

某县柯尔克孜族健康人群胃蛋白酶原参考范围的建立*

王亚鹏¹, 王 涛¹, 任预应¹, 陈万瑛¹, 李向东¹, 刘宗良², 张 珏³, 黄 彪³, 范 俊³, 陈道桢^{1,4△}
 (1. 新疆维吾尔自治区阿合奇县人民医院检验科 843500; 2. 江苏省无锡市第三人民医院
 消化内科 214000; 3. 江苏省原子医学研究所药物研发中心, 江苏无锡 214063; 4. 南京医科
 大学附属无锡妇幼保健院中心实验室, 江苏无锡 214002)

【摘要】 目的 建立新疆阿合奇地区柯尔克孜族健康人群胃蛋白酶原参考范围。**方法** 采用时间分辨荧光免疫分析法对 792 例健康人群血清中胃蛋白酶原 PG I 和 PG II 的含量进行测定, 并计算 PG I / II 值。**结果** 792 例健康者血清中的 PG I、PG II 和 PG I / II 值均呈明显偏态分布。血清中 PG 含量与年龄无相关性, PG I 和 PG I / II 与性别显著相关, 但 PG II 与性别无相关性。血清中 PG I、PG II 和 PG I / II 的参考范围分别为 34.06~301.24 μg/L、小于或等于 28.35 μg/L、大于或等于 3.30。**结论** 采用时间分辨荧光免疫分析法, 建立适合该地区健康人群血清中胃蛋白酶原参考范围, 有利于提高对胃相关疾病的阳性检出率, 促进胃蛋白酶原血清学检测在该地区的发展。

【关键词】 胃蛋白酶原; 参考范围; 柯尔克孜族

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.12.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)12-1615-03

Establishment of the reference range of pepsinogen in healthy population of Kirgiz tribe in Aheqi county of Xinjiang
 WANG Ya-peng¹, WANG Tao¹, REN Yu-ying¹, CHEN Wan-ying¹, LI Xiang-dong¹, LIU Zong-liang², ZHANG Jue³, HUANG Biao³, FAN Jun^{3△}, CHEN Dao-zhen^{1,4} (1. The People's Hospital of Aheqi County 843500, China; 2. Wuxi No. 3 People's Hospital Xinjiang 214000, China; 3. Jiangsu Institute of nuclear medicine Wuxi, Jiangsu 214063, China; 4. Central Laboratory, Wuxi Hospital for Maternal and Child Health Care Affiliated Medical School of Nanjing, Wuxi Jiangsu 214002, China)

【Abstract】 Objective To establish the reference range of pepsinogen in healthy population of Kirgiz tribe in Aheqi county of Xinjiang. **Methods** We detected the serum pepsinogen PG I and PG II levels by real-time fluorescence immunoassay in 792 cases of healthy population and calculated the values of PG I / PG II. **Results** The serum level of PG I, PG II and the value of PG I / PG II showed a significantly skewed distribution in 792 cases of healthy population. The serum levels of PG had no significant correlation with age, PG I and PG I / II was significantly associated with gender, but PG II had no significant difference with gender. The reference ranges of serum PG I, PG II and PG I / II were 34.06~301.24 μg/L, ≤28.35 μg/L and ≥3.30 respectively. **Conclusion** To establish the suitable reference range of pepsinogen by real-time fluorescence immunoassay in healthy population of this region will help to improve the positive rate of stomach-related diseases, and promote the development of pepsinogen serological test in this region.

【Key words】 pepsinogen; reference range; Kirgiz tribe

胃蛋白酶原(PG)存在于胃液中, 是胃蛋白酶的前体, 根据免疫原性的差异可分为 PG I 和 PG II 两个亚群。通常约 1% 的 PG 可通过胃黏膜毛细血管进入血液循环, 并且能在血液中维持一个稳定浓度。当胃黏膜发生病变时, PG 分泌细胞功能发生改变, 血清 PG 水平也会发生相应的变化^[1]。因此, 血清 PG 水平变化在一定程度上反映胃蛋白酶分泌和胃黏膜的组织学状况与功能变化, 监测血清 PG 水平及其比值变化可间接诊断胃部病变及其部位, 对早期筛查具有一定临床意义。近年来研究表明, 利用血清 PG 作为胃癌、萎缩性胃炎等胃部疾病高危人群的筛查是非常有意义的^[2-3]。国外研究也表明, PG 可作为胃癌和癌前病变高危人群的血清筛查指标^[4]。血清 PG 检测方法具有非侵入性、方便、快捷等优点, 是大规模健康体检

