

• 论 著 •

小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体检测的临床意义

梁子坤, 陈 燕[#], 荣长利, 尹颜军, 时广利[△]

(首都医科大学附属北京胸科医院, 北京 101149)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物胃泌素释放肽前体(ProGRP)在小细胞肺癌(SCLC)与非小细胞肺癌(NSCLC)鉴别诊断及化疗疗效评估中的临床意义。方法 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 210 例健康人、200 例肺部良性疾病患者、260 例 NSCLC 患者和 182 例 SCLC 患者化疗前后血清中 ProGRP 水平。结果 SCLC 患者血清中 ProGRP 水平明显高于 NSCLC 组、健康对照组和肺部良性疾病组($P < 0.01$)。ProGRP 对 SCLC 检测的敏感性为 56.3%, 特异性为 92.6%; SCLC 患者经过 2 个周期化疗后, ProGRP 水平明显低于化疗前($P < 0.01$)。结论 肿瘤标志物 ProGRP 对于 SCLC 的辅助诊断、鉴别诊断及化疗疗效评估有非常重要的临床指导意义。

关键词:小细胞肺癌; 胃泌素释放肽前体; 鉴别诊断; 疗效评估

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.13.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)13-1765-03

Clinical significance of serum ProGRP detection in patients with small cell lung cancer

LIANG Zikun, CHEN Yan[#], RONG Changli, YIN Yanjun, SHI Guangli[△]

(Affiliated Beijing Chest Hospital of Capital Medicine University, Beijing 101149, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of precursor of gastrin-releasing peptide(ProGRP) for the differential diagnosis between small cell lung cancer(SCLC) and non-small cell lung cancer(NSCLC) and efficacy assessment. **Methods** The levels of ProGRP were detected by ELISA in 210 healthy adults, 200 patients with lung benign disease, 260 patients with NSCLC and 182 patients with SCLC before treatment and after chemotherapy. **Results** The level of ProGRP in the SCLC group was significantly higher than that in the NSCLC group, healthy control group and lung benign disease group($P < 0.01$). The sensitivity of ProGRP for detecting SCLC was 56.3% and the specificity was 92.6%. When combination detection of ProGRP and NSE was used, the sensitivity increased to 82.6%; the level of ProGRP in the patients with SCLC after 2-cycle chemotherapy was significantly lower than before treatment($P < 0.01$). **Conclusion** The tumor marker ProGRP has very important guidance significance to assisted diagnosis, differential diagnosis and efficacy assessment of chemotherapy in the patients with SCLC.

Key words: small cell lung cancer; gastrin-releasing peptide; differential diagnosis; efficacy assessment

肺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤,其发病隐匿,病死率高,肺癌病死率在我国大中城市中居首位,高达 90%^[1-2]。其中,小细胞肺癌(SCLC)占肺癌的 20%~25%。SCLC 是一种未分化、恶性程度高、侵袭性生长较快、易发生广泛性转移的恶性肿瘤,大部分患者就诊时已是晚期阶段,预后较差,5 年生存率极低。但是, SCLC 对化疗和放疗高度敏感,特别在局限期强化治疗完全缓解率可以达到 50%~85%。因此,早期诊断对制订合理的治疗方案,进行早期治疗有重要意义。灵敏度和特异性好的肿瘤标志物在肺癌的早期诊断、病情监测、判断预后和疗效评估中具有重要的临床价值。胃泌素释放肽前体(ProGRP)作为一种新的 SCLC 肿瘤标志物正逐渐受到临床的重视^[3]。本研究对 SCLC 患者化疗前后血清中 ProGRP 水平进行了检测,并与神经元特异性烯醇化酶(NSE)进行比较,旨在探讨血清标志物 ProGRP 对 SCLC 的辅助诊断和疗效评估方面的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2014 年 2 月本院住院的肺癌患者,男 252 例、女 190 例,年龄 40~76 岁。全部经细胞学或组织学确诊,既往未进行过放、化疗,诊断标准为 2015 年版《原发性肺癌诊疗规范》。肺癌患者中 NSCLC 患者 260 例(NSCLC 组),SCLC 患者 182 例(SCLC 组),所有患者有双径

