

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 14. 002

胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌对萎缩性胃炎的诊断价值*

阳仕雄, 沈 婷, 刘语新, 付汉东[△]

武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院中心实验室, 湖北孝感 432000

摘 要:目的 探讨血清胃蛋白酶原(PG)Ⅰ、PGⅡ、PGⅠ/PGⅡ比值(PGR)、胃泌素-17(G-17)和幽门螺杆菌(Hp)对萎缩性胃炎的早期诊断价值。**方法** 选取 2016 年 12 月至 2018 年 6 月来武汉科技大学附属孝感医院消化内科和胃肠外科就诊的 660 例萎缩性胃炎患者纳入研究组, 根据胃镜结果和病理诊断结果分为轻度组(236 例)、中度组(323 例)和重度组(101 例), 选择同期 50 例怀疑胃炎到该院进行进一步检测, 最终排除胃部疾病者纳入对照组。收集所有研究对象空腹血清标本, 采用 ELISA 检测血清中 PGⅠ、PGⅡ、G-17 水平, 并计算 PGR, 采用胶体金法检测 Hp。**结果** 随着胃黏膜萎缩程度加重, PGⅠ和 PGR 水平逐渐降低, PGⅡ和 G-17 水平逐渐升高。轻度组、中度组、重度组与对照组比较, PGⅠ、PGR 和 G-17 水平均明显降低, PGⅡ水平及 Hp 阳性率均明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据受试者工作特征曲线, PGⅠ、PGⅡ、PGR、G-17 诊断萎缩性胃炎的最佳临界值分别为 82.365 $\mu\text{g/L}$ 、9.958 $\mu\text{g/L}$ 、10.395、9.624 pmol/L。**结论** 检测血清 PGⅠ、PGⅡ、G-17 和 Hp 在萎缩性胃炎中有较高的诊断价值, 对防止癌前病变具有重要临床意义。

关键词:胃蛋白酶原; 胃泌素-17; 幽门螺杆菌; 萎缩性胃炎

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)14-1957-04

Diagnostic value of pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori for atrophic gastritis*

YANG Shixiong, SHEN Ting, LIU Yuxin, FU Handong[△]

Central Laboratory, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology/Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China

Abstract:Objective To investigate the effects of serum pepsinogen (PG)Ⅰ, PGⅡ, PGⅠ/PGⅡ ratio (PGR), gastrin-17 (G-17) and Helicobacter pylori (Hp) on atrophic gastritis. **Methods** A total of 660 patients diagnosed as atrophic gastritis in department of gastroenterology and gastrointestinal surgery in Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from December 2016 to June 2018 were selected into study group, and divided into mild atrophic gastritis group (236 cases), moderate atrophic gastritis group (323 cases) and severe atrophic gastritis group (101 cases) according to endoscopic findings and pathological diagnosis, and 50 persons without gastric diseases were recruited into control study. The fasting serum samples were collected, and the serum PGⅠ, PGⅡ, PGR, G-17 were simultaneously detected by ELISA, and Hp was detected by colloidal gold method. **Results** Compared with control group, PGⅠ, PGR and G-17 decreased, PGⅡ and Hp positive rate increased in other three groups, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And with the severity of atrophy increased, PGⅠ, PGR gradually decreased, PGⅡ and G-17 gradually increased. According to the receiver operating characteristic curve, the optimal cut-off values for PGⅠ, PGⅡ, PGR, and G-17 in diagnosis of atrophic gastritis were 82.365 $\mu\text{g/L}$, 9.958 $\mu\text{g/L}$, 10.395, and 9.624 pmol/L. **Conclusion** Detection of serum PGⅠ, PGⅡ, G-17 and Hp has high diagnostic value in atrophic gastritis, and has important clinical significance in prevention of precancerous lesions.

