

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.029>

## 血清 ProGRP 在小细胞肺癌诊断和预后中的应用

张兵, 陈楠, 吴安皓, 李恒, 张飞越, 马千里, 李鸣杰, 张俊枝 综述 李高峰 审校

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院胸外二科, 昆明 650118)

**[摘要]** 肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤, 其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)预后最差。血清肿瘤标志物在肺部肿瘤的诊断及预后中的作用越来越受关注, 胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)是SCLC分泌的一种具有高度特异性的神经肽, 其对诊断SCLC具有灵敏度高和特异度高等优点。血清ProGRP对SCLC的复发、预后评估以及化疗和放疗病程监测中有重要意义。此外, ProGRP在SCLC的发生发展中发挥促癌作用。因此, 血清ProGRP有望成为评价SCLC病变进展的可靠指标。

**[关键词]** 胃泌素释放肽前体; 小细胞肺癌; 诊断; 预后

## Application of serum pro-gastrin-releasing peptide in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer

ZHANG Bing, CHEN Nan, WU Anhao, LI Heng, ZHANG Feiyue, MA Qianli, LI Mingjie, ZHANG Junzhi, LI Gaofeng

(Second Department of Thoracic Surgery, Yunnan Cancer Hospital, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

**Abstract** Lung cancer is the most common malignant tumor with the highest morbidity and mortality rate, and the prognosis of small cell lung cancer is the worst poor. The role of serum tumor markers in the diagnosis and prognosis of lung tumors is of increasing concern. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) is highly secreted by small cell lung cancer. Neuropeptide, which has the advantages of high sensitivity and high specificity for the diagnosis of small cell lung cancer. The serum ProGRP is also important for the recurrence, prognosis assessment of small cell lung cancer and monitoring of chemotherapy and radiotherapy. In addition, ProGRP plays a cancer-promoting role in the development of small cell lung cancer. Therefore, serum ProGRP is expected to be a reliable indicator for evaluating the progression of small cell lung cancer.

**Keywords** gastrin-releasing peptide precursor; small cell lung cancer; diagnosis; prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-17

通信作者 (Corresponding author): 李高峰, Email: [ligaofenghl@126.com](mailto:ligaofenghl@126.com)

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81460356, 81760554); 2017 年国家重点研发项目 (2017YFC1308704); 云南省科学教育基金 (2019J1275)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81460356, 81760554), the National Key Research and Development Project in 2017 (2017YFC1308704), and the Research Projects of Yunnan Science Education Fund (2019J1275), China.

肺癌是全世界恶性肿瘤死亡的主要原因之一,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占有肺癌的15%~20%,其具有极强的侵袭性,且治愈率极低<sup>[1]</sup>。目前非创伤性的检测手段在对肿瘤的筛选和监测病程中已经获得越来越多的关注,并可以在体液检测中筛选出临床适用、可靠的肿瘤相关物质。近年来研究<sup>[2-4]</sup>表明:血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、神经原特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)和癌类抗原125(serum cancer antigen 125, CA125)等肿瘤标志物在肺部肿瘤的诊断及预后中发挥重要作用。研究<sup>[5]</sup>报道:CYFRA21-1是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中最敏感的标志物,血浆ProGRP是诊断和评价SCLC治愈效果的敏感指标,CEA的高表达与转移性腺癌有关。同时,ProGRP和NSE在鉴别SCLC和NSCLC方面有良好的参考价值。本文将综述近年来ProGRP在SCLC中诊断及预后的最新研究进展,旨在为SCLC患者的诊断、治疗病程监测及预后提供临床指导意义。

## 1 肺癌血清肿瘤标志物

### 1.1 CEA

CEA由胃肠道分泌细胞产生,具有人类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白。1965年,CEA被Gold等<sup>[6]</sup>首次发现,并被认为是结肠癌的肿瘤标志物。目前研究<sup>[7]</sup>发现:40%的肺腺癌患者中CEA高表达,血清CEA水平高低对肺腺癌的诊断、分期、治疗和预后具有重要影响。Sugai等<sup>[8]</sup>通过回顾性分析发现:55.7%的肺癌患者血清CEA水平升高,其中69.5%为腺癌;CEA在诊断肺腺癌I, II, III期阳性率分别为50%, 66.6%, 88.8%。此外,该研究<sup>[8]</sup>对NSCLC的外周血进行CEA mRNA检测,发现在存在纵隔淋巴结转移的患者中,CEA mRNA为阳性,而未转移者未检测到CEA mRNA,提示其检出率与淋巴结转移存在一定关系。CEA mRNA的检测为监测肺癌细胞微转移提供了较好的方法。