可测量病灶,体力活动状态(PS)评分 0~2 分,预计生存时间大于或等于 3 个月。肺部良性疾病患者为本院收治确诊的肺结核患者 200 例(肺部良性疾病组),男 105 例、女 95 例,年龄 21~72 岁。另选同期本院体检健康的职工 210 例(健康对照组),男 115 例、女 95 例,年龄 20~59 岁;各组研究对象在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 分别采集 NSCLC 患者、肺部良性疾病患者和健康人空腹静脉血 4 mL,采集 SCLC 患者化疗前和化疗 2 个周期后空腹静脉血 4 mL。所有标本经 4 000 r/min 离心后分离出血清, -20 °C 冻存,集中进行检测。高血脂和溶血标本应舍弃,标本检测过程中注意避免标本反复冻融。

1.2.2 血清 ProGRP 的检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有标本血清中 ProGRP 水平,试剂应用北京科卫生物技术公司生产的 ProGRP 试剂盒,检测仪器设备为美国伯乐公司生产的全自动酶联免疫分析仪;同时应用流式荧光法检测所有标本血清中 NSE 水平,试剂为上海透景生物技术公司生产的 NSE 试剂盒,检测仪器设备为美国 LUMNIX200 全自动流式荧光分析仪。所有检测严格按照试剂盒说明书和仪器标准操作程序进行,血清 ProGRP 和 NSE 的临界值分别为 50、25 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,首先对数据进行正态检验分析,非正态数据应用非参数检验;各組间血清 ProGRP 和 NSE 的水平比较采用秩和检验;各組间阳性率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清肿瘤标志物 ProGRP 和 NSE 检测结果 由表 1 可见,血清 ProGRP 和 NSE 在 SCLC 组中的水平明显高于 NSCLC 组、肺部良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);血清 ProGRP 在广泛期中的水平明显高于局限期,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 血清 ProGRP 和 NSE 检测结果 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	n	NSE	ProGRP
NSCLC 组	260	19.5 ± 8.9	36.7 ± 15.5
SCLC 组	182	38.1 ± 17.2 [#]	611.3 ± 270.1 ^{#*}
局限期	42	22.3 ± 11.2	216.3 ± 105.1
广泛期	140	46.8 ± 24.3	1124.1 ± 489.1 [*]
肺部良性疾病组	200	9.5 ± 3.4	30.1 ± 15.1
健康对照组	210	7.8 ± 3.9	27.9 ± 14.8

注:与 NSCLC 组比较,[#] $P = 0.007$;与 NSCLC 组比较,^{#*} $P = 0.001$;与局限期比较,^{*} $P = 0.000$ 。

2.2 3 种方式检测 SCLC 和 NSCLC 的敏感性、特异性 由表 2 可见,ProGRP 对 SCLC 检测的敏感性为 60.1%,NSE 对 SCLC 检测的敏感性 (56.3%);ProGRP 对 SCLC 检测的特异性为 92.3%,高于 NSE 对 SCLC 检测的特异性 (85.2%)。ProGRP 对 NSCLC 检测的敏感性只有 7.1%,远远低于 NSE 对 NSCLC 检测的敏感性 (38.9%)。由于单项 ProGRP 和 NSE 对 SCLC 检测的敏感性比较低,因此,可以将 ProGRP 和 NSE 进行组合,组合后 ProGRP 和 NSE 联合检测 SCLC 检测的敏感性为 76.5%,与单项 ProGRP、NSE 的敏感性比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 3 种方式对 SCLC 和 NSCLC 检测的敏感性、特异性 (%)

检测方式	SCLC		NSCLC	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
ProGRP	60.1	92.6	7.1	92.6
NSE	56.3	85.2	38.9	85.2
ProGRP+NSE	76.5	80.1	40.6	80.1

2.3 SCLC 患者化疗前后肿瘤标志物 ProGRP、NSE 水平变化 由表 3 可见,与化疗前比较,SCLC 患者经过 2 个周期的化疗后,血清中 ProGRP 和 NSE 水平明显低于化疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 3 化疗后肿瘤标志物 ProGRP、NSE 水平变化 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

