

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.020

血清 ProGRP、TSGF 与 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者疗效和预后的关系 *

华 红¹ 付爱锋² 戴露婵³ 刘明霞^{4△} 逢 倩¹

(1 青岛大学附属青岛海慈医院(青岛市中医医院)检验科 山东 青岛 266033;

2 青岛市海慈中医医疗集团北院区(青岛市红岛人民医院)检验科 山东 青岛 266112;

3 青岛市交运老年病医院肿瘤科 山东 青岛 266000;4 青岛市胸科医院检验科 山东 青岛 266043)

摘要 目的:探讨血清胃泌素前体释放肽(ProGRP)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)与表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者疗效和预后的关系。**方法:**选取 2017 年 1 月~2020 年 1 月在青岛市中医医院、青岛市红岛人民医院、青岛市交运老年病医院、青岛市胸科医院接受 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂治疗的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 95 例。所有患者根据疗效情况分为有效组和无效组,采用化学发光法和速率法检测有效组与无效组血清 ProGRP、TSGF 的差异。随访 3 年统计总生存率和中位生存时间,根据血清 ProGRP(365.73 ± 14.35)pg/mL、TSGF(147.88 ± 27.59)U/mL 均值将 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者分为高 ProGRP 组(≥ 365.73 pg/mL, 41 例)、高 TSGF 组(≥ 147.88 U/mL, 46 例)、低 ProGRP 组(< 365.73 pg/mL, 54 例)、低 TSGF 组(< 147.88 U/mL, 49 例)。Kaplan-Meier 法绘制高/低血清 ProGRP、TSGF 水平 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的生存曲线。并根据预后情况将 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者分为存活组(56 例)、死亡组(39 例)。单因素和多因素 Cox 回归分析影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ProGRP、TSGF 水平对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的预测价值。**结果:**治疗 6 周后,无效组血清 ProGRP、TSGF 水平高于有效组($P < 0.05$)。随访期间无失访病例,95 例 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的客观缓解率为 70.53%(67/95),3 年总生存率为 41.05%(39/95),中位生存时间 16.00 个月。Kaplan-Meier 曲线分析显示,高 ProGRP 组、高 TSGF 组总生存率和中位生存时间低于低 ProGRP 组、低 TSGF 组($P < 0.05$)。单因素和多因素 Cox 回归分析显示,TNM 分期Ⅳ期、低分化、ProGRP 升高、TSGF 升高为影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 ProGRP、TSGF 水平联合预测 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的曲线下面积为 0.879,大于血清 ProGRP、TSGF 水平单独预测的 0.765、0.773。**结论:**血清 ProGRP、TSGF 水平升高与 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者疗效和预后密切相关,血清 ProGRP、TSGF 水平联合检测对其有较高的预测价值。

关键词:ProGRP; TSGF; 晚期非小细胞肺癌; EGFR 突变; 疗效; 预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)04-701-07

Relationship between Serum ProGRP, TSGF and Outcome and Prognosis of Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

HUA Hong¹, FU Ai-feng², DAI Lu-chan³, LIU Ming-xia^{4△}, PANG Qian¹

(1 Department of Clinical Laboratory, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University

(Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital), Qingdao, Shandong, 266033, China; 2 Department of Clinical Laboratory, Group North Campus of Qingdao Haici Traditional Chinese Medicine Medical(Qingdao Hongdao People's Hospital), Qingdao, Shandong, 266112, China; 3 Department of Oncology, Qingdao Jiaoyun Geriatric Hospital, Qingdao, Shandong, 266000, China;

4 Department of Clinical Laboratory, Qingdao Chest Hospital, Qingdao, Shandong, 266043, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum progastrin-releasing peptide (ProGRP), tumor-specific growth factor (TSGF) and the efficacy and prognosis of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 95 EGFR mutation positive advanced NSCLC patients treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors in Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao Hongdao People's Hospital, Qingdao Jiaoyun Geriatric Hospital, Qingdao Chest Hospital from January 2017 to January 2020 were selected. All patients were divided into effective and ineffective groups according to the efficacy and the difference in serum ProGRP and TSGF between the valid and ineffective groups was detected by chemiluminescence and rate methods. EGFR mutation positive patients and median survival time, according to the mean of serum ProGRP (365.73 ± 14.35) pg/mL, TSGF (147.88 ± 27.73 pg/mL, 41 patients), high TSGF (147.88 U,

* 基金项目:山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR202103030420)

