

· 指南与共识 ·

中国早期胃癌筛查检验技术专家共识

中国中西医结合学会检验医学专业委员会

通信作者: 曹永彤, Email: caoyongtong92@sina.com; 马亮, Email: liangma321@aliyun.com

【摘要】 我国是胃癌高发国家, 由于早期胃癌无明显症状, 临床发现的胃癌约 90% 属于进展期, 严重降低了 5 年生存率。胃镜和活检是公认的诊断胃癌的金标准, 但我国人口众多, 资源分配有限, 难以实现大规模筛查, 而早期诊断相关检验技术具有无创、便捷、灵敏度高等特点, 能够实现早期胃癌的筛查。通过分析近年来已用于临床早期诊断胃癌的相关检验技术, 包括呼气检测、血清学免疫检测和分子检测技术, 探讨早期胃癌相关标志物, 例如幽门螺杆菌、胃蛋白酶原、胃泌素、肿瘤标志物及 DNA 甲基化在早期胃癌诊断中的临床应用及特点, 并提出了共识性意见, 旨在为患者、临床医师及卫生行政管理部门提供规范、临床应用价值高的检验技术指导和筛查策略。

【关键词】 胃肿瘤; 临床实验室技术; 早期诊断; 筛查

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费; 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助 (ZRJY2021-GG03); 北京临床重点专科项目 (2020 年度)

Chinese expert consensus on detection technologies for early-stage gastric cancer screening*Committee of Laboratory Medicine of Chinese Association of Integrative Medicine**Corresponding authors: Cao Yongtong, Email: caoyongtong92@sina.com; Ma Liang, Email: liangma321@aliyun.com*

【Abstract】 Gastric cancer (GC) is one of the most prevalent malignant tumors in China. Since gastric cancer exhibits less severe symptoms and signs in the early stages, about 90% of patients are already in the intermediate-stage or advanced stage at the time of first diagnosis, which is related to the lower five-year survival rate of these patients. Endoscopy and biopsy are widely considered as the "gold standard" for detecting GC, it is challenging to use them as large-scale screening methods due to the large population and limited distribution of resources and services in China. In contrast, the detection technologies for early cancer diagnosis exhibit great potential in screening of early-stage GC due to non-invasiveness, convenience, and high sensitivity. This consensus document summarizes recent detection techniques associated with the early diagnosis of GC, including breath test, serological and immunological test, and molecular diagnostics technologies. We also discussed the clinical application and characteristics of early gastric cancer-related markers, such as *Helicobacter pylori*, PGI/II, gastrin-17, tumor markers, and DNA methylation markers in diagnosing early GC. This consensus aims to provide patients, clinicians, and health administrative departments with standardized screening strategies and guidance on detection technologies with significant clinical values.

【Key words】 Stomach neoplasms; Clinical laboratory techniques; Early diagnosis; Screening

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding; Elite Medical Professionals Project of China-Japan Friendship Hospital (ZRJY2021-GG03); Key Clinical Specialty Project of Beijing (2020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220728-00440

收稿日期 2022-07-28 本文编辑 干岭

引用本文: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220728-00440.



胃癌是我国发病率第一的消化道恶性肿瘤,根据《2020 全球最新癌症负担数据》显示,2020 年我国胃癌新发 478 508 万例,发病率约 33.06/10 万,居中国恶性肿瘤发病率第 2 位;死亡 373 789 万例,死亡率约 25.82/10 万,位列我国恶性肿瘤死亡率第 3 位^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)感染和胃癌筛查不足是我国胃癌高发的关键因素。我国目前 *Hp* 感染率达 50%~56%,约 7 亿人被感染^[2]。在过去 60 年,西欧和北美的胃癌发病率逐渐下降,部分原因归功于分餐制控制了 *Hp* 传播,降低了胃癌发生风险^[3-4]。除胃癌危险因素减少和生活习惯改善等因素^[2, 5],对胃癌高危人群进行胃癌筛查已成为有效方法之一^[6-9]。据数据统计显示,胃癌患者的中位总生存时间仅 16 个月^[10],为了延长患者 5 年生存率,早期发现早期治疗无疑是解决问题的关键。因此,提升我国早期胃癌检验技术水平,提高早期胃癌筛查覆盖率是降低我国胃癌死亡率和提升早期胃癌检出率的重要措施^[11-12]。

早期胃癌预后良好,5 年总生存率达 90% 以上^[13-14],进展期胃癌 5 年生存率仅为 30%^[15-16]。而我国早期胃癌诊断率低于 10%,这是胃癌发病率和死亡率居于前列的重要原因^[17]。《“健康中国 2030”规划纲要》明确提出有序扩大癌症筛查范围,推进癌症早发现、早诊断、早治疗,降低癌症发病率和死亡率,总体癌症 5 年生存率提高 15%^[18]。《癌症防治实施方案(2019—2022 年)》要求医院建立“癌症筛查和早诊早治中心”,开展胃癌机会性筛查^[19]。机会性筛查可有效提高胃癌高危人群的早期诊断率,扩大癌症筛查覆盖率,防止早期胃癌进展为中晚期胃癌。因此,我国亟待建立有效的标志物体系和用于大规模人群筛查的检测方法以预警胃癌的发生^[20]。

早期胃癌的检出是我国面临的一个重大挑战。在胃癌发生早期,患者往往无明显症状和体征,因此大部分确诊时已进展至中晚期,且常伴有远处转移^[21]。晚期患者通常具有吞咽困难、虚弱、消化不良、呕吐、体重减轻、早期饱腹感和/或缺铁性贫血等症状,这些非特异性症状容易被忽略,严重耽误了病情控制和治疗的最佳时间^[4]。胃镜和活检是目前诊断胃癌的金标准^[22-23],是临床上常用的胃肠道黏膜病变诊断方式。但中国胃癌危险人群超过 3 亿人,现有的医疗资源只能完成每年 3 000 万例的胃镜检查^[24]。同时患者对侵入性检查依从性低,因此胃镜与活检难以应用于大规模胃癌筛查。尿素呼气检测^[25-26]、基因甲基化检测^[27]、胃蛋白酶原

(pepsinogen, PG) 检测^[28]、胃泌素 17 (gastrin-17, G-17) 检测^[11]等属于无创检验,将可能筛选患有胃部疾病的人群,从而进行精准预防^[29]。以早期胃癌检验技术作为出发点的共识或指南可进一步提升我国早期胃癌筛查水平,因此,中国中西医结合学会检验医学专业委员会组织国内相关领域专家进行讨论并制定本共识,以期更好地应用于临床。

一、胃癌高危因素

胃癌的发展是一个慢性、多因素参与的恶性上皮黏膜病变^[11, 30-32],病理学上胃癌的连续发展过程为慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生或异型增生、原位癌、浸润性胃癌^[33],其中胃癌常见的癌前病变是指异型增生(上皮内瘤变)的病理学概念,位于胃癌发展过程中的肠上皮化生阶段。上皮内瘤变分为低级别和高级别;低级别需要临床随访,定期监测;高级别则建议进行内镜检查和胃黏膜切除。癌前病变可进一步发展为早期胃癌,根据美国癌症联合会发布的胃癌 TNM 分期标准(第 7 版)^[34],早期胃癌(T1N0/1~3)包括黏膜内浸润癌和黏膜下浸润癌,无论有无区域淋巴结转移。从癌前病变到早期癌症直至进展期胃癌的时间窗为胃癌的早期预防和诊断提供了有利时机。