人群定期进行胃部疾病筛查的有效手段。本研究旨在拟定该地区健康人群血清 PG 值参考范围, 分析不同性别和不同年龄组间血清 PG 值的差异性, 为血清 PG 检测在健康体检和临床应用与研究中提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究所选取 792 例血清样本来自 2013 年 4~7 月在阿合奇县人民医院进行体检的健康人群, 其中男性 361 例(44.57%), 女性 449 例(55.43%), 年龄 10~85 岁, 平均年龄(40.8±18.3)岁。

1.2 仪器与试剂 DR6608 时间分辨荧光免疫分析仪为广州达瑞公司生产, PG I 和 PG II 时间分辨荧光免疫分析试剂盒(PG I -TRFIA, PG II -TRFIA)为无锡市江原实业技贸总公司

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科技支疆项目计划(2013911120)。

作者简介:王亚鹏,男,大专,检验师,主要从事临床检验研究。△ 通讯作者:E-mail:chendaozhen@163.com。

生产。

1.3 研究方法 健康体检者于早晨空腹静脉采血(约 5 mL),离心分离出血清后置-4℃冷藏保存。所有血清样本严格按照试剂使用说明书步骤进行操作:(1)取微孔板,从第 1 孔开始,每孔依次加入 50 μL 的参考标准品(共 6 个标准点),在参考标准品后依次加入 50 μL 样品。(2)所有孔再加入 150 μL 缓冲液,25℃振荡孵育 1 h,使用工作洗涤液冲洗 4 次。(3)每孔依次加入已用缓冲液 1:50 倍稀释的 Eu 标记 PG I (或 PG II)单克隆抗体 200 μL,25℃振荡孵育 1 h,工作洗涤液冲洗 6 次。(4)每孔加增强液 200 μL,25℃振荡孵育 5 min 后进行血清 PG 水平测定。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 统计分析软件进行处理;使用 Kolmogorov-Smirnov 统计量检验血清 PG 的正态性分布,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析;秩和检验中 2 组间差异分析应用 Mann-Whitney U Test,多组间比较采用 Kruskal-Wallis Test,数据以中位值表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康者血清中 PG 分布规律 792 例血清样本中的 PG I、PG II 及 PG I/II 值均呈明显偏态分布(P 值均=0.000),中位数分别为 134.47、13.22 μg/L 和 10.55,将其按性别、年龄不同分别分为 6 个组。见表 1。

表 1 健康体检人群血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 测定值结果比较

性别	年龄(岁)	n	PGI(μg/L)	PGII(μg/L)	PGI/II
男性	<20	35	147.62	18.14	9.41
	21~30	107	124.46	13.47	9.91
	31~40	66	117.09	11.93	9.32
	41~50	38	129.62	14.19	9.85
	51~60	31	116.84	13.56	10.14
	>60	72	117.13	12.00	9.92
小计		349	122.95	13.36	9.82
女性	<20	26	146.05	11.72	10.97
	21~30	129	153.17	13.35	11.07
	31~40	100	122.59	11.21	10.96
	41~50	65	156.10	14.36	11.89
	51~60	41	153.00	14.76	12.61
	>60	82	142.18	13.80	11.80
小计		443	145.50	12.94	11.29
总计		792	134.47	13.22	10.55

2.2 不同性别组间血清 PG 水平比较 PG I 和 PG I/II 与性别显著相关(P 值分别为 0.007 和 0.000),但是 PG II 与性别无相关性($P=0.65$)。女性血清中 PG I 和 PG I/II 值(145.50 μg/L 和 11.29)显著高于男性(122.95 μg/L 和 9.82)。本组比较相同年龄组不同性别间血清 PG 含量的差异,以 60 岁为年龄界,在小于或等于 60 岁人群中,血清 PG I 和 PG I/II 值男性显著低于女性(P 值分别为 0.036 和 0.001),PG II 差异无统计学意义($P=0.525$);在大于 60 岁人群中,血清 PG

