



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105242045 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201410548436. 4

(22) 申请日 2014. 10. 16

(30) 优先权数据

20145550 2014. 06. 13 FI

(71) 申请人 拜奥希特公司

地址 芬兰赫尔辛基

(72) 发明人 K. 西詹恩 O. 索瓦尼伊米

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 罗文锋 李炳爱

(51) Int. Cl.

G01N 33/574(2006. 01)

G01N 33/53(2006. 01)

权利要求书1页 说明书18页

(54) 发明名称

胃泌素-17 作为具有增加的数种相关后发病风险的萎缩性胃炎的生物标志物的用途

(57) 摘要

胃泌素-17 检查涉及胃泌素-17 作为用于筛查无症状的对象和检查具有症状的对象以便查出健康的对象和患有由幽门螺杆菌感染或自身免疫病引起的萎缩性胃炎的对象的生物标志物的用途。本发明提供用于消化性溃疡疾病的风险评估和萎缩性胃炎及相关风险的诊断的简单、快速且节约成本的检测剂。

1. 胃泌素 -17 作为生物标志物用于制造用于筛查无症状对象或检查具有指示幽门螺杆菌感染和 / 或萎缩性胃炎的生物标志物和 / 或症状的对象的方法中的检测剂中的用途, 其特征在于该方法包括从取自所述对象的生物样本中定量地测量胃泌素 -17 的浓度, 并将所得值与预定的指示健康的胃粘膜的参考范围相比较。

2. 依据权利要求 1 的用途, 其特征在于所述方法包括定量地测量选自选项 a) -e) 的生物标志物的浓度和水平:

- a) 胃泌素 -17B (基础的) 或胃泌素 -17S (刺激的),
- b) 胃泌素 -17B 和幽门螺杆菌 IgG,
- c) 胃泌素 -17B、幽门螺杆菌 IgG 和 IgA,
- d) 胃泌素 -17B、胃泌素 -17S 和幽门螺杆菌 IgG;
- e) 胃泌素 -17B、胃泌素 -17S、幽门螺杆菌 IgG 和 IgA。

3. 依据权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于所述生物样本为血液、血清或血浆样本。

4. 依据权利要求 1-3 任意之一的用途, 其特征在于所述检测剂直接测量胃窦粘膜的活性。

5. 依据权利要求 4 的用途, 其特征在于所述检测剂基于胃窦和胃体之间的生理学正反馈和负反馈机制给出关于胃体活性的间接信息。

6. 依据权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于所述指示健康的胃粘膜的参考范围对于胃泌素 -17S 为 3-30 pmol/l, 对于胃泌素 -17B 为 1-7 pmol/l, 对于 HPAB (幽门螺杆菌抗体) 水平为低于 30 EIU。

7. 依据权利要求 6 的用途, 其特征在于在所述样本中超过 30 EIU 的 HPAB 水平指示幽门螺杆菌感染。

8. 依据权利要求 6 的用途, 其特征在于在所述样本中接近参考范围的下限或低于参考范围或者接近参考范围的上限或超过参考范围的胃泌素 -17 值指示萎缩性胃炎。

9. 依据权利要求 6 的用途, 其特征在于如果胃泌素 -17B 值为 1-7 pmol/l 且 HPAB 值超过 30 EIU, 所述值指示非萎缩性胃炎。

10. 依据权利要求 6 的用途, 其特征在于如果胃泌素 -17B 值低于 1 pmol/l, 胃泌素 -17S 值低于 3 pmol/l 且 HPAB 值低于 30 EIU (当 HP 缺失时) 或超过 30 EIU, 则所述值指示萎缩性胃炎或萎缩性泛胃炎。

11. 依据权利要求 6 的用途, 其特征在于如果胃泌素 -17B 值高于 7 pmol/l 且 HPAB 值低于 30 EIU (当 HP 缺失时) 或超过 30 EIU, 则所述值指示萎缩性胃体炎。

12. 胃泌素 -17 和任选的幽门螺杆菌抗体作为用于揭示高胃酸分泌量及随之发生的消化性溃疡疾病的风险的生物标志物的用途。

13. 胃泌素 -17 和任选的幽门螺杆菌抗体作为用于在无症状或有症状对象中减少消化性溃疡疾病的风险的生物标志物的用途。

14. 胃泌素 -17 和任选的幽门螺杆菌抗体作为用于在无症状或有症状对象中减少胃癌的风险的生物标志物的用途。

15. 胃泌素 -17 和任选的幽门螺杆菌抗体作为用于在无症状或有症状对象中减少食管反流疾病及其并发症: 巴雷特食道和食道癌的风险的生物标志物的用途。

胃泌素 -17 作为具有增加的数种相关后发病风险的萎缩性胃炎的生物标志物的用途

[0001] 背景信息

本发明涉及胃泌素 -17 作为用于制造检测剂的生物标志物的用途,该检测剂被用于筛查无症状的对象或检查那些具有消化不良症状的对象,意图揭示健康的胃粘膜或具有许多相关后发病的消化性溃疡或萎缩性胃炎风险增加的病况。任选地,该检测剂也测量幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗体的水平。

[0002] 幽门螺杆菌是寄居于邻近胃粘膜的表面上皮细胞的粘液中和细胞间隙中的螺旋形革兰氏阴性细菌。该细菌显然通过口从一个人向另一个人转移。该细菌对胃粘膜的影响为炎症反应,其由各种各样的炎症介质物质介导。如果不根除,急性幽门螺杆菌感染保留持久,引发慢性胃炎。由于幽门螺杆菌感染和慢性胃炎紧密相关,已经证实这种细菌感染是胃癌发展过程中的致病因素之一。在早期阶段根除幽门螺杆菌感染可防止萎缩性胃炎的发展并从而降低胃癌的风险(US 6,696,262)。

[0003] 据估计所有胃癌(GC)病例的 50% 通过自幽门螺杆菌(HP)相关胃炎进展至粘膜萎缩、肠化生(IM)、发育异常、至侵袭性腺癌的“Correa 级联”发展而来。将萎缩性胃炎(AG)和 IM 作为癌前病况的观念是以证明在患有 AG 的患者中 GC 的风险显著增加的长期前瞻性群组研究为基础的,AG 目前被认为是单一的最强效的独立 GC 风险因子。带有活检的胃镜检查是历史悠久的用于诊断和分级这些胃的癌前损伤(最近被 WHO 重新分类为上皮内瘤形成(IEN),以规避以往分类的令人不满意的评判间一致性)的方法。近来,基于 ELISA 的测定(GastroPanel®)被设计用于测量以下四种胃特异性生物标志物的血清浓度:胃蛋白酶原 I (PGI) 和 II (PGII)、胃泌素 -17 (G-17) 和 HP IgG 抗体 (IgG-HP),使之成为第一种用于测定处于 GC 风险中的对象(即那些患有 AG 和 / 或 HP 的对象)的非侵入性诊断工具。

[0004] 如正在叙述的,萎缩性胃炎(AG)是与胃癌显著增加的风险相关的疾病,是迄今为止已知的单一的最重要的胃癌(GC)的前兆病况。另一方面,幽门螺旋菌感染在胃炎及随后的 AG 发展过程中是最重要的病原体。在胃窦(antrum)中的 AG 和幽门螺杆菌感染可导致 GC 和消化性溃疡疾病。众所周知在胃体(corpus)中少数 AG 病例由自身免疫机制发展形成。GC 的风险在遭受严重胃体粘膜萎缩的患者中是其健康的对应者的 4-5 倍高。这种风险在胃窦患有严重萎缩的患者中是健康的对象的 18 倍高,当在胃窦和胃体中都存在严重萎缩(即患有严重全胃萎缩(panatropy))时这种风险将增加到高达 90 倍。

