

血清胃蛋白酶原与儿童幽门螺杆菌感染相关胃炎的关系

庄琳琳, 王彩霞*

青岛大学附属医院儿童医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月9日

摘要

目的: 研究血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)在儿童幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染相关胃炎的水平变化, 探讨血清PG在儿童胃炎中的诊疗价值。方法: 筛选2022.10~2023.9就诊于青岛大学附属医院, 经胃镜检查确诊慢性胃炎的患儿144例, 检测其血清PG水平并取胃黏膜行组织病理学检测。根据是否存在Hp感染分为Hp感染组47例与非Hp感染组97例。根据黏膜病理炎症程度分为轻度组68例和中重度组76例; 根据黏膜病理炎症活动分为轻度组79例和中-重组65例。结果: 1) Hp感染组血清PGII水平高于非Hp感染组, PGI/PGII (PGR)比值低于非Hp感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PGI水平与非Hp感染组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2) 黏膜炎症程度及活动性分级中, 中-重组的PGI、PGII水平高于轻度组、PGR水平低于轻度组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析示PGII水平升高是胃黏膜损伤加重的危险因素($P < 0.05$)。3) 根据接受者操作特征(ROC)曲线: PGI、PGII和PGR曲线下面积(AUC)分别为0.587、0.727和0.739。PGII联合PGR诊断Hp感染的最佳截断值为8.50 ng/ml和11.0, AUC为0.745, 敏感度76.6%, 特异度70.1%。结论: 血清PG水平与Hp感染有一定相关性, PGII水平升高和PGR水平降低, 表明可能Hp感染风险增加, 因此血清PG可作为儿童Hp感染相关胃炎的早期筛查指标。血清PGII与炎症程度及活动度分级密切相关, 对胃黏膜损伤程度具有一定的评估价值。

关键词

胃蛋白酶原, 胃炎, 幽门螺杆菌

Relationship between Serum Pepsinogen and *Helicobacter pylori* Infection-Associated Gastritis in Children

Linlin Zhuang, Caixia Wang*

Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To study the changes of serum pepsinogen (PG) in children with gastritis associated with *Helicobacter pylori* (Hp) infection, and to explore the value of serum PG in the diagnosis and treatment of gastritis in children. **Methods:** A total of 144 children with chronic gastritis diagnosed by gastroscopy in the Affiliated Hospital of Qingdao University from October 2020 to September 2023 were selected. The serum PG level was measured and the gastric mucosa was taken for histopathological examination. According to the presence or absence of Hp infection, patients were divided into 47 cases of Hp infection group and 97 cases of non-Hp infection group. According to the degree of mucosal pathological inflammation, the patients were divided into 68 cases of mild group and 76 cases of moderate to severe group. According to the pathological inflammatory activity of the mucosa, patients were divided into 79 cases of mild group and 65 cases of medium-recombination group. **Results:** 1) The results showed that the serum PGII levels were higher in the Hp infection group compared to the non-Hp infection group, and the PGI/PGII (PGR) ratio was lower in the Hp infection group, with a significant statistical difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in PGI levels compared to the non-Hp infection group ($P > 0.05$). 2) In terms of mucosal inflammation severity and activity grading, moderate-to-severe groups had higher levels of PGI and PGII than mild groups, and their PGR levels were lower than those of mild groups, showing a significant statistical difference ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that elevated PGII level was a risk factor for worsening gastric mucosal damage ($P < 0.05$). 3) According to receiver operating characteristic (ROC) curve analysis: The area under curves (AUC) for PGI, PGII, and PGR were 0.587, 0.727, and 0.739 respectively. When using both PGII and PGR as indicators for diagnosing Hp infection with cutoff values at 8.50 ng/ml and 11.0 respectively, the AUC was found to be 0.745 with a sensitivity of 76.6% and specificity of 70.1%. **Conclusion:** Serum levels of PG are correlated with Hp infection to some extent. PGII elevation along with decreased PGR level may possibly indicate an increased risk of Hp infection. Therefore, serum PG can serve as an early screening indicator for pediatric Hp-related gastritis. Serum PGII is closely associated with inflammation severity and activity grading, and has certain value in assessing gastric mucosal damage degree.

