

## 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合幽门螺杆菌 IgG 抗体对胃癌和癌前病变的鉴别诊断价值

杨燕燕, 王捷虹, 许永攀, 穆恒, 尤金枝

陕西中医药大学附属医院消化一科, 陕西 咸阳 712000

**【摘要】** 目的 探讨血清胃泌素-17 (G-17)、胃蛋白酶原 I (PG-I)/胃蛋白酶原 II (PG-II) 比值(PGR)、人类白细胞抗原-G (HLA-G)、膜联蛋白 A1 (ANXA1) 联合幽门螺杆菌(HP)-免疫球蛋白 G (IgG) 抗体(HP-IgG 抗体)对胃癌和癌前病变的鉴别诊断价值。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月在陕西中医药大学附属医院接受诊治的 80 例胃癌患者作为胃癌组, 70 例癌前病变患者作为癌前病变组, 另选取在我院体检的健康人群 50 例作为健康对照组。比较三组受检者 HP-IgG 抗体阳性率以及血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 水平。根据胃癌组和癌前病变组患者 HP-IgG 抗体阳性情况, 分为 HP-IgG 抗体阳性组( $n=71$ )、HP-IgG 抗体阴性组( $n=9$ ), 比较两组血清患者的 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 水平。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断价值。**结果** 胃癌组患者的 PGR 为  $1.45 \pm 0.74$ , 明显低于癌前病变组的  $5.02 \pm 1.88$  和健康对照组的  $12.36 \pm 2.02$ , G-17、HLA-G、ANXA1 及 HP-IgG 抗体阳性率分别为  $(81.07 \pm 10.70)$  ng/mL、 $(90.88 \pm 9.13)$  U/mL、 $(6.93 \pm 1.64)$  g/L 及 88.75%, 明显高于癌前病变组的  $(67.64 \pm 9.88)$  ng/mL、 $(68.35 \pm 8.84)$  U/mL、 $(4.85 \pm 1.02)$  g/L、75.71% 和健康对照组的  $(54.32 \pm 8.74)$  ng/mL、 $(41.34 \pm 6.76)$  U/mL、 $(1.58 \pm 0.70)$  g/L、46.00%, 而癌前病变组患者的上述各项指标明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 胃癌 HP-IgG 抗体阳性组患者的 PGR 为  $1.23 \pm 0.55$ , 明显低于胃癌 HP-IgG 抗体阴性组的  $3.15 \pm 1.38$ , G-17、HLA-G、ANXA1 分别为  $(81.96 \pm 11.34)$  ng/mL、 $(91.71 \pm 10.16)$  U/mL、 $(7.13 \pm 1.74)$  g/L, 明显高于胃癌 HP-IgG 抗体阴性组的  $(74.03 \pm 9.92)$  ng/mL、 $(84.35 \pm 9.46)$  U/mL、 $(5.35 \pm 1.44)$  g/L, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 癌前病变 HP-IgG 抗体阳性组患者的 PGR 为  $4.54 \pm 1.83$ , 明显低于癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组的  $6.51 \pm 2.50$ , G-17、HLA-G、ANXA1 分别为  $(69.25 \pm 9.35)$  ng/mL、 $(69.83 \pm 8.18)$  U/mL、 $(5.15 \pm 1.54)$  g/L, 明显高于癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组的  $(62.65 \pm 9.42)$  ng/mL、 $(63.75 \pm 8.16)$  U/mL、 $(3.90 \pm 1.20)$  g/L, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1、HP-IgG 抗体单独及联合检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.716、0.717、0.733、0.735、0.709、0.882。**结论** 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变具有较好的鉴别诊断价值。

