

· 论著 ·

胃蛋白酶原与胰蛋白酶原-2 联合检测筛查胃癌的意义

张 艺¹ 张 珏¹ 马智鸿¹ 严子禾² 沈洪远² 黄 飏¹

(1. 江苏省原子医学研究所, 江苏无锡 214063; 2. 江苏省无锡市第二人民医院检验科, 江苏无锡 214002)

摘要 目的:探讨血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II 和胰蛋白酶原-2(TAT-2)联合检测筛查胃癌的应用价值。方法:选择 145 例受试者,其中胃癌者 83 例,健康者 62 例。采用时间分辨荧光免疫分析法检测受试者血清 PG I、PG II 和 TAT-2 含量,应用受试者工作特征曲线(ROC)评估不同临界值 TAT-2 和 PG 筛查胃癌的效率。结果:83 例胃癌患者的血清 PG I 与 PG II 比值显著低于正常组,而 TAT-2 含量明显高于健康者,前者具有高特异度,后者有灵敏度优势。结合血清 TAT-2 的 ROC 曲线综合分析,TAT-2 取临界值 $60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 PG 并联较单筛相比,能同时实现筛查胃癌的高灵敏度和高特异度。结论:利用血清 PG 与 TAT-2 联合筛查胃癌效果优于 TAT-2 或 PG 单筛,该方法可成为一种人群胃癌筛查的新方法。

关键词 胃癌; 胃蛋白酶原; 胰蛋白酶原-2; 时间分辨荧光免疫分析法

中图分类号 R735.2 文献标识码 A

Evaluation of Pepsinogen Combined with Trypsinogen-2 Co-detection in Gastric Cancer Screening ZHANG Yi¹ ZHANG Jue¹ MA Zhihong¹ YAN Zihong² SHEN Hongyuan² HUANG Biao¹ 1. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; 2. Clinical Laboratory, Wuxi No. 2 People's Hospital, Wuxi 214002, China

Abstract **Objective:** To explore the value of combined assay of serum pepsinogen(PG) and trypsinogen-2 (TAT-2) concentration for gastric cancer screening. **Methods:** PG I, PG II and TAT-2 concentrations in fasting serum were measured by time-resolved fluorescence immunoassay(TRFIA) in 145 subjects, including 83 gastric cancer patients and 62 healthy controls. The cut-off points for TAT-2 and PG were determined by using receiver operator characteristics curves(ROC). **Results:** Different from the healthy control, PG I concentration and PG I / PG II ratio of gastric cancer patients were markedly lower, while TAT-2 level was much higher. The specificity was good using the PG detection only, and the sensitivity was preponderant obtained by TAT-2 detection alone. Using a serum TAT-2 $\geq 60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ based on ROC combining with PG for gastric cancer, both high sensitivity and specificity can be achieved. **Conclusion:** Combining serum PG and TAT-2 concentration for gastric cancer screening is superior to PG or TAT-2 only. It could be used as a new method in gastric cancer mass screening.

Key Words Gastric cancer; Pepsinogen; Trypsinogen-2; Time-resolved fluorescence immunoassay

在我国居民恶性肿瘤死亡率中,胃癌列第 3 位^[1]。其成因复杂,一般认为是环境因素和遗传因素协同作用的结果。为提高人群早期胃癌的筛查率,国内外学者做了很多研究工作,目前血清学筛查方法主要有两种:胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)检测法和肿瘤标志物法,两者均不能同时获得高灵敏度和特异度^[2-3]。最近研究^[4]发现,胰蛋白酶原-2(trypsinogen-2, TAT-2)除了在胰腺炎诊断中具有价值外,因其与肿瘤的侵袭和扩散机制相关,可作为一种新型的肿瘤标志物。本研究采用时间分辨荧光免疫分析法(TR-

FIA)测定胃癌患者与健康人群的血清 PGI、PGII、PG I / PGII 比值和 TAT-2 水平,并通过联合检测,探讨上述指标在筛查胃癌中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2008 年 1 月—11 月,江苏省江原医院肿瘤科经病理学确诊的胃癌患者 83 例,同期健康受检者 62 例,共 145 例。

