

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.011

CTCs、ProGRP、NSE 在小细胞肺癌诊断及预后评估中的临床价值

贾万理¹, 杨 阳^{1△}, 晋 婕²

1. 西安高新医院输血科, 陕西西安 710075; 2. 西安金域医学检验所有限公司, 陕西西安 710075

摘 要:目的 探讨循环肿瘤细胞(CTCs)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)在小细胞肺癌诊断及预后评估中的临床价值。方法 回顾性收集 2017 年 1 月到 2018 年 6 月西安高新医院收治的 102 例小细胞肺癌患者作为肺癌组, 100 例肺部良性肿瘤作为良性组, 以及 100 例健康体检者作为对照组。比较 3 组 CTCs、ProGRP、NSE 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CTCs、ProGRP、NSE 单独和联合检测对小细胞肺癌的诊断效能, 采用 Cox 回归模型分析小细胞肺癌预后的影响因素。结果 肺癌组 CTCs、ProGRP、NSE 水平高于良性组及对照组($P < 0.05$)。CTCs、ProGRP、NSE 联合检测诊断小细胞肺癌的曲线下面积为 0.932, 灵敏度为 92.1%, 特异度为 90.0%, 优于各项单独检测的诊断效能。Cox 回归模型分析结果显示, 临床分期为广泛期、有淋巴结转移及 CTCs、ProGRP、NSE 水平升高是小细胞肺癌预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 CTCs、ProGRP、NSE 水平在小细胞肺癌患者中明显升高, 且与患者预后密切相关, 联合检测有助于患者早期诊断及预后评估, 值得临床推广应用。

关键词:小细胞肺癌; 循环肿瘤细胞; 胃泌素释放肽前体; 神经元特异性烯醇化酶; 预后
中图分类号:R734.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)08-1054-04

Clinical value of CTCs, ProGRP and NSE in the diagnosis evaluation and prognosis of small cell lung cancer

JIA Wanli¹, YANG Yang^{1△}, JIN Jie²1. Department of Blood Transfusion, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;
2. Xi'an Jinyu Medical Laboratory Co. LTD, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of circulating tumor cells (CTCs), pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron-specific enolase (NSE) in the diagnosis and prognosis evaluation of small cell lung cancer. **Methods** From January 2017 to June 2018, 102 patients with small cell lung cancer treated in Xi'an Gaoxin Hospital were retrospectively collected as the lung cancer group, 100 patients with benign lung tumors as the benign group, and 100 healthy subjects as the control group. The levels of CTCs, ProGRP and NSE among the three groups were compared. The diagnostic efficacy of CTCs, ProGRP and NSE alone and in combination for small cell lung cancer was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the influencing factors of prognosis for small cell lung cancer were analyzed by the Cox regression model. **Results** The levels of CTCs, ProGRP and NSE in the lung cancer group were higher than those in the benign group and the control group ($P < 0.05$). The area under the curve of the combined detection of CTCs, ProGRP and NSE for the diagnosis of small cell lung cancer was 0.932, and the sensitivity was 92.1%, and the specificity was 90.0%, which was better than the diagnostic efficiency of single detection. The Cox regression model analysis showed that extensive clinical stage, lymph node metastasis and elevated levels of CTCs, ProGRP and NSE were independent risk factors for poor prognosis of small cell lung cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** CTCs, ProGRP and NSE levels significantly increase in patients with small cell lung cancer, and they are closely related to the prognosis of patients. Combined detection is helpful for early diagnosis and prognosis evaluation of patients, which is worthy of clinical application.