[0005] 幽门螺杆菌感染通常始于胃窦并首先引起急性浅表性 HP 胃炎。该感染引起在血清中的 HP 抗体(HPAB)滴度水平升高,作为急性炎症的结果常常也上调胃泌素 -17 的水平。如果 HP 感染保持不治疗,它还渐渐地影响胃体粘膜,结果患上浅表性和慢性 HP 胃炎。如果不加以治疗,所述 HP 胃炎变为慢性的并引起粘膜萎缩,这种萎缩可逐步地涉及胃窦或胃体或者两者。

[0006] 除幽门螺杆菌感染之外,萎缩性胃炎还能通过复杂的自身免疫机制发展。因此,患有幽门螺杆菌感染或自身免疫疾病的患者处于增加的萎缩性胃炎风险下,萎缩性胃炎带来增加的胃癌和食道癌及几种其他病症(例如与维生素 B12、锌、铁和钙的缺乏以及一些药物

的吸收不良相关的疾病) 的风险。

[0007] AG 和 GC 的流行程度随年龄增加而升高, 且两种疾病的风险在年龄 >45 岁的对象中为最高。老年人中 GC 的大部分为通过 AG 至 GC 次序发展得来的肠亚型。由于老年人中的高癌症风险, 目前一致建议推荐对所有消化不良的老年人以及那些 45 (50) 岁以上的人进行内窥镜检查。

[0008] 依据目前的临床实践, 胃检查的常规程序包括胃镜检查, 该检查是一种让大多数对象感到不舒服的入侵性诊断工具。因此, 需要简单的、非侵入性的诊断工具, 其是快速实施且节约成本的检测剂, 以检测处于消化性溃疡疾病、萎缩性胃炎及其所有可能后果的增加的风险中的对象。

发明概要

[0009] 本发明的目的在于至少解决现有技术的一些问题。具体而言, 本发明的目的在于提供用于筛查无症状的对象或检查具有指示萎缩性胃炎的症状和 / 或生物标志物的对象的方法和检测剂。

[0010] 此外, 本发明的目的在于提供用于在有症状或无症状对象中揭示高胃酸分泌量从而降低如消化性溃疡疾病、胃癌和食道癌的风险的可靠的诊断。

[0011] 更确切地说, 依据本发明的用途主要特征在于, 权利要求 1 的特征部分中所陈述的内容。

[0012] 接下来, 本发明通过本发明的以下详细说明和实施方案进行更透彻地描述。

[0013] 本发明的详细的说明和实施方案

本发明涉及胃泌素 -17 作为用于筛查无症状对象和检查具有症状的对象以便查出健康的对象和因幽门螺杆菌感染或自身免疫疾病患有萎缩性胃炎的对象的生物标志物的用途。可通过测量幽门螺杆菌抗体的水平揭示幽门螺杆菌的感染。

[0014] 生物标志物胃泌素 -17 (P-G-17) 提供了用简单的验血诊断胃窦的萎缩性胃炎的独特机会。P-G-17 是胃肠道最重要的肽类激素之一, 在多种功能中发挥作用。G-17 由胃窦中的胃泌素细胞 (G 细胞) 专有地分泌, 代表循环中总胃泌素浓度的一部分。总胃泌素中的 G-17 部分可通过胃泌素 -17 高级 ELISA 检测试剂盒 (Gastrin-17 Advanced ELISA Test Kit) (Biohit 目录号 601 035) 高特异性地进行测量。

[0015] 当休眠时, 胃窦中的 G-细胞仅分泌少量的 G-17 激素。在生理学蛋白刺激 (“肉排刺激” 或蛋白刺激) 后, 或当胃中酸分泌减少、低或没有时, 达到最大分泌。由于胃窦萎缩 (即, 腺缺失), G-细胞的数量减少, 从而基础的和餐后的胃泌素的分泌都降低。

[0016] P-G-17 ELISA 方法特异性针对 “酰胺化” G-17 分子。G-17 肽是胃泌素 / 缩胆囊肽家族的最重要的成员, 它调节上胃肠道的生理机能。这种肽是生物活性最强的胃泌素肽, 以生物活性第二强的胃泌素 G-34 的 6 倍高的效力刺激胃酸分泌。G-17 特异性检测允许在没有背景噪音和与 G-34 肽或同样源自不同于 G-细胞的来源的其它胃泌素片段的交叉反应情况下, 评估胃窦 G-细胞的数量和功能。G-17 单克隆抗体也适合于福尔马林固定的石蜡包埋的样本的 IHC 分析。作为参考, 目前在大多数医院的实验室中使用的胃泌素测定法测量总的胃泌素 (即所有生物活性胃泌素肽) 的水平。

[0017] 如所知道的, 幽门螺杆菌感染是引起慢性胃炎的最重要的原因。另一个众所周知

的引起胃炎和严重的 AG(萎缩性胃炎)的原因是自身免疫机制,其也可以被幽门螺杆菌感染激活。幽门螺杆菌的 ELISA 检测通常用血浆样本实施。该检测基于使用吸附于微板上的纯化的幽门螺杆菌抗原和用辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的检测抗体进行的酶免疫测定技术。

[0018] 胃泌素 -17 检查和相关生物标志物

基于通过胃镜检查检查和活检标本检查进行的对比研究,已证实该创新的生物标志物检测剂胃泌素 -17(G-17)和必要时幽门螺杆菌 IgA 和 IgG 抗体彼此互补以便形成诊断组。幽门螺杆菌 IgA 和 IgG 抗体是幽门螺杆菌感染的标志物,在禁食血样中通常测得的 G-17 的水平是胃窦粘膜的功能和结构的标志物。将定制的 GastroSoft 计算机程序用于胃泌素 -17 检查结果的解释。为获得全部益处,重要的是要注意从相同血液(血浆)样本中测定胃泌素 -17 生物标志物作为小组 (panel),任选应用 GastroSoft 以帮助解释结果。

[0019] 胃泌素 -17 检查意图用于安全、道德且节约成本地诊断和筛查消化不良、幽门螺杆菌感染和萎缩性胃炎及相关风险 (10-21)。这些风险包括胃和食道癌、消化性溃疡疾病和维生素 B12、铁、锌和钙的缺乏。胃泌素 -17 也有助于评估胃食管反流疾病 (GERD) 及其并发症的发展,例如侵蚀性食道炎和巴雷特 (Barrett) 食道,其可导致食道癌。胃泌素 -17 适合于诊断萎缩性胃炎以及适于指示引起萎缩性胃炎的原因。如果基于 G-17 水平被诊断出患有萎缩性胃炎的患者并不患有且从未患有幽门螺杆菌感染(幽门螺杆菌 IgA 和 IgG 抗体检测和既往病史),萎缩性胃炎很可能由自身免疫疾病所引起。

[0020] 通过胃泌素 -17 检查进行的胃窦粘膜的功能和结构的评估极其重要,原因是萎缩性胃炎在多数情况下始于尾区胃(胃窦和其角),从此处它可向上延伸至胃体。低 G-17 和幽门螺杆菌 IgA 和 IgG 的抗体是胃窦萎缩性胃炎的生物标志物。具有幽门螺杆菌感染和低 G-17 的患者患有萎缩性的胃窦炎和 / 或特征为高酸分泌量和消化性溃疡疾病的高风险的所谓支配性胃窦炎 (antral predominant gastritis)。由于胃窦中癌前损伤或早期癌症的增加的风险,这些患者应该进行胃镜检查检查和活检样本检测。这些患者也可能处于发生 GERD(胃食管反流疾病)及其并发症(巴雷特食道和食道癌)的增加风险中。

[0021] 术语“生物标志物”在本文中意指在生物体的生物化学过程、化合物或细胞器中发生的可测量的变化。引起这样的变化的原因可能是例如诸如幽门螺杆菌感染或萎缩性胃炎等疾病。

[0022] 依据本发明的一个优选实施方案,将胃泌素 -17 作为生物标志物用于制造用于筛查无症状的对象(即,人)或检查具有指示幽门螺杆菌感染和 / 或萎缩性胃炎的症状和 / 或生物标志物的对象的方法中的检测剂。该方法优选包括从生物样本(优选为采集自所述对象的血液、血浆或血清样本)中定量测量胃泌素 -17 的浓度(基础的和 / 或刺激的),并将获得的值与指示健康胃粘膜的预定参考范围相比较。从所述生物样本中定量测量幽门螺杆菌抗体 (HPAB) 的水平也可能是有益的。此外,该方法优选包括定量测量选自选项 a) -e) 的浓度和水平:

