

论著 · 临床研究

Hp 抗原联合血清总唾液酸和胃黏膜 Survivin 检测对胃腺癌诊断的意义

蒋香梅

(德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000)

摘要:目的 探讨 Hp 抗原联合血清总唾液酸和胃黏膜 Survivin 检测对胃腺癌诊断的意义。方法 选取该院收治的 90 例胃腺癌(恶性肿瘤组)、90 例消化系统良性疾病患者(良性疾病组)及同期入院体检的 60 例健康人(健康对照组)为研究对象。比较 3 组受试者 Hp 抗原、血清总唾液酸阳性检出率及胃黏膜 Survivin 的阳性率,并评估单独检测 Hp 抗原、血清总唾液酸及二者联合诊断胃腺癌的灵敏度与特异度。结果 Hp 抗原、血清总唾液酸阳性率检测结果显示,恶性肿瘤组受试者明显高于良性疾病组以及健康对照组,良性疾病组明显高于健康对照组,3 组受试者间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。线性相关分析表明,Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关($r=0.94, P<0.05$)。Hp 抗原、血清总唾液酸联合诊断胃腺癌的灵敏度为 80.1%,明显高于单独检测其中一项,但特异度降低。结论 Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关,其相关度较高,可以作为胃腺癌诊断的敏感指标。

关键词:幽门螺杆菌抗原; 血清总唾液酸; 胃腺癌; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.016 中图法分类号:R735;R446.6

文章编号:1673-4130(2019)04-0441-04 文献标识码:A

The significance of Hp antigen combined with serum total sialic acid and gastric mucosal Survivin detection in the diagnosis of gastric adenocarcinoma

JIANG Xiangmei

(Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of Hp antigen combined with serum total sialic acid and gastric mucosal Survivin detection in the diagnosis of gastric adenocarcinoma. **Methods** Selected a hospital 90 cases of patients with gastric adenocarcinoma (malignant group) and 90 cases of the digestive system benign disease (benign disease group) and hospital check-up of 60 cases of healthy people (healthy control group) as the research object. Comparing the three groups of patients with Hp antigen, serum total sialic acid positive detection rate and the positive rate of Survivin in the gastric mucosa, and to assess individual detection of Hp antigen, serum total sialic acid and the two combined diagnostic sensitivity and specificity of gastric adenocarcinomas. **Results** Hp antigen, serum total sialic acid positive test results showed that the malignant tumor group were significantly higher than that of benign disease group and healthy control group, benign disease group obviously higher than that of healthy control group, difference between three groups of participants were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity of Hp antigen and serum total sialic acid combined in the diagnosis of digestive system was 80.1%, which was significantly higher than that of single test, but the specificity was reduced. Linear correlation analysis showed that there was a positive correlation between Hp antigen and serum total sialic acid and Survivin detection in gastric mucosa, and the correlation was high ($r=0.94, P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of Hp antigen and total serum sialic acid is positively correlated with the results of Survivin detection in gastric mucosa, and has a high correlation. It can replace Survivin detection in gastric mucosa as a sensitive index for the diagnosis of gastric adenocarcinoma.

Key words: Helicobacter pylori antigen; total sialic acid; gastric adenocarcinoma; early diagnosis

随着生活水平的不断提高以及人们的饮食结构的改变,胃腺癌的发病率呈逐年攀升的趋势,该类疾病会对患者的饮食、生活方式造成一定的影响,甚至威胁到患者的健康乃至生命^[1]。临床中用于诊断胃

作者简介:蒋香梅,女,副主任技师,主要从事临床微生物检验及耐药性分析方向研究。
本文引用格式:蒋香梅. Hp 抗原联合血清总唾液酸和胃黏膜 Survivin 检测对胃腺癌诊断的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 441-444.

腺癌的方式除影像学及内窥镜检查外,还包括一系列血清肿瘤标志物的检测^[2]。目前已经证实,幽门螺杆菌(Hp)是慢性胃炎以及消化性溃疡等疾病的主要致病因子之一,并参与了胃癌的发生与发展过程。随着研究的不断深入,研究人员提出 Hp 感染可能与其他胃腺癌密切相关。血清总唾液酸是神经氨酸的一种乙酰化衍生物,参与了细胞癌变的过程。目前国内外尚未查见关于 Hp 抗原联合血清总唾液酸检测在胃腺癌诊断方面的相关报道,所以本研究以消化系统疾病患者为研究对象,旨在探讨二者联合检测对在胃腺癌的早期诊断与消化系统疾病鉴别中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2016 年 2 月至 2017 年 2 月期间本院收治 90 例胃腺癌患者(恶性肿瘤组)、90 例消化系统良性疾病患者(良性疾病组)及同期入院体检的 60 例健康人(健康对照组)为研究对象。

