[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
G01N 33/74
G01N 33/573

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02803495.3

[43] 公开日 2004 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 1484765A

[22] 申请日 2002.1.4 [21] 申请号 02803495.3

[30] 优先权

[32] 2001. 1. 5 [33] FI [31] 20010019

[86] 国际申请 PCT/FI02/00008 2002.1.4

[87] 国际公布 WO02/054084 英 2002.7.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.7

[71] 申请人 拜奥希特公司

地址 芬兰赫尔辛基

[72] 发明人 奥斯莫·斯沃瓦尼米 马蒂·哈科南
塔帕尼·蒂厄萨南 彭蒂·赛波南

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

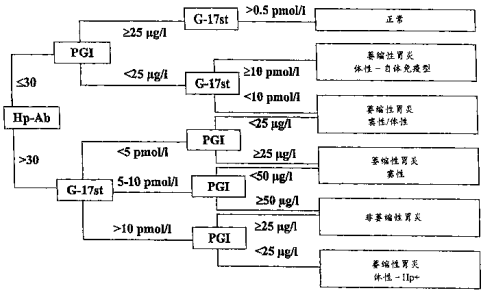
代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种用于诊断萎缩性胃炎的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种通过测定分析物的胃蛋白酶原 I(PGI)、胃泌素和幽门螺杆菌感染标志物来评估受试者胃粘膜状况的方法，特别是用于诊断胃粘膜的变化，例如萎缩性胃炎。 所述方法包括从受试者的样品中测量胃蛋白酶原 I 及胃泌素浓度，并另外还测定幽门螺杆菌标志物(Hp－标志物)的浓度或有无，以及将所述分析物的数据输入数据处理器，该处理器包括操作系统、用于收发和处理数据的工具，所述数据处理器适合执行下列步骤：将分析物浓度测量值与该分析物的预定临界值进行比较，得到受试者特定的测试比较结果的组合，并产生相应于该比较结果组合和任选地得到其它输入数据的信息。 本发明也涉及特别用于本发明的所述方法中的试剂盒以及计算机程序产品。



ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种通过测定分析物的胃蛋白酶原 I(PGI)、胃泌素和幽门螺杆菌感染标志物来评估受试者胃粘膜状况的方法，特别是用于诊断粘膜胃变化，例如萎缩性胃炎，所述方法包括

-从所述受试者的样品中测量胃蛋白酶原 I 和胃泌素浓度，并另外测定幽门螺杆菌的标志物(Hp-标志物)的浓度或有无，和

-将得到的所述分析物数据输入到数据处理器中，该数据处理器包括操作系统、用于收发及处理数据的工具，所述的数据处理器适合执行下列步骤：

-将分析物浓度测量值与该分析物的预定临界值进行比较，得到受试者特定的比较结果的组合，并产生相应于所述比较结果的组合和任选的其它输入数据的信息。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中幽门螺杆菌标志物为幽门螺杆菌抗体，从样品中测量其浓度。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中幽门螺杆菌标志物为幽门螺杆菌抗原，测定其在样品中的存在。

4. 根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中测量的胃泌素是胃泌素-17(G-17)，特别是刺激的胃泌素-17 值(G-17st)，或胃泌素-17 及刺激的胃泌素-17。

5. 根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中，另外还测量分析物胃蛋白酶原 II(PGII)的浓度，以及形成 PGI/PGII 比值用于比较。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中分析物从体液中测量，例如血清、尿、唾液或泪液样品，特别是血清样品。

7. 根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中数据处理器包括显示器，产生的信息在显示器上显示。

8. 根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中产生的信息包括关于胃粘膜变化的诊断信息。

9. 根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中产生的信息包括进一步治疗或进一步观察的建议。

10. 根据前述权利要求 8-9 中任何一项所述的方法，其中该信息指出患消化道溃疡和/或癌症的危险性，及任选地指示出相关的危险指数。

11．根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中输入关于病人年龄、受试者的反流症、消化不良症和/或贫血症的附加其它数据作为参数。

12．根据前述任何一项权利要求所述的方法，其中将预定的PGI和胃泌素及任选的Hp-标志物及PGII临界值用数据输入工具输入到数据处理器中，并将数据存储在储存器中。

13．一种试剂盒，包括用于从样品测定胃蛋白酶原I和/或胃泌素浓度、和/或幽门螺杆菌标志物浓度或存在的工具、以及体现在计算机可读介质上的计算机程序产品，还包括计算机编码工具，当在计算机上运行的时候其适合执行下列步骤：比较分析物浓度的测定值与该分析物预定的临界值，合并比较结果以得到比较结果的组合，以及提供相应于所述组合和任选其它输入数据的信息。

14．根据权利要求13的试剂盒，其中被测定的以及通过计算机编码器输入数据处理系统用于比较的分析物包括Hp-标志物、PGI以及胃泌素，以及其中所述分析物预定的临界值是储存在含有计算机程序的计算机可读介质中，并与计算机程序一起用于前述权利要求1~12中任一项所述的方法中。

15．一种计算机程序产品，其体现在计算机可读介质上并包括计算机编码方法，当在计算机上运行的时候适合执行下列步骤：将分析物测量浓度与所述分析物各自的临界值进行比较，将比较结果合并形成比较结果的组合，以及提供与所述组合以及任选与其它输入数据相关的信息。

16．根据权利要求15的计算机程序产品，其中分析物包括Hp-标志物、PGI以及胃泌素，该产品也包括所述分析物的预定临界值的数据，可用于前述权利要求1~12中任一项所述的方法中。

