

## · 现场调查 ·

# 胃癌高发区居民血清胃蛋白酶原水平及异常标准的研究

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

**【摘要】 目的** 探讨中国胃癌高发区健康成年居民血清胃蛋白酶原(PG)水平及年龄、性别分布规律和用于慢性萎缩性胃炎(CAG)、胃癌筛查的血清 PG 异常的界定标准。**方法** 采用时间分辨荧光免疫分析法(TRFIA)检测分析河北省赞皇县胃癌高发区农村自然人群 606 名健康成年居民血清 PG 水平和分布特点;对比分析 720 例接受胃镜检查的当地居民血清 PG 水平与胃黏膜病变的关系,确定适合中国胃癌高发区居民 CAG 和胃癌筛查的血清 PG 异常界定标准。**结果** 606 名健康成年居民血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 均呈偏态分布,其中位数分别为  $161 \mu\text{g/L}$ 、 $14.8 \mu\text{g/L}$  和 10.5,无明显年龄和性别差异。720 例当地成年居民血清 PG 水平和胃黏膜病变对比分析结果表明,血清 PG 水平与胃黏膜病变密切相关,用于 CAG 和胃癌筛查的 PG I、PG I/PG II 比值的最佳异常界定值分别为  $\text{PG I} \leq 60 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{PG I/PG II} \leq 6$ ,PG I 与 PG I/PG II 比值串联的灵敏度明显低于并联,而特异度却明显高于并联。**结论** 胃癌高发区健康成年居民血清 PG 水平呈偏态分布。从灵敏度和特异度综合分析,PG I  $\leq 60 \mu\text{g/L}$ 、PG I/PG II  $\leq 6$  是中国胃癌高发区居民胃癌和 CAG 筛查较为合适的异常界定值。

**【关键词】** 胃蛋白酶原;胃肿瘤;慢性萎缩性胃炎;时间分辨荧光免疫分析法

**Studies on the cut-off value of serum pepsinogen abnormality for screening chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma** LI Yue-hong\*, ZHANG Xiang-hong, HUANG Biao, WANG Jun-ling, MI Jian-min, SHEN Hai-tao, ZHANG Zhi-gang, YAN Xia, XING Ling-xiao, WANG Shi-jie. \*Department of Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: ZHANG Xiang-hong, Email: zhangxh@hebm. edu. cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the fast serum pepsinogen level of the healthy adults among local population in areas with high incidence of gastric cancer and to study the suitable cut-off values of serum pepsinogen abnormality for the screen of chronic atrophic gastritis (CAG) and gastric carcinoma (GC) in China. **Methods** Serum PG I and PG II levels were detected with time resolved fluorescence immunoassay (TRFIA). The fast serum PG I and PG II level as well as PG I/PG II ratio of 606 healthy adult residents among local population in Zanhuang county, Hebei province were detected and the normal distribution ranges determined. The relationship between different cut-off values of serum PG I level, PG I/PG II ratio and corresponding pathological changes in gastric mucosae were comparatively analyzed with serum PG detection, endoscopic biopsy and pathological observation in 720 cases of local residents receiving endoscopic examination in the high incidence area of gastric cancer. The efficacy, sensitivity and specificity of different PG I, PG II abnormality cut-off values in the screen program of CAG and GC were statistically analyzed. **Results** The serum PG I, PG II and PG I/PG II ratio levels of healthy adults from a local natural population in the high incidence area of gastric cancer were all skewed from normal distribution. The median level of PG I, PG II and PG I/PG II were  $161 \mu\text{g/L}$ ,  $14.8 \mu\text{g/L}$  and 10.5 respectively. Data from comparative studies on serum PG level and pathological changes of gastric mucosae showed that within the serum PG I range from  $40 \mu\text{g/L}$  to  $80 \mu\text{g/L}$  and PG I/PG II ratio range from 3 to 8, sensitivity of the screening program for CAG and GC increased while the specificity decreased along with the increase of cut-off values of serum PG I and PG I/PG II ratio. Results from statistical receiver operator characteristic curve (ROC) analysis suggested that the best cut-off value of PG I and PG I/PG II abnormality for the screening of CAG and GC being  $\text{PG I} \leq 60 \mu\text{g/L}$ ,  $\text{PG I/PG II} \leq 6$  respectively. **Conclusion** The serum

