

2021,183;113207.

[35] BROUGHTON J P, DENG X, YU G, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(7): 870-874.

[36] JOUNG J, LADHA A, SAITO M, et al. Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics[J]. medRxiv, 2020, 2020: 32511521.

[37] MANGHWAR H, LI B, DING X, et al. CRISPR/Cas systems in genome editing: methodologies and tools for sgRNA design, off-target evaluation, and strategies to mitigate off-target effects[J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(6): 1902312.

(收稿日期: 2021-10-16 修回日期: 2022-01-09)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.034

血清学指标检测在胃癌诊断中的研究进展

林煜展 综述, 朱钱迎[△]审校

温州医科大学附属第三医院检验科, 浙江温州 325200

关键词: 血清学检测; 胃癌诊断; 筛查; 预测

中图分类号: R446.1; R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)07-0985-03

胃癌是全球第五大常见癌症,也是第三大癌症死亡原因^[1]。2019 年我国胃癌死亡人数为 421 539 例^[2]。早期胃癌患者术后生存率高达 90%,而进展期胃癌预后差,5 年生存率低于 30%^[3]。因此,寻找有效的胃癌血清分子标记物对于早期胃癌的筛查、诊断、治疗显得尤为重要。胃镜对于胃癌的诊断有着重要的作用,但该方法对患者有创,且操作时间长,无法大规模筛查无症状的高危人群。临床上虽有许多胃癌相关的血清学指标,如胃蛋白酶原(PG)、胃泌素-17(G-17)、糖类抗原(CA)724、癌胚抗原(CEA)、CA19-9、CA12-5 等,但由于缺乏特异性,极少用于临床诊断。近年来,有研究报道了相关学者通过分子免疫学技术对胃癌进行早期诊断、预后评估^[4]。笔者通过阅读大量国内外文献,对现阶段的新型胃癌血清学指标做一综述,为临床提供有效参考。

1 常规实验室项目

常规血清学检查包括 PG、G-17、幽门螺杆菌抗体检测,被广泛应用于临床^[5]。

1.1 PG PG 分为 PG I 型和 PG II 型,PG I 型由主细胞与黏液颈细胞分泌,PG II 型由幽门腺与 Brunner 腺分泌,二者比值被发现与胃癌癌前病变,如萎缩性胃炎和肠上皮细胞化生存在相关性^[5]。现普遍认为 PG 参考值为 $PG I \leq 70 \text{ ng/mL}$ 、 $PG I / PG II$ (PG 比值) ≤ 3 ,二者的灵敏度与特异度分别为 66.7%~84.6%和 73.5%~87.1%,许多国家已将 PG 设为筛查胃癌的主要手段^[6-7]。一位日本学者的 Meta 分析发现,PG 试验阳性者患胃癌的风险是 PG 试验阴性者的 4 倍,同时该学者还提出联合 PG 与血清幽门螺杆菌抗体对具有患胃癌的高风险人群进行筛查在中年人群中有着重要的诊断价值^[8]。将多个与疾病关联性强的临床指标结合,可加强对疾病诊断的准

确度。

1.2 G-17 G-17 由胃窦部 G 细胞分泌,释放于血液或组织中,可调节胃酸的分泌及胃黏膜细胞的生长,血清 G-17 水平取决于胃内酸度和胃窦中 G 细胞的数量。胃酸分泌过多或萎缩性胃炎患者的空腹 G-17 水平较低,其在血液中的水平可反映胃黏膜相关疾病的严重程度。G-17 在不同胃相关疾病中的分泌量不同,在胃癌患者中发现有明显的升高,在萎缩性胃炎中 G-17 分泌量较胃癌少。有报道称,联合血清 PG 后,血清 G-17 可以诊断一些局限于胃窦(即低 G-17 水平)或胃体(即高 G-17 水平)的癌前病变^[8]。G-17 的分泌还受饮食影响,如在血清检测前摄入了富含蛋白质的食物,可引起胃的 G-17 分泌升高,可以此来作为区别 G-17 分泌下降的原因,从而提高 G-17 在疾病诊断中的作用。我国常用的 G-17 参考值为 $G-17 > 7 \text{ pmol/L}$,其诊断胃癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为 59.31%、70.59%、68.54%、30.95% 和 88.65%^[9]。当 $G-17 > 15 \text{ pmol/L}$ 时,其水平与胃癌的癌前病变有着高度的相关性,G-17 在诊断萎缩性胃炎时有重要的作用,但在疾病进展的后期 G-17 的作用较之前减弱。

