

论著·临床研究

成人血清胃泌素释放肽前体参考区间的建立

张晓红¹, 赵宇晨², 郭拥军¹

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院检验科, 北京 100730; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070)

摘要:目的 建立成人血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)参考区间。方法 严格筛选首都医科大学附属北京同仁医院 2016 年 6 月至 2019 年 4 月 18~86 岁体检健康人群 2 051 例作为研究对象, 其中男性 1 110 例, 女性 941 例。采用美国雅培公司生产的化学发光微粒子免疫检测法 ProGRP 测定试剂盒在全自动免疫分析仪(i2000SR)上进行检测, 并将所得的检测结果进行统计学分析。剔除离群值后检验数据是否处于正态分布, 将所有数据按年龄(18~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁和 70~≤86 岁)和性别进行比较分析。经检验后, 血清 ProGRP 检测结果为非正态分布, 因此采用秩和检验比较各年龄段不同性别之间的差异和不同年龄段血清 ProGRP 水平。通过非参数相关分析检验血清 ProGRP 检测结果和年龄之间的相关性, 并计算各组参考区间的 95 百分位数。结果 18~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁和 70~≤86 岁各年龄段成人不同性别之间 ProGRP 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。随着年龄的增长血清 ProGRP 检测结果逐渐升高。18~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁和 60~<70 岁与 70~≤86 岁成人 ProGRP 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 前 5 个年龄段成人 ProGRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。18~<70 岁年龄段所有数据合并, 血清 ProGRP 参考区间的上限为 57.4 pg/mL, 而 70~≤86 岁人群血清 ProGRP 参考区间的上限为 76.2 pg/mL。结论 成人 18~<70 岁血清 ProGRP 的参考区间为 0~57.4 pg/mL, 70~≤86 岁人群血清 ProGRP 的参考区间为 0~76.2 pg/mL。

关键词:胃泌素释放肽前体; 参考区间; 血清

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.005

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2019)24-2962-04

文献标识码:A

Establishment of reference interval for adult serum pro-gastrin releasing peptide

ZHANG Xiaohong¹, ZHAO Yuchen², GUO Yongjun¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract: **Objective** To establish a reference interval for adult serum pro-gastrin releasing peptide (ProGRP). **Methods** A total of 2 051 healthy medical examination subjects (18–86 years old) from June 2016 to April 2019 in Beijing Tongren Hospital were strictly screened in this study, including 1 110 males and 941 females. Serum ProGRP values were detected by chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) on Abbott i2000SR system analyzer. All the results were statistically analyzed by SPSS22.0. After excluding the outliers, data were estimated whether to follow Gaussian distributions. All the data were divided into 6 groups according to age (18–<30, 30–<40, 40–<50, 50–<60, 60–<70 and 70–≤86 years old). After the estimation, serum ProGRP values did not conform to Gaussian distributions, and Wilcoxon test was used to compare the serum ProGRP differences between sexes in six age groups and among different age groups. The Spearman correlation analysis was used to test the correlation between serum ProGRP values and age. The non-parametric methods were used to calculate the 95 percentiles of each actual group reference interval. **Results** There were no statistically significant differences in ProGRP levels in adults of different age groups between 18–<30 years old, 30–<40 years old, 40–<50 years old, 50–<60 years old, 60–<70 years old and 70–≤86 years old ($P>0.05$). With the growth of age, the serum ProGRP detection results gradually increased. In comparison with the level of ProGRP in adults aged 18–<30, 30–<40, 40–<50, 50–<60 and 60–<70, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in ProGRP level in adults in the first 5 age groups ($P>0.05$). Then all the data of first five groups

作者简介: 张晓红, 女, 副主任技师, 主要从事临床生化与免疫学研究。

本文引用格式: 张晓红, 赵宇晨, 郭拥军. 成人血清胃泌素释放肽前体参考区间的建立[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 2962-2965.

were combined and the 95th percentile was 57.4 pg/mL. The 95th percentile of serum ProGRP values of over 70—years old people was 76.2 pg/mL. **Conclusion** The reference interval for ProGRP in adult serum was 0—57.4 pg/mL(18—70 years) and 0—76.2 pg/mL(70—≤86 years).

