

• 论 著 •

胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义

梁健伟¹, 张 颖², 李万莎¹, 周 玮¹, 闪全忠^{1△}
(清华大学第一附属医院: 1. 检验科; 2. 妇科, 北京 100016)

摘要:目的 探讨胃泌素释放肽前体(ProGRP)在小细胞肺癌(SCLC)诊断中的意义。方法 收集 2016 年 4 月 15 日至 7 月 19 日明确诊断的 SCLC 23 例, 非小细胞肺癌(NSCLC)40 例, 良性肺疾病患者(BPD)43 例及健康对照组 40 例, 检测患者血清中的 ProGRP 水平, 评估其对 SCLC 的临床价值。结果 SCLC 组中的 ProGRP 水平显著高于 NSCLC 组、BPD 组和健康对照组, 广泛期 SCLC 组的 ProGRP 水平高于局限期 SCLC 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组内 ProGRP 阳性率在性别和年龄间的差异无统计学意义($P>0.05$)。ProGRP 诊断 SCLC 的临界值为 65.66 ng/L, 敏感度和特异性分别为 90.9% 和 89.9%。结论 ProGRP 是 1 种敏感且特异的 SCLC 诊断指标, ProGRP 水平的高低还可用于 SCLC 的病情监测。

关键词:小细胞肺癌; 非小细胞肺癌; 胃泌素释放肽前体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.010 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)02-0174-03

The diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer

LIANG Jianwei¹, ZHANG Ying², LI Wansha¹, ZHOU Wei¹, SHAN Quanzhong^{1△}

(1. Laboratory Medicine Department; 2. Gynecology Department, Tsinghua University First Hospital, Beijing 100016, China)

Abstract:Objective To explore the clinical significance of serum ProGRP in diagnosis of SCLC. **Methods** Serum ProGRP were detected in twenty-three SCLC patients, forty NSCLC patients and forty-three patients with benign pulmonary disease whose were definite diagnosis collected from April 15, 2016 to July 19, 2016, and a contemporary cohort of 40 healthy controls were while recruited. **Results** The levels of ProGRP in SCLC group were significantly higher than those in NSCLC group, benign pulmonary disease group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of ProGRP in extensive disease group were significantly higher than those in limited disease group ($P<0.05$). There was no significant difference in the positive rates of ProGRP between the sex group and age group ($P>0.05$). The boundary value of diagnosis of SCLC through ProGRP identified through ROC curve was 65.66 ng/L. The sensitivity and specificity of the ProGRP for the diagnosis of SCLC were respectively 90.9% and 89.9%. **Conclusion** Serum ProGRP can be use as a sensitive and specific index for diagnosis of SCLC, and the level of ProGRP can also be used for the clinical staging of SCLC.

Key words: small cell lung cancer; non-small cell lung cancer; pro-gastrin-releasing peptide

肺癌是发病率日趋增高的恶性肿瘤之一。2015 年国家癌症中心发布的信息显示, 2006—2011 年我国肺癌 5 年患病率是 130.2(1/100 000), 其中女性 45.6(1/100 000), 男性 84.6(1/100 000), 分别居恶性肿瘤第 4 位和第 2 位^[1]。小细胞肺癌(SCLC)约占所有肺癌的 30%, 其恶性程度高, 病因不明确, 因其生长迅速, 易转移, 给患者家庭及社会造成了极大的负担。由于 SCLC 对放疗和化疗高度敏感, 所以早期诊断并及时制订合理的治疗方案是十分重要的。神经元特异性烯醇化酶(NSE)作为 1 种常用的 SCLC 肿瘤标志物, 对 SCLC 鉴别诊断、疗效监测及预后判断起着积极作用^[2]。NSE 在局限型 SCLC 中阳性率很低, 溶血标本对其检测影响很大, 并且在非小细胞肺癌(NSCLC)中有较高的阳性率, 这也从一定程度上限制了其临床应用。胃泌素释放肽前体(ProGRP)近年来被证实是 SCLC 诊断、治疗及监测的良好标志物, 且已在临床推广应用。本研究通过检测不同疾病患者血清中 ProGRP 的水平, 分析 ProGRP 在 SCLC 中的敏感度和特异性, 评估其对 SCLC 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 4 月 15 日至 7 月 19 日本院住

