

• 综述 •

血清胃蛋白酶原与儿童胃黏膜病变的关系

林琼 徐惠 王叶红

【提要】 胃蛋白酶原是由胃黏膜分泌,为胃蛋白酶的前身,属于门冬氨酸蛋白酶家族,按其免疫原性不同,可分为两个亚群,即胃蛋白酶原 I 和胃蛋白酶原 II。血清胃蛋白酶原的水平可反映胃蛋白酶的分泌及胃黏膜状态和功能情况,当胃黏膜发生病变时,血清中胃蛋白酶原的含量也随之发生改变。本文综述胃蛋白酶原的生化特性、检测方法,以及在儿童胃黏膜病变诊治中的应用及前景。

【中图分类号】 R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-3685(2012)18-2184-03

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是由胃黏膜分泌,为胃蛋白酶的前身。近年来随着科学技术的进步,分子生物学的快速发展,实验技术的改进,对 PG 的产生、分子结构、特性等有了进一步的认识。研究表明,PG 在不同的胃黏膜疾病中有不同的变化,被誉为胃黏膜病变的“血清学活检”^[1]。本文就 PG 的生化特性、检测方法、研究进展、临床应用以及在儿童胃黏膜病变诊治中的作用综述如下。

一、PG 的产生分泌、分类及特性

1. PG 的产生 PG 是胃液中胃蛋白酶的无活性前体,是一条由 375 个氨基酸组成的蛋白多肽链,平均相对分子质量为 42 000,人胃黏膜中有 7 组胃蛋白酶同工酶原。PG 的分泌有两种形式,一种是以颗粒的形式释放,主要是主细胞,在其他细胞也可以释放;另一种是以非颗粒形式直接释放出来。安静状态下 PG 以恒定的速率持续少量分泌。当分泌细胞受到刺激时,PG 将大量释放。引起 PG 分泌最强的刺激是胆碱能神经的兴奋,胃泌素和组胺以及注射胰岛素时所引发的低血糖也可刺激 PG 的分泌。具有抑制胃酸分泌作用的药物均可使 PG 的分泌减少^[1]。

2. PG 的分类 哺乳动物的 PG 是异质性的,包括多个同工酶。以琼脂电泳法至少可分为 7 个带,按向阳极迁移的速率由快到慢可分别称为 PG 1-7。根据其免疫反应性的差异,又将这 7 种 PG 化分为两大类^[2]。PG 1-5 免疫原性相似称为 PG I,PG 6-7 称为 PG II。PG I 也称为 PGA,PG II 称为 PGC。分子生物学研究表明,两者存在不同的基因表达位点。PG I 基因编码位于人染色体 11 号长臂,PG II 编码位于人染色体 6 号长臂。PG I 和 PG II 氨基酸排列顺序有 50% 相同,但无共同抗原

性^[3]。PG I 主要由胃底的主细胞和颈黏液细胞分泌。PG II 由上述两种细胞分泌外还可由幽门腺、贲门腺和十二指肠的 Brunner 腺分泌,正常情况下 PG I 大约是 PG II 的 3 倍^[4]。

3. PG 的生化特性 无活性的 PG 在酸性环境下和(或)自身的催化作用下,从 N 端断裂一段氨基酸序列(约含 44 个氨基酸残基),从而转变为有活性的胃蛋白酶。胃蛋白酶在 pH 2.0-3.5 活性最强。合成后的 PG 大部分进入胃腔,在酸性胃液作用下活化成胃蛋白酶,只有少量 PG(约 1%)通过胃黏膜进入毛细血管,故血清 PG 浓度可以反映其分泌水平。当胃黏膜发生病理变化时,血清 PG 含量也随之发生改变。胃液和血液 PG 水平与活组织病理变化结果常一致,血清 PG 浓度反映其分泌水平。胃几乎是 PG 的唯一来源,血清 PG I 和 PG II 反映了胃黏膜不同部位的分泌功能^[5,6]。

