

# 胃泌素释放肽前体在肺癌诊断中的作用

赵旭 续薇 单洪丽 高丹丹 罗微 于洋

作者单位:130020 长春市,吉林大学白求恩医学部第一临床学院检验科

通讯作者:续薇, E-mail: xuwei0210@sina.com

**【摘要】** 目的 通过对肺癌、肺良性病变患者及健康体检者血清胃泌素释放肽前体(prosoma gastric secretin release peptide, Pro-GRP)的检测,探讨其在肺癌诊断中的作用。方法 采用 ELISA 方法测定血清 Pro-GRP 的含量。结果 Pro-GRP 在肺癌组的阳性检出率和含量明显高于肺良性病变组、健康对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。Pro-GRP 在小细胞肺癌组的阳性检出率和含量高于肺鳞癌组、肺腺癌组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示:Pro-GRP 作为临床区分肺癌与非肺癌的界限值为 16.93 ng/ml 时,诊断肺癌的敏感性为 82.85%、特异性为 76.67%、曲线下的面积为 0.793;区分小细胞肺癌与非小细胞肺癌的界限值为 23.97 ng/ml 时,诊断小细胞肺癌的敏感性为 69.47%、特异性为 76.70%,曲线下的面积为 0.772。在肺癌的 TNM 分期中Ⅲ和Ⅳ期 Pro-GRP 阳性检出率和含量大于Ⅰ期和Ⅱ期,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论 Pro-GRP 可作为诊断肺癌的肿瘤标志物,Pro-GRP 在血清中的水平与肺癌生物学不同 TNM 分期有一定的关联。

**【关键词】** 胃泌素类;癌,小细胞;诊断

## The role of prosoma gastric secretion release peptide in the diagnosis of lung cancer

ZHAO Xu, XU Wei, SHAN Hong-li, et al. Department of Laboratory, the First Clinical College of Jilin University, School of Norman Bethune Medicine, Changchun 130020, China

**【Abstract】** **Objective** To research the value of Pro-GRP during the diagnosis of lung cancer by detecting serum Pro-GRP of patients with lung cancer, benign lung disease and health checkup peoples. **Methods** Serum Pro-GRP levels were assessed by ELISA method. **Results** Both the positive detection rate and the level of Pro-GRP in lung cancer group were obviously higher than benign disease group and healthy control group (all  $P < 0.05$ ). There was statistically significant difference. The positive detection rate and the level of Pro-GRP in small cell lung cancer (SCLC) group were higher than squamous cell carcinoma group and adenocarcinoma group (all  $P < 0.05$ ). There was statistically significant difference. ROC curves displayed that Pro-GRP, as the cutoff value to distinguish malignant lung cancer from benign lung disease was 16.93 ng/ml, the sensitivity and specificity of Pro-GRP to diagnose lung cancer were 82.85% and 76.67%, the area under ROC curve was 0.793. The other Pro-GRP's cutoff value distinguishing SCLC from non-SCLC was 23.97 ng/ml, the sensitivity and specificity of Pro-GRP to diagnose SCLC were 69.47% and 76.70%, the area under ROC curve was 0.772. In the TNM staging of lung cancer the positive detection rate and level of lung cancer were higher in Ⅲ and Ⅳ stage than in Ⅰ and Ⅱ stage. There were statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pro-GRP can be acted as a tumor marker for diagnosis of lung cancer, and Pro-GRP levels in serum are in relevance with the different TNM stages of lung cancer.

**【Key words】** Gastric; Carcinoma, small cell; Diagnosis

胃泌素释放肽前体 (prosoma gastric secretin release peptide, Pro-GRP) 是胃泌素释放肽 (GRP) 的前体结构, Pro-GRP 的水平能够代表 GRP 的水平和 GRP 基因的表达, 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 细胞株和肿瘤组织中分泌 GRP, GRP 被认为是 SCLC 的自主生长因子<sup>[1]</sup>和重要产物, 血 GRP 水平是 SCLC 重要的标志物。但 GRP 可被肽链端解酶

快速降解, 故在血清中很难检测到 GRP。本文通过对我院肺癌、肺良性病变患者及健康体检者血清 Pro-GRP 含量的比较, 探讨 Pro-GRP 在肺癌诊断中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集吉林大学第一医院 2007 年 3 月至 2008 年 1 月呼吸科及胸外科住院患者血清。肺

癌组 90 例(分为:肺腺癌组、肺鳞癌组、小细胞肺癌组各 30 例),均经术后病理学证实为肺癌患者,其中男 52 例,女 38 例;平均年龄 65 岁。非小细胞肺癌患者均为初次治疗,小细胞肺癌患者包括部分复治病例。肺良性病变组 25 例,其中男 15 例,女 10 例;平均年龄 52 岁,为肺炎、肺结核、炎性假瘤和硬化性血管瘤疾患。健康对照组 10 例,其中男 4 例,女 6 例,平均年龄 53 岁,为体检健康者。肺癌 TNM 分期按照 1997 年国际抗癌联盟 UICC 制定的新标准分期。

