

胃蛋白酶原在胃良恶性病变鉴别中的应用

钱丽佳* 综述, 李玉明** 审校

(南通大学第二附属医院消化内科, 南通 226001)

[摘要] 胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居各种恶性肿瘤之首, 早期诊断对胃癌的预后具有重要意义。近年来随着免疫学、生物化学、分子生物学、细胞工程学和遗传工程学及其相应新技术的发展, 发现了许多具有一定临床价值的肿瘤标志物。本文综述胃蛋白酶原的分子结构、分布、生物学特性探讨血清胃蛋白酶原(PG)及(PG I、PG II)含量变化与不同胃黏膜病变的关系, 为胃癌的早期诊断提供线索。

[关键词] 胃蛋白酶原; 胃癌; 幽门螺杆菌感染; 慢性萎缩性胃炎; 放大染色内镜

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1674-7887(2010)03-0224-05

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 胃癌手术后的5年生存率为30%~50%, 其中进展期胃癌约为40%, 而早期胃癌术后生存率约为90%。因此, 早期诊断和治疗成为提高胃癌患者生活质量、降低死亡率的唯一途径。不同的地区, 早期胃癌的发现率相差很大: 美国约为3%~6%, 欧洲为8.8%, 中国为7.5%, 而日本报道高达30%~50%^[1]。目前诊断胃癌仍然以胃镜检查为主, 被视为确诊的“金标准”。而目前普通胃镜诊断早期胃癌价值有限, 对亚临床症状患者尚不能作为普查手段。由于早期胃癌缺乏一定的特异性表现, 当出现明显消化道症状时, 病情往往已属中、晚期, 使胃癌难以早期发现, 失去最佳的治疗时机, 影响胃癌的预后。希望能有一种非介入性、简便、快速、便于动态监测、重复性好等优点的检查方法, 筛选出胃癌的高危人群, 能对胃癌作出早期诊断。

胃蛋白酶原(PG)是胃黏膜特异性功能酶—胃蛋白酶的无活性前体, 可分为PG I和PG II两种生化和免疫活性不同的亚群。血清PG水平是反映胃黏膜功能和状态的良好指标, 且血清PG检测方法具有无创、简便、快速等优点。血清PG I或PG I/PG II水平不仅反映了胃黏膜腺体和细胞的数量, 也间接反映了黏膜萎缩的程度, 血清PG的变化是胃癌前兆的亚临床指标^[2]。联合测定血清PG I和PG II的水平及其比值可起到胃黏膜“血清学活检的作用”。利用血清PG检测进行胃癌普查已在日本、芬兰等国家实行多年。

1 PG的结构、分布与生物学特性

胃蛋白酶原包括3个二硫键, 等电点为3.7, 是一种门冬氨酸蛋白酶前体, 是分子质量为42 kDa的单链多肽。其大部分分泌入胃腔, 一小部分酶原透过胃黏膜的毛细血管入血。在胃内转变为具有活性的

胃蛋白酶、水解蛋白质和多肽。血清PG的浓度可反映胃黏膜的分泌水平, 胃黏膜病变时PG代谢发生异常, 胃癌患者胃黏膜分泌功能下降。PG有七种同工酶, 分为PG I、PG II两个亚群, 均可在血液中检出, PG I、PG II在生化特性、基因位点及免疫反应性上均有一定差异。PG I由5种同工酶组成, 主要由胃底的主细胞和黏液颈细胞分泌; PG II由2种同工酶组成, 除了由上述两种细胞分泌外, 还可由幽门腺、贲门腺和十二指肠上段的Brunner腺分泌。正常人血清中PG I含量是PG II的6倍, 这是由于主细胞合成与释放PG I入血的速度较PG II快, 且代谢清除率较慢的缘故。对血清PG水平和胃黏膜组织中PG阳性表达率比较发现, 随着胃疾病的加重, 血清PG水平有所升高, 而黏膜组织中PG阳性表达率则逐渐降低, 两者呈不平衡态势。

