



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03806799.4

[43] 公开日 2005 年 11 月 23 日

[11] 公开号 CN 1701235A

[22] 申请日 2003.3.21 [21] 申请号 03806799.4

[30] 优先权

[32] 2002.3.27 [33] SE [31] 0200974-4

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000469 2003.3.21

[87] 国际公布 WO2003/081248 英 2003.10.2

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.23

[71] 申请人 艾特罗弗斯公司

地址 瑞典林科平市

[72] 发明人 斯文·马尔德 埃里克·马尔德

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有限公司

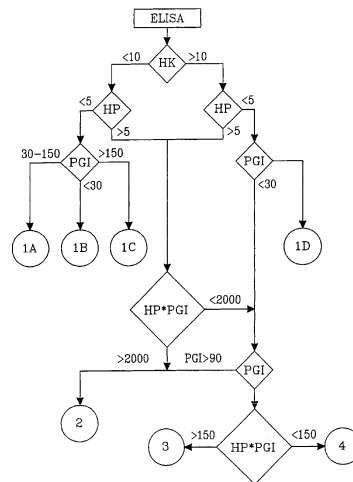
代理人 孙皓晨

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 4 页

[54] 发明名称 胃炎筛选方法

[57] 摘要

本发明涉及一种通过评估血液样本而诊断在人体中可能存在胃炎的方法，包括测定血液样本针对 H, K - ATP 酶的特异性抗体、针对幽门螺旋杆菌的特异性抗体的存在以及 PGI 的浓度，然后在一个软件形式的系统中将 H, K - ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度分别与正常人群中 H, K - ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体的值以及胃蛋白酶原 1 浓度相对比，其中样本中各项水平的变化就指示了胃炎，并且由此，优选的是变化了的检测水平导致进行关于胃炎的进一步的研究。



1、 一种通过评估血液样本而诊断在人体中可能存在胃炎的方法，包括测定血液样本针对 H, K-ATP 酶的特异性抗体、针对幽门螺旋杆菌的特异性抗体的存在以及 PGI₁ 的浓度，然后在一个软件形式的系统中将 H, K-ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度分别与正常人群中 H, K-ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体的值以及胃蛋白酶原 1 浓度相对比，其中样本中各项水平的变化就指示了胃炎。

2、 根据权利要求 1 的方法，其中变化了的检测水平导致进行关于胃炎的进一步的研究。

3、 根据权利要求 1 的方法，其中确定所述指示物水平的步骤包括对所检测的指示物进行免疫测定。

4、 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中指示物的组包括一种附加指示物，该附加指示物包括用胃蛋白酶原 1 的水平乘以幽门螺旋杆菌抗体的水平，并且这种附加指示物的水平被拿来与标准值相比较。

5、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中明显高于正常人群水平的 H, K-ATP 酶特异性抗体和幽门螺旋杆菌特异性抗体的水平作为胃炎的指示物。

6、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中降低的胃蛋白酶原 1 浓度水平作为胃体萎缩的指示物。

7、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中升高的胃蛋白酶原 1 水平作为任意的不涉及任何自身免疫的体性胃炎的指示物。

8、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中与正常人群不同的 H, K-ATP 酶抗体水平作为一种自身免疫性胃体萎缩的指示物。

9、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中与正常人群不同的幽门螺旋杆菌抗体的水平作为窦性或广泛性胃炎的指示物。

10、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中升高了的幽门螺旋杆菌抗体的水平和正常至降低了的胃蛋白酶原 1 的浓度作为萎缩的指示物。

11、 根据权利要求 1-3 中的一个或多个方法，其中非常低浓度的胃蛋白酶原 1 与升高了的 H, K-ATP 酶特异性抗体水平组合作为胃体萎缩的指示物。

12、 一种用于筛选胃炎的试剂盒，包括适合于检测 H, K-ATP 酶抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度的试剂。

13、 根据权利要求 11 的试剂盒，其中的试剂包括胃蛋白酶原 1 抗体、H, K-ATP 酶和幽门螺旋杆菌的蛋白质或多肽。

14、 据权利要求 11 的试剂盒，其中的试剂包括固定在一相固相支持物上的胃蛋白酶原 1，H, K-ATP 酶和幽门螺旋杆菌抗原。

15、 据权利要求 13 的试剂盒，其中它进一步包含标记了的抗一人抗体。

16、 根据权利要求 11 的试剂盒，其中的所提供试剂的数量对于完成检测 H, K-ATP 酶抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度的测定所需要的数量来说是足够的。

胃炎筛选方法

背景技术

消化不良是基本卫生保健中的常见诊断,但是没有严格的定义。在英国每年普遍的消化不良大约为 25%,而根据有关会议在基本卫生保健中其值为 3—4% (Harris, A., *Eur J Gastroenterol Hepat* 1999; 11(Suppl 1):531-5)。在各种上肠胃管道的慢性疾病之中有一些属于一般的胃炎种类。胃炎是一种胃粘膜的炎症,它由广泛的未充分定义的症状而表现出来,例如消化不良,“烧心”以及频繁打嗝。用于诊断肠胃疾病的典型方法依赖于这样的一些因素,如症状的性质和严重程度,个体的总体健康状态,患者的医药历史,为了提供合情合理的尽可能成功的治疗方法而要求的特殊诊断方法,以及诊断装置的可利用率。

带有活组织检查术组织病理学的检测食管胃十二指肠镜检术(EGD)是确定胃和十二指肠粘膜状态的参比标准。这种检查安全、准确并且有时候是必需的,例如,在老年人群中,和特别是存在警告性症状比如重量减轻、厌食、吞咽困难或者肠胃出血的人群中。上部内窥镜检查的需求在增加,在英国每年大约有 0.5%的人进行该项检查(Working Party of the Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology, *Provision of gastrointestinal endoscopy and related services for a district general hospital. Gut* 1991;32:95-105; Gear, M. W. L., and Wilkinson, S. P., *Br J Hosp Med* 1989; 41:438-44)。没有 EGD 和粘膜的可视性检查,胃炎很难被诊断。然而,EGD 很昂贵,对患者来说是不方便的,并且一般情况下不推荐给儿童或患有严重心肺疾病的患者使用。因此,对于没有严重症状的患者可能就没有采用肠胃疾病的精确诊断方式。这样的患者可能仅仅被给予常规的治疗手段,例如抗酸剂或抑制胃酸分泌的药物。而这样的治疗手段可能暂时缓解了症状,却经常没有实现治愈。更有效的治疗依赖于对肠胃疾病真实情况的更好诊断。例如,许多肠胃疾病是由粘膜的细菌感染所介导的,在这种情况下细菌感染治疗可能是治疗明显的肠胃疾病的最有效的方法。

需要有一种胃镜检查法前的筛选方法来减少内窥镜的工作量,并且在此方向上已经进行了尝试而且在简单的消化不良患者中取得了一些成功(Bodger, K., *et al.*, *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:856-63; and Moayyedi, R, *et al.*, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1245-50)。在年青的患者(<40岁)中进行幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)感染的筛选而基于感染存在的治疗策略减少了内窥镜的工作量。这种策略在减少消化不良的症状、消化不良求诊率以及抗分泌药物处方上与基于内窥镜的策略同样有效(Moayyedl, P., *et al.*, *Eur*

J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1245-50)。然而在年老的消化不良患者中，胃炎及其结果在以 EGID 为起始诊断步骤的检查中要高得多。