胃癌的发病率和死亡率均随年龄增长而上升,在《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》^[20]中,我国学者建议将 40 岁作为胃癌筛查的起始年龄。此外,早期胃癌无明显症状,因此不应因无症状而忽视胃癌高危人群。该共识指出,胃癌高危人群一般指年龄 40 岁及以上,且有胃癌高发区、*Hp* 感染、既往胃癌前疾病、胃癌患者一级亲属、存在胃癌其他高危因素的人群。此外,该共识以由 5 000 多例验证队列证实的新型胃癌筛查评分系统为依据,建议对有吸烟史、有重度饮酒习惯、作息和饮食不规律、近亲有胃癌患者的人群每年进行 1 次胃部检测,并建议对 *Hp* 感染者和既往患有慢性萎缩性胃炎、慢性胃溃疡、胃息肉、胃黏膜肥厚等其他胃癌前疾病的人群,每 3~6 个月进行 1 次胃部检测。

二、早期胃癌的检验技术

《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》^[20]总结了胃癌筛查方法和策略,明确了胃癌筛查推荐流程,采用新的胃癌风险人群筛查评分系统,提出内镜精查策略,以提高早期胃癌诊断率。早期胃癌检验技术根据检验样品及检测方式不同可以分为呼气检测技术、血清学免疫检测技术和分子检测技术。



(一) 呼气检测技术

呼气检测即通过检测呼出的气体进行疾病诊断。呼气检测技术分为两类:一类是检测呼气中的无机物。临床中已有的呼气检测项目包括 *Hp* 检测、一氧化碳检测新生儿黄疸、一氧化氮检测哮喘等,其中应用最广泛的是尿素呼气试验(urea breath test, UBT)检测 *Hp*^[35],受检者通过口服带有示踪标记的尿素丸,*Hp* 产生的尿素酶会分解尿素,通过测定其呼出气体中同位素标记的二氧化碳判断有无 *Hp* 感染,灵敏度可达 90% 以上^[35],该呼气检测技术可进一步评估早期胃癌发生的风险因素。在实际应用中,上呼吸道感染患者可能会服用抗生素或消炎类药物,易导致 UBT 结果呈假阴性^[2]。因此,建议上呼吸道感染患者在愈后再进行呼气检测。另一类是检测呼气中的有机物,这类标志物反映人体生理病理信息,可作为疾病诊断和健康监测的依据。2017 年,呼气挥发性有机物检测^[36]实现了一次性诊断胃癌、肺癌、结直肠癌等 17 种高发癌症。呼气检测技术具有操作简易、精准、无创的优势,无机物呼气检测成本低、实现设备小型化,适用于大范围临床应用。有机物呼吸检测现阶段离不开高精密度的色谱和质谱分析技术,暂不适于大规模临床应用。

共识 1 呼气检测技术主要检测 *Hp* 感染,可用于早期胃癌风险评估和胃部健康监测。

(二) 血清学免疫检测技术

血清学免疫检测技术是以血液为样本,在体外进行的抗原抗体反应,在胃癌早期检验中,具有非侵入性、依从性好、操作方便等优势。应用比较广泛的是化学发光免疫分析(chemiluminescent immunoassay, CLIA)和酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。

1. CLIA: CLIA 是将发光物质或酶标记在抗原或抗体上,利用抗原抗体特异性反应将待测抗原从复杂样品(血清等)中分离出来,免疫反应结束后,加入氧化剂或酶底物而发光,通过测量发光强度,根据标准曲线对待测物的浓度进行定量分析。CLIA 技术具有快速、准确、灵敏、安全无污染、自动化程度高等特点,并广泛应用于肿瘤、传染病、心脏疾病等临床检测。CLIA 可检测多种类别的免疫检测标志物,包括肿瘤标志物的检测。已广泛应用于临床的胃癌标志物包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA72-4 和

CA24-2 等^[37]。

2. ELISA: ELISA 用于检测血清中肿瘤标志物的蛋白表达水平,可实时检测表达、用于术后监测。临床 ELISA 测定通常为采用手工操作的以微孔板条为固相的测定模式。操作过程简单,涉及标本的收集保存、试剂准备、加样、温育、洗板、显色、比色等过程。ELISA 测定的临床标本包括血清(浆)、唾液、脑脊液、尿液、粪便等标本。使用血清标本测定的标志物有传染性病原体的抗原和抗体、肿瘤标志物、激素和特种蛋白等。ELISA 具有灵敏度高、特异性强、无痛苦、检测成本低、方便快捷等特点。在临床研究中,ELISA 可用于人体血清 PG 水平或胃特异性蛋白三叶因子 1(refoil factor family, TFF1)和去整合素金属蛋白酶 12(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM12)等含量的检测^[38],但其作为传统检测手段,在实际应用中其灵敏度和自动化程度不及化学发光技术,已逐步被取代。

3. 其他免疫检测技术:免疫检测技术中还有一些其他常用技术,例如胶体金免疫层析法(gold immunochromatography assay, GICA)和荧光免疫层析法(fluorescence immunochromatography assay, FICA)。GICA 是以硝酸纤维素膜为固相载体,胶体金为标记物,通过抗原抗体特异性反应建立的一种新型诊断技术,具有方便、快捷、廉价、易保存等优势,目前已应用在胃癌检测中,例如 *Hp* 抗原抗体检测等^[39]。胶体金免疫层析试纸条具有成本低廉、样品需求量低、便携、灵敏度高等优势,但只能实现定性或半定量检测。FICA 是在免疫层析技术的基础上,通过检测荧光信号强度来定量检测待测物浓度的技术。FICA 具有灵敏度高、稳定性强和成本低等特点,在早期胃癌中应用于 CEA 和 G-17 等标志物的检测^[40],其局限性与免疫层析标记原料的选择密切相关。

共识 2 血清学免疫检测技术可用于多种血清肿瘤标志物及胃特异性蛋白的检测,以辅助早期胃癌的筛查。

(三) 分子检测技术

分子检测技术是应用分子生物学方法分析受检者基因是否有缺陷或者表达产物是否异常,以此达到疾病诊断的目的。目前应用于胃癌早期诊断的分子检测技术有荧光定量 PCR 检测、二代测序(next-generation sequencing, NGS)以及质谱检测技术。

1. 荧光定量 PCR 检测技术:荧光定量 PCR 检测技术是指在 PCR 反应体系中加入荧光基因,利用荧



光信号累积实时监测整个 PCR 进程,最后通过标准曲线对未知模板进行定量分析的方法。该技术利用荧光定量 PCR 仪,操作简单,同时具有高灵敏度和特异度、自动化程度高、无污染和实时等特点,检测的样本包括胃活检组织、粪便、血液、牙菌斑、唾液等。实时荧光定量 PCR 检测技术不但能有效地检测到肿瘤早期的基因突变,而且可以准确检测这一阶段基因表达量。目前胃癌检测的标志物包括 SLC6A3、Septin9、RNF180 等^[27, 41]。利用 PCR 荧光探针法,将甲基化的 DNA 做三重 PCR 扩增,与甲基化 RNF180 基因和 Septin9 基因序列特异性结合的荧光素探针可以在 PCR 反应中专一地检测出甲基化序列,以此实现胃癌基因甲基化检测。除此之外,荧光定量 PCR 检测技术目前已应用于多种微生物感染的检测,包括 *Hp* 分型检测及耐药性检测^[42],在分子水平上实现快速检测 *CagA* 和 *VacA* 基因,并鉴定由 23S rRNA 基因突变介导的克拉霉素耐药性^[43]。

2. NGS 检测技术:NGS 作为一种高通量基因测序手段,主要技术方案包括靶向测序、全基因组测序、全外显子测序等^[44]。在肿瘤研究领域,NGS 用于伴随诊断、鉴别诊断、肿瘤早筛和微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)复发监测等。一项循环游离基因组谱临床试验^[45]表明,甲基化检测比碱基突变和基因片段拷贝数变异常能更准确地用于筛选。该研究研究了近 3 000 万个甲基化位点,筛选出泛癌靶向甲基化检测位点,并对 2 823 例癌症患者和 1 254 名健康人进行靶向甲基化检测。结果显示泛癌早筛可检测胃癌、结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌等 50 多种癌症,Ⅰ~Ⅲ期癌症诊断的灵敏