2 PG检测方法的选择

2.1 黏膜组织法 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所李红梅及河南大学医学院谷敬丽等先前的研究已得出, 以PG的组织表达来评估胃癌及其癌前病变的灵敏度和特异度均较高, 根据细胞着色强度及阳性细胞比例综合评定, 着色强度以多数细胞呈色程度为准。凡腺腔或细胞质内黏液不着色者为0分, 着浅棕色者为1分, 棕色者为2分, 深棕色者为3分; 整块胃黏膜切片中阳性细胞数占细胞总数的比例<30%为1分, 30%~70%为2分, >70%为3分, 无细胞染色为0分。根据上述两项指标的积分分为4级, 0分为阴性(-); 2~3分为(+); 4分为(++); 5~6分为(+++)。≥2分(+)为阳性表达; ≥4分(++~+++)为过表达或强阳性^[3]。但必须通过胃镜活检或外科手术后才能获得胃黏膜组织标本, 且操作繁

* [作者简介] 钱丽佳, 女, 汉族, 生于1983年4月, 江苏省南通市人, 研究实习员, 研究方向: 消化系肿瘤的早期诊治。

** [通信作者] 李玉明, 电话: 0513-85061286, E-mail: liyumingnt@medmail.com.cn

琐,成本较高,因而作为胃癌普查手段一定程度上受到限制。

在以胃黏膜组织学检测 PG 水平的同时,以血清法检测 PG 浓度,PG I 含量在浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、萎缩性胃炎(CAG)到胃癌组有降低趋势,而 PG II 浓度从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、CAG 到胃癌组逐渐升高,但各组间比较均无统计学意义($P>0.05$)。各组 PG I/PG II 值从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、CAG 到胃癌组逐渐降低,其中浅表性胃炎组与萎缩性胃炎组相比有统计学意义($P<0.05$),与胃癌组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 血清法 PG 测定常用放免法与酶学法,由于测定方法不断完善,PG 值检测已经渐趋稳定。中国医科大学第一附属医院肿瘤研究所采用 ELISA 方法检测血清 PG I、PG II 和骨桥蛋白(OPN)含量^[4]。首都医科大学附属北京友谊医院检验科采用免疫比浊法测定血清 PG 值。应用日本荣研化学株式会社的 PG I、PG II 试剂盒,测定仪器为 OLYMPUS 5421 全自动生化分析仪^[5]。江苏省原子医学研究所采用夹心法进行 PG I、PG II 的 TRFIA 检测,由 Auto DEL FLA 1235 自动完成^[6]。福建省医科大学附属第一医院 PG I、PG II 时间分辨荧光免疫测定试剂盒购自江苏省原子生物研究所。按试剂盒说明加样,仪器全自动操作,标准曲线及样品值也可由仪器自动作出。PG I 正常值为 60~240 ng/ml。PG II >27 ng/ml 为异常。PG I/PG II <6 为异常^[7]。河南大学医学院血清 PG I、PG II 及 HP2 IgG 抗体采用 ELISA 法,以 HP2 IgG >30 E IU 为阳性。胃镜检查时记录胃黏膜表现,并切 5 块活组织作病理诊断。本院采用胶乳增强免疫比浊法测定血清 PG 值,采用 7600-20 日立全自动生化分析仪,胃蛋白酶原 I、II 检测试剂盒,以胶乳增强免疫比浊法为测定原理,样品中的 PG I、PG II 分别与各自试剂中被乳状液吸附的抗体引起抗原抗体反应,形成免疫复合物,在 700 nm 波长处检测其浊度的变化,其变化程度与样品中的 PG I、PG II 含量成正比。

2.3 PG 检测标准及评价 本院以 PG I <50 ng/ml 和 PG I/PG II 值 <3 为诊断萎缩性胃炎(CAG)的界值。Knigh 研究了日本某工厂 544 名无症状慢性胃炎的工人,以 PG I <80 ng/ml 和 HP 血清学阳性为界,对 CAG 诊断的灵敏度为 88.9%,特异性为 92.3%;若以 PG I/PG II 值 <2.5 为界,则灵敏度为 77.8%。两者相结合可作为胃癌普查战略,筛出高危人群。Kuwahara^[8]研究了 566 人,以 PG I <70 ng/ml 和 PG I/PG II 值 <3 为界诊断 CAG,将 PG I/PG II 比