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2005000683)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学实验病理研究室(李月红、张祥宏、王俊灵、申海涛、张志刚、严霞、邢凌霄);江苏省原子医学研究所(黄飏);河北省赞皇县医院(米建民);河北医科大学第四医院(王士杰)

通讯作者:张祥宏, Email: zhangxh@hebm. edu. cn

PG I, PG II and PG I / PG II ratio levels of healthy adults from a local natural population in the high incidence area of gastric cancer were all skewed from normal distribution. Serum PG I  $\leq 60 \mu\text{g/L}$  and PG I / PG II ratio  $\leq 6$  as abnormal cut-off value for the screen of CAG and GC could result relatively good sensitivity and specificity.

【Key words】 Pepsinogen; Gastric carcinoma; Chronic atrophic gastritis; Time resolved fluorescence immunoassay

近年来,国内外学者对血清胃蛋白酶原(PG)检测在胃癌筛查方面的应用进行了不少研究工作,认为血清 PG I 水平和 PG I / PG II 比值下降在胃癌筛查中的意义与 X 线检查相当<sup>[1-5]</sup>。由于血清胃蛋白酶原水平和分布在不同种族和饮食习惯的人群中存在明显的差异,针对我国胃癌高发区人群的研究不能照搬国外研究的指标体系,必须根据我国居民的实际状况探讨适宜于国人的标准。目前国内外文献中有关 PG 的检测多采用放射免疫方法,推广难度比较大,检测灵敏度和特异度也不太高<sup>[1-7]</sup>。最近,黄飏等<sup>[8,9]</sup>成功建立了血清 PG 的时间分辨荧光免疫分析(TRFIA)方法,其检测灵敏度和特异度均优于该方法,但尚未进行大人群推广应用。为探讨血清 PG 检测在我国胃癌高发区农村居民慢性萎缩性胃炎(CAG)和胃癌筛查中的应用价值,本研究采用 TRFIA 法对河北省赞皇县自然人群健康成年居民血清 PG 水平进行了检测分析,并在上述工作的基础上,采用血清 PG 检测和内镜活检、病理形态学观察相结合的方法,分析血清 PG 水平与胃黏膜病变的关系,对适合我国居民的血清 PG 异常的界定标准进行探讨。

## 材料与方法

1. 血清 PG 水平检测人群:2005 年 5 月在赞皇县多个乡镇,除外慢性胃病、胃癌及其他疾病的前提下,对当地自然人群成年居民进行问卷调查,募集符合条件的不同年龄、性别的健康成年自愿者抽取空腹静脉血 5 ml,离心收集血清,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。经过筛查符合条件的健康成年自愿者共 606 人,其中男性 249 人,女性 357 人,年龄分布 18~岁 253 人, 31~岁 79 人, 41~岁 99 人, 51~岁 106 人, 61 岁及以上 69 人。

2. 血清 PG 水平和胃黏膜病变关系分析的研究人群:本研究包括河北省赞皇县胃癌高发区 2001—2005 年申请进行胃镜检查的当地居民 720 人,在受检者知情同意的前提条件下,胃镜检查前采取空腹静脉血 5 ml,离心收集血清,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。采血后以纤维胃镜全面观察胃黏膜病变情况,分别取胃体、胃

窦及肿瘤或溃疡病变组织进行病理形态学检查。胃镜活检组织经 10% 甲醛固定、常规石蜡包埋、 $5 \mu\text{m}$  切片、HE 染色,由 2 名高年资病理医师分别独立进行光镜观察,按照中国抗癌协会《新编常见恶性肿瘤诊治规范胃癌分册》胃黏膜病变的诊断标准<sup>[10]</sup>,做出慢性浅表性胃炎(CSG)322 例、CAG 197 例、胃癌 123 例和胃溃疡(GU)48 例的诊断。

