

血清胃泌素和胃蛋白酶原对胃癌前病变的诊断价值

王文惠, 杨卫华, 张冬英, 杨振华

上海宝山区中西医结合医院检验科, 上海 201999

【摘要】 目的 评估血清胃泌素-17、胃蛋白酶原(PG)在胃癌前病变中的诊断价值。方法 选取2017年1月至2019年1月在上海宝山区中西医结合医院经胃镜和病理学检查确诊为胃癌前病变的131例患者为研究对象(胃癌前病变组),根据病理改变又将其分为萎缩性胃炎组61例、肠化生组45例和不典型增生组25例。另选取同期在本院健康体检的96例健康人群作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测所有受检者的血清胃泌素-17和PG(PG I、PG II)水平并计算PG I/PG II比值(PGR),比较胃癌前病变组患者与对照组的胃泌素-17、PG指标,生成ROC曲线评估其对胃癌前病变的诊断效能。结果 胃癌前病变组患者的胃泌素-17、PG II分别为(11.21±4.89) pmol/L、(17.10±6.48) μg/L,明显高于对照组的(3.53±1.14) pmol/L、(9.26±3.47) μg/L,而PG I和PGR水平分别为(56.22±24.04) μg/L、5.24±2.13,则明显低于对照组的(125.24±23.12) μg/L、12.21±2.32,差异均具有统计学意义($P<0.001$);与萎缩性胃炎组比较,肠化生组和不典型增生组患者的胃泌素-17、PG II明显升高,而PG I、PGR明显降低,差异均具有统计学意义($P<0.001$);肠化生组和不典型增生组患者的胃泌素-17比较差异无统计学意义($P>0.05$),但与肠化生组患者比较,不典型增生组患者的PG II明显升高,PG I、PGR明显降低,差异均具有统计学意义($P<0.001$);ROC分析结果显示,血清胃泌素-17、PG I、PG II及PGR对诊断胃癌前病变的敏感性、特异性、ROC曲线下面积分别为72.2%、68.3%、0.748,76.7%、53.7%、0.654,56.7%、73.2%、0.651,83.3%、41.5%、0.627,而四者联合检测的诊断价值有所提高,分别为72.2%、85.4%、0.844。结论 血清胃泌素-17、PG I、PG II及PGR对胃癌前病变诊断均有一定价值,四者联合检测能提高疾病的诊断效能。

【关键词】 胃泌素-17;胃蛋白酶原 I;胃蛋白酶原 II;胃蛋白酶原比值;胃癌前病变;诊断价值

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)11-1394-04

Diagnostic value of gastrin and pepsinogen in gastric precancerous lesions. WANG Wen-hui, YANG Wei-hua, ZHANG Dong-ying, YANG Zhen-hua. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Baoshan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of gastrin-17 and pepsinogen (PG) in gastric precancerous lesions. **Methods** From January 2017 to January 2019, 131 patients with gastric precancerous lesions confirmed by gastroscopy and pathology in Shanghai Baoshan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine were selected as the study objects. According to the pathological changes, they were divided into atrophic gastritis group (61 cases), intestinal metaplasia group (45 cases), and atypical hyperplasia group (25 cases). In addition, 96 healthy people who had physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum gastrin-17 and PG (PG I, PG II) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The pepsinogen I/II ratio (PGR) was calculated. Gastrin-17 and PG were compared between the patients with precancerous lesions and the control group. ROC curve was generated to evaluate the diagnostic efficacy of gastrin-17 and PG in gastric precancerous lesions. **Results** Gastrin-17 and PG II levels in patients with precancerous lesions were (11.21±4.89) pmol/L, (17.10±6.48) μg/L, respectively, significantly higher than (3.53±1.14) pmol/L, (9.26±3.47) μg/L of the control group, while the levels of PG I and PGR were (56.22±24.04) μg/L, 5.24±2.13, respectively, significantly lower than (125.24±23.12) μg/L, 12.21±2.32 of the control group, with statistically significant differences ($P<0.001$). Compared with atrophic gastritis group, gastrin-17 and PG II in intestinal metaplasia group and atypical hyperplasia group were significantly higher, while PG I and PGR were significantly lower ($P<0.001$). There was no significant difference in gastrin-17 between intestinal metaplasia group and atypical hyperplasia group ($P>0.05$). However, compared with the patients in intestinal metaplasia group, PG II was significantly higher, PG I and PGR were significantly lower in atypical hyperplasia group ($P<0.001$). ROC analysis showed that the sensitivity, specificity, and area under ROC curve were 72.2%, 68.3%, 0.748 for gastrin-17; 76.7%, 53.7%, 0.654 for PG I; 56.7%, 73.2%, 0.651 for PG II; 83.3%, 41.5%, 0.627 for PGR; versus 72.2%, 85.4%, 0.844 for combined detection of the four methods. **Conclusion** Serum gastrin-17, PG I, PG II, and PGR have certain value in the diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer. The combined determination of them can improve the diagnostic efficiency of the disease.

