

血清 PG 水平和贲门食管粘膜病变关系的对比分析*

张祥宏 黄彪¹ 李月红 严霞 米建民² 邢凌霄 申海涛 王俊灵
张志刚 王士杰³
河北医科大学基础研究所实验病理室 (石家庄市 050017)

摘要 目的:探讨血清胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG)检测在农村居民贲门及食管癌筛查中的可能价值。**方法:**采用时间分辨荧光免疫分析(Time resolved fluoroimmunoassay, TRFIA)法检测血清 PG, 结合内镜活检、病理形态学观察, 对比分析慢性胃病患者血清胃蛋白酶原 I、II 水平和贲门(94 例)、食管(39 例)粘膜病变的关系。**结果:**贲门粘膜炎症、癌前病变和贲门腺癌患者血清 PG I、PG II 及其比值的中位数值无明显差异, 但贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌患者血清 PG I <60 μ g/L 的检出率明显高于贲门粘膜炎症患者(23.56%和 17.65%比 2.33%, $P < 0.05$)。不同贲门粘膜病变中 PG I/PG II <6 的检出率无明显差异。血清 PG I <60 μ g/L 患者中贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌所占比例达 90%以上。食管炎症患者血清 PG I、PG II 及 PG I/PG II 比值的中位数均明显高于食管鳞状细胞癌患者, 尤以 PG I 的差异更为明显(187.50 μ g/L 比 116.00 μ g/L)。本组血清各种 PG 异常者中均有 75%以上为食管鳞状细胞癌患者。**结论:**采用 TRFIA 确定血清胃蛋白酶原水平可在一定程度上反映贲门粘膜病变。血清 PG I <60 μ g/L 可作为贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌的重要筛查指标。血清 PG I 的检测在食管粘膜炎症和食管鳞状细胞癌鉴别诊断中具有潜在应用价值。

关键词 胃蛋白酶原 贲门 食管 癌 时间分辨荧光免疫分析

中图分类号: R735.1 R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8179(2005)06-0314-04

Comparative Analysis of Serum PG Level and the Cardiac and Esophageal Mucosal Changes

Zhang Xianghong Huang Biao Li Yuehong et al

Department of Experimental Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang

Abstract Objective: To explore the putative significance of serum pepsinogen (PG) level on the screening of the cardiac and esophageal carcinoma. **Methods:** The time resolved fluoroimmunoassay (TRFIA) was used to detect the serum PG, and in combination with endoscopic biopsy and pathological observation in 133 patients, analyze contrastively the correlativity between the level of serum PG-I and -II, and the mucosal changes in the patients with chronic gastropathy, among which 94 cases with cardiac lesion and 39 with esophageal changes. **Results:** There was no significant difference in the median level of Serum PG I and PG II and PG I/PG II ratio in the patients with cardiac mucosal inflammation, precancerous lesions and cardiac adenocarcinoma, but the detection rate of the serum PG I <60 μ g/L in patients with precancerous lesions and adenocarcinoma of cardia was significantly higher than that in chronic inflammation patients (23.56% and 17.65% vs 2.33%, $P < 0.05$). There was no difference in the percentage of cases with PG I/PG II <6 among the three cardiac lesion patients. In the cases with serum PGI <60 μ g/L, 36.36% were those with precancerous lesions and 54.55% with adenocarcinoma. These two accounted for over 90% of the total. The median levels of PG I, PG II and PG I/PG II ratio in esophagitis cases were all significantly higher than that in esophageal squamous carcinoma cases,

* 本文课题受河北省自然科学基金资助(编号: C2005000683)

① 江苏省原子医学研究所 ② 河北省赞皇县医院 ③ 河北医科大学第四医院

with PG I being the most significant(187.50 μ g/L for esophagitis and 116.00 μ g/L for carcinoma). It was noted that over 75% of the cases with abnormal PG levels were esophageal carcinoma. **Conclusion:** PG levels determined with TRFIA could reflect the pathological changes of cardiac mucosa. PG I <60 μ g/L is an important parameter for screening the precancerous lesions and adenocarcinoma of cardia. In addition, serum PG I detection may be a putative parameter in the differential diagnosis of esophagitis and esophageal squamous carcinoma.