Key words:pepsinogen; gastrin-17; Helicobacter pylori; atrophic gastritis

萎缩性胃炎是公认的癌前病变, 幽门螺杆菌(Hp)是导致胃癌的主要病原体, Hp感染后, 生理病理的演变过程遵循“Hp感染-慢性胃炎-萎缩性胃炎-

肠上皮化生-异型增生-胃癌”的规律^[1]。胃癌作为我国常见的恶性肿瘤之一, 多数患者在确诊时已是中晚期。萎缩性胃炎容易导致胃癌, 国外有研究表明, 以

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2018CFB786);湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019F121)。

作者简介:阳仕雄,男,主管技师,主要从事免疫和分子诊断研究。△ 通信作者, E-mail:fu040620@163.com。

胃窦黏膜萎缩为主的萎缩性胃炎患者罹患胃癌的危险性是健康人的 18 倍,如果胃窦和胃体均存在黏膜萎缩,则其危险性是健康人的 90 倍^[2-3]。早诊断、早治疗萎缩性胃炎对避免发生胃癌尤为重要。目前,胃镜活检是诊断萎缩性胃炎的金标准,但作为有创检测,不适合常规筛查^[4]。因此,临床上迫切需要简便、经济、重复性好和无创伤,并可动态监测萎缩性胃炎发展变化的检测方法。有研究表明,血清胃蛋白酶原(PG)和胃泌素-17(G-17)水平可反映胃黏膜损伤情况,可替代胃镜检测^[5]。Hp 感染可导致萎缩性胃炎的发生,并进一步导致胃癌的发生,因此,检测 Hp 对萎缩性胃炎的诊断尤为重要。本研究就萎缩性胃炎进行研究,分析 PG、G-17、Hp 等相关指标对萎缩性胃炎的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 12 月至 2018 年 6 月武汉科技大学附属孝感医院消化内科和胃肠外科确诊的 660 例萎缩性胃炎患者纳入研究组,根据胃组织活检结果进一步分为轻度组($n=236$)、中度组($n=323$)和重度组($n=101$)。研究组中男 460 例,女 200 例;年龄 30~80 岁。选择同期 50 例怀疑胃炎到本院进行进一步检测,最终排除胃部疾病者纳入对照组,男 32 例,女 18 例,年龄 30~50 岁。轻度组、中度组、重度组与对照组的性别、年龄构成情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有研究对象纳入标准:1 个月内未服用抑酸药物,1 周内未服用黏膜保护剂,饮食规律,无消化道溃疡、胃糜烂、胃癌及慢性肝病史。所有研究对象排除标准:行胃镜检查前 1 个月内曾接触过质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂,1 周内使用过胃黏膜保护剂;有 Hp 根除史和消化性溃疡病史;急性上消化道出血须立即治疗;既往有胃或十二指肠手术史;一级亲属存在肿瘤病史和慢性肝病史等。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究获得武汉科技大学附属孝感医院伦理委员会批准后进行。

表 1 4 组研究对象一般资料比较(n)							
组别	性别		年龄(岁)				
	男	女	30~<40	40~<50	50~<60	60~<70	≥70
对照组	32	18	30	20	0	0	0
轻度组	180	56	16	152	23	36	9
中度组	212	111	59	139	71	44	10
重度组	68	33	9	45	30	11	6
χ^2	1.010	1.342	0.891	1.039	1.140	0.774	1.212