一种用于诊断萎缩性胃炎的方法

发明领域

本发明涉及一种评估受试者胃粘膜状态或状况的方法，该方法特别是用于诊断胃粘膜的高危险性的变化，特别是萎缩性胃炎。该方法测定受试者中的特定分析物的浓度即胃蛋白酶原 I 浓度、胃泌素(优选胃泌素-17)浓度以及幽门螺杆菌标志物浓度及有无，并且也任选地测定胃蛋白酶原 II 的浓度，并用数据处理器来处理得到的数据并提供信息，例如，诊断意见、或进一步治疗或观察的建议。

发明背景

尽管胃癌的新发病例在最近几年已经降低，胃癌仍然是最常见的恶性疾病之一。在芬兰，有约 250~300 新发癌病例/百万人/年的登记。在年龄大于 50 岁的人群组中，据估计有 2350 例胃癌，大约是该年龄群的约千分之三(芬兰癌症注册-癌症统计及流行病学研究所 1993)。除了芬兰，胃癌高发区还包括冰岛、南美洲，特别是是在日本及中国。

由于没有特效的治疗方法，胃癌的预后很差。目前成功治疗胃癌的唯一可能性是其早检测及通过外科手术完全切除。

胃癌在其早期没有任何必然的症状。晚期症状自然已延误了病人的治疗。另一方面，胃癌的早期临床发现，通常无特别有效的方法。目前胃癌的主要诊断方法是胃镜检查和活组织检查，及与其相关的细胞抽吸(aspiration)方法。进行常规的胃镜检查的目的是诊查症状，例如上腹部疼痛或胃肠道出血，这种方法中发现的胃癌症状通常已经到了很晚期，因此不能治愈。也尝试了用多种免疫方法改善初步诊断 ，但尚未成功研发出有足够特效的免疫方法。

现在主要的目标是找到一种易用于普通人群且费用适中的能尽早诊断病人患早期胃癌的方法。确证后，这些人应该立即用胃镜检查。同时也能确定胃癌前期病人表现出必然伴随的胃部变化。

胃癌之前有多种不同的胃病或状况(称之为癌前症状)发生，其包括慢性萎缩性胃炎、有害贫血症、膨胀性溃疡、胃息肉病以及 Ménétr ier 病(巨大肥厚性胃炎)。明确确定的粘膜变化为发育不良和腺瘤。所述状况的癌变危险性相对于普通人群要高约 4~5 倍。已经证实：在几乎所有的疾病中，这种危险性都由慢性萎缩性胃炎作为媒介而发生。

慢性胃炎是指胃粘膜长期有炎症。该疾病大致可分为所谓的浅表性胃炎与萎缩性胃炎。在浅表性胃炎中，炎性细胞渗入富集到表面上皮细胞下面。如果炎症在特定胃分泌腺体中发展及扩散，就是指慢性萎缩性胃炎。在这种情况下，正常胃粘膜腺体结构至少部分被组织转化的变化所代替。

对于胃部患萎缩性体性胃炎病人，其胃癌的相对危险性已经有了估计，从芬兰癌症统计计算出来的结果有该危险性的是具有健康粘膜的人的约 4 到 5 倍。另外，由于内在因素的缺陷以及 B12 维生素吸收紊乱，也有患有害贫血症的危险。在严重萎缩的胃窦区域中，该危险性甚至为 18 倍。如果萎缩性变化在胃窦及胃体区域(广泛胃炎,pangastritis)都出现，该危险性甚至能增加到 90 倍(Sipponen，P，Kekki，M，Haapakoski，J. Ihamäki，T & Siurala，M (1985) Gastritis cancer risk in chronic atrophic Gastritis： statistical calculations of cross sectional data. Int J Cancer 35： 173-77)。

幽门螺杆菌为螺旋形的、革兰氏阴性细菌，在胃粘膜表面上皮细胞邻近区域以及在细胞空隙的黏液中繁殖。该细菌显然是从一个人的口传播到其它人。细菌对胃粘膜的作用是一种炎症反应，通过释放强炎症媒介物来补充这种作用。急性期后，炎症转化成慢性胃炎。在患慢性胃炎的病人中，证实有 70~90%的幽门螺杆菌感染率(Calam，J(1994) Helicobacter pylori (Review) Eur. J. Clin Invest 24: 501-510)。胃中幽门螺杆菌感染与慢性胃炎紧密关联，这种细菌感染已被规定为胃癌发展的一个病因。正由于这种可能原因，在早期感染感染中，根治幽门螺杆菌可以预防与慢性胃炎相关的萎缩的发展，因此降低癌危险以及消化道溃疡危险。

这里引入作为参考文献的 WO96/15456 公开了一种通过测定从受试者血清样品分析物胃蛋白酶原 I 和胃泌素-17 浓度来筛选癌危险的方法。根据所述的出版物，然后将由此测定的浓度值，与每个分析物的临界值(cut off value)以及参考值比较。血清胃蛋白酶原 I 浓度小于胃蛋白酶原 I 与胃泌素-17 浓度值大于参考值上限，这表明有严重的胃体区萎缩。另一方面血清胃泌素-17

水平小于胃泌素-17 临界值以及胃蛋白酶原 I 值大于胃蛋白酶原 I 临界值，这表明胃窦区萎缩。如果血清胃蛋白酶原 I 小于胃蛋白酶原 I 的临界值以及胃泌素-17 水平是在其参考值的下限，就表明在整个胃部有严重的萎缩，即萎缩性广泛胃炎。