3. 血清 PG 检测及结果判定:按参考文献方法<sup>[8,9]</sup>,采用 TRFIA 进行 PG 水平测定。PG I 检测应用的包被板和标记单克隆抗体分别为 8003 和 8016(瑞典 CanAg 公司),发光增强系统为以  $\beta$ -二酮体为主的增强液。采用平衡饱和法建立 PG I 时间分辨荧光免疫分析,检测仪器为全自动 TRFIA 检测仪(Auto DELFIA<sub>1235</sub>, EG&G-Wallac 产品)。数据采用 log-logit 法函数和四参数 logitc 函数数据处理程序处理。检测方法的批内和批间 CV 分别为 1.9% 和 4.7%,平均回收率为 102.65%,灵敏度为  $0.05 \mu\text{g/L}$ ,可测范围为  $3.5 \sim 328 \mu\text{g/L}$ 。

PG II 检测方法同上,包被 PG II 单抗 8101 和使用 DTTA 络合  $\text{Eu}^{3+}$  标记 PG II 单抗 8102(瑞典 CanAg 公司)。批内和批间 CV 分别为 2.1% 和 3.8%,平均回收率为 104.6%,灵敏度为  $0.02 \mu\text{g/L}$ 。

4. 血清 PG 异常判定标准的选择:根据检测结果,确定赞皇县胃癌高发区自然人群成年健康居民血清 PG I、PG II 和 PG I / PG II 比值的正常值范围和年龄、性别等分布特点,为血清 PG 异常标准的确定奠定基础。

在对正常自然人群检测分析的基础上,按参考文献分别对比分析血清 PG I  $\leq 40$ 、 $\leq 50$ 、 $\leq 60$ 、 $\leq 65$ 、 $\leq 70$  和  $\leq 80 \mu\text{g/L}$  及 PG I / PG II 比值  $\leq 3$ 、4、5、6、8 时各种胃黏膜病变的检出情况,分析上述不同界定值在 CAG 和胃癌筛查中的特异度和灵敏度,寻求我国胃癌高发区胃癌和 CAG 筛查较为合适的异常界定值标准。

5. 统计学分析:血清 PG I、PG II 抗体检测结果均输入计算机,建立数据库,以 SPSS 软件包采用秩和检验方法进行统计学处理。

## 结 果

1. 健康成年居民血清 PG 分布:606 名赞皇县自然人群健康成年居民血清 PG 的 TRFIA 检测结果表明,健康成年居民血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 比值均呈偏态分布,中位数分别为 161  $\mu\text{g/L}$  (7~798  $\mu\text{g/L}$ )、14.8  $\mu\text{g/L}$  (0.9~144.0  $\mu\text{g/L}$ ) 和 10.5 (0.7~191.8)。应用百分位数法确定的血清 PG 90% 正常参考值范围分别为 PG I:65~285  $\mu\text{g/L}$ 、PG II:4.6~39.0  $\mu\text{g/L}$  和 PG I/PG II:4~28。经 Mann-Whitney 秩和检验正常人群血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 的分布未见明显性别差异 ( $P>0.05$ ),见表 1。不同年龄人群血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 有一定差异,但经 Kruskal-Wallis 秩和检验,其统计学意义不明显 ( $P>0.05$ ),见表 1。

表1 河北省赞皇县不同性别、年龄健康成年居民血清 PG I、PG II 和 PG I/PG II 水平 ( $\mu\text{g/L}$ , M)

| 年龄组(岁)    | 人数  | PG I   | PG II | PG I/PG II |
|-----------|-----|--------|-------|------------|
| 男         |     |        |       |            |
| 18~       | 85  | 161.00 | 14.00 | 11.70      |
| 31~       | 33  | 138.00 | 13.80 | 10.30      |
| 41~       | 46  | 168.00 | 15.25 | 11.15      |
| 51~       | 51  | 164.00 | 15.10 | 9.80       |
| $\geq 61$ | 34  | 169.00 | 15.05 | 11.25      |
| 合计        | 249 | 161.00 | 14.60 | 10.90      |
| 女         |     |        |       |            |
| 18~       | 168 | 169.50 | 14.65 | 11.50      |
| 31~       | 46  | 152.00 | 12.35 | 11.25      |
| 41~       | 53  | 165.00 | 15.30 | 8.90       |
| 51~       | 55  | 151.00 | 15.90 | 9.20       |
| $\geq 61$ | 35  | 148.00 | 18.50 | 7.20       |
| 合计        | 357 | 161.00 | 15.10 | 10.30      |

