

血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 对萎缩性胃炎及胃癌患者诊断价值*

杨建华¹, 王炳华¹, 林 勇^{1,2}

(1. 上海市静安区中心医院 复旦大学附属华山医院静安分院检验科, 上海 200040;

2. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

摘要:目的 探索血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I, PG II 和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)对萎缩性胃炎及胃癌患者的早期临床诊断价值。方法 研究采用观察性病例-对照研究, 共430例受检者纳入研究。血清测试前, 受检者经活检组织病理学检查证实。根据病理结果将受检者分为非萎缩性胃炎160例、萎缩性胃炎118例、胃癌152例, 用酶联免疫吸附试验方法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清PG I, PG II 和G-17含量, 并计算PG I/PG II 比值。结果 与非萎缩性胃炎组相比, 萎缩性胃炎组血清PG I 和G-17均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 胃癌组血清PG I, PG II, PG I/PG II 及G-17均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 与萎缩性胃炎组相比, 胃癌组血清PG I 和G-17均降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), PG I, PG II, PG I/PG II 及G-17诊断萎缩性胃炎的最佳临界值为84.706 $\mu\text{g/L}$, 10.873 $\mu\text{g/L}$, 11.008和8.265 pg/L , 诊断胃癌的最佳临界值为65.145 $\mu\text{g/L}$, 10.089 $\mu\text{g/L}$, 6.375和4.971 pg/L 。结论 血清PG I, PG II, PG I/PG II 及G-17水平低下是萎缩性胃炎及胃癌生物学标志, 对胃癌早期诊断具有重要的临床意义。

关键词:胃蛋白酶原;胃泌素-17;萎缩性胃炎;胃癌

中图分类号:R573.32;R735.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)03-051-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.014

Clinical Value of Serum Pepsinogen and Gastrin-17 Levels in Patients with Atrophic Gastritis and Gastric Cancer

YANG Jian-hua¹, WANG Bing-hua¹, LIN Yong^{1,2} (1. Department of

Clinical Laboratory, Jing'an District Centre Hospital of Shanghai, Huashan Hospital Jing'an Branch Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum pepsinogen(PG) I, II and gastrin-17(G-17) levels in early diagnosis for atrophic gastritis and gastric cancer. **Methods** The study was performed on a case-control trial, and 430 subjects were recruited. Each of them underwent endoscopy biopsies before serum tests were performed. These patients were further divided into three groups based on endoscopic and histological findings: 160 non-atrophic gastritis group, 118 atrophic gastritis group and 152 gastric cancer group. Serum samples of PG I, PG II and G-17 were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and calculated the values of PG I/PG II ratio. **Results** Compared with the non-atrophic gastritis group, serum PG I and G-17 values in atrophic gastritis and serum PG I, PG II, PG I/PG II ratio and G-17 values in gastric cancer group decreased significantly ($P < 0.05$); compared with the atrophic gastritis group, serum PG I and G-17 values in gastric cancer group decreased significantly ($P < 0.05$). By using receiver operating characteristic curves (ROC), the cut-off points of PG I 84.706 $\mu\text{g/L}$, PG II 10.873 $\mu\text{g/L}$, PG I/PG II ratio 11.008 and G-17 8.265 pg/L in atrophic gastritis group, PG I 65.145 $\mu\text{g/L}$, PG II 10.089 $\mu\text{g/L}$, PG I/PG II ratio 6.375 and G-17 4.971 pg/L in gastric cancer group. **Conclusion** Low serum PG I, PG II, PG I/PG II ratio and G-17 values are biomarkers of atrophic gastritis and gastric cancer and valuable for the early diagnosis of gastric cancer.

Keywords: pepsinogen; gastrin-17; atrophic gastritis; gastric cancer

萎缩性胃炎是胃癌主要癌前病变, 经过多阶段、多基因变异积累发展为胃癌。胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一, 早期缺乏特异性症状与体征导致失去最佳治疗时机, 因此, 筛查胃癌高危人群是早诊断早治疗的重要手段。胃镜及病理组织学检查, 对侵入性检查耐受性差者, 易导致诊断与治疗延

误, 患者承受较大痛苦且费用较高, 不易作为筛查手段。研究显示, 血清中胃蛋白酶原(PG)、胃泌素-17(G-17)、幽门螺旋杆菌(HP)抗体等生物标记物能在一定程度上反映萎缩性胃炎病人胃腺体萎缩的程度和范围, 血清PG和G-17水平是反映胃黏膜功能和状态的良好指标, 可用于胃癌的初步筛

