

适用于基层筛查的血清标志物组合模型在Hp抗体阳性胃癌中的诊断研究

韦丽丽¹, 贾会真^{1*}

(1.中山大学附属第六医院, 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广东省广州市, 510655;

* 通讯作者, jiahzh@mail.sysu.edu.cn)

摘要: 目的: 探讨血清胃蛋白酶原(PGI、PGII)、幽门螺杆菌(Hp)抗体、肿瘤标志物在幽门螺杆菌阳性早期胃癌诊断中的应用价值。方法: 回顾性分析2018年7月—2023年7月在中山大学附属第六医院收治的胃癌(GC)患者119例、慢性非萎缩性胃炎(CNAG)115例及健康体检者(NC)95例。采用胶体金法检测PGI、PGII和Hp, 化学发光法检测肿瘤标志物(CA125、CA19-9、CEA等)水平。利用LASSO回归筛选诊断相关变量构建联合诊断模型, 通过ROC曲线评估模型效能。结果: Hp阳性GC组中PGI、PGII水平显著低于Hp抗体阴性组, PGI/PGII比值(PGR)显著升高(均 $P<0.05$)。GC组PGI水平低于CNAG组及NC组($P<0.05$)。LASSO回归筛选出CA125(OR=3.46)、PGR(OR=2.55)、Hp感染状态(OR=0.56)等核心变量构建联合模型, 测试集AUC为0.885(95%CI: 0.842~0.928), 敏感度82.4%, 特异度86.2%。结论: 血清PG、Hp及肿瘤标志物联合检测模型在Hp阳性早期胃癌中具有良好的诊断效能, 适用于基层开展高危人群的非侵入性筛查, 有望提升早期胃癌检出率。

关键词: 胃癌; 胃蛋白酶原; 幽门螺杆菌; 肿瘤标志物; LASSO回归

引言

胃癌是全球重要的公共卫生问题。据GLOBOCAN 2020数据显示, 全球新发胃癌病例约108.9万例, 死亡病例达76.9万例, 其中我国发病与死亡病例数均居全球首位, 疾病负担沉重[1]。2023年全球癌症统计进一步强调了亚洲地区胃癌负担的持续性[2]。虽然内镜检查是公认的早期筛查手段, 可使胃癌死亡率降低61%~64%[3], 但由于其侵入性强, 费用高, 资源分布不均, 限制了其在基层及大规模人群中的推广[4]。因此, 探索安全, 经济, 便捷的非侵入性初筛策略成为当前研究热点。

血清胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG) I和II(PGI、PGII)可反映胃黏膜结构和功能变化, 其与幽门螺杆菌(Helicobacter Pylori, Hp)感染的联合检测已被日本纳入胃癌筛查指南中的“ABC分型法”[5]。2022年WHO更新的胃癌筛查指南推荐在高感染地区整合血清学初筛[6]。然而, Hp感染状态可能影响PG水平, 降低其独立诊断效能, 尤其在Hp阳性人群中, 仍缺乏针对性的优化组合方案[7]。同时, 传统肿瘤标志物如CA19-9, CEA对早期胃癌的敏感度均不足40%[8], 近期研究提示CA125在胃腺癌中可能优于传统标志物[9]。多指标简单组合往往存在冗余性, 甚至引发模型过拟合, 影响临床推广。

LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)回归是一种常用于高维数据分析的变量筛选方法, 近年来已在乳腺癌, 结直肠癌等领域中应用于早期诊断模型的构建[10]。LASSO在生物标志物组合优化中的方法学优势已被多项前瞻性研究验证[10-11]。本研究拟基于LASSO回归算法, 综合筛选PGI, PGII, PGI/PGII比值(PGR), Hp感染状态及多项常见肿瘤标志物, 构建适用于Hp阳性人群的联合血清学诊断模型, 并通过独立测试集验证其泛化能力。旨在为基层及高危人群提供一种高效, 经济的胃癌无创早筛手段。

1. 资料与方法

1.1. 研究对象

本研究为回顾性队列研究，纳入2018年7月—2023年7月期间在中山大学附属第六医院收治并经病理确诊的胃癌患者（GC组）119例，慢性萎缩性胃炎患者（CAG组）135例，慢性非萎缩性胃炎患者（CNAG组）115例，消化性溃疡患者（PU组）115例，以及同期健康体检者（NC组）95例。胃癌诊断依据《胃癌临床诊疗指南》，均经胃镜活检或术后病理确诊，病变局限于胃黏膜及黏膜下层，未接受术前放化疗。其他组患者均经胃镜及组织病理确诊，健康对照者无胃，十二指肠相关疾病史。

