

血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值

张志镒, 王贵齐, 吴正奇, 卢林芝, 贺舜, 赵光源, 刘金殿

张志镒, 吴正奇, 卢林芝, 赵光源, 刘金殿, 甘肃省武威肿瘤医院 甘肃省武威市 733000

王贵齐, 贺舜, 中国医学科学院肿瘤医院 北京市 100021

作者贡献分布: 张志镒、王贵齐及吴正奇直接参与此课题的酝酿、设计和实施, 文献检索, 数据统计、分析, 获取研究经费, 行政、技术等支持; 文章撰写由张志镒完成; 卢林芝、贺舜、赵光源及刘金殿参与此课题的实施、统计分析、技术与材料支持。

通讯作者: 张志镒, 主任医师, 733000, 甘肃省武威市海藏路卫生巷31号, 甘肃省武威肿瘤医院。zlyyzy@163.com

电话: 0935-2268162 传真: 0935-2268166

收稿日期: 2011-03-11 修回日期: 2011-04-23

接受日期: 2011-05-05 在线出版日期: 2011-05-18

Value of serum pepsinogens in the screening of gastric carcinoma and precancerous lesions

Zhi-Yi Zhang, Gui-Qi Wang, Zheng-Qi Wu, Lin-Zhi Lu, Shun He, Guang-Yuan Zhao, Jin-Dian Liu

Zhi-Yi Zhang, Zheng-Qi Wu, Lin-Zhi Lu, Guang-Yuan Zhao, Jin-Dian Liu, Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Gui-Qi Wang, Shun He, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Correspondence to: Zhi-Yi Zhang, Wuwei Tumor Hospital, 31 Weishengxiang, Haizang Road, Wuwei 733000, Gansu Province, China. zlyyzy@163.com

Received: 2011-03-11 Revised: 2011-04-23

Accepted: 2011-05-05 Published online: 2011-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the value of serum pepsinogens (PG) in the screening of gastric carcinoma and precancerous lesions.

METHODS: We chose asymptomatic people aged over 35 years who had a history of gastric diseases or a family history of gastric carcinoma and came from a high-risk area for gastric carcinoma to measure serum PG levels by immunoturbidimetric assay and to conduct endoscopic biopsy and pathological examination. The relationship of serum levels of PGI, PGII, and PGI/II ratio with the incidence of gastric carcinoma and precancerous lesions was evaluated.

RESULTS: Of 918 people detected, 718 (78.21%) were tested negative and 200 (21.79%) positive

for serum PG. The positive rate of serum PG (69.50%) was highest in people in the age group of 40-60 years (69.50%). The total rate of detection of gastric carcinoma was 0.76%. The rate of detection of early gastric carcinoma was 71.43%, while that of advanced gastric carcinoma was 28.57%. In PG-positive people, the rates of detection of gastric carcinoma, high-, and low-grade intraepithelial neoplasia was 1.50%, 1.00% and 11.50%, respectively, while the corresponding percentages in PG-negative people were 0.56%, 0.00% and 7.52%. There were significant differences in the rates of detection of carcinoma and precancerous lesions between PG-positive-negative people (all $P < 0.01$). In PG-positive patients, the rate of detection of early gastric carcinoma was 66.67%, and the sensitivity and specificity were 42.86% and 78.38%, respectively.

CONCLUSION: Measurement of serum pepsinogens can improve the rates of detection of gastric carcinoma and precancerous lesions, especially in people aged from 40 to 60 years.

Key Words: Pepsinogen; Stomach neoplasms; Precancerous lesions; Pathology

Zhang ZY, Wang GQ, Wu ZQ, Lu LZ, He S, Zhao GY, Liu JD. Value of serum pepsinogens in the screening of gastric carcinoma and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(14): 1511-1514

摘要

目的: 探讨血清胃蛋白酶原(PG)检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值。

方法: 在胃癌高发区对35岁以上无症状、有胃病史及胃癌家族史者进行内镜筛查。同时采用免疫比浊法测定受检者血清PG水平, 结合内镜活检和病理检查结果, 对比分析接受受检者血清PG I、PG II水平和PG I/II值与胃癌及其癌前病变的关系。

