

血清胃蛋白酶原含量作为幽门螺杆菌除菌疗效判定指标的研究

孙丽萍, 官月华, 袁媛

孙丽萍, 官月华, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所
辽宁省沈阳市 110001

孙丽萍, 女, 1974-04-12 生, 辽宁省沈阳市人, 汉族. 2002 年中国医科大学
肿瘤学硕士. 主要从事胃癌病因、“三早”及综合防治研究.

国家“十五”科技攻关项目资助, No. 2001BA703B06(B)

项目负责人: 袁媛, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医
科大学附属第一医院肿瘤研究所. yyuan@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-23256666-6153

收稿日期: 2004-03-05 接受日期: 2004-04-13

Serum pepsinogen concentration as an index for *Helicobacter pylori* eradication

Li-Ping Sun, Yue-Hua Gong, Yuan Yuan

Li-Ping Sun, Yue-Hua Gong, Yuan Yuan, Cancer Institute, The First
Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001,
Liaoning Province, China

Correspondence to: Dr. Yuan Yuan, Cancer Institute, the First Affiliated
Hospital, China Medical University, 155 North Nanjing Street, Shenyang
110001, Liaoning Province, China. yyuan@mail.cmu.edu.cn

Received: 2004-03-05 Accepted: 2004-04-13

Abstract

AIM: To investigate the utilization of serum pepsinogen (PG) as an index for *Helicobacter* eradication.

METHODS: Serum PGI and PG II concentrations were detected with immunoradiometric assay (IRMA) in 359 patients with *H pylori* infection, who were treated for eradication by routine triple therapy, before and 1, 5 and 18 months after treatment. Three methods were used to determine the result of eradication: HE staining, Hp-DNA PCR and ELISA analysis.

RESULTS: Compared to serum level before treatment, serum PGI and PG II concentrations decreased significantly in the eradication group (64.52 ± 31.74 vs 48.02 ± 25.69 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; 11.22 ± 6.12 vs 7.58 ± 5.41 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), and PGI/II ratio also increased significantly (6.54 ± 3.57 vs 7.96 ± 4.39 , $P < 0.01$). Serum PGI and PG II levels decreased after eradication in different disease groups. 1 and 5 months after treatment, serum PGI and PG II concentrations in the eradication group were significantly lower than those before treatment (PGI: 66.83 ± 28.04 vs 52.54 ± 27.96 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; 11.85 ± 4.91 vs 6.55 ± 3.59 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; PGII: 60.19 ± 29.30 vs 43.94 ± 26.27 $\mu\text{g/L}$; 10.93 ± 6.12 vs 6.66 ± 5.30 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), and PGI/II ratio were significantly higher than the latter (5.84 ± 2.38 vs 8.95 ± 4.61 , $P < 0.01$; 6.60 ± 4.21 vs 8.35 ± 4.82 , $P < 0.01$); The marked drop was found with PGI/II ratio 18 months after treatment (68.12 ± 36.05 vs 50.11 ± 23.50 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$). There were no remarkable changes with serum PG concentrations in

uneradication group.

CONCLUSION: Serum pepsinogen levels are suitable for determining the effect of *H pylori* eradication. PGI/II ratio can be used as a good marker for determination in the early eradication.

Sun LP, Gong YH, Yuan Y. Serum pepsinogen concentration as an index for *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(8):1827-1830

摘要

目的: 探讨血清胃蛋白酶原含量作为幽门螺杆菌根除疗效判定指标的应用价值.

方法: 对359例幽门螺杆菌相关性胃疾病患者采取常规三联疗法进行除菌治疗, 利用免疫量度放射分析法(IRMA)分别在治疗前和治疗后1、5、18 mo时测定其血清胃蛋白酶原含量, 同时利用胃黏膜 HE 染色、*H pylori* 抗体 ELISA 检测及 *H pylori*-DNA PCR 检测三种方法联合判定 *H pylori* 除菌治疗效果.