纳入标准：①具备完整的血清PG，Hp及肿瘤标志物（CA125，CA19-9，CEA，AFP，CA153）检测资料；②临床资料完整。排除标准：①合并其他恶性肿瘤；②既往有胃手术史；③近4周使用过质子泵抑制剂，抗生素，胶体铋剂，H₂受体拮抗剂者；④严重心肝肾功能不全；⑤存在上消化道急性出血者。

本研究符合《赫尔辛基宣言》有关伦理原则，已获中山大学第六附属医院伦理委员会批准（伦理审查编号：2024ZSLYEC-183）。

1.2. 检测方法

血清PGI，PGII，幽门螺杆菌感染状态通过美康公司胶体金免疫层析法检测；肿瘤标志物（CA125，CA19-9，CEA，AFP，CA153）采用雅培ARCHITECT i2000全自动化学发光免疫分析仪完成，所有检测在中山大学第六附属医院临床检验科进行。各指标正常参考值如下：PGI:67~200μg/L，PGII<15μg/L，Hp<1.25μg/L，CEA<5 ng/mL，AFP<8.78 ng/mL，CA125<35 U/mL，CA153<32.4 U/mL，CA19-9<37 U/mL。

1.3. 统计学方法

使用R软件（版本4.2.1）进行统计分析和可视化。组间比较采用方差分析（ANOVA）或 χ^2 检验；变量选择采用LASSO回归模型，利用10折交叉验证法确定最优正则化参数 λ ；受试者工作特征曲线（ROC）用于评估模型诊断性能，并计算曲线下面积（AUC），灵敏度与特异度。以P<0.05为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1. Hp阳性与Hp阴性胃癌患者间PGI、PGII及PGR水平比较

在胃癌患者中，Hp阳性组的血清PGI与PGII水平均显著低于Hp阴性组（PGI: 下降约31.5%；PGII: 下降约28.2%，P均<0.05），而PGI/PGII比值（PGR）在Hp阳性组中显著升高（P<0.05）。提示Hp感染状态可影响PG表达水平，对其诊断价值产生干扰（图1）。

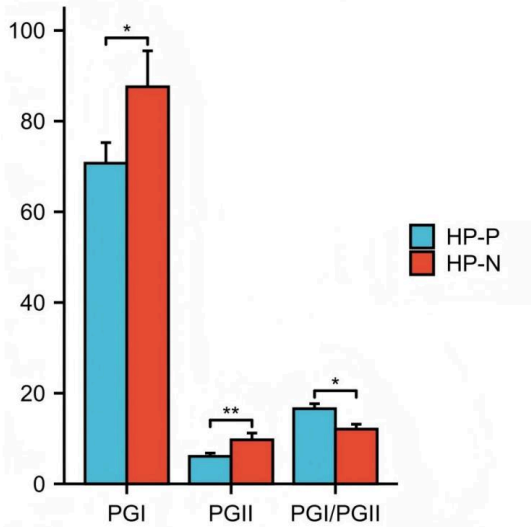


图1 PGI、PGII及PGR在HP阳性与阴性患者中的水平差异

2.2. 胃癌组与各对照组间PGI水平差异

GC组患者PGI水平显著低于CNAG组，CAG组及NC组（均 $P<0.001$ ），而CNAG组PGI水平较NC组略低，差异亦具统计学意义（ $P<0.05$ ）（图2）。结果提示PGI具有一定的胃癌判别能力，且下降趋势在恶性病变中更为明显。

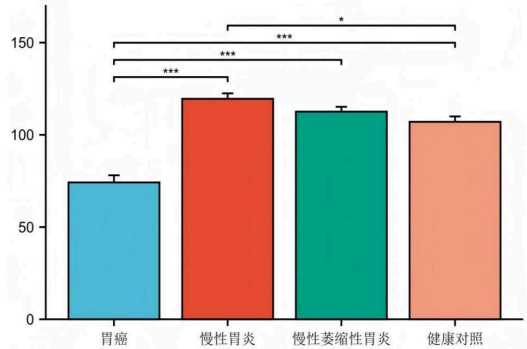


图2 PGI在胃癌、慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎患者及健康对照组之间的水平差异

2.3. 各组间幽门螺杆菌感染水平比较

GC组Hp水平明显低于CAG组及NC组（ $P<0.01$ ），CNAG组Hp水平亦低于CAG组（ $P<0.05$ ）（图3）。此结果与Hp感染在“慢性炎症—萎缩—癌变”路径中所起的驱动作用一致 [12]。