发炎的胃粘膜将特异的信息传送给血流从而使通过血清学分析进行胃炎诊断成为可能。粘膜的形态学和细胞组分在酸分泌腺体和窦之间变化。这有助于将体性和广泛性胃炎与窦性胃炎区分开来。已经描述过许多的血清学标记。幽门螺旋杆菌(H. Pylori)的感染是导致慢性胃炎、十二指肠溃疡、粘膜相关的淋巴组织(MALT)淋巴瘤以及胃肿瘤的主要原因。(Chiba, N., et al., Can Fam Physician 1998; 44:1481-8; Genta, R.M., Gut 1998; 43:35-8; Coyle, W.J., et al., Gastrointest Endosc 1998; 48:327-8; Lee, B.M., et al., Jpn J Cancer Res 1998; 89:597-603), 并且各种幽门螺旋杆菌(H. Pylori)抗原的抗体能够容易地在血液中检测出来(Bodger, K, et al., Scand J Gastroenterol 1999; 34:856-63; Moayyedi, P., et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1245-50)。这种感染有时与倾向导致粘膜体萎缩的自身免疫反应相关(Ozasa, K, et al., Dig Dis Sci 1999; 44:253-6)。胃自身免疫性疾病和常见的几种其他自身变异性疾病例如，甲状腺炎，胰岛素依赖型糖尿病和某些情况的类风湿关节炎的共同特征是出现了壁细胞的自身抗体 (Bech, K et al., Acta Endocrinol. 1991, 124:534-9; Barrio, R., et al., Pediatr Endocrinol Metab 1997, 10:511-6; Datta, A. Et al., Indian J Med Res 1990, 92:228-32; Mårdh, S., et al., Scand J Gastroenterol 1991, 26: 1089-96)。已发现壁细胞 H, K-ATP 酶 α -和 R-亚基是自身免疫萎缩性胃炎中主要的自身抗原(Karissou, A., et al., J Clin Invest 1988, 81A75-9; Song, Y.H., et al., Scand J gastroenterol 1994, 29:122-7; Ma, J.Y. et al., Scand J Gastroenterol 1994, 20:790-4)。由于壁细胞的正常流动在健康个体中经常发现低滴度的 H, K-ATP 抗体。

胃蛋白酶原 1 (PG1) 由胃体粘膜的主细胞和粘液颈细胞分泌到胃管腔中，但是有一小部分(大约 1%) 渗漏至血流中 (Baron, JR, Clinical tests of gastric secretion: History, Methodology and Interpretation. (1978) London: Macmillan)。血清中 PG1 浓度升高通常见于患有十二指肠溃疡的患者中 (Samioff, I.M., et al., Gastroenterol 1975 Jul, 69(1). 83-90)。在由于严重的胃体粘膜萎缩而导致恶性贫血的患者中血清 PG1 显著下降(Samioff I.M., et al., Gastroenterol 1982 Jul, 83(1 Pt 2):204-9)。

现存的肠胃疾病非侵入性检测方法包括监控流至受影响区域的血流以检测炎症 (US5524622)。此方法的明显缺点是需要给患者体内注射多种物质并且随后用伽玛照相机进行检测。此外，该方法仅仅检测炎症，不能确定任何炎症的内在原因。其他检测肠胃疾病的方法包括测定个体的分析物，例如胃蛋白酶原 (US5879897) 或幽门螺旋杆菌 (US5814455; 6067989;

6068985; 6090611)。其他血清学的标记是胃泌素 (Borch, K, et al., Scand J Gastroenterol 1997, 32:198-202), 胃蛋白酶原 11 (Carmel, R., AmJPathol1998, 90: 307-12) 以及胃蛋白酶原抗体 (Mårdh, S., et al., Acta Physiol Scand 1989, 136:581-7)。尽管这些标记中的每一种都可以用来诊断胃粘膜的变化, 但是健康受检者和患者之间的重叠率非常高, 并且在患者的各种亚组之中更高。因此所有这些标记中没有一个是单独提供可靠的诊断结果。

发明概述

本发明提供了一种筛选各种类型胃炎的方法, 它涉及到对 H, K-ATP 酶抗体, H. pylori 抗体以及血清胃蛋白酶原 1 浓度测定结果的评估。对多种与胃炎相关的分析物的分析提供了一种针对胃炎的各种亚组的可靠指示。

在本发明的一个实施例中包括一种诊断人可能患有胃炎的方法, 该方法对血液样本进行评估, 其中包括测定血液样本中 H, K-ATP 酶特异性抗体、幽门螺旋杆菌特异性抗体的存在以及胃蛋白酶原 1 的浓度, 然后在一个软件形式的系统中将 H, K-ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原浓度与正常人群中 H, K-ATP 酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原浓度相对比, 其中样本中各项水平的变化就指示了胃炎, 并且由此, 优选的是变化了的检测水平导致进行关于胃炎的进一步的研究。

一种涉及方法的优选实施例, 其中确定所述指示物水平的步骤包括对所检测的指示物进行免疫测定。

另一种涉及方法的优选实施例, 其中指示物的组包括一种附加指示物, 该附加指示物包括用胃蛋白酶原 1 的水平乘以幽门螺旋杆菌抗体的水平, 并且这种附加指示物的水平被拿来与标准值相比较。

又一种涉及方法的其他优选实施例, 其中明显高于正常人群水平的 H, K-ATP 酶特异性抗体和幽门螺旋杆菌特异性抗体的水平作为胃炎的指示物。

又一种涉及方法的优选实施例, 其中降低的胃蛋白酶原 1 浓度水平作为胃体萎缩的指示物。

一种涉及方法的其他优选实施例, 其中升高的胃蛋白酶原 1 水平作为任意的不涉及任何自身免疫的体性胃炎的指示物。

又一种涉及方法的其他优选实施例, 其中与正常人群不同的 H, K-ATP 酶特异性抗体水平作为一种自身免疫性胃体萎缩的指示物。

另一种涉及方法的优选实施例, 其中与正常人群不同的幽门螺旋杆菌抗体的水平作为窦

性或广泛性胃炎的指示物。

又一种涉及方法的优选实施例，其中升高了的幽门螺旋杆菌抗体的水平和正常至降低了的胃蛋白酶原浓度作为萎缩的指示物。

一种涉及方法的其它优选实施例，其中非常低浓度的胃蛋白酶原与升高了的 H, K-ATP 酶特异性抗体水平组合作为胃体萎缩的指示物。

本发明的另一个方面涉及用于筛选胃炎的试剂盒，它包括适合于检测 H, K-ATP 酶特异性抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度的试剂。

本发明后一个方面的一种优选实施例是一种试剂盒，其中的试剂包括胃蛋白酶原 1 抗体、H, K-ATP 酶和幽门螺旋杆菌的蛋白质或多肽。

本发明后一个方面的一种其他优选实施例是一种试剂盒，其中的试剂包括固定在一相支持物上的胃蛋白酶原 1，H, K-ATP 酶和幽门螺旋杆菌抗原。

本发明后一个方面的另一种优选实施例是一种试剂盒，其中它还包含标记了的抗一人抗体。

本发明后一个方面的又一种优选实施例是一种试剂盒，其中的所提供试剂的数量对于完成检测 H, K-ATP 酶抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 浓度的测定所需要的数量来说是足够的。

附图简述

图 1A—1D 分别显示了胃粘膜正常(N)的个体和患有十二指肠溃疡(DU)、萎缩性胃炎(AG)以及伴有恶性贫血的胃炎(PA)的患者的 H, K-ATP 酶抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 的浓度，以及用幽门螺旋杆菌抗体的水平乘以胃蛋白酶原 1 浓度的结果。

图 2 是描述检测评估方案的流程图。

图 3A—3D 显示的是针对 N、DU、AG 和 PA 检测组采用本发明的筛选检测方法所鉴别出的四个主要组的分布情况的圆图。

图 4A—4D 显示的是针对正常人群采用本发明的筛选检测方法所鉴别出的四个主要组的分布情况的圆图。

发明详述

胃炎和消化不良是基本卫生保健中的常见疾病，但是却没有严格的定义。本发明的目标是提供一种用于胃炎的血清学筛选检测方法。带有活组织检查和组织学检测的食管胃十二指肠镜

检术 (EGD) 要求熟练和有经验的人员并且目前它是用于诊断胃炎、良性溃疡和肿瘤形成的唯一可靠的技术。后两类通常与慢性胃炎密切相关。以前的研究经常认为血清学具有很有限的诊断价值。然而本发明针对分析的血清学数据的评估方案作为消化不良的胃镜检查前筛选是十分有用的,它不用考虑患者的年龄,与现有技术(Bodger, K, et al., Scand J Gastroenterol 1999, 34:856-63; Moayyedi, R, et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999, 11:1245-50) 相比具有很大的改进。免疫系统和来自发炎的胃粘膜的化学信号提供了血清学分析物以及检测胃炎的诊断可行性。

确定 H, K-ATP 酶抗体, 幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 的浓度的测定方法是已知的。在本发明的一个优选实施例中, 确定分析物水平的方法是通过免疫测定。免疫测定可以是任何已知的方法, 包括但不限于, 酶联免疫吸附测定 (ELISA), 酶免疫测定 (EIA), 放射免疫测定 (RIA), 免疫沉淀法 (IP), 以及免疫配基相互作用的光或电化学检测。在一个优选实施例中, 免疫测定中的抗原被固定在一个固相支持物上, 加入样本, 随后是标记了的抗体。

