

## 胃蛋白酶原联合同型半胱氨酸检测 对胃组织良恶性病变的诊断价值

薛辉<sup>1</sup>, 辛凤池<sup>1</sup>, 穆素恩<sup>1</sup>, 杨俭<sup>1</sup>, 赵树巧<sup>1</sup>, 范红伟<sup>1</sup>, 杨梅花<sup>2</sup>, 王爱玲<sup>2</sup>  
(石家庄市第一医院消化三科<sup>1</sup>、检验科<sup>2</sup>, 河北 石家庄 050011)

**【摘要】** 目的 探讨胃蛋白酶原(PG)联合同型半胱氨酸(Hcy)检测对胃组织良恶性病变的诊断价值。**方法** 收集2014年1月至2016年8月我院收治的100例胃癌患者为胃癌组,100例胃良性病变患者(41例胃炎、25例胃息肉、34例胃溃疡)为胃良性病变组,选取同期我院健康体检者200例为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定三组受检者的血清PG(PG I、PG II)水平并计算胃蛋白酶原率(PGR),循环酶法测定三组受检者的血清Hcy水平,并计算血清PG联合Hcy对胃良性病变及胃癌的诊断价值。**结果** 胃癌组、胃良性病变组血清PG I水平分别为(59.37±14.16) μg/L、(93.85±14.23) μg/L, PGR分别为(3.27±1.52)、(7.65±2.04),均低于对照组的(149.92±13.34) μg/L、(11.40±1.95),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );胃癌组、胃良性病变组血清PG II水平分别为(20.18±4.59) μg/L、(16.06±5.87) μg/L, Hcy水平分别为(26.37±3.85) μmol/L、(12.16±3.91) μmol/L,均高于对照组的(10.71±5.15) μg/L、(9.83±3.24) μmol/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );胃癌组血清PG I水平、PGR低于胃良性病变组,血清PG II、Hcy水平高于胃良性病变组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。在TNM分期I、II、III、IV时,血清Hcy水平分别为(19.64±4.98) μmol/L、(22.00±5.14) μmol/L、(24.38±5.97) μmol/L、(27.07±4.52) μmol/L,呈递增趋势,整体比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),PG I水平分别为(67.63±15.91) μg/L、(55.39±15.18) μg/L、(46.18±14.97) μg/L、(39.72±15.50) μg/L, PG II水平分别为(18.02±3.97) μg/L、(17.25±4.25) μg/L、(16.34±4.50) μg/L、(15.38±4.12) μg/L, PGR分别为(3.87±2.28)、(3.38±2.56)、(2.76±3.31)、(2.02±3.54),均呈递减趋势,整体比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。PG I+PGR+Hcy对胃癌诊断的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为89.00%、95.00%、94.68%、89.62%、92.00%,均高于PG I+PGR的76.00%、83.00%、81.72%、77.57%、79.50%以及Hcy的71.00%、86.00%、83.53%、74.78%、78.50%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 血清PG、Hcy可有效评估胃黏膜的疾病状态,两指标联合有助于早期鉴别诊断胃良性病变和胃癌,提高对胃癌的诊断价值。

