

胞因子,通过多条信号通道作用于心血管疾病,尽管目前对心血管疾病的作用机制不是很明确,但通过阻断 MIF 生物学活性的研究提示 MIF 具有促进冠状动脉粥样硬化的形成和破坏斑块稳定性等作用。因此,希望将来能通过对 MIF 的靶向治疗而达到减轻粥样硬化的形成和稳定斑块的作用。

参考文献

- 1 Gomez - Guerrero C, Mallavia B, Egidio J. Targeting inflammation in Cardiovascular diseases. still a neglected field? [J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30 (4) : 189 - 197
- 2 Noels H, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor; a noncanonical chemokine important in atherosclerosis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19 (3) : 76 - 86
- 3 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2003, 107 (1) : 149 - 158
- 4 Xu X, Wang B, Ye C, *et al.* Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis in human breast cancer [J]. Cancer Lett, 2008, 261 (2) : 147 - 157
- 5 Zernecke A, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease [J]. Circulation, 2008, 117 : 1594 - 1602
- 6 Kong YZ, Huang XR, Ouyang X, *et al.* Evidence for vascular macrophage migration inhibitory factor in destabilization of human atherosclerotic plaques [J]. Cardiovascular Res, 2005, 65 (1) : 272 - 282
- 7 Yilmaz Ö, Küçük M, Kebapçılar L, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is elevated in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. Gynecological Endocrinology, 2012, 28 (1) : 76 - 79
- 8 Ayoub S, Hickey MJ, Morand EF. Mechanisms of Disease: macrophage migration inhibitory factor in SLE, RA atherosclerosis. Nature Clinical Practice [J]. Rheumatology, 2008, 4 (2) : 98 - 105
- 9 Andreas S, Jürgen B, Christian W. Chemokine - like functions of MIF in atherosclerosis [J]. Journal of Molecular Medicine, 2008, 86 (7) : 761 - 770
- 10 Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 44 (5) : 357 - 368
- 11 Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, *et al.* Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis [J]. Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (3) : 440 - 446
- 12 Yang Y, Degranpre P, Kharfi A, *et al.* Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth - promoting agent released by ectopic human endometrial cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 85 (12) : 4721 - 4727
- 13 Schober A, Bernhagen J, Thiele M, *et al.* Stabilization of atherosclerotic plaques by blockade of macrophage migration inhibitory factor after vascular injury in apolipoprotein E - deficient mice [J]. Circulation, 2004, 109 (3) : 380 - 385
- 14 厉菁, 张金盈, 姚海木, 等. 探讨血浆巨噬细胞移动抑制因子与冠心病的相关性 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36 (5) : 40 - 41
- 15 杨丽霞, 郭瑞威, 齐峰, 等. 巨噬细胞游走抑制因子及其下游信号通路血浆水平与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36 (10) : 912 - 915

(收稿日期: 2013 - 05 - 28)

(修回日期: 2013 - 06 - 17)

血清胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的临床应用价值探讨

冯 一 孙 荷 朱诗超 董学君

摘 要 目的 探讨血清胃泌素释放肽前体 (Pro - GRP) 作为小细胞肺癌 (SCLC) 患者的辅助诊断指标在临床应用中的价值, 并与传统小细胞肺癌指标神经元特异性烯醇酶 (NSE) 比较。**方法** 选择 34 例 SCLC 患者 (收集于绍兴市人民医院住院病人)、49 例肺部良性病变者及 50 例体检健康者, 采用美国雅培 I2000 化学发光免疫测定仪测定血清 Pro - GRP 和 NSE 的值。**结果** 小细胞肺癌患者血清中 Pro - GRP 和 NSE 浓度均高于肺部良性病变组和正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 肺部良性病变组 Pro - GRP 的值要低于正常人对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Pro - GRP 的 ROC 曲线下面积明显大于 NSE 线下面积 (0.839 vs 0.675); Pro - GRP 在 SCLC 广泛期组测定值明显高于局限期组 ($P < 0.05$), 广泛期组阳性率明显高于 NSE (80.7% vs 38.4%)。**结论** Pro - GRP 对小细胞肺癌诊断价值高于 NSE, 对小细胞肺癌是否转移具有指导价值。Pro - GRP 是

