

血清 ProGRP、NSE 和 MMP-9 在肺癌中的表达及意义

Expression of Serum ProGRP, NSE and MMP-9 in Lung Cancer and Its Significance

XIA Yan-dong, ZHAO Tian-yuan, ZHANG Ying-gen, CHANG Yan-he

夏彦东, 赵天源, 张颖根, 常延河

(开滦总医院, 河北 唐山 063100)

摘要: [目的] 探讨血清肿瘤标志物胃泌素释放肽前体 (ProGRP)、神经特异性烯醇化酶 (NSE)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在肺癌诊断中的价值及意义。[方法] 采用电化学发光法和 ELISA 法检测 50 例小细胞肺癌 (SCLC) 患者、70 例非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者和 40 例肺良性病变者血清中 ProGRP、NSE 及 MMP-9 水平。[结果] SCLC 组和 NSCLC 组血清 ProGRP、NSE 及 MMP-9 水平显著性高于肺良性病变组 ($P < 0.05$)。在 SCLC 组中, ProGRP、NSE 和 MMP-9 在广泛期和有淋巴结转移者高于局限期和无淋巴结转移者 ($P < 0.05$); NSCLC 组患者中, ProGRP、NSE 和 MMP-9 在肿瘤 TNM 分期 III~IV 期和淋巴结转移者显著性高于肿瘤 TNM 分期 I~II 期和无淋巴结转移者 ($P < 0.05$)。ProGRP、NSE、MMP-9 诊断肺癌曲线下面积 (AUC) 分别为 0.973 (95%CI: 0.953~0.994), 0.890 (95%CI: 0.840~0.940), 0.830 (95%CI: 0.769~0.891)。[结论] 检测 ProGRP、NSE、MMP-9 能够提高肺癌的诊断水平, 血清 ProGRP、NSE 和 MMP-9 可作为肺癌诊断标志物。

主题词: 肺癌; 胃泌素释放肽前体; 神经特异性烯醇化酶; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0254-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B018

血清肿瘤标志物因其创伤小、特异性较强, 已成为肺癌早期预测与预后评估的重要研究方向^[1]。本文对胃泌素释放肽前体 (gastrin releasing peptide precursor, ProGRP)、神经特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 三项血清学指标在肺癌中的表达情况进行分析, 探讨其联合应用在提高肺癌诊断方面的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2019 年 6 月河北省唐山市开滦总医院的小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者 50 例、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者 70 例及肺良性病变 40 例作为

研究对象。其中, SCLC 组: 男性 32 例, 女性 18 例, 年龄 38~77 岁, 平均年龄 (60.58 ± 9.68) 岁; NSCLC 组: 男性 49 例, 女性 21 例, 年龄 33~81 岁, 平均年龄 (60.43 ± 12.86) 岁, 鳞癌 41 例, 腺癌 29 例; 肺良性病变组: 男性 30 例, 女性 10 例, 年龄 29~74 岁, 平均年龄 (56.18 ± 12.56) 岁。所有患者均经手术、支气管镜等病理确诊, 临床病理资料完整。三组患者年龄、性别等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

SCLC、NSCLC 及肺良性病变者均于清晨空腹抽取肘部静脉血 4ml, 3500r/min 离心 10min, 分离血清, 采用罗氏 E601 全自动电化学发光仪检测 ProGRP 和 NSE 浓度检测。MMP-9 采用酶联免疫吸附法进行测定, MMP-9 试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。全部实验操作均严格按照仪器和试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组计量资料比较采用独立样本 t

基金项目: 河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划 (20181438)
通信作者: 常延河, 主任技师, 硕士; 开滦总医院检验科, 河北省唐山市新华东道 57 号 (063100); E-mail: cyh3022137@163.com
收稿日期: 2019-09-18; **修回日期:** 2019-11-02

检验,多组计量资料比较采用方差分析法;利用ROC曲线方法对指标的诊断效能评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 ProGRP、NSE、MMP-9 水平比较

血清 ProGRP、NSE、MMP-9 水平在 SCLC 组、NSCLC 组显著性高于肺良性病变组($P<0.05$);ProGRP、NSE 水平在 SCLC 组高于 NSCLC 组 ($P<0.05$);MMP-9 水平在 NSCLC 组高于 SCLC 组($P<0.05$)(Table 1)。