Keywords

Pepsinogen, Gastritis, *Helicobacter pylori*

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

Hp 感染已经成为全球公共卫生问题[1], 绝大多数 Hp 感染在儿童时期获得且终身携带, 是引起慢性胃炎, 消化性溃疡病、胃癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等主要致病因素[2], 因此根除 Hp 对人类健康十分重要。目前胃镜检查是确诊 Hp 感染的必备条件, 黏膜病理组织评估黏膜炎症程度和炎症活动性。但由于家长的顾虑、患儿的恐惧等原因儿童胃镜检查依从性差, 导致 Hp 检出率较低。目前 Hp 诊断的检查方法分为侵入性和非侵入性两大类, 侵入性方法需利用内镜取活组织进行检测, 步骤繁琐, 耗时时间长[3] [4], 培养 Hp 需要特定的运输条件、实验室技能和设备, 37°C 微需氧环境下培养 7~10 天, 专业实验

室培养成功率可能达到 90%，但通常大部分达不到此标准，且组织学通常成本高昂且非常依赖于操作者的技术[5] [6]。非侵入性检测方法有 ^{13}C -尿素呼气试验(^{13}C -UBT)、血清 Hp 抗体检测、粪便抗原检测等[7]。 ^{13}C -UBT 为接受度最高且广泛应用于的临床检测方法，但无法识别 Hp 感染类型，不能评估黏膜损伤程度。Hp 抗体检测不能提示现症感染。因此临床上需要更多的无创指标用来早期识别 Hp 感染。PG 是胃蛋白酶无活性前体，由胃黏膜细胞分泌。在人体中，根据生化及免疫性质，分为 PGI 和 PGII 两个亚型。PGI 主要来源于胃底腺主细胞、黏液细胞。PGII 较 PGI 分布更加广泛，不仅在胃底腺产生，胃窦幽门腺和十二指肠 Brunner 腺也能产生[8] [9] [10]。临床上研究表明血清 PG 水平与 Hp 感染、黏膜损伤密切相关，血清 PG 可以作为胃黏膜改变的间接性标志物[11] [12]。与胃镜检查相比，血清 PG 优点在其检测方便、快捷，可重复性高，痛苦小，可作为一个客观指标对 Hp 感染后胃黏膜损伤进行评估，作为胃镜检查前筛查 Hp 感染的一种重要手段。但血清 PG 的检测在儿童胃炎中研究甚少，因此本研究旨在分析血清 PG 水平与儿童 Hp 感染相关胃炎的相关性，探讨血清 PG 评估胃黏膜损伤及诊断儿童 Hp 感染临床价值。

2. 资料和方法

2.1. 对象

选取 2022.10~2023.9 月因消化道不适症状就诊青岛大学附属医院，并完善胃镜检查诊断为慢性胃炎患儿。纳入标准为：1) 存在腹痛、胀气、恶心呕吐以及反酸、便血等消化道不适症状的患儿。2) 年龄 5~14 岁。3) 各项检查资料完整。4) 儿童家属知情并签署研究知情同意书。排除标准：1) 检查前 4 周内服用过抗菌药物、质子泵抑制剂和铋剂等对 Hp 检测结果有影响的药物的患儿。2) 严重心、肝、肾功能损伤患儿。本研究经过青岛大学附属医院医学伦理委员会批准，并豁免患者知情同意(QYFY WZLL 28177)。

2.2. Hp 感染检测

根据 2022 年儿童 Hp 感染诊治共识提出的 Hp 现症感染方法[13]，符合下述 4 项中之一者才能诊断：1) Hp 细菌培养阳性；2) 组织病理学 + 快速尿素酶试验阳性；3) 若组织病理学和快速脲酶实验结果不同，需进行非侵入性检查，如粪便 Hp 抗原或 ^{13}C -UBT 检测；4) 消化性溃疡出血时，在 RUT 或胃黏膜的切片染色中任一阳性即可。