注: Mann-Whitney, Kruskal-Wallis 秩和检验,  $P>0.05$

2. 各种胃黏膜病变的血清 PG 水平:见表 2。胃癌患者 PGI 水平明显低于慢性胃炎患者、胃黏膜正常人群和 GU 患者 ( $P$  值均  $<0.05$ ), CSG 和 CAG 患者血清 PGI 水平未见明显差异 ( $P>0.05$ ), GU 患者血清 PGI 水平明显高于其他各组 ( $P$  值均  $<0.05$ )。CAG、胃癌和 GU 患者血清 PGII 水平均明显高于 CSG 组和正常组 ( $P$  值均  $<0.05$ )。CAG 和胃癌患者血清 PGI/PGII 比值明显低于正常组、CSG 组和 GU 组 ( $P$  值均  $<0.05$ ), 见表 2。可见胃癌高发区居民血清 PG 水平与胃黏膜病变密切相关。

3. 各种胃黏膜病变中不同血清 PG I 界定值的检出情况:720 例受检者各种胃黏膜病变中不同血清 PG I 界定值的检出情况如表 3 所示,可见 30 例胃黏膜正常者血清 PG I 水平均高于 65  $\mu\text{g/L}$ , 在界定值 40~80  $\mu\text{g/L}$  的范围内, CSG、CAG 和胃癌的检

出率随界定值的增高而增高,但 CSG 的检出率均不高 (3.42%~12.11%), CAG 和胃癌的检出率较高,分别为 10.15%~25.89% 和 9.76%~28.46%。在血清 PG I  $\leq 70$   $\mu\text{g/L}$  的范围内未见胃溃疡病例。

表2 不同胃黏膜病变患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II 水平 ( $\mu\text{g/L}$ , M)

| 组别  | 例数  | PG I                 | PG II                | PG I/PG II           |
|-----|-----|----------------------|----------------------|----------------------|
| 正常  | 30  | 172.00               | 9.575                | 17.45                |
| CSG | 322 | 155.50*              | 13.60 <sup>#</sup>   | 10.85 <sup>#</sup>   |
| CAG | 197 | 154.00*              | 17.50 <sup>#</sup> ▲ | 7.60* <sup>#</sup> ▲ |
| 胃癌  | 123 | 141.00* <sup>#</sup> | 18.30 <sup>#</sup> ▲ | 7.10* <sup>#</sup> ▲ |
| GU  | 48  | 209.50               | 18.70 <sup>#</sup> ▲ | 10.60 <sup>#</sup>   |

注: Mann-Whitney  $u$  检验, \* 与 GU 组比较,  $P$  值均  $<0.05$ ; # 与正常组比较,  $P<0.05$ ; ▲ 与 CSG 组比较,  $P$  值均  $<0.05$

表3 各种胃黏膜病变中不同血清 PG I 界定值的检出情况

| 组别  | 例数  | 血清 PG I 水平 ( $\mu\text{g/L}$ ) |           |           |           |           |           |
|-----|-----|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|     |     | $\leq 40$                      | $\leq 50$ | $\leq 60$ | $\leq 65$ | $\leq 70$ | $\leq 80$ |
| 正常  | 30  | 0                              | 0         | 0         | 0         | 1(3.33)   | 2(6.66)   |
| CSG | 322 | 11(3.42)                       | 14(4.35)  | 18(5.59)  | 21(6.52)  | 28(8.70)  | 39(12.11) |
| CAG | 197 | 20(10.15)                      | 28(14.21) | 39(19.80) | 42(21.32) | 44(22.34) | 51(25.89) |
| 胃癌  | 123 | 12(9.76)                       | 19(15.45) | 24(19.51) | 27(21.95) | 30(24.39) | 35(28.46) |
| GU  | 48  | 0                              | 0         | 0         | 0         | 0         | 1(2.08)   |