作者简介:华红(1979-),女,本科,副主任技师,从事免疫学检验分析工作,E-mail: fuaifenglucky@163.com

△ 通讯作者:刘明霞(1976-),女,硕士,主管技师,从事临床医学检验工作,E-mail: liumx120377@163.com

(收稿日期:2023-10-23 接受日期:2023-11-17)

patients), low ProGRP (<365.73 pg/mL, 54 patients), and low TSGF (<347.88 U/mL, 49 patients). Survival curves of EGFR mutation-positive advanced NSCLC patients with high/low serum ProGRP and TSGF levels were plotted using the Kaplan-Meier method. And the patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC were divided into death group (56 cases) and survival group (39 cases) according to the prognosis. Factors affecting the prognosis of EGFR mutation-positive advanced NSCLC patients were analyzed using univariate and multivariate Cox regression, and the predictive value of serum ProGRP and TSGF levels in EGFR mutation-positive advanced NSCLC patients was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** After 6 weeks of treatment, the serum ProGRP and TSGF levels were higher in the ineffective group than in the effective group ($P<0.05$). There were no cases lost to follow-up during follow-up, the objective response rate of 95 EGFR mutation-positive advanced NSCLC was 70.53% (67/95), a 3-year overall survival rate of 41.05% (39/95), and a median survival time of 16.00 months. The Kaplan-Meier curve analysis showed that the overall survival rate and median survival time in the high ProGRP and high TSGF groups were lower than those in the low ProGRP and low TSGF groups ($P<0.05$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that, TNM stage IV, poor differentiation, elevated ProGRP and elevated TSGF were independent risk factors affecting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of serum ProGRP and TSGF levels in predicting the death of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC was 0.879, which was greater than 0.765 and 0.773 predicted by serum ProGRP and TSGF levels alone. **Conclusions:** Elevated serum ProGRP and TSGF levels are closely related to the efficacy and prognosis of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC, and the combined detection of serum ProGRP and TSGF levels has a high predictive value for them.

Key words: ProGRP; TSGF; Advanced non-small cell lung cancer; EGFR Mutation; Efficacy; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)04-701-07

前言

据最新统计报告显示^[1],肺癌是我国2022年发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,新发患者870982例,死亡766898例。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌发病和死亡的主要病理类型,占有肺癌的85%以上,我国临床中初诊时约70%的NSCLC患者处于不可手术切除的晚期(IIIB~IV期)^[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变是我国最常见(28.2%)非小细胞肺癌的致癌驱动基因之一^[3]。近年来EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的出现为EGFR突变阳性晚期NSCLC提供了更加精准的治疗,但仍有部分患者因耐药导致预后较差,死亡风险高^[4]。因此及时预测接受EGFR-TKIs治疗EGFR突变阳性晚期NSCLC患者预后很有必要,但临床常用的TNM分期对该类患者预后的评估价值有限,还需探索其他指标。胃泌素前体释放肽(progastrin-releasing peptide, ProGRP)是一种脑肠激素,由癌细胞合成和释放,其血清浓度能反映肿瘤细胞生长和侵袭等行为^[5]。肿瘤特异性生长因子(tumor-specific growth factor, TSGF)是一种新型肿瘤标志物,于癌症初始阶段释放,并促进肿瘤血管生成^[6]。有研究报道,血清ProGRP、TSGF能作为NSCLC早期诊断标志物^[7,8]。同时血清ProGRP、TSGF水平与小细胞肺癌、非小细胞肺癌患者预后有关^[9,10]。但关于血清ProGRP、TSGF与EGFR突变阳性晚期NSCLC患者疗效和预后的关系尚不明确;基于此,本研究旨在探讨血清ProGRP、TSGF与EGFR突变阳性晚期NSCLC患者疗效和预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年1月~2020年1月在青岛市中医医院、青岛市红岛人民医院、青岛市交运老年病医院、青岛市胸科医院接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性晚期NSCLC患者95例,女37例、男58例;年龄范围37~79岁,≥60岁66例、<60岁29例;美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分(总分0~5分,得分越高表示活动能力越差,5分为死亡):0分19例、1分47例、2分17例、3分12例、4分0例;病理类型:腺癌72例、鳞癌14例、大细胞癌9例;EGFR突变类型:19外显子缺失突变(19 deletion, 19del)54例、21外显子L858R突变(21 L858R mutation, 21L858R)41例;TNM分期^[11]:IIIB期21例、IIIC期29例、IVA期27例、IVB期18例;肿瘤原发部位:左肺51例、右肺44例;淋巴结转移70例;本研究经医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)经病理穿刺诊断为NSCLC,且经组织学/细胞学检测确认EGFR突变阳性,符合《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)》^[12]中相关诊断标准;(3)患者或家属自愿签署知情同意书;(4)至少有一处可测量病灶;(5)TNM分期IIIB~IV期;(6)接受一线EGFR-TKIs治疗;(7)预计生存时间超过3个月;(8)对化疗无禁忌者;排除标准:(1)联合手术或其他治疗方式;(2)伴有感染、免疫性疾病;(3)拒绝随访、资料不完整;(4)复发性NSCLC、入院前已接受相关治疗、合并其他部位原发性恶性肿瘤;(5)药物重度过敏;(6)精神疾病不能配合治疗;(7)孕妇、哺乳期妇女;(8)存在耐药基因;(9)严重肝肾损害。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集EGFR突变阳性晚期NSCLC患者性别、年龄、ECOG评分、病理类型、EGFR突变类型、TNM分期、肿瘤原发部位、分化程度、恶性胸腔积液、脑转移、骨转移、EGFR-TKIs药物、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、细

胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, Cyfra21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 等资料。

1.2.2 治疗方法 本组 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者均接受一线 EGFR-TKIs 治疗,口服吉非替尼(阿斯利康英国有限公司,国药准字:J20070047,规格:0.25 g/片),1 片/次/d;或口服厄洛替尼[上海罗氏制药有限公司,国药准字:J20120060,规格:0.15g/片],1 片/次/d;直至疾病进展或不良反应不可耐受。

1.2.3 血清 ProGRP、TSGF 水平检测 采集 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 治疗前 3 mL 空腹静脉血,以 1500×g 离心 5 min,离心半径 8 cm,留取上层血清,采用化学发光法和速率法(罗氏试剂诊断盒与湖南新大陆 TSGF 检测试剂盒)检测 ProGRP、TSGF 水平。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 治疗 6 周后,通过实体瘤疗效评价标准评估疗效,包括完全缓解(所有病灶消失)、部分缓解(病灶直径缩小 $\geq 30\%$ 且维持超过 4 周)、疾病稳定(病灶直径缩小低于 30%或增加低于 20%)和疾病进展(病灶直径增加 $\geq 20\%$ 或新病灶出现),客观缓解包括完全缓解和部分缓解^[13]。根据疗效将 NSCLC 患者分为有效组(完全缓解+部分缓解)与无效组(疾

病稳定+疾病进展)。

1.3.2 随访 所有 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 治疗 6 周后,通过电话、社交网络、门诊等方式进行为期 3 年的随访,起始于 2017 年 2 月,频率 6 个月/次,截止于 2023 年 2 月或患者死亡、失访,统计患者的生存情况,并将患者分为死亡组与存活组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件处理。计数资料例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料均为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验组间生存率;单因素和多因素 Cox 回归分析影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 ProGRP、TSGF 水平对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ProGRP、TSGF 与患者疗效的关系

患者接受 EGFR-TKIs 治疗 6 周后,无效组 30 例,有效组 65 例。无效组血清 ProGRP、TSGF 水平高于有效组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同疗效患者血清 ProGRP、TSGF 水平关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The relationship between serum ProGRP and TSGF levels in patients with different efficacy($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ProGRP(pg/mL)	TSGF(U/mL)
Ineffective group	30	375.77 $\pm$ 13.59	167.63 $\pm$ 26.54
Effective group	65	361.10 $\pm$ 12.25	138.76 $\pm$ 23.06
t	-	5.241	5.405
P	-	<0.001	<0.001

2.2 血清 ProGRP、TSGF 不同表达与患者预后的关系

95 例 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者随访 3 年,无失访病例,死亡 56 例,存活 39 例,总生存率为 41.05%(39/95),中位生存时间 16.00 个月(95%CI:13.00~23.00)。根据血清 ProGRP (365.73 $\pm$ 14.35)pg/mL、TSGF(147.88 $\pm$ 27.59)U/mL 水平均值将 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者分为高 ProGRP 组(≥ 365.73 pg/mL,41 例)、高 TSGF 组(≥ 147.88 U/mL,46 例)、低 ProGRP 组(< 365.73 pg/mL,54 例)、低 TSGF 组(< 147.88 U/mL,49 例)。Kaplan-Meier 曲线分析显示,高 ProGRP 组总生存率为

31.71%(13/41)、中位生存时间 12.00 个月(95%CI:9.00~15.00),低 ProGRP 组总生存率为 48.15%(26/54)、中位生存时间 21.00 个月(95%CI:15.00~23.00);高 TSGF 组总生存率为 32.61%(15/46)、中位生存时间 12.00 个月(95%CI:11.00~15.00),低 TSGF 组总生存率为 48.98%(24/49)、中位生存时间 23.00 个月(95%CI:17.00~23.00);高/低 ProGRP、TSGF 组总生存率,中位生存时间比较差异有统计学意义(Log-rank χ^2 分别为 5.516、5.325, P 分别为 0.019、0.021)。见图 1。