I/II 值男性与女性比较差异有统计学意义($P=0.045$),PG I/PG II 值差异无统计学意义(P 值分别为 0.073 和 0.6)。

2.3 不同年龄组血清 PG 水平比较 以小于或等于 20 岁(A 组);21~30 岁(B 组);31~40 岁(C 组);41~50 岁(D 组);51~60 岁(E 组);>60 岁(F 组)进行年龄分组,比较不同年龄组血清 PG 水平的差异。结果显示血清中的 PG I、PG II 和 PG I/II 值均与年龄无相关性(P 值分别为 0.982、0.383 和 0.399)。本组比较同性别间不同年龄组血清 PG 的差异以 60 岁为界,男性组别中小于或等于 60 岁人群与大于 60 岁人群比较 PG I、PG II 和 PG I/II 值差异,均无统计学意义(P 值分别为 0.488、0.540、0.79)。女性组别中小于或等于 60 岁人群与大于 60 岁人群比较 PG I、PG II 和 PG I/II 值差异也无统计学意义(P 值分别为 0.703、0.75 和 0.865),提示随着年龄的增大,血清中 PG 结果无明显上升或下降趋势。

2.4 该地区参考值范围的建立 PG 值各组数据的分布均为偏态分布,95%分布范围不能以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算确定,本研究采用百分位数法,PG I 分别采用第 2.5 和第 90 个百分点制定上下限,PG II 采用第 90 个百分点制定上限,PG I/PG II 采用第 2.5 个百分点表示测定参考范围的下限。参考范围:PG I 为 34.06~301.24 μg/L;PG II ≤ 28.35 μg/L;PG I/II ≥ 3.30 。见表 2。

表 2 血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 百分位数及参考值范围(μg/L)

项目	P _{2.5}	P ₅	P ₁₀	P ₉₀	参考范围
PG I	34.06	44.9	58.14	301.24	34.06~301.24
PG II	3.67	4.49	5.68	28.35	≤ 28.35
PG I/II	3.30	4.65	5.61	19.92	≥ 3.30

3 讨 论

PG 是胃蛋白酶的前体,主要存在于胃黏膜和血液循环中,在胃液的酸性环境中可以转化为胃蛋白酶。PG 可分为 PG I 和 II 两种生化和免疫活性不同的亚型,其中 PG I 主要来源于胃体腺的主细胞和颈黏液细胞,PG II 主要由全胃腺(胃贲门腺、胃体腺、胃窦幽门腺)和近端十二指肠 Brunner 腺分泌^[5]。当血清中 PG I、PG II 的水平发生较大波动时,提示胃黏膜可能发生了病变。其中 PG I 分泌量与胃黏膜细胞数量及分泌能力相关,若胃黏膜发生萎缩或相关胃黏膜疾病的时候就会直接影响 PG I 的分泌。因此测定血清 PG 水平对胃部疾病的诊断有一定的临床价值。其中血清 PG I 水平与萎缩性胃炎、PG I/II 水平与胃癌和胃癌前期病变呈负相关,血清中 PG I 水平与消化性溃疡呈正相关,PG II 与胃底黏膜病变的相关性较大^[6]。

利用血清 PG 对健康人群胃部疾病进行早期诊断和筛查已在多个国家实施^[2]。目前我国利用血清 PG 进行大规模筛查尚处于早期阶段,各个地区可能采用不同的方法学、仪器及试剂来检测血清 PG 值,检测得到的健康人群血清 PG 值存在较大差异。阿合奇地区多为少数民族,当地胃病的发病率极高,原因是柯尔克孜族居民喜欢饮酒,而且大多喜欢空腹饮酒来驱寒,由于游牧生活,饮食不正常,一日三餐不按时,不规律是家常便饭;其次,当地牧民喜食酸奶及酸奶疙瘩。在夏秋两季,当地牛奶、羊奶及马奶产量丰富,由于数量多,没有办法出

售,就按照习惯进行发酵,制成酸奶饮用,再自制成酸奶疙瘩,放在冬天进行食用,没有任何消毒的设备,酸奶及酸奶疙瘩也是其主要饮食。再者,当地牧民的主食是囊,比较硬,长期食用也是造成胃病的一个原因。

因此,建立该地区健康人群 PG 各水平的参考值范围显得尤为重要,也有利于日后进一步开展相关的深入研究。本研究主要目的就是分析健康人群血清中 PG 值的分布规律,从而制定出合理的正常值参考范围。根据研究结果,健康人群血清中 PG 均呈偏态分布,考虑到偏态分布的特征,本组在呈偏态分布的血清 PG 检测结果中选取中位数水平进行统计学分析。此外,为探究血清 PG 的应用价值,必须充分考虑不同地域、不同人群的差异,明确血清 PG 在不同年龄、不同性别的分布也非常重要^[7]。多数研究表明,血清 PG 水平与性别、年龄密切相关^[8-9]。但本组研究中,PG I 和 PG I / II 与性别相关,PG II 与性别无关,PG I、PG II 和 PG I / II 与年龄均不相关。相同性别不同年龄组间的差异无统计学意义($P>0.05$),随着年龄的增加,男性和女性的血清中 PG 值并不随之增高或降低,本组研究结果表明本组健康人群血清 PG 参考范围的建立中,血清 PG 水平在人群中的分布并不受年龄的影响。在考虑年龄、性别等因素对血清 PG 的检测,本组确定该地区健康人群血清 PG 的参考范围为 PG I 34.06~301.24 $\mu\text{g/L}$; PG II $\leq 28.35 \mu\text{g/L}$; PG I / II ≥ 3.30 。