本发明的一个实施例是一个对胃炎进行筛选的试剂盒。该试剂盒包括针对选自由 H, K-ATP 酶抗体, 幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 的水平所组成的组中至少两个指示物进行测定所需要的试剂。在一个优选实施例中, 测定是免疫测定, 并且试剂盒包含被固定在一种或更多固相支持物 (例如微量滴定板, 试纸条, 硝化纤维或其他合适的材料) 上的分析物。标记了的抗体也包括在检测中。试剂盒优选地包含可完成不同测定中的每个测定的数量足够的试剂。例如, 试剂盒可以包含足以完成十个 H, K-ATP 酶测定, 十个幽门螺旋杆菌测定以及十个胃蛋白酶原测定的试剂。此外, 试剂盒还可以包含分析物特异性抗体, 标记试剂, 阳性和阴性对照以及洗脱液。

免疫测定方法是建立在对来自患者的血液样本进行分析的基础上; 测定了 H, K-ATP 酶自身抗体, 幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原的浓度。所有这些分析物都作为胃粘膜发炎情况下的标记物。检测分析物的方法, 例如免疫测定, 在本领域中是公知的。

测定结果通过一种新的分组程序来进行分析, 在其中结果被拿来与来自正常人群的健康个体的参考值进行对比。一个数学表达式 (胃蛋白酶原浓度乘以幽门螺旋杆菌抗体的滴度所得的结果) 对于鉴别一组特异性患者来说是必需的。其他的数学程序也可以被用来给它们提供实现对胃炎患者有用的分组。而这种诊断胃粘膜中发炎情况的分组程序以前需要更为昂贵和复杂的带有对来自粘膜的活组织检查的病理组织学检测的胃镜检查术。

来自正常人群中健康个体的参考值可以针对每个测定而标准化。在这个实施例中, 为了确定患者患有胃炎的可能性, 检测结果被拿来与标准化了的参考值相对比。试剂盒将包含针对

每个测定的一系列标准化了的参考值。在可替换的实施例中，参考值通过随同患者样本一起检测一个正常的对照而获得。在该实施例中，试剂盒将包含一个正常的对照以及标准。在进行该测定时，操作人员要在检测患者样本的同时进行对照和标准的测定。对照和标准的结果随后被拿来与患者样本的结果相对比。

来自被胃镜和活组织检查术检查过的受检者的血清被拿来进行了 H, K-ATP 酶抗体，幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原 1 的分析。诊断结果是正常胃粘膜 (n=50)，十二指肠溃疡 (n=53)，伴有恶性贫血的萎缩性体性胃炎(n=50)或不伴有恶性贫血的萎缩性体性胃炎(n=46)。评估方案(流程图)通过在血清学和胃炎粘膜形态学检测之间进行诊断符合度的优化而得以建立。获得了四个主要的血清学组和十三个亚组，它们对检测胃炎的总敏感率为 98% (146 / 149) (95%CI 94—100%)，特异性为 84% (42 / 50) (95%CI 71—93%)。另外来自一般人群的 483 名受检者的血清通过血清学分组。在这个人群中的总敏感率为 88% (211 / 240) (95%CI 83—92%) 而特异性为 81% (196 / 243) (95%CI 75—85%)。在用来研发评估方案的组中和在一般人群的样本中血清学和胃粘膜形态学诊断之间表现出很好的符合度。因此，血清学检测用作受检者的初步鉴别是很合适的，这些受检者包括带有正常胃粘膜的，已证明消除了幽门螺旋杆菌的，以及处于发展为恶性的危险中的和其他需要进行胃镜检查的人。

在测定样本的阅读中，与正常对照值相比患者样本中的分析物变化了的水平是患者患有胃炎的指示。“变化了的”意思是水平显著高于或低于正常对照。何为显著值取决于所进行的特异性检测的准确性和精确性并且可以通过经验而无需进行实验来确定。此外，为了获得患者是否患有胃炎的更为准确的确定，患者中多个分析物的水平被拿来与正常对照值相对比。例如，一般来说，患者的 H, K-ATP 酶抗体和幽门螺旋杆菌抗体高于正常对照水平指示的是胃炎，而患者的胃蛋白酶原水平显著高于（十二指肠溃疡）或显著低于（严重的胃体萎缩）正常对照也指示的是胃炎。胃蛋白酶原浓度乘以幽门螺旋杆菌滴度显著高于或显著低于正常对照也可以是胃炎的指示。为了确定患者患有胃炎的可能性和 / 或确定患者胃炎的亚组，多个测定结果组合起来与正常对照值相对比。由于一些分析物可以高于或低于正常对照水平并且仍然指示的是胃炎，因此患者中多个分析物水平与正常对照同样分析物水平的对比为胃炎提供了更为准确的测定。

采用病理组织学检测作为参比标准，本发明显示血清学测定的组合对带有正常胃粘膜的受检者的检出率为 87% (196 / 225, 图 2 中的组 1A; 表 2)，而在研究组中的检出率为 84% (42 / 50, 组 1A; 表 1)。在研究组中，患有十二指肠溃疡的受检者血清学检出率为 91% (48 / 53, 组 2) 而伴有或不伴有恶性贫血的体性萎缩性胃炎受检者的血清检出率为 84% (81 / 96, 组 3

加4)。所有患有恶性贫血的受检者都落入组4中。在人群样本中，组2A-D占15%。在这些人之中，仅有3%具有正常粘膜，而萎缩性窦性胃炎和广泛性胃炎总共占88%。再组2A-D中的所有受检者都是幽门螺旋杆菌阳性的。因此建议落入组2A-D中的年龄在40-50岁或更小的受检者可以根据目前对消化性溃疡疾病的建议而进行治疗。

在人群样本中仅有12个受检者落入组4A4C中；一个患有非萎缩性体性胃炎而其他11个人患有萎缩性体性胃炎。因此，属于组4的受检者由于恶性危险很高，应该建议做EGID。

在人群样本中有12% (29 / 225) 具有正常的胃粘膜，但是其血清学分析的结果不正常。这种矛盾有几种可能的解释；血清分析的一些结果可能反映了以前的发炎情况，或者是ELISAs比大多数有经验的检测者对于粘膜的微小变化具有更高的敏感性。

在结论中，带有活组织检查的EGID作为胃粘膜状态的准确诊断方法仍然是参比标准。然而，如以下例子所示，血清学检测在与患者的症状和医药历史相结合时是一种很好的补充。其作用相当于“血清学活组织检查”。因此，血清学测定非常适合于消化不良的胃镜前筛选从而鉴别：(a) 带有正常胃粘膜的患者（组1A），(b) 带有高水平的血清PGI和高的“H. p. X PGI-因子”的幽门螺旋杆菌阳性患者，以及(c) 患有体性萎缩性胃炎的患者（组3加4）。(a)中的患者可以进行“非酸相关的”疾病的进一步检查，那些在(b)中的小于40-50岁的患者因该根据针对消化性溃疡疾病的建议进行治疗，而在治疗不成功的情况下，患者应该考虑EGD。(c)中的患者具有发展成胃恶性肿瘤的高危险性，应该考虑EGD。

所描述的血清学测定和评估程序很简单并且可以在任何具有一些免疫测定经验的临床实验室中进行。它们减少了内窥镜的工作量，有利于患者，也为医生提供了有价值的诊断而且节约成本。

实施例1

为了进行血清学结果的初始评估，选择了内窥镜和组织解剖学检查过的四组受检者的血清：50名受检者具有正常的胃粘膜(N) (38名男性和12名女性，年龄中间值为63岁，范围从37-80岁)，53名受检者患有急性十二指肠溃疡(DU) (39名男性和14名女性，年龄中间值为52岁，范围从20-79)，46名受检者诊断为患有轻微至严重的体性萎缩性胃炎(AG) (23名男性和23名女性，年龄中间值为68岁，范围从40-82)，50名受检者患有伴有恶性贫血的体性萎缩性胃炎(PA) (23名男性和27名女性，年龄中间值为68岁，范围从40-83)。恶性贫血的诊断标准包括希林氏检测，该检测显示内因子的缺失并且在以前就公开了(Borch, K, et al., Scand J Gastroenterol 1984, 19:154-60)。

