

ARID1A 蛋白表达缺失与胃腺癌组织学分化及淋巴结转移的临床病理学分析

王晨曦¹, 王龙飞², 王耀辉¹

(1. 南京中医药大学附属医院·江苏省中医院病理科; 2. 东南大学附属中大医院病理科, 江苏 南京 210009)

【摘要】目的: 探讨 ARID1A 蛋白表达缺失与胃腺癌组织学分化及淋巴结转移的关系, 并分析其潜在的临床病理学意义。**方法:** 回顾性分析行根治性切除的 96 例胃腺癌患者的临床资料。所有病例均保存有完整的石蜡包埋组织标本及临床病理学资料。肿瘤组织采用苏木精-伊红(HE)染色评估组织学分化程度、Lauren 分型、淋巴结转移、脉管侵犯(LVI)、神经侵犯(PNI)、浸润深度(pT 分期)等病理特征。免疫组织化学(IHC)检测 ARID1A 蛋白的表达状态, 判定标准为细胞核完全缺失染色定义为“缺失表达”。同时收集患者的性别、年龄、肿瘤部位、EB 病毒(EBV)状态、微卫星不稳定性(MSI)状态等临床病理参数。分析 ARID1A 缺失与各临床病理学特征的关系, 并进一步应用多因素 Logistic 回归模型评估胃腺癌淋巴结转移的独立危险因素。**结果:** 96 例患者中, ARID1A 蛋白缺失表达率为 35.4%(34/96)。单因素分析显示, ARID1A 缺失与组织学分化程度、Lauren 分型、淋巴结转移、pT 分期及 EBV 状态均相关($P < 0.05$), 而与性别、年龄、LVI、PNI 及 MSI 状态均无相关性($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明, pT 分期($HR = 2.631, 95\% CI: 1.122 \sim 6.169, P = 0.026$)是胃腺癌淋巴结转移的独立危险因素, 而 ARID1A 缺失不是独立危险因素。**结论:** ARID1A 蛋白缺失与胃腺癌的不良病理学特征(低分化、弥漫型 Lauren 分型及淋巴结转移)存在相关性, 但未被证实为淋巴结转移的独立危险因素。提示 ARID1A 可能通过影响肿瘤的分化状态和浸润深度间接参与转移过程。ARID1A 缺失有望作为胃腺癌分子分层和预后评估的潜在生物标志物。

【关键词】 ARID1A; 胃腺癌; 组织学分化; 淋巴结转移; 免疫组化

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Clinicopathological analysis of ARID1A protein loss in relation to histological differentiation and lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma

WANG Chen-xi¹, WANG Long-fei², WANG Yao-hui¹

(Department of Pathology, 1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine; 2. Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the association between ARID1A protein loss and histological differentiation as well as lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma, and to further analyze its potential clinicopathological significance. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 96 patients with gastric adenocarcinoma who underwent radical gastrectomy. All cases had preserved formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue specimens and complete clinicopathological data. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to evaluate histological differentiation, Lauren classification, lymph node metastasis, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), and depth of invasion (pT stage). Immunohistochemistry (IHC) was used to assess ARID1A protein expression, with complete nuclear absence of staining defined as “loss of expression.” Clinicopathological parameters including age, sex, tumor location, Epstein-Barr virus (EBV) status, and microsatellite instability (MSI) status were also collected. The relationships between ARID1A loss and clinicopathological characteristics were analyzed, and multivariate Logistic regression was applied to determine independent risk factors for lymph node metastasis. **Results:** Among the 96 patients, the rate of ARID1A protein loss was 35.4% (34/96). Univariate analysis showed that ARID1A deficiency was correlated with histological differentiation, Lauren classification, lymph node metastasis, pT stage, and EBV status ($P < 0.05$), but not with sex, age, LVI, PNI, or MSI status ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis demonstrated that pT stage ($HR = 2.631, 95\% CI: 1.122 \sim 6.169, P = 0.026$) was an independent risk factor for lymph node metastasis, whereas ARID1A loss did not emerge as an independent factor. **Conclusion:** Loss of ARID1A expression is correlated with adverse path-

ological features of gastric adenocarcinoma, including poor differentiation, diffuse Lauren type, and lymph node metastasis, but is not confirmed as an independent risk factor for nodal metastasis. These findings suggest that ARID1A may indirectly contribute to tumor dissemination through its impact on differentiation and invasion depth. ARID1A loss may serve as a potential biomarker for molecular stratification and prognostic evaluation in gastric adenocarcinoma.

