

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 23. 008

## ProGRP 联合 CEA 和 CA153 在乳腺癌患者血清中的表达及其临床诊断价值

吴 琳, 秦 峰<sup>△</sup>

南京中医药大学附属常州市中医医院检验科, 江苏常州 213000

**摘 要:**目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)在乳腺癌患者中的表达及其临床诊断应用价值。方法 通过数据库分析胃泌素释放肽信使 RNA(GRP mRNA)在乳腺癌组织和正常乳腺组织中表达水平的差异。检测乳腺癌患者(乳腺癌组)、乳腺良性肿瘤患者(乳腺良性肿瘤组)和体检健康者(对照组)血清中 ProGRP、癌胚抗原(CEA)和糖类蛋白 153(CA153)的表达水平,并使用统计学软件对表达水平及临床病理参数的关系进行分析,同时分析其在临床诊断中的应用价值。结果 通过 TCGA 数据库分析发现,GRP mRNA 在乳腺癌组织中较正常乳腺组织中表达显著上调;血清 ProGRP 在乳腺癌组患者中的表达水平明显高于乳腺良性肿瘤组和对照组( $P < 0.05$ );进一步分析发现,乳腺癌患者血清 ProGRP 表达水平与肿瘤最大径、远处转移及临床分期密切相关( $P < 0.05$ );ProGRP 取 cut off 值为 38.5 pg/mL 时,其诊断乳腺癌的灵敏度为 65.6%,特异度为 74.2%。ProGRP 联合 CEA、CA153 检测诊断乳腺癌的特异度优于 CEA 联合 CA153 检测( $P < 0.05$ )。结论 ProGRP 在乳腺癌患者中上调表达,且其表达水平与肿瘤负荷相关,ProGRP 联合 CEA、CA153 检测可应用于乳腺癌的临床诊疗,值得临床推广应用。

**关键词:**胃泌素释放肽前体; 乳腺癌; 癌胚抗原; 糖类蛋白 153

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)23-3387-04

### The expression and clinical diagnosis value of ProGRP combined with CEA and CA153 in patients with breast cancer

WU Lin, QIN Feng<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Changzhou, Jiangsu 213000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and clinical diagnosis value of serum pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) in patients with breast cancer. **Methods** The different expression levels of GRP mRNA in breast cancer tissues and benign breast tissues were analyzed by the data obtained from the database. The patients with breast cancer (breast cancer group), benign breast tumor (benign breast tumor group) and health people (control group) were collected to check the expression levels of serum ProGRP, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 153 (CA153). The correlation between the expression level and clinical data were analyzed, and its application value in clinical diagnosis of breast cancer was explored. **Results** The GRP mRNA expression level of breast cancer tissues were significantly higher than those in benign breast tissues in the database. The patients in breast cancer group had higher expression levels of serum ProGRP than those patients in benign breast tumor group and control group. Further analysis results showed that the expression levels of serum ProGRP were closely related to maximum diameter of tumor, distant metastasis and clinical stage ( $P < 0.05$ ). When the cut off value of ProGRP was 38.5 pg/mL, the sensitivity and specificity were 65.6% and 74.2%, respectively. The specificity of ProGRP combined detection with CEA and CA153 for diagnosis of breast cancer was better than CEA combined with CA153 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of serum ProGRP are up-regulated in breast cancer patients, and related to tumor burden. Meanwhile, combined detection of ProGRP with CEA and CA153 can be used for diagnosis of breast cancer patients, which is worthy of promotion in clinic.

**Key words:** pro-gastrin-releasing peptide; breast cancer; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 153

作者简介:吴琳,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qinfeng1127@126.com。

本文引用格式:吴琳,秦峰. ProGRP 联合 CEA 和 CA153 在乳腺癌患者血清中的表达及其临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3387-3390.

