

## 系统性硬化症继发胃肠道受累与胃蛋白酶原、 胃泌素的相关分析\*

陈园园<sup>1</sup> 屠文震<sup>1</sup> 陈冬冬<sup>1</sup> 于伶<sup>1</sup> 王蕾<sup>1</sup> 李小玲<sup>1</sup> 张嘉倩<sup>1</sup> 于文文<sup>1</sup> 赵荫环<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析系统性硬化症(SSc)继发胃肠道受累与胃蛋白酶原(PG)、胃泌素(GAS)的相关性。方法:选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月在上海市中西医结合医院风湿科住院诊治的 102 例 SSc 患者,其中继发胃肠道受累者 64 例,未继发胃肠道受累者 38 例,比较 2 组间患者性别、年龄、病程、SSc 分型及胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)及胃蛋白酶原比值(PGR)等差异。结果:102 例 SSc 患者中,男 13 例(12.75%),女 89 例(87.25%);年龄 20~70 岁,平均(48.63±11.35)岁;病程 6~444 个月,平均(116.11±91.06)个月;胃肠道分级中 0 级 38 例,1 级 12 例,2 级 49 例,3 级 3 例。不同胃肠道受累评分级间的性别、年龄及病程分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。同时不同组别中 PG I、PG II 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),可见随胃肠道受累程度加重,PG I 及 PG II 呈上升趋势。而 GAS、PGR 在各组中差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:血清 PG I、PG II 测定可作为评估 SSc 胃肠道受累程度的一种无创、可重复性高的辅助手段。

**[关键词]** 系统性硬化症;胃肠道受累;胃蛋白酶 I;胃蛋白酶 II;胃泌素

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.05.06

[中图分类号] R593.2 [文献标志码] A

## Correlation analysis of pepsinogen and gastrin in secondary gastrointestinal involvement in systemic sclerosis

CHEN Yuanyuan TU Wenzhen CHEN Dongdong YU Ling WANG Lei  
LI Xiaoling ZHANG Jiaqian YU Wenwen ZHAO Yinhuan

(Department of Rheumatology, Shanghai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai, 200086, China)

Corresponding author: ZHAO Yinhuan, E-mail: zhaoyinhuan@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To analyze the correlation between pepsinogen(PG),gastrin(GAS) and gastrointestinal involvement in systemic sclerosis(SSc). **Methods:** The data of 102 patients with SSc who were hospitalized in the Department of Rheumatology, Shanghai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from December 2020 to December 2021 were selected for retrospective analysis. Among them, 64 patients had secondary gastrointestinal tract involvement, and 38 patients had no gastrointestinal tract involvement. The gender, age, disease duration, SSc type, pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), and pepsinogen ratio(PGR) were compared between the two groups. **Results:** Among the 102 SSc patients, there were 13 males(12.75%) and 89 females(87.25%). In the gastrointestinal tract classification, 38 patients were grade 0, 12 patients were grade 1, 49 patients were grade 2, and only 3 patients were grade 3. The age ranged from 20 to 70(48.63±11.35) years old; the disease duration was 6 to 444(116.11±91.06) months. There was no difference in gender distribution, age distribution and disease course distribution among different gastrointestinal involvement scores( $P>0.05$ ). At the same time, the differences in PG I and PG II in different groups were statistically significant( $P<0.05$ ). It can be seen that with the severity of gastrointestinal involvement, PG I and PG II showed an upward trend. However, there were no significant differences in GAS and PGR among the groups( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The determination of serum PG I and PG II can be used as a non-invasive and highly reproducible auxiliary method for evaluating the degree of gastrointestinal involvement in SSc.

**Key words** systemic sclerosis; gastrointestinal involvement; pepsin I; pepsin II; gastrin

系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种

难治性自身免疫性疾病,好发于中年女性<sup>[1]</sup>。成纤维细胞的激活、血管功能障碍和免疫紊乱都参与了SSc的发展,但疾病发展的确切机制尚不清楚。SSc根据皮肤硬化范围通常分为肢端型皮肤SSc

\*基金项目:2020 年度上海市虹口区卫生健康委员会中医药科研课题(No:HKQ-ZYY-2020-39)

<sup>1</sup>上海市中西医结合医院风湿科(上海,200086)

