



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.010

· 论著 ·

血清胃蛋白酶原初筛联合胃镜筛查对新疆乌鲁木齐市城市社区居民群体胃癌筛查的效果分析

卢加杰 冯燕 木尼拉·买买提 何晓勇 黄晓玲 高峰

[摘要] **目的** 分析血清胃蛋白酶原(PG)初筛联合胃镜筛查对新疆乌鲁木齐市城市社区居民群体胃癌的筛查效果。**方法** 选择乌鲁木齐市建新社区年龄40~69岁常住居民954例,根据胃镜及黏膜组织活检结果将其分为慢性非萎缩性胃炎组(328例)、慢性萎缩性胃炎组(615例)、早期胃癌组(7例)和进展期胃癌组(4例)。收集全部受检者的一般资料[性别、年龄、胃癌家族史及幽门螺杆菌(Hp)感染情况]、血清PG检测结果及筛查成本并分组进行比较,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估PG I及血清PG比值(PG I/PG II, PGR)对诊断萎缩性胃炎及胃癌的预测价值。**结果** 进展期胃癌组受检者年龄显著高于慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组及早期胃癌组($P < 0.05$)。PG检测结果显示PG(+)188例(19.71%),PG(-)766例(80.29%)。慢性萎缩性胃炎组、早期胃癌组、进展期胃癌组受检者PG I水平均显著低于慢性非萎缩性胃炎组;早期胃癌组和进展期胃癌组受检者PGR水平均显著低于慢性非萎缩性胃炎组和慢性萎缩性胃炎组;早期胃癌组和进展期胃癌组受检者PG阳性率均显著高于慢性萎缩性胃炎组和慢性非萎缩性胃炎组,慢性萎缩性胃炎组受检者PG阳性率显著高于非萎缩性胃炎组($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,PG I诊断萎缩性胃炎的ROC曲线下面积(AUC,0.806)高于PGR(0.667),约登指数取值0.266时,最佳截断值为68.45 μg/L,敏感度和特异度分别为31.05%和95.58%;PGR诊断胃癌的AUC(0.861)高于PG I(0.611),约登指数取值0.561时,最佳截断值为3.42,敏感度和特异度分别为97.60%和58.48%。采用PG初筛联合胃镜筛查成本低于胃镜普筛($P < 0.05$),但两种筛查方法对胃癌检出率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 新疆乌鲁木齐市城市社区居民群体可能存在较高的胃癌患病率,PG初筛联合胃镜筛查较胃镜普筛对胃癌检出率无明显差异,但成本优势显著,可作为该地区城市社区居民群体胃癌筛查的优选方案。

[关键词] 胃蛋白酶原; 胃镜; 城市社区; 胃癌筛查

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

胃癌是常见的消化道肿瘤,2018年我国胃癌新发病例45.6万例,死亡病例39.0万例,约占全球的44.1%和49.9%,发病率和死亡率分别居于我国恶性肿瘤的第4位和第2位^[1]。胃癌的预后与诊断时的分期相关,早期胃癌5年生存率可达90%,而进展期胃癌手术后5年生存率仍不足30%^[2]。一般人群筛查和早诊早治是预防和控制恶性肿瘤的有效途径,但我国早期胃癌的诊断率不足10%^[3]。胃镜检查是筛查和诊断胃癌的金标准,但作为侵入性检查,其风险较高且患者不易接受。胃癌在我国自然人群中的发病率约

为31.28/10万人^[4],一般人群大规模进行胃镜筛查胃癌难以实现。血清胃蛋白酶原(PG)水平可间接反映不同部位胃黏膜的分泌功能及组织状态,也被称为胃黏膜“血清学活检”,可作为胃癌的筛查手段之一^[5]。本研究的目的是分析血清PG初筛联合胃镜筛查对乌鲁木齐市城市社区居民群体胃癌的筛查效果。

对象与方法

1. 对象:选择2017年5月~2018年2月居住于乌鲁木齐市建新社区的居民954例,其中男496例(51.99%),女458例(48.01%),年龄40~69岁,平均年龄(51.32±9.78)岁。纳入标准:(1)户籍常住人口(本地居住年限≥3年);(2)无严重器官功能障碍或精神