值 <2 划为重度。显示 202 例诊断为 CAG,并发现 HP 血清阳性病例中 CAG 的发生率提高 10 倍。肿瘤标志物(如 PG)可反映肿瘤残存量,Beastall 提出的方案:无效,则浓度与治疗前相比下降 <50%;改善,浓度与治疗前相比下降 >50%;有效,浓度与治疗前相比下降 >90%;显效,浓度下降至非恶性肿瘤的参考值范围内。治疗中或治疗后血清 PG 浓度变化有 3 种类型:(1)浓度降低至正常值范围,提示病情缓解或肿瘤彻底除去;(2)浓度明显降低但仍保持在正常值范围之上,或短期降低至正常范围内后又重新增高,提示有肿瘤残存和(或)肿瘤转移;(3)浓度降低至正常值范围一段时间,数月后又重新上升,提示有肿瘤转移或肿瘤复发。受肿瘤坏死的影响,若化、放疗或手术后立即测定 PG 浓度,可能会有短暂升高。值得注意的是,化、放疗或手术后血清 PG 水平重新恒定增高,可能表示治疗无效,应尽可能改用其他的治疗方式^[9]。

3 PG 在胃癌诊断中的应用

3.1 PG 与胃癌 目前多个国家已开始实行以血清 PG 的检测进行早期胃癌的普查及胃癌的预防干预计划。采用 PG I、PG II、PG I/PG II 值筛查出胃癌高危人群再行胃癌精查,日本已经进行了 10 年,使胃癌的早诊率提升到了 90%,并取得较成功经验。Yashihara 以检测血清 PG 水平加胃镜活检法检查了 10966 例健康居民,发现在 PG I 和 PG I/PG II 值下降的居民中,胃癌的发生率远高于 PG 不下降者,其胃癌早诊率达 90%,远高于常规临床 56.9%的水平。Kitahara 等^[10]以血清 PG 加胃镜活检法对 5113 名居民进行普查,以 PG I <70 ng/ml 及 PG I/PG II <3 为界,诊断胃癌的特异度为 73.5%,敏感度为 84.6%。张祥宏等^[11]对 1504 名受检人群随访发现,PG 异常组居民中黏膜腺体萎缩和不典型增生的发生率高达 70.0%,明显高于 PG 正常组居民 ($P<0.01$),认为 PG 异常组居民胃黏膜多有明显的癌前病变,为胃癌高危人群。据报道有 80%以上的胃癌同时伴有 CAG,而大约 10%的 CAG 可发展成胃癌。胃癌患者 PG I、PG I/PG II 值降低是极具意义的。蒋孟军等^[12]认为,胃癌患者血清 PG I/PG II 值可较全面的反映胃黏膜病变的情况,其 PG I 水平较正常者相比显著降低,而由于分泌 PG II 的细胞分布较广、变化不明显甚至轻度增加,使 PG I/PG II 值显著降低。血清 PG I 含量的变化是判断早期胃癌分化程度的一个亚临床指标。Kalinovskii 等^[13]报道,慢性胃炎和胃癌患者的血清 PG I 水平急剧下降,其中低分化癌患者较高分

化胃癌患者 PG I 含量更低。胃黏膜细胞早期增殖出现异型增生时,其幼稚细胞含量较高。由于 PG I 在胚胎胃黏膜中高度表达,而 PG II 主要在成熟的腺细胞中产生,故 PG I 水平在早期低分化胃癌组织中的表达明显高于高分化胃癌组织。吕国强等^[14]通过比较对照组、胃癌组、胃癌术后组的血清 PG 发现:(1)由于胃黏膜细胞萎缩以及肠化分泌降低致胃癌组血清 PG I, PG I/PG II 值明显降低,特别在早期胃癌中降低更有意义;(2)早期高分化胃癌组织中可能广泛存在着肠化生腺细胞、而进展期胃癌则可能存在更多的腺细胞萎缩性炎症,导致 PG I 分泌减少;(3)早期低分化胃癌组织中可能不存在广泛的腺细胞萎缩和肠化。首都医科大学附属北京友谊医院于中麟等^[15]2007年5-9月期间对武威市凉州区自然人群中35-70岁间的无症状志愿者进行筛查。按试剂提供及日本三木报道的标准并加以分级。阴性:PG I > 70 ng/ml 及 PG I/PG II 值 > 3; 轻度阳性:PG I ≤ 70 ng/ml 及 PG I/PG II 值 ≤ 3; 中度阳性:PG I ≤ 50 ng/ml 及 PG I/PG II 值 ≤ 2.5; 重度阳性:PG I ≤ 30 ng/ml 及 PG I/PG II 值 ≤ 2。其研究以 PG I、PG II、PG I/PG II 值作为胃癌高危人群筛查,再加以胃镜活检的二步法在胃癌普查中可得到事半功倍的效果,且检查方法简单快捷、简便、稳定筛查胃镜的例数较原方法检出率皆较高,尤其对早期胃癌的检出率较高,PG I/PG II 值更有意义。为尽快开展防治胃癌,采用本法仍不失其有效性,特别在40-60岁人群中开展更为有意义。

