

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.016

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191022.0914.002.html(2019-10-23)

## 胃蛋白酶原、胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值\*

孙 政,徐宏涛<sup>△</sup>

(浙江省丽水市中心医院胃肠外科 323000)

**【摘要】目的** 评估血清学标志物胃蛋白酶原(PG)及胃泌素 17(G-17)在胃癌前病变中的诊断价值,并确定联合检测在临床工作中的适用性。**方法** 选取 2018 年 1—12 月在该院接受胃镜检查的患者共 137 例,根据胃镜病理结果分为观察组( $n=62$ )和对照组( $n=75$ ),观察组即慢性萎缩性胃炎组;胃黏膜活检显示轻度至中度慢性萎缩性胃炎,伴有或不伴有肠上皮化生,对照组为胃黏膜活检显示胃黏膜中存在正常或轻度至中度的非萎缩性胃炎。收集血清标本,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 PG I、PG II 和 G-17 的表达水平,并计算 PG I/PG II 的比值(PGR)。**结果** 观察组 PG I 表达水平为( $94.12 \pm 42.57$ ) $\mu\text{g/L}$ ,而对照组为( $123.91 \pm 45.78$ ) $\mu\text{g/L}$ ,两组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),观察组 PGR( $13.56 \pm 5.29$ )也明显低于对照组( $16.89 \pm 6.39$ ),差异有统计学意义( $P < 0.01$ );而 PG II 和 G-17 表达水平没有明显差异( $P > 0.05$ )。通过逻辑回归分析和 ROC 曲线计算,PG I、PG II、PGR 和 G-17 的最佳临界值分别为 98.2  $\mu\text{g/L}$ 、6.88  $\mu\text{g/L}$ 、15.47 和 1.89 pmol/L。PGR 和 G-17 组合在诊断慢性萎缩性胃炎中的灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)分别为 69.3%、73.2%和 0.741 $\pm$ 0.041。**结论** PG I、G-17 可以作为胃癌初步筛查的血清学标志物,联合检测可提供血清指标检测的灵敏度和特异度,但仍需进一步大样本的研究确定其准确性。

**【关键词】** 胃蛋白酶原类;胃泌素类;胃炎,萎缩性;血清标志物

**【中图法分类号】** R735.2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-8348(2019)24-4202-04

### Preliminary screening value of pepsinogen and gastrin 17 as serological markers for gastric cancer\*

SUN Zheng, XU Hongtao<sup>△</sup>

(Department of Gastrointestinal Surgery, The Central Hospital of Lishui, Lishui, Zhejiang 323000, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the diagnostic value of serological markers pepsinogen (PG) gastrin 17 (G-17) in gastric precancerous lesions of gastric cancer, and to determine the applicability of combined detection in clinical work. **Methods** A total of 137 patients who underwent gastroscopy in this hospital from January 2018 to December 2018 were divided into the observation group ( $n=62$ ) and the control group ( $n=75$ ) according to the pathological results of gastroscopy. The observation group was the chronic atrophic gastritis group; gastric mucosal biopsy showed mild to moderate chronic atrophic gastritis with or without intestinal metaplasia, while the control group was normal or mild to moderate non-atrophic gastritis in gastric mucosal metaplasia showed in gastric mucosal biopsy. Serum samples were collected and the expression levels of PG I, PG II and G-17 in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). PGR was calculated by PG I/PG II. **Results** The PG I expression level in the observation group was ( $94.12 \pm 42.57$ ) $\mu\text{g/L}$  while the control group was ( $123.91 \pm 45.78$ ) $\mu\text{g/L}$ , the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The serum levels of PGR in the observation group ( $13.56 \pm 5.29$ ) were significantly lower than that in the control group ( $16.89 \pm 6.39$ ) ( $P < 0.05$ ), while the levels of PG II and G-17 had no significantly difference ( $P > 0.05$ ). The optimum critical values for PG I, PG II, PGR and G-1 were 98.2  $\mu\text{g/L}$ ,

\* 基金项目:浙江省丽水市高层次人才培养项目(2016RC16)。 作者简介:孙政(1982—),主治医师,硕士,主要从事消化道肿瘤的防治研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: sz5632@163.com。

6.88  $\mu\text{g/L}$ , 15.47 and 1.89 pmol/L respectively by logistic regression analysis and ROC curve calculation. The sensitivity, specificity and area under curve (AUC) of the combination of PGR and G-17 in the diagnosis of chronic atrophic gastritis were 69.3%, 73.2% and  $0.741 \pm 0.041$ , respectively. **Conclusion** PG I and G-17 can be used as serological markers for preliminary screening of gastric cancer. Combined detection can increase the sensitivity and specificity of serum markers. However, further large sample studies are needed to determine their accuracy.

