

血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金详

■背景资料

胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断是临床医师们关注的重点, 常常依据肿瘤细胞所分泌的激素和激素前体等指标进行诊断, 效果并不是很明显。而血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)是肿瘤中的常见标志物, 故此本研究中阐述血清CgA在其表达与诊治中的应用价值。

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金详, 青海大学附属医院肿瘤内科 青海省西宁市 810000

马金华, 主治医师, 主要从事肿瘤内科的研究。

作者贡献分布: 此课题由马金华设计; 王丽娟指导; 研究过程由马金华、王丽娟、沈存芳、骆玉霜、马金兰及马金详共同操作完成; 数据分析由马金华完成; 本论文写作由马金华、王丽娟、骆玉霜及马金兰共同完成。

通讯作者: 马金华, 副主任医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院肿瘤内科。mjh_hi@126.com
电话: 0971-6162000

收稿日期: 2014-07-15 修回日期: 2014-08-06

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

Detection of serum chromogranin A for diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors

Jin-Hua Ma, Li-Juan Wang, Cun-Fang Shen, Yu-Shuang Luo, Jin-Lan Ma, Jin-Xiang Ma

Jin-Hua Ma, Li-Juan Wang, Cun-Fang Shen, Yu-Shuang Luo, Jin-Lan Ma, Jin-Xiang Ma, Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jin-Hua Ma, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. mjh_hi@126.com

Received: 2014-07-15 Revised: 2014-08-06

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical value of serum chromogranin A (CgA) in the diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors.

METHODS: Sixty patients with gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors treated from January 2010 to June 2014 at our hospital (study group) and 60 healthy subjects (control group) were included in the study. Serum levels of CgA were detected in all the subjects.

RESULTS: Serum CgA level was significantly higher in the study group than in the control

group ($98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$ vs $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). Serum CgA had no significant correlation with sex, age, tumor functional status, location, degree of differentiation or TNM stage ($P > 0.05$), but was significantly correlated with distant metastasis ($P < 0.05$). In the study group, post-treatment serum CgA was significantly lower than pretreatment value ($45.2 \mu\text{g/L} \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ vs $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Serum chromogranin A detection has important implications for the diagnosis and evaluation of the prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal and pancreatic; Neuroendocrine tumors; Chromogranin A; Clinical diagnosis; Evaluation

Ma JH, Wang LJ, Shen CF, Luo YS, Ma JL, Ma JX. Detection of serum chromogranin A for diagnosis and evaluation of prognosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4352-4355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4352.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4352>

摘要

目的: 探讨临床中血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断及临床疗效评估的应用价值。

方法: 选取青海大学附属医院肿瘤内科2010-01/2014-06的60例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究组, 并选取同期我院健康体检的60名健康对象为对照组, 测定两组血清CgA的表达状况。

结果: 研究组中血清CgA为 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$ vs 对照组 $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$; 血清CgA水平在性别、年龄、肿瘤功能状态、发生部位、分化程度和TNM分期中表

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

达差异无统计学意义($P>0.05$); 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组血清CgA为 $45.2 \mu\text{g/L} \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ vs 治疗前 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$.

结论: 临床中对于胃肠胰神经内分泌肿瘤患者检测其血清CgA表达状况, 对该病的诊断具有重要的意义. 同时, 对评价患者临床治疗也具有明显的作用.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠胰; 神经内分泌肿瘤; 嗜铬粒蛋白A; 临床诊断; 疗效评价

核心提示: 临床中胃肠胰神经内分泌肿瘤患者其血清血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)呈现高表达, 且对该病的诊断具有重要的意义. 同时, 临床中应用其表达对评价患者临床治疗也具有显著的价值.

