

• 论 著 •

胃蛋白酶原、HLA-G 诊断早期胃癌及癌前病变的临床意义*

印睿¹, 葛建新¹, 黄晓丽^{1△}, 刘一廷¹, 于成功²

1. 南京江北人民医院消化科, 江苏南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科, 江苏南京 210000

摘要:目的 探讨胃蛋白酶原(PG)、人类白细胞抗原-G(HLA-G)对诊断早期胃癌及癌前病变的临床意义。方法 以病理检查诊断的 20 例早期胃癌患者(胃癌组), 30 例癌前病变患者(上皮内瘤变组), 50 例慢性浅表性胃炎患者(对照组)、50 例慢性萎缩性胃炎患者(萎缩性胃炎组)为研究对象。比较 4 组患者血清 PG I、PG II、PG I/PG II (PGR)、HLA-G 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PG I、PG II、PGR、HLA-G 对早期胃癌及癌前病变的诊断价值。结果 与对照组比较, 萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组、胃癌组的 PG I、PGR 水平明显降低, PG II 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 胃癌组 HLA-G 水平明显高于其他 3 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PGR、PG I + PGR、PG II + PGR、PGR + HLA-G 诊断上皮内瘤变的曲线下面积(AUC)分别为 0.705、0.728、0.713、0.721($P < 0.05$); 4 项指标联合检测(PG I + PG II + PGR + HLA-G)诊断上皮内瘤变的 AUC 为 0.734($P < 0.05$)。PG II、PGR、HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.719、0.730、0.674($P < 0.05$); PG II + PGR、PG II + HLA-G、PGR + HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.740、0.723、0.742($P < 0.05$), 明显高于 HLA-G 诊断胃癌的 AUC($P < 0.05$); 4 项指标联合检测(PG I + PG II + PGR + HLA-G)对诊断胃癌有一定价值($P < 0.05$), 其 AUC 均高于上述指标单独及两项联合检测。结论 PG I、PG II、PGR、HLA-G 对早期胃癌及癌前病变具有良好的诊断价值, 4 项指标联合检测有助于提高临床诊断价值。

关键词:胃蛋白酶原 I; 胃蛋白酶原 II; 胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II; 人类白细胞抗原-G; 早期胃癌; 癌前病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.008

中图法分类号:R446.6;R735.2

文章编号:1673-4130(2021)24-2977-04

文献标志码:A

Clinical significance of pepsinogen and HLA-G in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions*

YIN Rui¹, GE Jianxin¹, HUANG Xiaoli^{1△}, LIU Yiting¹, YU Chenggong²

1. Department of Gastroenterology, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Gastroenterology, Gulou Hospital Affiliated to School of Medicine to Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of pepsinogen (PG) and human leukocyte antigen G (HLA-G) in the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions. **Methods** A total of 20 cases of early gastric cancer (gastric cancer group), 30 cases of precancerous lesions (intraepithelial neoplasia group), 50 cases of chronic superficial gastritis (control group), 50 cases of patients with chronic atrophic gastritis (atrophic gastritis) were selected as the research objects. The levels of serum PG I, PG II, PG I/PG II (PGR) and HLA-G were compared among the four groups. The diagnostic values of PG I, PG II, PGR and HLA-G in early gastric cancer and precancerous lesions were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of PG I and PGR in atrophic gastritis group, intraepithelial neoplasia group and gastric cancer group significantly decreased, while PG II significantly increased compared with those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). HLA-G in gastric cancer group was significantly higher than that in other three groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of PGR, PG I and PGR, PG II and PGR, PGR and HLA-G were 0.705, 0.728, 0.713, 0.721 in the diagnosis of intraepithelial neoplasia ($P < 0.05$). The AUC of combined detection of PG I, PG II, PGR, HLA-G was 0.734 in the diagnosis of intraepithelial neoplasia ($P < 0.05$). The AUC of PG II, PGR and HLA-G were