Key words: pro-gastrin releasing peptide precursor; reference interval; serum

参考区间是诠释患者的实验室检测结果,实验室成立参考区间可以为临床提供参考依据^[1]。目前我国肺癌按组织病理学特征可分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。SCLC 具有恶性化程度高、生长速度迅猛、容易发生远处转移和对放化疗高度敏感等特点,因此早期快速特异性地诊断 SCLC 显得十分重要^[2-3]。胃泌素释放肽(GRP)是一种胃肠道激素的调节肽,也广泛存在于神经内分泌细胞、肺成纤维细胞和支气管上皮细胞中^[4],在疾病状态下通常由 SCLC 细胞产生。以往曾将血液中 GRP 水平作为 SCLC 的肿瘤标志物,但由于 GRP 半衰期很短,仅有 2 min 很难对其进行检测。胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)是 GRP 较为稳定的前体,目前已成为一种 SCLC 肿瘤标志物,在 SCLC 的早期诊断、疗效判断及复发预测中特异性较高。因此,建立成人血清 Pro-GRP 的参考区间可以为临床对 SCLC 的早期诊断和预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 严格筛选首都医科大学附属北京同仁医院 2016 年 6 月至 2019 年 4 月体检健康人群 2 051 例作为研究对象,其中男性 1 110 例,女性 941 例,年龄 18~86 岁,平均年龄为(45.5±13.3)岁。入选标准:(1)无各类肾脏疾病导致的肾功能侵害;(2)近期无服用会出现肾损伤的肾毒性药物;(3)无肺部疾病病史;(4)排除甲胎蛋白、癌胚抗原、神经元烯醇化酶^[5]、鳞状上皮细胞癌相关抗原、细胞角蛋白 19 片断抗原异常;(5)无其他遗传病史;(6)排除各种肿瘤疾病患者包括良恶性肿瘤。所有数据来自于本院检验科实验室信息系统。

1.2 仪器与试剂 采用美国雅培公司生产的化学发光微粒子免疫检测法 ProGRP 测定试剂盒在全自动免疫分析仪(i2000SR)上进行检测。使用配套的校准品和质控品,检测期间保证每天的室内质控均在控。

1.3 方法 所有研究对象均在空腹条件下取静脉血

3~5 mL,静置 20 min,3 000 r/min 离心 10 min。排除标本量不足、严重溶血、黄疸、乳糜等标本,立即进行检测。所有试验严格按照仪器和 ProGRP 项目检测的标准操作规程(SOP)进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对血清 Pro-GRP 检测结果进行数据处理及统计学分析。对所得的数据使用 Dixon 法剔除离群值后,采用 K-S 检验判断数据是否处于正态分布。经统计分析后,血清 Pro-GRP 检测结果为非正态分布。采用 Mann-Whitney U 检验比较各年龄段不同性别之间的差异。通过 Spearman 非参数相关分析检验血清 ProGRP 检测结果和年龄之间的相关性。利用非参数 Kruskal-Wallis 检验比较不同年龄段成人血清 ProGRP 水平,并采用非参数方法计算实际标本分组血清 ProGRP 检测结果的 2.5 百分位数、5 百分位数、50 百分位数、95 百分位数和 97.5 百分位数,将 95 百分位数作为参考区间的上限。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较 通过 Spearman 非参数相关分析检验血清 Pro-GRP 检测结果和年龄之间的相关性。结果显示血清 ProGRP 检测结果与年龄之间存在明显的正相关($r=0.238, P<0.05$)。不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较见表 1。

2.2 各年龄段成人不同性别间 ProGRP 检测结果比较 采用 Mann-Whitney U 检验比较各年龄段成人不同性别之间 ProGRP 检测结果,各年龄段成人不同性别之间血清 ProGRP 检测结果比较,差异无统计学意义(P 值分别为 0.233、0.683、0.271、0.557、0.588 和 0.499)。将各年龄段不同性别的数据进行合并,经统计分析后,6 个年龄段血清 ProGRP 检测结果的中位数分别为 34.6、34.1、37.2、37.7、39.4 和 46.7 pg/mL,见图 1。

表 1 不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较(pg/mL)

年龄(岁)	性别	<i>n</i>	2.5 百分位数	5 百分位数	50 百分位数	95 百分位数	97.5 百分位数
18~<30	男	142	18.8	22.6	32.2	56.6	61.8
	女	181	21.7	24.0	37.0	53.7	56.5
30~<40	男	259	19.1	21.5	34.5	50.2	61.2
	女	277	21.7	23.6	33.4	53.6	57.0
40~<50	男	268	20.9	23.5	38.1	56.3	63.0
	女	195	22.9	24.3	36.0	53.4	56.0

续表 1 不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较 (pg/mL)

年龄(岁)	性别	n	2.5 百分位数	5 百分位数	50 百分位数	95 百分位数	97.5 百分位数
50~<60	男	271	21.6	25.2	37.3	58.2	63.0
	女	159	23.7	25.9	38.4	58.7	64.0
60~<70	男	120	25.8	26.6	39.4	64.9	66.2
	女	98	25.4	26.5	39.3	62.0	65.8
70~≤86	男	50	26.3	27.0	46.2	84.8	93.3
	女	31	24.7	25.3	47.7	76.5	80.4