结果: 内镜筛查共计918例, 其中PG阴性718例(78.21%); 阳性200例(21.79%), 阳性人群中以40-60岁最多139例(69.50%); 总体胃癌检出率7/918(0.76%), 早期胃癌检出率

■背景资料

血清胃蛋白酶原(PG)的多少是反映胃黏膜病变状况, 其中胃蛋白酶原I型是由胃底腺主细胞分泌的, 胃蛋白酶原II型是由胃窦、幽门腺和十二指肠腺分泌的, 胃黏膜的萎缩可使血清胃蛋白酶原水平PG I/II型比值改变。通过检测血清中胃蛋白酶原的含量就可确定胃癌高危人群, 接着行胃镜检查, 以便发现胃癌前疾病、癌前病变及早期胃癌, 并对其病变进行及时治疗, 可以降低胃癌发病率和死亡率。

■同行评议者

陈国忠, 副主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■研究前沿

目前早期胃癌或胃癌高危人群筛查方法较多,且不理想;在我国大规模开展胃癌筛查的条件尚不具备,WHO也不推荐大规模地开展胃镜普查。故开发以血清PG检测为初筛,寻找出胃癌高危人群,再以胃镜精查的二步普查法,此方案已成为胃癌筛查的方向。

为5/7(71.43%),进展期为2/7(28.57%);PG阳性癌检出率3/200(1.50%),高级别上皮内瘤变检出率2/200(1.00%),低级别上皮内瘤变检出率23/200(11.50%);PG阴性癌检出率4/718(0.56%),高级别上皮内瘤变检出率0/718(0.00%),低级别上皮内瘤变检出率54/718(7.52%);PG阳性与PG阴性之间胃癌及其癌前病变检出率有显著性差异($P<0.01$)。PG阳性中早期胃癌检出率为2/3(66.67%),胃癌诊断的敏感性42.86%,特异性78.38%。

结论:以血清PG水平作为初筛,再行内镜及病理检查,可提高胃癌及其癌前病变的筛查率。为尽快开展防治胃癌,该方法仍不失其有效性,特别在40-60岁人群中开展更为有意义。

关键词:胃蛋白酶原类;胃肿瘤;癌前病变;病理学

张志镒,王贵齐,吴正奇,卢林芝,贺舜,赵光源,刘金殿.血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值.世界华人消化杂志 2011; 19(14): 1511-1514

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1511.asp>

0 引言

20世纪90年代,甘肃省武威市进行了恶性肿瘤发病登记工作,登记资料结果显示该地区胃癌年发病率59.25/10万,男性为87.36/10万,女性为30.06/10万,属胃癌高发区^[1]。近年来,当地进行了大量的胃癌防治工作,但胃癌的发病率和死亡率并无下降趋势,且中青年胃癌发病率有上升趋势^[2,3]。同时医院的胃癌早期发现率长期处于5%的左右。因此,急需建立一种适合大范围开展、对人体无害、简便可靠和费用低廉的筛查方法,实施胃癌早诊早治,以期提高胃癌治疗效果,减低死亡率。近10年来,国内外开发以血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)检测为初筛方法寻找出胃癌高危人群,再辅以胃镜及病理检查进行精筛的序贯筛查法,取得了一定的效果^[4-9]。为进一步验证此方法的可行性,2008-12-05/2010-01-09,我们对武威市凉州区两个乡镇的部分自然人群同时进行了血清PG的检测和胃镜检查,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌筛查范围涉及武威市凉州区2个乡镇(西营镇、下双乡)中的5个自然村,自然人口约1万,受检者主要为35岁以上无症状、有胃病史及胃癌家族史志愿者。为进一步评价血清PG检测在胃癌筛查中的作用,此次筛查同时采用血清

PG检测和胃镜检查。

1.2 方法

1.2.1 筛查流程:(1)受检者签署知情同意书;(2)由专人负责受检者进行流行病学调查,填写调查表、登记表及信息核对;(3)对受检者进行常规体检;(4)按照要求对受检者进行血样采集、血样分离及病毒指标检测,并按照PG检测的要求处理血样,留取500 μ L以上血清样本送PG检测;(5)受检者接受胃镜检查,操作者按筛查方案要求完成染色、黏膜活检与病理检查,胃镜常规取材包括窦部1块,体部1块,胃角部1块,病灶处2-3块,同时胃内关键部位时行图像采集。