基金项目:乌鲁木齐市科学技术计划项目(Y151310016)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院消化科

通讯作者:高峰, E-mail: xjgf@sina.com

疾患。排除标准:(1)有相关用药史[包括长期或近期服用抗生素、H₂受体拮抗剂(H₂RA)、质子泵抑制剂(PPI)、非甾体类抗炎药(NSAIDs)等];(2)有胃癌手术史;(3)合并严重肾脏疾病。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有受检者均签署知情同意书。

2. 方法:收集全部受检者的一般资料,包括性别、年龄、胃癌家族史及幽门螺杆菌(Hp)感染情况。所有受检者均行胃镜检查及黏膜组织活检,同时采用化学发光微粒子免疫法行血清PG检测。同时满足PGI≤70 μg/L和血清PG比值(PG I/PG II, PGR)≤3为PG(+),否则为PG(-)。PG初筛联合胃镜筛查和胃镜普筛两种筛查方法,前者仅对PG(+)受检者行胃镜检查及黏膜组织活检,后者则需对所有受检者行胃镜检查及黏膜组织活检。比较两种筛查方法对胃癌的检出率及筛查成本。

3. 统计学处理:应用SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用单因素方差分析,多组间比较采用Fisher LSD-t检验。计数资料以例和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用Bonferroni校正。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估PG I及PGR对诊断萎缩性胃炎及胃癌的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同病理类型组受检者一般资料比较:根据内镜及黏膜组织活检结果将954例受检者分为慢性非萎缩性胃炎组328例(34.38%)、慢性萎缩性胃炎组615例(64.47%)、早期胃癌组7例(0.73%)和进展期胃癌组4例(0.42%)。进展期胃癌组受检者年龄显著高于慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组及早期胃癌组($P < 0.05$),其他3组受检者间年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组间性别、胃癌家族史及Hp感染情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 不同病理类型组受检者一般资料比较[例,(%)]					
组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	胃癌 家族史	Hp (+)
慢性非萎缩性胃炎组	328	166/162	50.18 ± 5.75 ^a	54(16.5)	187(57.0)
慢性萎缩性胃炎组	615	322/293	52.94 ± 11.63 ^a	98(15.9)	399(64.9)
早期胃癌组	7	5/2	54.89 ± 9.22 ^a	2(28.6)	4(57.1)
进展期胃癌组	4	3/1	60.77 ± 8.38	2(50.0)	3(75.0)
F/ χ^2 值		2.192	9.844	4.156	5.982
P值		0.534	<0.001	0.245	0.112

注:与进展期胃癌组比较,^a $P < 0.05$

2. 不同病理类型组受检者血清PG初筛结果比较:954例受检者中,PG(+)188例(19.71%),PG(-)766例(80.29%)。慢性萎缩性胃炎组、早期胃癌组及进展期胃癌组受检者PG I水平均显著低于慢性非萎缩性胃炎组($P < 0.05$),其余各组受检者间PG I水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);4组受检者PG II水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);早期胃癌组和进展期胃癌组受检者PGR水平均显著低于慢性非萎缩性胃炎组和慢性萎缩性胃炎组($P < 0.05$);早期胃癌组和进展期胃癌组受检者PG阳性率均显著高于慢性萎缩性胃炎组和慢性非萎缩性胃炎组,慢性萎缩性胃炎组受检者PG阳性率显著高于非萎缩性胃炎组($P < 0.05$)。见表2。

表 2 不同病理类型组受检者血清PG初筛结果比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PGR	PG(+) [例,(%)]
慢性非萎缩性胃炎组	328	78.32 ± 22.35	17.53 ± 11.04	7.38 ± 1.54	34(10.37)
慢性萎缩性胃炎组	615	61.78 ± 30.42 ^a	18.77 ± 10.65	6.85 ± 1.22	145(23.58) ^a
早期胃癌组	7	61.45 ± 20.33 ^a	20.15 ± 10.11	3.52 ± 1.78 ^{ab}	5(71.43) ^{ab}
进展期胃癌组	4	45.25 ± 12.11 ^a	23.56 ± 9.55	2.45 ± 0.54 ^{ab}	4(100.00) ^{ab}
F/ χ^2 值		17.096	2.569	9.599	52.042
P值		<0.001	0.083	<0.001	<0.001

