

· 临床论著 ·

小细胞肺癌患者血清中神经特异性烯醇化酶和胃泌素释放肽前体水平与临床特征的关系

胡范彬 张同梅 高远 李杰 时广利 李宝兰

【摘要】 目的 探讨血清神经特异性烯醇化酶(NSE)和胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)的水平及其阳性率与小细胞肺癌临床 TNM 分期之间的关系。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在我院连续住院的 351 例小细胞肺癌患者的临床资料,采用第七版肺癌分期进行 TNM 分期,用 ELASA 方法检测血清标本中 NSE、Pro-GRP 水平。**结果** 血清 NSE、Pro-GRP 阳性率分别随小细胞肺癌的分期增加而增高($\chi^2 = 22.350, P = 0.000; \chi^2 = 20.931, P = 0.000$)。两种标记物诊断小细胞肺癌的一致性较差(Kappa = 0.139)。血清 NSE、Pro-GRP 水平分别随小细胞肺癌的分期增加而增高($r = 0.317, P = 0.000; r = 0.243, P = 0.000$)。但各期离散程度较大,数值重叠。**结论** 血清 NSE、Pro-GRP 水平和阳性率分别随小细胞肺癌的分期增加而提高。

【关键词】 肺肿瘤; 胃泌素释放肽; 磷酸丙酮酸水合酶; 生物学标记; 肿瘤分期; 诊断

Relationship of neuron-specific enolase and pro-grastrin releasing peptide level in patient's serum with small cell lung cancer and clinical features HU Fan-bin, ZHANG Tong-mei, GAO Yuan, LI Jie, SHI Guang-li, LI Bao-lan. General Department, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China
Corresponding author: LI Bao-lan, Email: libaolan1109@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the positive rate, the level of neuron-specific enolase(NSE), pro-gastrin releasing peptide(Pro-GRP) in serum and clinical TNM stage in small cell lung cancer (SCLC). **Methods** The clinical data of patients with SCLC who continuously hospitalized in our hospital from January 2007 to December 2009 were retrospectively analyzed. The SCLC stage was classified according to the 7th edition for lung cancer. The level of NSE, Pro-GRP in patients' serum was determined using ELASA. **Results** The positive rate of NSE and Pro-GRP in patient's serum increased with increasing stage in SCLC respectively ($\chi^2 = 22.350, P = 0.000; \chi^2 = 20.931, P = 0.000$). Two diagnostic biomarkers of SCLC were not consistent (Kappa = 0.139). The level of NSE and Pro-GRP in patient's serum increased with increasing stage in SCLC respectively ($r = 0.317, P = 0.000; r = 0.243, P = 0.000$). The data of NSE and Pro-GRP level were overlapped and had larger dispersion. **Conclusions** The level and positive ratio of NSE and Pro-GRP in patient's serum increased along with the increasing stage of SCLC respectively.

【Key words】 Lung neoplasms; Gastrin-releasing peptide; Phosphopyruvate hydratase; Biological markers; Neoplasm staging; Diagnosis

肺癌发生率和死亡率占癌症的首位^[1],而小细胞肺癌占全部肺癌的 15%~20%^[2],具有肿瘤倍增时间短、分化程度低、侵袭性强、较早出现远处转移的特点,尽管小细胞肺癌对化疗和放疗较敏感,局限期小细胞肺癌的 5 年生存期为 15%~25%,而广泛期 <5%^[3]。早期发现、早期诊断治疗是提高 5 年生存率的主要方法之一。寻找血清或血浆肿瘤标记物已成为肿瘤研究

的热点,神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和胃泌素前体(Pro-GRP)被认为是小细胞肺癌的特异性肿瘤标记物^[4-5],可作为其辅助诊断指标,但该水平与临床特征关系的报道较少,故本文拟通过回顾性分析探讨小细胞肺癌患者的血清 NSE 和 Pro-GRP 检测结果与临床特征的关系。

资料和方法

一、研究病例入选标准

1. 小细胞肺癌诊断标准:依据 2004 年世界卫生组织公布的“肺及胸膜肿瘤组织分类修订方案”^[6],获得组织病理学诊断小细胞肺癌的病例。

2. 小细胞肺癌临床分期检查和临床分期:小细胞肺癌治疗前临床分期检查包括:胸部增强CT、头颅增强CT或增强核磁、腹部超声和(或)腹部CT或核磁、骨扫描检查、颈部和锁骨上淋巴结超声检查。

小细胞肺癌分期采用2009年国际抗癌联盟(UICC)和国际肺癌研究会(IASLC)公布的第七版肺癌国际TNM分期^[7-9]。

3. 剔除病例的方法:复习病历,剔除院外已经进行过肺癌治疗的病例,小细胞肺癌治疗前未进行血清NSE和Pro-GRP检查的病例,未进行临床分期检查的病例以及血清NSE和Pro-GRP检查与临床分期检查任何一项检查时间超过10d的病例。