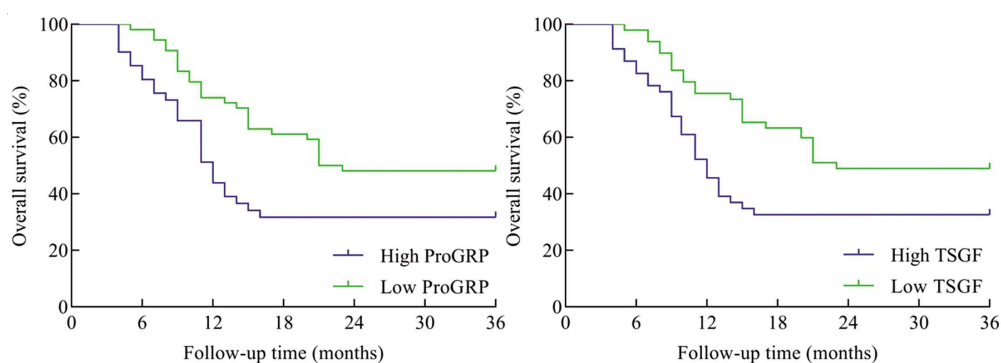


图 1 高/低血清 ProGRP、TSGF 水平 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 Kaplan-Meier 曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curve of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC with high/low serum ProGRP and TSGF levels

2.3 单因素和多因素 Cox 回归分析影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的因素

以预后为因变量(是/否=1/0),随访时间为时间变量,表 2 所有因素为自变量,建立影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC

患者预后的 Cox 回归模型,将单因素 Cox 有意义变量纳入多因素 Cox 回归模型进行分析。结果显示,TNM 分期Ⅳ期、低分化、ProGRP 升高、TSGF 升高为影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 死亡组与存活组临床资料和血清 ProGRP、TSGF 水平比较

Table 2 Comparison of clinical data and serum ProGRP and TSGF levels between the dead and survival groups

Factors	Survival group(n=56)	Death group(n=39)	χ^2/t	P
Gender [n(%)]				
Male	35(62.50)	23(58.97)	0.120	0.729
Female	21(37.50)	16(41.03)		
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	64.41 $\pm$ 8.27	61.23 $\pm$ 8.18	1.852	0.067
Age [n(%)]				
≥ 60 years	42(75.00)	24(61.54)	1.964	0.161
< 60 years	14(25.00)	15(38.46)		
Smoke [n(%)]				
Yes	31(55.36)	16(41.03)	1.889	0.169
No	25(44.64)	23(58.97)		
ECOG score [n(%)]				
0~1 score	35(62.50)	31(79.49)	3.128	0.077
2~3 scores	21(37.50)	8(20.51)		
Pathology type [n(%)]				
Adenocarcinoma	44(78.57)	28(71.79)	0.940	0.625
Squamous cell carcinoma	8(14.29)	6(15.39)		
Large cell carcinoma	4(7.14)	5(12.82)		
EGFR mutation type [n(%)]				
19del	26(46.43)	28(71.79)	6.030	0.014
21L858R	30(53.57)	11(28.21)		
TNM stage [n(%)]				
III stage	23(41.07)	27(69.23)	7.312	0.007
IV stage	33(58.93)	12(30.77)		
Primary site of the tumor [n(%)]				
Left lung	31(55.36)	20(51.28)	0.154	0.695
Right lung	25(44.64)	19(48.72)		
Degree of differentiation [n(%)]				
Poor differentiation	31(55.36)	11(28.21)	6.872	0.009
Middle to high differentiated	25(44.64)	28(71.79)		
Lymphatic metastasis [n(%)]				
Yes	43(76.79)	27(69.23)	0.677	0.411
No	13(23.21)	12(30.77)		
Malignant pleural effusion [n(%)]				

Yes	14(25.00)	5(12.82)	2.131	0.144
No	42(75.00)	34(87.18)		
Brain metastases [n(%)]				
Yes	12(21.43)	3(7.69)	3.262	0.071
No	44(78.57)	36(92.31)		
Osseous metastasis [n(%)]				
Yes	35(62.50)	17(43.59)	3.318	0.069
No	21(37.50)	22(56.41)		
EGFR-TKIs [n(%)]				
Gefitinib	46(82.14)	30(76.92)	0.391	0.532
Erlotinib	10(17.86)	9(23.08)		
CEA [n(%)]				
> 5.00 ng/mL	44(78.57)	28(71.79)	0.575	0.448
≤ 5.00 ng/mL	12(21.43)	11(28.21)		
SCCA [n(%)]				
> 1.50 ng/mL	11(19.64)	5(12.82)	0.764	0.382
≤ 1.50 ng/mL	45(80.36)	34(87.18)		
Cyfra21-1 [n(%)]				
> 3.30 ng/mL	40(71.43)	22(56.41)	2.287	0.130
≤ 3.30 ng/mL	16(28.57)	17(43.59)		
NSE [n(%)]				
> 17.50 ng/mL	27(48.21)	9(23.08)	6.173	0.013
≤ 17.50 ng/mL	29(51.79)	30(76.92)		
ProGRP(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	371.05±14.21	358.09±10.75	5.058	<0.001
TSGF(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	158.96±25.73	131.98±22.02	5.328	<0.001

