

论著·临床研究

血清热休克蛋白 90 α 、胃蛋白酶原联合检测在胃癌早期
诊断中的应用价值*

王 鹏,张铁军,刘瑞刚

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院检验科,内蒙古包头 014010)

摘要:**目的** 研究血清热休克蛋白 90 α (HSP90 α)、胃蛋白酶原 PG I、PGR(PG I/PG II)在胃癌早期诊断中的临床应用价值。**方法** 研究对照共 4 组,分别是胃癌组 130 例(病理学诊断明确为胃癌患者),慢性萎缩性胃炎组 109 例,慢性非萎缩性胃炎组 104 例,健康对照组 80 例。对 4 组研究对象血清采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测 HSP90 α 、PG I、PGR 水平,比较 4 组间的差异。通过 ROC 曲线分析,得出各指标筛查胃癌的最佳诊断临界值。并比较单一指标及 HSP90 α 、PG I、PGR 联合指标检测的灵敏度、特异度等诊断效能指标的差异。**结果** 胃癌组与慢性萎缩性胃炎组、慢性非萎缩性胃炎组、健康对照组比较,血清 HSP90 α 和血清中 PG I、PGR 水平差异均有统计学意义($P<0.01$);血清 HSP90 α 对胃癌诊断的灵敏度和特异度分别为 89.2%和 83.8%,最佳诊断界值 >89.65 ng/mL;血清 PG I、PGR 对胃癌诊断的灵敏度分别为 74.9%和 86.5%,特异度分别为 90.0%和 85.4%,最佳诊断临界值为 PG I <69.10 ng/mL, PGR <3.82 ;与单项指标检测的灵敏度相比较,联合检测 3 项肿瘤标志物的灵敏度为 90.8%,差异均有统计学意义($P<0.05$),而特异度为 93.8%,差异无统计学意义($P>0.05$),且阳性似然比 >10.00 ,阴性似然比 <0.10 ,联合检测的诊断效能都要优于单项指标检测。**结论** 为该地区临床进行人群筛查和辅助诊断胃癌的血清 HSP90 α 、PG I、PGR 提供了最佳诊断临界值,血清 HSP90 α 、PG I、PGR 检测有助于胃癌的早期诊断,HSP90 α 、PG I、PGR 联合检测诊断胃癌的诊断效能要高于单项指标的检测。

关键词:热休克蛋白 90 α ; 胃蛋白酶原; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.21.005

中图法分类号:R446.6;R735.2

文章编号:1673-4130(2018)21-2610-05

文献标识码:A

The value of combined detection of serum heat shock protein 90 α and pepsinogen
in early diagnosis of gastric cancer*

WANG Peng,ZHANG Tiejun,LIU Ruigang

(Department of Clinical Laboratory,the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College,Inner
Mongolia University of Science and Technology,Baotou,Inner Mongolia 014010,China)

Abstract: Objective To study the clinical value of serum heat shock protein 90 α (HSP90 α) and pepsinogen PG I, PGR (PG I/PG II) in the early diagnosis of gastric cancer. **Methods** There were four groups in the study: 130 cases of gastric cancer (all clearly diagnosed as gastric cancer patients through pathology), 109 cases of chronic atrophic gastritis, 104 cases of chronic non-atrophic gastritis and 80 cases of healthy control. The serum levels of HSP90 α , PG I and PGR were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the differences among the four groups were compared. The best diagnostic threshold of gastric cancer screening was obtained by ROC curve analysis. The differences in the sensitivity, specificity, and diagnostic efficiency of the single index and the combined indexes of HSP90 α , PG I, and PGR were compared. **Results** Compared with chronic atrophic gastritis group, chronic non-atrophic gastritis group and healthy control group, the levels of serum HSP90 α and PG I and PGR in gastric cancer group were significantly different ($P<0.01$). The sensitivity and specificity of serum HSP90 α for diagnosis of gastric cancer were 89.2% and 83.8% respectively, and the best diagnostic threshold was >89.65 ng/mL. The sensitivity and specificity of

