

血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体对萎缩性胃炎的诊断价值

邬建民¹, 张 力²

(1. 上海市杨浦区精神卫生中心检验科, 上海 200090;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092)

摘要:目的 探讨血清 I 型胃蛋白酶原(PG I)和 II 型胃蛋白酶原(PG II)、胃蛋白酶原(PG I/PG II)比值、胃泌素-17(G-17)和幽门螺杆菌 IgG 抗体(IgG anti-HP)水平与萎缩性胃炎(AG)发生的关系及其诊断价值。方法 分别采用胶乳免疫比浊法和酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 48 例 AG 患者及 48 名健康对照者血清 PG I、PG II 和 G-17、IgG anti-HP 浓度,采用受试者工作特征(ROC)曲线确立各指标筛查 AG 的最佳临界值。结果 与对照组相比,AG 组血清 PGI、PG I/PG II 比值和 G-17 水平降低($P < 0.01$),而 PG II 和 IgG anti-HP 水平升高($P < 0.01$);不同萎缩部位 AG 患者的血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。根据 ROC 曲线,PG I、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 的最佳临界值分别为 46.7 ng/L(敏感性 82.4%,特异性 80.0%,曲线下面积 0.831 ± 0.084)、4.60(敏感性 94.4%,特异性 85.7%,曲线下面积 0.942 ± 0.041)、7.45 pmol/L(敏感性 50.0%,特异性 72.2%,曲线下面积 0.579 ± 0.108)和 78.9 IU(敏感性 55.6%,特异性 85.7%,曲线下面积 0.746 ± 0.089)。结论 检测血清 PG I、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平可用于 AG 的筛查,PG I/PG II 比值是诊断 AG 的最佳单一测量指标。

关键词:胃蛋白酶原;胃泌素-17;幽门螺杆菌 IgG 抗体;萎缩性胃炎

The diagnosis value of serum pepsinogen, gastrin-17 and IgG anti-*Helicobacter pylori* antibody in patients with atrophic gastritis WU Jianmin¹, ZHANG Li². (1. Department of Clinical Laboratory, Yangpu District Mental Health Center, Shanghai 200090, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the serum pepsinogen (PG) I, PG II, PG I/PG II ratio, gastrin-17 (G-17), IgG anti-*Helicobacter pylori* (IgG anti-HP) antibody and atrophic gastritis (AG) and their diagnostic values. **Methods** The levels of serum PG I, PG II, G-17 and IgG anti-HP were detected by emulsion immunoturbidimetry and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 48 patients with AG and 48 healthy subjects as controls. The best cut-off value to screen AG was established according to the receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** The levels of serum PG I, PG I/PG II ratio and G-17 in the AG group were significantly lower than those in the control group, while the levels of serum PG II and IgG anti-HP were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). Serum PGI, PG II, PG I/PG II ratio, G-17 and IgG anti-HP levels in different atrophy regions had statistical significant difference ($P < 0.01$). According to the ROC curves, the best cut-off values of PG I, PG I/PG II ratio, G-17, IgG anti-HP were 46.7 ng/L (sensitivity 82.4%, specificity 80.0%, area under curve 0.831 ± 0.084), 4.60 (sensitivity 94.4%, specificity 85.7%, area under curve 0.942 ± 0.041), 7.45 pmol/L (sensitivity 50.0%, specificity 72.2%, area under curve 0.579 ± 0.108) and 78.9 IU (sensitivity 55.6%, specificity 85.7%, area under curve 0.746 ± 0.089). **Conclusions** The detection of serum PG I, PG I/PG II ratio, G-17 and IgG anti-HP levels can be useful to screen AG, and the PG I/PG II ratio may be the best single parameter for the diagnosis of AG.

Key words: Pepsinogen; Gastrin-17; IgG anti-*Helicobacter pylori* antibody; Atrophic gastritis

萎缩性胃炎(atrophic gastritis, AG)是指一种因胃黏膜腺细胞的损失而导致的慢性炎症过程,其与肠型胃癌关系密切,是重要的胃癌前疾病之一,80%以上的胃癌伴有 AG^[1]。因此,进行 AG 的筛查尤为显得重要,可提高胃癌的早期诊断率。

有研究表明,血清 I 型胃蛋白酶原(type I pepsinogen, PG I)和 II 型胃蛋白酶原(type II pepsinogen, PG II)、胃蛋白酶原(PG I/PG II)比值、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)和幽门螺杆菌 IgG 抗体(IgG anti-*helicobacter pylori*, IgG anti-

