

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.019

血清 PG I、PG II 联合幽门螺杆菌抗体检测诊断胃癌的可行性分析

唐与浓,陈 凌,肖 静,宫大为,于子涵

辽宁省金秋医院消化内科,辽宁沈阳 110000

摘 要:目的 对血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II 联合幽门螺杆菌(Hp)抗体检测诊断胃癌的可行性进行分析。方法 对 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于该院消化内科治疗并行胃镜检查的 1 800 例患者进行横断面研究。根据病理诊断标准将研究对象分为对照组(胃黏膜正常)999 例、萎缩性胃炎组 758 例、胃癌组 43 例。采集所有研究对象血液标本,并检测血清 PG I、PG II 及 Hp 抗体水平。对比 3 组患者血清 PG I、PG II、PG I / PG II 比值(PGR)及 Hp 抗体。Logistic 回归分析用于分析 PG 单独及联合 Hp 抗体预测萎缩性胃炎及胃癌的准确率。对各项指标预测萎缩性胃炎及胃癌的灵敏度、特异度及最佳临界值进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果 血清 PG I、PGR 的表达在对照组、萎缩性胃炎组及胃癌组中呈逐渐下降趋势,3 组总体比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。萎缩性胃炎组及胃癌组患者血清 PG I、PGR 表达均低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);胃癌组 PGR 表达低于萎缩性胃炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Hp-IgG 阳性率由低到高分别为对照组(32.53%)、胃癌组(65.12%)、萎缩性胃炎组(74.67%)。Logistic 回归分析结果显示,PG 单独及 PG 联合 Hp 抗体检测对萎缩性胃炎的预测准确率分别为 77.8%和 81.8%,对胃癌的预测准确率分别为 72.1%和 76.7%。ROC 曲线分析结果显示,PG I 诊断萎缩性胃炎和胃癌的最佳临界值分别为 83.24、63.55 $\mu\text{g/L}$,AUC 分别为 0.81、0.72($P<0.05$)。PGR 诊断萎缩性胃炎和胃癌的最佳临界值分别为 4.13、3.53, AUC 分别为 0.67、0.63($P<0.05$)。结论 PG I、PGR 可作为胃癌的病情变化指标,PG 与 Hp 抗体联合检测可作为胃癌的筛查手段。

关键词:胃蛋白酶原; 幽门螺杆菌; 胃癌; 胃炎; 可行性

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)01-0073-04

Diagnostic value of serum PG I ,PG II and Helicobacter pylori antibody for gastric cancer

TANG Yunong, CHEN Ling, XIAO Jing, GONG Dawei, YU Zihan

Department of Gastroenterology, Jinqiu Hospital of Liaoning, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum pepsinogen (PG) I ,PG II ,and Helicobacter pylori (Hp) antibody for gastric cancer. **Methods** A cross-sectional study was performed on 1 800 subjects underwent gastroscopy and they were divided into three groups according to the pathological diagnostic criteria, including control group ($n=999$), atrophic gastritis group ($n=758$), and gastric cancer group ($n=43$). Then the levels of PG I ,PG II ,PG I /PG II (PGR) and Hp antibody of the three groups were detected and compared. Logistic regression analysis was used to analyzed the accuracy of PG alone and combined with Hp antibody in predicting atrophic gastritis and gastric cancer. ROC analysis was conducted to analyzed the sensitivity, specificity and optimal critical value of the above indicators in predicting atrophic gastritis and gastric cancer. **Results** The levels of serum PG I and PGR in the control group, atrophic gastritis group and gastric cancer group showed a decreasing trend, with statistical difference ($P<0.05$). The expressions of serum PG I and PGR in the atrophic gastritis group and gastric cancer group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Hp-IgG positive rate ranked in an ascending order was control group(32.53%), gastric cancer group (65.12%) and atrophic gastritis group (74.67%). Logistic regression analysis showed that the prediction value of the single detection of PG or combining with Hp were 77.8% and 81.8% for atrophic gastritis, which were 72.1% and 76.7% for gastric cancer. ROC analysis showed that the optimal cut-off values for PG I in the diagnosis of atrophic gastritis and gastric cancer were 83.24, 63.55 $\mu\text{g/L}$ respectively, and their AUC were 0.81 and 0.72 respectively ($P<0.05$). The optimal cut-off values for PGR in the diagnosis of