* 基金项目:内蒙古科技大学包头医学院科学研究基金资助项目(BYJJ-QM 2016106)。

作者简介:王鹏,男,副主任技师,主要从事分子生物学与生物化学研究。

本文引用格式:王鹏,张铁军,刘瑞刚.血清热休克蛋白 90 α 、胃蛋白酶原联合检测在胃癌早期诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,

serum PG I and PGR for diagnosis of gastric cancer were 74.9% and 86.5%, 90.0% and 85.4%, respectively. The best diagnostic threshold was PG I <69.10 ng/mL and PGR <3.82. Compared with the sensitivity of single index, the sensitivity of combined detection of three tumor markers was 90.8%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but the specificity was 93.8%, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$), and the positive likelihood ratio was >10.00, the negative likelihood ratio was <0.10. The diagnostic efficacy of combined detection was superior to that of single index detection. **Conclusion** The optimal diagnostic thresholds of serum HSP90 α , PG I, and PGR in clinical screening and auxiliary diagnosis of gastric cancer in this area are provided. It is proved that the detection of serum HSP90 α , PG I and PGR is helpful for the early diagnosis of gastric cancer, moreover, the diagnostic efficiency of the diagnosis of gastric cancer with combined detection of HSP90 α , PG I, PGR is higher than that with single index detection.

Key words: heat shock protein 90 α ; pepsinogen; gastric cancer

胃癌是起源于胃黏膜的恶性肿瘤,是全球范围内三大常见恶性肿瘤之一。我国近年来胃癌的发病率及病死率都位居前列,相关统计结果显示,国内胃癌患者经手术治疗后,5 年生存率仅为 30%~50%。如果胃癌能够在早期就被诊断,此时癌细胞仍局限于胃黏膜和黏膜下层,5 年生存率可达到 90% 以上^[1-2]。因此,早期胃癌的诊断对于降低胃癌的病死率及提高胃癌治疗预后都十分重要。纤维胃镜是诊断胃黏膜病变的“金标准”,但是它侵入性的特点也可能会对咽喉及胃黏膜造成损伤,且一些禁忌证对胃镜广泛应用与胃癌的筛查有一定影响,导致受检率低。近年来发现血清热休克蛋白 90 α (HSP90 α)在胃癌患者血清中高表达,特异度与灵敏度高。而血清胃蛋白酶原 PG I、PGR(PG I/PG II)含量测定也可作为胃癌早期筛选、术后复发与转移的指标^[3-4],本研究主要探讨血清 HSP90 α 及血清 PG I、PGR 对早期胃癌的诊断应用,以及二者联合诊断的应用价值,为胃癌的早期诊断提供安全、简便、经济、有效的检测手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 1 月本院病房、门诊患者及体检健康人群,排除同时患有其他部位癌症、精神疾病及经放疗、化疗、手术治疗的胃部疾病患者。入选患者均经胃镜及病理组织学诊断确诊,对本研究知情并签署知情同意书。分组情况为:胃癌组 130 例,其中男 85 例,女 45 例,年龄 22~89 岁,平均 60.1 岁;慢性萎缩性胃炎组 109 例,其中男 68 例,女 41 例,年龄 37~83 岁,平均 63.7 岁;慢性非萎缩性胃炎组 104 例,其中男 56 例,女 48 例,年龄 20~83 岁,平均 53.1 岁;健康对照组 80 例,男 45 例,女 35 例,年龄 30~69 岁,平均 52.5 岁。各组在性别、年龄、一般资料等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究得到本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 检测方法

1.2.1 血样采集 取各组受检者清晨空腹 12 h 后的

静脉血 3 mL,1 h 内分离血清后密封置于 -20 ℃ 低温冰箱中待测。

1.2.2 血清 PG 测定 采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清中的 PG I、PG II 值并计算 PGR(PG I/PG II)值,试剂盒由北京正旦国际科技有限责任公司提供,测定的仪器为艾德康 ELISA600 全自动免疫分析仪,测定均严格按照试剂及仪器厂家说明书要求进行操作。

1.2.3 血清 HSP90 α 测定 采用 ELISA 测定,仪器使用艾德康 ELISA600 全自动免疫分析仪,试剂由上海亚培生物科技公司提供,测定均严格按照试剂及仪器厂家说明书要求进行操作。

