

• 论 著 •

# 血清生长激素与胰岛素样生长因子 1 水平对 脑部肿瘤鉴别诊断价值的探讨\*

马瑞敏<sup>1,2</sup>, 贾子琪<sup>3</sup>, 康熙雄<sup>1,2</sup>, 司学众<sup>1,2</sup>, 张国军<sup>1,2,Δ</sup>

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100050; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心 100050;  
3. 首都医科大学临床检验学系 2013 级检验专业, 北京 100050)

**摘要:**目的 探讨血清生长激素(GH)与胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平变化对脑部肿瘤的辅助诊断价值。方法 收集北京天坛医院神经外科住院患者血清标本 721 例, 根据病理结果分为垂体瘤组、恶性肿瘤组及良性肿瘤组, 对照组为门诊健康体检者血清标本 62 例。测定各组人群血清中 GH 及 IGF-1 水平, 分析其对脑部肿瘤的辅助诊断价值。结果 垂体瘤组、良性肿瘤组、恶性肿瘤组及对照组间 GH 及 IGF-1 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 垂体瘤组 GH 及 IGF-1 水平明显高于良性肿瘤组及对照组, 且两者具有明显相关性( $P < 0.05$ )。对垂体瘤组患者手术前后的 GH 及 IGF-1 水平进行分析, 发现患者术后 GH 及 IGF-1 水平明显下降。根据垂体瘤组与对照组的血清 GH 及 IGF-1 水平绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 两者诊断垂体瘤的最佳临界值分别为 3.535 ng/mL 和 277.000 ng/mL, 特异度分别为 96.77% 和 100.00%。对于其他脑部肿瘤, 血清 GH 水平从高至低依次为恶性肿瘤组、良性肿瘤组、对照组, 在恶性肿瘤组与良性肿瘤组、恶性肿瘤组与对照组之间, 血清 GH 水平的差异有统计学意义( $P < 0.0125$ ); 而血清 IGF-1 水平从高至低依次为恶性肿瘤组、对照组、良性肿瘤组, 血清 IGF-1 水平在恶性肿瘤组与良性肿瘤组之间差异有统计学意义( $P < 0.0125$ ), 在其他组间差异无统计学意义( $P > 0.0125$ )。结论 血清 GH 及 IGF-1 水平对垂体瘤具有重要辅助诊断价值, 可作为排除指标在垂体瘤的诊断中发挥作用。对于其他脑部肿瘤, 血清 GH 及 IGF-1 均表现出随肿瘤恶性程度增加而增高的趋势。

**关键词:** 生长激素; 胰岛素样生长因子 1; 脑部肿瘤; 垂体瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)23-3435-03

## The study of the diagnostic value of serum growth hormone and insulin-like growth factor 1 for brain tumors\*

MA Ruimin<sup>1,2</sup>, JIA Ziqi<sup>3</sup>, KANG Xixiong<sup>1,2</sup>, SI Xuezhong<sup>1,2</sup>, ZHANG Guojun<sup>1,2,Δ</sup>

(1. Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;  
2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100050, China;  
3. Grade 2013, Laboratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of serum growth hormone(GH) and insulin-like growth factor 1(IGF-1) for brain tumors. **Methods** Seven hundred and twenty-one serum samples from the inpatients of neurosurgery in Beijing Tiantan hospital were collected, and were divided into three groups including pituitary tumor group, benign tumor group, and malignant tumor group according to pathological findings. Sixty-two serum samples from the health check-up people were set as control group. The levels of serum GH and IGF-1 were detected, and the diagnostic value was discussed. **Results** The levels of GH and IGF-1 in patients with pituitary tumor, benign tumor, malignant tumor and healthy individuals had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The levels of GH and IGF-1 in pituitary tumor group were significantly higher than pituitary tumor group and control group, and there was a correlation between the levels of GH and IGF-1 ( $P < 0.05$ ). The levels of GH and IGF-1 were decreased after the operation. By making receiver operating characteristic curve, we found that the cut-off values of GH and IGF-1 for diagnosing pituitary tumor were 3.535 ng/mL and 277.000 ng/mL, and the specificities were 96.77% and 100.00%. For other brain tumors, the trend of GH levels from high to low were malignant tumor group, benign tumor group and control group. There were significant differences between malignant tumor group with benign tumor group, and malignant tumor group with control group ( $P < 0.0125$ ). The levels of IGF-1 from high to low in these group were malignant tumor group, control group and benign tumor group. The levels of IGF-1 in malignant tumor group and benign tumor group were significantly different ( $P < 0.0125$ ), but there was no significant difference among other groups ( $P > 0.0125$ ). **Conclusion** The levels of serum GH and IGF-1 could be used as important exclusion indexes for diagnosing pituitary tumor. For other brain tumors, the levels of serum GH and IGF-1 go up with the increase of malignance.