2.2 SCLC 患者血清 ProGRP、NSE 和 MMP-9 水平与临床病理特征之间的关系

ProGRP、NSE 和 MMP-9 的表达水平均与性别和年龄无关($P>0.05$),而在广泛期和淋巴结转移者显著性高于局限期和无淋巴结转移者($P<0.05$)(Table 2)。

2.3 NSCLC 患者血清 ProGRP、NSE 和 MMP-9 水平与临床病理特征之间的关系

在 NSCLC 组中,血清 ProGRP 水平与性别、年龄、肿瘤直径、病理类型和分化程度无统计学相关($P>0.05$),而肿瘤 TNM 分期 III~IV 和淋巴结转移者显著性高于肿瘤 TNM 分期 I~II 和无淋巴结转移者($P<0.05$)。

血清 NSE 水平与性别、年龄、病理类型和分化

程度无统计学相关($P>0.05$),而肿瘤直径 $>3\text{cm}$ 、TNM 分期 III~IV 和淋巴结转移者显著性高于肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$ 、肿瘤 TNM 分期 I~II 和无淋巴结转移者($P<0.05$)。

MMP-9 水平与性别、年龄和肿瘤分化程度无统计学相关($P>0.05$),而肿瘤直径 $>3\text{cm}$ 、腺癌、TNM 分期 III~IV 和淋巴结转移者显著性高于肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$ 、鳞癌、TNM 分期 I~II 和无淋巴结转移者 ($P<0.05$)(Table 3)。

2.4 血清 ProGRP、NSE、MMP-9 在肺癌诊断中的价值

ProGRP 诊断肺癌的曲线下面积(AUC)为 0.973 (95%CI:0.953~0.994),最佳临界诊断值为 73.30pg/ml;NSE 诊断肺癌 AUC 为 0.890 (95%CI:0.840~0.940),最佳临界诊断值为 14.82ng/ml;MMP-9 诊断肺癌 AUC 为 0.830(95%CI:0.769~0.891),最佳临界诊断值为 288.01ng/ml(Table 4, Figure 1~3)。

3 讨 论

胃泌素释放肽前体(ProGRP),为 GRP 前体,在肺癌患者血清中存在较为稳定,且易于检测。研究发现健康人和肺良性病变患者 ProGRP 的血清含量值较低,而肺癌的肿瘤细胞能够合成并释放出 Pro-GRP,并在肿瘤的生长和转移过程中可能发挥重要作用^[2-3]。本研究发现,SCLC 组和 NSCLC 组血清

ProGRP 水平均高于肺良性病变组 ($P<0.05$)。ProGRP 诊断肺癌的敏感度达 93.30%,特异性达 90.00%。因此,血清 ProGRP 可作为肺癌的肿瘤标志物,并能较精准地提示肺癌。

Table 1 Serum ProGRP, NSE and MMP-9 level in three groups

Group	N	ProGRP(pg/ml)	NSE(ng/ml)	MMP-9(ng/ml)
SCLC	50	172.25±65.35	26.56±3.29	262.10±58.76
NSCLC	70	80.56±5.76	16.59±5.50	758.97±113.81
Lung benign lesion	40	61.74±8.63	11.84±2.44	238.79±28.82

Table 2 Correlation between ProGRP, NSE and MMP-9 levels and clinicopathological features in SCLC group

Clinicopathologic features	N	ProGRP(pg/ml)	t	P	NSE(ng/ml)	t	P	MMP-9(ng/ml)	t	P
Gender										
Male	32	164.34±64.43	-1.144	0.258	26.35±3.47	-0.599	0.552	257.82±52.90	-0.682	0.498
Female	18	186.30±66.42			26.94±3.00			269.70±68.94		
Age(years old)										
≤ 50	9	192.39±82.50	1.020	0.312	27.69±3.62	1.145	0.258	274.69±38.79	-0.706	0.483
>50	41	167.83±61.30			26.31±3.21			259.33±62.33		
Stage of VA										
LD	18	144.40±65.06	-2.364	0.022	25.01±3.52	-2.647	0.011	226.79±57.51	-3.543	0.001
ED	32	187.92±61.03			27.43±2.85			281.96±50.12		
Lymph node metastasis										
No	15	144.24±64.73	-2.048	0.046	25.06±3.43	-2.19	0.033	233.36±58.15	-2.368	0.022
Yes	35	184.26±62.72			27.21±3.05			274.42±55.34		

Table 3 Correlation between ProGRP,NSE and MMP-9 levels and clinicopathological features in NSCLC group