二、研究对象

2007年1月1日至2009年12月31日新诊断小细胞肺癌520例,其中院外已治疗33例,未分期检查9例,未进行血清NSE和Pro-GRP标记物检查或血清NSE和Pro-GRP标记物检查与临床分期检查间隔时间>10d 127例。符合本文入选标准351例,中位年龄60岁,其中男266例,中位年龄60岁;女85例,中位年龄58岁。

I A期1例, I B期8例, II A期6例, II B期5例,因各期病例数较少,合并为I + II期组。

三、血清NSE和Pro-GRP检测方法

抽取空腹静脉血,离心后4℃冷存,每周2次采用ELISA方法检测标本血清中NSE、Pro-GRP水平,严格按照试剂盒说明书进行操作,阳性分界值分别为15 ng/ml和80 pg/ml。

四、统计学分析

采用SPSS 13.0软件对小细胞肺癌与良性肺部疾病血清中NSE、Pro-GRP水平比较采用Mann-Whitney *U*非参数秩和检验。血清NSE和Pro-GRP阳性率比较采用配对卡方检验。血清NSE、Pro-GRP阳性率与小细胞肺癌分期的关系采用趋势卡方检验。血清NSE和Pro-GRP检查结果一致性检验采用Kappa检验。血清NSE和Pro-GRP水平与小细胞肺癌分期的关系采用Spearman等级相关分析。

结 果

1. 小细胞肺癌组、良性肺部疾病组血清中NSE、Pro-GRP水平:小细胞肺癌组血清中NSE、Pro-GRP水平均为非正态分布,小细胞肺癌组与良性肺部疾病组血清中NSE、Pro-GRP水平检测结果见表1,两组比较有统计学差异(分别为 $Z = -17.334, P = 0.000$ 和 $Z = -10.529, P = 0.000$)。NSE对小细胞肺癌诊断的敏感性和特异性分别为59.5%、99.0%;Pro-GRP的敏感性

和特异性分别为65.8%、98.5%;二者联合检测的敏感性和特异性分别为82.9%、97.5%。

表1 小细胞肺癌、良性肺病血清NSE、Pro-GRP检测结果
[M, (Q1 ~ Q3)]

组别	例数	NSE(ng/ml)	Pro-GRP(pg/ml)
良性肺病	200	7.75(3.74 ~ 9.64)	27.60(20.0 ~ 45.43)
小细胞肺癌	351	22.00(11.40 ~ 46.68)	355.90(38.04 ~ 1000.00)

2. 血清NSE和Pro-GRP检测与小细胞肺癌的诊断和临床分期关系:(1)小细胞肺癌患者血清NSE和Pro-GRP阳性率比较:I + II期、III A期、III B期、IV期及总体小细胞肺癌患者的Pro-GRP阳性率分别高于NSE阳性率,但二者之间没有统计学差异。*P*值依次分别为1.000、0.418、0.471、0.262和0.078。血清NSE、Pro-GRP联合检测阳性率分别高于单项NSE、Pro-GRP检测阳性率。(2)血清NSE、Pro-GRP阳性率与小细胞肺癌TNM分期的关系:血清NSE、Pro-GRP阳性率分别随小细胞肺癌分期增加而增高,结果见表2,趋势卡方检验结果分别为 $\chi^2 = 22.350, P = 0.000$; $\chi^2 = 20.931, P = 0.000$ 。(3)血清NSE、Pro-GRP检测对小细胞肺癌诊断的一致性:血清NSE和Pro-GRP两种肿瘤标记物对小细胞肺癌的诊断一致性较差(Kappa值=0.139),结果见表3。(4)血清NSE、Pro-GRP水平与小细胞肺癌临床分期的关系:血清NSE、Pro-GRP水平见表4,

表2 351例小细胞肺癌血清NSE、Pro-GRP检测阳性率[例, (%)]

指标	I + II期	III A期	III B期	IV期	合计
NSE	3 (15.0)	54 (55.1)	55 (57.9)	97 (70.3)	209 (59.5)
Pro-GRP	4 (20.0)	60 (61.2)	61 (64.2)	106 (76.8)	231 (65.8)
NSE或Pro-GRP ^a	6 (30.0)	76 (77.6)	82 (86.3)	127 (92.0)	291 (82.9)
合计	20	98	95	138	351

注:^a为NSE、Pro-GRP联合检测NSE和(或)Pro-GRP阳性病例

表3 血清NSE、Pro-GRP检测对小细胞肺癌诊断一致性结果(例)