结果: 与治疗前相比, 除菌组血清 PGI、PGII 值显著降低 (64.52 ± 31.74 vs 48.02 ± 25.69 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; 11.22 ± 6.12 vs 7.58 ± 5.41 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), PGI/II 比值显著升高 (6.54 ± 3.57 vs 7.96 ± 4.39 , $P < 0.01$). 各胃疾病组成功除菌后血清 PGI、PGII 值均低于治疗前水平. 治疗后1、5 mo 时, 除菌组血清 PGI、PGII 均显著低于治疗前水平 (PGI: 66.83 ± 28.04 vs 52.54 ± 27.96 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; 11.85 ± 4.91 vs 6.55 ± 3.59 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; PGII: 60.19 ± 29.30 vs 43.94 ± 26.27 $\mu\text{g/L}$; 10.93 ± 6.12 vs 6.66 ± 5.30 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), PGI/II 比值则显著升高 (5.84 ± 2.38 vs 8.95 ± 4.61 , $P < 0.01$; 6.60 ± 4.21 vs 8.35 ± 4.82 , $P < 0.01$); 18 mo 时仅 PGI 值显著降低 (68.12 ± 36.05 vs 50.11 ± 23.50 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$). 未除菌组血清 PG 水平治疗前后无明显变化.

结论: 血清胃蛋白酶原含量检测适用于幽门螺杆菌除菌疗效的判定, PGI/II 比值可作为早期除菌疗效的判定指标.

孙丽萍, 官月华, 袁媛. 血清胃蛋白酶原含量作为幽门螺杆菌除菌疗效判定指标的研究. *世界华人消化杂志* 2004;12(8):1827-1830

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1827.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染与多种胃良、恶性疾病的发生发展密切相关,国际癌症研究中心(IARC)已将其列为 I 类致癌因子.根除 *H pylori* 治疗能明显改善急性和慢性胃炎,降低消化性溃疡的复发,使低度恶性的 MALT 得到治愈,并有可能终止胃癌的发生,因此除菌治疗对 *H pylori* 相关性胃疾病的治疗及胃癌防治意义重大^[1-5].但由于存在 *H pylori* 感染的复发或再感染的问题,因而除菌疗效的判定十分必要.目前根据是否需要作内镜检查可将 *H pylori* 根除疗效判定的方法分为侵入性和非侵入性两大类,侵入性方法如快速尿素酶试验、组织学检查等容易给患者带来痛苦,非侵入性的方法如 ¹³C 或 ¹⁴C 尿素呼气试验等也存在一定的局限性^[6-10],因此有必要建立一种简便、易行且有效、适宜的 *H pylori* 根除判定方法.胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃黏膜特异性功能酶-胃蛋白酶的无活性前体,可分为 PGI 和 PGII 两种生化和免疫活性不同的亚群.血清 PG 水平是反映胃黏膜功能和状态的良好指标,且血清 PG 检测方法具有无创、简便、快速等优点.本研究旨在通过检测 *H pylori* 相关性胃疾病患者除菌治疗前后的血清 PG 含量,揭示其动态变化规律,进而探讨血清 PG 水平作为 *H pylori* 根除疗效判定指标的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象来自辽宁庄河胃癌高发区普查人群,经病理组织学诊断及 *H pylori* 感染判定后,将 359 例 *H pylori* 相关性胃疾病患者(包括浅表性胃炎 129 例,胃糜烂/溃疡 50 例,浅表萎缩性胃炎 59 例,萎缩性胃炎 80 例和异型增生 41 例)随机分成 3 组: A 组 72 例(男 39 例,女 33 例),平均年龄 48.56 岁; B 组 150 例(男 89 例,女 61 例),平均年龄 48.25 岁; C 组 137 例(男 77 例,女 60 例),平均年龄 48.83 岁,3 组病例在年龄、性别及胃疾病构成上差异无统计学意义.采用铋制剂、阿莫西林和甲硝唑常规三联疗法进行 *H pylori* 除菌治疗, A 组于治疗后 1 mo 检测, B 组于治疗后 5 mo 检测, C 组于治疗后 18 mo 检测.分别在治疗前和治疗后不同时间采集受检者空腹静脉血,分离血清后 -20 °C 保存待测;同时胃镜下取胃黏膜活检组织,用于病理组织学诊断和 *H pylori* 组织学及 DNA 检测.