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470819)。

作者简介:印睿,男,主治医师,主要从事消化道早期癌症相关研究。△ 通信作者, E-mail:ospwlf@163.com。

本文引用格式:印睿,葛建新,黄晓丽,等.胃蛋白酶原、HLA-G 诊断早期胃癌及癌前病变的临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42

0.719, 0.730, 0.674 in the diagnosis of gastric cancer ($P < 0.05$). The AUC of PG II and PGR, PG II and HLA-G, PGR and HLA-G were 0.740, 0.723, 0.742 in the diagnosis of gastric cancer ($P < 0.05$), and their AUC were higher than that of HLA-G in the diagnosis of gastric cancer ($P < 0.05$). The AUC of combined detection of PG I, PG II, PGR and HLA-G was 0.734 in the diagnosis of gastric cancer ($P < 0.05$), which was higher than those of single or two indicators of the above. **Conclusion** PG I, PG II, PGR and HLA-G have good diagnostic value for early gastric cancer and precancerous lesions, the combined detection of four indicators could improve the clinical diagnosis value.

Key words: pepsinogen I; pepsinogen II; pepsinogen I/pepsinogen II; human leukocyte antigen G; early gastric cancer; precancerous lesions

血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II、PG I/PG II (PGR)不仅反映了胃体黏膜腺体和细胞的数量,也反映了黏膜萎缩的程度,血清 PG 水平的变化是胃癌前兆的亚临床指标,因此,有学者将血清 PG 水平的检测称作“血清学活检”,但单纯的血清 PG 水平对早期胃癌及癌前病变的诊断价值不理想^[1-3]。有研究显示,人类白细胞抗原-G(HLA-G)可在大多数胃癌早期阶段表达,而且其表达与肿瘤的位置、组织学分型、侵犯深度、机体免疫反应、淋巴结转移、临床分期等均有密切联系,例如恶性程度越高、组织遗传编码越紊乱的胃癌其 HLA-G 表达水平越高,贲门部胃癌组织比胃底部、胃体部胃癌组织 HLA-G 表达水平高^[4-5]。本研究通过分别检测确诊为早期胃癌、浅表性胃炎、上皮内瘤变、慢性萎缩性胃炎患者血清中 PG I、PG II、PGR、HLA-G 水平,评估以上指标在诊断早期胃癌及癌前病变中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2020 年 10 月在南京江北人民医院因胃部不适进行检查的 150 例患者作为研究对象。纳入标准:(1)临床资料完整,年龄 40~65 岁;(2)患者对本研究全部知情。排除标准:(1)近 3 个月内有胃切除术、黏膜切除术等相关治疗史;(2)半年内进行过幽门螺杆菌根除治疗;(3)近 15 d 服用过影响胃肠激素、PG、HLA-G 等指标的药物;(4)存在心、肺、肝、肾等重要器官功能不全;(5)入组前已确诊为胃癌或癌前病变,并进行过治疗。所有研究对象以病理检查作为金标准对患者进行最终确诊,其中 20 例早期胃癌患者(胃癌组),30 例癌前病变患者(上皮内瘤变组),50 例慢性浅表性胃炎患者(对照组),50 例慢性萎缩性胃炎患者(萎缩性胃炎组)。对照组为浅表性胃炎,有炎性细胞浸润;萎缩性胃炎