【Key words】 Gastrin-17; Pepsinogen I; Pepsinogen II; Pepsinogen I/II ratio; Gastric precancerous lesions; Diagnostic value

胃癌前病变是指具有恶性转化可能的胃黏膜病理改变,包括萎缩、肠上皮化生和异型增生^[1]。针对胃癌前病变,早期诊断、定期监测,并对其进行有效干预

是降低胃癌发生率和死亡率的有效方法^[2]。目前,胃癌前病变仍需胃镜标本病理学检查来证实,然而,胃镜检查的成本较高,患者的依从性也较差,很难用于

通讯作者:王文惠, E-mail: Guanjings@sina.com

胃癌前病变的大规模筛查。值得庆幸的是,胃黏膜分泌的胃蛋白酶原(PG)和胃泌素-17等特异性分子的血清浓度在胃黏膜萎缩时发生变化,可作为胃癌前病变筛选的候选指标^[3]。血清胃蛋白酶原 I (PG I)和胃蛋白酶原 II (PG II)作为筛查胃癌早期病变方面较为成熟的检测指标,对胃部病变有较高的敏感性和特异性,相对于胃镜检查是一种非侵入性、简单快速的方法,而且成本更低^[4]。已有研究报道萎缩、肠化生均与PG I和胃蛋白酶原比值(PGR)水平降低有关,随着萎缩、肠化生的程度加重,PG I和PGR水平逐渐降低,发生胃癌的危险性越高^[5]。因此,本研究旨在评估血清PG和胃泌素-17水平对胃癌前病变的诊断价值,并进一步确定联合检测血清PG I、PG II、PGR和胃泌素-17作为早期诊断癌前病变的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择上海宝山区中西医结合医院2017年1月至2019年1月在门诊收治的经胃镜联合病理活检确诊为胃癌前病变的131例患者作为研究对象(胃癌前病变组),其中萎缩性胃炎组61例,男性36例,女性25例;年龄21~75岁,平均(49.62±6.43)岁;肠化生组45例,男性27例,女性18例;年龄32~73岁,平均(52.18±5.77)岁;不典型增生组25例,男性16例,女性9例;年龄29~71岁,平均(51.45±7.68)岁。另选取同期在本院进行健康体检,年龄和性别与之相匹配的96例健康人群作为对照组,男性52例,女性44例;年龄22~74岁,平均(53.01±6.83)岁。本研究经上海宝山区中西医结合医院医学伦理委员会批准,向所有患者及其家属告知本次研究目的并签署知情同意书。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 ①所有患者均符合胃癌前病变的诊断标准^[6];②均能完成血清PG I、PG II和胃泌素的检查,并能耐受胃镜及相关病理检查者;③意识清楚,能与医生进行沟通、交流。

