

• 综述 •

血清胃蛋白酶原在胃部疾病中的研究进展

马亚楠 李夏雨 李倩倩 沈守荣

【摘要】 血清胃蛋白酶原(sPG)可以确切地反映胃蛋白酶的分泌以及胃黏膜状态和功能情况。sPG与胃部疾病的发生发展相关,被誉为胃黏膜病变的“血清学活检”,且检测sPG具有简便、快捷、重复性好、非侵入性、便于动态监测等优点;确定合适的sPG检测临界值,更有助于更灵敏地诊断胃部病变。本文就PG的生物特性,影响因素及与胃疾病的关系几个方面予以综述。

【关键词】 胃蛋白酶原类; 螺杆菌, 幽门; 慢性胃炎; 胃肿瘤

Progress of serum pepsinogen in gastric lesions MA Ya-nan*, LI Xia-yu, LI Qian-qian, SHEN Shou-rong.
*Department of Gastroenterology, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: SHEN Shou-rong, Email: sss-35403@163.com

【Abstract】 Serum pepsinogen (sPG) can exactly reflect the pepsin secretion and gastric mucosal status and functions. As the level of serum pepsinogen relates to the lesions occurred in gastric mucosa, sPG is known as the serological biopsy of gastric mucosal lesions. And the detection of sPG is simple, fast, reproducible, non-intrusive and convenient of dynamic monitoring etc. Determination of the critical value of sPG contributes to more sensitive diagnosis of gastric disease. In this review, we overview mainly from the following several aspects: the biological characteristics of sPG, the influencing factors of sPG, and the relationship between sPG and gastric diseases.

【Key words】 Pepsinogens; Helicobacter pylori; Chronic gastritis; Stomach neoplasms

一、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)的生物特性

PG是胃蛋白酶的无活性前体物质,由胃液中的胃酸激活而变成胃蛋白酶。胃黏膜细胞分泌的PG中,约1%可透过胃黏膜毛细血管进入血液循环,且进入血液循环的PG在血液中非常稳定因此,通过检测血清胃蛋白酶原(serum pepsinogen, sPG)浓度可以在一定程度上反映胃黏膜外分泌功能。sPG根据其不同的免疫以及生化性质,常分为PG I、PG II两种亚型,这两种亚型的分泌部位也不尽相同。PG I主要由胃腺主细胞及颈黏液细胞分泌;PG II则主要由全胃腺及近端十二指肠的Brunner腺分泌。

在安静状态下,PG呈恒定持续分泌,当分泌细胞受到刺激时,PG将大量释放。血清PG I、PG II不仅反映了胃黏膜腺体及细胞的数量,也反映了不同部位的胃黏膜的分泌功能。在Correa胃癌发生通路(慢性浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌),这一量变到质变的多阶段、渐进性演化过程中^[1],PG分泌量随之发生变化。

二、PG在正常人群中的变异

近年来国内外大量研究表明,正常人群的sPG水平变异很大,呈明显偏态分布。PG水平与种族、性别、年龄、饮酒、吸

烟等可能有关^[2]。目前仅有少数研究涉及血清PG的水平与相关影响因素的关系。

1. 种族对PG水平的影响:相英花等^[3]进行的一项关于高原地区不同民族萎缩性胃炎患者sPG水平的变化的研究显示,不同民族慢性萎缩性胃炎患者中血清PG水平存在差别,表现为回族明显低于汉族和藏族,而同民族不同性别之间无差别。Kazuo等^[4-5]的研究显示日本农村人群中血清PG I和PG II水平无性别差异。乌日丽其等^[6]的研究提示,蒙古族胃癌患者血清PG I及PGR(PG I/PG II)值低于汉族胃癌患者,均提示血清PG水平在不同种族人群中存在着差异。

2. 性别对PG水平的影响:张祥宏等^[7]对胃癌高发区(赞皇县)1504例30岁以上志愿者进行血清PG I、PG II定量分析发现,男性居民sPG均明显高于女性居民。刘露等^[8]的研究同样证实,正常人群中,男性血清PG均明显高于女性,PGR在性别没有差别。黄懿等^[9-12]的研究均显示,健康体检人群中,男性PG I水平明显高于女性。

