

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.015

血清 PG、G-17 联合 CA72-4 和 ¹³C UBT 在早期胃癌的诊断价值*黄喜顺¹, 邓立新², 邱耀辉¹, 苏军凯^{2Δ}

(解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院:1. 健康管理中心;2. 消化内科, 福建漳州 363000)

[摘要] **目的** 探讨血清胃蛋白酶原(PG)、胃泌素 17(G-17)在胃癌的水平变化情况,在此基础上联合糖类抗原 72-4(CA72-4)以及 ¹³C 尿素呼气试验(¹³C UBT)的检测在早期胃癌的诊断意义。**方法** 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测健康人(对照组)、萎缩性胃炎组和胃癌组血清 PG I、PG II、G-17 的水平,先比较以上 3 种指标的变化情况;后根据 PG I 和 G-17 将胃癌组分为 A、B、C、D 组后,对 4 组受检者,采用 ¹³C 呼气试验检测幽门螺杆菌感染情况,利用肿瘤标记物检测结果统计 CA72-4 的水平情况。**结果** PG I 血清水平和 PG I/PG II 比值在对照组、萎缩性胃炎组以及胃癌组中逐渐下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);G-17 血清水平在对照组、萎缩性胃炎组以及胃癌组中逐步增加,3 组之间水平差异有统计学意义($P < 0.05$);A~D 4 组间早期胃癌率比值中,B 组的早期胃癌阳性率最高,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 组中比较 ¹³C UBT 和 CA72-4 水平在早期胃癌的阳性率的情况,B 组 ¹³C 阳性率和 CA72-4 水平高于 ACD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。并且 B 组 CA72-4 水平在早期胃癌和进展期胃癌差异上更加明显($P < 0.01$)。**结论** 血清 PG I 降低和 G-17 水平升高联合 CA72-4 高水平 and ¹³C UBT 阳性对于胃癌的诊断具有重要的预警价值。

[关键词] 胃蛋白酶原;胃泌素 17;螺杆菌,幽门;CA72-4;胃肿瘤**[中图分类号]** R573.3+9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)10-1346-03Diagnostic value of serum PG,G-17 combined with CA72-4 and ¹³C UBT in early gastric cancer*Huang Xishun¹, Deng Lixin², Qiu Yaohui¹, Su Junkai^{2Δ}

(1. Health Management Center;2. Department of Gastroenterology, 175 Hospital of PLA/Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change situation of serum pepsinogen (PG) and gastrin-17(G-17) levels change in gastric cancer, and on this basis diagnostic significance of combined detection of carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and ¹³C urea breath test (¹³C UBT) detection in early gastric cancer. **Methods** The enzyme-linked immunosorbent (ELISA) method was used to detect serum PG I, PG II and G-17 levels in healthy people, atrophic gastritis group and gastric cancer group. Firstly the changes of above three indicators were compared; then according to PG I and G-17, the carcinoma group was divided into the group A, B, C and D, these four groups were detected the helicobacter pylori infection status by ¹³C UBT. Finally the CA72-4 levels were performed the statistics by using the tumor markers detection results. **Results** Serum PG I level and PG I/PG II ratio in the control group, atrophic gastritis group and gastric cancer group was gradually declined, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); serum G-17 level in the control group, atrophic gastritis group and gastric cancer group was gradually increased, the difference among 3 groups was statistically significant ($P < 0.05$); in early gastric cancer rate ratio among 4 groups, which in the group B was highest, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); in the comparison of positive rates of ¹³C UBT and CA72-4 level in early gastric cancer among 4 group, the ¹³C UBT positive rate and CA72-4 level in the group B were higher than those in the group A, C and D, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Moreover the CA72-4 level in the group B had significant difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum PG I reduce and G-17 increase combined with CA72-4 high level and ¹³C UBT positive have an important forewarning value for the diagnosis of gastric cancer.