Key words: small cell lung cancer; circulating tumor cells; pro-gastrin-releasing peptide; neuron-spe-

作者简介: 贾万理, 男, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 751393683@qq.com。

本文引用格式: 贾万理, 杨阳, 晋婕. CTCs、ProGRP、NSE 在小细胞肺癌诊断及预后评估中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1054-1056.

cific enolase; prognosis

肺癌是临床上常见的起源于支气管黏膜或支气管腺体的恶性肿瘤。在我国,肺癌的发病率和死亡率均位居各类癌症之首,而且呈逐年上升的趋势^[1]。大部分肺癌为非小细胞肺癌,只有 10%~15% 的肺癌为小细胞肺癌^[2]。小细胞肺癌具有低分化、高复发、高转移、预后差、生存期短等特点,患者确诊时大多已发生转移^[3]。因此,早发现、早治疗对延长肺癌特别是小细胞肺癌患者生存期具有重要意义。循环肿瘤细胞(CTCs)是指从原发肿瘤病灶或转移灶脱落进入外周血的肿瘤细胞,是目前肿瘤研究中最有前景的项目之一^[4];胃泌素释放肽前体(ProGRP)是胃泌素释放肽的前体结构,体内水平稳定,是小细胞肺癌的诊断标志物之一^[5];神经元特异性烯醇化酶(NSE)存在于神经元和神经内分泌细胞中,对小细胞肺癌手术治疗效果和预后评估具有重要临床价值^[6]。本研究主要探讨 CTCs、ProGRP、NSE 在小细胞肺癌诊断及预后评估中的临床价值,旨在为小细胞肺癌的早期诊断及预后评估提供新的思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料 采用回顾性方法,收集 2017 年 1 月到 2018 年 6 月西安高新医院收治的 102 例小细胞肺癌患者作为肺癌组,年龄 30~80 岁、平均(56.2±8.5)岁,男 64 例、女 38 例。纳入标准:(1)初次确诊为小细胞肺癌;(2)经病理学、影像学核实;(3)预计生存期不低于 3 个月;(4)临床资料完整,患者依从性高。排除标准:(1)严重肝、肾功能不全者;(2)合并严重心脑血管疾病者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)合并其他严重肺部疾病者;(5)感染性疾病者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。收集西安高新医院收治的同期 100 例肺部良性肿瘤患者作为良性组,年龄 30~80 岁、平均(56.1±8.7)岁,男 62 例、女 38 例。良性组术后均经病理切片核实确诊为肺部良性肿瘤,无其他恶性肿瘤史。另收集西安高新医院同期 100 例体检健康者作为对照组,年龄 30~80 岁、平均(55.9±8.3)岁,男 62 例、女 38 例。3 组研究对象的年龄、性别构成差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合伦理学标准且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 方法 所有研究对象空腹 8 h 以上抽取静脉血 2 管。一管(ACD 枸橼酸钠抗凝)5 mL,颠倒混匀数次,立即进行检测;另一管(红色无添加剂试管)3 mL,颠倒混匀数次,静置 20 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液(血清)待检。抗凝血用于 CTCs 检

测,先采用免疫磁珠负向富集法捕获 CTCs,再采用免疫荧光与原位杂交结合的方法进行检测,最后采用 Cell Search 系统进行分析。采用罗氏 Cobas e602 全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂检测血清 ProGRP、NSE 水平。所有步骤由同一检验师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 SPSS22.0 统计软件对所有的检测数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较行 F 检验,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用受试者工作特征(ROC)曲线评价 CTCs、ProGRP、NSE 对小细胞肺癌的诊断效能,采用 Cox 回归模型分析小细胞肺癌预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 CTCs、ProGRP、NSE 水平比较 肺癌组 CTCs、ProGRP、NSE 水平高于良性组及对照组,良性组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组 CTCs、ProGRP、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CTCs(个/毫升)	ProGRP(ng/L)	NSE(ng/mL)
肺癌组	102	8.58±1.09 ^{ab}	74.17±18.39 ^{ab}	38.12±2.76 ^{ab}
良性组	100	0.89±0.12 ^a	18.28±3.58 ^a	15.88±2.31 ^a
对照组	100	0.37±0.08	13.27±2.03	5.47±1.39
<i>F</i>		19.344	23.349	21.576
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 CTCs、ProGRP、NSE 对小细胞肺癌的诊断效能分析 ROC 曲线结果显示 CTCs、ProGRP、NSE 联合检测诊断小细胞肺癌的曲线下面积(AUC)为 0.932,灵敏度为 92.1%,特异度为 90.0%,均优于 CTCs、ProGRP、NSE 单独检测的 AUC、灵敏度和特异度,见表 2 和图 1。

