

胃黏膜“血清学活检”在不同胃部疾病中的表达及意义

董智平¹, 赵江蓉², 张旋¹, 张静喆³

摘要 目的: 探讨血清胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、PG I/PG II 比值 (PGR)、胃泌素-17 (G-17)、幽门螺杆菌抗体 (H.pylori-IgG) 在不同胃黏膜疾病患者血清中的表达水平及意义。**方法:** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月 2394 名门诊及住院患者, 在进行胃镜检查前, 抽血检测血清 PG I、PG II、PG I/PG II、G-17 及 H.pylori-IgG。按照胃镜检查及组织病理诊断的结果分为 4 组, 慢性非萎缩性胃炎 1376 例、慢性萎缩性胃炎 708 例、胃溃疡 265 例、胃癌 45 例, 统计分析不同胃黏膜病变患者胃功能四项的表达水平。**结果:** 慢性萎缩性胃炎组 PG I 水平比慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡组、胃癌组低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 胃癌组 PG II、G-17 水平高于胃溃疡组、慢性萎缩性胃炎组、慢性非萎缩性胃炎组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 胃癌组的 PGR 值比胃溃疡组、慢性萎缩性胃炎组、慢性非萎缩性胃炎组低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 胃癌组、慢性萎缩性胃炎组 H.pylori-IgG 的阳性率比胃溃疡组、慢性非萎缩性胃炎组高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:** 胃黏膜“血清学活检”指标与胃黏膜病变密切相关, 可以作为胃部疾病的辅助筛查与诊断。

关键词: 胃蛋白酶原; 胃泌素 17; 幽门螺杆菌

中图分类号: R573 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)04-0469-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.04.010

Expression and Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions DONG Zhi-ping, ZHAO Jiang-rong, ZHANG Xuan, et al. *Department of General Surgery, Shanghai TCM-Integrated Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200080), China*

Abstract: Objective To investigate the value of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), ratio of PG I/PG II (PGR), gastrin-17 and H.pylori-IgG in serum with different gastric mucosal lesions. **Methods** From January 2016 to January 2018, a total of 2394 patients with digestive tract symptoms underwent gastroscopy. According to the results of endoscopic examination and pathological diagnosis, they were divided into four groups: 1376 cases of chronic non-atrophic gastritis, 708 cases of chronic atrophic gastritis, 265 cases of gastric ulcer and 45 cases of gastric cancer. Serological gastric biopsy was detected and analyzed. **Results** The serum levels of PG I in chronic atrophic gastritis group was significantly lower than those in chronic non atrophic gastritis group, gastric ulcer group and gastric cancer group ($P<0.05$). The serum levels of PG II and G-17 in gastric cancer group were significantly higher than those in nonchronic atrophicgastritis group, chronic atrophic gastritis group and gastric ulcer group ($P<0.05$). PGR in gastric cancer group was significantly lower than that of chronic non atrophic gastritis group, chronic atrophic gastritis group and gastric ulcer group ($P<0.05$). H.pylori positive rates in chronic atrophic gastritis group and gastric cancer group were higher than those in nonchronic atrophicgastritis group and gastric ulcer group ($P<0.05$). **Conclusion** Serological gastric biopsy

is closely correlated to gastric mucosal disease and can be used as an important screening tool for gastric disease.

Key words: Pepsinogen; gastrin-17; Helicobacter pylori

1. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院普外科 (上海 200080)

2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院消化内科 (上海 200080)

3. 上海中医药大学附属龙华医院外科 (上海 200032)

