

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.019

血清胃泌素-17 及胃蛋白酶原联合 C¹³ 呼气试验 检测在健康体检中的应用研究

杨 波, 饶玲娣[△], 王彦人

(中国人民解放军杭州疗养院全军健康管理专科中心, 杭州 310007)

摘 要:目的 探讨血清胃泌素-17(G-17)及胃蛋白酶原(PG)联合 C¹³ 呼气试验检测在健康体检中的应用价值, 确立 G-17 筛查慢性萎缩性胃炎的 cut-off。方法 随机选择 2017 年 1—12 月在该院行胃镜检查的体检人员 396 例, 按病理组织学诊断分为非萎缩性胃炎组(261 例)、萎缩性胃炎组(104 例)、胃溃疡组(31 例), 用酶联免疫吸附测定(ELISA)定量测定血清 PG-I、PG-II、G-17 水平, 按试验盒说明书, 以 PG-I < 70 μg/L 或 PGR(PG-I/PG-II) < 7.0 为阳性。所有研究对象均行 C¹³ 呼气试验, 以超基准值 4.0 倍为幽门螺杆菌(HP)阳性。**结果** 非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、胃溃疡组的血清 PG-I、PGR 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清 PG-II 水平各组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 各组间比较, 萎缩性胃炎组血清 PG-I、PGR 水平显著低于其他两组。萎缩性胃炎组、全胃多灶性萎缩性胃炎组血清 PG-I 水平较萎缩性胃炎组明显降低($P < 0.01$), 萎缩性胃炎组、全胃多灶性萎缩性胃炎组血清 G-17 水平较萎缩性胃炎组明显降低($P < 0.01$)。在血清 PG-I、PGR 及 C¹³ 呼气试验中, 任意一项阳性即判定为血清 PG 联合 C¹³ 呼气试验阳性, 萎缩性胃炎组阳性率明显高于非萎缩性胃炎组及胃溃疡组, 3 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清 PG 联合 C¹³ 呼气试验检测萎缩性胃炎灵敏度为 88.46%, 特异度为 78.68%, 阳性预测值为 65.74%, 阴性预测值为 94.41%; 其中灵敏度、阳性预测值及阴性预测值均明显高于单独血清 PG 检测($P < 0.05$)。根据 ROC 曲线, 判断 G-17 诊断萎缩性胃炎的曲线下面积为 0.78, cut-off 值为 7.81 pmol/L, 约登指数为 0.46。**结论** 血清 G-17 及 PG 联合 C¹³ 呼气试验检测可以作为一种无创性的大规模筛查胃部疾病的有效手段, 适合对健康人群推广。

关键词: 胃蛋白酶原; C¹³ 呼气试验; 胃泌素-17; 健康体检

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)08-1075-04

Performance of serum gastrin-17 and pepsinogen combined with C¹³ breath test in healthy examination

YANG Bo, RAO Lingdi[△], WANG Yanren

(Specialist Center for Health Management, PLA, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

Abstract: Objective To investigate the roles of gastrin-17 (G-17) and serum pepsinogen (PG) combined with C¹³ breath test in healthy examination, and establish the cut-off value of G-17 screening for chronic atrophic gastritis. **Methods** Selected at random between Jan 2017 and Dec 2017 in our hospital do gastroscopy examination personnel 396 examples, according to the pathological histology diagnosis were divided into the non-atrophic gastritis group (261 cases), atrophic gastritis group (104 cases), gastric ulcer group (31 cases), the serum PG-I, PG-II, and G-17 were quantitatively determined by ELISA. On the basis of manual test box, PG-I < 70 μg/L or PGR < 7.0 was positive. All subjects underwent C¹³ breath test, and the delta over baseline was greater than 4.0 for Hp positive. **Results** Serum PG-I, PGR levels in non-atrophic gastritis group, atrophic gastritis and gastric ulcer group were significantly different ($P < 0.05$), serum PG-II level between groups was not significantly different ($P > 0.05$); comparing between groups, serum PG-I, PGR were significantly lower than other two groups in atrophic gastritis group. Serum level of PG-I in atrophic corpus gastritis group and multifocal atrophic gastritis group were significantly lower than that of atrophic antral gastritis group ($P < 0.01$); serum level of G-17 in atrophic antral gastritis group and multifocal atrophic gastritis group were significantly lower than that of atrophic corpus gastritis group ($P < 0.01$). In serum PG-I, PGR, and C¹³ breath test, any a positive determination for serum PG + C¹³ breath test is positive, positive rate of atrophic gastritis group was obviously higher than that of non-atrophic gastritis and gastric ulcer group, there were significant differences between the three groups ($P < 0.05$). For the diagnosis of atrophic gastritis the sensitivity was 88.46%, the specificity was 78.68%, the positive predictive value was 65.74%, and the negative predic-