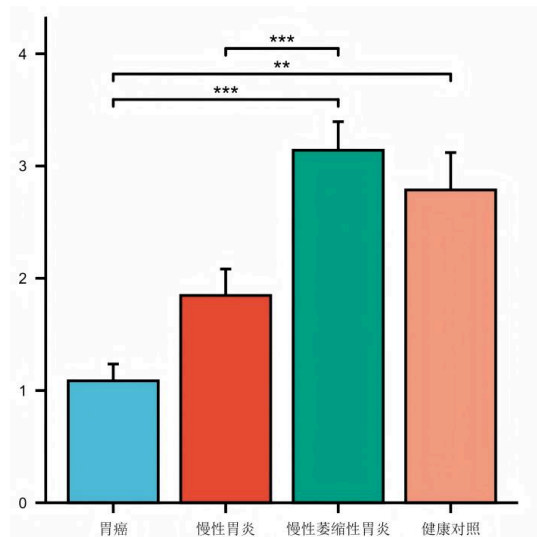


图3 HP抗体在胃癌、慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎患者及健康对照组之间的水平差异

2.4. 联合指标构建的LASSO模型提高Hp阳性胃癌的诊断效能

为优化Hp阳性人群早期胃癌筛查，本研究纳入PGI，PGII，PGR，Hp状态，CEA，AFP，CA125，CA153，CA199共9项变量，构建LASSO回归模型。通过10折交叉验证确定最优 λ 值为0.032（图4A）。最终筛选出5个关键变量：CA125，PGR，Hp，PGI，CA19-9。其中CA125为最强预测因子（标准化回归系数=1.241，OR=3.46，95%CI：2.15—5.78），PGR次之（标准化系数=0.935，OR=2.55，95%CI：1.82—3.57）。

在独立测试集中，模型诊断曲线下面积（AUC）为0.885（95%CI：0.842—0.928）（图4B），训练集AUC为0.912（95%CI：0.883—0.941），显示良好的泛化能力。基于约登指数法确定最佳预测概率截断值为0.413，对应灵敏度为82.4%（95%CI：76.5%—87.2%），特异度为86.2%（95%CI：81.3%—90.1%）（图4C）。

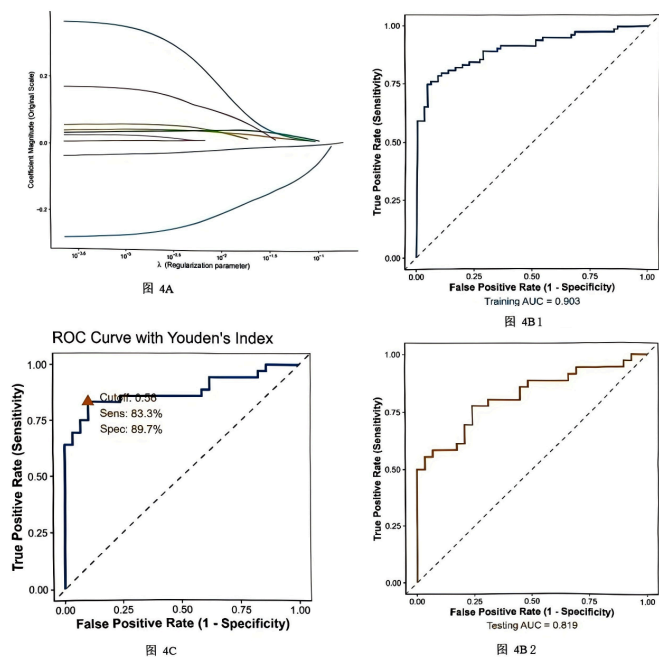


图4 Hp阳性人群早期胃癌筛查的lasso诊断模型

3. 讨论

我国胃癌发病率与死亡率均居世界首位，尤其在农村与基层地区，受限于内镜筛查资源的不足，早期诊断率仍然较低 [1,2,4]。如何建立适用于高危人群的非侵入性筛查策略，是当前胃癌防控亟需解决的问题。本研究针对Hp阳性人群，基于血清胃蛋白酶原，Hp感染状态与肿瘤标志物，构建了简洁，稳定，易推广的联合诊断模型，并验证其在早期胃癌识别中的优越性能。

