

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.013

## 血清胃蛋白酶原及胃泌素-17 水平与胃癌的相关性研究\*

陈卿奇<sup>1</sup>,羊文芳<sup>2</sup>,吴素江<sup>3</sup>,许小康<sup>4</sup>

(海南省儋州市第一人民医院:1.消化科;2.检验科;3.神经内科;4.病理科 571799)

**[摘要]** **目的** 探讨血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II、PG I/PG II (PGR)及胃泌素-17(GAS-17)水平在胃癌患者中的诊断价值及相关性。**方法** 选取该院 454 例胃部疾病患者,104 例健康者(对照组),分别检测各组血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平在胃癌和非胃癌组中的诊断价值,并应用 Logistic 回归模型分析胃癌的独立危险因素。**结果** 胃癌组、萎缩性胃炎组和非萎缩性胃炎组血清 PG I 及 PGR 明显低于对照组( $P<0.05$ ),且胃癌组血清 PG I 及 PGR 明显低于萎缩性胃炎组、非萎缩性胃炎组和胃溃疡组( $P<0.05$ )。胃癌组血清 GAS-17 水平明显高于对照组、非萎缩性胃炎组和胃溃疡组( $P<0.05$ )。胃癌组与对照组血清 PG II 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。进展期胃癌组血清 PG I 及 PGR 明显低于早期胃癌组( $P<0.05$ ),而血清 GAS-17 水平明显高于早期胃癌组( $P<0.05$ )。胃癌 TNM 分期越高,血清 PG I 水平降低越明显( $P<0.05$ ),血清 GAS-17 水平升高越明显( $P<0.05$ )。ROC 曲线显示,血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌组的诊断效能优于非胃癌组,且 4 项联合检测的曲线下面积(AUC)高于单项检测,其灵敏度和特异度分别为 83.7%和 76.8%。多元 Logistic 回归分析发现胃癌家族史、不正确的饮食习惯、PG I 及 GAS-17 进入回归模型,其 OR 值及 95%CI 分别为 6.481(3.562~11.316)、2.843(1.103~6.918)、2.624(1.094~4.521)、1.735(1.046~3.912)。**结论** 血清 PG I、GAS-17 及 PGR 水平变化与胃癌的病程进展及分化程度相关,联合检测有助于提高胃癌的阳性诊断率。

**[关键词]** 胃癌;胃蛋白酶原;胃泌素-17**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4938-04

## Study on correlation of serum pepsinogen, gastrin-17 levels and gastric cancer\*

Chen Qingqi<sup>1</sup>, Yang Wenfang<sup>2</sup>, Wu Sujiang<sup>3</sup>, Xu Xiaokang<sup>4</sup>

(1. Department of Digestive; 2. Department of Laboratory; 3. Department of Neurology; 4. Department of Pathology, the First People's Hospital of Danzhou, Danzhou, Hainan 571700, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic value and correlation of serum pepsinogen(PG) I, PG II, PG I/PG II (PGR) and gastrin-17(GAS-17) level in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 454 cases of patients with gastric diseases and 104 healthy controls were selected to detect the serum levels of PG, PG, PGR and GAS-17 in each group. The diagnostic value of the PG I, PG II, PGR and GAS-17 levels in patients with gastric cancer and non gastric cancer was evaluated by the ROC curve, and the Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors for gastric cancer. **Results** The serum PG I level and PGR in gastric cancer group, atrophy gastritis group and non atrophic gastritis group were significantly lower than those in control group( $P<0.05$ ). The serum PG I level and PGR in gastric cancer group were significantly lower than those in atrophy gastritis group, non atrophic gastritis group and gastric ulcer group( $P<0.05$ ). The serum GAS-17 level in gastric cancer group was significantly higher than that in control group, non atrophic gastritis group and gastric ulcer group( $P<0.05$ ). There was no significant statistical significance in serum PG II level between gastric cancer group and control group( $P>0.05$ ). The serum PG I level and PGR in advanced gastric cancer group were significantly lower than those in early gastric cancer group( $P<0.05$ ). The serum GAS-17 level in advanced gastric cancer group was significantly higher than that in early gastric cancer group( $P<0.05$ ). The TNM staging of gastric cancer was higher, the serum PG I level was decreased more significantly( $P<0.05$ ), and the serum GAS-17 level was increased more significantly( $P<0.05$ ). ROC curve showed the diagnostic efficiency of serum PG I, PG II, PGR, GAS-17 and combined detection of the four indicators in gastric cancer group was better than that in non gastric cancer group, and the AUC of combined detection of the four indicators was higher than that of single detection, its sensitivity and specificity were 83.7% and 76.8%. Multivariate Logistic regression analysis found that family history of gastric cancer, incorrect eating habits, PG I and GAS-17 were included into the regression model, the OR value and 95%CI were 6.481(3.562-11.316), 2.843(1.103-6.918), 2.624(1.094-4.521), 1.735(1.046-3.912). **Conclusion** Serum PG I, PGR and GAS-17 were correlated with progression and differentiation degree of gastric cancer, and combined detection contribute to improving the positive diagnosis percentage of gastric cancer.

