

血清 ProGRP 在小细胞肺癌患者临床诊疗中的应用*

崔祎怡, 毕小云[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘要:目的 评价血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)在小细胞肺癌(SCLC)患者临床诊断、疗效监测的临床意义。方法 纳入 2015 年 3 月至 2017 年 8 月该院就诊、体检的患者共 4 032 例,其中 SCLC 组 144 例(广泛期 91 例,局限期 53 例),肺内非小细胞肿瘤组 1 618 例,肺内良性肿瘤组 42 例,肺外恶性肿瘤组 231 例,肺外良性疾病 275 例,肺内良性疾病组 1 402 例,健康对照组 320 例,检测各组受试者的血清 ProGRP 浓度;分析评价 ProGRP 水平在 SCLC 患者治疗前后的变化、与肿瘤肿块大小的相关性。结果 SCLC 组血清 ProGRP 高于其他组,差异有统计学意义($P<0.05$);肾衰竭患者与健康对照组差异有统计学意义($P<0.05$);SCLC 广泛期 ProGRP 值高于局限期,差异无统计学意义($P<0.05$);SCLC 进展组和缓解组治疗前后血清 ProGRP 值比较,差异有统计学意义($P<0.05$);SCLC 稳定组治疗前后血清 ProGRP 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SCLC 血清 ProGRP 浓度与肿瘤肿块大小具有一致性。肺内非小细胞肿瘤组、肺内良性肿瘤组、肺外恶性肿瘤组、肺内良性疾病组、肺外良性疾病组(高血压、糖尿病)与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在排除肾功能衰竭的干扰下,血清 ProGRP 是 SCLC 的特异性肿瘤标志物,可作为 SCLC 分期的辅助依据、监测预后、评估临床疗效的重要指标。

关键词:胃泌素释放肽前体; 小细胞肺癌; 诊疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.010

中图法分类号:R734.2;R446.11

文章编号:1673-4130(2019)03-0294-04

文献标识码:A

Application of serum ProGRP in clinical diagnosis and treatment of patients with small cell lung cancer*

CUI Yiyi, BI Xiaoyun[△]

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical significance of the clinical diagnosis and efficacy monitoring of serum gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP) in small cell lung cancer (SCLC) patients. **Methods** A total of 4032 patients were admitted to a hospital from March 2015 to August 2017, determining serum ProGRP concentrations of 144 patients with small cell lung cancer, 1618 patients with the non-small cell lung tumor group, 42 patients with benign lung tumors, 231 with extrapulmonary malignant tumors, 275 with extrapulmonary benign disease, 1,402 with benign lung disease, and 320 healthy patients. Analysis and evaluation of ProGRP values before and after treatment in patients with SCLC changes and the correlation of tumor size. **Results** Serum ProGRP levels in small cell lung cancer group were higher than those in each group. U test shows $P<0.05$ in each group. U test shows $P<0.05$ in patients with renal failure and healthy controls; prolonged ProGRP values in patients with small cell lung cancer were higher than the limited period. U test shows $P<0.05$. Serum ProGRP U-test shows $P<0.05$ between before and after treatment in small cell lung cancer progression and remission groups. Serum ProGRP U-test shows $P>0.05$ between before and after treatment in small cell lung cancer stable group. Serum ProGRP concentration and tumor mass in small cell lung cancer The size is consistent. Compared with healthy control group, the lung non-small cell tumor group, lung benign tumor group, extrapulmonary malignant tumor group, intrapulmonary benign disease group conduct U test, showing $P>0.05$. **Conclusion** Serum ProGRP is a specific tumor marker of SCLC without the interference of renal failure. It can be used as an auxiliary basis for SCLC staging, monitoring prognosis, and evaluating clinical

* 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJ1600230)。

作者简介:崔祎怡,女,研究生在读,主要从事临床生化方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: bxy20061963@163.com。

本文引用格式:崔祎怡,毕小云.血清 ProGRP 在小细胞肺癌患者临床诊疗中的应用[J].国际检验医学杂志,2019,40(3):294-297.

cal efficacy of important indicators.