基金项目: 浙江省市共建重点学科基金资助项目 (GJSX - 010 - 003); 浙江省医药卫生平台重点资助项目 (2011ZDA025); 绍兴市科技计划重点项目 (2011A23009)

作者单位: 312000 浙江省绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院临床检验中心 (冯一、孙荷、董学君); 325035 温州医学院仁济学院 (朱诗超、董学君)

一个适合运用于临床小细胞肺癌高危人群筛查、鉴别诊断、分期、判断预后的肿瘤标志物。

关键词 胃泌素释放肽前体 神经元特异性烯醇酶 小细胞肺癌

Clinical Value of Serum Pro - GRP Detection in Small Cell Lung Cancer. Feng Yi,Sun He,Zhu Shichao,Dong Xuejun. Shaoxing People's Hospital,Shaoxing Hospital of Zhejiang University,Zhejiang 312000,China

Abstract Objective To investigate the clinical value of serum progastrin - releasing peptide(Pro - GRP) detection in small cell lung cancer,and compare with neuron - specific enolase(NSE) detection. **Methods** The serum concentration of Pro - GRP and NSE in 34 cases of patients with SCLC(SCLC group),49 cases of patients with benign pulmonary diseases (benign disease control group)and 50 healthy cases(healthy control group) were detected by chemoluminescence immunoassay. **Results** The concentration of Pro - GRP and NSE in patients with SCLC was significantly higher than the patients with benign pulmonary diseases,and healthy persons and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The concentration of Pro - GRP was lower than the healthy persons. ROC evaluation of the area under the curve of Pro - GRP and NSE were 0.839 and 0.675, respectively. In patients with extensive - stage,the concentration and positive rate of Pro - GRP was significantly higher than NSE(80.7% vs 38.4%, $P < 0.05$). **Conclusion** Pro - GRP is a tumor marker which is suitable for screening of small cell lung cancer in high - risk population, clinical differential diagnosis,staging and prognostic prediction.

Key words Pro - GRP; NSE; SCLC

肺癌高居我国肿瘤发生率的首位,且近年来发病率日趋增高,占肺癌总数的 25%^[1],而小细胞肺癌具有增殖快,易转移的特点,约有 2/3 的患者确诊时已是广泛期,预后较差。血清胃泌素释放肽前体(pro - gastrinreleasing peptide,Pro - GRP)是目前应用较活跃的新的 SCLC 肿瘤标志物,正逐步运用于临床。我们收集笔者医院 34 例 SCLC 患者资料,观察分析 Pro - GRP 诊断的敏感度和特异性以及与 SCLC 淋巴结转移的关系,并与传统小细胞肺癌指标 NSE 相比较。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2012 年 1 月~2013 年 5 月笔者医院收治胸外科及呼吸内科患者血清(不伴有其他干扰性疾病)。小细胞肺癌患者组:经病理或细胞学证实的小细胞肺癌共 34 例,其中男性 25 例,女性 9 例,患者平均年龄 60 岁;肺部良性病变组:主要挑选肺占位非恶性肿瘤患者共 49 例,其中男性 33 例,女性 16 例,患者平均年龄 48 岁;健康人群组:共 50 例(均为 2012 年笔者医院体检显示健康者),其中男性 27 例,女性 23 例,患者平均年龄 38 岁。

2. 检测方法:常规静脉采血约 3ml,置含有分离胶的真空采血管,3500r/min,离心 5min,取上清血清(至少 0.5ml)作为待测标本。采用美国雅培 I2000 化学发光免疫测定仪测定 NSE、Pro - GRP 结果。

3. 主要试剂:NSE 及 Pro - GRP 均采用美国雅培原装测定试剂盒。

4. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料应用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间均数比较采用 t 检验。计数资料用例数、百分数描述,组间比较采用卡方检验。采用 SPSS 16.0 软件绘制 Pro - GRP、NSE 的受试者工作特征(ROC)曲线,以诊断指数(敏感度+特异性)最大处的检测值

