

胃蛋白酶原、胰蛋白酶原-2、肿瘤标志物 在胃癌诊断中的应用评价

张 艺 张 珏 马智鸿 朱 岚 黄 飏

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“胃癌风险因素的高通量筛查及其在胃癌早期诊断中的应用”(H200856)

作者单位:214063 无锡市,江苏省原子医学研究所

【摘要】 目的 探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胰蛋白酶原-2(trypsinogen-2, TAT2)、CEA、CA50、CA242 指标在胃癌早期诊断中的应用价值。方法 选择 2008 年 6 月至 2008 年 7 月无锡市第二人民医院住院胃癌患者 116 例及健康体检者 60 例。采用时间分辨荧光免疫(time-resolved fluoroimmunoassay, TRFIA)分析法,检测受检者血清中 PGI、PGII、CEA、CA50、CA242、TAT2 含量,并计算 PGI/PGII 比值,分析两组间各检测指标的差异。结果 胃癌患者组与健康对照组血清 PGI、PGI/PGII、TAT2、CEA、CA50、CA242 水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而 PG II 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。单项检测 PGI、PGI/PGII、CEA、CA50、CA242、TAT2 诊断胃癌的敏感度分别是 34.48%、38.79%、12.93%、13.79%、26.72%和 27.59%,特异性均在 85%以上。而多项指标联合检测可有效提高敏感度,且特异性保持较高水平(均大于 80%)。其中 PGI、PGI/PGII 和 TAT2 三项指标联合检测敏感度为 70.96%,再增加肿瘤标志物 CEA、CA50 与 CA242 全检,敏感度为 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 水平比单项检测指标更能显著提高胃癌检出概率。

【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 and tumor marker in gastric cancer diagnosis

ZHANG Yi, ZHANG Jue, MA Zhi-hong, et al. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China

【Abstract】 Objective To study the clinical value of the pepsinogen (PG), trypsinogen-2 (TAT2), CEA, CA50, CA242 for the diagnosis of gastric cancer. **Methods** 116 cases patient with gastric cancer and 60 cases healthy people were collected from the Second People's Hospital of Wuxi. The levels of serum PGI, PGII, TAT2, CEA, CA50 and CA242 as well as PGI/PGII ratio were determined by time-resolved fluoroimmunoassay (TRFIA) and the difference between the two groups were analyzed. **Results** There were statistical difference between the two groups in the levels of PGI, PGI/PGII, CEA, CA50, CA242, TAT2 (P all < 0.05). There was no statistical difference in the levels of PGII between the two groups($P > 0.05$). The sensitivity of PGI, PGI/PGII ratio, CEA, CA50, CA242 and TAT2 to diagnose gastric cancer were 34.48%, 38.79%, 12.93%, 13.79%, 26.72% and 27.59% respectively and the specificity all above 85%. The sensitivity of parallel detection for gastric cancer screening was superior to detecting PG concentrations only, meanwhile the specificity maintained high and all of which were more than 80%. The sensitivity of parallel detection of PGI, PGI/PGII ratio and TAT2 was 70.96%. If adding tumor marker tests such as CEA, CA50 and CA242, the sensitivity increased to 84.02% and got a high positive predictive ratio and a low negative predictive ratio. **Conclusion** Combined determination of serum levels of PGI, PGI/PGII ratio, TAT2, CA242, CA50 and CEA in TRFIA with high throughout quality can obviously improve the positive rate of gastric cancer mass screening.