此外,在常规体检中胃镜检测具有侵入性,胃镜检测受医师检测水平影响大,费用高,不适用于普查。非侵入性血清 PG 检测方法简单易行,患者普遍可以接受,无创伤、更安全,操作简单,时间短,也不会造成检测人员长时间滞留,费用低廉,更适用于体检普查,易于接受^[10]。因此,联合测定血清 PG I、PG II、PG I / II 比值,正确选用合适的参考范围,有利于将包括浅表性胃炎、糜烂性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌等各类胃病的高危人群筛查出来,提高对此类疾病的阳性检出率,也有利于在新疆地区推广快速、无创、特异的胃蛋白酶血清学检测,推动 PG 检测在该地区的发展。

(致谢:感谢江苏省无锡市疾病预防控制中心王璐博士在实验数据统计学分析上给予的大力帮助)

参考文献

[1] 杨胜茹. 胃蛋白酶原的研究现状及应用[J]. 医学综述, 2009,15(4):605-606.
 [2] 陈智周,范振符. 胃蛋白酶原 I、II 在早期胃癌普查中的意义[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(1):1-3.
 [3] 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[J]. World J Gastroenterol, 2007,13(48):6562-6567.
 [4] Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohala H, et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening [J]. Intern Med, 2007,46(6):261-266.
 [5] Samloff IM, Liebman WM. Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence[J]. Gastroenterology, 1973,65(23):36-42.
 [6] 张倍,吴银萍,侯龙敏. 血清胃蛋白酶原检测在胃肠疾病诊断中的意义[J]. 医药论坛杂志,2007,28(5):92-93.
 [7] 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[J]. 中华消化杂志,2006,26(10):649-653.
 [8] 朱岚,黄巍,张珏,等. 不同人群胃蛋白酶原水平检测分析[J]. 中国公共卫生,2009,25(10):1216-1217.
 [8] Hyun YK, Nayoung K, Jung MK, et al. Clinical meaning of pepsinogen test and Helicobacter pylori serology in the health check-up population in Korea[J]. Europ J Gastroenterol Hepatol, 2009,21(36):606-612.
 [10] 朱日进,陈云欢. 福州地区胃蛋白酶原的检测与分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(15):1912-1913.

(收稿日期:2013-10-21 修回日期:2013-11-29)

(上接第 1614 页)

用药评价与分析,2011,11(12):1113-1115.
 [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testings; Nineteenth Informational Supplement, M100-S19-Wayne, PA, U S A; [S]. CLSI, 2012.
 [3] 杨小影. 112 株铜绿假单胞菌医院获得性感染现状及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(11):1319-1320.
 [4] 林艳芳,江振友,陈琛,等. 澳门地区产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌基因型分析[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2011,32(2):274-278.
 [5] 李林,赖小美,郭有能,等. 大肠埃希菌的耐药特点与产超广谱 β -内酰胺酶基因型分布[J]. 中华感染学杂志,2012, 22(15):3206-3208.
 [6] 姚炯涛,范世珍,莫莉. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌临床分布与耐药分析[J]. 吉林医学,2012,33(20):4359-4360.

[7] Varaiya AY, Dogra JD, Kulkarni MH, et al. Extended spectrum Beta lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in diabetic foot infections[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2008,51(3):370-372.
 [8] 陆青颜,邓文喻. 83 株产 ESBLs 大肠埃希菌 β -内酰胺酶耐药基因检测与药敏结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012,22(5):1189-1191.
 [9] Doosti M, Ramazani A, Garshasbi M. Identification and characterization of metallo- β -lactamases producing Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in University Hospital from Zanjan Province, Iran [J]. Iran Biomed J, 2013, 17 (3):129-133.
 [10] Fast W, Sutton LD. Metallo- β -lactamase; inhibitors and reporter substrates[J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1834 (8):1648-1659.

(收稿日期:2013-11-07 修回日期:2014-01-12)