3. 年龄对PG水平的影响:孙丽萍等^[13]对辽宁庄河地区居民sPG检测结果提示认为随年龄增高,PG I、PG II逐渐升高,至60岁后出现降低趋势,PGR则呈阶段性显著降低。张祥宏等^[7]对胃癌高发区(赞皇县)1504例30岁以上志愿者进行血清PG I、PG II定量分析发现,不同年龄组居民血清PG I、PG II水平有一定差异,但PGR无明显差异。曾志荣等^[14]对胃癌高发区(陕西)500例健康志愿者进行研究,无论Hp感染与否,胃癌高发区正常人群中血清PG I、PGR随年龄的增加呈下降趋势。黄荣根等^[11]研究结果表明,在20~70岁年龄段,随着年龄

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.23.134

基金项目:国家自然科学基金(81172300)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院消化科(马亚楠、李夏雨、李倩倩、沈守荣);非可控炎症与肿瘤湖南省重点实验室(李夏雨、沈守荣)

通讯作者:沈守荣,Email: sss-35403@163.com

增长, PG I、PG II水平上升而 PGR 水平下降。同样, 国外相关研究^[4]也表明 PG II、PGR 随着年龄增高而增高。

4. 饮酒对 PG 水平的影响: 国外一篇报道^[15]显示饮酒可以降低血清 PG I 和 PG II 水平, PGR 不受影响。之后 Kitahara 等^[16]发现血清 PG 水平不受饮酒的影响, 与国内赵瑶等^[17]研究结果一致, 国内发现, 饮酒者 PG I 水平高于不饮酒者, 但无统计学意义。

5. 吸烟对 PG 水平的影响: Hishida 等^[18]的一项研究表明, 吸烟可以增加萎缩性胃炎转化为胃癌的概率。由此推测吸烟可能影响胃黏膜功能或结构, 进而导致 PG 水平发生变化。但仍需大样本量的群组研究来证实吸烟对 PG 水平的具体影响。

三、PG 与幽门螺杆菌(Hp)

Hp 自 1982 年由 Marshall 等学者首次分离出来后, 其对胃黏膜损伤作用已经得到广泛公认, 且于 1994 年 Hp 被世界卫生组织列为人类胃癌 I 类致癌因子。Hp 能定植在胃黏膜, 产生大量细胞毒素, 减弱胃黏膜的保护因素, 并加速胃黏膜上皮细胞增殖, 导致基因突变, 使胃黏膜发生恶变。Hp 长期持续对胃黏膜产生不良刺激被认为是胃癌发病的先导因素。目前, 有关 Hp 感染影响血清 PG 水平的机制尚不完全清楚, 可能是在 Hp 感染早期, Hp 通过增加主细胞内钙离子浓度、cAMP 和磷酸肌醇浓度而刺激 PG 的合成和分泌^[19-21]。

国内外有关研究报道^[11, 22-25], 在正常无症状人群中, Hp 阳性感染者 PG 水平高于 Hp 阴性者。但是, 在国内外关于慢性胃炎患者中 Hp 感染与 PG 水平变化情况的研究结果却不完全一致。2000 年日本一项对 2584 例慢性胃病患者进行的 5 年随访观察结果提示^[26], Hp 阳性组血清 PG 水平低于 Hp 阴性组, Hp 阳性组 PGR 降低明显。2010 年国内韩坤等^[27]研究了 Hp 相关性胃炎患者 sPG 含量变化, 结果显示 Hp 感染慢性胃炎患者 sPG 含量明显增加。其次, 多项研究显示, PG 检测可作为 Hp 治疗效果的评价。2002 年 Ito 等^[28]对萎缩性胃炎患者根除 Hp 治疗后实行的 5 年追踪随访证实, 根除 Hp 治疗后 PG I 升高。2010 年 Arinton 等^[29]研究发现, Hp 感染慢性胃炎者治疗前后 PGR 值升高。结合临床实际情况, 考虑 Hp 感染常常与消化性溃疡、胃炎等多种胃部疾病同时发生, Hp 可使 PG 水平整体升高, 而萎缩性胃炎会使 PG 水平整体下降, 因此, 多种胃病综合的病例, 其 PG 检测结果有可能处于正常水平。进一步研究表明^[30], Hp 在感染初期促进细胞增生和凋亡, 后期凋亡减弱, 细胞增生相对增强, 导致增生与凋亡失衡, 增加了基因突变致癌的可能。Hp 和 PG 联合检测能够在一定程度预测胃癌的进展, 其结果可信度较高, 与胃镜下活检结果相近^[31]。