* 作者简介: 杨建华(1967-), 女, 主管技师, 研究方向: 临床免疫学检验研究, E-mail: 13621720825@163.com。

通讯作者: 林 勇, Tel: 021-52888321, E-mail: linyong7007@163.com。

查^[1]。本研究以上海部分地区经胃镜检查确诊的萎缩性胃炎和胃癌患者为研究对象,旨在评价能否以血清 PG I, PG II, PG I /PG II 和 G-17 水平检测作为筛查萎缩性胃炎和胃癌的方法,分析血清 PG 水平与胃黏膜病变关系,提高胃癌及其癌前病变的筛查率。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究是一项观察性病例对照研究,选择上海市静安地区 2015 年 1 月~12 月因各种原因进行胃镜检查患者。所有受试者在行血清学检查前已作胃镜检查。经病理检查确诊的患者 430 例,其中非萎缩性胃炎 160 例、萎缩性胃炎 118 例、胃癌 152 例。整个研究人群平均年龄为 63.29±18.34 岁,其中男性 237 例,女性 193 例,男女比例为 1.23:1。在纳入本研究前一周内无质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂、胃黏膜保护剂等特殊用药史,并排除急性上消化道出血须立即治疗者。

1.2 试剂和仪器 美国 BioTeXELX808 酶标仪, PG 试剂盒、校准品及质控品均购自芬兰 BiohitOyj 公司。

1.3 方法 受检者禁食 8 h 后,于清晨采集静脉血 5 ml,2 000 g 离心 10 min,分离血清,于-80℃ 冰箱中贮存待测。

1.4 统计学分析 所有统计数据采用 SPSS19.0 软件进行分析,数据采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。同组间数据比较采用配对 *t* 检验。绘制 ROC 曲线,确定最佳诊断界值,ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)用于评价指标的诊断效能。统计学检验水平设为 0.05, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 检测结果 见表 1。与非萎缩性胃炎组相比,萎缩性胃炎组 PG I 和 G-17 均降低,差异有统计学意义(*t* 值分别为 5.614, 3.512, 均 *P*<0.05);胃癌组 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 均降低,差异有统计学意义(*t* 值分别为 5.078, 2.117, 3.942, 4.830, 均 *P*<0.05);与萎缩性胃炎组相比,胃癌组 PG I 和 G-17 均降低,差异有统计学意义(*t* 值分别为 5.513, 2.937, 均 *P*<0.05)。

表 1 各组患者血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 水平($\bar{x}\pm s$)					
组 别	<i>n</i>	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PG I /PG II	G-17(pg/L)
非萎缩性胃炎组	160	132.65±31.33	10.08±3.12	11.47±2.25	10.23±3.07
萎缩性胃炎组	118	80.50±12.58	9.97±2.55	8.31±1.93	7.57±2.14
胃癌组	152	63.17±10.24	8.12±1.79	7.05±1.34	3.30±1.39

2.2 血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 诊断萎缩性胃炎的 ROC 曲线分析 见表 2。以萎缩性胃炎组为病例组,非萎缩性胃炎组为参考,作 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 的 ROC 曲线。用 AUC 评价 ROC 曲线,ROC 曲线见图 1, AUC>0.5 有意义。

表 2 血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 诊断萎缩性胃炎的最佳临界分析					
指标	敏感度(%)	特异度(%)	AUC±标准差	95%可信区间	最佳临界值
PG I	77.5	74.6	0.841±0.024	0.794~0.888	84.706
PG II	55.4	86.4	0.717±0.030	0.658~0.777	10.873
PG I /PG II	63.1	84.7	0.746±0.029	0.688~0.803	11.008
G-17	98.1	83.1	0.931±0.017	0.897~0.965	8.265

2.3 血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 诊断胃癌的 ROC 曲线分析 见表 3。以胃癌为病例组,非萎缩性胃炎组为参考,作 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 的 ROC 曲线。用 AUC 评价 ROC 曲线,ROC 曲线见图 2, AUC>0.5 有意义。

表 3 血清 PG I, PG II, PG I /PG II 及 G-17 诊断胃癌的最佳临界分析					
指标	敏感度(%)	特异度(%)	AUC±标准差	95%可信区间	最佳临界值
PG I	77.5	97.4	0.932±0.015	0.902~0.962	65.145
PG II	56.9	80.95	0.647±0.033	0.582~0.712	10.089
PG I /PG II	75.0	80.01	0.863±0.022	0.792~0.879	6.375
G-17	99.4	92.4	0.946±0.015	0.917~0.976	4.971