表 2 CTCs、ProGRP、NSE 对小细胞肺癌的诊断效能分析

检测项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
CTCs	0.886	0.803~0.917	86.1	85.3
ProGRP	0.804	0.778~0.887	80.0	81.7
NSE	0.721	0.635~0.801	76.3	70.1
3 项指标联合	0.932	0.906~0.963	92.1	90.0

2.3 小细胞肺癌预后影响因素的 Cox 回归模型分析 Cox 回归模型分析结果显示,临床分期为广泛期、有淋巴结转移及 CTCs、ProGRP、NSE 水平升高

是小细胞肺癌预后不良的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 小细胞肺癌预后影响因素的 Cox 回归模型分析

影响因素	单因素 Cox 回归模型分析			多因素 Cox 回归模型分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(≥ 60 岁 vs. < 60 岁)	1.530	0.654~1.854	0.689	—	—	—
性别(男 vs. 女)	1.485	0.612~1.822	0.712	—	—	—
肿瘤最大径(≥ 5 cm vs. < 5 cm)	1.575	1.123~2.122	0.035	1.422	1.354~2.054	0.057
临床分期(局限期 vs. 广泛期)	1.811	1.114~2.506	0.003	1.403	1.102~2.031	0.002
血管侵犯(有 vs. 无)	1.594	1.287~2.374	0.012	1.275	1.032~2.153	0.055
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.651	1.221~2.603	< 0.001	1.388	1.011~2.188	< 0.001
CTCs	1.735	1.423~3.014	< 0.001	1.559	1.343~3.069	< 0.001
ProGRP	1.691	1.354~3.022	< 0.001	2.653	1.882~4.901	< 0.001
NSE	1.722	1.502~3.116	< 0.001	2.231	1.632~5.122	< 0.001

注:—表示无此项。

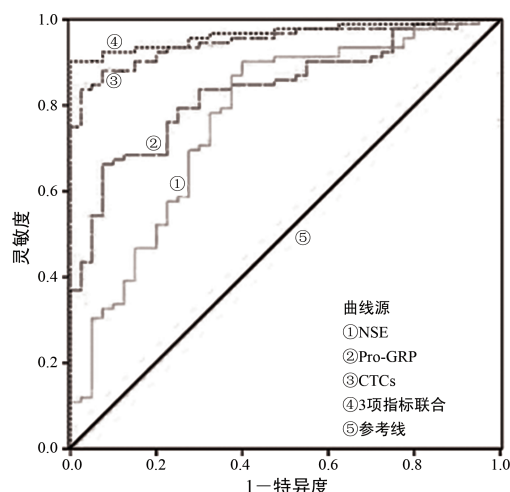


图 1 CTCs、ProGRP、NSE 诊断小细胞肺癌的 ROC 曲线

3 讨论

肺癌是全球发病率和致死率最高的恶性肿瘤,按组织细胞学可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌。其中小细胞肺癌仅占 20% 左右,但其恶性程度较高,进展较快,早期阶段就容易发生转移,预后较差^[8]。临床上对中、晚期小细胞肺癌以化疗为主,尽管其对化疗药物比较敏感,但极易造成继发性耐药^[9]。因此,早发现、早干预对改善患者预后尤为重要。