3.2 PG 在胃癌手术后的监测 血清 PG 浓度变化还可作为胃癌根治术后是否复发与转移的监测指标。有研究表明,胃癌细胞本身具有分泌功能,能够分泌 PG, PG II, 通过检测胃癌根治术后患者的血清 PG I、PG II 浓度,有助于评估残胃黏膜腺体分泌状况。Yamaguchi 等^[16]认为胃癌细胞的增殖也会引起血清 PG 浓度的变化,当胃癌根治术后患者血清 PG 值下降到较低水平时,这种变化就会体现出来。追踪调查胃癌根治术后患者的血清 PG 浓度变化,得出 PG I、PG II 浓度相对升高可提示胃癌术后复发。若胃癌根治患者术后长期呈良性状态,则血清 PG I、PG II 含量变化不明显。但当胃癌复发时其血清 PG I 浓度常显著上升,因而认为检测血清 PG I 水平对诊断胃癌根治术后是否复发以及有无转移有很大意义。肖志坚等也有类似报道,认为由于多种细胞可分泌 PG, 而受正常细胞分泌的影响,胃癌细胞分泌的 PG 在血清中的变化很难被察觉。当胃癌根治术后,

如 PG 再次上升,很可能为部分有分泌功能的胃癌细胞转移增殖的结果,从而可以尽早发现胃癌复发。因此胃癌根治术后,检测血清 PG I、PG II 浓度变化是判定其是否复发与转移的可靠依据。袁荣华等^[17]选取2005年1月-2007年12月经胃镜及病理组织学确诊的胃癌患者65例,男38例,女27例,年龄37-78岁,免疫放射法测定血清 PG 值及 PG I、PG II 含量得出胃癌组手术治疗后血清 PG I 值与对照组相比明显降低($P < 0.05$),患者经手术治疗后血清 PG I、PG II 值降低,但胃癌复发时血清 PG I、PG II 值均明显升高。结果显示胃癌患者手术治疗前后血清 PG I 及 PG I/PG II 值均显著降低,复发时血清 PG I、PG II 值升高,血清 PG I/PG II 值亦高。认为测定血清 PG I、PG II 水平及 PG I/PG II 值对胃癌手术治疗的疗效判定及诊断是否复发有重要的临床意义。胃癌根治术后,尤其是全胃切除术后患者胃癌复发时血清 PG I/PG II 值高于手术前。其原因为具有分泌功能的胃癌细胞增殖可引起血液和尿液中胃蛋白酶含量改变,当全胃切除后患者血液和尿液中胃黏膜分泌的胃蛋白酶下降到很低的水平。因此胃癌术后跟踪检测血清 PG I 和 PG II, 可为及早发现肿瘤复发提供重要线索。胃癌复发患者 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^[17]。

4 PG 与幽门螺杆菌(HP)感染的关系

HP 感染可显著影响 PG 水平,引起血清 PG I、PG II 值均升高,PG I/PG II 值下降。Oderda 等观察到儿童胃溃疡患者中血清 HP 阳性者,其血清 PG I 水平和抗 HP IgG 升高,PG I 指标的特异度和灵敏度均为 87%。Karnes 检测了血清 HP 阳性的 CAG 患者,发现 PG II 升高,PG I/PG II 值显著下降。Takahisa 等以 HP 根治前后的血清 PG 含量变化作为新方法来判别 HP 根治的成功与否。将根治前的血清 PG I/PG II 值分为 3 个等级:PG I/PG II 值 < 3, PG I/PG II 值在 3-5 之间和 PG I/PG II 值 > 5。根治的界值为:根治后以上 3 组 PG I/PG II 值分别上升 40%、25%和 10%。此界值对于诊断 HP 根治的灵敏度、特异度和正确度分别为 100%、93.1%和 96.2%。Kikuchi 等观察了 2584 例患者,研究 HP 感染及其感染灶的大小对血清 PG 含量的影响,以 1996 年的 PG I/PG II 值减去 1989 年的 PG I/PG II 值,被定为 δ PG I/PG II 值,观察 HP 阳性对 δ PG I/PG II 值的影响。结果发现,在 HP 阳性组 δ PG I/PG II 值比阴性组低,PG I/PG II 值也低于阴性组,并且发现 HP 感

