

# 血清胃蛋白酶原检测在胃癌筛查中的价值\*

徐巧莲<sup>1#</sup> 万小勇<sup>1</sup> 杜燕<sup>2</sup> 江洁<sup>1</sup> 巫开文<sup>3</sup> 陈隆典<sup>4</sup>  
南京市市级机关医院消化科<sup>1</sup>(210018) 体检科<sup>2</sup> 检验科<sup>3</sup>  
南京鼓楼医院消化科<sup>4</sup>

**背景:**我国在亚太地区属于胃癌高危地区。亚太地区胃癌预防共识指出,低血清胃蛋白酶原(PG) I 水平和低 PG I/PG II 比值可作为筛查胃癌高危人群的标记物。**目的:**明确血清 PG 检测在胃癌筛查中的价值。**方法:**纳入 1880 例 2010 年 3 月~2011 年 12 月南京市市级机关医院的健康体检人员以及有上腹部不适症状的门诊患者,行血清 PG I、PG II 检测,其中 1028 例(包括所有血清 PG 筛查结果阳性者和部分筛查结果阴性但有上腹部不适症状或胃癌家族史者)接受胃镜和活检组织病理检查。**结果:**各年龄段受检者血清 PG I、PG II 水平差异均无统计学意义,≥70 岁年龄段组 PG I/PG II 比值显著低于其他各年龄段组( $P < 0.05$ )。萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组和胃癌组血清 PG I 水平和 PG I/PG II 比值显著低于正常/非萎缩性胃炎组( $P < 0.01$ )。以 PG I  $< 70$  ng/mL + PG I/PG II  $< 3.0$  为界值,血清 PG 检测筛查胃癌的敏感性为 74.1%,特异性为 84.9%,阳性似然比为 4.93,阴性似然比为 0.30。**结论:**血清 PG 检测用于胃癌初筛具有敏感性高、易于接受、成本低等优势,适用于大面积人群普查,结果阳性者应进一步行胃镜筛查。

**关键词** 胃肿瘤; 胃蛋白酶原类; 胃镜检查; 普查; 敏感性与特异性

**Serum Pepsinogen Test for Screening of Gastric Cancer: A Clinical Evaluation** XU Qiaolian<sup>1</sup>, WAN Xiaoyong<sup>1</sup>, DU Yan<sup>2</sup>, JIANG Jie<sup>1</sup>, WU Kaiwen<sup>3</sup>, CHEN Longdian<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Department of Gastroenterology, <sup>2</sup>Department of Health Examination, <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Nanjing Governmental Hospital, Nanjing (210018); <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing

**Background:** China is a high-risk area of gastric cancer in Asia-Pacific region. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention recommended the use of low serum pepsinogen (PG) I level and low PG I/PG II ratio as a marker for identifying population at high risk for gastric cancer. **Aims:** To assess the value of serum PG test for the screening of gastric cancer. **Methods:** Serum PG I and PG II were measured in 1880 individuals enrolled from Mar. 2010 to Dec. 2011 at Nanjing Governmental Hospital (some were subjects for health examination and some were outpatients with epigastric discomfort). Gastroscopy and biopsy pathology were performed in 1028 individuals who were positive for serum PG test, with epigastric discomfort, or with positive family history of gastric cancer. **Results:** No significant differences were found in serum PG I and PG II levels in individuals from different age groups, while the PG I/PG II ratio was significantly lower in ≥70-year-old age group than in other age groups ( $P < 0.05$ ). Serum PG I level and PG I/PG II ratio in patients with atrophic gastritis, intraepithelial neoplasia and gastric cancer were significantly lower than those in normal subjects and non-atrophic gastritis patients ( $P < 0.01$ ). Using PG I  $< 70$  ng/mL and PG I/PG II ratio  $< 3.0$  as cut-off point, the sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios of serum PG test for gastric cancer screening were 74.1%, 84.9%, 4.93 and 0.30, respectively. **Conclusions:** Serum PG test is a sensitive, acceptable and low-cost test suitable for population-based large-scale preliminary screening of gastric cancer. Individuals who are positive for serum PG test should receive further gastroscopic examination.