组为胃黏膜萎缩,有炎性细胞浸润,或有腺体肠上皮化生;上皮内瘤变组包括低级别和高级别上皮内瘤变;胃癌组包括腺癌、印戒细胞癌、鳞癌等。胃癌组中男 12 例、女 8 例,年龄 40~64 岁、平均(52.83±5.21)岁;上皮内瘤变组中男 19 例、女 11 例,年龄 42~65 岁、平均(53.04±5.73)岁;对照组中男 32 例、女 18 例,年龄 41~65 岁、平均(52.28±5.47)岁;萎缩性胃炎组中男 34 例、女 16 例,年龄 42~65 岁、平均(52.45±5.39)岁。4 组患者在性别、年龄方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经南京江北人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 采集全部患者的前臂外周静脉血 2 mL,送检验科进行 PG I、PG II、HLA-G 水平检测,试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供,所有操作严格按照试剂盒说明书规范操作,计算 PGR,由同组检验医师进行数据资料审核。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 PG I、PG II、PGR、HLA-G 和多项指标联合对上皮内瘤变、胃癌的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 PG、HLA-G 水平比较 与对照组比较,萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组、胃癌组的 PG I、PGR 明显降低,PG II 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃癌组 HLA-G 水平明显高于其他 3 组,萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组的 HLA-G 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者血清 PG I、PG II、PGR、HLA-G 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PGR	HLA-G(U/mL)
对照组	50	142.38±39.75	14.83±4.10	15.20±4.12	41.29±6.12
萎缩性胃炎组	50	127.75±30.64 ^a	20.72±5.26 ^a	9.16±3.05 ^a	43.48±7.09 ^a
上皮内瘤变组	30	117.40±24.09 ^{ab}	32.60±8.17 ^{ab}	8.93±2.94 ^{ab}	43.27±7.30 ^a
胃癌组	20	90.26±35.16 ^{abc}	30.15±6.63 ^{abc}	4.67±1.26 ^{abc}	82.51±9.67 ^{abc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与萎缩性胃炎组比较,^b $P < 0.05$;与上皮内瘤变组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 各项指标诊断上皮内瘤变的价值 PGR、PG I + PGR、PG II + PGR、PGR + HLA-G 诊断上皮内瘤变的 AUC 分别为 0.705、0.728、0.723、0.721 ($P < 0.05$)；4 项指标联合检测 (PG I + PG II + PGR + HLA-G) 诊断上皮内瘤变的 AUC 为 0.734 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各项指标诊断胃癌的价值 PG II、PGR、HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.719、0.730、

0.674 ($P < 0.05$)；PG II + PGR、PG II + HLA-G、PGR + HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.740、0.723、0.742 ($P < 0.05$)，且 AUC 均高于 HLA-G 诊断胃癌的 AUC ($P < 0.05$)；4 项指标联合检测 (PG I + PG II + PGR + HLA-G) 诊断胃癌的 AUC 为 0.753 ($P < 0.05$)，明显高于上述指标单独及两项联合检测。见表 3。

表 2 各项指标诊断上皮内瘤变的价值

项目	AUC	标准误差	渐进显著性	上限	下限	检验效能
PG I	0.612	0.068	0.076	0.702	0.490	0.281
PG II	0.579	0.059	0.159	0.683	0.472	0.239
PGR	0.705	0.051	0.000	0.831	0.641	0.945
HLA-G	0.634	0.057	0.108	0.725	0.490	0.104
PG I + PGR	0.728	0.048	0.000	0.821	0.614	
PG II + PGR	0.713	0.055	0.000	0.813	0.633	
PGR + HLA-G	0.721	0.052	0.000	0.846	0.672	
PG I + PG II + PGR + HLA-G	0.734	0.051	0.000	0.885	0.683	

表 3 各项指标诊断胃癌的价值

检验变量	AUC	标准误差	渐进显著性	上限	下限	检验效能
PG I	0.521	0.045	0.418	0.627	0.453	0.062
PG II	0.719	0.031	0.000	0.804	0.647	0.614
PGR	0.730	0.042	0.000	0.825	0.635	0.902
HLA-G	0.674	0.042	0.023	0.678	0.521	0.389
PG II + PGR	0.740	0.038	0.000	0.830	0.653	
PG II + HLA-G	0.723	0.034	0.000	0.792	0.651	
PGR + HLA-G	0.742	0.041	0.000	0.662	0.826	
PG I + PG II + PGR + HLA-G	0.753	0.043	0.000	0.660	0.837	

3 讨 论

PG 是胃蛋白酶的前体，有 PG I 和 PG II 两种同工酶原，是人胃黏膜主要含有的两种天门冬氨酸蛋白酶，主要由胃底和胃体的主细胞和颈黏液细胞分泌，PG II 也可由胃窦幽门腺和近端十二指肠 Brunner 腺产生^[6-8]。既往研究表明，血清 PG 能够反映胃黏膜功能状态，可以作为萎缩性胃炎诊断的血清标志物^[9-10]。轻度胃炎导致循环中的 PG I 和 PG II 水平升高，随着胃炎进展，逐渐发生胃体黏膜萎缩、肠上皮化生，使 PG II 水平持续升高，同时 PG I 水平降低，从而使 PGR 降低^[11]。

