

- 基因表达与胃癌细胞凋亡的影响[J]. 福建医科大学学报, 2008, 42(6): 496-499.
- [8] Yu J, Wang P, Ming L, et al. SMAC/Diablo mediates the pro-apoptotic function of PUMA by regulating PUMA-induced mitochondrial events[J]. *Oncogene*, 2007, 26(29): 4189-4198.
- [9] Parsons MJ, Green DR. Mitochondria in cell death[J]. *Essays Biochem*, 2010, 47: 99-114.
- [10] Indran I R, Tufo G, Pervaiz S, et al. Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 735-745.
- [11] Maas C, Verbrugge I, Savich G, et al. Smac/DIABLO release from mitochondria and XIAP inhibition are essential to limit clonogenicity type I tumor cells after TRAIL receptor stimulation[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(10): 1613-1623.
- [12] Buron N, Porceddu M, Brabant M, et al. Use of human cancer cell lines mitochondria to explore the mechanisms of BH3 peptides and ABT-737-induced mitochondrial membrane permeabilization [J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9924.
- [13] Kroemer G. Pathophysiological implications of mitochondrial cell death control[J]. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2010, 165(3/4): 205-210.
- [14] Kuo JH, Chu YL, Yang JS, et al. Cantharidin induces apoptosis in human bladder cancer TSGH 8301 cells through mitochondria-dependent signal pathways[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(5): 1243-1250.
- [15] Zargan J, Umar S, Sajad M, et al. Scorpion venom (*Odontobuthus doriae*) induces apoptosis by depolarization of mitochondria and reduces S-phase population in human breast cancer cells (MCF-7) [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(8): 1748-1756.
- [16] Qi F, Inagaki Y, Gao B, et al. Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas- and mitochondria-mediated pathways[J]. *Cancer Science*, 2011, 102(5): 951-958.
- [17] Fan MJ, Lin YC, Yang JS, et al. Crude extracts of *Agaricus brasiliensis* induce apoptosis in human oral cancer CAL 27 cells through a mitochondria-dependent pathway[J]. *In Vivo*, 2011, 25(3): 355-366.
- [18] Dunn MJ. Proteomics-Clinical Applications reviews 2011[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2011, 5(1/2): 4-6.
- [19] Mizutani S, Miyato Y, Shidara Y, et al. Mutations in the mitochondrial genome confer resistance of cancer cells to anticancer drugs[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(16): 1680-1687.
- [20] Loro E, Gianazza E, Cazzola S, et al. Development and characterization of polyspecific anti-mitochondrion antibodies for proteomics studies on in toto tissue homogenates[J]. *Electrophoresis*, 2009, 30(12): 1329-1341.
- [21] Miller I, Eberini I, Gianazza E. Other than IPG-DALT: 2-DE variants[J]. *Proteomics*, 2010, 10(5): 586-610.
- [22] Wumaier Z, Nubel E, Wittig I, et al. Chapter 8 Two-dimensional native electrophoresis for fluorescent and functional assays of mitochondrial complexes[J]. *Methods Enzymol*, 2009, 456(2): 153-168.
- [23] Dudkina NV, Kouril R, Peters K, et al. Structure and function of mitochondrial supercomplexes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6/7): 664-670.
- [24] Chait BT. Mass spectrometry in the postgenomic era[J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80(2): 239-246.
- [25] Cui Z, Hou J, Chen X, et al. The profile of mitochondrial proteins and their phosphorylation signaling network in INS-1 beta cells [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(6): 2898-2908.

(收稿日期: 2012-03-29)

• 综 述 •

抗 Hp IgG 抗体和胃蛋白酶原联合检测在早期胃癌筛查中的应用进展

程 峰 综述, 林建著 审校

(福建中医药大学附属第二人民医院健康体检中心检验科, 福建福州 3500003)

关键词: 胃肿瘤; 螺杆菌, 幽门; 胃蛋白酶原; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 17. 029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)17-2109-03

胃癌是世界第四大常见肿瘤, 东亚(日本、中国)、东欧、中美洲和南美洲是胃癌的高发区^[1]。胃癌的发生与胃部细菌感染密切相关, 其中幽门螺杆菌(Hp)最为常见^[2-3]。较长的病史为胃癌癌前病变的检测和及时有效的干预提供了机会^[4]。因此, 早期发现胃癌是提高胃癌生存率、降低死亡率的关键。

胃镜检查被称为确诊胃癌的“金标准”, 但因其具有创伤性、费用较贵, 早期诊断价值有限等原因, 不适于大规模人群的筛查。日本学者于 2007 年开始推荐使用血清抗 Hp IgG 抗体和血清胃蛋白酶原(PG)联合检测的方法用于大规模的胃癌早期筛查。因此方法对人群发生胃癌的危险性分为 A、B、C 和 D 组而简称为“ABC 法”^[5]。本文就此法的应用进展作一简要综述。

