

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PEPSINOGEN HUYẾT THANH VÀ VIÊM TEO NIÊM MẠC DẠ DÀY THEO PHÂN LOẠI OLGA

Vũ Trường Khanh¹

Trần Thị Hạnh²

Đào Trần Tiến¹

Phí Thị Thùy Ngân¹

Nguyễn Công Long¹

¹ Trung tâm Tiêu hóa – Gan mật,
Bệnh viện Bạch Mai

² Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện
Đa khoa tỉnh Nam Định

Tác giả chịu trách nhiệm:

Vũ Trường Khanh

Trung tâm Tiêu hóa – Gan mật,
Bệnh viện Bạch Mai

Email: vtruongkhanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/03/2021

Ngày phản biện: 05/04/2021

Ngày đồng ý đăng: 07/04/2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ pepsinogen huyết thanh và viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại khoa Tiêu hóa bệnh viện Bạch Mai từ tháng 3 – 12/2019 trên 95 đối tượng từ 40 tuổi được chẩn đoán viêm teo niêm mạc dạ dày. Tất cả bệnh nhân được xét nghiệm pepsinogen I, II và kháng thể Helicobacter Pylori.

Kết quả: Nồng độ pepsinogen I trung bình theo phân loại OLGA I, II, III-IV là $74,2 \pm 25,8$ ng/ml, $53,1 \pm 9,7$ ng/ml và $26,6 \pm 8,5$ ng/ml ($P < 0,05$). Tỷ lệ pepsinogen I/II theo phân loại OLGA I, II, III-IV là $6,1 \pm 1,9$; $5,3 \pm 1,5$ và $4,1 \pm 0,8$ ($P < 0,05$). Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ PGI, tỷ lệ PGI/II và mức độ viêm teo theo OLGA: $r = -0,539$ và $r = -0,308$ ($P < 0,05$). Với giá trị ngưỡng của Nhật Bản PGI < 70 ng/ml và PGI/II < 3 chưa thể phân biệt viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nặng III-IV và nhẹ I-II ($P = 0,536$; 95% CI: 0,12-62,2).

Kết luận: Nồng độ PGI và tỷ lệ PGI/II tương quan nghịch với mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày. Nếu áp dụng giá trị ngưỡng pepsinogen của Nhật Bản thì chưa tìm ra được bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nặng III-IV.

Từ khóa: Viêm teo niêm mạc dạ dày, pepsinogen huyết thanh, phân loại OLGA.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày được thừa nhận tiến triển từ viêm teo mạn tính niêm mạc dạ dày, dị sản ruột, loạn sản, rồi trở thành ung thư [1]. OLGA là hệ thống phân loại dựa vào mô bệnh học giúp đánh giá mức độ viêm teo mạn tính niêm mạc dạ dày từ giai đoạn 0, I, II, III, IV [2]. Mức độ viêm teo nặng bao gồm giai đoạn III và IV làm tăng nguy cơ tiến ung thư và ung thư dạ dày [3]. Việc đánh giá viêm teo mạn tính niêm mạc dạ dày

bằng OLGA là rất chính xác, tuy nhiên không thể nào tiến hành nội soi dạ dày toàn bộ cho mọi người, mặt khác có thể đánh giá bằng những phương pháp đơn giản hơn và không cần phải nội soi như xét nghiệm nồng độ pepsinogen trong huyết thanh. Pepsinogen I, II (PGI, PGII) được các tế bào chính của niêm mạc vùng thân vị và đáy vị dạ dày tiết ra. Riêng PGII còn được tiết ra bởi các tế bào chính ở vùng niêm mạc hang vị, môn vị và hành tá tràng. Vì vậy, khi

viêm teo niêm mạc dạ dày làm giảm nồng độ PGI và tỉ lệ PGI/II trong huyết thanh giảm đi. Có một số nghiên cứu cho thấy có thể sử dụng xét nghiệm pepsinogen trong việc phát hiện mức độ nặng của viêm teo niêm mạc dạ dày [4], [5]. Tại Nhật Bản dùng giá trị ngưỡng xét nghiệm PGI < 70 ng/ml và PGI/II < 3 để coi là bệnh nhân có viêm teo niêm mạc dạ dày nặng và có nguy cơ ung thư dạ dày để nội soi dạ dày [6]. Chúng tôi nghiên cứu mục đích tìm hiểu mối liên quan giữa PGI, tỉ lệ PGI/II với mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiến hành nghiên cứu tiến cứu ở 95 bệnh nhân tuổi ≥ 40 , bệnh nhân được chẩn đoán viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA. Đây là số liệu trích ra từ đề tài cấp quốc gia “*Ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử, hóa sinh và nội soi trong sàng lọc, chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày sớm*”.