1.2.2 PG检测及结果判定:血清样本送至中国医学科学院肿瘤医院检验科,利用日立7600型全自动生化分析仪检测PG水平。按试剂提供及日本三木^[9]报道的标准并加以分级。阴性:PG I >70 μ g/L,或PG I/II比值>3;轻度阳性PG I \leq 70 μ g/L,同时PG I/II比值 \leq 3;中度阳性:PG I \leq 50 μ g/L,同时PG I/II比值 \leq 2.5;重度阳性:PG I \leq 30 μ g/L,同时PG I/II比值 \leq 2.0。

1.2.3 病理诊断:取材后标本组织放置入40 g/L甲醛脱水固定,常规石蜡制片,行HE与Gimsa染色,由经验丰富的3名病理医师诊断,以2/3医师取得同一诊断为最后诊断。诊断标准:(1)萎缩性胃炎:内镜活检标本中有任何一块组织中出现有胃黏膜固有腺体萎缩即可诊断为萎缩性胃炎;(2)肠上皮化生:内镜活检标本中有任何一块组织中出现有胃黏膜肠上皮化生即可诊断为胃黏膜肠上皮化生^[10];(3)低级别上皮内瘤变:胃黏膜上皮轻-中度异型增生;(4)高级别上皮内瘤变:胃黏膜重度异型增生;(5)早期胃癌:癌组织局限以黏膜内及黏膜下层;(6)晚期胃癌:癌组织浸透黏膜下层^[11]。

统计学处理 对所得数据进行统计学处理,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受检人群状况 实查918例,其中男445例,占48.47%;女473例,占51.53%。40-60岁之间645例,占受检例数的70.26%(表1)。

2.2 PG结果 PG检测阴性者718例,占总检查例数的78.21%;PG检测阳性者200例,占总检查例数的21.79%,男99例(49.50%),女101例(50.50%),基本相近。与年龄的关系,阳性人群中以40-60岁最多139例(69.50%),视为重点监测对象。而阳性

■相关报道

林三仁等建立了包括概率数字模型计算机筛查、超微量胃液系列分析筛查和癌胚抗原(CEA)单克隆抗体筛查的三级筛查工具,以及胃镜和病理为最终手段的胃癌序贯筛查法。

表 1 受检人群状况 <i>n</i> (%)			
年龄组	男	女	合计
35-40岁	102(11.11)	123(13.40)	225(24.51)
41-50岁	170(18.52)	192(20.92)	362(39.44)
51-60岁	119(12.96)	122(13.29)	241(26.25)
61-70岁	53(5.77)	35(3.81)	88(9.58)
>71岁	1(0.11)	1(0.11)	2(0.22)
合计	445(48.47)	473(51.53)	918(100.00)

表 2 200份血清阳性分布状况 <i>n</i> (%)				
年龄组	PG(+)	PG(++)	PG(+++)	合计
35-40岁	14(42.42)	11(33.33)	8(24.25)	33(16.50)
41-50岁	25(35.71)	21(30.00)	24(34.29)	70(35.00)
51-60岁	20(31.75)	18(28.57)	25(39.68)	63(31.50)
61-70岁	12(38.71)	10(32.26)	9(29.03)	31(15.50)
>71岁	0(00.00)	1(33.33)	2(66.67)	3(1.50)
合计	71	61	68	200

表 3 PG与胃镜阳性率的关系 <i>n</i>						
PG	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	胃息肉	胃溃疡	球溃疡	肉眼可疑癌
PG(+)	49	139	21	3	0	1
PG(-)	210	226	35	33	21	4
合计	259	365	56	36	21	5

