

• 论 著 •

南京地区体检人群胃蛋白酶原表达水平和意义

刘艳秋¹, 陈家慧¹, 王琼琼¹, 何 萍¹, 王 坤², 立 彦^{1△}

1. 南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院核医学科, 江苏南京 210006;
2. 深圳市新产业生物医学工程股份有限公司, 广东深圳 518000

摘 要:目的 探讨南京地区部分健康体检人群血清胃蛋白酶原(PG)的表达水平和意义。方法 选取南京地区 4 192 例体检者进行检查, 采用化学发光方法定量检测血清中 PG I、PG II、PG I/PG II (PGR), 计算中位数和 95% 置信区间。结果 男性 PG I、PG II 水平均高于女性, 差异有统计学意义($P<0.01$); 而女性的 PGR 要高于男性, 差异有统计学意义($P<0.01$)。男性、女性 PG I、PG II 水平随着年龄的增长而逐渐增加, PGR 随着年龄增长逐渐降低。结论 体检人群中, 血清 PG 水平受到性别、年龄的因素影响, 判断结果时应采用不同的参考范围, 以免出现误判。

关键词:胃蛋白酶原; 体检人群; 影响因素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.020 **中图法分类号:**R735.2
文章编号:1673-4130(2022)06-0730-04 **文献标志码:**A

The expression level and significance of serum pepsinogen in some examination population in Nanjing

LIU Yanqiu¹, CHEN Jiahui¹, WANG Qiongqiong¹, HE Ping¹, WANG Kun², LI Yan^{1△}

1. Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital/Nanjing Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210006, China; 2 Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of serum pepsinogen (PG) in healthy examination population in Nanjing. **Methods** A total of 4 192 of physical examiners of Nanjing areas were selected as subjects. Chemiluminescent Immunoassay method was used to quantitatively detect serum PG I, PG II and PG I/PG II (PGR) levels. The median and 95% confidence interval were calculated. **Results** After comparing the detection levels of PG I, PG II and PGR of different genders, it was found that the detection levels of PG I and PG II in men were higher than those in women, and the differences were statistically significant ($P<0.01$), while the PGR detection results of women were higher than those of men, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The detection value of PG I and PG II in both male and female were gradually increased with age, and PGR levels showed a decreasing trend with age. **Conclusion** In health examination population, serum PG will be affected by factors such as gender and age. When judging the result, it should be carried out in a different range to avoid misjudgment.

Key words: pepsinogen; examination population; influenced factors

胃癌属于最常见的癌症之一, 是导致全球癌症死亡的主要因素^[1]。胃癌的发病率在东亚居首位, 其次是中欧、东欧和南美地区, 在北美和非洲地区则较低^[2-3]。胃癌以 Correa 级联的渐进方式发展。此过程由幽门螺杆菌引发, 首先发生慢性活动性胃炎, 然后发展为慢性萎缩性胃炎、肠化生和发育异常, 最后发展成浸润性癌^[4-5]。因此, 确定萎缩性胃炎作为胃癌癌前病变的危险因子, 对于预防胃癌至关重要。在健康人群的研究中, 采用非侵入性标志物来识别有风险的患者是一种方便且有效的方法。目前, 最常用的是胃蛋白酶原(PG) I 和 PG II。PG 分泌到胃腔中并且

可以在血清中发现, 是胃黏膜终末分化的特定产物。随着胃炎严重程度的增加, 血清 PG I 和 PG II 水平升高, 但是当萎缩性改变发生在胃体时, PG I 水平和 PG I/PG II (PGR) 降低。因此这些标志物可以预测萎缩性胃炎、肠上皮化生和胃癌^[6]。由于 PG 水平会受到地域差异、饮食习惯及性别和年龄等因素的影响, 不同地区的参考值范围可能出现差异, 所以不同地区建立独立的实验室参考范围具有重要的意义。本研究采用全自动化学发光法, 对南京部分健康体检人群血清 PG 水平进行检测, 就 PG I、PG II 及 PGR 在不同性别和年龄段的表达水平进行分析, 为临床进

作者简介: 刘艳秋, 女, 技师, 主要从事医学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: LY7053@126.com。
本文引用格式: 刘艳秋, 陈家慧, 王琼琼, 等. 南京地区体检人群胃蛋白酶原表达水平和意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(6): 730-733.