表 2 除菌组和未除菌组治疗前后血清 PG 水平比较(mean±SD, ug/L)

	除菌组		P	未除菌组		P
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
PGI	64.52 ± 31.74	48.02 ± 25.69	0.000 ^a	61.82 ± 27.84	60.04 ± 28.83	0.373
PGII	11.22 ± 6.12	7.58 ± 5.41	0.000 ^a	10.53 ± 4.92	10.68 ± 5.88	0.711
PGI/II 比值	6.54 ± 3.57	7.96 ± 4.39	0.001 ^a	6.24 ± 2.34	6.41 ± 3.56	0.495

^aP<0.05.

1.2 方法 胃黏膜 HE 染色行 *H pylori* 组织学检查、ELISA 法检测血清 *H pylori* 抗体(上海晶莹生物技术公司)和 PCR 法检测胃黏膜 *H pylori* DNA(上海复华公司),分别在除菌治疗后 1, 5, 18 mo 时采用上述三种方法联合判定 *H pylori* 除菌疗效:二者或二者以上阳性判为 *H pylori* 阳性,否则为阴性.采用免疫量度放射分析法(IRMA),在治疗前和治疗后 1、5、18 mo 时分别检测血清 PGI, PGII 含量(北京佳科生物技术公司),并计算 PGI/II 比值.

统计学处理 用 SPSS11.5 软件进行统计学处理, *t* 检验和方差分析比较各组间差异. *P*<0.05 有统计学意义.

2 结果

治疗前 3 组病例血清 PGI、PGII 及 PGI/II 比值组间差异无统计学意义(见表 1).

表 1 治疗前血清 PG 水平(mean±SD, ug/L)

分组	A	B	C	P
PGI	64.04 ± 26.49	60.08 ± 27.87	65.14 ± 32.08	0.413
PGII	11.15 ± 5.01	10.50 ± 5.37	10.89 ± 5.62	0.648
PGI/II 比值	6.10 ± 2.37	6.39 ± 3.16	6.44 ± 2.75	0.662

经过除菌治疗后 131 例(36.49%)除菌成功,其中 A 组 27 例(37.50%), B 组 55 例(36.67%), C 组 49 例(35.77%), 3 组间 *H pylori* 根除率差异无统计学意义.

2.1 除菌治疗前后血清 PG 水平变化的比较 与治疗前相比,治疗后除菌组血清 PGI、PGII 值显著降低(分别降低为治疗前的 76.5%和 70.3%), PGI/II 比值显著升高(为治疗前的 125.4%), 各组间差异有统计学意义;未除菌组血清 PGI、PGII 值降低和 PGI/II 比值升高无统计学意义(分别为治疗前的 95.6%、99.0%和 100.9%)(见表 2).

2.2 不同疾病组除菌治疗前后血清 PG 水平变化的比较 与治疗前相比,成功除菌的各疾病组血清 PGI、PGII 水平均有不同程度的降低, PGI/II 比值有不同程度的升高,其中:浅表性胃炎组血清 PGI、PGII 值显著降低;浅表萎缩性胃炎和异型增生组血清 PGII 值显著降低, PGI/II 比值显著升高;萎缩性胃炎组血清 PGII 值显著降低;余者组间差异无统计学意义.未除菌的各疾病组血清 PG 含量变化无明显差异.(见表 3)

2.3 除菌治疗后不同时间血清 PG 水平变化的比较 与治疗前相比,除菌组治疗后 1、5 mo 检测时,血清

表3 不同疾病组除菌治疗前后血清 PG 水平变化比较(mean±SD, ug/L)