**【关键词】** 癌; 癌前病变; 膜联蛋白 A1; 人类白细胞抗原-G; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II; 鉴别诊断

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)15-2198-05

**Differential diagnostic value of serum gastrin-17, pepsinogen I/pepsinogen II ratio, human leukocyte antigen-G, annexin A1 combined with *Helicobacter pylori* IgG antibody in gastric cancer and precancerous lesions.** YANG Yan-yan, WANG Jie-hong, XU Yong-pan, MU Heng, YOU Jin-zhi. First Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the differential diagnostic value of serum gastrin-17 (G-17), pepsinogen I (PG-I)/pepsinogen II (PG-II) ratio (PGR), human leukocyte antigen-G (HLA-G), annexin A1 (ANXA1) combined with *Helicobacter pylori* (HP)-immunoglobulin G (IgG) antibody (HP-IgG antibody) in gastric cancer and precancerous lesions. **Methods** Eighty gastric cancer patients (gastric cancer group) and 70 precancerous lesions patients (precancerous lesions group) treated in Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to May 2022 were selected, and 50 healthy people who underwent physical examination in the hospital were selected as healthy control group. The positive rate of HP-IgG antibody and the levels of serum G-17, PGR, HLA-G, and ANXA1 were compared among the three groups. According to the positive status of HP-IgG antibody in gastric cancer group and precancerous lesions group, patients were divided into HP-IgG antibody positive group and HP-IgG antibody negative group. The levels of serum G-17, PGR, HLA-G, and ANXA1 were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the differential diagnostic value of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1 combined with HP-IgG antibody detection in gastric cancer and precancerous lesions. **Results** The PGR of the gastric cancer group was  $1.45 \pm 0.74$ , significantly lower  $5.02 \pm 1.88$  of the precancerous lesions group and  $12.36 \pm 2.02$  of the healthy control group; the levels of G-17, HLA-G, ANXA1, and the positive rate of HP-IgG were  $(81.07 \pm 10.70)$  ng/mL,  $(90.88 \pm 9.13)$  U/mL,  $(6.93 \pm 1.64)$  g/L, and 88.75% in the gastric cancer group, significantly higher

基金项目: 陕西省特支计划区域发展人才项目(编号: 2017YFC1703703); 陕西中医药大学附属医院科研课题(编号: 2020XZ001); 陕西省中医药管理局重点研究室建设项目(编号: 陕中医药发[2019]9号)。

通讯作者: 杨燕燕(1986—), 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为胃肠道疾病诊治, E-mail: m18149115667@163.com。

than (67.64±9.88) ng/mL, (68.35±8.84) U/mL, (4.85±1.02) g/L, and 75.71% of the precancerous lesions group and (54.32±8.74) ng/mL, (41.34±6.76) U/mL, (1.58±0.70) g/L, and 46.00% of the healthy control group; the above indicators in the precancerous lesions group were significantly higher than those in the healthy control group; the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The PGR of patients in the HP-IgG antibody positive group of gastric cancer was 1.23±0.55, significantly lower than 3.15±1.38 of the HP-IgG antibody negative group of gastric cancer; the levels of G-17, HLA-G, and ANXA1 were (81.96±11.34) ng/mL, (91.71±10.16) U/mL, (7.13±1.74) g/L, significantly higher than (74.03±9.92) ng/mL, (84.35±9.46) U/mL, (5.35±1.44) g/L of the HP-IgG antibody negative group of gastric cancer; the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The PGR in the HP-IgG antibody positive group of precancerous lesions was 4.54±1.83, significantly lower than 6.51±2.50 in the HP-IgG negative positive group of precancerous lesions; the levels of G-17, HLA-G, and ANXA1 were (69.25±9.35) ng/mL, (69.83±8.18) U/mL, (5.15±1.54) g/L, significantly higher than (62.65±9.42) ng/mL, (63.75±8.16) U/mL, (3.90±1.20) g/L in HP-IgG antibody negative group of precancerous lesions; the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The area under ROC curve (AUC) of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1, and HP-IgG antibody alone and in combination for the differential diagnosis of gastric cancer and precancerous lesions were 0.716, 0.717, 0.733, 0.735, 0.709, 0.882, respectively. **Conclusion** The detection of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1 combined with HP-IgG antibody has good clinical application value in the differential diagnosis of gastric cancer and precancerous lesions.

**【Key words】** Gastric cancer; Precancerous lesions; Annexin A1; Human leukocyte antigen-G; Gastrin-17; Pepsinogen I/pepsinogen II; Differential diagnosis