atrophic gastritis and gastric cancer were 4, 13 and 3.53 respectively, and AUC were 0.67 and 0.63 respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** PG I and PGR could be used as indicators of disease progression in gastric cancer, combining PG and Hp antibody could be used as a screening method for gastric cancer.

Key words: Pepsinogen; Helicobacter pylori; gastric cancer; gastritis; feasibility

目前,胃癌在我国为高发疾病,降低胃癌病死率,提高患者生存质量的唯一途径为早诊断、早治疗^[1]。诊断胃癌的方式包括胃气钡双重对比造影、病理检查、胃镜等,其中诊断胃癌的金标准为胃镜^[2]。但由于胃息肉、肠上皮化生、萎缩性胃炎等癌前病变临床表现不具有特异性,胃镜检查尚未普及,疾病被发现时多为中晚期,患者预后较差。因此,对非侵入性、可动态监测、重复性好、简便快捷的胃癌诊断方法,以及早期胃癌预测指标进行探究具有重要意义。目前,无创指标如血清胃蛋白酶原(PG)联合幽门螺杆菌(Hp)对胃黏膜情况进行评估预测的功能日益得到重视^[3]。PG分为PG I、PG II,为近年来被关注的胃黏膜病变标志物,可对胃黏膜的病变状态进行反映^[4]。PG I和PG I/II比值(PGR)可反映胃黏膜功能。胃癌早期筛查的3项指标包括PG I、PG II及PGR。Hp感染与胃癌发生发展密切相关,被认为是胃癌的致癌原,与消化道疾病发生有关^[5]。有研究结果显示,Hp可增加胃癌发生率,在萎缩性胃炎患者中,Hp感染多呈高发状态^[6]。在慢性胃炎发展为胃癌的病程中,Hp感染起启动作用。ARINTON^[7]认为,PGR可作为评估胃黏膜病变的指标。但目前关于早期筛查胃癌及癌前病变的有效指标尚不明确。本研究旨在对PG I、PG II联合Hp抗体检测诊断胃癌的可行性进行探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年12月于本院消化内科治疗,并行胃镜检查的1800例患者作为研究对象,年龄36~79岁,男983例,女817例。纳入标准^[8]:纳入研究对象在首诊时具有食欲不振、暖气、呃逆、腹痛腹胀、上腹不适等上消化道症状,所有患者均有胃镜检查适应证,部分患者钡餐造影检查结果与钡餐检查结果不符,或存在不确定病变或症状等情况。排除标准:排除合并严重肝肾疾病者,有胃癌手术史者,既往行Hp治疗者,长期或近期口服非甾体抗炎药、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抗菌药物者。根据病理诊断标准将所有研究对象进行分组,轻度的非萎缩性胃炎患者(胃黏膜正常者)纳入对照组(999例,55.50%),胃黏膜萎缩患者纳入萎缩性胃炎组(758例,42.06%),进展性胃癌及早期胃癌患者纳入胃癌组(43例,2.39%)。对照组中男524例,女

475例,平均 (42.31 ± 6.16) 岁;萎缩性胃炎组中男434例,女324例,平均 (48.35 ± 7.11) 岁;胃癌组中男25例,女18例,平均 (53.12 ± 8.61) 岁。对照组、萎缩性胃炎组及胃癌组年龄呈逐渐升高趋势,3组比较,差异有统计学意义($F = 139.63, P < 0.05$);对照组、萎缩性胃炎组及胃癌组性别比例比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 4.233, P = 0.120$)。本研究经过本院医学伦理委员会批准后进行,患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究步骤 (1)记录所有研究对象的一般情况、临床特征、既往史等基本资料。(2)对所有研究对象进行病理活检联合胃镜检查。(3)采集所有研究对象空腹晨起外周静脉血3 mL,并以2500 r/min离心10 min,分离血清注入Eppendorf管中,避免反复冻融,置于-80℃冰箱中保存待检。