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为检出率 (%)

血清 PG I 不同界定值对 CAG 或胃癌筛查的灵敏度和特异度, 随着血清 PG I 界定值增高其灵敏度逐渐增加, 而特异度逐渐降低, 但特异度明显高于灵敏度。应用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 对不同界定值的灵敏度和特异度进行综合分析 (图 1), 结果表明最佳截断值在 60~65 之间, 其灵敏度和特异度都比较高, 65  $\mu\text{g/L}$  是正常参考值范围, 而文献中 60  $\mu\text{g/L}$  应用较多。因此, PG I  $\leq 60$   $\mu\text{g/L}$  是胃癌高发区居民血清 PG I 异常的一个比较合适的界定值。

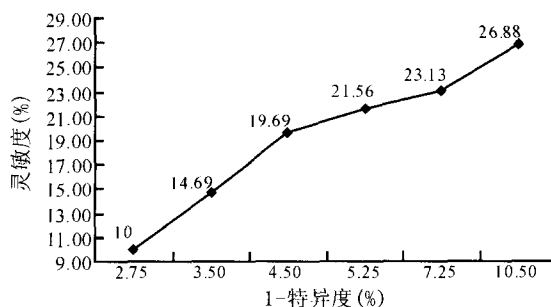


图1 不同 PG I 界定值检出 CAG 或胃癌的灵敏度和特异度 ROC 曲线

4. 各种胃黏膜病变中不同血清 PG I/PG II 比值界定值的检出情况: 如表 4 所示, PG I/PG II 比值

的界定值在 3~8 的范围内,随界定值升高 CAG 或胃癌的检出率也随之升高。血清 PG I/PG II 比值不同界定值对 CAG 或胃癌筛查的灵敏度和特异度随着界定值增高,灵敏度逐渐增加,而特异度逐渐降低,但特异度明显高于灵敏度。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对不同界定值的灵敏度和特异度综合分析(图 2),PG I/PG II 比值 $\leq 6$ 是最佳截断值,其灵敏度和特异度都比较高。因此,PG I/PG II 比值 $\leq 6$ 是胃癌高发区居民血清 PG I/PG II 比值异常的一个比较合适的界定值。

表4 各种胃黏膜病变中不同 PG I/PG II 比值  
界定值检出情况

| 组别  | 例数  | PG I/PG II |           |           |           |            |
|-----|-----|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
|     |     | $\leq 3$   | $\leq 4$  | $\leq 5$  | $\leq 6$  | $\leq 8$   |
| 正常  | 30  | 0          | 0         | 0         | 0         | 0          |
| CSG | 322 | 12(3.73)   | 22(6.83)  | 28(8.70)  | 38(11.80) | 84(26.09)  |
| CAG | 197 | 19(9.64)   | 31(15.74) | 46(23.35) | 61(30.96) | 106(53.81) |
| 胃癌  | 123 | 21(17.07)  | 35(28.46) | 40(32.52) | 50(40.65) | 71(57.72)  |
| GU  | 48  | 1(2.08)    | 4(8.33)   | 4(8.33)   | 5(10.42)  | 8(16.67)   |