【Key words】 ARID1A; Gastric adenocarcinoma; Histological differentiation; Lymph node metastasis; Immunohistochemistry

胃癌是全球范围内常见的消化道恶性肿瘤,其中胃腺癌占据主要比例,其临床预后受组织学分化程度、Lauren 分型及淋巴结转移状态等多因素影响^[1]。淋巴结转移不仅是胃癌 TNM 分期的重要组成部分,也是决定预后和术后治疗策略的关键依据。近年来,随着分子病理学的发展,越来越多研究聚焦于驱动基因和染色质重塑相关因子在胃癌发生发展中的作用。ARID1A(AT-rich interactive domain-containing protein 1A)是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的核心成员,在维持基因转录稳定性、DNA 损伤修复和细胞周期调控中发挥重要作用。已有研究^[2-3]表明,ARID1A 基因突变或蛋白缺失广泛存在于多种恶性肿瘤中,如结肠癌和子宫内膜癌,并与不良预后密切相关。在胃癌中,ARID1A 缺失被报道^[4]发生率为 20%~40%,但其与肿瘤分化、分子亚型及转移风险的关系仍存在争议。部分研究^[5]提示,ARID1A 缺失与低分化、弥漫型胃癌相关,并可能与 EB 病毒感染及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态相关;然而,也有研究^[6]未发现其与临床病理学特征的显著联系。因此,本研究旨在通过免疫组化方法评估胃腺癌组织中 ARID1A 蛋白的表达情况,探讨其与组织学分化、Lauren 分型、EBV 状态、MSI 状态及淋巴结转移的关系,从而明确其在病理评估及预后判断中的潜在价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究为单中心回顾性队列研究,选取 2021 年 1 月至 2025 年 1 月在南京中医药大学附属医院·江苏省中医院接受根治性切除并病理确诊为胃腺癌的 96 例患者为研究对象。所有病例均经术后石蜡切片明确诊断,临床及病理资料完整。本研究经医院伦理委员会批准通过。纳入标准:(1)术后病理证实胃腺癌;(2)手术前未接受放疗、化疗或靶向/免疫治疗;(3)石蜡包埋组织(FFPE)与完整临床病理资料可得。排除标准:(1)非腺癌组织学类型(如神经内分泌肿瘤、鳞癌等);(2)肿瘤组织量或保存质量不足以完成免疫组化/原位杂交检测;(3)伴发或既往其他恶性肿瘤史;(4)围手术期死亡或临床关键信息缺失。所有患者均按照《AJCC/UICC 第 8 版 TNM 分期标准》^[7]进行 pT 及 pN 分期评估,研究的主要

观察终点为淋巴结转移状态。

1.2 临床病理学与分子指标收集

患者的临床与病理资料均来源于病案系统和病理报告。一般资料包括年龄、性别及肿瘤部位。病理学参数涵盖 Lauren 分型(肠型、弥漫型或混合型)、组织学分化程度(高分化、中分化、低分化)、pT 和 pN 分期、淋巴血管浸润(lymphovascular invasion, LVI)、周围神经浸润(perineural invasion, PNI)及切缘情况。分子病理学指标包括 EB 病毒感染状态、MMR 蛋白状态及 HER2 表达水平。其中,EBV 状态通过 EBER 原位杂交检测判定,肿瘤细胞核内出现特异性信号为阳性;MMR 蛋白状态采用免疫组化检测 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 的表达,若肿瘤细胞核表达完全缺失而内对照保留,则判定为 dMMR,其余为 pMMR;HER2 状态按胃癌特异 IHC 评分体系分级,IHC 3+或 IHC 2+且原位杂交检测(ISH)阳性判定为 HER2 阳性。