1.2.2 排除标准 ①合并精神异常、凝血异常者;②合并认知功能障碍、恶性肿瘤或伴有自身免疫系统疾病者;③合并严重心脑血管疾病及其他器质性病变或其他感染者。

1.3 观察指标与检测方法 抽取所有受检者清晨空腹外周血5 mL于促凝管中,离心(3 500 r/min,5 min)后分离上清,置于-80℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测血清PG I、PG II和胃泌素-17水平,严格按照相应的ELISA试剂盒(均由上海臻科生物提供)说明书进行操作,计算各组PGR水平(PG I/PG II)。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组独立样本间比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD- t 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估检测指标对胃癌前病变的诊断效能,ROC曲线下面积(AUC)在0.5以上表示有诊断价值,越接近1表示诊断效能越高,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌前病变组与健康对照组的胃泌素-17、PG水平比较 胃癌前病变组患者的胃泌素-17、PG II明显高于对照组,而PG I和PGR水平则明显低于对照组,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。与萎缩性胃炎组比较,肠化生组和不典型增生组患者的胃泌素-17、PG II明显升高,而PG I、PGR明显降低,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);与肠化生组患者比较,不典型增生组患者的胃泌素-17升高不明显,差异无统计学意义($P>0.05$),而PG II明显升高,PG I、PGR明显降低,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.2 血清胃泌素-17、PG I、PG II及PGR单独与联合检测在胃癌前病变中的诊断效能 血清胃泌素-17、PG I、PG II及PGR联合检测的AUC高于单一检测指标,对诊断胃癌前病变的特异性较高,对胃癌前病变具有较大诊断效能,见表3、见图1。

表1 胃癌前病变组与对照组的胃泌素-17、PG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	胃泌素-17 (pmol/L)	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR
对照组	96	3.53±1.14	125.24±23.12	9.26±3.47	12.21±2.32
胃癌前病变组	131	11.21±4.89	56.22±24.04	17.10±6.48	5.24±2.13
t 值		15.082	21.717	10.772	23.451
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表2 萎缩性胃炎组、肠化生组和不典型增生组的胃泌素-17、PG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	胃泌素-17 (pmol/L)	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR
萎缩性胃炎组	61	8.01±2.68	68.67±25.84	12.82±2.03	6.36±2.07
肠化生组	45	13.41±5.34 ^a	49.92±13.63 ^a	17.75±3.42 ^a	4.93±1.14 ^a
不典型增生组	25	14.88±4.76 ^c	37.12±10.06 ^{ab}	26.24±7.56 ^{ab}	3.18±1.53 ^{ab}
F 值		33.850	25.720	96.730	32.280
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与萎缩性胃炎组比较,^a $P<0.01$;与肠化生组比较,^b $P<0.01$ 。

表 3 血清胃泌素-17、PG I、PG II 及 PGR 单独与联合检测在胃癌前病变中的诊断效能

检验变量	AUC	标准误	P 值	95% 置信区间		敏感性 (%)	特异性 (%)
				下限	上限		
胃泌素-17	0.748	0.046	0.000	0.658	0.838	72.2	68.3
PG I	0.654	0.053	0.005	0.550	0.758	76.7	53.7
PG II	0.651	0.047	0.006	0.558	0.744	56.7	73.2
PGR	0.627	0.052	0.020	0.524	0.729	83.3	41.5
联合检测	0.844	0.039	0.000	0.769	0.920	72.2	85.4

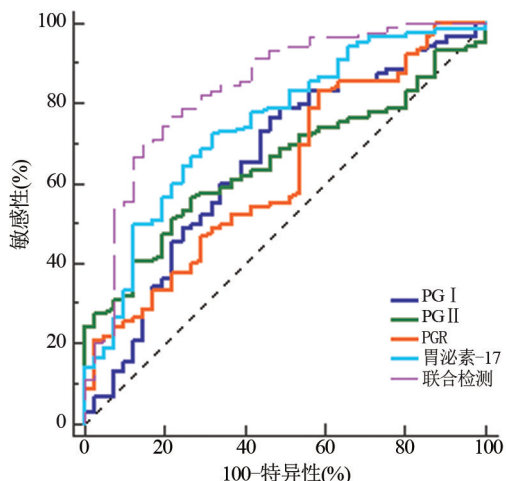


图 1 血清胃泌素-17、PG I、PG II 及 PGR 诊断胃癌前病变的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌是全球常见的恶性肿瘤,发病率、死亡率均高居第二位,且预后相对较差,严重威胁着人类的健康^[7]。胃癌的一般演变过程为,慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-胃癌^[8],也正是这样,多数胃癌患者早期并未表现出明显症状,发现时已是癌症晚期,因此,对于胃癌前病变需要进行定期随访,以提高胃癌的早期诊断率和降低死亡率。有研究指出,胃肠道疾病引起的病变不仅是病理部位的变化,往往还伴随着胃肠道激素水平的变化^[9]。

