

胃蛋白酶原及胃泌素 17 对胃癌及癌前病变的诊断价值

丁婷婷, 侯晓婷, 印睿, 刘冠岐, 葛建新, 王平, 王国品, 黄晓丽

南通大学附属南京江北医院消化科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨外周血胃蛋白酶原(PG) I、PG II及胃泌素 17(G-17)对胃癌及癌前病变的诊断价值。**方法** 采用回顾性研究方法,收集南通大学附属南京江北医院 2019 年 1 月 1 日至 12 月 31 日的 268 例住院的胃癌(胃癌组 19 例)、癌前病变(癌前病变组 126 例)及非萎缩性胃炎(非萎缩性胃炎组 123 例)患者,癌前病变组又分为萎缩性胃炎组(34 例)、萎缩性胃炎伴肠化组(86 例)、萎缩性胃炎伴异型增生组(6 例)三个亚组,采取荧光免疫层析法检测各组外周血 G-17 水平,酶联免疫法检测各组外周血 PG I、PG II,比较其差异,并评估 PG I、PG II 和两者比值(PGR)及 G-17 与胃癌及癌前病变风险的相关性。**结果** 三组中的 PG I、PGR、G-17 水平差异有统计学意义($P < 0.01$),其中,胃癌组的 PG I、PGR 水平较非萎缩性胃炎组、癌前病变组减低,G-17 值较非萎缩性胃炎组、癌前病变组增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);仅 PG II 水平在癌前病变组三个亚组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析示,PG I 筛选胃癌的最佳截断值为 59.06 ng/ml,其特异度及灵敏度分别为 57.9%、86.0%;PGR 筛选胃癌的最佳临界值为 7.61,其特异度及灵敏度分别为 78.9%、69.6%。PG I 和 G-17 联合筛查胃癌的灵敏度及特异度为 88.0%、68.4%;PG II 联合 G-17 筛查胃癌灵敏度和特异度分别为 83.9%、63.2%;PGR 联合 G-17 筛查胃癌的灵敏度及特异度为 62.7% 和 89.5%。**结论** PG I、PGR 可作为胃癌及癌前病变的筛查指标,PG I、PG II、PGR 分别与 G-17 联合检测,可提高预测价值,但在与萎缩性胃炎是否伴有肠化及异型增生之间无明显相关性。

关键词: 胃癌; 癌前病变; 胃泌素 17; 胃蛋白酶原

中图分类号: R735.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)03-0350-04

Diagnostic value of pepsinogen and gastrin 17 in gastric cancer and precancerous lesions

DING Ting-ting, HOU Xiao-ting, YIN Rui, LIU Guan-qi, GE Jian-xin, WANG Ping, WANG Guo-pin, HUANG Xiao-li
Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: HUANG Xiao-li, E-mail: 2435056259@qq.com

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of peripheral blood pepsinogen (PG) I and II and gastrin 17 (G-17) in gastric cancer and precancerous lesions. **Methods** A retrospective analysis was performed on 268 patients with gastric cancer (cancer group, $n = 19$), precancerous lesions (lesions group, $n = 126$) and non-atrophic gastritis group ($n = 123$) treated from January 1, 2019 to December 31, 2019 in Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University. Precancerous lesion group was subdivided into atrophic gastritis group ($n = 34$), atrophic gastritis with intestinal metaplasia group ($n = 86$), atrophic gastritis with hyperplasia group ($n = 6$). G-17 level and PG I and PG II levels in peripheral blood were respectively detected by ELISA to evaluate the values of PG I and PG II levels, PG I/PG II ratio (PGR) and the correlation between G-17 and gastric cancer and precancerous lesions. **Results** There were statistical differences in the levels of PG I, PGR and G-17 among three groups ($P < 0.01$), and compared with those in non-atrophic gastritis group and precancerous lesion group, the levels of PG I and PGR decreased, and value of G-17 increased in gastric cancer group ($P < 0.05$). Among three subgroups of precancerous lesion group, there was statistical difference only in PG II level ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of PG I for gastric cancer screening was 59.06 ng/ml, with 53.8% sensitivity and 78.9% specificity, and the optimal cut-off value of PGR for gastric cancer screening was 7.61, with 78.9% specificity and 69.6% sensitivity. The sensitivity and specificity of PG I combined with

G-17 in screening for gastric cancer were 88.0% and 68.4%, the sensitivity and specificity of PG II combined with G-17 in screening for gastric cancer were 83.9% and 63.2%, and the sensitivity and specificity of PGR combined with G-17 for gastric cancer screening were 62.7% and 89.5%. **Conclusion** PG I and PGR can be used as screening indicators for gastric cancer and precancerous lesions. Combined detections of PG I, PG II and PGR respectively with G-17 have higher diagnosis value, but there is no significant correlation between them and atrophic gastritis with intestinal metaplasia or dysplasia.