胃癌是危害人类身体健康最常见的恶性肿瘤之一，是目前全球排名第二位的恶性肿瘤死亡病因^[12]。胃癌起病隐匿，大多数患者出现腹痛、呕血、黑便等消化道症状才就诊，此时已为进展期。研究显示，早期胃癌的 5 年生存率大于 90%，远高于进展期胃癌生存率(30%)，所以早期发现胃癌对患者的预后至关重要^[13-14]。如何筛查早期胃癌成为医务工作者研究的

热点。单纯检测 PG 筛查胃癌的灵敏度及特异度均较低，不能满足筛查的需求。活检是目前消化科医师最常用且最有效的早期癌症筛查手段，但由于操作水平有差异，镜下早期胃癌的诊断率在不同医院及医师之间存在极大差异，如何提高镜下早期胃癌的检出率，弥补操作水平带来的差异成为基层医院急需解决的问题^[15]。而新型标志物 HLA-G 为提高早期胃癌的筛查提供了新的思路^[16]。HLA-G 是一种非经典的主要组织相容性抗原，现有研究推测，HLA-G 在肿瘤的免疫逃逸过程中可能起着重要的作用，肿瘤细胞 HLA-G 的过量表达可通过抑制肿瘤反应性 CD4⁺T 细胞，以及 NK 细胞、T 细胞的增殖，从而帮助肿瘤细胞逃避宿主的免疫反应^[17-18]。因此，HLA-G 的检测极有可能成为早期胃癌筛查的重要新型标志物^[19]。

本研究结果发现，与对照组比较，萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组、胃癌组的 PG I、PGR 水平明显降低，PG II 水平明显升高，胃癌组的 HLA-G 水平明显高于其他 3 组。随着癌前病变及早期胃癌的发生，胃黏膜

细胞被大量损伤,引起 PG I 水平明显降低,而胃其他部位的细胞分泌大量的 PG II 进入血液,引起 PG II 血清水平升高^[20]。HLA-G 直接参与胃癌肿瘤免疫应答,可抑制 T 细胞和 NK 细胞的功能,促进胃癌的发展^[21]。本研究结果提示,PG I、PG II、PGR、HLA-G 在早期胃癌及癌前病变患者间存在明显差异。通过 ROC 曲线分析发现,PG I、PG II、PGR、HLA-G 联合检测诊断早期胃癌的 AUC 明显高于单独及两项联合检测。

综上所述,PG I、PG II、PGR、HLA-G 对早期胃癌具有良好的诊断价值,4 项指标联合检测有助于提高临床诊断价值。

参考文献

- [1] 林艳,吕小锦,马玲敏,等.胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌对早期胃癌筛查的价值[J].中国卫生检验杂志,2020,30(2):189-191.
- [2] 韦娜,何三军.血清胃蛋白酶原对胃癌患者预后的预测价值[J].徐州医科大学学报,2020,40(6):419-422.
- [3] 伍玉婷,张雪辉,庞子娟,等.胃蛋白酶原及比值、胃泌素-17、幽门螺杆菌 IgG 抗体检测在胃癌筛查中的价值研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(9):1516-1519.
- [4] 徐丹萍,章彤彤,王青,等.胃癌患者外周血 HLA-G 表达水平研究及其临床意义[J].中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(7):487-493.
- [5] 杨友鹏,赵晓琳,牟方宏,等.胃癌患者血清可溶性人白细胞抗原-G、生长分化因子 15 水平变化及临床意义[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(4):280-283.
- [6] 胡玲,张滔,唐静,等.长非编码 RNA HOTAIR 调控胃癌细胞 SGC-7901 来源肿瘤干细胞样细胞[J].中国生物化学与分子生物学报,2018,34(4):440-445.
- [7] 张逸彪,郭丽丽,杨辰.胃癌前病变患者胃蛋白酶原、促胃液素-17 水平变化及幽门螺杆菌感染情况[J].中国微生物学杂志,2020,32(3):306-308.
- [8] 葛海燕,陈桂明.胃蛋白酶原水平与幽门螺杆菌感染及胃黏膜疾病分析[J].临床血液学杂志,2020,33(2):97-100.
- [9] 雷洪军,潘金,曹丽鹏,等.血清胃泌素-17、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、同型半胱氨酸在萎缩性胃炎患者表达的临床意义[J].实用医院临床杂志,2020,17(5):135-