实施例 2

从瑞典的一般人群中随机选择 483 受检者的样本 (266 名男性和 217 名女性, 年龄中间值为 65 岁, 范围从 37 至 85 岁), 采用带有活组织检查的 EW 和血液样本。此研究的结果最近已经发表 (Borch, K, et al., *Dig Dis Sci*, 2000, 45:1322-29)。在活组织检查样本中, 胃炎根据悉尼系统被分成窦性、体性以及广泛性胃炎, 伴有或不伴有萎缩性以及存在或不存在幽门螺旋杆菌 (Price, A., *J Gastroenterol Hepatol* 1991, 6: 209-22; Dixon, M.F., et al., *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 1161-81)。EW 如前面所描述的那样进行 (Borch, K, et al., *Dig Dis Sci*, 2000, 45:1322-29)。三个活组织检查取自胃体 (主胃体, 前胃体以及后胃体) 和幽门 3cm 之内的胃窦。

实施例 3

抗原的制备

H,K-ATP 酶如以前所描述的从猪胃粘膜来制备 (Mårdh, S., et al., *Scand J Gastroenterol* 1991, 26: 1089-96)。在这种猪抗原的制品中自身抗体与 H,K-ATP 酶的结合与人类抗原相类似 (Song, Y.H., et al., *Scand J Gastroenterol* 1994, 29: 122-7; Ma, J.Y., et al., *Scand J Gastroenterol* 1994, 20: 7904; Karisson, F.A., et al., *Clin exp Immunol* 1987, 70: 604-10)。富集 H,K-ATP 酶的囊状膜采用低浓度的去垢剂 (0.13% (w/v) 的辛烷基葡糖苷, 或者 0.06% (w/v) 的十二烷基硫酸钠) 处理以除去松散粘附着的蛋白, 例如, 胃蛋白酶 / 胃蛋白酶原, 然后在 -70°C 下储存在 pH7.4 的蔗糖 / HEPES-Tris 缓冲液中。幽门螺旋杆菌的抗原采用如 Ma 等描述的方法 (Ma, J.Y., et al., *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:961-6) 从五个菌株 (CCUG17874, 25, 66, 1139 和 253) 制备。

实施例 4

酶联免疫吸附测定 (ELISA)

ELISA 如描述的那样 (Ma, J.Y., et al., *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:961-6) 进行, 它采用 Nunc-Immuno®板 (Maxisorp®, Nunc, Roskilde, Denmark), 板上包被的是 50µl 在 50mM 的 pH9.8 的碳酸钠缓冲液中的指示性抗原制品 (5 µg/ml), 在 4°C 下孵育过夜。小孔依次采用以 1:100 比例稀释在含有 0.05% (v/v) 吐温 20 (Tween-20) 的磷酸盐缓冲液 (PBS-T) 中的血清, 生物素化山羊抗人 IgG (Amersham International PLC, Amersham UK), 链霉抗生物素蛋白 (Amersham International PLC, Amersham UK), 以及生物素化碱性磷酸酶 (Boehringer-Mannheim Biochemicals, Mannheim, Germany) 进行孵育。最后, 加入 100µl 以 1mg/ml 溶解在 pH9.8 的 50mM 碳酸钠缓冲液中的 p-硝基苯磷酸盐。吸收值采用计算机化的 ELISA

阅读仪 (Vmax®, Molecular Devices, CA, USA) 在 405nm 下连续阅读。所有的孵育都在持续振荡的条件下进行, 在每个孵育步骤之间板用 PBS-T 洗脱三次。每个血清样本采用双份进行分析, 在每块免疫板中包括阳性和阴性标准。每个样本的光密度 (mOD / 每分钟) 阅读与每块免疫板上的阳性标准相关, 而其数据则代表抗体的相对滴度。阳性和阴性标准的变化系数分别是 5.7 ± 2.9 和 8.1 ± 3.5 (M+SD)。

实施例 5

血清胃蛋白酶原 1 (PGI) 的分析

测定基于非竞争性夹心技术, 采用马萝卜过氧化物酶 (HRP) 标记的 PGI 特异性抗体检测结合到固定抗体的 PGI。后一种抗体被固定在微量滴定板上并且具有与酶标抗体不一样的 PGI 抗原位点亲和性。

血清胃蛋白酶原 1 (PGI) 的测定采用 Gaswrost PGI (Gastroset PGI Cat. No. 67882, Orion Diagnostica, Espoo, Finland) 根据制造商的说明来进行。20ul 等分的标准、对照和血清样本双份加入到用固定化胃蛋白酶原 1 抗体预包被了的微量滴定板上。加入测定缓冲液 (100ul) 并且将微量滴定孔孵育 30 分钟, 洗脱两次, 然后再采用以 1:100 稀释于测定缓冲液中的马萝卜过氧化物酶 (HRP) 标记的 PGI 特异性抗体孵育 30 分钟; 终止反应并且在 ELISA 阅读仪中检测颜色发展情况。

统计学分析

结果以在考虑相关度时带有 95% 置信区间的中间值和四分位差 (25th-75th 百分位) 比率 (百分比) 来描述。Wilcoxon' s 符号级检测被用来评估患者组样本对之间的差异。显著性水平为 $p < 0.05$ 。

实施例 6

来自组 N, DU, AG 和 PA 中的血清的分析

酶联免疫吸附测定

具有内窥镜和活组织检查的组织解剖学检测诊断结果的四组受检者的血清进行了 H, K-ATP 酶抗体 (图 1A), 幽门螺旋杆菌抗体 (图 1B), 以及胃蛋白酶原 (PGI) 的分析。f- (幽门螺旋杆菌抗体 X PGI 的相关滴度) 的结果见于图 1D 中。这些组包括胃粘膜正常的受检者 (N, n=50), 患有十二指肠溃疡的受检者 (DU, n=53), 患有轻微至严重的慢性萎缩性胃炎的受检者 (AG, n=46), 以及患有恶性贫血的受检者 (PA, n=50)。结果以带有中间值和四分位差 (25th-75th 百分位, Hspread) 的箱形图表示。在内外围栏之外的值分别以星号表示并且成开放式, 上部围栏分别用四分位差范围 +1.5Hspread + 3Hspread 来限定 (SYSTAT® 参考手册)。

Y 轴以外的值见于括号中。显著性用** ($p < 0.01$) 和*** ($p < 0.001$) 来表示; n. s. 表示不显著。

H, K-ATP 酶抗体 在由具有正常胃粘膜的受检者组成的研究组 (N) 中 H, K-ATP 酶抗体滴度中间值是 2.0 (范围 0.7—9.0; 图 1A)。在 DU, AG 和 PA 组中相应的值分别是 9.3 (范围 1.6—82.7), 3.8 (范围 0.8—137) 以及 32.3 (范围 1.4—128) (与正常值相比 $p < 0.001$)。

幽门螺旋杆菌抗体 组 N 中幽门螺旋杆菌抗体的滴度中间值为 1.0 (范围 1.04, 5; 图 1B)。在 DU, AG 和 PA 组中相应的值分别是 47.5 (范围 4.1—136), 18.0 (范围 1.0—53.0) 以及 3.5 (范围 1.3—27.2) (与正常值相比 $p < 0.001$)。

血清胃蛋白酶原 1 组 N 中血清胃蛋白酶原 1 的中间值为 66.3 pg/L (范围 213—163; 图 1C)。在 DU, AG 和 PA 组中相应的值分别是 149 pg/L (范围 47.2—500), 31.8 pg/L (范围 2.6—127) 以及 4.4 pg/L (范围 0—61.0) (与正常值相比 $p < 0.001$)。

因子 $f = (\text{幽门螺旋杆菌抗体的滴度} \times \text{血清胃蛋白酶原 1})$ 尽管采用三种血清学的参数可以显著区分患者组, 但是仍然有重叠。幽门螺旋杆菌的滴度和 PG1 浓度在 DU 组中高而在 PA 组中低。因此, 为了更好地区分不同的组, 对来自幽门螺旋杆菌抗体滴度和 PG1 的 ELISAs 分析结果的产物 (f) 进行了评估 (图 1D)。所有的组都与其它组显著不同 ($p < 0.01$ 或 $p < 0.001$, 图 1D)。组 N 中 f 的中间值为 77.5 (范围 24.0—344)。在 DU 组中它是 8105 (范围 19340303; 与正常值相比 $p < 0.001$), 在 A 组中为 500 (范围 5.0—3901, 与正常值相比 $p < 0.001$), 在 PA 组中为 12.0 (范围 0—915; 与正常值相比 $p < 0.001$)。

实施例 7

血清学诊断的评估方案 (流程图)