1.1.1 纳入标准 (1)胃腺癌患者,均经病理及影像学确诊;(2)消化系统良性疾病患者;(3)18~75 岁,性别不拘;(4)健康对照组受试者均无呼吸、消化和生殖等系统疾病;(5)临床资料完整者。

1.1.2 排除标准 (1)排除合并其他恶性肿瘤患者;(2)排除严重精神类疾病者;(3)排除短期内服用过对 Hp 检查有影响药物的患者;(4)排除经手术及放化疗的恶性肿瘤患者;(5)排除临床资料不全者。

1.1.3 失联原因及应对措施 (1)预计原因:受试者退出试验;受试者转院治疗;(2)应对措施:遵照入选和排除标准按 1:1 比例补充。

1.1.4 医学伦理学问题 (1)受试者及家属签署同意参与研究的同意书;(2)依据临床指南的相关原则充分保障受试者的治疗安全。(3)对患者诊疗记录进行保密,保护受试者的隐私权(伦理学批准函编号:2016-015)。

1.2 研究方法

1.2.1 酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 Hp 抗原 于晨起后采集全部受试者刷牙前唾液标本,并取 1 mL 唾液治愈试管中送检。采用 ELISA 双抗体夹心法(试剂盒购自中美合资北京协和药业有限公司),向包被抗-Hp 多克隆抗体孔内加入混匀唾液,每孔 100 μ L,随后加入兔抗-Hp 多克隆抗体(辣根过氧化物酶标记),每孔 20 μ L,置于室温条件下 1 h;采用 1 倍冲洗液洗板至少 5 次。每孔加入底物溶液 2 滴,置于室温条件下 10 min 后每孔加入停止液 2 滴;采用比色仪在 450 nm 单波长条件下进行比色,检测结果 ≥ 0.141 判定为 Hp 抗原阳性, < 0.141 则判定为 Hp 抗原阴性。

1.2.2 酶法测定血清总唾液酸 采集全部受试者静

脉血 3 mL,采用离心机在 3 000 r/ min 条件下离心 10 min,取上层血清保存于一 80 $^{\circ}$ C 冰箱中待测,要求于 1 周内完成检测。采用酶法于 P800 全自动生化分析仪(罗氏诊断产品(上海)有限公司)测定受试者血清总唾液酸含量,测定试剂盒购自浙江东瓯诊断产品有限公司,全部步骤均严格按照说明书进行操作。血清总唾液酸正常范围为 456~754 mg/L,检测结果 > 754 mg/L 则判定为血清总唾液酸阳性。

1.2.3 采用免疫组织化学 SP 方法测定胃黏膜中 Survivi 的阳性率 利用兔抗人 Survivi 当多克隆抗体(南京碧云天公司)进行免疫组化染色;光镜下细胞浆、膜中出现粗细一致的棕黄色颗粒和细胞核呈棕黄色为阳性显色(Survivin 主要在细胞核表达)。利用光镜($\times 400$)随机观察 5 个视野,利用二次计分法:(1)染色强度计分:无显色计为 0 分,显淡黄色计为 1 分,显棕黄色计为 2 分,显棕褐色计为 3 分;(2)阳性细胞百分比计分:阴性为 0 分,阳性细胞比例 $< 10\%$ 为 1 分,11%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分。计算两者得分乘积,如果积分 ≤ 2 分为阴性,如果 > 2 分为则为阳性。

1.3 统计学处理 本研究中数据全部采用 SPSS20.0 统计分析软件(美国 IBM 公司)进行处理;计量资料满足方差齐性和正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料采用百分率(%)表示,多组间比较采用 χ^2 分析; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者一般资料比较 调查结果显示,3 组受试者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),故可排除上述因素对研究结果造成的影响,数据具有可比性,见表 1。

表 1 两组受试者一般资料及病理信息比较			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
恶性肿瘤组	90	50/40 [#]	56.22 $\pm$ 7.49 [#]
良性疾病组	90	48/42 [#]	55.96 $\pm$ 7.63 [#]
健康对照组	60	34/26	56.58 $\pm$ 7.01
<i>F</i> / χ^2		0.359	0.802
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05

注:与健康对照组比较,[#] $P > 0.05$

2.2 3 组受试者 Hp 抗原阳性检出率比较 恶性肿瘤组受试者 Hp 抗原阳性检出率为 78.89%,明显高于良性疾病组及健康对照组,良性疾病组受试者 Hp 抗原阳性检出率明显高于健康对照组(5.56% *vs.* 1.67%),3 组受试者间 Hp 抗原阳性检出率差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组受试者 Hp 抗原阳性检出率比较				
组别	n	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)
恶性肿瘤组	90	19	71	78.89*
良性疾病组	90	52	38	42.22*
健康对照组	60	48	12	13.33
χ^2				7.269
P				<0.05