2.3. 胃镜检查

采用奥林巴斯电子胃镜在全麻下取胃黏膜组织 2 块，专业病理科医师根据 Hp 感染病理诊断方法得出组织病理学检查结果，并对胃黏膜炎症程度、炎症活动性分级：炎症程度(淋巴细胞、浆细胞和单核细胞浸润)，活动性(中性粒细胞浸润)，均分为轻、中、重度 3 级[14]。

2.4. 血清 PG 测定

受试患者空腹 8 h 后抽静脉血 5 ml，常温下离心，收集血清， -20°C 储存，采取时间分辨荧光免疫分析试剂盒行 PGI、PGII 检测，并严格遵照试剂盒说明进行操作。

3. 统计方法

应用 SPSS25.0 软件包进行统计分析，计量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验， $P < 0.05$ 具有统计学意义。自变量与因变量关系采用二元 logistic 回归分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PG 水平筛查 Hp 感染临床价值，计算其敏感度、特异度、曲线下面积(AUC)及 95%置信区间(CI)， $P < 0.05$ 具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 血清 PG 水平

Hp 感染组血清 PGII 水平高于非 Hp 感染组($P < 0.05$), PGR 低于非 Hp 感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PGI 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)见表 1。

Table 1. Relationship between serum PG level and Hp infection [M (Q1, Q3)]

表 1. 血清 PG 水平与 Hp 感染的关系[M (Q1, Q3)]

组别	例数	PGI (ng/mL)	PGII (ng/mL)	PGR
Hp 阳性	47	112.40 (89.73, 136.44)	11.33 (8.65, 16.14)	9.58 (7.42, 11.65)
Hp 阴性	97	98.47 (91.91, 122.12)	7.64 (5.83, 9.99)	13.20 (10.74, 17.80)
Z 值		-1.696	-4.403	-4.638
P 值		0.090	0.000	0.000

4.2. 血清 PG 水平与组织病理学关系

根据更新的 Sydney System 分级, 炎症程度及活动性分为 3 级, 但考虑在儿童中黏膜损伤相对较轻, 重度炎症患儿病例数极少, 故将中 - 重度病例合并为 1 组。在炎症程度和活动性分级中, 中 - 重度组的血清 PGI、PGII 水平高于轻度组, PGR 水平低于轻度组, PGI、PGII 及其 PGR 与黏膜炎症程度及活动性度有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Relationship between serum PG level and histopathology

表 2. 血清 PG 水平与组织病理学关系

	炎症程度		活动性	
	轻度(n = 68)	中 - 重度(n = 76)	轻度(n = 79)	中 - 重度(n = 65)
PGI (ng/mL)	97.03 (89.36, 115.33)	112.55 (96.94, 132.12)	97.21 (89.35, 114.53)	114.86 (97.50, 134.03)
PGII (ng/mL)	7.54 (5.80, 9.52)	9.98 (7.19, 15.44)	7.52 (5.55, 9.31)	10.93 (8.13, 16.20)
PGR	13.09 (11.10, 16.80)	10.26 (7.76, 15.22)	13.42 (11.45, 17.47)	9.45 (7.28, 13.50)

将 PGI、PGII、PGR 作为自变量, 炎症程度和/或活动性作为因变量进行多因素二元 logistic 回归分析, 结果表明 PGII 水平升高是胃黏膜损伤加重的独立危险因素($P < 0.05$)见表 3。

Table 3. Multi-factor logistic regression analysis of risk factors for gastric mucosal inflammation degree and activity

表 3. 胃黏膜炎症程度及活动度危险因素的多元 logistic 回归分析

	回归系数 炎症程度	OR (95% CI)	P 值	回归系数 活动度	OR (95% CI)	P 值
PGI	0.003	1.003 (0.981~1.027)	0.765	0.002	1.002 (0.978~1.028)	0.851
PGII	0.208	1.231 (1.052~1.442)	0.010	0.219	1.245 (1.039~1.493)	0.018
PGR	0.053	1.054 (0.973~1.142)	0.198	0.012	0.988 (0.899~1.098)	0.824