胃粘膜的状态通过活组织检查切片的病理组织学检测方式而确定。这使得将参比标准与血清学分析的结果进行对比成为可能。研发出了诊断评估方案 (图 2)。该方案的分辨水平采用在 N, DU, AG 和 PA 研究组中的血清学分析结果 (在删除血清偏离值之后) 进行优化。采用 SYSTAT® 软件来实现患者组之间的最大分辨率。“分析物”是 H, K-ATP 酶抗体 (HK), 幽门螺旋杆菌抗体 (HP), s-胃蛋白酶原 1 (PG1), 以及 $f = (\text{幽门螺旋杆菌抗体的滴度} \times \text{血清胃蛋白酶原 1})$ (HP*PG1)。这个方案将个体血清分成血清学组 1—4 及其亚组。

评估方案用于分析被相应分类和分组了的每个个体血清的结果。标 1 显示的是四个研究组的血清学分组: 正常 (N), 十二指肠溃疡 (DU), 没有恶性贫血的慢性胃炎 (AG) 以及恶性贫血症 (PA)。图 2 中给出的血清学诊断方案被应用于血清学数据。

分组结果在血清学亚组 1A-4C 中。在每个亚组中为了选择通道而指示出了分辨水平并且在括号中指示出了每个组中的中间值。在每个血清学组中的研究组的分布情况, 性别以及年龄

被显示出来。在组 1A 中获得了 84% 的组 N 中受检者 (42 / 50)。来自组 N 中受检者的一些血清是血清学的偏离值 (例如在组 113-1D, 3A 和 4A 中)。组 2A-2D 中在获得了 91% (48 / 53) 的患有 DU 的受检者, 在组 3A 和 3B 中获得了 57% (26 / 46) 的患有 AG 的受检者以及 18% (9 / 50) 的被诊断为患有 PA 的受检者。在组 4A-4C 中, 获得了 72% (36 / 50) 的患有 PA 的受检者以及 22% (10 / 46) 的患有 AG 的受检者。AG 和 PA 组的这种重叠丝毫不令人惊奇, 因为它们代表的是相同的疾病只是处于不同的时间进程的位点上。此外, 14% AG 受检者的个别重叠被发现于组 2 中。其他重叠很小。检测胃炎的总敏感率为 98% (146 / 149) (95%CI 94 - 100%) 而特异性为 84% (42 / 50) (95%CI 71-93%)。

表 1							
血清学组	0.041667	1B	1C	1D	0.083333333	2B	
选择通道							
HK	<10(2.0)	<10(2.6)	<10(1.0)	>10(24.0)	<10(4.2)	<10(7.1)	
HP	<5(1.0)	<5(2.0)	<5(1.0)	<5(2.0)	>5(46.0)	>5(10'M)	
PGI	30-150(70)	<30(17)	>150(163)	>30(43)	-136	-122	
HP*PGI	-83	-20	-163	-129	>2000(6755)	<2000(1216)	
PGI	-	-	-	-		>90	
HP*PGI							
临床组							
n=199	45	7	1	4	30	2	
正常 (50)	42	3	1	2	0	0	
DU(53)	2	0	0	0	23	2	
AG(46)	0	1	0	1	7	0	
PA(50)	1	3	0	1	0	0	
性别							
M123(62%)	35(77.8%)	4(57.1%)	1	2(50%)	21(70%)	1(50%)	
F76(38%)	10(22.2%)	3(42.9%)		2(50%)	9(30%)	1(50%)	
年龄							
中间值 67	e6	60	71	69	59	43	
范围 20-83	37-80	38-75_		61-78	20-79	38148	
表 1 (续)							
血清学组	2C	2D	2n	3B	0.166667	413	4C
选择通道							
HK	>10(25.0)	>10(10.3)	<10(2.0)	>10(42.0)	<10(2.3)	>10(67.0)	>10(39.0)
HP	>5(53.5)	>5(11.4)	>5(18.5)	>5(17.0)	>5(7.0)	>5(6.0)	>5(2.0)
PGI	-150	-148	-36	-23	-9	-4	<30(8)
HP*PGI	>2000 (9232)	<2000 (1602)	<2000 (673)	<2000 (425)	<2000 (79)	<2000 (28)	<150(8)
PGI	-	>90	<90	<90	<90	<90	-
HP*PGI	-	-	>150	>150	<150	<150	-
临床组							

n=199	22	2	24	15	5	11	31
正常 (50)	0	0	1	0	1	0	0
DU(53)	21	2	1	2	0	0	0
AG(46)	1	0	17	9	-2	3	5
PA(50)	0	0	5	4	2	8	26
性别							
M123(62%)	18(81.8%)	1(50%)	12(50%)	6(40%)	3(60%)	5(45.5%)	14(45.2%)
F76(38%)	4(18.2%)	1(50%)	12(50%)	9(60%)	2(40%)	6(54.5%)	17(54.8%)
年龄							
中间值 67	53	58	70	68	72	73	70
范围 20-83	23-79	48-68	40-83	34-82	54-82	54-82	44-81

图 3A-3D 代表的是通过血清学鉴别的四个主要的组织形态学诊断的组的分布情况：组 1A 包含 94% 的 N，4% 的 DU 和 2% 的 PA；组 2 (A-D) 包含 86% 的 DU 和 14% 的 AG；组 3 (A-B) 包含 66% 的 AG 和 23% 的 PA，8% 的 DU 以及 3% 的 N；组 4 (A-C) 包含 77% 的 PA，21% 的 AG，以及 2% 的 N。组 3 和 4 一起包含了 95% 的在组 AG 和 PA 中的受检者（分别是 42% 以及 53%），2% 的 N，以及 3% 的 DU。在表 1 中由组 1B-D 所代表的较小的组包含了 12 名受检者，其中 50% 属于 N 组，但是血清学检测他们的值为偏离值。在这些亚组中仍然有六名受检者或者是 AG (17%) 或者是 PA (33%)。

实施例 8

一般人群样本的血清学诊断

从瑞典的一般人群中随机选择 483 受检者的样本（266 名男性和 217 名女性，年龄中间值为 65 岁，范围从 37 至 85 岁），采用如前所述带有活组织检查的 WD 和血液样本检测。55% (243 / 483) 具有正常胃粘膜。而其余的患有胃炎 (Borch, K, et al., Dig Dis Sci, 2000, 45:1322-29)。在本研究中，来自这个人群的血清根据图 2 中的方案进行分析和分组并且其结果与组织形态学诊断结果相对比。表 2 显示的是一般人群样本的血清学分组。图 2 中所给出的血清学诊断方案被应用于血清学数据。分组结果为血清学亚组 1A-4C。在每个亚组中为了选择通道而指示出了分辨水平并且在括号中指示出了每个组中的中间值。在每个血清学组中的组织形态学诊断的组的分布情况，性别以及年龄被显示出来。形态学诊断是正常 (0)，非萎缩性窦性胃炎 (1)，萎缩性窦性胃炎 (2)，非萎缩性广泛性胃炎 (3)，萎缩性广泛性胃炎 (4)，非萎缩性体性胃炎 (5)，以及萎缩性体性胃炎 (6)。

表 2						
血清学组	0.041666667	1B	LC	-1D	0.083333333	2B
选择通道						
HK	<10(1.8)	<10(1.5)	<10(1.6)	>10(17.8)	<10	<10(2.3)
HP	<5(0.9)	<5(1.1)	<5(1.2)	<5(1.1)	>5(30.3)	>5(11.2)
PG1	30-150(63)	<30(22)	>150(227)	>30(64)	-96	-107
HP*PG1	-56	-22	-248	-60	>2000(2691) <2000(1189)	
PG1	-	-	-	-		>90
HP*PG1	-					-
组织形态学诊断						
n=483	225	18	7	25	38	22
0(正常)243 (50.3%)	196	16	5	20	—	2
1(ant)20 (4.1%)	5	-	1	1	3	1
2(ant d)87 (18.1%)	12		1	-	14	5
3(pan)74 (15.3%)	5		-	1	14	13
4(pan a)14 (2.9%)	0		-	-	6	-
5(corp)13 (2.7%)	7	1	-	2		1
6(corp a)32 (6.6%)	0	1	-	1	1	
性别						
M261(54%)	127(56.4%)	7(38.9%)	6(85.7%)	11(44.0%)	23(60.5%)	16(72.2%)
F222(46%)	98(43.6%)	11(61.1%)	1(14.3%)	14(56.0%)	15(39.5%)	6(27.3%)
年龄						
中间值 (65)	56	52	66	62	65	63
范围 (37-85)	37-81	38-74	47-85	37-78	44-81	41-74