Key words: ProGRP; SCLC; therapy monitoring

原发性肺癌(肺癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一。2017 年全国肿瘤登记中心发布 2012 年中国恶性肿瘤发病率、死亡率居首位的皆为肺癌。小细胞肺癌(SCLC)约占肺癌的 20%~25%,是一种高侵袭性肿瘤,进展迅速,易发生远处转移,预后差。SCLC 对放化疗敏感,但很多患者治疗后易出现复发和转移。胃泌素释放肽前体(ProGRP)是 SCLC 的一种新的肿瘤标志物,目前用于早期诊断 SCLC^[1-2],而对其在 SCLC 分期、预后监测及其他疾病对其干扰的研究较少。本研究通过分析不同疾病、SCLC 不同分期和 SCLC 治疗前后血清的 ProGRP 浓度水平,并与肿瘤肿块大小比较相关性来评估 ProGRP 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月至 2017 年 8 月本院就诊、体检的患者共 4 032 例患者的临床资料,分组情况见表 1。肿瘤组均经过病理诊断确诊且排除肾脏、肝脏疾病。健康对照组均排除肺部、肾脏、肝脏、心脏等疾病。小细胞肺癌组根据美国退伍军人医院的 VALG 分期进行分期,分为广泛期(91 例)、局限性(53 例);肺内非小细胞肿瘤包括肺鳞癌 556 例,肺腺癌 1 062 例;肺外恶性肿瘤组包括乳腺癌 21 例,宫颈肿瘤 34 例,结直肠癌 51 例,食管癌 76 例,纵膈肿瘤 49 例;肺外良性疾病组包括间质性肺炎 140 例、肺气肿 29 例、肺栓塞 74 例、肺脓肿 47 例,肺结节病 32 例、肺结核 375 例、肺部感染 613 例、肺不张 36 例、气胸 56 例。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。

表 1 患者分组				
分组	n	男性(n)	女性(n)	年龄分布
小细胞肺癌组	144	98	46	35~84
肺内非小细胞肿瘤组	1 618	940	678	20~89
肺内良性肿瘤组	42	19	23	22~76
肺外恶性肿瘤组	231	133	98	32~85
肺外良性疾病组	275	169	106	30~93
肺内良性疾病组	1 402	952	450	15~107
健康对照组	320	219	101	24~78

1.2 仪器与试剂 采用电化学发光法检测所有患者血清 ProGRP 水平,仪器为 Roche(罗氏) E602,试剂、标准品、质控品均为原厂配套产品。

1.3 方法 采用带有惰性分离胶的真空采血管,抽取待检者静脉血 4 mL;室温 2 350 g 离心力 15 min 分离血清。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件对实验数据进行统计分析。各组检测结果呈非正态分布,采用中位数及四分位数 $[M(QR)]$ 表示数据分布情况;组间两两比较用非参数 Mann-Whitney U 检验(后简称 U 检验)。计数资料采用 χ^2 检验。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。ProGRP 水平和肺部肿瘤肿块大小的相关性通过 Excel 计算回归方程及其系数。

2 结果

2.1 患者组及健康对照组血清 ProGRP 水平比较 将患者组分别与健康对照组做 U 检验,结果见表 2。肺小细胞癌组明显高于其余各组,差异有统计学意义($P<0.05$);肺外良性疾病组中肾衰竭患者 187.7 (125.9~273.6) pg/mL 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺外恶性肿瘤组、肺内良性肿瘤组、肺内良性疾病组、肺非小细胞癌组、肺内良性肿瘤组(高血压、糖尿病患者)与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 患者组及健康对照组血清 ProGRP 水平比较			
分组	n	ProGRP(pg/mL)	P
肺小细胞肿瘤组	144	1 296.5(367.9~3 316.0)	0.0
肺外良性疾病组	275	71.6(47.7~149.8)	0.0
肺外恶性肿瘤组	231	48.1(36.1~64.2)	0.4
肺非小细胞肿瘤组	1 618	48.0(38.3~62.6)	0.5
肺内良性肿瘤组	42	45.5(34.6~53.6)	0.1
肺内良性疾病组	1 402	47.7(35.3~67.4)	0.2
健康对照组	320	45.9(38.3~57.2)	—