1.2 采血方法 受试者早晨空腹采血,抽取静脉血 5 mL,室温离心分离,取血清保存, -20°C 冻存。

1.3 检测方法 血清样本在检测前 1 h 复融, $12\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取上清液,室温反应。TAT-2 试剂盒采用 TRFIA 双抗夹心法检测,由江苏省原子医学研究所研制。PG I 和 PG II 试剂盒由无锡市江原实业技贸总公司提供。所有操作均按照

基金项目:江苏省社会发展基金项目(BS2006015);江苏省卫生厅项目(H200856)

通讯作者 黄 飏, E-mail: jswxhb@163.com

说明书严格进行,在 PE 公司 AutoDELFIA1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪上全自动运行,测量结果由仪器自带 MultiCalc AutoDELFIA 软件输出。

1.4 统计学处理 PG I、PG II 和 PG I/PG II 的临界值参照试剂盒说明书。数据均采用 SPSS15.0 软件分析。用受试者工作特征曲线(ROC)反映 PG I、PG I/PG II 或 TAT-2 单检敏感度和特异性之间的关系,确定 TAT-2 的临界值,并评定检验效果。各检验指标应用 U 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 不同受检者血清 PG 和 TAT-2 含量

组别	例数	PG I ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	PG II ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	PG I/PG II	TAT-2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
正常组	145	154.0(61.0~349.0)	10.8(2.0~24.6)	16.0(5.3~46.3)	26.65(7.66~113.55)
胃癌组	83	111.3(6.0~372.0)	11.1(0.5~295.0)	12.7(0.1~56.8)	46.20(9.80~1500.00)

注:数据为:中位数(最小值~最大值)

2.2 单检 PG、TAT-2 在胃癌筛查的灵敏度和特异度曲线 下面积(AUC)从大到小分别为:TAT-2, PG I/PG II, PG I。当诊断特异度较高时,TAT-2 比单检 PG 灵敏,见图 1。

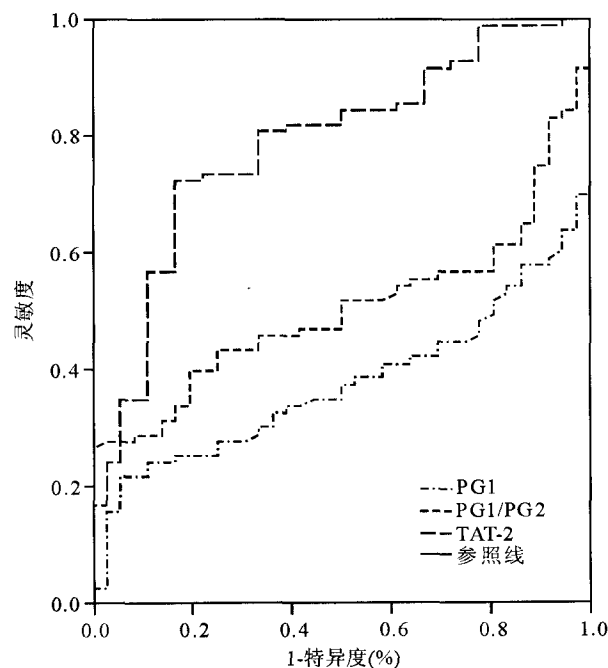


图 1 血清测定胃癌的 PG I、PG I/PG II 及 TAT-2 的 ROC 曲线

2.3 不同受检者血清 PG 水平和不同血清 TAT-2 临界值的检出情况 145 例受检者血清 PG 和不同 TAT-2 临界值的检出情况见表 2。随 TAT-2 临界值的提高,胃癌检出率逐渐降低,正常组的检出率(即误检率)随之降低,当 $\text{TAT-2} \geq 120 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