注:与健康对照组比较,* P<0.05

2.3 3 组受试者血清总唾液酸阳性检出率比较 恶性肿瘤组受试者血清总唾液酸阳性检出率为 56.67%,明显高于良性疾病组及健康对照组,良性疾病组受试者血清总唾液酸阳性检出率明显高于健康对照组(8.89% vs. 3.33%),3 组受试者间血清总唾液酸阳性检出率差异具有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 3 组受试者血清总唾液酸阳性检出率比较				
组别	n	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)
恶性肿瘤组	90	39	51	56.67*
良性疾病组	90	82	8	8.89*
健康对照组	60	88	2	3.33
χ^2				7.115
P				<0.05

注:与健康对照组比较,* P<0.05

2.4 3 组受试者血清总唾液酸平均含量比较 恶性肿瘤组受试者血清总唾液酸平均含量为(845.17±72.38)mg/L,明显高于良性疾病组及健康对照组,良性疾病组受试者血清总唾液酸平均含量明显高于健康对照组(690.25±53.19)mg/L vs. (587.26±36.12)mg/L,3 组受试者间血清总唾液酸平均含量差异具有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 4 3 组受试者血清总唾液酸平均含量比较			
组别	n	血清总唾液酸(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	
恶性肿瘤组	90	845.17±72.38*	
良性疾病组	90	690.25±53.19*	
健康对照组	60	587.26±36.12	
F		14.257	
P		<0.05	

注:与健康对照组比较,* P<0.05

2.5 3 组受试者胃黏膜 Survivin 的表达 在受试者胃黏膜检测到 Survivin 的表达即认为该检测项目为阳性结果,3 组受试者胃黏膜 Survivin 的表达阳性率差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

2.6 单独检测 Hp 抗原、血清总唾液酸及二者联合诊断胃腺癌的灵敏度与特异度的比较 单独检测 Hp

抗原诊断胃腺癌的灵敏度与特异度分别为 47.9%、90.4%;单独检测血清总唾液酸诊断胃腺癌的灵敏度与特异度分别为 52.3%、82.7%;二者联合诊断胃腺癌的灵敏度与特异度分别为 80.1%、80.9%,见表 5。

表 4 3 组受试者胃黏膜 Survivin 的表达		
组别	n	胃黏膜 Survivin 的表达阳性率[n(%)]
恶性肿瘤组	90	56 (62.22)*
良性疾病组	90	27 (30.00)*
健康对照组	60	5 (5.55)
F		23.61
P		<0.05

注:与健康对照组比较,* P<0.05

表 5 单独检测 Hp 抗原、血清总唾液酸及二者联合诊断胃腺癌的灵敏度与特异度(%)		
检测指标	灵敏度	特异度
Hp 抗原	47.9*	90.4*
血清总唾液酸	52.3*	82.7*
胃黏膜 Survivin	86.69	94.63
联合检测	80.1	80.9
χ^2	6.397	7.126
P	<0.05	<0.05

注:与对照组相比较,* P<0.05

2.7 Hp 抗原、血清总唾液酸单独以及联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的相关性分析 线性相关分析表明,Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关(r=0.94,P<0.05)。

3 讨 论

近年来,我国消化系统恶性肿瘤发病率较高,且呈现每年递增的趋势,严重危害患者及其家庭,早期诊断对于消化系统恶性肿瘤的治疗意义重大^[3-5]。目前越来越多的肿瘤标志物应用于临床上恶性肿瘤的早期诊断中,并取得较好的辅助效果。然而值得注意的是,肿瘤标志物在恶性肿瘤的诊断中尚存缺陷,为此,本研究将 Hp 抗原与血清总唾液酸两种指标相结合,旨在提升消化系统恶性肿瘤早期诊断的准确性。故本研究进一步分析 Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的相关性分析,以为临床诊治提供更为详实的理论依据。

本研究将唾液中 Hp 抗原与血清总唾液酸含量进行联合检测,将消化系恶性肿瘤患者诊断的灵敏度提升至 80.1%,并得出结论,二者联合检测的灵敏度明显高于单独检测其中一种指标,二者联合检测在临床中胃腺癌的早期诊断与鉴别中具有一定的辅助价值。尤其重要的是,本研究利用线性相关分析表明,Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin

检测的结果呈正相关($r=0.94, P<0.05$)。直接检测胃黏膜 Survivin 需要活检取得患者的胃黏膜,该操作属于有创操作,患者在活检过程中比较痛苦,其诊治费用亦较高。而 Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测创伤小、速度快捷。