注:同表 3

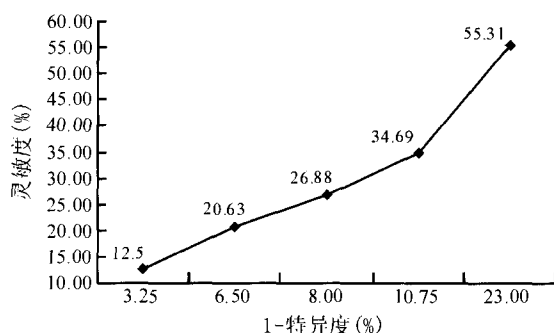


图2 不同 PG I/PG II 界定值检出 CAG 或胃癌的  
灵敏度和特异度 ROC 曲线

5. 不同胃黏膜病变中血清 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  与不同 PG I/PG II 比值界定值的意义:在上述工作的基础上,本研究还对比分析了不同胃黏膜病变患者血清 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  + PG I/PG II $\leq 3$ 、 $\leq 4$ 、 $\leq 5$ 、 $\leq 6$  和 $\leq 8$  五种不同串联指标和 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  或 PG I/PG II $\leq 3$ 、 $\leq 4$ 、 $\leq 5$ 、 $\leq 6$  和 $\leq 8$  五种不同并联指标的检出比率,从 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  + PG I/PG II $\leq 3$  到 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  + PG I/PG II $\leq 8$ , CAG 和胃癌的检出率有增高的趋势,但明显低于 PG I 与 PG I/PG II 并联的检出率(表 5~7)。五种串联和五种并联指标对 CAG 或胃癌筛查的灵敏度和特异度如表 6 和表 8 所示,随着界定值增高,灵敏度逐渐增加,而特异度逐渐降低。5 种串联和 5 种并联指标对比

分析可见,串联指标的灵敏度明显低于并联指标,而特异度却明显高于并联指标。因此,从灵敏度和特异度综合考虑,PG I 与 PG I/PG II 以不同方式联合应用可用于不同的研究目的。

表5 各种胃黏膜病变中血清 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$   
且不同 PG I/PG II 比值界定值检出情况

| 组别  | 例数  | PG I/PG II 值(PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$ ) |           |           |           |           |
|-----|-----|---------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|     |     | $\leq 3$                                    | $\leq 4$  | $\leq 5$  | $\leq 6$  | $\leq 8$  |
| 正常  | 30  | 0                                           | 0         | 0         | 0         | 0         |
| CSG | 322 | 7(2.17)                                     | 10(3.11)  | 11(3.42)  | 11(3.42)  | 14(4.35)  |
| CAG | 197 | 17(8.63)                                    | 22(11.17) | 25(12.69) | 27(13.71) | 32(16.24) |
| 胃癌  | 123 | 11(8.94)                                    | 16(13.01) | 16(13.01) | 18(14.63) | 22(17.89) |
| GU  | 48  | 0                                           | 0         | 0         | 0         | 0         |

注:同表 3

表6 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  且不同 PG I/PG II 界定值  
检出 CAG 或胃癌的灵敏度和特异度(%)

| PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$ + 不同 PG I/PG II 界定值 | 灵敏度   | 特异度   |
|--------------------------------------------------|-------|-------|
| PG I $\leq 60$ + PG I/PG II $\leq 3$             | 8.75  | 98.25 |
| PG I $\leq 60$ + PG I/PG II $\leq 4$             | 11.88 | 97.50 |
| PG I $\leq 60$ + PG I/PG II $\leq 5$             | 12.81 | 97.25 |
| PG I $\leq 60$ + PG I/PG II $\leq 6$             | 14.06 | 97.25 |
| PG I $\leq 60$ + PG I/PG II $\leq 8$             | 16.88 | 96.50 |

表7 各种胃黏膜病变中血清 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  与  
不同 PG I/PG II 比值界定值并联的检出情况

| 组别  | 例数  | PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II 值 |           |           |            |            |
|-----|-----|-------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
|     |     | $\leq 3$                      | $\leq 4$  | $\leq 5$  | $\leq 6$   | $\leq 8$   |
| 正常  | 30  | 0                             | 0         | 0         | 0          | 0          |
| CSG | 322 | 30(9.32)                      | 40(12.42) | 46(14.29) | 56(17.39)  | 103(31.99) |
| CAG | 197 | 58(29.44)                     | 70(35.53) | 85(43.15) | 100(50.76) | 145(73.60) |
| 胃癌  | 123 | 45(36.59)                     | 59(47.97) | 64(52.03) | 74(60.16)  | 95(77.24)  |
| GU  | 48  | 1(2.08)                       | 1(2.08)   | 4(8.33)   | 5(10.42)   | 7(14.58)   |