Bệnh nhân được nội soi trên hệ thống máy nội soi Fujifilm BL 7000 hoặc EPX 4450 với dây nội soi 600 và 760 thời gian từ tháng 3 – tháng 12/ 2019, tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai. Tiêu chuẩn loại trừ: loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản, ung thư dạ dày, bệnh nhân đã cắt dạ dày.

Bệnh nhân được tiến hành nội soi lấy sinh thiết 5 mảnh: 2 mảnh tại thân vị ở bờ cong lớn và bờ cong nhỏ, 2 mảnh tại hang vị ở bờ cong lớn và bờ cong nhỏ và 1 mảnh ở phía trên góc bờ cong nhỏ. Các mảnh sinh thiết được các bác sỹ tại trung tâm Giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai đọc theo tiêu chuẩn OLGA: không viêm teo là 0 điểm, teo nhẹ (các tuyến giảm 1 - 30%) là 1 điểm, teo vừa (các tuyến giảm 31- 60 %) là 2 điểm, teo nặng (các tuyến giảm > 60 %) là 3 điểm. Từ các điểm số viêm teo tại các vị trí mà tính ra các giai đoạn từ 0 – IV [2]. Mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày nhẹ bao gồm giai đoạn I, II theo

phân loại OLGA và mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày nặng bao gồm giai đoạn III, IV theo phân loại OLGA. Mỗi bệnh nhân được lấy 6 ml máu quay ly tâm tách huyết thanh và bảo quản ở nhiệt độ âm 700C. Xét nghiệm PGI, PGII được tiến hành trên máy ARCHITECT 18000 Abbott tại khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch vi hạt hóa phát quang.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên phần mềm Epidata 7.0 và phần mềm xử lý thống kê SPSS 25.0.

Đạo đức nghiên cứu: Bệnh nhân tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu và xét nghiệm pepsinogen, kháng thể H.P và sinh thiết giải phẫu bệnh miễn phí.

3. KẾT QUẢ

Kết quả có 95 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu và OLGA

Đặc điểm	N=95
Tuổi	55,8 $\pm$ 10,2
Giới: nam/nữ	42/53 (44,2 %/55,8 %)
Nhiễm H.P	60/95 (63,2 %)
Mức độ viêm teo theo OLGA	
I	62 (65,3 %)
II	27 (28,4 %)
III	4 (4,2%)
IV	2 (2,1%)

Bệnh nhân tiến hành nghiên cứu tuổi từ 40 - 80 (trung bình 55,8 $\pm$ 10,2). Có 42 bệnh nhân nam và 53 bệnh nhân nữ, tỉ lệ nam/nữ là 0,79. Bệnh nhân được chia hai nhóm viêm teo nặng và nhẹ, có 6 (6,3%) bệnh nhân bị viêm teo mức độ nặng (III -IV) và 89 (93,7%) bệnh nhân bị viêm teo mức độ nhẹ (I - II). Tỉ lệ nhiễm H.P là 63,2%. Tỉ lệ nhiễm H.P trong bảng 2 tăng cao theo mức độ viêm teo theo phân loại OLGA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,029$.

Bảng 2. Liên quan giữa mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo OLGA với nhiễm H.P, tuổi và giới

Mức độ viêm teo theo OLGA	Tuổi	Giới (Nam/Nữ)	Nhiễm H.P
I	55,5 ± 10,5	28/34 (45,2%)	34/62 (54,8%)
II	55,1 ± 9,7	10/17 (37%)	20/27 (74,1%)
III - IV	61,7 ± 9	4/2 (66,7%)	6/6%
P	0,3	0,45	0,029

Kết quả bảng 2 cho thấy không có sự liên quan giữa mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA với tuổi và giới với $p = 0,3$ và $p = 0,45$. Nhưng mức độ viêm teo có xu hướng tăng theo tuổi. Bảng 3 cho thấy không

xuất hiện viêm teo niêm mạc dạ dày nặng ở tuổi dưới 50, dưới 50 tuổi cả 27 bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nhẹ giai đoạn I và II. Mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày có liên quan tới tình trạng nhiễm H.P với $p = 0,029$.

