

技术与方法 文章编号:0253-3626(2011)09-1084-03

血清胃蛋白酶原检测结合美蓝-靛胭脂双重染色法对胃癌及胃癌前病变的诊断价值

王 珏, 刘邦伦, 易 楠, 王江红
(重庆市肿瘤研究所 内镜诊疗中心, 重庆 400030)

【摘要】目的:探讨胃蛋白酶原 I (Pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (Pepsinogen II, PG II)、PG I/PG II (PG I/PG II ratio, PGR)水平变化结合内镜下美蓝-靛胭脂双重染色对胃癌及胃癌前病变(Precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)诊断的价值。方法:应用酶联免疫法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定了 124 例胃溃疡(Gastric carcinoma, GU)患者、130 例慢性浅表性胃炎(Chronic superficial gastritis, CSG)患者、102 例慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)患者、90 例胃癌(Gastric carcinoma, GC)患者、93 例正常人的血清 PG I、PG II 含量及 PGR 的变化。将 446 例患者随机分为两组(双重染色组和对照组),每组各 223 例,双重染色组内镜下双重染色后在可疑病灶处活检,对照组不作染色按肉眼判断常规活检。结果:与正常组相比较,CSG、GU 组血清 PG I、PG II、PGR 水平显著升高($P<0.01$),CAG 及 GC 组血清 PG I、PGR 水平显著降低($P<0.01$)。染色组中检出阳性率 72.20%;对照组中检出率 53.36%。两组检出率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:血清 PG I、PG II、PGR 可作为早期 GC 筛查的一项血清学指标,对 PLGC 及早期 GC 的诊断有一定的临床意义。内镜下美蓝-靛胭脂双重染色可显著提高早期 GC 及 PLGC 的检出率。两项技术联合应用,可进一步提高 GC 及 PLGC 的检出率,有助于早期 GC 筛查。

【关键词】胃蛋白酶原;癌前病变;酶联免疫;双重染色

【中国图书分类法分类号】R446.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-04-11

The clinical value of combined determination of serum PG and double staining in diagnosis of gastric carcinoma and gastric precancerous lesions

WANG Jue, LIU Bang-lun, YI Nan, WANG Jiang-hong
(Endoscopy Center of Chongqing Cancer Institute)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical value of measuring the serum levels of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II) and double staining in 446 patients with gastric precancerous lesions or gastric carcinoma. **Methods:** PG I, PG II and PG I/PG II ratio (PGR) were measured with the two-site "sandwich" technique of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in these 446 patients. After that, these patients were randomized into two groups, 223 patients were double stained with indigo carmine-methylene blue, while another 223 patients were not stained. At last, all of them were confirmed with pathology. **Results:** The serum PG I, PGR level of chronic atrophic gastritis (CAG) patients and gastric carcinoma (GC) patients were significantly lower than that of chronic superficial gastritis (CSG) patients, gastric ulcer (GU) patients and healthy group ($P<0.01$). The PG I level of gastric ulcer patients was significantly higher than that of the healthy group and the other groups ($P<0.01$). The PGR in CAG and GC patients was significantly lower than that in the other groups ($P<0.01$). In double stained group, the prevalence rate was 72.20%. In nonstained group, the prevalence rate was 53.36%. **Conclusion:** Feasibility and the necessity of combined determination were evaluated. Compared with solo determination, for patients with gastric lesions, it was more sensitive to determine and analyze the serum levels of PG I, PG II and double staining. So it is recommended to popularize the combined determination of serum PG I, PG II and double staining in clinical distinctive diagnosis of gastric precancerous lesions.