Keywords: Gastric cancer; Precancerous; Gastrin 17; Pepsinogen

Fund program: Nanjing Science and Technology Project (201715081); Nanjing Medical Development Project (YKK18245)

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,也是死亡率极高的恶性肿瘤,其致死率在所有恶性肿瘤中位居第二位^[1]。东亚是胃癌发病率最高的地区^[2],在中国的发病率也是呈逐年升高的趋势。胃癌的发生是一个渐进的过程,从慢性活动性胃炎开始,发展成慢性萎缩性胃炎、肠化生和异型增生等各种癌前病变,最终发展成浸润性癌^[3]。胃癌、癌前病变诊断的金标准为内镜下组织活检,但胃镜是有创检查,且费用高、耗时长^[4],难以作为筛查的手段,故需探索更加方便且易操作的胃癌筛查方法。血清胃蛋白酶原(PG)及胃泌素 17(G-17)在胃癌的发生过程中呈现规律的动态变化,两个指标的测定简单无创且费用低,可以作为有效的筛查指标^[4-5]。本研究通过分析比较胃癌、癌前病变及慢性非萎缩性胃炎的 PG I、PG II 和两者比值(PGR)及 G-17 水平,探讨其对胃癌的早期预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,收集 2019 年 1 月 1 日至 12 月 31 日南通大学附属江北医院住院的胃癌、癌前病变及非萎缩性胃炎患者共 268 例,其中男性患者 145 例,女性 123 例。纳入标准:(1)所有患者均经过胃镜检查及组织活检确诊;(2)年龄在 18 周岁以上。排除标准:(1)既往有胃部手术病史;(2)有严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(3)资料不全者。根据内镜病理将患者分为三组:非萎缩性胃炎组(123 例)、胃癌前病变组(126 例)、胃癌组(19 例),三组年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。癌前病变组分为:慢性萎缩性胃炎组(34 例)、慢性萎缩性胃炎伴肠化组(86 例)及慢性萎缩性胃炎伴异型增生组(6 例)。

1.2 研究方法 采集两组空腹静脉血 3 ml,以 3 500 r/min 的速度,离心半径为 16 cm,离心处理 15 min 后收集血清。采取荧光免疫层析法(Fluorescence Immunochromatographic Assay,试剂盒购于必欧瀚生

物技术有限公司);通过 HIT-91A 型荧光免疫分析仪(购于必欧瀚生物技术)检测血清中的 G-17,采用用酶联免疫吸附法(ELISA,试剂盒购于江苏宜侓维盛生物技术);通过全自动酶标仪(购于深圳市爱康生物科技)检测血清中的 PG I、PG II,各项操作均严格按照临床规范进行。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。部分计量资料呈偏态分布,故均以中位数(第 1 四分位数,第 3 四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,三组比较及两两比较均用独立样本 Kruskal-Wallis 检验;ROC 曲线计算灵敏度、特异度、临界值及曲线下面积。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组的 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平比较 胃癌组及癌前病变组的 PG I、PGR 较非萎缩性胃炎组明显减低,胃癌组下降更为明显,且胃癌组与癌前病变组、非萎缩性胃炎组,癌前病变组与非萎缩性胃炎组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组及癌前病变组的 PG II 较非萎缩性胃炎组稍有增高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。胃癌组的 G-17 较癌前病变组和非萎缩性胃炎组增高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 PG I、PG II、PGR 及 G-17 单独预测胃癌风险的 ROC 曲线 以胃癌组为病例组,以癌前病变组和非萎缩性胃炎组为对照组,制作 PG I、PG II、PGR 及 G-17 的 ROC 曲线,其中 PG I 及 PGR 对胃癌风险有一定预测价值,PG I 筛查胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.736,血清 PG I 最佳临界值为 59.06 ng/ml,其预测胃癌的灵敏度 86.0%,特异度 57.9%;PGR 筛选胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.731,血清 PGR 值最佳临界值为 7.61,其预测胃癌的灵敏度 69.6%,特异度 78.9%;PG II 及 G-17 对胃癌的预测价值不大。见图 1。

2.3 癌前病变各亚组 PG I、PG II、PGR 及 G-17 比

较 癌前病变亚组包括萎缩性胃炎、萎缩性胃炎伴肠化及异型增生,三个亚组的 PG II 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),各组的 PG I、PGR 及 G-17 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 PG 与 G-17 联合预测胃癌风险的 ROC 曲线