二、检测方法

1. 传统方法 传统的有放射免疫分析法(RIA)、酶联免疫分析法(ELISA)。对 PG 的免疫学检测,大多采用 RIA,在国外该方法已被 ELISA 所替代。目前已有商品化的 ELISA 试剂盒进入国内市场,但价格较为昂贵。而且 ELISA 法的示踪物为酶标记,在灵敏度和稳定性方面有所欠缺,此外,测量精度也不够高。

2. 时间分辨荧光免疫分析法(TRFIA) TRFIA 是超微量检测领域中一项新的检测技术。无锡原子医学研究所近年来采用稀土离子 Sm^{3+} 和 Eu^{3+} 为标记物,建立 PG I、PG II 双标记时间分辨荧光免疫分析方法(PG I / PG II -dual-label TRnA),一次检测可同时得到血清中 PG I、PG II 以及 PG I / PG II 比值 3 个参数值,克服了 RIA、ELISA 只能分别测定 PG I、PG II 后再计算 PG I / PG II 比值而带来的误差积累,特别是对提高 PG I / PG II 比值参数检测

准确性具有突出的优势,这无疑将有利于进一步促进 PG 及 PG I /PG II 比值的临床应用研究。同时该方法可实现少量样本的快速检测,可降低检测成本,满足临床大规模胃病普查的需要^[7]。

三、胃黏膜疾病与 PG 的关系

1. 不同胃黏膜疾病 PG 含量的变化 中国医科大学肿瘤研究所对 129 例患者进行胃黏膜组织学 PG II 检测,同时检测其血清 PG I、PG II 的水平,发现从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、萎缩性胃炎到胃癌组 PG I 含量依次降低,而 PG II 含量有升高趋势,但各组间比较均无统计学差异;各组 PG I /PG II 值从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、萎缩性胃炎到胃癌依次下降,浅表性胃炎组与萎缩性胃炎组、胃癌组比较差异有统计学意义^[8]。山东省医学科学院基础研究所的研究也表明,胃癌、慢性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡和正常人 PG I 检测值均数之间存在显著差异,胃癌与慢性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡及正常对照组 PG II 检测值均数间差异最显著,胃癌组 PG I /PG II 值最低^[9]。

2. PG 与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系 Hp 与很多胃黏膜疾病有关,尤其是与胃癌的发生发展关系密切,已被列为 I 类致癌因子^[10,11]。在治疗过程中是否伴有 Hp 感染将采取不同的治疗措施,这就需要一种可行的检测 Hp 感染的方法。文献报道,PG II 的水平与 Hp 的定植密度成正比,Hp 引起慢性胃炎及胃溃疡患者 PG 水平上升,尤其是 PG II 上升更加明显,根除 Hp 后血清 PG II 水平下降。Hp 感染的严重胃黏膜病变中 PG II 表达减少。Hp 阳性组的萎缩性胃炎 PG II 表达率低于 Hp 阴性组,在异型增生和胃癌中也有相同趋势,由此可见血清 PG 的浓度与 Hp 感染具有相关性,但由于其浓度受多种因素影响,所以还不能成为 Hp 感染的确诊指标,但也具有较好的参考价值^[12,13]。

3. 胃黏膜疾病引起 PG 变化的机制 PG II 是检测胃泌酸腺功能的主要指标,胃酸分泌减少或胃黏膜腺体萎缩 PG I 下降,而 PG I 主要由胃底黏膜主细胞分泌,故与胃底黏膜的相性较大,其升高与胃底腺管萎缩、肠上皮化生或假幽门腺化生和异常增生有关,故 PG I /PG II 值进行性下降与胃黏膜萎缩进展有关,测定 PG I /PG II 值可对胃黏膜进行“血清学活检”及血清学筛查癌前病变。而在浅表性胃炎及胃黏膜糜烂溃疡病例中 PG I 升高,在胃黏膜萎缩及胃癌阶段 PG II 升高^[14]。Hp 感染致血 PG

