

· 论 著 ·

血清胃蛋白酶原亚群测定对胃部疾病的诊断意义

徐瑞龙 祝福春 胡 轶 胡少龙

中图分类号 R446.62, R73-3, R735.2 文献标识码 A 文章编号 1008-0023(2005)05-0411-03

[摘要] 目的 探讨血清胃蛋白酶原亚群测定对胃部疾病的诊断意义。方法 应用酶联免疫吸附测定法测定糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、胆汁反流性胃炎和胃癌患者血清胃蛋白酶原亚群(PG I, PG II)的含量及 PG I/PG II 比值的变化,并与正常对照比较。结果 糜烂性胃炎组、胆汁反流性胃炎组和萎缩性胃炎组的 PG I 含量与正常对照相比无显著性差异。胃癌组血清中 PG I 和 PG I/PG II 比值明显降低($P < 0.01$)。以非胃癌组 PG I 比值的均值,即 PG I/PG II < 6.49 为阳性指标,胃癌组的阳性预测值、阴性预测值分别为 72.4%、91.1%。结论 血清胃蛋白酶原亚群 I 数值及其比值的下降,与胃癌发生密切相关,可作为胃癌筛查的一项血清学指标。

[关键词] 胃蛋白酶原;胃癌;血清学指标

Significance of serum pepsinogen subtypes measurements for the diagnosis of stomach lesions XU Ruilong, ZHU Fuchun, HU Yi, et al. Department of Laboratory Medicine, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua, Zhejiang Jinhua 321000, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of serum pepsinogen subtypes measurements for the diagnosis of stomach lesions. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum concentrations of pepsinogen (PG) I and II in patients with erosive gastritis, atrophic gastritis, bile reflux gastritis and gastric cancer. **Results** Compared with normal control, there's not any significant difference on serum concentration of PG I in groups of patients with erosive gastritis, bile reflux gastritis and atrophic gastritis, respectively. The serum levels of PG I and PG I/PG II ratios were markedly decreased in the gastric cancer group ($P < 0.01$). When cut-off value of serum concentration of PG I/PG II ratio < 6.39 in groups of non-gastric cancer patient were used as positivity, the positive predictive value and negative predictive value of measurement of serum pepsinogens in the gastric cancer group were 72.4% and 91.1%, respectively. **Conclusions** The decreased serum concentration of PG I and thereafter decreased PG I/PG II ratio were closely associated with pathogenesis of gastric cancer. It's suggested that measurement of serum pepsinogen subtypes could be used as a serological marker of screening for gastric cancer.

[Key Words] Pepsinogen; Gastric cancer; Serological marker

人胃粘膜可分泌两种免疫活性不同的胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)亚群:PG I、PG II^[1]。血清 PG I、PG II 含量的变化能反映胃粘膜的功能情况,当胃粘膜发生病变时,血清中 PG I、PG II 的含量也随之发生改变^[2]。测定血清 PG I、PG II 的含量对胃部疾病的诊断有一定的临床参考价值^[3]。

资料与方法

1 研究对象

1.1 正常对照组 健康正常人对照组 20 例,年龄

14~72 岁,平均 40 岁;经胃镜检查无异常表现者。

1.2 疾病组 分胃癌组、萎缩性胃炎组、糜烂性胃炎组和胆汁反流性胃炎组,其中胃癌 26 例,年龄 38~82 岁,平均 60.5 岁;萎缩性胃炎 10 例,年龄 45~69 岁,平均 55.6 岁;糜烂性胃炎 15 例,年龄 35~65 岁,平均 52 岁;胆汁反流性胃炎 14 例,年龄 17~81 岁,平均 47 岁。所有病例均经胃镜检查 and (或)手术切除病理切片组织细胞学检查证实。

2 测定方法 取受检者清晨空腹血液标本,分离血清后置 -20℃ 冰箱待测。PG I、II 酶联免疫吸附

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院检验科

作者简介:徐瑞龙,男,1966 年,付主任技师,检验医学。

采用双抗体夹心法,试剂盒由 Epitope Diagnostics, Inc. San Diagnostics, CA92126, USA 生产; TRITURUS 全自动酶标仪为西班牙 GRIF-OLS 公司产品。

