

胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断和预后的临床意义*

程真珍, 冶 薇, 封 敏[△](新疆医科大学附属肿瘤医院检验科, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)水平对小细胞肺癌(SCLC)诊断和预后判断的临床价值。**方法** 采用电化学发光法检测 120 例 SCLC、505 例非小细胞肺癌(NSCLC)、30 例肺部良性疾病患者和 150 例健康体检者的 Pro-GRP 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)血清学水平, 分析 Pro-GRP 与 SCLC 复发、转移及预后的关系。**结果** SCLC 患者血清 Pro-GRP、NSE 水平均高于健康体检者、肺部良性疾病患者及 NSCLC 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合检测 Pro-GRP 和 NSE 的灵敏度和特异性较高, 且 Pro-GRP 在 SCLC 的诊断中比 NSE 更具有灵敏性和特异性; 在复发、转移的 SCLC 患者中, Pro-GRP 在复发前 30 d 就已升高, 且其水平高于参考值范围 5 倍的患者更易发生复发转移, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Pro-GRP 是较 NSE 更为特异、敏感的 SCLC 肿瘤标志物, 具有重要的临床意义。

【关键词】 小细胞肺癌; 胃泌素释放肽前体; 诊断和预后; 临床评价

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1499-02

Diagnostic value and prognosis assessment of pro gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer* CHENG Zhenzhen, YE Wei, FENG Min[△] (Department of Clinical Laboratory, Tumor Hospital Affiliated Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to discuss the clinical significance of serum levels of Pro-gastrin-releasing peptide(Pro-GRP) in diagnosis and prognosis in patients with small cell lung cancer(SCLC). **Methods** The serum levels of Pro-GRP and NSE of 120 SCLC patients, 505 NSCLC patients, 30 lung benign disease patients and 150 healthy were compared, and analyze for their diagnostic sensitivity and specificity, and The serum levels of Pro-GRP correlation with relapse and prognosis. **Results** The serum levels of Pro-GRP and NSE in SCLC were higher than that of NSCLC, lung benign disease and healthy($P < 0.05$); The high Sensitivity and specificity of the Pro-GRP and NSE was combined detection, the Sensitivity and specificity of the Pro-GRP higher than NSE; In patients with relapsed or metastasis SCLC, the Pro-GRP was increased before SCLC relapsed 30 days; The serum levels of Pro-GRP 5 times higher than normal in SCLC is easier relapsed and metastasis($P < 0.05$). **Conclusion** Pro-GRP is a more specific and sensitive marker than NSE for the diagnosis of SCLC, which could reflect the therapeutic effect and monitor relapse.

【Key words】 small cell lung cancer; pro-gastrin-releasing peptide; diagnostic and prognosis; clinical assessment

肺癌是人类最主要的癌症之一, 其病死率在城市中居首位, 高达 90%, 给患者造成较大经济损失和精神损伤^[1]。其中小细胞肺癌(SCLC)占肺癌的 15% 左右。SCLC 恶性程度高, 倍增时间短, 转移早且广泛, 对放、化疗敏感, 极易发生继发性耐药, 大部分患者病死于肿瘤复发。有资料显示, 如不治疗 SCLC 的中位生存期少于 4 个月, 而治疗后的 5 年生存率也仅为 6%。因此提高 SCLC 生存率的关键是早期诊断, 及时预判复发、转移。胃泌素前体释放肽(Pro-GRP)作为 SCLC 的独立预后因子, 可应用于 SCLC 的早期诊断。本研究通过检测血清 Pro-GRP 水平, 分析其与 SCLC 复发、转移的关系, 探讨血清 Pro-GRP 对 SCLC 预后的临床应用价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 8 月至 2014 年 10 月该院收治的肺癌患者, 全部肺癌患者经支气管镜、肺穿刺活检或淋巴结活检均取得准确的病理学诊断; 复发患者影像学检查证实。其中非小