马金华, 王丽娟, 沈存芳, 骆玉霜, 马金兰, 马金洋. 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4352-4355 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4352.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i28.4352>

0 引言

胃肠胰神经内分泌肿瘤是肿瘤科中的常见疾病, 在临床中表现多样化, 很容易造成误诊与漏诊. 临床中多数的患者在确诊时已经被诊断为肿瘤转移, 严重影响患者身体健康^[1]. 临床中常常采取检测肿瘤细胞所分泌的激素和激素前体等进行诊断, 效果并不很好. 临床中有研究显示, 血清嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)在相关肿瘤中得到表达, 是肿瘤通用的肿瘤标志物^[2,3]. 临床中资料显示, 血清CgA是神经内分泌瘤的临床检查指标之一. 因此, 本研究重点分析血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断与疗效评价中的应用价值, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取青海大学附属医院肿瘤内科2010-01/2014-06的60例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究组, 并选取同期我院健康体检的60名健康对象为对照组. 研究组中伴有病灶40例, 术后无病灶(影像学检查无病灶的残留或者复发转移)20例. 患者的年龄为25-77岁, 平均年龄为54.3岁 ± 6.6 岁. 男32例, 女28例. 肿瘤功能状态: 非功

能性肿瘤42例, 功能性肿瘤18例. 发生部位: 胰腺部位20例、食道12例、胃部10例、十二指肠7例、小肠3例、大肠8例. 分化程度: 高分化20例、中分化20例、低分化20例. 依据欧洲神经内分泌肿瘤联盟(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)制定TNM分级: I期15例, II期20例, III期13例, IV期12例. 远处转移40例, 无转移20例. 均排除糖尿病和高血压以及冠心病与肾功能异常等疾病, 且患者2 wk内并未使用质子泵抑制剂或者生长抑素类的药物. 对照组年龄23-78岁, 平均年龄为56.1岁 ± 5.2 岁. 男30例, 女30例, 研究组和对照组性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究组中的60例主要是采取根治性手术、化疗、生物治疗和靶向治疗以及肝脏介入治疗等. 其中, 根治性手术治疗(主要是原发灶和肝转移灶同期或分期切除术)20例, 化疗[链霉毒素加5-氟脲嘧啶/多柔比星, 替莫唑胺单药或联合卡培他滨, 分化差的肿瘤(世界卫生组织分级3级)最常用顺铂/奥沙利铂加足叶乙甙治疗]4例, 生物治疗(长抑素类似物和 α -干扰素)4例, 靶向治疗[抗血管生成药物(舒尼替尼, 贝伐珠单抗)和m-TOR抑制剂(依维莫司)]2例, 肝脏介入治疗: 影像引导技术下肝脏介入减瘤术(射频、冷冻和微波消融), 栓塞、栓塞化疗、放射性微球栓塞术和经皮肝脏灌注2例, 根治性手术、化疗、生物治疗综合治疗28例.

1.2.2 检测: 本次研究的两组对象均采用ELISA法进行测定, 抽血前需要禁食12 h, 并在清晨进行空腹静脉采血2.0 mL, 将其置入非抗凝管中给予离心处理, 离心率为3000 r/min, 离心时间为10 min. 然后, 选取上层血清备用, 将其置入 -20°C 环境下保存. 最后严格的按照试剂盒和说明书(法国CIS Bio公司)的操作步骤进行实施, 测定其血清中CgA的表达^[4].

统计学处理 此次研究的数据资料均采用SPSS19.0的统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 独立样本采取 t 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清CgA表达水平 研究组中血清CgA为 $98.4 \mu\text{g/L} \pm 12.7 \mu\text{g/L}$, 对照组中血清CgA为 $45.6 \mu\text{g/L} \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($t = 25.341$, $P<0.05$).

■ 研发前沿

本研中重点分析肿瘤常见标志物中血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达, 并从其临床特征与其表达水平进行探讨. 同时, 分析胃肠胰神经内分泌肿瘤患者治疗前后血清CgA的变化, 重点阐述其在该病的临床治疗评价中的优势.