胃癌病程进展迅速,易侵犯周围脏器,5年相对生存率仅为27.4%<sup>[1]</sup>。胃癌前病变包括胃黏膜的肠上皮化生、异型增生,主要伴存于慢性萎缩性胃炎<sup>[2-3]</sup>。有效鉴别诊断胃癌和癌前病变并给予患者针对性治疗,有利于改善患者预后。胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原I(PG-I)、胃蛋白酶原II(PG-II)是反映胃黏膜功能及分泌状态的主要指标,与胃癌的发生发展密切相关<sup>[4]</sup>。此外,幽门螺杆菌(HP)感染已被研究证实参与胃癌的发生发展机制中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。人类白细胞抗原-G(HLA-G)属于非经典HLA-I类分子,与肿瘤细胞的增殖、分化以及转移密切相关,并被证实参与调节肿瘤的免疫逃逸<sup>[6]</sup>。膜联蛋白A1(ANXA1)是一个Ca<sup>2+</sup>和磷脂结合的蛋白,具有钙依赖性的磷脂结合功能,不仅参与调节免疫系统中炎症反应,而且参与调节细胞增殖、凋亡以及肿瘤的发生发展<sup>[7]</sup>。本研究通过探讨血清G-17、PG-I/PG-II比值(PGR)、HLA-G、ANXA1联合HP-免疫球蛋白G(IgG)抗体(HP-IgG抗体)对胃癌和癌前病变的鉴别诊断价值,以期临床诊断方法的选择提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年5月在陕西中医药大学附属医院接受诊治的80例胃癌患者作为胃癌组、70例癌前病变患者作为癌前病变组。胃癌组患者纳入标准:(1)经临床症状、体征、病理学及内镜检查诊断为胃癌<sup>[8]</sup>,且伴萎缩性胃炎;(2)未进行相关胃癌或胃炎治疗者;(3)预计生存期≥3个月;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并心、肝、肾功能不全者;(2)患有其他恶性肿瘤者;(3)有幽门螺旋杆菌治疗史者;(4)患有免疫系统性疾病及血液系统性疾病者;(5)精神疾病者。癌前病变患者纳入标准:(1)经临床症状、体征病理学及内镜检查诊断为癌前病变<sup>[8]</sup>;(2)未进行相关胃癌或胃炎治疗者;(3)临床资料完整。排除标准与胃癌

组患者一致。另选取同期在我院体检的健康人群50例作为健康对照组。三组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准。

表1 三组受检者的性别和年龄比较[例(%), $\bar{x}\pm s$ ]

Table 1 Comparison of gender and age among the three groups of subjects [ $n$  (%),  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)
		男性	女性	
健康对照组	50	30 (60.00)	20 (40.00)	63.63±9.75
癌前病变组	70	41 (58.57)	29 (41.43)	62.77±8.69
胃癌组	80	48 (60.00)	32 (40.00)	62.64±9.43
$\chi^2/F$ 值		0.039		0.098
$P$ 值		0.981		0.907

1.2 检测方法 抽取所有患者入院后隔天清晨、体检健康人群于体检当日的空腹外周静脉血5 mL。采用酶联免疫吸附试验测定血清G-17、PG-I、PG-II、HLA-G、ANXA1水平,并计算PGR,试剂盒均购自北京利德曼生化股份有限公司。血清HP-IgG抗体进行定性测试,检测仪器:Varioskan LUX全自动酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。HP-IgG抗体试剂盒购自上海惠泰医疗科技公司,严格按照说明书进行操作。

1.3 观察指标 (1)比较三组受检者的G-17、PGR、HLA-G、ANXA1、HP-IgG抗体阳性率;(2)比较胃癌组HP-IgG抗体阳性和阴性者的G-17、PGR、HLA-G、ANXA1;(3)比较癌前病变组HP-IgG抗体阳性和阴性者的G-17、PGR、HLA-G、ANXA1;(4)分析血清G-17、PGR、HLA-G、ANXA1联合HP-IgG抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断效能。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件分析数据。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用

单因素方差分析,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者的血清指标比较 胃癌组、癌前病变组患者的 PGR 明显低于健康对照组,且胃癌组明显低于癌前病变组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );胃癌组、癌前病变组患者的 G-17、HLA-G、ANXA1 水平及 HP-IgG 抗体阳性率明显高于健康对照组,且胃癌组明显高于癌前病变组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.2 胃癌组 HP-IgG 抗体阳性和阴性者的血清指标比较 根据胃癌组患者 HP-IgG 抗体是否阳性分为胃癌 HP-IgG 抗体阳性组 71 例和胃癌 HP-IgG 抗体阴性组 9 例。胃癌 HP-IgG 抗体阳性组 PGR 明显低于胃癌 HP-IgG 抗体阴性组, G-17、HLA-G、ANXA1 水平明显高于胃癌 HP-IgG 抗体阴性组,差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.3 癌前病变组 HP-IgG 抗体阳性和阴性者的血清指标比较 根据癌前病变组患者 HP-IgG 抗体是否阳性分为癌前病变 HP-IgG 抗体阳性组 53 例和 HP-IgG 抗体阴性组 17 例。癌前病变 HP-IgG 抗体阳性组患者的 PGR 明显低于癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组, G-17、HLA-G、ANXA1 水平明显高于癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.4 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断效能 (1)构建 5 个因子回归风险模型:纳入表 3、表 4 中差异有显著意义的指标,建立 Logistic 回归风险模型(逐步后退法,  $\alpha_{退} = 0.10, \alpha_{进} = 0.05$ ),见表 5。由其知,血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 及 HP-IgG 抗体均和胃癌的发生有密切关联。遂构建其联合应用的回归诊断评估模型,即以  $\ln(P/1-P) = 0.054 \times G-17 - 0.360 \times PGR + 0.071 \times HLA-G + 0.269 \times ANXA1 + 0.318 \times HP-IgG$  抗体作为 5 个指标联合

