

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.019  
文章编号: 1005-8982 (2019) 06-0083-05

## 胃蛋白酶原 1 对晚期胃癌临床预后的预测价值

戴兵

(南阳市中心医院 普外科, 河南 南阳 473009)

**摘要: 目的** 探讨胃蛋白酶原 1 (PG1) 对接受不同化疗联合靶向治疗方案的晚期胃癌 (AGC) 患者临床预后的预测价值。**方法** 选取 2011 年 2 月—2013 年 4 月于河南省南阳市中心医院就诊的 AGC 患者 109 例, 根据治疗方案分为 FLO 组和 SOX 组, 比较两组患者 3、5 年生存率, 以受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 PG1 对临床预后的预测价值, 并采用单因素和多因素回归分析影响 AGC 生存率的危险因素。**结果** A 组与 B 组的 3 和 5 年生存率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。PG1 预测 FLO 组、SOX 组患者 5 年生存率的 ROC 曲线下面积分别为 0.869 和 0.717, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), FLO 组、SOX 组诊断折点分别为 54.43 和 50.39 ng/ml; FLO 组敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 79.3%、85.4%、80.9%、86.1%, SOX 组分别为 78.3%、82.9%、83.0%、80.1%, PG1 对 FLO 组的预测价值高于 SOX 组。单因素分析结果表明, 3 和 5 年随访结束时死亡患者组织学低分化和 PG1  $\leq 52.26$  ng/ml 比例大于生存患者 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果表明, BMI  $> 24$  kg/m<sup>2</sup> [OR=1.103, (95% CI: 1.038, 1.242),  $P = 0.013$ ]、组织学低分化 [OR=1.107, (95% CI: 1.025, 1.305),  $P = 0.004$ ]、脂肪肝 [OR=1.034, (95% CI: 1.006, 1.323),  $P = 0.011$ ]、PG1  $\leq 52.26$  ng/ml [OR=1.216, (95% CI: 1.013, 1.407),  $P = 0.024$ ] 是影响 AGC 生存率的危险因素。**结论** PG1 对 AGC 临床预后具有一定的预测价值, 其中对 FLO 治疗方案的预测意义更大。

**关键词:** 晚期胃癌 / 胃肿瘤; 胃蛋白酶原 1 / 胃蛋白酶原类; 抗肿瘤联合化疗方案; 分子靶向治疗

**中图分类号:** R 735.2

**文献标识码:** A

## Predictive value of pepsinogen-1 in clinical prognosis of advanced gastric cancer

Bing Dai

(Department of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of pepsinogen 1 (PG1) in clinical prognosis of advanced gastric cancer (AGC) receiving different chemotherapy combined with targeted therapy. **Methods** From February 2011 to April 2013, 109 patients with AGC were divided into group A ( $n = 53$ ) and group B ( $n = 56$ ) according to FLO and SOX. The 3-year and 5-year survival rates were compared between two groups. The predictive value of PG1 on clinical prognosis was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. Univariate and multivariate analysis were used to analyze the risk factors affecting AGC survival rate. **Results** The 3-year and 5-year survival rates of group A were 73.58% and 20.75% respectively, and those of group B were 75.00% and 21.43% respectively. There was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The area under curve (AUC) of ROC in group A and group B predicted by PG1 was 0.869 and 0.717 respectively, and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The diagnostic breakpoints were 54.43ng/ml and 50.39ng/ml in FLO group and SOX group respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 79.3%, 85.4%, 80.9% and 86.1% in FLO group, and 78.3%, 82.9%, 83.0% and 80.1% in SOX group respectively, indicating that the predictive value of PG1 in group A was higher than that in group B ( $P < 0.05$ ). The proportion of histologically poor differentiation and PG1  $< 52.26$  ng/ml in patients with death were higher than those

收稿日期: 2018-09-10

in survivors ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that BMI $>24$  kg/ml ( $\hat{OR}=1.103$ , (95% CI: 1.038, 1.242)), histologically low differentiation ( $\hat{OR}=1.107$ , (95% CI: 1.025, 1.305)), fatty liver ( $\hat{OR}=1.034$ , (95% CI: 1.006, 1.323)) and PG1 $<52.26$  ng/ml ( $\hat{OR}=1.216$ , (95% CI: 1.013, 1.407)) were independent risk factors for survival of AGC ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** PG1 has a certain predictive value for clinical prognosis of AGC, and the prediction of FLO therapy is more significant.