3 统计学方法 所有数据以均数($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。

结果

正常对照组、胃不同疾病组血清 PG I、II 含量分析结果见表 1。萎缩性胃炎组、糜烂性胃炎组和胆汁

表 1 正常对照组、胃不同疾病组血清 PG I、II 含量($\mu\text{g/L}$)

组别	例数	PG I	PG II	PG I / PG II
正常对照组	20	112.58 $\pm$ 39.00	26.45 $\pm$ 18.39	6.39 $\pm$ 1.91
胃癌组	26	86.46 $\pm$ 29.17*	25.87 $\pm$ 17.12	4.75 $\pm$ 2.96*
糜烂性胃炎组	15	116.94 $\pm$ 24.23	19.11 $\pm$ 8.82	7.33 $\pm$ 2.23
萎缩性胃炎组	10	107.53 $\pm$ 37.65	23.62 $\pm$ 11.07	5.11 $\pm$ 2.60
胆汁返流性胃炎组	14	118.50 $\pm$ 39.68	20.48 $\pm$ 12.41	6.74 $\pm$ 3.44

*与正常组比较 $P < 0.01$

返流性胃炎组与正常对照组比较无统计学意义,与胃癌组比较差异具显著性($P < 0.01$)。

非胃癌组,即正常对照组、糜烂性胃炎组、萎缩性胃炎组、胆汁返流性胃炎组的均值为 PG I 114.24 $\mu\text{g/L}$ 、PG II 22.69 $\mu\text{g/L}$ 、PG I / PG II 6.49。以 PG I $< 114.24 \mu\text{g/ml}$ 、PG I / PG II < 6.49 为阳性界值,各组阳性、阴性情况见表 2。胃癌组的阳性率分别为

表 2 各组 PG I $< 114.24 \mu\text{g/ml}$ 、PG I / PG II < 6.49 情况

组别	例数	PG I $< 114.24 \mu\text{g/ml}$ 例数(%)	PG I / PG II < 6.49 例数(%)
正常对照组	20	6(30.0)	2(10.0)
胃癌组	26	23(88.5)	21(80.8)
糜烂性胃炎组	15	3(20.0)	2(13.3)
萎缩性胃炎组	10	5(50.0)	3(30.0)
胆汁返流性胃炎组	14	3(21.4)	1(7.1)

88.5%、80.8%, PG I $< 114.24 \mu\text{g/L}$ 的阳性预测值为 57.7%、阴性预测值 90.3%; PG I / PG II < 6.49 的阳性预测值为 72.4%、阴性预测值 91.1%。

讨论

胃蛋白酶原(PG)属于天冬氨酸蛋白家族,是胃黏膜特异性功能酶——胃蛋白酶的前体,由 375 个氨基酸组成,分子量为 42KDa 的多肽。在酸性条件下被激活,转化为具有消化功能的胃蛋白酶。只有少量(约 1%)PG 透过胃粘膜毛细血管进入血循环,血清 PG 浓度反映其分泌水平。PG I 主要在胃底部表达,由主细胞和颈黏液细胞分泌。而 PG II 则表达于全胃及近端十二指肠^[9],主要由主细胞分泌,还可由幽门腺、贲门腺及十二指肠 Brunner 腺分泌。血清 PG 水平反映了不同部位胃黏膜的形态和功能^[9]。PGI 是检测胃泌酸腺细胞功能的指针,可反映胃的萎缩程度^[9]。胃酸分泌增多 PGI 升高,分泌减少或胃粘膜腺体萎缩 PGI 降低。PGII 与胃底粘膜病变的相