**Key words** Stomach Neoplasms; Pepsinogens; Gastroscopy; Mass Screening; Sensitivity and Specificity

根据全球恶性肿瘤统计资料,胃癌男女性年新

发病例数在常见恶性肿瘤中分居第四和第五位,死亡病例数分居第三和第五位,年新发和死亡病例数分别约 98 万例和 73 万例,其中 70% 以上出现于发展中国家<sup>[1]</sup>。我国在亚太地区属于胃癌高危地区,

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.10.009

\* 本课题由 2010 年度南京市医学科技发展项目资助(YKK10188)

#Email: xuqiaolian-1955@163.com

年龄标化发病率 > 20/10 万, 高发区如福建长乐男、女性年龄标化发病率分别约 80/10 万和 30/10 万<sup>[2]</sup>, 且早期诊断率低, 早期手术率 < 5%<sup>[3]</sup>。寻求在我国行之有效的胃癌筛查方法成为提高胃癌早期诊断率和早期治疗率, 从而降低死亡率的关键。近年来, 胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG) 与胃癌相关性的研究引起诸多学者的关注, 血清 PG 检测用于胃癌的普查和预防干预计划在日本、芬兰、挪威等国已实施多年, 日本报道应用血清 PG 检测进行大面积人群普查可使胃癌早期诊断率提高至 90%<sup>[4]</sup>; 亚太地区胃癌预防共识亦指出, 低血清 PG I 水平和低 PG I/PG II 比值能反映胃黏膜萎缩, 并可作为筛查胃癌高危人群的标记物<sup>[2]</sup>。目前国内多数研究是在已确诊的萎缩性胃炎、胃十二指肠溃疡和胃癌患者中回顾性检测血清 PG I、PG II 及其比值<sup>[5-7]</sup>, 以辅助、鉴别诊断胃癌或用于胃癌术后评估, 但亦有不少学者开展了将血清 PG 检测用于胃癌高危人群筛查的研究<sup>[8,9]</sup>。本研究以健康体检人群和门诊人群为研究对象, 旨在明确血清 PG 检测在胃癌筛查中的价值。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择 2010 年 3 月 ~ 2011 年 12 月南京市市级机关医院部分健康体检人员以及部分有上腹部不适症状的门诊患者纳入研究。研究方案经医院伦理委员会审核批准, 入选者均知情同意。

### 二、研究方法

1. 血清 PG I、PG II 检测: 抽取受检者空腹静脉血 3 ml, 离心取血清, 使用北京九强生物技术股份有限公司的乳胶增强免疫比浊法 PG I、PG II 检测试剂盒和日立 7180 全自动生化分析仪进行检测。样品中的 PG I、PG II 分别与被乳状液粒吸附的相应抗体发生抗原抗体反应, 形成免疫复合物, 在 700 nm 波长处测定其浊度变化, 可测得 PG I、PG II 水平。参照试剂盒说明书, 阳性基准值为 PG I < 70 ng/mL, PG I/PG II < 3.0。

2. 内镜和活检组织病理检查: 内镜诊断参照中华医学会消化病学分会“中国慢性胃炎共识意见”<sup>[10]</sup>。每例受检者于固定部位取活检组织 3 块 (胃窦小弯 1 块, 胃窦大弯 1 块, 胃体小弯 1 块), 确

认活检标本直径 0.2 ~ 0.3 cm, 达到黏膜肌层。胃镜检查疑为胃癌或胃溃疡直径 ≥ 1 cm 时, 取病灶周边活检组织 ≥ 4 块; 胃溃疡直径 < 1 cm 或为溃疡瘢痕时, 取病灶周边活检组织 ≥ 2 块。活检组织 4% 甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋、切片, HE 染色, 光学显微镜下观察。病理诊断参照中华医学会编著的《临床诊疗指南—病理学分册》<sup>[11]</sup>。溃疡合并萎缩时归入溃疡组, 溃疡合并上皮内瘤变时归入上皮内瘤变组, 萎缩与上皮内瘤变并存时归入上皮内瘤变组。

