

• 临床检验研究论著 •

胃泌素释放肽前体、组织多肽特异性抗原和神经元特异性烯醇化酶联合检测在临床小细胞肺癌患者治疗监测中的应用

周剑波

(江苏省江阴市人民医院/东南大学医学院附属江阴医院检验科, 江苏江阴 214400)

摘要:目的 探讨胃泌素释放肽前体(ProGRP)、组织多肽特异性抗原(TPS)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测在小细胞肺癌(SCLC)患者治疗监测中的应用。方法 选择该院收治的 SCLC 患者 58 例作为 SCLC 组,同时选取健康者 50 例作为对照组,进行测定 ProGRP、TPS 及 NSE 的测定并分析。结果 各组 ProGRP、TPS、NSE 浓度差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2 = 49.86, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 35.17, P = 0.00$; $\chi^2 = 77.64, P = 0.00$); ProGRP、TPS、NSE 单独检测用于诊断的敏感度分别为 78.3%、60.4%、72.2%,特异度分别为 95.1%、79.2%、92.5%; 3 项指标进行联合检测时,ProGRP+TPS、ProGRP+NSE、TPS+NSE 和 ProGRP+TPS+NSE 组合的敏感度分别为 88.6%、92.7%、85.4%、92.7%; 特异度分别为 77.1%、90.1%、71.3%、77.1%。ProGRP、TPS 和 NSE 的浓度在不同治疗阶段的差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2 = 46.21, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 11.15, P = 0.00$; NSE: $\chi^2 = 42.83, P = 0.00$)。3 组指标的浓度对不同预后的差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2 = 51.24, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 27.16, P = 0.00$; NSE: $\chi^2 = 38.85, P = 0.00$)。结论 ProGRP、TPS 和 NSE 在 SCLC 患者血清中均高表达,合理的联合检测有助于对 SCLC 患者进行准确诊断、疗效检测和预后评价。

关键词:癌, 小细胞; 胃泌素释放肽前体; 神经元特异性烯醇化酶; 组织多肽特异性抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)05-0548-03

Application of combined detection of ProGRP, TPS, and NSE in the clinical treatment for patients with small cell lung cancer

Zhou Jianbo

(Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Jiangyin People's Hospital/Jiangyin Hospital
Affiliated to Medical College of Southeast University, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: **Objective** To explore the application of the detection of ProGRP, TPS, and NSE in the patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** 58 patients with SCLC in the hospital were recruited as SCLC group. Meanwhile, 50 health people were recruited as the control group. ProGRP, TPS and NSE of all subjects were measured and analyzed. **Results** The difference of the concentration of ProGRP, TPS and NSE in each group were statistically significant (ProGRP: $\chi^2 = 49.86, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 35.17, P = 0.00$; $\chi^2 = 77.64, P = 0.00$). The sensitivity of ProGRP, TPS and NSE were 78.3%, 60.4% and 72.2%, respectively. The specificity was 95.1%, 79.2% and 92.5%, respectively. When the three indicators were combined detected, the sensitivity of ProGRP+TPS, ProGRP+NSE, TPS+NSE and ProGRP+TPS+NSE were 88.6%, 92.7%, 85.4% and 92.7%, respectively, while the specificity was 77.1%, 90.1%, 71.3% and 77.1%. The differences of the concentrations of ProGRP, TPS and NSE in different treatment stages were statistically significant (ProGRP: $\chi^2 = 46.21, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 11.15, P = 0.00$; NSE: $\chi^2 = 42.83, P = 0.00$). The differences of the concentrations of the three indicators in different outcomes were statistically significant (ProGRP: $\chi^2 = 51.24, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 27.16, P = 0.00$; NSE: $\chi^2 = 38.85, P = 0.00$). **Conclusion** High expression was found in ProGRP, TPS and NSE of SCLC patients. A reasonable combined detection is helpful for accurate diagnosis of SCLC, efficacy detection and outcome evaluation.