癌症已成为全球的高发疾病之一,癌症患者承受着沉重的疾病负担。2020 年全球新发癌症病例数约为 1 930 万例,死亡病例 1 000 万例,乳腺癌已超过肺癌成为全球最常见恶性肿瘤,同时也是全球第 5 大癌症死因<sup>[1]</sup>。我国是癌症高发国家之一,乳腺癌的发病率也呈持续上升趋势,但得益于早期发现和综合治疗手段的应用,生存率得到了较大改善<sup>[2]</sup>。血清肿瘤标志物在肿瘤的早期诊断中起着重要作用,但乳腺癌的诊断缺乏高灵敏度和特异度的标志物。癌胚抗原(CEA)和糖类蛋白 153(CA153)是乳腺癌诊断和预后判断中最常用的肿瘤标志物,但其较低的阳性表达率使其在临床应用中存在局限性<sup>[3]</sup>。因此,寻找新的具有高特异度和灵敏度的肿瘤标志物成为提高乳腺癌早期诊断效率的必然需求。

胃泌素释放肽(GRP)被发现于哺乳动物的胃肠道,同时在神经系统及肺组织中广泛表达,并参与调控肿瘤的发生发展<sup>[4]</sup>。但 GRP 在血液中的半衰期极短,更稳定的 ProGRP 可作为代表血清 GRP 水平和相关基因表达水平的血清肿瘤标志物,且其可作为诊断小细胞肺癌及预后监测的血清肿瘤标志物<sup>[5-6]</sup>。研究发现,ProGRP 在胃肠道肿瘤、卵巢癌、甲状腺髓样癌等多种肿瘤中异常高表达,其表达水平与多项临床病理参数及预后、复发监测密切相关,具有重要的临床应用价值<sup>[6-8]</sup>。但 ProGRP 在乳腺癌患者中的表达水平及临床应用价值研究较少。本研究探讨了 ProGRP 在乳腺癌患者中的表达及其在乳腺癌诊断中的临床应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月本院收治的 93 例乳腺癌初诊患者(乳腺癌组)、89 例乳腺良性肿瘤患者(乳腺良性肿瘤组)以及 106 例体检健康者(对照组)为研究对象。乳腺癌组年龄 28~90 岁,中位年龄 56 岁;乳腺良性肿瘤组年龄 21~86 岁,中位年龄 48 岁;对照组年龄 21~89 岁,中位年龄 57 岁。所有乳腺癌患者经乳腺癌切除手术或 B 超引导下穿刺活检术病理明确诊断为乳腺癌,包括浸润性癌和非浸润性癌;乳腺良性肿瘤患者经切除术后病理或 B 超引导下穿刺活检术后确诊为良性肿瘤。所有患者术前均未接受新辅助放疗或化疗,均有详细的临床资料和随访资料,排除合并肾功能不全患者、非初诊或已行术前新辅助治疗或无相关临床随访资料等不符合标准患者。

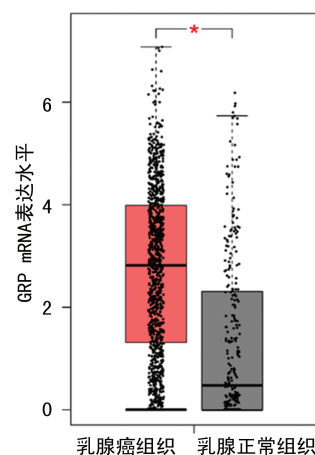
**1.2 方法** 所有患者清晨空腹下采集静脉血液约 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离并提取合格血清标本,并于 3 h 内上机检测。采用电化学发光法检测 ProGRP、CEA 和 CA153 的表达水平。采用雅培 I2000 进行检测,检测试剂由美国雅培公司提供。各指标参考值范围如下:ProGRP,0~63 pg/mL;CEA,0.0~4.3 ng/mL;CA153,0~25 U/mL。同时,通过

GEPIA 网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)在线分析 TCGA 和 GTEx 数据库中乳腺癌患者癌组织和正常乳腺组织中 GRP mRNA 表达水平差异,共纳入 1 085 例乳腺癌组织及 291 例正常乳腺组织。