度约 40.74%;对单种癌症,如Ⅰ~Ⅲ期胃癌诊断的灵敏度约为 67.6%,在检测结果为阳性的样本中提供了原发肿瘤的高精度定位预测^[45]。NGS 的优势体现在高速测序和样品的大规模处理,但其成本较高,对数据处理专业能力要求高。

3. 质谱检测技术:生物质谱技术是蛋白质组学中的核心技术^[46]。目前最常用的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱^[47]可用于肿瘤早期诊断、疗效监测和预后评估等。有研究发现利用质谱技术可筛选血清脂质标志物,比如脂肪酸合成酶和硬脂酰辅酶 A1 等^[48],且早期胃癌组织的脂肪酸上调与脂肪酸合成酶过表达有关。质谱检测技术具有快速、准确、灵敏、自动化及高通量等优势,广泛应用于微生物领域,例如 *Hp* 表达蛋白的分析筛选。此外,质谱支持的蛋白质组学有助于发现肿瘤生物标志物,Zhou 等^[49]采用质谱检测技术分析了早期胃癌组和对照组的血液样本,共鉴定出 2 040 种蛋白质,发现了 11 种差异表达的蛋白。该技术有助于早期胃癌的鉴别,并为早期胃癌的诊断提供潜在的生物标志物。

共识 3 荧光定量 PCR 检测技术适于现阶段早期胃癌检验技术的发展需求;NGS 目前更多应用于前瞻性临床试验;质谱检测技术可用于早期胃癌差异蛋白的筛选。

(四)检验技术优劣势比较

本共识详细分析了早期胃癌的检验技术方法,侧重于预防和早检。各种常见的早期胃癌检验技术各有优势和局限性(表 1)。

三、早期胃癌检验标志物

早期胃癌检验技术促进了相关标志物的发现

表 1 检验技术优劣势比较

检验技术	检验技术分类	优势	局限性
呼气检测技术	无机物检测	操作简单、方便快捷;成本较低;无创、患者依从性好	部分同位素有一定的放射性危害,使用受限
	有机物检测	无创、患者依从性好;一次性快速准确地诊断与分型多种疾病	对仪器和数据分析要求较高;大规模临床应用困难
血清学免疫检测技术	化学发光免疫分析	自动化程度高;灵敏度高、线性范围广;安全	仪器成本高、相对昂贵;不同品牌的试剂与仪器通用性低
	酶联免疫法	检测速度快;设备简易;成本低	操作过程繁琐;自动化程度低;上一代产品,已基本被取代
	其他免疫检测技术	GICA:方便、快捷、廉价、易保存 FICA:灵敏度高、稳定性强、成本低	GICA:只能实现定性或半定量检测 FICA:受限于免疫层析标记原料的选择
分子检测技术	荧光定量 PCR 检测技术	用于检测已知位点,高灵敏度、高特异性;结果重复性好;成本低	扩增效率易受到 PCR 抑制剂的影响
	NGS 检测技术	可用于检测未知位点;针对多基因实现大规模平行检测;可实现泛癌检测	成本高;流程繁琐;数据分析量大
	质谱检测技术	增强了蛋白质组检测准、深、快、稳的优势	自动化程度不高;存在假阳性问题

注:GICA 为胶体金免疫层析法,FICA 为荧光免疫层析法,NGS 为二代测序,PCR 为聚合酶链式反应



与应用性发展,分为 *Hp* 标志物、PG 和胃泌素等胃相关标志物、肿瘤标志物和基因甲基化标志物。

(一) *Hp* 标志物

Hp 是一种螺旋形革兰阴性细菌,定植于胃黏膜的黏膜坑层^[50]。*Hp* 慢性感染引起的慢性胃炎是持续性炎症的早期表现,随着病情的发展,胃上皮细胞的损伤可导致胃癌的发展^[30, 51-52]。20% 的感染患者会在胃基质中出现胃溃疡或增生性息肉。感染还会导致胃组织内上皮-间质转化的进展,增加胃癌发展的可能性^[53]。虽然世界上有一半人口感染 *Hp*,但仅 1%~2% 的感染者发展为胃癌。在亚洲进行的一项前瞻性研究中,3%~6% *Hp* 感染受试者在 10 年内发展为胃癌^[54]。2021 年美国卫生及公共服务部下属美国毒理研究所发布了第 15 版致癌物报告,*Hp* 慢性感染被列为明确致癌物且 *Hp* 阳性感染者患胃癌的风险比例比阴性者高 4~6 倍。因此,定期进行 *Hp* 检测有助于预防早期胃癌^[55]。2020 年召开的亚太消化系医学会议上,来自 11 个国家的 28 名专家建议,*Hp* 感染的筛查和治疗策略最好在萎缩性胃炎和肠化生发生前进行,晚期胃萎缩或肠化生患者应在根除 *Hp* 后接受内镜监测^[56]。临床测定 *Hp* 的方法包括 UBT、抗体检测、粪便抗原检测、快速尿素酶检测等,由于患者依从性高和操作简便等优势,UBT 和血清 *Hp* 抗体检测是常用的 2 种检测方式。

1. UBT: UBT 包括 C¹³-UBT 和 C¹⁴-UBT,可作为一种与组织学及/或细菌培养相仿的诊断 *Hp* 感染的金标准。Best 等^[35]纳入 101 项研究,涉及 11 003 名受试者,比较了 UBT、血清学和粪便抗原检测等方式在有症状和无症状人群中 *Hp* 感染的诊断准确性,其中 C¹³-UBT 对 *Hp* 感染诊断的灵敏度为 0.94 (95%CI 0.89~0.97),C¹⁴-UBT 对 *Hp* 感染诊断的灵敏度为 0.92 (95%CI 0.89~0.94)。UBT 对 *Hp* 感染诊断的灵敏度和特异度较高,操作简便,具有明显优势。需要注意的是,由于 C¹³检测比 C¹⁴辐射量小,C¹³检测更适用于儿童和孕妇群体。

2. 血清 *Hp* 抗体检测:*Hp* 感染的血清学反应可以通过测定抗 *Hp* 免疫球蛋白 G (IgG) 抗体来评估^[57]。*Hp* 根除后抗体仍能持续存在半年以上,因此血清 *Hp* 抗体检测不适用于疗效监测。一项包括 2 560 例受试者的回顾性研究显示,血清 *Hp* IgG 的灵敏度高于 UBT 和粪便抗原试验^[58],其灵敏度和阴性预测值使其可应用于胃癌高危人群的分层。对于血清学检查已经呈阳性的人群,进一步进行粪便

抗原或 UBT 检测,可有效提高患病人群的诊断准确性^[35, 58]。

Hp 感染发展为胃癌与 *Hp* 携带的毒力因子及毒力多样性有关。表达空泡毒素蛋白 (vacuolating cytotoxin A, VacA) 和细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 是公认的 *Hp* 致病因子^[59-60],临床上将 *Hp* 分为 I 型和 II 型, I 型 *Hp* 具有侵袭性,其 VacA 和 CagA 抗体呈阳性,促进胃溃疡、胃癌的发生发展。而 II 型 *Hp* 的 VacA 和 CagA 抗体为阴性,不产生细胞毒素菌株,毒性较小。对于消化道 *Hp* 感染者,分型检测为根治性治疗提供了重要的诊断价值^[61]。

