

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.008

肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 的表达及与临床病理特征的关系

饶 汕¹, 李 森²

陕西省汉中市中心医院:1. 胸外科;2. 呼吸内科, 陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)在肺癌患者中的表达及与患者临床病理特征的关系。**方法** 采用回顾性方法,收集 2019 年 1 月到 2020 年 12 月该院收治的肺癌患者 108 例作为肺癌组、肺部良性病变患者 100 例作为良性组,收集同期在体检中心进行健康体检的 100 例体检健康者作为对照组。比较 3 组血清 NSE、ProGRP、SAA 水平,并分析血清 NSE、ProGRP、SAA 水平与肺癌患者临床病理特征的关系。**结果** 肺癌患者血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于良性组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 NSE、ProGRP、SAA 三者联合检测肺癌的灵敏度、特异度分别为 90.0%、84.6%。在有吸烟史、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、小细胞肺癌、有淋巴结转移、有远处转移的肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于无吸烟史、肿瘤最大径 < 5 cm、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、高分化、非小细胞肺癌、无淋巴结转移、无远处转移的肺癌患者($P < 0.05$)。**结论** 肺癌患者血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显升高,而且与患者临床病理特征密切相关,NSE、ProGRP、SAA 联合检测有利于肺癌的早期诊断以及病情评估。

关键词: 肺癌; 病理特征; 神经元烯醇化酶; 胃泌素释放肽前体; 血清淀粉样蛋白 A

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)04-0463-04

Expressions of serum NSE, ProGRP and SAA in patients with lung cancer and their relationship with clinicopathologic features

RAO Shan¹, LI Sen²

1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Respiratory Medicine, Hanzhong Municipal Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expressions of serum neuron-specific enolase (NSE), pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and serum amyloid A (SAA) in the patients with lung cancer and their relationship with clinicopathological features. **Methods** The retrospective method was adopted to collect 108 cases of lung cancer admitted to this hospital from January 2019 to December 2020 as the lung cancer group, 100 cases of benign lung lesions as the benign group, and 100 cases undergoing healthy physical examination in the physical examination center as the control group during the same period. The levels of serum NSE, ProGRP and SAA were compared among the three groups, and the relationship between the levels of NSE, ProGRP and SAA with the clinicopathological characteristics in the patients with lung cancer was analyzed. **Results** The levels of serum NSE, ProGRP and SAA in the patients with lung cancer were significantly higher than those in the benign group and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum NSE, ProGRP and SAA combined detection for diagnosing lung cancer reached 90.0% and 84.6% respectively. The levels of serum NSE, ProGRP and SAA in the patients with smoking history, tumor diameter ≥ 5 cm, TNM stage Ⅲ-Ⅳ, low differentiation, small cell lung cancer, lymph node metastasis and distant metastasis were significantly higher than those in the patients with non-smoking history, tumor diameter tumor diameter < 5 cm, TNM stage Ⅰ-Ⅱ, high differentiation, non-small cell lung cancer, non-lymph node metastasis and non-distant metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum NSE, ProGRP and SAA in the patients with lung cancer are significantly increased, moreover closely related to the clinicopathological characteristics. Their combined detection is beneficial to the early diagnosis and disease condition evaluation of lung cancer.

Key words: lung cancer; pathological features; neuron-specific enolase; pro-gastrin-releasing peptide; serum amyloid A

作者简介: 饶汕,男,主治医师,主要从事胸部肿瘤方面的研究。

本文引用格式: 饶汕,李森. 肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 的表达及与临床病理特征的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4): 463-466.