依据公开的该实施方案，该检测可以与幽门螺杆菌抗体检测联合使用。

依据所述 WO 公开，所述方法可用所谓的蛋白刺激测试作为补充，按照此方法在早晨空腹取血样，其后病人食用富蛋白的标准膳食，每 15 分钟间隔取一次血样，连续进行 2 小时。最大升高约在 20 分钟后发生。如果萎缩位于胃窦，这种测试的反应会显著降低。当萎缩位于胃体的时候，反应将正常或增加，然而整个粘膜萎缩将导致反应下降。

这里引入作为参考的 WO00/67035 公开了一种通过定量测定血清胃蛋白酶原 I 以及血清胃泌素-17 的浓度，来评估胃溃疡危险的方法。依据该方法，如果测量的血清胃蛋白酶原 I 及胃泌素-17 值都高，高于各自参考值的上限，或血清胃蛋白酶原 I 值高于其参考值的上限并且胃泌素-17 值在其参考值范围内或小于其临界值，这表明胃溃疡危险增加。

所用方法都是本领域已知的测量多种分析物浓度的方法，并且也有用于这种目的的商品化的试剂盒。一些进行所述测定的实例方法在 WO 公开 96/15456 中也有描述。

发明概述

本发明的目的是提供一种通过测定分析物的胃蛋白酶原 I(PGI)、胃泌素和幽门螺杆菌感染标志物来评估受试者胃粘膜状况的方法，特别是用于诊断粘膜胃变化，例如萎缩性胃炎，所述方法包括

-从所述受试者的样品中测量胃蛋白酶原 I 和胃泌素浓度，并另外测定幽门螺杆菌的标志物(Hp-标志物)的浓度或有无，和

-将得到的所述分析物数据输入到数据处理器中，该数据处理器包括操作系统、用于收发及处理数据的工具，所述的数据处理器适合执行下列步骤：

-将分析物浓度测量值与该分析物的预定临界值进行比较，得到受试者特定的比较结果的组合，并产生相应于所述比较结果的组合和任选的其它输入数据的信息。

数据处理器可包括显示器，在其上可显示所产生的信息。产生的该信息是关于由所得的比较结果作出诊断意见或对治疗或进一步观察和/或检测提出建议。

本发明也涉及特别用于本发明方法中的试剂盒以及计算机程序产品。

本发明涉及的试剂盒也包括测量样品的胃蛋白酶原 I 和/或胃泌素浓度的工具，和/或用于测定幽门螺杆菌标志物浓度或存在的工具，以及体现在计算机可读介质上的计算机程序产品，以及包括计算机编码方法，当其在计算机上运行的时候适合执行下列步骤：将测量的分析物浓度值与预定的所述分析物临界值进行比较、合并比较结果得到比较结果的组合中、并提供相应于所述组合的信息及任选提供其它输入数据的信息。

本发明另一个目的是提供计算机程序产品，它体现在计算机可读介质上以及包括计算机编码器，当其在计算机上运行的时候适合执行下列步骤：将测量的分析物浓度与所述分析物各自临界值进行比较、合并比较结果得到比较结果的组合中、并提供相应于所述组合和任选的其它输入数据的信息。

发明详述

将分析物的测量值与临界值比较方法目标在于确定。分析物测量值是否大于、等于或小于各自的临界值，并由此产生分析物比较结果的特定组合，在此基础上将产生组合的特定信息，并例如显示在显示器上。

因此依据本发明，对每一个待检测的受试者，数据处理器产生一组特定的比较结果，这是通过将测量值以分析物的任何给定的顺序或同时与预定的临界值进行比较，得到数据组。在本发明的上下文中，受试者指哺乳动物，例如人，或动物，例如宠物，例如狗。

因此本发明在第一步包括一种测定至少一种幽门螺杆菌标志物、胃蛋白酶原 I(PGI)以及胃泌素的方法。

因此依据本发明幽门螺杆菌感染的标志物或指示剂可以为例如幽门螺杆菌抗体，其值可从体液样品中测量。所述样品优选血清样品，但也可为唾液、尿或泪液样品，例如已有用来测量抗体值的商品化的试剂盒。幽门螺杆菌抗体的临界值可以很方便地由本领域普通技术人员测定出来。在本发明的一个实施方案中，我们使用 30EIU 的值作为表示有或无幽门螺杆菌感染的临界值。幽门螺杆菌的特异抗体也可用蛋白质印迹来测量。

另一个替代方法是通过测定抗原本身的存在来评估幽门螺杆菌感染的存在。所述测量例如可利用病人大便样品进行，以及进行化验，例如商品化的酶免疫分析法可用来实现这种目的(例如 Lancet1999；354，30-33)。也能使用测量二氧化碳含量的已知技术从病人呼吸中测定抗原的存在，通过幽门螺杆菌催化其从标记尿的形成，并且用于这种测试的体系也已商品化(例如 Noster AB， Sweden，HeliprobeTM)。其它替代方法是内窥镜进行活组织检查过程中，可用来判断在从病人胃部取出的样品中抗原的存在。在该种替代方法中，测试抗原为阳性或阴性，抗原的存在被视为幽门螺杆菌感染。测试的结果正确地输入数据处理系统中作为布尔逻辑(boolean)参数。