**1.3 统计学处理** 采用 Graphpad prism 8.0 对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;多组间比较采用方差分析。非正态分布的数据采用 Welch 校正后进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估各指标诊断乳腺癌的灵敏度和特异度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 数据库分析 GRP mRNA 在乳腺癌中的表达及与预后的关系** 血清 ProGRP 可代表血清 GRP 水平及相关基因表达水平。通过 GEPIA 网站分析 TCGA 和 GTEx 数据库中乳腺癌组织和正常乳腺组织中 GRP mRNA 表达水平的差异,结果显示,乳腺癌组织中 GRP mRNA 的表达水平较正常乳腺组织中明显上调,提示乳腺癌患者中可能存在血清 ProGRP 表达的上调,见图 1。但未发现 GRP mRNA 表达水平与预后之间的相关性。



注: \*  $P < 0.05$ 。

图 1 数据库分析 GRP mRNA 在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达

**2.2 3 组研究对象血清 ProGRP 水平的比较** 乳腺癌组血清 ProGRP 水平为  $(55.2 \pm 35.7)$  pg/mL,乳腺良性肿瘤组血清 ProGRP 水平为  $(33.5 \pm 12.6)$  pg/mL,对照组血清 ProGRP 水平为  $(30.4 \pm 11.5)$  pg/mL,乳腺癌组血清 ProGRP 水平显著高于乳腺良性肿瘤组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );乳腺良性肿瘤组和对照组血清 ProGRP 水平差异无统计学意义( $P = 0.628$ )。

**2.3 血清 ProGRP 水平与乳腺癌患者临床病理参数的关系** 乳腺癌患者血清 ProGRP 水平与患者年龄、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)、淋巴结转移状态无关;肿瘤

最大径 $>3$  cm 及有远处转移的乳腺癌患者血清 ProGRP 水平明显较肿瘤最大径 $\leq 3$  cm 及无远处转移的患者高( $P=0.006, 0.002$ ); TNM III~IV 期乳腺癌患者血清 ProGRP 水平高于 I~II 期患者( $P<0.001$ ), 见表 1。

表 1 乳腺癌患者 ProGRP 水平与临床病理参数的关系分析 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 临床病理参数    | <i>n</i> | ProGRP 水平        | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-----------|----------|------------------|----------|----------|
| 年龄(岁)     |          |                  |          |          |
| <60       | 58       | 53.7 $\pm$ 43.7  | 0.254    | 0.800    |
| $\geq 60$ | 35       | 52.0 $\pm$ 20.8  |          |          |
| 肿瘤最大径(cm) |          |                  |          |          |
| $\leq 3$  | 54       | 52.0 $\pm$ 20.8  | 2.836    | 0.006    |
| $> 3$     | 39       | 53.7 $\pm$ 43.7  |          |          |
| HER-2     |          |                  |          |          |
| 阳性        | 19       | 53.7 $\pm$ 43.7  | 0.957    | 0.342    |
| 阴性        | 74       | 52.0 $\pm$ 20.8  |          |          |
| ER/PR     |          |                  |          |          |
| 阳性        | 44       | 50.4 $\pm$ 32.3  | 0.673    | 0.503    |
| 阴性        | 49       | 55.5 $\pm$ 40.2  |          |          |
| 淋巴结转移     |          |                  |          |          |
| 是         | 21       | 65.4 $\pm$ 49.9  | 1.373    | 0.181    |
| 否         | 72       | 49.6 $\pm$ 31.4  |          |          |
| 远处转移      |          |                  |          |          |
| 是         | 7        | 137.1 $\pm$ 47.4 | 5.039    | 0.002    |
| 否         | 86       | 45.7 $\pm$ 25.4  |          |          |
| TNM 分期(期) |          |                  |          |          |
| I~II      | 41       | 39.7 $\pm$ 18.3  | 3.563    | $<0.001$ |
| III~IV    | 52       | 63.0 $\pm$ 43.1  |          |          |

