

血清胃蛋白酶原及相关肿瘤标志物 与胃癌的相关性研究*

刘夏炎, 余安运, 刘 益, 王 鑫, 张 云
(陕西省康复医院检验科, 西安 710065)

摘要:目的 探讨胃蛋白酶原(PG I, PG II)及相关肿瘤标志物与胃癌的相关性。方法 采用全自动生化分析仪, 罗氏电化学发光仪检测胃癌组患者(192例)、胃炎组患者(135例)及健康对照组人群(164例)血清中PG I, PG II, 糖类抗原(CA-724, CA-199)和癌胚抗原(CEA)水平, 计算PG I/PG II(I/II)值, 分析上述指标与胃癌的相关性。结果 ①胃癌组、胃炎组和健康对照组间PG I, PG II, I/II, CA-724, CA-199和CEA差异均有统计学意义($F=27.56, 36.54, 27.87, 19.78, 16.89, 19.01$, 均 $P<0.05$); ②胃癌组中转移组PG I, I/II, CA-199水平高于未转移组, 差异有统计学意义($t=29.36, 6.79, 6.33$, 均 $P<0.05$); ③I/II与胃癌TNM分期呈负相关($r=-0.513, P=0.0071$), CA-724, CA-199与胃癌TNM分期呈正相关($r=0.452, 0.427, P=0.0082, 0.042$); ④六种血清肿瘤标志物在胃癌中的敏感度、特异度和准确度不同, 其中以I/II敏感度(68.38%)、特异度(97.10%)、准确度(65.39%)较高。结论 I/II, CA-724, CA-199与胃癌具有较强的相关性, 并且敏感度、特异度较高; 在胃癌转移监测中PG I/PG II比值, CA-199更具有临床价值。

关键词:胃蛋白酶原; 糖类抗原; 癌胚抗原; 胃癌

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)05-108-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.029

Relationship between Pepsinogen and Other Tumor Markers and Gastric Cancer

LIU Xia-yan, YU An-yun, LIU Yi, WANG Xin, ZHANG Yun
(Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, China)

Abstract: **Objective** Objectived to explore the relationship between pepsinogen (PG I, PG II) and other tumor markers and gastric cancer. **Methods** The PG I, PG II, CA-724, CA-199 and CEA levels in serum of patients with the gastric cancer group (192 cases), the gastritis group (135 cases) and the healthy control group (164 cases) were detected by automatic biochemical analyzer and Roche electrochemical luminescence method. Calculated PG I/PG II (I/II) value and analysed their relationship with gastric cancer. **Results** ① There were significant differences in PG I, PG II, I/II, CA-724, CA-199 and CEA between the three groups in the gastric cancer group, the gastritis group and the healthy control group ($F=27.56, 36.54, 27.87, 19.78, 16.89, 19.01$, all $P<0.05$). ② The levels of PG I, I/II and CA-199 in the gastric cancer group were higher than those in the non metastasis group ($t=29.36, 6.79, 6.33$, all $P<0.05$). ③ I/II was negatively correlated with TNM staging of gastric cancer ($r=-0.513, P=0.0071$) and CA-724, CA-199 was positively correlated with TNM staging of gastric cancer ($r=0.452, 0.427, P=0.0082, 0.042$). ④ The sensitivity, specificity and accuracy of six serum tumor markers in gastric cancer were different. Among them, I/II sensitivity (68.38%), specificity (97.10%), accuracy (65.39%) was highest. **Conclusion** I/II, CA-724 and CA-199 had strong correlation with gastric cancer, and the sensitivity and specificity were high. In the monitoring of metastasis of gastric cancer, PG I, PG I/PG II and CA-199 had more clinical value.