Key words: Carcinoma, small cell; gastrin-releasing peptide precursor; neuron-specific enolase; tissue polypeptide specific antigen

小细胞未分化癌简称小细胞肺癌(SCLC),是恶性程度最高的肺癌,占肺癌总数的 10%~15%,其生长迅速、早期易转移,同时对放疗和化疗高度敏感,因此早期诊断及制定合理方案十分重要^[1]。但目前 SCLC 化疗的客观疗效仍然需要依据治疗前后影像学肿瘤体积的变化进行评价,存在耗时长、干扰因素多等局限。近年来的研究发现,肿瘤标志物浓度的变化能够反映肿瘤代谢或凋亡的情况。检测化疗前后肿瘤标志物的变化同样能反映化疗的疗效,并有助于对疗效和预后的早期评价^[2]。目前的研究指出,胃泌素释放肽前体(ProGRP)、组织多肽特异性抗原(TPS)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)都具有较高的临床应用价值,但 3 种指标在 SCLC 患者的实验室诊断中的应用仍鲜有报道。因此,本次研究通过对 ProGRP、TPS

及 NSE 的检测,旨在探讨它们在 SCLC 患者治疗监测中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究的病例来源,均来自本院在 2010 年 7 月至 2012 年 3 月诊断为 SCLC 的患者。共选取符合试验要求的患者 58 例,其中男性 27 例,女性 31 例,平均年龄为(56.65±11.75)岁。所有 SCLC 患者均经临床体检、纤维支气管镜、CT/MRI 及病理学确诊。根据患者病情,SCLC 局限于同侧胸腔、纵膈和锁骨上者属局限期(LD),病变超出局限期范围者属广泛期(ED)^[3],其中局限期 36 例,广泛期 22 例。同时选取 50 例健康体检者作为对照组,其中男性 23 例,女性 27 例,平均年龄为(53.48±10.41)岁。两组试验对象性别、年龄

资料,经统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书。所有研究对象均排除妊娠、糖尿病、肾病和慢性肾功能衰竭的患者,以及接受化疗或手术治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 两组患者抽取清晨空腹静脉血 5 mL,静置 20 min 后,以 3 000 r/min 室温离心 10 min 后分离血清, -70 °C 冰冻保存备测^[4]。

1.2.2 ProGRP、TPS、NSE 及 CEA 测定 采用双抗体夹心法(ELISA)测定 ProGRP、TPS 及 NSE,试剂购自瑞典 LDL 公司,测定程序严格按照试剂盒所附说明书的步骤进行。所有 SCLC 患者分别在化疗前、第 1 周期化疗后及第 2 周期化疗后连续采集标本。阳性判断标准为 Pro-GRP > 46 ng/mL, TPS > 80 U/L, NSE > 10 ng/mL^[5-7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。以 ROC 曲线,计算灵敏度、特异度、约登指数(Youden)用于评价标志物单项及联合检测诊断效能;各组指标的浓度采用中位数表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,两两比较

采用 Mann Whitney U 检验;组内比较用 Fridman 检验,两两比较用 Wilcoxon Sign 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前 SCLC 患者与对照组的血清肿瘤标志物水平 对各组 ProGRP、TPS、NSE 水平进行分析,发现数据不符合正态分布,利用非参数 Kruskal-Wallis 检验,各组间浓度差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2=49.86, P=0.00$; TPS: $\chi^2=35.17, P=0.00$; $\chi^2=77.64, P=0.00$);以非参数 Mann-Whitney U 检验做进一步两两比较,与对照组比较浓度差异有统计学意义(^aU 值 = 487, $P=0.03$; ^bU = 308, $P=0.00$; ^cU = 538, $P=0.04$; ^dU = 352, $P=0.00$; ^eU = 612, $P=0.04$; ^fU = 412, $P=0.00$)。局限期和广泛期 SCLC 患者的 ProGRP、TPS 及 NSE 阳性率均明显高于对照组(局限期 ProGRP: $\chi^2=29.38, P=0.00$; 广泛期 ProGRP: $\chi^2=70.08, P=0.00$; 局限期 TPS: $\chi^2=23.89, P=0.00$; 广泛期 TPS: $\chi^2=64.73, P=0.00$; 局限期 NSE: $\chi^2=25.64, P=0.00$; 广泛期 NSE: $\chi^2=69.87, P=0.00$)。其中以 ProGRP 的阳性率最高,为 73.5%。见表 1。