表 2(续)							
血清学组	2C	2D	0.1251	3B	10.1666667	4B	4C
选择通道							
HK	>10(30.3)	>10(69.4)	<10(2.0)	>10(31.1)	<10(2.2)	>10(70.5)	>10(68.5)
HP	>5(28.4)	>5(12.2)	>5(16.4)	>5(18.8)	>5(7.4)	>5(7.3)	<5(1.5)
PG1	-141	-112	-61	-49	-8	-9	<30(8)
HP*PG1	>2000 (4140)	<2000 (1318)	<2000 (953)	<2000 (805)	<2000 (62)	<2000 (61)	<150(18)
PG1		>90	<90	<90	<90	<90	-
HP*PG1	-	-		>150	>150	<150	<150
组织形态学诊断							

n=483	10	3	95	28	2	4	6
0 (正常) 243 (50.3%)		-	4	-	-	-	-
1(ant)20 (4.1%)	1	-	8				
2(ant)87 (18.1%)	3	2	39	11			
3(pan)74 (15.3%)	5	1	26	9			
4(pan a)14 (2.9%)	1	-	5	2			
5(corp)13 (2.7%)	-		1	-	-	-	1
6(corp a)32 (6.6%)			12	6	2	4	5
性别							
M261(54%)	7(70%)	3(100%)	44(46.3%)	12(43%)	2(100%)	2(50%)	1(17%)
F222(46%)	3(30%)	-	51(53.7%)	16(57%)	-	2(50%)	5(83%)
年龄							
Fn 中间值(65)	63	67	63	68	75	76	72
范围(37-85)	44-73	58-72	38-80	43-80	47-82	69-80	50-87071

在组 1A 中, 87% (196 / 225) 的受检者显示的血清学值指示正常的胃粘膜。7% (16 / 243) 的带有正常胃粘膜的受检者具有低的 PG1 水平而在组 1B 中得到, 同时 8% (20 / 243) 的受检者由于 H, K-ATP 酶抗体水平升高而在组 1D 中得到。6% (29 / 483) 的人群样本被诊断为患有组 1A 中所得到的任何种类的胃炎。

在组 2A-21D 中, 有 15% (73 / 483) 通过血清学分组程序的方式 (表 2) 得到。在组 2A-2D 中仅有两名受检者具有正常粘膜。在组 2A-21D 中占优势的形态学诊断结果是伴有萎缩性的窦性胃炎 (24 名受检者) 以及不伴有萎缩性的广泛性胃炎 (33 名受检者)。在组 3A-313 中的受检者显示出对幽门螺旋杆菌血清学的阳性。在组 3A 中, 得到了 20% (95 / 483) 的人群并且占优势的形态学诊断结果是伴有萎缩性的窦性胃炎 (39 名受检者), 不伴有萎缩性的广泛性胃炎 (26 名受检者), 以及伴有萎缩性的广泛性胃炎或者体性萎缩性胃炎 (17 名受检者)。在组 4A-4C 中 PG1 的值通常很低, 它指示了更多的体萎缩可能性。在这些组中只发现了 12 名受检者患有伴有萎缩性的体性胃炎。在人群中血清学地检测胃炎的总敏感率为 88% (211 / 240) (95% CI 83-92%) 并且特异性为 81% (196 / 243) (95% CI 75-85%)。

对应于在一般人群的样本的四个主要的组中的血清学结果的分布情况图如图 4A-4D 所示。显示了在血清学组 1A 2 (A-D), 3(A-和 4 (A-C) 中组织形态学诊断组的分布情况图。形态学

的诊断是正常 (0), 非萎缩性窦性胃炎 (1), 萎缩性窦性胃炎 (2), 非萎缩性广泛性胃炎 (3), 萎缩性广泛性胃炎 (4), 非萎缩性体性胃炎 (5), 以及萎缩性体性胃炎 (6)。

在组 1A 中, 组织形态学评估正常的占 87% (196/225)。在组 2 中, 伴有萎缩性的窦性胃炎占 33% (24/73), 广泛性胃炎占 45% (33/73), 它们是优势组。在组 3 (A-B) 中, 伴有萎缩性的窦性胃炎为 40% (50/123), 广泛性胃炎 28% (35/123), 萎缩性体性胃炎 15% (18/123), 它们是优势组。在组 4 (A-C) 中], 萎缩性体性胃炎占 92% (11/12) 而非萎缩性体性胃炎为剩余的 8% (1/12)。

在组 3 加 4 中占优势的组形态学诊断结果是萎缩性窦性胃炎为 35% (50/145), 广泛性胃炎 24% (35/145), 以及体性萎缩性胃炎 20% (29/145)。在组 3 加 4 中这三个亚组占 79% (114/145)。在人群中萎缩性体性胃炎的发生率为 7% (32/483), 其中有 91% (29/32) 在组 3 加 4 中得到。

尽管本发明的方法和试剂盒的优选实施例在上面已经详细描述了, 本领域技术人员显然了解实施例有多种类型。本发明方法和试剂盒的描述仅仅是用来说明优选的实施例而并不是对本发明的限制。

参考文献

1. Harris A, Dyspepsia and *HELICOBACTER pylori* : test, treat or investigate? *EUR J Gastroenterol Hepat* 1999; 11 (Suppl 1) : S31-S.
2. Working Party of the Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology. Provision of *GASTROINTESTINAL* endoscopy and related services for a district general hospital. *Gut* 1991, 32 : 95-105.
3. Gear MWL, Wilkinson SP, Open access upper alimentary endoscopy. *Br J Hosp Med* 1989; 41: 438-44.
4. Bodger K, Wyatt J. 1, Heatley RV, SEROLOGIC screening before endoscopy: The value of *Helicobacter pylori* serology, serum recognition of the CagA and VacA proteins, and serum pepsinogen 1, *Scand J GASTROENTEROL* 1999; 34: 856-63.
5. Moayyedi P, Zilles A, Clough M, Hemingbrough E, Chalmers DIVI, Axon AT, The effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* in the management of dyspepsia, *EUR J GASTROENTEROL HEPATOL* 1999; 11: 1245-50.
6. Chiba N, Lahaie R, Fedorak RN, Bailey R, Veldhuyzen van Zanten SJ, Bernucci B, *HELICOBACTER pylori* and peptic ulcer disease. Current evidence for management strategies, *Can Fam Physician* 1998, 44 : 1481-8.
7. Genta RM, Acid suppression and gastric atrophy : sifting fact from fiction, *Gut* 1998 ; 43: 35-8.
8. Coyle WJ, Lawson JM, *Helicobacter pylori* infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test, *Gastrointest Endosc* 1998 : 48: 327-8.
9. Lee BM, JANG JJ, Kim JS, You YC, Chun SA, Kim HS, et AL., Association of *HELICOBACTER pylori* infection with gastric adenocarcinoma, *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 597-603.
10. Ozasa K, Kurata JH, Higashi A, K. Hayashi K, INOKUCHI H, Miki K, et AL., *HELICOBACTER pylori* infection and atrophic gastritis: a nested case-control study in a rural town in Japan, *Dig Dis Sci* 1999; 44: 253-6.
11. Bech K, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Jensen BM, Molsted-Pedersen L, KuN C, Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy, *Acta Endocrinol* 1991; 12K534-9.
12. Barrio R, ROLDAN MB, Alonso M, Canton R, Camarero C, *Helicobacter pylori* infection with parietal cell antibodies in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus, *PEDIATR ENDOCRINOL Metab* 1997; 10: 511-6.