1 胃癌和 Hp 感染

Hp 感染是导致慢性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡和胃癌的主要原因, 和胃癌发生密切相关^[6-7]。Uemura 等^[8]对 1 526 例

个体进行长达 10 年的跟踪观察表明, 在 Hp 感染阳性者中, 5% 发生胃癌; 在 Hp 感染阴性者中, 没有 1 例发生胃癌。虽然从更长的时期观察, 在 Hp 根除治疗的患者中也发现了胃癌的复发, 但其复发率明显低于未进行 Hp 根除治疗的患者。早期胃癌患者, 在内窥镜治疗后, 必须进行 Hp 根除治疗以防止异时胃癌的发生^[9-10]。

2 血清 PG 法

PG 是胃特异性产生的胃蛋白酶前体, 根据生化和免疫学特性差异, 分为 PG I 和 PG II 两种类型。PG I 主要由胃底腺主细胞产生, 而全部的胃黏膜可分泌 PG II, 如: 胃底腺、贲门腺和幽门腺以及十二指肠上段的 Brunner 腺。PG 虽 99% 分泌入胃腔, 但仍有 1% 进入血液, 这些可作为血清 PG 被检测出来^[11]。

血清 PG 水平可以反应胃黏膜的功能和形态状况。胃体黏膜萎缩由 Hp 感染或自身免疫性引起, 常伴有肠上皮增生和

异型增生,是一种癌前病变。当胃黏膜萎缩发生时,腺体和主细胞随着胃底腺黏膜区域的减少,PG I 的水平逐渐下降,而 PGII 水平保持相对稳定。当胃部黏膜从正常到广泛的胃黏膜萎缩的过程中,PG I /PG II 比值逐步下降,且胃黏膜萎缩严重程度与 PG I /PG II 比值下降程度密切相关。当胃黏膜萎缩累及全胃时,胃所有腺体的分泌功能均受损,PG I、PG II 以及 PG I /PG II 皆下降。因此,血清 PG 检测不仅有助于判断胃黏膜是否受损,且可根据其浓度变化确定萎缩累积的部位及严重程度。在 Hp 发现之前,血清 PG 通常作为胃黏膜状态的生物学标志,包括对胃黏膜萎缩和感染的监测^[12-13]。Hp 感染相关的非萎缩性胃炎,PG I、PG II 水平升高,且 PG I 升高更为明显。Hp 根除后,PG I、PG II 水平明显下降,PG I /PG II 上升。因此 PG 水平的检测是一种非创伤性的评估 Hp 是否根除的方法^[4,14]。

利用慢性萎缩性胃炎和胃癌之间,以及 PG 值和慢性萎缩性胃炎之间的关系,以 PG 值及 PG I /PG II 比为指标,监测进展期萎缩性胃炎这一高危人群,从而用于胃癌的筛查,该方法即为 PG 法^[11,15-18]。PG 法有“血清胃镜”之说,具有无创、简便、快速、低廉等优点,因而适用于大规模人群的胃癌普查^[4,19-20]。PG 检测可以确定无临床症状、非溃疡、分化型胃癌,与胃癌的大小和位置无关。血清 PG 法筛查出的无症状早期胃癌,局限于黏膜层,特别适合于内窥镜治疗。PG 检测对于提高早期胃癌患者的生活质量有着重要意义^[20]。但如果仅用血清 PG 法进行胃癌筛查有可能造成漏诊。

3 “ABC 法”对胃癌危险性的分层分析

越来越多的证据表明,胃黏膜萎缩是胃癌的高危因素,PG 水平与胃黏膜萎缩密切相关。通过“ABC 法”,可以对胃癌的危险因素进行分层分析。

在体检的同时,收集血清标本,进行 PG I 和 PG II 检测(ELISA 法)、Hp IgG 抗体检测(EIA 法)。PG I $\leq 70 \mu\text{g/L}$ 、PG I /II ≤ 3 界定为 PG 阳性,血清 Hp 抗体滴度大于或等于 10 U/mL 界定为 Hp IgG 抗体阳性。根据“ABC 法”结果对人群发生胃癌的危险性分为 A 组[Hp(-)PG(-)]、B 组[Hp(+)PG(-)]、C 组[Hp(+)PG(+)]和 D 组[Hp(-)PG(+)]。进一步进行胃镜检测的频率分别为:A 组每 5 年、B 组每 3 年、C 组每 2 年、D 组每年进行 1 次胃镜检测。用“ABC 法”筛查的间隔时间推荐为 5 年 1 次^[4]。