**[Key words]** gastric cancer; pepsinogen; gastrin-17

胃癌是最常见的主要恶性肿瘤之一,其致死率居全球所有恶性肿瘤的第 2 位<sup>[1]</sup>。早期胃癌 5 年生存率超过 90%,而进展期胃癌的 5 年生存率低于 50%,因此提高胃癌的早期诊断

率是降低胃癌发生率和病死率的关键。近年研究表明,胃癌的发生与胃肠道激素的表达异常有关,胃泌素-17(gastrin-17, GAS-17)在胃癌的发生、发展过程中具有一定的促进作用,

\* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(15A200002)。 作者简介:陈卿奇(1976-),主治医师,本科,主要从事临床消化内科研究。

表 1 各组血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PG I ( $\mu\text{g/L}$ )	PG II ( $\mu\text{g/L}$ )	PGR	GAS-17( $\text{pg/mL}$ )
对照组	104	136.34 $\pm$ 40.48	22.37 $\pm$ 10.16	6.35 $\pm$ 3.14	13.40 $\pm$ 4.95
非萎缩性胃炎组	143	124.38 $\pm$ 35.27* <sup>#</sup>	25.86 $\pm$ 12.75	5.13 $\pm$ 2.87* <sup>#</sup>	13.45 $\pm$ 5.21
萎缩性胃炎组	94	82.35 $\pm$ 23.17* <sup>#</sup>	21.16 $\pm$ 11.42 <sup>#</sup>	4.12 $\pm$ 2.54* <sup>#</sup>	18.32 $\pm$ 6.47* <sup>△</sup>
胃溃疡组	115	140.32 $\pm$ 43.19 <sup>#</sup>	27.38 $\pm$ 12.91 <sup>#▽</sup>	5.23 $\pm$ 3.06 <sup>#</sup>	16.27 $\pm$ 6.44* <sup>#△</sup>
胃癌组	102	67.82 $\pm$ 18.40*	24.78 $\pm$ 13.14	2.84 $\pm$ 2.13*	19.14 $\pm$ 6.80* <sup>△</sup>

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.05$ , 与胃癌组比较; △:  $P < 0.05$ , 与非萎缩性胃炎组比较; ▽:  $P < 0.05$ , 与萎缩性胃炎组比较。