关性较大(相对于胃窦粘膜),其升高与胃底腺管萎缩、肠上皮化生或假幽门腺化生、异型增生有关^[7]。PGI/II 比值进行性降低与胃粘膜萎缩进展相关。

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,全世界胃癌死亡率在恶性肿瘤中居于第二位。胃癌高危人群及癌前疾病的有效筛查是降低胃癌死亡的关键措施之一^[8]。传统的胃癌普查以钡餐-X 线作为初筛的手段,此法存在射线暴露、检测费用高,阳性患者难以随访等问题。国外人群研究表明,联合测定血清中 PG I 和 PG I / PG II 的比值可起到胃底腺黏膜“血清学活检”的目的^[9]。本实验结果也表明,与正常组比较,胃癌组的 PG I 和 PG I / PG II 比值明显降低($P < 0.01$)。以非胃癌组 PG I / PG II 的均值 6.49 为阳性界值,具有较高的阳性预测值和阴性预测值。因此,检测血清中 PG I 和 PG II 的含量并观察其比值可作为初筛胃癌的新手段。此法不仅安全可靠,还有无创伤、快速、特异性和灵敏度高等优点。

胃体黏膜萎缩是由幽门螺杆菌(HP)感染和(或)自身免疫性疾病,引起的肠上皮化生和异型增生,是一种癌前病变^[10]。本研究萎缩性胃炎病人组血清中 PG I 含量与正常值相比有所降低,但与正常对照组在统计学上无显著性差异,这与其它文献报道的不符,可能与病例的胃黏膜的萎缩程度有关。萎缩性胃炎分为轻、中、重度,而本研究没有细分。萎缩性胃炎病人血清中 PG I 含量降低是因为长期的炎症或免疫反应使得腺体和主细胞被破坏,在数量减少的同时又被幽门腺或肠上皮化生所替代。幽门螺杆菌(HP)感染还可刺激胃窦部 G 细胞分泌胃泌素增高,幽门螺杆菌(HP)感染后的胃泌素水平与 PGII 的水平显著正相关^[11]。且 PGII 分泌细胞在胃黏膜上分布较广,因此血清中 PG I 的水平下降,而 PGII 水平保持稳定甚至有轻度增加。

国外文献报道正常人血清 PG I、PG II 的值有所不同,如 Samloff^[12]报道 PG I = 62.9 $\pm$ 22.2 $\mu\text{g/L}$, PG II = 10.8 $\pm$ 3.8 $\mu\text{g/L}$, Stemmermann^[13]报道 PG I = 78.0 $\pm$ 41.3 $\mu\text{g/L}$, PG II = 19.7 $\pm$ 12.4 $\mu\text{g/L}$, 而 Westerveld^[2]和程兆明^[15]报道的数值则较低(PG I = 54.4 $\pm$ 16.2 $\mu\text{g/L}$, PG II = 23.4 $\pm$ 12.1 $\mu\text{g/L}$)。本研究结果 PG I = 112.58 $\pm$ 39.00 $\mu\text{g/L}$, PG II = 26.45 $\pm$ 18.39 $\mu\text{g/L}$, 与国外文献相差甚大,这可能与标准抗原制备及检测方法建立不同或因研究人群的种族差异有关。另这些结果的 SD 都较大,反映了正常人群中的个体差异及年龄等因素的影响,不同年龄段 PG I、PG II 和 PG I / PG II 比值是否存在差异,尚需进一步研究。

参考文献 (下转第 462 页)