1.2.2 血清学检测 使用胶体金法对Hp抗体予以定性检测,试剂盒由安倍医疗器械贸易上海公司提供;使用化学发光法对血清PG I、PG II值予以定量检测,试剂盒由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供。所有试验过程均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 评价标准 PG阴性:PGR>3和(或)PG I>70 μg/L;PG阳性:PGR≤3和PG I≤70 μg/L。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据处理及统计学分析。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确切概率法。采用Logistic回归分析对PG及其联合Hp抗体预测萎缩性胃炎及胃癌的准确率进行分析;对上述指标预测萎缩性胃炎及胃癌的灵敏度、特异度及最佳临界值进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者各项指标比较 血清PG I、PGR表达在对照组、萎缩性胃炎组及胃癌组患者中呈逐渐下降趋势,3组总体比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。萎缩性胃炎组及胃癌组患者血清PG I、PGR表达均低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);胃癌组患者PGR表达低于萎缩性胃炎组患

者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

Hp-IgG 总体阳性率为 51.06%(919/1 800),对照组阳性率为 32.53%(325/999),胃癌组阳性率为 65.12%(28/43),萎缩性胃炎组阳性率为 74.67%(566/758)。

表 1 3 组患者各项指标比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	PG I($\mu\text{g/L}$)	PG II($\mu\text{g/L}$)	PGR
对照组	999	91.45 $\pm$ 28.11	22.42 $\pm$ 11.21	6.88 $\pm$ 7.89
萎缩性胃炎组	758	65.12 $\pm$ 27.43*	22.88 $\pm$ 11.45	4.31 $\pm$ 7.41* [#]
胃癌组	43	56.76 $\pm$ 28.56*	23.89 $\pm$ 11.76	2.04 $\pm$ 6.27*
<i>F</i>		207.54	0.62	26.89
<i>P</i>		<0.05	0.538	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与胃癌组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 Logistic 回归分析预测结果 Logistic 回归分析结果显示,PG 单独及 PG 联合 Hp 抗体检测对萎缩性胃炎的预测准确率分别为 77.8%和 81.8%,对胃癌的预测准确率分别为 72.1%和 76.7%,联合检测预测准确率、灵敏度、特异度均高于单独检测。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析预测结果(%)			
项目	预测准确率	灵敏度	特异度
PG 单独			
萎缩性胃炎	77.8	90.2	86.5
胃癌	72.1	30.5	42.2
PG 联合 Hp 抗体			
萎缩性胃炎	81.8	92.8	87.6
胃癌	76.7	48.8	63.7

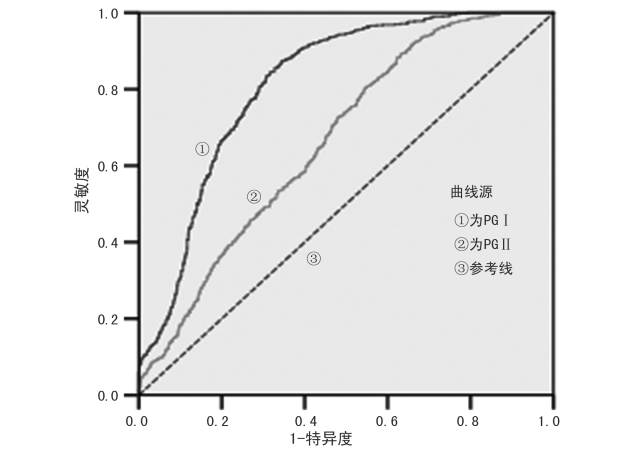


图 1 PG I 与 PGR 诊断萎缩性胃炎的 ROC 曲线

2.3 ROC 曲线分析 PG I 诊断萎缩性胃炎和胃癌的最佳临界值分别为 83.24、63.55 $\mu\text{g/L}$,AUC 分别为 0.81、0.72($P<0.05$)。PGR 诊断萎缩性胃炎和胃癌的最佳临界值分别为 4.13、3.53,AUC 分别为 0.67、0.63($P<0.05$),见图 1、2。

