

血清 ProGRP, NSE 和 CEA 检测对小细胞肺癌的诊断价值*

孙树凯¹, 田清武¹, 刘入华¹, 申井利¹, 翟玉娥¹, 翟木绪²

(1. 青岛大学附属医院检验科, 青岛 266555; 2. 淄博市妇幼保健院内分泌科, 山东淄博 255000)

摘要:目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和癌胚抗原(CEA)联合检测对小细胞肺癌(SCLC)的诊断价值。方法 471例肺部肿瘤患者均来自呼吸内科和胸外科住院患者,另从健康查体中心随机选取162例健康人作为对照组。所有研究对象均空腹采血,采用电化学发光法检测其血清 ProGRP、NSE 和 CEA 水平,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(the area under the curve, AUC)。结果 SCLC 患者血清 ProGRP 和 NSE 水平显著高于非小细胞肺癌组、肺良性病变组和正常对照组($P < 0.01$)。SCLC 患者血清 CEA 水平显著高于肺良性病变组和正常对照组($P < 0.05$)。ProGRP、NSE 和 CEA 诊断 SCLC 的 AUC 分别为 0.933、0.777 和 0.554。ProGRP、NSE 和 CEA 诊断 SCLC 的敏感度分别为 82.6%、60.4% 和 41.6%,特异度分别为 95.2%、83.3% 和 71.7%。联合检测 ProGRP、NSE 和 CEA 诊断 SCLC 的敏感度为 91.3%,特异度为 65.3%。结论 血清 ProGRP 检测对 SCLC 具有较高的诊断价值;ProGRP、NSE 和 CEA 的联合检测有助于 SCLC 的早期诊断。

关键词:胃泌素释放肽前体;神经元特异性烯醇化酶;癌胚抗原;小细胞肺癌

中图分类号:R734.2;R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)01-077-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.022

Value of Serum ProGRP, NSE and CEA Detection in Diagnosis of Small Cell Lung Cancer

SUN Shu-kai¹, TIAN Qing-wu¹, LIU Ru-hua¹, SHEN Jing-li¹, ZHAI Yu-e¹, ZHAI Mu-xu²

(1. Department of Chincial Laboratory, the Affiliated Hospltal of Qingdao University, Qingdao 266555, China; 2. Department of Endocrinology,

Zibo Maternal and Child Health Hospital, Shandong Zibo 255000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of serum gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP), neuron specific enolization enzyme(NSE) and carcinoembryonic antigen(CEA) in small cell lung cancer(SCLC).

Methods 471 patients with lung tumor from department of respiratory medicine and thoracic surgery and 162 healthy people from medical examination center were studied. Serum levels of ProGRP, NSE and CEA were detected by using electrochemical luminescence method. ROC curves were drawn and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The levels of ProGRP and NSE were significantly higher in patients with SCLC than those in NSCLC, lung benign disease group and normal control group ($P < 0.01$). The levels of CEA were significantly higher in SCLC than those in patients with lung benign disease group and normal control group ($P < 0.05$). The AUC of ProGRP, NSE and CEA in the diagnosis of SCLC were 0.933, 0.777 and 0.554, respectively. The sensitivity of ProGRP, NSE and CEA in the diagnosis of SCLC were 82.6%, 60.4%, 41.6% and the specificity were 95.2%, 83.3% and 71.7% respectively. The sensitivity of combined detection of ProGRP, NSE and CEA was 91.3% and the specificity was 65.3%. **Conclusion** The serum ProGRP detection has a higher diagnostic value for SCLC. The combined detection of ProGRP, NSE and CEA is useful in the early diagnosis of SCLC.