注:—表示无数据

2.2 小细胞肺癌广泛期和局限性 ProGRP 水平的比较 将广泛期和局限性两组进行 U 检验,结果见表 3。广泛期患者 ProGRP 水平高于局限性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 小细胞肺癌广泛期和局限性 PROGRP 水平的比较		
分期	n	ProGRP(pg/mL)
广泛期	91	2 244.0(591.1~6 180.0)
局限性	53	582.8(224.1~1 507.5)

2.3 血清 ProGRP 在 SCLC 预后监测中作用

2.3.1 患者治疗前后的 ProGRP 水平变化 选取小细胞肺癌组在治疗前后检测了血清 ProGRP 的患者,共计 105 例,记录其治疗前后血清 ProGRP 浓度,用实体瘤疗效评价标准评价疗效,分为 3 组:病情缓解组 60 例,病情进展组 30 例,病情稳定组 15 例。3 组治疗前后分别做 U 检验,病情缓解组和进展组比较,

差异有统计学意义($P<0.05$),两组治疗前后 ProGRP 水平差异有统计学意义;病情稳定组治疗前后 ProGRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。60 例治疗后病情缓解的患者中有 57 例治疗后 ProGRP 检测值下降,3 例 ProGRP 升高;30 例治疗后病情进展的患者中有 29 例治疗后 ProGRP 检测值升高,1 例 ProGRP 降低。见表 4。

表 4 患者治疗前后的 ProGRP 水平变化				
分期	n	治疗前 ProGRP(pg/mL)	治疗后 ProGRP(pg/mL)	P
缓解	60	980.1(301.1~2 730.0)	131.6(63.2~503.9)	0.00
进展	30	422.5(106.1~1 928.0)	1 921.0(402.0~7 269.0)	0.00
稳定	15	74.2(62.3~408.6)	86.1(57.8~485.9)	0.84

2.3.2 ProGRP 水平和肺部肿瘤肿块大小的相关性

选取小细胞肺癌组在正规治疗期间,连续 4 个阶段同天检测血清 ProGRP 和肺部 CT,共计 20 例,比较 4 个阶段血清 ProGRP 水平和肺部肿瘤肿块大小的相关性。第一阶段为初次诊断时,20 例患者 ProGRP 值平均数为 3 869.4 pg/mL,肺部肿瘤肿块平均体积为 159.5 cm³;第二阶段为正规治疗的第一阶段后,ProGRP 值平均数为 741.7 pg/mL,肺部肿瘤肿块平均体积为 20.6 cm³;第三阶段为正规治疗的第三阶段后,ProGRP 值平均数为 337.3 pg/mL,肺部肿瘤肿块平均体积为 7.4 cm³;第四阶段为随访阶段,ProGRP 值平均数为 1 581.6 pg/mL,肺部肿瘤肿块平均体积为 58.6 cm³。将 20 例患者 ProGRP 值平均数与肿瘤肿块体积平均数做线性回归分析, $Y=22.931X+221.2,R^2=0.9992$ 。20 例患者趋势皆一致,ProGRP 水平变化与肿瘤肿块大小变化具有一致性。

3 讨 论

胃泌素释放肽(GRP)是一种促胃液素释放肽前体,能刺激肿瘤生长并参与肿瘤转移过程,但由于其分解迅速,临床难以监测。ProGRP 是具有稳定活性的 GRP 前体,血清中 GRP 的水平与 ProGRP 正相关^[3],现血清 ProGRP 作为一项 SCLC 重要的肿瘤标志物引起临床重视。

