

血清 ProGRP 和 NSE 检测在小细胞肺癌诊断和放化疗监测中的价值*

蒋海兵 (厦门医学院附属第二医院检验科, 福建厦门 361021)

摘要:目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在小细胞肺癌(SCLC)临床诊断和放化疗监测中的意义。方法 分别对2015年9月~2018年1月期间,厦门市第二医院就诊的84例SCLC患者、77例非小细胞肺癌(NSCLC)患者、80例肺良性疾病患者及80例健康体检者的血清ProGRP和NSE进行化学发光法检测;同时监测84例SCLC患者连续3个周期放化疗后的血清ProGRP和NSE水平变化,采用SPSS17.0进行统计学分析。结果 SCLC组患者的血清ProGRP和NSE浓度显著高于其它组($P<0.05$)。血清ProGRP单独检测诊断SCLC, LD-SCLC和ED-SCLC的敏感度和特异度均优于血清NSE,两者联合诊断的敏感度最高。连续3个周期的放化疗后,在治疗有效组中SCLC患者血清ProGRP和NSE水平均有显著下降($P<0.05$);治疗稳定组患者无明显变化($P>0.05$);治疗无效组患者血清NSE无明显增高($P>0.05$),但血清ProGRP治疗后较治疗前有显著增高($P<0.05$)。结论 血清ProGRP和NSE均可用于SCLC患者的诊断和放化疗的疗效监测,其中两者联合检测可有效提高SCLC患者的诊断率,血清ProGRP更能反映患者放化疗的疗效。

关键词:胃泌素释放肽前体;神经元特异性烯醇化酶;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(2018)06-153-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.040

Value of Serum ProGRP and NSE Detection in the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and the Monitoring of Radiotherapy and Chemotherapy

JIANG Hai-bing (Department of Clinical Laboratory,

the Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Fujian Xiamen 361021, China)

Abstract: Objective To study the serum levels of pro-gastrin-releasing peptide(ProGRP) and neuron specific enolase(NSE) for the clinical diagnosis and therapy monitoring of small cell lung cancer(SCLC). **Methods** Patients and healthy people of the Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College from September 2015 to January 2018 were enrolled, including 84 patients with SCLC, 77 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), 80 patients with benign pulmonary diseases and 80 healthy people. The serum levels of ProGRP and NSE were measured by Chemiluminescence, and monitored the levels of ProGRP and NSE in SCLC patients after 3 consecutive cycles of radiochemization. SPSS17.0 was used to analyse the results. **Results** The serum levels of ProGRP and NSE in SCLC group were significantly higher than those in other groups ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of serum ProGRP in the diagnosis of SCLC, LD-SCLC and ED-SCLC were better than that of serum NSE, and the sensitivity of combined diagnosis was the highest. After three cycles of treatment, the serum ProGRP and NSE levels were significantly decreased in the effective treatment group ($P<0.05$), there were no significant changes in the treatment stable group ($P>0.05$), in the ineffective treatment group, the serum NSE had no significant increase ($P>0.05$), but the serum ProGRP was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Serum ProGRP and NSE can be used in the diagnosis of SCLC patients and monitoring the efficacy of radiotherapy and chemotherapy, the combined detection of both can effectively improve the diagnosis rate of SCLC patients, and serum ProGRP is more effective in responding to the efficacy of chemoradiotherapy.

Keywords: pro-gastrin-releasing peptide; neuron specific enolase; small cell lung cancer

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)属于一种未分化癌,与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)比较,其具有倍增时间短,增值比高,更容易发生转移等特点,约占总肺癌发病率的10.7%~21.5%^[1]。虽然晚期SCLC患者预后较差,但早期SCLC患者对放化疗相对敏感,治疗效果较好,因此早期诊断和治疗对SCLC患者尤为重要。神经元特异性烯醇化酶(neuron specific

enolase, NSE)是临床常用的SCLC诊断标志物,在疗效监测中也具有一定的重要价值。胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)是近些年研究发现可用于SCLC诊断的新型肿瘤标志物^[2,3]。本研究通过对SCLC患者血清NSE和ProGRP水平检测,以及放化疗前后的水平比较,探讨NSE和ProGRP在SCLC诊断和放化疗疗效监测方面的意义。