Bảng 3. Mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo OLGA với nhóm tuổi

Mức độ	Tuổi 40 – 49 (%)	Tuổi 50 – 59 (%)	Tuổi 60 – 69 (%)	Tuổi > 70 (%)	Tổng
Giai đoạn I	19 (70,4)	22 (59,5)	14 (70)	7 (63,6)	62
Giai đoạn II	8 (29,6)	11 (29,7)	5 (25)	3 (27,3)	27
Giai đoạn III	0	3 (8,1)	0	1 (9,1)	4
Giai đoạn IV	0	1 (2,7)	1 (5)	0	2
Tổng	27	37	20	11	95

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ pepsinogen và mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA

Mức độ viêm teo theo OLGA	PGI (ng/ml)	PGII (ng/ml)	Tỉ lệ PGI/II
I	74,2 ± 25,8	12,9 ± 5,2	6,1 ± 1,9
II	53,97 ± 9,7	10,9 ± 4,4	5,3 ± 1,5
III - IV	26,6 ± 8,5	6,7 ± 2,6	4,1 ± 0,8
P	0,00	0,006	0,01

Nồng độ PGI, II và tỉ lệ PGI/II trong bảng 3 cho thấy giảm theo mức độ nặng của viêm teo

niêm mạc dạ dày theo OLGA với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ PGI và tỉ lệ PGI/II với mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA

Mức độ tương quan (N=95)	PGI	Tỉ lệ PGI/II
R	- 0,539	- 0,308
P	0,000	0,002

Kết quả nghiên cứu từ bảng 5 cho thấy nồng độ PGI càng giảm khi có viêm teo niêm mạc dạ dày nặng với mức độ tương quan mạnh $r = - 0,539$ với $p < 0,05$; Tỉ lệ PGI/II giảm khi có viêm teo niêm mạc dạ dày nặng với tương quan mức độ trung bình $r = - 0,308$ với $p < 0,05$.

Bảng 6. Giá trị ngưỡng của PG và mức độ viêm teo nặng của niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA

Giai đoạn OLGA	PG (+)	PG (-)	Tổng
I-II	2	87	89
III-IV	0	6	6
Tổng	2	93	95

Từ bảng 6 nếu chọn ngưỡng PG (+) khi mà $PGI < 70$ ng/ml và tỉ lệ $PGI/II < 3$ chỉ số pepsinogen không có khả năng phân biệt mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày nặng (giai đoạn OLGA III - IV) với viêm teo niêm mạc dạ dày nhẹ với $p = 0,536$ (95% CI: 0,12 - 62,2).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm teo niêm mạc dạ dày chủ yếu là mức độ nhẹ với 89/95 bệnh nhân chiếm 93,7% và chỉ có 6/95 (6,3%) viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nặng theo phân loại của OLGA. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh của Quách Trọng Đức với 152/165 (92%) bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày mức

độ nhẹ và 13/165 (8%) viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nặng theo phân loại của OLGA [7]. Trong một nghiên cứu của Wang X cho thấy với 131/1154 (80%) bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nhẹ và 23/154 (8%) theo phân loại của OLGA [8]. Như vậy, qua hai nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Quách Trọng Đức tỉ lệ viêm teo niêm mạc dạ dày mức độ nặng là ít gặp với tỉ lệ 6 - 8% thấp hơn so với nghiên cứu Wang X với tỉ lệ 15% của Trung Quốc. Mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày tăng theo tuổi [9], trong nghiên cứu này mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày có tăng theo tuổi trong bảng 2 nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p = 0,3$, và mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày nặng chỉ xuất hiện ở người trên 50 tuổi. Tỉ lệ nhiễm H.P chung khi có viêm teo niêm mạc dạ dày là 62,3%, ở nhóm viêm teo nặng cao hơn so với nhóm viêm teo niêm mạc dạ dày nhẹ trong bảng 2 với $p < 0,05$ cũng giống tác giả Zhu Y [10].

Nồng độ PG trung bình trong nghiên cứu này là PGI là $65,2 \pm 25,5$ ng/ml, PG II là $12 \pm 5,2$ ng/ml cũng tương tự như của tác giả Hồ Đăng Quý Dũng PGI là $69,3 \pm 48,4$ ng/ml, PG II là $15,3 \pm 13,2$ ng/ml [11] thấp hơn so với tác giả Nguyễn Thị Duyên PGI là $72,9 \pm 56$ ng/ml, PG II là $14,1 \pm 9,9$ ng/ml [12]. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Duyên chọn bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày không dựa trên giải phẫu bệnh như chúng tôi, mà dựa trên nội soi theo phân loại của Kimura – Katemoto. Trong nghiên cứu này nồng độ PGI, PGI/II và tỉ lệ PGI/II (Bảng 4) giảm dần theo mức độ viêm từ giai đoạn I đến IV theo phân loại OLGA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$ kết quả này cũng tương tự như công bố của Wang X năm 2017 [8]. Từ kết quả bảng 5 cho nồng độ PGI càng giảm khi viêm teo niêm mạc dạ dày nặng theo phân loại OLGA với mức độ tương quan nghịch mạnh $r = - 0,539$, $p < 0,05$; Tỉ lệ PGI/II giảm khi có viêm teo niêm mạc dạ dày nặng theo phân loại OLGA với tương quan nghịch