【Key words】pepsinogen; precancerous lesions; radioimmunoassay; double staining

胃癌前病变(Precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是一个病理性概念,包括肠上皮化生(Intestinal metaplasia,

作者介绍:王 珏(1982-),女,住院医师,硕士,

研究方向:消化内科学。

通信作者:王江红,女,主任医师,Email:win16@sina.com。

基金项目:重庆市卫生局基金资助项目(编号:2009-2-132)。

IM)和异型增生(Dysplasia, Dys),主要伴存于慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG),是从正常胃黏膜向胃癌(Gastric carcinoma, GC)转化过程中的一个重要阶段^[1]。临床工作表明,GC的早期诊断可明显改善预后,但我国GC的早期诊断率仅约10%,在GC高发地区及高危人群中,迫切需要开展GC及PLGC的早期发现、早期诊断及早期治疗^[2]。一般

认为,胃黏膜上皮中-重度不典型增生及不完全性 IM,其具有明显的癌变倾向,要进行积极的治疗。对于低程度的异形增生,年度常规内镜复查监测是值得提倡的^[3]。但是内镜检查存在诸多限制,同时受国人经济水平的制约,大范围的通过胃镜来筛查 PLGC 在现阶段无法得到保证^[4]。所以,发现操作简便、灵敏度高的标志物用于对 PLGC 的筛查就显得尤为重要。

日本学者于 2001 年提出了 6 种 GC 诊断方法,其中的 4 种,即胃肠道钡餐检查、内镜检查、血清胃蛋白酶原(Pepsinogen,PG)和幽门螺旋杆菌(*H.pylori*,HP)抗体检测,可直接应用于临床。为比较这 4 种方法的优劣,Hamashima 等^[5]收集并分析了 1985-2005 年间被 MEDLINE、CINAHL 等数据库收录的 1 715 篇文献。结果表明没有足够证据支持胃肠道钡餐、内镜检查或血清 *H.pylori* 抗体检测在 GC 筛查中具有明确作用,而血清 PG 检测因其高准确性而具有相对有效性。本研究为探讨重庆地区血清 PG I、PG II、PGR 水平变化对 GC 及 PLGC 的诊断价值,我们测定了正常人和慢性浅表性胃炎(Chronic superficial gastritis,CSG)、CAG、胃溃疡(Gastric carcinoma,GU)患者血清中 PG I、PG II、PG I/PG II 的含量变化,并结合美蓝-靛胭脂双重染色法以提高对 PLGC 的诊断和普及对早期 GC 筛查。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 对照组 对照组均为来院就诊或体检的人群,选择经体检证实无胃肠、心、肝肾等疾病史的健康者 93 例。其中男 54 例,女 41 例,平均年龄 47 岁。排除方法为:①较严重的高血压、心脏病患者;②严重通气障碍的呼吸系统疾病患者;③严重智障或语言交流障碍的人;④妊娠期妇女。

1.1.2 疾病组 疾病组 446 例,均为来院就诊或体检的人群,男 271 例、女 175 例,平均年龄 58 岁。其中 GU 124 例、CSG 130 例、CAG 102 例、GC 90 例。检测 PG 前,所有病例均经胃镜检查 and 病理检查证实。排除方法为:①食管、胃或十二指肠疾病治疗中,或患有可影响 PG 值的各种疾病者;②服用抑酸剂、PPI 阻滞剂(治疗胃、十二指肠溃疡及返流性食管炎药品)者(PG 值升高);③胃切除术后患者(PG 值降低);④肾功能不全患者(PG 值升高)。

1.2 主要仪器与试剂

PG I、PG II 试剂盒由 Biohit 公司提供,酶标仪由 Anthos 奥地利公司提供。靛胭脂、美蓝。

1.3 方法

1.3.1 血清 PG 检测 所有受检者均空腹取静脉血 2 ml,分离血清后-20℃冻存待测。血清 PG I、PG II 测定采用酶联免疫法(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA),按试剂盒说明书进行操作。PG I、PG II 试剂盒所提供的标准曲线最高浓度分别为 191.7、54、40 μg/L,高于最高值的结果均以最高值统计。