本研究发现，Hp感染显著影响PG表达水平，Hp阳性胃癌患者中PGI与PGII水平均显著下降，而PGR升高，提示其与胃黏膜萎缩进程密切相关 [13]。该特征性变化与慢性胃炎—萎缩—癌变的“胃癌级联”模型高度吻合 [14]。此外，质子泵抑制剂等药物可能干扰PG表达 [13]，因此在模型中将Hp状态作为独立变量纳入，有助于提升诊断特异性。

传统肿瘤标志物如CA19-9，CEA在早期胃癌中敏感度有限 [8]，盲目组合多指标反而可能引发模型冗余与过拟合。本研究采用LASSO回归进行变量筛选，从9项候选指标中确定CA125，PGR，Hp感染状态为三大核心变量，构建“CA125 + PGR + Hp”组合模型，具有简洁性与临床实用性双重优势。该组合不仅提高了诊断效率（AUC=0.885），同时节约成本，适合基层推广使用。

此外，本模型在独立测试集中表现稳定，灵敏度为82.4%，特异度为86.2%，优于多数既往报道的单指标模型 [8,10]。值得注意的是，模型的阴性预测值高达91.2%，提示其对于初筛阶段“排除胃癌”具有重要价值，特别适合在Hp高感染地区用于一线人群筛查，其效能与欧洲多中心研究报道的血清学筛查结果相当 [14]。

本研究的创新点包括：①首次基于LASSO方法系统优化Hp阳性人群的血清诊断标志物组合；②构建三指标模型，兼顾简洁性与诊断效能；③通过独立测试集验证模型稳定性，增强结果的推广价值。但本研究仍存在一定局限：病例来源于单中心，样本量相对有限，未来需通过多中心，大样本的前瞻性研究进一步验证模型的普适性和卫生经济学效益。

综上所述，本研究基于常规血清标志物构建了“CA125 + PGR + Hp”联合诊断模型，显著提升Hp阳性早期胃癌的检出率，具备良好的泛化能力与实际应用价值。该模型尤其适用于基层高危人群的非侵入性筛查，有望优化我国胃癌筛查路径，提高早诊率，降低死亡率。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. [J].CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3).DOI: 10.3322/caac.21660.

- [2] SIEGEL R L , MILLER K D , WAGLE N S , et al.Cancer statistics, 2023 [J].CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1).DOI: 10.3322/caac.21763.
- [3] LEUNG W , WU M , KAKUGAWA Y , et al.Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice [J].Lancet Oncology, 2008, 9(3): 279-287.DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X.
- [4] 周显祝, 朱春平, 高野, 等. 胃癌筛查的卫生经济学评价进展 [J]. 中华健康管理学杂志, 2020, 14(1):84-88.
- [5] MIKI K .Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method [J].Gastric Cancer, 2006, 9(4): 245-253.DOI: 10.1007/s10120-006-0397-0.
- [6] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 中国早期胃癌筛查检验技术专家共识 [J] . 中华检验医学杂志, 2023, 46(4) : 347-359.
- [7] YU H , LIU W , LI L , et al.The diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II and the pepsinogen I/II ratio combined with Helicobacter pylori tests in patients with early gastric cancer. [J].International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, 13(6): 7.
- [8] SUN Y , PUSPANATHAN P , LIM T , et al.Advances and challenges in gastric cancer testing: the role of biomarkers [J].癌症生物学与医学(英文版), 2025(3).
- [9] ZHOU H, DONG A, XIA H, et al. Associations between CA19-9 and CA125 levels and human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in patients with gastric cancer [J].Oncology letters, 2020, 16: 1079-1086.DOI: 10.3892/ol.2018.8731.
- [10] ALI H , SHAHZAD M , SARFRAZ S , et al.Application and impact of Lasso regression in gastroenterology: A systematic review [J].Indian Journal of Gastroenterology, 2023, 42(6): 780-790.DOI: 10.1007/s12664-023-01426-9.
- [11] 奚丽婧, 郭昭艳, 杨雪珂, 等. LASSO及其拓展方法在回归分析变量筛选中的应用 [J] . 中华预防医学杂志, 2023, 57(1) : 107-111.
- [12] KHAN S A , DAVIDSON B R , GOLDIN R .British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document [J].Gut, 2002, 51: VII-VI9.
- [13] NAGASAKI N , ITO M , BODA T , et al.Identification of Helicobacter pylori-related gastric cancer risk using serological gastritis markers and endoscopic findings: a large-scale retrospective cohort study [J].BMC Gastroenterology, 2022, 22(1): 1-7.DOI: 10.1186/s12876-022-02381-z.
- [14] 朱娟, 王少明, 陈茹, 等. 胃癌筛查现状的研究进展 [J] . 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7) : 603-608.