时间	ProGRP	NSE
化疗前	611.3 ± 270.1	38.1 ± 17.2
化疗后	248.2 ± 113.6	18.8 ± 9.6

3 讨 论

肿瘤标志物是指肿瘤在发生和增殖过程中,由肿瘤细胞生物合成、释放和分泌并释放到血液、体液、组织中,反映肿瘤存

在和生长的一类物质^[4]。具有较高的灵敏度和特异性的肿瘤标志物对肺癌的诊断、疗效分析、复发监测和预后判断都有很大帮助^[5]。

ProGRP 是胃肠道分泌的一种促胃液素释放肽前体,促胃液素释放肽通过自分泌或细胞间的相互作用刺激肿瘤生长,参与转移过程。因为促胃液素释放肽的半衰期很短,很难检测其血清水平。而血清中的 ProGRP 比较稳定,有研究表明,血清中 GRP 的水平与 proGRP 呈正相关^[6]。ProGRP 普遍存在于非胃窦组织、神经纤维、脑和胎儿肺组织的神经内分泌细胞中,可作为一种新型的 SCLC 的标志物^[7]。NSE 是糖酵解通路中的一种肝糖分解酶,主要存在于神经内分泌肿瘤中,在临床上可用于 SCLC 的辅助诊断、病情监测和疗效判断^[8]。但是,在临床实践中发现,NSE 的特异性不是很理想,并且有些溶血的临床血液标本容易出现假阳性的结果^[9]。

本研究结果显示,血清 ProGRP 在 SCLC 组中的水平明显高于 NSCLC 组、肺部良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);SCLC 经分组后,血清 ProGRP 在广泛期中的水平明显高于局限期 ($P < 0.01$);ProGRP 对 SCLC 检测的敏感性为 60.1%,高于 NSE 对 SCLC 检测的敏感性 (56.3%);ProGRP 对 SCLC 检测的特异性为 92.3%,高于 NSE 对 SCLC 检测的特异性 (85.2%)。以上研究结果表明,ProGRP 可作为 SCLC 辅助诊断的标志物指标,其敏感性和特异性均优于 NSE,并且与 SCLC 的分期密切相关。由于 ProGRP 对 NSCLC 检测的敏感性只有 7.1%,所以 ProGRP 不适合作为筛选 NSCLC 的标志物指标。另外,由于单项 ProGRP 或 NSE 对 SCLC 检测的敏感性都比较低,因此,可以将 ProGRP 和 NSE 进行组合,组合后 ProGRP 和 NSE 联合检测 SCLC 检测的敏感性为 76.5%,与单项 ProGRP、NSE 的敏感性比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);并且特异性下降不大,为 80.1%;所以,ProGRP、NSE 可做为联合检测 SCLC 的首选肿瘤标志物组合。

多年临床实践证明,联合化疗能有效地提高 SCLC 患者的生存率^[10]。肿瘤标志物最重要的应用之一是对疗效进行评价,有研究表明,ProGRP 可用于监测 SCLC 的治疗效果、复发情况和预后判断,是监测 SCLC 复发敏感性最高的肿瘤标志物之一;在 SCLC 治疗过程中,ProGRP 下降程度与治疗疗效呈正相关,并与患者影像学改变有着密切关联^[11]。本研究结果显示,与化疗前比较,SCLC 患者经过 2 个周期的化疗后,血清中 ProGRP 水平明显低于化疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此,血清 ProGRP 可用于 SCLC 患者化疗疗效的评价,并且费用较影像学评价相对低廉。对 SCLC 患者的血清 ProGRP 水平进行动态监测并综合分析,对指导临床进行疗效监测具有重要的意义。

总之,本研究结果表明,血清 ProGRP 检测 SCLC 的敏感性和特异性都比较好,可作为 SCLC 的辅助诊断指标,联合检测 ProGRP 和 NSE 可以大大提高 SCLC 的检出率;并且,血清 ProGRP 可用于 SCLC 患者的化疗监测及疗效评价。

参考文献

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
 [2] 毛友生,高燕宁,赫捷,等.肺癌分子生物学特性与转移和预后的关系[J].中华肿瘤杂志,2006,28(8):632-634.
 [3] 张家祺,王迎难,李强.胃泌素释放肽前(下转第 1769 页)

相关。启动子-221 (Y/X) 和外显子 1 密码子 54 (A/B) MBL 基因突变与肺结核易感性有关。而 YA/YA 可能对肺结核病发生起到保护作用。尽管环境、遗传、宿主内环境等多种因素涉及结核病产生,通过结核病 MBL 水平测定以及 MBL 基因多态性与 MBL 水平相互关系与结核易感性的研究,将有助于了解结核病的发生机制,为结核病的控制提供思路。

参考文献

[1] Denholm JT, Mcbryde ES, Eisen DP. Mannose-binding lectin and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 84-90.