注:与慢性非萎缩性胃炎组比较,^a $P < 0.05$;与慢性萎缩性胃炎组比较,^b $P < 0.05$

3. 两种筛查方法对胃癌检出率的比较:954例受检者中,采用胃镜普筛共发现胃癌11例(1.15%),其中早期胃癌7例,进展期胃癌4例;采用PG初筛联合胃镜筛查共检出胃癌9例(0.94%),其中早期胃癌5例,进展期胃癌4例。两种筛查方法对胃癌检出率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.202, P = 0.832$)。

4. PG I及PGR对诊断萎缩性胃炎和胃癌的预测价值:ROC曲线分析结果显示,PG I诊断萎缩性胃炎的ROC曲线下面积(AUC)为0.806(95%CI 0.735 ~ 0.872, $P < 0.05$),约登指数取值0.266时,PG I诊断萎缩性胃炎的最佳截断值为68.45 μg/L,对应的敏感度和特异度分别为31.05%和95.58%;PGR诊断萎缩性胃炎的AUC为0.667(95%CI 0.617 ~ 0.705, $P < 0.05$),低于PG I诊断萎缩性胃炎的AUC。PG I诊断胃癌的AUC为0.611(95%CI 0.558 ~ 0.649, $P < 0.05$);PGR诊断胃癌的AUC为0.861(95%CI 0.827 ~ 0.912, $P < 0.05$),高于PG I诊断胃癌的AUC,约登指数取值0.561时,PGR诊断胃癌的最佳截断值为3.42,对应的敏感度和特异度分别为97.60%和58.48%。

5. 各筛查方法筛查成本比较:954例受检者采用血清PG初筛联合胃镜筛查,血清PG检测总费用为

86 153 元,筛查出 188 例 PG 阳性受检者的胃镜检查及黏膜组织活检总费用为 60 398 元,筛查成本合计 146 551 元,人均费用 153.62 元;采用胃镜普筛总费用为 310 155 元,人均费用为 325.11 元。血清 PG 初筛联合胃镜筛查的筛查成本明显低于胃镜普筛 ($P < 0.05$)。

讨 论

胃镜检查是胃癌筛查最准确和有效的方法,但因其具有侵入性且费用较高,故胃镜普筛难以推广。胃癌血清学筛查的指标包括 Hp 抗体、PG 和胃泌素-17^[7]。血清学筛查有助于发现患胃癌的高危个体,胃镜检查更易发现胃癌,有助于提高筛查的依从性并降低筛查成本。

PG 在胃黏膜合成后绝大部分被分泌至胃腔,被胃酸活化成胃蛋白酶,另有少部分(约 1%)通过胃黏膜毛细血管渗透进入血液循环^[8]。PG 分 PG I 和 PG II, PG I 主要由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞分泌,而分泌 PG II 的细胞分布广泛,包括全胃腺和近端十二指肠 Brunner 腺。PG I 和 PG II 水平及其比值 PGR 可用于评估胃黏膜的状态和功能^[9]。当胃黏膜萎缩时,腺细胞和主细胞数量减少,PG I 下降,虽然对 PG II 影响较小,但仍致 PGR 下降^[10]。本研究中慢性萎缩性胃炎和胃癌受检者 PG I 水平均显著下降,PG II 水平无明显变化,胃癌组 PGR 显著低于慢性胃炎组,与国内外大多数研究结果一致^[11-12]。