染灶愈大,上述两项值的降低幅度也愈大。Pilotto 等研究了 121 例 HP 阳性的慢性胃炎及胃、十二指肠溃疡患者 HP 根治前后的 PG I、PG II 水平和 PG I/PG II 值,结果显示治愈组的血清抗 HP IgG、PG II 明显下降,而 PG I/PG II 值则显著升高。同样 Plebani 在 289 例 HP 阳性患者中检测了 HP 根治前后的血清 PG I、PG II 以及 PG I/PG II 值、胃泌素、抗 HP IgG 等 5 项指标,对比发现,血清 PG II 水平是最好的生化指标,它的变化与 HP 的变化呈正相关,血清 PG II 含量降低 25% 以上可表明 HP 感染得到根治。Zhang 等在国内某胃癌高发区研究发现,当地居民中 HP 阳性者高达 72%,而且 HP 阳性率与血清 PG 水平有着较强的相关性,尤其是与血清 PG II 关系更为密切。认为 HP 感染参与胃癌癌变过程,尤其是在癌变的早期。于中麟等^[9]发现无论 PG(+)或 PG(-),其阳性率高达 67.78%~71.78%,提示该地区胃癌高发与 HP 感染相关性可能极大,为胃癌防治提供了有力信息。Pilotto 等以血清学检测 HP 根治成功的 56 例,显示 HP 和 PG II 比值分别从 75.23 ± 8.94 和 21.58 ± 1.97 降为 47.32 ± 5.26 和 14.34 ± 1.75 ($P < 0.01$),PG I/PG II 值由 8.46 ± 0.68 上升为 11.54 ± 0.89 ($P < 0.01$),表明 PG I/PG II 值是 HP 根治成功与否的最可靠的判别指标。在 HP 阳性的人群中,PG I 和 PG I/PG II 值有随着年龄的增大而降低的趋势。

5 PG 与慢性胃炎

发生于胃底黏膜的浅表性胃炎患者血清 PG I、PG II 值均升高,但 PG II 的升高率常为 PG I 的 3 倍,可使 PG I/PG II 值下降至 $6.2 \pm 0.2 \sim 4.3 \pm 0.1$;在轻~中度胃炎患者中,可出现 PG I 下降,PG II 持续升高,使 PG I/PG II 值降低到 2.9 ± 0.4 ,显著低于对照组和浅表性胃炎;严重的 CAG 患者,血清 PG I 急剧下降,PG II 则维持不变,导致 PG I/PG II 值更大幅度降低,可达到 0.7 ± 0.3 。从浅表性胃炎到严重 CAG,PG I/PG II 值越来越低。在胃癌高危人群中以 PG I 降低作为筛选 CAG 的标准,灵敏度为 97%,特异度为 91%。有研究得出,血清学判断胃底黏膜组织学状态的最佳指标是 PG I 绝对值和 PG I/PG II 值相结合,对胃底黏膜状态判断的阳性预示值与总灵敏度为 70%。CAG 被认为是胃癌发生的过渡病变,从 CAG、肠化生、不典型增生到新生物形成是常见的肠型胃癌发生的 4 个阶段,其不同阶段可以血清 PG I/PG II 值来区分。Gritti 等指出,一般胃炎患者血清 PG I 水平较高;而在 CAG,血清 PG I 总是处于

低水平状态;但此两种情况下,血清 PG II 均升高,PG I/PG II 值降低。CAG 患者中有很一部分最终会发展成胃癌,血清 PG I 浓度的降低才是中、重度胃体,胃底萎缩性胃炎最灵敏和最具特异性的指标^[9]。