Key words Pepsinogen Cardia Esophagus Carcinoma TRFIA

近年来,研究发现血清胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG)检测在胃癌和萎缩性胃炎大人筛查中具有重要价值^[1-9]。有学者发现,胃粘膜萎缩可增加贲门腺癌和食管鳞状细胞癌发生的危险^[10]。为探讨血清PG检测在贲门癌和食管癌筛查中的可能价值,本研究采用血清PG时间分辨荧光免疫分析(Time resolved fluorescence Immunoassay, TRFIA)与内镜活检、病理形态学观察相结合的研究方法,对比分析贲门粘膜炎症、癌前病变和腺癌及部分食管炎症和食管鳞状细胞癌患者血清PG水平变化。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集河北省赞皇县农村2001年1月~2003年12月因慢性胃病症状(消化不良、胃部不适等)到县医院就诊申请进行胃镜检查的贲门病变患者94例,食管病变患者39例,在患者知情同意条件下,胃镜检查前采取患者空腹静脉血5ml,离心取血清,-80℃保存,备测。采血后以纤维胃镜全面观察食管、胃粘膜病变情况,分别咬取贲门粘膜或食管粘膜、肿瘤或溃疡病变组织进行病理形态学检查。

1.2 病理形态学检查

胃镜活检组织常规10%福尔马林固定、石蜡包埋、5 μ m切片、HE染色,由两位高年资病理医师在双盲条件下进行光镜观察,分别按照中国抗癌协会《新编常见恶性肿瘤诊治规范-胃癌分册和食管癌和贲门癌分册》诊断标准^[11,12]做出慢性炎症、癌前病变(肠上皮化生、腺上皮异型增生)、贲门腺癌和食管鳞状细胞癌的诊断。

1.3 血清PG检测及结果判定

按文献[13,14],采用时间分辨荧光免疫分析法进行血清PG水平测定。以PG I单克隆抗体8003#(瑞典canAg公司)包被板,双功能螯合剂异氰酸苄基二乙烯三胺四乙酸络合Eu³⁺及标记PG I单克隆抗体8016#(瑞典canAg公司),发光增强系统为以 β -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 DELFIA₁₂₃₅, EG&G-Wallac产品)。数据

采用Log-Logit法函数和四参数Logite函数数据处理程序处理。检测方法的批内和批间CV分别为1.90%和4.70%,平均回收率为102.65%,灵敏度为0.05 μ g/L,可测范围为3.50~328 μ g/L。

PG II检测方法同上,包被PG II单抗8101#和使用DTTA络合Eu³⁺标记PG II单抗8102#(瑞典canAg公司),批内和批间CV分别为2.10%和3.80%,平均回收率为104.60%,灵敏度为0.02 μ g/L。以血清PG I <60 μ g/L为PG I异常标准、PG I /PG II比值 <6为血清PG I /PG II异常标准。

1.4 统计学处理

采用SPSS软件包分别用Mann-Whitney U检验方法和Fisher's Exact Test方法进行中位数和检出率比较。

2 结果

2.1 病理形态学观察

贲门粘膜病变94例中慢性炎症43例、慢性炎症伴癌前病变(腺上皮异型增生、肠上皮化生)17例,腺癌34例;食管粘膜病变39例中慢性炎症14例,鳞状细胞癌25例。

2.2 贲门粘膜病变中血清PG异常的检出情况

各种不同贲门粘膜病变中,贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌血清PG I <60 μ g/L的检出率分别为23.56%和17.65%,明显高于贲门粘膜炎症组(2.33%, $P < 0.05$),PG I <60 μ g/L+PG I /PG II <6者的检出情况与PG I <60 μ g/L相似,但癌前病变的检出率与贲门炎症无显著性差异($P > 0.05$)。PG I /PG II <6者的检出率在各种不同贲门粘膜病变中未见明显差异,见表1。

2.3 血清PG异常患者中贲门粘膜病变的分析构成

血清PG I <60 μ g/L患者中贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌的比率分别为36.36%和54.55%,两者合计达到90.91%,可见血清PG I <60 μ g/L是贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌比较特异的筛查指标。PG I <60 μ g/L+PG I /PG II <6检出的意义与PG I异常基本相同,见表2。

表 1 贲门粘膜病变患者血清 PG 异常的检出分析例(%)

病变类型	例数	PG I <60μg/L	PG I / II <6	PG I <60μg/L + PG I / II <6
贲门炎症	43	1(2.33)	9(20.93)	1(2.33)
癌前病变	17	4(23.53)*	4(23.53)	2(11.76)
贲门腺癌	34	6(17.65)*	10(29.41)	6(17.65)*

Fisher's Exact Test 与贲门炎症比较 *P<0.05

表 2 血清 PG 异常患者中贲门粘膜病变分析例(%)

PG 异常	例数	炎症	癌前病变	腺癌
PG I <60μg/L	11	1(9.09)	4(36.36)	6(54.55)
PG I / PG II <6	23	9(39.13)	4(17.39)	10(43.48)
PG I <60μg/L + PG I / PG II <6	9	1(11.11)	2(22.22)	6(66.67)