1.3 ARID1A 检测方法

所有手术标本均采用常规 10%中性福尔马林固定并石蜡包埋,切片厚度为 4 μ m。免疫组化检测在自动染色平台上进行,使用商业化 ARID1A 兔单克隆抗体(EPR13537),抗原修复采用高温热修复方法,显色使用 DAB,苏木素复染。每批次均设置阳性对照和阴性对照,以保证检测的可靠性。判读标准为肿瘤细胞核内完全无染色且间质细胞或正常腺体保留阳性时定义为 ARID1A 缺失(阴性);若存在明确的核染色则判定为表达保留(阳性)。所有切片均由两名病理科医师在不知晓临床资料和随访结局的情况下独立判读,若存在分歧则共同复核并达成一致意见。

1.4 统计学分析

样本量估计:根据 Hsieh 方法进行^[8] Logistic 回归样本量计算,假设对照组淋巴结转移率为 50%,ARID1A 缺失与淋巴结转移的比值比(OR)为 2.5,设 $\alpha=0.05$ 、检验效能 80%,所需样本量约为 92 例。本研究最终纳入 96 例患者,能够满足主要统计分析的需要。

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)或 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验;分类变量以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fish-

er 确切概率法。淋巴结转移的危险因素采用二元 Logistic 回归模型进行分析。单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量以及临床意义较大的因素纳入多因素回归,计算校正后的比值比(OR)及 95%置信区间(CI),并采用受试者工作特征(ROC)曲线评估预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床病理特征

本研究共纳入 96 例胃腺癌患者,其中男性 58 例(60.4%),女性 38 例(39.6%);年龄 59(38,78)岁。肿瘤原发部位以胃窦最常见(47 例,49.0%),其次为胃体(32 例,33.3%)和胃贲门(17 例,17.7%)。根据 Lauren 分型,肠型与弥漫型比例相当(肠型 49 例,51.0%;弥漫型 47 例,49.0%)。组织学分化程度上,低分化腺癌占比最高(44 例,45.8%),其次为中分化(32 例,33.3%)和高分化(20 例,20.8%)。发生淋巴结转移 57 例(59.4%)。

淋巴血管侵犯(LVI)和神经周围侵犯(PNI)的阳性率分别为 42.7%(41/96)和 36.5%(35/96)。分子病理学检测显示,EB 病毒阳性(EBV+)10 例(10.4%),微卫星高度不稳定(MSI-H)9 例(9.4%)。

2.2 ARID1A 蛋白表达情况

在本研究纳入的 96 例胃腺癌组织中,ARID1A 蛋白核表达完全缺失者共 34 例,缺失率为 35.4%(34/96),其余 62 例(64.6%)呈阳性表达。免疫组化染色显示,ARID1A 蛋白阳性表达定位于细胞核。见图 1B、图 1D 及图 1F。在一例低分化胃腺癌中,肿瘤细胞在 HE 染色下呈现典型的低分化形态学特征,包括细胞显著异型、核深染、核质比增高及腺管结构明显缺失。见图 1A、图 1C 及图 1E。然而,在其连续切片的 ARID1A 免疫组化染色中,尽管间质内的淋巴细胞作为良好的内对照显示出清晰的核阳性染色。见图 1F。肿瘤细胞核却未见任何棕黄色阳性信号,表现为 ARID1A 蛋白的完全缺失。见图 1B、图 1D 及图 1F。