通信作者: 张静喆, E-mail: zjzzzq@sina.com

胃部疾病主要有非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌等,目前诊断胃部疾病的金标准仍是胃镜和组织病理学检查。然而由于胃镜检查需要一定的专业技术支持以及部分患者依从性与耐受性差等因素,限制了胃镜检查在胃部疾病筛查和诊断中的应用。近年来,血清分子标志物胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素(G17)、幽门螺杆菌抗体(H. pylori-IgG)等胃黏膜“血清学活检”指标凭检测简便易行、无创操作、结果客观可靠、受检者依从性好等优势而成为研究热点。PG是胃蛋白酶的无活性前体,最早由Schwann发现,根据其生化和免疫学特性分为胃蛋白酶原I(PG I)、胃蛋白酶原II(PG II),PG水平可反映胃黏膜的炎症和泌酸功能。PGR是PG I/PG II比值,能反映胃黏膜病变状态和功能^[1]。胃泌素(G-17)是由胃窦G细胞和近端十二指肠黏膜细胞分泌,其水平反映不同部位胃黏膜的形态及功能。有研究表明,血清PG I、PG II、PG I/PG II比值及G17水平在胃部疾病的初筛检查中具有重要

的临床价值^[2-3]。H.pylori在各地人群中普遍存在感染,我国人群中自然感染率为50%~60%^[4]。H.pylori感染可见于浅表性胃炎、胃溃疡、萎缩性胃炎等,其主要参与胃癌发生、发展过程中的早期阶段,被列为胃癌的重要致癌因素。胃黏膜“血清学活检”是指检测血清PG I、PG II、PGR、G-17及H.pylori-IgG四项指标,本研究旨在观察胃黏膜“血清学活检”四项指标在不同胃黏膜患者血清中表达的水平,探讨检测胃黏膜“血清学活检”对胃部疾病的诊断和筛查的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月—2018年1月在我院行胃镜检查明确诊断为慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌的2394名患者作为研究对象,其中男性1222名,女性1172名;年龄在21~86岁;平均年龄(52 ± 14)岁,全部患者均详细询问病史,签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会讨论通过。各组患者一般情况见表1。

表1 2394名患者的一般情况

组别	例数(例)	性别(男/女)	年龄(岁)	平均年龄(岁)	不同体重指数例数 (偏瘦/正常/超重/肥胖)
慢性非萎缩性胃炎	1376	611/765	21-65	50 ± 12	105/958/281/32
慢性萎缩性胃炎	708	420/288	28-86	54 ± 11	57/501/138/9
胃溃疡	265	159/106	25-83	43 ± 15	31/172/59/3
胃癌	45	32/13	35-81	65 ± 15	6/30/8/1

1.2 入组标准与排除标准 入组标准:(1)胃镜及病理学检查,明确诊断为慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌;(2)近1个月内未服用抑酸剂、激素及胃黏膜保护剂;(3)近2周内未服用抗菌素、非甾体类抗炎药。排除标准:(1)既往有胃部手术史;(2)严重心肺功能障碍;(3)患有其他脏器恶性肿瘤;(4)妊娠期、哺乳期妇女;(5)有精神类疾病病史。

1.3 方法

1.3.1 血清PG I、PG II和G-17检测 清晨采集空腹静脉血3 mL,分离血清后快速冷冻,标本存放于-80℃冰箱保存待测。应用罗氏C501全自动生化分析仪,采用乳胶增强免疫比浊法检测PG I和PG II。PG I抗体、PG II抗体试剂盒由日方荣研株式会社提供。应用安图酶标仪,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测G-17,试剂盒购

自康乃格诊断产品(北京)有限公司。安排专人按试剂盒说明书进行操作,完成检测。

1.3.2 血清H.pylori-IgG定性检测 抗体试剂盒购于北京中检安泰诊断有限公司。血清解冻至室温后,将试剂盒置于水平台上,加样孔内垂直滴入1滴血清样品,加入3~4滴样品稀释液。加样5 min后判断结果,质控线和检测线各有一条红色线条出现,表明血清H.pylori阳性。

1.3.3 胃镜检查 抽血检测胃黏膜“血清学活检”指标后,3 d内行胃镜检查。胃镜活检按照1990年悉尼系统标准取胃窦小弯侧、胃窦大弯侧、胃体小弯侧、胃体大弯侧、胃角5处胃黏膜活检,如遇其他可疑病变,则需再取可疑病变处活检。按照胃镜病理诊断将患者分为慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌4组进行比较分析。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计学软件进