1.3.2 美蓝-靛胭脂双重染色 将 446 例患者随机分为两组:双重染色组和对照组,每组各 223 例。双重染色组用 100 ml 生理盐水冲洗干净胃黏膜,经活检孔插入喷洒管,喷洒 0.4%靛胭脂 30-40 ml 于胃黏膜可疑病灶处。正常胃黏膜小区清晰可见,可疑病灶可见胃小区凹凸异常,或有异常结节,或黏膜下血管紊乱、消失或黏膜皱襞集中近病变处变细、中断。发现可疑染色病灶后,再向病灶及周围喷洒 0.5%美蓝 10-20 ml,5 min 后用生理盐水冲洗后观察。正常黏膜不染,IM 区呈淡蓝色,多发性弥漫状,也有单个或较小病变;不典型增生呈淡蓝色,较 IM 略深,为不规则状;癌灶区着色明显,呈黑色或深蓝色,仔细观察黑点表面不平,大小不等且不规则。根据染色深浅,在可疑病灶处黏膜取活检 5-7 块组织进行病理检查。对照组不作染色按肉眼判断常规活检。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件包进行统计分析。组间比较用方差分析,组间两两比较用 q 检验(SNK 法)。以 $PGI \leq 75 \text{ g/L}$ 且 $PG I / PG II$ 比值 ≤ 3 作为判定标准,对通过血清 PG 检测诊断胃黏膜病变进行效果评价。染色组试验两组检出率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 全部患者检测 PG I、PG II 并计算 PGR 其结果如表 1。

2.2 不同 GC 及 PLGC 组血清 PG 异常的检出情况见表 2。

表 1 各组血清 PG I,PG II,PG I/PG II 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PG I (μg/L) | PG II (μg/L) | PGR(PG I/PG II) |
|------|-----|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 正常组 | 93 | 91.94 ± 25.45 | 21.88 ± 6.58 | 4.63 ± 0.14 |
| GU组 | 124 | 135.76 ± 27.09* [△] | 26.62 ± 10.74* [△] | 5.21 ± 1.36* [△] |
| CSG组 | 130 | 101.47 ± 24.38 [△] | 25.28 ± 13.41* [△] | 4.33 ± 1.55* [△] |
| CAG组 | 102 | 79.47 ± 21.38* | 19.56 ± 8.81* | 3.49 ± 1.03* |
| GC组 | 90 | 76.47 ± 22.98* | 20.56 ± 6.21* | 3.26 ± 0.45* |

注:与正常组比较,* $P < 0.01$,# $P < 0.05$;与 CAG 组比较, Δ , $P < 0.01$

表 2 539 例受检者不同胃黏膜病变者中血清 PG

| 异常检出情况[例(%)] | | | |
|----------------|-----|--------------|-----------------|
| 组别 | n | PG I ≤75 g/L | PG I/PG II 比值≤3 |
| 正常组 | 93 | 0 | 0 |
| GU组 | 124 | 6(4.83) | 5(4.03) |
| CSC组 | 130 | 13(10) | 15(11.54) |
| CAG组 | 102 | 16(15.69)* | 28(27.45)* |
| GC组 | 90 | 9(12.22)* | 10(11.00)* |

注:*,与胃黏膜正常组比较,P<0.05,#,与CSC比较,P<0.05

表 3 各组病检结果的比较

| 组别 | n | 浅表性 | | | 胃癌组 | 检出率 (%) |
|-----|-----|-----|----------|--------|-----|---------|
| | | 胃炎组 | 萎缩性或肠化生组 | 不典型增生组 | | |
| 染色组 | 223 | 62 | 46 | 70 | 45 | 72.20 |
| 对照组 | 223 | 104 | 34 | 42 | 43 | 53.36 |
| 合计 | 446 | 166 | 80 | 112 | 88 | 62.78 |

注:χ²=0.005,P<0.05

3 讨论

本研究表明,与正常对照组比较,CSC组血清PG I、PG II有所升高,PG I/PG II下降,PG II升高有显著差异(P<0.05);CAG组和GC组血清PG I和PG I/PG II都下降,GU组血清PG I、PG I/PG II都升高,且有显著性差异(P<0.01)。PG在不同胃部疾病中检测值会发生变化。而其发生的机制可能主要是分泌PG的腺体受到影响导致PG产生量变化^[9]。本研究结果显示CSC病人血清PG I、PG II检测值较正常对照组增高,可能与炎症导致黏膜反应性增生等因素有关。CAG是GC的癌前疾病,大部分GC伴有CAG,广泛的CAG可导致腺体萎缩、主细胞减少,并常伴有IM,PG I分泌减少,由于PG II的分泌部位较广,PG II改变较小^[10],所以存在CAG时,PG I检测值降低,同时PGR降低,GC也是如此。GU病人血清PG I、PG II水平高于健康对照者,差异有统计学意义。GU造成血清PG检测值升高的可能机制有2个:一是因为溃疡的形成与胃酸分泌过多相关,从而可以推测主细胞及壁细胞数量增加,PG分泌也相应增多;二是溃疡造成黏膜破损,导致PG自胃腔进入血液的机会增加,血清PG检测值上升。因此,检测血清PG水平可反映胃黏膜状态及功能情况,定位GC高危人群。

