

• 论 著 •

幽门螺杆菌感染程度与胃蛋白酶原和胃癌相关肿瘤标志物的关系

张曙云, 陈渠通, 葛晴川, 俞小忠
(南京军区杭州疗养院检验科, 杭州 310007)

摘要:目的 研究幽门螺杆菌(Hp)感染程度与胃蛋白酶原(PG)和胃癌相关肿瘤标志物的关系。方法 选择 2015 年 1~6 月在该院体检的 342 例健康体检者, 用¹³C 尿素呼气试验检测有无感染以及感染程度, 酶标法测定 PG, 发光免疫法测定肿瘤标志物, 并用 SPSS 统计软件进行统计学分析。结果 342 例研究对象的 Hp 阳性率为 49.42%, 性别间差异无统计学意义($P>0.05$)。Hp(++)组和 Hp(+++)组中血清胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)水平显著高于阴性组, PG I /PG II 水平则显著低于阴性组($P<0.05$)。Hp 阳性(+++)组的肿瘤标志物糖类抗原 724(CA724)、癌胚抗原(CEA)和阴性组比较差异有统计学意义(分别 $P=0.040$, $P=0.010$)。Pearson 相关分析显示: Hp 感染与 PG I、PG II、PG I /PG II、CA724 和 CEA 相关; PG II 和糖类抗原 50(CA50)呈正相关($r=0.116$, $P=0.032$), PG I /PG II 和 CA50 呈负相关($r=-0.193$, $P=0.000$)。结论 Hp、PG 和肿瘤标志物等联合检测可以作为健康体检人群中筛查良、恶性胃病的方法之一, 对于预防和干预相关疾病的发生、发展具有较为重要的价值。

关键词: 幽门螺杆菌; 胃蛋白酶原; 肿瘤标志物; 感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.23.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)23-3298-03

Association between degree of Helicobacter pylori infection with serum pepsinogen
and tumor markers related with gastric cancer

ZHANG Shuyun, CHEN Qutong, GE Qingchuan, YU Xiaozhong

(Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Region, Hangzhou,
Zhejiang 310007, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship of Helicobacter pylori(Hp)infection degree with serum pepsinogen(PG)and the tumor markers related with gastric cancer. **Methods** Totally 342 cases of health physical check-up in our hospital from January to June 2015 were selected. ¹³C-UBT was performed to evaluate the Hp infection and infection severity. The level of serum PG was detected by ELSIA and the levels of tumor markers were detected by luminescence immunoassay. Then the results were statistically analyzed with the SPSS statistical software. **Results** The positive rate of Hp in 342 research subjects was 49.42%, and there was no difference between the male and the female groups($P>0.05$). The level of serum pepsinogen I (PG I) and pepsinogen II (PG II) in the Hp(++) and Hp(+++) groups was significantly higher than that in the Hp negative group, while the PG I /PG II level was significantly lower than that in the negative group($P<0.05$). The level of carbohydrate antigen 724(CA724) and carcino-embryonic antigen(CEA) had the statistical difference between the Hp(+++) group and the Hp negative group($P=0.040$, $P=0.010$). The Pearson correlation analysis displayed that Hp infection was related with PG I, PG II, PG I /PG II, CA724 and CEA. There was a positive correlation between PG II and CA50($r=0.116$, $P=0.032$); there was a negative correlation between PG I /PG II and CA50($r=-0.193$, $P=0.000$). **Conclusion** The combined detection of Hp, PG and tumor markers could be used as one of methods for screening benign and malignant gastric diseases in the healthy physical check-up population, which has an important value for the prevention and intervention of related disease occurrence and development.