1.3 血清幽门螺杆菌抗体检测 血清幽门螺杆菌抗体(IgG、IgM)是人体针对幽门螺杆菌产生的一类免疫性抗体,对诊断既往感染或现症感染有着重要的作用,同时也可以为治疗相关疾病提供事实依据。幽门螺杆菌感染是引起慢性胃炎、胃癌的主要原因之一。全球近半数人口存在幽门螺杆菌感染,幽门螺杆菌与胃炎、胃溃疡、胃癌等的发生有密切的关系,有数据显示血清幽门螺杆菌抗体阳性者患胃癌风险是幽门螺杆菌抗体阴性者的 3 倍^[9]。同时也有报道发现,幽门螺杆菌与低度恶性胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤

[△] 通信作者, E-mail: 1016099047@qq.com。

本文引用格式: 林煜展, 朱钱迎. 血清学指标检测在胃癌诊断中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 985-987.

(MALT) 的发生存在密切的相关性^[10]。1994 年,世界卫生组织将幽门螺杆菌列为一类致癌因子,《全国幽门螺杆菌感染处理共识》也指出:治疗幽门螺杆菌感染是预防胃癌的可控因素,且在胃萎缩、肠上皮细胞化生前实施幽门螺杆菌根治性治疗可有效降低胃癌发生风险。目前,关于血清幽门螺杆菌抗体检测的研究更多集中于对其定性结果的分析,而鲜有定量结果的分析研究。

2 常规血清肿瘤标志物 CA

CA 是临床上常用于筛查胃癌的血清学指标,相对于其他 CA,CA724 对诊断胃癌有着更高的特异度与灵敏度。一项关于 CA724 的 Meta 分析以中国人群为研究对象,胃癌患者血清 CA724 阳性的 OR 值为 32.86(95%CI:16.34~66.09),CA724 的灵敏度和特异度的中位数和范围分别为 0.51(0.14~0.90)和 0.98(0.75~1.00)^[11]。术前血清 CEA、CA199 和 CA724 水平的联合检测可以为胃癌切除患者的预后判断提供一定的信息,即使在早期胃癌患者中,术前这 3 项生物标志物之一呈阳性的患者也应被视为具有高复发风险^[12]。

3 新型血清学指标

3.1 血清抗 CagA 抗体 CagA 蛋白是由幽门螺杆菌 CagA 基因编码的一种蛋白质,其编码基因位于一个长度为 40 kbp,被称为 cag 致病岛(cag PAI)的 DNA 片段中,许多 cag PAI 基因编码的针筒状菌毛结构被称为 IV 型分泌系统(TFSS),在细菌附着时,CagA 蛋白通过该分泌系统进入胃上皮细胞的细胞质。CagA 基因阳性的幽门螺杆菌具有明显的致癌作用,它可以通过免疫逃逸来躲避宿主的免疫杀伤作用。有研究对 CagA 基因阳性的幽门螺杆菌进行了流行病学调查,同样也证实了血清抗 CagA 抗体阳性感染者较阴性感染者有着更高的风险患胃癌^[13]。但实际上国内很少将此项目作为筛查胃癌的手段,联合使用此项指标,或许可以在患者感染时或出现癌前病变前及时给予干预治疗,从而减少癌症的发生,延长患者的生存时间。

3.2 胃癌相关抗原 MG7(MG7-Ag) MG7-Ag 是胃癌细胞分泌的一种特异性抗原,最初由 FAN 等发现,其在体内的水平随癌症的发生发展呈上升的趋势,在胃癌患者中高表达,而不表达于正常胃黏膜细胞中。MG7-Ag 是一种特异表达在胃癌组织中的物质,其可以作为胃癌的相关诊断指标。机体针对这种癌症抗原会产生免疫反应,产生特异性抗体,血清抗 MG7 抗体在胃癌中的阳性率为 72.2%,在未分化胃癌中的阳性率高于高分化胃癌,MG7 抗体定量结果可对胃癌分型起辅助作用^[13]。

