

血清胃泌素-17 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌 Ig-G 抗体与萎缩性胃炎及胃癌的关系研究^{*}

张玲霞, 庄 坤, 张 沥, 宋 瑛, 闫 媛, 楚有良, 张宁霞, 方亚利(陕西省西安市中心医院消化科 710003)

【摘要】 目的 探讨血清胃蛋白酶原(PG) I、PG I/PG II 比值(PGR)、胃泌素-17(G-17)和幽门螺杆菌(HP)-IgG 抗体,能否作为筛查萎缩性胃炎(AG)的指标,以期提高胃癌的早期诊断率。**方法** 选择西安市中心医院及西安地区部分三级甲等医院经胃镜检查确诊的 788 例胃十二指肠疾病患者为研究对象。胃镜检查前抽取空腹肘静脉血 4 mL,分离血清,-70 ℃冰箱保存。于胃窦和胃体处各取一块活检组织,以组织病理学检查结果将受检者分为 5 组即健康对照组 224 例、萎缩性胃炎组 218 例、胃溃疡组 112 例、十二指肠球部溃疡组 128 例、胃癌组 106 例。以酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测受检者空腹血清 PG I、PG II 和 G-17 水平,定性检测血清 HP-IgG 抗体。**结果** AG 患者 PG I、PGR 及 G-17 水平明显降低,根据 ROC 曲线,诊断 AG 的最佳界值分别为 82.6 μg/L、6.05 和 7.35 pg/mL。AG 患者的 PG I、PGR 和 G-17 水平与萎缩部位明显相关。胃癌组的 PG I、PGR 明显降低,而 G-17 水平明显高于其他各组($P<0.05$)。**结论** 结合血清 PG I、PGR 及 G-17 水平可进行 AG 及胃癌的筛查;血清 PG I、PGR 水平的变化与 HP 感染与有关。

【关键词】 胃蛋白酶原; 胃泌素; 幽门螺杆菌-IgG 抗体; 萎缩性胃炎; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1076-03

萎缩性胃炎(AG)患者罹患胃癌的危险率较正常人高 18~90 倍。幽门螺杆菌(HP)感染是 AG 的主要病因之一,被列为 I 类致癌因子^[1]。目前确诊 AG 和胃癌仍需依赖胃镜及黏膜组织病理学检查,但采用上述技术进行胃癌筛查成本较高^[2]。应用血清胃泌素-17(G-17)、血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II 和 HP-IgG 抗体筛查 AG 和胃癌这一方法已受到国内外学者的瞩目。本研究以西安地区经胃镜检查(或)病理检查确诊的胃十二指肠疾病患者为研究对象,旨在探讨能否以血清 G-17、PG I、PG I/PG II 比值(PGR)和 HP-IgG 抗体检测作为筛查 AG 和提高胃癌早期诊断率的简单、有效、经济、实用的普查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院及西安地区部分三级甲等医院 2007 年 1 月至 2012 年 12 月因各种原因行胃镜检查的胃十二指肠疾病患者共 788 例,平均年龄(55.4 ± 16.5)岁,其中男 489 例,女 299 例,男女比例为 1.64:1。所有入选者均经胃镜和(或)黏膜活检组织病理学检查证实,在纳入本研究前一周内无质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂等特殊用药史。行胃镜检查前,受检者禁食 8 h 后采集血液标本,收集于血清试管中,2 000×g 离心 10 min,血清标本贮存于-70 ℃低温冰箱中待测。分别于胃窦和胃体处各取一块黏膜组织,于黏膜病变处取至少一块活检组织,根据悉尼系统标准^[3]和 2006 年上海全国慢性胃炎共识会议标准^[4],以胃镜和(或)组织病理学检查结果将受检者分为 5 组,即(1)健康对照组($n=224$);胃黏膜正常或示轻度非萎缩性胃炎;(2)AG 组($n=218$),其中胃体萎缩组 38 例,胃窦萎缩组 124 例,全胃多灶萎缩组 56 例;(3)胃溃疡组($n=112$);(4)十二指肠球部溃疡组($n=128$);(5)胃癌组($n=106$)。

1.2 仪器与试剂 PG I、PG II 和 G-17 酶联免疫吸附试验

(ELISA)试剂盒由芬兰 BIOHIT 公司提供,批号分别为 Cat. No. 601 010、Cat. No. 601 020、Cat. No. 601 030。HP-IgG 抗体试剂盒由上海惠泰医疗科技公司提供,批号 200512。科华酶免软件控制系统由上海科华生物技术有限公司提供。