为最佳诊断临界值。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 小细胞肺癌组血清 Pro - GRP、NSE 检测结果:与肺部良性病变组及健康人组比较,小细胞肺癌患者血清中 Pro - GRP 和 NSE 的水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,肺良性病变组 Pro - GRP 的值明显低于正常对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 Pro - GRP、NSE 在小细胞肺癌、肺部良性病变组及健康人群血清中的表达

组别	n	Pro - GRP(pg/ml)	NSE(ng/ml)
小细胞肺癌组	34	508.96 ± 161.77 *	14.41 ± 2.99
肺部良性病变组	49	15.27 ± 1.44 *	6.53 ± 2.56 [△]
健康人群组	50	31.16 ± 1.57	5.14 ± 1.28 [△]

与对照组相比,* $P < 0.05$;与小细胞肺癌组相比,[△] $P < 0.05$

2. Pro - GRP 和 NSE 的(ROC)工作特征曲线及分析列表:Pro - GRP 诊断值设为 39.8pg/ml 时最佳,检测敏感度为 75.8%、特异性为 89.9%,NSE 诊断值设为 9.985ng/ml 时,检测敏感度为 87.9%、特异性为 35.4%。Pro - GRP 曲线下最大面积(AUC)为 0.839 ± 0.052,NSE 检测的曲线下最大面积(AUC)为 0.675 ± 0.056,说明 Pro - GRP 在小细胞肺癌的诊断中明显优于 NSE。联合检测曲线下面积(AUC)为 0.844 ± 0.053,略大于 Pro - GRP 单项检测的曲线下面积,明显大于 NSE 单项检测曲线下面积($P < 0.05$,图 1,表 2)。

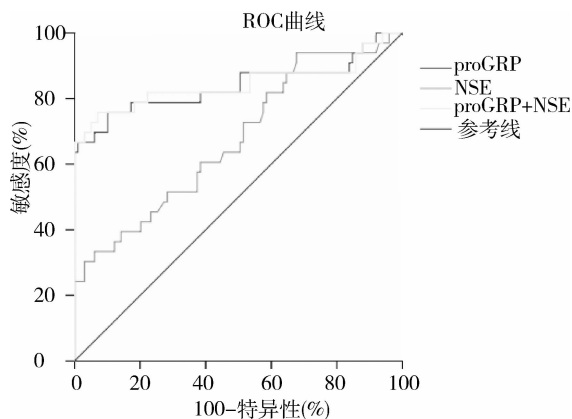


图1 Pro-GRP、NSE及二者联合诊断
小细胞肺癌的ROC曲线分析

表2 Pro-GRP、NSE诊断小细胞肺癌ROC曲线下面积

项目	ROC曲线下面积	标准误	95%可信区间	
			上限	下限
Pro-GRP	0.839	0.052	0.941	0.736
NSE	0.675	0.056	0.784	0.566
Pro-GRP+NSE	0.844	0.053	0.948	0.740

3. Pro-GRP、NSE水平及阳性率与淋巴结转移的关系:小细胞肺癌广泛期组与局限期组Pro-GRP测定差异有统计学意义($P < 0.05$),表明Pro-GRP的检测值对小细胞肺癌是否有淋巴结转移有指导价值,且在广泛期组26例中有21例Pro-GRP测定值高于界值,而NSE仅有10例高于界值,阳性率明显高于NSE(表3)。

表3 Pro-GRP、NSE水平及阳性率与小细胞肺癌淋巴结转移的关系

组别	n	Pro-GRP		NSE	
		浓度(pg/ml)	阳性率[n(%)]	浓度(ng/ml)	阳性率[n(%)]
广泛期	26	517.70 ± 182.40	22(84.6)	15.32 ± 3.72	9(34.6)
局限期	8	145.08 ± 65.85	3(37.5)	10.97 ± 6.17	2(25.0)