细胞肺癌(NSCLC)505 例(NSCLC 组), 女 199 例, 男 306 例, 中位年龄 58 岁; I 期 20 例, II 期 77 例, III 期 150 例, IV 期 258 例。SCLC 120 例(SCLC 组), 女 48 例, 男 72 例, 中位年龄 54 岁; 局限期 49 例, 广泛期 71 例。肺部良性疾病患者 30 例(良性疾病组), 男 25 例, 女 5 例, 中位年龄 57 岁。健康对照者 150 例(健康对照组), 男 105 例, 女 45 例, 中位年龄 50 岁, 为健康体检人群。4 组研究对象均无肾功能衰竭、甲状腺和前列腺肿瘤, 各组间性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 ARCHITECT i2000 SR 化学发光免疫分析仪和 Pro-GRP 试剂盒(美国雅培公司); Cobase 601 化学发光免疫分析仪和神经元特异性烯醇化酶(NSE)试剂盒(瑞士罗氏公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 使用 BD 促凝分离胶真空采血管采集所有

* 基金项目: 新疆医科大学科研创新基金(XJC201278)。

作者简介: 程真珍, 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤免疫学研究。△ 通讯作者, E-mail: fengmin00@163.com。

研究对象清晨空腹静脉血 3 mL, 室温静置 15~30 min, 3 000 r/min, 离心 10 min, 血清 Pro-GRP、NSE 测定均于 3 h 内完成, 排除溶血标本。

1.3.2 血清 Pro-GRP 检测 使用 ARCHITECT i2000 SR 化学发光免疫分析仪及其配套 Pro-GRP 试剂盒、标准品和质控品检测血清 Pro-GRP 水平; 采用 Cobase 601 电化学发光免疫分析仪及其配套 NSE 试剂盒、标准品和质控品检测血清 NSE 水平。均严格按照说明书进行操作, 临界值为: Pro-GRP > 37.7 pg/mL, NSE > 15.2 ng/mL。

1.3.3 SCLC 患者血清 Pro-GRP 动态观察 SCLC 患者每周化疗结束后复查肿瘤标志物; 每 2 周期复查胸腹部 CT 等, 评价其疗效。全部治疗结束后患者每 3 个月复查 1 次。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。使用方差分析、t 检验及生存期分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组研究对象血清 Pro-GRP 水平比较 良性疾病组与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SCLC 组与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SCLC 组与良性疾病组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NSCLC 组与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NSCLC 组与良性疾病组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NSCLC 组与 SCLC 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NSCLC 组与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SCLC 组 Pro-GRP 水平均明显高于其他 3 个组 ($P = 0.000$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象血清 Pro-GRP 水平比较

组别	n	均值	最大值	最小值
健康对照组	150	17.08	104.20	0.07
良性疾病组	30	32.60	158.50	3.80
SCLC 组	120	720.23	6 820.70	22.60
NSCLC 组	505	56.72	226.10	6.50

2.2 4 组研究对象血清 NSE 水平比较 良性疾病组与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SCLC 组与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SCLC 组与良性疾病组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NSCLC 组与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); NSCLC 组与良性疾病组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); NSCLC 组与 SCLC 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SCLC 组 NSE 水平均明显高于其他 3 个组 ($P = 0.000$)。见表 2。

表 2 4 组研究对象血清 NSE 水平比较

组别	n	均值	最大值	最小值
健康对照组	150	8.76	48.55	0.08
良性疾病组	30	15.50	83.21	2.60
SCLC 组	120	90.44	371.55	6.87
NSCLC 组	505	14.20	121.90	6.50

2.3 SCLC 患者 Pro-GRP 和 NSE 水平的检测效能评价 120 例 SCLC 患者中, 101 例 Pro-GRP 水平高于临界值 (37.7 pg/mL), 敏感度为 84.17% (101/120); 78 例 NSE 水平高于临界值 (15.2 ng/mL), 敏感度为 65.00% (78/120)。150 例健康者