HP) 水平是 AG 的生物标志物^[2]。Hung 等^[3] 研究显示幽门螺杆菌 IgG 抗体 (IgG anti-HP) 检测 AG 的敏感性高达 100%, 特异性高达 86.7%, 其对幽门螺杆菌 AG 是一种精确的非损伤性指标^[3]。我们通过检测 AG 患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平, 探讨其与慢性 AG 的关系, 并确定其诊断慢性 AG 的最佳临界值。

材料和方法

一、研究对象

2009 年 1 月至 2010 年 12 月入住上海市杨浦区精神卫生中心和上海市新华医院消化内科 AG 患者 48 例, 均有不同程度的上腹胀、隐痛、暖气等消化道症状。其中男 30 例, 女 18 例, 年龄 36 ~ 72 岁, 进行胃镜检查并于胃体、胃角及胃窦和病灶处取胃黏膜活检组织 4 块, 根据《悉尼系统标准》诊断标准^[4] 将患者分为胃窦萎缩组 (25 例)、胃体萎缩组 (13 例) 和全胃多灶萎缩组 (10 例)。正常对照组 48 名, 均为正常健康体检者, 男 28 名, 女 20 名, 年龄 37 ~ 70 岁。所有对象均 1 个月内未服用抑酸药, 1 个星期内未用粘膜保护剂, 无消化性溃疡、胃肿瘤、残胃及慢性肝病。各组年龄、性别等差异均

无统计学意义 ($P > 0.05$)。

二、方法

所有受检对象清晨空腹抽取静脉血 5 mL, 离心分离血清后置 -20 ℃ 保存备用。以胶乳增强免疫比浊法检测血清 PG I 和 PG II 水平, 试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供, 严格按说明书中的步骤进行操作。以酶联免疫吸附试验 (ELISA) 定量检测血清 G-17 和 IgG anti-HP 水平, 试剂盒由芬兰 BIOHIT 公司提供, 严格按说明书中的步骤进行操作。

三、统计学方法

采用的 spss16.0 软件分析, 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料组间比较采用完全随即设计的 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 相关分析用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线确立各指标筛查 AG 的最佳临界值。

结 果

一、AG 组和正常对照组血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平比较

与对照组相比, AG 组血清 PGI、PG I/PG II 比值和 G-17 水平降低 ($P < 0.01$), 而 PG II 和 IgG anti-HP 水平升高 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PG I (ng/L)	PG II (ng/L)	PG I/PG II 比值	G-17 (pmol/L)	IgG anti-HP (IU)
正常对照组	48	71.28 ± 10.0	6.83 ± 1.37	10.57 ± 1.32	14.42 ± 4.27	34.68 ± 12.89
AG 组	48	40.36 ± 8.76*	10.56 ± 2.59*	3.86 ± 0.74*	6.80 ± 2.13*	69.74 ± 25.87*

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.01$

二、不同萎缩部位 AG 患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平比较

不同萎缩部位 AG 患者的血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。胃体萎缩组、全胃多灶

萎缩组的 PG I、PG II、PG I/PG II 比值和 IgG anti-HP 水平明显低于胃窦萎缩组 ($P < 0.01$), 胃窦萎缩组、全胃多灶萎缩组血清 G-17 水平明显低于胃体萎缩组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 不同萎缩部位 AG 患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PG I (ng/L)	PG II (ng/L)	PG I/PG II 比值 (ng/mL)	G-17 (pmol/L)	IgG anti-HP (IU)
胃窦萎缩组	25	50.67 ± 11.28	10.53 ± 2.35	4.84 ± 0.88	5.34 ± 1.56*	94.97 ± 31.37
胃体萎缩组	13	26.55 ± 6.66*	7.49 ± 1.66*	3.52 ± 0.49*	16.36 ± 4.18*	72.57 ± 20.14*
全胃多灶萎缩组	10	23.72 ± 6.23*	7.55 ± 1.59*	3.17 ± 0.37*	5.63 ± 1.74*	46.91 ± 12.37*