**【关键词】** 胃蛋白酶原;同型半胱氨酸;胃良性病变;胃癌;诊断价值

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)08-1274-04

**Diagnostic value of pepsinogen combined with homocysteine detection on benign and malignant lesions of gastric tissue.** XUE Hui<sup>1</sup>, XIN Feng-chi<sup>1</sup>, MU Su-en<sup>1</sup>, YANG Jian<sup>1</sup>, ZHAO Shu-qiao<sup>1</sup>, FAN Hong-wei<sup>1</sup>, YANG Mei-hua<sup>2</sup>, WANG Ai-ling<sup>2</sup>. The Third Department of Gastroenterology<sup>1</sup>, Department of Clinical Laboratory<sup>2</sup>, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050011, Hebei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the diagnostic value of pepsinogen (PG) combined with homocysteine (Hcy) detection on benign and malignant lesions of gastric tissue. **Methods** A total of 100 patients with gastric cancer, who admitted to our hospital from January 2014 to August 2016, were selected as the gastric cancer group, and 100 patients with benign lesions (41 cases of gastritis, 25 cases of gastric polyps, 34 cases of gastric ulcer) were selected as the benign lesions group. Besides, 200 healthy persons who were inspected in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum PG (PG I, PG II) levels of three groups were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the rate of pepsinogen (PGR) was calculated. The serum levels of Hcy of the three groups were determined by cyclic enzyme assay, and the value of serum PG combined with Hcy in the diagnosis of benign and malignant gastric lesions was evaluated. **Results** The serum PG I levels and PGR levels of the gastric cancer group and benign lesions group were (59.37±14.16) μg/L, (3.27±1.52), (93.85±14.23) μg/L, (7.65±2.04), respectively, which were significantly lower than (149.92±13.34) μg/L and (11.40±1.95) of the control group ( $P<0.05$ ). The serum PG II levels and Hcy levels in the gastric cancer group and benign lesion group were (20.18±4.59) μg/L, (26.37±3.85) μmol/L, (16.06±5.87) μg/L, (12.16±3.91) μmol/L, respectively, which were significantly higher than (10.71±5.15) μg/L and (9.83±3.24) μmol/L in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum PG I and PGR in the gastric cancer group were significantly lower than those in the benign lesions group, and the levels of serum PG II and Hcy in the gastric cancer group were significantly higher than those in the benign lesions group (all  $P<0.05$ ). At I, II, III, IV of tumor, nodes, metastasis (TNM) stage, the serum Hcy levels were (19.64±4.98) μmol/L, (22.00±5.14) μmol/L, (24.38±5.97) μmol/L, (27.07±4.52) μmol/L, respectively, which showed an increased tendency, and the overall difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); PG I levels were

基金项目: 河北省2014年度石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目(编号:141462833)

通讯作者:薛辉。E-mail:quysyb@163.com

respectively (67.63±15.91) μg/L, (55.39±15.18) μg/L, (46.18±14.97) μg/L, (39.72±15.50) μg/L, PG II levels were respectively (18.02±3.97) μg/L, (17.25±4.25) μg/L, (16.34±4.50) μg/L, (15.38±4.12) μg/L, and PGR levels were respectively (3.87±2.28), (3.38±2.56), (2.76±3.31), (2.02±3.54), which all showed a decreased tendency, with statistically significant overall differences ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of PG I +PGR+Hcy in the diagnosis of gastric cancer were 89.00%, 95.00%, 94.68%, 89.62%, 92.00%, respectively, which were significantly higher than those of PG I +PGR (76.00%, 83.00%, 81.72%, 77.57%, 79.50%, respectively) and Hcy (71.00%, 86.00%, 83.53%, 74.78%, 78.50%, respectively) ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum PG and Hcy can be used to evaluate the disease state of gastric mucosa. The combination of the two indexes is helpful for the early diagnosis of benign gastric lesions and gastric cancer, which can be used to improve the diagnostic value of gastric cancer.