通信作者:赵荫环,E-mail:zhaoyinhuan@medmail.com.cn

(lcSSc)和弥漫型 SSc(dcSSc)。SSc 病变可显示出进展到肾脏、心脏、肺、胃肠道等内脏器官的风险<sup>[2]</sup>。其中食管是最常受累的器官<sup>[2]</sup>。食管平滑肌萎缩并被纤维组织取代,导致远端食管严重运动障碍,最终导致生活质量下降<sup>[3]</sup>。其中与胃食管反流病相关的症状在 SSc 患者中最为常见,患病率约为 35%,而吞咽困难仅在约 4% 的患者可见<sup>[4]</sup>。另据报道高达 50% 的患者出现胃功能障碍,表现包括早期饱腹感、浮肿、恶心和腹部不适。但因 SSc 患者行胃镜检查存在操作困难及价格相对昂贵,故临床患者少有行胃镜检查,不利于 SSc 患者胃肠道病情评估。有研究发现在不同消化道疾病,如反流性食管炎、慢性萎缩性胃炎及胃癌之间,血清胃蛋白酶原(PG)和胃蛋白酶原比值(PGR)存在差异,可对诊断和评估病情提供帮助<sup>[5]</sup>。同时已有研究证明血清 PG 值联合胃食管反流病自测量表(Gerd Q)评分可作为老年胃食管反流病(GERD)评估的一种敏感、无创的检查手段<sup>[6]</sup>。针对于此,本研究对 SSc 患者资料进行分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 12 月—2021 年 12 月在上海市中西医结合医院风湿科住院诊治的 SSc 患者 102 例。其中男 13 例,女 89 例;年龄 20~70 岁,平均(48.63±11.35)岁;病程 6~444 个月,平均(116.11±91.06)个月;有胃肠道受累表现者 64 例,无胃肠道受累表现者 38 例。所有患者均符合 2013 年 ACR/EULAR 制定的 SSc 分类诊断标准。本研究已通过我院伦理委员会审查,所有研究对象自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合 2013 年 ACR/EULAR SSc 分类标准;②年龄 18~70 岁;③糖皮质激素用量(泼尼松)≤15 mg,免疫抑制剂剂量稳定。

**1.2.2 排除标准** ①重叠综合征:除外合并其他风湿病如类风湿关节炎、痛风、脊柱关节炎、系统性红斑狼疮、多肌炎等的 SSc 患者;②合并心、肝、肾、脑、肺和造血系统等严重原发性疾病患者;③精神病患者;④经内镜检查、上消化道 X 线检查、病理等检查能证实有消化道肿瘤、上消化道(不全)梗阻、贲门失弛缓症等病变者;⑤有胃溃疡或胃出血等严重胃肠道疾病的患者;⑥哺乳期及查血 HCG 为阳性的妇女;⑦晚期 SSc 患者。

### 1.3 方法

所有患者需记录详细的个人信息、SSc 分型、是否患有 GERD、皮肤(参照 Rodnan 改良评分)、疾病活动度(参照 Medsger 系统性硬化症严重性评分)、胸部 CT 及实验室检查结果[血常规,肝、肾功能、ENA、红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白、

PG I、PG II、PGR、胃泌素(GAS)等]。用药的情况被详细记录在案,包括糖皮质激素、质子泵抑制剂(PPI)、促胃肠道动力药、免疫抑制剂、中药等用药情况。

### 1.4 诊断标准

**1.4.1 SSc 分类标准** 根据 2013 年 ACR/EULAR SSc 分类标准:双手手指皮肤增厚并延伸至掌指关节(足以诊断的标准)(9 分);手指皮肤硬化(仅计最高分);手指肿胀(2 分)、指硬皮病(远指关节延伸至掌指关节,接近指关节)(4 分);指端损伤(仅计最高分);指尖溃疡(2 分)、指尖凹陷性瘢痕(3 分);毛细血管扩张(2 分);甲襞毛细血管异常(2 分);肺动脉高压和(或)间质性肺病(2 分)(最高得 2 分);雷诺现象(3 分);硬皮病相关抗体(最高得 2 分);抗着丝点抗体(3 分)、抗拓扑异构酶-1 抗体(3 分)、抗 RNA 多聚酶-III 抗体(3 分)。总分值由每个条目中的最高分值相加得出,得分≥9 分的患者分类为 SSc。