**Keywords:** advanced gastric cancer/ stomach neoplasms; pepsinogen a/ pepsinogens; antineoplastic combined chemotherapy protocols; molecular targeted therapy

化疗是晚期胃癌 (advanced gastric cancer, AGC) 的主要治疗手段, 其中 FLO (亚叶酸钙 + 替加氟 + 奥沙利铂) 和 SOX (奥沙利铂 + 替吉奥) 为常用方案<sup>[1-2]</sup>。近年来随着靶向治疗的逐渐兴起, 曲妥珠单抗和厄洛替尼通过选择性阻断或抑制基因通路治疗 AGC 取得了显著疗效<sup>[3]</sup>。胃蛋白酶原 1 (pepsinogen 1, PG1) 是一种反映胃黏膜病变状态的标志物, 是早期胃癌的重要筛查指标<sup>[4]</sup>。但 PG1 对 AGC 患者化疗联合靶向治疗的预测价值目前尚未见报道。为进一步评价 PG1 对 AGC 临床预后的预测价值, 本研究选择患者进行对比分析, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 2 月—2013 年 4 月于河南省南阳市中心医院就诊的 AGC 患者 109 例。其中, 男性 52 例, 女性 57 例; 年龄 23 ~ 74 岁, 平均 (62.4 ± 1.8) 岁; III B 期 59 例, IV 期 50 例。纳入标准: ①年龄  $>18$  岁 ~  $<75$  岁; ②不能进行手术切除或术后复发远处转移 AGC, 有可评价的实体病灶; ③表皮生长因子受体 -1 或人类表皮生长因子受体 -2 突变, 以往未接受化疗或无化疗禁忌证; ④美国东部肿瘤协作组活动状态评分  $\leq 2$  级; ⑤预计生存时间  $>3$  个月。排除标准: ①血常规或重要脏器功能异常, 合并有感染、发热、肠梗阻、脑转移及恶性肿瘤; ②孕妇或哺乳期妇女; ③无特殊情况中断化疗、失访; ④心、肝、肾等重要脏器功能异常, 有幽门螺杆菌根除史, 造血功能异常; ⑤患者或家属均自愿签署知情同意书, 本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

### 1.2 PG1 检测方法

患者于清晨空腹状态下抽取肘静脉血 2 ml, 分离血清 (3 200 r/min 离心 5 min), 迅速置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱中冷冻待测, 通过免疫定量分析仪 (QMT 78000, 武汉明德生物科技股份有限公司) 采用免疫层析法测定血清 PG1 含量, 严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.3 治疗方法

根据患者的身体状况和病情综合考虑分为 FLO 组和 SOX 组, 分别为 53 和 56 例。其中 FLO 组患者采用化疗方案如下: 亚叶酸钙 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584) + 替加氟 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20033294) + 奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20040817) + 靶向治疗 (厄洛替尼); SOX 组患者采用化疗方案如下: 替吉奥 [日本大鹏药业有限公司, 进口药品注册证号 H20090045] + 奥沙利铂 + 靶向治疗 (曲妥珠单抗)。FLO 组亚叶酸钙、替加氟及奥沙利铂给药剂量分别为 200、600 和 130  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 静脉滴注 1 次 /d; 其中第 1 ~ 5 天使用亚叶酸钙和替加氟, 第 1 天使用奥沙利铂, 同时服用靶向治疗药物厄洛替尼, 21 d 为 1 个疗程。SOX 组口服替吉奥胶囊 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 1 次 /d; 第 1 ~ 14 天静脉滴注奥沙利铂 130  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 1 次 /d; 第 1 天同时静脉滴注靶向治疗药物曲妥珠单抗 (8  $\text{mg}/\text{kg}$ ), 21 d 为 1 个疗程。

### 1.4 疗效判定

根据 RECIST 1.1 标准<sup>[5]</sup>, 分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD)、进展 (progressive disease, PD), 以 CR+PR 占总例数比值作为有效率。患者的病例资料均完整, 出院后随访采用门诊、电话方式进行, 随访截止时间为 2018 年 1 月 31 日。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; 计数资料以率 (%) 或构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般临床资料比较