【Key words】 Pepsinogen; Trypsinogen-2; Tumor marker; 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%,排名第一^[1]。因此,如何提高胃癌的诊断筛查率,已成为

检验医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^[2-4]。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,且价格较高,不易普及。因此研究探索首先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,本文将胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胰蛋白酶原(trypsinogen-2, TAT2)和肿瘤标志物检测组合起来,采用时间分辨荧光免疫(time-resolved fluoroimmunoassy, TRFIA)检测胃癌患者血清中 PGI、PGII、CEA、CA50、CA242 和 TAT2 含量并进行了评估。探讨其在胃癌早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选择 2008 年 6 月至 2008 年 7 月无锡市第二人民医院经胃镜检查 and 病理组织切片确诊的胃癌患者 116 例为患者组,其中男 90 例,女 26 例,平均年龄(60±12)岁。60 例健康体检者为对照组,其中男 39 例,女 21 例,平均年龄(41±9)岁。受试者清晨空腹抽取静脉血 5 ml,以离心半径 5.5 cm, 3000 r/min 离心 15 min 收集血清, -20℃ 冻存,检测前 1 h 室温复溶。

1.2 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医学研究所研制。采用 PE 公司 AutoDELFIA1235 全自动 TRFIA 分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件,计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 不同受试组各指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PGI(ng/ml)	PGII(ng/ml)	PGI/PGII	CEA(ng/ml)	CA50(U/ml)	CA242(U/ml)	TAT2(ng/ml)
患者组	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	60	162.23±55.07	14.00±8.57	16.44±5.57	2.60±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:* 与对照组比较, *P* < 0.05

表 3 并联检测诊断胃癌的敏感度、特异性、阳性似然比和阴性似然比

项目组合	联合敏感度(%)	联合特异性(%)	阳性似然比	阴性似然比
PGI+PGI/PGII+TAT2	70.96	83.91	4.41	0.35
PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242	78.72	83.91	4.89	0.25
PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242+CA50	81.65	82.51	4.67	0.22
PGI+PGI/PGII+TAT2+CA242+CA50+CEA	84.02	82.51	4.80	0.19

2.1 对照组与患者组各指标检测结果的比较 胃癌患者血清中 CEA、CA50、CA242 及 TAT2 含量明显高于对照组,差异均具有统计学意义(*P* 均 < 0.05);且 PGI、PGI/PGII 明显低于对照组,差异亦均具有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。而 PGII 含量两组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 各指标对胃癌的临床性能评价 由表 2 可见: 单项指标检测敏感度由高到低分别是 PGI/PGII (38.79%)、PGI (34.48%)、TAT2 (27.59%)、CA242 (26.72%)、CA50 (13.79%)、CEA (12.93%); 特异性均在 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%。且由表 2 可知, PGI/PGII 在胃癌诊断中的临床应用价值最高。

表 2 各检测指标对胃癌诊断的临床性能评价(%)

性能评价指标	PGI	PGI/PGII	CEA	CA50	CA242	TAT2
敏感度	34.48	38.79	12.93	13.79	26.72	27.59
特异性	88.33	100.00	100.00	98.33	100.00	95.00
准确度	52.84	59.66	42.61	42.61	51.7	50.57

2.3 联合诊断的效果 不同指标联合检测对胃癌的临床性能评价如表 3 所示。

联合检查较单项检查,筛查效果显著提高。PGI、PGI/PGII 和 TAT2 的联合敏感度(70.96%)较单检 PGI/PGII 敏感度(38.79%)明显上升。增加筛查项目,联合敏感度逐渐升高,三项至六项联合筛查敏感度分别是 70.96%、78.72%、81.65% 和 84.02%; 联合筛查特异性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,见图 1、2。