**Key words:** growth hormone; insulin-like growth factor 1; brain tumor; pituitary tumor

生长激素(GH)是由脑垂体嗜酸性细胞分泌的单一肽链 蛋白质类激素,在调控人生长发育和新陈代谢方面发挥着重要

\* 基金项目:北京市优秀人才青年拔尖个人资助项目(2015000021223ZK34)。

作者简介:马瑞敏,女,主治医师,主要从事临床免疫学方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

作用,其基本生理功能为促进细胞生长和蛋白质合成。GH 主要通过两种方式发挥作用,一是直接作用于靶细胞产生生理效应,二是与肝细胞表面的 GH 受体亚单位不对称结合后,通过 Janus 酪氨酸激酶 2 信号转导与转录激活因子途径诱导肝及其他组织产生胰岛素样生长因子(IGF),再由 IGF 介导发挥作用<sup>[1]</sup>。IGFs 家族以 IGF-1 为主,它是一种在细胞中具有较强有丝分裂效应的多肽类生长因子。IGF-1 受体和其配体结合后,通过启动两条信号转导通路,RAS-RAF-MAPK 和 PI3K-PKB/AKT,促进细胞有丝分裂和增殖<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,GH-IGF-1 轴不仅对正常细胞具有重要调控作用,其与肿瘤细胞的恶性增殖、避免凋亡也有着密切的联系,对肿瘤的发生、发展具有显著的促进作用。有学者报道了 GH、IGF-1 在卵巢癌、结肠癌、白血病等疾病中的表达情况及作用<sup>[3-5]</sup>。本研究通过检测不同脑部原发肿瘤患者血清中 GH 与 IGF-1 的表达情况,探讨 GH、IGF-1 对脑部肿瘤的辅助诊断价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 2014 年 1 月至 2017 年 7 月行手术治疗的脑部肿瘤患者血清标本 721 例,术后经组织病理学检查明确诊断。其中男 338 例,女性 383 例;年龄 11~79 岁,中位年龄 45 岁;垂体瘤 362 例,颅咽管瘤 164 例,脑膜瘤 114 例,神经鞘瘤 9 例,嗅神经母细胞瘤 2 例,胶质瘤 23 例,低恶性度软骨肉瘤 1 例,脊索瘤 46 例。对脑部肿瘤患者进行分组,分为垂体瘤组、良性肿瘤组(包括颅咽管瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤患者)及恶性肿瘤组(包括嗅神经母细胞瘤、胶质瘤、低恶性度软骨肉瘤、脊索瘤患者)。收集 2016 年 1—12 月首都医科大学附属北京天坛医院体检科健康对照者(对照组)血清标本 62 例,其中男 34 例,女 28 例;年龄 17~72 岁,中位年龄 47 岁。所有受检者近 3 个月内未使用任何激素类药物,并且排除糖尿病、甲状腺功能亢进或减低、其他肿瘤等疾病,各组研究对象年龄、性别构成差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 不同脑部肿瘤患者与对照组的性别及年龄比较

组别	n	性别(n)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女	
垂体瘤组	362	170	192	44.6 ± 12.2
良性肿瘤组	287	127	160	43.1 ± 15.1
恶性肿瘤组	72	41	31	45.5 ± 14.2
对照组	62	34	28	46.9 ± 10.9