* 作者简介:蒋海兵(1982—),男,本科,主管检验技师,研究方向为生化和发光检验, E-mail:287050365@qq.com。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2015年9月~2018年1月由厦门市第二医院肿瘤科收治的SCLC患者84例,其中男性53例,女性31例,中位年龄62(36~79)岁。根据2011版小细胞肺癌美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南进行分期^[3],其中局限期SCLC患者(limited disease, LD)疾病局限于一侧胸腔、纵膈及锁骨上淋巴结)37例;广泛期SCLC患者(extensive disease, ED, 病变超过LD范围)47例。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者77例,男性47例,女性30例,中位年龄64(37~77)岁,SCLC与NSCLC患者均经病理确诊。肺良性疾病组患者80例,男性44例,女性36例,中位年龄53(34~75)岁,包括支气管-肺炎46例、慢性阻塞性肺气肿16例、支气管扩张8例、哮喘7例、肺结核3例。选择同期本院健康体检者80例作为健康对照组,男性44例,女性36例,中位年龄55(35~76)岁。所有入选对象肝肾功能均正常,签署知情同意书。

SCLC患者均接受依托泊苷联合顺铂(EP)方案化疗加胸部放疗方案治疗,连续3个周期治疗后,患者均进行ProGRP和NSE检测和胸腹部CT或MRI检查,同时根据临床体征,将患者分为治疗缓解组(包括完全缓解组和部分缓解组)、治疗稳定组和治疗无效组。

1.2 试剂和仪器 ProGRP和NSE检测均采用德国罗氏Cobas e411电化学发光免疫分析仪及其配套的原装进口试剂,操作过程严格按照说明书进

行,并保证质控均在控。按照试剂说明书,以ProGRP $\geq 6.92 \mu\text{g/ml}$,NSE $\geq 16.3 \mu\text{g/L}$ 为阳性。

1.3 标本采集 SCLC患者于化疗前和连续3个周期放化疗结束后的第5天均空腹采集静脉血3ml,其他研究对象均于清晨采集空腹静脉血3ml,3000 r/min离心10 min后分离血清,并在3 h内上机检测血清ProGRP和NSE水平,标本均排除溶血、重度脂浊等干扰。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0统计学软件分析。ProGRP和NSE浓度采用中位数表示;两组之间的比较采用Mann-Whitney U检验;血清ProGRP和NSE单项及联合检测对SCLC, LD-SCLC, ED-SCLC患者的诊断价值分别采用受试者工作特征曲线(ROC)和试剂盒参考值分析;治疗前后血清ProGRP和NSE水平比较采用配对t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清ProGRP和NSE水平的比较 见表1。肺良性疾病组和健康对照组的血清ProGRP和NSE水平比较差异均无统计学意义($U=1366, 1903, P=0.871, 0.784$);NSCLC组患者的血清ProGRP和NSE水平较肺良性疾病组相比均有升高,其中血清ProGRP增高,差异具有统计学意义($U=425.2, P=0.021$);SCLC组和NSCLC组患者比较,血清ProGRP和NSE差异均具有统计学意义($U=65.9, 255.7, P < 0.001, 0.045$);ED-SCLC组患者的血清ProGRP和NSE水平较LD-SCLC组有显著升高,差异也均具有统计学意义($U=57.7, 78.4, \text{均 } P < 0.001$)。

表1 血清ProGRP和NSE水平在各组中的表达情况

组别	n	ProGRP($\mu\text{g/ml}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)
SCLC组	84	418.72(23.92~2742.61) ^{abc}	51.57(8.77~211.26) ^{abc}
LD-SCLC组	37	161.26(23.92~487.37) ^{abc}	28.82(8.77~130.29) ^{abc}
ED-SCLC组	47	657.44(38.28~2742.61) ^{abcd}	66.74(13.06~211.26) ^{abcd}
NSCLC组	77	30.22(12.05~72.52) ^{ab}	13.62(5.57~82.39)
肺良性疾病组	80	22.41(8.08~60.53)	11.76(5.54~42.13)
健康对照组	80	20.37(7.83~32.73)	9.97(4.88~23.74)

注:^a与健康对照组比较 $P < 0.05$; ^b为肺良性疾病组和各组比较 $P < 0.05$; ^c为NSCLC组和SCLC组比较 $P < 0.05$; ^d为ED-SCLC组与LD-SCLC组比较 $P < 0.05$ 。