随着萎缩性胃炎的加重,正常的腺体功能丧失,酶的产生也会受到影响。PG 是胃蛋白酶的前体,存在两种主要的类型,即 I 型(PG I)和 II 型(PG II),主要由胃底和胃体的黏液颈部细胞产生。其中,PG I 由胃体和胃底(近腹端)的主细胞分泌,是胃体部的生物标志物;PG II 则由全胃腺和近端十二指肠的 Brunner 腺产生,是胃黏膜整体状况的生物标志物^[10]。有研究表明 PG II 水平与胃炎密切相关,随着胃炎的进展,胃部萎缩程度加重,主细胞被幽门腺所取代,PG II 浓度升高,而泌酸腺减少,胃内呈低酸状态,PG I 水平降低,PG I 与 PG II 的比值 PGR 则大大降低^[11]。参考 2017 年中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案),PG I 浓度和(或)PGR 下降对萎缩性胃炎具有提示作用,可采用血清 PG I $\leq 70 \mu\text{g/L}$ 且 PGR ≤ 7.0 对高发地区胃癌进行筛查^[12]。胃泌素是一种重要的胃肠激素,主要由 G 细胞分泌,可促进胃肠道的分泌功能、增加胃肠道的运

动等^[13]。而胃泌素-17 仅由胃窦部 G 细胞分泌,是反映胃窦分泌功能的敏感指标,用于筛查和诊断萎缩性胃炎和胃癌。有研究表明,当血清胃泌素-17 水平升高,可以提示胃窦黏膜萎缩状况或是否存在异常增殖、胃癌发生的风险^[14]。因此,胃泌素-17、PG 筛查对胃癌早期诊断和治疗具有重要意义。

本研究中,胃癌前病变患者的胃泌素-17、PG II 明显高于对照组,而 PG I 和 PGR 水平则明显低于对照组,差异均具有显著统计学意义($P < 0.01$)。且随着疾病的进展,PG I、PGR 水平逐渐降低,而胃泌素-17、PG II 则逐渐升高,这与相关研究报道的结果相符^[15-16],提示胃泌素-17、PG 指标能一定程度反映胃癌前病变的程度。为了进一步评估血清胃泌素-17、PG 对胃癌前病变的诊断效能,经 ROC 曲线分析结果显示,胃泌素-17、PG I、PG II 及 PGR 联合检测的 ROC 曲线下面积最大,且对诊断胃癌前病变的特异性高于单一检测指标,提示联合检测对胃癌前病变有较大诊断效能。因此,早期胃癌前病变患者检测血清胃泌素-17、PG 水平能一定程度地提高患者的早期诊断率,对于联合检测结果为阳性时,再结合胃镜及病理学检查进一步筛查,以便早期诊断和治疗。然而,尽管胃泌素-17、PG 指标在胃癌前病变中均有一定诊断价值,但需要进一步的筛选更多有效的生物标志物以提高对疾病的诊断效能,或是加大样本量确定诊断胃癌前病变的最佳临界值。

综上所述,随着胃癌前病变疾病的进展,血清胃泌素-17、PG II 逐渐增加,PG I、PGR 逐渐减少,四者联合检测可一定程度地提高胃癌前病变的诊断效能。

参考文献

- CHENG XJ, LIN JC, TU SP. Etiology and prevention of gastric cancer [J]. *Gastrointest Tumors*, 2016, 3(1): 25-36.
- AMAL H, LEJA M, FUNKA K, et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath [J]. *Gut*, 2016, 65(3): 400-407.
- LOONG TH, SOON NC, NIK MAHMUD NRK, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(5): 460-468.
- 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.
- 王春芳, 刘兵, 孙光, 等. 血清胃蛋白酶原、胃泌素 17 及幽门螺杆菌对老年胃癌前病变诊断的价值研究[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(4): 588-592.
- LAYKE JC, LOPEZ PP. 胃癌: 诊断和治疗方案的选择[J]. *中国全科*

冠心病患者hs-CRP、DPP-4水平及其与冠状动脉病变程度的相关性

孙春喜¹,任小鹏¹,李建成¹,董喜梅²

1.商洛市中心医院心血管内科一病区,陕西 商洛 726000;