**1.2 仪器与试剂** 采用德国西门子 IMMULITE2000 全自动化学发光免疫分析仪,使用双抗体夹心法检测研究对象血清中 GH、IGF-1 的水平。

**1.3 方法** 肿瘤患者于术前及术后不同时间采集清晨空腹静脉血 3 mL,对照组采集清晨空腹静脉血 3 mL,均 3 000 r/min,离心 10 min,取上清液并于当日完成检测。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS17.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布数据以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。正态分布数据进行组间差异比较采用单因素方差分析,非正态分布数据进行比较采用秩和检验;相关性检验采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同脑部肿瘤患者血清 IGF-1、GH 水平** 将脑部肿瘤患者分为垂体瘤组、良性肿瘤组、恶性肿瘤组,以健康体检者血清作为对照,检测其血清 GH 水平,秩和检验结果显示,各组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两两比较结果显示,血清 GH 水平从高至低依次为垂体瘤组、恶性肿瘤组、良性肿瘤组、对照组,4 组间比较差异均有统计学意义( $P<0.0125$ ),4 组研究对象两两比较,检验水准  $\alpha=0.05/4=0.0125$ ,良性肿瘤组与对照组间差异无统计学意义( $P>0.0125$ )。从各组中位数看,检测各组患者血清 IGF-1 水平,结果显示,血清 IGF-1 水平从高至低依次为垂体瘤组、恶性肿瘤组、对照组、良性肿瘤组,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两两比较结果显示,垂体瘤组与良性肿瘤组、垂体瘤组与对照组、良性肿瘤组与恶性肿瘤组之间差异具有统计学意义( $P<0.0125$ ),垂体瘤组与恶性肿瘤组、良性肿瘤组与对照组、恶性肿瘤组与对照组间差异无统计学意义( $P>0.0125$ ),见表 2。垂体瘤组患者术后 GH $[0.51(0.20, 1.76)$  ng/mL]及 IGF-1 $[177.00(89.80, 414.00)$  ng/mL]与术前比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 不同脑部肿瘤患者及健康体检者血清 GH、IGF-1 水平[ng/mL,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	GH	IGF-1
垂体瘤组	362	1.59(0.23, 12.55)	252.50(118.00, 755.80)
良性肿瘤组	287	0.18(0.06, 0.44)	114.00(63.28, 180.30)
恶性肿瘤组	72	0.35(0.15, 0.75)	169.00(143.00, 211.30)
对照组	62	0.17(0.05, 0.55)	147.00(118.50, 182.30)

**2.2 不同脑部肿瘤患者及对照组血清 GH 和 IGF-1 水平的**相关性分析 对各组研究对象的血清 GH 和 IGF-1 水平进行相关性分析发现,垂体瘤组和良性肿瘤组患者血清 GH 和 IGF-1 水平呈正相关( $r=0.7157, 0.4159, P<0.05$ ),恶性肿瘤组和对照组血清标本 GH 和 IGF-1 水平不具有相关性( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 不同脑部肿瘤患者及对照组血清 GH 和 IGF-1 水平的相关性分析

组别	相关系数(r)	P
垂体瘤组	0.7157	<0.05
良性肿瘤组	0.4159	0.0076
恶性肿瘤组	0.2011	0.3953
对照组	0.0119	0.9272

**2.3 血清 IGF-1 及 GH 对垂体瘤的诊断效能** 根据垂体瘤组与对照组的血清 GH 水平绘制受试者工作特征(ROC)曲线,曲线下面积为 0.778( $P<0.05$ ),血清 GH 诊断垂体瘤的最佳临界值为 3.535 ng/mL,灵敏度为 43.61%,特异度为 96.77%,阳性预测值为 98.74%,阴性预测值为 22.81%。根据垂体瘤组与对照组的血清 IGF-1 水平绘制 ROC 曲线,曲线下面积为 0.675( $P<0.05$ ),血清 IGF-1 诊断垂体瘤的最佳临界值为 277.000 ng/mL,灵敏度为 48.62%,特异度为 100.00%,阳性预测值为 100.00%,阴性预测值为 25.00%。

## 3 讨论

垂体瘤为发病率较高的颅内肿瘤,占颅内肿瘤的 10%~

20%，多发生于 30~50 岁的人群<sup>[6]</sup>。对于分泌性垂体瘤患者，GH 和 IGF-1 两种激素普遍异常升高，影响机体的新陈代谢。本研究检测了 721 例脑部肿瘤患者血清中 GH 及 IGF-1 水平，发现 362 例垂体瘤患者血清 GH、IGF-1 水平明显高于良性肿瘤组及对照组，故将其单独分组进行分析。根据垂体瘤组与对照组的血清 GH、IGF-1 水平绘制 ROC 曲线，发现血清 GH 诊断垂体瘤的最佳临界值为 3.535 ng/mL，IGF-1 诊断垂体瘤的最佳临界值为 277.000 ng/mL，通过计算特异度、灵敏度、阳性预测值、阴性预测值发现，两者均对诊断垂体瘤有较高的特异度，分别为 96.77% 和 100.00%，而灵敏度较低。在《中国肢端肥大症诊治指南(2013)》<sup>[7]</sup>中，关于垂体瘤的实验室诊断指标为：血清 GH < 2.5 μg/L 时可判断为 GH 正常，若 GH ≥ 2.5 μg/L 时需进行口服葡萄糖耐量试验确定诊断；血清 IGF-1 水平高于与性别、年龄相匹配的正常均值 ± 2 个标准差时，判断为血清 IGF-1 水平升高。而本研究结果提示，当血清 GH、IGF-1 水平分别小于 3.535、277.000 ng/mL 时，可排除 96.77% 或 100.00% 的非垂体瘤患者。这一结果或许可作为一重要补充，为垂体瘤的实验室诊断提供帮助。