一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 6 月 3 日至 2020 年 8 月 10 日在南京市第一医院体检的 4 192 例健康者为研究对象。其中男 2 519 例,年龄 20~92 岁;女 1 636 例,年龄 19~90 岁。按照世界卫生组织年龄划分标准,分为以下 3 个年龄段:19~<45 岁、45~<60 岁、60~90 岁。排除标准:患有急性或慢性感染、胃溃疡、恶性肿瘤、胃炎、心血管疾病、肝脏疾病、肺部疾病、肾脏疾病或内分泌疾病者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 所有体检人群清晨空腹采集 5.0 mL 静脉血至采血管中。室温静置后,离心、分离血清,2~8 ℃ 贮存或直接上机检测。

1.2.2 实验室检查 血清 PGI、PGII 检测采用全自动化学发光法,在南京市第一医院核医学科的新产业生物公司 MAGLUMI® X8 仪器上进行检测,试剂由新产业生物公司提供。PG I 试剂批号(09518090501、0951900101、0951900201、0951900301);PG II 试剂批号(0961900301、0961900201、0961900101、0961800101)。

1.2.3 参考区间的建立 依据 CLSI C28-A3 文件标准建立 PG 的参考区间。PG I 水平用第 2.5 个百分点数($P_{2.5}$)和第 97.5 个百分点数($P_{97.5}$)分别表示参考范围的下限和上限;PG II 水平用第 97.5 个百分点数($P_{97.5}$)表示参考范围的上限;PGR 用第 2.5 个百分点数($P_{2.5}$)表示参考范围的下限。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 对数据进行分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性分析,非正态分布的计量资料采用 $M(P_{2.5}, P_{97.5})$ 表示,组间比较 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PGI、PG II、PGR 在不同性别中的比较 男性 PGI、PG II 水平均高于女性,差异有统计学意义($P<0.01$),女性 PRG 高于男性,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 PGI、PG II、PGR 在不同年龄段的差异比较 结果显示,PG I、PG II 水平随着年龄的增加而增加($P<0.01$),不受性别差异的影响;而 PGR 则相反,随着年龄的增加而降低。见表 2。

表 1 不同性别血清 PGI、PG II 水平、PGR 比较 [$M(P_{2.5}, P_{97.5})$]

性别	<i>n</i>	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PGR
男	2 519	88.99(52.35,193.16)	6.75(3.06,20.72)	13.49(5.40,25.64)
女	1 660	79.49(52.16,158.30)	5.33(2.59,19.07)	14.72(5.44,26.95)
<i>Z</i>		12.972	9.409	3.859
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 2 不同性别、年龄组血清 PGI、PG II 水平、PGR 比较 [$M(P_{2.5}, P_{97.5})$]

年龄组	<i>n</i>	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PGR
男				
19~<45 岁组	805	85.69(60.26,153.04)	6.25(2.85,18.95)	14.24(6.23,26.79)
45~<60 岁组	960	89.29(54.33,190.10)*	6.86(3.21,21.42)*	13.35(5.31,24.75)*
60~90 岁组	754	92.65(40.86,219.87)*#	7.21(3.10,24.44)*#	13.11(5.02,25.44)*#
女				
19~<45 岁组	882	76.08(52.95,143.44)	4.77(2.58,18.29)	15.83(6.07,25.25)
45~<60 岁组	504	81.90(51.21,148.91)*	6.09(2.55,19.45)*	13.57(5.32,28.43)*
60~90 岁组	274	88.70(41.82,226.34)*#	7.21(2.85,23.59)*#	12.43(4.69,27.84)*#

注:与同性别 19~<45 岁组比较,* $P<0.01$;与同性别 45~<60 岁组比较,# $P<0.01$ 。

2.3 不同性别、年龄组血清 PGI 水平及 PG II、PGR 的参考范围 结果显示,不同性别年龄组血清 PGI、PG II 水平及 PGR 的参考范围不同,见表 3。

表 3 不同性别、年龄组血清 PGI、PG II 水平、PGR 参考范围

年龄组	PG I (μg/L, $P_{2.5} \sim P_{97.5}$)	PG II (μg/L, $\leq P_{97.5}$) ($\geq P_{2.5}$)	PGR
男			
19~<45 岁组	60.26~153.04	≤ 18.95	≥ 6.23
45~<60 岁组	54.33~190.10	≤ 21.42	≥ 5.31

续表 3 不同性别、年龄组血清 PGI、PG II 水平、PGR 参考范围

年龄组	PG I (μg/L, $P_{2.5} \sim P_{97.5}$)	PG II (μg/L, $\leq P_{97.5}$) ($\geq P_{2.5}$)	PGR
60~90 岁组	40.86~219.87	≤ 24.44	≥ 5.02
女			
19~<45 岁组	52.95~143.44	≤ 18.29	≥ 6.07
45~<60 岁组	51.21~148.91	≤ 19.45	≥ 5.32
60~90 岁组	41.82~226.34	≤ 23.59	≥ 4.69