中, 138 例 Pro-GRP 水平低于临界值, 特异度为 92.00% (138/150); 128 例 NSE 水平低于临界值, 特异度为 85.33% (128/150)。两指标联合检测 SCLC, 敏感度为 93.33% (112/120), 特异度为 84.00% (126/150)。见表 3。

表 3 Pro-GRP 和 NSE 对 SCLC 检测效能的评价 [% (n/n)]

检测项目	敏感度	特异度
Pro-GRP	84.17(101/120)	92.00(138/150)
NSE	65.00(78/120)	85.33(128/150)
Pro-GRP+NSE	93.33(112/120)	84.00(126/150)

2.3 SCLC 患者血清 Pro-GRP 水平与复发转移的相关性 将 Pro-GRP 水平分为小于等于临界值、小于等于临界值 5 倍及大于临界值 5 倍, 将 SCLC 患者分为相应的 3 个组。Pro-GRP 水平大于临界值 5 倍的患者更易出现复发转移 ($P < 0.05$)。见图 1。

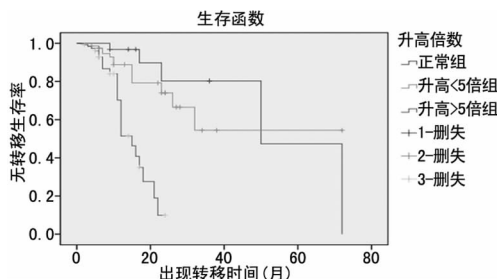


图 1 血清 Pro-GRP 水平与复发转移的关系

3 讨 论

Pro-GRP 是胃泌素释放肽 (GRP) 的前体结构。而 GRP 和 Pro-GRP 在肿瘤的发生、发展及其治疗中起着重要的作用。Pro-GRP 显示 GRP 水平和 GRP 基因表达, 是 SCLC 的一种新的肿瘤标志物, 在国内外已经得到广泛应用。由于 SCLC 具有神经内分泌肿瘤的性质, 因此, Pro-GRP 和 NSE 在 SCLC 的诊断中具有良好的诊断价值^[2-3]。本研究比较了健康者、肺部良性疾病患者、NSCLC 患者、SCLC 患者血清中 Pro-GRP 和 NSE 水平的差异, 分析两者在 SCLC 诊断方面的应用, 同时初步探讨了 Pro-GRP 水平与患者复发转移的关系。

SCLC 患者 Pro-GRP 和 NSE 的水平均明显高于健康对照组、良性疾病组和 NSCLC 组 ($P = 0.000$)。Pro-GRP 和 NSE 诊断 SCLC 的敏感度分别为 84.17% 与 65.00%, 特异度分别为 92.00% 与 85.33%, 说明 Pro-GRP 和 NSE 均可作为诊断 SCLC 的指标之一。两者联合检测对 SCLC 的诊断敏感度可达 93.33%, 特异度达 84.00%, 表明两者在 SCLC 诊断中具有一定的互补性, 可提高其敏感度^[4-6]。

有研究证明, Pro-GRP 在临床确诊 SCLC 复发前 35d 就已开始升高, 而 NSE 则在临床确诊 SCLC 复发 20 d 后才开始升高, 提示 Pro-GRP 是一个可较早预测 SCLC 复发的敏感指标^[7]。本研究结果也发现, Pro-GRP 在临床确诊 SCLC 复发转移前 30 d 就开始升高, 而且 Pro-GRP 水平高于临界值 5 倍的患者更易发生复发转移 ($r = 0.78, P = 0.01$), 表明 Pro-GRP 高于临界值 5 倍的血清学水平与 SCLC 患者复发转移呈显著相关性。

总之, Pro-GRP 更适用于 SCLC 的早期诊断、预测 SCLC 患者的复发转移以及与 NSCLC 的鉴别诊 (下转第 1503 页)

综上所述,IL-21 可通过对 IL-6、IL-10、IL-17、TGF- β 1 等因子的调节在稳定期 COPD 中发挥作用,而其具体作用机制仍有待进一步的研究。本研究并未对稳定期 COPD 患者进行分级研究,了解 IL-21 在 COPD 各级的表达水平,有助于进一步明确其在 COPD 发病中的作用,可作为今后的研究方向之一。

参考文献

[1] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 163(5): 216-218.