4.3. 血清 PG 筛查 Hp 感染 ROC 曲线

PGI 的 ROC 曲线无统计学意义($P = 0.090$)。PGII 的 AUC 为 0.727 ($P = 0.000$), 最佳临界值为 8.50 ng/ml, 敏感度为 78.7%, 特异度为 60.8%; PGR 的 AUC 为 0.739 ($P = 0.000$), 最佳临界值为 11.0, 敏感度 74.5%, 特异度 72.2%; PGII、PGR 具有良好的筛查价值。PGII、PGR 联合检测诊断效能较单一检测更佳, 其 AUC 0.745, 敏感度 76.6%, 特异度 70.1%。见图 1。

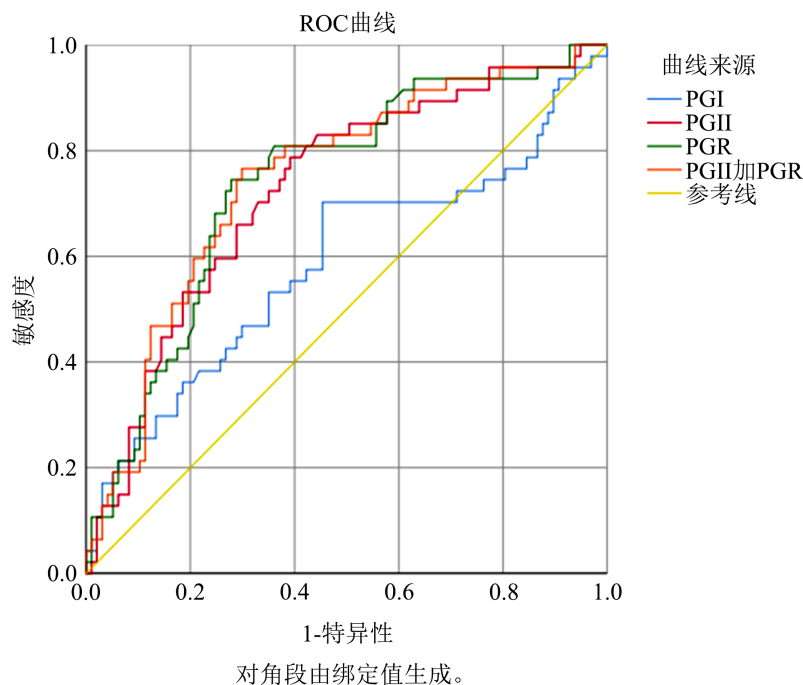


Figure 1. Comparison of ROC curves of serum PGI, PGII and PGR levels in the diagnosis of Hp infection

图 1. 血清 PGI、PGII、PGR 水平诊断 Hp 感染 ROC 曲线比较

5. 讨论

Hp 感染与胃炎、溃疡及胃癌等疾病的发生关系密切, 而且多从儿童时期获得, 筛查和根除 HP 对胃癌等疾病的预防具有重要的临床和公共卫生意义[15]。研究表明, 我国是 Hp 和胃癌的多发地区之一。截止到 2021 年我国 Hp 感染率为 49.6% [16], 胃癌发病率为 28.68/10 万 [17], 2021 年在我国开展的一项 31,098 人 Hp 现况感染研究表明儿童及青少年 Hp 感染率为 15%~54.84% [18]。目前胃镜检查是公认的诊断胃炎金标准, 因此建议对每一个存在消化道症状患者进行内镜检查。然而, 在近期日本的一项多中心研究表明, 内镜下诊断 Hp 感染的准确性大约是 80% [19] [20], 这与取病理部位有很大关系。且由于儿童群体的特殊性, 胃镜检查开展较为困难, ^{13}C -UBT 呼气试验是目前非侵入性检查的首选手段判断儿童是否存在 Hp 感染, 但有研究提出[21], 消化道出血、胆汁反流会破坏胃内 PH 值, 不利于 Hp 生长从而产生假阴性结果/其次, 若尿素未能充分与尿素酶发生反应也可能造成假阴性, 其它寄生在消化道产尿素酶的微生物会导致假阳性结果, 且 ^3C -UBT 呼气试验对黏膜损伤程度也无法评估。Hp 抗体检测可以对 Hp 感染进行分型, 对其毒力进行有效的评估, 适用于流行病学调查, 但不能提示现症感染, 因为 Hp 根除后 3 个月后抗体才开始下降, 6~12 月后尚难消失[22]。对于儿童群体来说, 需要更多痛苦较小、操作简便的非侵入性的指标来进行 Hp 感染的早期筛查, 从而提高儿童 Hp 感染的筛查率, 及时早诊断、早治疗。血清