**[Key words]** pepsinogens; gastrins; gastritis, atrophic; serum markers

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,它与人们的生活方式密切相关,如饮食、饮酒、吸烟等<sup>[1-2]</sup>。我国胃癌患者大部分发现时已为进展期胃癌,甚至已失去手术治疗机会<sup>[3]</sup>。因此,早期发现、早期诊断和早期治疗作为胃癌的二级预防策略是降低与胃癌相关的病死率和延长胃癌患者存活率的关键。因此,预测和筛查胃癌高危人群就显得尤为重要。慢性萎缩性胃炎是胃癌常见的癌前病变<sup>[4]</sup>,通过定期随访可提高胃癌的早期诊断率和降低病死率。此外,慢性萎缩性胃炎的早期诊断和治疗对于预防胃癌的发生至关重要。目前,慢性萎缩性胃炎和胃癌的确诊仍需要通过胃镜检查病理结果来诊断。然而,胃镜检查的成本非常高,舒适度差,患者往往会有因畏惧心理而依从性很差。因此,将胃镜检查 and 活组织检查用于慢性萎缩性胃炎和胃癌的大规模筛选显然是不切实际的。既往有研究报道胃蛋白酶原(PG)和胃泌素 17(G-17)可用于监测胃黏膜萎缩的变化<sup>[5-6]</sup>,可作为筛选慢性萎缩性胃炎和胃癌的候选标记<sup>[7]</sup>。本研究的通过检测血清中 PG 和 G-17 的水平,从而评价其对慢性萎缩性胃炎筛查的价值,并确定血清 G-17 和 PG I、PG II 和 PG I/PG II (PGR)联合检测的临床适用性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 1—12 月在本院接受胃镜检查的患者共 137 例,其中女 72 例,男 65 例。根据组织病理学检查结果将患者分为两组:(1)慢性萎缩性胃炎组( $n=62$ ,观察组),胃黏膜活检显示轻度至中度慢性萎缩性胃炎,伴有或不伴有肠上皮化生;(2)非萎缩性胃炎组( $n=75$ ,对照组):胃黏膜活检显示胃黏膜中存在正常或轻度至中度的非萎缩性胃炎。

观察组平均年龄( $53.38 \pm 8.28$ )岁,体质指数(BMI)( $24.78 \pm 3.28$ ) $\text{kg/m}^2$ ;对照组平均年龄( $54.18 \pm 6.89$ )岁,BMI( $23.86 \pm 3.19$ ) $\text{kg/m}^2$ 。纳入标准:所有受试者均在血清学检查前接受胃镜检查;在胃镜检查中发现黏膜病变时获得活检标本。排除标准:在纳入研究之前 1 周无特殊药物使用史(包括质子泵抑制剂, H<sub>2</sub> 受体拮抗剂等),无胃相关的手术病史。所有受试者均自愿签收知情同意书。

**1.2 血清学检测** 胃镜检查次日清晨收集血液标本,离心后收集血清。血清标本储存在  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱内。采用酶联免疫吸附法(ELISA,试剂盒购自芬兰 BIOHIT 公司)检测血清中 PG I、PG II 和 G-17 的表达水平。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间差异用  $t$  检验进行分析,逻辑回归分析和 ROC 曲线计算灵敏度、特异度和最佳边界值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 PG I、PG II、G-17 水平及 PGR 的比较** 两组血清 PG I 水平和 PGR 均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组的 PG II 和 G-17 水平与对照组的 PG II 和 G-17 水平没有明显差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同血清标记物对慢性萎缩性胃炎诊断的准确性** 将对照组作为参考,绘制 PG I、PG II、PGR 和 G-17 的 ROC 曲线。PG I、PG II、PGR 和 G-1 的最佳临界值分别为 98.2  $\mu\text{g/L}$ 、6.88  $\mu\text{g/L}$ 、15.47 和 1.89 pmol/L,见表 2。