注:同表 3

表8 PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$  与不同 PG I/PG II 界定值  
并联检出 CAG 或胃癌的灵敏度和特异度(%)

| PG I $\leq 60 \mu\text{g/L}$ 或 PG I/PG II 界定值 | 灵敏度   | 特异度   |
|-----------------------------------------------|-------|-------|
| PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II $\leq 3$          | 32.19 | 92.25 |
| PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II $\leq 4$          | 40.31 | 89.75 |
| PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II $\leq 5$          | 46.56 | 87.50 |
| PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II $\leq 6$          | 54.38 | 84.75 |
| PG I $\leq 60$ 或 PG I/PG II $\leq 8$          | 75.00 | 72.50 |

## 讨 论

PG 是胃蛋白酶的前体,胃黏膜的分泌产物有 PG I 和 PG II 两种同工酶原。PG I 和 PG II 由胃体黏膜的主细胞和黏液颈细胞分泌,但 PG II 也可由胃窦的幽门腺和十二指肠的 Brunner 腺分泌。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。由于血清 PG 变化可反映胃黏膜变化,有研究者将胃黏膜分泌产物(PG、胃泌素等)血清浓度的检测称作血清学胃活检(serological gastric

biopsy)<sup>[1]</sup>。一般认为,血清 PG I 水平下降是胃黏膜萎缩的标志。国外学者,特别是日本和芬兰学者对血清 PG 变化在人群胃癌筛查中的价值进行了大量的研究工作<sup>[1-6]</sup>。为探讨我国胃癌高发区成年居民血清 PG I、PG II 水平和分布规律,笔者曾以放射免疫方法对我国胃癌高发区之一的河北省赞皇县 3 个乡镇的 1504 名 30 岁以上自然人群居民血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值进行分析检测,同时对受检人群进行了 6 年随访观察,发现我国太行山中部胃癌高发区自然人群成年居民血清 PG I、PG II 水平变异很大,均呈明显偏态分布<sup>[11]</sup>。以 PG I  $\leq 50 \mu\text{g/L}$  + PG I/PG II 比值  $\leq 4$  为血清异常标准,对部分血清 PG 异常居民进行了胃镜活检和病理检查,发现血清 PG 异常组居民胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生及腺上皮不典型增生的发生率明显增高。胃癌高发区受检自然人群胃癌发生情况的 5 年随访结果表明,血清 PG 异常成年居民 5 年内胃癌发生率明显高于血清 PG 正常居民<sup>[12]</sup>。

由于人血清 PG 水平受种族和饮食因素的影响,不同民族和地区人群血清 PG 的差异很大。因此,文献中不同国家和学者关于血清 PG 异常的界定标准也有很大的区别,如 PG I 异常的界定值有  $\leq 20$ 、 $\leq 50$ 、 $\leq 70$  和  $\leq 90 \mu\text{g/L}$  等,而 PG I/PG II 比值异常的界定值则有  $\leq 3$ 、 $\leq 3.5$ 、 $\leq 4$ 、 $\leq 6$  等<sup>[1-7]</sup>。本研究对 720 例受检者采用 TRFIA 进行 PG 检测,同时结合内镜活检、病理形态学观察,根据血清 PG 水平与胃黏膜病变的对应关系,对适合我国居民的 PG 异常的标准进行了探讨,结果发现 30 例胃黏膜正常者血清 PG I 水平均高于  $65 \mu\text{g/L}$ 。血清 PG I 界定值在  $40 \sim 80 \mu\text{g/L}$  的范围内,CSG、CAG 和胃癌的检出率随界定值的增高而增加,但 CSG 的检出率均不高 ( $3.42\% \sim 12.11\%$ ),CAG 和胃癌的检出率较高,分别为  $10.15\% \sim 25.89\%$  和  $9.76\% \sim 28.46\%$ 。在血清 PG I  $\leq 70 \mu\text{g/L}$  的范围内未见 GU 病例。不同血清 PG I 界定值对 CAG 或胃癌筛查的灵敏度和特异度随着血清 PG I 界定值增高,灵敏度逐渐增加,而特异度逐渐降低,但特异度明显高于灵敏度。经 ROC 曲线分析,灵敏度和特异度均比较高的血清 PG I 界定值是  $60 \mu\text{g/L}$ 。因此,PG I  $\leq 60 \mu\text{g/L}$  是胃癌高发区居民血清 PG I 异常的一个比较合适的界定值。