PG作为一种无创生化指标, 现主要用于监测和筛查胃肠道疾病, 尤其 PGR 下降是筛查成人萎缩性相关胃炎及胃癌敏感指标, 现如今已经广泛应用于临床。本研究发现在慢性胃炎患儿中, Hp 感染组的血清 PGI、PGII 水平含量高于非 Hp 感染组, PGR 水平低于非 Hp 感染组, 且 PGII、PGR 与非 Hp 感染组相比差异具有统计学意义, 这与日本报道初中生血清 PG 水平与 Hp 关系研究结果一致[23], 分析原因可能为 Hp 引起黏膜损伤, 胃黏膜的通透性增加, 使得进入血液循环中的 PGI、PGII 含量增高[24], 同时分泌一种多肽直接刺激主细胞, 通过增加主细胞钙离子内流、环磷腺苷(cAMP)和磷酸肌醇含量来促进 PG 产生, 主要是 PGII 的合成[25] [26], 从而导致 PGR 水平降低。在一项 2584 关于成人非萎缩性胃炎患者研究中发现, 在 Hp 阳性患者中, PGI 和 PGII 水平较 Hp 阴性患者显著升高[27], 与本研究结果一致。因此血清 PG 水平与 Hp 感染有一定关系, 对于不愿配合、抗拒胃镜检查的儿童可以先考虑血清 PG 检测, 提高 Hp 感染筛查率。

关于血清 PG 水平与炎症程度及活动性的关系研究结果提示, 在多因素 logistic 回归分析中证实 PGII 是炎症程度、活动性的独立危险因素, 与胃黏膜的炎症程度和活动度有关, 表明 PGII 水平越高, 发生严重胃黏膜损伤的可能性越大。2022 年发表在 *Helicobacter* 杂志上一篇 meta 分析通过从 PubMed/Scopus 记录中检索, 在 39 项已发表的科学研究中提出血清 PGII 水平与非萎缩性胃炎性病变显著相关[28], 本研究结果与之相符。相反, 在成人中, 极低血清 PGI 水平和 PGR 值与胃粘膜萎缩损伤相关[29], 但萎缩性胃黏膜病变在儿童中很少见, 尽管有一些研究并没有将儿童排除在外[30], 关于儿童胃黏膜萎缩病变研究甚少。在一项中国北方地区的 2022 名参与试验的[31]研究表明, 在区分健康胃粘膜和病变胃粘膜时, 血清 PGII 最佳临界值为 8.25 microg/L。另一项早期研究表明, 与胃黏膜正常患者相比, 胃黏膜损伤的胃炎患者的血清 PGII 水平可增加 2.5 倍[32]。因此, 对于儿童人群来说, 血清 PGII 更能反映儿童胃炎患者黏膜损伤的严重程度, 可作为黏膜损伤的评估指标。

区分是否存在 Hp 感染是临床实践中评估胃疾病风险的关键一步。国外有研究表明[33], 血清 PGII 的最佳临界值为 ≥ 9.0 ng/mL 可能是儿童 Hp 感染相关胃炎的良好预测指标。但本研究中, 以血清 PGII > 8.50 ng/ml 和 PGR < 11.1 为 Hp 感染的最佳临界值, 其敏感度为 76.6%, 特异度为 70.1%。PGII 联合 PGR 诊断 Hp 感染的 AUC 为 74.5%, 较单一检测准确性更佳。而 PGI 诊断儿童 Hp 感染性相关胃炎的 AUC 为 58%, $P > 0.05$, 无诊断价值。