[Key words] gastrin; pepsinogen 17; helicobacter pylori; CA72-4; gastric neoplasms

胃癌在所有癌症中是第 4 常见,在全球范围内其引起的病死率排在所有癌症的第 3 位^[1]。根据新的数据统计,全球每年大约有 989 000 位新发胃癌患者,而在不同的地区其发病率有所差异,其中东亚、东欧最高,在东亚、非洲的东部和北部,澳大利亚以及北美最低^[2],其中超过有 70% 的胃癌出现在发展中国家由于卫生条件较差,以及高幽门螺杆菌患病率^[3]。随着诊断方法的不断进步和外科手术技术的发展,使得胃癌患者的预后有了显著的提高和进步^[4]。然而进展期胃癌 5 年生存率只有 30%~50%,其中淋巴结转移、血道播散、腹膜种植转移是

引起肿瘤复发的常见原因,可见进展期患者中其预后仍然不容乐观^[5]。胃癌的早期诊有助于减少患者的病死率,虽然在临床检验诊断中有众多肿瘤学标记物,比如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA-199)、甲胎蛋白(AFP)等检测指标,然而这些方法的其灵敏度和特异度仍然不令人满意。胃镜筛查是目前诊断胃癌最可靠的诊断工具,但是其费用相对较高和侵袭性特点限制了其常规普遍的使用。因此,笔者探讨胃蛋白酶原(PG)、胃泌素 17(G-17)在胃癌的水平变化情况,在此基础上联合糖类抗原 72-4(CA72-4)以及 ¹³C 尿素呼气试验(¹³C UBT)的检

表 1 各组 PG I、PG II、PG I/PG II、G-17 比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PG I	PG II	PG I/PG II	G-17
对照组	200	96.34±21.59	16.57±9.14	6.54±2.42	55.79±14.57
萎缩性胃炎组	122	72.39±19.38	20.68±8.92	4.32±1.79	64.68±15.49
胃癌组	234	59.87±18.46	20.78±7.67	2.79±1.87	76.37±21.24
F		-11.68	4.14	-15.44	-7.57
P		0.032	0.212	<0.01	0.047

测在早期胃癌的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 10 月至 2012 年 7 月因消化道症状在本院消化科行胃镜检查的门诊以及住院患者 356 例,依据胃镜及病理结果分为两组,萎缩性胃炎组 122 例,胃癌组 234 例。胃癌组根据 PG I 以及 G-17 检测结果进行分组, G-17≥15 ng/mL 定义为 G-17(+), PG I ≤ 70 ng/mL 且 PG I/PG II ≤ 7.0 定义为 PG(+), 将研究对象分为 A(60 例)、B(91 例)、C(43 例)、D(40 例)组, A 组: G-17(-), PG(-); B 组: G-17(+), PG(-); C 组: G-17(-), PG(+); D 组: G-17(+), PG(+). 另选取本院健康体检者 200 例作对照组, 且无心、肝、肾、胃、肠等疾病。所有患者均行上消化道胃镜检查, 其中萎缩性胃炎患者于胃窦处取 2~3 块活检组织, 胃癌患者于病变处取 2~3 块活检组织, 根据癌细胞浸润胃黏膜和肌层情况, 将胃癌分为早期胃癌(癌细胞局限在黏膜或者是黏膜下层)以及进展期胃癌(癌细胞侵犯肌层及其以上层次结构)。本研究通过本院伦理委员会审批, 患者及家属均签署知情同意书。纳入标准: (1) 年龄 40~80 周岁, 性别不限。 (2) 未接受药物及化学抗肿瘤治疗。 (3) 胃癌高危人群, 既往幽门螺杆菌感染者、既往有慢性萎缩性胃炎、胃息肉、恶性贫血等癌前疾病, 胃黏膜中度肠上皮化生、上皮内瘤变等癌前病变、胃癌患者一级亲属(包括父母, 兄弟姐妹等)、高盐饮食(平均盐摄入量大于 20 g/d)、喜食腌熏煎烤炸食品(平均 3 顿/周)、吸烟(平均吸烟量大于 200 支/年)、重度饮酒(平均折合乙醇量 50 g/d)。排除标准: (1) 有严重的心、肝、肾功能不全, 或精神疾患; (2) 胃部手术史[包括外科手术、微创内镜下黏膜层切除术(EMR)、微创内镜下黏膜剥离术(ESD)]; (3) 正在使用或就诊前两周内使用质子泵抑制剂(PPI)、制酸剂、护胃剂等; (4) 正在服用阿司匹林、华法林等抗凝药者, 或存在凝血功能障碍者; (5) 研究人员认为不适合参加本研究者; (6) 未签署知情同意书者。