四、PG 与慢性胃炎、胃癌

1. PG 与慢性胃炎: sPG 检测对浅表性胃炎的灵敏度及特异性偏低, 考虑浅表性胃炎发病部位主要位于胃黏膜的上皮层, 对胃腺体影响较小, 因此, 虽然有临床胃肠道消化不良症状, 但跟正常人群相比, PG 变化不明显。

Watanabe 等^[32]一项长达 8 年的大样本病例对照研究结果显示慢性萎缩性胃炎患者的胃癌发病危险极高。根据 Correa 胃癌发生通路, 对胃黏膜炎症病变实行早期诊断、早期临床干预有望降低胃炎发展恶化为胃癌的风险。在正常胃黏膜组织, 血 PG

浓度维持在相对稳定范围内波动。当胃体黏膜发生萎缩时, 腺细胞和主细胞数量减少, 被幽门腺或肠化生所代替, 血清 PG I 浓度下降, 但因分泌 PG II 的细胞分布范围广, 血清 PG II 浓度变化不明显, PGR 下降较明显。当黏膜萎缩累及全胃时(多灶性萎缩性胃炎或全胃炎), 胃所有腺体的分泌功能均受损, 血清 PG I、PG II、PGR 都下降。因此, PG 指标不仅有助于判断胃黏膜是否萎缩, 且可根据其浓度变化确定萎缩累及的部位及其严重程度。

2. PG 与胃癌: 胃癌的发生发展是一个胃黏膜损伤由量变到质变的、多阶段、渐进性演化过程。胃癌成为世界第二大癌症死因, 我国胃癌人群发病率和死亡率均为世界平均水平的 2 倍。近年来, 随着经济水平的快速发展, 人们生活水平的大幅度提高, 我国胃癌发病率呈现年轻化趋势。中国半数早胃癌患者无任何症状, 检出率低于 10%。我国住院病例中超过 90% 的胃癌患者是病情发展到中晚期才就诊, 此时 5 年生存率是 20%, 而早期胃癌手术治疗后 5 年生存率可达 90%~95%。因此, 降低胃癌死亡率的关键是胃癌的早期发现、早期诊断、早期治疗, 而早期胃癌筛检则是实现胃癌早期发现的重要手段。

目前国内临床诊断胃癌的主要方法仍是胃镜和上消化道造影检查, 其中胃镜及病理活检被称为是确诊胃癌的“金标准”。利用血清 PG 检测进行胃癌普查及早期诊断已在日本、芬兰等国家实行。Ushijima 等^[33]提出血清中 PG I、PGR 的变化可以反应胃黏膜的萎缩或者癌变, 此结论在国内外已达共识^[34-38]。Cao 等^[39]研究提示, 低 PGR 值、高 PG II 值与胃癌的发生密切相关, 且 PG II 与胃癌危险性独立相关。考虑 PG 改变机制可能是因为 80% 以上的胃癌伴有萎缩性胃炎, 萎缩性胃炎主细胞减少, 从而 PG 分泌较正常下降。