tive value was 94.41%. According to the ROC curve, the AUC for the diagnosis of atrophic gastritis in G-17 was 0.78 pmol/L, the cut-off value was 7.81, and the Youden index was 0.46. **Conclusion** Serum G-17 and PG level combined with C¹³ breath test can be used as a noninvasive method of large-scale screening of gastric diseases, and suitable for healthy population.

Key words: pepsinogen; C¹³ breath test; gastrin-17; healthy examination

据有关调查表明,胃病发病率已经居于各项慢性疾病之首,其主要表现为慢性非萎缩性胃炎(CNAG)、慢性萎缩性胃炎(CAG)、胃溃疡、胃癌等^[1]。当前临床诊断胃部疾病的金标准仍为胃镜检查及组织病理学诊断^[2],但由于胃镜检查有一定痛苦及风险性,费用较高,人群接受度较低,不适合大规模健康人群的筛查及随防工作。血清胃蛋白酶原(PG)和胃泌素 17(G-17)均为胃黏膜细胞所分泌,当胃黏膜发生病变时,黏膜细胞的分泌功能异常,血清 PG、G-17 含量也发生变化。近年来国内外诸多大样本研究表明血清 PG、G-17 和幽门螺杆菌(HP)抗体检测可以用于对胃癌的早期筛查^[3-4]。本研究主要观察血清 PG、G-17 联合 C¹³呼气试验检测在健康体检中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性分析,选取 2017 年 1—12 月在本中心体检人员 396 例,其中男 269 例、女 127 例,年龄 28~76 岁;平均(51.31±9.53)岁。排除标准:(1)有严重心肺功能不全;(2)既往有胃或十二指肠手术史;(3)胃镜检查前 1 个月有服用 PPI 等抗酸药,1 周前服用胃黏膜保护剂病史;(4)既往有 HP 感染根除病史。按病理组织学诊断分为非萎缩性胃炎组 261 例,其中男 174 例、女 87 例,平均年龄(50.21±9.08)岁;萎缩性胃炎组 104 例,男 62 例、女 42 例,平均年龄(54.04±9.45)岁,又分为萎缩性胃窦炎组 50 例、萎缩性胃体炎组 40 例、全胃多灶性萎缩性胃炎组 14 例;胃溃疡组 31 例,其中男 20 例、女 11 例,平均年龄(51.42±11.81)岁。3 组间年龄及性别构成差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查及病理诊断 396 例研究对象均行胃镜检查,禁食 12 h 后采用日本 FUJINON EG-270N 经鼻电子胃镜进行常规电子胃镜检查,分别在胃窦小

弯、胃窦大弯、胃角、胃体等处共取 2~5 块活组织行病理学检查。所有活组织经 10%甲醛固定,由专人送至病理科进行常规石蜡包埋及 HE 染色,经专业病理科医师根据最新的慢性胃炎病理诊断专家共识进行镜下病理诊断^[5]。

1.2.2 血清学检测 研究对象均晨起空腹抽静脉血 3 mL,离心 15 min 得到血清,立即至-20℃冰箱保存待用。采用芬兰 Biohit Oyj 公司提供的 Gastro-Panel 胃分泌功能检测试剂盒,用酶联免疫吸附测定(ELISA)定量测定血清 PG-I、PG-II、G-17 水平。按试剂盒说明书,以 PG-I<70 μg/L 或 PGR(PG-I/PG-II)<7.0 为阳性。

1.2.3 C¹³呼气试验 所有研究对象在抽血进行血清学检测后,均行 C¹³呼气试验,采用北京勃然制药有限公司提供的诊断试剂盒,检测仪器为 HY-IREXC 型 C¹³呼气检测仪。以超基准值 4.0 倍为 HP 阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,呈正态分布或经数据转换后呈正态分布且方差齐的计量资料采用多组间方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。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、PGR 和 G-17 水平比较 非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、胃溃疡组的血清 PG-I、PGR 水平差异有统计学意义($P<0.05$),血清 PG-II 水平各组间差异无统计学意义($P>0.05$);萎缩性胃炎组血清 G-17 水平明显低于非萎缩性胃炎组及胃溃疡组,3 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。各组间血清 PG-I、PGR 水平比较,萎缩性胃炎组血清 PG-I、PGR 水平显著低于其他两组($P<0.05$)。见表 1。