行数据分析。计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II、G-17 比较 慢性萎缩性胃炎组 PG I 表达水平显著低于慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡组($P<0.05$),

胃癌组 PG I 表达水平低于慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。胃癌组 PG II 与 G-17 表达水平显著高于慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组、胃溃疡组($P<0.05$),胃癌组 PGI/PG II 比值水平低于慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组、胃溃疡组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 四组患者 PG I、PG II、PG I/PG II、G-17 表达情况 (ng/mL, pmol/L)

组别	例数	PG I	PG II	PG I/PG II	G-17
慢性萎缩性胃炎	708	40.38 $\pm$ 15.72	9.20 $\pm$ 4.98 ^b	3.92 $\pm$ 1.35 ^b	11.80 $\pm$ 3.55 ^b
慢性非萎缩性胃炎	1376	53.31 $\pm$ 12.83 ^a	8.77 $\pm$ 3.83 ^b	4.89 $\pm$ 1.25 ^b	4.89 $\pm$ 1.25 ^b
胃溃疡	265	65.15 $\pm$ 18.97 ^a	11.70 $\pm$ 5.65 ^b	5.80 $\pm$ 1.74 ^b	3.92 $\pm$ 1.35 ^b
胃癌	45	46.57 $\pm$ 13.65	15.95 $\pm$ 6.27	2.60 $\pm$ 0.86	18.60 $\pm$ 6.86

注: ^a与慢性萎缩性胃炎组比较, $P<0.05$; ^b与胃癌组比较, $P<0.05$

2.2 4 组血清 H.pylori -IgG 抗体阳性率对比 胃癌组、慢性萎缩性胃炎组的 H.pylori -IgG 抗体阳性率均高于慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡组,差

异有统计学意义($P<0.05$),但胃癌组、慢性萎缩性胃炎组的 H.pylori -IgG 抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 四组患者 H.pylori -IgG 抗体阳性率比较

组别	例数 (n)	H.pylori -IgG 抗体阳性 (n)	H.pylori -IgG 抗体阳性率 (%)
慢性非萎缩性胃炎	1376	253	18.39
胃溃疡	265	61	23.02
慢性萎缩性胃炎	708	458	64.69 ^{ab}
胃癌	45	32	71.11 ^{ab}

注: ^a与慢性非萎缩性胃炎组比较, $P<0.05$; ^b与胃溃疡组比较, $P<0.05$

3 讨论

胃黏膜“血清学活检”指通过检测血清 PG I、PG II、PGR (PG I/PG II)、G-17、H.pylori-IgG 四项指标来评估胃的黏膜病变和消化功能。胃蛋白酶原 (PG) 是胃蛋白酶的无活性前体,根据生化和免疫活性特征,人体的胃蛋白酶原可分为 PG I 和 PG II 两种亚型。PG I 是由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞分泌, PG II 除了由胃底腺分泌外,胃窦幽门腺和十二指肠 Brunner 腺也能分泌。分泌的胃蛋白酶原大部分进入腺腔,活化成胃蛋白酶,仅约 1% 胃蛋白酶进入血液循环。血清胃蛋白酶原水平反映了胃酸水平、胃黏膜炎症的状况,联合检测机体 PG I 和 PG II 的表达水平能评估胃黏膜损伤程度和胃功能变化,可起到胃黏膜“血清

学活检”作用^[5-6]。PG I 主要反映了胃底和胃体的黏膜功能状态,体现胃泌酸腺细胞的功能,提示胃黏膜腺体是否萎缩。本组资料结果显示,慢性萎缩性胃炎组患者血清 PG I 水平比慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡组、胃癌组的 PG I 水平低,差异有统计学意义。Miki 等^[7]认为, PG I 可作为慢性萎缩性胃炎、胃癌的标志物。由于日本胃癌好发于胃体,在慢性萎缩性胃炎、胃癌的患者中,由于腺体破坏、黏膜萎缩,导致 PG I 表达水平明显下降。而中国胃癌主要好发于胃窦部,早期肿瘤破坏腺体范围较小, PG I 水平下降不明显,胃癌患者 PG I 表达水平往往高于慢性萎缩性胃炎患者。本组资料胃癌组 PG I 表达水平高于慢性萎缩性胃炎组,低于慢性非萎缩性胃炎组、胃溃疡