3 讨论

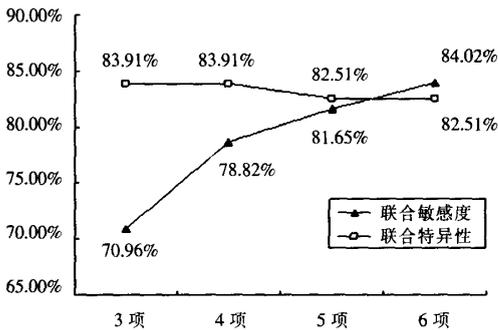


图 1 多项指标联合检测的敏感度和特异性比较

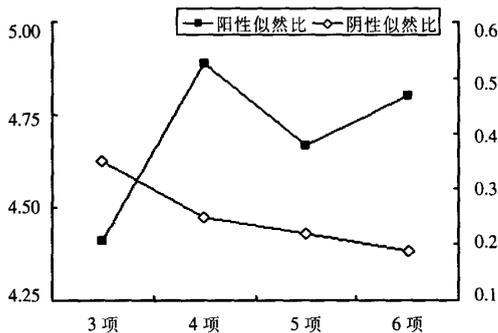


图 2 多项指标联合检测的阳性似然比和阴性似然比比较

PG 是胃黏膜分泌的特异性功能酶—胃蛋白酶的无活性前体,依据生化和免疫活性特征不同可分为两个亚群:PGI 和 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^[5,6]。本研究结果表明,胃癌组 PGI、PGI/PGII 水平较对照组显著降低 ($P < 0.05$),而 PGII 水平较对照组无明显变化,印证了血清 PGI、PGI/PGII 降低与胃癌发病密切相关,反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^[7]。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期诊断率提高到 90%^[8,9]。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、PGI/PGII 敏感度分别为 34.48% 和 38.79%。在保证 PG 高特异性的同时,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^[10]。与健康者相比,胃癌患者血清 TAT2 含量显著上升 ($P < 0.05$),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 PG 组合检测胃癌,其联合敏感度高达 70.96%,且具备 83.91% 的较高特异性,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,常用于辅助诊断胃肠道肿瘤,有助良恶性肿瘤疾病的鉴别^[11]。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 PG 亚群、TAT2 多项联检,则有助于提高联合检测的敏感度,并保持较高特异性。

本文研究结果表明,通过优化实验设计,采用多项指标联合检测,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、PGI/PGII 和 TAT2 三项指标联检能明显提高筛查效率,PGI、PGI/PGII、TAT2 和 CA242 四项指标联检是比较经济可行的,全检六项能达到本研究的最高敏感度和特异性。根据实际需要,联合检测血清 PGI、PGI/PGII、TAT2、CEA、CA50、CA242 可显著提高胃癌检出率,在人群筛查中具有普及价值。

4 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. 中华肿瘤杂志, 2004, 26: 4-9.
- 2 Fox G, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. 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. 中华肿瘤杂志, 2002, 24: 1-3.
- 4 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis. J physiol pharmacol, 2009, 60: 3-21.
- 5 Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. Am J Gastroenterol, 1998, 93: 1090-1096.
- 6 Di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. Dig Liver Dis, 2008, 40: 523-530.
- 7 吕国强, 肖志坚, 沈东安, 等. 胃蛋白酶亚群在胃癌及其术后血清含量变化的临床价值. 中华消化杂志, 1999, 19: 265-266.
- 8 Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. J Minerva Gastroenterol Dietol, 2003, 49: 11-21.
- 9 Aoki K, Misumi J, Kimura T, et al. Evaluation of cutoff 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 Epidemiol, 1997, 7: 143-151.

11 汪子伟, 王克义, 编. 肿瘤的化验. 浙江: 杭州出版社, 2001, 50-77.

10 范振符, 范飞舟, 杨剑, 等. 肿瘤相关胰蛋白酶原-2 的研究进展. 标记免疫分析与临床, 2004, 11: 105-107.

(收稿日期: 2010-10-21)

(本文编辑: 陈淑连)



2011 年第二届中国分子诊断技术大会

分子诊断技术以其显著优势和巨大潜力, 已成为保障人类健康的最重要的高科技手段之一。为扩大交流, 搭建起前沿研究与临床应用间畅通的桥梁, 探讨逐步建立完善的分子诊断技术质量控制体系, 由中国工程院医药卫生学部、中国医院协会临床检验管理专业委员会、中华医学会检验分会、中国医师协会检验医师分会、中国医药生物技术协会和全国生物芯片标准化技术委员会主办, 由重庆医科大学、中国医院协会临床检验管理专业委员会分子诊断技术与质量管理分委会及中国医药生物技术协会生物芯片分会承办的“第二届中国分子诊断技术大会”定于 2011 年 4 月 7-9 日在重庆国际会议展览中心召开。