### 三、统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用  $q$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。应用四格表计算血清 PG 检测筛查胃癌的敏感性、特异性、阳性和阴性似然比等指标。

## 结 果

### 一、一般情况

共 1880 例健康体检人员和门诊患者接受血清 PG 检测, 其中男 1208 例, 女 672 例, 年龄 22 ~ 91 岁, 平均 (49.07 ± 8.93) 岁。血清 PG 筛查结果阳性者必须接受胃镜检查, 筛查结果阴性者如有上腹部不适症状或有胃癌家族史, 动员其接受胃镜检查。共 1028 例受检者同意接受胃镜检查, 并经胃黏膜活检组织病理检查确诊。

### 二、不同年龄段受检者血清 PG 水平分布

随着年龄的增长, 本组受检者血清 PG I 水平总体上呈下降趋势, 但各年龄段组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 血清 PG II 水平在各年龄段组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ≥ 70 岁年龄段组 PG I/PG II 比值显著低于其他各年龄段组 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 不同年龄段受检者血清 PG I、PG II 水平和 PG I/PG II 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

年龄段	例数	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I/PG II
20 ~ 29 岁	223	77.24 ± 31.35	9.05 ± 4.75	7.02 ± 4.48
30 ~ 39 岁	375	73.79 ± 28.91	10.23 ± 5.12	7.44 ± 3.95
40 ~ 49 岁	434	76.50 ± 21.97	8.98 ± 4.19	7.15 ± 4.28
50 ~ 59 岁	440	71.87 ± 30.93	11.01 ± 6.98	7.49 ± 4.03
60 ~ 69 岁	191	70.49 ± 29.41	10.24 ± 5.72	7.34 ± 4.04
≥ 70 岁	217	70.29 ± 30.19	8.99 ± 4.77	6.68 ± 4.67

### 三、不同胃黏膜病变血清 PG 水平分布

根据胃镜活检组织病理检查结果将受检者分为正常/非萎缩性胃炎组以及五种不同胃黏膜病变组,胃十二指肠溃疡组血清 PG I 水平和 PG I / PG II 比值与正常/非萎缩性胃炎组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),萎缩性胃炎组、低级别和高级别上皮内瘤变组以及胃癌组均显著低于正常/非萎缩性胃炎组 ( $P < 0.01$ ),但四组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 不同胃黏膜病变血清 PG I、PG II 水平和 PG I / PG II 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PG I (ng/mL)	PG I / PG II
正常/非萎缩性胃炎	401	79.43 ± 34.75	9.34 ± 4.84
胃十二指肠溃疡	64	78.88 ± 42.38	9.22 ± 4.95
萎缩性胃炎	425	55.93 ± 16.72	4.11 ± 2.23
低级别上皮内瘤变	77	52.29 ± 14.78	4.39 ± 2.48
高级别上皮内瘤变	3	54.34 ± 24.59	4.38 ± 2.93
胃癌	58	44.57 ± 19.23	3.92 ± 1.92

### 四、血清 PG 检测筛查胃癌的效果评价

以病理学诊断为金标准,以 PG I < 70 ng/mL + PG I / PG II < 3.0 为界值,血清 PG 检测筛查胃癌的敏感性为 74.1%,特异性为 84.9%,阳性似然比为 4.93,阴性似然比为 0.30,阳性预测值为 22.8%,阴性预测值为 98.2% (见表 3)。

表 3 血清 PG 检测筛查胃癌四格表 (n)