讨 论

小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌两个主要的组织学分型,临床上还两类混合的组织学亚型。肿瘤的不同组织学分型对放疗和化疗的敏感度和临床反应不同,个体化治疗需要依赖组织分化及肺癌的分期,而肿瘤标志物在无创诊断和肿瘤分期中有重要的作用。NSE是近年来SCLC监测、辅助诊断的首选肿瘤标志物,在60%~81%的SCLC患者中,血清NSE浓度可增高,但NSE在临床使用中有局限性敏感度较低,正常健康者和SCLC水平差异小,非小细胞肺癌(NSCLC)假阳性率高,标本溶血易产生假阳性等局限性^[2,3]。而Pro-GRP在肺良性疾病及NSCLC及其他肿瘤中分泌极少且释放不依赖于肿瘤分期,在释放量、肿瘤特异性和器官特异性较NSE等其他肺癌相关肿瘤标志物有优势,因此Pro-GRP检测对于SCLC诊断和鉴别诊断有很大帮助作用^[4]。

本研究收集了34例术后病理证实的小细胞肺癌患者血清,进行血清Pro-GRP及NSE含量检测,结果表明两者在血清中的表达明显高于肺部良性疾病及健康人。Pro-GRP以39.8pg/ml为界值,34例中有25例高于界值,而NSE以9.985ng/ml为界值,34例中仅有11例高于界值,Pro-GRP受试者工作曲线下面积明显大于NSE线下面积,说明Pro-GRP诊断价值明显优于NSE。Pro-GRP和NSE的血清水平

均与肿瘤负荷呈正相关,有研究发现高水平NSE值可提示肿瘤的远端转移但本次研究中26例广泛期患者仅9例NSE高于界值,而广泛期Pro-GRP血清水平显著高于局限期患者且阳性率明显高于NSE,提示Pro-GRP比NSE更适于SCLC进展监测^[4]。有报道认为Pro-GRP与NSE联合检测有利于提高SCLC诊断的特异性和敏感度,但本次研究受试者工作曲线中Pro-GRP与NSE联合诊断并没有非常优越于单项Pro-GRP,但明显优于单项NSE^[5-7]。另外,有文献报道在SCLC患者疗效监测和复发诊断方面,Pro-GRP也比NSE更有效^[8]。本次研究中发现肺良性疾病患者及健康人的血清Pro-GRP虽都低于界值,但肺良性疾病患者明显低于健康人且差异有统计学意义。这一现象需进一步大样本量验证,若肺良性疾病患者的血清Pro-GRP值明显低于正常人,将对肺部疾病性质的判断有很好的帮助作用,更适用于高危人群的筛查。

综上所述,Pro-GRP是SCLC早期诊断、鉴别诊断、复发监测及肿瘤转移较理想的肿瘤标志物,但需注意的是一些假阳性因素,主要是合并肾功能障碍者,另外前列腺癌、髓样甲状腺癌患者也可能出现血清Pro-GRP升高,因此诊断时也要考虑到肿瘤转移的可能^[2]。Pro-GRP随着年龄增长而升高,吸烟人群显著高于非吸烟人群,同龄女性高于男性^[9]。因

此 Stieber^[1]认为血清 Pro - GRP 设为 200pg/ml 可作为无症状健康人群的筛查的界值,可有效避免假阳性结果。

参考文献

- 1 Stieber P. Pro - gastrin - releasing peptide (ProGRP) - a diagnostic biomarker for small - cell lung cancer[J]. *China J Lung Cancer*, 2009, 12 (3): 183 - 186
- 2 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
- 3 康淑霞, 朱安友. 胃泌素释放肽前体实验室检测及临床应用进展[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(1): 88 - 90
- 4 Komatsu T, Oizumi Y, Kunieda E, *et al.* Definitive chemoradiotherapy of limited - disease small cell lung cancer: retrospective analysis of new predictive factors affecting treatment results[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2 (5): 855 - 860