日本学者 Inoue 等^[21]研究表明,Hp 感染在 C 组最常见,B 组次之,而在 A 组中未见;胃溃疡在 B 组中最常见,而反流性食道炎常见于 A 组;通过“ABC 法”,可以对胃部健康状况进行评估。日本的另一项研究也表明:在胃黏膜正常者(A 组)中,胃部疾病的发生率是非常低的;B 组胃溃疡的发生率升高;C 组发生胃癌、胃腺瘤、增生性息肉的危险性高;D 组如果伴有严重的胃溃疡,则发生胃癌的危险性最高。通过“ABC”法,可将胃癌发生的低危、高危组区分开来^[4]。

4 “ABC 法”应用评价

“ABC 法”用于胃癌早期筛查的效果主要体现在:(1)根据血清学结果,对人群胃癌的危险性进行分层,减少了每年胃镜检测的人数。(2)避免了用单一的检测方法对血清学表现为 B 组或 D 组的早期胃癌的漏诊,提高了早期胃癌的检出率。(3)对弥漫型胃癌作出早期诊断,因为弥漫性胃癌 PG 结果往往阴性,如果仅单独使用 PG 法筛查,可能导致漏诊。

运用“ABC 法”需要注意的是,在 A 组中需要排除 Hp 感染的个体。以下 3 种情况需要考虑到:(1)个体进行过 Hp 根

除治疗,如果血清 PG 水平明显变化,或者 PG I 和 PG II 均降低,个体有可能接受过 Hp 根除治疗,需要详细询问其 Hp 根除治疗史;(2)Hp 抗体检测假阴性,PG 水平升高,特别是 PG II $\geq 15 \mu\text{g/L}$ 时,很可能存在与 Hp 感染相关的胃炎,在这种情况下,必须用另一种抗体来检测 Hp;(3)Hp 感染自发清除的个体,PG 水平下降,特别是 PG I $\leq 35 \mu\text{g/L}$ 和 PG I /II 在 4.0~3.1 时,很可能曾经感染过 Hp 或 Hp 感染自发清除。

不应忽视表现为慢性胃炎的 B 组个体,特别是当 Hp IgG 抗体滴度明显升高时。Enomoto 等^[22]研究表明,B 组中 Hp IgG 抗体滴度高的患者,其胃癌的发生率高于 Hp IgG 抗体滴度低者。对这些个体及时进行 Hp 根除治疗可有效预防胃癌的发生。

“ABC 法”具有无创、简便、快速、低廉的特点。日本的临床研究表明,这是一种可靠的早期胃癌检测方法^[23-25]。但同时也要注意,对于 Hp 感染率和萎缩性胃炎发病率均高的人群,如果用“ABC 法”进行分层时,进入到 B、C、D 组的比例将可能增加,那么将有较多的人群需进一步的胃镜检查以确诊。因此在使用“ABC 法”时需要考虑到人群的流行病学特征,酌情采用。

5 结 语

我国是胃癌的高发区,胃癌的早期诊断率仅为 5%~10%,而同是胃癌高发区的日本,胃癌早期检出率达 90%,这与日本较早实行全民大规模的胃癌筛查密切相关。“ABC 法”用于大规模胃癌筛查的效果还需要时间的验证以及其他国家的流行病学数据参考。尽管如此,相信在我国推荐使用“ABC 法”用于胃癌的早期筛查将有助于提高我国早期胃癌的检出率,提高胃癌患者的生活质量,降低胃癌的死亡率。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 102-108.
- [2] Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 493-498.
- [3] Prinz C, Schwendy S, Voland P. H. pylori and gastric cancer: shifting the global burden [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(34): 5458-5464.
- [4] 周红凤, 刘丹, 吴瑾, 等. 胃蛋白酶原和胃癌相关抗原与胃癌的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(17): 1940-1946.
- [5] Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels-“ABC method” [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2011, 87(7): 405-414.
- [6] Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(9): 688-694.
- [7] Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer [J]. Int J Cancer, 2004, 109(1): 138-143.
- [8] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer [J]. N Engl J Med, 2001(345): 784-789.
- [9] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372(9636): 392-397.

[10] Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(1): 1-8.

[11] 孟凡斌, 吴明守. 胃蛋白酶原法筛检胃癌[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(1): 36-37.

[12] Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4): 245-253.

[13] Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Long term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population[J]. Dig Endosc, 2009, 21(2): 78-81.

[14] Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Alteration of correlation between serum pepsinogen concentrations and gastric acid secretion after H. pylori Eradication[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(8): 819-825.

[15] Correa P. Serum pepsinogen in gastric cancer screening[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 2123-2125.

[16] Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(6): 760-764.

[17] Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels[J]. Int J Cancer, 2009, 125(11): 2697-2703.