[2] Moller M, Hoal EG. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis[J]. Tuberculosis, 2010, 90(12): 71-83.

[3] Orsatti CL, Nahás EA, Nahas-Neto J, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism and risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women[J]. Mol Immunol, 2014, 61(1): 23-27.

[4] Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, et al. Mannan-binding lectin deficiency-good news, bad news, doesn't matter[J]. Clin Immunol, 2012, 143(13): 22-38.

[5] Zhang DF, Huang XQ, Wang D, et al. Genetic variants of complement genes ficolin-2, mannose-binding lectin and complement factor H are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China[J]. Hum Genet, 2013, 132(6): 629-640.

[6] Selvaraj P, Jawahar MS, Rajeswari DN, et al. Role of mannose binding lectin gene variants on its protein levels and macrophage phagocytosis with live Mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2006, 46(3): 433-437.

[7] Søborg C, Madsen HO, Andersen AB, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2003, 188(5): 777-782.

[8] Da Cruz HL, Da Silva RC, Segat L, et al. MBL2 gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in a north-eastern Brazilian population[J]. Infect Genet Evol, 2013, 19(19): 323-329.

[9] Liu W, Zhang F, Xin ZT, et al. Sequence variations in the

MBL gene and their relationship to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(10): 1098-1103.

[10] Hijikata M, Matsushita I, Hang NT, et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam[J]. Hum Immunol, 2014, 75(8): 840-846.

[11] Capparelli R, Iannaccone M, Palumbo D, et al. Role played by human mannose-binding lectin polymorphisms in pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2009, 199(5): 666-672.

[12] Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis[J]. Infect Immun, 2012, 80(10): 3343-3359.

[13] Van Emmerik LC, Kuijper EJ, Fijen CA, et al. Binding of mannan-binding protein to various bacterial pathogens of meningitis[J]. Clin Exp Immunol, 1994, 97(3): 411-416.

[14] Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults[J]. Lancet, 1995, 345(8954): 886-889.

[15] Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(11): 1496-1505.

[16] Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(4): 510-516.

[17] Dornelles LN, Pereira-Ferrari L, Messias-Reason I. Mannan-binding lectin plasma levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid forms[J]. Clin Exp Immunol, 2006, 145(3): 463-468.

[18] Albert RK, Connett J, Curtis JL, et al. Mannose-binding lectin deficiency and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7(7): 767-777.

(收稿日期: 2016-02-12 修回日期: 2016-04-24)

(上接第 1766 页)

体在小细胞肺癌诊断及预后的临床价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(3): 216-218.

[4] 赵肖, 王孟昭. 肺癌血清肿瘤标志物的临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(3): 286-291.

[5] 陈梅, 周静, 陈绪元. 肿瘤标志物检测在非小细胞肺癌化疗中的临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(16): 1512-1514.

[6] Yamaguchi K, Katagiri H, Takahashi M, et al. ProGRP is a possible tumor marker for patients with Ewing sarcoma [J]. Biomed Res, 2015, 36(4): 273-277.

[7] 赵先文, 荆洁线, 韩存芝, 等. 小细胞肺癌血清 ProGRP (31-98)与神经元性烯醇化酶同步检测的临床价值及其相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(8): 518-521.

[8] 杨焕莲, 宋丽华. 肿瘤标志物对肺癌疗效判断的临床价值 [J]. 山东医药, 2009, 49(52): 110-111.

[9] 张晓丰, 陆友金. 肺癌标志物临床研究评点[J]. 临床肺科杂志, 2010, 7(7): 997-999.

[10] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 330-353.

[11] 王莉, 贾志凌, 于忠和, 等. 血清 Pro-GRP 和 NSE 检测在小细胞肺癌中的意义[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(9): 1235-1236.

(收稿日期: 2016-01-25 修回日期: 2016-04-06)