诊断结果	金标准		合计
	胃癌	非胃癌	
阳性	43	146	189
阴性	15	824	839
合计	58	970	1028

## 讨 论

PG 为胃液中胃蛋白酶的无活性前体,根据其免疫原性可分为 PG I 和 PG II 两个亚群,PG I 由胃底、胃体主细胞和颈黏液细胞分泌,PG II 除由上述两种细胞分泌外,还可由幽门腺、贲门腺、远端十二指肠 Brunner 腺分泌,前列腺和胰腺亦可产生少量 PG II,胃黏膜合成的 PG II 约为其总量的 25%。因此,PG I、PG II 分泌量的变化能反映胃黏膜不同部位腺体和细胞数量及其分泌功能的变化。正常情况下,胃黏膜合成的 PG 大部分进入胃

腔,经胃酸作用水解活化成为胃蛋白酶,发挥消化蛋白质的作用,仅约 1% 的 PG 透过胃黏膜毛细血管进入血循环,故血清 PG 浓度可反映胃黏膜 PG 分泌水平。轻度胃炎可致血清 PG I、PG II 水平升高;随着疾病的进展,主细胞被幽门腺取代,PG II 水平继续升高,而 PG I 水平降低,因此严重萎缩性胃炎以及伴肠化生、异型增生和胃癌时血清 PG I 水平和 PG I / PG II 比值降低。目前已明确血清 PG 检测具有胃底腺黏膜“血清学活检”的作用,可反映胃黏膜组织学状态,作为监测在萎缩性胃炎基础上发生的胃癌的可靠标记物,用于胃癌的早期筛查<sup>[2,4,12,13]</sup>。

目前已有诸多研究证实血清 PG I、PG II 水平及其比值变化与萎缩性胃炎、胃癌前病变和胃癌显著相关<sup>[5-9]</sup>。1995 年日本 Kodoi 等<sup>[14]</sup>的研究显示,胃癌患者的血清 PG I 水平和 PG I / PG II 比值显著低于对照者,ROC 曲线显示血清 PG 检测用于胃癌筛查的最适界值为 PG I < 50 ng/mL + PG I / PG II < 3.0,敏感性、特异性、准确性分别约 55%、75%、72%;鉴于这一界值的敏感性较低,在单独应用血清 PG 检测进行胃癌筛查时,建议将血清 PG I 水平放宽至 < 70 ng/mL。1999 年 Kitahara 等<sup>[15]</sup>的研究中,5113 例受检者分别接受血清 PG 检测和胃镜检查,ROC 曲线确定的最适界值为 PG I < 70 ng/mL + PG I / PG II < 3.0,敏感性、特异性分别为 84.6%、73.5%,所有重度萎缩性胃炎合并胃癌者均被检出,但 4 例轻度萎缩性胃炎合并胃癌者中有 2 例漏诊。Miki<sup>[16]</sup>的荟萃分析共纳入全球 42 项血清 PG 检测筛查胃癌的人群研究 (27 项以人群为基础,15 项为选择性病例),结论为血清 PG I 水平和 PG I / PG II 比值可作为筛查胃癌高危人群的标记物,PG 筛查结果阳性的个体应接受胃镜检查以排除胃癌;PG I ≤ 70 ng/mL + PG I / PG II ≤ 3.0 的合并敏感性和假阳性率分别为 77% 和 27%,阳性预测值较低,介于 0.77% ~ 1.25% 之间,阴性预测值介于 99.08% ~ 99.90% 之间。袁媛等<sup>[8]</sup>在我国胃癌高发区辽宁庄河采用两轮筛查法,即 X 线双对比造影或血清 PG 检测 + 内镜和活检组织病理检查,对 35 岁以上、有胃病史或胃癌家族史者进行筛查,发现血清 PG 检测作为胃癌初筛方法优于双对比造影;在国人中,血清 PG 检测初筛胃癌的参考界值以 PG I ≤ 70 ng/mL