GAS 水平升高对癌细胞的生长和恶性转化有一定影响<sup>[2]</sup>。血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)可分为胃蛋白酶原 I (PG I) 和胃蛋白酶原 II (PG II), 其水平可间接反映不同部位胃黏膜腺体的组织状态和分泌功能。研究发现, 血清 PG I 水平在早期胃癌和进展期胃癌中存在明显差异<sup>[3]</sup>, PG 可作为癌前病变高危人群和胃癌血清筛查指标<sup>[4]</sup>。本研究对不同胃部疾病患者血清 PG I、PG II、PG I / PG II (PGR) 及 GAS-17 进行检测分析, 旨在探讨其在胃癌患者中的诊断价值及相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 8 月在本院做胃镜检查的门诊及消化科住院的胃部疾病患者 454 例, 根据胃镜检查及组织病理学结果将受检者分为胃癌患者 102 例和非胃癌患者 352 例。胃癌分为早期胃癌 35 例和进展期胃癌 67 例, 其中男 62 例, 女 40 例, 平均年龄(59.42 $\pm$ 13.18)岁。非胃癌患者分为 3 组, 萎缩性胃炎组 94 例, 其中男 58 例, 女 36 例, 平均年龄(57.68 $\pm$ 13.22)岁; 非萎缩性胃炎组 143 例, 其中男 81 例, 女 62 例, 平均年龄(57.41 $\pm$ 14.73)岁; 胃溃疡组 115 例, 其中男 68 例, 女 47 例, 平均年龄(57.02 $\pm$ 13.26)岁。所有研究对象在纳入本研究前 1 周内无特殊用药史(包括质子泵抑制剂、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂及胃黏膜保护剂等), 既往无胃部手术史。另选择健康体检证实无胃、肠、心、肝、肾等疾病者 104 例作为对照组, 男 63 例, 女 41 例, 平均年龄(58.16 $\pm$ 13.04)岁。各组年龄和性别比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准, 并获得患者或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 胃镜及病理检查 分别于胃体、胃窦黏膜各取一块组织标本, 所见黏膜病变处至少取两块组织标本, 75% 乙醇固定后立即送检, 并行常规苏木精-伊红(HE)染色。根据 WHO 胃癌分型和悉尼系统标准进行分级和病理诊断。胃癌 TNM 分期参照美国癌症联合委员会(AJCC)最新癌症分期标准分为 I~IV 期, 其中 I 期 17 例, II 期 25 例, III 期 36 例, IV 期 24 例。

1.2.2 检测方法 所有研究对象均空腹采集静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清, -20 °C 冰箱保存待测。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PG I、PG II 及 GAS-17, 试剂盒由芬兰 BIOHIT 公司提供, 酶标仪由奥地利 Anthos 公司提供, 并计算 PGR。操作过程严格按照仪器和试剂盒标准进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对  $t$  检验或方差分析, 非正态分布计量资料比较采用非参数检验。应用 Logistic 回归模型对变量进行多因素分析以筛选胃癌的独立危险因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并采用  $Z$  检验比较曲线下面积(AUC)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PG I、PG II、GAS-17 水平及 PGR 的比较 胃癌组、萎缩性胃炎组和非萎缩性胃炎组血清 PG I 及 PGR 明显低于对照组, 且胃癌组血清 PG I 及 PGR 明显低于萎缩性胃炎组、非萎缩性胃炎组和胃溃疡组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。胃癌组、萎缩性胃炎组和胃溃疡组血清 GAS-17 水平明显高于对照组和非萎缩性胃炎组, 且胃癌组血清 GAS-17 水平明显高于胃溃疡组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。胃癌组和胃溃疡组血清 PG II 水平明显高于萎缩性胃炎组, 而胃癌组血清 PG II 水平明显低于胃溃疡组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 早期胃癌组、进展期胃癌组血清 PG I、PG II、GAS-17 水平及 PGR 的比较 进展期胃癌组血清 PG I 及 PGR 明显低于早期胃癌组, 血清 GAS-17 水平明显高于早期胃癌组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而血清 PG II 在两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 早期胃癌组和进展期胃癌组血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PGI ( $\mu\text{g/L}$ )	PGII ( $\mu\text{g/L}$ )	PGR	GAS-17 ( $\text{pg/mL}$ )
早期胃癌组	35	78.40 $\pm$ 23.41	24.35 $\pm$ 12.17	3.46 $\pm$ 2.50	14.85 $\pm$ 4.63
进展期胃癌组	67	53.62 $\pm$ 9.78	25.14 $\pm$ 13.68	2.16 $\pm$ 1.34	24.26 $\pm$ 9.15
$t$		4.712	1.004	2.147	3.862
$P$		0.000	0.128	0.038	0.001