Clinicopathologic features	N	ProGRP(pg/ml)	t	P	NSE(ng/ml)	t	P	MMP-9(ng/ml)	t	P
Gender										
Male	49	80.67±6.40	0.251	0.802	15.93±4.54	-1.552	0.125	757.34±122.32	-0.182	0.856
Female	21	80.29±4.02			18.14±7.15			762.79±93.59		
Age (years old)										
≤50	19	82.00±7.69	1.284	0.203	16.23±4.89	-0.331	0.741	753.11±122.94	-0.261	0.795
>50	51	80.02±4.84			16.73±5.74			761.16±111.43		
Tumor diameter(cm)										
≤3	54	80.70±5.87	0.371	0.712	15.52±4.18	-3.186	0.002	741.08±113.40	-2.507	0.015
>3	16	80.09±5.52			20.21±7.71			819.36±95.43		
Pathologic type										
Squamous cell	41	79.51±6.00	0.256	0.070	16.79±5.77	0.346	0.730	733.70±117.16	-2.275	0.026
Adenocarcinoma	29	82.04±5.14			16.32±5.18			794.70±100.28		
Degree of differentiation										
High~Middle	50	80.84±4.89	0.630	0.531	15.99±5.31	-1.458	0.149	758.07±115.28	-0.104	0.917
Low	20	79.87±7.63			18.10±5.81			761.23±112.96		
TNM stage										
I ~ II	31	78.61±6.09	-2.634	0.010	15.13±4.53	-2.034	0.046	716.18±103.48	-0.298	0.004
III ~ IV	39	82.11±5.04			17.76±5.96			792.99±111.29		
Lymph node metastasis										
No	20	77.21±6.69	-3.294	0.002	13.54±2.05	-3.124	0.003	679.56±97.63	-4.092	<0.001
Yes	50	81.90±4.79			17.82±5.97			790.74±104.60		

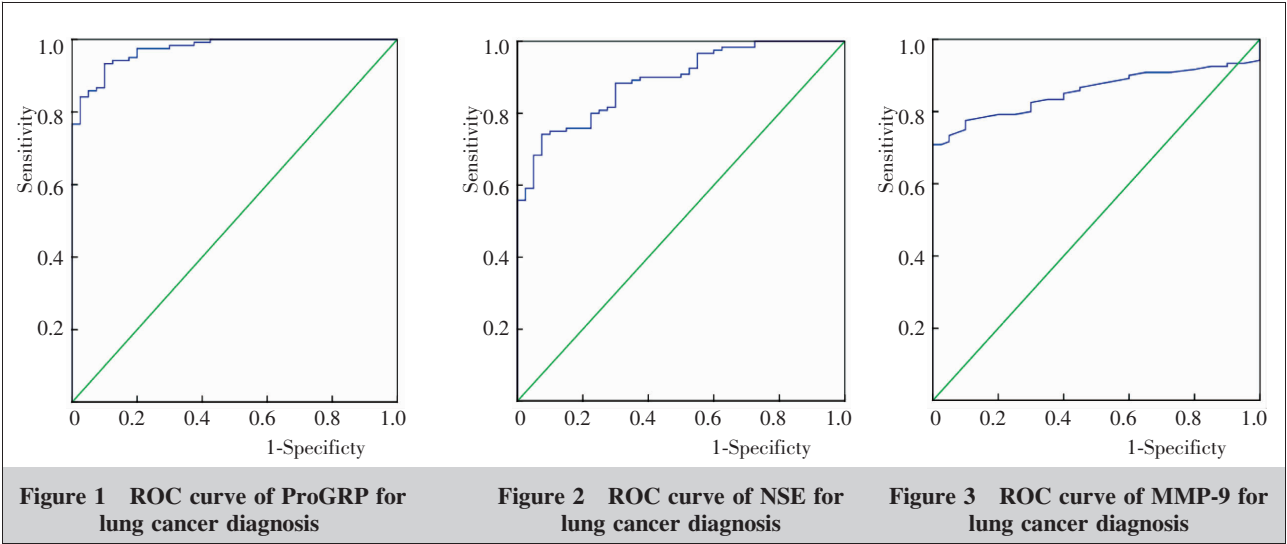
Table 4 Sensitivity and specificity of ProGRP,NSE and MMP-9 for the diagnosis of lung cancer

Indicator	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Yoden Index (%)
ProGRP	93.30	90.00	83.30
NSE	74.20	92.50	66.70
MMP-9	68.30	100.00	68.30