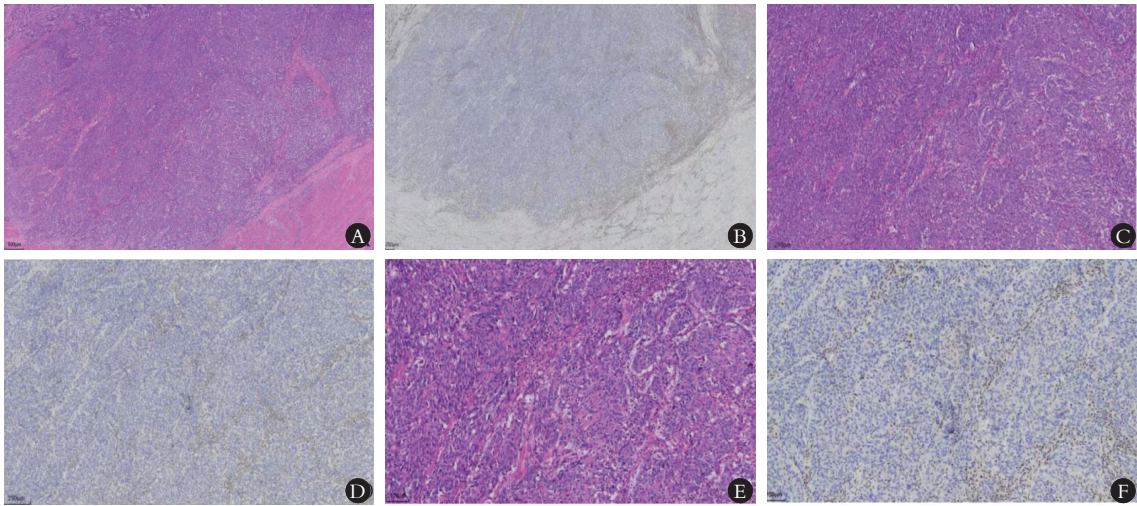


图 1 ARID1A 蛋白表达缺失的低分化胃腺癌的组织学形态与免疫组化表现

A、C、E 显示肿瘤组织的 HE 染色形态,分别在 4、10 和 20 倍物镜下拍摄;B、D、F 显示与 A、C、E 图连续切片的 ARID1A 免疫组化染色(IHC)。

2.3 ARID1A 蛋白表达缺失与各临床病理特征的关系

单因素分析显示,Lauren 分型、组织学分化程度及淋巴结转移状态与 ARID1A 缺失表达均存在相关性($P < 0.05$)。弥漫型胃腺癌的缺失率明显高于肠型($P < 0.05$);低分化肿瘤的缺失率高于高/中分化肿瘤($P < 0.05$);伴有淋巴结转移者缺失率高于无转移者($P < 0.05$)。而性别、年龄、肿瘤部位、LVI、PNI、EBV 状态、MSI 状态及 pT 分期与 ARID1A 缺失之间的相关性均无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 多因素 Logistic 回归分析胃腺癌淋巴结转移的危险因素

将单因素分析中具有统计学意义的变量进一步纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,pT 分期是胃腺癌患者淋巴结转移的独立危险因素($OR = 2.631, 95\%CI: 1.122 \sim 6.169, P = 0.026$)。提示肿瘤浸润深度越深,发生淋巴结转移的风险增加。而 ARID1A 缺失表达($OR = 1.430, 95\%CI: 0.604 \sim 3.389, P = 0.416$)及淋巴血管侵犯(LVI)($OR = 0.882, 95\%CI: 0.378 \sim 2.058, P = 0.771$)在多因素校正后与淋巴结转移未见独立相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 ARID1A 蛋白表达缺失与各临床病理特征的关系[n(%)]

特征	例数	ARID1A 缺失	χ^2 值	P 值
性别			0.175	0.676
男	58	22(37.9)		
女	38	12(31.6)		
年龄(岁)			0.046	0.831
≤59	48	18(37.5)		
>59	48	16(33.3)		
肿瘤部位			0.239	0.625
胃窦	47	15(31.9)		
非胃窦	49	19(38.8)		
Lauren 分型			8.562	0.003
肠型	49	10(20.4)		
弥漫型	47	24(51.1)		
分化程度			11.497	0.001
高/中分化	52	10(19.2)		
低分化	44	24(54.5)		
淋巴结转移			5.328	0.021
有	57	26(45.6)		
无	39	8(20.5)		
LVI			1.652	0.199
阳性	41	18(43.9)		
阴性	55	16(29.1)		
PNI			0.870	0.351
阳性	35	15(42.9)		
阴性	61	19(31.1)		
EBV 状态			1.872	0.171
阳性	10	6(60.0)		
阴性	86	28(32.6)		
MSI 状态			0.253	0.615
MSI-H	9	2(22.2)		
非 MSI-H (MSS)	87	32(36.8)		
pT 分期			2.623	0.105
T1-T2	46	12(26.1)		
T3-T4	50	22(44.0)		