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

组别	<i>n</i>	PG-I (μg/L)	PG-II (μg/L)	PGR	G-17 (pmol/L)
非萎缩性胃炎组	261	148.56±37.12	12.26±5.33	14.57±7.49	11.10±6.43
萎缩性胃炎组	104	104.26±33.67	13.05±5.11	9.63±6.79	5.78±4.42
胃溃疡组	31	174.95±41.98	13.41±4.94	15.02±7.06	6.71±5.67
<i>F</i>		72.92	1.28	18.01	33.62
<i>P</i>		<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 不同萎缩部位的血清 PG- I、PGR、G-17 水平比较 萎缩性胃窦组、萎缩性胃体炎组、全胃多灶性萎缩性胃炎组的血清 PG- I、PGR、G-17 水平差异均有统计学意义($P<0.05$);萎缩性胃体炎组、全胃多灶性萎缩性胃炎组血清 PG- I、PCR 水平较萎缩性胃窦炎组明显降低($P<0.01$);萎缩性胃窦炎组、全胃多灶性萎缩性胃炎组血清 G-17 水平较萎缩性胃窦体组明显降低($P<0.01$)。见表 2。

表 2 不同萎缩部位血清 PG- I、PGR、G-17 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	PG-I($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17(pmol/L)
萎缩性胃窦炎组	50	122.34 $\pm$ 33.71	11.49 $\pm$ 8.93	4.43 $\pm$ 3.06
萎缩性胃体炎组	40	92.68 $\pm$ 25.49	7.74 $\pm$ 2.76	8.54 $\pm$ 5.03
全胃多灶性萎缩性胃炎组	14	73.48 $\pm$ 9.27	8.45 $\pm$ 3.93	2.69 $\pm$ 1.72
F		21.27	3.83	17.97
P		<0.01	<0.05	<0.01

2.3 血清 PG 联合 C¹³呼气试验检测阳性率比较及临床诊断价值 以血清 PG- I、PGR 及 C¹³呼气试验任意一项阳性即判定为血清 PG 联合 C¹³呼气试验阳性。萎缩性胃炎组阳性率明显高于非萎缩性胃炎组及胃溃疡组,3 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 PG 联合 C¹³呼气试验检测诊断萎缩性胃炎的灵敏度、阳性预测值及阴性预测值均明显高于单独血清 PG 检测($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 PG 联合 C ¹³ 呼气试验检测与血清 PG 检测诊断价值比较(%)				
项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
血清 PG 联合 C ¹³ 呼气试验	88.46	78.68	65.74	94.41
血清 PG	76.92*	80.08	60.61*	89.70*

注:与联合试验比较,* $P<0.05$

2.4 血清 G-17 诊断萎缩性胃炎的 cut-off 值 以血清 G-17 值作 ROC 曲线,判断 G-17 诊断萎缩性胃炎的曲线下面积(AUC)为 0.78, cut-off 值为 7.81 pmol/L,约登指数为 0.46,见图 1。