在本研究中, 存在一定的局限性。首先, 样本数量过少, 本研究共采纳了 144 例患儿, 有待后续大样本、多中心研究进一步论证血清 PG 与儿童 Hp 感染相关胃炎的关系。其次, 研究纳入的都是存在消化道症状的患儿, 对于无症状的儿童是否存在 Hp 感染并无提示依据。目前已有研究表明[34], 根除 Hp 感染后, 胃粘膜的慢性炎症得到改善, 其分泌功能恢复正常[35], PGI、PGII 水平较前明显下降, 所以血清 PG 可作为根除 Hp 后胃黏膜恢复的预后指标。但因儿童杀菌依从性差, 随访难度大, 时间跨度较长, 因此未进行后期数据分析。

综上所述, 血清 PG 对于儿童 Hp 感染有明显相关性, 而且可以评估胃黏膜损伤程度, 较胃镜见检查更容易操作, 接受度更高。当患儿出现腹痛、反酸、腹胀等消化道症状时可先检测血清 PG 水平, 如血清 PGII 升高及 PGR 下降时, 儿科医生应积极劝导行胃镜检查完善相关评估以及诊断 Hp 感染并及时治疗。

参考文献

- [1] Crowe, S.E. (2019) *Helicobacter pylori* Infection. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1158-1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1710945>
- [2] Fitzgerald, R. and Smith, S.M. (2021) An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. In: Smith, S.M., Eds., *Helicobacter pylori*, Humana, New York, 1-14. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_1
- [3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分) [J]. 胃

- 肠病学, 2022, 27(5): 289-304.
- [4] 刘贺, 王璐璐. 幽门螺杆菌检测手段的应用与研究进展[J]. 健康体检与管理, 2023, 4(1): 54-59.
- [5] Katelaris, P., Hunt, R., Bazzoli, F., *et al.* (2023) *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **57**, 111-126. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001719>
- [6] 陆红. 基于抗生素敏感性试验的个体化幽门螺杆菌治疗方案[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(4): 282-286.
- [7] 江米足. 进一步规范儿童幽门螺杆菌感染的诊断与治疗[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(7): 577-579.
- [8] Lee, S.P., Lee, S.Y., Kim, J.H., *et al.* (2017) Link between Serum Pepsinogen Concentrations and Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings. *Journal of Korean Medical Science*, **32**, 796-802. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.796>
- [9] 赵小婷, 徐广东. 胃蛋白酶原胃泌素 17 和幽门螺杆菌感染与慢性萎缩性胃炎肠上皮化的相关性[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(14): 2441-2442.
- [10] 黄妙灵, 刘序友. 慢性萎缩性胃炎病理改变与幽门螺旋杆菌感染及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2838-2842.
- [11] 朱春平, 赵建业. 不同 Hp 感染状态下血清胃泌素-17 对胃窦萎缩的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2017, 22(5): 282-286.
- [12] Naoko, N. (2023) Diagnostic Performance of the Normal Range of Gastrin Calculated Using Strict Criteria Based on a Combination of Serum Markers and Pathological Evaluation for Detecting Gastritis: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02816-1>
- [13] 中华医学会儿科学分会消化组, 国家儿童医学中心消化专科联盟, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识(2022) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(7): 580-587.
- [14] 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5): 289-293.
- [15] Ding, S.Z. (2020) Global Whole Family Based-*Helicobacter pylori* Eradication Strategy to Prevent Its Related Diseases and Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 995-1004. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i10.995>
- [16] Li, M., Sun, Y., Yang, J., *et al.* (2020) Time Trends and Other Sources of Variation in *Helicobacter pylori* Infection in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, **25**, e12729. <https://doi.org/10.1111/hel.12729>
- [17] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [18] Zhou, X.Z., Lyu, N.H., Zhu, H.Y., *et al.* (2023) Large-Scale, National, Family-Based Epidemiological Study on *Helicobacter pylori* Infection in China: The Time to Change Practice for Related Disease Prevention. *Gut*, **72**, 855-869. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328965>
- [19] Nomura, S., Terao, S., Adachi, K., *et al.* (2013) Endoscopic Diagnosis of Gastric Mucosal Activity and Inflammation. *Digestive Endoscopy*, **25**, 136-146. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01357.x>
- [20] Zhao, J., Xu, S., Gao, Y., *et al.* (2020) Accuracy of Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori* Based on the Kyoto Classification of Gastritis: A Multicenter Study. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 599218. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.599218>
- [21] 高峰, 李文晓. 14C-尿素呼气试验假阴性原因探讨[J]. 胃肠病学, 2015, 20(3): 151-154.
- [22] 邵军丽, 吴丰. 幽门螺杆菌检测方法研究新进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(8): 691-694.
- [23] Okuda, M., Lin, Y., Mabe, K., *et al.* (2020) Serum Pepsinogen Values in Japanese Junior High School Students with Reference to *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Epidemiology*, **30**, 30-36. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180119>
- [24] 顾蓁, 沈华琴, 符佩华, 等. 血清胃蛋白酶原检测联合 13C-尿素呼气试验在儿童慢性胃炎中的筛查价值[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(3): 368-370.
- [25] 曹勤, 冉志华, 萧树东. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌[J]. 胃肠病学, 2006, 11(7): 388-394.
- [26] 姚民武, 徐兰, 黄光鸿. 黄芪建中汤联合募配穴灸法辅助治疗脾胃虚寒型幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(2): 124-128.
- [27] Kikuchi, S., Kurosawa, M., Sakiyama, T., *et al.* (2000) Long-Term Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Serum Pepsinogens. *Japanese Journal of Cancer Research*, **91**, 471-476. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb00969.x>

