

## 血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义

谢津璧, 万坚, 张慧, 刘艳丽, 张丽航, 毛峻岭, 张赛森

**背景资料**  
胃癌的早期诊断非常重要。有研究发现, 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)检测对胃部良恶性疾病的诊断具有一定的价值。

谢津璧, 万坚, 张慧, 刘艳丽, 张丽航, 毛峻岭, 张赛森, 上海市嘉定区中心医院消化内科 上海市 201800  
谢津璧, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。上海市嘉定区卫生局课题基金资助项目, No. 2011-12-02 嘉定区卫生系统第三轮学科建设计划(特色专科)基金资助项目, No. TS01  
作者贡献分布: 谢津璧负责收集病例、主要实验、数据分析、文献检索及论文撰写等; 万坚、张慧、刘艳丽、张赛森及张丽航负责收集整理病例; 毛峻岭负责课题设计、项目负责、实验实施、文章修改及收集病例等。  
通讯作者: 毛峻岭, 主任医师, 201800, 上海市嘉定区城北路1号, 上海市嘉定区中心医院消化内科。15921500399@163.com  
收稿日期: 2014-07-03 修回日期: 2014-09-10  
接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-08

### Clinical significance of serum pepsinogens in screening of gastric cancer and gastric ulcer

Jin-Bi Xie, Jian Wan, Hui Zhang, Yan-Li Liu, Li-Hang Zhang, Jun-Ling Mao, Sai-Sen Zhang

Jin-Bi Xie, Jian Wan, Hui Zhang, Yan-Li Liu, Li-Hang Zhang, Jun-Ling Mao, Sai-Sen Zhang, Jiading Central Hospital, Shanghai 201800, China  
Supported by: Foundation of Jiading District Health System, No. 2011-12-02; the Third Round Discipline Construction Plan (Specialty) Foundation of Jiading District Health System, No. TS01  
Correspondence to: Jun-Ling Mao, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Jiading Central Hospital, 1 Chengbei Road, Jiading District, Shanghai 201800, China. 15921500399@163.com  
Received: 2014-07-03 Revised: 2014-09-10  
Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical significance of serum pepsinogen (PG) I and PG II and PG I / PG II ratio in the diagnosis of gastric cancer and gastric ulcer.

**METHODS:** ELISA was used to detect serum PG I, PG II and the PG I / PG II ratio in 72 normal controls, 78 patients with gastric ulcer and 38 patients with gastric cancer diagnosed by gastroscopy and pathology.

**RESULTS:** Serum PG I and PG II levels and PG I / PG II ratio in the gastric ulcer group were 151.1

$\mu\text{g/L} \pm 8.05 \mu\text{g/L}$ ,  $27.52 \mu\text{g/L} \pm 21.44 \mu\text{g/L}$  and  $8.75 \pm 4.95$ , respectively. In the normal control group, PG I and PG II levels were  $115.51 \mu\text{g/L} \pm 54.13 \mu\text{g/L}$  and  $13.44 \mu\text{g/L} \pm 11.11 \mu\text{g/L}$ , respectively, and PG I / PG II ratio was  $10.93 \pm 5.33$ . In the gastric cancer group, PG I and PG II levels were  $81.53 \mu\text{g/L} \pm 17.49 \mu\text{g/L}$  and  $12.04 \mu\text{g/L} \pm 8.98 \mu\text{g/L}$ , respectively, and PG I / PG II ratio was  $3.89 \pm 2.30$ . Except that PG II level showed no significant difference between the gastric cancer group and normal control group ( $P > 0.05$ ), all other comparisons between groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The receiver operating characteristic curve analysis revealed that the optimal cut-off value was  $62.53 \mu\text{g/L}$  for PG I [sensitivity 70.4%, specificity 56.4%, area under curve (AUC) 0.821];  $5.45$  for PG I / PG II ratio (sensitivity 87.5%, specificity 64.6%, AUC 0.909); and  $9.67 \mu\text{g/L}$  for PG II (sensitivity 42.6%, specificity 89.7%, AUC 0.504).