表 4 PG与病理结果								
PG	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	肠上皮化生	低级别上皮内瘤变	高级别上皮内瘤变	早期胃癌	进展期胃癌	合计
PG(-) <i>n</i> (%)	326(45.40)	243(33.85)	91(12.67)	54(7.52)	0(00.00)	3(0.42)	1(0.14)	718(100.00)
PG(+) <i>n</i> (%)	18(9.00)	109(54.50)	45(22.50)	23(11.50)	2(1.00)	2(1.00)	1(0.50)	200(100.00)
合计 <i>n</i>	344	352	136	77	2	5	2	918

程度看不出差异(表2)。

2.3 PG与胃镜诊断 本组除检出胃癌及癌前病变患者外,还筛查出一批不同类型的胃病患者(表3)。

2.4 胃癌及癌前病变的检出率 总体胃癌检出率7/918(0.76%),早期胃癌检出率为5/7(71.43%),进展期为2/7(28.57%)。PG阳性癌检出率3/200(1.50%),PG阳性高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生、萎缩性胃炎检出率分别为2/200(1.00%)、23/200(11.50%)、45/200(22.50%)、109/200(54.50%);PG阴性癌检出率4/718(0.56%),PG阴性高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生、萎缩性胃炎检出率分别为0/718(00.00%)、54/718(7.52%)、91/718(12.67%)、243/718(33.85%);PG阳性与PG阴性之间胃癌及其癌前病变和萎缩性胃炎检出率有显著性差异($P<0.01$)。PG阳性中早期胃癌检出率为2/3(66.67%)(表4)。

2.5 PG检测的评价 PG作为胃癌的诊断方法敏感性为42.86%,阳性预测值为1.50%;萎缩性胃炎以上病变的诊断方法敏感性为31.70%,阳性预测值为91.00%(表5)。

2.6 检出胃癌的病理类型 本组检出胃癌7例,

其中高分化腺癌3例(42.86%),黏膜内腺癌2例(28.57%),低分化腺癌(进展期)2例(28.57%)。

3 讨论

我区在1998年总结的胃液采集器筛查胃癌,结果在1433例中246例为阳性(17.17%)。结果发现进展期胃癌2例,早期为2例,胃癌的检出率1.6%^[12],组织这一筛查,胃癌高危人群筛查与本研究相比,投入大、过程相对复杂。本法较胃液筛查法简单,群众易于接受。2007年首都医科大学附属北京友谊医院消化科、兰州大学第二医院和甘肃省武威肿瘤医院共同合作,以PG I、I/II比值作为胃癌高危人群筛查,对自然人群中的35-70岁之间的无症状志愿者2346例进行了PG水平的检测,其PG阳性者634例,占27.02%;而阳性者再胃镜活检精查,结果总体胃癌检出率10/2346(0.43%),PG阳性胃癌检出率10/634(1.58%),早期胃癌检出率为9/10(90.00%)^[13]。日本小松采用此方法筛查,报道PG阳性率30.00%;总体胃癌检出率0.50%,PG阳性胃癌检出率1.70%^[14,15]。井上报PG阳性率29.00%;总体胃癌检出率0.42%,PG阳性胃癌检出率1.50%^[14,15]。

■应用要点
该方法简单快捷、准确、稳定,筛查胃癌的例数较其他方法检出率皆高。由于PG检测对于病变程度在慢性萎缩性胃炎以上的病变有较高的敏感性,因此,PG测定是一项检测慢性萎缩性胃炎这一胃癌高危人群较可靠的方法,从这一角度来看,PG检测更适合于初筛胃癌高危人群,特别在胃癌高发区开展更有价值。

■同行评价

本文选题恰当, 结果可靠, 具有较好的科学和临床意义.

表 5 PG检测的评价 (%)

统计指标	胃癌的诊断评价	萎缩性胃炎以上病变的诊断评价
敏感性	42.86	31.70
特异性	78.38	94.77
阳性预测值	1.50	91.00
阴性预测值	99.44	45.40

本组统计显示, PG阳性者200例, 占总检查人数的21.79%; 总体胃癌检出率7/918(0.76%), PG阳性癌检出率3/200(1.50%), PG阳性中早期胃癌检出率为2/3(66.67%), 与既往研究报道基本相符, 因此在本地区可采用此方法作为胃癌初筛应用于人群.