2.2 血清ProGRP和NSE在SCLC诊断中的价值 见表2。以健康对照组、肺良性疾病组和NSCLC组为对照,分别做血清ProGRP和NSE单独及联合诊断SCLC, LD-SCLC和ED-SCLC的受试者工作特征曲线(ROC);同时结合试剂说明书的参考值,确定各指标在SCLC中的诊断价值。发现血清ProGRP诊断SCLC, LD-SCLC和ED-SCLC的敏感度和特异性均优于NSE;血清ProGRP和NSE联合检测诊断SCLC, LD-SCLC和

ED-SCLC诊断的敏感度最高,其中在以试剂盒参考值作为诊断标准中,两者联合诊断SCLC和LD-SCLC的灵敏度与单独血清NSE相比有显著性差异(P 值分别为0.06, 0.030)。

2.3 血清ProGRP和NSE在SCLC患者放化疗效果监测中的作用 见表3。84例SCLC患者均接受连续3个周期的放化疗后,有38例患者缓解,15例患者稳定,31例患者治疗无效。其中治疗缓解组患者治疗后血清ProGRP和NSE水平与治疗

前相比,均有显著性下降($t=8.551, P<0.001; t=4.027, P=0.024$);治疗稳定组患者治疗后血清 ProGRP 和 NSE 水平与治疗前比较无明显差异($t=0.653, P=0.848; t=0.867, P=0.776$);治疗无

效组患者血清 NSE 水平治疗前后无明显差异($t=1.584, P=0.475$),但治疗后的血清 ProGRP 水平较治疗前有显著上升($t=3.837, P=0.044$)。

表 2 血清 ProGRP 和 NSE 在 SCLC 诊断中的价值

检测项目		试剂盒参考值诊断性能(%)			ROC 诊断性能		
		敏感度	特异度	准确度	敏感度(%)	特异度(%)	AUC
ProGRP	SCLC	82.14(69/84)	90.72(215/237)	88.47(284/321)	87.33	92.40	0.923
	LD-SCLC	75.68(28/37)	90.72(215/237)	88.69(243/274)	81.74	90.05	0.871
	ED-SCLC	87.23(41/47)	90.72(215/237)	90.14(256/284)	91.27	96.65	0.950
NSE	SCLC	76.19(64/84)	85.65(203/237)	83.18(267/321)	78.06	85.56	0.844
	LD-SCLC	64.86(24/37)	85.65(203/237)	82.85(227/274)	70.42	82.48	0.774
	ED-SCLC	85.11(40/47)	85.65(203/237)	85.56(243/284)	86.33	89.52	0.875
ProGRP+NSE	SCLC	92.67(77/84)	83.54(198/237)	85.67(275/321)	94.09	82.75	0.908
	LD-SCLC	86.49(32/37)	83.54(198/237)	83.94(230/274)	88.73	80.89	0.853
	ED-SCLC	95.74(45/47)	83.54(198/237)	85.56(243/284)	96.54	87.68	0.917

表 3 血清 ProGRP 和 NSE 与 SCLC 患者放化疗疗效之间的关系

组别	n	ProGRP($\mu\text{g/ml}$)				NSE($\mu\text{g/L}$)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
治疗缓解组	38	251.35(23.92~1 060.31)	56.72(16.38~429.66)	8.551	<0.001	41.25(8.77~152.39)	24.81(6.63~93.55)	4.027	0.024
治疗稳定组	15	405.35(38.28~1 442.79)	393.58(31.61~1 507.91)	0.653	0.848	48.28(17.33~169.20)	45.63(14.44~180.62)	0.867	0.776
治疗无效组	31	685.35(103.27~2 742.61)	836.35(130.62~3 607.08)	3.837	0.044	74.76(33.14~211.26)	86.47(27.75~255.08)	1.584	0.475