+ PG I/PG II  $\leq$  3.0 为宜。张志镒等<sup>[9]</sup>对甘肃省武威市凉州区 5 个自然村中 35 岁以上无症状、有胃病史或胃癌家族史的志愿者进行血清 PG 检测 + 胃镜筛查,证实以血清 PG 检测作为初筛,结果阳性者再行胃镜和活检组织病理检查,可提高胃癌及其癌前病变的检出率。

本研究对 1880 例健康体检人员和门诊患者行胃癌筛查,结果显示随着年龄的增长,本组受检者血清 PG I 水平总体上呈下降趋势,但各年龄段受检者血清 PG I、PG II 水平差异均无统计学意义, $\geq$ 70 岁年龄段组 PG I/PG II 比值显著低于其他各年龄段组;萎缩性胃炎组、低级别和高级别上皮内瘤变组以及胃癌组血清 PG I 水平和 PG I/PG II 比值均显著低于正常/非萎缩性胃炎组。虽然本组受检者的血清 PG I 水平总体上随年龄增长呈下降趋势,但 30~39 岁年龄段组的 PG I 水平反而低于 40~49 岁年龄段组,考虑与 40~49 岁年龄段组以健康体检人群为主,而 30~39 岁年龄段组以有上腹部不适症状的门诊患者为主,后者存在严重胃黏膜病变的可能性更有关。上述结果证实血清 PG 检测适用于胃癌高危人群的筛查。

本组血清 PG 筛查结果阳性者均接受胃镜检查,筛查结果阴性者中有上腹部不适症状或胃癌家族史者均被动员接受胃镜检查。1028 例接受胃镜检查者中,58 例(5.6%)经活检组织病理检查诊断为胃癌,以 PG I < 70 ng/mL + PG I/PG II < 3.0 为界值,血清 PG 检测筛查胃癌的敏感性和特异性分别为 74.1% 和 84.9%。如计入 3 例原位癌(即 3 例高级别上皮内瘤变),本组确诊胃癌患者中早期癌占 5%,均为健康体检人员,中晚期癌占 95%,均为门诊患者,这些患者均已接受手术治疗。15 例胃癌患者血清 PG 筛查结果阴性,提示在以血清 PG 检测行胃癌初筛时,即使筛查结果阴性,如患者有明显临床症状或胃癌家族史,仍建议进一步行胃镜筛查,以免漏诊。

综上所述,本研究表明血清 PG 检测用于胃癌初筛具有敏感性高、易于接受、成本低等优势,适用于大面积人群普查,结果阳性者应进一步行胃镜筛查,对于提高胃癌早期诊断率和早期治疗率,从而降低死亡率具有积极意义。

## 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61 (2): 69-90.
- 2 Fock KM, Talley N, Moayyedi P; Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (3): 351-365.
- 3 吴云林. 早期胃癌研究必须从学科群建设抓起 [J]. *内科理论与实践*, 2006, 1 (1): 61-62.
- 4 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.
- 5 张愔, 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.
- 6 马颖杰, 王惠吉, 武抗美. 血清胃蛋白酶原与良、恶性溃疡 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6 (5): 24-26, 28.
- 7 曹勤, 冉志华, 萧树东. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌 [J]. *胃肠病学*, 2006, 11 (7): 388-394.
- 8 袁媛, 张联. 胃癌高发现场高危人群综合防治研究 [J]. *中国肿瘤*, 2001, 10 (3): 139-142.
- 9 张志镒, 王贵齐, 吴正奇, 等. 血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19 (14): 1511-1514.
- 10 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(全国第二届慢性胃炎共识会议 2006 年 9 月 14~16 日上海) [J]. *胃肠病学*, 2006, 11 (11): 674-684.
- 11 中华医学会编著. 临床诊疗指南—病理学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- 12 Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening [J]. *Intern Med*, 2007, 46 (6): 261-266.
- 13 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.
- 14 Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, et al. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 1995, 30 (4): 452-460.
- 15 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.
- 16 Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9 (4): 245-253.

(2012-04-22 收稿;2012-07-03 修回)