2.3 胃癌 TNM 分期血清 PG I、PG II、GAS-17 水平及 PGR 的比较 随着胃癌 TNM 分期越高, 血清 PG I 水平降低越明显( $P < 0.05$ ), 血清 GAS-17 水平升高越明显( $P < 0.05$ )。血清 PG II 及 PGR 在 I~IV 期比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 胃癌 TNM 分期血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

TNM 分期	n	PGI ( $\mu\text{g/L}$ )	PGII ( $\mu\text{g/L}$ )	PGR	GAS-17 ( $\text{pg/mL}$ )
I 期	17	81.32 $\pm$ 24.67	27.12 $\pm$ 13.04	3.11 $\pm$ 2.23	13.42 $\pm$ 5.11
II 期	25	74.61 $\pm$ 18.14	25.39 $\pm$ 12.27	3.03 $\pm$ 2.26	18.67 $\pm$ 10.30
III 期	36	62.13 $\pm$ 12.73	23.94 $\pm$ 12.16	2.72 $\pm$ 1.94	26.32 $\pm$ 16.18
IV 期	24	48.27 $\pm$ 9.65	22.18 $\pm$ 11.78	2.25 $\pm$ 1.41	32.94 $\pm$ 21.60
$F$		18.462	1.024	1.607	14.375
$P$		0.000	0.316	0.114	0.007

表 4 ROC 曲线评价血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌和非胃癌组的诊断价值

项目	n	SE	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
胃癌组	102						
PG I		0.067	0.836	0.714~0.965	69.5	80.4	0.000
PG II		0.042	0.574	0.482~0.661	53.8	70.5	0.029
PGR		0.058	0.807	0.702~0.927	72.3	77.6	0.000
GAS-17		0.051	0.682	0.503~0.715	71.4	75.0	0.012
4 项联合检测		0.054	0.875	0.736~0.983	83.7	76.8	0.000
非胃癌组	352						
PG I		0.057	0.794	0.710~0.923	73.8	70.4	0.000
PG II		0.033	0.528	0.436~0.607	51.4	63.5	0.043
PGR		0.061	0.780	0.683~0.912	70.5	72.3	0.000
GAS-17		0.051	0.572	0.493~0.670	54.0	68.4	0.021
4 项联合检测		0.063	0.816	0.715~0.958	80.5	73.6	0.000

2.4 ROC 曲线评价血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌和非胃癌组的诊断价值 血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测在胃癌和非胃癌组中的 AUC 分别为 0.836、0.574、0.807、0.682、0.875 和 0.794、0.528、0.780、0.572、0.816, 与对照组(AUC=0.5)比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌组的诊断效能优于非胃癌组, 且 4 项联合检测的 AUC 高于单项检测, 其灵敏度和特异度分别为 83.7% 和 76.8%, 见表 4 及图 1、2。

