

联合检测血清胃蛋白酶原和胃泌素在温州地区老年胃癌高危人群中的筛查价值

林细州 李建新 郑亮

[摘要] 目的 探讨联合检测血清胃蛋白酶原(PG)和胃泌素(G-17)筛查在温州地区老年胃癌高危人群中的可行性及应用价值。方法 将接受胃镜检查的476例老年患者按照组织病理学结果分为非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎伴肠化组、萎缩性胃炎伴低级别瘤变组(低级别瘤变组)、萎缩性胃炎伴高级别瘤变组(高级别瘤变组)、胃癌组。采用酶联免疫吸附法测定血清PG I、PG II、G-17含量并比较六组间各指标的差异,绘制PG I、PG II、PGR、G-17筛选老年胃癌高危人群的ROC曲线。结果 各组血清PG I、PGR表达随着病情的发展呈进行性下降(F 分别=17.04、9.56, P 均 <0.05)。其中肠化组、低级别瘤变组、高级别瘤变组及胃癌组PG I表达明显低于非萎缩性胃炎组(t 分别=6.25、2.93、4.33、8.66, P 均 <0.05);胃癌组PG I明显低于与萎缩性胃炎组和肠化组(t 分别=5.16、4.60, P 均 <0.05);胃癌组PGR表达均明显低于非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、肠化组(t 分别=5.83、4.83、6.38, P 均 <0.05)。肠化组、胃癌组G-17水平明显高于非萎缩性胃炎组(t 分别=3.81、3.41, P 均 <0.05)。血清PG和G-17筛查老年胃癌高危临界值为:PG I <131.39 ng/ml, PGR <4.99 , G-17 >15.00 pmol/L。结论 血清PG I、PGR、G-17可作为老年胃癌前状态和胃癌的早期提示,当血清PG I及PGR降低、G-17升高时,提示应进行胃镜精查。

[关键词] 血清胃蛋白酶原; 胃泌素; 老年; 胃癌; 萎缩性胃炎

Application of combined detection of pepsinogen and gastrin-17 in screening of elderly high-risk people for gastric cancer in Wenzhou area LIN Xizhou, LI Jianxin, ZHENG Liang. Department of Gastroenterology, Wenzhou No.3 Clinical Institute Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate feasibility and clinical value of pepsinogen (PG) combined with gastrin-17 (G-17) in screening of elderly high-risk people for gastric cancer in Wenzhou area. **Methods** A total of 476 aged patients were divided into six groups: non-atrophic gastritis group, atrophic gastritis group, atrophic gastritis with intestinal metaplasia group, atrophic gastritis with low-grade gastric intraepithelial neoplasia group, atrophic gastritis with high-grade gastric intraepithelial neoplasia group and gastric cancer group according to histopathological results. The levels of PG I, PG II, PGR and G-17 among six groups were detected by ELISA method. The receiver operating characteristic (ROC) curves of PG I, PG II, PGR and G-17 for screening aged patients with high risk of gastric cancer were drew. **Results** The expression of PG I and PGR among six groups were gradually declined with progress of gastric diseases ($F=17.04$, 9.56 , $P<0.05$). The PG I levels of atrophic gastritis with intestinal metaplasia group, atrophic gastritis with low-grade gastric intraepithelial neoplasia group, atrophic gastritis with high-grade gastric intraepithelial neoplasia group and gastric cancer group were significantly lower than that of non-atrophic gastritis group ($t=6.25$, 2.93 , 4.33 , 8.66 , $P<0.05$). The PG I level of gastric cancer group was significantly lower than that of atrophic gastritis group and atrophic gastritis with intestinal metaplasia group ($t=5.16$, 4.60 , $P<0.05$). The PGR of gastric cancer group was significantly lower than

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.04.007

科研项目:温州市公益性科技计划项目(Y20170331)

作者单位:325000 浙江温州,温州市人民医院,温州医科大学温州市第三临床学院消化内科

通讯作者:郑亮, Email: zhengliang66@126.com

that of non-atrophic gastritis group, atrophic gastritis group, atrophic gastritis with intestinal metaplasia group ($t=5.83$, 4.83 , 6.38 , $P<0.05$). The expressions of G-17 of atrophic gastritis with intestinal metaplasia group and gastric cancer group were significantly

higher than that of non-atrophic gastritis group ($t=3.81, 3.41, P<0.05$). The cut-off values of PG I, PGR and G-17 in aged people with high risk are 131.39 ng/ml, 4.99, and 15.00 pmol/L respectively. **Conclusion** Combined detection of PG I, PGR, and G-17 has great important clinical value for the early diagnosis of gastric cancer in aged person. When the PG I and PGR decreased and the G-17 increased, gastroscopy should be performed.