2.4 血清 ProGRP、TSGF 水平对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的预测价值

绘制血清 ProGRP、TSGF 水平单独与联合预测 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的 ROC 曲线, 计算和比较曲线下面积(area under the curve, AUC)。结果显示, 血清 ProGRP、TSGF 水平联合预测 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的 AUC 为 0.879, 大于血清 ProGRP、TSGF 水平单独预测的 0.765、0.773。见表 4 和图 2。

3 讨论

EGFR 突变是 NSCLC 中最具代表性的分子靶向标志物^[14]。近年来随着分子靶向药物的快速发展, EGFR-TKIs 的出现为晚期 NSCLC 患者治疗提供了新的选择, 相比传统含铂双药化疗一线标准方案, EGFR-TKIs 显著改善了客观缓解率和无进展生存时间, 客观缓解率高达 60%~80%^[15]。然而随着 EGFR-TKIs 的广泛使用, 部分患者不可避免的会发生耐药, 导致患者长期生存受限^[4]。因此, 深入研究可能影响 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的相关因素对提高患者生存获益具有重要意义。

胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)是一种具有促胃泌素分泌作用的激素, 在多种神经内分泌组织中表达, 能通过结合 GRP 受体(GRP receptor, GRPR)激活相关因子或信号通路以促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移和侵袭等行为, 参与多种恶性肿瘤进展^[16,17]。同时在 NSCLC 中, GRP 能激活磷脂酰肌醇 3- 激酶促进肺腺癌细胞迁移^[18]。GRP 在血清中极不稳定(半衰期 2 min), 不能作为肿瘤标志物, ProGRP 是 GRP 的前体结构, 血清中稳定性高(半衰期 19~28 d), 能很好的反映 GRP 表达情况^[5]。长期以来, 血清 ProGRP 水平一直被用于小细胞肺癌诊断, 这与小细胞肺癌作为一种高级别的神经内分泌癌, 能特异性刺激 ProGRP 大量分泌有关^[19]。近年研究发现^[20], 在 NSCLC 患者中也能观察到高血清 ProGRP 水平, 能提升 NSCLC 诊断和预后评估价值。同时有学者指出^[21], 血清 ProGRP 水平升高与晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因阳性有关。然而关于 ProGRP 与 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者治疗后预后的关系尚缺乏研究报道。本研究结果显示, 治疗无效的患者血清 ProGRP 水平升高, 高 ProGRP 患者总生存率和中位生存时间明显降低, 同时 ProGRP 升高会增加 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡风险, 说明血清 ProGRP 水平与 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC

表 3 单因素和多因素 Cox 回归分析影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的因素

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of factors affecting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC

Variable	Assignment	Univariate Cox regression			Multifactor Cox regression		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender	Male/Female=1/0	1.159	0.502~2.676	0.729	-	-	-
Age	≥60 years/<60 years=1/0	1.875	0.774~4.540	0.164	-	-	-
Smoke	Yes/No=1/0	1.782	0.779~4.077	0.171	-	-	-
ECOG score	ECOG score 0~1 score/2~3 scores=1/0	2.325	0.902~5.994	0.081	-	-	-
Pathology type	Adenocarcinoma=1	-	-	-	-	-	-
	Squamous cell carcinoma=2	0.848	0.266~2.706	0.781	-	-	-
	Large cell carcinoma=3	0.509	0.126~2.059	0.344	-	-	-
EGFR mutation type	19del/21L858R=1/0	2.937	1.227~7.032	0.016	2.200	0.615~7.868	0.225
TNM stage	IV stage /III stage=1/0	3.228	1.361~7.657	0.008	3.977	1.209~13.082	0.023
Primary site of the tumor	Left lung/Right lung=1/0	1.178	0.519~2.674	0.695	-	-	-
Degree of differentiation	Poor differentiation /Middle to high differentiated=1/0	3.156	1.317~7.565	0.010	3.741	1.079~12.973	0.038
Lymphatic metastasis	Yes/No=1/0	1.470	0.586~3.691	0.412	-	-	-
Malignant pleural effusion	Yes/No=1/0	2.267	0.742~6.924	0.151	-	-	-
Brain metastases	Yes/No=1/0	3.273	0.857~12.494	0.083	-	-	-
Osseous metastasis	Yes/No=1/0	2.157	0.938~4.959	0.070	-	-	-
EGFR-TKIs	Gefitinib/Erlotinib=1/0	1.380	0.502~3.793	0.532	-	-	-
CEA	>5.00 ng/mL/≤5.00 ng/mL=1/0	1.440	0.560~3.708	0.449	-	-	-
SCCA	>1.50 ng/mL/≤1.50 ng/mL=1/0	1.662	0.528~5.234	0.385	-	-	-
Cyfra21-1	>3.30 ng/mL/≤3.30 ng/mL=1/0	1.932	0.819~4.558	0.133	-	-	-
NSE	>17.50 ng/mL/≤17.50 ng/mL=1/0	3.103	1.248~7.716	0.015	3.029	0.879~10.437	0.079
ProGRP	Original value	1.084	1.042~1.129	<0.001	1.095	1.037~1.156	0.001
TSGF	Original value	1.049	1.026~1.074	<0.001	1.050	1.017~1.085	0.003