1.3 方法 进行血清 PG I、PG II 和 G-17 水平定量测定,以 43 个标本为一批,在微孔板上按试剂盒说明进行操作。反应步骤间以 Labsystems Wellwash 4 MK 2 全自动多功能洗板机洗涤微孔板,以 Labsystems Wellscan K3 微孔板阅读器在 450 nm 处测定吸光度(A)值。根据标准浓度曲线计算标本浓度。血清 Hp-IgG 抗体采用定性分析。

1.4 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计软件对数据进行统计分析,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用完全随机设计的 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算各指标筛查 AG 的最佳临界值。

2 结果

2.1 各组血清 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平比较 AG 组和胃癌组的 PG I 及 PGR 水平明显低于健康对照组、胃溃疡组和十二指肠球部溃疡组,胃癌组又明显低于 AG 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AG 组中 G-17 水平明显低于其他各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胃癌组中 G-17 水平明显高于其他各组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 不同萎缩部位 AG 患者血清 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平比较 萎缩性胃炎组的 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平与萎缩部位有关,胃窦萎缩组的血清 PG I、PGR 比值明显高于胃体萎缩组及全胃多灶萎缩组,差异有统计学意义($P<0.05$);胃体萎缩组血清 G-17 水平明显高于胃窦萎缩组及全胃多灶萎缩组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

2.3 HP-IgG 抗体检测结果 健康对照组 HP-IgG 抗体阳性率为 57.5%,萎缩性胃炎组 HP-IgG 抗体阳性率为 85.4%,胃

* 基金项目:陕西省科技厅社会发展基金资助项目[2007k09-03-(4)]。

溃疡组 HP-IgG 抗体阳性率为 86.5%,十二指肠球部溃疡组 HP-IgG 抗体阳性率为 89.8%,胃癌组 HP-IgG 抗体阳性率为 85.1%,HP-IgG 抗体阳性率均大于 85%。

2.4 HP 相关性胃炎患者血清中 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平 HP 阳性组胃炎患者,血清中 PG I、PG II、PGR 水平

均升高,与 HP 阴性组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 HP 阳性萎缩性胃炎组中,PG I 水平较 HP 阳性浅表胃炎组明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。在萎缩性胃炎组,血清 G-17 水平均明显低于浅表性胃炎组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 1 血清 PG I、PG II、PGR 及 G-17 结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17(pg/mL)
健康对照组	224	121.79 $\pm$ 33.78	11.83 $\pm$ 6.55	10.98 $\pm$ 5.72	12.28 $\pm$ 4.72 ^c
AG 组	218	87.43 $\pm$ 16.58 ^a	9.97 $\pm$ 3.99	8.76 $\pm$ 7.02 ^a	8.69 $\pm$ 2.31
胃溃疡组	112	136.79 $\pm$ 31.08	12.86 $\pm$ 6.72	12.98 $\pm$ 5.72	12.64 $\pm$ 3.82
十二指肠溃疡组	128	148.84 $\pm$ 34.12	10.79 $\pm$ 7.57	13.79 $\pm$ 6.69	14.43 $\pm$ 3.69
胃癌组	106	57.43 $\pm$ 18.58 ^{ab}	18.97 $\pm$ 3.99	3.14 $\pm$ 1.21 ^{ab}	18.79 $\pm$ 4.68 ^d

注:与健康对照组、胃溃疡组和十二指肠球部溃疡组比较,^a $P<0.05$;与萎缩性胃炎组比较,^b $P<0.05$;与其他各组比较,^c $P<0.05$;^d $P<0.01$ 。

表 2 不同萎缩部位萎缩性胃炎患者血清 PG I、PG II、PGR 及 G-17 结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	GS-17(pg/mL)
胃体萎缩组	38	42.79 $\pm$ 11.78 ^a	7.83 $\pm$ 1.55 ^a	5.16 $\pm$ 0.63 ^a	15.28 $\pm$ 4.72
胃窦萎缩组	124	88.43 $\pm$ 13.58	13.56 $\pm$ 3.99	6.84 $\pm$ 0.72	5.698 $\pm$ 2.31 ^b
全胃多灶萎缩组	56	38.64 $\pm$ 9.08 ^a	7.92 $\pm$ 1.58 ^a	4.58 $\pm$ 0.63 ^a	6.64 $\pm$ 3.82 ^b

注:与胃窦萎缩组比较,^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

表 3 Hp 相关性胃炎患者血清中 PG I、PG II、PGR I 及 G-17 结果($\bar{x}\pm s$)