共识 4 *Hp* 感染是胃癌防治中可控的危险因素,可通过 UBT 和血清 *Hp* 抗体检测来评估胃癌高危人群。UBT 中的 C¹³检测辐射量小,更适用于儿童和孕妇群体。血清 *Hp* 抗体在 *Hp* 根除后仍能持续存在半年以上,不适用于疗效监测。

(二) 胃相关标志物

血清 PG 原和血清胃泌素反映胃黏膜不同部位的健康状态,两者的含量变化对胃部疾病的诊断具有临床价值。

1. 血清 PG 原检测:PG 是胃蛋白酶原,其血清水平反映不同部位胃黏膜的形态与功能,在血液中作为胃黏膜改变的间接性标志物。PG 根据生化性质及免疫原性分为 PG-I 与 PG-II^[28, 62],PG-I 主要由胃底与胃体(近腹端)的主细胞分泌产生,是评价胃泌酸腺细胞功能的指标;PG-II 由胃底腺主细胞及黏液颈细胞分泌,与胃底黏膜病变相关性较高。在 *Hp* 感染患者中,血清 PG-I 或 PG-I/PG-II 的比值(PGR)与胃癌患者同样表达降低,易导致假阳性的产生,因此 PG 检测通常不被用作大规模的胃癌筛查。但是研究表明,PG 检测对于根除 *Hp* 后的胃癌癌前病变筛查有效。PG 检测体系测定抗体-抗原复合物浓度的方法不同^[63-64],阳性样本的测定数值和阈值显著不同,导致结果的不确定性^[62, 65]。在实际操作中,通常使用 PG-I <70 ng/ml 且 PGR <3 作为诊断萎缩性胃炎的临界值^[66],当 PG-I 与 PGR 同时满足临界值时,才判断为阳性。由于 PG 检测受不同地区饮食习惯的影响较大,因此推荐不同地区根据当地的实际情况建立适合本实验室的参考区间。血清 PG 水平异常是胃癌发生的风险因素,Zhang 等^[67]在对 1 501 名高发胃癌社区人群测定血清 PG 水平后,进行了 14 年的胃癌发展跟踪调查,结果显示 PG 水平异常人群的胃癌发病率高于 PG



正常人群胃癌的发病率(23.1‰比5.93‰, $P < 0.05$)。《中国胃癌筛查与早诊早治指南》^[68]明确指出血清PG检测主要反映萎缩性胃炎,联合Hp可以用于胃癌高危个体的检测。但由于PG诊断早期胃癌的灵敏度较低,不建议将PG检测单独用于胃癌筛查。

2. 血清胃泌素检测:胃泌素由胃窦G细胞在正常生理消化过程中释放,G-17是外周血中最丰富的循环胃泌素^[11,69]。有胃部疾病的患者的胃黏膜功能与健康人群具有明显的区别,血液中G-17水平偏高。Zagari等^[70]对包含4 241例受试者的20项研究的荟萃分析评估了血清标志物对预测胃部疾病的检验效果,结果显示G-17对萎缩性胃炎诊断的灵敏度为62%(95%CI 0.49~0.74),特异度为91%(95%CI 0.81~0.96)。近年来,PG和G-17联合检测被称为新“ABC”法,2018年李梦颖等^[71]研究了新“ABC”法对胃癌诊断的灵敏度和特异度分别是92.59%和54.46%,对癌前病变诊断的灵敏度和特异度分别为62.10%和75.00%,与旧“ABC”法(PG联合Hp IgG抗体检测)相比,新“ABC”法对胃癌诊断的灵敏度和特异度更高。这些研究表明单一血清学标志物的诊断效果有限,不同标志物的组合可提高诊断价值^[72]。仅通过血清学检测排除胃黏膜病变在临床上容易引起误诊,因此有必要综合利用各种临床数据,以便获得最佳诊断。

共识 5 PG 主要检测萎缩性胃炎,G-17检测覆盖胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃癌等多种胃肠道疾病。Hp 感染患者的血清PG-I或PGR呈降低表达,建议根除Hp后,再做胃癌癌前病变的PG筛查。PG和G-17联合检测对胃部疾病诊断价值高,可用于胃癌风险提示。

(三)肿瘤标志物

肿瘤标志物是肿瘤本身或宿主微环境中存在或产生的物质,涵盖蛋白质、激素、酶等代谢物,能够响应肿瘤的发生和发展,并且可以通过化学、免疫学和分子生物学技术进行定性或定量检测^[73]。传统消化道肿瘤标志物包括CEA、CA19-9、CA72-4等^[74-76]。

1. CEA: CEA是一种参与细胞黏附的糖蛋白,在健康个体的血液中水平较低^[77],当内胚层分化组织出现病变时,血液中CEA水平会明显升高^[78-79]。Deng等^[80]检索了14 651例胃癌患者数据,通过荟萃分析寻找CEA水平变化与胃癌预后的相关性,结果表明CEA水平升高与胃癌预后不良风险呈正

相关,CEA可能作为影响胃癌预后的独立因素。同时也有研究表明CEA在早期胃癌诊断中不具有明显价值。So等^[81]对4 566例受试者进行了上消化道内窥镜检查,并测定了CEA、CA19-9、PG等基于血液的胃癌标志物的检测性能,结果显示CEA对早期胃癌诊断的特异度虽然高于90%,但灵敏度低于30%,表明CEA单独检测在早期胃癌诊断中价值有限^[80-83]。

2. CA19-9: CA19-9是一种存在于血液循环中的非特异性肿瘤糖类抗原,在黏液性肿瘤中会异常升高^[84-85],主要用于鉴别诊断胃癌、胰腺癌以及结直肠癌等^[86-88]。Wang等^[89]对一项由329名参与者组成的队列进行了G-17、CEA、CA19-9和CA12-5 4项指标在胃癌检测灵敏度方面的对比显示,CA19-9对胃癌诊断的灵敏度(20.00%)较低,这阻碍了其在早期胃癌诊断中的进一步应用。而CA19-9与其他血清标志物的联合检测在胃癌诊断中具有明确的诊断价值,Liang等^[90]对4 157名受试者(包括2 288例胃癌患者和1 869名健康人)联合检测了CA19-9、CA72-4和CEA,其对于胃癌诊断的灵敏度由单独CA19-9的21.4%上升至48.2%,有效降低了胃癌漏诊率。

3. CA72-4: CA72-4是一种高分子糖蛋白抗原,在良性肿瘤组织、体液和正常组织中不表达,但是在胃肠道肿瘤中高水平表达,并且可以释放到血液中用于胃癌检测。CA72-4通常被用作检测胃癌和其它消化系统肿瘤的指标^[91],为非特异性肿瘤标志物。Guo等^[83]对522例胃癌患者,85例癌前病变患者以及219名健康人群进行了CEA、CA72-4和CA19-9的诊断性能评估,结果显示,CA72-4诊断胃癌的综合灵敏度为63.24%,特异度为61.46%,但是无法有效区分健康人群和早期胃癌患者。Shimada等^[92]评估了肿瘤标志物在胃癌诊断中的临床价值,结果显示CA72-4诊断Ⅰ期胃癌的灵敏度为12.0%,Ⅱ期的灵敏度为15.6%。虽然临床上不建议单独使用CA72-4诊断早期胃癌,但其在晚期胃癌诊断中具有明显优势。Ohashi等^[93]利用CEA和CA19-9肿瘤标志物的动态变化监测胃癌术后患者是否复发,综合分析显示,肿瘤标志物动态变化对预后评估的效用较为明显。

共识 6 CEA、CA19-9、CA72-4等作为胃癌辅助诊断肿瘤标志物,对早期胃癌的诊断价值有限。监测上述肿瘤标志物的动态变化有助于胃癌预后评估,且CEA、CA19-9、CA72-4联合检测可降低胃