肺癌是一种发生于支气管黏膜或支气管腺体的恶性肿瘤,其发病率逐年增加,位居恶性肿瘤第二位,而病死率却高居所有肿瘤的首位,已严重威胁人类健康^[1]。肺癌发病初期症状不明显,容易与其他肺部疾病相混淆,造成误诊、漏诊。大多数肺癌患者确诊时已经发展为中晚期,错过了最佳治疗时期。晚期肺癌患者的 5 年生存率不足 5%,但早期肺癌患者的 5 年生存率可达 57%^[2]。寻找肺癌的早期诊断指标以及肿瘤转移的预测指标对提高患者的治疗效果、改善患者预后具有重要意义。肿瘤标志物的检测因具有方便、快捷、准确、有效的特点而在临床广泛应用。临床上针对肺癌应用最广泛的肿瘤标志物主要有癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)等。NSE 分布于神经元以及神经内分泌细胞中,在多种肿瘤中可异常升高,尤其是小细胞肺癌^[3]; ProGRP 是从胃组织中分离出来的一种新的激素类肿瘤标志物,广泛分布于胃神经纤维以及肺神经内分泌组织,由于半衰期长而广泛应用于肺癌的诊断及病情监测^[4];血清淀粉样蛋白 A(SAA)由巨噬细胞和成纤维细胞在肝脏合成,恶性肿瘤尤其是已发生转移的患者 SAA 水平常常明显升高^[5]。这些指标在肿瘤中均有一定诊断价值,但由于器官异质性的原因,灵敏度和特异度上均存在一定不足。本研究旨在探讨肺癌患者血清 NSE、ProGRP、SAA 水平的变化以及患者临床病理特征的关系,并采用 ROC 曲线进行 NSE、ProGRP、SAA 的诊断效能分析,以期对肺癌的早期诊断、改善预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的肺癌患者 108 例作为肺癌组、肺部良性病变患者 100 例作为良性组。肺癌组患者中男 70 例,女 38 例;年龄 30~80 岁,平均(57.9±8.8)岁。肺癌组纳入标准:(1)符合原发性肺癌的诊断标准;(2)均经病理学、影像学确诊;(3)卡氏功能状态(KPS)评分在 60 分以上且预计生存期不低于 6 个月;(4)初诊且未进行治疗;(5)临床资料完整,患者依从性高。肺癌组排除标准:(1)肝、肾功能严重受损;(2)合并免疫系统疾病或严重心脏疾病;(3)合并血液系统疾病或其他恶性肿瘤;(4)有严重传染性疾病;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)有精神疾病史。良性组患者中男 64 例、女 36 例,平均年龄(58.2±8.7)岁。良性病变患者均经组织病理活检和影像学进行确诊,无其他恶性肿瘤史。收集同期在体检中心进行健康体检的 100 例体检健康者作为对照组,其中男 64 例、女 36 例,平均年龄(58.5±8.8)岁。3 组研究对象性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 检测方法 所有研究对象于清晨 8 时左右空腹抽取静脉血 2 管,每管 3 mL,一管注入无添加剂干燥真空管中,另一管注入含分离的胶促凝管中,颠倒混匀数次后室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液进行检测。NSE、ProGRP 检测采用雅培 i4000 全自动化学发光仪及其配套试剂,SAA 检测采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪,2 h 内完成所有项目的检测。所有步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作,室内、室间质评均在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对检测数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 SNK- q 检验。利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 NSE、ProGRP、SAA 的诊断效能并计算曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象的血清 NSE、ProGRP、SAA 水平比较 肺癌组患者的血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于良性组及对照组,良性组患者的血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象的血清 NSE、ProGRP、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE (ng/mL)	ProGRP (ng/L)	SAA (mg/L)
肺癌组	108	23.75±3.05	73.89±8.45	33.12±7.41
良性组	100	10.22±1.89	18.25±3.43	13.88±4.01
对照组	100	4.39±1.01	14.26±2.25	5.33±1.35
<i>F</i>		19.354	23.348	21.702
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肺癌患者 NSE、ProGRP、SAA 的诊断效能分析 根据 ROC 曲线结果显示 3 项联合检测的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.922、90.0%、84.6%,优于任意一项单独检测的诊断效能,具体见表 2。

表 2 肺癌患者 NSE、ProGRP、SAA 的诊断效能分析

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
NSE	0.855	0.833~0.905	82.1	81.3
ProGRP	0.801	0.780~0.882	74.0	81.0
SAA	0.701	0.608~0.733	78.0	65.1
3 项联合检测	0.922	0.906~0.963	90.0	84.6

2.3 不同临床病理特征的肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 水平比较 将肺癌患者按不同临床病理特征进行分组,比较血清 NSE、ProGRP、SAA 水平。结果显示,在有吸烟史、肿瘤最大径≥5 cm、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、小细胞肺癌、有淋巴结转移、有远处转移的肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于无吸烟史、肿瘤最大径<5 cm、

TNM 分期Ⅰ～Ⅱ期、高分化、非小细胞肺癌、无淋巴 结转移、无远处转移的患者 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同临床病理特征肺癌患者中血清 NSE、ProGRP、SAA 水平的比较