**CONCLUSION:** High levels of PG I and PG II are risk factors for ulcer disease, and they have important clinical significance in the diagnosis and treatment of ulcer disease. Reduced levels of PG I and PG I / PG II may indicate the occurrence of gastric cancer, and they are suitable for large-scale population screening.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Pepsinogen; Gastric cancer; Gastric ulcer

Xie JB, Wan J, Zhang H, Liu YL, Zhang LH, Mao JL, Zhang SS. Clinical significance of serum pepsinogens in screening of gastric cancer and gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(31): 4820-4824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4820.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i31.4820>

### 摘要

**目的:** 探讨血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) 和 PG II 及 PG I / PG II 水平在对胃癌和胃溃疡诊断中的临床意义。

**方法:** 分别对经胃镜及病理证实的 72 例正

**同行评议者**  
王邦茂, 教授, 天津医科大学总医院消化内科

常对照、78例胃溃疡及38例胃癌患者, 采用定量酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测血清PG I、PG II水平, 计算PG I/PG II比值。

结果: 胃溃疡组患者血清PG I、PG II水平最高, 分别为 $151.18 \mu\text{g/L} \pm 8.05 \mu\text{g/L}$ 、 $27.52 \mu\text{g/L} \pm 21.44 \mu\text{g/L}$ , PG I/PG II比值为 $8.75 \pm 4.95$ , 对照组PG I、PG II水平分别为 $115.51 \mu\text{g/L} \pm 54.13 \mu\text{g/L}$ 、 $13.44 \mu\text{g/L} \pm 11.11 \mu\text{g/L}$ , PG I/PG II比值为 $10.93 \pm 5.33$ ; 胃癌组PG I、PG II水平最低( $81.53 \mu\text{g/L} \pm 17.49 \mu\text{g/L}$ 、 $12.04 \mu\text{g/L} \pm 8.98 \mu\text{g/L}$ ), PG I/PG II比值为 $3.89 \pm 2.30$ 。除PG II水平胃癌组与正常对照组无明显意义( $P>0.05$ )外, 其余各组之间都有统计学意义( $P<0.05$ )。通过对胃癌进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析, 得出PG I最佳界值为 $62.53 \mu\text{g/L}$ (灵敏度为70.4%, 特异度为56.4%), 曲线下面积(area under curve, AUC)为0.821; PG I/PG II比值最佳界值为5.45(灵敏度为87.5%, 特异度为64.6%), AUC为0.909; PG II最佳界值为 $9.67 \mu\text{g/L}$ (灵敏度为42.6%, 特异度为89.7%), AUC为0.504。

结论: 高水平PG I、PG II是溃疡病的高危因素, 对溃疡病的诊断及治疗效果具有重要的临床意义。而PG I及PG I/PG II比值的降低可提示胃癌的发生, 适合大规模人群的胃癌筛查。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃蛋白酶原; 胃癌; 胃溃疡

核心提示: 血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) 及PG I/PG II比值的降低可提示胃癌的发生, 适合大规模人群的胃癌筛查, 通过建立本实验室的临床界值提高胃癌的检出率。

谢津璧, 万坚, 张慧, 刘艳丽, 张丽航, 毛峻岭, 张赛森. 血清胃蛋白酶原在胃癌及胃溃疡筛查中的临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(31): 4820-4824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4820.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i31.4820>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer)是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 居全球肿瘤发病率和死亡率的第2位, 在我国其死亡率位居恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。早期胃癌多无症状或仅有轻微症状。当临床症状明显

时, 病变多已属晚期, 因此, 胃癌的早期诊断尤为重要。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃分泌的一种消化酶前体, 是诊断胃癌的理想的肿瘤标志物, 其敏感性和特异性均很高。利用血清PG检测进行胃癌及其他胃部疾病的关系以及其作为初筛手段在胃癌筛查中的应用已受到越来越多研究者的关注<sup>[2-5]</sup>。本研究采用定量酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测胃癌及胃溃疡患者血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)和PG II水平, 探讨血清PG I、PG II含量及PG I/PG II比值在胃腺癌和胃溃疡中的变化规律及临床意义。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-02/2013-12嘉定区中心医院消化科门诊及住院患者116例及嘉定区中心医院体检中心进行体检的健康人群72例, 具体情况如表1。所有检测对象均经胃镜及病理检查证实, 并在检测前2 wk内无特殊用药史, 排除急性上消化道出血须立即治疗者。

1.2 方法 血清PG I、PG II测定取清晨空腹静脉血3 mL, 分离血清后迅速冷冻, 即存于-20 °C冰箱中待测。采用芬兰Biohit公司试剂盒, 由Tecan公司的Sunrise酶标仪进行定量ELISA, 计算PG I/PG II比值。