[Key words] pepsinogen; gastrin; aged; gastric cancer; atrophic gastritis

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,位居全球癌症死因第二位。统计发现60岁以上的老年人群罹患胃癌风险是60岁以下人群的5.3倍^[1],且65岁以后胃癌发病率高达28.5%^[2]。胃癌的预后与诊治时机密切相关,胃镜是诊断早期胃癌最主要的检查手段,但具侵入性,且老年人群多合并基础疾病,胃镜检查耐受性差,往往不愿接受胃镜检查而延误早期胃癌诊治。本次研究联合检测血清胃蛋白酶原和胃泌素,旨在探讨这两个指标对筛查老年胃癌高危人群的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年4月至2018年4月在温州市人民医院接受胃镜检查 and 病理组织学检查的患者476例,纳入标准:①结合胃镜和病理后诊断为非萎缩性胃炎或萎缩性胃炎或萎缩性胃炎伴肠化或萎缩性胃炎伴低级别瘤变或萎缩性胃炎伴高级别瘤变或胃癌;②年龄 ≥ 60 岁。排除标准:①近1个月内使用过抗生素、非甾体抗炎药、抑酸药和胃黏膜保护剂;②胃十二指肠切除术后;③患有全身其他系统或器官良、恶性肿瘤;④存在心脑血管等胃镜检查禁忌证;⑤1周内使用过抗凝药物。本次研究经过医院伦理委员会审批。其中男性269例、女性207例;年龄60~95岁,平均(69.74 \pm 7.84)岁。

1.2 方法 所有患者均同意自费检测血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、胃泌素-17 (gastrin-17, G-17)。采集受检者空腹静脉血,分离血清后-20℃保存待测,用酶联免疫吸附试验方法测定含量 PG I、PG II、G-17,计算 PG I/PG II 比值(PGR)。同日进行胃镜检查并于胃体及胃窦取胃黏膜活检组织两块,如有阳性病灶,对病灶再取两块组织进行病理分析。根据病理结果分组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,并使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价各项指标对胃癌的诊断价值,设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理分组 纳入的476例老年患者,根据病理切片结果分组,分成非萎缩性胃炎组86例、萎缩性胃炎组50例、萎缩性胃炎伴肠化(肠化组)249例、萎缩性胃炎伴低级别瘤变组(低级别瘤变组)7例、萎缩性胃炎伴高级别瘤变(高级别瘤变组)19例、胃癌组65例。

2.2 各组病例血清 PG I、PG II、PGR、G-17 水平比较 见表1

表1 各组 PG I、PG II、PGR 和 G-17 水平比较

组别	PG I/ng/ml	PG II/ng/ml	PGR	G-17/pmol/L
非萎缩性胃炎组	179.77 \pm 82.20	24.48 \pm 15.09	9.27 \pm 7.11	10.27 \pm 10.95
萎缩性胃炎组	146.03 \pm 91.49	21.34 \pm 16.44	8.98 \pm 5.79	16.60 \pm 15.40
肠化组	121.44 \pm 73.66*	17.82 \pm 13.58*	8.85 \pm 6.03	17.85 \pm 16.48*
低级别瘤变组	93.92 \pm 42.90*	18.82 \pm 12.14	6.14 \pm 3.15	12.95 \pm 10.07
高级别瘤变组	86.66 \pm 62.39*	17.55 \pm 15.14	6.83 \pm 6.36	24.04 \pm 23.17
胃癌组	73.57 \pm 43.03** Δ	24.80 \pm 17.23 Δ	3.65 \pm 2.61** Δ	19.19 \pm 17.37*

注:*,与非萎缩性胃炎组比较, $P<0.05$;*,与萎缩性胃炎组比较, $P<0.05$; Δ :与肠化组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,各组血清 PG I 表达随着病情的发展呈进行性下降($F=17.04, P<0.05$),肠化组、低级别瘤变组、高级别瘤变组及胃癌组 PGI 表达明显低于非萎缩性胃炎组(t 分别=6.25、2.93、4.33、8.66, P