目前最常用的胃镜染色方法是靛胭脂、美蓝和刚果红染色^[9]。靛胭脂为对比染色剂,美蓝为吸收染色剂,两者合用能更清晰地显示出微小病灶,提高PLGC诊断的阳性率。靛胭脂喷洒于胃黏膜后,可沉积于胃黏膜皱襞沟纹和胃小凹之间,能滞留在黏膜和病变表面的凹陷外,内镜下显示蓝青色,与正常粉红色的胃黏膜形成鲜明对比,并可显示出胃黏膜的细微凹凸改变及病灶的立体结构。发现可疑病灶后,再喷洒美蓝,正常胃黏膜上皮不吸收而不着色,IM和不典型增生的黏

膜着色快而浅,GC细胞着色慢而深。由于正常的鳞状上皮和胃黏膜不吸收美蓝,所以内镜下美蓝染色一直被作为IM和不典型增生的重要检测手段。增生的和变异的尤其是癌变的上皮细胞内含有丰富的与细胞代谢密切相关的糖原,有研究认为从正常细胞到不典型增生再到癌细胞其DNA含量逐渐增高^[9],遇到美蓝呈蓝色,且含量越高蓝色越深。不典型增生的黏膜和癌的黏膜都为美蓝染色阳性,着色都较IM黏膜深,恶变组织美蓝着色率达90%以上^[10]。内镜下美蓝-靛胭脂双重染色提高了癌前病变的检出率。本研究显示,染色组和对照组患者年龄无统计学差异,染色组发现单纯胃炎62例,不典型增生70例,萎缩或者IM70例,GC45例,较对照组不典型增生42例,萎缩或者肠化生42例,胃癌43例两组的检出率比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。结果表明,内镜下美蓝-靛胭脂双重染色可以提高对早期GC及PLGC的诊断率。

总之,PG I、PG II对GC及PLGC筛查有一定的价值。筛查出可疑PLGC的患者后,再对其病变进行内镜下染色检查,可以提高胃部良、恶性病变的诊断率,对GC及PLGC的早诊早治有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 杜中红.胃癌前病变癌变机制及筛查研究进展[J].现代肿瘤医学,2010,18(4):814-816.
- [2] 陆新良.早期胃癌的内镜诊治[J].中华临床医师杂志·电子版,2009,3(10):1599-1605.
- [3] Park S Y, Jeon S W, Jung M K, et al. Long term follow up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low grade dysplasia to invasive carcinoma[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(10): 966-970.
- [4] 张靖,高青.胃癌细胞血管生成拟态的形态学及机制研究[J].重庆医科大学学报,2010,3(9):1063-1066.
- [5] Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(4): 259-267.
- [6] 赵枰.血清PG检测在胃部疾病诊断中的价值[J].放射免疫学杂志,2010,23(1):25-26.
- [7] 姜智敏.胃蛋白酶原在慢性萎缩性胃炎和胃癌筛查中的价值[J].中国消化病杂志,2009,14(12):754-756.
- [8] 陈丽娜,吴云林.内镜染色在早期胃癌诊断中的应用[J].上海交通大学学报,2007,27(5):613-614.
- [9] Ohata H, Oka M, Yanaoka K, et al. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography[J]. Cancer Sci, 2005, 96(6): 713-720.
- [10] Miki K, Sasajima M, Ohtsuka T, et al. Pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen I/II ratio[J]. Nippon Rinsho, 2005, 63(Suppl 8): 741-743.

(责任编辑:关蕴良)