神经特异性烯醇化酶(NSE),作为糖酵解过程中的关键酶,主要存在于神经组织、神经内分泌组织和某些肿瘤组织中,而在健康人群中的表达水平极低^[4]。本研究结果发现,SCLC 组和 NSCLC 组 NSE 浓度均

显著性高于肺良性病变组 ($P<0.05$),NSE 诊断肺癌 ROC 曲线分析,其敏感度达 74.20%,特异性达 92.50%。因此可将 NSE 作为肺癌的预测指标之一。

基质金属蛋白酶-9(MMP-9),作为基质金属蛋白酶类家族中的重要成员之一,其主要作用机制:降解大部分细胞外基质成分,促进肿瘤细胞突破正常组织学屏障,侵袭邻近组织和发生远处转移。MMP-9 在乳腺癌^[5]、膀胱癌、骨肉瘤等肿瘤中广泛表达。研究表明^[5],肺癌癌组织中 MMP-9 表达水平显著性高



于癌旁组织及良性组织,临床可将其作为治疗靶点。本研究结果表明:SCLC 组和 NSCLC 组血清 MMP-9 水平均显著性高于肺良性病变组($P<0.05$)。MMP-9 诊断肺癌 ROC 曲线分析,其敏感度达68.30%,特异性达100.00%。因此,MMP-9 可作为较好的肺癌血清学肿瘤标志物之一。

进一步研究发现,ProGRP 和 NSE 在 SCLC 组和 NSCLC 组间也存在显著性差异 ($P<0.05$)。两者在 SCLC 组高表达。因此,ProGRP 和 NSE 可能对 SCLC 发生有着更为敏感的预测性。研究亦表明 ProGRP 水平可作为监测 SCLC 疗效和复发的敏感指标^[6-8]。而 MMP-9 在 SCLC 组与 NSCLC 组之间也具有统计学意义($P<0.05$),MMP-9 在 NSCLC 组具有更高水平,且 MMP-9 表达与肿瘤直径 $>3\text{cm}$ 、病理类型腺癌、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ和淋巴结转移具有统计学差异 ($P<0.05$),提示 MMP-9 可能为较特异性的 NSCLC 血清学肿瘤标志物之一。

本研究采用 ProGRP、NSE 和 MMP-9 三项指标进行肺癌的诊断评估,且三者对不同类型肺癌具有不同的效能,ProGRP 和 NSE 在 SCLC 的诊断方面更具敏感度和特异性,而 MMP-9 也是 NSCLC 诊断的较好标志物,期待其对肺癌的早期诊断、早期治疗提供帮助。

参考文献:

- [1] Ni J,Guo ZJ,Zhang L,The Value of detecting serum tumor markers of four lung cancer individually and jointly in the diagnosis of lung cancer[J]. Chinese Journal of Internal Medicine,2016,55 (1):25. [倪军,郭子健,张力.单独与联合检测四项肺癌血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 中华内科杂志,2016,55(1):25.]
- [2] Shen D,Han BB. 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]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2017,97(34):2657-2662.
- [3] Molina R,Marrades RM,Augé JM,et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer [J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,193(4):427-437.
- [4] Jiang ZF,Wang M,Xu JL,et al. Thymidine kinase 1 combined with CEA,Cyfra21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer[J]. Life Sci,2018,194:1-6.
- [5] Qu J,Zhao X,Liu X,et al. Natriuretic peptide receptor a promotes breast cancer development by upregulating MMP9[J]. Am J Cancer Res,2019,9(7):1415-1428.
- [6] Ming BC. The expression level of MMP-2 and MMP-9 in lung cancer tissues and their relationship with pathological parameters and metastasis[J]. International Journal of Laboratory Medicine,2018,39(22):2774-2777. [明帮春. 肺癌组织中 MMP-2、MMP-9 的表达水平及与病理参数和转移的关系分析 [J]. 国际检验医学杂志,2018,39(22):2774-2777.]
- [7] Cheng ZZ,Ye M,Li A. Clinical significance of gastrin-releasing peptide precursors in the diagnosis and prognosis of small cell lung cancer[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2015,12 (11):1499-1500,1503. [程真珍,冶敏,李昂.胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断和预后的临床意义 [J]. 检验医学与临床,2015,12(11):1499-1503.]
- [8] Shu M,Wu ZX,Zhu ZL,et al. Value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer [J]. Chinese General Practice,2016,14(6):1019-1021. [舒媚,吴振兴,朱振亮,等.血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 中华全科医学,2016,14(6):1019-1021.]