笔者分析其机理发现, Survivin 是近年来发现的凋亡抑制蛋白家族(IAP)成员之一,具有不同于 IAP 家族其他成员的独特结构和性质,其表达于肿瘤和未分化的胚胎组织,在正常组织中不表达,与肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关。本研究利用线性相关分析表明, Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关关系,其相关度较高。这是因为 Survivin 还作为微血管动力稳定因子,调节细胞有丝分裂,保护细胞的完整性,在血管内皮细胞生成和血管生成中起关键作用。胃炎类型、环境因素以及细菌类型等因素参与了胃癌的发生与发展,并认为 Hp 的存在使得胃癌的发病率明显提高^[6-8]。本研究中消化系统恶性肿瘤患者唾液 Hp 抗原的阳性检出率明显高于消化系统良性疾病患者与健康人,良性疾病患者高于健康人,且 3 组受试者间差异具有统计学意义($P<0.05$),再次证实了 Hp 与消化系统疾病及肿瘤的发生发展显著相关。血清总唾液酸作为细胞膜糖蛋白的主要组成部分,血清总唾液酸含量随着细胞恶变、癌细胞转移、浸润、失去接触性抑制而变化^[9]。

4 结 论

本文研究结果显示,消化系统恶性肿瘤患者与良性疾病患者血清总唾液酸含量明显升高,且恶性肿瘤患者明显高于良性疾病患者,这是由于正常条件下人体内血清总唾液酸含量保持稳定,而当发生肿瘤恶变、炎症反应或其他疾病时,细胞膜上糖脂合成上升且细胞膜上糖脂转化出现异常,导致脱落或分泌入血,最终引起患者血清总唾液酸含量上升^[10-12]。故而, Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关关系,其相关度较高,其可以代替胃黏膜 Survivin 检测作为胃腺癌诊断的敏感指标。

参考文献

[1] 付生弟, 谢辉. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 及

(上接第 440 页)

部感染患者胰岛素不同方法治疗的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 17(11): 2510-2512.

[9] 全养雅. 抗幽门螺杆菌治疗对 2 型糖尿病患者炎症因子的影响[J]. 中国医学工程, 2016, 19(8): 120-121.

[10] 田西朋, 姜福全, 崔彦. 2 型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(34): 4555-4561.

CA242 在胃癌诊断及预后判断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 428-430.

[2] 钱小蕾, 徐宇浩, 于明, 等. 尿激肽原酶与胰激肽原酶序贯治疗前循环非进展性脑梗死的效果观察[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(2): 176-178.

[3] 余辉艳, 白雪梅, 于培红, 等. 血清唾液酸与羧脯氨酸联合检测在恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 26-28.

[4] DADHICH M, PRABHU V, PAI V-R, et al. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 214-218.

[5] 王慧, 张晓红, 张燕, 等. 乙醇脂质体对多奈哌齐经皮转运的促进作用[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1413-1417.

[6] ZHANG C, XU S, XU D. Risk assessment of gastric cancer caused by Helicobacter pylori using CagA sequence markers[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36844.

[7] 王振东, 崔翔, 王峰, 等. 除幽颗粒联合三联疗法治疗脾胃虚弱证幽门螺杆菌相关胃消化性溃疡的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1656-1659.

[8] STROFILAS A, LAGOUDIANAKIS E E, SERETIS C, et al. Association of helicobacter pylori infection and colon Cancer[J]. J Clin Med Res, 2012, 4(3): 172-176.

[9] 王芳, 王慧, 张云清. 血清 GRO β 在结肠癌患者中的临床检测价值[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(4): 373-376.

[10] FEIJOO C C, RODRÍGUEZ F J, PÁEZDELA C M, et al. Clinical significance of preoperative serum sialic acid levels in colorectal cancer: utility in the detection of patients at high risk of tumor recurrence[J]. Int J Biol Markers, 2004, 19(1): 38-45.

[11] 吕晓梅, 陈涛, 张小强, 等. 血清 HE4、CA125、CA199、CA724 联合检测对卵巢癌早期诊断的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1274-1276.

[12] 于腾, 丛培珊, 任立晟, 等. 子宫内膜癌和卵巢癌患者血清唾液酸水平检测及其临床价值评估[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(3): 349-352.

(收稿日期: 2018-08-12 修回日期: 2018-10-23)

[11] 陈凯, 卢乐, 蔡恩照, 等. 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(11): 851-853.

[12] 孟王萍, 邓明明. 幽门螺杆菌对功能性消化不良患者胃肠激素的影响[J]. 海南医学, 2017, 27(8): 1314-1317.

(收稿日期: 2018-09-06 修回日期: 2018-12-25)