	胃疾病	PGI			PGII			PGI/II 比值		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
除菌组	浅表性胃炎	73.69 ± 37.11	47.36 ± 30.10	0 ^a	10.43 ± 6.21	6.92 ± 4.55	0.004 ^a	7.72 ± 3.43	8.04 ± 4.50	0.634
	胃糜烂、溃疡	62.90 ± 26.40	50.09 ± 21.14	0.074	11.19 ± 6.85	8.10 ± 4.60	0.190	6.17 ± 2.28	6.87 ± 2.15	0.365
	浅表萎缩性胃炎	59.17 ± 36.72	46.79 ± 23.09	0.162	12.13 ± 6.16	7.49 ± 6.21	0.038 ^a	4.90 ± 1.95	8.92 ± 5.03	0.004 ^a
	萎缩性胃炎	55.19 ± 17.38	45.03 ± 21.08	0.035 ^a	10.98 ± 5.12	8.58 ± 6.38	0.091	5.82 ± 2.52	7.10 ± 4.26	0.131
	异型增生	64.91 ± 32.40	53.27 ± 28.84	0.201	12.43 ± 6.88	7.15 ± 5.71	0 ^a	6.94 ± 5.99	9.16 ± 5.03	0.047 ^a
未除菌组	浅表性胃炎	64.62 ± 29.42	63.93 ± 31.96	0.833	10.79 ± 5.31	10.75 ± 6.74	0.954	6.44 ± 2.39	7.09 ± 4.20	0.169
	胃糜烂、溃疡	56.83 ± 19.73	67.22 ± 29.55	0.078	9.51 ± 3.51	11.10 ± 5.29	0.141	6.26 ± 1.96	6.95 ± 4.02	0.306
	浅表萎缩性胃炎	67.86 ± 31.44	56.13 ± 22.56	0.022	10.56 ± 4.93	10.01 ± 3.54	0.559	6.93 ± 2.75	5.91 ± 2.55	0.055
	萎缩性胃炎	50.87 ± 22.85	53.05 ± 29.36	0.545	9.31 ± 3.80	10.31 ± 6.54	0.197	5.63 ± 2.06	5.62 ± 2.61	0.984
	异型增生	72.67 ± 27.96	57.37 ± 19.46	0.025	13.87 ± 6.07	11.89 ± 5.05	0.194	5.52 ± 2.16	5.61 ± 3.21	0.900

^aP<0.05.

表4 除菌治疗后不同时间血清 PG 水平变化的比较(mean±SD, ug/L)

	时间	PGI			PGII			PGI/II 比值		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
除菌组	1 mo	66.83 ± 28.04	52.54 ± 27.96	0.027 ^a	11.85 ± 4.91	6.55 ± 3.59	0 ^a	5.84 ± 2.38	8.95 ± 4.61	0.002 ^a
	5 mo	60.19 ± 29.30	43.94 ± 26.27	0 ^a	10.93 ± 6.12	6.66 ± 5.30	0 ^a	6.60 ± 4.21	8.35 ± 4.82	0.006 ^a
	18 mo	68.12 ± 36.05	50.11 ± 23.50	0.002 ^a	11.19 ± 6.79	9.18 ± 6.04	0.149	6.86 ± 3.35	6.98 ± 3.58	0.842
未除菌组	1 mo	62.38 ± 25.69	61.87 ± 30.15	0.91	10.73 ± 5.08	10.62 ± 5.85	0.906	6.25 ± 2.37	6.86 ± 4.06	0.334
	5 mo	60.01 ± 27.17	56.89 ± 26.96	0.315	10.25 ± 4.91	10.48 ± 5.23	0.907	6.26 ± 2.36	6.37 ± 3.86	0.791
	18 mo	63.49 ± 29.74	62.49 ± 30.07	0.762	10.73 ± 4.89	11.25 ± 6.53	0.45	6.20 ± 2.33	6.21 ± 2.92	0.981

^aP<0.05.

PGI 和 PGII 值显著降低, PGI/II 比值显著升高, 各组间差异有统计学意义. 治疗后 18 mo 检测时, 仅血清 PGI 值显著降低. 未除菌组在各时间检测组间差异均无统计学意义. (表4).

2.4 PGI/II 比值变化率(治疗后/治疗前×100%)的 ROC 曲线 由前述结果可见: 与 PGI 或 PGII 相比, 除菌治疗前后 PGI/II 比值的变化更有意义, 且在除菌治疗后早期的变化更为明显, 因此我们绘制了 PGI/II 比值变化率(治疗后/治疗前×100%)的 ROC 曲线(receiver operated characteristic curve)以确定其判定除菌的最适 Cut-off 值(图1). 以变化率=130%为 Cut-off 值, 其灵敏度 47.3%, 特异度 76.8%, 准确度 66.0%, 阳性预测值 54.0%, 阴性预测值 71.7%; 以变化率=170%为 Cut-off 值, 其灵敏度 30.5%, 特异度 89.0%, 准确度 67.7%; 阳性预测值 61.6%, 阴性预测值 69.1%.