表 1 治疗前 SCLC 患者与对照组的血清肿瘤标志物水平

组别	n	ProGRP		TPS		NSE	
		浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)
对照组	50	17.42	31.4	72.36	23.9	9.79	2.1
SCLC 组	58	441.82	73.5	134.13	64.8	32.57	52.8
局限期 SCLC	36	55.87 ^a	68.4	96.91 ^c	58.3	21.18 ^e	50.7
广泛期 SCLC	22	841.56 ^b	89.7	254.75 ^d	85.2	55.64 ^f	79.4

a~f:采用非参数 Mann-Whitney U 检验与对照组相应指标进行两两比较。

2.2 ProGRP、TPS、NSE 在 SCLC 患者中的检测效能 本次研究中,ProGRP、TPS、NSE 的敏感度分别为 78.3%、60.4%、72.2%,特异度分别为 95.1%、79.2%、92.5%,Yueden 指数分别为 68.2%、41.5%、64.1%;三项指标进行联合检测时,ProGRP+TPS、ProGRP+NSE、TPS+NSE 和 ProGRP+TPS+NSE 组合的敏感度分别为 88.6%、92.7%、85.4%、92.7%;特异度分别为 77.1%、90.1%、71.3%、77.1%,Yueden 指数分别为 70.2%、76.9%、68.2%、72.4%。见表 2。

表 2 ProGRP、TPS、NSE 及其组合检验 SCLC 的敏感度、特异性和 Yueden 指数

肿瘤标志物	敏感度 (%)	特异度 (%)	Yueden 指数	阳性	阴性
				预测值(%)	预测值(%)
ProGRP	78.3	95.1	68.2	89.6	87.4
TPS	60.4	79.2	41.5	73.6	61.3
NSE	72.2	92.5	64.1	91.7	75.4
ProGRP+TPS	88.6	77.1	70.2	74.3	89.1
ProGRP+NSE	92.7	90.1	76.9	89.6	91.2
TPS+NSE	85.4	71.3	68.2	76.5	87.9
ProGRP+TPS+NSE	92.7	77.1	72.4	75.7	90.6

绘制出 ProGRP、TPS、NSE 三者的 ROC 曲线,见图 1。曲线下面积(AUC)分别为:0.851(95% CI: 0.821~0.902)、0.734(95% CI: 0.613~0.847)、0.822(95% CI: 0.784~0.879),综合评价诊断效能计算出 Youden 指数三者分别为:

68.2、41.5、64.1,故单项检测以 ProGRP 诊断的综合能力为最高。将三者组合行联合检测,灵敏度均有一定程度提高,但特异度有所下降,而其中 ProGRP+NSE 的敏感度、特异度及 Yueden 指数均为最高,其 AUC 为 0.913(95% CI: 0.851~0.929),亦高于 ProGRP+TPS(AUC=0.883)、TPS+NSE(AUC=0.853)、ProGRP+TPS+NSE(AUC=0.869)。