癌漏诊率。

(四) 基因甲基化标志物

早期胃癌检验现有标志物的发展与局限性在一定程度上促进了新标志物的产生。如何最大程度地解决临床面临的问题,不仅需要提升现有技术,更需要推进新技术。特定基因甲基化异常对于癌症的早期诊断非常有益^[94-95],例如用于胃癌早期检测的 RNF180/Septin9 基因甲基化等。

1. RNF180/Septin9 (RS19) 基因甲基化: 研究发现,在胃癌患者血浆样本中甲基化的 RNF180 及 Septin9 含量特征性增高^[96]。RNF180 作为肿瘤抑制基因,可抑制胃癌细胞的生长增殖和迁移^[97-98]。当 RNF180 启动子区域发生甲基化时,间接促进胃癌细胞的生长、分化及转移^[99]。2012 年 Cheung 等^[100]在 56% 的胃癌患者血浆中检测到 RNF180 基因处于高甲基化状态,在健康对照组中未检测到。Septin9 基因同属抑癌基因,与细胞凋亡及细胞分裂有关。Song 等^[101]对 2 030 例受试者进行 Septin9 基因甲基化检测,结果表明 Septin9 基因甲基化诊断胃癌灵敏度为 47.7%,特异度为 92.3%,但单一指标 Septin9 基因甲基化不足以反映胃部病变情况。

RS19 基因甲基化检测是联合 RNF180 和 Septin9 两个基因,利用 PCR 荧光探针法,通过 DNA 提取、亚硫酸氢盐转化和多重 RCR 等步骤完成外周血中游离 DNA 的甲基化检测。由空军军医大学第一附属医院主导的 RS19 对于早期胃癌诊断性能的临床试验共入组 1 382 例患者,其中胃癌患者 680 例,非胃癌患者 702 例。以胃镜和/或病理结果检测为参照,RS19 基因甲基化检测对胃癌的诊断灵敏度为 61.76%,其中 I 期的灵敏度为 50.00%,II 期的灵敏度为 62.32%。Cao 等^[102]在一项用

Septin9 和 RNF180 联合诊断早期胃癌的研究中证明该检测的诊断灵敏度远高于传统肿瘤标志物,且假阳性率低于 15%,有助于早期胃癌的及时发现。

2. 多基因甲基化联合其他指标检测: 多基因联合甲基化检测可提高早期胃癌检测性能^[103]。Ren 等^[104]鉴定了 153 种 DNA 甲基化生物标志物(包括 DOCK10, CABIN1 和 KCNQ5 等),对 I、II、III/IV 期胃癌诊断的灵敏度分别为 44%、59%、78%,特异度为 92%。基因甲基化和其他标志物联合检测也能有效提高检测性能。当 Septin9 基因甲基化与 CEA、CA724、 γ -突触核蛋白或甲胎蛋白联合使用时,对胃癌诊断的灵敏度提高 21%^[101]。Yang 等^[96]纳入了 518 例受试者进行前瞻性队列研究,结果显示 RS19 联合 CA72-4 对胃癌诊断的灵敏度比单基因甲基化检测提高 31.5%,因此 RS19 联合其他指标检测可提高早期胃癌检出率。

共识 7 RS19 基因甲基化可用于检测早期胃癌,阳性受检者应及时进行胃镜检查;RS19 基因甲基化联合肿瘤标志物可进一步提升胃癌诊断灵敏度。

(五) 早期胃癌标志物综合评价

对利用这些技术进行早期胃癌检测的标志物进行综合评价,包括检测性能(灵敏度、特异度)、早期胃癌检出能力、患者依从性、操作简便性、检测成本等(表 2),供临床诊断选择参考。

四、早期胃癌检验推荐流程

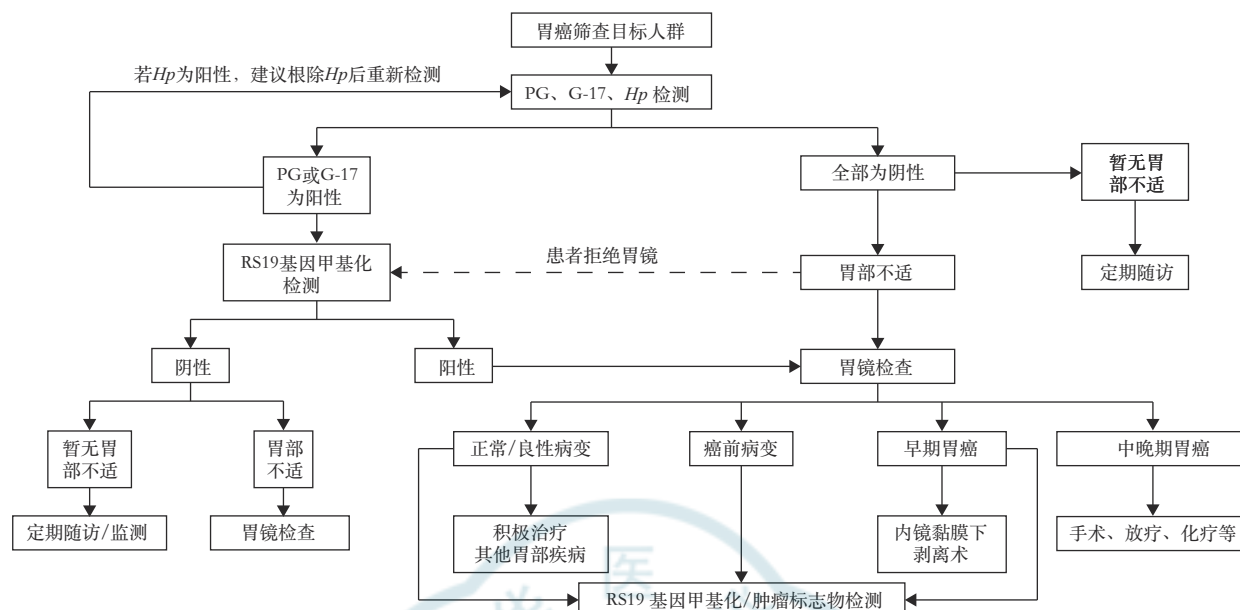
为进一步规范早期胃癌检验流程,在此结合各个技术以及标志物检测的特点和适用场景,从早期胃癌检验技术角度出发作出检验推荐流程(图 1)。其中胃癌筛查目标人群是指 40 岁以上且有 *Hp* 感染风险、有既往胃部疾病、有胃癌家族遗传史等风

表 2 早期胃癌标志物综合评价

指标	检测方式	检测性能		早期胃癌检出能力	患者依从性	检验操作性	检测成本	注意事项
		灵敏度	特异度					
<i>Hp</i>	尿素呼气试验	+	+	++	+++	+	+	上呼吸道感染者在愈后再做检测
	血清 <i>Hp</i> 抗体检测	+	+	++	+++	+	+	不能用于根除效果检验
PG(PG-I、PG-II)	血液检测	+	+	+	+++	++	+	单一检测胃癌指向性不高,多为联合检测
胃泌素 17	血液检测	+	+	+	+++	++	+	
肿瘤标志物(CA72-4 等)	血液检测	+	+	+	+++	++	+	对早期癌症阳性率低,单一肿瘤标志物难以反映肿瘤复杂性
DNA 甲基化(RS19)	血液检测	++	+++	+++	+++	++	++	受甲基化转化率影响

注:*Hp* 为幽门螺杆菌,PG 为胃蛋白酶原,CA72-4 为糖类抗原 72-4;RS19 为基因 RNF180 与 Septin9;+~+++ 依次表示检测性能、早期胃癌检出、患者依从性低~高,检验操作简单~复杂、检测成本便宜~贵