PG I 联合 G-17 筛查胃癌的曲线下面积为 0.807,其

灵敏度及特异度为 88.0%、68.4%;PG II 联合 G-17 筛查胃癌的曲线下面积为 0.757,其灵敏度和特异度分别为 83.9%、63.2%;PGR 联合 G-17 筛查胃癌的曲线下面积为 0.796,灵敏度及特异度为 62.7%和 89.5%。见图 2。

表 1 三组 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17 (pmol/L)
非萎缩性胃炎组	123	109.36(84.97,140.03)	9.64(5.87,15.76)	10.67(6.61,18.06)	3.98(1.36,10.00)
癌前病变组	126	101.90(72.42,128.45) ^b	10.45(5.99,19.27)	10.16(5.79,14.09) ^b	3.83(1.57,11.02)
胃癌组	19	52.51(36.03,100.46) ^{ab}	8.94(5.10,18.26)	5.63(4.07, 7.51) ^{ab}	18.41(4.94,43.14) ^{ab}
Z 值		14.260	0.224	13.033	12.399
P 值		0.001	0.885	0.001	0.002

注:与癌前病变组比较,^a $P < 0.05$;与非萎缩性胃炎比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 癌前病变三个亚组的 PG I、PG II、PGR 及 G-17 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PGR	G-17 (pmol/L)
萎缩组	34	104.10(68.73,138.11)	12.74(8.36,20.90)	9.24(5.11,12.89)	6.34(1.80,13.18)
萎缩伴肠化组	86	99.99(71.82,127.46)	8.65(5.55,16.09) ^a	10.55(7.17,16.30)	3.32(1.35,8.46)
异型增生组	6	99.37(91.51,130.00)	18.75(12.71,22.89)	6.96(4.24,7.69)	3.46(1.36,5.54)
Z 值		0.954	8.014	5.067	2.454
P 值		0.623	0.018	0.079	0.293

注:与萎缩组相比,^a $P < 0.05$ 。

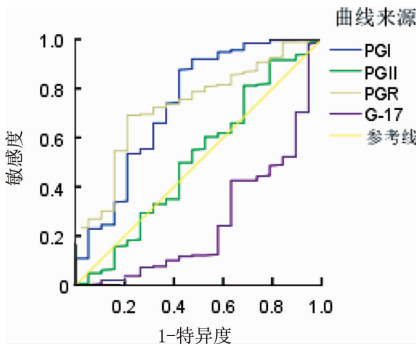


图 1 PG I、PG II、PGR 及 G-17 预测胃癌的 ROC 曲线

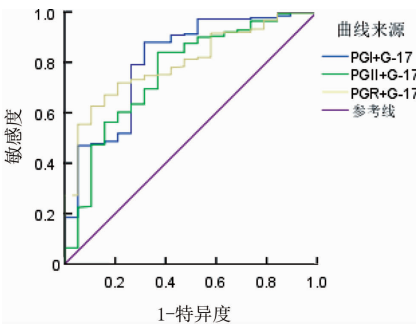


图 2 不同血清学指标联合预测胃癌的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,发病率位居肿瘤第四位。虽然胃癌的发病率有下降趋势,但仍危害着人类的健康,内镜及病理检查是诊断胃癌的金标准^[6-8],但因胃镜是有创检查,未完全普及,故寻找一

种无创的胃癌筛查方法是当前研究热点。PG 和 G-17 是分别由胃主细胞和 G 细胞合成并释放至胃腔及外周血的胃肠激素,PG 根据其免疫活性不同可以分为 PG I 和 PG II,PG I 是反映胃泌酸功能的指标之一,胃酸分泌增多 PG I 升高,分泌减少或胃黏膜腺体萎缩 PG I 降低^[9-10];PG II 与胃底黏膜病变的相关性较大,PG I/II 比值进行性降低与胃黏膜萎缩进展相关。G-17 是反映胃窦内分泌功能的敏感指标之一,可提示胃窦黏膜萎缩状况或是否存在异常增殖,血清 G-17 与胃癌的发生也存在一定关系。国外有研究证明血清 G-17 及 PG 是筛查胃癌的一种简单的、有效的非侵入性方法^[4],在日本,已经把血清 PG 纳入胃癌的筛查指标中^[11],本研究主要分析血清 PG 及 G-17 水平对胃癌及癌前病变发生风险的评估价值。

本研究分为三组:胃癌组、癌前病变组及非萎缩性胃炎组,胃癌患者的 PG I 及 PGR 较其余两组患者明显下降,这与既往相关研究结果相符合^[4,12]。萎缩性胃炎、肠上皮化生是常见的癌前病变,部分可出现异型增生,甚至发展成胃癌,故对癌前病变的筛查也至关重要。本研究结果表明,癌前病变组的 PG I 及 PGR 较非萎缩性胃炎组有明显下降趋势,两者变化均有统计学意义。而癌前病变亚组分析显示只有萎缩性胃炎伴肠化组 PG II 水平较萎缩性胃炎组明显下降,各组 PG I、PGR 之间差异无统计学意义,提示 PG