**2.3 不同血清标记物联合检测在诊断慢性萎缩性胃**

表 1 血清学标记物在各组中的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

血清标记物	观察组( $n=62$ )	对照组( $n=75$ )	$t$	$P$
PG I ( $\mu\text{g/L}$ )	$94.12 \pm 42.57$	$123.91 \pm 45.78$	17.100	$< 0.01$
PG II ( $\mu\text{g/L}$ )	$8.35 \pm 3.83$	$8.89 \pm 4.29$	1.809	0.086
PGR	$13.56 \pm 5.29$	$16.89 \pm 6.39$	19.030	$< 0.01$
G-17 (pmol/L)	$7.29 \pm 6.39$	$8.44 \pm 7.63$	1.760	0.094

表 2 不同血清标记物对慢性萎缩性胃炎诊断的准确性

血清标记物	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC( $\bar{x}\pm s$ )	95%CI	Cut-off
PG I	73.1	62.5	0.722±0.053	0.623~0.814	98.20
PG II	60.3	51.2	0.512±0.047	0.432~0.608	6.88
PGR	63.2	78.6	0.733±0.042	0.641~0.809	15.47
G-17	60.4	57.3	0.558±0.046	0.470~0.649	1.89

表 3 血清 G-17 与 PG I、PG II、PGR 联合检测对慢性萎缩性胃炎的诊断价值

血清标记物	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC( $\bar{x}\pm s$ )	95%CI
PG I 和 G-17	69.3	65.3	0.722±0.043	0.632~0.822
PG II 和 G-17	57.1	50.6	0.514±0.039	0.429~0.593
PGR 和 G-17	69.3	73.2	0.739±0.041	0.668~0.832

炎中的诊断价值 PG I 和 G-17 联合用药在诊断慢性萎缩性胃炎中的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 69.3%、65.3% 和 0.722±0.043。PG II 和 G-17 联合用药在诊断慢性萎缩性胃炎中的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 57.1%、50.6% 和 0.514±0.039。PGR 和 G-17 组合在诊断慢性萎缩性胃炎中的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 69.3%、73.2% 和 0.741±0.041 (表 3)。

### 3 讨 论

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,因大部分患者初次就诊时肿瘤就已处于进展期,失去手术机会,导致 5 年存活率低。因此,如何提高早期胃癌的诊断率及预防胃癌的发生、发展成了至关重要的环节。胃镜病理活检是目前诊断唯一的金标准<sup>[8]</sup>,但是因胃镜检查费用高、风险大及有创性,导致难以作为大规模筛查的常规检查。近年来,血清 G-17、PG 与幽门螺杆菌抗体 IgG 被称为“血清学活检”,成为胃癌及癌前疾病早期诊断新方法<sup>[9-10]</sup>。PG 是胃蛋白酶的前体,胃是 PG 的唯一来源,血清 PG I、PG I/PG II 的水平与胃癌的病程具有关联性。胃泌素是一种常见胃肠激素,G-17 主要由胃窦部 G 细胞分泌,80%~90%可发挥生物学作用。萎缩性胃炎是伴有肠化生的浸润性慢性炎症,可形成不典型增生,是主要癌前疾病之一,大部分慢性萎缩性胃炎最终发展成不典型增生、甚至胃癌。大量的研究证实,血清中 PG、G-17 的表达水平与慢性萎缩性胃炎的萎缩程度相关。

本研究结果表明,PG I 和 PGR 在筛查慢性萎缩性胃炎和预测胃癌风险方面具有相对较高的准确性(AUC 分别为 0.722±0.053 和 0.733±0.042),与之前的研究 PG 在筛选慢性萎缩性胃炎或者胃癌中的高