CTCs 检测是目前最新的“液体活检”技术,CTCs 是由实体肿瘤病灶中转移出来而进入血液系统、淋巴系统的细胞,能够反映肿瘤的发生、发展情况以及可能介导肿瘤转移^[10]。王莹等^[11]的报道指出,CTCs 在小细胞肺癌早期诊断、疗效评价、预后评估、复发检测上具有重要作用。胃泌素释放肽(GRP)可刺激胃内 G 细胞分泌胃泌素,收缩平滑肌,促进自分泌或细胞间相互作用而诱发癌细胞增殖、分化。ProGRP 作为 GRP 前体,广泛分布于肺组织神经内分泌细胞及非胃

窦组织中,半衰期长,稳定性强,更能反映肺癌的临床情况^[12]。NSE 属于神经源性蛋白,能够参与磷酸肌醇的代谢,影响丙酮酸进入线粒体的速度,导致肺泡上皮细胞的异常代谢,促进肿瘤细胞增殖^[13]。本研究结果显示,CTCs、ProGRP、NSE 水平在小细胞肺癌中升高,说明这些指标均参与了肿瘤的发生、发展。采用 ROC 曲线分析 CTCs、ProGRP、NSE 单独和联合检测对小细胞肺癌的诊断效能,不难发现,3 项指标联合检测可进一步提高诊断效能,AUC 为 0.932,灵敏度和特异度分别分别为 92.1%、90.0%,诊断效能比较理想。

小细胞肺癌按临床分期可分为广泛期和局限期。经过治疗的局限期小细胞肺癌生存期为 1~3 年,而广泛期不足 1 年^[14]。相比较而言,广泛期小细胞肺癌预后较差。淋巴结转移是肺癌转移的主要途径,也是影响患者预后的重要因素之一,小细胞肺癌容易发生转移,一旦发生转移,其治疗难度增大,对预后影响较大^[15]。本研究利用 Cox 回归模型分析小细胞肺癌预后的影响因素,结果显示,临床分期为广泛期、有淋巴结转移及 CTCs、ProGRP、NSE 水平升高是小细胞肺癌预后不良的独立危险因素。这与上述理论一致,在唐兴等^[16]、秦文燕等^[17]的报道中也有体现。本研究存在不足之处,如样本量较小,且为回顾性研究,尚待日后加大样本量进行更深入的研究来佐证结论的正确性,以期为临床诊疗工作提供新的思路。

综上所述,CTCs、ProGRP、NSE 水平在小细胞肺癌患者中明显升高,且与患者预后密切相关,3 项指标联合检测有助于患者早期诊断及预后评估,值得临床推广应用。

(下转第 1060 页)

SCC、CEA+NSE 组合的方式来鉴别诊断肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌。这样既能提高疾病的诊断率,也能减少患者的检验支出。本研究恶性肿瘤胸腔积液样本量偏少,有待后续扩大样本量全面研究。

综上所述,肿瘤标志物不仅可以鉴别胸腔积液的良、恶性,还可以作为鉴别恶性肿瘤病理类型的辅助诊断。

参考文献

- [1] 杨婉玲,付秀华,顾岩.联合检测血管内皮生长因子和癌胚抗原对诊断良、恶性胸腔积液的价值[J].广东医学,2020,41(7):697-701.
- [2] PORCEL J M,ESQUERDA A,VIVES M,et al. Etiology of pleural effusions;analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses[J]. Arch Bronconeumol,2014,50(5):161-165.
- [3] 张德博,潜力,谢九红,等.胸腔积液 ADA、CEA、LDH、PCT 检测对鉴别良恶性胸腔积液的诊断效能分析[J].湖北医药学院学报,2020,39(2):162-165.
- [4] 王清,车续春.胸水 CEA、CD40、CYFR21-1 对良、恶性胸水的鉴别诊断价值[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1151-1153.
- [5] 刘涛,杨燕,刘博,等.联合检测胸腹腔积液 sCD44V6、CEA、CYFRA21-1、CA199、NSE、CA125 对良恶性疾病鉴别诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):53-

55.