上世纪 90 年代初日本学者提出采用血清 PG I、PG II 进行胃癌筛查^[13]。随后研究证实了该方法的可行性,并逐渐在胃癌筛查中受到重视^[14]。有研究显示血清 PG 在预测胃癌的发生中与 Meinig 组织学胃癌风险指数具有相似的效果,较低的 PGR 与多因素 logistic 回归模型下较高的胃癌风险之间具有显著的相关性^[15]。国内庄河地区 12 112 名居民的多阶段研究随访分析结果显示,低水平 PG I 和 PGR 受检者胃癌发生风险较高, PGR 越低,发生胃癌的风险越高^[16]。因受检人群、地区差异及检测方法等的不同,血清 PG 作为胃癌筛查指标的临界值也存在差异。目前通常将血清 PG I ≤ 70 ng/ml 和 PGR ≤ 3 定义为 PG 阳性^[17]。本研究中胃癌受检者 PG 阳性率显著高于慢性胃炎,慢性萎缩性胃炎受检者 PG 阳性率显著高于慢性非萎缩性胃炎;采用胃镜普筛的方法胃癌检出率为 1.15%,采用 PG 初筛联合胃镜筛查的方法胃癌检出率为 0.94%,两种方法的胃癌检出率比较差异无统计学意义,提示 PG 初筛联合胃镜筛查的方法与胃镜普筛对胃癌的筛查效果相当。

本研究 40 ~ 69 岁新疆乌鲁木齐城市社区居民中胃癌的检出率为 1.15%, 与我国胃癌高发区——甘肃武威地区的调查结果(1.26%)相近^[18], 提示该地区城市社区居民群体可能存在较高的胃癌患病率。胃癌筛查流程评估的核心是成本-效益。本研究中胃镜普筛和血清 PG 初筛联合胃镜筛查对胃癌的检出率比较差异无统计学意义,但后者的筛查成本更低。

综上所述,新疆乌鲁木齐城市社区居民胃癌的患病率可能较高,有必要展开更大规模的筛查及流行病学调查。血清 PG 初筛有助于发现慢性萎缩性胃炎和胃癌患者,其联合胃镜筛查具有较高成本优势和依从性,是该地区城市居民群体胃癌筛查的优选方案。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: global cancer estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, et al. Phase II Study of Adjuvant Chemotherapy of S-1 Plus Oxaliplatin for Patients With Stage III Gastric Cancer After D2 Gastrectomy[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 175-181.
- [3] 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案 2017 年, 上海)[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(2): 77-83.
- [4] 左婷婷. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [5] Takaaki K, Tsuneo Oy, Akihisa T, et al. Usefulness and Limitations of a Serum Screening System to Predict the Risk of Gastric Cancer[J]. Intern Med, 2020, 59(12): 1473-1480.
- [6] Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(6): 895-905.
- [7] Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Diagnostic Performance of the Combination of Pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter Pylori Antibodies Serum Assays for the Diagnosis of Atrophic Gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7): 657-667.
- [8] Kageyama T. Pepsinogens, Progastrins, and Prochymosins: Structure, Function, Evolution, and Development[J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(2): 288-306.
- [9] Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al. Serum Pepsinogens as a Screening Test of Extensive Chronic Gastritis[J]. Gastroenterol Jpn, 1987, 22(2): 133-141.
- [10] Kwak MS, Chung GE, Chung SJ, et al. Predicting the Development of Gastric Neoplasms in a Healthcare Cohort by Combining Helicobacter pylori Antibodies and Serum Pepsinogen: A 5-Year Longitudinal Study[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 1-7.
- [11] Dong ZP, Zhang X, Chen X, et al. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study[J]. Clin Lab, 2019, 65(12): 56-71.
- [12] 李岩. 胃癌血清肿瘤标志物单项及联合检测的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(8): 515-518.
- [13] Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer[J]. Jpn J Cancer Res, 1993, 84(10): 1086-1090.
- [14] Zhang XM, Li JX, Zhang GY, et al. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in mid-south China[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 3.
- [15] Kwak MS, Kim N, Lee HS, et al. Predictive power of serum pepsinogen tests for the development of gastric cancer in comparison to the histologic risk index[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2275-2282.
- [16] Tu HK, Sun LP, Dong X, et al. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(5): 704-715.
- [17] Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations[J]. Gut, 1999, 44(5): 693-697.
- [18] 张志镒, 吴正奇, 卢林芝, 等. 2009 ~ 2012 年武威市凉州区上消化道癌筛查结果分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(9): 743-747.

(收稿日期: 2020-08-14)

(本文编辑: 高婷)