表 2 Differentially expressed genes in UCB-derived MSCs Jaong, JA, et al. 2005

Gene No.	Name	参考中文名称	Abbreviation	GeneBank accession No.	intensity of UCB-MNCs	intensity of UCB-MSCs	Ratio(UCB-MSCs/UCB-MNCs)	SAGE frequency [16]
1	Connective tissue growth factor	结缔组织生长因子	CTGF,IGFBP8	NM-001901	<1.0	473.2	473.2	525
2	Collagen, type I, alpha 1	胶原蛋白 I 型 $\alpha 1$	COL1A1	NM-000088	<1.0	368.4	368.4	2,572
3	Nicotinamide N-methyltransferase	尼克酰胺 N-甲基转移酶	NNMT	NM-006169	1.2	320.0	276.7	23
4	Transgelin		TAGLN	NM-003186	1.5	396.5	272.1	408
5	Serine proteinase inhibitor, clade H	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 进化枝 H	SERPINH2	NM-001235	<1.0	235.3	235.3	230
6	Collagen, type VI, alpha3	胶原蛋白 VI 型 $\alpha 3$	COL6A3	NM-004369	<1.0	227.1	227.1	78
7	Osteoblast specific factor2	成骨细胞特异因子 2	OSF-2	NM-006475	<1.0	217.6	217.6	98
8	Collagen, type I, alpha2	胶原蛋白 I 型 $\alpha 2$	COL1A2	NM-000089	<1.0	214.6	214.6	725
9	Serine proteinase inhibitor, clade E	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 进化枝 E	SERPINE1	NM-000602	<1.0	182.3	182.3	125
10	Collagen, type III, alpha	胶原蛋白 III 型 α	COL3A1	NM-000090	<1.0	149.7	149.7	64
11	Protease, serine, 11	丝氨酸蛋白酶 11	PRSS11	NM-002775	<1.0	146.9	146.9	-
12	Crystallin, alphaB	晶体蛋白 αB	CRYAB	NM-001885	<1.0	145.5	145.5	27
13	Thy-1 homolog	Thy-1 同源物	THY-1	AK057865	<1.0	134.6	134.6	82
14	KDELER protein retention receptor3	KDELER 蛋白保留受体 3	KDELR3	NM-006855	<1.0	134.6	134.6	2
15	Nectin		NDN	NM-002487	<1.0	130.4	130.4	12
16	Hypothetical protein AGENCOURT 6683145	假定蛋白 AGENCOURT 6683145		BM928826	1.1	130.4	123.5	-
17	Tropomyosin I	原肌球蛋白 I	TPM1	NM-000366	<1.0	118.0	118.0	94
18	Collagen, type IV, alpha2	胶原蛋白 IV 型 $\alpha 2$	COL4A2	NM-001846	<1.0	102.4	102.4	4
19	Lumican		LUM	NM-002345	<1.0	96.0	96.0	53
20	Complex IMLRQ subunit homolog	复合 IMLRQ 亚单位同源物	NDUFA4	NM-020142	<1.0	93.9	93.9	154
21	Hypothetical protein MGC17528	假定蛋白 MGC17528		NM-080388	<1.0	90.5	90.5	21
22	Collagen triple helix repeat containing 1	3 次螺旋重复胶原 1	CTHRC1	NM-138455	<1.0	87.7	87.7	74
23	Epithelial protein lost in neoplasm beta	肿瘤缺失上皮蛋白 β	EPLIN	NM-016357	1.1	89.5	82.2	-
24	Protein kinase C, delta-binding protein	蛋白激酶 C, δ 结合蛋白	SRBC	NM-145040	1.7	137.1	81.3	20
25	Collagen, type VI, alpha2	胶原蛋白 VI 型 $\alpha 2$	COL6A2	NM-001849	1.2	95.1	81.0	216
26	Cartilage link protein 1	软骨连接蛋白 1	CRTL1	NM-001884	<1.0	80.7	80.7	10
27	Lysyl oxidase-like protein 1	赖氨酸氧化酶样蛋白	LOXL1	L21186	<1.0	81.2	80.1	49
28	Collagen, type IV, alpha1	胶原蛋白 IV $\alpha 1$	COL4A1	NM-001845	<1.0	77.8	77.8	23
29	Lysyl oxidase gene, partial cd	赖氨酸氧化酶基因, 部分 cd		U22384	<1.0	76.1	76.1	-
30	Cysteine-rich, angiogenic inducer, 61	富半胱氨酸血管形成诱导物 61	CYR61	NM-001554	<1.0	75.0	75.0	74
31	Wnt5B protein	Wnt5B 蛋白	WNT5B	NM-032642	<1.0	71.6	71.6	-
32	P311 protein	P311 蛋白	P311	NM-004772	<1.0	74.5	71.1	33
33	Insulin-like growth factor-binding protein 7	胰岛素样生长因子结合蛋白 7	IGFBP7	NM-001553	4.6	305.2	66.1	244
34	Hypothetical protein MGC3047	假定蛋白		NM-002348	<1.0	63.6	63.6	62
35	Bone morphogenic protein, placental	胎盘骨形态蛋白	PLAB	NM-004864	1.3	82.9	63.2	-
36	Fibroblast activation protein, alpha	成纤维细胞活化蛋白 α	FAP	NM-004460	<1.0	60.6	60.6	8
37	Lysyl oxidase	赖氨酸氧化酶	LOX	NM-002317	<1.0	59.8	59.8	41
38	BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3	BCL2/腺病毒 E1B 互作用蛋白 3	BNIP3	NM-004052	<1.0	63.4	59.7	6
39	Hypothetical protein MGC3278	假定蛋白 MGC3278		BC001096	<1.0	58.3	58.3	10
40	Growth arrest-specific 6	生长阻滞特异蛋白 6	GAS6	NM-000820	1.4	79.5	56.4	74
41	Follistatin	滤泡素抑制素	FST	NM-006350	<1.0	56.3	56.3	2
42	Four-and-a-half LIM domains 2	4.5LIM 结构域 2	FHL2	NM-001450	3.8	199.6	52.2	25
43	Hypothetical protein FLJ12442	假定蛋白 FLJ12442		NM-022908	1.3	69.9	52.2	-
44	Insulin-like growth factor-binding protein 6	胰岛素样生长因子结合蛋白 6	IGFBP6	NM-002178	<1.0	52.0	52.0	129
45	Fibulin 6		FBLN4	NM-016938	2.0	101.4	50.9	12
46	LIM domain protein	LIM 结构域蛋白	RIL	NM-003687	1.2	61.7	50.9	4
47	Pyroline-5-carboxylate reductase 1	吡咯啉-5-羧化物还原酶	PYCR1	NM-006907	<1.0	50.4	50.4	20