统计学处理 方法采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 组间差异分析采用 $t$ 检验, 性别比较采用 $\chi^2$ , 年龄采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 组间比较采用 $t$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。各指标对胃癌的诊断价值用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。

## 2 结果

2.1 各组血清PG I、PG II水平及PG I/PG II比值检测 各组间差异结果分析如表2、3。由表2可看出胃溃疡的PG I水平最高, 胃癌最低, PG II水平亦同。由表3分析可看出除PG II水平胃癌组与正常对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )外, 其余各组之间差异都有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 胃癌患者血清PG I、PG II及PG I/PG II比值的ROC曲线分析 ROC曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)越接近于1, 说明诊断效果越好。表4可看出PG I/PG II的AUC最大为0.909, 对胃癌的诊断可能最有意义, PG I为0.821, 诊

**研发前沿**  
PG是胃分泌的一种消化酶前体, 是诊断胃癌的理想的肿瘤标志物, 其敏感性和特异性均很高。利用血清PG检测进行胃癌及其他胃部疾病的关系以及其作为初筛手段在胃癌筛查中的应用已受到越来越多研究者的关注。

## 创新盘点

本文证实高水平PG I、PG II是溃疡病的高危因素,对溃疡病的诊断及治疗效果具有重要的临床意义.而PG I及PG I/PG II比值的降低可提示胃癌的发生,适合大规模人群的胃癌筛查.

表 1 各组患者的一般情况

	正常对照组	胃溃疡组	胃癌组
<i>n</i>	72	78	38
性别(男/女)	54/18	59/19	26/12
年龄范围(岁)	19-79	17-84	53-79
平均年龄(岁)	56.23 ± 14.17	55.7 ± 10.7	59.33 ± 19.24

表 2 各组血清PG I、PG II及PG I/PG II比值(mean ± SD)

分组	<i>n</i>	PG-I (μg/L)	PG-II (μg/L)	PG I/PG II比值
正常对照组	72	115.51 ± 54.13	13.44 ± 11.11	10.93 ± 5.33
胃溃疡组	78	151.18 ± 8.05	27.52 ± 21.44	8.75 ± 4.95
胃癌组	38	81.53 ± 17.49	12.04 ± 8.98	3.89 ± 2.37

PG I: 血清胃蛋白酶原 I; PG II: 血清胃蛋白酶原 II.

表 3 各组患者血清PG I、PG II及PG I/PG II比值相互比较结果

组1	组2	PG I		PG II		PG I/PG II比值	
		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
正常对照组	胃溃疡	5.75	0.00	4.99	0.00	2.59	0.01
	胃癌	3.76	0.00	0.66	0.51	7.74	0.00
胃癌	胃溃疡	29.43	0.00	4.26	0.00	5.46	0.00

PG I: 血清胃蛋白酶原 I; PG II: 血清胃蛋白酶原 II.

表 4 胃癌患者血清PG I、PG II及PG I/PG II比值的ROC曲线分析

	AUC	最佳界值(μg/L)	95%可信区间	特异度(%)	敏感度(%)
PG I	0.821	62.53	0.738-0.903	56.4	70.4
PG II	0.504	9.67	0.381-0.604	89.7	42.6
PG I/PG II比值	0.909	5.45	0.855-0.962	64.6	87.5

PG I: 血清胃蛋白酶原 I; PG II: 血清胃蛋白酶原 II; AUC: 曲线下面积; ROC: 受试者工作特征曲线.

断胃癌也有一定的意义,而PG II的AUC较低为0.504,意义不大(图1).

### 3 讨论

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率及病死率居各类肿瘤的首位.早期诊断、早期治疗可提高患者生存质量、降低病死率.但早期胃癌的症状及体征缺乏特异性,当出现明显的临床症状而来就诊时,往往病情已属中、晚期,失去最佳的治疗时机,预后较差.