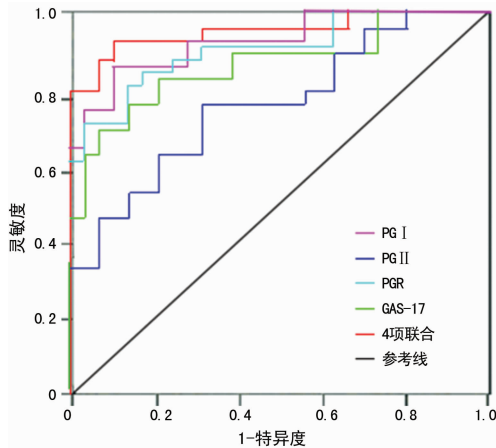


图 1 血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌组诊断的 ROC 曲线

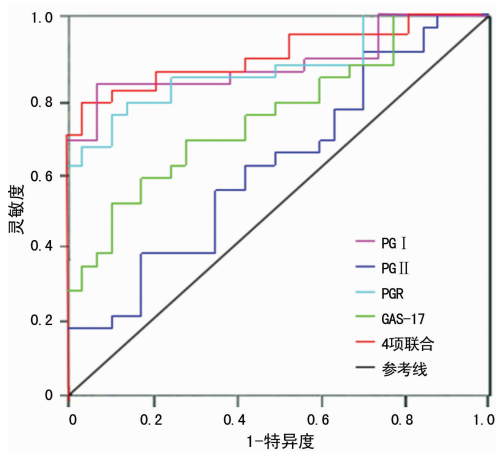


图 2 血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对非胃癌组诊断的 ROC 曲线

2.5 多元 Logistic 回归分析胃癌的独立危险因素 以有或无胃癌为因变量, 以年龄、性别(男或女)、吸烟史(有或无)、不正确的饮食习惯(有或无)、高血压史(有或无)、糖尿病史(有或无)、胃癌家族史(有或无)、PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 为自变量, 进行多元 Logistic 回归分析( $\alpha_{\text{入选}}=0.1, \alpha_{\text{剔除}}=0.15$ ), 发现胃癌家族史、不正确的饮食习惯、PG I 及 GAS-17 进入回归模型, 其 OR 及 95%CI 分别为 6.481(3.562~11.316)、2.843(1.103~6.918)、2.624(1.094~4.521)、1.735(1.046~3.912)。见表 5。

表 5 多元 Logistic 回归分析胃癌的独立危险因素

变量	$\beta$	SE	Wald	OR	95%CI	P
胃癌家族史	1.385	0.534	10.284	6.481	3.562~11.316	0.000
不正确的饮食习惯	1.068	0.427	6.236	2.843	1.103~6.918	0.027
PGI	1.127	0.446	5.318	2.624	1.094~4.521	0.036
GAS-17	0.814	0.329	4.713	1.735	1.046~3.912	0.041

### 3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率呈逐年上升趋势, 早期胃癌缺乏一定的症状和体征, 难以发现, 而出现明显的临床症状时, 多属于进展期胃癌, 其病死率高、预后差。因此, 早期诊断对胃癌的治疗及预后具有重要意义。

GAS-17 主要由胃窦部 G 细胞合成和分泌, 它通过激活 ECL 细胞刺激胃酸分泌, 释放组织胺, 刺激胃肠道上皮细胞增殖。近年来随着对 GAS-17 研究的不断深入, 发现其与胃癌的浸润及转移密切相关<sup>[5-6]</sup>。高水平的 GAS-17 与胃癌, 尤其是胃底和胃体癌的形成与发展有关, 萎缩性胃炎伴随的高胃泌素状态对胃黏膜癌变有促进作用<sup>[7]</sup>。Mishra 等<sup>[8]</sup>发现 GAS-17 通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及 JNK1 信号途径可能促进胃癌细胞的浸润与转移。PG 是一种由 375 个氨基酸组成的蛋白多肽链, 根据其生化和免疫学特性不同分为 PG I 和 PG II。越来越多的研究表明, 血清 PG I 水平、PGR 变化与胃黏膜不同部位的病变和严重程度相关, 是筛查胃癌前病变及诊断胃癌的参考指标<sup>[9-10]</sup>。有研究认为胃癌可导致胃黏膜主细胞丢失, 胃底腺数量减少或被幽门腺所取代, 主细胞数量减少, 胃黏膜分泌功能受损, 血清 PG I 水平下降, 而血清 PG II 水平由于分泌 PG II 的细胞分布较广及幽门腺化生等因素保持稳定甚至有轻度增加, 导致 PGR 下降<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示, 胃癌组、萎缩性胃炎组和非萎缩性胃炎组血清 PG I 及 PGR 明显低于对照组, 且胃癌组血清 PG I 及