1.2 方法

1.2.1 血清学检测 血清 CA72-4、PG I、PG II 和 G-17 水平测定采用 ELISA 进行定量检测, ELISA 试剂盒由芬兰 BIO-HIT 公司提供。

1.2.2 ¹³C UBT 的检测 主要利用 ¹³CO₂ 与 ¹²CO₂ 的吸收波长的差值, 测定 ¹³CO₂ 与 ¹²CO₂ 的比值, 算出正常呼吸和服药后呼气之间的差值, 求出变化量(δ¹³CO₂), 即为通常所说的高于本底值的超基底值(delta over baseline, DOB), 以 DOB 值 4.0 为临界值, DOB>4.0 为阳性。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS21.0 软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间数据采用独立样本 t 检验, 多组间数据采用单因素方差分析, 计数资料用率表示, 组间采用 χ^2 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值以及 G-17 的水

平变化 PG I 和 PG I/PG II 由对照组到胃癌组浓度逐渐降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 各组之间对比差异有统计学意义(P<0.05)。G-17 由对照组到胃癌组浓度逐渐升高, 差异有统计学意义(P<0.05), 各组之间对比差异有统计学意义(P<0.05)。PG II 对照组和萎缩性胃炎组与对照组差异有统计学意义(P<0.05), 而萎缩性胃炎组和胃癌组差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

2.2 A~D 组早期胃癌的比率 A~D 组间早期胃癌比率见表 2, 行 X 列联表结果分析 B 组与 A、C、D 组之间的早期胃癌比率差异有统计学意义($\chi^2 = 9.085, P < 0.05$), 在 4 组中早期胃癌检测率最高。

表 2 各组早期胃癌与进展期胃癌比率和 ¹³C UBT 阳性率[n(%)]

组别	n	早期胃癌	进展期胃癌	¹³ C UBT	
				阳性	阴性
A 组	60	25(41.7)	35(58.3)	35(35.7)	63(64.3)
B 组	91	55(60.4)	36(39.6)	62(67.7)	30(32.3)
C 组	43	16(37.2)	27(62.8)	30(44.8)	37(55.2)
D 组	40	17(42.5)	23(57.5)	29(42.0)	40(58.0)

2.3 各组早期胃癌中 ¹³C UBT 阳性率比较 4 组中 ¹³C UBT 在早期胃癌的阳性率之间的比较见表 2, 结果表明 B 组与 A、C、D 组差异有统计学意义($\chi^2 = 21.712, P < 0.05$), 在 4 组中 B 组的阳性率最高。

2.4 比较各组中 CA724 浓度水平 4 组早期胃癌和进展期胃癌 CA72-4 水平变化比较见表 3, 差异均有统计学意义(P<0.05), 并且 B 组早期胃癌和进展期胃癌差异更加明显(P<0.01)。

表 3 各组中 CA724 浓度水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	早期胃癌	进展期胃癌	t	P
A 组	60	53.67±23.89	56.13±19.76	-8.63	0.041
B 组	91	45.78±19.23	67.98±21.45	-34.14	<0.01
C 组	43	57.23±19.37	60.28±20.74	-12.89	0.036
D 组	40	56.42±17.45	60.48±20.37	-10.57	0.044

3 讨论

近十年我国胃癌发病率和病死率高居不下, 是肿瘤相关死亡原因中最常见原因之一, 在发展中国家由于卫生条件差, 致幽门螺杆菌感染, 我国每年胃癌患者新增病例大约在 100 万^[6]。胃癌患者就诊时多数已经为进展期^[7], 而且其前期症状往往得不到重视, 部分患者惧怕胃镜检查所带来的生理痛苦, 拒绝进行胃镜检查, 进而耽误治疗, 导致病情进展。想要改善

胃癌的生存率和预后,就要设法提高早期胃癌的诊断。肿瘤标记物的临床应用,从另外一条诊断路径提高早期胃癌的检出率。肿瘤标记物联合应用能够更进一步的提高胃癌的早期诊断。