表 4 血清 ProGRP、TSGF 水平对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的预测价值

Table 4 The predictive value of serum ProGRP and TSGF levels for death in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC

Factors	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
ProGRP	0.765	0.667~0.846	367.95 pg/mL	57.14	87.18	0.443
TSGF	0.773	0.676~0.853	157.63 U/mL	50.00	92.31	0.423
Combination	0.879	0.796~0.937	-	64.29	94.87	0.592

患者疗效和预后密切相关。其原因可能与 ProGRP 水平升高会促进 EGFR 旁路激活有关。EGFR-TKIs 主要通过阻断 EGFR 信号传递发挥作用,当 EGFR 旁路激活或基因再次突变则会导致 EGFR-TKIs 耐药^[4]。GRP/GRPR 能通过刺激蛋白激酶 B 活化以激活 EGFR,消除吉非替尼对 EGFR 突变阳性 NSCLC 细胞的抑制作用^[22]。同时 ProGRP 水平升高会增加 EGFR 突变阳性 NSCLC 向小细胞肺癌转化的风险,降低 EGFR-TKIs 效用导致患者预后不良风险增加^[23]。

TSGF 是恶性肿瘤相关代谢物和糖类物质(氨基酸、酶、脂

蛋白等)的统称,由癌细胞在肿瘤发生的早期阶段释放到血液中,能促进癌细胞和外周毛细血管的生长、增殖^[6]。近年来,血清 TSGF 水平已被报道与甲状腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤发生、病情程度及预后有关^[24,25]。郑爽等^[8]研究显示,血清 TSGF 水平有助于 NSCLC 诊断,且与 TNM 分期、淋巴结转移和术后生存期有关。田含等^[26]研究显示,血清 TSGF 水平升高与晚期 NSCLC 患者调强放疗联合化疗的疗效和生存状况有关。然而关于 TSGF 与 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者治疗后预后的关系尚缺乏研究报道。本研究结果显示,治疗无效的患者血清

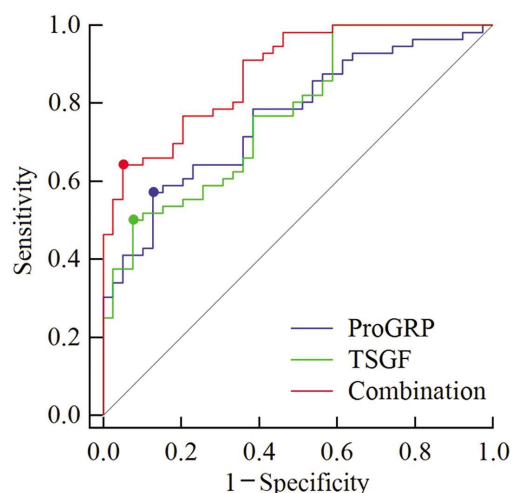


图2 血清 ProGRP、TSGF 水平预测 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of serum ProGRP and TSGF levels in predicting death of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC

TSGF 水平升高, 高 TSGF 患者总生存率和中位生存时间明显降低, TSGF 升高为影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素, 这说明血清 TSGF 水平升高与 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者疗效和预后不良密切相关。其原因可能与血清 TSGF 水平升高与再次激活肿瘤血管生成作用有关。EGFR-TKIs 能抑制成纤维细胞生长因子 / 受体、血小板源性生长因子 / 受体、血管内皮生长因子 / 受体等通路激活, 抑制 NSCLC 肿瘤血管生成^[2]。血清 TSGF 水平升高不仅能直接促进癌细胞增殖, 还能促进外周毛细血管生长和增殖, 以形成更多肿瘤新生血管, 导致 EGFR-TKIs 的肿瘤血管生成作用降低, 增强 NSCLC 细胞血液、营养供应, 进而增加患者预后不良风险^[6]。