胃蛋白酶原及胃泌素优选从体液样品中测定，特别是从血清样品，或从尿、唾液、或泪液样品中。

所述方法包括测量胃蛋白酶原 I 分析物，但依据本发明的实施方案，另外也可能测量分析物胃蛋白酶原 II(PGII)的浓度，并使用 PGI 与 PGII 的比值代替 PGI，或另外作为与预定的临界值比较的数值。胃蛋白酶原 I 以及胃蛋白酶原 I 与 II 的比值往往随胃体粘膜萎缩的恶化而发生线性地降低。

在本发明所述的方法中，典型地使用胃蛋白酶原 I 的第一低临界值，是用来区分正常与萎缩性胃体粘膜的'正常'临界值。此外可以使用胃蛋白酶原 I 的第二高临界值，当胃泌素浓度在其临界范围内的时候，表征只有轻微刺激胃泌素活性时，所述的高值定义其临界在非萎缩性(包括体性)胃炎(胃蛋白酶原 I 高于第二临界)与只是轻度胃体粘膜萎缩(胃蛋白酶原 I 小于第二临界数值)合并胃窦萎缩之间。所述第二临界值很容易由本领域普通技术人员确定。

胃泌素的浓度，特别是胃泌素-17 的浓度，同样地随胃窦粘膜萎缩恶化而下降。对胃泌素而言，可以使用临界范围。所述范围具有临界下限其值小于表征至少包括胃窦萎缩的数值，以及临界上限，其值大于能表征正常、非萎缩性胃炎或胃体粘膜萎缩的数值。在下限与上限范围之间的数值可表征至少在胃窦区域萎缩，或，合并高胃蛋白酶原值(高于第二高临界值)，如上面讨论，也为非萎缩性胃炎。另外，当胃蛋白酶原 I 等于或高于其第一临界值的时候，第三临界值，胃泌素最低临界值可用来表示正常粘膜。

分析物胃泌素可为总胃泌素，它本质上为胃泌素-34 及胃泌素-17 的总和，但依照本发明的优选实施方案，只测量胃泌素-17。

如前面所述，测量胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 以及胃泌素的所述方法都是本领域已知的方法。测量方法通常是免疫学方法，利用所述分析物的单或多克隆抗体。

使用的检测方法包括，例如，测量吸光度、荧光或发光。也可能同时进行所有三种分析物的测量，例如在同一块微量滴定板上，在相同或不同的孔中进行，其提供了方便的常规方法。

得到的分析物数值然后输入数据处理器，例如数据终端，其具有必要的操作系统以及数据输入和数据输出的工具，以及包括用于测量分析物浓度与预定分析物的临界值进行比较的工具。可以使用具有合适用户界面(UI)的任何数据终端设备进行输入该数据或从数据输送和存储介质读取数据，或从数据提供系统接受数据，经由数据传输介质以及数据交换网络来进行，例如用英特网。

因此，用户界面是这样一种工具，通过它用户可以与信息提供系统进行交流，可以输入、验证数据，以及将产生的信息报告或显示出来，或进行进一步传送、存储，或在打印机上打印出来。

分析中临界值的概念包括测定分析物浓度是本领域技术人员所熟悉的，其通常指一个数值或一组数值，选来作为参考值(正常值)与异常值之间的界限，用于检测怀疑的样品。所述临界值是方法特异的，并取决于分析物浓度测试所选择的方法的特异性和灵敏度，参见例如 William J Marshall，Clinical Chemistry，Third Edition，1995，Mosby。

在输入分析物测量值之前，可将临界值输入进数据处理系统，或它们可以预储存在数据处理系统中。依据本发明当进行所述方法的时候，如果所述方法的灵敏度或特异性发生预料的变化，也可以修改临界值。

本发明的数据处理器执行比较性操作，按此操作将多种分析物的测量浓度与所述分析物各自的临界值或临界范围进行比较，将得到的比较结果合并，产生相应于所述比较结果的组合并任选产生输入数据处理器的其它数据或参数的信息，所述信息可以显示在例如用户界面的显示器上。

数据处理器形成的信息可采取诊断结果的形式显示在显示器的窗口中，或以治疗建议的形式，或进一步观察或检测的建议的形式，显示在相同或不同显示器窗口中。

因此依照本发明，依据得到的比较结果的特定组合，主要的诊断可判断为为'正常(粘膜)'，'萎缩体性胃炎'(任选地为自体免疫型)、'萎缩窦性和体性胃炎'(广泛胃炎)、'萎缩窦性胃炎'、或'非萎缩性胃炎，补充'关于幽门螺杆菌感染存在与否的信息。

下表包括与不同诊断相关的比较结果的特定组合，此时分析物为 Hp-标志物例如 Hp-抗体、胃蛋白酶原 I 以及胃泌素。

在表中，

Hp-co 指 Hp 标志物临界值

P-coI 指胃蛋白酶原 I 第一临界

IP-coII 指胃蛋白酶原 I 第二临界值

G-coI 指胃泌素下限临界值，

G-coII 指胃泌素上限临界值。

诊断	Hp-标志物	PGI	胃泌素
正常	≤Hp-co	≥P-coI	任何
萎缩体性胃炎	≤Hp-co	<P-coI	≥G-coII
萎缩窦性/体性胃炎	≤Hp-co	<P-coI	<G-coII
萎缩窦性/体性胃炎	>Hp-co	<P-coI	<G-coI
萎缩窦性胃炎	>Hp-co	≥P-coI	<G-coI
萎缩窦性胃炎	>Hp-co	<P-coII	G-coI-G-coII
非萎缩性胃炎	>Hp-co	≥P-coII	G-coI-G-coII
非萎缩性胃炎	>Hp-co	≥P-coI	>G-coII
萎缩体性胃炎	>Hp-co	<P-coI	>G-coII