1.2.4 联合检测 采用联合检测 HSP90 α 、PG I、PGR 的试验方法诊断胃癌。比较上述 4 组人群各项血清学诊断指标值;比较各诊断指标单项测定和联合测定诊断的灵敏度和特异度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 组受试者血清 PG I、PGR、HSP90 α 水平均符合方差齐的正态分布,采用方差分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。HSP90 α 、PG I、和 PGR 对胃癌的诊断价值采用 ROC 曲线进行分析。ROC 曲线下的面积为 0.5~1.0。在面积 >0.5 的情况下,面积越接近于 1.0,说明诊断效果越好。

2 结果

2.1 各组血清 HSP90 α 、PG I、PG II 和 PGR 水平与对照组的比较 胃癌组与慢性萎缩性胃炎组、慢性非萎缩性胃炎组、健康对照组的 HSP90 α 比较,检测值显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);慢性萎缩性胃炎组与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),慢性非萎缩性胃炎组于健康对照组组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与健康对照组相比,慢性非萎缩性胃炎组 PG I、PG II 和 PGR 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);慢性萎缩性胃炎组和胃癌组 PG I、PGR 水平显著降低,差异有统计学意义

($P<0.01$)。见表 1。

表 1 4 组受试者血清 HSP90α、PG I、PG II 和 PGR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PGR	HSP90α(ng/mL)
胃癌组	130	58.72±10.26 *	18.69±4.81	3.25±0.63 *	155.99±48.05 *
慢性萎缩性胃炎组	109	74.81±9.31 *	13.41±2.24	5.65±0.66 *	77.77±9.51 *
慢性非萎缩性胃炎组	104	133.90±19.54	12.11±2.24	11.22±1.43	37.20±12.57
健康对照组	80	127.68±15.41	10.85±2.07	11.99±1.66	34.85±13.80

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$

2.2 血清 HSP90α 在胃癌中的诊断价值 血清 HSP90α 在诊断胃癌时,通过应用 SPSS17.0 绘制 HSP90α 诊断胃癌的 ROC 曲线,见图 1。ROC 曲线下面积为 0.915(95%CI:0.897~0.951),计算约登指数,最大值为 0.730,得出最佳诊断临界值>89.65 ng/mL。与非胃癌人群比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。血清 HSP90α 在胃癌诊断中的灵敏度和特异度分别为 89.2%和 83.8%,阳性似然比和阴性似然比分别为 5.51 和 0.13,阳性预测值为 70.9%,阴性预测值为 94.6%。

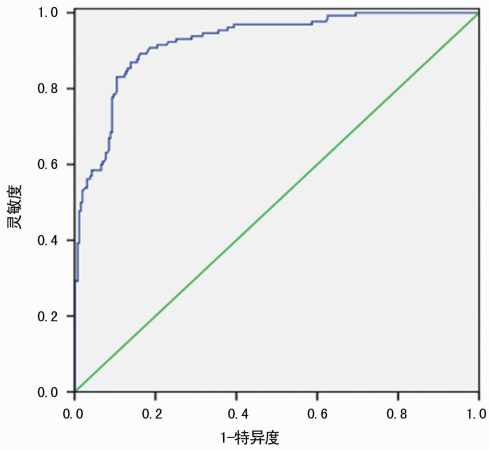


图 1 HSP90α 的 ROC 曲线

2.3 血清 PG I 和 PGR 诊断胃癌时的 ROC 曲线及曲线下面积 血清 PG I 和 PGR 诊断胃癌时,ROC

曲线面积分别为 0.851 和 0.865,约登指数为 0.649、0.809,以 $PG\ I<69.10\ ng/mL$, $PGR<3.82$ 为最佳诊断临界值,与非胃癌组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2,图 2。PG I 和 PGR 的灵敏度分别为 74.9%和 86.5%,特异度分别为 90.0%和 85.4%。阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值见表 3。

表 2 血清 PG I 和 PGR 诊断胃癌的 ROC 曲线下的面积

变量	曲线下面积	临界值	标准误 α	P	95%CI
PG I	0.897	69.10	0.016	0.000	0.866~0.928
PGR	0.893	3.82	0.024	0.000	0.847~0.939

