRNA 的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 804-7.
- [4] Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222 [J]. *Obstet Gynecol* 2020, 135(6): 1492-5.
- [5] Leach R E, Kilburn B, Wang J, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor regulates human extravillous cytotrophoblast development during conversion to the invasive phenotype [J]. *Dev Biol*, 2004, 266(2): 223-37.
- [6] Bolnick A D, Bolnick J M, Kohan-Ghadr H R, et al. Enhancement of trophoblast differentiation and survival by low molecular weight heparin requires heparin-binding EGF-like growth factor [J]. *Hum Reprod* 2017, 32(6): 1218-29.
- [7] Yu H F, Duan C C, Yang Z Q, et al. HB-EGF ameliorates oxidative stress-mediated uterine decidualization damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 6170936.
- [8] Zheng Q, Dai K, Cui X, et al. Leukemia inhibitory factor promote trophoblast invasion via urokinase-type plasminogen activator receptor in preeclampsia [J]. *Biomed Pharmacother* 2016, 80: 102-8.
- [9] Zheng Q, Yang Y, Cui X, et al. API mediates uPA/uPAR induced FUT4 expression and trophoblast invasion [J]. *J Cell Biochem* 2018, 119(8): 6442-51.

## Application of HB-EGF and uPAR in preeclampsia

Chen Fan, Zhang Ying, Xie Siyu

(Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** The main purpose of this study is to explore the relationship between heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) and urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) with the pathogenesis of preeclampsia. **Methods** Firstly, the differentially expressed proteins were screened by antibody chip technology, a large number of literatures were searched, and uPAR and HB-EGF were selected for verification. Serum samples from 30 normal pregnant women and 50 preeclampsia pregnant women were collected, and the expressions of HB-EGF and uPAR in serum were determined by ELISA. Placental tissues of 10 preeclampsia pregnant women and 6 normal pregnant women were selected for further validation by qRT-PCR and immunohistochem-

## 早期胃癌淋巴结转移风险及其与 HER2 状态的相关性

朱 振<sup>1</sup>, 张朋悦<sup>1</sup>, 蔡永萍<sup>2</sup>, 杨叶琴<sup>1</sup>, 王晶晶<sup>2</sup>, 王亚雷<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨早期胃癌人表皮生长因子受体 2 (HER2) 状态等临床病理特征与淋巴结转移的相关性及建立早期胃癌淋巴结转移风险预测模型。方法 收集 157 例行根治性胃切除的早期胃癌患者的 HER2 状态等临床病理资料。对上述资料进行分析并建立早期胃癌淋巴结转移风险预测模型。结果 157 例早期胃癌患者中 31 例有淋巴结转移, 转移率为 19.7%。女性患者、HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓的在淋巴结转移中占比较大 ( $P < 0.05$ )。HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。根据上述分析结果分别建立纳入 HER2 状态与未纳入 HER2 状态的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型, 得出受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.800 和 0.759。肿瘤为分化型的在 HER2 IHC(3+) 中占比较大 ( $P < 0.05$ )。结论 HER2 IHC(3+)、浸润至黏膜下层、未分化型、有脉管癌栓是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 根据此建立的早期胃癌淋巴结转移风险预测模型 (纳入 HER2 状态) 具有良好的敏感度和特异度, 可以为预测早期胃癌淋巴结转移风险提供参考。

**关键词** 早期胃癌; 人表皮生长因子受体 2; 临床病理特征; 淋巴结转移; 风险预测

2022-05-23 接收

基金项目: 国家重点研发计划 (编号: 2016YFC1302802)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup> 消化内科、<sup>2</sup> 病理科, 合肥 230022

作者简介: 朱 振, 男, 硕士研究生;

王亚雷, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: alei416@163.com

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1151-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.026

早期胃癌是指病变深度局限于黏膜层或黏膜下层的胃癌, 不论其肿瘤大小及有无淋巴结转移, 近年来, 内镜切除已成为治疗早期胃癌的首选方法<sup>[1]</sup>。然而, 对于存在淋巴结转移的早期胃癌, 内镜切除并不能达到根治性目的, 这一部分患者需接受外科手术或者放化疗<sup>[2]</sup>。因此, 评估早期胃癌的淋巴结转移风险是研究关键及难点所在。

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor type 2, HER2) 基因是一种原癌基因, 常在乳腺癌细胞中过表达, 于 1986 年<sup>[3]</sup> 被首次发现在胃癌细胞中也存在过表达。研究提示, 存在 HER2 过表达的进展期胃癌与患者性别、肿瘤部位、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、分化程度和 Lauren 分型等病理因素相关<sup>[4]</sup>。然而, 针对早期胃癌 HER2 状态与淋巴结转移的关系的研究较少。本文旨在探讨早期胃癌中 HER2 状态等临床病理特征与淋巴结转移的关系, 为早期胃癌治疗方式的选择或者内镜切除后的评估提供临床参考。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 回顾性收集自 2014 年 1 月—2021 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院行胃癌根治术 (且术后标本行 HER2 检测) 患者的临床病理资料,

istry. **Results** The expression of uPAR in serum in preeclampsia pregnant women was higher than that in normal pregnant women ( $P < 0.05$ ), and the average level of HB-EGF in serum was lower than that of normal pregnant women ( $P < 0.05$ ). The results of qRT-PCR showed that the expression level of uPAR mRNA in placenta was low or no, and the expression level of HB-EGF mRNA in preeclampsia pregnant was lower than that in normal pregnant women ( $P < 0.05$ ). Immunohistochemistry showed that the expression of uPAR and HB-EGF in the placenta of preeclampsia pregnant was lower than that of normal pregnant women. **Conclusion** The abnormal expression of HB-EGF and uPAR is related to preeclampsia. This study proves that HB-EGF and uPAR are related to the pathogenesis of preeclampsia, and the difference in the expression of HB-EGF and uPAR in blood may play a guiding role in the early diagnosis of biomarkers.

**Key words** preeclampsia; HB-EGF; uPAR; antibody chip