检测结果	I + II期	III A期	III B期	IV期	合计
NSE(+)Pro-GRP(+)	1	38	34	76	149
NSE(+)Pro-GRP(-)	2	16	21	21	60
NSE(-)Pro-GRP(+)	3	22	27	30	82
NSE(-)Pro-GRP(-)	14	22	13	11	60
Kappa值	0.138	0.206	-0.058	0.055	0.139

随着小细胞肺癌分期的增加血清 NSE、Pro-GRP 平均水平增加,相关系数分别为 $r = 0.317, P = 0.000; r = 0.243, P = 0.000$ 。

小细胞肺癌临床各期血清 NSE、Pro-GRP 水平的离散程度也较大,各期间的检测数值重叠较多(表 4)。

表 4 血清 NSE、Pro-GRP 水平与临床分期的关系
[M, (Q1 ~ Q3)]

分期	例数	NSE (ng/ml)	Pro-GRP (pg/ml)
I + II 期	20	8.35 (5.66 ~ 12.8)	39.27 (14.62 ~ 58.09)
III A 期	98	16.87 (7.95 ~ 32.17)	214.46 (21.64 ~ 695.01)
III B 期	95	18.43 (10.76 ~ 36.48)	274.10 (20.07 ~ 766.37)
IV 期	138	33.01 (13.73 ~ 58.64)	628.84 (121.15 ~ 1000.00)
合计	351	20.00 (10.41 ~ 42.46)	355.89 (28.04 ~ 1000.00)

讨 论

肿瘤标记物是细胞在癌变产生、发展、浸润及转移过程中所产生、分泌的化学物质,肿瘤组织和细胞分泌或细胞崩解时存在于组织、细胞、血液或体液中。其实质是由肿瘤组织产生的反映肿瘤自身存在的化学物质。

NSE 为烯醇化酶的 γ 二聚体同工酶,特异性地位于神经元和神经内分泌细胞质中,小细胞肺癌是具有神经内分泌功能特征的肿瘤,NSE 在小细胞肺癌中的异常表达被认为是小细胞肺癌的肿瘤标记物。本组资料显示,小细胞肺癌患者血清 NSE 阳性率为 59.5%,与文献报道 61% (58% ~ 64%) 的血清 NSE 敏感性一致^[4],对小细胞肺癌的诊断具有重要的临床价值,起到辅助诊断的作用。NSE 是参与催化糖原酵解途径中甘油分解的最后一个酶,是能量产生的细胞内酶,血清 NSE 水平可以反映细胞更新和凋亡。血清 NSE 水平可能与小细胞肺癌瘤体负荷相关,但由于临床上缺乏评价肿瘤负荷的有效方法,因此,采用临床分期方法分析不同临床分期血清 NSE 阳性率,本文结果显示,随着临床分期的增加,血清 NSE 阳性率也随之增加,对 III A、III B、IV 期小细胞肺癌起到辅助诊断作用,而对 I 和 II 期小细胞肺癌病例,其辅助诊断作用较弱。同样血清 NSE 水平也随小细胞肺癌分期的增高而增加。血清 NSE 水平与临床分期呈一定的相关性^[10-11],也间接反映血清 NSE 水平与小细胞肺癌瘤体负荷的关系。文献

报道血清 NSE 水平与小细胞肺癌转移灶个数呈正相关,转移灶个数 3 个以上,NSE 水平是正常值的 8 ~ 9 倍^[12],可以作为小细胞肺癌分期判断的辅助指标。但是,本文结果发现,小细胞肺癌临床分期的各期血清 NSE 水平离散程度较大,相互重叠,因而,血清 NSE 水平难于满足临床分期需要。

胃泌素释放肽普遍存在非胃窦组织、神经纤维、脑和肺的神经内分泌细胞中。小细胞肺癌组织分泌胃泌素释放肽,且富含胃泌素受体,低水平的胃泌素释放肽即可刺激小细胞癌细胞 DNA 的合成,因而,胃泌素释放肽被认为是小细胞肺癌的自主生长因子。但胃泌素释放肽血浆半衰期短,在血中不稳定,会迅速降解,临床检测困难。Pro-GRP 是人工合成的胃泌素释放肽基因编码产物,血浆含量稳定,可代表胃泌素释放肽水平和基因表达,是小细胞肺癌相关的血清学诊断标记物,本文结果表明血清 Pro-GRP 阳性率为 65.8%,与文献报道的 70% (67% ~ 73%) 敏感性一致^[4],其敏感性和特异性均高于其他类型肺癌^[5],小细胞肺癌血清 Pro-GRP 水平也高于其他类型肺癌^[13],是鉴别小细胞肺癌的辅助性诊断指标。Pro-GRP 阳性率随小细胞肺癌分期的增加而增加,对 III A、III B、IV 期小细胞肺癌起到辅助诊断作用,而对 I 和 II 期小细胞肺癌病例的辅助诊断作用较弱。文献资料显示 Pro-GRP 水平不受小细胞肺癌分期的影响^[5],而本文资料血清 Pro-GRP 水平随临床分期增加而增高,与 Kim 等^[13]的报道结果相同,引起结果不一致的原因可能是由于采用分期方法不同引起的差异。与血清 NSE 水平相同的离散程度原因,血清 Pro-GRP 水平也同样难于满足临床分期需要。