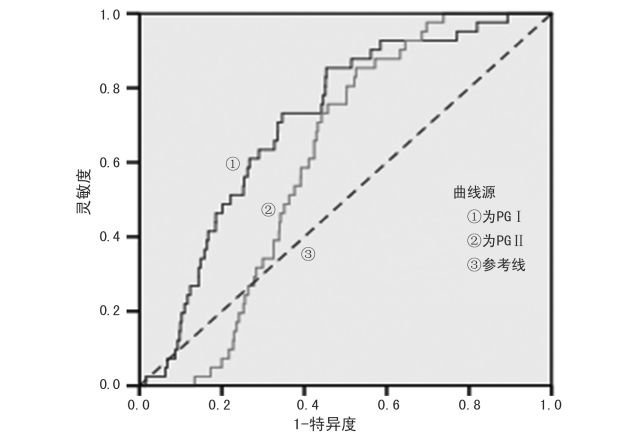


图 2 PG I 与 PGR 诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌的发病率及病死率较高,因此,加强早期预测对于改善胃癌患者预后具有重要意义^[9]。血清 PG 检测已成为目前普及的筛查方式。在不同病变阶段血清 PG 分泌量会发生变化,胃几乎是 PG 的唯一来源。血清 PG 由 PG I、PG II 构成,二者可对胃黏膜腺体及细胞数量进行反映,PGR 可对胃黏膜不同部位的分泌功能进行间接反映^[10]。有研究结果显示,Hp 感染的胃炎患者及胃酸分泌过多的非萎缩性胃炎患者,PG I、PG II 分泌量增加;主细胞在慢性严重萎缩性胃炎患者中减少时,其 PG I 水平较低;当胃窦腺和幽门腺化生、肠化生存在于萎缩性胃炎患者时,PG II 水平会升高;当患者存在胃癌、肠不典型增生、肠上皮化生时,PGR 会发生变化,PG I 水平降低^[11]。

Hp 是人类胃癌 I 类致癌原,有研究认为 Hp 可增加萎缩性胃炎的发生风险^[12]。而重度慢性萎缩性胃炎被认为是胃癌的主要癌前病变。也有研究认为,Hp 感染与胃癌发生密切相关,Hp 感染后可通过减弱胃黏膜的保护作用及产生损伤作用的方式损伤胃黏膜组织,促进胃黏膜上皮细胞增殖,使黏膜上皮向恶性转化;感染初期 Hp 可促细胞凋亡及增生,后期继续凋亡,加之增殖趋势不断攀升,使凋亡与增生失衡,增加基因突变的可能性,最终致癌^[13]。PERRI 等^[14]的研究结果显示,Hp 对小于 45 岁胃癌患者及消化不良患者进行筛查的灵敏度与特异度分别为 87%、97%。目前,采用多种指标联合检测对胃癌进行早期筛查、早期诊断的方式已成为共识。汪畅^[15]的研究认为,PG 联合 Hp 对胃癌进行检测的效果与胃镜相当。

本研究结果表明,血清 PG I、PGR 的表达在对照组、萎缩性胃炎组及胃癌组中呈逐渐下降趋势。胃癌组 PGR 表达低于萎缩性胃炎组,萎缩性胃炎组及胃癌组患者血清 PG I、PGR 表达均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 PG I、PGR 可反映