2 结 果

2.1 健康者(正常组)和胃癌患者血清 PG 和 TAT-2 含量 胃癌组 PG、TAT-2 血清含量呈偏态分布,Mann-Whitney U 检验显示:胃癌患者血清 TAT-2 水平显著高于正常组($P < 0.05$),PG I, PG I/PG II 比值明显降低($P < 0.05$),而两组 PG II 水平未见明显差异($P > 0.05$)。由此可见 PG I、PG I/PG II 和 TAT-2 的显著改变与胃部癌变密切相关,见表 1。可将 PG I、PG I/PG II 异常视为区别胃部癌变与否的重要指标。

时,正常组未见假阳性病例。

表 2 血清 PG 与不同 TAT-2 临界值的检出情况

组别	例数	PG	TAT-2 含量($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)				
			≥ 35	≥ 45	≥ 60	≥ 80	≥ 120
正常组	62	3(4.8)	10(16.1)	8(12.9)	6(9.7)	3(4.8)	0(0.0)
胃癌组	83	29(34.9)	60(72.3)	47(56.6)	30(36.1)	20(24.1)	14(16.9)

注:括号外数据为例数,括号内数据为检出率(%)

2.4 血清 TAT-2 不同临界值对胃癌筛查的灵敏度 应用 ROC 曲线,对不同临界值的 TAT-2 灵敏度和特异度进行综合分析,随筛查胃癌的灵敏度提高,特异度逐渐降低,但特异度明显高于灵敏度。结果显示在 $45 \sim 60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间取 TAT-2 临界值,可以获得较高的灵敏度和特异度,见图 2。

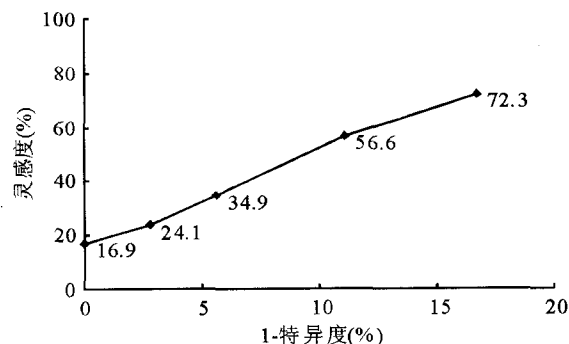


图 2 不同 TAT-2 临界值检出胃癌的灵敏度和特异度的 ROC 曲线

2.5 PG 与不同临界值 TAT-2 并联筛查胃癌的效果 PG 与 TAT-2 并联筛查胃癌与 PG 单筛相比可显著提高筛查胃癌的效率,联筛灵敏度较单筛均显

著增加, $P < 0.05$ 。TAT-2 $\geq 35 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 可获得最高灵敏度 83.1% 和约登指数最大值 0.62。随着 TAT-2 临界值的逐渐提高, 联检的特异度增加而灵敏度和约登指数递减。当 TAT-2 临界值提高至 $60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 并联筛查的特异度与 PG 单筛无明显差异, $P > 0.05$ 。此时, 两者并联筛查可获得高灵敏度和特异度。见表 3。

表 3 PG 与 TAT-2 不同临界值并联检出胃癌的灵敏度、特异度与约登指数

PG 或 TAT-2 临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PG 单筛	34.9	95.2	0.30
PG 或 TAT-2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)			
≥ 35	83.1	79.0	0.62
≥ 45	71.1	82.3	0.53
≥ 60	59.0	85.5	0.45
≥ 80	50.6	90.3	0.41
≥ 120	45.8	95.2	0.41

3 讨 论

胃镜活检作为一种侵入性检查方法, 是目前诊断胃癌的“金标准”, 但由于其造成患者痛苦大, 有些患者难以接受。PG 是反映胃部状态的功能性指针——胃蛋白酶原无活性前体, 根据功能和免疫学差异分成 PG I 和 PG II 两个亚群, 大部分 PG 进入胃腔, 少量进入血液循环, 而胃是 PG 的唯一来源, 因此 PG 水平的变化可以反映胃粘膜状态和细胞数量的改变。Kalinovskii 等^[5] 指出胃癌患者的血清 PG 含量急剧降低, 低分化癌患者 PG I 含量更低于分化较高的胃癌患者; 在被确诊的胃癌患者中, 检测他们几年前的血样品可以发现, 1/3 的患者在当时还健康的情况下血清 PG 水平已经降低。张祥宏等^[6] 发现, PG I 与 PG I/PG II 比值并联使用灵敏度高, 可有效应用于胃癌高发区人群的初步筛查。因此, PG 检测被称为胃部的“血清学活检”, 作为非侵入性方法, 降低患者痛苦, 简便、经济具有普查价值。通过大范围人群筛选出阳性者, 再进行胃镜确定, 可显著提高早期胃癌检出率。