138.

- [10] 仁青东主,华青措,斗周才让,等.慢性萎缩性胃炎藏医四诊表象与 G17 及 PG I/PG II 的相关性研究[J].中华中医药杂志,2019,34(8):3736-3738.
- [11] 蔡利军,马海波,施易辉,等.血清胃蛋白酶原检测在胃癌高风险人群中的应用价值及中医证候相关性研究[J].浙江中医药大学学报,2020,44(4):332-338.
- [12] 刘兵,赵勇,潘旭松,等.胃蛋白酶原与肿瘤标志物联合检测在胃癌诊断中的临床价值[J].中国现代普通外科进展,2019,22(8):655-656.
- [13] 康晶,马振东,程慧,等.血清胃蛋白酶原检测在萎缩性胃炎和胃癌诊断中的临床意义[J].大连医科大学学报,2020,42(2):128-132.
- [14] 赵娟娟,雷鑫明,孙爱华.胃癌及萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原和幽门螺旋杆菌抗体检测的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2020,30(12):1455-1457.
- [15] 崔创撑,时宏,田景坤,等.ME-NBI 和多层螺旋 CT 对早期胃癌诊断价值分析[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(1):94-96.
- [16] 刘思涵,孙祥,汪毅,等.胃癌患者血清 sHLA-E 和 sHLA-G 的表达水平及临床意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(3):30-34.
- [17] 谭银利,陈和安,刘飞.外周血胃蛋白酶原 I 与胃泌素-17 及可溶性人白细胞抗原-G 检测对胃癌的诊断价值[J].中国临床药理学杂志,2017,33(10):945-947.
- [18] 高涛,高媛.血清可溶性人类白细胞抗原 G 在胃癌患者中的检测价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(15):2133-2135.
- [19] 周宇,陈蓉,夏先根.CEA 联合 sHLA-G、PG、DKK-1 在胃癌早期诊断及淋巴结转移预测中的临床价值[J].华南国防医学杂志,2020,34(5):314-317.
- [20] 郭英杰,于海东,李鲜爱.血清胃蛋白酶原检测与胃镜检查诊断萎缩性胃炎的临床价值比较[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(6):791-793.
- [21] 丁娟,郑桂喜,杜鲁涛,等.外周血 sHLA-G 与 PGR、GPR 联合检测在胃癌诊断中的效能评估[J].山东大学学报(医学版),2015,12(11):59-63.

(收稿日期:2021-05-13 修回日期:2021-10-12)

(上接第 2976 页)

- [18] FANG C T, CHUANG Y P, SHUN C T, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications[J]. J Exp Med, 2004, 199(5):697-705.
- [19] LI C, MA G, YANG T, et al. A rare carbapenem-resistant hypervirulent K1/ST1265 *Klebsiella pneumoniae* with an untypeable blaKPC-harboured conjugative plasmid[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22:426-433.
- [20] STRUVE C, ROE C C, STEGGER M, et al. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. mBio, 2015, 6(4):e00630.

- [21] LI J, SHENG Y, MA R, et al. Identification of a depolymerase specific for K64-Serotype *Klebsiella pneumoniae*: potential applications in capsular typing and treatment[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2):144.
- [22] YAO H, QIN S S, CHEN S, et al. Emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1):25.
- [23] DU P, ZHANG Y, CHEN C. Emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1):23-24.

(收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-07-17)