

• 临床检验研究论著 •

建立健康者血清胃蛋白酶原参考值区间的初步研究^{*}

陈虹亮,滕文友,袁红霞,朱乐攀,张扬南,黄常洪,刘伟,代国知

(郴州市第一人民医院检验医学中心,湖南郴州 423000)

摘要:目的 探讨健康者血清胃蛋白酶原(PG)的分布特征并建立其参考值范围。方法 选择健康体检者 3 753 例,根据年龄将其分为<45 岁、45~<60 岁、≥60 岁组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法进行 PG I、II 检测。结果 不同年龄段男、女性健康者血清 PG I、PG II 及 PG I/PG II 检测结果均呈偏态分布($P<0.05$)。女性健康者血清 PG I、PG I/PG II 水平显著高于男性($P<0.01$)。相同年龄,男、女性健康者血清 PG II 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。相同性别,不同年龄组间 PG I 水平两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PG II 水平随着年龄增大而升高($P<0.01$);PG I/PG II 水平随着年龄增大而减低($P<0.05$)。采用百分位数法确定其 95% 参考值范围,PG I 取双侧参考值区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$),PG II 取单侧上限($\leq P_{95}$),PG I/PG II 取单侧下限($\geq P_5$)。结论 健康人群血清 PG I、PG II、PG I/PG II 参考值区间的制定可以为胃病的防治工作提供依据。

关键词:胃蛋白酶原类; 参考值; 酶联免疫吸附测定; 健康者

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)10-1251-03

Preliminary research on the establishment of reference interval of serum pepsinogen in healthy people^{*}

Chen Hongliang, Teng Wenyong, Yuan Hongxia, Zhu LEPAN, Zhang Yangnan, Huang Changhong, Liu Wei, Dai Guozhi

(Center for Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423000, China)

Abstract:Objective To investigate the distribution characteristics of serum pepsinogen(PG) in healthy people and its reference interval establishment. **Methods** 3 753 healthy people were enrolled and divided into <45-year old, 45- <60-year old and ≥60-year old group according to their ages. Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect PG I, II. **Results** Detection results of serum PG I, PG II and PG I/PG II of male and female healthy people in different age group showed a skewed distribution($P<0.05$). Serum PG I and PG I/PG II levels of females were significantly higher than males($P<0.01$). In the same age group, difference of serum PG II levels between males and females was not statistically significant($P>0.05$). In the same gender, pairwise comparison of PG I levels was conducted in different age groups, and the difference showed no statistical significance($P>0.05$). PG II level increased with age increasing($P<0.01$) while PG I/PG II level increased with age reducing($P<0.05$). Percentile method was adopted to determine the 95% reference interval, the bilateral reference intervals ($P_{2.5} - P_{97.5}$) was taken for PG I, unilateral upper limit($\leq P_{95}$) for PG II and unilateral limit ($\geq P_5$) for PG I/PG II. **Conclusion** The establishment of serum PG I, PG II, PG I/PG II reference intervals of healthy people provides a basis for the prevention and treatment for stomach disease.

Key words: pepsinogens; reference values; enzyme-linked immunosorbent assay; healthy people

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃液中胃蛋白酶的无活性前体物质,根据其生化性质和免疫原性,将其分为 PG I 和 PG II 2 个亚群。PG I 主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌;PG II 除由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外,贲门腺和胃窦幽门腺的黏液颈细胞以及十二指肠上段也能分泌^[1]。正常情况下约 1% 的 PG 进入血液循环,进入的量十分稳定,因此,血清 PG 可反映胃黏膜腺体和细胞的数量,也间接反映了胃黏膜不同部位的分泌功能。PG I 是检测胃泌酸腺细胞功能的指标,胃酸分泌增加,则血清 PG I 水平升高;胃酸分泌减少或胃黏膜腺体萎缩,则 PG I 降低。PG II 与胃底黏膜病变的相关性较大(相对于胃窦黏膜),其升高与胃底腺萎缩、胃上皮化生或假幽门腺化生、异型增殖有关;PG I/PG II 比值的进行性降低与胃黏膜萎缩相关^[2]。近年来,国内、外研究表明,PG 及其亚群比值的改变对胃部疾病及胃癌的诊断具有一定的参考价值,以 PG 作为肿瘤标志物的研究已成为肿瘤学研究的一个新领域^[3]。本研究对健康体检者血清 PG 的分布特征进行分析,并建立其正常参考值范围,为进一步的相关研究提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2013 年 6 月于本院体检中心体检且具有详细临床检测资料的健康体检者 3 753 例,其中,男 2 304 例,女 1 449 例,根据 WHO 对人群年龄段划分新标准将其分为:<45 岁、45~<60 岁、≥60 岁组。