院的 106 例患者的临床资料, 其中 SCLC 患者 23 例, 年龄 45~92 岁, 平均 68.4 岁, 男 9 例, 女 14 例; NSCLC 患者 40 例, 年龄 46~81 岁, 平均 64.2 岁, 男 24 例, 女 16 例, 包含鳞癌 13 例, 腺癌 24 例及混合型 3 例; 良性肺疾病(BPD)43 例, 年龄 29~88 岁, 平均 64.4 岁, 男 28 例, 女 15 例, 包含肺炎 37 例及支气管扩张 6 例。所有肺癌患者均经气管镜、胸腔镜、组织学或细胞学等手段明确诊断。SCLC 分期按照美国退伍军人肺癌协会和国际肺癌研究会制订的分期标准, 其中局限期(LD)15 例, 广泛期(ED)8 例^[3]。健康对照组 42 例, 标本来自同期门诊体检人员, 男 20 例, 女 22 例, 年龄 20~81 岁, 平均 53.1 岁, 排除肺部疾病及其他恶性肿瘤。所有受试者均排除胃黏膜损伤、胃溃疡出血、肾功能衰竭、甲状腺和前列腺癌。

1.2 仪器与试剂 Roche Cobas8000 生化免疫分析仪, ProGRP 检测采用原厂配套试剂、标准品及质控品。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有受试者均于检测当天清晨采集空腹静脉血, 静置 30 min 后于 3 000×g 分离血清用于检测。

1.3.2 标本检测 采用电化学发光法对样本血清 ProGRP 水

平进行检测,由专业人员严格按照本实验室相关标准操作规程进行仪器操作,每检测日均将 ProGRP 质控品与当日本共同上机检测,在确定 ProGRP 项目室内质控在控之后方可收集当日数据。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计学软件对所有数据进行分析,多组间差异采用 Kruskal-Wallis 非参数秩和检验,2 组之间差异采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,各试验组不同性别和不同年龄人群中 ProGRP 阳性率比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。用受试者工作特征曲线(ROC)确定血清 ProGRP 诊断 SCLC 的临界值及曲线下面积(AUC)。

2 结 果

2.1 患者组及健康对照组血清 ProGRP 水平比较 见表 1。SCLC 患者、NSCLC 患者、BPD 患者及健康对照组血清 ProGRP 结果经 Kruskal-Wallis 检验,SCLC 组血清 ProGRP 水平明显高于 NSCLC 组、BPD 组及健康对照组,ED-SCLC 组、LD-SCLC 组血清 ProGRP 水平明显高于 NSCLC 组、BPD 组及健康对照组,ED-SCLC 组血清 ProGRP 水平明显高于 LD-SCLC 组,NSCLC 组和 BPD 血清 ProGRP 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);NSCLC 组和 BPD 组间血清 ProGRP 结果差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 患者组及健康对照组血清 ProGRP 水平比较

组别	<i>n</i>	ProGRP(ng/L)
SCLC 组	23	350.7(40.1~1 500.0)
LD-SCLC	15	145.5(40.1~922.0)
ED-SCLC	8	617.6(71.4~1 500.0)
NSCLC 组	40	44.4(9.7~76.7)
NSCLC(鳞癌)	24	48.0(9.7~76.7)
NSCLC(腺癌)	13	41.1(29.8~63.4)
NSCLC(混合)	3	32.5(30.6~34.0)
BPD 组	43	47.2(3.0~93.6)
健康对照组	42	32.6(15.9~69.9)