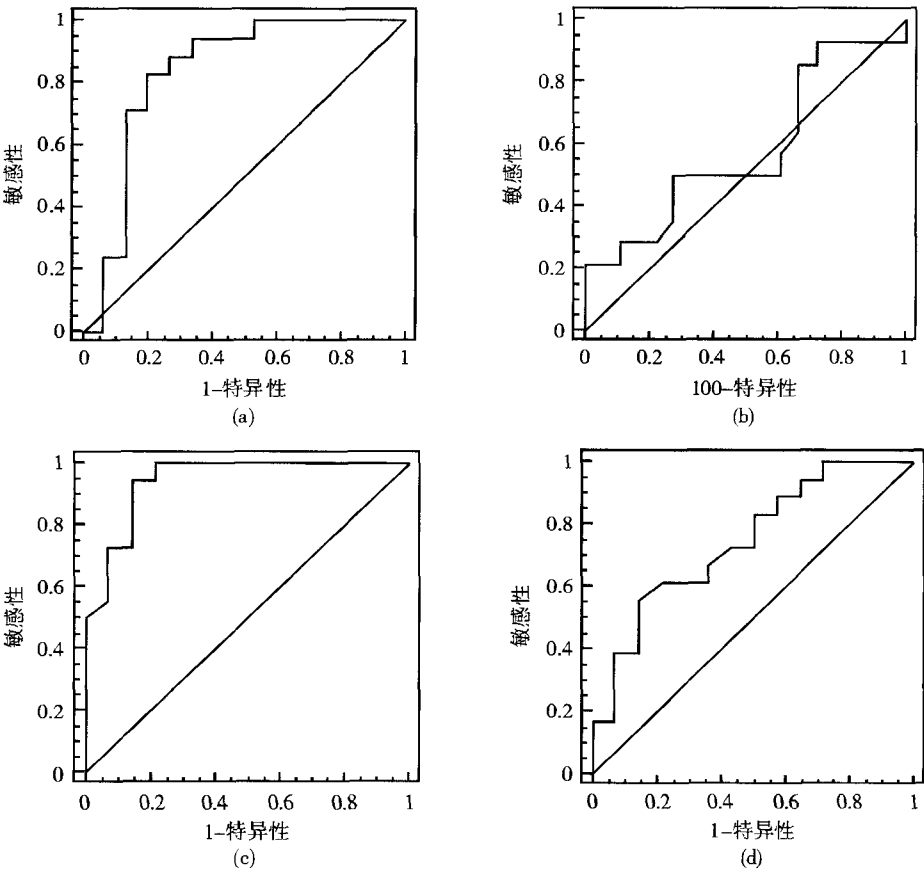
注: 与胃窦萎缩组比较, * $P < 0.01$; 与胃体萎缩组比较, # $P < 0.01$

三、血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 诊断 AG 的敏感性、特异性和最佳临界值

以 AG 组为病例组, 以正常对照组为参照, 作 PG I、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 的 ROC 曲线。根据 ROC 曲线计算得到诊断 AG 的

PG I、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 的最佳临界值分别为 46.7 ng/L、4.60、7.45 pmol/L 和 78.9 IU,见表 3 和图 1。

表 3 血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值、G-17 和 IgG anti-HP 诊断 AG 的最佳临界值分析 ($\bar{x} \pm s$)					
项目	敏感性(%)	特异性(%)	曲线下面积 $\pm$ 标准误	95%可信区间	最佳临界值
PG I (ng/L)	82.4	80.0	0.831 $\pm$ 0.084	0.658~0.940	46.70
PG I/PG II 比值	94.4	85.7	0.942 $\pm$ 0.041	0.799~0.994	4.60
G-17(pmol/L)	50.0	72.2	0.579 $\pm$ 0.108	0.393~0.751	7.45
IgG anti-HP(IU)	55.6	85.7	0.746 $\pm$ 0.089	0.562~0.883	78.90



注:(a)PG I;(b)G-17;(c)PG I/PG II 比值;(d)IgG anti-HP

图 1 血清 PG I、G-17、PG I/PG II 比值和 IgG anti-HP 诊断 AG 的 ROC 曲线

讨 论

AG 的主要病理改变为黏膜固有腺体数目的减少或消失,甚至被肠化腺体代替,是公认的胃癌前疾病之一。AG 经过一个漫长的、多阶段、多基因的变异累积过程可发展成胃癌^[1]。因此,AG 的及时诊断、积极治疗和定期随访对防治胃癌具有重要意义。目前,对于胃癌的癌前病变患者的高危人群进行定期复查及病理形态学检查很难做到,且单靠病理形态学检查确定哪些癌前病变的癌变的可能存在一定难度。在黏膜发生萎缩时,胃黏膜分泌的一些特殊分子的血清和组织的浓度

会发生一些变化,可作为血清学诊断标志物。检测其水平具有非侵入性、样本方便获得和成本较低的特点,是更适合临床应用评估胃黏膜病变癌变风险的监测手段,对阻止胃癌的发生及早期诊断胃癌方面有重要意义。

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃液中胃蛋白酶的无活性前体,是胃体分泌功能的一种特殊的生物学标志,根据其生化和免疫活性特征的不同可分为 PG I 和 PG II。PG I 是惟一由胃黏膜腺体合成分泌的,PG II 除了由胃黏膜腺体分泌外,十二指肠的 Brunner 腺也能分泌,不同阶段其分泌量会发生变化。血清 PG I 和 PG II 水平反映