Key words: Helicobacter pylori; pepsinogen; tumor marker; infection

幽门螺杆菌(Hp)感染与多种良、恶性胃病的发生密切相关, 国际癌症研究中心(IARC)已将其列为 I 类致癌因子^[1]。人感染 Hp 后血清中胃蛋白酶原(PG)可发生相应的改变, 血清 PG 的水平可反映胃中 PG 的分泌及胃黏膜的状态和功能情况^[2]。本文旨在通过检测健康体检人群 ¹³C 尿素呼气试验(DOB)值来分析 Hp 感染程度, 并探讨 Hp 感染程度与 PG 水平以及相关肿瘤标志物的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1~6 月在本院健康体检人员 342 例, 年龄 36~68 岁, 平均(46.94±9.10)岁, 其中男 212 例,

女 130 例。所有研究对象均无胃、十二指肠疾病史, 肝肾功能正常, 近 1 个月内未服用抗菌药物、抑酸药及胃黏膜保护剂。

1.2 仪器与试剂 (1)Hp 检测及结果判定采用¹³C 尿素呼气试验, 诊断试剂盒购自北京勃然制药有限公司。以 $DOB \leq 4.0$ 时判断为 Hp 阴性; $4 < DOB \leq 10$ 判断为 Hp 阳性(+); $10 < DOB \leq 30$ 判断为 Hp 阳性(++); $DOB > 30$ 判断为 Hp 阳性(+++); (2)PG I 和 PG II 检测用酶联免疫吸附试验, 试剂为北京美康生物技术公司; (3)应用 Beckman 公司的 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪和配套试剂检测糖类抗原 199(CA199)、甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)水平; 应用深圳

新产业公司 MAGLUMI 2000 全自动化学发光免疫分析仪和配套试剂检测糖类抗原 242(CA242)、糖类抗原 50(CA50)和糖类抗原 724(CA724)水平。

1.3 方法 抽取受检者清晨空腹静脉血 5 mL,静置 20 min,室温离心 3 000 r/min,15 min 后分离血清,4 h 内完成检测。用酶联免疫吸附试验对血清标本进行 PG I 和 PG II 测定,用化学发光免疫法测定肿瘤标志物。所有的方法严格按照试剂操作说明进行。各指标的临界值分别为 AFP 20 μ g/L、CEA 520 μ g/L、CA199 37 kU/L、CA242 10 IU/mL、CA50 25 IU/mL、CA724 6 IU/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行处理。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析两变量的相关性。多因素分析采用多重线性逐步回归,回归方程采用方差分析进行显著性检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 Hp 阴性和 Hp 感染不同程度组各指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PGI (μ g/L)	PGII (μ g/L)	PGI/ PGII	CA242 (IU/mL)	CA724 (IU/mL)	CA199 (kU/L)	CA50 (IU/mL)	AFP (μ g/L)	CEA (μ g/L)
Hp(−)组	171	125.06±23.04	6.75±4.97	30.72±25.06	5.89±4.00	2.73±2.35	7.30±8.25	6.74±4.23	2.91±1.33	1.42±0.86
Hp(+)组	21	128.94±22.35	10.25±9.25	28.68±30.75	5.13±2.45	2.97±2.31	9.28±6.46	5.56±2.74	3.19±1.22	1.48±0.98
Hp(++)组	76	132.81±20.01	11.19±5.85	16.45±13.06	6.75±5.81	2.59±2.00	9.73±7.72	7.38±5.12	3.03±1.18	1.66±0.89
Hp(+++)组	72	139.97±15.70	15.54±8.14	11.98±9.61	6.14±4.62	3.98±4.87	9.66±7.14	7.16±4.61	2.99±1.64	1.82±1.12

2.3 Hp 感染和各指标间的相关分析结果 Pearson 相关分析显示,Hp 感染与 PG I、PG II、PG I /PG II、CA724 和 CEA 呈相关(*r* 值分别为 0.271、0.481、−0.364、0.123 和 0.136;*P* 值分别为 0.000、0.000、0.000、0.024 和 0.012)。多重线性逐步回归分析提示,与 Hp 感染有关的因素为 PG I、PG II、PG I /PG II、CA724 和 CEA。见表 2。

表 2 Hp 为因变量的多重线性逐步回归分析

指标	非标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	标准误差			
常量	0.794	0.401		1.981	0.048
PG I	0.008	0.003	0.137	2.745	0.006
PG II	0.059	0.011	0.340	5.291	0.000
PG I /PG II	−0.008	0.030	−0.137	−2.244	0.025
CA724	0.047	0.019	0.114	2.435	0.015
CEA	0.133	0.058	0.109	2.310	0.022

