

# 胃蛋白酶原、胰蛋白酶原-2、CEA、CA50、CA242 在胃癌诊断中的应用价值分析

张芝<sup>1</sup>, 张珏<sup>1</sup>, 严子禾<sup>2</sup>, 龚镭<sup>2</sup>, 马智鸿<sup>1</sup>, 朱岚<sup>1</sup>, 黄颀<sup>1</sup>

**摘要:** [目的] 分析血清胃蛋白酶原(PG) I、PGII、胰蛋白酶原-2(TAT2)、CEA、CA50、CA242 指标在胃癌诊断中的应用价值。[方法] 采用时间分辨荧光免疫分析法, 检测 116 名胃癌患者和 60 名正常人血清 PGI、PGII、CEA、CA50、CA242、TAT2 含量, 并计算 PGI/PGII 比值。[结果] 血清 PGI、PGI/PGII、CEA、CA50、CA242、TAT2 与对照组比较结果在统计学上差异均有统计学意义, 敏感度分别是 34.48%、38.79%、12.93%、13.79%、26.72% 和 27.59%。而多项并联检测可有效提高敏感度, 且特异度保持较高水平(均大于 80%)。其中 PGI、PGI/PGII 和 TAT2 3 项联合敏感度为 70.96%, 再增加肿瘤标志物 CEA、CA50 与 CA242 全检, 敏感度提高至 84.02%, 同时获得高的阳性似然比和低的阴性似然比。[结论] 利用高通量 TRFIA 联合检测血清 PGI、PGI/PGII、TAT2、CEA、CA50、CA242 水平, 能显著提高胃癌检出水平。

**关键词:** 胃蛋白酶原; 胰蛋白酶原-2; 肿瘤标志物; 胃癌; 时间分辨荧光免疫分析

## THE CLINICAL EVALUATION OF PEPSINOGEN, TRYPSINOGEN -2, CEA, CA50 AND CA242 IN GASTRIC CANCER DIAGNOSIS ZHANG Yi, ZHANG Jue, YAN Zi-he, et al. (Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

**Abstract:** [Objective] To study the clinic value of pepsinogen (PG) I, PG II, tumor markers trypsinogen-2, CEA, CA50, CA242 in diagnosis of gastric cancer. [Methods] The levels of serum PGI, PGII, TAT2, CEA, CA50 and CA242 as well as PGI/PGII ratio were determined by time-resolved fluoroimmunoassay (TRFIA) in 116 patients with gastric cancer and 60 healthy volunteers. [Results] The sensitivity of PGI, PGI/PGII ratio, CEA, CA50, CA242 and TAT2 in diagnosis of gastric cancer was 34.48%, 38.79%, 12.93%, 13.79%, 26.72% and 27.59%, respectively, while the levels of them in tumor group were significantly different from those in control group. The parallel detection could improve the sensitivity of detection methods, and kept a high specificity (> 80%). The sensitivity of parallel detection of PGI, PGI/PGII ratio and TAT2 was 70.96%. If adding more tumor marker tests including CEA, CA50 or CA242, the sensitivity increased to 84.02%, and the positive likelihood ratio showed to be high, while the negative likelihood ratio presented to be low. [Conclusion] Combined determination of serum levels of PGI, PGI/PGII ratio, TAT2, CA242, CA50 and CEA in TRFIA with high throughput quality could obviously improve the detective rate of mass screening for gastric cancer.

**Key words:** Pepsinogen; Trypsinogen-2; Tumor maker; Gastric cancer; Time-resolved fluoroimmunoassay

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 卫生部 2005 年文件指出, 恶性肿瘤已经成为我国城市居民致死的首位病因, 其中胃癌占全部癌症致死人数的 25.2%, 排名第 1<sup>[1]</sup>。因此, 提高胃癌的诊断筛查率, 成为检验学和临床医学研究的重点之一。胃癌的发病机制比较复杂, 可能病因有: 幽门螺旋杆菌感染, 环境因素, 遗传因素<sup>[2,3]</sup>。如果能定期进行体检, 则能极大降低胃癌死亡率。但是采用金标准诊断, 即胃镜检查, 具有侵入性, 价格较高, 不易普及。因此本研究探索用血清学检测方法筛出高危人群(癌前病变), 对可疑者再做进一步胃镜检查。

为了提高人群胃癌检出水平, 本研究将胃蛋白酶原和肿瘤

标志物组合起来, 采用时间分辨荧光免疫检测(TRFIA)对胃癌患者的胃蛋白酶原(PG) I、PGII、CEA、CA50、CA242 和胰蛋白酶原-2(TAT2)血清含量进行了一系列评估。TRFIA 具有测量范围宽、特异性强等优点, 试剂国产化后, 检验费用降低, 同时全自动时间分辨荧光仪最多能够 8 个项目, 一千多个样本同时测试, 使得大样本、多项目联合检测成为可能。