6 PG 与胃良性溃疡

胃黏膜病变可引起 PG 代谢能力的异常,血清 PG I、PG II 也会发生相应的变化。胃蛋白酶在溃疡的形成中起着重要作用,PG II 升高时发生胃溃疡的危险性可明显增加。检测 48 例消化性溃疡患者和 33 例胃癌患者胃良、恶性溃疡治疗前后血清 PG 的含量变化,证实了血清 PG I、PG II 及 PG I/PG II 值在胃良、恶性溃疡治疗前后的变化规律。显示胃溃疡患者血清 PG I、PG II 水平均升高,癌变患者 PG I 水平及 PG I/PG II 值均显著降低。胃溃疡患者治疗后血清 PG I 及 PG II 值可基本恢复正常,胃癌术后患者血清 PG I 及 PG I/PG II 值显著降低。金晔等^[10]对 81 例胃黏膜病变患者进行研究,其中胃溃疡 48 例,胃癌 33 例,以免疫比浊法测定其血清 PG 浓度。显示胃溃疡组治疗前血清 PG I、PG II 水平与对照组相比明显增高($P < 0.05$),治疗后两组相比差异无统计学意义。

7 PG 联合放大染色内镜筛查胃癌

于中麟等^[10]认为近年来开发以 PG 检测为初筛寻找出高危人群,再以胃镜活检精查的二步普查法,取得了一定的成果。胃酸由壁细胞分泌;PG I 主要由胃腺的主细胞和黏液颈细胞分泌;PG II 除了由上述两种细胞分泌外,还可由幽门腺、贲门腺和十二指肠上段的 Brunner 腺分泌。而壁细胞,主细胞,黏液细胞分泌物均通过腺体开口处隐窝以喷射的方式分泌入胃腔。正常酸分泌,胃体呈黑色变色带;CAG 以胃小弯侧为中心,萎缩程度轻一重,非变色带随之不断扩大。变色带取活组织病理检查,表现炎症或非萎缩正常胃底腺黏膜;非变色带表现萎缩伴肠化生,胃底腺减少。无胃底腺减少,黏膜内炎细胞浸润明显。对 HP 感染的胃溃疡,除菌前后 8 周染色比较,除菌后泌酸区明显扩大。未分化型癌多见于胃底腺区域,观察泌酸区内非变色带;分化型癌多见于非泌酸区。90% 以上溃疡存在于非泌酸区内,7% 溃疡存在于泌酸区内。泌酸区内溃疡性病变更高度怀疑为恶性。约 50% 在酸分泌界线 2.1~5 cm 内,约 25% 在酸分泌界线 2 cm 内,胃底腺区域远端是黏膜防御功能薄弱的区域,也是消化性溃疡的好发部位。在 CAG、胃溃疡、胃癌时胃泌酸功能会发生较大的变化,与此

同时由主细胞分泌的 PG 也会有同样变化。文献认为胃蛋白酶原联合放大染色内镜可提高早期胃癌的诊断率。CAG 是以胃黏膜固有腺减少或消失为特征的慢性炎症。CAG 既是判断 HP 起因性胃炎,又是演变为消化性溃疡和胃癌的区域。普通、染色和放大内镜(ME)是诊断 CAG 的一种不可或缺的检查手段。ME 主要观察微血管或黏膜结构改变;窄波成像(NBI)技术利用血红蛋白对光的吸收特点,判断黏膜浅表褐色微血管和黏膜下层(Sm)蓝绿色微血管病变。在 pH=4 条件下,局部喷洒 0.3%刚果红溶液,胃黏膜表面由红色变为黑色,黑色区域具有胃底腺分泌功能。胃底腺黏膜萎缩由胃小弯侧至口侧缘和大弯侧方向发展,变薄的萎缩黏膜与非萎缩黏膜之间形成萎缩界线;强调胃黏膜表面凹凸改变,采用靛卡红对照法,适合胃体部黏膜萎缩程度判断,萎缩黏膜粗糙和胃小区变小,重度萎缩时胃小区消失;判断 CAG 伴肠化生,普通内镜下部分黏膜呈褪色扁平微隆起,美蓝染色法可能成为内镜半定量诊断^[19-20]。