胃黏膜腺体和细胞的数量,也间接反映胃黏膜不同部位的分泌功能^[5]。胃泌素是由胃窦和十二指肠 G 细胞分泌的一种胃肠激素,人体中有生物活性的胃泌素 95% 以上为 α -酰胺化胃泌素,其中 80% ~ 90% 是 G-17,主要由胃窦腺体分泌并直接进入血液循环,是 G 细胞功能的一种特殊生物学标志^[5]。幽门螺杆菌(HP)感染是 AG 的重要病因,与胃癌的发生密切相关。在 HP 感染患者的血液循环中存在 2 种抗体(IgG 和 IgA),HP 相关性 AG 患者血清 IgG anti-HP 浓度明显升高,HP 抗体检测可反映是否存在相关性胃黏膜炎症^[6]。

本研究结果表明,AG 组血清 PGI、PGI/PGII 比值和 G-17 水平低于正常对照组,而 PGII 和 IgG anti-HP 水平明显高于正常对照组($P < 0.01$),与 Irvani 等^[7]的研究结果相符。提示胃黏膜的分泌受胃黏膜萎缩的影响。发生萎缩时,由于固有腺体数量的减少或消失,胃体分泌的 PGI 或胃窦分泌的 G-17 也相应减少,而 IgG anti-HP 增高。当 AG 伴有肠化生以及胃窦腺向胃体延伸,出现胃底腺假幽门腺化生时,PGII 水平随之升高,检测血清 PGI 及 PGI/PGII 比值可以反映胃黏膜病变,据此可判断萎缩的存在或程度^[8]。本研究也表明不同萎缩部位 AG 患者的血清 PGI、PGII、PGI/PGII 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。胃体萎缩组、全胃多灶萎缩组的 PGI、PGII、PGI/PGII 比值和 IgG anti-HP 水平明显低于胃窦萎缩组($P < 0.01$),胃窦萎缩组、全胃多灶性萎缩组血清 G-17 低于胃体萎缩组($P < 0.01$),与 Germaná 等^[9]的研究结果相符。根据 ROC 曲线,PGI、PGI/PGII 比值、G-17 和 IgG anti-HP 诊断 AG 的最佳临界值分别为 46.7 ng/L(敏感性 82.4%、特异性 80.0%、曲线下面积 0.831 ± 0.084)、4.60(敏感性 94.4%、特异性 85.7%、曲线下面积 0.942 ± 0.041)、7.45 pmol/L(敏感性 50.0%、特异性 72.2%、曲线下面积 0.579 ± 0.108)和 78.9 IU(敏感性 55.6%、特异性 85.7%、曲线下面积 0.746 ± 0.089)。提示血清 PGI、PGI/PGII 比值、G-17 和 IgG anti-HP 可作为 AG 的非侵入性诊断方法,并定位诊断胃体萎缩。本研究得出的最佳临界值明显高于欧洲国家,可能与入种、饮酒、年龄、饮食习惯、生活环境因素等有关^[7]。

总之,本研究结果表明血清 PGI、PGI/PGII 比值、G-17 和 IgG anti-HP 水平可用于 AG 的筛查,血清 PGI、PGI/PGII 比值水平低下和 G-17、IgG anti-HP 的升高分别是胃体和胃窦萎缩的血清学标志。通过检测血清 PGI、PGI/PGII 比

值、G-17 和 IgG anti-HP 水平,研究其与慢性 AG 之间的关系,确定各项指标筛查 AG 的最佳临界值,能更好的提高慢性 AG 的诊断率。目前,国内外对于诊断萎缩性胃炎的最佳临界值尚未有明确报道,本研究 PGI/PGII 比值指标临界值的敏感性、特异性和准确性最高,但还需要通过大样本的研究进行验证。

参考文献

- [1] Peitz U, Wex T, Vieth M, et al. Correlation of serum pepsinogens and gastrin-17 with atrophic gastritis in gastroesophageal reflux patients: a matched-pairs study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1): 82-89.
- [2] Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies [J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 15-22.
- [3] Hung HH, Chen TS, Lin HC. Immunoglobulin G antibody against *Helicobacter pylori* is an accurate test for atrophic gastritis [J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(7): 355-359.
- [4] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of Gastritis, Houston 1994 [J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [5] Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study [J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37(7): 785-791.
- [6] Manojlovic N, Babic D, Filipovic-Ljeshovic I, et al. Anti *Helicobacter pylori* IgG and IgA response in patients with gastric cancer and chronic gastritis [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(82-83): 807-813.
- [7] Irvani S, Hashemi MR, Moghadam KG, et al. Accuracy of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies in histological diagnoses of atrophic gastritis [J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2010, 56(1): 13-17.
- [8] 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.
- [9] Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care [J]. Dig Liver Dis, 2005, 37(7): 501-508.

(收稿日期: 2011-01-15)

(本文编辑: 龚晓霖)