1.2 萎缩性胃炎诊断标准 研究组所有患者由内镜检查医生取活检组织 5 块:胃窦 2 块取自距幽门 2~

3 cm 的大弯和小弯处,胃体 2 块取自距贲门 8 cm 处的大弯(约胃体大弯中部)和距胃角近侧 2 cm 处的小弯,胃角 1 块。病理科医生根据最新的悉尼分类分析结果,并进行诊断^[6],萎缩程度以胃固有腺体减少各 1/3 来计算。轻度:固有腺体数减少不超过原有腺体的 1/3;中度:固有腺体数减少为原有腺体的 1/3~2/3;重度:固有腺体数减少超过 2/3,仅残留少数腺体,甚至完全消失。局限于胃小凹区域的肠化生不算作萎缩。胃黏膜层出现淋巴滤泡不算作萎缩,须观察其周围区域的腺体情况来决定是否为萎缩。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 所有患者于前 1 d 饮食清淡,忌饮酒,少抽烟,禁食 10 h 后,清晨采集外周静脉血 5 mL,3 000 g 离心 5 min,分离血清后,分装于两支试管:取 1 mL 血清于 1.5 mL EP 管中,放入冰箱保存前加 2 滴 G-17 稳定剂,用于检测 PG I、PG II、G-17;取 200 μ L 血清于另外一支 1.5 mL EP 管中,用于 Hp 检测。两管血清标本做好标记,均放于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中,待标本收集完整后分批对标本进行解冻和检测。

1.3.2 检测方法 PG I、PG II、G-17 采用由芬兰 BiohitOyj 公司生产的试剂盒及科华 KHB ST-360 酶标仪进行检测(ELISA)。Hp 检测采用英科新创科技有限公司生产的 Hp 检测试剂进行检测(胶体金法)。所有操作及结果判读均按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 STATA11.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两组比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的两组比较采用 Fisher 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 PG I、PG II、PG I/PG II 比值(PGR)、G-17 对萎缩性胃炎的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组研究对象各项指标比较 随着胃黏膜萎缩程度加重,PG I 和 PGR 水平逐渐降低,PG II 和 G-17 水平逐渐升高。轻度组、中度组、重度组与对照组比较,PG I、PGR 和 G-17 水平均明显降低,PG II 水平及 Hp 阳性率均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 各项指标对萎缩性胃炎的诊断性能分析 根据 ROC 曲线,诊断萎缩性胃炎的 PG I、PG II、PGR、G-17 最佳临界值分别为 82.365 μ g/L、9.958 μ g/L、10.395、9.624 pmol/L。PGR 诊断萎缩性胃炎的特异度最高,为 85.8%;G-17 诊断萎缩性胃炎的灵敏度最高,为 90.2%。见表 3。

表 2 4 组研究对象各项指标比较

组别	<i>n</i>	PG I ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	PG II ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	PGR($\bar{x}\pm s$)	G-17($\bar{x}\pm s, \text{pmol/L}$)	Hp 阳性率(%)
对照组	50	135.62±26.85	8.55±5.62	15.27±4.85	9.61±6.54	34.20
轻度组	236	120.54±31.69	9.68±6.85	12.30±3.58	4.52±3.65	78.91
中度组	323	110.24±38.65	11.57±8.62	9.35±2.87	6.89±4.81	84.34
重度组	101	96.78±34.47	18.34±10.84	5.62±1.98	8.25±3.99	86.72

表 3 血清 PG I、PG II、PGR、G-17 诊断萎缩性胃炎的性能分析

指标	最佳 临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	ROC 曲线下面积	95%CI
PGI	82.365 $\mu\text{g/L}$	78.9	76.4	0.839	0.785~0.895
PGII	9.958 $\mu\text{g/L}$	50.3	82.9	0.698	0.673~0.758
PGR	10.395	70.8	85.8	0.716	0.674~0.808
G-17	9.624 pmol/L	90.2	81.3	0.869	0.910~0.971

3 讨 论

胃癌在中国发生率较高,仅次于肺癌,早期诊断胃癌的前期病变——萎缩性胃炎,并尽早进行治疗可降低胃癌的发病率。血清 PG 和 G-17 检测有利于早期诊断萎缩性胃炎,并且联合检测 PG、G-17 及 Hp 可提高对萎缩性胃炎诊断的灵敏度和特异度^[7-9]。