注:Hp 为幽门螺杆菌,PG 为胃蛋白酶原,G-17 为胃泌素 17,RS19 为基因 RNF180 与 Septin9

图1 早期胃癌检验推荐流程

险因素的人群。

针对胃癌筛查目标人群,参考《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》^[105]对胃癌高危人群的划分标准。对胃癌高危人群进行PG、G-17和Hp检测,当任意一项检测结果为阳性时,建议进行RS19基因甲基化检测,并及时关注胃部健康。当基因甲基化检测也呈现阳性时,应及时进行胃镜检查,排除癌症风险,对于印戒细胞癌还需CT等影像学检查;如果临床确诊为癌前病变,进行相关治疗的同时,建议后续继续关注胃部健康,利用RS19基因甲基化或者肿瘤标志物进行随访监测;如临床确诊为胃癌,在术后或者放化疗治疗后,应注意定期随访,预防复发。如果上述指标检测结果为阴性,但是患者已出现胃部不适,建议结合临床表现进行胃部检查。

共识 8 PG、G-17、Hp 检测可作为胃癌筛查目标人群的初筛项目,RS19 基因甲基化检测作为胃癌高危筛查辅助诊断,胃部不适或 RS19 基因甲基化检测阳性的患者建议胃镜检查 and 活检。

综上,本共识探讨了呼气检测、血清免疫学、分子检测等早期胃癌检验技术。呼气检测技术中应用最为成熟的是UBT检测Hp。血清免疫学检测中的CLIA技术在临床应用中优于ELISA,在肿瘤标志物检测中具有较好的应用前景,由于仪器成本高,适用于大型三甲医院或检测机构;而ELISA技术更适于基层医疗机构。分子检测技术包括荧光

定量PCR、NGS和质谱检测等,NGS侧重于DNA检测,但仍处于发展阶段,如何降低筛查成本、解读海量数据等是亟待解决的问题。荧光定量PCR检测技术不仅可检测DNA,也可应用于基因甲基化检测,以辅助诊断早期胃癌。由于PCR仪器的大量出现和广泛使用,也使荧光定量PCR技术普遍适用于所有检测实验室;质谱可通过蛋白筛选来达到发现早期胃癌的目的,在揭示癌症发生的分子机制中将持续发挥作用。

检验技术的发展推动着早期胃癌标志物的发现、发展与利用。Hp感染是胃癌发生的危险因素,建议将Hp感染检测作为早期胃癌筛查的必检项目之一。PG检测对根除Hp后的胃癌癌前病变筛查有效,临床中PCR联合检测具有明确的诊断价值。同时PG和G-17联合检测较单一指标检测具有更好的胃癌诊断价值。肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA72-4检测对于早期胃癌诊断的灵敏度不高,但在中晚期胃癌中表现良好,并且与其他标志物联合使用在一定程度上会提高胃癌诊断的灵敏度;RS19基因甲基化适用于胃癌高风险人群的检测,可用于早期胃癌机会性筛查,同时RS19基因甲基化联合肿瘤标志物检测可提高对早期胃癌的诊断效能。需要注意的是,上述标志物检测结果即使为阴性时,也不能作为是否做胃镜筛查的决定性因素,必须结合临床症状进行综合判断。

在防癌抗癌方案中,通过早期筛查,可有效提高治愈率、降低死亡率。因此,本共识结合早期胃癌检验技术的发展情况和实际临床应用特点,提出合理化建议,达成共识。在临床实际应用时,对于以上早期胃癌检验技术和标志物,在选择过程中应充分考虑受检者的依从性、实际健康状况、医疗成本支出等因素,选择其中一种或多种检验方法,以惠及更多患者。目前临床早期胃癌的确诊率仍远远不够,因此提升检验技术,优化标志物势在必行。

执笔人:马亮(中日友好医院检验科),曹永彤(中日友好医院检验科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):曹颖平(福建医科大学附属协和医院检验科),曹永彤(中日友好医院检验科),陈鸣(陆军军医大学西南医院检验科),崔丽艳(北京大学第三医院检验科),丁海涛(内蒙古自治区人民医院检验科),段勇(昆明医科大学第一附属医院检验科),关明(复旦大学附属华山医院检验科),郭玮(复旦大学附属中山医院检验科),黄涛(海南省人民医院检验科),黄宪章(广东省中医院检验科),贾玫(北京大学人民医院检验科),李传保(北京医院检验科),李冬(上海市同济医院检验科),李国新(南方医科大学南方医院),李海霞(北京大学第一医院检验科),李敏(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科),李一荣(武汉大学中南医院检验科),李永哲(北京协和医院检验科),林发全(广西医科大学第一附属医院检验科),刘向伟(首都医科大学附属北京同仁医院检验科),刘治娟(西藏自治区人民医院检验科),娄加陶(上海市第一人民医院检验科),娄金丽(首都医科大学附属北京佑安医院检验科),卢志明(山东省立医院检验科),马亮(中日友好医院检验科),明亮(郑州大学第一附属医院检验科),穆红(天津市第一中心医院检验科),牛文彦(天津医科大学朱宪彝纪念医院检验科),欧启水(福建医科大学附属第一医院检验科),单保恩(河北省肿瘤医院检验科),孙成铭(烟台毓璜顶医院检验科),陶志华(浙江大学医学院附属第二医院检验科),汪俊军(解放军东部战区总医院检验科),王利新(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院检验科),王培昌(首都医科大学宣武医院检验科),王清涛(首都医科大学附属北京朝阳医院检验科),王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科),王雅杰(首都医科大学附属北京地坛医院检验科),谢小兵(湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心),许斌(江苏省肿瘤医院临床检验中心),杨曦明(北京中医药大学东直门医院检验科),应斌武(四川大学华西医院检验科),张曼(北京世纪坛医院检验科),张新(新疆生产建设兵团总医院检验科),张义(山东省齐鲁医院检验科),郑磊(南方医科大学南方医院检验科),周宏伟(南方科技大学珠江医院检验科),周洲(中国医学科学院阜外医院检验科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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 Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等.中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年,上海)[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(4): 285-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2019.04.004.
- [3] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):264-279. DOI: 10.3322/caac.21657.
- [4] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10): 1005-1020. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
- [5] Russo AE, Strong VE. Gastric cancer etiology and management in Asia and the west[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 353-367. DOI: 10.1146/annurev-med-081117-043436.
- [6] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
- [7] Lagergren J, Andersson G, Talbäck M, et al. Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site [J]. Cancer, 2016, 122(2): 207-212. DOI: 10.1002/cncr.29731.
- [8] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [9] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(8): 473-487. DOI: 10.1038/s41571-021-00492-2.
- [10] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [11] Cai Q, Zhu C, Yuan Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(9): 1576-1587. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317556.
- [12] Zong L, Abe M, Seto Y, et al. The challenge of screening for early gastric cancer in China[J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2606. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7.
- [13] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5):449-456. DOI: 10.1038/nm.3850.
- [14] Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(12): 716-732.