FLO 组患者男性 26 例, 女性 27 例; 年龄  $>60$  岁 24 例,  $\leq 60$  岁 29 例; 治疗后 CR 17 例, PR 28 例, 有效率为

84.91%；Ⅲ B 期 31 例，Ⅳ 期 22 例。SOX 组患者男性 26 例，女性 30 例；年龄 >60 岁 26 例，≤ 60 岁 30 例；CR 18 例，PR 30 例，有效率为 85.71%；Ⅲ B 期 28 例，Ⅳ 期 28 例。两组患者在性别、年龄、TNM 分期及治疗有效率方面比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.075, 0.014, 0.791$  和  $0.001, P=0.784, 0.905, 0.374$  和  $0.978$ )。

### 2.2 PG1 对 AGC 患者生存率的 ROC 曲线

AGC 患者 3 和 5 年生存率分别为 74.31%(81/109) 和 21.10%(23/109)，血清 PG1 预测 5 年生存率的 ROC 曲线下面积为 0.861 (95% CI : 0.715, 0.903)，诊断折点为 52.26 ng/ml，敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 78.61%、81.39%、80.56% 和 77.52%。见图 1。

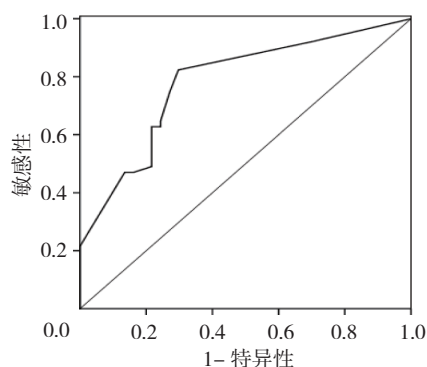
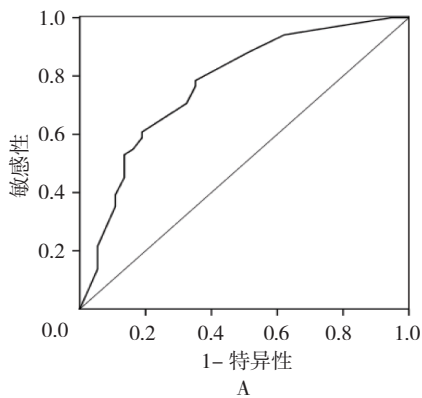


图 1 PG1 对 AGC 患者生存率的 ROC 曲线



A: PG1 对 FLO 组的 ROC 曲线; B: PG1 对 SOX 组的 ROC 曲线

图 2 PG1 对两组患者生存率的 ROC 曲线

表 1 3 年生存和死亡患者的临床资料比较

组别	n	男 / 女 / 例	年龄 例 (%)		BMI 例 (%)	
			>60 岁	≤ 60 岁	>24 kg/m <sup>2</sup>	≤ 24 kg/m <sup>2</sup>
3 年生存组	81	37/44	36 (44.44)	45 (55.56)	35 (30.86)	46 (44.44)
3 年死亡组	28	15/13	14 (50.00)	14 (50.00)	16 (33.33)	12 (42.86)
$\chi^2$ 值		0.520		0.259		1.622
P 值		0.471		0.611		0.203

### 2.3 PG1 对两组患者生存率的 ROC 曲线

FLO 组患者 3 和 5 年生存率分别为 73.58%(39/53) 和 20.75%(11/53)，SOX 组患者 3 和 5 年生存率分别为 75.00%(42/56) 和 21.43%(12/56)，经  $\chi^2$  检验，差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.284$  和  $1.993, P=0.327$  和  $0.658$ )。PG1 预测 FLO 组和 SOX 组患者 5 年生存率的 ROC 曲线下面积分别为 0.869 (95%CI : 0.792, 0.963) 和 0.717 (95%CI : 0.679, 0.854)，经  $\chi^2$  检验，差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.953, P=0.031$ )，FLO 组和 SOX 组诊断折点分别为 54.43 和 50.39 ng/ml，FLO 组敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 79.3%、85.4%、80.9% 和 86.1%，SOX 组分别为 78.3%、82.9%、83.0% 和 80.1%，PG1 对 FLO 组治疗方案的预测价值高于 SOX 组。见图 2。