**2.4 ProGRP 联合 CEA 和 CA153 检测在乳腺癌诊断中的价值** 在乳腺癌患者中 ProGRP 的阳性率为 22.6% (21/93), CEA 阳性率为 14.0% (13/93), CA153 阳性率为 18.3% (17/93)。ProGRP 诊断乳腺癌 ROC 曲线下面积为 0.71 (95%CI: 0.635~0.786,  $P<0.001$ )。ProGRP 取 cut off 值为 38.5 pg/mL 时, 其诊断乳腺癌的灵敏度为 65.6%, 特异度为 74.2%。CEA 诊断乳腺癌 ROC 曲线下面积为 0.70 (95%CI: 0.627~0.782,  $P<0.001$ ), CEA 取 cut off 值为 2.42 ng/mL 时, 其诊断乳腺癌的灵敏度为 62.4%, 特异度为 79.8%。CA153 诊断乳腺癌 ROC 曲线下面积为 0.742 (95%CI: 0.670~0.814,  $P<0.001$ ), CA153 取 cut off 值为 11.3 U/mL 时, 其诊断乳腺癌的灵敏度为 69.9%, 特异度为 74.9%。ProGRP 联合 CEA、CA153 检测诊断乳腺癌的灵敏度和特异度分别为 68.3%、91.0%, CEA 联合 CA153 检测诊断乳腺癌的灵敏度和特异度分别为 69.4%、

84.1%, ProGRP 联合 CEA、CA153 诊断乳腺癌的特异度优于 CEA 联合 CA153 ( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

已有研究证实, 多种血清肿瘤标志物在恶性肿瘤早期诊断和预后监测中具有重要临床应用价值<sup>[9-10]</sup>。有研究指出, ProGRP 可作为小细胞肺癌诊断、疗效判断及复发监测的指标, 但随着对其研究的深入, 发现其在非小细胞肺癌、胃肠道肿瘤及前列腺癌骨转移患者中也具有一定的临床应用价值<sup>[6, 11-12]</sup>。本研究通过 TCGA 数据库分析发现, 乳腺癌组织中 GRP mRNA 表达水平较正常乳腺组织中明显上调; 进一步研究发现, 血清 ProGRP 水平在乳腺癌组中显著高于乳腺良性肿瘤组和对照组, 提示 GRP 参与乳腺癌的发生发展, ProGRP 可作为诊断乳腺癌患者潜在的血清肿瘤标志物。

有关乳腺癌的临床和病理特征, 如淋巴结转移状态、TNM 分期和分子病理参数, 包括基于 HER-2、ER/PR 及 Ki-67 等状态进行的分子分型, 是乳腺癌重要预后判断指标。血清肿瘤标志物 CEA 和 CA153 水平在乳腺癌预后判断中也具有重要应用价值, 不同亚型乳腺癌的 CEA 和 CA153 水平存在差异, 且其高表达与高肿瘤负荷相关<sup>[3, 13-15]</sup>。SHAO 等<sup>[3]</sup>报道 HER-2 阳性乳腺癌患者 CEA 水平升高更显著, 而 ER 阴性乳腺癌患者的 CA153 水平升高更显著。本研究通过对乳腺癌患者 ProGRP 的表达水平与多项临床病理参数间的关系分析发现, ProGRP 水平与患者年龄、HER-2、ER/PR、淋巴结转移状态无关, 但其高表达与肿瘤最大径、远处转移、肿瘤 TNM 分期等较高的肿瘤负荷状态有关。

CEA 和 CA153 是乳腺癌早期诊断和预后判断中最常用的血清肿瘤标志物, 但 CEA 和 CA153 在乳腺癌中的阳性表达率较低, 研究显示, CEA 和 CA153 在乳腺癌患者中的阳性率仅为 10.9%、13.9%, 在早期乳腺癌患者中阳性表达率更低<sup>[3]</sup>。本研究结果显示, ProGRP 联合 CEA、CA153 检测诊断乳腺癌的特异度优于 CEA 联合 CA153, 可选作为乳腺癌早期诊断的血清肿瘤标志物。但本研究未进一步分析 ProGRP 在乳腺癌术后表达水平的变化, 及其在乳腺癌预后判断及复发监测中的临床应用价值, 因此, GRP/ProGRP 在乳腺癌发生发展中的调控机制及其临床应用仍亟待进一步深入研究。