■ 相关报道

临床中相关有研究显示, 血清CgA在胃肠胰腺内分泌肿瘤和多种神经内分泌肿瘤以及腺毒症等患者血清中均存在表达, 且对其临床诊断具有重要的意义. 这一结论为本次的研究提供理论依据, 并且较好的诊断该病.

■创新盘点

本研究重点分析了胃肠胰神经内分泌肿瘤患者血清中血清CgA的表达状况,进一步明确治疗前后其变化。临床中多数研究提出血清CgA在相关疾病的诊断中具有一定的优势。本研究还重点分析了其在临床疗效评价中的应用价值。

表 1 血清CgA在临床不同特征的表达观察 (mean ± SD, μg/L)

临床特征	血清CgA	t值	P值
性别		0.872	>0.05
男	113.4 ± 10.6		
女	77.5 ± 6.7		
年龄(岁)		0.507	>0.05
≥50	106.5 ± 11.6		
<50	80.4 ± 7.7		
肿瘤功能状态		0.348	>0.05
功能性肿瘤	79.5 ± 8.8		
非功能性肿瘤	104.7 ± 10.8		
发生部位		0.417	>0.05
胰腺部位	98.6 ± 4.7		
胃肠道	97.4 ± 4.4		
分化程度		0.153	>0.05
高	66.7 ± 8.4		
中	68.4 ± 7.7		
低	135.5 ± 12.7		
TNM分期		0.822	>0.05
I-II	78.4 ± 11.2		
III-IV	108.5 ± 14.2		
是否远处转移		19.473	<0.05
是	173.3 ± 12.5		
否	33.1 ± 6.9		

2.2 血清CgA在临床不同特征中表达 血清CgA水平在性别、年龄、肿瘤功能状态、发生部位、分化程度和TNM分期中表达差异无统计学意义($P>0.05$); 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.3 治疗后血清CgA变化 经过根治性手术、化疗、生物治疗和靶向治疗以及肝脏介入治疗后研究组血清CgA为 $45.2 \mu\text{g/L} \pm 5.4 \mu\text{g/L}$, 明显的低于治疗前, 且与对照组比较无明显的差异, 统计学无意义($P>0.05$)。

3 讨论

胃肠胰神经内分泌肿瘤是临床中比较常见的一种疾病, 对患者的影响较大, 常规的诊断方法并不具有优越性^[5]。因此, 临床中如何有效地提高该病的临床诊断效果是医生们关注的重点。

血清CgA是肿瘤中的常见标志物, 属于人类肾上腺髓质中常见的一种可溶性酸性蛋白^[6-8]。一般主要是定位于神经内分泌细胞中, 且在肿瘤细胞中处于高表达^[9]。资料显示, 血清CgA在垂体肿瘤和胰岛细胞瘤以及甲状腺髓样癌与嗜铬细胞瘤等疾病的诊断中具有较好的应用价值,

是诊断该类疾病的一个重要标志物^[10]。临床中对于血清CgA与胃肠胰神经内分泌肿瘤的病理特征的研究相对较少, 部分的国外研究显示, 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤发生部位和肿瘤负荷中存在一定的联系, 只是将其作为评估手术和生物治疗的一种治疗效果指标^[11]。此次研究显示, 临床中对于胃肠胰神经内分泌肿瘤患者其血清中CgA处于高表达, 远处转移与无远处转移患者血清CgA表达差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步提示, 血清CgA表达受到患者肿瘤细胞转移的影响, 临床可依据其特征进行诊断^[12,13]。同时, 依据其表达量对患者的转移情况进行判断, 提高临床诊断价值。国外的少数资料显示, 血清CgA预测其预后可能具有一定的价值^[14]。而此次的数据也显示, 治疗后胃肠胰神经内分泌肿瘤血清CgA明显的低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。提示, 临床中通过检测血清CgA的含量, 对其临床治疗效果具有一定的指导作用^[15]。