- a) 胃泌素 -17B(基础的)或 / 和胃泌素 -17S(刺激的);
- b) 胃泌素 -17B 和幽门螺杆菌 IgG;
- c) 胃泌素 -17B、幽门螺杆菌 IgG 和 IgA;
- d) 胃泌素 -17B、胃泌素 -17S 和幽门螺杆菌 IgG;

e) 胃泌素 -17B、胃泌素 -17S、幽门螺杆菌 IgG 和 IgA。

[0023] 依据本发明的另一实施方案,将所述胃泌素 -17 和幽门螺杆菌抗体用作生物标志物用于揭示高胃酸分泌量和随之发生的消化性溃疡疾病的风险。另外,胃泌素 -17 和幽门螺杆菌抗体优选用于在有症状或无症状的对象中降低消化性溃疡疾病和 / 或胃癌和 / 或 GERD (胃食管反流疾病) 及其并发症:巴雷特食道和食道癌的风险。

[0024] 基于本发明的结果,如果所述样本中胃泌素 -17 的浓度接近于参考范围的下限或低于参考范围或者接近于参考范围的上限或高于参考范围,该检查就指示萎缩性胃炎。

[0025] 接下来,更透彻地描述了基于来自胃泌素 -17 检查的结果的诊断分类。

[0026] 基于胃泌素 -17 检查的诊断分类和结果及其典型值

不具有指示自身免疫疾病的症状和 / 或生物标志物的对象,即健康胃粘膜:

- HP 抗体水平 (HPAB) 阴性 (<30EIU)
- 胃泌素 -17B (禁食): 1-7 pmol/l
- 胃泌素 -17S (刺激的): 3-30 pmol/l

非萎缩性 (HP) 胃窦炎:

- 增加的 HPAB 水平 (>30EIU)
- 胃泌素 -17B 正常 (1-7 pmol/l) 或增加 (因感染)

萎缩性胃窦炎:

- 增加的 HPAB 水平 (>30EIU)
- 胃泌素 -17B 低 (<1pmol/l)
- 胃泌素 -17S 低, 不增加超过参考值 (3pmol/l)

萎缩性胃体炎 (atrophic corpus gastritis):

- 增加的或正常的 HPAB 水平 (<30EIU, HP 可缺失)
- 胃泌素 -17B 增加 (>7pmol/l) (来自无酸的胃体的反馈)
- 胃泌素 -17S 非必需

萎缩性泛胃炎 (PANGASTRITIS) (胃窦和胃体两者):

- 增加的或正常的 HPAB 水平 (<30EIU, HP 可缺失)
- 胃泌素 -17B 低 (<1pmol/l)
- 胃泌素 -17S 不增加超过参考值 (3pmol/l)

因此基于以上,胃泌素 -17 检测仅仅不能区分萎缩性胃窦炎和萎缩性泛胃炎间的状态,因为在这两者中基于萎缩的胃窦,结果是相似的。从现有技术已知 GastroPanel® 将这两种情况区分开,因为它直接用生物标志物 PGI 和 PGII 测量胃体的活性。但是,胃泌素 -17 直接测量胃窦的活性和间接测量胃体的活性 (不存在生物标志物 PGI 和 PGII 的情况下),因而提供更便宜的检测和更简单的分析。

[0027] 因此,依据一个实施方案,依据本发明的胃泌素 -17 检查直接测量胃窦粘膜的活性。此外,该检查基于胃窦和胃体之间的生理正反馈和负反馈机制给出关于胃体的活性的间接信息。增加的 HPAB 值 (30EIU 以上) 通常指示幽门螺杆菌感染。

[0028] 胃泌素 -17 检查结果及其解释

将胃泌素 -17 检查结果用定制的 GastroSoft 程序进行解释,该程序直接将检测结果归

类至先前提及的分类之一。另外,最终的诊断需要来自医疗人员的输出,因为对于通过胃泌素-17 检查获得的部分结果存在超过一种临床诊断选项。

[0029] 1) HPAB 水平正常和 G-17B 正常:

- 1.1. 健康的胃粘膜
- 2) 增加的 HPAB 水平和正常或增加的 G-17B:
 - 2.1. 胃窦中浅表性 HP- 感染
 - 2.2. 胃体中浅表性 HP- 感染
- 3) 增加的或正常的 HPAB 水平和增加的 G-17B:
 - 3.1. 萎缩性胃体炎(无酸胃、HP+ 或 HP-)
 - 3.2. PPI- 药物治疗(无酸/低酸胃)(HP-)
- 4) 增加的 HPAB 和低 G-17B:
 - 4.1. 在胃体中高酸分泌(负反馈)
 - 4.2. 萎缩性胃窦炎(G 细胞缺失)
 - 4.3. 萎缩性泛胃炎(胃窦和胃体都萎缩)
- 5) 增加的 HPAB 水平以及低的 G-17S 分泌:
 - 5.1. 萎缩性胃窦炎(G 细胞缺失)
 - 5.2. 萎缩性泛胃炎(胃窦和胃体都萎缩)

诊断后续措施

因为在某些情况(以上选项 2.1-5.2)中,胃泌素-17 检查结果可涉及不止一种实际临床情况,需要进行少量简单的后续措施以便终止于最后的诊断:

选项 2:

- 该差异在临床上并不显著,因而 HP- 根除治疗在两种情况下都是充足的措施。

[0030] 选项 3:

● 从既往病症信息中询问 PPI 药物治疗,如果有必要应该阐明哪些区分情况 3.1 和 3.2。

[0031] ● HP 根除治疗(成功)根除感染,G-17 变为正常,从而证实情况 2.1。

[0032] 选项 4:

- 低的 G-17B 通过进行 G-17S 而确认,籍此低的值确定为情况 4.2。

[0033] ● 备选地,试验 1-2 周的 PPI 药物治疗,如果 G-17 恢复正常,将情况 4.3 和 4.3 排除,籍此证实为情况 4.1。

[0034] 选项 5:

- 仅用胃泌素-17 检查进行区分是不可能的。

[0035] ● 进行 GastroPanel- 检测,证实或排除情况 5.2。

[0036] ● 进行胃镜检查,用活检证实诊断。

[0037] 胃窦萎缩和高酸分泌.

胃泌素-17 检查通常对禁食血浆样本实施(例如在 22 中)。如果患有幽门螺杆菌感染和低 G-17 的患者不想进行侵入性胃镜检查,可通过测定血浆中蛋白刺激的 G-17 的浓度外加禁食胃泌素-17 检查确认或排除胃窦的萎缩性胃炎。在胃窦萎缩的情况下,G-17 的禁食水平因缺乏 G 细胞而低,并且蛋白刺激不能提高 G-17 的水平。胃酸进而抑制 G-17 的分泌,

并且在仅高胃内酸度的情况下,蛋白刺激明显提高 G-17 的血浆水平(胃窦中 G 细胞群体是正常的)。因此,将胃窦中具有萎缩性胃炎的患者和其 G-17 禁食浓度低完全由高酸分泌引起的那些患者区分开是有可能的。

[0038] 在通常情况下,如果胃窦没有萎缩,蛋白刺激将血液中的 G-17 的水平提高到超过 7.0 pmol/l。如果蛋白刺激的 G-17 浓度比 3.0pmol/l 少,且该患者患有幽门螺杆菌感染,则很可能该患者患有胃窦粘膜的萎缩性胃炎。低 G-17、胃窦萎缩和高酸分泌之间的关系通过周知的胃窦和胃体间的生理反馈机制进行解释。不患有幽门螺杆菌感染且 G-17 禁食值低于 2.0pmol/l 以及蛋白刺激后 G-17 水平提高的患者,可能处于胃食管反流疾病(GERD)的严重并发症(侵蚀性食道炎和巴雷特食道)的风险中。如果 G-17 的禁食水平为 1.0pmol/l 或更低,这种风险明显更有可能。