PGR 明显低于萎缩性胃炎组、非萎缩性胃炎组和胃溃疡组；而胃癌组血清 GAS-17 水平明显高于对照组、非萎缩性胃炎组和胃溃疡组。Narita 等<sup>[13]</sup>研究发现进展期胃癌患者中 PG I 基因受损伤突变增加，导致 PG I 水平严重降低。胃癌的发生、发展过程中血清 GAS-17 水平逐渐升高，可能与胃泌素对胃黏膜的营养作用，以及胃泌素通过与其受体结合，启动细胞内多种信号转导途径通路密切相关<sup>[14]</sup>。进展期胃癌组血清 PG I 及 PGR 明显低于早期胃癌组，血清 GAS-17 水平明显高于早期胃癌组；血清 PG II 在两组间比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Sun 等<sup>[15]</sup>研究表明，由于 PG II 基因具有多态性，所以胃癌患者对 PG II 合成分泌影响不大。随着胃癌 TNM 分期越高，血清 PG I 水平降低越明显，血清 GAS-17 水平升高越明显。TNM 分期越高血清 GAS-17 水平越高，可能是癌细胞浸润破坏 B 淋巴细胞致胃酸分泌减少，反馈性引起 GAS-17 分泌增多。上述结果提示，血清 PG I、PG II、GAS-17 水平及 PGR 能够反映胃黏膜功能状态及变化，PG I 和 GAS-17 与胃癌的分化程度相关，对胃癌筛查具有一定意义。

ROC 曲线结果显示，血清 PG I、PG II、PGR、GAS-17 及联合检测对胃癌组的诊断效能优于非胃癌组，且 4 项联合检测的 AUC 高于单项检测，其灵敏度和特异度分别为 83.7% 和 76.8%。国内外关于血清学指标对胃癌的研究，结果存在差异，其原因可能与检测方法、试剂及研究对象、种族、饮食习惯、居住环境等因素有关。Hosseini 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示，胃癌患者血清 PG I 水平无明显变化，而 PG II、GAS-17 水平及 PGR 均升高，但其灵敏度和特异度均较低。日本学者对血清 PG 变化在胃癌筛查中的价值进行了大量的研究，认为血清 PG I  $\leq 70 \mu\text{g/L}$  和 PGR  $\leq 3$  时在胃癌筛查中灵敏度和特异度较高，分别为 80% 和 70%<sup>[17]</sup>。多元 Logistic 回归分析结果显示，胃癌家族史、不正确的饮食习惯、PG I 及 GAS-17 是胃癌的独立危险因素。Kang 等<sup>[18]</sup>对胃癌患者胃泌素水平的检测分析，发现由非萎缩性胃炎到萎缩性胃炎到胃癌，胃泌素的生成逐渐增多，高水平的 GAS-17 是预测胃癌发生的危险因素。Jiang 等<sup>[19]</sup>研究表明，胃癌家族史及不良生活习惯是胃癌发生的危险因素。

综上所述，血清 PG I、PG II、PGR 及 GAS-17 水平与胃癌的发生、发展相关，可作为胃癌的筛查手段。胃癌家族史、不正确的饮食习惯、PG I 及 GAS-17 是胃癌的独立危险因素，联合 PG II 和 PGR 检测可提高其灵敏度和特异度，对胃癌的早期诊断及治疗具有重要意义。