从表中可以看出，幽门螺杆菌标志物将特定组合分成两组，其中测量的分析物 Hp 标志物高于或低于 Hp 标志物(Hp-co)临界值。当 Hp-标志物值等于或小于临界值时，PGI 值等于或高于第一 PG 临界值(P-col)表征正常粘膜；而如果 PGI 值小于所述临界上限，胃泌素值等于或高于胃泌素(G-coII)临界值上限，表征萎缩体性胃炎；而如果该值小于所述临界值，表明为萎缩窦性/体性胃炎，即广泛胃炎。除了正常粘膜的诊断中胃泌素为'任何值'外，也可应用胃泌素(GcoIII)第三最低临界值，胃泌素浓度高于该值应该表征为正常粘膜。

在另一方面，当 Hp-值高于其临界值，以及胃泌素值小于其临界下限(G-col)的时候，如果胃蛋白酶原 I 也小于其第一临界，表征为广泛胃炎；如果胃蛋白酶原 I 等于或高于其第一临界，表征为萎缩窦性胃炎。如果胃泌素值在临界范围内(G-coI-G-coII)，并且胃蛋白酶原 I 小于其第二临界值(P-coII)，表征也为萎缩性胃窦胃炎；但当胃蛋白酶原 I 等于或高于其第二临界的时候，表征为非萎缩性胃炎。最终，当胃泌素高于临界上限(G-coII)，以及胃蛋白酶原 I 等于或高于第一临界的时候，表征为非萎缩性胃炎；但当胃蛋白酶原小于第一临界的时候，指示为萎缩体性胃炎。在上表中，当 Hp 标志物存在的时候，例如测定抗原，而不是测定抗体浓度，表格只包括样品中抗原存在或缺失的选项。

上述诊断可进一步补充以下信息：关于发展为消化道(胃和/或十二指肠)溃疡危险以及与其关联的危险指数，以及癌危险的可能性，及其关联危险指数。消化道溃疡和癌危险标准的建立基于测量的 PGI 和 G-17 值与其临界及参考值的比较，已经分别在 WO 00/67035 及 WO 96/15456 进行了描述。消化道溃疡和癌关联的不同危险指数已经在例如 Gastroenterology Clinics of North America, Volume 29, No. 3 (2000)中进行了详细描述，特别参考第 586 页，其中公开了在消化道溃疡及癌中与正常、非萎缩性的、轻度、中度及严重的胃窦和胃体粘膜萎缩相关的多种危险指数都用图表的形式表示。

例如当以诊断的形式创建显示的信息时，进一步要考虑的可选参数可为病人年龄、状况例如反流症，消化不良，和/或贫血症，或其它症状及疾病状况，因此依据本发明的实施方案，提及的症状或疾病可以输入数据处理器作为布尔逻辑参数。

上面公开的表格可以补充，例如，年龄临界值，例如，病人的年龄大于 45 岁合并消化不良以及幽门螺杆菌感染以及非萎缩性胃炎或萎缩体性胃炎，除了关于胃粘膜状态的诊断，也为幽门螺杆菌感染的病人提出治疗的建议。

另外，例如萎缩体性胃炎的诊断任选地并发各个年龄阶段的有害贫血症，该诊断可以提出检测血清中维生素 B12 及高半胱氨酸的建议，也可能建议用 B12 维生素进行补充治疗。

本发明也涉及试剂盒，包括从样品测量胃蛋白酶原 I 和/或胃泌素浓度的工具，和/或用于测定幽门螺杆菌标志物浓度或存在的工具。该试剂盒因此包括多种工具，例如用于测量被怀疑分析物的浓度或存在的试剂，装在不同的

容器中，但包含在同一个包装中。该试剂盒也可包含使用说明。另外，该试剂盒包含计算机程序产品，体现在计算机可读介质以及包括计算机编码方法，当在计算机上运行的时候，它可适合用来执行下列步骤：比较分析物浓度的测量值与其预定的临界值，以提供比较结果的组合，其与任选存在的其它输入的数据一起在计算机上使用时作为产生信息的基础。计算机程序产品可包括预存的一种或多种被测量的分析物临界值，或这些值可在使用的时候输入。当使用试剂盒的时候，需要用同样试剂盒或使用其它工具或试剂盒测量至少一种分析物的浓度，以及任何其它分析物的浓度，此时在计算机上运行该程序，输入这些数据。

本发明其它目的是计算机程序产品，体现在计算机可读介质以及包括计算机编码工具，当其在计算机上运行的时候可适合执行下列步骤：比较分析物浓度测量值，例如分析物 Hp-标志物、PGI 及胃泌素、与其预定的临界值，得到比较结果组合，任选与其它输入的数据一起产生信息。

参考附图 1，公开了依据本发明的实施方案，其中图表代表检测流程(方案)或'分支状诊断路径(decision tree)'。每一种分析物的临界值是那些在图表中标注出来、并在下文中要参考的数值，已经证实对普通人群可以得到准确的诊断。该方法应当被用来测量分析物浓度、和/或的灵敏度以及要求的特异性，此时自然地也可能使用其它或更多或更少改进的临界值。