[0039] 胃泌素 -17 检查直接测量胃窦粘膜的活性和优选结构,并给出关于胃体活性(和结构)的间接信息。这归因于胃体和胃窦之间的生理学正反馈和负反馈机制。从现有技术(GastroPanel®)已知胃体的活性(胃蛋白酶原 I(PGI) 和胃蛋白酶原 II (PGII) 的分泌)是与粘膜的特定细胞的数量直接相关的。因此,胃体的活性也说明胃体的结构,因而与 GastroPanel® 检测中一样。胃泌素 -17 检查和 GastroPanel® 检测之间的区别在于后者直接测量幽门螺杆菌抗体(HPAB)、胃泌素 -17、PGI、PGII 和 PGI/PGII 比率,而胃泌素 -17 检查仅直接测量胃泌素 -17 水平和任选的 HPAB 水平,因此基于由研究人员检测的和本说明书早先描述的生物标志物的水平,提供更简单的分析。

[0040] 因此,G-17 的检测和随后的胃窦萎缩性胃炎的早期诊断提供了找出处于胃窦中胃癌的显著风险中的患者的可能性,提供了用于描绘处于消化性溃疡疾病特定风险中的对象的工具,并使得能够描绘处于胃癌最高风险中的患者,即那些在胃窦和胃体两者中患有扩展且严重的萎缩性胃炎的患者。

[0041] 胃癌和消化性溃疡疾病的风险

在胃窦中具有中等的或严重的萎缩性胃炎(低 G-17 和幽门螺杆菌 IgA&IgG 抗体)的人患胃癌的风险是健康的人的 18 倍。在胃体中具有中等的或严重的萎缩性胃炎的人患胃癌的风险“仅”是健康的人的 5 倍。如果在胃窦和胃体中都患有中等的或严重的萎缩性胃炎,癌症的风险是 90 倍高(8)。由于胃癌的风险,这一信息尤其助于认识到检测 G-17 是多么极端重要(安全、道德且节约成本;根据本领域定律 (*lege artis*))。

[0042] G-17 也是消化性溃疡疾病风险的生物标志物。出血性消化性溃疡是消化性溃疡疾病的严重并发症,因 NSAID 药物疗法的使用而日益增多,每年在芬兰(人口 520 万)夺走 200-300 个人的生命。相比之下,每年大约 400-600 人死于晚期的胃癌。通过胃泌素 -17 检查正确地诊断处于消化性溃疡疾病风险中的人将使人免遭不必要的并发症,甚至免遭死亡。另外,可想得到的是在芬兰用胃泌素 -17 检查筛查 45 岁以上的人每年将使得 250-300 人免遭由胃癌引起的不必要的死亡(患者可在可治愈阶段被查出)(9)。

[0043] PPI 药物治疗前的胃泌素 -17 检查

胃泌素 -17 检查可应用于且适用于在 PPI 药物治疗之前使用,以确定患者并没患有萎缩性胃炎和胃酸过少或甚至胃酸缺乏胃。另外,PPI 治疗能缓解,并因而掩盖诸如胃癌和出血性消化性溃疡等严重疾病的症状,从而可耽误恰当的诊断和治疗。

[0044] 由胃体萎缩和 PPI 引起的胃酸过少

由胃体萎缩和 PPI 引起的胃酸过少也让人容易染上来自口腔或下肠道的微生物对胃的定殖。在形成最均衡的膳食部分的碳水化合物的消耗过程中,定殖的口腔细菌可通过在胃中发酵引起致癌的乙醛的产生。胃的胃酸过少同胃癌强烈增加的风险相关联 (24-25)。由萎缩性胃炎和长期 PPI 治疗引起的钙的肠吸收的减少易招致例如骨质疏松和髌骨折的风险 (26)。另外,长久以来就知道诸如萎缩性胃炎和部分胃切除术等胃酸过少状态是产生缺铁性贫血的原因 (27)。

[0045] 维生素 B12 的缺乏

未诊断出的萎缩性胃炎常常引起维生素 B12 的缺乏,这种缺乏似乎影响高达 10% 的老年人口 (16)。维生素 B12 的缺乏被认为与痴呆、抑郁和外周神经病的发展相关。这种缺乏在所有的组织和细胞中升高被看作是动脉粥样硬化、心脏病发作和中风的独立风险因子的同型半胱氨酸的浓度。如果在早期检测到并治疗,维生素 B12 的缺乏和其成因是可逆的,但不幸的是,这是极少见的情况。

[0046] 总结

当胃泌素 -17 检查指示胃粘膜健康时,消化不良症状常常由功能性消化不良或不涉及胃粘膜的另一种疾病引起。胃泌素 -17 检查可用于将真正需要胃镜检查的患者同那些并不迫切需要胃镜检查的患者区分开。通过这种方式使将有限的内窥镜资源节约并合理化用于更重要的目的成为可能。差不多 50% 的消化不良症状可能是结肠起源的,尤其在老年人口中。

[0047] 另外,考虑到患有萎缩性胃炎和相关风险(胃癌、消化性溃疡疾病以及维生素 B12、铁、锌和钙的缺乏)的患者常常没有症状,对 45 岁以上的全部人口进行胃泌素 -17 筛查将有助于查出需要胃镜检查的个体。虽然可实施此,而在需要胃镜检查的总数上相对于当前状况具有很少或不明显的变化,但它会在早期检测和治疗严重疾病方面产生重大改进。除了诊断幽门螺杆菌和萎缩性胃炎外,胃泌素 -17 检查的结果还可用于评估患者对 PPI 治疗的适宜性和需求及 GERD 并发症的风险。

[0048] 用胃泌素 -17 检查取代幽门螺杆菌 ¹³C-尿素呼吸检测和粪便抗原检测

上面所陈述的事实强调了为什么消化不良和幽门螺杆菌患者不应该通过 ¹³C-尿素呼吸检测或粪便抗原检测进行检测,即使他们包括于目前的“检测和治疗”策略。它们仅检测幽门螺杆菌感染但不检测其他东西,可能甚至在对正在进行的幽门螺杆菌检测的正确诊断中不可靠 (1-3)。如果患者患有萎缩性胃炎、MALT 淋巴瘤或出血性消化性溃疡疾病,或如果患者当前在接受抗生素或 PPI,则 ¹³C-尿素呼吸检测和粪便抗原检测给出 40 - 50 % 的假阴性结果 (28-34)。这些是其中可靠的幽门螺杆菌检测和治疗特别重要的情形。幽门螺杆菌 IgA & IgG 抗体检测组合不具有这些类型的假阴性结果。

[0049] 另外,存在将幽门螺杆菌 IgA & IgG 抗体检测用于幽门螺杆菌检测的另一原因 (37, 38):“几乎所有被感染的个体 (>90%) 都展示出幽门螺杆菌特异性 IgG 抗体。这些个体的大多数 (大约 70%) 也展示出 IgA 抗体。大约 7% 的感染个体对 IgA 抗体呈现阳性但对 IgG 抗体呈现阴性;这种异常响应的原因仍不清楚。”

通过参考 Pasechnikov 教授等人 (14) 的研究和科学文献,得出以下结论:“对我们自己研究结果和文献数据的分析让我们得出结论:“检测和治疗”策略的严重医学和道德问题可简单且经济地通过用 GastroPanel® 检查取代其 ¹³C-尿素呼吸检测或粪便抗原检测而修正。

这同样适用于胃泌素-17 检查。Talley 等人 (2004) 指出在诸如瑞典和美国等很多国家, 单独的“检测和治疗”策略并不被认为是足够的 (37)。“检测和治疗”策略的幽门螺杆菌检测没有查出萎缩性胃炎和诸如胃癌和癌前损伤等相关风险, 其应该通过胃镜检查 and 活检标本检查确认并成功治疗。因此, 胃泌素-17 & 胃镜检查 and 活检标本检查揭示具有癌前损伤和早期胃癌的患者, 从而使人们免于遭受由胃癌引起的不必要死亡。” (1-3)。