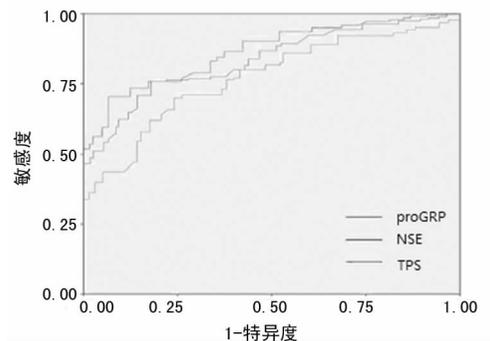


图 1 ProGRP、TPS、NSE 检测的 ROC 曲线

2.3 不同治疗阶段 SCLC 患者血清 ProGRP、TPS 和 NSE 浓度变化 经非参数 Fridman 检验,ProGRP、TPS 和 NSE 的浓度在不同治疗阶段的差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2=46.21, P=0.00$; TPS: $\chi^2=11.15, P=0.00$; NSE: $\chi^2=42.83, P=0.00$)。以 Wilcoxon Sign 秩和检验进行两两比较,第 1 周期化疗后与化疗前比较,差异有统计学意义(^aZ = -4.37, $P=0.00$; ^cZ = -1.99, $P=0.04$);第 2 周期化疗后与化疗前比较,差异有统计意义(^aZ = -5.13, $P=0.00$; ^bZ = -5.41, $P=0.00$; ^cZ = -4.49, $P=0.00$);第 2 周期化疗后与第 1 周期化疗

后比较,差异有统计意义($^aZ = -4.61, P = 0.00; ^bZ = -3.97, P = 0.00$)。见表 3。

表 3 ProGRP、TPS 和 NSE 浓度在 SCLC 不同治疗阶段的变化

治疗阶段	ProGRP ^a (ng/mL)	TPS ^b (U/L)	NSE ^c (ng/mL)
化疗前	441.82	134.13	32.57
第 1 周期化疗后	97.82	129.19	12.73
第 2 周期化疗后	21.85	79.64	10.65

2.4 治疗后不同预后 SCLC 患者的血清肿瘤标志物水平 经非参数 Fridman 检验, 三组指标的浓度对不同预后的差异均有统计学意义(ProGRP: $\chi^2 = 51.24, P = 0.00$; TPS: $\chi^2 = 27.16, P = 0.00$; NSE: $\chi^2 = 38.85, P = 0.00$)。按 SCLC 患者预后分级, 以 Wilcoxon Sign 秩和检验依次进行两两比较, 部分缓解(PR)与完全缓解(CR)比较, 差异有统计意义($^aZ = -2.37, P = 0.03; ^cZ = -2.19, P = 0.04$); 病变稳定(SD)与 PR 比较, 差异有统计学意义($^aZ = -5.13, P = 0.00; ^bZ = -3.41, P = 0.02; ^cZ = -2.49, P = 0.04$); 病变进展(PD)与 SD 比较, 差异有统计学意义($^aZ = -4.71, P = 0.00; ^bZ = -3.65, P = 0.00; ^cZ = -3.19, P = 0.01$)。见表 4。

表 4 治疗后不同预后 SCLC 患者的血清肿瘤标志物水平

预后	n	ProGRP ^a (ng/mL)	TPS ^b (U/L)	NSE ^c (ng/mL)
CR	7	20.25	73.45	11.03
PR	24	41.58	87.68	19.85
SD	5	105.64	102.66	26.89
PD	20	463.81	174.72	45.23
未评价	1	45.67	99.76	12.47

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病变稳定; PD: 病变进展。

3 讨 论

SCLC 约占肺癌的 20%, 恶性程度高, 倍增时间短, 转移早而广泛, 对化疗、放疗敏感, 初治缓解率高, 但极易发生继发性耐药, 容易复发, 治疗以全身化疗为主^[8]。ProGRP 作为一种新的, SCLC 的肿瘤标志物, 对 SCLC 诊断具有较高的敏感度和特异度^[9]。而 TPS 是肿瘤细胞增殖活性的特异性标志物, 特别反映上皮源性新生物增殖的活跃程度, 其测定在肿瘤的早期诊断治疗、病情监测和预后判断中也有重要价值。NSE 作为一种糖酵解酶, 目前已公认其作为 SCLC 特异与高灵敏的肿瘤标志物。因此探讨 3 项指标及其联合应用的价值, 有利于提高临床中对于 SCLC 的检测水平^[10-11]。