准确度的结果相一致。葡萄牙学者报道了 PG 对早期胃癌筛查的灵敏度和特异度分别为 67.0% 和 47.0%,而来自伊朗的研究团队<sup>[11]</sup>报道了 PG I 和 PGR 筛查胃萎缩的 AUC 分别为 0.78 和 0.79。因此,PG I 和 PG I 联合 PG I/PG II 可用作筛选胃萎缩和预测胃癌风险的有效生物指标,以及用于筛查胃癌高风险区域的个体<sup>[12-15]</sup>。这可以提高胃癌前病变和早期胃癌的诊断率,从而及时治疗,提高患者的生活质量。本研究结果表明,G-17 筛查慢性非萎缩性胃炎的 AUC 相对较低(约 56%),这与之前的文献<sup>[16]</sup>结果一致,后者报道 G-17 筛查胃萎缩的 AUC 为 59%。然而,一些初步研究表明,G-17 在筛选胃萎缩或胃癌方面具有较高的准确性。王雪华等<sup>[17]</sup>通过对血清标本检测发现 G-17 筛查萎缩性胃炎灵敏度和特异度分别为 65.9% 和 63.8%。因此,G-17 筛查预测胃萎缩和胃癌风险的有效性仍有待进一步证实。本研究结果表明,G-17 和 PG I 联合用于诊断慢性非萎缩性胃炎的灵敏度为 69.3%,低于单独使用 PG I 的灵敏度,但特异度(65.3%)高于单独使用 PG I。G-17 联合 PGR 对慢性非萎缩性胃炎诊断的灵敏度为 69.3%,高于单独 PGR;然而,特异度低于仅 PGR 的特异度。

血清指标的结合可以在某些方面提高慢性非萎缩性胃炎诊断的准确性。在未来的临床工作中,当血清指标用于诊断慢性非萎缩性胃炎时,其中两个可以灵活组合以提高准确性。当联合检测产生阳性结果时,有必要使用胃镜检查来仔细筛查患者以进行早期诊断和治疗。总之,血清指标的使用为慢性非萎缩性胃炎的诊断带来了便利。然而,本研究样本量较小,不足以扩展到筛选水平。因此,有必要进行更大样本量的进一步研究,以准确确定联合检测血清指标的灵

敏度和特异度。

## 参考文献

- [1] 王书彩,朱希燕,李琛琮,等.血清胃泌素 17 及胃蛋白酶原联合 14C 呼气试验在健康体检人群胃癌筛查中的价值研究[J].中国全科医学,2018,21(13):1585-1588.
- [2] KONO S. Gastric Cancer[M]//QUAH S R. International encyclopedia of public health, 2nd ed. London, UK: Academic Press,2017:215-222.
- [3] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [4] VENERITO M, NARDONE G, SELGRAD M, et al. Gastric cancer: epidemiologic and clinical aspects[J]. Helicobacter, 2014, 19(Suppl 1): S32-37.
- [5] LIN JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(1): 135-138.
- [6] BODA T, ITO M, YOSHIHARA M, et al. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm[J]. Helicobacter, 2014, 19(1): 1-8.
- [7] 陈卿奇,羊文芳,吴素江,等.血清胃蛋白酶原及胃泌素-17 水平与胃癌的相关性研究[J].重庆医学,2016,45(35):4938-4941.
- [8] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):55-82.
- [9] MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, RAJPOUT Y, et al. Screening of precancerous Gastric lesions by serum pepsinogen, gastrin-17, anti-helicobacter pylori and anti-cag A anti-bodies in dyspeptic patients over 50 years old in Guilan Province, north of Iran[J]. Asian Pac J Cancer Prew, 2014, 15(18): 7635-7638.
- [10] 程桐花,朱贞祥.血清胃蛋白酶原和幽门螺杆菌 IgG 抗体检测在胃癌及其癌前疾病筛查中的意义研究[J].安徽医药,2015,19(12):2354-2356.
- [11] NASROLLAHZADEH D, AGHCHELI K, SOTOUDEH M, 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: e26957.
- [12] LOMABA-VIAVNA R, DINIS-RIBEIRO M, FONSECA F, et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:37-41.
- [13] 王政,汪洋,付承林.血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 检测在胃癌早期诊断中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2018,28(3):306-308.
- [14] 苏壬春,郭丽君,王俊平.血清胃蛋白酶原联合胃泌素 17 检测对萎缩性胃炎的诊断价值[J].中国医药,2018,13(2):239-243.
- [15] 江唯波,陈森,虞信维.血清胃蛋白酶原、CEA、CA199、CA724 与胃泌素 17 联合检测在胃癌早期诊断中的应用价值分析[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(11):833-836.
- [16] SHAFAGHI A, MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, et al. Serum gastrin and the pepsinogen I / II ratio as markers for diagnosis of premalignant gastric lesions [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3931-3936.
- [17] 王雪华,曹燕,张剑宏,等.血清胃蛋白酶原联合胃泌素测定在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(10):1824-1827.

(收稿日期:2019-05-16 修回日期:2019-08-21)