[0050] 胃泌素-17 检查帮助避免治疗事故及其后果

使用 ^{13}C - 尿素呼吸检测或粪便抗原检测耽误正确的诊断和治疗, 可导致治疗事故、甚至由例如错误诊断的胃癌和出血性消化性溃疡引起的不必要的死亡。另外, 使用不准确的甚至误导人的检测导致医疗保健、社会保障、保险公司、雇主及患者自身不必要的花费。现在, 当 GastroPanel® 和胃泌素-17 检查可利用时, 在对患有消化不良、幽门螺杆菌感染和萎缩性胃炎及其相关风险 (胃癌、消化性溃疡疾病和维生素 B12、铁、锌和钙的缺乏) 的患者的诊断和治疗中放弃旧的检测 (^{13}C - 尿素呼吸检测或粪便抗原检测) 是合理的且道德的。

[0051] 意见领袖、实验室及医生具有勿容置疑的权威和责任去推荐、提议和使用可利用的最有可行性的检查和治疗。现今, 在胃粘膜的正确且全面的、安全且道德的检查中仅有 3 种可用选择。它们是: 1) 胃镜检查 and 活检样本的组织学检查 2) GastroPanel® 检查和 3) 胃泌素-17 检查。

[0052] 在初级护理和健康筛查中特别是当内窥镜资源不足时, 尤其优选胃泌素-17 检查。当胃泌素-17 检查和胃镜检查相比较时, 依据少量活检标本并不总能作出精确的诊断。在患有萎缩性胃炎的患者中, 尽管 ^{13}C - 尿素呼吸检测和组织学结果为阴性, 阳性的血清学 (幽门螺杆菌 IgA & IgG 抗体) 结果可指示正在进行的幽门螺杆菌感染 (31-34)。此外, 两个病理学家的组织学诊断可能分歧。组织学的质量严重依赖于胃肠病学家和病理学家的经验和能力。

[0053] 由于在血液中测定的生物标志物给出与检测它们的人无关的关于胃粘膜的功能和结构的客观信息, 胃泌素-17 检查与这些问题无关。当这些生物标志物存在警报变化时, 胃泌素-17 检查后必须接着进行仔细的胃镜检查。在这种情况下, 通过胃泌素-17 提供的信息非常有用。胃泌素-17 检查防止了不必要的胃镜检查并帮助将稀缺的内窥镜资源适当地、尤其地靶定用于结肠直肠癌筛查。50 岁或更高的消化不良的、其胃粘膜经查明健康的患者, 应该求助于结肠镜检查, 因为差不多一半的胃痛和胃病可为结肠相关的。

[0054] 在医药中, 显然好的诊断和恰当的治疗携手并进。企业界和食品及药物管理局 (FDA) 监管者们通过支持新药与诊断法开发的共同开发而愈加将此观点构筑于产品开发中。这种新开发和胃泌素-17 诊断法同 GERD 的 PPI 治疗以及同幽门螺杆菌感染的抗生素和 PPI 治疗的组合将促进安全、道德且节约成本的、基于证据的预防性医药。

[0055] 管理机构应该要求在报销 GERD 的任何 PPI 治疗费用前进行胃泌素-17 检查。另外, 通过胃泌素-17 检查或专业地实施的胃镜检查和活检标本检查 (胃镜检查) 进行的幽门螺杆菌感染及相关风险的可靠诊断应该是报销幽门螺杆菌根除治疗费用的基础。

[0056] 这种用于发展安全、道德且节约成本的基于证据的预防性医药的引导和贡献将实质上地减少医疗保健的开销, 并预防疾病, 提升健康, 甚至避免例如由胃癌和出血性消化性溃疡引起的不必要的死亡。

[0057] 胃镜检测已是应用于安全地筛查和诊断消化不良、萎缩性胃炎和胃癌 (全球癌症

相关死亡的第二最普遍的原因)的唯一方法。在评估萎缩性胃炎和胃癌的风险后,研究人员已得出这样的结论:胃泌素-17和幽门螺杆菌抗体可有效地应用于筛查消化不良、萎缩性胃炎和胃癌(9, 11-14, 19-21, 39, 40)。

[0058] 目前,萎缩性胃炎和相关风险(胃癌、消化性溃疡疾病、维生素 B12、铁、锌和钙的缺乏)的筛查被认为是 45 岁及更年长的人的护理标准。它的疏忽可能是由治疗事故引起的诉讼的常见原因,在针对 50 岁或更高年龄的人的结肠直肠癌筛查的疏忽的情况下其已被认为是治疗事故(41)。

[0059] 参考文献和相关出版物

(1)<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>

(2)http://www.yourhealthbase.com/database/ulcer_drugs.htm

(3)<http://www.gastropanel.net>

(4)Borch K, Axelsson K, Halgreen H, Damkjaer Nielsen M, Ledin T, Szesci PB. 胃蛋白酶原 A 与胃蛋白酶原 C 的比率:针对萎缩性胃炎的灵敏检测(The ratio of Pepsinogen A to Pepsinogen C: A sensitive Test for Atrophic Gastritis). *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 870-876.

(5)Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Silva R, Abreu N, Lomba-Viana R. 在处于肠型胃腺癌风险中的患者的随访中用于诊断胃上皮发育不良和肠化生的血清胃蛋白酶原 I/II 比率的有效性(Validity of Serum Pepsinogen I/II Ratio for the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Intestinal Metaplasia during the Follow-Up of Patients at Risk for Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma). *Neoplasia* 2004; 6(5);449-456.

(6)Germana B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battiestel M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P, Franze A. 初级护理中在管理处于的消化不良的患者的过程中血清胃蛋白酶原 I 和 II、胃泌素-17 和抗幽门螺杆菌抗体的临床有效性(Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care). *Digestive and Liver Disease* 2005;3:501-8.

(7)Karnes WE, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SWR, Walsh JH. 患有萎缩性胃体炎的对象中针对幽门螺杆菌的阳性血清抗体和阴性组织染色(Positive Serum Antibody and Negative Tissue Staining for Helicobacter pylori in Subjects with Atrophic Body Gastritis). *Gastroenterology* 1992;101:167-174.

(8)Sipponen P, Graham DY. 萎缩性胃炎在胃癌的诊断和预防中的重要性:血浆生物标志物的应用(Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers). *Scand. J. Gastroenterol.* 2007;42 (1);2-10.

(9)Varis K, Sipponen P, Laxén F, Samloff M, Huttunen JK, Taylor PR, Heinonen OP, Albanes D, Sande N, Virtamo J, Härkönen M & the Helsinki Gastritis

Study Group. 在胃癌和发育不良的早期内窥镜检测诊断中血清胃蛋白酶原 I 的含义 (Implications of Serum Pepsinogen I in Early Endoscopic Diagnosis of Gastric Cancer and Dysplasia). *Scand J Gastroenterol* 2000; 35;950-956.