- [6] 王旭同,唐艳红.三级检验对浆膜腔积液良恶性的鉴别诊断研究[J].成都医学院学报,2020,15(3):363-368.
- [7] 孙美琪,张薇,郝倩文,等.肿瘤标志物对良恶性胸腔积液鉴别的研究进展[J].实用肿瘤杂志,2020,35(3):278-283.
- [8] 沈菁,李亚东,郑庆祝,等.血清五种肿瘤标志物检测对肺癌早期诊断的价值[J].福建医科大学学报,2019,53(2):111-115.
- [9] 刘涛.CEA、CA199 及 CYFRA211 在肺癌合并不同性质胸腔积液中的表达差异及意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(12):128-129.
- [10] 王茜,董惠霞,夏睿,等.胸腔积液中 CEA、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 水平在良恶性胸腔积液的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(11):1371-1374.
- [11] 金春岩.肿瘤标志物联合检测在 182 例胸腹水性鉴别中的应用价值[J].延边大学医学学报,2019,42(4):279-281.
- [12] 许娟.细胞 DNA 倍体联合肿瘤标志物检测在良恶性胸腔积液、腹水鉴别中的应用价值[J].检验医学与临床,2019,16(23):3469-3471.
- [13] 唐丹丹,何家富,曾宪升,等.肺癌致胸腔积液胸水 CEA 和 CA125 水平及临床价值[J].热带医学杂志,2019,19(11):1392-1395.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2022-01-11)

(上接第 1056 页)

参考文献

- [1] FENG R M,ZONG Y N,CAO S M,et al. Current cancer situation in China;good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. Cancer Commun (London),2019,39(1):22.
- [2] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics,2017[J]. CA Cancer J Clin,2017,67(1):7-30.
- [3] 刘玲玲,高宏,李夏平.小细胞肺癌预后因素研究进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(3):25-28.
- [4] 王晓昱,徐兴祥.循环肿瘤细胞在肺癌临床应用中的进展研究[J].国际呼吸杂志,2019,39(13):1027-1030.
- [5] 王志远.血清 ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断价值与临床特征之间的关系[J].临床肺科杂志,2019,24(3):519-521.
- [6] 南方,于芳.小细胞肺癌患者血清 NSE 水平与 TNM 分期的关系及对患者预后的影响[J].实用癌症杂志,2018,33(11):1781-1783.
- [7] 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南:2021,北京[J].中国综合临床,2021,37(3):193-207.
- [8] 杨浩,许军生,曾湖,等.凝血指标和癌胚抗原表达水平与小细胞肺癌患者生存关系的研究[J].临床输血与检验,2019,21(4):417-420.
- [9] 王瑜,黄峰,郭琳琅. N-myc 下游调节基因 4 表达与小细胞肺癌化疗多药耐药的关系[J].实用医学杂志,2019,35

(18):2950-2953.

- [10] 王萍,井丰军.循环肿瘤细胞的检测与临床应用[J].检验医学与临床,2021,18(12):1802-1805.
- [11] 王莹,张同梅,李宝兰.循环肿瘤细胞在小细胞肺癌中的研究进展[J].癌症进展,2018,16(15):1820-1823.
- [12] 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.
- [13] 冷涛,杨贵萍,吴进军.血清 NSE、ProGRP 与肺癌患者病理学特征及化疗效果的关系[J].中华保健医学杂志,2021,23(4):398-400.
- [14] 朱映霞.局限期与广泛期小细胞肺癌患者血清乳酸脱氢酶水平及其与预后的关系[J].实用医院临床杂志,2017,14(1):68-70.
- [15] HERBST R S,MORGENSEN D,BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature,2018,553(7689):446-454.
- [16] 唐兴,蒋东,赵军.外周血叶酸受体阳性循环肿瘤细胞检测在非小细胞肺癌筛查中的应用价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(3):280-283.
- [17] 秦文燕,廖杰,陈博.不同肿瘤标志物对肺恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断价值[J].广西医学,2018,40(17):1955-1957.

(收稿日期:2021-09-18 修回日期:2022-02-13)