治疗后不同时间 PGI/II 比值变化率的 ROC 曲线如图2所示. 以治疗后 1 mo 时 PGI/II 比值变化率=130%为 Cut-off 值, 其灵敏度 66.7%, 特异度 73.3%, 准确度 69.9%, 阳性预测值 60.0%, 阴性预测值 76.8%. 以治疗后 5 mo 时 PGI/II 比值变化率=130%为 Cut-off 值, 其灵敏度 52.7%, 特异度 80.0%, 准确度 70.0%. 阳性

预测值 60.4%, 阴性预测值 74.5%; 以该值=160%为 Cut-off 值, 其检测灵敏度 38.2%, 特异度 88.4%, 准确度 70.0%, 阳性预测值 65.6%, 阴性预测值 71.2%.

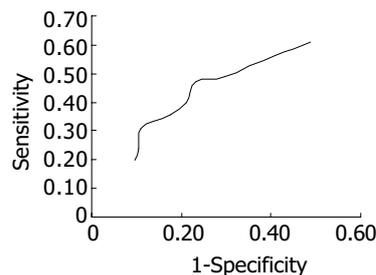


图1 除菌治疗后 PGI/II 比值变化率的 ROC 曲线.

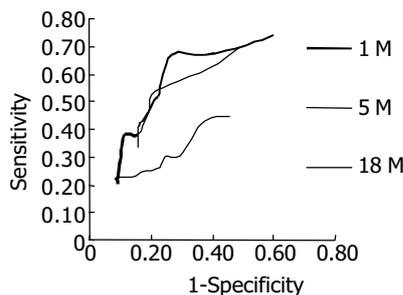


图2 除菌治疗后不同时间 PGI/II 比值变化率的 ROC 曲线.

3 讨论

*H pylori*感染首先引起慢性活动性胃炎,持续感染后形成慢性弥漫性胃炎,病变程度和范围逐渐增加最终导致胃黏膜萎缩变薄,胃酸分泌量亦会随着胃黏膜萎缩的进展而减少.抗生素根除*H pylori*感染后可能会终止这一过程,部分逆转萎缩、肠化等癌前病变,阻止疾病的进一步发展^[11-13].随着人们对*H pylori*相关性胃疾病认识的统一,根治*H pylori*感染在此类疾病的治疗中已成为重要的环节.目前常用的非侵入性试验有血清学试验、尿素呼气试验和粪便幽门螺杆菌抗原检测等,上述方法因各自的局限性作为临床常规检测受到一定限制,如:血清*H pylori*-IgG抗体在菌体根除后较长时间内仍保持阳性,一般需6 mo后才能检出其滴度的降低;而尿素呼气试验虽可反映受检当时菌体的存在状况,但因其直接受*H pylori*尿素酶活性影响,而抗生素或PPI阻滞剂等在投药过程中或投药后均可影响尿素酶活性,因此容易造成假阴性结果,且检测需要特殊仪器设备和费用较高^[6-10].

胃蛋白酶原是由主细胞分泌的一种存在于胃黏膜和血液循环中的蛋白酶原,PGI主要来源于胃体腺的主细胞和颈黏液细胞,PGII则来源于全胃腺(胃贲门腺、胃体腺、胃窦幽门腺)和近端十二指肠Brunner腺.血清PG水平可以反映不同部位胃黏膜的形态和功能,起到“血清学活检”的作用^[14].研究证实血清PG水平与*H pylori*感染相关,*H pylori*感染后可刺激主细胞,通过增加主细胞内钙离子流、cAMP和磷酸肌醇浓度而刺激PG的合成和分泌,主要是PGII^[15-17].成功根除*H pylori*可以改善炎细胞浸润,使胃黏膜的慢性炎症得到明显改善,恢复胃分泌功能,进而影响血清PG水平^[18-20],那么血清PG含量变化可否作为一种新的*H pylori*根除判定方法呢?我们对359例*H pylori*相关性胃疾病患者进行常规除菌治疗,通过比较治疗前后的血清PG含量变化发现,成功除菌组的血清PGI,PGII值均较治疗前显著降低,其中PGII水平的降低更为明显(为治疗前的70.3%),因而PGI/II比值明显升高;而未除菌组血清PG水平与治疗前相比无明显变化.按不同胃疾病分组考察除菌前后血清PG含量变化,结果表明成功除菌的各疾病组也具有上述变化规律,但其变化程度不尽一致:与治疗前相比,除菌后浅表性胃炎组血清PGI、PGII值显著降低;浅表萎缩性胃炎和异型增生组血清PGII值显著降低,PGI/II比值显著升高;萎缩性胃炎组血清PGII值显著降低.结果提示,血清PGI、PGII及PGI/II比值均可作为*H pylori*除菌疗效的判定指标,但在具体应用时,有必要根据疾病的不同进行适当选择.