表 2 多因素 Logistic 回归分析胃腺癌淋巴结转移的危险因素

指标	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
const	-1.218	0.699	3.04	0.081	0.296	0.075~1.163
ARID1A 缺失	0.358	0.440	0.662	0.416	1.430	0.604~3.389
pT	0.967	0.435	4.946	0.026	2.631	1.122~6.169
LVI	-0.126	0.433	0.085	0.771	0.882	0.378~2.058

3 讨论

胃腺癌的发生与进展是多因素共同作用的结果,包括遗传背景、表观遗传调控、分子亚型特征及肿瘤微环境变化^[9]。ARID1A 作为 SWI/SNF 染色质重塑复合物的核心亚基,在染色质构象调节、基因转录、DNA 修复及细胞周期控制中发挥关键作用^[10]。本研究系统分析了 ARID1A 缺失在胃腺癌

中的表达特征及其与组织学分化、Lauren 分型和淋巴结转移的关系,旨在探讨其潜在临床及分子机制意义。

3.1 ARID1A 缺失与组织学分化及 Lauren 分型

本研究显示,低分化腺癌和弥漫型胃癌中 ARID1A 缺失率高于高/中分化及肠型亚型,提示 ARID1A 缺失可能与肿瘤细胞分化状态密切相关。低分化及弥漫型胃癌通常具有更高的侵袭性和转移潜能,而 ARID1A 缺失可能通过调控关键转录因子和信号通路(如 EMT 相关基因、Wnt/ β -catenin 通路及 PI3K/AKT 信号)促进细胞形态去分化及运动能力增强^[11]。既往研究^[12]也发现,ARID1A 缺失与胃癌低分化、弥漫型及特定分子亚型(EBV 阳性、MSI-H)相关,与本研究结果一致,支持 ARID1A 缺失可能作为肿瘤分化状态的潜在分子标志物。此外,ARID1A 缺失在 EBV 阳性和 MSI-H 肿瘤中比例更高,提示其可能与特定分子背景下的染色质重塑异常及免疫微环境改变相关。

3.2 ARID1A 缺失与淋巴结转移及肿瘤浸润特征

本研究发现,ARID1A 缺失组淋巴结转移发生率高于表达组,提示 ARID1A 缺失可能通过调控肿瘤分化状态或细胞侵袭性间接促进转移。然而,多因素 Logistic 回归分析显示,其并非淋巴结转移的独立危险因素,pT 分期和 LVI 仍为主要独立风险因素。这表明 ARID1A 缺失可能主要通过改变肿瘤的分化程度和局部浸润能力,间接影响淋巴结转移的发生。此外,低分化及弥漫型肿瘤通常伴随较高的基质浸润和血管周围浸润,可能与 ARID1A 缺失对细胞黏附分子、胞外基质降解酶及 EMT 通路的调控有关^[13]。

3.3 ARID1A 缺失的潜在分子机制

ARID1A 缺失可能通过多条分子机制促进胃腺癌的不良病理学特征。首先,ARID1A 在染色质重塑中调控关键抑癌基因表达,其缺失可导致染色质结构异常,从而影响细胞周期调控和 DNA 损伤修复^[14]。其次,ARID1A 缺失可激活 EMT 相关基因,降低上皮黏附分子(如 E-cadherin)表达,增强细胞迁移及侵袭能力^[15]。第三,ARID1A 缺失可能通过改变肿瘤微环境影响免疫细胞浸润和免疫监视功能,例如降低 CD8⁺ T 细胞浸润或促进免疫抑制因子表达,从而间接促进肿瘤侵袭及淋巴结转移^[16]。这些机制在 EBV 阳性和 MSI-H 肿瘤中可能发挥更显著的作用,从而部分解释了 ARID1A 缺失与特定分子亚型高度相关的现象。此外,ARID1A 缺失患者可能对合成致死策略(如 ATR、PARP 抑制剂)及免疫治疗敏感,为个体化治疗提供潜在依据。