3 讨 论

胃癌是全球常见的恶性肿瘤,发病率和病死率均较高。由于其预后较差,晚期胃癌患者术后生存率低,对人类的健康造成了严重的威胁^[7]。早期胃癌的临床症状一般表现为非特异性或症状较轻,因此,仅通过临床表现直接做出诊断难度较大,待患者就诊时,病变往往已处于中晚期。降低胃癌病死率的核心在于早发现、早诊断、早治疗。目前,临床上使用的早期胃癌筛查方法主要包括胃镜活组织检查和 X 线钡餐检查,虽然诊断准确率较高,但疼痛程度较大,因此不宜用于疾病筛查^[8]。

天冬氨酸蛋白酶类是一种可由胃黏膜分泌的水解酶,其构成了人 PG 的主要成分。一般由 I 型(PG I)和 II 型(PG II)两种类型组成。PG 水平可直接反映胃黏膜的功能状态与形态,与胃部疾病的分类密切相关。PG I 水平降低与萎缩性胃炎的严重程度相关,同时 PG II 水平升高, PGR 也会降低^[9-10]。此外,当 PGR 下降时,胃癌的风险急剧上升^[11]。基于以上病理学基础,部分研究充分肯定了 PG 检测在胃癌大规模筛查中的价值,并已在一些高流行地区成功实施了该检测,如东亚的日本和韩国,相比之下,中国仍缺乏具体的胃癌筛查计划^[12]。萎缩性胃炎是公认的肠型胃癌前体,通过检测 PG I 和 PGR 诊断萎缩性胃炎具有重要的临床意义。研究表明,不同的国家、地区,性别、年龄、饮食习惯的差异,以及不同幽门螺杆菌的感染水平,其血清 PG 水平都存在一定差异^[13-14]。目前,PG 的检测方法较多,包括直接化学发光法、免疫荧光法、流式荧光法、免疫比浊法、放射免疫分析法等,由于实验室检测方法不同,PG 水平也不同^[15-16]。

本研究采用全自动直接化学发光法对南京地区部分健康体检人群 PG 的水平进行检测,结果显示,男性 PG I、PG II 水平高于女性,而女性 PGR 则高于男性,跟男女性在胃癌发病率上的差异相似,男性的 PG 水平可能受到生活习惯较差、饮食不规律、工作压力大的影响,普遍比女性要高。同时,随着体检人群年龄的增长,无论男性女性,PG I、PG II 均出现上升趋势,而 PGR 则呈现下降趋势,这与国内外部分报道结果一致^[17-18],原因可能为 PG I 的分泌部位主要在胃底主细胞和颈黏液细胞,而 PG II 的分泌部位更广泛,十二指肠、幽门等部位均可分泌,是整个胃部(即胃窦和胃体)炎症的标志物^[19]。随着年龄增长,健康人患慢性胃炎、萎缩性胃炎等胃部疾病的风险和发病率都有所上升,此时 PG I 相应升高,而 PG II 的升高幅度更大,导致 PGR 下降。同时,幽门螺杆菌作为胃癌的独立危险因素之一,也能够通过刺激胃窦内的 G 细胞增加胃泌素水平,进而直接刺激 PG I 和 PG II 的合成与分泌。然而,随着疾病的进展,胃体细胞逐渐丢失,导致 PG I 水平下降,而 PG II 水平较高或保持稳

定, PGR 进一步下降^[20]。

本研究结果显示,按照性别和年龄对 PG I 和 PG II 参考范围进行分析,在 19~<45、45~<60、60~90 岁这 3 个年龄段,男性 PG I 参考范围分别为 60.26~153.04、54.33~190.10、40.86~219.87 $\mu\text{g/L}$, PG II 参考范围分别为 ≤ 18.95 、 ≤ 21.42 、 ≤ 24.44 $\mu\text{g/L}$, PGR 参考范围分别为 ≥ 6.23 、 ≥ 5.31 、 ≥ 5.02 ; 女性 PG I 参考范围分别为 52.95~143.44、51.21~148.91、41.82~226.34 $\mu\text{g/L}$, PG II 参考范围分别 ≤ 18.29 、 ≤ 19.45 、 ≤ 23.59 $\mu\text{g/L}$, PGR 参考范围分别为 ≥ 6.07 、 ≥ 5.32 、 ≥ 4.69 。本研究结果与国外的研究结果有一定差异^[21],可能与地区、检测方法和样本量不同有关。