表 2 三组受检者的血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ , 例(%))

Table 2 Comparison of serum indicators among the three groups of subjects ( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

组别	例数	G-17 (ng/mL)	PGR	HLA-G (U/mL)	ANXA1 (g/L)	HP-IgG 抗体阳性率
健康对照组	50	54.32±8.74	12.36±2.02	41.34±6.76	1.58±0.70	23 (46.00)
癌前病变组	70	67.64±9.88 <sup>a</sup>	5.02±1.88 <sup>a</sup>	68.35±8.84 <sup>a</sup>	4.85±1.02 <sup>a</sup>	53 (75.71) <sup>a</sup>
胃癌组	80	81.07±10.70 <sup>ab</sup>	1.45±0.74 <sup>ab</sup>	90.88±9.13 <sup>ab</sup>	6.93±1.64 <sup>ab</sup>	71 (88.75) <sup>ab</sup>
$F/\chi^2$ 值		113.350	744.249	527.018	281.405	33.606
$P$ 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与健康对照组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与癌前病变组比较:<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with that in the healthy control group: <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; Compared with that in precancerous lesions group: <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

表 3 胃癌组 HP-IgG 抗体阳性和阴性者的血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum indicators between HP-IgG antibody positive and negative individuals in gastric cancer group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	G-17 (ng/mL)	PGR	HLA-G (U/mL)	ANXA1 (g/L)
胃癌 HP-IgG 抗体阳性组	71	81.96±11.34	1.23±0.55	91.71±10.16	7.13±1.74
胃癌 HP-IgG 抗体阴性组	9	74.03±9.92	3.15±1.38	84.35±9.46	5.35±1.44
$t$ 值		2.001	4.133	2.061	2.939
$P$ 值		0.049	0.003	0.043	0.004

表 4 癌前病变组 HP-IgG 抗体阳性和阴性者的血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum indicators between HP-IgG antibody positive and negative individuals in the precancerous lesions group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	G-17 (ng/mL)	PGR	HLA-G (U/mL)	ANXA1 (g/L)
癌前病变 HP-IgG 抗体阳性组	53	69.25±9.35	4.54±1.83	69.83±8.18	5.15±1.54
癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组	17	62.65±9.42	6.51±2.50	63.75±8.16	3.90±1.20
$t$ 值		2.528	3.520	2.668	3.057
$P$ 值		0.014	0.001	0.010	0.003

表 5 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变鉴别诊断的风险评估模型

Table 5 Risk assessment model of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1 combined with HP-IgG antibody detection for differential diagnosis of gastric cancer and precancerous lesions

指标/因素	赋值	$\beta$	Se	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR	0.95CI
G-17	连续数值原型输入	0.054	0.018	9.248	0.002	1.055	1.019~1.093
PGR	连续数值原型输入	-0.360	0.100	12.893	0.000	0.698	0.573~0.849
HLA-G	连续数值原型输入	0.071	0.017	18.448	0.000	1.074	1.039~1.109
ANXA1	连续数值原型输入	0.269	0.096	7.852	0.005	1.309	1.084~1.580
HP-IgG 抗体	阳性=1, 阴性=0	0.318	0.120	6.978	0.008	1.375	1.086~1.740

应用的虚拟指标,进行后续的 ROC 分析。(2)血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1、HP-IgG 抗体检测及联合模型的鉴别诊断效能:经 ROC 分析结果显示,血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1、HP-IgG 抗体等 5 个指标单独及联合应用时,ROC-AUC (0.95CI)分别为