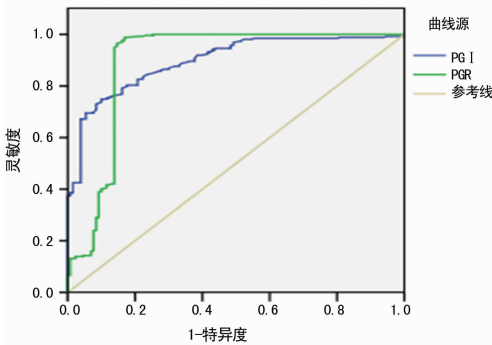


图 2 PG I、PGR 诊断胃癌的 ROC 曲线

表 3 血清 PG I 和 PGR 在胃癌中的诊断效能指标

变量	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
PG I	74.9	90.0	0.649	7.49	0.28	76.8	89.0
PGR	86.5	85.4	0.809	5.92	0.16	72.4	93.4

2.4 HSP90α、PG I、PGR 联合诊断胃癌的诊断效能分析 三项指标联合诊断胃癌的界值以 $HSP90\alpha>89.65\ ng/mL$ 、 $PG\ I<69.10\ ng/mL$ 、 $PGR<3.82$ 为阳性诊断临界值。对 HSP90α、PGI、PGR 三项指标诊断胃癌的数据通过 Logistic 回归分析后再进行 ROC 曲线的绘制,ROC 曲线下面积为 0.954 (95%CI: 0.932~0.977),与非胃癌组比较,差异有统计学意义($P<$

0.01),见图 3。将曲线的坐标导入 EXCEL 表中,计算约登指数。约登指数最大值为 0.846,在胃癌诊断中的灵敏度和特异度分别为 90.8%和 93.8%,阳性似然比和阴性似然比分别为 14.61 和 0.09,阳性预测值为 86.7%,阴性预测值为 95.8%。HSP90α、PG I、PGR 联合检测胃癌对胃癌诊断要优于单项检测,联合检测可显著提高胃癌患者的诊断有效性。

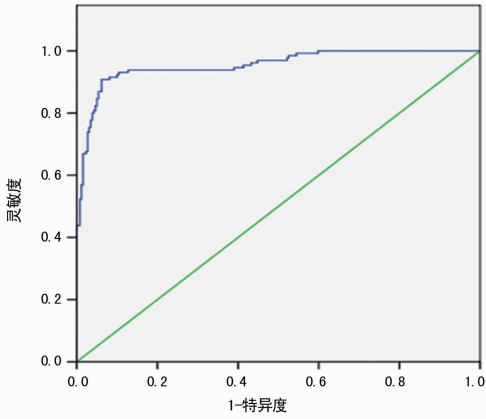


图 3 HSP90 α 、PG I、PGR 联合诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨 论

胃是人体储存食物和消化食物的重要器官。从世界范围内看,胃癌发生的年龄跨度大,其病因不明,与多种因素有关,如遗传、饮食、环境、精神以及幽门螺杆菌感染等。胃癌的预后又与组织类型、病理分期、胃癌的部位以及治疗措施有关,胃癌是我国常见的恶性肿瘤,是癌症防治的重点^[5]。所以胃癌的早发现和早诊断是胃癌患者早治疗的基础。而对血清 PG I、PGR、HSP90 α 进行检测可以提高胃癌早期诊断的灵敏度、特异度等诊断效能,对患者病情的判断以及预后评估都有非常重要的作用。

HSP90 广泛存在于细菌及真核细胞中,主要功能是改变信号传导、维持激活状态,但不参与新合成多肽的折叠^[6]。HSP90 底物蛋白常常是与肿瘤发生发展相关的蛋白,如 EGFR、HER2、RAF、AKT、c-MET、VEGF2 等,这就使 HSP90 成为目前肿瘤诊断治疗和研究领域的一个热点。HSP90 主要有 4 种类型,分别是位于线粒体中的 TRAP-1,位于内质网中的 Grp94,位于细胞质中的 HSP90 α 、HSP90 β 。其中 HSP90 α 最容易受应激的诱导,具有细胞保护作用,尤其在肿瘤细胞的增殖中起着重要的作用^[7-8]。在生理状态下,人体正常细胞不分泌或仅分泌少量 HSP90 α ,然而在氧化、损伤、缺氧、热应激等应激状态下 Hsp90 α 的分泌量增加^[9]。据有关研究报道,很多正常培养肿瘤细胞能持续分泌 HSP90 α ^[10-11]。而且细胞外 HSP90 α 能提高恶性肿瘤细胞的运动能力和侵袭力的作用,可能与肿瘤的转移有关^[12]。正因为 Hsp90 α 在正常细胞与肿瘤细胞中的分泌状况的差异,成为了当今肿瘤诊断和治疗研究的热门靶点^[13]。根据相关研究表明,HSP90 α 广泛促进细胞存活和变性蛋白重折叠,与肿瘤的发生发展亦有密切联系^[14-15],在肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌都有表达^[16-17]。