**1.4.2 胃肠道受累分组** 根据 Medsger SSc 严重性评分<sup>[7]</sup>中胃肠道受累评分:0 分(正常):食管正常;小肠正常;1 分(轻度):食管远端蠕动迟缓;小肠功能障碍;2 分(中度):细菌过度繁殖,需应用抗生素;3 分(重度):吸收不良综合征;假性肠梗阻发作;4 分(晚期):需要静脉营养支持。

**1.4.3 GERD 诊断** 参照世界胃肠病学组织(WGO)编订的《胃食管反流病全球指南(2015 年)》中对于 GERD 症状表现,制定西医诊断标准如下:①典型症状:烧心和(或)反流;非典型症状:胃脘灼痛(排除心源性胸痛)、胃胀、嗝气等;食管外表现:咳嗽、咽异物感、哮喘等;②24 h 食管 pH 监测证实有反流存在,和(或)通过食管胆红素测定证实有胆汁反流;③Gred Q 量表评分≥8 分;④胃镜及病理检查明确诊断:非糜烂性食管炎(NERD)、反流性食管炎(RE)、Barrett 食管(BE)。符合①+②或符合③或符合④者即可诊断为 GERD。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。其中符合正态分布的定量资料采用  $\bar{X} \pm S$  表达,组间比较选用  $t$  检验进行分析;属于非正态分布定量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  表达,组间比较选用秩和检验进行分析。分类指标的描述使用例(%),组间比较选取  $\chi^2$  检验进行分析。等级资料或非正态分布资料比较采用 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本临床资料比较

本研究中总共入组 SSc 患者 102 例,包括男 13 例(12.75%),女 89 例(87.25%)。胃肠道评分中 0 分 38 例,1 分 12 例,2 分 49 例,3 分 3 例。不同组

别的性别分布、年龄分布及病程分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

## 2.2 胃肠道受累程度评分与 GAS、PG I、PG II 及 PGR 比较

102例SSc患者中,有胃肠道受累表现者64例,无胃肠道受累表现者38例。不同组别中PG I、PG II差异有统计学意义( $P<0.05$ ),同时可见随胃肠道受累程度加重,PG I及PG II呈上升趋势。而GAS、PGR在各组中差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

## 2.3 SSc-GERD 诊断与 PG I、PG II 及 PGR 相关性分析

**2.3.1** 2组患者一般资料分析 本研究中共102例SSc患者,其中符合GERD诊断33例,不符合

GERD诊断69例,2组间性别分布差异有统计学意义( $P<0.01$ ),符合GERD诊断中女性更为多见。2组患者年龄、病程分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

**2.3.2** 2组患者血清胃肠激素分析 2组患者GAS、PG I、PG II、PGR的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

## 2.4 SSc分型的相关性分析

102例SSc患者中,弥漫型共52例,包含男9例(8.82%),女43例(42.16%)。肢端型共50例,包含男4例(3.92%),女46例(46.0%)。2组间性别分布差异无统计学意义( $\chi^2=1.149, P>0.05$ )。2组间胃肠道受累程度差异无统计学意义( $\chi^2=1.149, P>0.05$ )。

表1 不同组别患者基本临床资料比较

| 胃肠道受累评分/分 | 性别/例(%) |           | 年龄/岁               | 病程/月                 |
|-----------|---------|-----------|--------------------|----------------------|
|           | 男       | 女         |                    |                      |
| 0         | 4(3.92) | 34(33.33) | 49.00(41.00,57.00) | 90.00(48.00,144.00)  |
| 1         | 2(1.96) | 10(9.80)  | 49.50(45.50,52.50) | 72.00(53.00,216.00)  |
| 2         | 7(6.86) | 42(41.17) | 48.00(41.00,59.00) | 96.00(54.00,168.00)  |
| 3         | 0       | 3(2.94)   | 57.00(49.50,57.00) | 125.00(92.50,266.50) |
| $\chi^2$  | 0.877   |           | 0.458              | 1.132                |
| $P$       | 0.831   |           | 0.928              | 0.769                |