Keywords: pepsinogen; carbohydrate antigen; carcinoembryonic antigen; gastric cancer

胃癌是起源于胃黏膜上皮的一种恶性肿瘤, 发病率在所有癌症中排第二位。胃癌的发生与地域环境和生活饮食因素、幽门螺杆菌感染、癌前病变、遗传基因等因素密切相关^[1]。早期胃癌患者多无症状, 部分患者仅有消化不良症状。进展期胃癌才可能具有上腹痛、餐后加重、厌食及体重减轻等症

状。目前, 胃癌主要是通过胃镜检查结合黏膜活检或者X射线检测来诊断, 但因其有创伤, 且费用高不适于人群普查。而且临床上发现胃癌后都到中晚期, 治疗后五年生存率不足5%, 失去了最佳治疗时机^[2]。胃癌血清学检查中也常用糖类抗原(CA-724, CA-199)作为辅助胃癌早期诊断的指标,

* 作者简介: 刘夏炎(1979—), 女, 本科, 主管检验师, 检验科副主任, 主要从事生化及临床实验诊断学研究, E-mail: 674172600@qq.com。

但特异性尚有不足。近年来,血清胃蛋白酶原(pesinogen,PG)含量的变化与胃癌和其他胃部疾病的关系以及其作为初筛手段在胃癌筛查中的应用已引起越来越多研究者的关注^[3],但大多研究不够全面。本研究拟检测胃癌及其他胃部疾病患者血清中胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)及相关肿瘤标志物与胃癌的相关性,观察 PG I /PG II (I / II) 比值以及肿瘤转移情况的变化,更深入地探讨 PG I ,PG II 作为胃癌的早期诊断标志物的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月~2018 年 3 月陕西省康复医院 327 例胃部疾病患者。分为胃炎组 135 例(男 61/女 74),平均年龄 58.92±12.24 岁,其中慢性萎缩性胃炎患者 72 例,慢性非萎缩性胃炎患者 20 例,胃溃疡患者 43 例。胃癌组 192 例(男性 98 例,女性 94 例),平均年龄 61.71±11.24 岁。以上所有病例均经胃镜检查,同时取活体组织以组织学病理学检查确诊,并符合葛均波和徐永健编写的《内科学》(8 版)诊断标准。其中胃癌组中原发性未转移 49 例,已转移 143 例。根据国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)胃癌 TNM 分期标准(2010)将胃癌组分为 I 期,II 期,III 期,IV 期。其中 I 期 11 例,II 期 70 例,III 期 85 例,IV 期 26 例。所有检测对象在检测前 2 周内无特殊用药史,并排除急性上消化道出血须立即治疗者、胃部手术患者、多脏器衰竭病危者。另选同期本医院与病例组年龄相匹配经健康体检合格人群 164 例(男性 84 例,女性 80 例)作为对照组,平均年龄 54.52±7.80 岁。各组间年龄性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂和仪器 采用罗氏 cobas8000 全自动生

化分析仪(德国)检测胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II);采用 Roche(德国)E411 电化学发光分析仪检测 CA-199,CA-724 和 CEA。试剂盒均为罗氏公司原装配套试剂。计算 PG I /PG II (I / II) 比值。各标本检测均在质控良好情况下并严格按照厂家操作说明进行。

1.3 方法 所有研究对象空腹采取静脉血 4 ml,室温静置 30 min 后 4 000 r/min 离心 10 min,12 h 内完成检测。诊断标准:参考各试剂盒说明书提供各血清学标志物正常值:PG I 72~164 ng/ml,PG II 22.7~54.9 ng/ml,CA-724 0.00~9.80 U/ml,CA-199 0.00~39.00 U/ml,CEA 0.00~3.4 ng/ml。各标志物联合检测,有一项为异常即判断为阳性。敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数);特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数);准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/总测定例数。

1.4 统计学分析 使用 SPSS20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间各指标比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清各项指标检测结果 见表 1。胃炎组 PG I ,I / II 水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);同时胃癌组 PG I ,PG II ,I / II ,CA-724,CA-199 和 CEA 水平与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);在胃癌组与胃炎组间比较 PG II ,I / II ,CA-724,CA-199 和 CEA 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 三组间检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

分 组	对照组	胃炎组	胃癌组	F	P
PG I (ng/ml)	99.63±24.16	73.97±25.04	62.79±59.03	27.56	0.007 2
PG II (ng/ml)	33.77±9.93	31.96±7.79	25.98±16.99	36.54	0.009 7
I / II	5.57±0.95	3.07±1.01	2.69±1.92	27.87	0.000
CA-724(U/ml)	2.19±1.98	2.64±2.53	6.89±6.54	19.78	0.001 6
CA-199(U/ml)	17.49±6.03	21.34±10.59	39.49±15.92	16.89	0.019
CEA(ng/ml)	1.67±0.69	2.00±1.69	6.31±4.93	19.01	0.009 4