均 <0.05);胃癌组 PG I 明显低于与萎缩性胃炎组和肠化组(t 分别=5.16、4.60, P 均 <0.05)。

各组血清 PG II 表达随着病情的发展逐渐下降,而在胃癌组中明显升高($F=4.18, P<0.05$),其中肠

化组 PG II 明显低于非萎缩性胃炎组 ($t=3.60, P<0.05$), 胃癌组 PG II 明显高于肠化组 ($t=3.39, P<0.05$)。

各组血清 PGR 表达随着病情的发展呈下降趋势 ($F=9.56, P<0.05$), 其中胃癌组 PGR 表达明显低于非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、肠化组 (t 分别=5.83、4.83、6.38, P 均 <0.05)。

各组血清 G-17 均不相同, 差异有统计学意义 ($F=4.28, P<0.05$), 其中肠化组、胃癌组 G-17 水平明显高于非萎缩性胃炎组 (t 分别=3.81、3.41, P 均 <0.05)。

2.3 血清 PG I、PG II、PGR、G-17 诊断胃癌的诊断价值 以胃癌癌前病变(萎缩性胃炎、肠化组和瘤变组)或胃癌为最终结局绘制 PG I、PG II、PGR、G-17 ROC 曲线, 各指标的最佳临界值及灵敏度、特异度见表 2。

表2 各指标的最佳临界值及灵敏度、特异度比较

指标	临界值	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积
PG I	131.39 ng/ml	65.40	73.31	0.73
PG II	17.09 ng/ml	54.60	68.60	0.62
PGR	4.99	36.23	84.93	0.59
G-17	15.00 pmol/L	51.01	87.32	0.59

由表 2 可见, PG I ROC 曲线下面积最大, 用于老年人群胃癌前病变和胃癌筛查的诊断价值较高。

3 讨论

萎缩性胃炎是胃癌最主要癌前病变, 80% 以上胃癌合并有胃黏膜萎缩^[3]。PG I 主要由胃底腺主细胞和黏液颈细胞分泌。PG II 由胃底腺、贲门腺、幽门腺、十二指肠 Brunner 氏腺分泌, 胃黏膜萎缩严重进展时, 幽门腺取代主细胞, 血清 PG I 浓度下降, PG II 水平不变。本次研究中 PG I 在非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、萎缩性胃炎伴肠化、低级别瘤变、高级别瘤变、胃癌中表达呈进行性下降 (P 均 <0.05), 与既往研究^[4]一致。但本研究中各组血清 PG II 表达随着病情的发展逐渐下降, 而在胃癌组中明显升高, 有待进一步研究。国内有研究表明, 检测血清 PG 与胃镜检查对萎缩性胃炎的临床诊断价值相当^[5]。2008 年亚太胃癌预防共识意见和 2014 年中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见均将其推荐用于胃癌筛查^[6]。Kwak 等^[7] 研究发现, PGR 降低与胃癌风险的增加呈显著正相关, 认为 PGR 预测胃癌的发生等效于 Meining 组织学的胃癌危险指数。本次研究

结果显示, 胃癌组 PGR 表达均明显低于非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、肠化组 (P 均 <0.05), 提示 PGR 可以预测胃癌发生; 其中 PGR 在高级别瘤变组中有升高, 但差异无统计学意义, 可能与病例数较少有关, 有待进一步研究。

研究发现, 采用血清 PG 初筛后再对高危人群行胃镜检查对胃癌特别是早期胃癌、高级别上皮内瘤变的检出率明显低于直接胃镜筛查, 提示单用 PG 初筛会有较大的漏筛率^[8]。Henwood 等^[9] 发现随着癌变模式递增, 胃泌素和胆囊收缩素- β 受体阳性率相应递增, 有生物活性的胃泌素 80%~90% 为 G-17, 可用于胃癌的筛查。本次研究结果显示, G-17 在非萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎组、萎缩性胃炎伴肠化组、胃癌组中呈进行性升高 (P 均 <0.05)。

本次研究针对温州地区 ≥ 60 周岁人群统计分析, 发现 PG I < 131.39 ng/ml, PGR > 4.99 , G-17 > 15.00 ng/ml 即提示胃癌高危, 这部分患者需进行胃镜精查。PG I ROC 曲线下面积相对 PGR、G-17 大, PG I < 131.39 ng/ml 诊断胃癌前病变和胃癌灵敏度为 65.40%, 特异度为 73.31%, 可用于筛查老年胃癌高危患者。