(10) Di Mario F, Franze A, Cavallaro LG. 胃病的非侵入性诊断 (Non-Invasive Diagnosis for Gastric Diseases). *One Global Medicine s.r.l* 2004; 1-48, [www.biohit.com / Literature / Dignostics; 2004 Books](http://www.biohit.com/Literature/Diagnostics;2004Books)

(11)DiMario F, Cavallaro LG, Liatopoulou A, 等人. 在一组消化不良的患者中“血清学胃活检”的精确性 (Accuracy of “serological gastric biopsy” in a cohort dyspeptic patients), 在 DDW 2005, 5 月 15-18 日于 Chigago, IL, USA 的海报介绍

(12)<http://www.google.com> / 检索: “Osmo Suovaniemi vertical measurement principle”和“the King of Patents Osmo Suovaniemi in Finland 2002”

(13)Nurgalieva Z, El-Zimaity H, Graham D, 等人. 北美的胃萎缩:组织学和非侵入性检测相比较 (Gastric atrophyt in North America: Histology vs. Non-invasive testing), 在 DDW 2005, 5 月 15-18 日于 Chigago, IL, USA 的海报介绍

(14)Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, 等人. 幽门螺杆菌相关的萎缩性胃炎的侵入式和非侵入式诊断:比较研究 (Invasive and non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis: A comparative study), *Scand J Gastroenterol* 2005; 40;297-301

(15)Sipponen P, Ranta P, Helske T, 等人. 萎缩性胃炎中的酰胺化胃泌素 -17 和胃蛋白酶原 I 的血清水平:观察病例对照研究 (Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis: An Observation Case-Control Study), *Scand J Gastroenterol* 2002 (7);785 -

(16)Sipponen P, Laxen F, Huotari K, 等人. 在老年男性人口的血清中低维生素 B12 和高同型半胱氨酸的流行:与萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染的关联 (Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population: Association with Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori infection), *Scand J Gastroenterol* 2003; 12;1209 - 14

(17)Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, 等人. 患有巴雷特食道的患者表现出胃泌素 -17 的低循环水平 (Patients with Barrett's esophagus show low circulating levels of gastrin-17), *World J Gastroenterol* 2005;11(38);5988-5992

(18)Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, 等人. 幽门螺杆菌的感染和胃癌的发展 (Helicobacter pylori infection and the development of gastrici cancer), *N Eng J Med* 2001; 345;784-789

(19)Varis K, Sipponen P, Laxen F 等人. Helsinki 胃炎研究组,在胃癌和发育不良的早期内窥镜诊断中血清胃蛋白酶原 I 的含义 (Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia), *Scand J Gastroenterol* 2000; 9; 950-956

(20)Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, 等人 通过验血进行的非内窥镜诊断。胃组织学同胃泌素 -17 和胃蛋白酶原 I 的血清水之间平的相互关系。多中心研究

(Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15; 885-891

(21)Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, 等人 在总人口中基于三种非入侵性检测的组的萎缩性胃炎的诊断 (Diagnosis of Atrophic Gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests), *Gut* 2002; 51 (suppl 11);A39.

(22)<http://www.biohit.com / Diagnostics / Service Laboratory>

(23)Väkeväinen, S., Tillonen, J., Agarwal, D., Srivastava, N. & Salaspuro, M. 在适度饮用酒精后 ALDH2 缺乏对象中的高唾液乙醛:乙醛的局部致癌作用的有力证据 (High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde). *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000; 25; 873-877

(24)Väkeväinen, S., Tillonen, J., Salaspuro, M., Jousimies-Somer, H., Nuutinen, H., Färkkilä, M. 由质子泵抑制剂诱导的胃酸过少引起胃内微生物自乙醇产生乙醛 (Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol). *Aliment. Pharmacol. Ther* 2000; 14;1511-1518

(25)Väkeväinen, S., Mentula, S., Nuutinen, H., Salmela, K., Jousimies-Somer, H., Färkkilä, M. & Salaspuro, M. 等人. 在胃酸缺乏萎缩性胃炎中致癌乙醛的酒精来源的微生物性产生 (Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis). *Scand. J. Gastroenterol* 2002; 37: 648-655

(26)Yang YX, Lewis JD, Epstein S, 等人. 长期质子泵抑制剂治疗和髋骨折的风险 (Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture). *JAMA* 2006; 296;2947-53

(27)Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. *South Med J.* 2004年9月; 97(9); 887 - 9

(28)Gatta L, Perna F, Ricci C, 等人. 质子泵抑制剂和抗酸剂治疗对幽门螺杆菌感染的 ¹³C 尿素呼吸检测和粪便检测的影响 (Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath test and stool test for *Helicobacter pylori* infection). *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829

(29)Graham KS, Graham DY. 幽门螺杆菌相关胃肠疾病的当代诊断和管理 (Contemporary Diagnosis and Management of *H. pylori*-Associated Gastrointestinal Diseases), 由 Handbooks in Health Care Co 出版, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002

(30) Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. 使用质子泵抑制剂进行的关于假阴性尿素呼吸检测的机制研究 (Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump

inhibitors). *Am J Gastroenterol*. 2003;98;1005-9.

(31) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, 等人. 在患有萎缩性胃炎的患者中血清学的阳性结果指示活性的幽门螺杆菌感染 (Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with Atrophic Gastritis). *J Clin Microbiol* 1998; 36 (6);1808-10.

(32) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P 等人. 在患有萎缩性胃炎的患者中幽门螺杆菌感染的诊断:组织学、¹³C 尿素呼吸检测和血清学的比较 (Diagnosis of *Helicobacter pylori*-infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, ¹³C urea breath test, and serology). *Scand J Gastroenterol* 2000; 25;138-141

(33)Kokkola A., Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Kosunen TU. 在患有萎缩性胃炎的患者中幽门螺杆菌感染的诊断:组织学、¹³C 尿素呼吸检测和血清学的比较 (Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, ¹³C urea breath test, and serology). *Scand J Gastroenterol* 2000;25;138-141.

(34) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. 在患有萎缩性胃炎的患者中血清学中的阳性结果指示活性的幽门螺杆菌感染 (Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with Atrophic Gastritis). *J Clin Microbiol*. 1998; 36 (6) 1808 -10

(35)Kosunen TU. 幽门螺杆菌感染的抗体滴度:在抗微生物治疗的随访中的含义 (Antibody titers in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy). *Ann Med* 1995; 27:605-607

(36)Jaskowski TD, 等人. 针对幽门螺杆菌的免疫球蛋白A抗体 (Immunoglobulin A antibodies to *Helicobacter pylori*). *J Clin Microbiol* 1997; 35;2999-3000.

(37)Talley NJ, Vakil N, Delaney G, 等人. 消化不良的管理问题:目前的共识和争议 (Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies). *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (10);913-918

(38)Rugge M, Correa P, Dixon MF. 等人. 胃粘膜萎缩:观察员间使用分类和分级的新标准的一致性 (Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading). *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16;1-12

(39)Shiotani A, Hiroyasu I, Noriya U, Kumamoto M, Nakae Y, Ishiguro S, Tatsuta M 和 Graham D. 早期检测和诊断. 针对非贲门早期胃癌的组织学和血清风险标志物 (Early Detection and Diagnosis. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer), *Int J Cancer* 2005;115 (3) 463-46

(40)Cao Q, Hua Z 和 Xiao SD. 通过血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌 (Screening of Atrophic Gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* antibodies). *Journal of Digestive Diseases* 2007;8; 15-22.

(41)Winawer SJ. 结肠癌筛选新原则 (New colorectal cancer screening guidelines), BMJ 2003; 327:196-197.

(42)Toh B 等人. 恶性贫血(Pernicious Anemia). N Eng J Med, 1997; 337: 1441-1448.

(43)Toh B 等人. 恶性贫血. 自身免疫性(Pernicious Anemia. Autoimmunity), 2004;37:357-361.

(44)Mardh E 等人. 依靠血清学分析的组合的胃炎的诊断 (Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses). Clin Chim Acta 2002;320:17-27.

(45)Carmel R 等人. 在老年人中未确诊的恶性贫血的流行(Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly). Arch Intern Med; 1996;156:1097-1100.

(46)Chuang JS 等人. 使用番茄凝集素纯化的胃 H⁺/K⁺-ATP 酶(质子泵)的针对壁细胞自身抗体的诊断性 ELISA(Diagnostic ELISA for parietal cell autoantibody using tomato lectin-purified gastric H⁺/K⁺-ATPase (proton pump)). Autoimmunity 1992;2:1-7.

(47)Goldkorn I 等人. 与自身免疫胃炎和恶性贫血相关的 60-90、92 和 100-120 kDa 的胃壁细胞抗原。N-多聚糖在 60-90-kDa 成分的结构和抗原性中的作用 (Gastric parietal cell antigens of 60-90, 92, and 100-120 kDa associated with autoimmune gastritis and pernicious anemia. Role of N-glycans in the structure and antigenicity of the 60-90-kDa component.) J Biol Chem. 1989;264:18768-74.