- DOI: 10.1038/s41568-019-0213-x.
- [15] Lu J, Huang CM, Zheng CH, et al. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy[J]. *Surg Oncol*, 2013, 22(3): 167-171. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.05.002.
 - [16] Huang ZN, Ma Y, Chen QY, et al. Potential survival benefits of open over laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer patients beyond three years after surgery: result from multicenter in-depth analysis based on propensity matching[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(2): 1456-1465. DOI: 10.1007/s00464-021-08430-0.
 - [17] Hatamian S, Etesam S, Mazidimoradi A, et al. The barriers and facilitators of gastric cancer screening: a systematic review[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(3): 839-845. DOI: 10.1007/s12029-021-00652-8.
 - [18] 郭清.“健康中国2030”规划纲要的实施路径[J]. *健康研究*, 2016, 36(6): 601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6449.2016.06.001.
 - [19] 黄蓓.《健康中国行动——癌症防治实施方案(2019—2022年)》印发[J]. *中医药管理杂志*, 2019, 27(19):141.
 - [20] 国家消化系疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案, 2017年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(2):87-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.006.
 - [21] Montagnani F, Crivelli F, Aprile G, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis of prognostic factors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 11-20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.010.
 - [22] Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 279-287. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X.
 - [23] Shah SC, Canakis A, Peek RM Jr, et al. Endoscopy for gastric cancer screening is cost effective for Asian Americans in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(13): 3026-3039. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.031.
 - [24] 王洛伟, 辛磊, 林寒, 等. 中国消化内镜技术发展现状[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(8):501-515. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.08.001.
 - [25] Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 451-467. DOI: 10.1038/s41575-022-00591-0.
 - [26] Lee YC, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 183-195. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-020814.
 - [27] 曹长琦, 常琳, 吴齐. SEPT9 与 RNF180 基因甲基化检测在早期胃癌筛查中的诊断价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(24): 1251-1255. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.24.370.
 - [28] Leja M, Camargo MC, Polaka I, et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: a comparison of three assays[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(4). DOI: 10.1111/hel.12393.
 - [29] Tu H, Sun L, 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. DOI: 10.1038/ajg.2017.55.
 - [30] Tang CT, Zeng L, Yang J, et al. Analysis of the incidence and survival of gastric cancer based on the Lauren classification: a large population-based study using SEER[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1212. DOI: 10.3389/fonc.2020.01212.
 - [31] Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study[J]. *World J Surg*, 2002, 26(9): 1160-1165. DOI: 10.1007/s00268-002-6344-2.
 - [32] Kano Y, Ohashi M, Muneoka Y, et al. Different risk factors for three major recurrence patterns of pathological stage II or III gastric cancer patients who completed adjuvant S-1 monotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(12): 3097-3104. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.04.018.
 - [33] Quach DT, Hiyama T, Gotoda T. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspectives: Lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27): 3546-3562. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3546.
 - [34] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
 - [35] Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2.
 - [36] Nakhleh MK, Amal H, Jerjes R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1):112-125. DOI: 10.1021/acsnano.6b04930.
 - [37] Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(8):1151-1159.
 - [38] Shimura T, Dayde D, Wang H, et al. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(11): 1656-1664. DOI: 10.1038/s41416-020-01063-5.
 - [39] Zhang C, Zhou W, Wang J, et al. Investigation of the quantitative detection of serum *Helicobacter pylori* antibody in clinical laboratories in China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1):e24069. DOI: 10.1002/jcla.24069.
 - [40] Yao Y, Guo W, Zhang J, et al. Reverse fluorescence enhancement and colorimetric bimodal signal readout immunochromatography test strip for ultrasensitive large-scale screening and postoperative monitoring[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(35): 22963-22970. DOI: 10.1021/acsami.6b08445.
 - [41] Liu S, Cui M, Zang J, et al. SLC6A3 as a potential circulating biomarker for gastric cancer detection and progression monitoring[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 221: 153446. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153446.
 - [42] Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, et al. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.014.
 - [43] Monstein HJ, Ellnebo-Svedlund K. Molecular typing of