本研究从健康体检人群中抽取标本,旨在探讨性别与年龄这两个影响因素对于 PG 参考范围的影响及不同水平的临床意义。但种族、体表面积、吸烟、饮酒习惯、胃酸抑制史、幽门螺杆菌治疗史等因素没有排除。因此,进一步的研究旨在探索 PG 在胃部疾病不同病变程度上的变化情况,幽门螺杆菌阳性对 PG 水平的影响,以及 PG 与幽门螺杆菌联合检测在胃癌风险预测中的价值。同时本研究通过对南京地区健康体检人群的 PG 参考范围进行研究,发现和国内外的相关研究结果中存在一定差异的,说明建立本地区不同检测方法下的参考范围具有极大的必要性。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] MATTIUZZI C, LIPPI G. Cancer statistics: a comparison between world health organization (WHO) and global burden of disease (GBD)[J]. Eur J Public Health, 2020, 30(5): 1026-1027.
- [3] RAWLA P, BARSOUK A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1): 26-38.
- [4] LARIO S, BRUNET-VEGA A, QUILEZ M E, et al. Expression profile of circulating microRNAs in the Correa pathway of progression to gastric cancer[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(5): 691-701.
- [5] WANG X, LU B, MENG L, et al. The correlation between histological gastritis staging-‘OLGA/OLGIM’ and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(8): 822-827.
- [6] MUHSEN K, SINNREICH R, MEROM D, et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e024689.

- [7] STRONG V E. Progress in gastric cancer[J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 157-159.
- [8] 余海涛. 胃蛋白酶原检测在早期胃癌筛查中的临床诊断价值[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(67): 150-151.
- [9] BANG C S, LEE J J, BAIK G H. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 657.
- [10] MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, BAGHAEI M, et al. Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer[J]. Biomol Concepts, 2019, 10(1): 82-90.
- [11] MYINT T, SHIOTA S, VILAICHONE R, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in patients with dyspeptic symptoms in Myanmar[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2): 629-636.
- [12] HSU W Y, CHEN C M, TSAI F J, et al. Simultaneous detection of diagnostic biomarkers of alkaptonuria, ornithine carbamoyltransferase deficiency, and neuroblastoma disease by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Clin Chim Acta, 2013, 420: 140-145.
- [13] HUANG R G, XIAO H L, ZHOU B, et al. Serum pepsinogen levels are correlated with age, sex and the level of Helicobacter pylori infection in healthy individuals[J]. Am J Med Sci, 2016, 352(5): 481-486.
- [14] TONG Y, WU Y, SONG Z, et al. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 88.
- [15] 林颜玉, 任志奇, 刘天才, 等. 基于磁珠的胃蛋白酶原 I 和 II 双标记时间分辨荧光免疫分析试剂的研制[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 2016, 38(6): 561-566.
- [16] 何忠发, 骆安德, 卢彦蕙, 等. 流式荧光法检测胃蛋白酶原 I 与 II 的评价及应用分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2707-2710.
- [17] 张守彩, 高玉, 郑桂喜, 等. 两种方法评估胃蛋白酶原在萎缩性胃炎和胃癌中的诊断价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(12): 46-52.
- [18] KODAMA M, OKIMOTO T, MIZUKAMI K, et al. Evaluation of a novel anti-H. pylori antibody detection kit by latex turbidimetric immunoassay[J]. Clin Lab, 2019, 65(6): 10. 7754.
- [19] CHIANG T H, CHIU S Y H, CHEN S L S, et al. Serum pepsinogen as a predictor for gastric cancer death[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(5): e186-e193.
- [20] WANG R, CHEN X Z. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: a cross-sectional study (SIGES)[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4523.
- [21] BAUERSTATTER S, PARISINI A K, FRANZ S, et al. Serum pepsinogen and gastrin concentrations in South American camelids with and without gastrointestinal nematode infection[J]. Small Ruminant Res, 2020, 193: 106277.

(收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-01-05)

(上接第 729 页)

- [10] FOUGERAT A, PAN X, SMUTOVA V, et al. Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice[J]. Mol Metab, 2018, 12(8): 76-88.
- [11] 杨晓燕, 黄勇翔, 刘亚鑫, 等. 血清唾液酸、同型半胱氨酸、白细胞介素-6 联合检测在冠心病危险分层中的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(21): 3121-3123.
- [12] KAWANISHI K, DHAR C, DO R, et al. Human species-specific loss of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase enhances atherosclerosis via intrinsic and extrinsic mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(10): 16036-16045.
- [13] 乔荔, 彭辉. 血清乳凝集素、唾液酸与冠心病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13): 1793-1795.
- [14] ZHANG L, WEI T T, LI Y, et al. Functional metabolomics characterizes a key role for N-Acetylneuraminic acid in coronary artery diseases[J]. Circulation, 2018, 137(8): 1374-1390.
- [15] 周方元, 戴雯, 李艳. 血清唾液酸和乳凝集素在预估冠状动脉粥样硬化性心脏病风险中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(11): 746-750.
- [16] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(12): e56-e528.
- [17] 吴微, 王周哲, 张远生. 血清脂蛋白 a 水平与冠心病患者 Gensini 积分的相关性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(3): 141-143.
- [18] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2021-12-22)