3.4 临床意义与研究展望

本研究提示,ARID1A 缺失可作为胃腺癌分子分层的重要参考指标,对低分化和弥漫型亚型尤其具有提示作用。尽管未成为淋巴结转移的独立危险因素,其与不良病理学特征的相关性仍提示其潜在的预后价值。结合现有研究^[17],ARID1A 缺失患者可能对合成致死策略(如 ATR、PARP 抑制剂)及免疫治疗具有敏感性,为未来个体化治疗提供潜在依据。未来应开展多中心、大样本前瞻性研究,结合体外功能实验与动物模型进一步解析 ARID1A 在肿瘤发生、转移及免疫微环境调控中的机制。

综上,ARID1A 缺失不仅通过直接调控肿瘤细胞增殖、黏附和迁移相关基因影响分化状态,还可能通过调控肿瘤免疫微环境间接参与转移过程,为其作为潜在治疗靶点和预后标志物提供了理论基础。

参考文献

[1] 李媛媛,甘苓伶,杨志昊. 胃癌根治术患者外周血 CEA、AFP、PG I 的表达及与术后复发率的关系[J]. 川北医学院学报, 2023,38(2):233—236.

[2] 劳景茂,邓伟,韦小波,等. 结直肠癌组织中 ARID1A 基因突变和 MSH2 蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(6):1068—1073.

[3] 张云凤,张宛玥,卢悦,等. ARID1A 与 PIK3CA 突变在卵巢子宫内膜异位症恶变中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2025,52(1):19—22.

[4] Li N,Liu Q,Han Y,*et al.* ARID1A loss induces polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell chemotaxis and promotes prostate cancer progression [J]. Nature Communications,2022,13(1):7281.

[5] Xu C,Huang KK,Law JH,*et al.* Comprehensive molecular phenotyping of ARID1A-deficient gastric cancer reveals pervasive epigenomic reprogramming and therapeutic opportunities[J]. Gut,2023,72(9):1651—1663.

[6] Kim JY,Park CK,Noh S,*et al.* Prognostic significance of AR-

ID1A expression patterns varies with molecular subtype in advanced gastric cancer [J]. Gut and Liver, 2023, 17 (5): 753—765.

[7] Amin MB,Green FL,Edge SB,*et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual; Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA,2017,67(2):93—99.

[8] Hsieh FY,Bloch DA,Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression[J]. Statistics in Medicine,1998,17(14):1623—1634.

[9] 严健亮,谢泽宇,景蓉蓉,等. 基于机器学习利用常规检验指标建立胃癌淋巴结转移预测模型[J]. 实用医学杂志,2024,40(6):844—849.

[10] 肖兆铭,宋先璐,谢涛,等. SWI/SNF 染色质重塑复合体及其与肿瘤病理生理相关性的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(11):2128—2135.

[11] 刘美强,秦涛,岳麓. ARID 蛋白家族在胃癌发生和进展中作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2023,43(3):151—153,176.

[12] Sun M,Gu Y,Fang H,*et al.* Clinical outcome and molecular landscape of patients with ARID1A-loss gastric cancer[J]. Cancer Science,2024,115(3):905—915.

[13] Tomihara H,Carbone F,Perelli L,*et al.* Loss of ARID1A promotes epithelial-mesenchymal transition and sensitizes pancreatic tumors to proteotoxic stress[J]. Cancer Research,2021,81(2):332—343.

[14] 王璇,刘宝瑞,魏嘉. ARID1A 基因突变或失表达介导肿瘤发生的机制及其在胃癌免疫治疗中的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2020,47(18):955—960.

[15] 达布西力特,郑皓,韩承新,等. ARID1A 下调促进甲状腺癌细胞增殖和凋亡的作用机制[J]. 医学研究杂志,2023,52(4): 117—122.

[16] 张超,陈卓妙语,程倩,等. ARID1A 在肝内胆管癌患者中的表达及与肿瘤微环境的关系[J]. 中华普通外科杂志,2023,38(5):362—366.

[17] Yu ZC,Li T,Tully E,*et al.* Temozolomide sensitizes ARID1A-mutated cancers to PARP inhibitors [J]. Cancer Research, 2023,83(16):2750—2762.

(收稿日期:2025—07—19

修回日期:2025—09—17)