疾病种类	HP	<i>n</i>	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17(pg/mL)
浅表性胃炎	+	129	134.79 $\pm$ 31.74 ^a	15.17 $\pm$ 5.65 ^a	16.16 $\pm$ 4.63 ^a	15.08 $\pm$ 4.86
	-	95	104.43 $\pm$ 13.58	12.56 $\pm$ 3.99	12.34 $\pm$ 3.72	13.68 $\pm$ 2.41
AG	+	186	92.64 $\pm$ 9.38 ^{ab}	15.48 $\pm$ 3.58 ^a	14.98 $\pm$ 3.63 ^a	6.64 $\pm$ 3.82 ^c
	-	32	84.16 $\pm$ 7.69	12.87 $\pm$ 3.87	10.57 $\pm$ 4.82	5.94 $\pm$ 3.92 ^c

注:与 Hp 阴性组之间比较,^a $P<0.05$;与 Hp 阳性浅表胃炎组比较,^b $P<0.01$;与浅表胃炎组比较,^c $P<0.01$ 。

表 4 血清 PG I、PGR 及 G-17 诊断萎缩性胃炎的最佳临界值分析

指标	敏感性(%)	特异性(%)	ROC($\bar{x}\pm s$)	95%可信区间	最佳临界值
PG I ($\mu\text{g/L}$)	85.9	75.1	0.878 $\pm$ 0.085	0.837~0.918	82.6
PGR	78.3	71.6	0.819 $\pm$ 0.062	0.767~0.871	6.05
GS-17(pg/mL)	51.2	73.1	0.583 $\pm$ 0.102	0.396~0.781	7.35

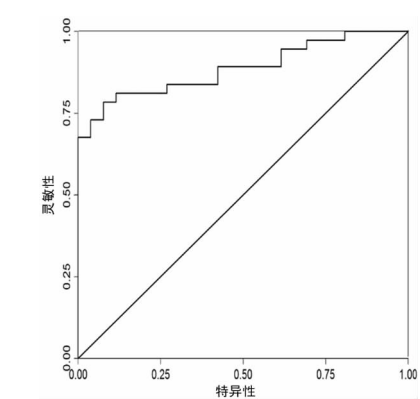


图 1 PG I 诊断萎缩性胃炎的 ROC 曲线

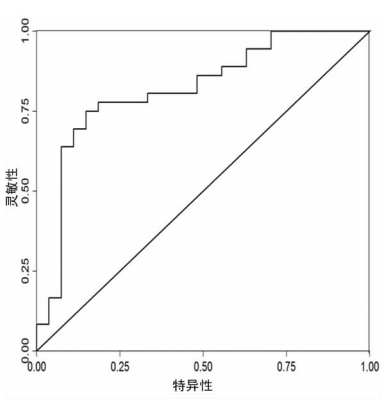


图 2 PGR 诊断萎缩性胃炎的 ROC 曲线

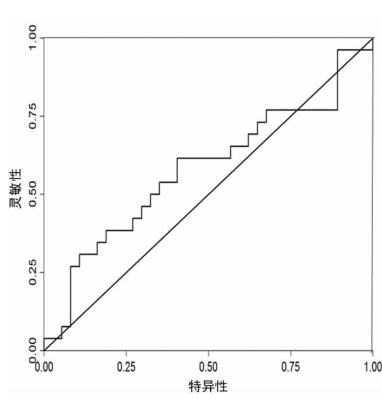


图 3 G-17 诊断萎缩性胃炎的 ROC 曲线

2.5 血清 PG I、PGR 及 G-17 诊断萎缩性胃炎的最佳临界值

以健康对照组为参照,以萎缩性胃炎组为病例组作 PG I、PGR 及 G-17 的 ROC 曲线。根据 ROC 曲线下面积计算出诊断萎缩性胃炎的 PG I、PGR 值及 G-17 的最佳界值分别为 82.6 $\mu\text{g/L}$ 、6.05 和 7.35 pg/mL 。见表 4,图 1、2、3。

3 讨 论

目前,对于 AG 这一胃癌前病变患者进行定期胃镜检查及病理活检组织检查存在一定难度。而在胃黏膜萎缩时,由于胃黏膜分泌的一些特殊分子如胃蛋白酶原及 G-17 等的血清浓度会发生变化,因此,检测这些指标可以作为血清学诊断标志物,采用血清胃蛋白酶原(PG I、PGR)、G-17 和 HP-IgG 抗体筛查 AG 和胃癌这一方法已受到国内外学者的瞩目。