组,但差异无统计学意义。胃溃疡组 PG I 水平较其他组明显升高,主要是消化性溃疡患者主细胞、壁细胞数量增加,大量 PG I 进入血液循环,导致消化性溃疡患者血清 PG I 明显升高。有研究证实胃溃疡患者血清 PG I、PG II 表达水平均较健康对照者显著升高,处于胃溃疡活动期的患者血清 PG I、PG II 表达水平高于处于瘢痕期患者,血清高 PG I 水平是筛查消化性溃疡的可靠指标^[8-10]。PG II 分泌部位分布广泛,其与胃底黏膜病变相关性高于胃窦部,PG II 升高主要与胃底腺管萎缩、胃上皮化生、假幽门腺化生、异型增生有关。本组资料结果显示,胃癌组 PG II 水平明显升高,PGR 值较其他组明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这与既往相关学者研究结果一致,认为 PG II 是预测胃癌发生风险的独立因素,PG II 升高为主要因素的低 PGR 在癌前病变进展中具有重要意义,高 PG II 与低 PGR 被认为是筛查胃癌的可靠血清学指标^[11-12]。

胃泌素是由胃窦幽门腺的 G 细胞和近端十二指肠肠黏膜细胞产生的肽类激素,其中 80%~90% 是 G-17,具有促进壁细胞分泌胃酸、促进胃黏膜细胞增殖与分化的作用。胃泌素分泌主要受胃窦 G 细胞数量、胃腔内 pH 值、进食等因素影响。此外,胃黏膜萎缩发生部位是影响血清胃泌素水平的重要因素。当胃黏膜萎缩局限于胃窦时,血清 PG I 和 PGR 正常,血清 G-17 水平降低;胃体黏膜萎缩者的血清 PG I 或 PGR 降低,血清 G-17 水平显著升高。高胃泌素与胃癌发生关系密切,其参与胃癌细胞增殖、浸润、侵袭、血管生成等过程。胃泌素能调节 bcl-2 基因家族蛋白的水平与比例,抑制肿瘤细胞凋亡。有学者发现,在胃黏膜萎缩、异型增生、胃癌的进展过程中,G-17 水平逐渐升高^[13-15]。本组资料胃癌组血清 G-17 表达水平明显高于慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组、胃溃疡组,差异具有统计学意义。高胃泌素血症目前被认为是胃癌发生的危险因素,在胃部疾病筛查与诊断中具有一定意义,但多与胃蛋白酶原联合检测,提示疾病的发生部位和范围^[16]。

幽门螺杆菌(*H.pylori*)是一种革兰阴性微需氧杆菌,最初由澳大利亚科学家 Warren 和 Marshall 发现,并从慢性胃炎患者胃黏膜中分离培养^[17]。*H.pylori* 感染是胃部疾病的主要致病因素之一。*H.pylori* 的定植导致胃内酸性环境异常,可引起胃内亚硝酸盐等致癌性物质增多,胃黏膜细胞过度

修复影响基因表达,胃黏膜容易出现萎缩、肠上皮化生、异型增生、癌变。*H.pylori* 感染能够引起胃及肠黏膜发生炎症反应,炎症因子持续损伤胃黏膜,可降低胃黏膜对自由基的抵抗力。有研究表明,*H.pylori* 感染与胃溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、胃癌的发生均有密切关系^[18]。通过对患者血清 *H.pylori* 抗体的检测可判断机体胃部 *H.pylori* 感染情况,间接了解胃腔内环境的变化。本组资料胃癌组、萎缩性胃炎组、胃溃疡组的 *H.pylori* 抗体的阳性率比非萎缩性胃炎组高,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。在临床上进行 *H.pylori* 根除治疗后,胃黏膜的炎症活动得到了明显改善,并延缓甚至阻止胃黏膜向萎缩、肠化生的发生及发展^[19]。