胃黏膜萎缩程度,均参与胃癌病理发展过程,二者表达水平越低,胃黏膜萎缩程度越重,患者患癌风险则越高。而胃癌患者的 PG I、PGR 与癌前比较,均低于癌前水平,推断 PG I、PGR 可作为胃癌的病情变化指标。本研究结果显示,Hp-IgG 阳性率由低到高分别为对照组、胃癌组、萎缩性胃炎组,提示 Hp 抗体阳性可作为胃癌及胃黏膜萎缩发生的危险因素之一,同时提示对胃癌高发地区人群进行动态监测 Hp 抗体具有重要意义。CAO 等^[16]研究结果显示,PG 较低水平伴随 Hp 抗体阴性或中等水平的患者胃癌的发病风险较高。本研究进行 Logistic 回归分析结果显示,PG 联合 Hp 抗体检测预测准确率、灵敏度、特异度均高于 PG 单独检测。ROC 曲线分析结果显示,PG I、PGR 均可早期预测萎缩性胃炎和胃癌,但二者 AUC 值均低于 0.9,提示单独使用 PG 或 Hp 检测评估病情具有局限性,联合检测 PG 与 Hp 对胃癌、癌前病变具有较高筛查、诊断价值。但临床工作中及时进行胃镜检查并进行病理活检仍是确诊的必要手段。

参考文献

- [1] 林德谦. 血清胃蛋白酶原 I、II 和幽门螺杆菌 IgG 抗体对胃癌的诊断价值探讨[J]. 中国基层医药, 2017, 24(11): 11-12.
- [2] 刘烈辉, 李捷壮. 血清胃蛋白酶原联合高危人群胃镜检查诊断幽门螺杆菌感染相关胃癌的价值[J]. 中国老年学, 2015, 35(12): 3392-3393.
- [3] 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.
- [4] 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 P, 2013, 14(6): 3931-3936.
- [5] YANAKA A, FAHEY J W, FUKUMOTO A, et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in Helicobacter pylori-infected mice and humans[J]. Cancer Prev Res, 2013, 2(4): 353-360.
- [6] 褚美芬, 叶爱青, 吴怡春. 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[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 11(23): 4063-4065.
- [7] ARINTON I G. Serum gastrin level and pepsinogen I/II ratio as biomarker of Helicobacter pylori chronic gastritis[J]. Acta Medica Indones, 2013, 42(3): 142-146.
- [8] EYBPOOSH S, TALEBKHAN Y, SABERI S, et al. Age-specific gastric cancer risk indicated by the combination of helicobacter pylori sero-status and serum pepsinogen levels[J]. Ira Biomed J, 2015, 19(3): 133-142.
- [9] 张丽虹, 王建忠, 冯春, 等. 血清幽门螺杆菌抗体联合胃蛋白酶原检测在胃癌筛查中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(2): 122-123.
- [10] 钟华, 吴雪艳, 刘迪群. 血清胃蛋白酶原 I、II 及比值联合 Hp 抗体检测对早期胃癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 821-823.
- [11] KNEKT P, TEPPLO L, AROMAA A, et al. Helicobacter pylori IgA and IgG antibodies, serum pepsinogen I and the risk of gastric cancer: Changes in the risk with extended follow-up period[J]. Int J Cancer, 2014, 119(3): 702-705.
- [12] 颜海帆, 夏晨梅, 陈玲玲, 等. 血清胃蛋白酶原、幽门螺杆菌抗体联合检测对胃癌及癌前病变的早期预测价值[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(5): 767-769.
- [13] HANG Y, CHEN L, ZENG Z, et al. Diagnostic value of combined detection of serum pepsinogen and carcinoembryonic antigen in gastric cancer[J]. J Luzhou Med College, 2015, 11(6): 27-29.
- [14] PERRI F, MANES G, NARDONE G, et al. Diagnosis & socio-economics in the general practice[J]. Helicobacter, 2014, 8(4): 478-490.
- [15] 汪畅. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2013.
- [16] CAO X Y, JIA Z F, JIN M S, et al. Serum pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer[J]. World J Gastroentero, 2014, 18(48): 7357.

(收稿日期: 2019-03-22 修回日期: 2019-07-28)