-
- [28] Di Mario, F., Crafa, P., Barchi, A., *et al.* (2022) Pepsinogen II in Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, **27**, e12872. <https://doi.org/10.1111/hel.12872>
- [29] Han, X.L., Yi, C.L., Ma, J.D., *et al.* (2022) Clinical Value of Pepsinogen in the Screening, Prevention, and Diagnosis of Gastric Cancer. *Laboratory Medicine*, **53**, 71-77. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmab035>
- [30] Oztürk, Y., Büyükgebiz, B., Arslan, N. and Özer, E. (2003) Antral Glandular Atrophy and Intestinal Metaplasia in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **37**, 96-97. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00020>
- [31] He, C.Y., Sun, L.P., Gong, Y.H., *et al.* (2011) Serum Pepsinogen II: A Neglected but Useful Biomarker to Differentiate between Diseased and Normal Stomachs. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 1039-1046. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06692.x>
- [32] Haj-Sheykholeslami, A., Rakhshani, N., Amirzargar, A., *et al.* (2008) Serum Pepsinogen I, Pepsinogen II, and Gastrin 17 in Relatives of Gastric Cancer Patients: Comparative Study with Type and Severity of Gastritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 174-179. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.11.016>
- [33] Fujiwara, S.I., Konno, M., Watanabe, S., *et al.* (2022) Serum Pepsinogen Cut-Off Values in *Helicobacter pylori*-Infected Children. *Pediatrics International*, **64**, e15247. <https://doi.org/10.1111/ped.15247>
- [34] Lucero, Y., Lagomarcino, A.J., Torres, J.P., *et al.* (2021) Effect of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Clinical and Laboratory Biomarkers Associated with Gastric Damage in Healthy School-Aged Children: A Randomized Non-Blinded Trial. *Helicobacter*, **26**, e12853. <https://doi.org/10.1111/hel.12853>
- [35] 周彦峰. 幽门螺杆菌根除性治疗对慢性胃炎患者相关指标的影响分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(28): 35-36.