3.3 肿瘤相关抗原(TAAs) TAAs 是肿瘤发生早期出现的蛋白质,其在血清中的表达水平稳定,很难通过蛋白质组学的方法检测,只可检测机体针对肿瘤

相关抗原产生的自身抗体。TAAs 可作为早期胃癌的诊断指标,且由于其出现时间较早、稳定性好,为癌症的早期检测提供了有效的诊断方法^[13-14]。

近年来,有许多关于用 TAAs 建立胃癌预测诊断模型的研究报道。TAAs 有 p53、p62、c-Myc、PTEN、IMP1、p16、14-3-3 ξ 、MDM2、NPM1、热休克蛋白 70、HCC-22-5、过氧化还蛋白 VI、KM-HN-1 等^[14]。WANG 等^[15]以 9 种 TAAs(p53、p62、c-Myc、PTEN、IMP1、p16、14-3-3 ξ 、MDM2、NPM1)的自身抗体作为自变量,发现这 9 种 TAAs 的自身抗体在胃癌患者体内较健康人体内都有明显升高,以是否确诊胃癌作为因变量做回归分析,建立预测模型,并且在验证人群中进行性能验证,结果显示模型在建模队列中的灵敏度和特异度分别为 76.60%、72.34%,在验证队列中的灵敏度和特异度分别为 80.56%、79.17%,在早期胃癌中的总体灵敏度、特异度为 78.92%、74.70%,在手术治疗后 p62、c-Myc、IMP1、14-3-3 ξ 、NPM1 5 项 TAAs 自身抗体呈现升高趋势,而 p53、PTEN、p16、MDM2 的自身抗体检测结果显示术前术后无明显差异,这或许与疾病的预后有密切的关系。有日本学者提出结合 6 项 TAAs(p53、热休克蛋白 70、HCC-22-5、过氧化还蛋白 VI、KM-HN-1、p90)对胃癌进行筛查,结果显示 6 种 TAAs 预测癌症时(6 种 TAAs 中至少 1 种自身抗体阳性),在建模人群中的灵敏度、特异度分别为 49.0%、92.4%,在验证人群中的灵敏度、特异度分别为 52.0%、90.5%,且通过与传统肿瘤标志物或联合多项传统肿瘤标志物比较,发现新型 TAAs 具有预测早期癌变的能力,且不受肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、有无远处转移、有无腹膜播散、TNM 分期(I 或 $\geq$ II)的影响^[16]。ZHOU 等^[17]对 8 项 TAAs(P53、Koc、P62、c-Myc、IMP1、Survivn、P16 和 Cyclin B1 全长重组蛋白)在早期贲门部胃癌、慢性萎缩性胃炎、贲门发育不良(DYS)、贲门部胃癌(GCA)中的表达进行了比较,结果显示,7 项 TAAs(P53、Koc、P62、c-Myc、IMP1、Survivn 和 P16)在 4 组人群中均有表达,且阳性者有更高的风险患慢性萎缩性胃炎、DYS 和 GCA,这 7 项 TAAs 联合诊断贲门部胃癌的灵敏度和特异度分别达到 64% 和 87%,ROC 曲线下面积为 0.73(95%CI:0.68~0.78)。

4 小 结

胃癌的产生不是一个突发的过程,正常组织转变为恶性细胞的过程非常复杂,是多种因素作用条件下,经过多个阶段形成的。胃癌的发生主要经历 3 个阶段,即慢性萎缩性胃炎、肠上皮细胞化生、异质性细胞生长阶段,最后形成肿瘤。由于胃癌早期并无特异性表现,往往发现时已是癌症晚期,患者预后不良及昂贵的治疗费用对社会造成了沉重的负担。临床上缺乏特异性的胃癌筛查指标,诊断早期胃癌十分困难。现有的血清学指标如 PG I、PG II、G-17 及幽门

螺杆菌抗体对早期胃癌诊断虽特异度不高,但检测结果对于诊断早期胃癌有一定的预见性作用。PG 与胃癌发生关系密切,且检测快速、简单,适用于大量人群的胃癌筛查。也有研究报道,PG 与心血管疾病发生关系密切^[18],故单一的血清学指标异常不可作为胃癌诊断的依据。