表2 不同组别血清 GAS、PG I、PG II 及 PGR 比较

| 胃肠道评分/分  | 例数 | $M(Q_1, Q_3)$              |                            |                             |                   |
|----------|----|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
|          |    | GAS/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | PG I/(pg·L <sup>-1</sup> ) | PG II/(pg·L <sup>-1</sup> ) | PGR               |
| 0        | 38 | 58.04(49.06,70.89)         | 164.70(148.00,170.10)      | 11.50(9.70,16.60)           | 13.20(9.25,17.00) |
| 1        | 12 | 51.40(46.19,84.77)         | 161.90(151.90,168.00)      | 16.10(14.00,23.20)          | 11.50(6.40,12.25) |
| 2        | 49 | 52.81(44.88,63.90)         | 171.80(156.50,182.00)      | 17.90(11.50,20.80)          | 10.20(8.40,14.70) |
| 3        | 3  | 45.90(45.81,58.78)         | 194.80(180.80,197.20)      | 32.80(24.80,39.15)          | 5.90(5.15,7.90)   |
| $\chi^2$ |    | 1.609                      | 8.737                      | 9.452                       | 7.472             |
| $P$      |    | 0.657                      | 0.033                      | 0.024                       | 0.058             |

表3 SSc-GERD 与 SSc-非 GERD 的一般资料分析

| 组别           | 例数 | 性别/例(%)   |           | 年龄/岁        | 病程/月                |
|--------------|----|-----------|-----------|-------------|---------------------|
|              |    | 男         | 女         |             |                     |
| SSc-GERD     | 33 | 0         | 33(32.35) | 48.76±10.15 | 96.00(60.00,126.00) |
| SSc-非 GERD   | 69 | 13(12.75) | 56(54.90) | 48.57±11.96 | 84.00(48.00,156.00) |
| $\chi^2/t/Z$ |    | 7.126     |           | -0.08       | -0.988              |
| $P$          |    | 0.008     |           | 0.937       | 0.323               |

表4 SSc-GERD 诊断与血清胃肠激素相关性分析

| 组别         | 例数 | $M(Q_1, Q_3)$              |                            |                             |                   |
|------------|----|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
|            |    | GAS/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | PG I/(pg·L <sup>-1</sup> ) | PG II/(pg·L <sup>-1</sup> ) | PGR               |
| SSc-GERD   | 33 | 52.81(45.14,66.89)         | 166.8(152.10,180.40)       | 16.40(11.10,19.50)          | 10.30(8.10,15.20) |
| 非 SSc-GERD | 69 | 55.71(48.42,67.58)         | 167.7(54.90,177.25)        | 14.30(9.85,20.50)           | 12.00(8.45,16.35) |
| $Z$        |    | -0.400                     | -0.174                     | -0.799                      | -0.766            |
| $P$        |    | 0.690                      | 0.862                      | 0.424                       | 0.444             |

本 102 例 SSc 患者中可见抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体、抗 nRNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 PM-Scl 抗体阳性,其中多见抗 Scl-70 抗体(ATA)、抗 SSA 抗体、抗 nRNP 抗体及抗着丝点抗体(ACA)阳性。但 2 组间抗体分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 lcSSc 和 dcSSc 的抗体分布比较

| 组别  | ATA | ACA | nRNP | SSA | PM-Scl | $\chi^2$ | P     |
|-----|-----|-----|------|-----|--------|----------|-------|
| 弥漫型 | 43  | 4   | 9    | 18  | 1      | 5.536    | 0.237 |
| 肢端型 | 28  | 9   | 9    | 23  | 1      |          |       |

### 3 讨论

SSc 属罕见病,可出现多内脏系统受累,其中消化道是仅次于皮肤的常见受累器官,高达 98.9% 的 SSc 患者出现消化系统功能异常,但是在临床中易被忽视<sup>[8]</sup>。同时,食管又是消化道中最常受累的部位,约占 90%,不积极治疗可能导致胃溃疡、食管瘘、Barrett 食管等并发症<sup>[9]</sup>。且目前有报道证实 GERD 可能与 SSc 患者间质性肺疾病进展有相关性<sup>[10-11]</sup>,可加重患者的肺部受累。在整个消化道系统中,10%~75% 的患者可出现胃部受累<sup>[12]</sup>,临床可表现为腹胀、消化不良、恶心及呕吐等胃肠道症状,还可能出现急慢性胃出血、慢性贫血。

虽然发病机制尚不完全清楚,但组织学研究结果表明,导致重复性缺血的微血管损伤和免疫学异常在 GI 束参与的早期阶段起着重要作用,并导致周围神经系统功能障碍和毛细血管扩张<sup>[13]</sup>。胶原蛋白的过度积累和血管的丧失损害了调节整个肠道运输的自主神经系统。但胃肠激素如 PG、GAS 在其中的作用仍未知。