(48)Basso N 等人. 幽门螺杆菌感染中的抗胃自身抗体:在胃粘膜炎症中的作用 (Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection: role in gastric mucosal inflammation). Int J Clin Lab Res 2000;30:173-178.

(49)Ching-Chu L 等人. 抗壁细胞抗体和抗幽门螺杆菌抗体在组织学胃炎和患者结果中的含义 (Implications of anti-parietal cell antibodies and anti-Helicobacter pylori antibodies in histological gastritis and patient outcome) World J Gastroenterol 2005;11:4715-4720

(50)Baxter AG 等人. 对自身免疫胃炎的易感性的遗传控制 (Genetic control of susceptibility to autoimmune gastritis). International Reviews of Immunology, 24: 55-62, 2005.

(51)Uibo R. 流行病学研究对胃炎免疫学的贡献 (Contribution of epidemiological studies to gastritis immunology). Int Rev Immunol. 2005;24:31-54.

(52)微生物和生物医学实验室的生物安全 (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories). Centers for Disease Control, National Institutes of Health [HHS Pub. No. (CDC) 93-8395], 1993.

(53)Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997 专家委员会关于糖尿病的诊断和分类的报告 (Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus). Diabetes

Care. 20:1183 - 1197

(54)Eisenbarth GS. 1986 1型糖尿病:慢性自身免疫疾病(Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease). *N Engl J Med* 314:1360 - 1368.

(55)Cahill Jr GF, McDevitt HO. 1981 胰岛素依赖性糖尿病:初始损伤(Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion). *N Engl J Med.* 304:1454 - 1465.

(56)Drell DW, Notkins AL. 1987 患有1型(胰岛素依赖性)糖尿病的患者中的多种免疫学异常(Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus). *Diabetologia* 30:132 - 143.

(57)Gepts W. 1965 在青少年糖尿病中的胰腺病理剖析学(Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus). *Diabetes.* 14:619 - 633.

(58)Botazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. 1974 具有自身免疫性多种内分泌腺缺乏的糖尿病中的胰岛细胞抗体(Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies). *Lancet.* 2:1279 - 1282.

(59)Lernmark A, Freedman ZR, Hofmann C, 等人. 1978 在青少年糖尿病中的胰岛细胞表面抗体(Islet-cell-surface antibodies in juvenile diabetes mellitus). *N Engl J Med.* 299:375 - 380.

(60)Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, 等人. 1983 在胰岛素治疗前胰岛素依赖性糖尿病患者中的胰岛素抗体(Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment). *Science.* 222:1337 - 1339.

(61)Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, 等人. 1990 在胰岛素依赖性糖尿病中作为GABA合成酶谷氨酸脱羧酶的64 kD自身抗原的鉴定(Identification of the 64 kD autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase). *Nature* 374:151 - 156.

(62)Gorus FK, Goubert P, Semakula C, 等人. 1997 在新发病的IDDM患者中IA-2自身抗体补体GAD-65自身抗体可帮助预测他们同胞中即将发生的糖尿病(IA-2 autoantibodies complement GAD-65 autoantibodies in new-onset IDDM patients can help predict impending diabetes in their siblings). *Diabetologia* 40:95 - 99.

(63)Neufeld M, Maclaren NK, Riley WJ, 等人. 1980 在患有胰岛素依赖性糖尿病的美国高加索人和黑人中的胰岛细胞和其他器官特异性抗体(Islet cell and other organspecific antibodies in U.S. Caucasians and Blacks with insulin-dependent diabetes mellitus). *Diabetes* 29:589 - 592.

(64)Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A'', Sundkvist G, 在瑞士组的糖尿病发生率研究1992,在瑞士糖尿病发生率研究中633名不间断15-34岁患者中胰岛细胞和甲状腺胃抗体(Diabetes Incidence Study in Sweden Group 1992 Islet cell and thyrogastric antibodies in 633 consecutive 15- to 34-yr-old patients in the Diabetes Incidence Study in Sweden). *Diabetes* 41:1022 - 1027.

(65)Botazzo GF, Cudworth AG, Moul DJ, Doniach D, Festenstein H. 1978 主

要自身免疫型糖尿病(类型 Ib)的证据(Evidence for a primary autoimmune type of diabetes mellitus (type Ib)). *Br Med J.* 2:1253 - 1255.

(66) Betterle C, Zanette F, Pedini B, 等人. 1984 在类型 1 (胰岛素依赖性) 糖尿病患者和他们的一级亲属中的临床和亚临床器官特异性自身免疫表现 (Clinical and subclinical organspecific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives). *Diabetologia.* 26:431 - 436.

(67) Riley WJ, Winer A, Goldstein D. 1983 类型 1 (胰岛素依赖性) 糖尿病的发作时巧合存在甲状腺胃自身免疫 (Coincident presence of thyro-gastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes). *Diabetologia.* 24:418 - 421.

(68) Irvine WJ, Scarth L, Clarke BF, Cullen DR. 1970 患有糖尿病的患者中的甲状腺和胃自身免疫 (Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus). *Lancet.* 2:163 - 168.

(69) Riley WJ, Toskes PP, Maclaren NK, Silverstein J. 1982 胃壁细胞自身抗体作为用于与胰岛素依赖性糖尿病相关的胃和血液异常的标志物的预测性价值 (Predictive value of gastric parietal cell autoantibodies as a marker for gastric and hematologic abnormalities associated with insulin dependent diabetes). *Diabetes.* 31:1051 - 1055.

(70) Markson JL, Moore JM. 1962 恶性贫血和缺铁性贫血中的“自身免疫” (“Autoimmunity” in pernicious anemia and iron deficiency anemia). *Lancet.* 2:1240.

(71) Ungar B, Stocks AE, Whittingham S, Martin FIR, Mackay IR. 1968 糖尿病中的内因子抗体、壁细胞抗体和潜在的恶性贫血 (Intrinsic factor antibody, parietal-cell antibody, and latent pernicious anaemia in diabetes mellitus). *Lancet.* 2:415 - 417.

(72) Shearman DJC, Delamore JW, Gardner DL. 1966 在缺铁性贫血中胃的功能和结构 (Gastric function and structure in iron deficiency anemia). *Lancet.* 1:845 - 848.

(73) Kokkonen J. 1980 在具有糖尿病的儿童中的壁细胞抗体和胃分泌 (Parietal cell antibodies and gastric secretion in children with diabetes mellitus). *Acta Paediatr Scand.* 69:485 - 489.

(74) De Block C, Van Gaal L, De Leeuw I. 1997 在胰岛素依赖性糖尿病患者 (IDDM) 中缺铁性贫血和胃自身免疫相关 [摘要] (Iron deficiency anaemia is associated with gastric autoimmunity in insulindependent diabetic patients (IDDM) [Abstract]). *Diabetologia.* 40(Suppl 1):A592.

(75) Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. 1981 两种自身免疫 Addison 疾病与不同多腺体自身免疫 (PGA) 综合征相关 (Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes). *Medicine.* 60:355 - 362.

(76)Karlsson FA, Burman P, Lof L, Olsson M, Scheynius A, Mardh S. 1987 壁细胞抗原H1/K1 ATP酶的酶联免疫吸附测定(Enzyme-linked immunosorbent assay of H1/K1-ATPase, the parietal cell antigen). Clin Exp Immunol. 70:604 - 610.

(77)Van Rood JJ, Van Leeuwen A, Ploem JS. 1976 通过双色荧光同时测定两种细胞群体并应用于识别B细胞决定簇(Simultaneous detection of two cell populations by two-colour fluorescence and application to the recognition of B cell determinants). Nature. 262:795 - 797.

(78)Bodmer JG, Marsh SGE, Parham P, Erlich HA, Albert E, Bodmer WF, 等人. 1990 HLA系统的因素的命名法(Nomenclature for factors of the HLA system), 1989. Hum Immunol. 28:326 - 342.