2.北京中医药大学孙思邈医院心血管内科,陕西 铜川 727000

【摘要】 目的 分析冠心病患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、二肽基肽酶(DPP)-4水平变化及其与冠状动脉病变程度的相关性。方法 选取2018年2月至2019年2月商洛市中心医院收治的112例冠心病患者作为观察组,根据患者心脏外科与介入治疗狭窄冠脉研究(SYNTAX)积分将患者分为高危组33例、中危组37例及低危组42例,另选择同期健康体检者60例为正常对照组。检测并比较所有受检者的hs-CRP、DPP-4水平,采用Pearson相关性分析法分析hs-CRP、DPP-4与SYNTAX积分的相关性。结果 观察组患者的hs-CRP和DPP-4水平分别为(15.60±2.13) mg/L、(11.79±3.06) ng/L,明显高于正常对照组的(3.82±0.94) mg/L、(6.78±2.14) ng/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);高危组患者的hs-CRP和DPP-4水平分别为(16.64±2.25) mg/L、(14.81±4.42) ng/L,明显高于中危组的(12.38±1.57) mg/L、(11.23±3.75) ng/L及低危组的(8.25±0.89) mg/L、(7.96±2.31) ng/L,中危组的hs-CRP和DPP-4水平明显高于低危组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同冠状动脉病变支数患者中三支病变患者的hs-CRP和DPP-4水平分别为(16.57±1.62) mg/L、(13.96±3.78) ng/L,明显高于双支病变患者的(13.60±1.48) mg/L、(11.79±2.91) ng/L和单支病变患者的(8.62±1.09) mg/L、(9.04±2.32) ng/L,且双支病变患者的hs-CRP和DPP-4水平明显高于单支病变,差异有统计学意义($P<0.05$);发生心血管事件的患者hs-CRP和DPP-4水平[(15.38±1.94) mg/L、(13.73±4.01) ng/L]明显高于未发生心血管事件的患者[(10.60±1.24) mg/L、(9.81±2.83) ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病患者的hs-CRP、DPP-4水平均与SYNTAX积分呈正相关($r=0.53, 0.61, P<0.05$)。结论 hs-CRP和DPP-4水平与冠心病患者的冠状动脉病变程度呈正相关,可用于指导冠心病的病情诊断及预后评估。

【关键词】 冠心病;超敏C反应蛋白;二肽基肽酶-4;冠状动脉病变;预后

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)11-1397-04

Relationship between the levels of hs-CRP, DPP-4 and the degree of coronary artery disease. SUN Chun-xi¹, REN Xiao-peng¹, LI Jian-cheng¹, DONG Xi-mei². 1. First Ward of Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the Sun Simiao Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan 727000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analysis the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) in coronary heart disease (CHD), and explore their correlation with the degree of CHD. **Methods** A total of 112 patients with CHD, who admitted to Shangluo Central Hospital from February 2018 to February 2019 were select-

通讯作者:董喜梅,E-mail:dxm-rainbow@163.com

- 医学, 2015, 18(3): 248-249.
- [7] STRONG VE. Progress in gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 157-159.
- [8] 谢燕,文剑波,李兴. 早期胃癌及癌前病变筛查诊断方案的研究进展[J]. 中国实用医药, 2018, 13(11): 193-195.
- [9] DE RE V, ORZES E, CANZONIERI V, et al. Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection among populations at risk for gastric cancer [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7(7): e183.
- [10] MASSARRAT S, HAJ-SHEYKHOLESLAMI A. Increased Serum pepsinogen II level as a marker of pangastritis and corpus-predominant gastritis in gastric cancer prevention [J]. Arch Iran Med, 2016, 19(2): 137-140.
- [11] WANG X, LU B, MENG L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(8): 822-827.
- [12] 杜奕奇,蔡全才,廖专,等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海)[J]. 胃肠病学, 2018, 23(2): 92-97.
- [13] ZAGARI RM, RABITTI S, GREENWOOD DC, 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.
- [14] 李梦颖,马晨,焦晨阳,等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌和癌前病变筛查中的价值[J]. 胃肠病学, 2017, 22(9): 539-543.
- [15] ZHAO WX, LIU ZF, LI XL, et al. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4192-4198.
- [16] 薛辉,辛凤池,穆素恩,等. 胃蛋白酶原联合同型半胱氨酸检测对胃组织良恶性病变的诊断价值[J]. 海南医学, 2017, 28(8): 1274-1277.

(收稿日期:2019-11-28)