综上所述, 联合检测血清 PG 和 G-17 筛查出老年人群胃癌高危个体后进行胃镜精查, 可以提高胃癌检出率, 具有重要临床意义。

参考文献

- 1 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study[J]. Gut, 2005, 54(6): 764-768.
- 2 Bruckner HW, Morris JC, Mansfield P. Neoplasm of the stomach. Cancer Medicine[M]. 5th ed, Hamilton: BC Decker, 2000: 1355-1390.
- 3 Kikuchi R, Abe Y, Iijima 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.
- 4 马颖杰, 王惠吉. 老年胃黏膜病变患者血清胃蛋白酶原变化[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(2): 84-86.
- 5 惠文佳, 周春艳, 刘卫东, 等. 血清胃蛋白酶原检测与胃镜检查对慢性萎缩性胃炎临床诊断价值的比较[J]. 检验医学, 2017, 32(3): 169-172.
- 6 吕宾. 重视胃癌的筛查和早期诊断[J]. 浙江医学, 2018, 40(14): 1521-1543. (下转第 340 页)

3个月后的总有效率明显高于低分子肝素治疗的癌症患者($P < 0.05$),说明利伐沙班较低分子肝素治疗效果更好。本次研究从安全性方面考虑,利伐沙班和低分子肝素的不良事件发生率无明显差异($P > 0.05$),表明两者的安全性能相近,两者均可使用。本次研究中并未发生研究对象死亡的现象,主要因为随访时间较短,两种抗凝剂对患者死亡的影响还需大量的数据和时间进行探究分析。

综上所述,两种抗凝剂(利伐沙班、低分子肝素)在治疗癌症并发静脉血栓栓塞症患者的不良事件发生率无明显的差异,安全性均可,但应用低分子肝素总有效率稍低于应用利伐沙班,因此临床上建议患者多采用利伐沙班治疗。

参考文献

- 1 王永刚,史振宇,符伟国,等.利伐沙班和低分子肝素用于部分实体恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症抗凝的疗效分析[J].复旦学报(医学版),2018,45(1):57-61.
- 2 崔向丽,万子睿,侯珂露,等.95例肿瘤合并肺栓塞患者临床特点分析[J].临床荟萃,2017,32(12):1041-1044.
- 3 刘存发,李俊海,张秀军.恶性肿瘤合并深静脉血栓形成50例临床分析[J].中国肿瘤外科杂志,2011,3(1):23-25.
- 4 钟绿,汤绍辉.低分子量肝素对恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者生存影响的Meta分析[J].中国全科医学,2018,21(5):595-603.
- 5 詹冬明.低分子肝素对下肢骨折患者术前静脉血栓的预

- 防疗效观察[J].中国处方药,2019,17(3):96-97.
- 6 周海辉,葛卫红.肿瘤相关性血栓栓塞症的研究进展[J].药学与临床研究,2016,24(1):39-42.
- 7 艾克拜尔·尤努斯,杰恩斯·达尼牙尔,陈江涛,等.利伐沙班与低分子量肝素治疗老年膝关节骨肿瘤术后静脉血栓栓塞的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(18):5180-5182.
- 8 张开放,郭忠卫,宋焕瑾.利伐沙班和低分子量肝素钙在人工关节置换术后预防深静脉血栓形成的效果比较[J].中国康复理论与实践,2011,17(12):1148-1151.
- 9 夏传星.高血压脑出血术后使用低分子肝素预防下肢深静脉血栓形成的效果观察[J].双足与保健,2018,27(16):15-16.
- 10 李楠,赵庆春,党大胜.利伐沙班与传统抗凝方案对冠脉事件影响Meta分析[J].临床军医杂志,2018,46(3):258-262.
- 11 张晓燕.低分子肝素钙联合气压治疗对预防妇科肿瘤术后下肢静脉血栓的效果观察[J].中外女性健康研究,2018(18):48-49.
- 12 Attard C, Monagle P, Kubitzka D, et al.The in-vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in neonates[J].Blood Coagul Fibrinolysis,2014,25(3):237-240.
- 13 Molly G.Minze, Yu-Yu Kwee, Ronald G.Hall.Low-molecular-weight heparin prophylaxis dosing[J].J Pharm Technol,2016,32(2):75-80.

(收稿日期 2019-01-31)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第310页)

- 7 Kwak MS, Kim N, Lee HS, et al.Predictability of serum pepsinogen for the development of gastric cancer in comparison to the histologic risk index[J].Gig Dis Sci, 2010, 55(8): 2275-2282.
- 8 吕艳丽,李毅,刘光顺,等.胃癌高发区血清胃蛋白酶原初筛加高危人群胃镜检查方案与直接胃镜筛查方案的效果

- 比较[J].中华肿瘤杂志,2013,35(5):394-397.
- 9 Henwood M, Clarke PA, Smith AM, et al.Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma[J].Br J Surg,2001,88(4):564-568.

(收稿日期 2018-10-28)

(本文编辑 蔡华波)