- Helicobacter pylori by virulence-gene based multiplex PCR and RT-PCR analysis[J]. *Helicobacter*, 2002, 7(5): 287-296. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2002.00099.x.
- [44] Larrière L, Martens UM. Advantages and challenges of using ctDNA NGS to assess the presence of minimal residual disease (MRD) in solid tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5698. DOI: 10.3390/cancers13225698.
- [45] Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1167-1177. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.806.
- [46] Zhang H, Zhao L, Jiang J, et al. Multiplexed nanomaterial-assisted laser desorption/ionization for pan-cancer diagnosis and classification[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):617. DOI: 10.1038/s41467-021-26642-9.
- [47] Han X, Xie Y, Wu Q, et al. A novel protein digestion method with the assistance of alternating current denaturation for high efficient protein digestion and mass spectrometry analysis[J]. *Talanta*, 2018, 184: 382-387. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.03.017.
- [48] Balluff B, Rauser S, Meding S, et al. MALDI imaging identifies prognostic seven-protein signature of novel tissue markers in intestinal-type gastric cancer[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(6): 2720-2729. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.032.
- [49] Zhou B, Zhou Z, Chen Y, et al. Plasma proteomics-based identification of novel biomarkers in early gastric cancer [J]. *Clin Biochem*, 2020, 76: 5-10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.11.001.
- [50] Gao P, Cai N, Yang X, et al. Association of Helicobacter pylori and gastric atrophy with adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Taixing, China[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(2):243-252. DOI: 10.1002/ijc.33801.
- [51] de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 607-615. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
- [52] Kidane D. Molecular Mechanisms of H. pylori-induced DNA double-strand breaks[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2891. DOI: 10.3390/ijms19102891.
- [53] Baj J, Korona-Główniak I, Forma A, et al. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment in Helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1055. DOI: 10.3390/cells9041055.
- [54] Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(11): 971-976. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03031.x.
- [55] Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1220-1230. DOI: 10.1080/19490976.2020.1762520.
- [56] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. *Gut*, 2020, 69(12):2093-2112. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [57] Kumar S, Kumari N, Mittal RD, et al. Pepsinogen-II 100 bp ins/del gene polymorphism and its elevated circulating levels are associated with gastric cancer, particularly with Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 808-816. DOI: 10.1007/s10120-015-0550-8.
- [58] Bosch DE, Krumm N, Wener MH, et al. Serology is more sensitive than urea breath test or stool antigen for the initial diagnosis of Helicobacter pylori gastritis when compared with histopathology[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 154(2):255-265. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa043.
- [59] Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 50-63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5.
- [60] Knorr J, Ricci V, Hatakeyama M, et al. Classification of Helicobacter pylori virulence factors: is CagA a toxin or not? [J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(9): 731-738. DOI: 10.1016/j.tim.2019.04.010.
- [61] Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2113-2121. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320839.
- [62] Han YM, Chung SJ, Yoo S, et al. Inverse correlation between gastroesophageal reflux disease and atrophic gastritis assessed by endoscopy and serology[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(8): 853-867. DOI: 10.3748/wjg.v28.i8.853.
- [63] Fu S, Hu QL, Zhang L, et al. Effects of different pepsinogen cut offs in the screening of apparently healthy people[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(7): e161-e164. DOI: 10.1515/cclm-2022-0080.
- [64] Cho EJ, Kim HK, Jeong TD, et al. Method evaluation of pepsinogen I / II assay based on chemiluminescent immunoassays and comparison with other test methods [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 452: 149-154. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.015.
- [65] Kitamura Y, Yoshihara M, Ito M, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori-induced gastritis by serum pepsinogen levels[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(10):1473-1477. DOI: 10.1111/jgh.12987.
- [66] Chiang TH, Chen YN, Chen YR, et al. Brand interchangeability of pepsinogen tests in the real-world setting after eradication of Helicobacter pylori: a community-based study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):69. DOI: 10.1186/s12876-022-02155-7.
- [67] Zhang X, Xue L, Xing L, et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and Helicobacter pylori infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1614-1619. DOI: 10.1002/ijc.26172.
- [68] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南 (2022, 北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 634-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220617-00430.
- [69] Xu W, Chen GS, Shao Y, et al. Gastrin acting on the cholecystokinin2 receptor induces cyclooxygenase-2 expression through JAK2/STAT3/PI3K/Akt pathway in human gastric cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 11-18. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.12.030.
- [70] 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. DOI: 10.1111/apt.14248.
- [71] 李梦颖, 张德庆, 陆绚, 等. 两种血清学方法在胃癌及其癌前状态筛查中的价值[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 907-911. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.006.
- [72] Shen H, Xiong K, Wu X, et al. The diagnostic value of serum gastrin-17 and pepsinogen for gastric cancer screening in Eastern China[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021:6894248. DOI: 10.1155/2021/6894248.
- [73] Mattila N, Hisada Y, Przybyla B, et al. Levels of the cancer biomarker CA 19-9 are associated with thrombin generation in plasma from treatment-naïve pancreatic cancer patients[J]. *Thromb Res*, 2021, 199: 21-31. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.018.
- [74] Shen D, Wang X, Wang H, et al. Current surveillance after treatment is not sufficient for patients with rectal cancer with negative baseline CEA[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(6):653-662. DOI: 10.6004/jnccn.2021.7101.
- [75] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 737. DOI: 10.1186/s12885-017-3738-y.
- [76] Sefrioui D, Beaussire L, Gillibert A, et al. CEA, CA19-9, circulating DNA and circulating tumour cell kinetics in patients treated for metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(5): 725-733. DOI: 10.1038/s41416-021-01431-9.
- [77] 贾音, 孙婷婷, 刘海东, 等. 常规检验大数据在胃癌早期诊断中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(3): 197-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200916-00732.
- [78] Moretto R, Rossini D, Conca V, et al. CEA increase as a marker of disease progression after first-line induction therapy in metastatic colorectal cancer patients. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(6): 839-845. DOI: 10.1038/s41416-021-01483-x.
- [79] Kato H, Kishiwada M, Hayasaki A, et al. Role of serum carcinoma embryonic antigen (CEA) level in localized pancreatic adenocarcinoma: CEA level before operation is a significant prognostic indicator in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with neoadjuvant therapy followed by surgical resection: a retrospective analysis[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(5): e698-e707. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004148.
- [80] Deng K, Yang L, Hu B, et al. The prognostic significance of pretreatment serum CEA levels in gastric cancer: a meta-analysis including 14651 patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124151. DOI: 10.1371/journal.pone.0124151.
- [81] So J, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population[J]. *Gut*, 2021, 70(5): 829-837. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322065.
- [82] Zhang Y, Hu Y, Ma C, et al. Diagnostic, therapeutic predictive, and prognostic value of neutrophil extracellular traps in patients with gastric adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1036. DOI: 10.3389/fonc.2020.01036.
- [83] Guo X, Lv X, Ru Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: a multiphase study[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(7): 572-579. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.1133.
- [84] Luo G, Jin K, Deng S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188409.
- [85] 申娟娟, 沈蕾, 马硕, 等. 血清 hsa_circ_0000437 对胃癌辅助诊断及预后判断的意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(5): 509-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210917-00583.
- [86] Tanaka H, Tamura K, Abe T, et al. Serum carboxypeptidase activity and genotype-stratified CA19-9 to detect early-stage pancreatic cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(10): 2267-2275. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.008.
- [87] Majumder S, Taylor WR, Foote PH, et al. High detection rates of pancreatic cancer across stages by plasma assay of novel methylated dna markers and CA19-9[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2523-2532. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0235.
- [88] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术中国专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(5): 372-380. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20201114-00836.
- [89] Wang Z, Mo TM, Tian L, et al. Gastrin-17 combined with CEA, CA12-5 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 8087-8095. DOI: 10.2147/IJGM.S335985.
- [90] Liang Y, Wang W, Fang C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49565-49573. DOI: 10.18632/oncotarget.10391.
- [91] Huang C, Liu Z, Xiao L, et al. Clinical significance of serum CA125, CA19-9, CA72-4, and fibrinogen-to-lymphocyte ratio in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1159. DOI: 10.3389/fonc.2019.01159.
- [92] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 26-33. DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5.
- [93] Ohashi T, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Monitoring with sensitive tumor markers contributes to decision-making and better prognosis in gastric cancer patients with peritoneal recurrence[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5): 897-904. DOI: 10.1007/s10147-017-1132-z.
- [94] Lee HS, Hwang SM, Kim TS, et al. Circulating methylated septin 9 nucleic acid in the plasma of patients with gastrointestinal cancer in the stomach and colon[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(3): 290-296. DOI: 10.1593/tlo.13118.
- [95] Shen SY, Singhania R, Fehring G, et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes[J]. *Nature*, 2018, 563(7732): 579-583. DOI: 10.1038/s41586-018-0703-0.
- [96] Xu J, Song J, Wang T, et al. A combination of methylation and protein markers is capable of detecting gastric cancer detection by combined markers[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(19):1557-1570. DOI: 10.2217/epi-2021-0080.



- [97] Wang H, Lu Y, Wang M, et al. Roles of E3 ubiquitin ligases in gastric cancer carcinogenesis and their effects on cisplatin resistance[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(2): 193-212. DOI: 10.1007/s00109-020-02015-5.
- [98] Sun W, Ma G, Zhang L, et al. DNMT3A-mediated silence in ADAMTS9 expression is restored by RNF180 to inhibit viability and motility in gastric cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5):428. DOI: 10.1038/s41419-021-03628-5.
- [99] Wu Z, Liu H, Sun W, et al. RNF180 mediates STAT3 activity by regulating the expression of RhoC via the proteasomal pathway in gastric cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):881. DOI: 10.1038/s41419-020-03096-3.
- [100] Cheung KF, Lam CN, Wu K, et al. Characterization of the gene structure, functional significance, and clinical application of RNF180, a novel gene in gastric cancer[J]. Cancer, 2012, 118(4):947-959. DOI: 10.1002/cncr.26189.
- [101] Song L, Chen Y, Gong Y, et al. Opportunistic screening and survival prediction of digestive cancers by the combination of blood mSEPT9 with protein markers[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12:1758835920962966. DOI: 10.1177/1758835920962966.
- [102] Cao CQ, Chang L, Wu Q. Circulating methylated Septin 9 and ring finger protein 180 for noninvasive diagnosis of early gastric cancer[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(11): 7012-7021. DOI: 10.21037/tcr-20-1330.
- [103] Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): e386-e397. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
- [104] Ren J, Lu P, Zhou X, et al. Genome-Scale Methylation Analysis of Circulating Cell-Free DNA in Gastric Cancer Patients[J]. Clin Chem, 2022, 68(2): 354-364. DOI: 10.1093/clinchem/hvab204.
- [105] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.001.

附:2023 年继续教育单项选择题(七)

- 胃癌常见的癌前病变指的是()
A. 浅表性胃炎
B. 肠上皮化生
C. 萎缩性胃炎
D. 糜烂性胃炎
- 下列属于分子检测技术的是()
A. 荧光定量 PCR 检测技术
B. 呼气检测技术
C. 化学发光免疫分析
D. 酶联免疫法
- 幽门螺杆菌是下列哪种癌症发生的危险因素()
A. 肝癌
B. 肺癌
C. 胃癌
D. 结直肠癌
- 下列哪一种检测技术可以实现多基因大规模平行检测()
A. 化学发光免疫分析
B. 呼吸检测技术
C. 荧光定量 PCR 检测
D. NGS 检测技术
- 下列哪一种标志物用于早期胃癌检测()
A. RNF180/Septin9(RS19)基因甲基化
B. 糖类抗原 72-4
C. 胃蛋白酶原 I/II
D. 胃泌素 17

【编后】 经全国继续医学教育委员会批准,本刊全年选择 10 篇文章作为继续教育文章,文后附 5 道单选题,读者阅读后可扫描标签二维码答题,每篇可免费获得 II 类继续教育学分 0.5 分,全年最多可获 5 分。