ProGRP 测定在我国进行应用不久,已有研究表明 ProGRP 可作为鉴别 SCLC 和 NSCLC 的一项具有高灵敏度、高特异度的肿瘤标志物^[4~5]。本研究将 SCLC 与健康对照组 U 检验后,差异有统计学意义($P<0.05$),证实 ProGRP 可作为 SCLC 的诊断指标;且本研究将肺内非小细胞肿瘤组、肺内良性肿瘤组、肺外恶性肿瘤组、肺内良性疾病 4 组内的各个疾病分别与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明间质性肺炎、肺气肿、肺栓塞、肺脓肿、肺结节病、肺结核、肺部感染、肺不张、气胸、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、宫颈肿瘤、结直肠癌、食管癌、纵膈肿瘤、高血

压、糖尿病这些疾病对血清中的 ProGRP 影响不大,证实 ProGRP 可作为 SCLC 的特异性诊断指标;而肺外良性疾病中肾衰竭患者的 ProGRP 水平皆高于正常参考区间,且与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明肾功能损害对血清 ProGRP 水平的影响较大^[6],可能因为肾脏功能受损使 ProGRP 不能正常排出、透析治疗导致的微炎症使 ProGRP 生成增多有关。因肾功能不全患者的血清 ProGRP 浓度会升高,应用 ProGRP 值结果诊断 SCLC 或判断临床疗效及有无复发时,必须排除肾功能衰竭的干扰,本实验结果与何华等^[6]和 NISMAN 等^[7]的研究一致。

SCLC 分期现临床一般通过美国退伍军人医院的 VALG 分期,将 SCLC 分为局限期和广泛期,SCLC 的分期越晚,疗效越差,生存期越短。本研究检测 144 例 SCLC 初诊患者的血清 ProGRP 值,结果显示广泛期患者血清 ProGRP 值高于局限期患者血清,差异有统计学意义($P<0.05$)。李德经等^[8]研究的 60 例包含局限期 38 例,广泛期 22 例,研究结果与本研究相符;张志平等^[9]研究 93 例 SCLC 患者根据 TNM 分期检测 ProGRP 值发现分期越晚,ProGRP 值越高。一项多中心研究也表明 ProGRP 值在 SCLC 患者局限期和广泛期患者中存在差异^[10],因此 ProGRP 水平可作为 SCLC 分期的辅助依据,但其截断值不能判定,需要更多病例的研究。

目前,临床疗效评估主要依赖影像学的检查结果,而影像学表现往往晚于疾病进展,本研究分析了 ProGRP 值检测结果与疗效评估结果之间的相关性。本研究中 60 例病情缓解的 SCLC 患者治疗后 ProGRP 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);30 例病情进展的 SCLC 患者治疗后 ProGRP 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);病情稳定组治疗前 ProGRP 水平和治疗后水平相差不大,差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究报道在 SCLC 治疗过程中 ProGRP 下降程度与治疗疗效呈正相关^[10~11],李德经等^[8]的研究与本研究有一致性。且有研究表明 SCLC 患者血液中的 ProGRP 异常升高是因为癌细胞的合成和分泌^[12],故当癌细胞凋亡时,血清中 ProGRP 会降低;当癌细胞增多时,血清中 ProGRP 会增高。因此 ProGRP 水平可作为 SCLC 疗效监测的辅助依据。但 ProGRP 水平并不能 100%符合疗效评估的结果,可能与个体差异和化疗方案的不同有关,还需更深入研究。

本研究选取 20 例小细胞肺癌组在正规治疗期间,连续 4 个阶段同天检测血清 ProGRP 和肺部 CT,比较 4 个阶段 ProGRP 水平和肺部肿瘤肿块大小的相关性。发现当肿块减小时,ProGRP 水平减低,当肿块增大时,ProGRP 水平增大。20 例患者每 1 例 Pro-