1.2 主要仪器和试剂 主要仪器:Bio-Tek ELX800 光吸收酶标仪、BioTek ELx50 自动洗板机均为美国 Bio-Tek 公司产品, SANYO MDF-U338-C 低温冰箱为日本三洋电器集团产品;主要试剂:PG I、II 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒由北京美康生物技术研究提供。

1.3 检测方法 清晨采集体检者空腹静脉血 3~5 mL,分离血清,采用双抗体夹心 ELISA 法进行 PG I、II 检测,于 450 nm 波长处检测光密度(optical density, OD)值,绘制标准曲线并计算得到 PG I、II 浓度。

1.4 质量控制 每次实验测定的同时做标准曲线及质控品,根据标准物的浓度与 OD 值,计算标准曲线的直线回归方程

^{*} 基金项目:郴州市第一人民医院课题资助(N2012-005)。 作者简介:陈虹亮,男,硕士,主要从事病原体的致病机制及诊断研究。

式,样品线性回归与预期浓度的相关系数不低于 0.99。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,组间比较采用方差分析及 t 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PG 实验结果的正态性检验 不同年龄段男、女性健康者血清 PG I、PG II 及 PG I /PG II 检测结果经 Kolmogorov-Smirnov 检验,各组检测值均呈偏态分布($P<0.05$)。

2.2 血清 PG I、PG II、PG I /PG II 分布特征 女性健康者血清 PG I、PG I /PG II 水平显著高于男性($P<0.01$),而二者 PG II 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。<45 岁组及 45~<60 岁组女性健康者血清 PG I、PG I /PG II 水平显著高于男性($P<0.01$);≥60 岁组二者血清 PG I、PG I /PG II 水平的差异无统计学意义($P>0.05$);相同年龄,男、女性健康者血清 PG II 水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。相同性别、不同年龄组间 PG I 水平两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PG II 水平随着年龄增大而升高($P<0.01$);PG I /PG II 水平随着年龄增大而减低($P<0.05$),见表 1。

2.3 血清 PG I、PG II、PG I /PG II 的正常参考值区间 本研究中各组健康者血清 PG I、PG II、PG I /PG II 均呈偏态分布,故采用百分位数法确定其参考值范围,参考值范围取 95%。

组间差异有统计学意义者,单独制定参考值区间;组间差异无统计学意义者,合并参考值范围的原则,PG I 取双侧参考值区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$),PG II 取单侧上限($\leq P_{95}$),PG I /PG II 取单侧下限($\geq P_5$),结果见表 2。

表 1 不同年龄段男、女健康者血清 PG I、PG II、PG I /PG II 检测结果

组别	<i>n</i>	PGI(μg/L)	PGII(μg/L)	PGI/PGII
男性				
<45 岁组	1 005	121.14±29.47	6.70±4.68	28.77±25.82
45~<60 岁组	1 014	122.50±31.61	7.81±5.00	24.50±20.88
≥60 岁组	285	123.99±30.89	9.23±6.38	20.92±16.67
合计	2 304	122.09±30.61	7.50±5.12	25.92±22.89
女性				
<45 岁组	491	125.93±25.21	6.39±4.68	34.82±31.88
45~<60 岁组	712	126.76±28.85	7.81±5.60	27.22±23.60
≥60 岁组	246	128.19±30.05	9.19±6.10	21.47±15.92
合计	1 449	126.72±27.87	7.56±5.48	28.82±26.13a
总计	3 753	123.88±29.66	7.52±5.27	27.04±24.23

表 2 健康者血清 PG I、PG II、PG I /PG II 的正常参考值区间

组别	<i>n</i>	PG I (μg/L)			PG I (μg/L)		PG I /PG II	
		<i>P</i> _{2.5}	<i>P</i> _{97.5}	参考值范围	<i>P</i> ₉₅	参考值范围	<i>P</i> ₅	参考值范围
男性								
<45 岁组	1 005	50.35	167.99	50.35~167.99	16.20	≤16.20	7.38	≥7.38
45~<60 岁组	1 014	48.58	171.63	48.58~171.63	18.89	≤18.89	6.61	≥6.61
≥60 岁组	285	52.59	171.34	52.59~171.34	21.45	≤21.45	5.59	≥5.59
女性								
<45 岁组	491	63.54	169.19	63.54~169.19	16.20	≤16.20	8.18	≥8.18
45~<60 岁组	712	54.32	170.96	54.32~170.96	18.89	≤18.89	6.49	≥6.49
≥60 岁组	246	52.59	171.34	52.59~171.34	21.45	≤21.45	5.59	≥5.59