PG 对胃癌诊断的灵敏度及特异度较高。1999 年日本学者 Kitahara 等^[16]以 PG 加胃镜活检对 5113 人进行了普查, 以 PG I $\leq 70 \mu\text{g/L}$, PGR ≤ 3.0 作为界值, PG 对胃癌诊断的敏感性为 84.6%, 特异性为 73.5%。以同样的界值, 一项纳入 42 个研究(30 万人)的荟萃分析显示, PG 用于胃癌筛查的敏感性及特异性分别为 77%、73%^[40]。同样的, 2008 年 Yanaoka 等^[41]以 PG 对 5209 例中年男性进行的一项长达 10 年的随访研究结果表明, PG 对胃癌诊断的敏感性是 58.7%, 特异性 73.4%, 萎缩性胃炎组以及低 PGR 非萎缩性胃炎组胃癌发病系数较高。

此外, 多位学者对全胃切除术后 PG 变化进行追踪调查, 认为 PG I、PG II 相对升高是胃癌复发的临床指标之一。组织化学研究表明, 胃癌细胞本身能够分泌 PG I、PG II; Fernandez 等^[42]认为具有分泌功能的胃癌细胞增殖同样会引起血、尿中 PG 的含量变化。袁荣华等^[43]对 65 例胃癌手术治疗前后 sPG 含量分析研究显示: 胃癌根治术后, 尤其是全胃切除患者胃癌复发时血清 PGR 值高于手术前。分析其原因发现, 具有分泌功能的胃癌细胞增殖可引起血液、尿液中胃蛋白酶含量发生改变, 当全胃切除后患者血液和尿液中 PG 下降到很低的水平。所以, 胃癌术后跟踪检测血清 PG I 和 PG II, 能为及早发现肿瘤复发提供线索。复发患者 PG I 和 PG II 升高程度与腹腔淋巴结转移范围有一定相关性^[44]。肖志坚等^[45]在研究胃癌患者全胃切除后血清 PG I、PG II 含量变化与胃癌复发的关系时, 同样发现全