临床病理特征	<i>n</i>	NSE			ProGRP			SAA		
		水平($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	水平($\bar{x}\pm s$,ng/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	水平($\bar{x}\pm s$,mg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄										
≥60 岁	63	24.04±3.19			74.01±9.54			33.31±7.33		
<60 岁	45	23.57±3.67	8.688	0.139	73.51±8.72	7.654	0.147	33.06±7.59	8.132	0.253
性别										
男	70	24.36±3.01			73.98±8.40			33.48±7.03		
女	38	23.11±3.47	11.775	0.235	73.21±9.06	11.542	0.249	33.04±7.75	16.765	0.173
吸烟史										
有	65	28.01±3.33			78.71±8.03			38.43±7.45		
无	43	20.54±3.05	6.587	0.025	70.37±7.59	7.011	0.018	30.52±6.67	8.901	0.021
肿瘤最大径										
<5 cm	37	20.09±3.52			77.76±9.52			30.55±7.07		
≥5 cm	71	29.99±2.79	8.440	0.014	71.56±8.61	7.032	0.025	37.68±6.48	8.055	0.028
TNM 分期										
Ⅰ~Ⅱ期	72	19.57±2.91			68.44±9.89			40.45±6.52		
Ⅲ~Ⅳ期	36	30.66±3.56	23.435	<0.001	80.65±8.50	19.769	<0.001	29.27±5.39	22.103	<0.001
分化程度										
高分化	68	20.03±4.13			70.45±10.43			30.75±7.43		
低分化	40	30.99±3.55	18.465	<0.001	77.74±8.12	26.774	<0.001	38.35±5.97	11.349	<0.001
病理类型										
小细胞肺癌	22	34.07±3.43			82.45±9.43			41.36±10.47		
非小细胞肺癌	86	18.56±2.48	23.098	<0.001	71.34±7.55	29.886	<0.001	32.46±8.70	32.776	<0.001
淋巴结转移										
有	42	28.75±2.49			79.33±9.52			40.01±9.55		
无	66	20.77±1.63	11.237	<0.001	70.89±9.76	14.166	<0.001	31.87±6.59	15.754	<0.001
远处转移										
有	16	30.45±4.44			80.46±10.59			42.49±5.59		
无	92	22.87±2.25	15.354	<0.001	72.15±9.54	17.775	<0.001	32.68±7.09	16.342	<0.001

3 讨 论

随着经济的不断发展,全球环境污染问题日益加剧,再加上吸烟人群的增加,肺癌的发病率和致死率每年都在急剧上升。2018 年全世界肺癌的新发病例达到 209.4 万,而死亡病例达到 176.1 万^[6]。肺癌患者大多数确诊时已经进展到了晚期,导致治愈率较低。据统计,我国肺癌患者总体 5 年生存率仅为 24.81%^[7]。虽然目前肺癌的治疗方式得到了很大的改进,但很多患者由于缺乏有效的早期诊断和预后监测的指标,导致治疗效果仍然较差。临床上对肺癌的诊断主要依靠影像学,最终诊断的金标准仍然是病理检查,但因其创伤性大,患者依从性较低。肿瘤标志物是在肿瘤生长、发展过程中形成的特异性产物,因其检测创伤性低、快速、便捷,适合用于肺癌的早期筛查。但不同器官的肿瘤标志物也存在差异,因此寻求肺癌的早期诊断指标以及肿瘤转移的监测指标对提

高患者的治愈率、改善预后具有重要意义。

NSE 是一种糖酵解途径的烯醇化酶,广泛存在于神经元和神经内分泌组织中,当人体的正常细胞转变为恶性细胞时,新陈代谢的加快将导致细胞表面表达的糖原增加,从而导致其在血清中水平上升。NSE 是肺癌和神经母细胞瘤的特异性肿瘤标志物,可用于肿瘤的鉴别诊断以及复发转移的监测^[8]。胃泌素释放肽(GRP)主要功能是刺激胃内 G 细胞分泌胃泌素,收缩平滑肌,促进细胞间相互作用。而 ProGRP 作为 GRP 前体,在人体内水平更稳定,半衰期更长,更能反映肺癌的临床情况^[9]。SAA 属于急性时相反应蛋白,在肝脏生成并分泌入血。它是一种多功能细胞因子,可在多种免疫细胞表达,在细胞的生长、分化中发挥重要作用。一些肿瘤细胞相关的巨噬细胞可以通过旁分泌路径释放 SAA,重塑肿瘤生长微环境,促进肿瘤的恶化^[10]。本研究中,肺癌组患者的血清 NSE、