13. Datta A, Deodhar SI), Datta U, SEHGAL S, Non-organ specific & organ specific antibodies in rheumatoid arthritis, Indian J Med Res 1990; 92: 228-32.
14. MARDH S, Ma JY, Song YH, Aly A, Henriksson K, Occurrence of autoantibodies against intrinsic factor, H, K-ATPase and pepsinogen in atrophic gastritis and rheumatoid arthritis. Scand J GASTROENTEROL 1991; 26: 1089-96.
15. Karisson A, Burman P, L66f L, MARDH S, Major parietal cell antigen in AUTOLMMUNE gastritis with pernicious anernia is the acid-producing H, K-adenosine triphosphatase of the stomach, J Clin Invest 1988 ; 81: 475-9.
16. Song YH, Ma JY, MARDH S, Liu T, Sjbstrand SE, Rask L et AL., LOCALIZATION of a pernicious anernia-autoanti. body epitope on the a-subunit of the human H, K-ATPase. Scand J GASTROENTEROL 1994; 29: 122-7.
17. Ma JY, Borch K, IVIKDH S, Human gastric H, K-adenosine triphosphatase R-subunit is a major autoantigen in atrophic corpus gastritis. Expression of the recombinant human GLYCOPROTEIN in insect CELLS. SCAND J GASTROENTEROL 1994; 20 : 790-4.
18. Baron JH, Clinical tests of gastric secretion: History, Methodology and Interpretation.
(1978) London: Macmillan.
19. Sarnloff IM, Liebman WM, Panitch NIVI, Serum group I pepsinogens by radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer. GASTROENTEROL 1975 JUI ; 69 (1) : 83-90.
20. SAMLOFF IM, Varis K, IHAMAKI T, Siurala M, Rotter JLL, Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, AND gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. GASTROENTEROL 1982 Jul ; 83 (1 Pt 2): 204-9.
21. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld J17, Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type A gastritis.
Scand J GASTROENTEROL 1997; 32: 198-202.
22. Carmel R, Pepsinogens and other serum markers in pernicious anemia. Am J Pathol 1998; 90: 442-5.
23. Waters HM, Smith C, Howarth JE, Dawson DW, DELARNORE IW, New enzyme immunoassay for detecting total, type I, and type II intrinsic factor antibodies. J Clin Pathol 1989; 42: 307-12.

-
24. Mårdh S, Song Y-H, Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia. The parietal cell H, K-ATPase and the chief cell pepsinogen are the two major antigens. Acta PHYSIOL Scand 1989; 136: 581-7.
 25. Borch K, Liedberg G, Prevalence and incidence of pernicious anemia*. An evaluation for gastric screening. Scand J Gastroenterol 1984; 19: 154-60.
 26. Borch K, Mnsson K-A, Rede' en S, Petersson F, Mårdh S, Franz6n L, Prevalence of gastroduodenitis and HELICOBACTER pylori infection in the general population: Relations to symptomatology and life style. Dig Dis Sci, 2000, 45 : 1322-29.
 27. Price A, The Sydney system: HISTOLOGICAL division, J Gastroenterol HEPATOL 1991; 6: 209-22.
 28. Dixon MF, Genta RM, YARDLEY JH, Correa P, the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system, Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81.
 29. Karisson FA, Burman R 1-65f L, Oisson M, Scheynius A, Mårdh S, Enzyme-linked immunosorbent assay of H, K-ATPase, the parietal cell antigen. Clin exp Immunol 1987 ; 70: 604-10.
 30. MA J-Y, BORCH K, Sj6strand SE, Janzon L, Mårdh S, Positive correlation between H, K-adenosine triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia. Scand J GASTROENTEROL 1994; 29: 961-6.