2.4 各种贲门粘膜病变患者血清 PG 水平

不同贲门粘膜病变患者血清 PG I、PG II 及 PG I / PG II 比值未见明显差异(P>0.05),见表 3

表 3 不同贲门粘膜病变患者血清 PG 水平比较

病变类型	例数	PG I	PG II	PG I / II 比值
贲门炎症	43	151.00	16.60	11.10
癌前病变	17	156.00	12.50	8.70
贲门腺癌	34	152.50	15.70	9.70

2.5 食管粘膜病变中血清 PG 异常的检出比较

食管癌患者血清 PG I <60μg/L、PG I / PG II <6 和 PG I <60μg/L+PG I / PG II <6 不同异常指标的检出率均高于食管炎症组,但无统计学意义(P>0.05),见表 4。在血清 PG 异常检出者的构成看,血清 PG I <60μg/L、PG I / PG II <6 或 PG I <60μg/L+PG I / PG II <6 者中 75.00%以上均为食管鳞状细胞癌患者,见表 5。

表 4 食管炎和鳞状细胞癌患者血清 PG 检出的比较例(%)

病变类型	例数	PG I <60μg/L	PG I / II <6	PG I <60μg/L + PG I / II <6
食管炎症	14	1(7.14)	1(7.14)	1(7.14)
食管鳞癌	25	4(16.00)	8(32.00)	3(12.00)

表 5 血清 PG 异常患者食管炎和鳞状细胞癌构成情况例(%)

PG 异常	例数	食管炎症	食管鳞癌
PG I <60μg/L	5	1(20.00)	4(80.00)
PG I / PG II <6	9	1(11.11)	8(88.89)
PG I <60μg/L+PG I / PG II <6	4	1(25.00)	3(75.00)

2.6 食管炎和鳞状细胞癌患者血清 PG 水平

食管炎症患者血清 PG I、PG II 及 PG I / PG II 比值均明显高于食管鳞癌组(P<0.05)。特别是 PG I 水平的差异明显,提示血清 PG I 检测有助于食管粘膜炎症和食管鳞状细胞癌的鉴别诊断,见表 6。

表 6 食管炎和鳞状细胞癌患者血清 PG 水平

病变类型	例数	PG I	PG II	PG I / II 比值
食管炎症	14	187.50	15.80	13.55
食管鳞癌	25	116.00	13.30	9.60

3 讨论

胃蛋白酶原(Pepsinogen,PG)是胃蛋白酶的前体,有 PG I 和 PG II 两种同工酶原,是胃粘膜的分泌物。胃粘膜发生病变时,PG 分泌细胞受累,血清 PG 水平也发生相应变化。因此,血清 PG 变化可在一定程度上反映胃粘膜变化。近年来,国外学者将胃粘膜分泌物(PG、胃泌素等)血清浓度的检测称作血清学胃活检(serological gastric biopsy),应用于胃粘膜萎缩的诊断和胃癌的筛查²⁻⁴。国内研究发现我国胃癌高发区自然人群成年居民血清 PG I、PG II 均呈明显偏态分布,血清 PG 异常居民胃粘膜癌前病变的发生率明显增高⁵⁻⁹。目前,有关的研究工作主要集中于胃,对贲门和食管的研究甚少。

瑞典学者研究表明,胃粘膜萎缩明显增加贲门腺癌和食管鳞状细胞癌的发生危险¹⁰。本研究以血清 PG 水平为标志物,从胃粘膜分泌产物的角度,对比分析了血清 PG 水平与贲门及食管病变的关系。发现贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌患者血清 PG I <60μg/L 的检出率明显高于贲门粘膜炎症患者。血清 PG I <60μg/L 患者中贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌的比率达到 90%以上,表明血清 PG I <60μg/L 是贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌比较特异的筛查指标。而 PG I / PG II <6 的检出率在各种不同贲门粘膜病变中无明显差异。

对食管粘膜病变患者的研究结果表明,食管炎症患者血清 PG I、PG II 及 PG I / PG II 比值的中位数均明显高于食管鳞癌患者,特别是 PG I 水平的差异更为明显,提示血清 PG I 检测可能有助于食管粘膜炎症和食管鳞状细胞癌的鉴别诊断。从 PG 异常检出率的角度分析,食管癌患者血清 PG I <60μg/L、PG I / PG II <6 和 PG I <60μg/L+PG I / PG II <6 三种异常指标的检出率均高于食管炎症患者,但无统计学意义。若从 PG 异常患者中各种病变构成分析,值得注意的现象是本组患者无论血清 PG I 异