因此胃癌的早期诊断尤为重要.目前诊断胃癌的主要方法是纤维胃镜下行病理活检,被称为是确诊胃癌的“金标准”.这种途径检查方法必须要求具备先进的仪器设备和专门的操作人员,技术要求高,费用较贵,而且大部分的患者不能耐受胃镜检查的痛苦,不能作为普查手段,因此一种简单有效、痛苦少、适合大众普查的方法极为重要.PG是胃蛋白酶的前体,分为PG I和PG II,PG I和PG II的细胞来源和组织分布有所不同,PG I主要由胃底腺的主细胞和黏

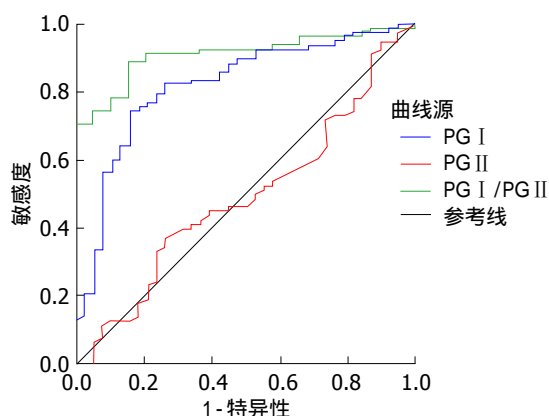


图 1 胃癌患者血清PG I、PG II及PG I /PG II比值的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线.

液颈细胞分泌; PG II除由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外, 贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液颈细胞以及十二指肠上段也能产生PG II. 当胃黏膜发生病变时, PG分泌细胞受累, 血清PG水平也发生相应的变化. 联合测定PG I和PG I /PG II比值可精确反映胃黏膜的形态和功能, 起到胃黏膜“血清学活检”的作用<sup>[6-8]</sup>. 本研究显示胃癌的PG I、PG I /PG II比值水平明显低于对照组及溃疡组, 具有统计学意义( $P < 0.01$ ). 而正常组与胃癌组无统计学差异( $P > 0.05$ ). 这可能由于胃蛋白酶原主要是由胃底腺细胞分泌, 当胃黏膜病变时, 血清中胃蛋白酶原水平也随之发生改变. 胃癌患者PG I水平明显下降, 表明胃癌患者胃黏膜的功能下降. 有研究报道致癌因子可导致PG基因位点缺失导致突变, 导致分泌PG I的主细胞减少, 从而使分泌PG I的能力下降<sup>[9]</sup>. 而PG II是由多种腺体产生, 因此PG II水平在胃癌患者中相对稳定<sup>[10]</sup>. 胃溃疡患者的PG I、PG II较正常对照组及胃癌组明显升高( $P < 0.01$ ), 这可能是与胃溃疡发生时, 应激状态下胃底腺细胞分泌大量的PG I、PG II入血, 从而使血清中PG I、PG II水平明显增高<sup>[11]</sup>, 因此PG I、PG II显著升高时提示胃溃疡可能, 具有一定的临床价值.

本研究采用ROC曲线进行验证及分析, 从而得到本实验室的胃癌患者的PG I、PG II、PG I /PG II比值的临床界值. AUC的大小可从量上具体表明诊断试验的准确度, AUC越接近1说明准确度越高, AUC在0.9以上时有较高准确性, AUC为0.7-0.9时有一定准确性, AUC在0.5-0.7时有较低准确性, AUC = 0.5时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值. 本试验的

PG I最佳界值为62.53  $\mu\text{g/L}$ (灵敏度为70.4%, 特异度为56.4%), AUC为0.821; PG I /PG II比值最佳界值为5.45(灵敏度为87.5%, 特异度为64.6%), AUC为0.909; PG II最佳界值为9.67  $\mu\text{g/L}$ (灵敏度为42.6%, 特异度为89.7%), AUC为0.504. 由以上结果可看出PG I、PG I /PG II比值的AUC接近于1, 说明用PG I、PG I /PG II比值诊断胃癌有一定的准确度. 而PG II比值的AUC接近0.5准确度较低, 无实际意义. 本实验最佳界值的结果与国内外研究结果有一定的差异, 如: 在欧洲PG I为25  $\mu\text{g/L}$ , PG I /PG II为3<sup>[12]</sup>; 日本为PG I 70  $\mu\text{g/L}$ , PG I /PG II为3<sup>[13]</sup>; 国内有研究PG I的最佳界值为70.1  $\mu\text{g/L}$ , PG I /PG II比值为6<sup>[14]</sup>. 这可能与实验方法、地区、种族、饮食习惯、性别、年龄等不同有关, 所以本文赞同在不同地区及实验室应建立符合本地区情况最佳临床界值判断标准. 我们的研究结果表明, PG I及PG I /PG II比值的降低可提示胃癌的发生. 在这一人群中本实验室的最佳临界值PG I为62.53  $\mu\text{g/L}$ (灵敏度为70.4%, 特异度为56.4%); PG I /PG II比值为5.45(灵敏度为87.5%, 特异度为64.6%). 通过对最佳临床界值的判断可以对高危人群行进一步的检查, 提高胃癌的检出率.