本研究结果还显示, TNM 分期Ⅳ期、低分化为影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素, 考虑原因可能是 TNM 分期Ⅳ期和低分化患者肿瘤恶性程度更高, 肿瘤负荷程度更高, 因此预后更差。本研究绘制 ROC 曲线分析显示, 血清 ProGRP、TSGF 水平预测 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者死亡的 AUC 为 0.765、0.773, 血清 ProGRP、TSGF 水平联合预测的 AUC 达到 0.879。这提示检测血清 ProGRP、TSGF 水平有助于 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者预后预测。

综上所述, 血清 ProGRP、TSGF 水平升高能独立影响 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后, 且血清 ProGRP、TSGF 水平联合预测患者预后的价值较高。本研究结果提示未来临床可能通过检测血清 ProGRP、TSGF 水平评估 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者预后。但本研究存在样本量较小和随访时间较短的缺点, 还需进一步研究证实。

参考文献(References)

[1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[2] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819-3835.

[3] 中国临床肿瘤学会(CSCO), 非小细胞肺癌专家委员会, 抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 三代 EGFR-TKI 在 EGFR 突变 NSCLC 治疗中应用的专家共识 (2022 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(9): 627-641.

[4] 李咏生, 孙建国, 李梦侠, 等. 第三代 EGFR-TKI 耐药后诊疗策略专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(2): 145-155.

[5] Dong A, Zhang J, Chen X, et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages [J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (4): 1182-1189.

[6] 施唯, 罗鸿昌, 毕磊磊, 等. 肝硬化原发性肝癌直径<1 cm 超声造影表现及其与血清 AFU、AFP-L3、GPC3、TSGF、GP73 水平相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1391-1396.

[7] 罗进通, 胡锦涛, 吴丹. 血清 CYRFA21-1、proGRP、Periostin 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22 (10): 1034-1038.

[8] 吴江, 刘红萍, 赵明才, 等. 血清 TSGF、VEGF-C 水平对肺癌的早期诊断价值分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 622-626.

[9] 贾万理, 杨阳, 晋婕. CTCs、ProGRP、NSE 在小细胞肺癌诊断及预后评估中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1054-1056, 1060.

[10] 郑爽, 金毅, 王振. 新型肿瘤标志物 TSGF 和 Hsp90 α 与非小细胞肺癌的临床相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(6): 114-117.

[11] Amin MB, Mahul B, Amin Stephen B, et al. American joint committee on cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 103-111.

[12] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.

[13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[14] Bao SM, Hu QH, Yang WT, et al. Targeting Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small-Cell-Lung Cancer: Current State and Future Perspective [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(8): 984-991.

[15] 杨雯婧, 史琳, 陈芋屹, 等. 从价值医疗视角探讨 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌一线 EGFR-TKI 的选择 [J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(10): 802-808.

[16] 饶慧, 关灵, 周长林, 等. 胃泌素释放肽受体参与肿瘤进程及靶向治疗研究进展[J]. 药物生物技术, 2019, 26(3): 265-268.

[17] Cheng CY, Zhou Z, Stone M, et al. Membrane metalloendopeptidase suppresses prostate carcinogenesis by attenuating effects of gastrin-releasing peptide on stem/progenitor cells [J]. Oncogenesis, 2020, 9(3): 38.

[18] Jaeger N, Czepielewski RS, Bagatini M, et al. Neuropeptide gastrin-releasing peptide induces PI3K/reactive oxygen species-dependent migration in lung adenocarcinoma cells [J]. Tumour Biol, 2017, 39(3): 1010428317694321.

[19] Barchiesi V, Simeon V, Sandomenico C, et al. Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of small cell lung cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring [J]. J Circ Biomark, 2021, 7 (10): 9-13.

[20] 丁纪涛, 王祥, 赵乐华, 等. 非小细胞肺癌患者血清 NSE、ProGRP 的变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 718-721.