3 讨 论

由于中国缺乏人群医学参考值标准,临床诊断的准确性受到严重影响。钟南山院士呼吁“重视基本资料的收集,在全国范围内建立肺功能正常值”^[4]。健康人群医学参考值一直是国内、外研究的热点问题之一。研究表明,性别、年龄、职业、民族、仪器、测定方法,地域性差异等对医学参考值均有影响^[5-6],因此,建立当地健康人群 PG 参考值范围具有重要意义。

本研究提示血清 PG I 水平不受年龄的影响,而血清 PG II 水平受年龄的影响,PG I /PG II 比值同时受年龄与性别影响。国内、外研究表明,基础胃酸分泌并不随年龄的增长而减少,大约 90% 的无症状老年人与青年人比较,24 h 胃内中位 pH 值、基线 pH 值均无明显差异,证实了年龄增长不影响空腹状态下的胃内 H⁺ 活性,而胃酸分泌的多少直接影响 PG I 水平,由此可见,PG I 不受年龄增长的影响,与本研究结果一致^[7-9]。随着年龄的增长,幽门螺杆菌感染的风险也增大。幽门螺杆菌感染后,通过增加主细胞内钙离子流、cAMP 和磷酸肌醇浓度而刺激 PG II 的合成与分泌。此外,随着年龄的增长,

胃内幽门螺杆菌感染的范围扩大且感染部位上移,幽门腺位置也上移,而 PG II 与胃底黏膜病变的相关性较大,这也可能是 PG II 水平随着年龄增加而升高的原因之一。

本研究中,各年龄段健康者血清 PG I、PG II、PG I /PG II 结果经 Kolmogorov-Smirnov 检验,均呈偏态分布,因此,本研究采用百分位数法制定参考值范围。PG I 的水平与胃酸分泌量显著相关,胃酸分泌增加,PG I 水平升高;分泌减少或胃黏膜腺体萎缩,则 PG I 水平降低,而 PG II 升高与胃底腺萎缩、胃上皮化生或假幽门腺化生、异型增值有关^[10],PG I 取双侧参考值区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$),PG II 取单侧上限($\leq P_{95}$),PG I /PG II 取单侧下限($\geq P_5$),与文献^[11-13]报道有一定差异,这可能是由于血清 PG 的检测方法、地域及人群选择差所致。

综上所述,本研究对健康者血清 PG 的分布特征进行了分析,并制定了健康人群血清 PG I、PG II、PG I /PG II 的参考值范围,但本研究只采用了 ELISA 法检测血清 PG 水平,具有一定的局限性,有待进一步深入研究。

D-D 水平较非孕人群高,但要将其应用于临床诊断还涉及诸多问题。笔者在临床实践中发现,只有高危妊娠的产妇才选择性地检测 D-D;此外,还有相当比例的孕、产妇未建卡,因此临产妇的入院检查为疾病的诊断提供了契机,这是选择临产孕妇为本次研究对象的主要原因。

本研究结果显示,对照组、临产组、产后出血组、DIC 组妇女血浆 D-D 质量浓度依次递增,反映了 D-D 在不同生理和病理状态下的变化趋势。在临产组,符合剖宫产手术指征者并非与出、凝血功能障碍有关,故可以解释不同的分娩方式并不影响产妇产前 D-D 水平,年龄也与 D-D 水平无关,这样,在正常临产孕妇中建立 D-D 浓度的参考范围具有易行性。

多数研究表明,D-D 水平与产后出血及其严重程度有关,但尚未见对二者进行定量的相关分析报道。本研究中临产组产妇产前 D-D 质量浓度与产后出血量无明显相关性,而二者在产后出血组及 DIC 组中呈中等相关。由于产后出血组对象在被纳入研究时已排除了宫缩乏力和胎盘因素,使相关分析能客观地体现 D-D 与血管损伤及出、凝血功能间的直接联系,即 D-D 检测能被用于区别产后出血这一病理改变。因此,为临产孕妇的血浆 D-D 建立参考范围具有重要的临床意义。