本次研究发现, SCLC 患者血清 ProGRP、TPS 和 NSE 浓度均高于对照组, 说明 3 项指标对于 SCLC 的诊断具有较高的应用价值。而其中又以 ProGRP 的血清浓度升高幅度最大, 为临界值的 9.59 倍; 单项检测时, ProGRP 指标的敏感度、特异度、Youden 及 AUC 为最高, 这对不明病理类型的肺癌患者进行辅助诊断也十分有利, 便于制定适当治疗方案, 从而提高患者对于化疗的应答率。几项指标进行联合检测时, ProGRP + NSE 组合的敏感度、特异度、Youden 及 AUC 为最高, 从而说明了这一组合具有极高的临床诊断价值。对于不同治疗阶段 SCLC 患者的血清 ProGRP、TPS 和 NSE 浓度变化进行分析, 第 1 周期化疗后与化疗前比较, ProGRP 和 NSE 的浓度变化有统计意义; 而第 2 周期化疗后与化疗前比较, 3 项指标的浓度变化均有统计意义; 第 2 周期化疗后与第 1 周期化疗后比

较, ProGRP 和 TPS 的浓度变化有统计意义。从而提示 3 项指标虽然都可作为化疗的检测指标, 但其中以 ProGRP 和 NSE 的浓度变化最早, 而 TPS 的变化较为滞后, 早期应以 ProGRP 和 NSE 检测结果为主; 而到了后期检测, NSE 的浓度变化则不明显, 而主要应以 ProGRP 和 TPS 的检测结果为主。对于治疗后不同预后 SCLC 患者的血清肿瘤标志物水平进行分析, ProGRP、TPS 及 NSE 的浓度在 CR、PR、SD 和 PD 呈逐渐升高趋势, 经 Wilcoxon Sign 秩和检验, 依次进行两两比较差异有统计意义。从而提示 ProGRP、TPS 及 NSE 都可作为判断 SCLC 预后的重要指标。而其中 ProGRP 和 NSE 在 CR、PR、SD 和 PD 的两两比较, 差异均有统计意义, 从而也提示 ProGRP 和 NSE 作为判断 SCLC 患者预后的价值要高于 TPS。

总之, ProGRP、TPS 和 NSE 在 SCLC 患者中都表现出不同程度的高表达, 进行合理的联合检测, 有助于 SCLC 患者进行准确诊断、疗效检测及预后评价。在 SCLC 的治疗工作中, 应将 ProGRP、TPS 和 NSE 的应用紧密结合起来, 实行动态监测, 从而更好提升 SCLC 临床诊疗的水平。

参考文献

- [1] Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC)[J]. Lung Cancer, 2001, 32(1): 61-69.
- [2] 马淑萍, 秦建文, 周静敏, 等. 肿瘤标志物在肺癌化疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(10): 568-570.
- [3] Wittekind C, Henson DE, Hutter RVP, et al. TNM Supplement; A Commentary on Uniform Use[M]. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [4] 王慧杰, 李学祥, 高佳, 等. 血清 ProGRP、TPS 及 NSE 在小细胞肺癌患者治疗监测中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2): 152-157.
- [5] Nisman B, Biran H, Ramu N, et al. The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2009, 29(11): 4827-4832.
- [6] Ray P, Quantin X, Grenier J, et al. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy[J]. Cancer Detect Prev, 1998, 22(4): 293-304.
- [7] Boher JM, Pujol JL, Grenier J, et al. Markov model and markers of small cell lung Cancer: assessing the influence of reversible serum NSE, CYFRA 21-1 and TPS levels on prognosis[J]. Br J Cancer, 1999, 79(9/10): 1419-1427.
- [8] Hodgkinson PS, Mackinnon AC, Sethi T. Extracellular matrix regulation of drug resistance in small-cell lung Cancer[J]. Int J Radiat Biol, 2007, 83(11/12): 733-741.
- [9] Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2005, 25(3A): 1773-1778.
- [10] 李学祥, 韩彬彬, 王慧杰, 等. 血清 TPS、NSE 和 CEA 水平在小细胞肺癌中的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(4): 314-317.
- [11] Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung Cancer in comparison to other lung diseases [J]. Anticancer research, 1969, 23(2A): 885-893.