### 2.4 3 和 5 年生存、死亡患者的临床资料比较

AGC 患者中 3 年生存 81 例患者作为 3 年生存组，死亡 28 例患者作为 3 年死亡组；5 年生存 12 例患者作为 5 年生存组，死亡 97 例患者作为 5 年死亡组。3 和 5 年生存与死亡患者的组织学分级、PG1 比较，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1、2。

### 2.5 影响 AGC 患者生存率的多因素 Logistic 回归分析

以 5 年随访期生存作为因变量，BMI、组织学分级、

续表 1

组别	n	组织学分级 例 (%)			脂肪肝 例 (%)		PG1 例 (%)	
		高分化	中分化	低分化	有	无	>52.26 ng/ml	≤ 52.26 ng/ml
3 年生存组	81	31 (38.27)	30 (37.04)	20 (24.69)	41 (21.82)	40 (50.00)	44 (54.32)	37 (45.68)
3 年死亡组	28	2 (7.14)	6 (21.43)	20 (71.43)	14 (50.00)	14 (50.00)	7 (25.00)	21 (75.00)
$\chi^2$ 值			20.580			0.003		7.185
P 值			0.000			0.955		0.007

表 2 5 年生存和死亡患者的临床资料比较

组别	n	男 / 女 / 例	年龄 例 (%)		BMI 例 (%)	
			>60 岁	≤ 60 岁	>24 kg/m <sup>2</sup>	≤ 24 kg/m <sup>2</sup>
5 年生存组	12	5/7	6 (50.00)	6 (50.00)	3 (25.00)	9 (75.00)
5 年死亡组	97	47/50	44 (45.36)	53 (54.64)	48 (49.48)	49 (50.52)
$\chi^2$ 值		0.197		0.093		2.571
P 值		0.657		0.761		0.109

组别	n	组织学分级 例 (%)			脂肪肝 例 (%)		PG1 例 (%)	
		高分化	中分化	低分化	有	无	>52.26 ng/ml	≤ 52.26 ng/ml
5 年生存组	12	7 (58.33)	4 (33.33)	1 (8.33)	3 (25.00)	9 (75.00)	9 (75.00)	3 (25.00)
5 年死亡组	97	26 (26.80)	32 (32.99)	39 (40.21)	52 (53.61)	45 (46.39)	42 (43.30)	55 (56.70)
$\chi^2$ 值			6.463			3.496		4.432
P 值			0.039			0.062		0.038

脂肪肝及 PG1 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果表明 BMI>24 kg/m<sup>2</sup>、组织学低分化、脂肪

肝及 PG1 ≤ 52.26 ng/ml 是影响 AGC 生存率的独立危险因素 (P<0.05)。见表 3。

表 3 影响 AGC 患者生存率的多因素 Logistic 分析参数

自变量	b	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95% CI	
					下限	上限
BMI>24 kg/m <sup>2</sup>	1.105	0.049	0.013	1.103	1.038	1.242
组织学低分化	1.006	1.006	0.004	1.107	1.025	1.305
脂肪肝	0.948	0.074	0.011	1.034	1.006	1.323
PG1 ≤ 52.26 ng/ml	1.021	1.013	0.024	1.216	1.013	1.407

### 3 讨论

AGC 是一种预后差、死亡率高的恶性肿瘤, 该病的发生与患者的生活饮食习惯、感染及炎症等因素密切相关。临床上近 50% 胃癌患者在确诊时已为晚期, 此时大多数患者已失去手术根治的机会, 临床常采用姑息治疗, 常用化疗为基础联合综合治疗以期改善 AGC 患者的生活质量, 延长生存期<sup>[6]</sup>。奥沙利铂是目前公认的治疗 AGC 最有效的药物之一, 是一种铂类

衍生物, 为第 3 代铂类化合物, 可抑制肿瘤细胞复制, 促进凋亡<sup>[7]</sup>。有研究显示, 奥沙利铂联合亚叶酸钙和替加氟应用于 AGC 患者具有疗效显著、不良反应发生率较低的优点, 近年该方法广泛应用于临床<sup>[8]</sup>。因此, 本研究中 FLO 组患者化疗方案采取该方法, 患者经治疗后有效率为 84.91%。而替吉奥具有生物利用度高、不良反应发生率低的特点, 替吉奥联合奥沙利铂治疗 AGC 具有同样的效果<sup>[9-10]</sup>。本研究中 SOX 组