**【Key words】** Pepsinogen (PG); Homocysteine (Hcy); Benign gastric lesions; Gastric cancer; Diagnostic value

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,我国胃癌发病率约占全球的46.8%,病死率约占47.8%<sup>[1]</sup>。胃癌发病早期缺乏特异性的临床症状和特征,大多数患者在确诊时已属于中、晚期,此时手术治疗的预后较差,术后生存期明显缩短<sup>[2]</sup>。早发现、早诊断、早治疗对改善胃癌预后、延长患者生存期具有重要意义。胃镜检查结合病理学诊断结果是临床公认诊断早期胃癌的“金标准”,但是检查属侵入性操作,费用高昂,患者的依从性较差,尤其不适用于儿童、心脑血管疾病患者等特殊人群,因此将其用于胃癌的早期诊断和在人群中大规模筛查胃癌高危人群明显受限<sup>[3]</sup>。寻找无创、简单易行且灵敏度高的血清学标志物成为当前研究的热点。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是由胃分泌的天冬氨酸蛋白酶类,包括胃蛋白酶原 I (PG I)及胃蛋白酶原 II (PG II),是国际上较为认可的早期诊断胃癌的血清学指标。有研究以 PG I <70 μg/L 及 PG I / II < 3.0 为临界值诊断胃癌的灵敏度为 53.13%, 特异性为 77.70%<sup>[4]</sup>。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是半胱氨酸和蛋氨酸代谢过程的中间代谢产物,在胃癌患者体内 Hcy 呈高表达水平,是诊断胃癌的重要血清标志物<sup>[5]</sup>。本研究检测了研究对象血清中 PG 和 Hcy 水平,旨在探讨两者联合对胃良性病变及胃癌的诊断价值,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月至2016年8月我院收治的胃癌患者为胃癌组,共计100例。纳入标准:①结合临床症状、消化道内镜检查及病理组织学确诊为胃癌的患者;②入组前近2周内未接受过可能影响本研究结果的药物治疗,如H<sub>2</sub>受体阻滞剂、质子泵抑制剂等;③近1个月内未接受过利尿药、抗癫痫药等可能引起Hcy水平升高的药物治疗;④符合医学伦理学要求。排除标准:①孕产妇及哺乳期的妇女;②心功能不全者;③肝、肾功能障碍者;③合并其他恶性肿瘤的患者;④合并有自身免疫性疾病或者其他占位性病变者。其中男性57例,女性43例;年龄39~75岁,平均(54.26±11.38)岁;胃窦部癌28例,胃体部癌35例,胃贲门部癌37例;TNM分期中,I期11例,II期36例,III期39例,IV期14例;早期41例,进展期59例;高分化39例,中分化27例,低分化34例;淋巴结转移29

例,无淋巴结转移71例。同时选取100例胃良性病变患者为胃良性病变组,纳入、排除标准与胃癌相近,其中男性54例,女性46例;年龄36~78岁,平均(56.91±9.55)岁;胃溃疡34例,糜烂性胃炎41例,胃息肉25例。并于同期随机纳入200例健康体检者为对照组,其中男性103例,女性97例;年龄42~75岁,平均(53.82±12.24)岁。三组受检者的性别、年龄等比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 于清晨空腹收集三组受检者的肘静脉血3 mL,并将其置于室温下凝集10 min,以2 000 r/min的速度离心10 min,收集上清液装于1.5 mL的Eppendorf管中,并将其置于-80℃环境下保存,留待检测。血清PG (PG I 和 PG II)采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定,仪器为ELISASTAR全自动酶标仪(购自于奥斯邦公司),检测试剂盒由芬兰百得公司提供,同时计算胃蛋白酶原率(PGR), $PGR=PG I / PG II$ ;血清Hcy水平采用循环酶法进行测定,仪器为日立7600-120DPP模块式大型全自动生化分析仪,检测试剂盒由北京九强公司提供。严格按照试剂盒上的说明进行相关操作,并由检验科的专人负责质控。

1.3 评价方法 以病理诊断结果为参考标准,其中100例胃癌患者为阳性病例,100例胃良性病变患者为阴性病例,计算PG、Hcy及PG+Hcy对胃良性病变及胃癌的诊断价值,灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性);特异度=真阴性/(真阴性+假阳性);阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性);阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性)。PG I <70 μg/L 且 PGR < 3.0 诊断为胃癌阳性<sup>[6]</sup>;Hcy > 15 μmol/L 诊断为胃癌阳性<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件录入数据并进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组独立样本比较采用方差分析,两两比较采用Dunnnett-*t*检验,计数资料的描述采用率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受检者的血清PG、Hcy水平比较 三组受检者的PG I、PG II、PGR及Hcy水平经方差分析,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),两两比较,胃癌组、胃良性病变组血清PG I、PGR水平低于对照组,胃癌

组血清 PG I、PGR 水平低于胃良性病变组,胃癌组、胃良性病变组血清 PG II、Hcy 水平高于对照组,胃癌组血清 PG II、Hcy 水平高于胃良性病变组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 不同临床分期患者的血清 PG、Hcy 水平比较 不同 TNM 分期胃癌患者的血清 PG I、PG II、PGR、Hcy 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),随着临床分期的不断增加,血清 Hcy 水平不断增加,PG I、PG II、PGR 水平不断降低,差异有统计学意义( $P<$