该方法简单快捷、准确、稳定. 但是, 本组统计结果显示, PG作为胃癌的诊断方法敏感性仅为42.86%, 阳性预测值为1.5%. 同时有4例胃癌患者, PG为检测结果为阴性, 这一现象可能与本组以PG I、I/II比值阳性值偏低和未分化癌比例较高有关^[13]. 因此单纯应用此方法进行胃癌初筛可能会漏掉一部分胃癌病例, 在初筛中尚需结合其他方法, 如流行病学调查评价胃癌危险因素, 才能最大限度降低胃癌漏诊.

本组PG检测阳性的病例中慢性萎缩性胃炎以上病变占91%, 其中胃癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎检出率分别为3/200(1.5%)、2/200(1.00%)、23/200(11.50%)、45/200(22.50%)、109/200(54.50%); 表明PG检测对于病变程度在慢性萎缩性胃炎以上的病变有较高的敏感性, PG阳性与PG阴性之间胃癌及其癌前病变和慢性萎缩性胃炎检出率有显著性差异. 因此, PG测定是一项检测慢性萎缩性胃炎这一胃癌高危人群较可靠的方法, 从这一角度来看, PG检测更适合于初筛胃癌高危人群. 为尽快开展防治胃癌, 采用本法仍不失其有效性, 特别在40-60岁人群中开展更为有意义.

本研究除了检出7例胃癌患者外, 还筛查出一批不同类型的胃病者, 包括慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、肠上皮化生及上皮内瘤变等. 为进一步有针对性地干预治疗, 打下了良好的基础.

4 参考文献

- 1 罗好曾, 王晓鹏. 武威市1991年-1997年胃癌发病率分析. 肿瘤研究与临床 1999; 11: 69-70
- 2 刘豫瑞, 陈玉丽, 吴婷, 李良庆, 潘玉凤. 52例青年人胃癌分析. 中华消化内镜杂志 1998; 15: 28-29
- 3 陈威佐, 陈文元, 罗好曾. 武威市2001-2005年胃癌发病率分析. 中国肿瘤 2007; 16: 309-310
- 4 相英花, 杨永耿, 熊元治, 沈有秀, 马丽莉, 兰生梅, 杜鹃, 李英存, 蔡宏澜. 血清胃蛋白酶原筛查高原农牧区成年人胃癌前病变和胃癌标准的初步研究. 高原医学杂志 2009; 19: 19-23
- 5 何宝国, 徐红, 王立强. 乳胶增强免疫比浊法测定血清胃蛋白酶原水平在胃癌筛查中的价值研究. 中国内镜杂志 2009; 15: 135-139
- 6 李月红, 张祥宏, 黄飏, 王俊灵, 米建民, 申海涛, 张志刚, 严霞, 邢凌霄, 王士杰. 胃癌高发区居民血清胃蛋白酶原水平及异常标准的研究. 中华流行病学杂志 2006; 27: 840-844
- 7 孙丽萍, 官月华, 王兰, 董明, 袁媛. 辽宁庄河地区居民血清胃蛋白酶原含量检测分析. 中华消化杂志 2006; 26: 649-652
- 8 陈智周, 范振符. 胃蛋白酶原 I、II 在早期胃癌普查中的意义. 中华肿瘤杂志 2002; 24: 1-3
- 9 三木一正. ペプシンノゲン法. 东京: 医学书院, 1998: 32-35
- 10 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2006; 11: 674-684
- 11 Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251-255
- 12 米登海, 刘永恒, 郝天军, 李万勋, 张锦华, 程继志. 二步法筛查胃癌的研究. 中国肿瘤 1998; 7: 13-14
- 13 于中麟, 冀明, 杨迅, 张澍田, 黄晓俊, 张志镒, 吴正奇, 徐红, 熊元治, 马颖才. 血清胃蛋白酶原对胃癌普查的价值探讨. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 512-515
- 14 三木一正. 胃がん罹患ハイリスク群の検診と診療. 成人病と生活習慣病 2007; 37: 1232-1234
- 15 柳岡公彦, 岡政志, 大畑博, 他. 前癌状態としての慢性胃炎の評価と胃癌検診. 消化器内視鏡 2006; 28: 463-468

编辑 李军亮 电编 何基才