单项血清 NSE 和 Pro-GRP 检测可以对小细胞肺癌的诊断和鉴别起到辅助性作用,但二者对小细胞肺癌的诊断没有明确的一致性,由于肺癌的异质性^[14]以及同种类型肺癌的异质性,小细胞肺癌血清标记物的差异有可能反映小细胞肺癌的生物学行为的不同,其临床意义有待进一步临床研究。

虽然文献认为 Pro-GRP 对诊断小细胞肺癌的敏感性、特异性和可靠性均优于 NSE^[4-5],但是,单项血清 NSE 和 Pro-GRP 检测的敏感性仍较低,本文结果及文献证实血清 NSE 和 Pro-GRP 联合检测较任何一种单独检测更具有优势^[15-17],可以提高小细胞肺癌诊断的敏感性。与单项血清 NSE 和 Pro-GRP 检测一样,随着小细胞肺癌临床分期的增高,联合检测的阳性率明显增加。特别是对 III A、III B、IV 期小细胞肺癌,血清 NSE 和 Pro-GRP 联合检测具有明确的辅助性诊断作用。本文 I 和 II 期小细胞肺癌病例较少,血清 NSE 和 Pro-GRP 联合检测的阳性率仅为 30%,因此,本文认为即使血清 NSE

和 Pro-GRP 联合检测,对 I 和 II 期小细胞肺癌病例的辅助诊断作用仍然较弱。有待基础研究发现更敏感的标记物。

总之,血清 NSE、Pro-GRP 联合检测可以提高小细胞肺癌的诊断率。血清 NSE、Pro-GRP 水平及其阳性率分别随小细胞肺癌分期的增加而增高,其临床意义有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 周燕荣. 恶性肿瘤死亡流行趋势与控制. 中国肿瘤, 2011, 20: 256-258.
- [2] Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: Lessons learned and future directions. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2011, 79: 998-1003.
- [3] Jiang W, Zhang Y, Zhao YH, et al. Immediate versus delayed topotecan after first-line therapy in small cell lung cancer. Clin J Lung Cancer, 2010, 13: 211-215.
- [4] 王纪文, 高佳, 郝捷. Pro-GRP 与 NSE 对小细胞肺癌诊断价值的 meta 分析. 中国肺癌杂志, 2010, 13: 1094-1100.
- [5] Yang HJ, Gu Y, Chen C, et al. Diagnostic value of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med, 2011, 49: 1039-1046.
- [6] Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. Semin Roentgenol, 2005, 40: 90-97.
- [7] Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol, 2009, 4: 1049-1059.
- [8] Deterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest, 2009, 136: 260-271.
- [9] Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol, 2007, 2: 1067-1077.
- [10] 薛峰, 王莉彦, 张明岩, 等. 小细胞肺癌患者治疗前后血清 NSE 测定的临床意义. 中国肺癌杂志, 2011, 14: 723-726.
- [11] 任丽芬, 陈名声, 张志平, 等. 神经元特异性烯醇化酶对小细胞肺癌诊断的临床价值. 现代肿瘤医学, 2009, 17: 2335-2337.
- [12] 陈名声, 徐焰, 马静, 等. 血清 TPS、NSE、CEA、2MG 水平与小细胞肺癌生物学关系的探讨. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23: 751-753.
- [13] Kim HR, Oh IJ, Shin MG, et al. Plasma proGRP concentration is sensitive and specific for discriminating small cell lung cancer from non-malignant conditions or non-small cell lung cancer. J Korean Med Sci, 2011, 26: 625-630.
- [14] 胡范彬, 周新华, 张海清, 等. 经皮肺活检的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5: 5772-5774.
- [15] 李风增, 姜涛. 胃泌素释放肽前体的研究进展及其临床意义. 国际呼吸杂志, 2010, 30: 234-236.
- [16] 丁湘彧, 张宝秋, 张洁, 等. 肺癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5: 4646-4650.
- [17] 张宝秋, 丁湘彧, 王雪玉, 等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值. 国际检验医学杂志, 2012, 33: 388-390.

(收稿日期: 2012-12-04)

(本文编辑: 张岚)

胡范彬, 张同梅, 高远, 等. 小细胞肺癌患者血清中神经特异性烯醇化酶和胃泌素释放肽前体水平与临床特征的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(6): 2480-2483.

中 华 临 床 医 生 杂 志