综上所述,胃黏膜“血清学活检”,检测方法简单、方便、快速、结果稳定、诊断性好,是对胃部疾病一种简单有效的无创性筛查方法。一些临床实践已证实胃黏膜“血清学活检”可以为胃部疾病的筛查、诊断、治疗提供依据。在健康体检及临床检查中,可以应用该方法对人群进行初筛检查,再对高风险人群胃镜下精确检查及胃黏膜活检病理诊断,能节约医疗资源,提高胃镜检查效率,值得临床推广使用。

参考文献:

- [1] Hosseini M, Amoueian S, Attaranzadeh A, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran[J]. J Res Med Sci, 2013, 18(3):225-229.
- [2] He C, Sun L, Gong Y, et al. Serum pepsinogen II: a neglected but useful biomarker to differentiate between diseased and normal stomachs[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(6): 1039-1046.
- [3] Sun L, Tu H, Liu J, et al. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(10): 1164-1172.
- [4] 董玲, 孙剑勇, 王吉耀. 幽门螺杆菌感染不同检测方法的评价[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(4): 235-236.
- [5] 乐嫻, 项明洁, 张华. 血清胃蛋白酶原检测在胃相关疾病中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 12-14.
- [6] Korstanje A, Hartog G, Den Biemond I, et al. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient significance for primary care based on a survey of the literature[J]. Scand J Gastroenterol suppl, 2002, (236): 22-26.
- [7] Miki K. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4): 245-253.

- [8] Pomytkina TE. The serum content of gastrin-17 and pepsinogen-1 in patients with duodenal ulcerative disease in occupational contact with Nitrogenous compounds[J]. Klinicheskaia Laboratornaia Diagnostika, 2009,(11)16.
- [9] Yang J, Li CX, Dai YY et al. [Expression and significance of trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen in benign and malignant gastric ulcers].[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92: 1540-1543.
- [10] 姜静宜, 孙丽萍. 胃黏膜“血清学活检”与胃糜烂溃疡性疾病[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015,24(02):140-142.
- [11] Cao XY, Jia ZF, Jin MS, et al. Serum pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer.[J]. World J Gastroenterol, 2012,18(48): 7357-7361.
- [12] Dinis-Ribeiro M, Costa-Pereira AD, Lopes C, et al. Validity of Serum Pepsinogen I/II Ratio for the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Intestinal Metaplasia during the Follow-Up of Patients at Risk for Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma[J]. Neoplasia, 2004,6(5):449-456.
- [13] Copps J, Murphy RF, Lovas S. The production and role of gastrin-17 and gastrin-17-gly in gastrointestinal cancers.[J]. Protein and Pept Lett, 2009,16 (12):1504-1518.
- [14] 马燕凌, 孙建海, 刘莉, 等. 血清胃泌素 17 水平与胃癌及癌前病变的相关性研究.[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017,26 (8):915-917.
- [15] Kidd M, Tang LH, Modlin IM, et al. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia.[J]. Digestion, 2000,62(2-3):143-151.
- [16] 吴叶枫, 赵欢, 景晶晶, 等. 胃黏膜“血清学活检”在健康体检中的应用.[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015,24(2):147-149.
- [17] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984,1(8390):1311.
- [18] Keck JW, Miernyk KM, Bulkow LR, et al. Helicobacter pylori infection and markers of gastric cancer risk in Alaska Native persons: a retrospective case-control study[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014, 28 (6): 305-310.
- [19] Liu KS, Wong IO, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3):1311-1120.

(收稿: 2018-11-23 发表: 2019-07-31)