PG 被认为是“血清学活检”,国内外研究学者认为其在诊断早期胃癌中起着重要的作用。血清 PG 作为胃黏膜功能和形态学状态的指标,当胃黏膜出现相关病理变化时,血液 PG 水平同样也会发生改变。本研究结果提示,相比正常组和萎缩性胃炎组患者,早期胃癌和进展期胃癌患者血清 PG I 和 PG I /PG II 比值明显下降。在早期胃癌分组检测中,B 组早期胃癌所占的比例要大于 A、C、D 组,这对发现早期胃癌具有指导意义。充分利用 PG 在胃癌检测的效果,同时联合检测 G-17,将在一定程度上提高早期胃癌的检出率^[8]。G-17 是由胃窦部区域 G 细胞合成的一种多肽激素,可刺激胃酸分泌。其水平取决于幽门部的功能。从目前国内外研究看来,多数学者认为,G-17 在胃癌的诊断中占有比较重要的地位^[9]。G-17 会导致高胃泌素血症,从而介导幽门螺杆菌感染后胃癌的发生。Fossmark 等^[10]的研究结果发现,在健康人过渡到胃癌患者其水平是逐渐增加的,随着胃组织黏膜的恶性程度增加,其 G-17 的水平呈阶梯状增加,根据以上理论,并结合本研究得出胃癌组患者高水平的 G-17 有可能是介导了高胃泌素血症,长期对胃黏膜的刺激,从而诱发胃癌的发生是可能的发病机制,这为以后检测早期胃癌提供了强有力的指标,尤其是当患者有幽门螺杆菌感染时更加应当高度警惕。当 G-17 水平开始增加时,应当进一步进行胃镜检查,早期确诊胃癌,改善患者的预后,延长患者的生存时间。

通过 PG 和 G-17 水平进行分组后,B 组 CA72-4 水平在早期胃癌和进展期胃癌的相差水平明显,比 A、C、D 组更加具有说服力。Chen 等^[11]的研究提示,CA72-4 作为一种肿瘤标记物,相对于其他肿瘤标记物来说,诊断胃癌的特异性较高。本组结果进一步提示,联合检测可以提高早期胃癌的检出率。

尽管胃癌是多种环境复杂因素所导致的恶性改变,幽门螺杆菌感染是最常见和重要的因素^[12],在幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎中其胃癌的风险会成倍的增长^[13]。早期检测幽门菌,无论是对于胃癌患者还是对于普通胃部疾病的患者来说都是至关重要的预警手段。

B 组 PGI 水平较低,G-17 水平较高,属于恶性程度相对较高的胃癌,对患者的威胁较大。该组幽门螺杆菌阳性率最高,研究结果与国外报道一致^[14],这为联合检测早期胃癌提供的重要的理论数据支持。

血清 PGI 和 G-17 的检测对于早期胃癌的诊断具有指导意义;在 PGI 下降和 G-17 升高联合幽门螺杆菌阳性和高水平 CA72-4 可以增加对早期胃癌的检测敏感性。

参考文献

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide:sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):359-386.

[2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J*

Cancer, 2010, 127(12):2893-2917.

[3] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.

[4] Zhu XY, Lv MM, Wang H, et al. Identification of circulating MicroRNAs as novel potential biomarkers for gastric cancer detection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(5):911-919.

[5] Nilsson PJ, Van Etten B, Hospers GA, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer-the RAPIDO trial[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1):279-287.

[6] Werner S, Chen H, Tao S, et al. Systematic review: serum autoantibodies in the early detection of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10):2243-2252.

[7] Kim HM, Choi JS, Cho JH. A pilot trial of ambulatory monitoring of gastric motility using a modified magnetic capsule endoscope[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(2):261-264.

[8] 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.

[9] Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh MA, et al. Accuracy and Cut-Off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):26957-26963.

[10] Fossmark R, Sagatun L, Nordrum IS, et al. ypergastrinemia is associated with adenocarcinomas in the gastric corpus and shorter patient survival [J]. *APMIS*, 2015, 123(6):509-514.

[11] Chen XZ, Zhang WK, Yang K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9):9031-9039.

[12] Yoshida T, Kato J, Inoue I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(6):1445-1457.

[13] Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(1):138-143.

[14] Cho S, Im H, Lee KY, et al. Identification of novel scaffolds for potential anti-Helicobacter pylori agents based on the crystal structure of H. pylori 3-deoxy-d-manno-oc-tulosonate 8-phosphate synthase (HpKDO8PS) [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 108(4):188-202.