本研究结果显示,胃癌组的血清 HSP90 α 水平明显高于健康对照组和非胃癌组,HSP90 α 对胃癌诊断

的灵敏度为 89.2%,特异度为 83.8%,约等指数是 0.730($P>0.5$),对胃癌的诊断效能较高。而且慢性萎缩性胃炎组血清 HSP90 α 水平也有显著增高,但低于诊断胃癌的临界值 89.65 ng/mL,说明血清 HPS90 α 分泌水平可能与胃黏膜的腺体萎缩、化生、增生、癌变等一系列癌前病变及其应激状态有关。因此,外周血中 HSP90 α 水平对胃癌的早期诊断有着重要的意义。

PG 主要是由胃的泌酸腺主细胞分泌的,是胃蛋白酶的前体物质^[18-19]。大约有 1% 的 PG 可进入血液并且很稳定,故血清 PG 变化能反映出胃黏膜功能、胃腺体细胞数量和功能的变化。PG 可分为 PG I 和 PG II 两个亚群^[20],分别主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌,其他部位如胃窦的幽门腺、十二指肠上段的 Brunner 腺也可分泌 PG II。众所周知,胃癌是起源于胃壁腺体的癌症,绝大多数是腺癌。胃癌患者胃体萎缩、腺体和主细胞的数量减少,幽门腺体和肠上皮化生等,导致血清 PG I 水平降低而 PG II 水平保持基本稳定,甚至 PG II 可有轻度增加,故 PG I 与 PG II 的比值 PGR 进行性降低。这也就是说胃黏膜萎缩的进展与 PGR 呈负相关^[21]。本研究结果也证实胃癌组、慢性萎缩性胃炎组 PG I、PGR 的值较健康对照组明显降低($P<0.01$)。说明血清 PG I、PGR 的结果值与胃癌的早期发生、癌变发展具有相关性且呈现负相关。说明当胃黏膜病变时,血清中 PG I、PGR 检测水平也发生了改变^[22]。本研究显示,通过对 PG I、PGR 的 ROC 曲线、诊断胃癌的灵敏度和特异度的综合分析,确定 PG I < 69.10 ng/mL, PGR < 3.82 为最佳诊断临界值,结果显示 PG I 和 PGR 的 ROC 曲线对胃癌诊断的灵敏度和特异度较高。PG I、PGR 对胃癌诊断的灵敏度分别为 74.9%、86.5%,约登指数均大于 0.500。因此,血清 PG I 及 PGR 检测对胃癌的诊断和治疗观察价值较高,可用于早期胃癌高危人群的筛查^[23-24]。

本研究将血清中 HSP90 α 、PG I、PGR 三项标志物联合应用于胃癌的诊断中,结果显示胃癌患者血清中 HSP90 α 、PG I、PGR 检测水平及阳性检出率显著高于健康对照组及胃良性疾病组($P<0.01$),对胃癌诊断的灵敏度分别为 89.2%、74.9%、86.5%。三项指标联合检测后,对胃癌诊断的灵敏度为 90.8%、特异度为 93.8%,阳性似然比和阴性似然比分别为 14.61 和 0.09,阳性预测值为 90.8%,阴性预测值为 93.8%。分别与单项检测对胃癌诊断相比更具优势。当然限于本研究的样本例数,虽然所测指标得出了较高的诊断效能,但 HSP90 α 作为胃癌的筛查标志物以及联合诊断应用需要更大的临床数据和对机制深度的研究来证实^[25]。

4 结 论

本研究提供了本地区应用血清 HSP90α、PG I、PGR 检测进行人群筛查和辅助诊断胃癌的最佳诊断临界值,三项指标诊断胃癌与非胃癌疾病比较,血清 HSP90α、PG I、PGR 联合检测可显著提高胃癌早期诊断的效能和效率,有助于提高胃癌筛检的经济性、实用性,具有临床实用价值。

参考文献

[1] ANDERSON L A, TAVILLA A, BRENNER H, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999 – 2007: results from eurocare-5 [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(15): 2144-2157.