PG 是胃黏膜所分泌的一种天冬氨酸蛋白酶前体,主要成分为 PG I 和 PG II,PG I 主要由主细胞和胃底腺的颈黏液细胞分泌;PG II 除由主细胞分泌外,也可由泌酸腺颈、贲门腺和幽门腺黏液细胞及十二指肠上端 Brunner 腺产生。PG 不仅有助于判断胃黏膜是否萎缩,也可明确萎缩涉及部位及病变程度,可替代胃镜检测。KIM 等^[10]研究表明,PG I、PG II 水平及 PGR 与胃窦、胃体慢性炎症萎缩程度呈正相关。有研究表明,血清 PG 和 PGR 降低是胃体萎缩的生物标志物,推荐将 PG 和 PGR 用于胃体萎缩性胃炎的早期筛查^[11],本研究结论与之相符。然而,MCNI-CHOLL 等^[12]指出,PG I 和 PG II 水平及 PGR 用于筛查萎缩性胃炎并不可靠,因为在不同人种中 PG 水平存在差异,必须通过大样本、大数据统计分析得出本地区 PG 水平参考值。国外文献显示,关于 PG 异常界定也有很大区别,一项为期 10 年的针对无症状患者的追踪研究表明,以 PG I ≤70 $\mu\text{g/L}$ 且 PGR ≤3.0 作为萎缩性胃炎的诊断标准,以此追踪随访发展为胃癌的风险较高^[13]。本研究结果与之差异较大的可能因为:(1)不同地区的人们生活习惯有很大区别,可能影响上述指标水平,本文研究对象均来自孝感地区;(2)采集标本时研究对象当时的生理状态可能影响激素的分泌,也会影响结果;(3)检测方法不同也是造成结果差异的原因之一,本研究采用传统的

ELISA 进行检测,而目前检测 PG 的方法很多,如化学发光法等;(4)研究样本偏小,也会影响最终结果。

G-17 是由胃窦部及十二指肠近端黏膜中 G 细胞分泌的一种胃肠激素,主要刺激壁细胞分泌盐酸,还能刺激胰液和胆汁的分泌,也有轻微刺激主细胞分泌 PG 等作用。G-17 分泌主要受胃内 pH 值、G 细胞数量和进食(蛋白质是最佳刺激物)的影响。G-17 水平是反映胃窦分泌功能的敏感指标,在诊断和筛查萎缩性胃炎和胃癌方面有重要作用^[14]。KIKUCHI 等^[15]研究发现,血清 G-17 水平降低与胃窦萎缩无直接关系,因为在胃窦 G 细胞减少,以及高胃酸水平的负反馈抑制下 G-17 均会降低。根据本研究结果分析得出,萎缩性胃炎患者 G-17 水平明显下降,并根据 ROC 曲线得出诊断萎缩性胃炎 G-17 水平的最佳临界值为 9.624 pmol/L。理论上,考虑到萎缩性胃炎 G-17 水平可能与胃黏膜萎缩程度和萎缩部位不同有关,即胃窦萎缩者 G-17 水平降低,胃体萎缩者 G-17 水平往往升高,本研究胃窦萎缩者居多,所以导致本研究中研究组 G-17 水平较对照组偏低。

Hp 是导致消化性溃疡、慢性胃炎和胃癌的主要病原体。经研究发现,Hp 的细胞毒素基因 A(CagA)和空泡毒素(VacA)等毒力因子均可导致胃癌的发生,CagA 上调胃泌素基因的表达,ERK/MAPK 和 JAK/STAT 信号通路参与了 CagA 对胃泌素表达的调控^[16]。Hp 感染在中国人群中普遍存在,很多 Hp 感染均会导致慢性活动性胃炎的发生,接着是胃黏膜炎症、胃黏膜萎缩、肠上皮化生、上皮肉瘤变和胃癌等一系列的演变过程。谢曙文等^[17]的研究结果显示, Hp 阳性组 G-17、PG II 和 PGR 水平明显比 Hp 阴性组高。