各种不同胃黏膜病变患者 PG I/PG II 比值  $\leq 3$ 、4、5、6、8 的检出情况表明,PG I/PG II 比值的界

定值在  $3 \sim 8$  的范围内,随界定值升高 CAG 和胃癌的检出率也随之升高。CAG 和胃癌检出的灵敏度和特异度随着 PG I/PG II 比值界定值增高,灵敏度逐渐增加,而特异度逐渐降低。从筛查的灵敏度和特异度综合考虑,经 ROC 曲线分析可知在我国胃癌高发区农村慢性胃病患者中进行 CAG 或胃癌的筛查时,PG I/PG II 比值  $\leq 6$  是灵敏度和特异度都比较高的较为理想的界定指标。

目前,文献中 PG 异常的指标一般同时应用 PG I 和 PG I/PG II 比值,有鉴于此,本研究还对比较分析了血清 PG I  $\leq 60 \mu\text{g/L}$  与不同 PG I/PG II 比值串联和并联时的灵敏度和特异度。结果发现 PG I 与 PG I/PG II 串联对 CAG 或胃癌筛查的特异度较高,而两者并联时则灵敏度较高。提示以血清 PG 的 TRFIA 检测方法在我国胃癌高发区农村居民中进行 CAG 或胃癌的筛查时,PG I 与 PG I/PG II 比值并联使用可用于高发人群的初步筛查,而两者的串联使用可用于进一步的鉴定。

(本文在统计学数据处理等方面得到河北医科大学公共卫生学院流行病学教研室刘殿武教授和统计学教研室刘勖教授的鼎力支持和热情帮助,特致谢忱)

#### 参 考 文 献

- 1 Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, et al. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of dyspeptic patients: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37 Suppl 236: 22-26.
- 2 Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol*, 2003, 38: 332-338.
- 3 Varis K, Sipponen P, Laxen F, et al. Implication of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35: 950-956.
- 4 Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with blood test. correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 885-891.
- 5 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.
- 6 游伟程, 赵雷, 张联, 等. 幽门螺杆菌感染与慢性萎缩性胃炎血清胃蛋白酶原关系的研究. *中国肿瘤临床*, 1994, 21: 245-249.
- 7 张祥宏, 赵文元, 孙旭明, 等. 胃癌高发区农村 1504 名成年居民血清胃蛋白酶原和胃泌素免疫分析. *中国公共卫生*, 2002, 18: 287-288.
- 8 黄巍, 肖华龙, 张祥瑞, 等. 胃蛋白酶原 I 时间分辨荧光免疫分析法的建立. *中华微生物和免疫学杂志*, 2004, 24: 492-495.
- 9 张祥瑞, 黄巍, 朱岚, 等. 胃蛋白酶原 II 时间分辨荧光免疫分析法的建立. *标记免疫分析与临床*, 2004, 11: 99-101.
- 10 徐光炜, 主编. 新编常见恶性肿瘤诊治规范-胃癌分册. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999. 40-47.
- 11 张祥宏, 孙旭明, 赵文元, 等. 农村成年居民幽门螺杆菌感染的血清流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 1999, 20: 212-214.
- 12 张祥宏, 赵文元, 严霞, 等. 河北省赞皇县胃癌高、低发区居民血清胃蛋白酶原、胃泌素及幽门螺杆菌抗体检测. *中华消化杂志*, 1999, 19: 188-190.

(收稿日期: 2006-03-31)

(本文编辑: 张林东)