- 5 胡志坚. 血清 NSE、pro - GRP、MMP - 9、CEA 联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. *山东医药*, 2011, 34: 86 - 87
- 6 赵先文, 荆洁线, 韩存之, 等. 小细胞肺癌血清 ProGRP 与神经性烯醇化酶同步检测的临床价值及其相关性[J]. *肿瘤研究与临床*, 2011, 23(8): 518 - 521
- 7 王慧杰, 李学祥, 高佳, 等. 血清 ProGRP、TPS 和 NSE 在小细胞肺癌患者治疗监测中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(2): 152 - 157
- 8 Wójcik E, Kulpa JK, Sas - Korczyńska B, *et al.* ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5B): 3027 - 3033
- 9 Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ, *et al.* Progastrin - releasing peptide: stability in plasma /serum and upper reference limit[J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(3): 204 - 210

(收稿日期: 2013 - 06 - 15)

(修回日期: 2013 - 07 - 04)

乳腺浸润性导管癌 Mus81 表达的检测及其意义

钱颖 孙荷 吕娟 吴云路 董学君

摘要 目的 研究乳腺浸润性导管癌组织中 Mus81 的表达及意义。方法 采用反转录 - 聚合酶链反应 (RT - PCR) 和 Western blot 检测 39 例乳腺浸润性导管癌病灶组织及其对应的癌旁组织、15 例乳腺纤维腺瘤组织中 Mus81 mRNA 和蛋白的表达情况。**结果** 乳腺浸润性导管癌病灶组织中 Mus81 阳性率为 66.67% (26/39), 低于癌旁组织 (100%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。乳腺纤维腺瘤组织中 Mus81 阳性率 (100%) 与癌旁组织无差别。乳腺浸润性导管癌病灶组织 Mus81 mRNA 和蛋白平均表达水平低于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($t = -6.546, P < 0.01$; $t = -4.264, P < 0.01$); 乳腺浸润性导管癌病灶组织 Mus81 mRNA 和蛋白平均表达水平低于乳腺纤维腺瘤组织, 差异有统计学意义 ($t = -6.117, P < 0.01$; $t = -3.566, P < 0.01$); 癌旁组织 Mus81 mRNA 和蛋白平均表达水平低于乳腺纤维腺瘤组织, 差异无统计学意义 ($t = -0.519, P > 0.05$; $t = -2.128, P > 0.05$)。Mus81 表达水平与乳腺癌 TNM 分期有关, 处于 TNM 分期 0、I 期的乳腺浸润性导管癌组织 Mus81 mRNA 和蛋白平均表达水平高于 II、III、IV 期, 差异有统计学意义 ($t = 2.297, P < 0.05$; $t = 2.763, P < 0.05$); Mus81 表达水平与患者年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移无关 ($P > 0.05$)。**结论** Mus81 在乳腺浸润性导管癌中表达下调且与肿瘤 TNM 分期相关, 检测 Mus81 的表达情况有助对乳腺浸润性导管癌的病期评估。

关键词 乳腺浸润性导管癌 Mus81 RT - PCR Western blot

Detection and Significance of Mus81 in Breast Invasive Ductal Carcinoma. Qian Ying, Sun He, Lu Juan, Wu Yunlu, Dong Xuejun. School of Laboratory Medicine and Life Science of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325035, China

Abstract Objective To explore the expression and significance of Mus81 in breast invasive ductal carcinoma tissues. **Methods** The expression of Mus81 mRNA and protein was detected in 39 human breast invasive ductal carcinoma tissues and 39 paired paracancerous tissues as well as 15 breast fibroadenoma tissues by RT - PCR and Western blot. **Results** Mus81 was positive in 26 of 39 breast invasive ductal carcinoma tissues. The expression of Mus81 in breast invasive ductal carcinoma tissues was significantly lower than in that of paracancerous tissues ($t = -6.546, P < 0.01$; $t = -4.264, P < 0.01$). Mus81 expression in breast invasive ductal carcinoma tis-

基金项目: 浙江省医药卫生平台重点资助项目 (2013ZDA024); 浙江省重点科技创新团队 (2012R10048 - 09); 浙江省市共建重点学科 (GJSX - 010 - 003)

作者单位: 325035 温州医科大学检验医学院、生命科学学院 (钱颖、吴云路、董学君); 312000 浙江省绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院临床检验中心 (孙荷、吕娟、董学君)

通讯作者: 董学君, 电子信箱: dxj9666@163.com