2.2 胃癌组中检测指标结果 见表 2。胃癌组中转移与未转移组间各指标比较,转移组 PG I ,PG I /PG II 比值,CA-199 水平高于未转移组,差异均

有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 各指标与胃癌 TNM 分期的相关性分析 见表 3。PG I ,PG II ,PG I / II 与胃癌 TNM 分期均

呈负相关,CA-724,CA-199 与胃癌 TNM 分期呈 正相关。

表 2 胃癌组转移与未转移组间指标比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	未转移	转移	t	P
PG I (ng/ml)	69.56±31.62	66.37±49.75	29.36	0.018
PG II (ng/ml)	29.71±11.52	24.17±19.21	17.97	0.394
I / II	3.02±1.77	2.14±1.94	6.79	0.042
CA-724(U/ml)	6.74±10.67	7.46±7.07	5.74	0.248
CA-199(U/ml)	10.92±10.23	18.96±17.43	6.33	0.044
CEA(ng/ml)	5.79±5.99	7.23±5.24	4.63	0.359

表 3 各指标与胃癌 TNM 分期的相关系数

检测指标	PG I	PG II	I / II	CA-724	CA-199	CEA
P	0.098	0.082	0.007 1	0.008 2	0.042	0.075
r	-0.251	-0.281	-0.513	0.452	0.427	0.196

2.4 各检测指标敏感度、特异度及准确度结果见表 4。以健康体检组为对照,六种血清肿瘤标记物在胃癌中的敏感度、特异度和准确度不同,其中以 PG I / II 敏感度(68.38%),特异度(97.10%)和准确度(65.39%)较高。

表 4 检测指标敏感度、特异度及准确度结果(%)

特 性	PG I	PG II	I / II	CA-724	CA-199	CEA
敏感度	57.69	55.77	68.38	44.15	50.45	45.09
特异度	90.17	91.76	97.10	94.79	95.06	95.12
准确度	61.05	59.63	65.39	62.08	64.83	61.16

3 讨论 胃癌是常见的消化道肿瘤,具有较高发生率和病死率。其预后极差,每年约有十几万人死于胃癌。据相关统计,其好发部位分别是胃窦(58%)、贲门(20%)、胃体(15%)、全胃或大部分胃(7%)^[4]。因而,早期且特异性筛查胃癌成为临床中急需解决的问题。CA-724,CA19-9 是由 cc49 和 B72.3 两株单抗识别的黏蛋白类抗原^[5]。而 CEA 是癌细胞膜上的一种结构蛋白。在胰腺癌、胃癌、结直肠癌等消化系统肿瘤时,可引起外周血中 CA-199,CEA 水平的升高^[6]。在本研究中胃癌组 CA-724,CA19-9,CEA 水平高于正常人群,胃炎组 CA-724,CEA 水平又低于胃癌组。但在胃炎组与正常对照组间差异无统计学意义。这也说明,CA-724,CA19-9,CEA 在诊断胃癌方面具有一定的价值。但从敏感度来看,这三项指标略有不足。为了进一步提高胃癌诊断的敏感度和特异度,本文做了如下研究。胃蛋白酶原(pesinogen,PG)是胃黏膜分泌的胃蛋白酶前体,主要由胃主细胞及颈黏

液细胞合成,根据其免疫活性分 PG I,PG II 两个亚群。有约 1% 的 PG 可透过胃黏膜毛细血管进入血液。PG 在血液中非常稳定。胃黏膜病变后,血液中的 PG 水平明显发生变化,可通过血清中 PG 水平变化来判断胃黏膜萎缩范围及严重程度^[7,8]。本研究显示,胃癌组、胃炎组 PG I (II)水平较正常人群低(高),但在胃癌组和胃炎组却没有统计学差异。但 PG I / PG II (I / II)比值在胃癌组和胃炎组间却存在统计学差异,这与廉伟等^[7]研究者结论较为一致。这主要是由于萎缩性胃炎因胃部腺体功能及黏膜萎缩,均被幽门腺、肠上皮化生所替代,主细胞数量及腺体下降,以致酶原水平下降,血清 PG 水平明显降低。胃黏膜癌变后,其致癌因子会导致胚细胞的 PG 损伤,致使血清 PG 分泌能力下降。