常,PG I/PG II比值异常,还是两者均异常,其中75.00%以上均为食管鳞状细胞癌患者。由于食管病变的例数尚比较少,其意义有待进一步研究。

目前PG的检测方法多采用放免方法,推广难度比较大,其检测灵敏度和特异性也不太高,也在一定程度上限制了PG检测工作的推广。本研究采用TRFIA方法进行血清PG的检测,检测灵敏度和特异性均优于放免方法^[13,14],有一定推广价值。

综上所述,采用TRFIA确定的血清PG水平可在一定程度上反映贲门粘膜变化。PG I <60μg/L可作为农村有症状慢性胃病患者贲门粘膜癌前病变和贲门腺癌的重要筛查指标。另外,由于食管炎患者血清PG I水平明显高于食管鳞状细胞癌患者,因此,血清PG I的检测在食管粘膜炎症和食管鳞状细胞癌鉴别诊断中可能具有重要的潜在应用价值。

参考文献

- 1 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,2002,24(1):1~3
- 2 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 [J]. Scand J Gastroenterol. 2002, 37 (Suppl 236):22~26
- 3 Varis K, Sipponen P, Laxen F, et al. Implication of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia[J]. Scand J Gastroenterol. 2000, 35(9):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 [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(8): 885~891
- 5 游伟程,赵雷,昌云生,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[J].中国肿瘤临床,1994,21(4):245~249
- 6 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[J].中华流行病学杂志,1999,20(4):212~214
- 7 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[J].中华消化杂志,1999,19(3):188~190
- 8 张祥宏,卜玉华,王俊灵,等.血清胃蛋白酶原异常农村居民胃粘膜变化的随访观察[J].中国肿瘤临床,2000,27(7):491~494
- 9 张祥宏,赵文元,孙旭明,等.胃癌高发区农村居民血清胃蛋白酶原和胃泌素分析[J].中国公共卫生,2002,18(3):287~288
- 10 Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(5): 388~396
- 11 徐光炜,主编.新编常见恶性肿瘤诊治规范-胃癌分册[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999.40~47
- 12 张毓德,主编.新编常见恶性肿瘤诊治规范-食管癌和贲门癌分册[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999.24~33
- 13 黄飏,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[J].中华微生物和免疫学杂志,2004,24(6):492~495
- 14 张祥瑞,黄飏,朱岚,等.胃蛋白酶原II时间分辨荧光免疫分析法的建立[J].标记免疫分析与临床,2004,11(2):99~101

(2004-12-12 收稿)

(2005-02-25 修回)

(李雅玲校对)

中国首届国际食管癌学术会议 暨第七届全国食管癌学术会议征文通知

食管癌是世界常见恶性肿瘤之一,尤以亚、非、拉发展中国家发病更为严重。为了总结与交流各国食管癌研究的最新成果和进展,探讨二十一世纪食管癌的防治战略、研究方向和关键性技术问题,组织召开国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术大会。大会定于2005年9月在中国郑州召开。大会邀请国内外著名肿瘤学专家就当今食管癌病因分子生物学机制、食管癌的标志物与早期诊断、食管癌的微创治疗、综合治疗、食管癌高发地区的人群预防研究等重大科技问题作专题学术报告,并组织分会场进行专题交流与研讨。大会欢迎国内外各医药企业代表参加会展与交流。

一、会议征文内容:1.食管癌的流行病学研究;2.食管癌高发地区人群预防试验研究;3.食管癌的病因学研究;4.食管癌的分子生物学研究;5.食管癌的标志物与筛查方法的研究;6.食管癌的细胞学与病理学研究;7.食管癌的内镜诊断与治疗研究;8.食管癌的影像学诊断与介入治疗研究;9.食管癌的早期诊断与微创治疗研究;10.食管癌的外科治疗研究;11.食管癌的放射治疗研究;12.食管癌的化疗与生物治疗研究;13.食管癌的中西医结合治疗研究;14.食管癌的光化、射频和热疗等新的治疗技术;15.食管癌的康复与护理

二、投稿方式与截稿时间:1.投稿可通过电子邮件以附件形式将征文发送到大会秘书处 Email:2005cieco@caca.sina.net。2.也可将打印稿(中、英文)附软盘邮寄到大会秘书处。3.截稿时间为2005年7月31日(以邮戳或电子邮件日期为准)。4.通讯地址:郑州市东明路127号河南省抗癌协会(请在信封上注明“会议征文”字样)。电话:0371-5587251 传真:0371-5959568 邮编:450008

三、大会授予国家级继续教育学分证书。欢迎广大未投稿的肿瘤专业人员参加。