Keywords: gastrin-releasing peptide precursor; neuron specific enolization enzyme; carcinoembryonic antigen; small cell lung cancer

近年来肺癌发病率呈现快速增长趋势,占相关恶性肿瘤的首位。其中小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)约占肺癌的20%,其恶性程度高,生长速度快,极易转移与复发,预后差,不易早期发现,早期发现率仅占SCLC的5%^[1,2]。但其对放、化疗非常敏感,如能早期发现及时规范放、化

疗,中位生存期可达24.1个月^[3,4]。因此,选择高效的肿瘤标志物筛查指标,早期确诊SCLC患者至关重要。胃泌素释放肽前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)作为肿瘤标志物已广泛用于SCLC的筛查和诊断,本研究通过检测不同肺部肿瘤患者以及健康人群血清中Pro-

* 作者简介:孙树凯(1974—),男,硕士学位,副主任技师,研究方向:肿瘤标志物的临床应用, Tel:0532-82919305, E-mail:ssk0474@126.com。

通讯作者:翟木绪(1970—),男,博士学位,主任医师, E-mail:mxzhai@163.com。

GRP, NSE 和 CEA 水平的变化, 以期探讨这些肿瘤标志物的联合检测在 SCLC 早期诊断中的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 471 例肺部肿瘤患者均来自青岛大学附属医院呼吸内科和胸外科 2013 年 12 月~2015 年 4 月期间住院患者, 其中包括肺良性病变者 137 例, 非小细胞肺癌患者 (NSCLC) 185 例, SCLC 患者 149 例。全部肺部肿瘤患者均取得明确的病理学诊断, 并且排除肾功能不全、神经内分泌性肺癌和甲状腺髓样癌等疾病。另外, 从我院查体中心随机选取 162 例体检健康者作为对照组。

1.2 试剂和仪器 罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光分析仪 (德国 ROCHE 公司), 罗氏配套试剂、校准品及质控品 (德国 ROCHE 公司)。

1.3 方法 常规静脉采血约 4 ml, 置真空采血管, 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清, 采用罗氏 Cobas e601 电化学发光分析仪及罗氏原装进口配套试剂, 检测血清中 ProGRP, NSE 和 CEA 的浓度。

1.4 统计学分析 用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组均值之间的比较应用方差分析, 各组均值之间的两两比较应用 q 检验; 计数资料用百分比表示; 应用 ROC 曲线分析绘制 ProGRP, NSE 和 CEA 对 SCLC 诊断的 ROC 曲线并计算 AUC, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间血清中 ProGRP, NSE 和 CEA 水平的比较 见表 1。各组间 ProGRP 和 NSE 水平的差异有统计学意义 ($F = 20.388 \sim 38.356$, 均 $P < 0.01$), 其中与正常对照组、肺良性病变组和 NSCLC 组相比, SCLC 组病人血 ProGRP, NSE 水平显著升高 ($q = 6.178 \sim 8.972$, 均 $P < 0.01$)。各组间 CEA 水平的差异有统计学意义 ($F = 3.815$, $P < 0.05$), 其中与正常对照组和肺良性病变组相比, SCLC 组病人血 CEA 水平显著升高 ($q = 2.261 \sim 2.411$, 均 $P < 0.05$)。其余各组间 ProGRP, NSE 和 CEA 的水平差异无统计学意义 ($q = 0.02 \sim 1.861$, 均 $P > 0.05$)。

表 1 各组间 ProGRP, NSE 和 CEA 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ProGRP(pg/ml)	NSE(ng/ml)	CEA(ng/ml)
正常对照组	162	30.97±12.88	12.02±7.32	1.86±1.46
肺良性病变组	137	33.48±13.86	14.96±9.775	2.72±2.97
NSCLC 组	185	34.29±11.76	16.45±13.58	9.06±20.63
SCLC 组	149	974.20±1 044.68 [#]	38.87±26.20 [#]	13.85±34.29 [*]

注: 与其他组比较: [#] $P < 0.01$; 与正常对照组和肺良性病变组比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 ROC 曲线参数评价 ProGRP, NSE 和 CEA 对 SCLC 的诊断价值 以各检验指标为检验变量, 诊断结果为状态变量作 ROC 曲线分析, ROC 曲线下面积越大, 鉴别能力越强。由图 1, 表 2 可知, 血清 ProGRP, NSE 和 CEA 检测诊断 SCLC 绘制 ROC 曲线, AUC 分别为 0.993, 0.777 和 0.554, ProGRP 和 NSE 检测诊断 SCLC 的效果较好, 而 CEA 诊断 SCLC 的效果较差。