**1.2 试剂、仪器与方法** Pro-GRP 试剂盒购自瑞典 CanAg 诊断公司,全自动酶标仪(MK3)为赛默飞世尔上海仪器有限公司产品。收集患者空腹静脉血 5 ml,1000 × g 离心 10 min 后提取血清,-20 °C 冻存,检测时 37 °C 溶解。采用 ELISA 方法测定患者血清中 Pro-GRP 的水平。根据试剂盒给定的参考值,当 Pro-GRP 的含量超过 22 ng/ml 即判定为阳性。操作严格按试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS11.5 统计软件进行分析,应用 SAS 软件做 ROC 曲线。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组数据比较采用  $F$  检验和  $q$  检验;组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同组别 Pro-GRP 血清含量及阳性率比较** 三组 Pro-GRP 血清含量及阳性率比较有显著性差异( $F = 6.817, P = 0.002; \chi^2 = 30.215, P = 0.000$ ),经组间比较,肺癌组 Pro-GRP 的含量及阳性率明显高于肺良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 不同组别 Pro-GRP 血清含量及阳性率比较

组别	例数	Pro-GRP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)	Pro-GRP (%)
肺癌组(1)	90	22.44±6.66	60.0(54/90)
肺良性病变组(2)	25	18.71±2.42	8.0(2/25)
健康对照组(3)	10	17.08±2.21	0

注:Pro-GRP 含量:1 与 2 比较  $q = 2.739, P = 0.007$ ;1 与 3 比较  $q = 2.516, P = 0.013$ ;2 与 3 比较  $q = 1.848, P = 0.074$

Pro-GRP 阳性率:1 与 2 比较  $\chi^2 = 21.176, P = 0.000$ ;1 与 3 比较  $\chi^2 = 13.043, P = 0.000$ ;2 与 3 比较  $\chi^2 = 0.848, P = 0.357$

**2.2 Pro-GRP 在肺腺癌组、肺鳞癌组和小细胞肺癌组的血清含量及阳性率比较** 三组 Pro-GRP 血清含量及阳性率比较有显著性差异( $F = 3.22, P = 0.045$ ;

$\chi^2 = 18.692, P = 0.000$ ),经组间比较,小细胞肺癌组 Pro-GRP 含量及阳性率高于肺鳞癌组和肺腺癌组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 Pro-GRP 在肺癌不同组织类型中血清含量及阳性率比较

组别	例数	Pro-GRP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)	Pro-GRP (%)
肺腺癌组(1)	30	23.09±6.09	46.7(14/30)
肺鳞癌组(2)	30	22.52±5.99	53.3(16/30)
小细胞肺癌组(3)	30	28.16±6.73	80.0(24/30)

注:Pro-GRP 含量:1 与 2 比较  $q = 0.432, P = 0.667$ ;2 与 3 比较  $q = 2.446, P = 0.018$ ;1 与 3 比较  $q = 2.112, P = 0.039$

Pro-GRP 阳性率:1 与 2 比较  $\chi^2 = 0.267, P = 0.606$ ;1 与 3 比较  $\chi^2 = 7.177, P = 0.007$ ;2 与 3 比较  $\chi^2 = 4.80, P = 0.028$

**2.3 Pro-GRP 在肺癌患者不同 TNM 分期中血清含量及阳性率比较** Pro-GRP 在肺癌患者不同 TNM 分期中血清含量比较差异有统计学意义( $t = 2.018, P = 0.040$ );阳性率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 18.692, P = 0.000$ ;表 3)。

表 3 Pro-GRP 在肺癌患者不同 TNM 分期中血清含量及阳性率比较

组别	例数	Pro-GRP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)	Pro-GRP (%)
I 期和 II 期	25	23.10±6.09	24.0(6/25)
III 期和 IV 期	65	28.62±6.73	73.8(48/65)

**2.4 Pro-GRP 鉴别肺癌和非肺癌的 ROC 曲线** 当 Pro-GRP 的界限值为 16.93 ng/ml 时,诊断肺癌的敏感性为 82.85%;特异性为 76.67%;ROC 曲线下最大面积为 0.793(图 1)。

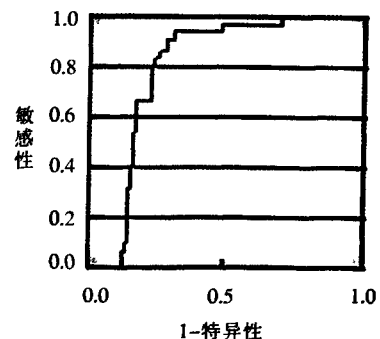


图 1 Pro-GRP 鉴别肺癌和非肺癌的 ROC 曲线

### 2.5 Pro-GRP 鉴别 NSCLC 和 SCLC 的 ROC 曲线

当 Pro-GRP 界限值为 23.97 ng/ml 时,诊断小细胞肺癌的敏感性为 69.47%,特异性为 76.70%,ROC 曲线下的最大面积为 0.772(图 2)。