### 1 材料和方法

#### 1.1 标本来源

从 2008 年 6~7 月收集无锡市第二人民医院 172 例标本: 116 例胃镜检查 and 病理组织切片确诊的胃癌患者, 60 例健康体检者。受试者早晨空腹抽取静脉血 5 ml, 离心收集, 取血清, -20℃冻存, 检测前 1 h 室温复融。

#### 1.2 测定项目

PGI、PGII、CEA、CA50、CA242、TAT2 血清含量, 并计算 PGI/PGII 比值。

#### 1.3 试剂与仪器

PGI、PGII TRFIA 试剂盒由无锡市江原实业技贸总公司提供, CEA、CA50、CA242、TAT2 TRFIA 试剂盒由江苏省原子

基金项目: 江苏省社会发展基金项目“双标记胃蛋白酶原免疫分析的建立及胃癌早期筛查的应用”(BS2006015); 江苏省卫生厅项目“胃癌危险因素的高通量筛查及其在胃癌早期诊断中的应用”(H200856)

作者简介: 张芝(1984-), 女, 学士, 研究实习员, 研究方向: 免疫分析方法的建立及应用

通讯作者: 黄颀, E-mail: jswxhb@163.com

作者单位: 1.江苏省原子医学研究所, 无锡, 214063; 2.无锡市第二人民医院检验科

医学研究所研制。采用 PE 公司 AutoDELFLIA1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪，并由仪器自带 MultiCalc 软件输出检测报告。

1.4 血清异常标准的判断

参照各试剂盒说明书。

1.5 统计学处理

建立数据库，各测定结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验及  $\chi^2$  检验进行比较。*P* < 0.05 时，认为有统计学意义。

表 1 不同受试组各单项检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PGI (ng/ml)	PGII (ng/ml)	PGI/PGII	CEA (ng/ml)	CA50 (U/ml)	CA242 (U/ml)	TAT2 (ng/ml)
患者组 (n = 116)	131.50 ± 94.55*	12.85 ± 10.75	13.03 ± 8.19*	8.28 ± 20.56*	17.41 ± 39.17*	24.78 ± 50.38*	125.22 ± 247.24*
对照组 (n = 60)	162.23 ± 55.07	14.00 ± 8.57	16.44 ± 5.57	2.6 ± 1.27	5.13 ± 4.47	9.35 ± 4.44	29.79 ± 18.33
<i>t</i> 值	2.33	0.72	2.90	2.13	2.42	2.36	2.98

注: \**P* < 0.05

2.2 单项检测的真实性状况

运用敏感度、特异度、准确度作为真实性评价指标。由表 2 可见：单项检测敏感度由高到低分别是 PGI/PGII、PGI、TAT2、CA242、CA50、CEA；特异度均在 85% 以上；准确度由高到低分别为：PGI/PGII 59.66%，PGI 52.84%，CA242 51.70%，TAT2 50.57%，CEA 和 CA50 都是 42.61%。上述数据表明，高敏感度、高准确度的 PGI/PGII 在胃癌诊断中的临床应用价值最高。

2.3 并联诊断的效果及评价

6 个项目采用不同组合并联检测，选择各项数中联合敏感度最高的一组列出，各组合的诊断效率见表 3。

并联检查较单项检查，筛查效果显著提高。PGI、PGII/

2 结果

2.1 胃癌患者各单项检测结果

血清 PG、TAT2、肿瘤标志物含量，见表 1。在 60 名健康人和 116 名胃癌患者血清中，胃蛋白酶原水平变化如下：PGI 水平、PGI/PGII 比值较健康人明显降低，PGII 水平变化不大。与健康对照组比较，胃癌患者血清 CEA、CA50、CA242 和 TAT2 含量明显升高。因此，血清 PGI、PGI/PGII、CEA、CA50、CA242 和 TAT2 水平的改变，与胃部癌变有关。

PGII 和 TAT2 的联合敏感度较单检 PGI/PGII 敏感度明显上升。增加筛查项目，联合敏感度逐渐升高，3~6 项筛查分别是 70.96%、78.72%、81.65% 和 84.02%；联合特异度随项数增加变化不大，均保持在 80% 以上；阳性似然比都在 4 以上；阴性似然比随检测项数的增加而降低。

表 2 单项检测对胃癌诊断的真实性状况 ( $\times 10^{-2}$ )

真实性指标	PGI	PGI/PGII	CEA	CA50	CA242	TAT2
敏感度	34.48	38.79	12.93	13.79	26.72	27.59
特异度	88.33	100.00	100.00	98.33	100.00	95.00
准确度	52.84	59.66	42.61	42.61	51.70	50.57