0.716 (0.482~0.926)、0.717 (0.457~0.975)、0.733 (0.558~0.912)、0.735 (0.515~0.950)、0.709 (0.483~0.937)、0.882 (0.787~0.982),其中联合应用诊断效能明显更高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有较大的提升,见表 6 和图 1。

表 6 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断效能

Table 6 Differential diagnostic efficacy of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1 combined with HP-IgG antibody detection for gastric cancer and precancerous lesions

指标	AUC (0.95CI)	阈值	灵敏度(n/N)	特异度(n/N)	约登指数	准确度(n/N)
G-17	0.716 (0.482~0.926)	75	0.725 (58/80)	0.657 (46/70)	0.382	0.693 (104/150)
PGR	0.717 (0.457~0.975)	3	0.700 (56/80)	0.729 (51/70)	0.429	0.713 (107/150)
HLA-G	0.733 (0.558~0.912)	80	0.750 (60/80)	0.729 (51/70)	0.479	0.740 (111/150)
ANXA1	0.735 (0.515~0.950)	5.5	0.713 (57/80)	0.743 (52/70)	0.456	0.727 (109/150)
HP-IgG 抗体	0.709 (0.483~0.937)	1	0.725 (58/80)	0.686 (48/70)	0.411	0.707 (106/150)
联合应用	0.882 (0.787~0.982)	10.448	0.875 (70/80)	0.900 (63/70)	0.775	0.887 (133/150)

注:联合应用的阈值系根据 Ln (P/1-P)模型(无常数项)计算所得。

Note: The threshold for joint applications is calculated based on the Ln (P/1-P) model (with no constant terms).

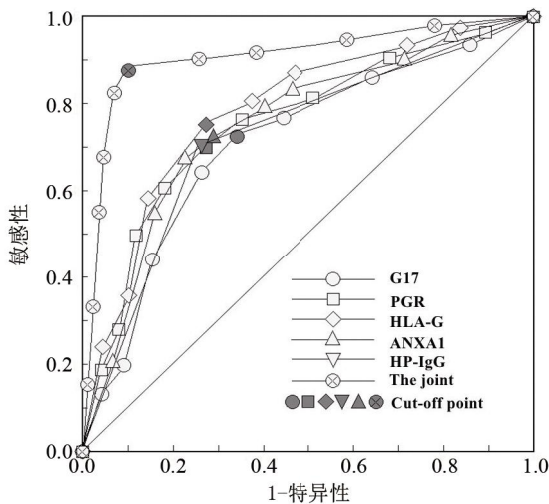


图 1 血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变鉴别诊断效能的 ROC

Figure 1 ROC of the differential diagnostic efficacy of serum G-17, PGR, HLA-G, ANXA1 combined with HP-IgG antibody detection for gastric cancer and precancerous lesions

### 3 讨论

正常黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-癌变是目前公认的胃癌的一般演变过程,此过程称之为癌前病变<sup>[1]</sup>。超声、内窥镜、影像学检查、血清检查、病理组织活检是目前临床常用的胃癌诊断方法,但 X 线、电子计算机断层扫描(CT)等影像学检测具有放射性,内窥镜以及病理组织活检对机体创伤较大,临床应用均具有一定的局限性。血清学指标具有方便、快捷等优势,已成为癌症临床诊断的研究趋势。

胃癌前病变主要伴存于慢性萎缩性胃炎中,研究发现,慢性萎缩性胃炎患者确诊后 5 年内胃癌的年发病率为 0.1%<sup>[9]</sup>。另外,研究表明,约 80% 的中至重度慢性萎缩性胃炎患者 HP-IgG 抗体检测呈阳性<sup>[10]</sup>。本研究结果显示在出现胃癌前病变时,大部分患者均已发生 HP 感染,易诱发胃细胞发生癌变。推测 HP 感染可通过

促进胃黏膜细胞增殖活跃增加脱氧核糖核酸(DNA)突变风险;另外,HP 的代谢产物脂酶和氨具有破坏胃黏膜保护屏障的作用,进一步诱发胃细胞发生癌变<sup>[11]</sup>。