在本研究中,SSc 患者共 102 例,其中有胃肠道受累患者共 65 例(62.5%),少于其他文献所指出的 98.9%<sup>[8]</sup>,受累程度主要以 1 分和 2 分者多见,3 分仅 3 例。可能因本研究中患者来自住院部,多因更严重的肺脏受累入院治疗。同时本研究中符合 GERD 诊断的 SSc 患者以女性多见,在 lcSSc 和 dcSSc 之间差异无统计学意义,但目前病例数偏少,仍需更多病例数验证。本研究中选择的 Medsger 系统硬化症严重性评分,该评估方法将硬皮病的每个受累脏器严重程度评估,其中对胃肠道评估分为 0 分(正常)至 4 分(终末期)。本研究比较了 SSc 继发胃肠道受累及无胃肠道受累患者血清 PG I、PG II、PGR。结果显示,不同胃肠道受累评分(0~3 分)中,PG I 和 PG II 存在显著差异,PG I、PG II 随着胃肠道严重程度评分增加而明显升高。

PG 属于天冬氨酸蛋白酶家族,其本身并没有

活性,需要在酸性条件下才能变为有生物活性的胃蛋白酶,主要是由胃黏膜腺体分泌,可分为 PG I 和 PG II。PG I 来源于胃底腺的主细胞和胃颈部的黏液细胞,PG I 的水平能显示患者机体内胃酸腺细胞的变化。当 PG I 的水平显著升高时,表示患者的胃酸分泌量增多;当 PG I 的水平显著降低时,表示患者的胃酸分泌量减少<sup>[14]</sup>。因此随着 SSc 胃肠道受累加重,胃酸分泌增加,对胃黏膜造成损害,同时 PG I 可反映病变程度。PG II 则由胃底腺和其他多种不同的胃腺细胞分泌,是胃上皮细胞成熟的一个标志,反映了胃的生理和病理生理方面的功能<sup>[15-16]</sup>。多数的 PG II 由胃底黏膜泌酸腺的主细胞分泌,但胃颈部的黏液细胞、贲门腺和胃窦幽门腺的黏液细胞以及十二指肠上段也可分泌少量的 PG II。PG II 的水平能显示患者胃底黏膜的病变情况<sup>[14]</sup>。当 PG II 的水平显著升高时,表示患者体内分泌 PG II 的相关组织细胞发生了异常变化<sup>[17]</sup>。目前认为 PG II 可以提供关于胃炎性疾病的临床有用信息,特别是非萎缩性胃炎<sup>[18]</sup>。因此本研究中可见由于 SSc 继发胃肠道受累可导致胃炎病变,且随胃肠道评分增加而加重,可由 PG II 反映病变程度。

SSc 继发胃肠道受累者可出现 GERD、小肠蠕动异常等运动功能障碍。而 GAS 属于兴奋型胃肠激素,是调节胃肠道动力的主要激素,可加强胃肠运动、促进胃排空<sup>[19]</sup>。但本研究中 GAS 在不同胃肠道受累程度分级中无明显差异。考虑 SSc 继发胃肠道受累主要由于食管固有层、黏膜下层和肌层纤维化及特征性血管病变以及正常肠道结构发生改变,最终导致运动功能障碍,胃肠道转运时间延迟以及括约肌的低张力<sup>[20-21]</sup>。而非影响 GAS 导致运动功能障碍。

因此,考虑胃肠道受累的早期阶段会出现活化的淋巴细胞累积,然后受损的胃壁内皮细胞会表达高水平的细胞黏附分子(VCAM-1 和 ICAM-1),SSc 患者胃黏膜大量 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup> T 细胞活化,Th1、Th2、Th17 与 Tregs 细胞调节失衡,产生 IL-4、IL-13、IL-17 及转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等多种细胞因子,同时高表达黏附分子,进而增强炎性细胞向组织移动浸润,加重器官功能损害<sup>[22-23]</sup>,最终可对胃黏膜病变及胃酸分泌产生影响,但具体机制有待进一步研究。