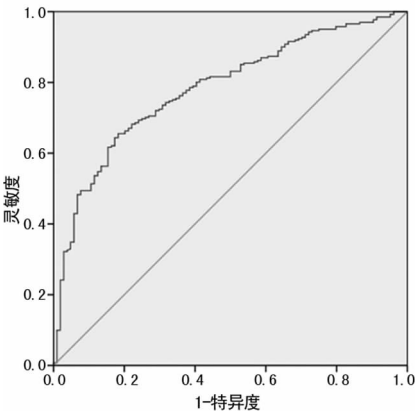


图 1 G-17 诊断萎缩性胃炎 ROC 曲线

3 讨 论

PG 是胃蛋白酶的前体,能反映主细胞的数量,可在胃液、血清和尿液中检测其水平^[6]。PG 根据免疫原性可分为 PG- I 和 PG- II 两种亚型。PG- I 主要由胃底腺主细胞和黏液细胞分泌,PG- II 除由胃底腺主细胞和黏液细胞分泌外,贲门腺及胃窦幽门腺和十二指肠近端的 Brunner 腺也能分泌。当胃黏膜发生慢性炎症时,炎症因子刺激导致 PG- I、PG- II 水平升高,当慢性炎症导致腺体萎缩时,主细胞被假幽门腺细胞所代替,PG- I 水平下降,PG- II 合成不变或增高,导致 PGR 下降,因此 PG 水平的变化可反映胃黏膜的功能状态,具有胃黏膜“血清学活组织检查”的价值^[7]。本研究结果显示,萎缩性胃炎组的血清 PG- I、PGR 较非萎缩性胃炎组及胃溃疡组均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),而 PG- II 的水平差异无统计学意义;按不同萎缩部位分组,萎缩性胃体炎及全胃多灶性萎缩性胃炎的血清 PG- I、PGR 较萎缩性胃窦炎明显下降($P<0.01$)。有研究表明,胃溃疡及十二指肠溃疡患者的血清 PG 水平明显较健康人高,并认为血清 PG 也参与了溃疡的发生、发展^[8]。本研究中胃溃疡组 PG- I 水平较非萎缩性胃炎组明显升高,与文献^[9-10]报道一致,可能与胃溃疡患者胃黏膜炎症刺激,处于应激状态致胃主细胞分泌功能增强有关。

HP 感染与消化道疾病的发生关系密切,也作为导致慢性萎缩性胃炎、胃溃疡发生的重要病因,且 HP 感染与胃癌发病率呈正相关^[11]。尹作花等^[12]研究认为,HP 感染可影响血清 PG 水平,本研究将血清 PG 联合 C¹³呼气试验检测,萎缩性胃炎组阳性率明显高于非萎缩性胃炎组及胃溃疡组($P<0.05$),其灵敏度为 88.46%,特异度为 78.68%,阳性预测值为 65.74%,阴性预测值为 94.41%,其中灵敏度、阳性预测值及阴性预测值均明显高于单独进行血清 PG 检测($P<0.05$)。

G-17 是由胃窦 G 细胞合成和分泌的 α -酰胺化胃泌素,主要生理功能为刺激胃酸分泌、促进胃黏膜细胞增殖和分化。血清 G-17 水平取决于胃内酸度及胃窦 G 细胞数量^[13],当胃窦的 pH 值升高时促进胃泌素的分泌,导致胃液特别是盐酸分泌增多,而当胃内部的 pH 值降低时胃泌素的分泌就降低或停止,盐酸的分泌也随之减少;胃窦萎缩患者 G 细胞数量减少,G-17 的分泌通常处于较低水平,对于胃体萎缩患者由于泌酸腺减少,胃内呈低胃酸状态,导致 G-17 的分泌升高^[7]。血清 G-17 水平是反映胃窦分泌功能的敏感指标之一,可以提示胃窦黏膜萎缩状况或是否存在异常增殖。本研究中,萎缩性胃炎组血清 G-17 值明显低于非萎缩性胃炎组及胃溃疡组,3 组间差异有统计学

意义($P<0.05$);按不同萎缩部位分组,萎缩性胃窦炎组及全胃多灶性萎缩性胃炎组的血清 G-17 水平较萎缩性胃体炎组明显降低($P<0.01$),与上述结论相符。关于 G-17 诊断萎缩性胃炎的 cut-off 值,何玉善等^[6]提出 G-17 诊断萎缩性胃炎的 cut-off 值为 8.3 pmol/L,胡丽波等^[14]把 G-17 高表达作为萎缩性胃炎的标志,近期国内一相关研究把 G-17 水平低于 0.5 pmol/L 和高于 4.7 pmol/L 均作为胃癌的高风险指标^[15]。本研究中根据 ROC 曲线,判断 G-17 诊断萎缩性胃炎的 cut-off 值为 7.81 pmol/L, AUC 为 0.78,约登指数为 0.46,与有关研究结果不完全一致,考虑与各厂家试剂种类、样本数量及病变部位、程度有关。

综上所述,血清 G-17 及 PG 联合 C¹³呼气试验可以作为一种无创性的大规模筛查胃部疾病的有效手段,尤其适合对健康人群推广,对筛查阳性人群可行胃镜检查,以进一步明确诊断。

参考文献

[1] 周军,车虎森,何雪琴,等.血清胃蛋白酶原 I、II 在慢性萎缩性胃炎筛查中的应用价值[J]. 疑难病杂志,2014,13(10):1073-1075.