产后出血导致的产科 DIC 有别于内科 DIC,因前者多存在较大创面,病因去除相对容易,所以积极治疗原发病以阻断内、外源性促凝物质的来源,是预防和终止产科 DIC 的关键^[13]。产后出血所致 DIC 的患者,其出血量是病情危急的一个表征,大量凝血因子消耗、凝血与纤维蛋白溶解功能失衡是 DIC 原因所在,而 D-D 在作为继发性纤维蛋白溶解特异指标的同时,也反映了凝血功能的强度。因此,可能通过设定 CO 值对 DIC 进行诊断。因 D-D 检测方法、报告形式及研究人群各不相同,直接将不同研究报道的 CO 值进行比较并无实际意义。本研究 ROC 分析显示,血浆 D-D 质量浓度预测产后 DIC 的敏感性 & 特异性分别为 91.7%、66.7%,初步显示了 D-D 对产后 DIC 具有一定的预测价值。Chan 等^[12]采用 D-D 5 种检测系统对孕妇深静脉血栓的诊断性能进行了评估,获得的最佳敏感性与特异性分别为 93.3%、75.6%,较本研究结果高。

目前,将现行 DIC 诊断标准中的“血浆 D-D 水平超过正常值 4 倍以上”作为异常实验室指标,并不适于产妇人群。虽然本研究的研究对象例数较少,所获得的参考范围或 CO 值还有待临床进一步验证,但为 D-D 在产科中的应用提供了有价值

的参考依据。

参考文献

- [1] 王平. 产科 DIC56 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(1): 42-44.
- [2] Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(2): 268-271.
- [3] 蒋琰琰, 黄勇勇. 产后出血的预测和预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1994, 10(3): 179-180.
- [4] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA [J]. Thromb Res, 1995, 78(5): 399-405.
- [5] 第七届全国血栓与止血学术会议制定的几项诊断参考标准[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(3): 165-168.
- [6] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA [J]. Thromb Res, 1995, 78(5): 399-405.
- [7] 陈拉妮, 黄春容, 谭惠民, 等. 6124 例产后出血相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(9): 1118-1120.
- [8] Hoke M, Kyrle PA, Philipp K, et al. Prospective evaluation of coagulation activation in pregnant women receiving low-molecular weight heparin[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(5): 935-940.
- [9] 王鸿利, 费冲, 邵慧珍, 等. 正常孕妇产前和产后抗凝和纤维蛋白溶解变化的研究[J]. 上海医学, 1992, 15(5): 267-270.
- [10] Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation[J]. Am J Hematol, 1999, 60(4): 273-278.
- [11] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(5): 1311-1315.
- [12] Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(5): 1004-1011.
- [13] 孙阳, 杨茵, 赵月明. 产后出血中相关凝血功能指标监测的研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(29): 4103-4105.

(收稿日期: 2013-12-26)

(上接第 1252 页)

参考文献

- [1] Leja M, Wex T, Malfertheiner P. Markers for gastric cancer pre-malignant lesions; where do we go[J]. Dig Dis, 2012, 30(3): 268-276.
- [2] Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2010, 119(3): 203-208.
- [3] Chu S, Schubert ML. Gastric secretion[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(6): 587-593.
- [4] 钟南山. 新的一年, 任重道远[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(1): 4-5.
- [5] 杨林生, 李海蓉, 李永华, 等. 医学地理和环境健康研究的主要领域与进展[J]. 地理科学进展, 2010, 29(1): 31-44.
- [6] 于翠英. 关于统一检验医学正常参考值的一点建议[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 585-586.
- [7] 付明生, 潘淑贤, 许兰涛, 等. 血清胃蛋白酶原对胃癌的诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(5): 420-422.

- [8] 李广平. 探讨结节性胃炎、萎缩性胃炎与血清胃蛋白酶原的关系[J]. 中国保健营养, 2012, 22(7): 1850-1851.
- [9] 郑奎城, 林曙光, 李晓庆, 等. 血清 PG 和 G-17 及幽门螺杆菌抗体表达与胃癌发病率相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(1): 24-27.
- [10] Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, et al. Accuracy and cut-off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy; influence of gastritis[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26957.
- [11] 万佳蔚, 胡仁静, 严子禾. 无锡地区健康人群胃蛋白酶原参考范围的建立[J]. 职业与健康, 2010, 26(21): 2426-2427.
- [12] 朱岚, 黄飏, 张珏, 等. 不同人群胃蛋白酶原水平检测分析[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(10): 1216-1217.
- [13] 汪欣, 赵素萍, 吴旋, 等. 血清胃蛋白酶原 ELISA 法检测参考范围探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2284-2285.

(收稿日期: 2014-02-21)