PG、G-17 及 Hp 检测方法创伤小、速度快,可同时对大量标本进行检测。在现有的多种萎缩性胃炎筛查方法中,PG、G-17 及 Hp 检测具有诊断准确度高,流程简洁高效,简单易用等优点,可作为胃镜检测前的第一线萎缩性胃炎普查方式^[18-19]。在常规体检中纳入胃镜检测是不现实的,通过非侵入性的血清 PG 检测将浅表性胃炎、糜烂性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡等胃癌高危人群筛查出来,再进行胃镜检测是一个切实可行的方案。所以,有上腹部疼痛,饱胀感

或烧灼感,食欲减退,暖气,黑便或大便潜血(+),乏力,消瘦,贫血,有胃溃疡或慢性胃病史,且近期症状加重,中年以上,无胃病史,但近期出现胃部疾病症状,多年前因胃良性疾病行胃大部切除,近期出现消化道症状者首先应检测 PG、G-17 及 Hp,如果结果异常再行胃镜等检测。

尽管多项研究证实 PG、G-17 及 Hp 与萎缩性胃炎密切相关^[16-19],但各研究分析得出上述指标诊断萎缩性胃炎的灵敏度和特异度有较大差异,这可能与各研究所选取的检测方法原理、试剂盒和研究对象等因素有关。

综上所述,早期检测 PG、G-17 及 Hp 能提高萎缩性胃炎的诊断性能,有助于对胃黏膜萎缩程度风险分层和早期诊断、早期治疗。

参考文献

- [1] GONG E J, LEE J Y, BAE S E, et al. Characteristics of non-cardia gastric cancer with a high serum anti-Helicobacter pylori IgG titer and its association with diffuse-type histology[J]. PLoS One, 2018, 13(4): 195-206.
- [2] 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): E359-E386.
- [3] CHEN X Z, HUANG C Z, HU W X, et al. Gastric cancer screening by combined determination of serum helicobacter pylori antibody and pepsinogen concentrations: ABC method or gastric cancer screening[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(10): 1232-1239.
- [4] AISHA S, MATTHEW D, STEPHEN M, et al. Gastric endoscopic submucosal dissection as a treatment for early neoplasia and for accurate staging of early cancers in a United Kingdom Caucasian population[J]. World J Gastrointest Endosc, 2017, 9(12): 561-570.
- [5] MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, RAJPOUT Y A. Screening of precancerous gastric lesions by serum pepsinogen, gastrin-17, Anti-Helicobacter pylori and Anti-Caga antibodies in dyspeptic patients over 50 years old in Guilan Province, North of Iran[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(18): 7635-7638.
- [6] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 24.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] 张玲霞, 庄坤, 张沥, 等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 与萎缩性胃炎关系的研究[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(3): 279-282.
- [10] KIM E H, KANG H, PARK C H, et al. The optimal serum pepsinogen cut-off value for predicting histologically confirmed atrophic gastritis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(8): 663-668.
- [11] TONG Y, WU Y, SONG Z, et al. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 1-7.
- [12] MCNICHOLL A G, FORNE M, BARRIO J, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(9): 941-948.
- [13] FATEMEH N K, GHOLAMREZA R, SHAHRYAR 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 Pacific J Cancer Prev, 2014, 15: 7433-7436.
- [14] WANG X, LING L, LI S S, et al. The diagnostic value of gastrin-17 detection in atrophic gastritis a Meta-Analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18): 1-9.
- [15] KIKUCHI R, ABE Y, IJIMA 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.
- [16] TEGTMEYER N, WESSLER S, NECCHI V, et al. Helicobacter pylori employs a unique basolateral type IV secretion mechanism for Caga delivery[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(4): 552-558.
- [17] 谢曙文, 李树锦, 胡召锁. 血清 G-17 PG-I PG-II 水平与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 安徽医学, 2015, 36(8): 954-956.
- [18] ZAGARI R M, RABITTI S, GREENWOOD D C, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7): 657-667.
- [19] 刘中娟, 郭子建, 赵召霞, 等. 胃蛋白酶原、胃泌素-17 及 Hp-IgG 抗体对胃癌、萎缩性胃炎患者胃粘膜状况的血清学评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(5): 576-580.