2.2 ProGRP 诊断 SCLC 的敏感度和特异性 见图 1。根据 ROC 曲线得到 ProGRP 诊断 SCLC 的临界值为 65.66 ng/L,ProGRP 诊断 SCLC 的 AUC 面积为 0.921。

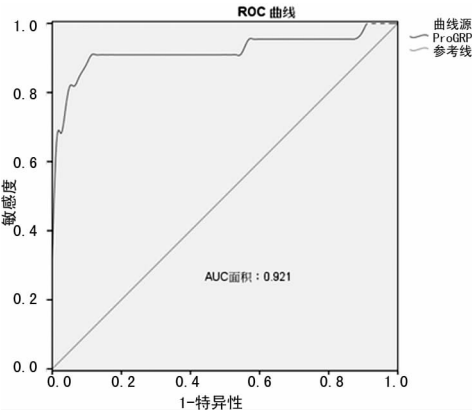


图 1 ProGRP 在 SCLC 诊断中的 ROC 曲线

2.3 ProGRP 的阳性率在各组不同性别和年龄人群间的差

异 见表 2、3。ProGRP 阳性率在各组不同性别和年龄人群间差异均无统计学意义($P>0.05$);SCLC 组不同性别和年龄人群间血清 ProGRP 阳性率明显高于其他各组,差异均有统计学意义($P<0.05$);NSCLC 与 BPD 组、健康对照组不同性别和年龄人群间 ProGRP 阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 ProGRP 在不同年龄人群中阳性情况[%(*n*/*n*)]

组别	<60 岁	≥60 岁
SCLC 组	85.7(6/7)	87.5(14/16)
NSCLC 组	8.3(1/12)	7.1(2/28)
BPD 组	12.5(1/8)	14.3(5/35)
健康对照组	4.8(1/21)	4.8(1/21)

表 3 ProGRP 在不同性别人群中阳性情况[%(*n*/*n*)]

组别	男	女
SCLC 组	88.9(8/9)	85.7(12/14)
NSCLC 组	7.4(2/27)	6.3(1/16)
BPD 组	14.3(4/28)	13.3(2/15)
健康对照组	5.0(1/20)	4.5(1/22)

3 讨 论

ProGRP 是胃泌素释放肽(GRP)的前体结构,由 Mcdonald 等^[4]于 1978 年首次从猪的非窦部胃上皮细胞分离出来。GRP 是 1 种蛙皮素类似物,健康者胃肠的神经纤维、脑及胎儿肺的神经内分泌组织均可表达 GRP。胃泌素释放肽前体的母体(preproGRP)由 148 个氨基酸组成,包括信号肽、GRP1-27 和 C-末端 GRP31-125。preproGRP 生成之后会在短时间内转化成 ProGRP1-125,通过酰胺化生成成熟的 GRP1-27、GRP18-27 和 C-末端延伸肽,C-末端延伸肽继续生成含有 C-末端 ProGRP。研究报道证实,GRP 是 SCLC 组织的重要产物,检测 GRP 可反映 SCLC 的发生、发展^[5-6]。然而 GRP 在血清中半衰期约为 2 min,检测难度很大。SCLC 患者的肿瘤细胞产生的 GRP 与 ProGRP 呈正相关,Miyake 等^[7]通过研究 SCLC 的生物学特性,开发出新的 SCLC 肿瘤标志物 ProGRP。

Kamata 等^[8]报道,在血液透析患者中的血清 ProGRP 水平明显高于健康人群,血液透析前患者血清 ProGRP 水平为(150±69)ng/L。为了排除肾脏相关疾病对研究的干扰,对所有样本加做了肾功能检测。本研究显示,SCLC 患者血清 ProGRP 水平高于健康对照组、BPD 组及 NSCLC 患者,NSCLC 患者血清 ProGRP 水平略高于 BPD 组,显示恶性肿瘤血清 ProGRP 水平高于良性病变。据报道,SCLC 患者经过手术和常规化疗后的血清 ProGRP 水平会下降^[9-11]。本研究中,无论 ED-SCLC 患者还是 LD-SCLC 患者血清 ProGRP 水平明显高于 NSCLC 组、BPD 组及健康对照组,且 ED-SCLC 患者的血清 ProGRP 水平明显高于 LD-SCLC 患者,表明血清 ProGRP 检测可用于 SCLC 和 NSCLC 的鉴别诊断及 SCLC 病情的监测。

张素真等^[12]报道,血清 ProGRP 在 SCLC 诊断中 AUC 面积为 0.953,证实在 SCLC 诊断中血清 ProGRP 有很高的敏感

度和特异性,血清 ProGRP 对 SCLC、NSCLC 和良性病变的鉴别有很大价值^[13-14]。本研究结果显示,ProGRP 诊断 SCLC 的 AUC 面积为 0.921,敏感度和特异性分别为 90.9%和 89.9%,而 ProGRP 在 NSCLC 诊断中的敏感度仅为 7.0%,表明 ProGRP 可作为肺癌分型的可靠指标。