胃癌死亡率高,预后较差并容易发生转移,转移方式分淋巴结转移、腹膜种植、血行播散、直接蔓延。李月红等^[4]研究了早期胃癌 PG I / PG II 的变化,但对胃癌分类及分期未做研究。为了进一步讨论 PG I / PG I (I / II)比值在监测胃癌发展进程中的作用,本研究将胃癌组中转移与未转移情况进行分析。研究显示,转移组 PG I,PG I / PG II 比值,CA-199 水平高于未转移组。这对预测胃癌转移与否有一定参考价值,亦可用于协助鉴定潜在胃癌肿瘤的来源。同时,研究检测指标与胃癌 TNM 分期相关分析研究表明,PG I / II 与胃癌 TNM 分期呈负相关,CA-724,CA19-9 与胃癌 TNM 分期呈正相关。而 PG I / II 比值与肿瘤分期关系更加密切。以健康体检组为对照,六种血清肿瘤标记物在胃癌中的灵敏度、特异度和准确度不同,其中以 PG I / II 的灵敏度、特异度、准确度较高。因此,综合敏感度、特异度及准确度结果,PG I / PG II 在诊断胃癌转移状态时价值更大,对胃癌辅助诊断具有较高的临床价值。

(下转 114 页)

综上所述,在对胃癌的早期筛查及诊断中,血清 PG I /PG II 比值,CA19-9,PG I ,PG II ,CEA 具有较强的临床应用价值;PG I /II ,CA-724,CA19-9 与胃癌具有较强的相关性,并且敏感度、特异度较高;在胃癌转移监测中 PG I ,PG I /PG II 比值,CA-199 更具有临床价值。血清胃蛋白酶原检测值得在临床筛查、诊断和预后检测中推广应用。

参考文献:

- [1] Jemal A,Center MM,DeSantis C,et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19(8):1893-1907.
- [2] 韦志鹃,张晓云. 血清胃功能检测在早期胃癌筛查中的临床应用研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(16):2240-2242.
Wei ZJ,Zhang XY. Clinical application of serum gastric function detection in early gastric cancer screening[J]. International Journal of Laboratory Medicine,2017,38(16):2240-2242.
- [3] 吕艳丽,李毅,刘光顺,等. 胃癌高发区血清胃蛋白酶原初筛加高危人群胃镜检查方案与直接胃镜筛查方案的效果比较[J]. 中华肿瘤杂志,2013,35(5):394-397.
Lü YL,Li Y,Liu GS,et al. Comparison of two gastric cancer screening schemes in a high-risk population [J]. Chinese Journal of Oncology,2013,35(5):394-

397.

- [4] 李月红,张祥宏,黄飏,等. 胃癌高发区居民血清胃蛋白酶原水平及异常标准的研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(10):840-844.
Li YH,Zhang XH,Huang B,et al. Studies on the cut-off value of serum pepsinogen abnormality for screening chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma [J]. Chin J Epidemiol,2006,27(10):840-844.
- [5] 刘春兴. 上海地区胃蛋白酶原参考值的建立及临床应用[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(1):121-123,125.
Liu CX. Establishment of pepsinogen reference range and its clinical application in Shanghai area[J]. J Mod Lab Med,2015,30(1):121-123,125.
- [6] Lukaszewicz-Zaj Ac M,Mroczo B,Gryko M,et al. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins(IL-6 and CRP)and classic tumor markers(CEA and CA 19-9)in gastric cancer [J]. Clinical & Experimental Medicine,2011,11(2):89-96.
- [7] 廉伟,赵缜,赵芳,等. 三种方法检测胃蛋白酶原 I 的比较及临床应用[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(1):132-135.
Lian W,Zhao Z,Zhao F,et al. Detection of pepsinogen I by three different methods and its clinical application[J]. J Mod Lab Med,2014,29(1):132-135.
- [8] Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening[J]. Dig Dis Sci,2010,55(8):2123-2125.

收稿日期:2017-05-15

修回日期:2018-08-02