综上所述, 本研究表明 ProGRP 在乳腺癌患者中上调表达, 其表达水平与肿瘤负荷、肿瘤分期等密切相关, ProGRP 联合 CEA、CA153 检测可应用于乳腺癌的临床诊疗, 但在乳腺癌复发监测及预后判断中的应用价值尚需进一步大样本量的深入研究。

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer

- statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [3] SHAO Y, SUN X, HE Y, et al. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0133830.
- [4] PATEL O, CLYDE D, CHANG M, et al. Pro-GRP-derived peptides are expressed in colorectal cancer cells and tumors and are biologically active in vivo[J]. Endocrinology, 2012, 153(3):1082-1092.
- [5] MOLINA R, FILELLA XAUGE J M. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7):505-511.
- [6] WOJCIK E, KULPA J K. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8:231-240.
- [7] LI L, YIN X, MENG H, et al. Increased Progastrin-Releasing Peptide Expression is Associated with Progression in Gastric Cancer Patients[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(1):15-19.
- [8] GIOVANELLA L, FONTANA M, KELLER F, et al. Circulating pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(9):1569-1573.
- [9] QI W, LI X, KANG J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10 Suppl:C95-C101.
- [10] TOZZOLI R, D'AURIZIO F, FALCOMER F, et al. Serum Tumor Markers in Stage I - II Breast Cancer[J]. Med Chem, 2016, 12(3):285-289.
- [11] LI Q, SANG S. Diagnostic Value and Clinical Significance of Combined Detection of Serum Markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in Non-Small Cell Lung Carcinoma[J]. Clin Lab, 2020, 66(11):191243.
- [12] YU M, YANG C, WANG S, et al. Serum ProGRP as a novel biomarker of bone metastasis in prostate cancer[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510:437-441.
- [13] WU S G, HE Z Y, ZHOU J, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer[J]. Breast, 2014, 23(1):88-93.
- [14] LI X, DAI D, CHEN B, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Cancer Antigen 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer: A Meta-Analysis including 12 993 Patients[J]. Dis Markers, 2018, 2018:9863092.
- [15] LI J, LIU L, FENG Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study[J]. Breast Cancer, 2020, 27(4):621-630.
- (收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-07-11)
- (上接第 3386 页)
- randomization study[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(8):701-710.
- [5] PRENTICE P, VINER R M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(8):1036-1043.
- [6] 九市儿童体格发育调查协作组, 首都儿科研究所. 2005 年中国九省市七岁以下儿童体格发育调查[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(8):609-614.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查: WS/T 586-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [8] TAKAHASHI L, DOS S F F, BENEDET J, et al. Influence of sexual maturation status on the relationship between body adiposity indicators and age: a cross-sectional study[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1):61.
- [9] IBANEZ L, ONG K, DE ZEGHER F, et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(3):372-379.
- [10] LIU J, ZENG F F, LIU Z M, et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12:159.
- [11] GIANNAKOPOULOS A, LAZOPOULOU N, PERVA NIDOU P, et al. The Impact of Adiposity and Puberty on Thyroid Function in Children and Adolescents[J]. Childhood Obesity, 2019, 15(6):411-415.
- [12] CAMPBELL P J, BROWN S J, KENDREW P, et al. Changes in Thyroid Function Across Adolescence: A Longitudinal Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4):dqz331.
- [13] KOTOPOULI M, STRATIGOU T, ANTONAKOS G, et al. Early menarche is independently associated with subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2019, 38(1):hmbci-2018-0079.
- [14] JUNG G, OH S B, LEE W Y, et al. Thyroid function in girls with central precocious puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(2):124-128.
- [15] SORENSEN K, MOURITSEN A, MOGENSEN S S, et al. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8):3736-3744.
- (收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-06-09)