0.05),见表 2。

2.3 血清 PG、Hcy 及 PG+Hcy 检测对胃癌的诊断价值 PG I+PGR、Hcy、PG I+PGR+Hcy 对胃癌诊断的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),PG I+PGR+Hcy 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率高于 PG I+PGR、Hcy,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),PG I+PGR 与 Hcy 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 比较三组的血清 PG、Hcy 水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	PG I ( $\mu\text{g/L}$ )	PG II ( $\mu\text{g/L}$ )	PGR	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )
胃癌组	100	59.37 $\pm$ 14.16 <sup>ab</sup>	20.18 $\pm$ 4.59 <sup>ab</sup>	3.27 $\pm$ 1.52 <sup>ab</sup>	26.37 $\pm$ 3.85 <sup>ab</sup>
胃良性病变组	100	93.85 $\pm$ 14.23 <sup>a</sup>	16.06 $\pm$ 5.87 <sup>a</sup>	7.65 $\pm$ 2.04 <sup>ab</sup>	12.16 $\pm$ 3.91 <sup>a</sup>
对照组	200	149.92 $\pm$ 13.34	10.71 $\pm$ 5.15	11.40 $\pm$ 1.95	9.83 $\pm$ 3.24
F 值		12.069	8.732	10.816	10.038
P 值		0.001	0.036	0.017	0.019

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与胃良性病变组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 2 比较不同临床分期患者的血清 PG、Hcy 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

TNM 分期	例数	PG I ( $\mu\text{g/L}$ )	PG II ( $\mu\text{g/L}$ )	PGR	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )
I 期	11	67.63 $\pm$ 15.91	18.02 $\pm$ 3.97	3.87 $\pm$ 2.28	19.64 $\pm$ 4.98
II 期	36	55.39 $\pm$ 15.18 <sup>a</sup>	17.25 $\pm$ 4.25 <sup>a</sup>	3.38 $\pm$ 2.56 <sup>a</sup>	22.00 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup>
III 期	39	46.18 $\pm$ 14.97 <sup>ac</sup>	16.34 $\pm$ 4.50 <sup>ac</sup>	2.76 $\pm$ 3.31 <sup>ac</sup>	24.38 $\pm$ 5.97 <sup>ab</sup>
IV 期	14	39.72 $\pm$ 15.50 <sup>abc</sup>	15.38 $\pm$ 4.12 <sup>abc</sup>	2.02 $\pm$ 3.54 <sup>abc</sup>	27.07 $\pm$ 4.52 <sup>abc</sup>
F 值		9.572	10.016	8.509	10.791
P 值		0.024	0.019	0.037	0.016

注:与 I 期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与 II 期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,与 III 期比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 3 血清 PG、Hcy 及 PG+Hcy 检测对胃良性病变及胃癌的诊断价值(%)

检测指标	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
PG I+PGR	76.00 (76/100)	83.00 (83/100)	81.72 (76/93)	77.57 (83/107)	79.50 (159/200)
Hcy	71.00 (71/100)	86.00 (86/100)	83.53 (71/85)	74.78 (86/115)	78.50 (157/200)
PG I+PGR+Hcy	89.00 (89/100) <sup>a</sup>	95.00 (95/100) <sup>a</sup>	94.68 (89/94) <sup>a</sup>	89.62 (95/106) <sup>a</sup>	92.00 (184/200) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值	10.289	7.386	7.965	8.596	16.296
P 值	0.006	0.025	0.019	0.014	0.000