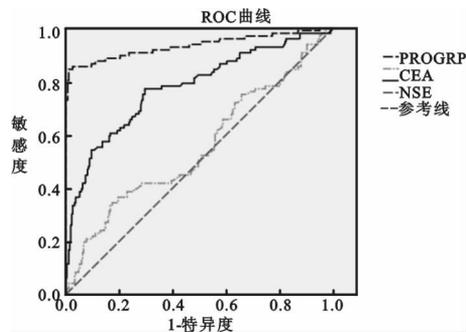


图 1 ProGRP, NSE 和 CEA 检测诊断 SCLC 的 ROC 曲线

表 2 ROC 曲线参数评价 ProGRP, NSE, CEA 对 SCLC 的诊断价值

指标	AUC	标准误	P 值	95% 置信区间	
				下限	上限
ProGRP	0.933	0.020	0.000	0.895	0.971
NSE	0.777	0.030	0.000	0.718	0.835
CEA	0.554	0.036	0.118	0.483	0.624

2.3 ProGRP, NSE 和 CEA 单检和联合检测诊断 SCLC 的敏感度和特异度比较 见表 3。按照试剂说明书推荐的参考值对 ProGRP, NSE 和 CEA 单检和联合检测诊断 SCLC 敏感度和特异度进行分析, ProGRP 的参考值为 0~68.1 pg/ml, NSE 的参考值为 0~17 ng/ml, CEA 的参考值为 0~3.4 ng/ml。ProGRP, NSE 和 CEA 诊断 SCLC 的敏感度分别为 82.6%, 60.4% 和 41.6%, 特异度分别为 95.2%, 83.3% 和 71.7%。ProGRP 和 NSE 诊断 SCLC 的效果较好, CEA 稍差, 三项指标联合检测的敏感度较高。

表 3 ProGRP, NSE, CEA 单检和联合检测诊断 SCLC 敏感度和特异度比较 [% (n)]

指标	敏感度	特异度
ProGRP	82.6(123)	95.2(461)
NSE	60.4(90)	83.3(403)
CEA	41.6(62)	71.7(347)
ProGRP+NSE	89.3(133)	85.5(414)
ProGRP+CEA	87.2(130)	72.3(350)
ProGRP+NSE+CEA	91.3(136)	65.3(316)

3 讨论 胃泌素释放肽 (GRP) 是从哺乳动物胃组织中分离出来的一种蛙皮素类似物, 可通过自分泌或细胞间的相互作用参与肿瘤的生长和转移过程,

但是 GRP 在血中很不稳定,不易检测。而 Pro-GRP 是 GRP 的前体结构,在血中很稳定,其含量与血清 GRP 水平呈正相关,是一种新的 SCLC 肿瘤标志物,可有效的将 SCLC 和 NSCLC 区分开来。对 11 项共包括 5 146 例患者的关于 ProGRP 临床研究进行 meta 分析发现,ProGRP 诊断 SCLC 的敏感度和特异度分别为 71.6% (95% CI 68.8% ~ 74.3%) 和 92.1% (95% CI 90.0% ~ 93.25%)^[5]。Hye-Ran 等^[6]在对 141 例肺部疾病患者的研究中发现 ProGRP 诊断 SCLC 的敏感度和特异度分别为 83.8% 和 86.5%。本研究显示 ProGRP 诊断 SCLC 敏感度高达 82.6%,特异度高达 95.2%,这与相关研究相一致^[7]。ProGRP 性质稳定,不受标本溶血等因素的影响,说明 ProGRP 是一项对 SCLC 诊断非常有价值的标志物。