(79)Selam JL, Clot J, Andary M, Mirouze J. 1979 在青少年胰岛素依赖性糖尿病中的循环淋巴细胞亚群。通过恰当的血糖控制矫正异常(Circulating lymphocyte subpopulations in juvenile insulin-dependent diabetes. Correction of abnormalities by adequate blood glucose control). Diabetologia. 16:35 - 40.

(80)Vanderkam SG, De Leeuw IH. 1992 Insuline dependente diabetes mellitus in associatie met auto-immun geïnduceerde thyreoiditis en gastritis. Tijdschr Geneeskunde. 48:925 - 928.

(81)Gorsuch AN, Dean BM, Bottazzo GF, Lister J, Cudworth AG. 1980 I型糖尿病和甲状腺胃自身免疫具有不同遗传决定簇的证据(Evidence that type I diabetes and thyrogastric autoimmunity have different genetic determinants). Br Med J. 280:145 - 147.

(82)Sachs G, Hersey SJ. 1991 胃壁细胞,它在酸相关疾病的管理中的临床关联(The gastric parietal cell, its clinical relevance in the management of acid related diseases). Oxford: Oxford Clinical Communications; 23 - 32.

(83)Burman P, Mardh S, Norberg L, Karlsson FA. 1989 在恶性贫血中壁细胞抗体抑制H1/K1-三磷酸腺苷酶,胃的质子泵(Parietal cell antibodies in pernicious anemia inhibit H1/K1-adenosine triphosphatase, the proton pump of the stomach.) Gastroenterology. 96:1434 - 1438.

(84)Song YH, Ma JY, Mardh S, 等人. 1994 恶性贫血自身抗体的表位在人H,K-三磷酸腺苷的 α -亚基上的定位(Localization of a pernicious anemia autoantibody epitope on the α -subunit of the human H,K-adenosine triphosphate). Scand J Gastroenterol. 29:122 - 127.

(85)Lam SK, Sircus W. 1976 酸和胃泌素分泌在具有和不具有酸分泌过多的十二指肠溃疡中对低血糖和膳食的响应与对五肽胃泌素的响应的比较(A comparison of the acid and gastrin secretory responses to hypoglycaemia and meals in duodenal ulcer with and without acid hypersecretion to pentagastrin). Digestion. 14:1 - 11.

(86)Markiewicz K, Lukin M. 1976 在健康的对象中高血糖症对最大酸分泌的影响(Influence of hyperglycaemia on maximal acid secretion in healthy subjects).

Digestion. 14:188 - 191.

(87)Deprez P, Calam J. 1993 Nouveaux me'canismes d'hypergastrine'mie en rapport avec la gastrite atrophique auto-immune et l'infection a` Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Belg. 56:245 - 250.

(88)Ma JY, Borch K, Sjo`strand E, Janzon L, Mardh S. 1994 在患有恶性贫血的患者中H,K-三磷酸腺苷酶自身抗体和幽门螺杆菌抗体之间的正相关(Positive correlation between H,K-adenosine triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia). Scand J Gastroenterol. 29:961 - 965.

(89)Negrini R., Savio A., Graffeo M., Rolfi F, Ghielmi S. 1993 自身抗体和胃幽门螺杆菌感染:自身免疫是否影响向萎缩性胃炎的进程? (Auto-antibodies and gastric Helicobacter pylori infection: does auto-immunity affect progression to Atrophic Gastritis?) Eur J Gastroenterol Hepatol. 5(Suppl 2):S27 - S29.

(90)Uibo R, Vorobjova T, Metskula K, Kisand K, Wadstrom T, Kivik T. 1995 幽门螺杆菌和胃自身免疫的关联:基于人口的研究(Association of Helicobacter pylori and gastric autoimmunity: a population based study). FEMS Immunol Med Microbiol. 11:65 - 68.

(91)Doniach D, Roitt IM. 1964 涉及血液病症的胃和甲状腺自身免疫的评估(An evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to hematologic disorders). Semin Hematol. 1:313 - 343.

(92)Karlsson FA, Burman P, Lo`o`f L, Mardh S. 1988 具有恶性贫血的自身免疫胃炎中主要的壁细胞抗原为胃的产酸H1,K1-三磷酸腺苷酶(Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H1,K1-adenosine triphosphatase of the stomach). J Clin Invest. 81:475 - 479.

(93)Davidson RJL, Atrah HI, Sewell HF. 1989 恶性贫血中循环胃抗体的纵向研究(Longitudinal study of circulating gastric antibodies in pernicious anaemia). J Clin Pathol. 42:1092 - 1095.

(94)Kaplan LM, Graeme-Cook FM. 1997 麻省综合医院的病志:患有恶性胃炎和胃团块的39岁妇女(Case record of the Massachusetts general hospital: a 39 year-old woman with pernicious anemia and a gastric mass). N Engl J Med. 336:861 - 867.

(95)Irvine WJ. 1975 萎缩性胃炎和自身免疫性甲状腺疾病的关联(The association of Atrophic Gastritis and autoimmune thyroid disease). Clin Endocrinol Metab. 4:351 - 377.

(96)Dallman PR. 1982 缺铁的表现(Manifestations of iron deficiency). Semin Hematol. 19:19 - 30.

(97)Cook JD. 1982 缺铁的临床评估(Clinical evaluation of iron deficiency). Semin Hematol. 19:6 - 18.

(98)Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. 1997 疾病机制:恶性贫血(Mechanisms of disease: pernicious anemia). N Engl J Med. 337:1441 - 1448.

(99)Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, Hoover R, Fraumeni Jr JF. 1989 伴随恶性贫血的癌症危害(Cancer risk following pernicious anaemia). Br J Cancer. 59:810 - 813.

(100)Pokorny G 等人. 患有舍格伦综合征的患者中萎缩性胃炎的种类(Types of Atrophic Gastritis in patients with Sjögren's syndrome). Annals of the Rheumatic Diseases 1991; 50: 97-100)

(101)Maury CPJ 等人. 在舍格伦综合征中的萎缩性胃炎。形态学、生物化学和免疫学发现(Atrophic Gastritis in sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings). Arthritis and Rheumatism 2005; 28(4): 388-394).

(102)Ishikawa N 等人. 在类风湿关节炎中的幽门螺杆菌感染 :药物对流行的作用与胃十二指肠损伤的关联(Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroduodenal lesions). Rheumatology 2002; 41: 72-77.

(103)Salonen EM 等人. 在全身性红斑狼疮(SLE)中的抗端粒抗体 :在430个患有SLE和其他风湿疾病的患者中用5种抗核抗体测定进行的比较(Anti-telomere antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE): a comparison with five antinuclear antibody assays in 430 patients with SLE and other rheumatic diseases). Ann Rheum Disease 2004; 63(19): 1250-1254.

(104)Wallace DJ 等人. 在全身性红斑狼疮中的抗端粒抗体 :针对具有潜在的致病牵涉的抗DNA的新ELISA测试 (Anti-telomere antibodies in systemic lupus erythematosus: a new ELISA test for anti-DNA with potential pathogenic implications)。

专利名称(译)	胃泌素-17作为具有增加的数种相关后发病风险的萎缩性胃炎的生物标志物的用途		
公开(公告)号	CN105242045A	公开(公告)日	2016-01-13
申请号	CN201410548436.4	申请日	2014-10-16
[标]申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
当前申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
[标]发明人	K 西詹恩 O 索瓦尼伊米		
发明人	K. 西詹恩 O. 索瓦尼伊米		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/56922 G01N33/57407 G01N2333/595 G01N2800/062 G01N2800/50		
代理人(译)	罗文锋		
优先权	2014005550 2014-06-13 FI		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

胃泌素-17检查涉及胃泌素-17作为用于筛查无症状的对象和检查具有症状的对象以便查出健康的对象和患有由幽门螺杆菌感染或自身免疫病引起的萎缩性胃炎的对象的生物标志物的用途。本发明提供用于消化性溃疡疾病的风险评估和萎缩性胃炎及相关风险的诊断的简单、快速且节约成本的检测剂。