注:与其他两组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

血清学检测具有无创、简单方便、易被人们接受等优点,将其用于发现胃癌前病变和早期诊断胃癌是目前研究的热点。PG 是在胃内合成的无活性的胃蛋白酶前体,包括 PG I 和 PG II 两种不同的亚型,其中 PG I 由颈黏膜细胞以及胃底黏膜主细胞分泌,是评价胃泌酸腺细胞功能的重要指标,PG II 则主要由全胃腺、十二指肠等部位分泌,与胃底的黏膜病变有密切关系<sup>[7-8]</sup>。研究显示,当胃黏膜出现萎缩时,胃底的腺体数量降低,PG I 分泌量则会相应减少,血清中的 PG I 水平降低,而能够分泌 PG II 的细胞广泛分布于人体内,因此血清中的 PG II 水平不但无明显降低趋势,反而有轻度的升高,进而导致 PGR (PG I/PG II) 水平明显下降<sup>[9]</sup>。如果胃黏膜萎缩得不到有效控制将进展为胃癌,此时 PG I 水平明显下降, PGR 水平也相应下降。因此,通过血清 PG I、PGR 的检测能有效评估胃

黏膜腺体的数量,进而早期诊断胃癌。相关文献证实,PG I 联合 PGR 用于人群大规模筛查,有利于早期发现高危人群和胃癌早期患者,从而有助于早期控制和延缓病情的进展<sup>[10]</sup>。血清 Hcy 是一种含硫氨基酸,与半胱氨酸同系,在体内主要通过细胞内的蛋氨酸代谢途径脱去甲基后形成,在蛋氨酸合成酶的催化作用下,Hcy 在叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 等辅酶因子的介导下发生甲基化,再合成蛋氨酸,如此反复进行<sup>[11-12]</sup>。可见,人体内的维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸如果缺乏,也可能导致 Hcy 水平的升高。Hcy 可使细胞增殖性发生改变,如引起上皮小典型增生、鳞状上皮化增生等,已有研究表明<sup>[13-14]</sup>,在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤患者体内,其 Hcy 水平明显升高。此外,赵妍等<sup>[15]</sup>的研究显示,Hcy 长时间的升高可能增加胃癌和食管癌等消化道恶性肿瘤的发病风险。胃癌前病变患者属于胃癌的高危人群,如果得不到及时有效地控制将进展为胃癌,因此早期识别胃癌

前病变,进而采取针对性的措施予以干预可有效延缓病情、改善预后和提高患者的生命质量<sup>[16]</sup>。关于PG、Hcy在胃癌前病变患者体内的表达情况,目前相关的研究相对较少,而PG与Hcy联合检测能否早期鉴别胃良性病变和胃癌,提高胃癌检测的阳性率,相关的研究仍不足。本研究旨在从这一角度出发开展研究。

结果显示,胃癌组、胃良性病变组血清PG I、PGR水平低于对照组,血清PG II、Hcy水平高于对照组,并且胃癌组血清PG I、PGR水平低于胃良性病变组,血清PG II、Hcy水平高于胃良性病变组,颈黏液细胞和胃体黏膜的主细胞均可分泌PG I和PG II,当胃黏膜发生上皮化生或者异型增生时,PG I和PG II分泌量减少,但是PG II还可由胃窦的幽门腺以及十二指肠、前列腺体等器官分泌,因此出现了PG I水平降低,PG II水平升高的现象,从而导致PGR水平降低<sup>[17]</sup>。可见检测血清PG I和PGR水平对鉴别诊断胃良性病变与胃癌中具有重要价值。而Hcy水平升高则因为是胃癌患者的消化和吸收功能差,使得维生素B<sub>12</sub>和叶酸摄入量不足,导致蛋氨酸循环过程受阻,使血液中的Hcy水平聚集而升高;此外,恶性肿瘤细胞的增殖速度快,在核酸的形成过程中过多的消耗了维生素B<sub>12</sub>和叶酸,也造成了蛋氨酸的循环速度减慢,导致Hcy水平升高<sup>[18]</sup>。