#### 参考文献

- Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric cancer: current status of diagnosis and treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2013, 5(1): 48-63.
- Nejadi-Kelarijani F, Roshandel G, Semnani S, et al. Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7433-7436.
- Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109783.
- Kishikawa H, Kimura K, Ito A, et al. Predictors of gastric neoplasia in cases negative for helicobacter pylori antibody and with normal pepsinogen[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(12): 6765-6771.
- Kim YM, Kim IM, Nam TJ. Capsosiphon fulvescens glycoprotein reduces AGS gastric cancer cell migration by downregulating transforming growth factor- $\beta$ 1 and integrin expression[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 1059-1065.
- Mishra P, Senthivinayagam S, Rangasamy V, et al. Mixed lineage kinase-3/JNK1 axis promotes migration of human gastric cancer cells following gastrin stimulation[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(3): 598-607.
- Kikuchi R, Abe Y, Iijima K, et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223(1): 35-44.
- Mishra P, Senthivinayagam S, Rana A, et al. Glycogen synthase kinase-3beta regulates snail and beta-catenin during gastrin induced migration of gastric cancer cells [J]. *J Mol Signal*, 2010, 16(7): 5-9.
- Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Krotov SA, et al. Physiological and clinical implications of gastric pepsinogens[J]. *Klin Med (Mosk)*, 2014, 92(3): 26-30.
- Ghoshal UC, Kumar S, Krishnani N, et al. Serologica I assessment of gastric intestinal metaplasia and atrophy using pepsinogen- I , pepsinogen- II and gastrin-7 levels in a low incidence area of gastric cancer endemic for H. pylori infection [J]. *Trop Gastroenterol*, 2011, 32(4): 292-298.
- Yun L, Bin Z, Guangqi G, et al. Clinical significance in combined detection of serum pepsinogen I , pepsinogen II and carbohydrate antigen 242 in gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(129): 255-258.
- Sierra R, Une C, Ramlrez V, et al. Association of serum pepsinogen with atrophic body gastritis in Costa Rica [J]. *Clin Exp Med*, 2006, 6(2): 72-78.
- Narita Y, Oda S, Takenaka O, et al. Lineage-specific duplication and loss of pepsinogen genes in hominoid evolution [J]. *J Mol Evol*, 2010, 70(4): 313-324.
- Xu W, Chen GS, Shao Y, et al. Gastrin acting on the cholecystokinin2 receptor induces cyclooxygenase-2 expression through JAK2/STAT 3/PI3K/Akt pathway in human gastric cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 11-18.
- Sun LP, Guo XL, Zhang Y, et al. Impact of pepsinogen C polymorphism on individual susceptibility to gastric cancer and its precancerous conditions in a Northeast Chinese population [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(8): 1033-1039.
- Hosseini M, Amoueiian S, Attaranzadeh A, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran [J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(3): 225-229.
- Shimoyama T, Aoki M, Sasaki Y, et al. ABC screening for gastric cancer is not applicable in a (下转第 4944 页)

研究,观察 PGE1 是否对新肝期 PAP 产生作用,同时记录 PGE1 对 HR、MAP、CO、SVR 的影响。

本研究将患者分为 3 组,在新肝期开放下腔静脉和门静脉时,观察组(E1、E2 组)患者在对照组治疗基础上同时给予 PGE1 治疗,根据说明书的有效治疗剂量范围并参考文献[7-9],将每支 20  $\mu\text{g}$  的 PGE1 按照体质量标准配置,用生理盐水稀释后以微量泵泵入。E2 组以 10  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  泵注 PGE1 微球,在以往临床使用中该剂量可产生降低 PAP 的效果;另设 E1 组,以 5  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  静脉泵注 PGE1 微球,观察不同剂量 PGE1 微球对血流动力学的影响。传统型 PGE1 因体内代谢很快,每通过 1 次肺循环约有 80% 被灭活,而脂微球是理想的药物载体,将 PGE1 封入直径为 0.2  $\mu\text{m}$  的脂微球中,制成脂质载体 PGE1 制剂,脂微球可吸附、嵌顿在靶部位,缓慢地释放药物,与传统 PGE1 相比,在肺部灭活明显降低,使用剂量小,效能更高<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,与对照组比较,E1 组及 E2 组患者 SVR 和 PAP 均降低,说明本研究使用剂量的 PGE1 脂微球注射液有降低肝移植患者新肝期 PAP 的作用,同时由于 PGE1 的靶部位为病变、炎症和痉挛的血管,PGE1 同时会有降低 SVR 的作用。并且,泵注 PGE1 脂微球剂量为 10  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  时,其降低 PAP 和 SVR 的幅度较泵注 5  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  剂量时更大,但由于不是对同一患者不同药物剂量使用结果的观察,该作用是否存在剂量依赖性尚不确定。在临床使用 PGE1 中可考虑合并使用增加 SVR 的药物,提高外周血压,保证重要脏器的血流灌注。本研究还显示,与对照组比较,E1 组及 E2 组患者 HR、CO 均增加,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。其中,HR 增加可能是外周血压降低且回心血量增加后,HR 的反射性增加。CO 是反映心脏功能的一个重要参数,反映心脏的泵血功能,由每搏输出量和 HR 决定,本研究纳入的患者均是心功能正常者,因此 3 组患者均未出现 CO 的剧烈变化,且均在正常范围内。王凤祥等<sup>[11]</sup>还发现,肝移植患者新肝期 CO 低于病肝期,但尚未见心功能异常患者行原位肝移植手术使用 PGE1 脂微球的临床研究。