GRP 水平变化都与肿块大小水平变化都具有有一致性。KORSE 等^[13]的多中心研究发现肿瘤大小(根据 UICC 分期)与 ProGRP 浓度之间存在相关性,与本研究相符。但连续多次治疗并进行 CT 检查的患者不多,需要更多的病例研究才能确实监测 ProGRP 值是否能够替代 CT 检查,如果能够替代将从价格优惠性和监测方便性带给病人福音。

STIEBER^[14]报道,ProGRP 对于 SCLC 复发的检出灵敏度高达 74%,ProGRP 的变化与肿瘤大小变化具有良好的相关性,且缓解后再发时,ProGRP 的升高多提前于影像学结果,所以可用于 SCLC 复发的预测,但是病例较少。还有研究表明 ProGRP 是影响 SCLC 患者总生存率的独立因素^[15],这些都说明 ProGRP 值得学者更深入的研究。

4 结 论

ProGRP 在血液中的水平较稳定,不受饮食、运动、标本溶血的影响^[2],在临床使用中具有明显的优势。在排除肾功能衰竭的干扰下,ProGRP 是 SCLC 的特异性肿瘤标志物,可用于肺癌的鉴别诊断;ProGRP 水平可作为 SCLC 分期的辅助依据,监测预后,评估临床疗效,有望取代影像学检查。

参考文献

[1] RECK M, HEIGENER D, REINMUTH N. Immunotherapy for small-cell lung cancer; emerging evidence[J]. Future Oncol, 2016, 12(7): 931-943.

[2] 康淑霞, 朱安友. 胃泌素释放肽前体实验室检测及临床应用进展[J]. 中华全科医学, 2012, 10(01): 88-90.

[3] 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.

[4] 陈一超, 鞏伟奇, 冉静, 等. 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1): 32-37.

[5] 梁健伟, 张颖, 李万莎, 等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 174-176.

[6] 何华, 胡蓉, 黄俊云, 等. 肾功能对血清 ProGRP 的影响分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(06): 845-846.

[7] NISMAN B, NECHUSHTAN H, BIRAN H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 469-476.

[8] 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.

[9] 张志平, 陈名声, 任丽芬, 等. 联合检测血清胃泌素释放肽前体和特异性组织多肽抗原在小细胞肺癌诊断中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(9): 1678-1681.

[10] 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): 1765-1766.

[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.

[12] 鲁文育, 周新民, 徐海平. 小细胞肺癌患者化疗前后 NSE、ProGRP 含量与化疗所致癌细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7): 983-986.

[13] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X, et al. Multi-center evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 438: 388-395.

[14] STIEBER P. Pro-Gastrin-Releasing peptide (ProGRP)-A diagnostic biomarker for Small-Cell lung cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2009, 12(3): 183-186.

[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: 2018-08-30 修回日期: 2018-11-16)

(上接第 293 页)

antiretroviral therapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(19): 7078-7083.

[11] 郑海清, 陈壮桂, 刘秋莉, 等. CD8⁺CD28-T 淋巴细胞在骨髓间充质干细胞治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中的免疫调节作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(9): 641-646.

[12] DUVERGER A, WOLSCHENDORF F, ANDERSON J C, et al. Kinase control of latent HIV-1 infection; PIM-1 kinase as a major contributor to HIV-1 reactivation[J]. J Virol, 2014, 88(1): 364-376.

[13] 肖晗, 孙红, 刘秀珍, 等. CD160 的表达与荷瘤小鼠 CD8⁺T 细胞免疫活性的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(7): 1653-1656.

[14] 王利伟, 任伟宏. HIV/AIDS 患者 CD8⁺T 淋巴细胞 CD28、CD38 分子表达及其与疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016(3): 404-406.

[15] 王陆军, 徐向升, 冯国华, 等. 共抑制分子 CD160 在慢性 HIV-1 感染患者中的表达及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(20): 1559-1562.

(收稿日期: 2018-08-22 修回日期: 2018-11-11)