3 讨论 肺癌是目前我国发病率较高的肿瘤之一,其中小细胞肺癌(SCLC)又是肺癌中分化最低、恶性程度最高的一类肿瘤。晚期 SCLC 易发生远处转移,预后极差;但早期 SCLC 对放化疗敏感,治疗效果较佳,故早诊断和早治疗是提高 SCLC 患者生存质量的关键^[4]。由于 SCLC 早期病变大部分集中在肺部部位,常规的胸部 X 线和螺旋 CT 诊断存在一定的困难,导致多数患者无法在早期被发现,从而延误了诊断和治疗;病理活检虽然是 SCLC 的确诊方法,但由于其具有创伤性,对一些病情严重或伴有血液疾病的 SCLC 患者并不适用,同时活检取得的组织标本量一般较少,易受人为因素等干扰^[5]。肿瘤标志物是由肿瘤细胞产生或是由机体对肿瘤细胞反应而产生的一类物质,在肿瘤发生的早期即可检出,并且肿瘤标志物只需常规抽血就能定量测定,操作简单方便,适合于所有人群。因此,肿瘤标志物的检测对 SCLC 患者的早期诊断尤为重要。

SCLC 属于神经内分泌肿瘤^[6],一些与神经内分泌相关的神经肽和激素均可成为 SCLC 的肿瘤标记物。NSE 是神经元和神经内分泌细胞产生的特有的烯醇化酶同工酶,同时也是参与糖酵解的关键酶之一,当人体细胞从正常向恶性转化时,可使细胞表面糖原升高^[7],因此血清 NSE 在 SCLC 患者中会有过量表达。ProGRP 是胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide GRP)的前体结构,属于

肠激素类,成人 GRP 只存在神经组织和一部分肺的神经内分泌细胞中。有研究表明 SCLC 患者的肿瘤细胞能合成和释放 GRP,通过自分泌或细胞间的相互作用参与肿瘤的生长、转移过程^[8]。由于 GRP 在血液中非常不稳定,半衰期很短只有 2 min,故难以检测,而 ProGRP 半衰期较长 19~28 天、且在血清中更稳定,其水平与 GRP 含量呈正相关,因此可通过血清 ProGRP 的检测,反映 GRP 的水平和基因表达,从而用于 SCLC 的诊断。

本研究显示血清 ProGRP 和 NSE 在 SCLC 患者中的水平均显著高于健康对照组、肺部良性疾病组和 NSCLC 组($P<0.05$),并且 ED-SCLC 患者的水平也均显著高于 LD-SCLC($P<0.05$),提示血清 ProGRP 和 NSE 均可用于 SCLC 的诊断,与王敏等^[9]的研究一致。本研究还对血清 ProGRP 和 NSE 在 SCLC 患者中的诊断价值进行分析,发现无论是以试剂说明书参考值为标准还是做 ROC 曲线分析,单独血清 ProGRP 诊断 SCLC,LD-SCLC 和 ED-SCLC 的敏感度和特异度均高于血清 NSE,而两者联合检测诊断 SCLC 的敏感度更高,与国内外研究结果一致^[10,11]。这可能与血清 NSE 易受其它因素影响有关,一方面血清 NSE 在其它神经内分泌肿瘤如神经母细胞瘤、甲状腺髓质癌中也会升高;另一方面因为红细胞和血小板中也存在 NSE 同工酶,当血清标本离心不够完全或者溶血时可导致血小板和红细胞中的 NSE 释放出来,从

而造成NSE假性增高^[12]。血清ProGRP主要通过肾脏代谢,当患者并发有慢性肾衰竭时也会出现假阳性,同时ProGRP也与甲状腺髓样癌以及前列腺小细胞神经内分泌癌有关^[13]。因此,对于SCLC患者,在做血清ProGRP和NSE检测时,同时也建议做神经内分泌肿瘤和肾脏疾病方面检查,已排除干扰。综上,血清ProGRP和NSE联合检测可有效提高SCLC患者的诊断效率。

本研究还发现,血清ProGRP和NSE在SCLC患者的放化疗疗效监测方面也有重要价值。血清ProGRP和NSE水平在治疗有效组中较治疗前有显著性下降($P < 0.05$);治疗稳定组则无明显变化($P > 0.05$);在治疗无效组中,血清ProGRP有显著性增高($P < 0.05$),而血清NSE水平无明显变化($P > 0.05$)。这表明与血清NSE相比,血清ProGRP水平变化情况与SCLC患者的放化疗效果更密切,可成为其疗效监测的有效指标。国外研究^[14]还发现血清ProGRP在临床确诊SCLC复发前35天就已开始升高,而血清NSE则在临床确诊SCLC复发20天后才开始升高,提示血清ProGRP是一个可较早预测SCLC复发的敏感指标。