胃癌通常认为是由慢性胃炎而起, 进而发展为严重的萎缩性胃炎并伴随着肠化生, 再到异型增生并最终发展为胃癌, 在此过程中胃癌的亚临床标志物——PG I 水平及 PG I/PG II 比值随病情发展逐渐降低, 甚至显著区别于健康人群^[6]。经研究发现, 使用 TRFIA 试剂盒, 以 PG I $\leq 60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 PG

I/PG II ≤ 5 为临界值, 并联筛查胃癌的灵敏度 37.1%, 特异度 95.2%, 有高特异度, 但是灵敏度仍较低。用于单独筛查胃癌其灵敏度与特异度不能同时达到较高水平, 筛查效果不高。为了提高筛查效率, 适当增加高灵敏度检测项目, 本研究选择了 TAT-2。它是一种丝氨酸蛋白酶, 由于它和肿瘤有密切关系, 又称为肿瘤相关胰蛋白酶原-2。其能够降解一种广泛存在的胞外基质蛋白和激活若干金属离子酶, 因而在肿瘤侵袭中起关键作用, 在卵巢癌、消化道癌中均有高表达^[4,7]。有学者发现, TAT-2 血清含量, 恶性癌变组显著高于良性组, Borrmann 4 胃癌患者组高于其他各类胃癌组^[8]。本研究证实了 TAT-2 在胃癌中存在高表达, 可以作为一个理想的胃癌筛查指标。有进一步研究价值, 可探讨 TAT-2 与不同分期胃癌的相关性, 有助临床早期诊断。

本研究显示 TAT-2 可作为一种胃癌筛查辅助项目, 在患者血清中含量显著高于正常人群, 通过与 PG I 与 PG I/PG II 比值并联, 有效提高了胃癌的检出效率, 明显提高了筛查胃癌的灵敏度。为了保持 PG 单筛的高特异度, 还对 TAT-2 的临界值进行选择, 结果发现 TAT-2 $\geq 60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 PG 并联检测, 特异性不发生显著降低。此时, 联合筛查的灵敏度和特异度达到双高, 能有效筛查出高危人群, 可作为一种新的胃癌筛查方法。

参考文献

- 1 国务院办公厅. 2008 中国卫生统计年鉴[R]. 2008;215.
- 2 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer [J]. J Clin Invest, 2007, 117: 60-69.
- 3 周红凤, 刘丹, 吴瑾, 等. 胃蛋白酶原和胃癌相关抗原与胃癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(17): 1940-1946.
- 4 范振符, 范飞舟, 杨剑, 等. 肿瘤相关胰蛋白酶原-2 的研究进展 [J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11: 105-107.
- 5 Kalinovskii VP, Gamainnova VB, Shumakov AP, et al. Radioimmunoassay of serum pepsinogen I in chronic gastritis and stomach cancer[J]. J Vopr Onkol, 2000, 46: 153-155.
- 6 张祥宏, 黄飏, 王俊灵, 等. 胃癌高发区居民血清胃蛋白酶原水平与胃黏膜病变的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28: 507-511.
- 7 Paju A, Stenman UH. Biochemistry and clinical role of trypsinogens and pancreatic secretory trypsin inhibitor[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2006, 43: 103-142.
- 8 Ichikawa Y, Koshikawa N, Hasegawa S, et al. Marked increase of trypsin(ogen) in serum of linitis plastica(gastric cancer, borrmann 4) patients[J]. J Clin Cancer Res, 2000; 1385-1388.