水平的测定不能反映萎缩性胃炎是否伴有肠化或异型增生。本研究进一步分析了PG筛查胃癌的ROC曲线,PG I筛查胃癌的最佳临界值为59.06 ng/ml,其预测胃癌的特异度及灵敏度分别为57.9%、86.0%,PGR筛选胃癌的最佳临界值为7.61,其特异度及灵敏度分别为78.9%、69.6%,这与王雪华等^[12]的研究一致。

胃黏膜从正常到萎缩的过程中,随着胃黏膜腺体的减少,胃酸分泌变少,而血清G-17则通过负反馈调节使得分泌增加,针对中国西南地区的一项人群研究中表明高胃泌素水平与胃癌及癌前病变的发病密切相关^[13],在其他一些研究同样发现了在亚洲人群中,高水平的血清胃泌素与癌前病变和胃癌相关^[14-15],而本研究中胃癌组G-17水平明显高于癌前病变组与非萎缩性胃炎组,但在后两组之间,以及癌前病变三个亚组之间差异均无统计学意义。本研究显示G-17筛查胃癌的ROC曲线下面积较小,提示其单独预测胃癌的价值不大,可能还需扩大样本量进一步探讨。

本研究进一步分析了PG联合G-17筛查胃癌的ROC曲线,结果显示PG I和G-17组合筛查胃癌的灵敏度及特异度为88.0%、68.4%;PG II联合G-17筛查胃癌灵敏度和特异度分别为83.9%、63.2%;PGR联合G-17筛查胃癌的灵敏度及特异度为62.7%和89.5%,研究结果显示PG I联合G-17检测胃癌的灵敏度最高,PGR联合G-17检测胃癌的特异度最高。因此,PG联合G-17是筛查胃癌有效的血清学指标,这与相关研究结果相一致^[16-17]。

血清PG和G-17不是直接诊断胃癌及癌前病变的指标,但这两个指标的异常可以提示存在胃癌或癌前病变的可能,血清学检查是一种方便且经济的方法,可作为胃癌筛查指标,尤其是两种指标联合筛查对胃癌预测有一定价值。本研究由于样本量的限制以及样本来源的单一性,存在一定的局限性,需进一步进行多中心、大样本的研究。

参考文献

[1] Song H, Wang T, Tian L, et al. Macrophages on the peritoneum are involved in gastric cancer peritoneal metastasis[J]. *J Cancer*, 2019, 10(22):5377-5387.

[2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012

[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.

[3] Muhsen K, Sinnreich R, Merom D, et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem; a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1):e024689.

[4] Cho JH, Jeon SR, Kim HG, et al. The serum pepsinogen levels for risk assessment of gastric neoplasms; New proposal from a case-control study in Korea [J]. *Medicine (Madr)*, 2017, 96(29):e7603.

[5] Sjomina O, Pavlova J, Daugule I, et al. Pepsinogen test for the evaluation of precancerous changes in gastric mucosa; a population-based study [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(1):11-17.

[6] Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1):2-9.

[7] Song H, Ekhedden IG, Zheng ZL, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions; observational cohort study in a low risk Western population [J]. *BMJ*, 2015: h3867.

[8] 刘茜羽, 张孟, 于庆功. 慢性胃病临床特点及胃蛋白酶原联合胃泌素17临床诊断价值分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(71):54-56.

[9] 梁结玲, 陆居文, 刘永东, 等. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素 17 联合检测用于筛查胃癌的可行性研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(16):15-17.

[10] 张逸彪, 郭丽丽, 杨辰. 胃癌前病变患者胃蛋白酶原、促胃液素-17 水平变化及幽门螺杆菌感染情况 [J]. *中国微生物学杂志*, 2020, 32(3):306-308.

[11] Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, et al. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 1995, 30(4):452-460.

[12] 王雪华, 曹燕, 张剑宏, 等. 血清胃蛋白酶原联合胃泌素测定在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(10):1824-1827.

[13] Wang R, Chen XZ. 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.

[14] 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.

[15] Yu G, Wang GX, Wang HG, et al. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for pre-cancerous lesion screening in gastric cancer [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(4):637-640.

[16] 孙政, 徐宏涛. 胃蛋白酶原、胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(24):4202-4205.

[17] 邓兆享, 林文浩, 彭杰雄, 等. 胃蛋白酶原、胃泌素 17 和细胞毒素相关蛋白 A 检测在上消化道肿瘤中的价值 [J]. *中国热带医学*, 2018, 2(18):66-69, 79.