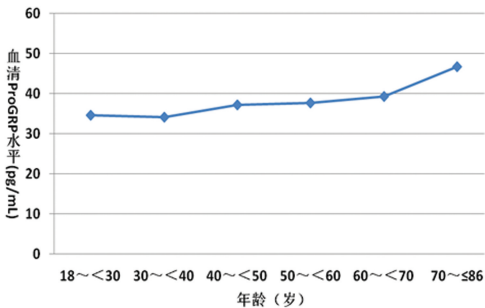


图 1 6 个年龄段成人血清 ProGRP 检测结果的中位数水平

2.3 Kruskal-Wallis 检验比较不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果 利用非参数 Kruskal-Wallis 检验比较不同年龄段成人 ProGRP 水平, 结果显示, 18~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁和 60~<70 岁与 70~≤86 岁成人 ProGRP 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 前 5 个年龄段成人 ProGRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。因此, 将 18~<70 岁年龄段血清 ProGRP 检测结果合并, 不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较见表 2。18~<70 岁成人血清 ProGRP 参考区间的上限为 57.4 pg/mL, 而 70~≤86 岁人群血清 ProGRP 参考区间的上限是 76.2 pg/mL。

表 2 合并后不同年龄段成人血清 ProGRP 检测结果比较 (pg/mL)

年龄(岁)	n	2.5 百分位数	5 百分位数	50 百分位数	95 百分位数	97.5 百分位数
18~<70	1 980	21.7	23.7	36.4	57.4	62.6
70~≤86	181	25.7	26.9	46.7	76.2	89.3

3 讨 论

ProGRP 对 SCLC 的诊断具有高灵敏度、特异度, 因此建立 ProGRP 的参考区间有助于临床对 SCLC 的诊断和规范化治疗。血清 ProGRP 检测中, 肾功能不全可引起 ProGRP 水平升高, 某些肿瘤如结直肠癌、前列腺癌、髓样甲状腺腺癌等也可引起血清 ProGRP 水平升高。因此, 从实验室信息系统中严格筛选健康体检人群时排除肾功能不全、呼吸系统疾病和各种良恶性肿瘤病史患者。

近年来, 越来越多的研究探讨成人血清或血浆中

ProGRP 的参考区间^[6-7], 但标本类型不同, 检测方法不同, 检测结果略有差异。首先, 对于标本类型的选择, 研究表明 ProGRP 检测结果不受血清或血浆标本类型的干扰^[8], 但血清中 ProGRP 存在一定程度的降解, 受保存条件(温度和时间)的影响较大^[9], 而血浆中 ProGRP 检测结果更稳定, 因此临床实验室中推荐采用血浆标本。但患者联合检测肺癌标志物时, 常规采集血清标本, 如果 ProGRP 检测采用血浆标本, 必定增加患者标本采集量, 因此研究者仍采用血清标本进行 ProGRP 检测, 但要求血清标本分离后尽快检测。

另外, 检测方法不同, 血清或血浆中 ProGRP 参考区间不同^[10]。YANG 等^[7]通过罗氏电化学方法发现成人 21~<70 岁血清 ProGRP 参考区间为≤53.92 ng/L, 而 70 岁以上人群 ProGRP 参考区间为 ProGRP≤75.69 ng/L。ZHANG 等^[11]通过雅培化学发光法发现 18~<50 岁人群血浆 ProGRP 参考区间为 ProGRP≤57.26 ng/L 或 50 岁及以上人群 ProGRP≤81.42 ng/L。那么, 罗氏电化学发光法与雅培化学发光法 ProGRP 检测结果有没有区别呢? KORSE 等^[12]通过欧洲和中国多中心研究表明血浆 ProGRP 检测结果罗氏与雅培之间具有很好的相关性(相关系数为 0.96), 罗氏血清 ProGRP 参考区间为 ProGRP≤66 ng/L, 血浆(乙二胺四乙酸抗凝)ProGRP 参考区间为 ProGRP≤60 ng/L, 而雅培血清 ProGRP 参考区间为 ProGRP≤63 ng/L, 血浆(乙二胺四乙酸抗凝)ProGRP 参考区间为 ProGRP≤65 ng/L。本研究采用雅培化学发光法检测的研究结果与 ZHANG 等^[11]和 YANG 等^[7]研究结果基本一致。

尽管 KORSE 等^[12]研究发现种族、年龄、性别和吸烟对 ProGRP 检测结果无影响, 但其研究总人数仅 1 010 例; 而其他多项研究表明血清 ProGRP 检测结果与年龄相关^[13], 血清或血浆 ProGRP 检测结果随着年龄增加而升高。通过非参数相关分析发现血清 ProGRP 检测结果与年龄之间呈正相关($r=0.238$, $P<0.05$)。通过 Kruskal-Wallis 检验发现不同年龄段成人血清 ProGRP 比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其中 70 岁以下 5 个年龄段成人 ProGRP 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 与 YANG 等^[7]