会议议题: 分子诊断前沿技术; 恶性肿瘤的分子诊断; 感染与免疫分子诊断; 肝病与肾病的分子检测; 遗传性疾病的分子检测; 青年转化医学论坛。

大会特邀演讲嘉宾: 曹雪涛、程京、樊代明、顾健人、贺福初、贺林、刘志红、曾溢滔、钟南山院士就“免疫分子与疾病诊断”、“基于单分子单细胞的分子检测技术”、“胃癌的分子诊断”、“肿瘤发生发展的系统调控及其用于临床检验的思考”、“蛋白质组学-开辟分子医学的新时代”、“出生缺陷的问题及诊断技术趋势”、“肾脏疾病的分子诊断”、“遗传病的分子诊断”、“分子检测在呼吸系统疾病诊断中的应用”做大会报告。另外, 还邀请 Mathias Uhlen 瑞典皇家工程院院士做 From genomics to the human proteome--a protein atlas of cells, tissues and organs for the development of molecular diagnostics 报告。

1 大会网址

2 注册: 在线注册; 注册费: 2011 年 2 月 15 日前 (后) 交费; 全费注册: 1350 元/人 (1500 元/人); 学生注册: 800 元/人 (900 元/人); 陪同人员注册: 400 元/人 (400 元/人)。

3 注册费缴纳方式

户名: 北京护航广告有限公司
开户行: 交通银行北京和平里支行胜古园分理处
账号: 1100 6090 7018 0100 16067

(汇款时请务必在附言中注明是“第二届分子诊断大会

注册费”, 并请一定写清楚姓名)

大会注册联系人: 唐晓溪

电话: 13811430493; E-mail: xxtang@capitalbio.com

4 大会投稿指南: 会议论文分口头报告和墙报两种形式。论文内容须与大会议题一致, 以中文书写, 采用 MS Word 格式进行编辑。摘要字数应少于 1000 字, 最多包含两张图。摘要中应包括以下信息: 论文题目; 讲演者的姓名、单位名称、邮政地址、电子邮件地址、电话和传真号码; 其他作者的姓名和工作单位; 通讯作者的联系方式; 如是国家或省部委资助项目, 请注明项目名称、基金来源及项目批准号; 希望报告的形式: 口头报告或墙报; 研究成果的意义、主要内容、创新点、研究方法和实验结果。

5 摘要提交方式: 摘要请以附件的形式通过电子邮件发送至: wlxing@tsinghua.edu.cn

6 摘要评审: 论文摘要经会议技术委员会及相关专家评审后确定是否录用。被录用的摘要组委会将择优通知提交全文, 经进一步审稿录用后在《中华检验医学杂志》发表。

7 摘要提交截止日期: 2011 年 2 月 1 日; 摘要录用通知将于 2011 年 3 月 1 日前发出。

8 奖项设置: 金奖 1 名 5000 元; 银奖 1 名 4000 元; 铜奖 1 名 3000 元。

9 继续教育学分: 每位正式注册参会代表可获继续教育学分 10 分。

10 大会展会及招商: 本次大会将同时为检验行业的仪器、试剂厂商、服务商提供展览专场, 为仪器、试剂厂商与客户进行专业交流、业务洽谈提供良好契机。展位数量有限, 望厂家提前预订。

大会展会招商联系人: 刘清

电话: 13811361735; E-mail: qingliu@capitalbio.com

11 旅游信息: 大会为参会代表提供优惠价格的团体旅游, 旅游路线包括: (1) 重庆市大足石刻一日游; (2) 重庆仙女洞二日游。

报名参加旅游的代表请在会议注册表中选择旅游路线。