胃切除后复发者 PG I、PG II 水平显著高于未复发者。

综上所述, sPG 检测方法具有检出率高、操作简便、特异性高、检测费用低、方便快捷、无痛苦、易耐受等特点, 确定 sPG 在健康人群中的参考值范围以及其在诊断胃部疾病时敏感度及特异性较高的临界值, 可以帮助我们更早发现胃病变; 用来初步筛查包括胃癌在内的各种胃病人群, 解决胃镜普查的相对局限性; 更适合大规模的胃病筛查和胃癌的防治。在 Hp 感染人群中, 可通过对比抗 Hp 感染治疗前后的 PG 变化间接判断抗 Hp 感染治疗效果。在胃癌行全胃切除术后复发监测方面, PG 检测亦具有重要临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学, 2013(1): 24-36.
- [2] Sun LP, Gong YH, Wang L, et al. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 6562-6567.
- [3] 相英花, 杨永耿. 高原地区不同民族萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原水平的变化. *高原医学杂志*, 2009(3): 10-13.
- [4] Kazuo A, Junichi M. Statistical analysis of serum pepsinogen I (PG I) and II (PG II) levels, PG I/PG II ratios and serum gastrin levels in a general population. 1996.
- [5] Miki K, Sasajima M, Ohtsuka T, et al. Pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen I/II ratio. *Nihon Rinsho*, 2005, 63 Suppl 8: 741-743.
- [6] 乌日丽其, 许秀举, 李艳华, 等. 蒙古族及汉族胃癌患者血清胃蛋白酶原水平的研究. *内蒙古医学杂志*, 2010(5): 530-532.
- [7] 张祥宏, 赵文元, 孙旭明, 等. 胃癌高发区农村居民血清胃蛋白酶原和胃泌素分析. *中国公共卫生*, 2002(3): 35-36.
- [8] 刘露, 姜敏. 血清胃蛋白酶原 I、II 和 G-17 在功能性消化不良患者中的表达及其意义. *世界华人消化杂志*, 2009(25): 2625-2630.
- [9] 黄飏, 肖华龙, 张祥瑞, 等. 胃蛋白酶原 I 时间分辨荧光免疫分析法的建立. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004(6): 76-79.
- [10] Sun LP, Gong YH, Wang L, et al. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 6562-6567.
- [11] 黄荣根, 王春敏, 宋成, 等. 体检人群胃蛋白酶原水平分析及健康管理对策探讨: 中国康复医学会第 22 届疗养康复学术会议, 中国北京, 2011[C].
- [12] Li P, He C, Sun L, et al. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease. *BMC Clin Pathol*, 2013, 13: 22.
- [13] 孙丽萍, 宫月华, 王兰, 等. 辽宁庄河地区居民血清胃蛋白酶原含量检测分析. *中华消化杂志*, 2006(10): 649-652.
- [14] 曾志荣, 陈斌, 李初俊, 等. IL-1B-511 单核苷酸多态性与我国胃癌高发区胃黏膜萎缩关系的研究. *中国病理生理杂志*, 2007(11): 2226-2228.
- [15] Kikuchi S, Inaba Y, Wada O, et al. The association of smoking and drinking habits with serum pepsinogens. *Int J Epidemiol*, 1995, 24: 346-353.
- [16] Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*, 1999, 44: 693-697.
- [17] 赵瑶, 刘银梅, 胡文斌, 等. 胃蛋白酶原在癌前病变、胃癌诊断中的应用进展. *实用癌症杂志*, 2011(2): 205-207.
- [18] Hishida A, Matsuo K, Goto Y, et al. Smoking behavior and risk of Helicobacter pylori infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11: 669-673.
- [19] Coda S, Lee SY, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection as treatments for early gastrointestinal cancers in Western countries. *Gut Liver*, 2007, 1: 12-21.
- [20] Park DI, Rhee PL, Kim JE, et al. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. *Endoscopy*, 2001, 33: 501-506.
- [21] Choi KD, Jung HY, Lee GH, et al. Application of metal hemoclips for closure of endoscopic mucosal resection-induced ulcers of the stomach to prevent delayed bleeding. *Surg Endosc*, 2008, 22: 1882-1886.
- [22] Ricci C, Vakili N, Rugge M, et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(10): 1910-1915.
- [23] Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, et al. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26: 879-887.
- [24] 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. *Gut*, 2005, 54: 764-768.
- [25] 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. *标记免疫分析与临床*, 2013(4): 203-206.
- [26] Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori infection on serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91: 471-476.
- [27] 韩坤, 张玲霞, 张沥, 等. 幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃蛋白酶原检测的临床价值. *现代消化及介入诊疗*, 2010(6): 344-345.
- [28] Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1449-1456.
- [29] Arinton I G. Serum gastrin level and pepsinogen I/II ratio as biomarker of Helicobacter pylori chronic gastritis. *Acta Med Indones*, 2010, 42: 142-146.
- [30] Knekt P, Teppo 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. *Int J Cancer*, 2006, 119: 702-705.
- [31] 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. *Gut*, 2005, 54: 764-768.
- [32] Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci*, 1997, 42: 1383-1387.
- [33] Ushijima T. Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 223-231.
- [34] Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ. Helicobacter pylori: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol*, 2007, 42: 1-15.
- [35] Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2009, 12: 79-87.
- [36] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: 351-365.
- [37] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 2001, 345: 784-789.
- [38] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 187-194.
- [39] Cao XY, Jia ZF, Jin MS, et al. Serum pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 7357-7361.
- [40] Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity

- of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*, 2004, 11: 141-147.
- [41] Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17: 838-845.
- [42] Fernandez R, Vizoso F, Rodriguez JC, et al. Expression and prognostic significance of pepsinogen C in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 508-514.
- [43] 袁荣华, 孙永强, 翟晓峰, 等. 胃癌手术治疗前后血清胃蛋白酶原含量分析. *交通医学*, 2009(2): 139-140.
- [44] Parthasarathy G, Maraju NK, Kate V, et al. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach. *Trop Gastroenterol*, 2007, 28: 166-170.
- [45] 肖志坚, 蒋孟军, 肖华龙, 等. 胃癌患者全胃切除后血清 PG I、PG II 含量变化与胃癌复发的关系. *癌症*, 2000(1): 66-68.

(收稿日期: 2013-11-11)

(本文编辑: 马超)

马亚楠, 李夏雨, 李倩倩, 等. 血清胃蛋白酶原在胃部疾病中的研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (23): 10957-10960.



中华医学会