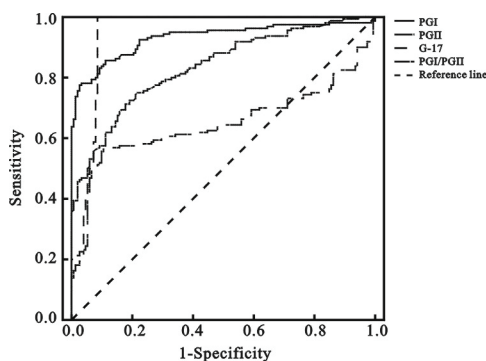


图1 血清PG I, PG II, PG I/PG II及G-17
诊断萎缩性胃炎的ROC曲线

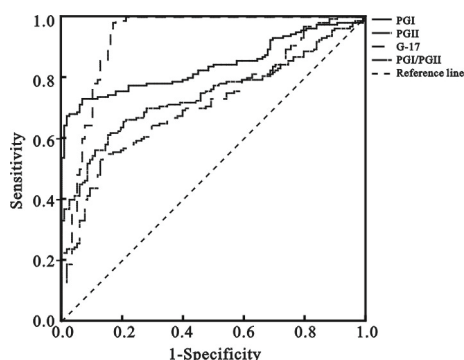


图2 血清PG I, PG II, PG I/PG II及G-17
诊断胃癌的ROC曲线

3 讨论 目前,国内外对血清胃蛋白酶原和胃泌素-17检测研究及临床应用表明,血清PG及G-17水平在胃癌早期筛查、胃部重大疾病诊断及胃部疾病治疗(胃癌切除等)效果预后判定起着重要作用^[2~4]。著名 Correa 序列提出肠型胃癌经过慢性萎缩-肠上皮化生-上皮内瘤变-胃癌的演变过程,对癌前病变给予及时监控、早期治疗和早期胃癌早发现、早治疗是提高生存率的关键。胃蛋白酶原是胃蛋白酶前体,人体内表达两种同工酶:PG I 和 PG II,含量变化能够反映胃粘膜功能。研究表明,胃粘膜病变部位及严重程度均与血清PG I, PG II, PG I/PG II 比值变化相关^[5]。胃泌素是一种由消化道G细胞分泌的胃肠激素,对调节消化功能和维持其结构完整具有重要作用,其中由胃窦部G细胞分泌的G-17占80%~90%。发生萎缩性胃炎时,胃窦腺体丧失导致胃窦G细胞数量减少,进入血液G-17水平降低,可认为血清G-17水平是胃窦萎缩的血清学标志物^[3]。

血清PG和G-17水平异常界定标准因种族、饮食、生活方式、检测方法等影响而存在差异性^[6,7]。文献中关于PG异常界定值也有很大区别:Shikata等^[8]人研究发现PG I ≤ 59 ng/ml 和PG I/PG II 比值 ≤ 3.9 作为日本人群胃癌的测试

标准;Cao等^[9]人研究发现PG II ≥ 15.9 $\mu\text{g/L}$, PG I/PG II 比值 ≤ 5.4 及PG II ≥ 13.9 $\mu\text{g/L}$, PG I/PG II 比值 ≤ 4.6 分别作为中国东北部分人群胃癌及萎缩性胃炎的测试标准;Lomba-Viana等^[10]采用ELISA法(芬兰BiohitOyj公司试剂盒)发现PG I ≤ 70 ng/ml 和PG I/PG II 比值 ≤ 3 作为欧洲人群胃癌的测试标准。本次研究对430例受检者进行血清PG及G-17水平检测,对适合上海居民PG及G-17水平异常标准进行探讨。研究发现,PG I, PG II, PG I/PG II 及G-17诊断萎缩性胃炎的最佳临界值为84.706 $\mu\text{g/L}$, 10.873 $\mu\text{g/L}$, 11.008, 8.265 pg/L, 诊断胃癌的最佳临界值为65.145 $\mu\text{g/L}$, 10.089 $\mu\text{g/L}$, 6.375, 4.971 pg/L; PG I, PG II, PG I/PG II 及G-17成为萎缩性胃炎和胃癌预防与诊断指标,此研究结果是否适用于其他地区仍待进一步研究。

血清PG和G-17作为筛查癌前病变及胃癌的辅助诊断手段,检测简便,易于被各类患者接受,应用广泛,展现一定程度上的临床应用价值。若要给临床提供更加科学客观的参考依据,需要更多研究者进行严谨实验方案、大样本量、多中心诊断性研究,采纳统一的检测方法与严格的质控措施,以减少偏倚。

参考文献:

- [1] Zheng KC, Aoki K, Li XQ, et al. Serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* antibody in the residents of two cities in china with distinct mortality rates of gastric cancer[J]. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2012, 228(4): 289-294.
- [2] 费凤英, 王金金, 祝新华, 等. 血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义[J]. 检验医学, 2012, 27(1): 57-59.
- [3] 张玲霞, 庄坤, 张沂, 等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17与萎缩性胃炎关系的研究[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(3): 279-282.
- [4] Zhang LX, Zhuang K, Zhang L, et al. Significance of detection of serum pepsinogen levels and gastrin-17 levels in patients with atrophic gastritis[J]. Shaanxi Medical Journal, 2014, 43(3): 279-282.
- [5] Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2012, 47(2): 136-147.
- [6] 蒋孟军, 肖志坚, 杨希震, 等. 胃蛋白酶原与胃癌的相关性研究[R]. 中国核情报中心, 2001.