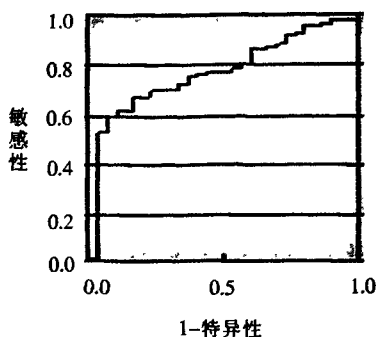


图 2 Pro-GRP 鉴别 NSCLC 和 SCLC 的 ROC 曲线

### 3 讨论

自 80 年代以来,包括肺癌在内的各种肿瘤标志物相继出现,某一单项肿瘤标志物的检测或多项肿瘤标志物的联合检测受到越来越多的关注<sup>[2,3]</sup>。近几年研究发现 Pro-GRP 亦可作为肺癌肿瘤标志物。Pro-GRP 是 GRP 的前体结构。GRP 是由 McDonald 等<sup>[4]</sup>在 1978 年从猪的胃组织中分离出一种具有促胃泌素分泌作用的胃肠道激素,是有效的促分泌素或调节肽,GRP 是由 27 个氨基酸组成的肠、脑肽。研究者们发现 GRP 可存在于正常人脑、胃的神经纤维以及胎儿肺的神经内分泌组织中。许多 SCLC 细胞株和肿瘤组织中也分泌 GRP,且富含 GRP 受体,低水平 GRP 即可刺激 SCLC 细胞 DNA 合成,因而 GRP 被认为是 SCLC 的自主生长因子<sup>[1]</sup>,是 SCLC 的重要产物,血 GRP 水平是 SCLC 重要的标志物。由于 GRP 可被肽链端解酶快速降解,故很难在血清中检测到 GRP。根据 Pro-GRP 其部分氨基酸的变异可分为 3 种生物大分子,这 3 种 Pro-GRP 分子具有共同的 C 末端序列(31~98),可在血浆中稳定表达,并且 Pro-GRP 水平代表 GRP 水平和 GRP 基因表达,因此研究 Pro-GRP 作为肺癌标志物,检测肺癌的界限值和鉴别小细胞肺癌的界限值有重要意义。

本研究显示:肺癌组 Pro-GRP 的含量明显高于肺良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。为进一步确定 Pro-GRP 在肺癌与非肺癌的界限值,应用 ROC 曲线进行研究,当 Pro-GRP 含量为 16.93 ng/ml 时,诊断肺癌的敏感性为 82.85%、特异性为 76.67%、ROC 曲线下的最大面积为 0.793,

可为临床区分肺癌与非肺癌提供参考。

Pro-GRP 在肺癌组织分型中:小细胞肺癌组 Pro-GRP 含量高于肺鳞癌组和肺腺癌组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),表明 Pro-GRP 可作为检测小细胞肺癌的肿瘤标志物,为进一步确定 Pro-GRP 在小细胞肺癌与非小细胞肺癌的界限值,应用 ROC 曲线研究,得出 Pro-GRP 含量为 23.97 ng/ml 时,诊断小细胞肺癌的敏感性为 69.47%、特异性为 76.70%、ROC 曲线下的最大面积为 0.772,可为临床区分小细胞肺癌与非小细胞肺癌提供参考。

肺癌组 Pro-GRP 的阳性率高于肺良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。在组织分型中小细胞肺癌组 Pro-GRP 阳性率高于肺鳞癌组和肺腺癌组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。在 Goto 等<sup>[5]</sup>报道中,206 例小细胞肺癌患者血清 Pro-GRP 阳性率为 68.0%,而 544 例非小细胞肺癌患者的阳性率仅为 4.2%。这比本文的研究结果显示小细胞肺癌患者血清 Pro-GRP 阳性率(80.0%)低,考虑可能与病例数的差异、选用患者标本分期不同等情况有关。

血清 Pro-GRP 在肺癌的 TNM 分期中,Ⅲ期和Ⅳ期(28.62±6.73) ng/ml 大于Ⅰ期和Ⅱ期(23.10±6.09) ng/ml,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pro-GRP 的阳性率Ⅲ期和Ⅳ期(73.8%)大于Ⅰ期和Ⅱ期(24.0%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此 Pro-GRP 作为肺癌的肿瘤标志物,可能与肺癌生物学不同 TNM 分期有一定的关联。

### 4 参考文献

- 1 Maruno K, Yamaguchi K, Abe K, et al. Immunoreactive gastrin-releasing peptide as a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res*, 1989, 49:629-632.
- 2 胡秀玲,时广利,宋长兴. Pro-GRP、NSE、CYFRA21-1 对初治肺癌临床诊断的分析. *中华实用医学杂志*, 2002, 24:46-47.
- 3 时广利,胡秀玲,岳思东,等. 血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27:299-301.
- 4 McDonald TJ, Nilsson G, Vagne M, et al. A gastrin releasing peptide from the porcine nonantral gastric tissue. *Gut*, 1978, 19:767-774.
- 5 Goto K, Kodama T, Hojo F, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with nonsmall cell lung carcinoma with elevated serum pro-gastrin-releasing peptide levels. *Cancer*, 1998, 82:1056-1061.

(收稿日期:2009-10-08)

(本文编辑:陆金红)