SSc 最常见的特异性抗体包括抗着丝点抗体、抗拓扑异构酶 I 抗体及抗 RNA 聚合酶 III 抗体,抗着丝点抗体多见于肢端型 SSc 患者,同时常出现 CREST 综合征,易累及胃食管。但本研究中弥漫型 SSc 和肢端型 SSc 间抗体分布未见明显差异,同时 2 组间胃肠道受累占比无差异,与文献<sup>[24]</sup>所述不符,考虑与肢端型 SSc 病例数偏少相关。

有研究发现 PG 水平可以作为 GERD 实验室诊断,在 GERD 患者中 PG I、PGR 可显著升高<sup>[25]</sup>。而 SSc 易累及胃肠道,其中食管是最常受影响的器官,食管疾病的症状是由 GERD 和食管运动功能障碍引起的。但在本研究中,符合 SSc-GERD 患者与非 SSc-GERD 者比较,两者间 PG I、PG II 及 PGR 差异无统计学意义。但考虑病例量偏少,仍待扩大临床病例进一步研究。

SSc 属于慢性疾病,消化道多受累,北京协和医院的一项调查也发现胃肠道功能症状对患者影响较大<sup>[26]</sup>。但患者在原发病治疗上消耗较多,经济情况欠佳,而胃肠镜检查较大,属于有创操作,同时因患者常伴有张口受限,故操作困难。考虑 SSc 患者胃肠道受累多见,临床评估胃肠道受累目前多考虑胃肠镜,缺乏客观血清学指标,但因患者病情及经济情况而难普及,故需一无创、可重复性高检查方式。根据本研究,PG I 可作为胃酸分泌指标,指导临床使用 PPI,同时可以检测 PG I 及 PG II 可作为评估患者胃肠道受累的辅助手段以指导临床用药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Mayes MD. Scleroderma epidemiology[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003, 29(2): 239-254.
- [2] Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37: 1265-1282.
- [3] Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(20): 5408-5419.
- [4] Alastal Y, Hammad TA, Renno A, et al. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample[J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(5): 498-503.
- [5] 林慧玲, 庄云英, 陈玲红. 血清胃蛋白酶原三项检测在上消化道疾病中的诊断价值[J]. *人民军医*, 2015, 58(7): 808-809.
- [6] 顾红. 老年胃食管反流病患者血清胃蛋白酶原的变化及其与反流症状评分的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(6): 1390-1391.
- [7] Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(10): 2159-2167.
- [8] Schmeiser T, Saar P, Jin D, et al. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(8): 2471-2478.
- [9] Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2008, 11(1): 64-69.
- [10] Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40(3): 241-249.
- [11] Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(6): 850-858.
- [12] Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(1): 22-29.
- [13] Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(8): 461-472.
- [14] 黄争艳. 血清胃蛋白酶原及血清胃泌素 17 联合检测在诊断胃部疾病中的应用价值[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(21): 169-170.
- [15] Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(11): 1666-1671.
- [16] Sun LP, Guo XL, Zhang Y, et al. Impact of pepsinogen C polymorphism on individual susceptibility to gastric cancer and its precancerous conditions in a Northeast Chinese population[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(8): 1033-1039.
- [17] 高文琴, 张改连, 杨艳丽, 等. 系统性硬化病甲襞微循环特点及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(11): 739-746.
- [18] Di MF, Crafa P, Barchi A, et al. Pepsinogen II in gastritis and Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(2): e12872.
- [19] 刘惠武, 严红梅, 许丹, 等. 消胀颗粒对功能性消化不良大鼠胃排空及胃肠激素的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(4): 231-233, 239.
- [20] Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(1): 5-12.
- [21] Roberts CG, Hummers LK, Ravich WJ, et al. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma) [J]. *Gut*, 2006, 55(12): 1697-1703.
- [22] Tiev KP, Cabane J. Digestive tract involvement in systemic sclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 11(1): 68-73.
- [23] 李红艳, 杨林, 何晶晶, 等. 系统性硬化症消化道受累诊疗进展[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(9): 725-728.
- [24] 杨森, 陈琛, 姜智星, 等. 系统性硬化病自身抗体研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(11): 773-776.
- [25] 张巧云, 欧红玲, 王岩, 等. 血清胃蛋白酶原水平在胃食管反流病诊断中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7): 1093-1096.
- [26] 毛笑非, 孙秋宁. 系统性硬化症 90 例生活质量的评估与分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(44): 3471-3474.

(收稿日期: 2022-01-25)