人类 GH 作为合成代谢剂和有丝分裂原，在物质代谢及体液平衡的调节方面发挥着广泛的作用。但由于作为有丝分裂原的 GH 能增加染色体的脆性，促进细胞增殖和分化并拮抗细胞凋亡，因此可促使细胞发生恶性转化<sup>[8]</sup>。同时，IGF-1 作为胚胎期中枢神经系统发育的重要调控因子，在人类脑组织生长发育中有着重要且不可替代的作用，但同时其与颅内肿瘤的发生、发展也有着密切的联系<sup>[9]</sup>。IGF 的分泌不仅受 GH 调节而且还受癌基因、抑癌基因调节。因此有许多恶性肿瘤自分泌 IGF-1 或 IGF-2，肿瘤生长因此而自我“激励”，表现为一定的脱抑制<sup>[10]</sup>。近年来，许多研究发现 GH-IGFs 参与了多种恶性肿瘤的发生、发展过程，并影响着肿瘤的生物学行为。也有学者报道了脑部肿瘤患者血清中 GH、IGF-1 表达异常的情况。Lea 等<sup>[11]</sup>认为 GH 通过自分泌或旁分泌的形式在胶质瘤患者血清中异常表达并参与肿瘤进程。薛胜祥<sup>[12]</sup>报道了 180 例脑肿瘤患者血清中 IGF-1 水平明显高于对照组，且其中恶性肿瘤组高于良性肿瘤组。本研究检测了 72 例恶性肿瘤、287 例良性肿瘤、62 例健康体检者血清中 GH 及 IGF-1 水平，结果显示血清 GH 水平从高至低依次为恶性肿瘤组、良性肿瘤组、对照组，在恶性肿瘤与良性肿瘤、恶性肿瘤与健康体检者之间，血清 GH 水平的差异有统计学意义 ( $P < 0.0125$ )；而血清 IGF-1 水平从高至低依次为恶性肿瘤组、对照组、良性肿瘤组，血清 IGF-1 水平在恶性肿瘤组与良性肿瘤组之间差异有统计学意义 ( $P < 0.0125$ )，在其他组间差异无统计学意义 ( $P > 0.0125$ )。因本研究为回顾性研究，受疾病种类及例数所限，结果有待通过扩大样本数量进一步证实。但该研究结果也初步显示了血清 GH 及 IGF-1 水平随肿瘤恶性程度增加而增高的趋势，在今后的研究中，将进一步扩大样本量，深入探讨两者对脑部良、恶性肿瘤的辅助诊断价值。

综上所述，本研究结果显示，血清 GH、IGF-1 水平对垂体瘤有较好的辅助诊断价值，可作为重要的排除指标在垂体瘤的辅助诊断中发挥作用。在对其他脑部肿瘤的辅助诊断方面，血

清 GH 及 IGF-1 均表现出随肿瘤恶性程度增加而增高的趋势，该结果也有待通过扩大样本量进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68:76-81.
- [2] Tian J, Berton TR, Shirley SH, et al. Developmental stage determines estrogen receptor alpha expression and non-genomic mechanisms that control IGF-1 signaling and mammary proliferation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1):192-204.
- [3] Schock H, Fortner RT, Surcel HM, et al. Early pregnancy IGF-I and placental GH and risk of epithelial ovarian cancer: a nested case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(2):439-447.
- [4] Soubry A, Il'yasova D, Sedjo R, et al. Increase in circulating levels of IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio over a decade is associated with colorectal adenomatous polyps[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(2):512-517.
- [5] Narayanan KR, Bansal D, Walia R, et al. Growth failure in children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib is due to disruption of GH/IGF-1 axis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(7):1148-1153.
- [6] 刘旭, 郑涛, 刘忠伦, 等. 内分泌激素对垂体瘤外科治疗患者生存状况影响的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(20):44-46.
- [7] 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治指南(2013)[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(10):975-979.
- [8] Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 87(3):201-223.
- [9] Wang H, Tang C, Na M, et al. miR-422a inhibits glioma proliferation and invasion by targeting IGF1 and IGF1R[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(2):187-194.
- [10] Li S, Pinard M, Wang Y, et al. Crosstalk between the TNF and IGF pathways enhances NF-κB activation and signaling in cancer cells[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2015, 25(5):253-261.
- [11] Lea RW, Dawson T, Martinez-Moreno CG, et al. Growth hormone and cancer: GH production and action in glioma? [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2015, 220:119-123.
- [12] 薛胜祥. 不同类型脑肿瘤患者血清 IGF-1 表达水平的研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2014, 13(6):544-544.