浓度的变化可能是通过如下机制进行:在浅表性胃炎阶段当胃黏膜被 Hp 感染后,胃黏膜内大量单核炎性细胞浸润,同时还伴有黏膜上皮细胞之间多形核粒细胞浸润,胃窦部病变最严重,炎症可导致主细胞损伤,使 PG 渗漏进入血循环增加;黏膜粒细胞浸润和坏死上皮细胞阻塞胃部腺体,引起 PG 逆行进入血循环增加。此外,Hp 相关炎症反应有许多细胞因子参与,如淋巴细胞产物、血小板活化因子、白三烯等,这些因子也可能影响 PG 的分泌,导致血液中 PG 含量升高^[15]。而在胃癌前病变和胃癌阶段可能是由于 Hp 感染引起的免疫-炎症反应和 Hp 细胞毒性因子等共同作用使自由基、超氧化物生成增加,这些致癌因子使胚细胞中的 PG 基因受损突变致 PG 生成减少^[16]。

四、在儿科领域的应用

儿科胃癌病例罕见,故 PG 的检测更多地应用于胃及十二指肠的炎症、溃疡以及 Hp 感染、消化不良等疾病的辅助诊断以及疗效评判。

1. 胃及十二指肠的炎症、溃疡 胃黏膜轻度炎症时,血清 PG 水平上升,在不同类型的胃炎中,血清 PG I 和 PG II 升高水平不同。在浅表性胃炎时,以 PG II 升高为主。血清 PG 反映了胃黏膜的分泌功能,消化性溃疡患儿尤其是十二指肠球部溃疡患儿通常为高 PG I、PG II 血症,而且以 PG I 升高显著,是与十二指肠球部溃疡的遗传因素和病因有关,其主细胞和壁细胞数量增加,胃酸和 PG 大量分泌。另外也可能是因为胃溃疡的发生,致使黏膜分泌的 PG I 和 PG II 进入血液循环的机会增加,造成黏膜分泌的 PG I、PG II 血液含量升高^[17]。

2. Hp 感染 人的一生中感染 Hp 最主要的年龄阶段是在儿童期,成人期的 Hp 感染、胃溃疡等疾病大都源于儿童期的感染^[10]。国内资料统计分析显示,小儿慢性胃炎 Hp 感染的检出率高达 81.6%,说明 Hp 感染与小儿慢性胃炎密切相关,是导致胃黏膜慢性炎症的重要原因^[18]。同时文献报道 PG II 的水平与 Hp 的定植密度成正比^[12],Hp 感染患儿 PG II 水平明显上升,根除 Hp 后血清 PG II 水平下降,Hp 感染的重度胃黏膜病变中 PG II 表达减少。由此,定期测定 PG,尤其是 PG II 的变化可在一定程度上反应 Hp 的感染、根除以及复发^[19]。

3. 功能性消化不良(FD) FD 是一组持续或反复发作的,经检查排除可引起这些症状的器质性疾病的临床综合征,主要症状包括上腹痛或不适、上

腹饱胀、早饱、暖气、恶心、呕吐等,是儿科的常见疾病。至今没有研究表明 FD 患者是否存在胃黏膜分泌功能上的改变。中国医科大学附属第一医院 2009 年用 ELISA 定量测定 229 例 FD 患者血清 PG I、PG II 和胃泌素 17(G-17)含量,计算 PG I / PG II 比值。结果显示,FD 患者血清 PG II 与 G-17 水平增加,胃窦与十二指肠近端黏膜可能存在功能学的改变,FD 与 Hp 感染相关,这可能也是 PG 水平变化的原因之一^[20]。