表 3 PG I /PG II 为因变量的多重线性逐步回归分析

指标	非标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	标准误差			
常量	30.372	2.192		13.855	0.000
CA50	−1.837	0.426	−0.361	−4.315	0.000
CA199	−0.622	0.241	−0.216	−2.582	0.010

2.4 PG 和肿瘤标志物的相关分析结果 Pearson 相关分析

2 结 果

2.1 体检人群 Hp 感染率与性别关系 在 342 例研究对象中,Hp 阳性 169 例,阳性率为 49.42%;而男性的 Hp 阳性率为 47.17%,女性 Hp 阳性率为 54.62%,男性性别间 Hp 阳性率差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 Hp 感染程度与 PG 和肿瘤标志物的关系 (1)与 Hp (−)组相比,Hp 阳性(++)组、Hp 阳性(+++)组 PG I、PG II 和 PG I /PG II 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05),Hp 阳性(+++)组的肿瘤标志物 CA724、CEA 和 Hp(−)组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);(2)与 Hp(+)组比较,Hp(++)组和 Hp(+++)组中的 CA50 显著高于 Hp(+)组(*P* < 0.05),Hp(+++)组的 PG I、PG II 和 PG I /PG II 差异有统计学意义(*P* < 0.05);(3)与 Hp(++)组比较,Hp(+++)组中的 PG I、PG II 和 PG I /PG II 以及 CA724 均差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

显示,PG II 和 CA50 呈正相关,*r* = 0.116,*P* = 0.032;PG I /PG II 和 CA50 呈负相关,*r* = −0.193,*P* = 0.000。多重线性逐步回归分析提示,PG I /PG II 与 CA50 和 CA199 有关。见表 3。

3 讨 论

Hp 感染是人类胃肠道最常见的慢性细菌感染,与慢性胃炎、消化道溃疡以及胃癌有关,是健康体检中选择较多的项目之一[3]。本文调查结果显示,Hp 感染率为 49.42%,提示 Hp 感染在该群体较为常见,对该群体的高 Hp 感染状况应予以重视,与黄荣根等[4]报道一致。

PG I 与胃酸分泌有关,胃酸分泌增多时 PG I 升高,反之则降低。PG II 升高与胃底腺管萎缩、肠上皮化生等有关[5]。关于 Hp 感染与 PG 水平的变化,国内外研究结果各异,其原因可能与人群感染的 Hp 菌株、宿主遗传因素和感染阶段不同有关[6]。本研究结果提示,在健康体检人群中,随着 Hp 感染程度的增加,血清 PG I、PG II 水平显著增加,而 PG I /PG II 水平则降低,与国内研究相似。张玲霞等[6]认为 Hp 引起胃黏膜分泌 PG 增多的原因可能由于:(1)诱导了 PG 基因的表达,脂多糖可刺激主细胞分泌 PG;(2)引起胃黏膜炎症,参与炎症反应;(3)引起胃酸和胃泌素分泌增加,均能刺激 PG 分泌;(4)减少 D 细胞数量,抑制生长激素分泌,减弱其对 PG 分泌的反馈性抑制,从而增加 PG 水平。

肿瘤标志物是指肿瘤细胞合成、分泌、脱落到体液或组织中的生物活性物质,这些物质到达一定的水平就能提示某种肿瘤的存在。目前,在消化道肿瘤的临床诊治中普遍认为 CEA、CA199、CA724 和 CA50 是常用的几种肿瘤标志物[7-9]。在本研究中 Hp 感染与 CA724 以及 CEA 有关,(下转第 3302 页)