患者采用该化疗方案, 经治疗后有效率为 85.71%, 两组患者的治疗有效率无差异, 再次验证 2 种一线治疗方案的疗效基本一致。此外, 靶向治疗可进一步提高 AGC 患者的疗效, 曲妥珠单抗以 *HER-2* 基因为靶点, 与其结合阻止其二聚化达到抑制活化的目的<sup>[11]</sup>。而厄洛替尼是一种小分子靶向治疗药物, 通过阻断表皮生长因子受体通路达到抑制癌细胞增值的目的。

随着精准医学时代的到来, 筛选敏感人群是临床和基础研究的热点和要务, 而目前尚未有生物标志物能用于 AGC 的筛查和预测。本研究结果显示, 组织学分级、PG1 对生存率有影响, 而多因素 Logistic 回归分析则认为 BMI>24 kg/m<sup>2</sup>、组织学低分化、脂肪肝及 PG1 ≤ 52.26 ng/ml 是影响 AGC 患者生存率的危险因素。本研究结果提示 PG1 可作为胃癌患者的血清筛查指标, 检测其在 AGC 患者中的表达, 不仅可免去患者作胃镜检查的痛苦, 而且能从侧面反映患者的病情, AGC 患者的 PG1 水平低于健康人群。本研究结果显示, AGC 患者血清 PG1 水平临界值为 52.26 ng/ml, 但样本量较低, 确切的诊断界值有待进一步探索。既往有研究报道肥胖是 AGC 的危险因素, 且肥胖患者生存期短于正常体重者, 脂肪肝可能与 AGC 患者发生疾病转移有密切关系, 这些结论也佐证了本研究结果<sup>[12-13]</sup>。

综上所述, 本研究结果提示, AGC 患者血清 PG1 水平下降, 说明 PG1 可能参与胃癌的发展, PG1 水平也反映不同化疗方案的疗效, PG1 对 FLO 组治疗方案治疗 AGC 具有较好的预测价值, 但是该治疗方案中化疗药物和靶向治疗药物均对 PG1 的水平产生影响, 具体影响的机制还有待进一步研究, 以期最终能延长 AGC 患者的生存期。

#### 参 考 文 献:

- [1] JAYAVELU N D, BAR N S. Metabolomic studies of human gastric cancer: review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(25): 8092-8101.
- [2] 郭仁宏. 2013 NCCN 胃癌临床实践指南 (2013.V2) 要点介绍及解读 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2013, 5(12): 71-78.
- [3] 夏永欣, 张萌, 张向东, 等. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和替加氟治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(11): 902-904.
- [4] 钟华, 吴雪艳, 刘迪群. 血清胃蛋白酶原 I、II 及比值联合 Hp 抗体检测对早期胃癌的诊断价值 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(6): 821-823.
- [5] AGRAWAL A, PURANDARE N, SHAH S, et al. Response assessment in metronomic chemotherapy: recistor percist [J]. *Indian J Nucl Med*, 2014, 29(2): 74-80.
- [6] 延程, 张玉花, 薛虎, 等. 康艾注射液联合化疗用于晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及对调节性 T 细胞水平和 P21 蛋白、VEGF 表达的影响 [J]. *中国药房*, 2015, 26(6): 737-740.
- [7] 许凤杰, 刘瑞斯, 彪林海, 等. 抗癌药物奥沙利铂与 DNA 分子相互作用的研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(7): 684-690.
- [8] INADOMI K, KUSABA H, MATSUSHITA Y, et al. Efficacy and safety analysis of oxaliplatin-based chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2663-2671.
- [9] 陈红凯, 马玉斌. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(2): 394-398.
- [10] 朱洁品, 娄金书. 生长抑素联合多西他赛和替吉奥治疗进展期胃癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(1): 124-128.
- [11] YAMAMOTO H, WATANABE Y, MAEHATA T, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14): 3927-3937.
- [12] TAFUTO S, von ARX C, de DIVITIIS C, et al. Electrochemotherapy as a new approach on pancreatic cancer and on liver metastases [J]. *Int J Surg*, 2015, 21(suppl1): s78-s82.
- [13] RAY K. Pancreatic cancer: pancreatic cancer exosomes prime the liver for metastasis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(7): 371-375.

(李科 编辑)