有研究报道,血清 ProGRP 水平在不同性别及年龄人群中无明显差异,与本研究结果一致,SCLC 组与 NSCLC 组、BPD 组和健康对照组比较,血清 ProGRP 水平存在显著差异,显示 ProGRP 可用于 SCLC 与 BPD 的鉴别诊断,并且可以用于肺癌的分型^[15]。

目前病理和细胞学仍然是诊断肺癌的金标准,因此肿瘤标志物的研究趋势是发现更具敏感度、特异性且方便易行的生物学指标。大量的研究数据均表明,ProGRP 在诊断 SCLC 和疗效随访等方面有很高的敏感度和特异性,能准确反映 SCLC 患者的疗效,在 SCLC 的早期诊断和早期治疗有着较高的临床实用价值。总之,ProGRP 作为更为特异、敏感的 SCLC 肿瘤标志物,值得广大学者进一步研究。

参考文献

[1] Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J]. Cancer Lett, 2016, 370(1):33-38.

[2] Jørgensen LG, Osterlind K, Genollá J, et al. Serum neuron-specific enolase(S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer(SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres[J]. Br J Cancer, 1996, 74(3):463-467.

[3] Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer[J]. Cancer J, 2001, 7(5): 437-447.

[4] McDonald TJ, Nilsson G, Vagne M, et al. A gastrin releasing peptide from the porcine nonantral gastric tissue[J]. Gut, 1978, 19(9):767-774.

[5] Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-

releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors[J]. Cancer Res, 1983, 43(8):3932-3939.

[6] Reeve JR, Cuttitta F, Vigna SR, et al. Processing of mammalian preprogastrin-releasing peptide[J]. Ann N Y Acad Sci, 1988, 547(7):21-29.

[7] Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma[J]. Cancer Res, 1994, 54(8):2136-2140.

[8] Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction[J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11(7):1267-1270.

[9] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5):754-758.

[10] 聂婷婷, 王迎难, 张家祺, 等. 小细胞肺癌中胃泌素释放肽前体水平变化及其相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2015(4):238-241.

[11] 梁子坤, 陈燕, 荣长利, 等. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13):1765-1769.

[12] 张素真, 赵旭辉, 孙春秀, 等. ProGRP 与 NSE 及其联合应用在小细胞肺癌诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4):406-409.

[13] 蒋安帮, 胡俊锋, 黄礼年. 胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(24):4552-4554.

[14] 黄梅香, 梁艺华, 任宁毅, 等. 胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断及治疗中应用[J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(3):82-84.

[15] 荆结线, 杜丽莉, 徐晓琴, 等. ProGRP 对小细胞肺癌的疗效与预后评价的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8):708-712.

(收稿日期:2016-09-08 修回日期:2016-10-27)

(上接第 173 页)

参考文献

[1] 丛玉隆. 血细胞分析仪形态学分析技术与镜检筛选[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(1):5-8.

[2] 张时民, 王庚. 血细胞分析自动化与显微镜复检应关注什么[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4):433-435.

[3] 徐文荣, 林东红. 临床基础检验学技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:1.

[4] 卢兴国. 骨髓检查规程与管理[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:1.

[5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:1.

[6] 夏薇, 陈婷梅. 临床血液学检验技术[M]. 北京:人民卫生

出版社, 2015:1.

[7] 中华医学会血液学分会实验诊断血液学学组. 血细胞形态学分析中国专家共识(2013 版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(6):558-560.

[8] 肖志坚, 郝玉书. 进一步规范和细化我国血细胞形态学检测[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(2):73-74.

[9] 张时民. 五分类法血细胞分析仪测定原理和散点图特征[J]. 中国医疗器械信息, 2008, 14(12):1-9.

[10] 丛玉隆. 与时俱进 不断提高血细胞学诊断水平[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5):385-388.

[11] 李顺义. 血细胞形态学漏诊分析与对策[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(2):140-141.

(收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-10-21)