表 3 并联检测诊断胃癌的敏感度、特异度、阳性似然比和阴性似然比 ( $\times 10^{-2}$ )

项数	项目	联合敏感度	联合特异度	阳性似然比	阴性似然比
3	PGI+PGI/PGII+TAT2	70.96	83.91	4.41	0.35
4	PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242	78.72	83.91	4.89	0.25
5	PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242+CA50	81.65	82.51	4.67	0.22
6	PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242+CA50+CEA	84.02	82.51	4.80	0.19

并联检测胃癌的联合敏感度和联合特异度、阳性似然比和阴性似然比比较见图 1，图 2。

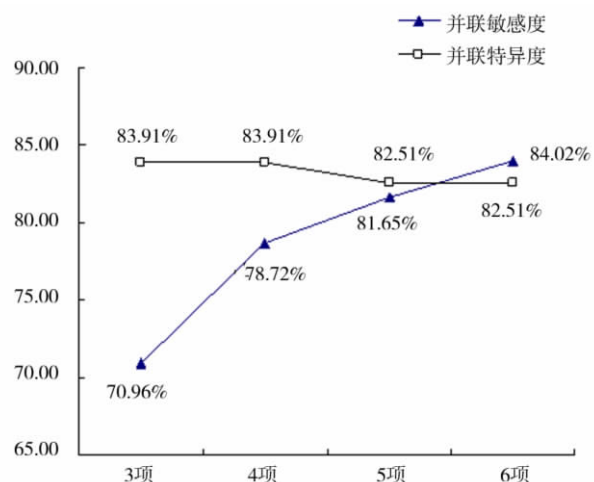


图 1 多项并联检测的敏感度和特异度比较

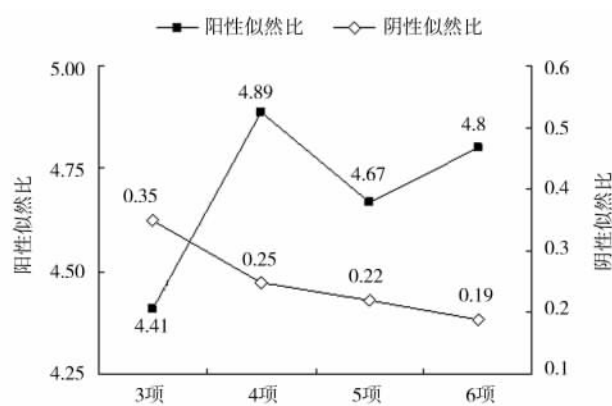


图 2 多项并联检测的阳性似然比和阴性似然比比较

3 讨论

PG 是胃黏膜分泌的特异性功能酶——胃蛋白酶的无活性前体，可分为生化和免疫活性特征不同的两个亚群：PGI 与 PGII。大部分进入胃腔，少量进入血液中，而胃是唯一来源，

因此血清中 PG 变化能反映出胃黏膜的功能的改变<sup>[4]</sup>。本研究结果表明, 胃癌组 PGI、PGL/PGII 水平较对照组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 PGII 水平较对照组无明显变化。印证了血清 PGI、PGL/PGII 降低与胃癌发病密切相关, 反映胃黏膜数量和功能的改变; 而 PGII 主要在成熟腺细胞中产生, 与癌细胞分化关系不大, 故在胃癌患者的血清检测中变化不明显<sup>[5]</sup>。在日本、芬兰, PG 的检测已得到普遍的应用, 大面积的人群普查使胃癌的早诊率提高到 90%<sup>[6,7]</sup>。虽然血清 PG 检测在胃癌筛查中具有重要意义, 但是单检 PG 作为胃癌筛查指标仍然存在敏感度较低的问题。本研究中, PGI、PGL/PGII 敏感度分别为 34.48%、38.79%。在保证 PG 高特异度的同时, 为提高诊断效率, 选择合适的肿瘤标志物与之组合, 经济、实用, 切实可行。

TAT2 是一种丝氨酸蛋白酶, 由于它和肿瘤细胞的侵袭有密切关系, 故又称为肿瘤相关胰蛋白酶原-2<sup>[8]</sup>。与健康者相比, 胃癌患者血清 TAT2 含量明显上升 ( $P < 0.05$ ), 且敏感度较肿瘤标志物 CA242、CA50 和 CEA 高, 同时特异性能达到 95%, 可作为一种新型的肿瘤标志物, 有深入研究的价值。因此, 首先考虑使用 TAT2 与胃蛋白酶原组合检测胃癌, 其联合敏感度高达 70.96%, 且具备 83.91% 的较高特异度, 与单项相比明显提高了筛查效率。CEA 是一种分子量较大的多糖蛋白复合物, 极少进入血液循环, 而肿瘤细胞极性改变, 可引起血清 CEA 水平异常增高。CA50 和 CA242, 是比较广谱的肿瘤相关抗原, 经常辅助诊断胃肠道肿瘤, 有助良性疾病的鉴别<sup>[9]</sup>。CEA、CA50、CA242 在胃癌患者中存在特异性表达, 但是存在单检敏感度较低的问题, 加入胃蛋白酶原亚群、TAT2 多项联检, 则有助于提高联合检测的敏感度, 保持较高特异度。