8 结 论

PG 组织表达的动态变化可以体现不同胃黏膜的分化程度及胃疾病的恶性程度,PG 表达产物的缺乏可能是胃黏膜细胞恶性转化的结果。随着胃疾病加重,PG 表达逐渐减少,由胃良性疾病、胃癌前疾病到胃癌,血清 PG 含量逐渐下降,说明 PG 的组织表达与胃癌的发生发展有良好的相关性,是胃癌危险度和胃黏膜状态的指征。随着胃疾病的加重,PG I/PG II 值呈逐步下降趋势,二者呈伴随关系,具有良好的相关性,胃良性疾病(浅表性胃炎)与癌前疾病(CAG)和恶性疾病(胃癌)相比差异显著,表明胃黏膜疾病在从良性到恶性转化的这一质变过程中,其细胞功能也发生了质的变化。不同胃黏膜病变 PG 组织学表达程度及血清 PG I/PG II 值测定均可以作为胃良、恶性病变筛查的可靠指标。以 PG I/PG II 值筛查胃黏膜疾病是一个较好的指标,对胃黏膜疾病的大规模筛查具有实用价值。

[参考文献]

- [1] Wang CS, Hsueh S, Chao Tc, et al. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 1977, 185(5):476-480.
- [2] 谷敬丽. 血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义[J]. 河南大学学报, 2007, 26(4):46-48.
- [3] 李红梅, 宁佩芳, 袁媛. 不同胃黏膜疾病胃蛋白酶原 C 组织原位表达与胃蛋白酶原血清学检测水平的比较[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(20):2473-2476.
- [4] 宫月华, 孙丽萍, 袁媛. 血清胃蛋白酶原及骨桥蛋白联合筛查胃癌的应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(9):691-693.
- [5] 金晔, 陈玥, 苏建荣. 胃良恶性溃疡治疗前后血清胃蛋白酶原含量变化的临床研究[J]. 北京医学, 2008, 30(4):224-226.
- [6] 蒋叶华, 黄飏, 王翌, 等. 血清胃蛋白酶原与胃疾病相关性的分析[J]. 临床荟萃, 2007, 22(10):689-691.
- [7] 黄映芳, 彭孝纬, 何利平, 等. 胃癌与十二指肠溃疡患者血清胃蛋白酶原比较[J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 11(2):61-63.
- [8] 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.
- [9] 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[J]. 交通医学, 2009, 23(2):139-140.
- [10] Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations[J]. *Gut*, 1999, 44(5):693-697.
- [11] 张祥宏, 卜玉华. 血清胃蛋白酶原异常居民胃黏膜变化的随访观察[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(7):491-494.
- [12] 蒋孟军, 肖志坚, 张荣军, 等. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌诊断的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11(3):131-133.
- [13] Kalinovskii VP, Gamaiunova VB, Shumakov AP, et al. Radioimmunoassay of serum pepsinogen I in chronic gastritis and stomach cancer[J]. *Vopr Onkol*, 2000, 46(2):153-155.
- [14] 吕国强, 肖志坚, 沈安东, 等. 胃蛋白酶原亚群在胃癌及其术后血清含量变化的临床价值[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(4):265-266.
- [15] 于中麟, 冀明, 杨迅, 等. 血清胃蛋白酶原对胃癌普查的价值探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(10):512-515.
- [16] Yamaguchi T, Takahashi T, Yokota T, et al. Urinary pepsinogen I as a tumor marker of stomach cancer after total gastrectomy[J]. *Cancer*, 1991, 68(4):906-909.
- [17] Pellat—Deceunynck C, Barille S, Puthier D, et al. Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(16):3647-3653.
- [18] 金晔, 陈玥, 苏建荣. 胃良恶性溃疡治疗前后血清胃蛋白酶原含量变化的临床研究[J]. 北京医学, 2008, 30(4):224-226.
- [19] 仲敏, 黄傲霜, 殷萍, 等. 萎缩性胃炎内镜半定量诊断进展[J]. 中国消化内镜, 2009, 3(1):1-5.
- [20] 邹战勇, 谭壮忱, 秦晓华, 等. 胃镜下胃黏膜结节样隆起幽门螺杆菌和病理之间的关系[J]. 南通大学学报(医学版), 2005, 25(6):449-450.