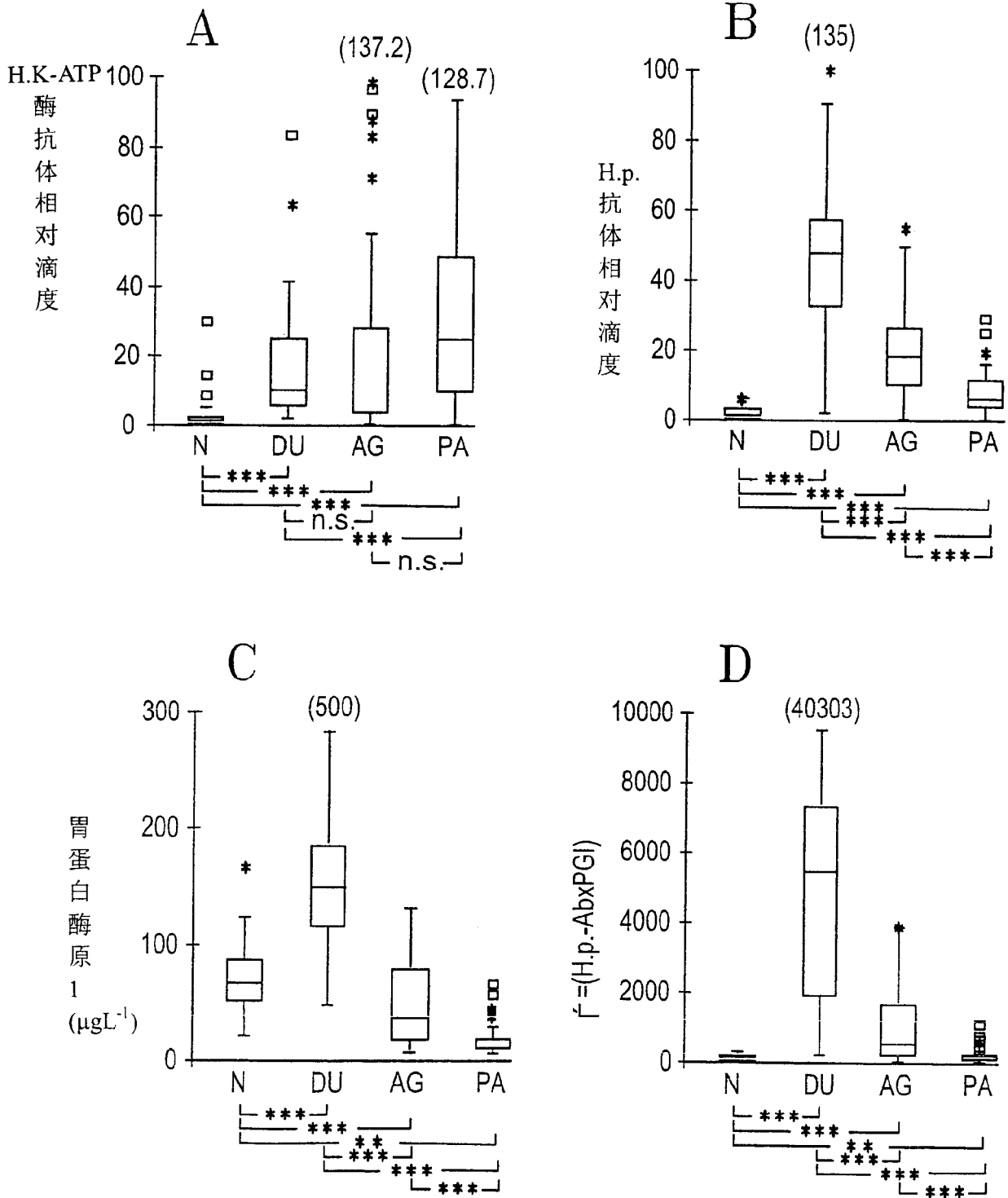


图 1

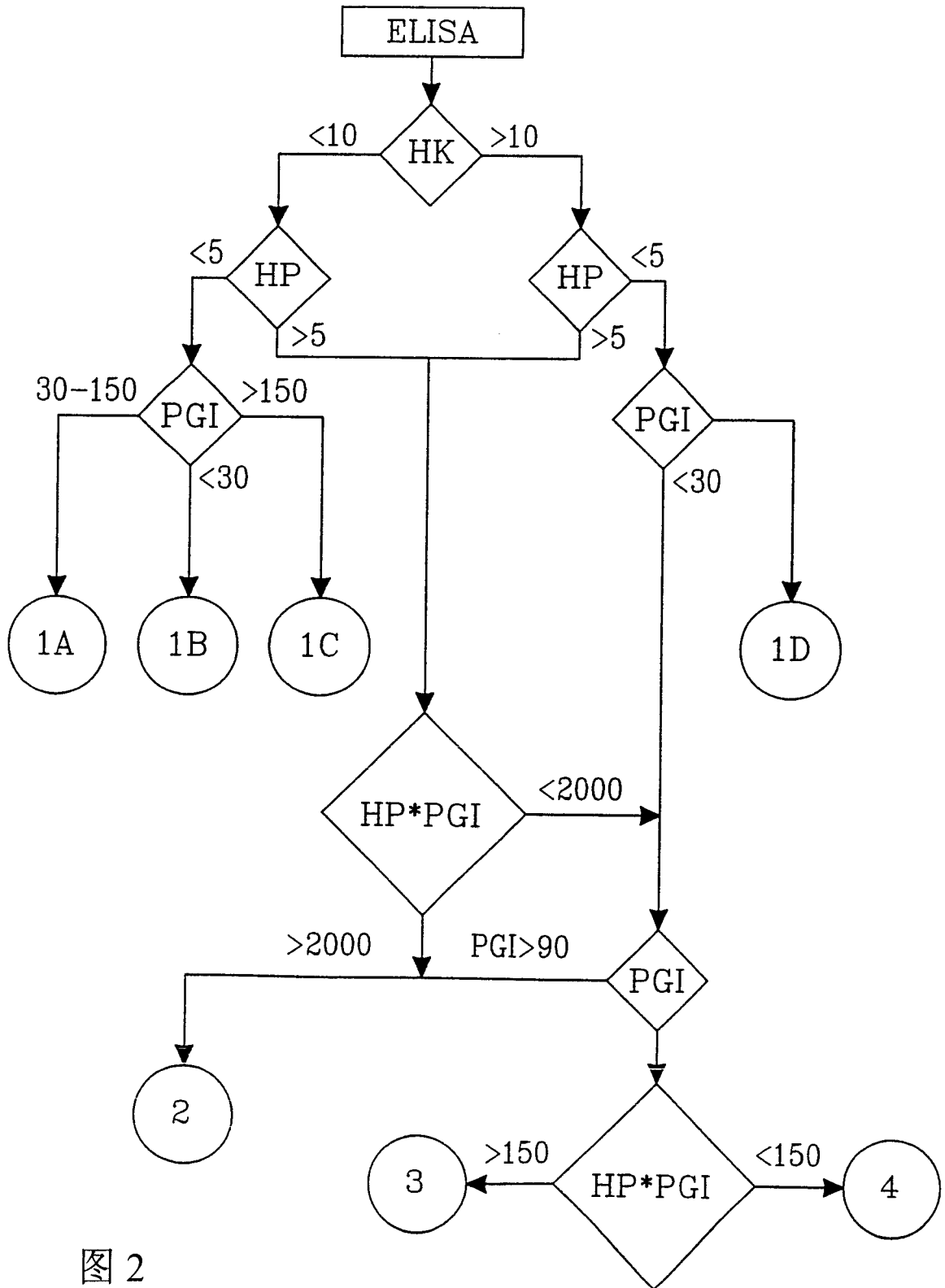
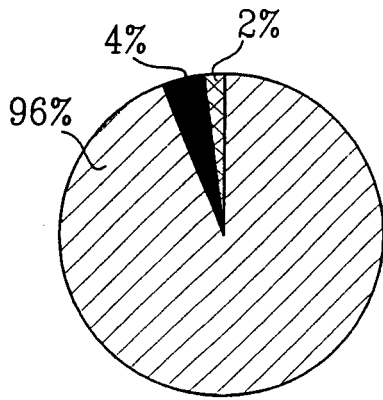


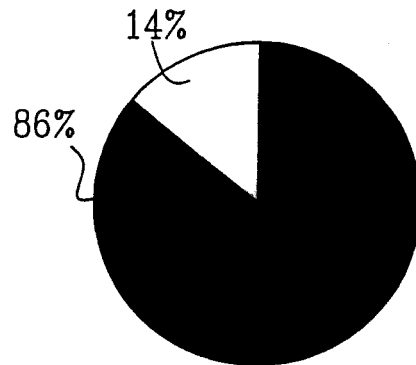
图 2

N  DU  AG  RA 



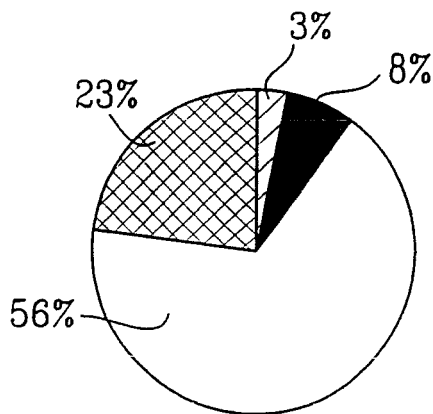
组 1A (n=45)

图 3A



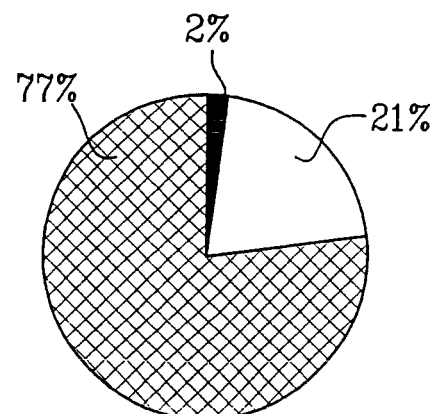
组 2 (n=56)

图 3B



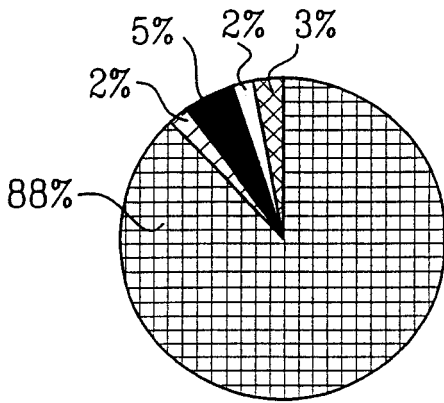
组 3 (n=39)

图 3C



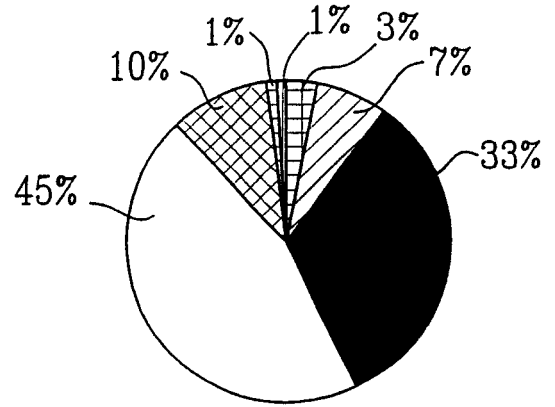
组 4 (n=47)

图 3D



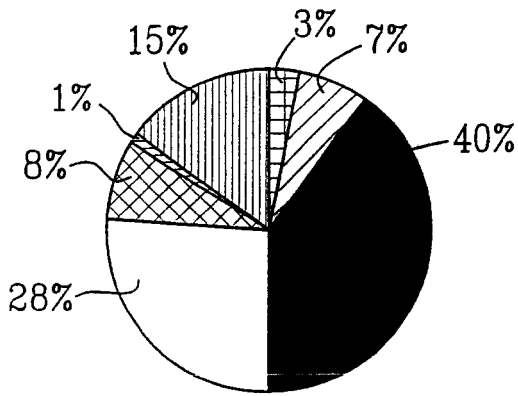
组 1A (n=225)

图 4A



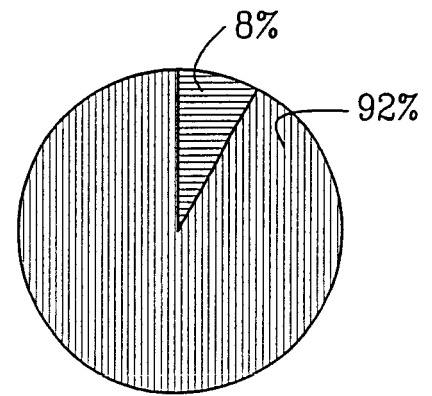
组 2 (n=73)

图 4B



组 3 (n=123)

图 4C



组 4 (n=12)

图 4D

专利名称(译)	胃炎筛选方法		
公开(公告)号	CN1701235A	公开(公告)日	2005-11-23
申请号	CN03806799.4	申请日	2003-03-21
[标]申请(专利权)人(译)	艾特罗弗斯公司		
申请(专利权)人(译)	艾特罗弗斯公司		
当前申请(专利权)人(译)	艾特罗弗斯公司		
[标]发明人	斯文马尔德 埃里克马尔德		
发明人	斯文· 马尔德 埃里克· 马尔德		
IPC分类号	G01N33/573 G01N33/53 G01N33/569 G01N33/68 G01N33/564		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/062		
代理人(译)	孙皓晨		
优先权	0200974 2002-03-27 SE		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种通过评估血液样本而诊断在人体中可能存在胃炎的方法，包括测定血液样本针对H, K - ATP酶的特异性抗体、针对幽门螺旋杆菌的特异性抗体的存在以及PG1的浓度，然后在一个软件形式的系统中将H, K - ATP酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体以及胃蛋白酶原1浓度分别与正常人群中H, K - ATP酶抗体、幽门螺旋杆菌抗体的值以及胃蛋白酶原1浓度相对比，其中样本中各项水平的变化就指示了胃炎，并且由此，优选的是变化了的检测水平导致进行关于胃炎的进一步的研究。