PG 包括 PG-I 和 PG-II 两个亚群,当 PGR 异常时,提示可能发生胃黏膜损伤、胃部病变<sup>[12]</sup>。本研究结果发现,癌前病变组 PGR 水平明显低于健康对照组,且胃癌组低于癌前病变组。提示 PG 的水平变化与胃癌疾病的发生发展密切相关。本研究结果还发现,随着胃癌病程的进展,HP 感染阳性可影响 PG-I 和 PG-II 表达,从而降低 PGR 水平。推测在此进程中胃黏膜细胞被大量损伤,腺体与主细胞数量减少,引起胃底的黏液颈细胞以及主细胞分泌 PG-I 的能力下降,而 PG-II 还可由近端十二指肠 Brunner 腺以及胃窦幽门腺分泌,故总体表现为 PGR 明显降低<sup>[13]</sup>。另有研究发现,HP 感染可通过增加主细胞内钙离子流、磷酸肌醇以及环磷腺苷浓度刺激 PG-II 分泌,并引起胃蛋白酶基因发生突变降低胃黏膜分泌 PG-I,导致 PGR 水平下降逐渐显著<sup>[14]</sup>。

G-17 是一种多肽胃肠激素,研究发现,G-17 水平变化与机体免疫反应、炎症反应、胃癌细胞侵袭及转移等病理过程密切相关<sup>[15]</sup>。本研究中,癌前病变组 G-17 水平明显高于健康对照组,胃癌组 G-17 水平明显高于健康对照组和癌前病变组。提示 G-17 的水平变化与胃癌疾病的发生发展密切相关。本研究还发现,随着胃癌病程的进展,患者在 HP 感染阳性情况下,G-17 水平显著升高。分析胃黏膜癌前病变和癌变可引起胃窦黏膜萎缩,两者相互促进胃酸的分泌量下降,导致 G-17 的分泌量增加、水平逐渐上升<sup>[16]</sup>。

HLA-G 是一种非经典的主要组织相容性抗原,具有维持正常机体生长、发育中的免疫耐受和稳态作用<sup>[17]</sup>。本研究中,HLA-G 的水平变化与胃癌疾病的发生发展密切相关。研究发现,HLA-G 在肿瘤的免疫逃逸过程中起着重要的作用,能有效帮助肿瘤细胞逃避宿主的免疫反应,促进胃癌的发生发展<sup>[18]</sup>。

ANXA1 是钙离子依赖的磷脂结合蛋白家族中的一员,参与机体炎症和免疫反应、细胞的分化、增殖和凋亡、细胞内外信号转导等多种生理过程<sup>[19]</sup>。研究发现,ANXA1 与肿瘤发生、发展以及侵袭转移等密切相关<sup>[15]</sup>。本研究中,癌前病变组与胃癌组 ANXA1 水平分别高于健康对照组与癌前病变组。胃癌 HP-IgG 抗体阳性组 ANXA1 水平明显高于胃癌 HP-IgG 抗体阴性组,癌前病变 HP-IgG 抗体阳性组 ANXA1 水平明显高于癌前病变 HP-IgG 抗体阴性组。提示 ANXA1 的水平变化与胃癌疾病的发生发展密切相关。ANXA1 可与促炎症蛋白如膜受体蛋白(FPR)、S100 钙结合蛋白 A11 (S100A11)、细胞质磷脂酶 A2 (cPLA2)相互作用,可活化以上炎症因子调节肿瘤的浸润和转移,促进胃癌的发生发展<sup>[20]</sup>。

同时,本研究结果还发现血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1、HP-IgG 抗体单独及联合检测对胃癌和癌前病变鉴别诊断的 AUC 值分别为 0.716、0.717、0.733、0.735、0.709、0.882,说明四者联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断具有较好临床应用价值。

综上所述,血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 的水平变化以及 HP 感染与胃癌疾病的发生发展密切相关,血清 G-17、PGR、HLA-G、ANXA1 联合 HP-IgG 抗体检测对胃癌和癌前病变的鉴别诊断具有较好临床应用价值。