使用的样品是血清样品，分析的胃泌素为胃泌素-17(G-17)。依据我们以前的研究，用于确定萎缩性胃炎的血清胃蛋白酶原 I 临界值为 20-30μg/l，取决于所述方法的特异性和灵敏度，其相应于约 450-690pmol/l。在本实例中，我们使用数值 25μg/l 作为第一临界值用来判断胃体区域的萎缩性胃炎或萎缩性广泛胃炎。但依据本发明，当 G-17 在 G-17 临界范围内的时候，也可能使用第二 PGI 临界值用来分别区分胃窦(只有轻度萎缩体性胃炎)中的萎缩性胃炎和非萎缩性胃炎。在本发明的上下文中，该第二数值定义为第二临界值。在本实例中，我们已经使用 50μg/l 作为该第二临界值，数值约为第一临界值的两倍。如果另外还测量了胃蛋白酶原 II 分析物浓度，PGI 与 PGII 比值的第一临界值可为例如 2.5，第二临界可为例如，约 5。

在本例中，我们使用蛋白刺激后得到的血清胃泌素-17 浓度，即膳食后的胃泌素-17。'刺激'胃泌素-17(G-17st)临界范围的正常范围为 5~10pmol/l，因而下限 5pmol/l 为低临界值，上限为 10pmol/l 为高临界值，中间范围为第三

临界范围。另外，有胃泌素-17 最低的临界 0.5pmol/1，可用来表征具有正常 PGI 值(PGI>25pμg/1)的正常粘膜。未刺激 G-17 的相应值及范围约为刺激的给定值的一半。在本例中，我们使用幽门螺杆菌抗体作为 Hp-标志物，我们发现幽门螺杆菌抗体值的合适的临界值为约 30 EIU。

依据本例描述的实施方案，数据处理器进行 Hp-Ab 测量值与 Hp-Ab 的临界值(其显示为 30EIU)的比较。依据测量值高于、或等于或低于预定的临界值，数据处理器首先将 G-17st 测量值与其临界范围进行比较，并在后续的比较中，数据处理器将进行 PGI 与其第一临界值的比较。

如果在第一种情况下，G-17st 小于低临界值，或高于其高临界值，数据处理器将执行 PGI 与其所述第一临界值比较。当 G-17st 小于其低临界且 PGI 小于其第一临界值的时候，数据处理系统将产生关于萎缩窦性和体性胃炎(广泛胃炎)的诊断信息，但是如果 PGI 等于或高于第一临界值，产生的信息将与萎缩性窦性胃炎相关联。

当 G-17st 高于其临界上限以及 PGI 小于 PGI 第一临界值的时候，产生的信息将与萎缩性体性胃炎相关；但是如果 PGI 测量值等于或大于 PGI 第一临界值，产生的信息将涉及非萎缩性胃炎。如果 PGI 测量值高、和等于或高于 PGI 第二临界值以及 G-17st 在临界范围内，将显示同样的诊断。而如果 PGI 测量值小于 PGI 第二临界值，且 G-17st 在临界范围内，诊断显示为胃窦区域萎缩性胃炎。

另一方面，如果 Hp-Ab 值低于或等于其临界值，数据处理器就会进行 PGI 测量值与 PGI 的第一临界值的比较。如果 PGI 测量值等于或高于所述临界值，在胃泌素-17st 值高于第三低临界值(在这种情况下为 0.5pmol/1)时，产生的信息将涉及正常粘膜诊断。但是，如果所述 PGI 测量值小于第一临界值，当 G-17st 测量值等于或高于临界上值的时候，将显示萎缩性体性胃炎的诊断信息，而当 G-17st 也很低的时候，即小于临界上限，将显示关于广泛胃炎诊断信息。在这种情况下，萎缩性体性胃炎将为自体免疫型。

如前所述，将其它参数输入数据处理系统，并将其与产生的信息合并，也可能提供其它的信息，例如，形成进一步治疗和/或进一步观察的建议，如建议进行内窥镜检查、测定 B12 维生素及高半胱氨酸水平、以及幽门螺杆菌感染的根除治疗的建议。

下列实施例用来说明本发明，但不对本发明构成任何限制。测量的分析物是血清胃蛋白酶原I，血清胃泌素-17以及幽门螺杆菌抗体；临界值是图1显示的那些数值。病人的年龄也包括进来作为一个参数，临界值为45岁。每个实施例作出各自的诊断并在适宜的时候提出建议进一步检查及治疗。

实施例1

血清胃蛋白酶原I	30μg/l
血清胃泌素-17st	20pmol/l
幽门螺杆菌抗体	10EIU
病人年龄	40岁

诊断意见：正常

1)无萎缩性胃炎

2)无幽门螺杆菌感染

3)无胃癌及消化道(十二指肠及胃)溃疡的危险；危险指数1X

进一步观察及治疗的建议：不建议进一步检查(例如，内窥镜检查)。

实施例2

血清胃蛋白酶原I	20μg/l
血清胃泌素-17st	20pmol/l
幽门螺杆菌抗体	10EIU
病人年龄	40岁

诊断意见：萎缩性体性胃炎

1)不像患消化道(十二指肠及胃)溃疡

2)自体免疫型萎缩性体性胃炎

3)胃癌危险性高(危险指数3~5X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。建议测定维生素B12及高半胱氨酸。

如果B12小于170pmol/l，维生素B12替代治疗。

实施例3

血清胃蛋白酶原I	20μg/l

血清胃泌素-17st 5pmol/l

幽门螺杆菌抗体 10EIU

病人年龄 40 岁

诊断意见：萎缩性窦性/体性胃炎

1)不像患消化道(十二指肠及胃)溃疡

2)胃癌危险性高(危险指数 3-90X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。建议测定维生素 B12 及高半胱氨酸。如果 B12 小于 170pmol/l，用维生素 B12 替代治疗。