ProGRP、SAA 水平明显升高,说明这些指标与肺癌的发生、发展密切相关。这主要与肺癌细胞的异常增殖、侵袭与转移有关,其水平与肿瘤的负荷呈正相关,可用于肺癌的诊断、分期及预后中,这在黄远东等^[11]的报道中也有体现。在此基础上根据不同临床病理特征将肺癌组患者进行分组,发现在有吸烟史、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、小细胞肺癌、有淋巴结转移、有远处转移的肺癌患者中血清NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于无吸烟史、肿瘤最大径 < 5 cm、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、高分化、非小细胞肺癌、无淋巴结转移、无远处转移的患者($P < 0.05$)。吸烟是诱发肺癌的常见原因,烟草可刺激呼吸道产生活化的 Th2 细胞从而促进肿瘤细胞的生成^[12];肿瘤的最大径随着病情进展程度而逐渐增大,与恶性程度密切相关,肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的患者血清NSE、ProGRP、SAA 水平明显升高,因此肿瘤最大径是肿瘤临床分期和选择治疗方式的重要影响因素^[13];对TNM分期的研究显示,Ⅲ~Ⅳ期患者血清NSE、ProGRP、SAA 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者,表明TNM分期与肿瘤的恶性程度呈正相关^[14];肿瘤分化程度低、病理类型为小细胞肺癌、有淋巴结转移及远处转移的患者血清NSE、ProGRP、SAA 水平明显升高,这些指征均与肿瘤的发生、发展密切相关^[15]。CEA、NSE、ProGRP、SCC-Ag、SAA 等多种肿瘤标志物均可应用于肺癌的辅助诊断,单项检测的灵敏度和特异度不是很理想,联合检测能提高准确率,减少漏诊的发生。本研究为肺癌的早期诊断筛选了NSE、ProGRP、SAA 3项指标,并利用ROC曲线对这3项指标进行了诊断效能分析,结果显示,单项检测存在灵敏度和特异度上的不足,而联合检测的灵敏度、特异度可分别达到90.0%、84.6%,优于任意一项单独检测。张桐睿等^[16]的研究报道显示,肺癌的早期诊断仅靠检测单项肿瘤标志物是无法实现的,NSE、ProGRP 等多项指标联合检测可以提高肺癌的检出率,降低漏诊率。卜晓敏等^[17]的报道也指出,SAA 联合肿瘤标志物检测可明显提高肺癌诊断的准确率。因此,临床需积极监测NSE、ProGRP、SAA 水平以便于评估肺癌的进展情况,为临床制订治疗方案提供参考。

综上所述,肺癌患者NSE、ProGRP、SAA 水平明显升高,而且与患者临床病理特征密切相关,NSE、ProGRP、SAA 联合检测有利于肺癌的早期诊断以及病情评估。但本次研究属于回顾性研究,标本量较小,且来自同一个医院,可能存在一定偏差,有待日后进行前瞻性设计、大样本量研究来验证结果的准确性。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statis-

tics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

- [2] CHENG B, XIONG S, LI C, et al. An annual review of the remarkable advanced in lung cancer clinical research in 2019[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(3): 1056-1069.
- [3] 李丽, 王羽超, 徐春华. 血清NSE下降幅度与晚期小细胞肺癌化疗疗效相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(8): 918-921.
- [4] 刘道利, 邱芳华, 周伟青, 等. ProGRP、CYFRA21-1 和胱抑素 C 联合检测对不同病理类型肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 9-12.
- [5] 张晶, 赖飞, 蔡建兴, 等. 血清淀粉样蛋白 A 联合细胞角蛋白片段-1 检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(22): 5493-5496.
- [6] FREDDIE B, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [7] 何美, 李必波, 杜佳, 等. 2001—2018 年重庆市肺癌患者临床特征及生存分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(11): 865-870.
- [8] 伍惠静, 诸佩超, 谢蓉. CYFRA21-1、CA199、NSE、SCC 诊断肺癌的临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(5): 680-682.
- [9] 辛灵艳, 宗晓福. ProGRP、CEA、SCC 和 NSE 在小细胞肺癌中诊断的联合检测意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(4): 183-185.
- [10] 翟志强. 血清CYFRA21-1、CEA联合MMP-1和SAA在非小细胞肺癌检测中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8): 1159-1163.
- [11] 黄远东, 何朗, 赵晓平, 等. 血清ProGRP、NSE水平与小细胞肺癌化疗疗效及预后的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(17): 84-87.
- [12] 裴俊, 刘彦玲, 林俊岭. 北京地区慢性阻塞性肺疾病合并肺癌主要危险因素的病例对照研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(3): 379-384.
- [13] 冯婷婷, 陈众众, 闫文锦, 等. 基于SEER数据库的肿瘤直径大于7.0厘米的非小细胞肺癌患者预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 49-54.
- [14] 赛亚飞, 高美丽, 金发光, 等. 血清肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA21-1在支气管肺癌诊断、病理类型及TNM分期中的价值分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(1): 34-37.
- [15] 凌智君, 邢龙, 于艳芳. 血清MMP-2、P53抗体检测在非小细胞肺癌患者病情判断中的临床价值及意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 228-230.
- [16] 张桐睿, 敏敏, 王广丽, 等. 基于血清肿瘤标志物的Logit-boost模型用于肺腺癌和肺鳞癌鉴别的初步研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(22): 3244-3246.
- [17] 卜晓敏, 夏亮, 李立文. 血清淀粉样蛋白A联合肿瘤标志物检测在老年肺癌诊疗中的应用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(31): 162-169.

(收稿日期: 2021-05-11 修回日期: 2021-12-06)