### 1.2 CA125

CA125是一种高分子量膜糖蛋白,最早发现于卵巢浆液性乳头状囊腺癌,后来发现该物质也存在

于子宫内膜、支气管膜上皮及间皮组织细胞内。近年来研究<sup>[9]</sup>发现:血清CA125含量与肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌的转移及患者的预后密切相关;约50%的NSCLC患者血清CA125浓度会升高,腺癌患者升高更为显著。此外,血清CA125与肿瘤细胞分化程度、TNM分期及生存期也有重要的联系。

### 1.3 CYFRA21-1

CYFRA21-1是细胞角蛋白19的可溶性片段,来源于肺泡上皮细胞凋亡碎片角蛋白经降解后进入血液后的产物。研究<sup>[10]</sup>显示:肺鳞癌患者血清中CYFRA21-1水平显著高于SCLC,对肺鳞癌的敏感性和特异性为77.17%和83.17%,说明CYFRA21-1在肺鳞癌的临床诊断中具有指导意义。此外,CYFRA21-1的血清浓度高低与肿瘤临床分期呈正相关,也可作为肺癌手术和放化疗后追踪早期复发的有效指标<sup>[11]</sup>。

### 1.4 ProGRP

ProGRP是胃泌素GRP的前体结构。SCLC患者的肿瘤细胞能合成和释放胃泌素释放肽(GRP),GRP通过自分泌(R分泌)或细胞间的相互作用刺激肿瘤生长,参与转移过程,作为肺癌上皮细胞分泌的糖蛋白成分,在肺癌细胞发生发展过程中,其可释放入血<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现:ProGRP在临床SCLC复发前35 d开始升高;此外,对于评估癌细胞的增殖和分化凋亡过程具有重要的作用。

### 1.5 NSE

NSE是由2个 $\gamma$ 亚单位组成的糖醇解途径中的关键酶,此酶不仅存在于中枢神经内,还存在于各种末梢神经内分泌细胞和某些肿瘤细胞内,肺癌组织中NSE含量是正常肺组织的3~35倍<sup>[14]</sup>。NSE是神经内分泌细胞特有的同工酶,在SCLC患者血清中活性明显增高,可以作为SCLC的标志物。许多研究者<sup>[15-17]</sup>也相继证明:NSE可用于SCLC诊断,是一个具有高特异性和高灵敏性的肿瘤标志物。

## 2 ProGRP作为SCLC诊断标志物

1994年Miyake等<sup>[18]</sup>首次验证了ProGRP在SCLC患者中诊断具有高效性,其研究结果表明:ProGRP对诊断局限性SCLC的敏感度为67%~73%,广泛期患者为79%~80%;在鳞状细胞癌和腺癌的诊断敏感性较低,仅为3%~14%。Molina等<sup>[19]</sup>通过ELISA分析了155例正常患者和175例SCLC患者的血清ProGRP水平,结果显示:当血清ProGRP浓