mức độ trung bình $r = -0,308$ với $p < 0,05$ điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Rugge M. năm 2010 có mối tương quan chặt chẽ [13]. Trên thế giới nhiều tác giả cho thấy có thể sử dụng xét nghiệm pepsinogen thay thế cho nội soi sinh thiết dạ dày để sàng lọc đối tượng có viêm teo nặng đây là nhóm nguy cơ cao ung thư dạ dày cần phải nội soi [14], [15]. Tại Nhật Bản cũng không thể nào tiến hành nội soi dạ dày cho tất cả mọi người vì vậy đã dùng xét nghiệm pepsinogen với ngưỡng $\text{PGI} < 70 \text{ ng/ml}$ và $\text{PGI/II} < 3$ để sàng lọc tìm ra người có nguy cơ cao ung thư dạ dày phải nội soi [16]. Nếu lấy ngưỡng này để phân biệt bệnh nhân có viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA nặng hay nhẹ thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng chưa thể phân biệt được với $p = 0,536$ (95% CI: 0,12 - 62,2).

5. KẾT LUẬN

Nồng độ PGI và tỉ lệ PGI/II có mối tương quan nghịch với mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Với kết quả trong nghiên cứu này chưa thấy ngưỡng $\text{PGI} < 70 \text{ ng/ml}$ và $\text{PGI/II} < 3$ có thể phân biệt được mức độ viêm teo nặng và nhẹ của niêm mạc dạ dày theo phân loại OLGA, $p = 0,536$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut*, 2004; 53(9):1217-1219.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Digestive and liver disease*, 2008; 40(8):650-658.
- Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*, 2007; 56(5):631-636.
- Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2006; 4(3):306-314.
- Daugule I, Sudraba A, Chiu HM, et al. Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2011, 23(4):302-307.
- Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *The American journal of gastroenterology*, 2003; 98(4):735-739.
- Quach DT, Le HM, Hiyama T, et al. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter*, 2013; 18(2):151-157.
- Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2017; 52(8):822-827.
- Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World journal of gastroenterology*, 2011; 17(41):4596-4601.
- Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 2016; 22(13):3670-3678.
- Trịnh Tuấn Dũng, Mai Hồng Bằng, Tạ Long và cộng sự. Nghiên cứu mối liên quan nồng độ Pepsinogen, gastrin huyết thanh và tổn thương mô bệnh học viêm dạ dày mạn. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 2012; 16(2):178 - 183.

12. Vũ Thị Duyên, Vũ Trường Khanh. Nghiên cứu nồng độ pepsinogen huyết thanh ở bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày trên nội soi theo phân loại Kimura - Katemoto. *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 2020; 58:3574-3578.
13. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2010; 31(10):1104-1111.
14. Dong Z, Zhang X, Chen X, Zhang J. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study. *Clinical laboratory*, 2019; 65(12).
15. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2017; 46(7):657-667.
16. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*, 1999; 44(5):693-697.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM PEPSINOGEN AND ATROPHIC GASTRITIS ACCORDING TO OLGA CLASSIFICATION

Objectives: This study aimed to evaluate the association of the serum pepsinogen and the atrophic gastritis stage according to the OLGA classification.

Material and Methods: A cross-sectional study was conducted with 95 patients at the age from 40 in the Department of Gastroenterology of Bach Mai hospital from March to December 2019. All patients were histopathologically diagnosed with atrophic gastritis according to OLGA classification. The level of serum pepsinogen I, pepsinogen II and *Helicobacter pylori* (H.P) antibody were measured.

Results: The mean level of PGI decreased significantly from stage I (74.2 ± 25.8 ng/ml), stage II (53.1 ± 9.7 ng/ml) to stage III-IV (26.6 ± 8.5 ng/ml) ($P < 0.05$). The PG I/II ratios were significantly different between stage I (6.1 ± 1.9), stage II (5.3 ± 1.5), and stage III-IV (4.1 ± 0.8) ($p < 0.05$). The significantly negative correlations were found between the level of PGI or PGI/II ratio and the severity of atrophic gastritis ($r = -0.539$ and $r = -0.308$, $P < 0.05$). The cut off value with PGI < 70 ng/ml and PGI/II < 3 could not be able to distinguish between severe atrophic gastritis (stage III-IV) and mild atrophic gastritis (stage I-II) ($P = 0.536$; 95% CI: 0.12 – 62.2).

Conclusion: There were significantly negative correlations between PGI or PGI/PGII ratio and the OLGA gastritis stage. The cut off value of Japan with PGI < 70 ng/ml and PGI/II ratio < 3 could not find patients with atrophic gastritis stage III - IV.

Keywords: Atrophic gastritis, serum pepsinogen, OLGA classification.