NSE 主要存在于神经组织和神经内分泌组织中,是神经元特异性烯醇酶的同工酶,在神经内分泌起源性肿瘤中呈高表达。而 SCLC 属于神经内分泌肿瘤,因此,NSE 在 SCLC 诊断方面具有较高的敏感度及特异度^[8]。尹颜军等^[9]在对 298 例 SCLC 与 368 例 NSCLC 以及肺部良性疾病患者回顾性分析后发现 NSE 诊断 SCLC 的敏感度和特异度分别为 60.1%,和 89.3%。本研究显示,NSE 诊断 SCLC 的敏感度为 60.4%,特异度为 83.3%,说明 NSE 对 SCLC 有较好的诊断价值。但与 Pro-GRP 相比,NSE 诊断 SCLC 的敏感度和特异度相对稍低,且红细胞内 NSE 的含量很高,NSE 检测易受标本溶血的影响。

CEA 是一种具有人类胚胎抗原特异性决定簇的糖蛋白,为非特异性肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤中均升高,但 CEA 在肺腺癌诊断方面具有较高的特异度。有研究显示 CEA 检测对 SCLC 的诊断以及 SCLC 患者的预后评估方面也有较高的价值^[10]。本研究显示 CEA 诊断 SCLC 的敏感度为 41.6%,特异度为 71.7%,ROC 曲线分析 AUC 为 0.554,与 ProGRP 和 NSE 相比都稍低,说明血清 CEA 检测对 SCLC 的诊断价值不太大。但由于研究对象数量有限,血清 CEA 检测对 SCLC 的诊断价值还有待进一步研究。

研究表明 SCLC 组患者体内 ProGRP,NSE 和 CEA 的水平显著高于肺良性病变组,但单一指标诊断 SCLC 的敏感度都相对较低 (41.6% ~ 82.6%),不利于 SCLC 的检出,而 ProGRP,NSE 和 CEA 联合检测诊断 SCLC 的敏感度可达到 91.3%,有利于早期发现 SCLC 患者,减少漏诊。

综上所述,在用于检测的三种肿瘤标志物中,ProGRP 诊断 SCLC 敏感度和特异度最高,是一种

值得推广应用的 SCLC 筛查项目,如与 NSE 和 CEA 联合检测,可以优势互补,更有利于 SCLC 早期发现,对 SCLC 的诊断和鉴别诊断具有重要的价值。

参考文献:

- [1] Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FC. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2): 255-272.
- [2] Pass HI, Beer DG, Joseph S, et al. Biomarkers and molecular testing for early detection, diagnosis, and therapeutic prediction of lung cancer[J]. *Thorac Surg Clin*, 2013, 23(2): 211-224.
- [3] Winther-Larsen A, Hoffmann L, Moeller DS, et al. Evaluation of factors associated with loco-regional failure and survival in limited disease small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(9): 1574-1581.
- [4] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(1): 78-98.
- [5] Yang HJ, Gu Y, Chen C, et al. Diagnostic value of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(6): 1039-1046.
- [6] Hye-Ran K, In-Jae O, Myung-Geun S, et al. Plasma proGRP concentration is sensitive and specific for discriminating small cell lung cancer from nonmalignant conditions or non-small cell lung cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(5): 625-630.
- [7] 汪光蓉, 王强, 凡瞿明, 等. 血清 NSE, CEA, SCC, CYFRA21-1 和 ProGRP 联合检测诊断肺癌及其病理分型的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(5): 89-92.
- [8] Wang GR, Wang Q, Fan QM, et al. Diagnostic value and pathological classification of combined determination of serum tumor markers (NSE, CEA, CYFRA21-1, SCCA and ProGRP) levels in patients with lung cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2013, 28(5): 89-92.
- [9] Wang B, He YJ, Tian YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [10] 尹颜军, 荣长利, 郑华. ProGRP, NSE 在小细胞肺癌鉴别诊断中的意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(3): 312-314.
- [11] Yin YJ, Rong CL, Zheng H. Significance of proGRP and NSE in differential diagnosis of small cell lung cancer[J]. *J Radioimmunology*, 2013, 26(3): 312-314.
- [12] Yang X, Wang D, Yang Z, et al. CEA is an independent prognostic indicator that is associated with reduced survival and liver metastases in SCLC[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 59(2): 113-119.