实施例 4

血清胃蛋白酶原 I 20μg/l

血清胃泌素-17st 2pmol/l

幽门螺杆菌抗体 80EIU

病人年龄 40 岁

诊断意见：萎缩性窦性/体性胃炎

1)不像患消化道(十二指肠及胃)溃疡

2)胃癌危险性高(危险指数 3-90X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。建议测定维生素 B12 及高半胱氨酸。

如果 B12 小于 170pmol/l，维生素 B12 替代治疗。需要治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 5

血清胃蛋白酶原 I 30μg/l

血清胃泌素-17st 2pmol/l

幽门螺杆菌抗体 80EIU

病人年龄 40 岁

诊断意见：萎缩性窦性胃炎

1)消化道(十二指肠及胃)溃疡高危险(危险指数 10-20X)

2)胃癌危险性高(危险指数 18X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。需要治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 6

血清胃蛋白酶原 I	30 μ g/l
血清胃泌素-17st	8pmol/l
幽门螺杆菌抗体	80EIU
病人年龄	40 岁

诊断意见：萎缩窦性胃炎

1)消化道(十二指肠及胃)溃疡高危险(危险指数 10-20X)

2)胃癌危险性高(危险指数 18X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。需要治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 7

血清胃蛋白酶原 I	60 μ g/l
血清胃泌素-17st	8pmol/l
幽门螺杆菌抗体	80EIU
病人年龄	40 岁

诊断意见：非萎缩性胃炎

1)消化道(十二指肠及胃)溃疡危险增加(危险指数 10X)

2)胃癌危险性小(危险指数 1-2X)

进一步观察及治疗的建议：

不需要内窥镜检查。需要治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 8

血清胃蛋白酶原 I	50 μ g/l
血清胃泌素-17st	20pmol/l
幽门螺杆菌抗体	80EIU
病人年龄	40 岁

诊断意见：非萎缩性胃炎

1)消化道(十二指肠及胃)溃疡危险性高(危险指数 10X)

2)胃癌危险性小(危险指数 1-2X)

进一步观察及治疗的建议：

不需要内窥镜检查。治疗幽门螺杆菌感染需要。

实施例 9

血清胃蛋白酶原 I	20μg/l
血清胃泌素-17st	20pmol/1
幽门螺杆菌抗体	80EIU
病人年龄	40 岁

诊断意见：萎缩性体性胃炎

1)胃癌危险性高(危险指数 3-5X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。建议测定维生素 B12 及高半胱氨酸。

如果 B12 小于 170pmol/1，维生素 B12 替代治疗。治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 10

血清胃蛋白酶原 I	50μg/l
血清胃泌素-17st	20pmol/1
幽门螺杆菌抗体	80EIU
病人年龄	50 岁

诊断意见：非萎缩性胃炎

1)消化道(十二指肠及胃)溃疡危险性高(危险指数 10X)

2)胃癌危险性小(危险指数 1-2X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。如果有消化不良症，治疗幽门螺杆菌感染。

实施例 11

血清胃蛋白酶原 I	20μg/l
血清胃泌素-17st	20pmol/1
幽门螺杆菌抗体	80EIU

病人年龄 50 岁

诊断意见：萎缩性体性胃炎

1)胃癌危险性高(危险指数 3-5X)