参 考 文 献

- [1] 姜新民,张忠房.血清胃蛋白酶原的检测和临床应用[J].医学检验与临床,2011,22(1):80,84.
- [2] 华嘉临,张艺,黄飏.血清胃蛋白酶原检测诊断消化性溃疡的临床价值[J].山东医药,2010,50(37):16-17.
- [3] 张珏,黄飏,朱岚,等.胃蛋白酶原双标记时间分辨荧光免疫分析及其初步临床应用[J].生物化学与生物物理进展,2008,35(4):471-476.
- [4] Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using pepsinoggn test method [J]. AM J Gastroenterol, 2003, 98(4):735-739.
- [5] Pomytkina TE. The serum content of gastrin-17 and pepsinogen-I in patients with duodenal ulcerative disease in occupational contact with nitrogenous compounds [J]. Klin Lab Diagn, 2009, 11(1):16-19.
- [6] Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(11):1666-1671.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 林琼,王叶红,邹春燕,等.白三烯 B4 在儿童幽门螺杆菌相关性胃炎发生中的作用[J].江苏医药,2011,37(15):1809-1810.
- [11] 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.
- [12] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori [J]. Gastroenterology, 2007, 133(2):659-672.
- [13] 韩坤,张玲霞,张渤,等.幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃蛋白酶原检测的临床价值[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(6):344-345,352.
- [14] Ando T, Goto Y, Ishiguro K, et al. The interaction of host genetic factors and Helicobacter pylori infection [J]. Inflammopharmacology, 2007, 15(1):10-14.
- [15] Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample [J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2003, 49(1):11-21.
- [16] Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice [J]. J Dig Dis, 2007, 8(1):8-14.
- [17] 徐樾巍.小儿消化性溃疡的病因与诱发因素[J].实用儿科临床杂志,2007,22(7):487-488.
- [18] 俞亚娣,江米足.儿童幽门螺杆菌感染的研究进展[J].浙江医学,2009,31(1):117-119.
- [19] 马颖杰,刘凤奎,王惠吉.血清胃蛋白酶原、幽门螺杆菌抗体与胃黏膜病变的关系[J].中华全科医师杂志,2007,6(11):686-687.
- [20] 刘露,姜敏.血清胃蛋白酶原 I、II 和 G-17 在功能性消化不良患者中的表达及其意义[J].世界华人消化杂志,2009,17(25):2625-2630.

(收稿日期:2012-03-05) (供稿编辑:王建华)

• 基础与临床 •

传染性单核细胞增多症患儿细胞免疫功能变化及意义

秦艳 黄杰 陈永香 王静 李风景

【摘要】 目的 探讨 EB 病毒感染引起的传染性单核细胞增多症(IM)患儿外周血免疫功能变化及意义。方法 采用流式细胞术分析 27 例 IM 患儿急性期外周血淋巴细胞、CD3⁺ T 细胞、CD3⁺ CD4⁺ T 细胞(Th)、CD3⁺ CD8⁺ T 细胞(CTL+TS)、CD4⁺ / CD8⁺、CD3⁺ CD19⁺ B 细胞、CD3⁺ CD16⁺ 56⁺ (NK 细胞),并与 30 例同龄健康对照组儿童进行比较。结果 IM 患儿 CD3⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞高于对照组,CD4⁺ T 细胞、CD4⁺ / CD8⁺、B 淋巴细胞低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 EB 病毒感染引起的 IM 患儿外周血淋巴细胞亚群变化明显,追踪其淋巴细胞动态变化对评估患儿的免疫状态具有重要意义。

【关键词】 EB 病毒;单核细胞增多症

【中图分类号】 R725

【文献标识码】 A

【文章编号】 0253-3685(2012)18-2186-03

作者单位:210003 江苏省,南京医科大学第二附属医院儿科学中心

通讯作者:黄杰 E-mail:huang999_999@yahoo.com.cn

EB 病毒属于人疱疹病毒 4 型,可侵犯多系统,临床最多见为传染性单核细胞增多症(IM),典型表