性膝关节炎后发生的骨软骨损伤(Adachi, M 等, 2005)。

髓索硬化症, 认为是安全的(Mazzini, T 等, 2003)。

3.6 脊髓侧索硬化症: 用自体 MSCs 脊髓腔内注射治疗脊

(上接第 412 页)

- [1] Miki K, Morta M, Sasajima M, Hoshina K, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using pepsinogen test method[J]. *AMJ Gastroenterol*, 2003, 98: 735 ~ 739.
- [2] 蒋孟军, 肖志坚. 胃癌患者血清胃蛋白酶原含量的检测及临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2000, 15: 40 ~ 42.
- [3] 杨力, 王平. 幽门螺杆菌抗体和血清胃蛋白酶原与慢性胃炎及胃癌的关系[J]. *河北医药*, 2004, 26: 773 ~ 774.
- [4] Foster C, Aktar A, Kopf D, et al. Pepsinogen C: a type 2. cell-specific protease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286: 382 ~ 387.
- [5] 孙丽萍, 袁媛. 胃蛋白酶原含量检测及其在胃疾病诊治中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2001, 9: 1174 ~ 1176.
- [6] Greenlee R T, Murray T, Boldens, et al. Cancer statistics ca—a cancer journal for clinicians[J]. 2000; 50: 7 ~ 33.
- [7] 刘慧杰, 高华, 董明, 等. 胃蛋白酶原 C 基因多态与胃癌遗传易感性的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81: 947 ~ 948.
- [8] Yuan Y, Zhang L. Comprehensive prevention and treatment for high

risk population from high risk area of gastric cancer in China[J]. *Chin Oncol*, 2001; 10: 139 ~ 142.

- [9] 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 ~ 3.
- [10] Sipponen P, Harkonen M, Alamko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample[J]. *Clin Lab*, 2002, 48: 505 ~ 515.
- [11] Lorentes Poizo, Trinidad Serrano IN. Helicobacter pylori stimulates pepsinogens secretion from isolated human peptic cells [J]. *Gut*, 2002, 50: 13 ~ 18.
- [12] Sanloff IM. Pepsinogens I and II: purification from gastric mucosa and radio immunoassay in serum[J]. *Gastroenterology*, 1982, 82: 26 ~ 33.
- [13] Stemmermann GN, Sanloff IM, Hayashi T. Pepsinogen I and II in carcinoma of the stomach: An immunohistochemical study [J]. *Appl Pathol*, 1985, 3: 159 ~ 163.
- [14] 程兆明, 缪才良, 张宇川, 等. 血清胃蛋白酶原亚群的放免测定对胃癌及其它胃部疾病的诊断意义[J]. *镇江医学院学报*, 2001, 11: 150 ~ 152.