进一步观察及治疗的建议：

建议内窥镜检查。

建议测定维生素 B12 及高半胱氨酸。

如果 B12 小于 170pmol/l，维生素 B12 替代治疗。如果有消化不良症，需要治疗幽门螺杆菌感染。

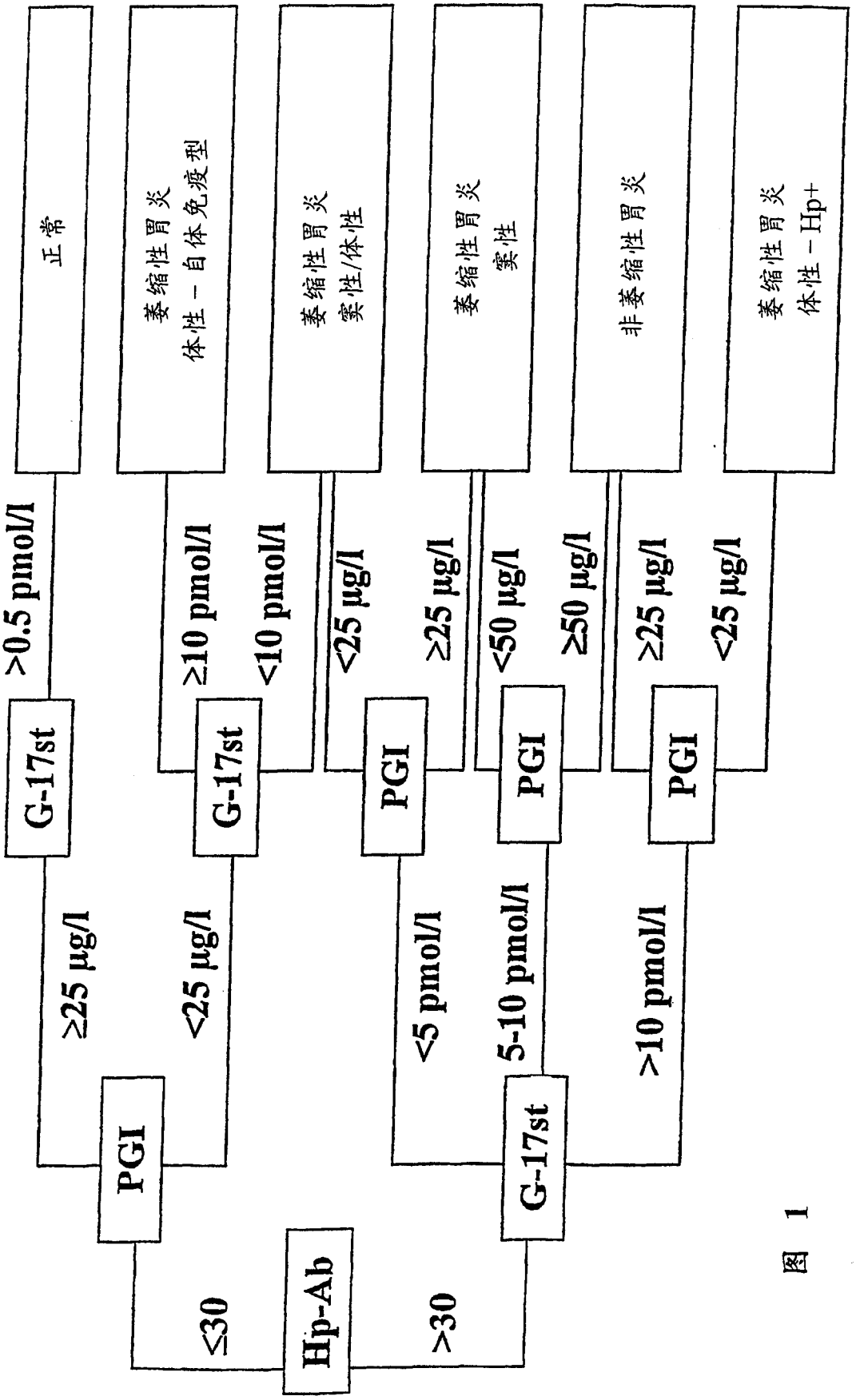
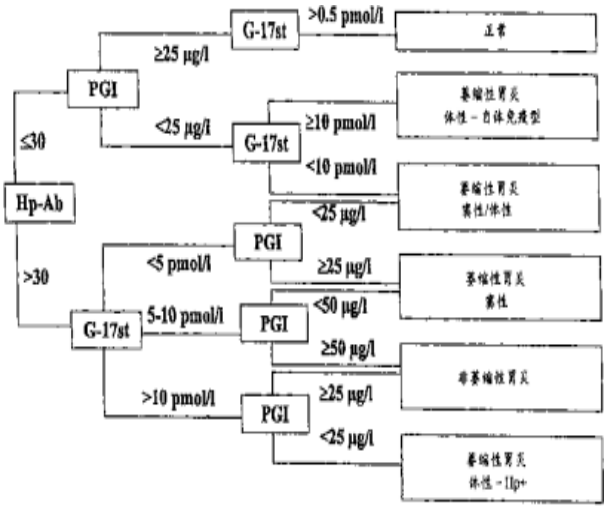

Hp-Ab
≤30
>30
PGI
G-17st
≥25 μg/l
<25 μg/l
>0.5 pmol/l
正常
G-17st
≥10 pmol/l
<10 pmol/l
萎缩性胃炎
体性－自体免疫型
PGI
<5 pmol/l
G-17st
5-10 pmol/l
>10 pmol/l
PGI
<25 μg/l
≥25 μg/l
萎缩性胃炎
窦性/体性
PGI
<50 μg/l
≥50 μg/l
萎缩性胃炎
窦性
PGI
≥25 μg/l
<25 μg/l
非萎缩性胃炎
萎缩性胃炎
体性－Hp+

图 1

专利名称(译)	一种用于诊断萎缩性胃炎的方法		
公开(公告)号	CN1484765A	公开(公告)日	2004-03-24
申请号	CN02803495.3	申请日	2002-01-04
[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	奥斯莫斯沃瓦尼米 马蒂哈科南 塔帕尼蒂厄萨南 彭蒂赛波南		
发明人	奥斯莫· 斯沃瓦尼米 马蒂· 哈科南 塔帕尼· 蒂厄萨南 彭蒂· 赛波南		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/569 G01N33/573 G01N33/68 G01N33/74		
CPC分类号	G01N33/74 G01N2333/595 G01N33/573 G01N2333/96472 G01N33/56922 G01N33/6893 G01N2800/062		
优先权	2001000019 2001-01-05 FI		
其他公开文献	CN1484765B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种通过测定分析物的胃蛋白酶原I(PGI)、胃泌素和幽门螺杆菌感染标志物来评估受试者胃粘膜状况的方法，特别是用于诊断胃粘膜的变化，例如萎缩性胃炎。所述方法包括从受试者的样品中测量胃蛋白酶原I及胃泌素浓度，并另外还测定幽门螺杆菌标志物(Hp - 标志物)的浓度或有无，以及将所述分析物的数据输入数据处理器，该处理器包括操作系统、用于收发和处理数据的工具，所述数据处理器适合执行下列步骤：将分析物浓度测量值与该分析物的预定临界值进行比较，得到受试者特定的测试比较结果的组合，并产生相应于该比较结果组合和任选地得到其它输入数据的信息。本发明也涉及特别用于本发明的所述方法中的试剂盒以及计算机程序产品。