[2] PARK H A, NAM S Y, LEE S K, et al. The Korean guideline for gastric cancer screening [J]. J Korean Med Assoc, 2015, 26(3): 373-384.

[3] HAMASHIMA C, SHABANA M, OKADA K, et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening [J]. Cancer Sci, 2015, 106(2): 1744-1749.

[4] IKEDA F, SHIKATA K, HATA J, et al. Combination of Helicobacter pylori antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the hisayama study[J]. J Epidemiol, 2016, 26(12): 629-636.

[5] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.

[6] SUZUKI R. Anti-tumor activities of selective HSP90α/β inhibitor, TAS-116, in combination with bortezomib in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2015, 29: 510-514.

[7] PETTERS E, SOKOLOWSKA-WEDZINA A, OTLEWSKI J. Selection and characterization of single chain antibody fragments specific for Hsp90 as a potential cancer targeting molecule[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 19920-19935.

[8] 管志斌,孙滨霞,宋继福,等. 热休克蛋白 90α 在不同转移潜能人肝癌细胞株及 HBV 相关性肝细胞癌患者血清中表达水平的临床研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(11): 1266-1268.

[9] 孙英,李林,贺子琮,等. 肺癌患者血液中 Hsp90α 的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1737-1739.

[10] 马新建,张付华,孙莉. PD-L1、HSP90 及 HSP90α 在急性白血病患者中表达及其意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1384-1389.

[11] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木,杨静,艾力·赛丁. Ang-2、HSP90α 在老年非小细胞肺癌患者血清中的表达及与 TNM 分期的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2344-2346.

[12] SIDERA K, GAITANOU M, STELLAS D, et al. A critical role for Hsp90 in cancer cell invasion involves interac-

tion with the extracellular domain of Her-2 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(7): 2031-2034.

[13] TIAGO G S, VILMA R M, GLAUCIA N M H, et al. Unconventional secretion of heat shock proteins in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 946.

[14] CHEN B, PIEL W H, GUI L, et al. The HSP90 family of genes in the human genome: insights into their divergence and evolution[J]. Genomics, 2015, 86(6): 627-637.

[15] YANG Z, ZHUANG L, SZATMARY P, et al. Upregulation of heat shock proteins (HSPA12A, HSP90B1, HSPA4, HSPA5 and HSPA6) in tumour tissues is associated with poor outcomes from HBV-related early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(3): 256-263.

[16] STIVAROU T, STELLAS D, VARTZI G, et al. Targeting highly expressed extracellular HSP90 in breast cancer stem cells inhibits tumor growth in vitro and in vivo [J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(8): 799-812.

[17] NOLAN K D, KAUR J, ISAACS J S. Secreted heat shock protein 90 promotes prostate cancer stem cell heterogeneity[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19323-19341.

[18] 许伟龙,南永刚,李林,等. 胃蛋白酶原联合多种肿瘤标志物检测在胃癌早期诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(16): 2622-2625.

[19] 吴冠楠,姚学权,刘福坤. 血清胃蛋白酶原对早期胃癌检测的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 2126-2128.

[20] MIKI K, URITA Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice[J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 8-14.

[21] LORENTE S, DOIZE O, TRINIDED S M, et al. Helicobacter pylori stimulates pepsinogen secretion form isolated human peptic cells [J]. Gut, 2002, 50(1): 8-13.

[22] GOTODA T, ISHIKAWA H, OHNISHI H, et al. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for Helicobacter pylori and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3): 605-611.

[23] MORAIS S, FERRO A, BASTOS A, et al. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of helicobacter pylori infection in portugal[J]. Eur J Cancer Prev, 2016, 25(4): 275-281.

[24] 汤胜君,胡敏,陈昆友,等. 胃蛋白酶原联合肿瘤标志物检测对健康人群胃癌发生的预测价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(15): 2217-2219.

[25] TERASAWA T, NISHIDA H, KATO K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and helicobacter pylori seropositivity in eastern asians: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109783.