的研究结果一致;ZHANG 等^[11] 研究中以 50 岁为截点,50 岁以上人群共计 231 例,这可能与不同年龄段人群例数有关,而本研究中 50 岁以上共计 729 例。

目前关于血清 ProGRP 用于诊断 SCLC 的临界参考值建立及诊断价值评估的研究很多^[14-15]。沈迪等^[14] 研究发现,当截断值为 57.8 ng/L 时,血清 ProGRP 在诊断 SCLC 和健康对照者的曲线下面积为 0.959(0.944~0.975),灵敏度为 86.4%,特异度为 99.3%,本研究 ProGRP 参考区间上限与其相符。

4 结 论

本研究结果表明,成人 18~<70 岁血清 ProGRP 的参考区间为 0~57.4 pg/mL、70~≤86 岁人群血清 ProGRP 的参考区间为 0~76.2 pg/mL。本研究中也存在一定的局限性,由于健康体检人群中老年人较少,且各年龄段男女比例不一致,这可能对结果产生影响,因此应加大 70 岁以上年龄段标本量,另外要注意各年龄段的性别比,这些局限性应在以后的研究中进一步阐明。

参考文献

- [1] MELO J F, BRAVO-VALENZUELA N J, NARDOZZA L M M, et al. Reference range of fetal myocardial area by three-dimensional ultrasonography and its applicability in fetuses of pre-gestational diabetic women[J]. J Perinatal Med, 2019, 47(4): 422-428.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 朱祥, 葛敏, 王蓓娟, 等. 胃泌素释放肽前体联合神经元特异烯醇化酶检测在局限期小细胞肺癌诊断中的应用价值[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 11-12.
- [5] 吴佳玲, 罗丹. 5 项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 1885-1886.
- [6] ZHAO B, ZHANG M, LIN F, et al. Establishment of the

reference interval for serum pro-gastrin-releasing peptide in healthy adults of Chinese Han ethnicity[J]. Int J Bio Markers, 2018, 33(4): 487-491.

- [7] YANG Y, ZHENG T, JIANG H, et al. Reference intervals for serum progastrin-releasing peptide in healthy Chinese adults with electro-chemiluminescence immunoassay[J]. Int J Bio Markers, 2018, 33(4): 482-486.
- [8] 舒放, 王海峰. 电化学发光法检测胃泌素肽前体(ProGRP)影响因素分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 6(1): 140-141.
- [9] NORDLUND M S, BJERNER J, WARREN D J, et al. Progastrin-releasing peptide: stability in plasma/serum and upper reference limit[J]. Tumour Biol, 2008, 29(3): 204-210.
- [10] 韦逸婷, 刘国瑞, 李芳秋. 胃泌素释放肽前体检测方法的发展及应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 782-784.
- [11] ZHANG J, ZHAO Y, CHEN Y. Reference intervals for plasma pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) levels in healthy adults of Chinese Han ethnicity[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(4): 436-439.
- [12] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438(1): 388-395.
- [13] ZHU Y, YUAN Y, YANG X, et al. Age and gender-specific reference intervals for ProGRP in healthy Chinese Han ethnic adults using the Roche Cobas immunoassay[J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 923-928.
- [14] 沈迪, 韩彬彬, 陈锋, 等. 血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临界参考值建立及诊断价值评估[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2657-2662.
- [15] MAURO C, PASSERINI R, SPAGGIARI L, et al. New and old biomarkers in the differential diagnosis of lung cancer: Pro-gastrin-releasing peptide in comparison with neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and CYFRA 21-1[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(2): 163-167.

(收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-07-12)

(上接第 2961 页)

- [10] 曹敬荣, 于跃, 陈典典, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的耐药机制与同源性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(23): 3438-3440.
- [11] 中国临床微生物质谱共识专家组. 中国临床微生物质谱应用专家共识[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 1-4.
- [12] 白耀霞, 杨思迪, 徐杰. 肺炎克雷伯菌耐药性和毒力相关因子研究进展[J]. 江西医药, 2017, 52(5): 469-470.

- [13] 程莉, 曹小利, 沈瀚, 等. 产 KPC-2 肺炎克雷伯菌的基因分型、毒力基因和血清型特征研究[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(8): 591-595.
- [14] 李东菊, 朱元祺, 梁冰. MALDI-TOF MS 用于肺炎克雷伯菌同源性分析的初步研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 528-532.

(收稿日期: 2019-03-25 修回日期: 2019-07-25)