#### 参考文献

- Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Epidemiology of stomach cancer in China [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(1): 52-58. 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.
- Zhang GX, Dang YN, Yan J. The treatment for gastric precancerous lesions [J]. Medicine and Philosophy, 2015, 36(22): 19-21, 87. 张国新, 党旖旎, 严谨. 胃癌前病变的治疗[J]. 医学与哲学, 2015, 36(22): 19-21, 87.
- Li L, Ni J, Sun S, et al. Clinical applicability of a new scoring system for population-based screening and risk factors of gastric cancer in the Wannan region [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 306.
- Huang YJ, Han DK, Song J, et al. Study on the changes and correlation of the levels of PG, G-17, CEA and folic acid in different types of gastric precancerous lesions [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(4): 719-723. 黄毓娟, 韩登科, 宋健, 等. 不同胃癌前病变中医证型 PG、G-17、CEA 和叶酸水平变化及相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(4): 719-723.
- Wang Y, Shen CY, Han JJ, et al. Serum miR-101, HSP-70 and IL-1 $\beta$  in gastric cancer patients with Hp infection correlation between expression level and tumor proliferation and invasion [J]. J Mod Lab Med, 2022, 37(2): 17-22, 36. 王允, 申重阳, 韩建军, 等. 胃癌并发 Hp 感染患者血清 miR-101, HSP-70, IL-1 $\beta$  表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2):17-22, 36.
- Wan R, Wang ZW, Li H, et al. Human leukocyte antigen-G inhibits the anti-tumor effect of natural killer cells via immunoglobulin-like transcript 2 in gastric cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5): 1828-1841.
- Takaoka RTC, Sertório ND, Magalini LPJ, et al. Expression profiles of Annexin A1, formylated peptide receptors and cyclooxygenase-2 in gastroesophageal inflammations and neoplasias [J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(2): 181-186.
- Digestive Branch of Chinese Medical Association. Consensus on chronic gastritis in China [J]. Chin J Gastroenter, 2013, 18(1): 24-36. 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 24-36.
- Wang YJ, Guo S, Yang Y, et al. Epidemiology and risk factors of chronic atrophic gastritis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2019, 27(11): 874-878. 王亚杰, 国嵩, 杨洋, 等. 慢性萎缩性胃炎的流行病学及其危险因素分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(11): 874-878.
- Li MY, Ma C, Jiao CY, et al. Values of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric cancer and gastric precancerous lesion [J]. Chin J Gastroenter, 2017, 22(9): 539-543. 李梦颖, 马晨, 焦晨阳, 等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 在胃癌和癌前病变筛查中的价值[J]. 胃肠病学, 2017, 22(9): 539-543.
- Zhou X, Zhu H, Zhu C, et al. *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen level with the risk of gastric precancerous conditions: a cross-sectional study of high-risk gastric cancer population in China [J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(9): 778-784.
- Yan WR, Lin Y, Ma LM, et al. Clinical value of serum pepsinogen combined with Hp-IgG in early diagnosis of gastric cancer [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2019, 29(11): 1321-1323. 颜卫荣, 林艳, 马玲敏, 等. 血清胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌 IgG 抗体检测在胃癌早期诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11): 1321-1323.
- Yu HT, Li T, Xu YH, et al. The value of pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* IgG antibodies in gastric cancer screening [J]. Modern Digestion & Intervention, 2021, 26(3): 379-382. 余海涛, 李涛, 徐元宏, 等. 胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体对胃癌筛查的价值探讨[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3): 379-382.
- Yu G, Wang GX, Wang HG, et al. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for pre-cancerous lesion screening in gastric cancer [J]. Neoplasma, 2019, 66(4): 637-640.
- Zhao WX, Liu ZF, Li XL, et al. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4192-4198.
- Li J, Yao BD, Li WX, et al. Gastric cancer screening with serum *Helicobacter pylori* antibody, pepsinogen and gastrin-17 among high-risk residents in community [J]. China Cancer, 2019, 28(8): 629-635. 李俊, 姚保栋, 李为希, 等. 血清幽门螺杆菌抗体、胃蛋白酶原、胃泌素-17 检测对 5552 名社区胃癌高危人群的筛查研究[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(8): 629-635.
- Krijgsman D, Roelands J, Hendrickx W, et al. HLA-G: a new immune checkpoint in cancer? [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4528.
- Farjadian S, Tabebordbar M, Mokhtari M, et al. HLA-G expression in tumor tissues and soluble HLA-G plasma levels in patients with gastrointestinal cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(10): 2731-2735.
- Guo YH. Research progress in the physiological function of annexin A1 [J]. Guizhou Medical Journal, 2019, 43(4): 533-535. 郭宇含. 膜联蛋白 A1 生理功能研究进展[J]. 贵州医药, 2019, 43(4): 533-535.
- Wang GM. Research progress of annexin A1 in gastric cancer and precancerous lesions [J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2021, 28(1): 51-54. 王贵明. 膜联蛋白 A1 在胃癌及癌前病变的作用研究进展[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(1): 51-54.

(收稿日期:2022-11-21)