总之, 高水平PG I、PG II是溃疡病的高危因素之一, 对溃疡病的诊断及治疗效果具有重要的临床意义. 而PG I及PG I /PG II比值的降低可提示胃癌的发生, 适合大规模人群的胃癌筛查<sup>[15]</sup>, 通过建立本实验室的临床界值, 可针对性对可疑人群行胃镜及病理检查, 提高胃癌的检出率, 降低成本、减少患者痛苦.

#### 4 参考文献

- Lin JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 135-138 [PMID: 24107396 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.064]
- Keck JW, Miernyk KM, Bulkow LR, Kelly JJ, McMahon BJ, Sacco F, Hennessy TW, Bruce MG. Helicobacter pylori infection and markers of gastric cancer risk in Alaska Native persons: a retrospective case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 305-310 [PMID: 24945184]
- Mishima N, Yatani H, Kondo Y, Yokoyama T, Yamashita A. [Effect of zinc iontophoresis on sealing of dentinal tubules by a new handy electrolytic applicator]. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi* 1989; 33: 466-474 [PMID: 2489583]
- Boltin D, Gingold-Belfer R, Dickman R, Halpern M, Morgenstern S, Roth M, Layfer O, Vilkin A, Niv Y, Levi Z. Gastric mucin expression in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Eur J Gastroen-*

#### 应用要点

PG I及PG I /PG II比值的降低可提示胃癌的发生, 适合大规模人群的胃癌筛查, 通过建立本实验室的临床界值, 可针对性对可疑人群行胃镜及病理检查, 提高胃癌的检出率, 降低成本、减少患者痛苦.

同行评价  
国内虽已有类似  
的报道,但研究对  
临床具有一定的  
指导意义和实用  
价值。

- terol *Hepatol* 2014; 26: 710-714 [PMID: 24901817 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000117]
- 5 Tu H, Sun L, Dong X, Gong Y, Xu Q, Jing J, Long Q, Flanders WD, Bostick RM, Yuan Y. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: A longitudinal study. *Int J Cancer* 2014 Jun 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24895149 DOI: 10.1002/ijc.29005]
- 6 Li P, He C, Sun L, Dong N, Yuan Y. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 22 [PMID: 24004680 DOI: 10.1186/1472-6890-13-22]
- 7 Adamczyk M, Peczek Ł, Rudnicki C, Nawrot B, Stec-Michalska K. [The clinical significance of GastroPanel in diagnostics of *Helicobacter pylori* eradication efficiency in patients with dyspepsia with correlation of family history of gastric cancer]. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2013; 35: 141-147 [PMID: 24224450]
- 8 Boda T, Ito M, Yoshihara M, Kitamura Y, Matsuo T, Oka S, Tanaka S, Chayama K. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm. *Helicobacter* 2014; 19: 1-8 [PMID: 24215601 DOI: 10.1111/hel.12101]
- 9 Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lanas A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002; 50: 13-18 [PMID: 11772960]
- 10 Frasca CE. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 Suppl: S134-S138 [PMID: 2497956]
- 11 Pomytkina TE. [The serum content of gastrin-17 and pepsinogen-1 in patients with duodenal ulcerative disease in occupational contact with nitrogenous compounds]. *Klin Lab Diagn* 2009; (11): 16-19 [PMID: 20030266]
- 12 Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 2-10 [PMID: 17190755]
- 13 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764-768 [PMID: 15888780]
- 14 Zhang XM, Li JX, Zhang GY, Li XH, Gu H. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in mid-south China. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 3 [PMID: 24383519 DOI: 10.1186/1471-230X-14-3]
- 15 Huang Z, Zhang X, Lu H, Wu L, Wang D, Zhang Q, Ding H. Serum trefoil factor 3 is a promising non-invasive biomarker for gastric cancer screening: a monocentric cohort study in China. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 74 [PMID: 24720760 DOI: 10.1186/1471-230X-14-74]

编辑 田滢 电编 都珍珍