[2] Eisenstein EM, Williams CB. The Treg/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity [J]. Pediatric Res, 2009, 65(24): 26-31.

[3] 黄慧, 陆志伟, 姜纯国, 等. T 辅助细胞 17 在结节病发病中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(9): 655-658.

[4] 赵庆琪, 姚加平. COPD 患者血清 IL-6, IL-8, hs-CRP 和 IL-18 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 404-406.

[5] Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers[J]. Journal of Trauma-Injury, Infection, and Critical Care, 2001, 50(6): 989-1000.

[6] Liang SC, Long AJ, Benneett F, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and in-

duces airway neutrophil recruitment[J]. J Immunol, 2007, 179(18): 7791-7799.

[7] 徐胜, 韩岩梅. IL-21 通过自分泌途径诱导 Th17 分化[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 4(2): 15-16.

[8] Zhou L, Ivanov I, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. Nat Immunol, 2007, 8(5): 967-974.

[9] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H) 17 cells [J]. Nature, 2007, 448(82): 484-487.

[10] Monteleone G, Monteleone I, Fina D, et al. Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2005, 128(31): 687-694.

[11] White L, Krishnan S, Strbl N, et al. Differential effects of IL-21 and IL-15 on perforin expression, lysosomal degranulation, and proliferation in CD8 T cells of patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV) [J]. Blood, 2007, 109(19): 387-3880.

[12] Hoeve MA, Savage NDL, de Boer T, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(3): 661-670.

[13] 黄慧, 陆志伟, 姜纯国, 等. T 辅助细胞 17 在结节病发病中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(9): 655-658.

(收稿日期: 2014-12-22 修回日期: 2015-02-11)

(上接第 1500 页)

断, 适合在肿瘤筛查中应用^[8-10]。在 SCLC 临床诊治中, 将 Pro-GRP 和 NSE 联合进行动态监测, 可以有助于 SCLC 患者的早期诊断及预后评价。Pro-GRP 患者治疗后的动态观察, 对于早期发现易转移复发的高危 SCLC 患者有重要意义^[11]。

参考文献

[1] 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, 8(8): 632-634.

[2] 王慈杰, 李学祥, 高佳, 等. 血清 Pro-GRP、TPS 及 NSE 在小细胞肺癌患者治疗监测中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 34(1): 12-15.

[3] 李学祥, 周善良, 王慈敏, 等. 四种肿瘤标志物联合检测在小细胞肺癌中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(13): 1011-1015.

[4] Aoyagi K, Yamaguchi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement[J]. J Cancer Res, 1995, 86(9): 698-705.

[5] Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(6):

123-127.

[6] 王敏, 吕萌, 史小芹, 等. 胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶对小细胞肺癌诊断的差异及联合检测[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 36(8): 1008-1012.

[7] Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen [J]. Lung Cancer, 2000, 27(2): 159-167.

[8] 马清光, 邓嘉佳, 沈丽, 等. 血清胃泌素释放肽前体诊断小细胞肺癌价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(7): 869-874.

[9] 秦家濂, 吴金燕. 胃泌素释放肽前体作为小细胞肺癌标记物的临床意义探讨[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(7): 861-863.

[10] 金欣, 陈建魁, 佟雅丽, 等. 血清 Pro-GRP 对小细胞肺癌的诊断和疗效判断价值[J]. 军事医学科学院院刊, 2006, 30(4): 354-356.

[11] 荆结线, 杜丽莉, 徐晓琴, 等. Pro-GRP 对小细胞肺癌疗效与预后评价的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8): 711-712.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-20)