- cancer cell lines leads to altered patterns of cytokine secretion and angiogenesis[J]. *Cell Signal*, 2005, 17(12): 1578-1592.
- [6] Paland N, Kamer I, Kogan-Sakin I, et al. Differential influence of normal and cancer-associated fibroblasts on the growth of human epithelial cells in an in vitro cocultivation model of prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(8): 1212-1223.
- [7] Denkert C, Thoma A, Niesporek S, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia-association with increased expression of Polo-like kinase-1 [J]. *Prostate*, 2007, 67(4): 361-369.
- [8] Mohammed SI, Coffman K, Glickman NW, et al. Prostaglandin E2 concentrations in naturally occurring canine cancer[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2001, 64(1): 1-4.
- [9] Liu XH, Kirschenbaum A, Lu M, et al. Prostaglandin E (2) stimulates prostatic intraepithelial neoplasia cell growth through activation of the interleukin-6/GP130/STAT-3 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(1): 249-255.
- [10] Ruan D, So SP. Prostaglandin E2 produced by inducible COX-2 and mPGES-1 promoting cancer cell proliferation in vitro and in vivo[J]. *Life Sci*, 2014, 116(1): 43-50.
- [11] Jain S, Chakraborty G, Raja R, et al. Prostaglandin E2 regulates tumor angiogenesis in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7750-7759.
- [12] Vo BT, Morton D, Komaragiri S, et al. TGF- β effects on prostate cancer cell migration and invasion are mediated by PGE2 through activation of PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(5): 1768-1779.
- [13] Peng Y, Shi J, Du X, et al. Prostaglandin E2 induces stromal cell derived factor-1 expression in prostate stromal cells by activating protein kinase A and transcription factor Sp1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3): 521-30.
- [14] Schauer IG, Ressler SJ, Tuxhorn JA, et al. Elevated epithelial expression of interleukin-8 correlates with myofibroblast reactive stroma in benign prostatic hyperplasia [J]. *Urology*, 2008, 72(1): 205-213.
- [15] Cat B, Stuhlmann D, Steinbrenner H, et al. Enhancement of tumor invasion depends on transdifferentiation of skin fibroblasts mediated by reactive Oxygen species[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(13): 2727-2738.
- [16] Sampson N, Koziel R, Zenzmaier C, et al. ROS signaling by NOX4 drives fibroblast-to-myofibroblast differentiation in the diseased prostatic stroma[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(3): 503-515.
- [17] Giannoni E, Bianchini F, Masieri L, et al. Reciprocal activation of prostate cancer cells and cancer-associated fibroblasts stimulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(17): 6945-6956.

(收稿日期: 2016-04-28 修回日期: 2016-07-12)

(上接第 3299 页)

PG 与 CA199 和 CA50 有关, 与相关的研究报道相一致^[10]。由于肿瘤标志物存在灵敏度和特异性的局限性, 在健康体检人群中将 Hp、PG 和肿瘤标志物等联合检测, 可以作为健康体检人群中筛查良、恶性胃病的方法之一, 对于预防和干预良、恶性胃病的发生、发展有较为重要的价值。

参考文献

- [1] Ferreccio C, Rollan A, Harris PR, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence count[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(4): 662-667.
- [2] Di MF, Cavallaro LG, Moussa AM, et al. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter Pylori* Chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium[J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(10): 1791-1795.
- [3] Freddy Sitas. Twenty five years since the first prospective study by Forman et al. (1991) on *Helicobacter pylori* and stomach cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 41(2): 159-164.
- [4] 黄荣根, 宋晓华, 王春敏, 等. 健康体检人群幽门螺杆菌感染程度与血清胃蛋白酶原水平的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(4): 203-204.
- [5] 吴伟晴, 廖淑萍, 孙岩, 等. 胃蛋白酶原在体检胃病及胃癌筛查中的应用[J]. *医药前沿*, 2015, 5(22): 237-239.
- [6] 张玲霞, 张沂. 胃蛋白酶原与 Hp 相关性胃疾病的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(12): 1680-1682.
- [7] 何思春, 庞红全, 焦鑫, 等. 胃癌患者血清 CA724, CA199, CEA 检测的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(19): 2058-2059.
- [8] Bian J, Li B, Kou XJ, et al. Clinical applicability of multi-tumor marker protein chips for diagnosing ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(19): 8409-8011.
- [9] 张金锋. 血清胃蛋白酶原、CEA、CA19-9 及 CA72-4 检测对胃癌的诊断价值探讨[J]. *检验医学*, 2014, 29(8): 831-833.
- [10] 杜娟, 杨磊, 席妍, 等. 血清胃蛋白酶原及肿瘤标志物联合检测在老年胃癌诊断中的意义[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(32): 96-98.

(收稿日期: 2016-03-12 修回日期: 2016-05-30)