胃癌影响因素众多,除幽门螺杆菌的感染外,还有吸烟、酗酒等,有学者对胃癌患者的生活习惯进行了研究,发现吃过烫食物($OR=2.32$)、吃腌菜($OR=4.05$)与情绪焦躁($OR=2.21$)可明显增加患胃癌的风险(均 $P<0.05$),但食用洋葱或大蒜($OR=0.35$)、饮茶($OR=0.26$)、吃新鲜水果($OR=0.55$)、高血清 PG I ($OR=0.99$)或 PG I /PG II ($OR=0.73$)为胃癌发生的保护因素^[19]。虽然新型的血清学指标如血清抗 CagA 抗体对诊断幽门螺杆菌感染导致的胃癌具有较高的特异度,但 CagA 并非存在于所有幽门螺杆菌中,故会遗漏 CagA 阴性的幽门螺杆菌感染者。

p53、p62、c-Myc、PTEN 等 TAAs 在不同肿瘤患者、不同人群之间表达均具有差异性。p62、c-Myc、IMP1、14-3-3 ξ 、NPM1 与胃癌预后的相关性未知,还需要更多的临床研究来探讨这 5 项 TAAs 与胃癌预后的相关性。TAAs 检测是新型的癌症检测方法,虽然联合多项指标对癌症患者评估的做法弥补了使用单一指标的不足,但由于目前的研究使用的数据来源于一人群,且没有比较不同肿瘤患者之间的数据差异,需要进行更多的研究来证实结论。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer[J]. The Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [3] 张瑞, 雷林, 彭绩, 等. 胃癌筛查的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(6): 411-418.
- [4] 吴珍珍, 刘志宏, 孙丽. PTEN 诱导激酶 1 在预测胃癌患者预后及化疗疗效中的作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(10): 1272-1278.
- [5] 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): 88.
- [6] MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, BAGHAEE M, et al. Only serum pepsinogen I and pepsinogen I / II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer[J]. Biomol Concepts, 2019, 10(1): 82-90.
- [7] YU G, WANG G X, WANG H G, et al. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for precancerous lesion screening in gastric cancer[J]. Neoplasma, 2019, 66(4): 637-640.
- [8] TERASAWA T, NISHIDA H, KATO K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109783.
- [9] WANG R, CHEN X Z. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: a cross-sectional study (SIGES)[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4523.
- [10] HATAKEYAMA M. Malignant Helicobacter pylori-associated diseases: gastric cancer and MALT lymphoma[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1149: 135-149.
- [11] CHEN X Z, ZHANG W K, YANG K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(9): 9031-9039.
- [12] GONG X, ZHANG H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19-9, and CEA for young patients with early gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(7): e23268.
- [13] ZHOU Y, CUI J, DU H. Autoantibody-targeted TAAs in pancreatic cancer: a comprehensive analysis[J]. Pancreatology, 2019, 19(5): 760-768.
- [14] YANG Q, QIN J, SUN G, et al. Discovery and validation of serum autoantibodies against tumor-associated antigens as biomarkers in gastric adenocarcinoma based on the focused protein arrays[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 12(1): e00284.
- [15] WANG S, QIN J, YE H, et al. Using a panel of multiple tumor-associated antigens to enhance autoantibody detection for immunodiagnosis of gastric cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8): e1452582.
- [16] HOSHINO I, NAGATA M, TAKIGUCHI N, et al. Panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2017, 108(3): 308-315.
- [17] ZHOU S L, KU J W, FAN Z M, et al. Detection of autoantibodies to a panel of tumor-associated antigens for the diagnosis values of gastric cardia adenocarcinoma[J]. Dis Esophagus, 2015, 28(4): 371-379.
- [18] GAO X, JIA Y, XU H, et al. Association between serum pepsinogen and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(1): 169-177.
- [19] YUAN P, LIN L, ZHENG K, et al. Risk factors for gastric cancer and related serological levels in Fujian, China: hospital-based case-control study[J]. BMJ Open, 2020, 10(9): e042341.

(收稿日期: 2021-08-30 修回日期: 2021-12-29)