- Jiang MJ, Xiao ZJ, Yang XZ, et al. Correlation between pepsinogens and gastric cancer[R]. China Nuclear Information Centre, 2001.
- [6] Mohamadkhani A, Darvish Moghaddam S, Salman-roghani H, et al. Are the serum biomarkers pepsinogen I and II good predictors for the detection of subjects with atrophic gastritis in areas that have different gastric cancer incidence? [J]. Archives of Iranian Medicine (AIM), 2013, 16(4): 208-212.
- [7] Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea[J]. Helicobacter, 2008, 13(2): 146-156.
- [8] Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, et al. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study [J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2012, 47(6): 669-675.
- [9] Cao XY, Jia ZF, Jin MS, et al. Serum pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(48): 7357-7361.
- [10] Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2012, 24(1): 37-41.

收稿日期: 2016-01-02

修回日期: 2016-02-23

(上接 50 页) 将禽流感 H7N9 型与 H5N1 型、H1N1 型鉴别开来, 避免交叉污染和假阳性的产生^[12]。通过优化 PCR 反应条件, 大大缩短了检验时间, 降低生产成本, 能够有效、快速、方便、安全地检测出 H7N9 型病毒, 具有重要的临床诊断意义和应用前景。

参考文献:

- [1] 姜国平, 李显东, 张昭勇. 多种探针的 RT-PCR 检测 H5N1 病原体方法的建立及应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 73-76.
- Luo GP, Li XD, Zhang ZY. Establishment and application of methods for detecting H5N1 pathogen with multiple probe RT-PCR[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 73-76.
- [2] Lopez-Martinez I, Balish A, Barrera-Badillo G, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H7N3) virus in poultry workers, Mexico, 2012[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(9): 1531-1534.
- [3] 卫明, 邱庆丰, 张宏斌, 等. 一种用于以荧光 RT-PCR 检测样品中禽流感病毒的引物对、探针和包含其的试剂盒: 中国, 201310216523. 5 [P]. <http://www.google.com/patents/CN103320529B?cl=en>, 2013-06-03.
- Wei M, Qiu QF, Zhang HB, et al. A method for detecting fluorescent RT-PCR avian influenza virus sample primer pair, a probe and a kit comprising the same. China, 201310216523. 5 [P]. <http://www.google.com/patents/CN103320529B?cl=en>, 2013-06-03.
- [4] Chen LM, Rivallier P, Hossain J, et al. Receptor specificity of subtype H1 influenza A viruses isolated from swine and humans in the United States[J]. Virology, 2011, 412(2): 401-410.
- [5] Wang W, Peng H, Tao Q, et al. Serologic assay for avian-origin influenza A (H7N9) virus in adults of Shanghai, Guangzhou and Yunnan, China[J]. J Clin Virol, 2014, 60(3): 305-308.
- [6] 苏明权, 杨柳, 马越云, 等. 甲型 H1N1 流感病毒临床实验室诊断策略[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2): 19-22.
- Su MQ, Yang L, Ma YY, et al. Clinical laboratory diagnostic strategies of influenza A/H1N1 virus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(2): 19-22.
- [7] Bai T, Zhou J, Shu Y. Serologic study for influenza A (H7N9) among high-risk groups in China[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2339-2340.
- [8] 高洁, 韩亦非, 李姝霖, 等. 2009 年~2011 年汉中地区甲型流感监测分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(2): 125-127.
- Gao J, Han YF, Li SL, et al. Surveillance of a virus in Hanzhong from 2009~2011 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2012, 27(2): 125-127.
- [9] Xu X, Bao H, Ma Y, et al. Simultaneous detection of novel H7N9 and other influenza A viruses in poultry by multiplex real-time RT-PCR[J]. Virology Journal, 2012(12), 69-75.
- [10] Meixell BW, Borchardt MA, Spencer SK, et al. Accumulation and inactivation of avian influenza virus by the filter-feeding invertebrate daphnia magna [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2013, 79(23): 7249-7255.
- [11] Nellia RK, Dunhama SP, Kuchipudia SV, et al. Mammalian innate resistance to highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection is mediated through reduced proinflammation and infectious virus release [J]. Journal of Virology, 2012, 86(17): 9210-9210.
- [12] Zhang YJ, Mao HY, Yan JY, et al. Development of novel AllGlo-probe-based one-step multiplex qRT-PCR assay for rapid identification of avian influenza virus H7N9 [J]. Arch Virol, 2014, 159(7): 1707-1713.

收稿日期: 2016-01-09

修回日期: 2016-02-16