进一步结果发现,TNM分期与胃癌患者血清PG I、PG II、PGR、Hcy水平明显相关,随着TNM分期的不断增加,血清Hcy水平不断增加,PG I、PG II、PGR水平不断降低,提示通过检测PG I、PG II、Hcy有助于判断胃癌的进展情况。有研究采用PG I和PGR或者Hcy作为肿瘤标志物,但是因肿瘤具有多态性,同一种恶性肿瘤可能含有多种不同的肿瘤标志物,或者不同恶性肿瘤可能含同一种肿瘤标志物,因此采用某单一指标进行检测的灵敏度和特异性不高,诊断价值相对较低。本研究拟采用PG I+PGR联合Hcy诊断胃良性病变和胃癌,结果显示,PG I+PGR+Hcy的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率高于PG I+PGR和Hcy的诊断结果,而PG I+PGR与Hcy的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率无明显差异。说明PG联合Hcy能明显提高对胃癌的诊断价值,临床有重要的参考价值。可见,PG与Hcy联合检测为胃癌的早期筛查提供了重要线索,它作为一种安全、有效的血清学检测,可早期发现胃良性病变这一高危人群,同时对发现的可能是早期胃癌患者行胃镜检查检查和病理检查确诊,可缩短诊断时间,及早进行治疗。

综上所述,PG、Hcy联合检测有助于早期鉴别诊断胃良性病变和胃癌,并可评估胃癌的进展情况,两指标联合检测能明显提高胃癌的早期检出率,诊断价值较高。

#### 参考文献

[1] Werner S, Chen H, Tao S, et al. Systematic review: serum autoanti-

bodies in the early detection of gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10): 2243-2252.

- [2] Zhou F, Shi J, Fang C, et al. Gastric carcinomas in young (younger than 40 years) chinese patients: clinicopathology, family history, and postresection survival [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9): e2873.
- [3] 高原. 胃癌术前胃镜活检准确率的分析[J]. *辽宁医学院学报*, 2014, 35(4): 16-18.
- [4] 王竞, 崔贵荣, 霍晓红, 等. PG I、PG II在胃癌组织中的表达及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(1): 121-123, 66.
- [5] Bilici A, Sonkaya A, Ercan S, et al. The changing of serum vitamin B12 and-homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinicopathological factors [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 823-828.
- [6] 闫敏, 闫华林, 李明. 几种不同方法学检测胃蛋白酶原I, II临床应用探讨[J]. *安徽医药*, 2016, 20(7): 1334-1338.
- [7] Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels—The ABC Method [J]. *Digestion*, 2016, 93(1): 13-18.
- [8] 朱虹. 血清CA199、CA125、CEA和胃蛋白酶原联合检测对早期胃癌的诊断价值[J]. *微创医学*, 2014, 9(6): 778-780.
- [9] Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Rajpout Y, et al. Screening of precancerous gastric lesions by serum pepsinogen, gastrin-17, anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in dyspeptic patients over 50 years old in Guilan Province, north of Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7635-7638.
- [10] 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.
- [11] Chang SC, Goldstein BY, Mu L, et al. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(2): 212-223.
- [12] Cheng SB, Liu HT, Lin PT, et al. Folate and vitamin B-6 status are not associated with homocysteine, oxidative stress and antioxidant capacities in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70(7): 855-858.
- [13] 产松苗, 欧希龙, 孙为豪, 等. 萎缩性胃炎患者血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素B<sub>12</sub>水平[J]. *江苏医药*, 2013, 39(23): 2868-2870.
- [14] Yamashita EK, Teixeira BM, Yoshihara RN, et al. Systemic chemotherapy interferes in homocysteine metabolism in breast cancer patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(2): 157-162.
- [15] 赵妍, 孙雅丽, 张明晖, 等. 检测同型半胱氨酸在不同分期胃癌患者血浆中的变化并初步探讨其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(1): 29-31.
- [16] Li B, Liu HY, Guo SH, et al. Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21138-21144.
- [17] Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Light blue crest and ridge/villous patterns in the uninvolved gastric antrum by magnifying NBI endoscopy correlate with serum pepsinogen and gastric cancer occurrence [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(130): 525-528.
- [18] Zinck JW, de Groh M, MacFarlane AJ. Genetic modifiers of folate, vitamin B-12, and homocysteine status in a cross-sectional study of the Canadian population [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(6): 1295-1304.

(收稿日期:2016-09-27)