

• 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 used 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 质控品与当日标本共同上机检测,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	n	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。

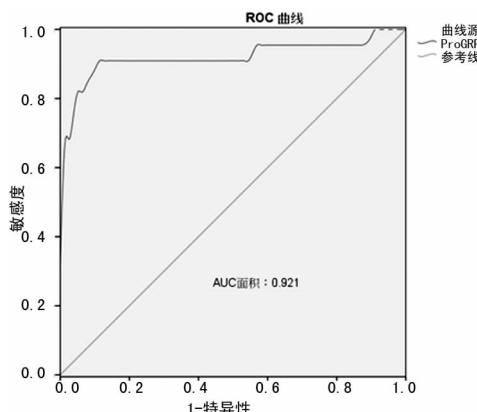


图 1 ProGRP 在 SCLC 诊断中的 ROC 曲线

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 Pro-GRP。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 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-
- [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, 胡俊峰, 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, 任宇毅, 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

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

- [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, 胡俊峰, 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, 任宇毅, 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)

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)