PG 为胃蛋白酶的无活性前体,根据 PG 的生化 and 免疫活性特征可将其分为 PG I 和 PG II。血清 PG I 和 PG II 水平不仅能直接反映胃黏膜腺体和细胞的数量,而且也能间接反映胃黏膜不同部位的分泌功能^[6]。近年来的研究证实,胃泌素参与了胃癌的发生和发展过程,其对癌细胞的生长和恶性转化有一定影响^[7]。人体中有生物活性的胃泌素 95% 以上为 α -酰胺化胃泌素,其中 G-17 高达 80%~90%,由胃窦部 G 细胞分泌并直接进入血液循环。萎缩性胃炎时,胃窦腺体丧失导致胃窦 G 细胞数量减少,进入血液循环的 G-17 含量降低,因此,血清 G-17 水平能作为 G 细胞功能的一种特殊生物学标志。研究表明,HP 相关性萎缩性胃炎患者血清 HP-IgG 抗体明显升高,检测血清 HP-IgG 抗体可反映相关性胃黏膜炎症严重程度^[8]。

本研究结果表明,胃泌素的分泌受胃黏膜萎缩的影响,发生萎缩时,由于固有腺体数量的减少或消失,胃体分泌的 PG I 或胃窦分泌的 G-17 也相应减少。HP 阳性组胃炎患者,血清中 PG I、PG II、PGR 水平均升高,与 HP 阴性组之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 HP 阳性萎缩性胃炎组中,PG I 水平较 HP 阳性浅表胃炎组明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。在萎缩性胃炎组,血清 G-17 水平明显低于浅表性胃炎组,差异有统计学意义($P<0.01$)。提示 HP 感染与血清 PG 水平间存在相关性,HP 感染者的血清 PG 值高于非感染者,成功根除 HP 可以改善炎细胞浸润,使胃黏膜的慢性炎症得到明显改善,恢复胃分泌功能,进而影响血清 PG 水平^[9]。根据 ROC 曲线,诊断萎缩性胃炎的 PG I、PGR 及 G-17 的最佳界值分别为 82.6 $\mu\text{g/L}$ [敏感性 85.9%、特异性 75.1%、曲线下面积(0.878 $\pm$ 0.085)]、6.05 $\mu\text{g/L}$ [敏感性 78.3%、特异性 71.6%、曲线下面积(0.819 $\pm$ 0.062)]和 7.35 pg/mL [敏感性 51.2%、特异性 73.1%、曲线下面积(0.583 $\pm$ 0.102)]。提示血清 PG I、PGR 及 G-17 可以成为 HP 感染、萎缩性胃炎和胃癌的良好诊断指标及其治疗和预防过程中的检测指标^[10]。

本研究结果表明,血清 PG I、PGR 和 G-17 水平低下可作为胃体和胃窦萎缩的生物学标志,可根据血清 PG I 和 PGR 界值进行萎缩性胃炎的筛查;结合血清 G-17 水平明显升高而 PG

I、PGR 水平明显降低可进行胃癌筛查;HP 感染与 PG 水平的变化有关。检测血清 PG I、PGR 和 G-17 水平具有简便、经济的临床优势,为进行萎缩性胃炎和胃癌大规模人群普查和筛查提供了重要手段。

参考文献

- [1] Namekata T, Miki K, Kimmey M, et al. Chronic atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection among Japanese Americans in Seattle[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(8): 820-830.
- [2] Koga M, Miyakawa K, Ikeda S. A nnuual Report Gastroenterological Mass Survey in Japan, 2002[Z], 2004.
- [3] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 11(1): 55-62.
- [5] Peitz U, Wex T, Vieth M, et al. Correlation of serum pepsinogens and gastrin-17 with atrophic gastritis in gastroesophageal reflux patients: a matched-pairs study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1): 82-89.
- [6] Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study [J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37(7): 785-791.
- [7] Song DH, Rana B, Wolfe JR, et al. Gastrin-induced gastric adenocarcinoma growth is mediated through cyclin D1 [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(1): G217-G222.
- [8] Manojlovic N, Babic D, Filipovic-Ljeshovic I, et al. Anti helicobacter pylori IgG and IgA response in patients with gastric Cancer and chronic gastritis[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(82/83): 807-813.
- [9] Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori infection on serum pepsinogens[J]. Jpn J Cancer Res, 2000, 91(5): 471-476.
- [10] Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia; a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(8): 1449-1456.

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2013-11-29)

欢迎投稿

欢迎订阅