综上,血清ProGRP和NSE均可作为SCLC诊断的肿瘤标记物,两者联合检测更有利于提高SCLC的临床诊断水平;血清ProGRP同时也是SCLC的放化疗效果监测的灵敏标志物。

参考文献:

- [1] 于溪,张彬彬,杨碧洁,等.乳酸脱氢酶和神经元特异性烯醇化酶水平与广泛期小细胞肺癌预后的关系[J].中国医科大学学报,2017,46(5):425-428.
Yu X, Zhang BB, Yang BJ, et al. Correlation of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase with prognosis of extensive small cell lung cancer[J]. J Chin Med Univ, 2017, 46(5): 425-428.
- [2] 沈迪,韩彬彬,陈锋,等.血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临界参考值建立及诊断价值评估[J].中华医学杂志,2017,97(34):2657-2662.
Shen D, Han BB, Chen F, et al. Establishment of cut-off value of serum pro-gastrin-releasing peptide for diagnosis of small cell lung cancer and evaluation on the clinical diagnosis efficiency[J]. Natl Med J China, 2017, 97(34): 2657-2662.
- [3] Li XX, Zhou SL, Wang HJ, et al. The clinical value of tissue polypeptide specific antigen, neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA125 level in small cell lung cancer[J]. Chin J Lab Med, 2008, 31(9): 1011-1015.
- [4] 隋鑫,谭平. ProGRP, NSE, CEA对小细胞肺癌诊治的临床意义[J].中国实验诊断学,2017,21(7): 1161-1162.
Sui X, Tan P. Clinical significance of ProGRP, NSE and CEA in diagnosis and treatment of small cell lung cancer[J]. Chin J Lab Diagn, 2017, 21(7): 1161-1162.
- [5] 杨兴,孙桂荣,丛培珊,等.胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2012,35(8):736-741.
Yang X, Sun GR, Cong PS, et al. The significance of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer diagnosis[J]. Chin J Lab Med, 2012, 35(8): 736-741.
- [6] 支修益.肿瘤标志物ProGRP助力小细胞肺癌的临床决策[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(1):42-43.
Zhi XY. Clinical decision of tumor marker ProGRP assisting small cell lung cancer[J]. Chin J Surg Oncol, 2014, 6(1): 42-43.
- [7] Stovold R, Meredith SL, Bryant JL, et al. Neuroendocrine and epithelial phenotypes in small-cell lung cancer: implications for metastasis and survival in patients[J]. Br J Cancer, 2013, 108(8): 1704-1711.
- [8] Lee JE, Lee JH, Hong M, et al. Instability of plasma and serum progastrin-releasing peptide during repeated freezing and thawing[J]. Osong Public Health Res Perspect, 2016, 7(6): 351-355.
- [9] 王敏,吕萌,史小芹,等.胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶对小细胞肺癌诊断的差异及联合检测[J].中华检验医学杂志,2013,36(11):1008-1012.
Wang M, Lü M, Shi XQ, et al. Value of pro-GRP and NSE in the diagnosis of small-cell lung cancer difference and combination detection[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(11): 1008-1012.
- [10] Ono A, Naito T, Ito I, et al. Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(3): 439-444.
- [11] 梁健伟,张颖,李万莎,等.胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(2):174-176.
Liang JW, Zhang Y, Li WS, et al. The diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer[J]. Int J Lab Med, 2017, 38(2): 174-176.
- [12] Molina R, Holdenrieder S, Auge JM, et al. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer[J]. Cancer Biomark, 2010, 6(3/4): 163-178.
- [13] 秦家谦,吴金燕.胃泌素释放肽前体作为小细胞肺癌标记物的临床意义探讨[J].热带医学杂志,2012,12(7):861-863.
Qin JL, Wu JY. Clinical significance of serum pro-gastrin releasing peptide (Pro-GRP) detection in small cell lung cancer[J]. J Trop Med, 2012, 12(7): 861-863.
- [14] Petrovic M, Bukumiric Z, Zdravkovic V, et al. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer[J]. J Med Oncol, 2014, 31(2): 823.