总之, 胃肠胰神经内分泌肿瘤中血清CgA呈现高表达, 对该病的诊断具有重要的意义。同时, 该指标对评价患者临床治疗也具有显著的应用价值。

4 参考文献

- 1 杨晓鸥, 钱家鸣, 李景南. 血浆嗜铬粒蛋白A对胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊断价值. 胃肠病学 2008; 13: 205-208
- 2 叶必星, 林琳. CgA和突触素对胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断及预后的临床价值. 中华消化杂志 2012; 32: 29-32
- 3 曾育杰, 褚忠华, 王林, 来伟, 许鹤洋, 张旸, 伍衡. 结直肠腺癌组织神经内分泌分化对预后的影响. 中华实验外科杂志 2014; 31: 256-258
- 4 祁学锋, 宋红雨, 郭宝强. 内分泌肿瘤在胃肠道内神经位置的临床特点和相应分析. 中国现代药物应用 2014; 8: 74-75
- 5 梁锐, 王志强, 陈天星, 张连郁, 孙保存, 邱志强, 杨慧, 王钦卿. 胰腺神经内分泌肿瘤的临床病理学分析. 医药前沿 2013; 8: 43-44
- 6 Zeinali F, Fossmark R, Hauso Ø, Wiseth R, Hjertner Ø, Waldum HL. Serotonin in blood: assessment of its origin by concomitant determination of β-thromboglobulin (platelets) and chromogranin A (enterochromaffin cells). Scand J Clin Lab Invest 2013; 73: 148-153 [PMID: 23327100 DOI: 10.3109/00365513.2012.756121]
- 7 孙丽梅, 邱雪杉, 王恩华. 消化系统神经内分泌肿瘤临床病理学特征和免疫组织化学观察. 中华病理学杂志 2012; 41: 696-697
- 8 王钰虹, 林原, 薛玲, 王锦辉, 陈曼湖, 陈洁. 87例胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治分析. 中华消化杂志 2011; 31: 531-535
- 9 谢焯卿, 陈瑞珍, 虞勇, 陈萍, 杨兆华, 郭棋, 杨英珍. 扩张型心肌病中嗜铬粒蛋白A的表达及其与心肌纤维化

■应用要点

本次研究从常规肿瘤标志物血清CgA的表达分析, 进一步了解其在胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断与疗效评价中的应用价值。本研究针对性强, 在实际的临床工作中具有重要的意义, 对临床诊断与治疗具有较好的参考价值。

- 的关系. 中华心血管病杂志 2009; 37: 1081-1084
- 10 古妮娜, 张丹, 罗丽, 陈晓迎, 谢明, 刘景仑, 姜丽萍. 嗜铬粒蛋白A衍生多肽CGA47-66抑制脓毒症血清所致血管内皮细胞高通透性的研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 715-719
- 11 Domínguez N, Estévez-Herrera J, Pardo MR, Pareda D, Machado JD, Borges R. The functional role of chromogranins in exocytosis. *J Mol Neurosci* 2012; 48: 317-322 [PMID: 22415354]
- 12 谢宗圆, 李海旺, 何世宏. 血浆嗜铬粒蛋白A对胃肠胰腺内分泌肿瘤的诊断价值. 内蒙古医学杂志 2014; 46: 82-83
- 13 王钰虹, 林原, 薛玲, 杨秋辰, 陈旻湖, 陈洁. 血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊断和疗效评价中的应用. 中华消化杂志 2013; 33: 532-537
- 14 Mullen W, Nemzer B, Ou B, Stalmach A, Hunter J, Clifford MN, Combet E. The antioxidant and chlorogenic acid profiles of whole coffee fruits are influenced by the extraction procedures. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 3754-3762 [PMID: 21401105 DOI: 10.1021/jf200122m]
- 15 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. 中华内科杂志 2011; 50: 124-127

■同行评价

本文分析了血清CgA在胃肠胰神经内分泌肿瘤患者中的表达情况, 且对其临床疗效的评估作用也进行探讨. 整体性强、研究新颖, 统计学方法正确, 在临床中具有一定的应用价值.

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