(下转第 712 页)

- to lung adenocarcinoma cell growth to form brain metastases [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2027-2034.
- [8] Cai J, Wu J, Zhang H, et al. miR-186 downregulation correlates with poor survival in lung adenocarcinoma, where it interferes with cell-cycle regulation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 756-766.
- [9] Iksen, Pothongsrisit S, Pongrakhananon V. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Lung Cancer: An Update Regarding Potential Drugs and Natural Products[J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 4100.
- [10] Quan Z, Yang Y, Zheng H, et al. Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2022, 13(13): 3434-3443.
- [11] Liu X, Li CY, Han P, et al. MicroRNA-520a-3p inhibits cell growth and metastasis of non-small cell lung cancer through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2321-2327.
- [12] 彭伟辉, 黄江生, 段伦喜, 等. miRNA-145 调控靶基因 c-Myc 抑制胃癌增殖、侵袭[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(5): 60-64.
- [13] Zong ZH, Du YP, Guan X, et al. CircWHSC1 promotes ovarian cancer progression by regulating MUC1 and hTERT through sponging miR-145 and miR-1182[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 437.
- [14] Misono S, Seki N, Mizuno K, et al. Dual strands of the miR-145 duplex (miR-145-5p and miR-145-3p) regulate oncogenes in lung adenocarcinoma pathogenesis [J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(10): 1015-1028.
- [15] Pan Y, Ye C, Tian Q, et al. miR-145 suppresses the proliferation, invasion and migration of NSCLC cells by regulating the BAX/BCL-2 ratio and the caspase-3 cascade[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4337-4343.
- [16] Ye Z, Shen N, Weng Y, et al. Low miR-145 silenced by DNA methylation promotes NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting mucin 1 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(7): 1071-1079.
- [17] Boufraqueh M, Zhang L, Jain M, et al. miR-145 suppresses thyroid cancer growth and metastasis and targets AKT3 [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4): 517-531.
- [18] Wang Z, Liu Q, Lu J, et al. Lidocaine promotes autophagy of SH-SY5Y cells through inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway by upregulating miR-145[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2020, 9(4): 467-473.
- [19] 杨鹏生, 宋黎明, 段希斌, 等. LncRNA SNHG6 调控 miR-186 表达对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(19): 3319-3324.
- [20] Guo Z, Lv X, Jia H. MiR-186 represses progression of renal cell cancer by directly targeting CDK6 [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(3): 759-767.
- [21] Antoniali G, Dalla E, Mangiapane G, et al. APE1 controls DICER1 expression in NSCLC through miR-33a and miR-130b [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8): 446.
- [22] Czubak K, Lewandowska MA, Klonowska K, et al. High copy number variation of cancer-related microRNA genes and frequent amplification of DICER1 and DROSHA in lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 23399-23416.
- [23] Wang J, Zhang Y, Ge F. MiR-186 Suppressed Growth, Migration, and Invasion of Lung Adenocarcinoma Cells via Targeting Dicer1 [J]. *J Oncol*, 2021, 14(1): 6217469.
- [24] Menezes ME, Shen XN, Das SK, et al. MDA-9/Syntenin (SDCBP) modulates small GTPases RhoA and Cdc42 via transforming growth factor β 1 to enhance epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80175-80189.
- [25] 刘颖, 蔡黔, 乔如丽, 等. Rac1 和 Cdc42 在乳腺癌中的表达和临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(1): 92-95.
- [26] Dong Y, Jin X, Sun Z, et al. MiR-186 Inhibited Migration of NSCLC via Targeting cdc42 and Effecting EMT Process [J]. *Mol Cells*, 2017, 40(3): 195-201.
- [27] Ren L, Chen S, Yao D, et al. OxLDL-stimulated macrophage exosomes promote proatherogenic vascular smooth muscle cell viability and invasion via delivering miR-186-5p then inactivating SHIP2 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Immunol*, 2022, 44(146): 27-37.
- [28] 付氏, 尹星, 常欢, 等. miR-186 通过 Shp2 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对肺腺癌细胞的抑制作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(3): 349-354.

(上接第 707 页)

- [21] 马晓平, 闫红娟, 徐丹, 等. 血清 ProGRP 和 NSE 在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(4): 811-814.
- [22] 高洁, 史明鹏, 孟姝彤, 等. EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗研究进展[J]. *精准医学杂志*, 2021, 36(6): 555-558, 564.
- [23] Kato Y, Tanaka Y, Hino M, et al. ProGRP as early predictive marker of non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer transformation after EGFR-TKI treatment [J]. *Respir Med Case Rep*, 2019, 9(27): 100837.
- [24] 凌云志, 沈益青. 甲状腺癌血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 的表达及与疾病严重程度的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1406-1409.
- [25] 颜根霞, 沈预程, 陆滢滢. AFP-L3 和 TSGF 水平对中晚期原发性肝癌行 TACE 联合 RFA 治疗的疗效和预后评估的价值 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(2): 197-201.
- [26] 田含含, 周锡奎, 陈炜, 等. 调强放疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌血清三种因子表达变化的队列研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(10): 1007-1012.