综上所述,5、10  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  治疗剂量的 PGE1 微脂球有降低肝移植患者新肝期 PAP 的作用,可增加 CO,对 HR 影响较小。考虑到 PGE1 微脂球还具有降低 SVR 的作用,在使用的同时可考虑增加 SVR 的药物如去甲肾上腺素等,收缩外周血管,维持正常血压。因此,在处理肝移植新肝期 PAP 增高和 CO 降低时,静脉泵注 PGE1 脂微球可作为有效的处理办法。

#### 参考文献

[1] Awais JA, Soteriou MC, Drougas JG, et al. Plasma prostaglandin E1 concentrations and hemodynamics during in-

travenous infusions of prostaglandin E1 in humans and swine[J]. *Transplantation*, 1996, 61(11): 1624-1629.

- [2] Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment[J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(2): 78-91.
- [3] Gupta V, Ahsan F. Influence of PEI as a core modifying agent on PLGA microspheres of PGE1, a pulmonary selective vasodilator[J]. *Int J Pharm*, 2011, 413(1/2): 51-62.
- [4] Al-Hiti H, Melenovsk V, Syrovátka P, et al. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than prostaglandin E1 in patients with pulmonary hypertension due to heart failure[J]. *Physiol Res*, 2011, 60(2): 303-308.
- [5] Dong MF, Ma ZS, Ma SJ, et al. Effect of prostaglandin E1 pulmonary arterial hypertension following corrective surgery for congenital heart disease[J]. *J Cardiovasc Pharma Ther*, 2012, 17(3): 303-307.
- [6] Gupta N, Kamlin CO, Cheung M, et al. Prostaglandin E1 use during neonatal transfer: potential beneficial role in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(2): F186-188.
- [7] Kudelko KT, Nadeau K, Leung AN, et al. Epoprostenol-associated pneumonitis: diagnostic use of a T Cell proliferation assay[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(9): 1071-1075.
- [8] Hofmann SR, Stadler K, Heilmann A, et al. Stabilisation of cardiopulmonary function in newborns with congenital diaphragmatic hernia using lung function parameters and hemodynamic management [J]. *Klin Padiatr*, 2012, 224(4): e1-e10.
- [9] Shivananda S, Kirsh J, Whyte HE, et al. Accuracy of clinical diagnosis and decision to commence intravenous prostaglandin E1 in neonates presenting with hypoxemia in a transport setting[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(1): 174.
- [10] Gupta V, Gupta N, Shaik IH, et al. Inhaled PLGA particles of prostaglandin E1 ameliorate symptoms and progression of pulmonary hypertension at a reduced Dosing frequency[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(5): 1655-1667.
- [11] 王凤祥, 喻文立, 翁亦齐, 等. 心排量监测在肝移植围术期血流动力学监测中的应用[J]. *黑龙江医学*, 2014, 57(11): 1246-1247.

(收稿日期:2016-07-07 修回日期:2016-09-15)

(上接第 4941 页)

Japanese population with high prevalence of atrophic gastritis[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 331-334.

[18] 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): 146-56.

[19] Jiang X, Tseng CC, Bernstein L, et al. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(4): 2407-2414.

(收稿日期:2016-06-11 修回日期:2016-09-19)