[2] 周陆艳.血清胃蛋白酶原 I、II 在慢性萎缩性胃炎筛查中的应用价值分析[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(19):4484-4485.

[3] 黄钱珍.血清胃蛋白酶原及幽门螺杆菌抗体在胃癌早期诊断中的意义临床分析[J]. 系统医学,2017,2(1):92-95.

[4] 葛勤利,万顺梅,杜坤庭,等.胃泌素-17、血清胃蛋白酶原、幽门螺旋杆菌抗体检测在胃癌的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(18):2624-2625.

[5] 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组.慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志,2017,46(5):289-293.

[6] 何玉善,李娜,刘思德,等.血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 含量用于筛查慢性萎缩性胃炎的参考值[J]. 现代消化及介入诊疗,2009,14(1):17-20.

[7] 王霄腾,蔡利军,吕宾.血清幽门螺杆菌抗体联合胃蛋白酶原检测在胃癌和癌前病变筛查中的应用[J]. 中华消化杂志,2016,36(9):582-587.

[8] 陈湘林,朱净.胃蛋白酶原 I 联合胃蛋白酶原 II 检测在胃病中的临床应用价值分析[J]. 医学综述,2016,22(10):2006-2008.

[9] 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,2015,68(1):121-122,125.

[10] 黄荣根,宋晓华,王春敏,等.健康体检人群幽门螺杆菌感染程度与血清胃蛋白酶原水平的关系[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(4):203-206.

[11] 徐巧莲,王小勇,杜燕,等.血清胃蛋白酶原检测在胃癌筛查中的价值[J]. 胃肠病学,2012,17(10):614-617.

[12] 尹作花,王立水,张欣,等.抑酸药对胃蛋白酶原和胃泌素 17 诊断胃癌的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2012,50(2):70-73.

[13] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化病学分会,中华医学会健康管理学分会,等.中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(2017 年,上海)[J]. 中华健康管理学杂志,2018,12(1):8-14.

[14] 胡丽波,谢津璧,万坚,等.血清胃蛋白酶原及胃泌素在胃部疾病中的表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(3):281-283.

[15] TU H, SUN L, DONG X, et al. A serological biopsy using five stomach-specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment: a multi-phase study[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(5):704-715.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2019-01-18)

(上接第 1074 页)

Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志,2010,14(4):300-304.

[5] 钟秋林,刘展翅.广州市 1 324 名吸毒人员 HIV、HBV、HCV 及梅毒感染状况调查[J]. 职业与健康,2012,28(7):854-855.

[6] 姜楠.某市吸毒人群艾滋病梅毒丙肝乙肝感染情况调查[J]. 河南大学学报(医学版),2012,31(2):102-103.

[7] 吴谦,祖建,卫晓丽,等.2013 年西安市强制戒毒人员乙型肝炎病毒感染及疫苗接种状况调查[J]. 中华预防医学杂志,2014,48(10):862-866.

[8] 周涛,赖星雄.吸毒人群 HBV、HCV、HIV、梅毒的感染现状调查研究[J]. 中国医学工程,2012,20(4):36-37.

[9] 窦文娟.320 例在戒毒人员传染病标志物检验结果分析[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(5):1204-1205.

[10] 熊华平,花文峰,王敏,等.广州地区吸毒人员 HBV、HCV 感染流行病学特征[J]. 热带医学杂志,2013,13(7):891-893,906.

[11] 李观强,叶有玩,万彦彬,等.深圳市龙岗区吸毒人群 HIV、HCV、TP 感染状况分析[J]. 中国医药科学,2012,2(4):132-134.

[12] 林金丽,梁玉潮,梁卫桥,等.436 例吸毒人员 HIV、HCV 和梅毒检测结果的分析[J]. 中国医药指南,2013,11(12):51-52.

[13] 刘天军,阚震.373 名吸毒人员性病、艾滋病感染情况分析[J]. 预防医学情报杂志,2016,32(4):365-368.

[14] 王思远,李宁,欧阳秀海.强制隔离戒毒人员中伪装精神疾病的识别与处置[J]. 中国药物滥用防治杂志,2018,24(1):36-38.

[15] 赵梦雪,杨国愉,张盈,等.重庆地区 1 031 名强制隔离戒毒人员心理健康状况[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(4):399-403.

(收稿日期:2018-08-23 修回日期:2018-12-03)