[18] 赵桢, 张秀琳, 吴俊渊, 等. 血清胃蛋白酶原检测对老年胃癌诊断价值的研究[J]. 现代检验医学, 2010, 25(1): 104-106.

[19] 姜智敏, 戈之争. 胃蛋白酶原在慢性萎缩性胃炎和胃癌筛查中的价值[J]. 胃肠病学, 2009, 14(12): 754-756.

[20] Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice[J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 8-14.

[21] Inoue K, Fujisawa T, Haruma K. Assessment of degree of health of the stomach by concomitant measurement of serum pepsinogen and serum Helicobacter pylori antibodies[J]. Int J Biol Markers, 2010, 25(4): 207-212.

[22] Enomoto S, Maekita T, Ohata H, et al. Novel risk markers for gastric cancer screening: Present status and future prospects[J]. World J Gastrointest Endosc, 2010, 2(12): 381-387.

[23] Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study[J]. Gut, 2005, 54(6): 764-768.

[24] Kudo K, Kakizaki S, Sohara N, et al. Yasuhiro Analysis of ABC (D) stratification for screening patients with gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(43): 4793-4798.

[25] Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(11): 3132-3137.

• 综 述 •

(收稿日期: 2012-02-22)

α1 微球蛋白的生物学特性及临床应用研究进展

魏雁虹 综述, 杨广民 审校

(吉林省人民医院检验科, 吉林长春 130021)

关键词: 肾病; 肝病; α1 微球蛋白; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.17.030 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2012)17-2111-03

α1 微球蛋白(α1-MG)属 lipocalin 家族成员^[1], 广泛分布在体内各种组织中, 除了中枢神经系统以外, 包括血液系统在内的其他组织均存在这类蛋白^[2]。本文就 α1-MG 最新研究进展进行综述。

1 α1-MG 的理化及生物学特性

α1-MG 为相对分子量 $30 \times 10^3 \sim 33 \times 10^3$ 的小分子糖蛋白^[3], 含糖量约为 20%, 等电点(pI)为 4.3~4.8, 因其有一个以共价方式结合的棕黄色辅基, 即 3-羟犬尿氨酸, 故外观呈棕黄色。α1-MG 有游离型及结合型两种类型。游离型 α1-MG 可以自由透过肾小球滤过基膜, 并在肾近曲小管处被完全重吸收及代谢分解, 而结合了其他蛋白的结合型 α1-MG, 在正常情况很难通过肾小球滤过膜。α1-MG 可较早反应肾小球及肾小管损伤, 这一特性使得它多年来在肾脏疾病诊断方面得到广泛的应用。

编码 α1-MG 的基因位于第 9 号染色体长臂的 32~34 区域。α1-MG 共由 183 个氨基酸残基组成, 有 3 个寡糖连接位点。α1-MG 的大小和电荷不一, 可能和它的不同功能密切相关。还有研究认为, 这种不均一性与其棕黄色的外观有一定的关系^[4]。

α1-MG 最主要合成部位是肝脏, 主要分布于肝、肾及血浆中, 在大部分外周组织中也存在 α1-MG, 可能是肝细胞合成

α1-MG 以后, 转运并沉淀到身体细胞与外环境的分界^[5-6]。

α1-MG 具有广泛的生理功能, 主要表现为特异及非特异性的免疫作用。有研究证实 α1-MG 可与人及鼠各类淋巴细胞发生特异性结合, 发挥抗体的作用。胎盘血中的 α1-MG 还可抑制中性粒细胞的趋化作用, 从而识别胎儿为自体组织, 而不被识别为异体移植体。新近研究认为, α1-MG 参与机体氧化还原反应, 捕获自由基, 抑制血红素和活性氧诱导的超微结构损伤, 发挥抗氧化的作用, 是人体内的清道夫^[7]。此外, α1-MG 还可以血液为载体, 转运到其他一些组织间质中, 可能还发挥着一些与在血液中不同的生理作用。

2 α1-MG 的检测

血清及尿液中的 α1-MG 浓度比较高, 因而一般的研究主要集中在检测血清及尿液中 α1-MG 的含量, 而对其他体液研究较少。α1-MG 的定性检测主要采用乳胶凝集反应法, 而定量检测临床上最常用的是放射免疫测定法(RIA), 其他还有 ELISA 法及单向免疫扩散法(SRID)等。Itoh 等^[8]采用 RIA 法检测了人血清及尿 α1-MG, 报道其正常参考值分别为 (17.2 ± 4.3) 、 (2.14 ± 1.2) mg/L。不同检测方法检测到的 α1-MG 正常值稍有不同, 但各个实验室的检测结果基本大同小异。血清 α1-MG 浓度存在着一定的性别和年龄差异。从目前来看, 男性高于女性, 婴幼儿及高龄老人高于青壮年。