为进一步探讨时间因素对血清PG含量变化的影响,我们又比较分析了除菌治疗后不同时间血清PG含量的变化情况,发现除菌治疗后早期(1, 5 mo)除菌组血清PG水平与治疗前相比即显出明显差异,尤其是PGI/II比值显著升高;而晚期(18 mo)PGI/II比值与治疗前相

比已无明显差异.提示:血清PGI/II比值可作为早期除菌疗效的判定指标.治疗后不同时间PGI/II比值变化率的ROC曲线显示:治疗后1 mo变化率=130%时检测灵敏度(66.7%)、特异度(73.3%)尚好;而治疗后5 mo变化率=130%或160%时,虽特异度达80.0%以上,但灵敏度较低.

总之,血清PG含量作为*H pylori*根除的判定指标,在除菌治疗后早期即有明显变化;与血清PGI或PGII相比,除菌治疗前后PGI/II比值的变化更有意义,变化率=130%可作为*H pylori*根除与否的参考Cut-off值.今后仍需进行扩大规模的深入研究,以进一步提高其灵敏度和特异度.

4 参考文献

- 1 胡品津. 幽门螺杆菌与胃癌: 研究面临的挑战. 世界华人消化杂志 1999;7:1-2
- 2 庄小强, 林三仁. 胃癌及癌前病变中幽门螺杆菌分布的感染研究. 世界华人消化杂志 2000;8:710-711
- 3 Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2000;6:20-31
- 4 Huang XQ. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal hormones: a review. *World J Gastroenterol* 2000;6:783-788
- 5 Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in Changle County, Fujian Province, China. *World J Gastroenterol* 2000;6:374-376
- 6 加藤元嗣, 穗 刈格, 加贺谷英俊, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博. *H pylori* 除菌治療の最新ガイドライン. 日本臨床 2001;50:246-251
- 7 星谷聡, 徳永健吾, 田中昭文, 高橋信一. 免疫血清学的診断法. 日本臨床 2001; 59:259-264
- 8 川野淳, 辻晋吾. *H pylori*除菌效果判定法. 日本臨床 2001;59: 319-322
- 9 李岩. 幽门螺杆菌检测方法. 中国实用内科杂志 2002;22:15-16
- 10 刘欣, 郑敏, 董蕾, 畅碧霞. 幽门螺杆菌粪便抗原检测的评价. 世界华人消化杂志 2002;10:726-728
- 11 Hirasawa R, Tatsuta M, Iishi H, Yano H, Baba B.Sc M, Uedo N, Sakai N. Increase in apoptosis and decrease in ornithine decarboxylase activity of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis and gastric ulcer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2398-2402
- 12 Tari A, Kodama K, Kurihara K, Fujihara M, Sumii K, Kajiyama G. Does serum nitrite concentration reflect gastric carcinogenesis in Japanese *Helicobacter pylori*-infected patients? *Dig Dis Sci* 2002;47:100-106
- 13 Shinotani A, Nishioka S, Iguchi M, Yanaoka K, Okada K, Tamai H, Mantani Y, Itoh H, Graham DY. Duodenal erosions after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:448-453
- 14 三木一正. ペプシノゲンIおよびII. 日本臨床 1999;57:567-569
- 15 Lorente S, Doiz O, Serrano MT, Castillo J, Lanás A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-18
- 16 黄象谦. 幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系. 世界华人消化杂志 2000;8:1079-1083
- 17 Merta HR, Peterson WL, Walsh JH. Familial Hyperpepsinogenemia and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 943-946
- 18 Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, Castillo J, Lanás A. Long-term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogen. *Jpn J Cancer Res* 2000;9:471-476
- 19 Karita M, Noriyasu A, Kosako E. Relationship between pepsinogen I&II and *H pylori* infection considered with grade of atrophy and gastroduodenal. *Dis Dig Dis Sci* 2003;48:1839-1845
- 20 Ito M, Harama K, Kamada T. *Helicobacter pylori* eradication therapy improved atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1449-1456