本研究表明, 通过优化实验设计, 采用多项并联检测, 能够在保持 PG、TAT2 等肿瘤标志物高特异性的同时, 显著提高胃癌诊断的敏感度。结合阳性似然比和阴性似然比, PGI、PGL/PGII 和 TAT2 3 项联检能明显提高筛查效率, PGI、PGL/

PGII、TAT2 和 CA242 4 项联检是比较经济可行的, 全检 6 项能达到本研究的最高敏感度和特异度。根据实际需要, 实行血清 PGI、PGII、TAT2、CEA、CA50、CA242 TRFIA 联合检测可显著提高胃癌检出效率, 在人群筛查中具有普及价值。

参考文献:

[1] 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26: 4.  
 [2] James G Fox, Timothy C Wang. Inflammation, atrophy, and gastric cancer[J]. J Clin Invest, 2007, 117: 60-69.  
 [3] 陈智周, 范振符. 胃蛋白酶原 I、II 在早期胃癌普查中的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 24: 1-3.  
 [4] Yoshihara M, Sumii K, Harurum K, et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93: 1090-1096.  
 [5] 吕国强, 肖志坚, 沈东安, 等. 胃蛋白酶亚群在胃癌极术后血清含量变化的临床价值 [J]. 中华消化杂志, 1999, 19: 265-266.  
 [6] Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample [J]. J Minerva Gastroenterol Dietol, 2003, 49: 11-21.  
 [7] Aoki K, Misumi J, Kimura T, et al. Evaluation of cut-off levels for screening of gastric cancer using serum pepsinogens and distribution of levels of serum pepsinogen I, II and of PGI/PGII ratios in a gastric cancer case-control study [J]. J Epidemiol, 1997, 7: 143-151.  
 [8] 范振符, 范飞舟, 杨剑, 等. 肿瘤相关胰蛋白酶原-2 的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11: 105-107.  
 [9] 汪子伟, 王克义. 肿瘤的化验 [M]. 浙江: 杭州出版社, 2001. 50-77.

(收稿日期: 2009-02-24)

(上接第 1115 页)

表 1 扶正逐毒丸急性毒性试验小鼠体重变化 (单位: g,  $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	日次							
	0	1	3	5	7	9	11	13
给药组	20.2 ± 1.1	20.6 ± 1.2	21.9 ± 1.2	23.3 ± 1.3	25.1 ± 1.6	26.8 ± 1.8	28.7 ± 1.6	30.4 ± 1.8
对照组	20.0 ± 0.9	20.5 ± 0.7	21.7 ± 0.8	23.4 ± 1.1	24.8 ± 1.5	26.5 ± 1.9	28.0 ± 2.3	30.0 ± 3.0
t 值	0.66	0.22	0.33	-0.22	0.33	0.36	0.79	0.36
P 值	0.51	0.83	0.67	0.83	0.67	0.72	0.43	0.72

愈方法, 高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 的西药, 具有极强的抗病毒作用, 但价格昂贵, 易产生耐药性, 免疫重建有限, CD4 淋巴细胞数不能上升到很高水平, 且病人的入选条件高。

中医中药治疗是我国在治疗 AIDS 方面的独特优势, 中医药对提高机体免疫功和抑制病毒有独特的优势。中医治疗艾滋病已经引起国内外不少医学专家的兴趣。扶正逐毒丸是研究小组针对艾滋病人免疫功能低下时进行施治的方剂, 经多年临床观察显示, 有效率达 75% 以上。效果比较好, 未发现毒副作用。本研究用扶正逐毒丸给小鼠灌胃给药后, 未发现明显急性毒性, 小鼠一日最大给药量为 168 g/kg, 相当于临床成人每日用量的 317 倍, 一般认为, 按体质量计算, 小鼠 1 d 最大给药

量相当成人临床日用量的 100 倍以上则较为安全<sup>[3]</sup>。说明扶正逐毒丸临床使用是安全的, 为今后开展临床治疗提供了可靠依据。

参考文献:

[1] 杜普, 王月珍. 艾滋病抗病毒治疗的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36 (10): 794-797.  
 [2] 张可, 王健, 蒋岩, 等. 中药治疗 200 例 HIV 感染者/AIDS 患者的结果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2005, 11 (2): 49-51.  
 [3] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 540.

(收稿日期: 2009-03-25)