度 $>50$  pg/mL时, 诊断SCLC的敏感性为76.7%, 特异性为97.2%, 阳性预测值为98.6%, 阳性预测值为92.9%。Dong等<sup>[12]</sup>回顾性分析206例肺癌患者血清ProGRP和NSE水平(免疫化学分析), 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(AUC)评价诊断效能, 结果表明: ProGRP和NSE单独诊断SCLC时cut-off值分别为66 ng/L和18  $\mu$ g/L, 敏感性和特异性分别为96.5%, 86.3%和86.5%, 78.8%, ProGRP诊断SCLC的效能明显大于NSE; 同时, 在III期和IV期, ProGRP $\geq 71$  ng/L和ProGRP $\geq 9$  ng/L诊断效果也大于NSE( $P<0.001$ )。肺神经内分泌肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)是一类相对罕见的肿瘤, 起源于肺的神经内分泌细胞, 分成4个亚型: 低级别的典型类癌、中等级别的不典型类癌、高级别的大细胞神经内分泌癌和小细胞癌。PNET占有肺肿瘤的25%, 其中SCLC是常见的类型。Tutar等<sup>[20]</sup>在一项纳入23名PNET患者和28名未治疗的NSCLC患者的横断面研究中发现: ProGRP值高于84.6 pg/mL时, PNET的敏感性为60.9%, 特异性为89.3%( $P=0.001$ ); 多因素回归分析显示: ProGRP是区分PNET与其他肺癌类型的唯一指标。Cavaliere等<sup>[21]</sup>回顾性分析了65名SCLC患者血清ProGRP水平, 研究显示: SCLC患者血清ProGRP中位水平为919 pg/mL, NSCLC患者为32 pg/mL。SCLC患者血清ProGRP水平是NSE的4.38倍( $P=0.001$ )。Korkmaz等<sup>[22]</sup>收集了99例病理诊断肺癌患者(42例腺癌, 35例鳞状细胞癌和22例小细胞癌)和30例良性肺疾病患者的静脉血标本, 经ELISA分析测定ProGRP, SCC-Ag, CYFRA21-1, 人附睾蛋白4(HE4), 嗜铬粒蛋白A(CgA)和NSE水平, 发现肺癌患者血清CYFRA21-1, ProGRP, SCC-Ag和NSE水平升高; SCLC患者中, HE4和ProGRP水平显著升高( $P=0.009$ ), CYFRA21-1和SCC-Ag水平在NSCLC中较高; HE4联合ProGRP诊断时, 检出SCLC敏感度最高(AUC=0.899), 此诊断效能用于区分SCLC和NSCLC。沈迪等<sup>[23]</sup>通过分析ProGRP和NSE对SCLC诊断效能发现: ProGRP单独诊断SCLC时AUC为0.940, 敏感性为86.4%, 特异性分别为95.7%, ProGRP诊断效能显著高于NSE( $P<0.05$ )。Yang等<sup>[24]</sup>通过电化学发光免疫分析发现: SCLC患者血清ProGRP水平比正常人显著升高( $P<0.001$ )。ProGRP在诊断SCLC中的敏感性和特异性分别为75%和100%, ProGRP联合CT扫描后能增加肺癌患者的敏感性。然而, 也有研究<sup>[25]</sup>报道: ProGRP和NSE在鉴别SCLC与非恶性肺病方

面的敏感性相当, 分别为55.2%和55.6%, 可能是由于患者的个体差异导致的。

倪军等<sup>[26]</sup>研究发现: 在SCLC患者中, 局限期SCLC中的ProGRP水平显著高于广泛疾病SCLC( $P=0.005$ )。这与目前认识有所差异, 因此仍然需要大样本、多中心进一步研究。类癌是起源于胃肠道和其他器官的内分泌细胞低度恶性肿瘤, 细胞多呈局限性、浸润性缓慢生长, 尽管组织结构像癌, 有恶变倾向, 但较少发生转移, 类癌是临床少见的疾病。Hashimoto等<sup>[27]</sup>报道了1名40岁男性患者, 该患者术前血清ProGRP水平表达升高, 影像学诊断高度怀疑小细胞癌或类癌; 行肺叶切除术+淋巴结清扫术后最终的组织学病理诊断是典型的类癌。术后患者血清ProGRP立即降至正常, 表明ProGRP对类癌也具有一定诊断敏感性。

### 3 ProGRP 作为 SCLC 预后标志物

研究<sup>[28]</sup>报道: ProGRP可作为SCLC患者的早期复发及其预后评估以及化疗和放疗监测病程的指标之一。

Liu等<sup>[29]</sup>探讨了136名接受一线铂类化疗SCLC患者的血清NSE, ProGRP和LDH水平与SCLC预后和生存的关系, 研究发现: NSE, ProGRP和LDH的表达对于达到完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)的患者具有良好的预测价值。ProGRP, NSE和LDH水平较高的患者无进展生存期和总生存期较差; 此外, 多变量Cox回归分析显示: NSE $>50.324$  ng/mL与OS较差独立相关。此结果与Nisman等<sup>[30]</sup>研究结果一致, 需特别指出的是, 假阴性可能与缺乏甲状腺转录因子-1相关( $P<0.001$ )。Oh等<sup>[31]</sup>对23例SCLC患者化疗前后血清ProGRP水平对比发现: 化疗后SCLC患者血清ProGRP水平显著下降。Huang等<sup>[32]</sup>应用ELISA吸附试验和电化学发光免疫分析检测SCLC患者血清ProGRP和NSE水平, 并通过实时反转录酶-聚合酶链反应检测血清ProGRP mRNA的表达, 结果显示: 血清ProGRP, NSE和ProGRP mRNA水平分布均有显著差异( $P<0.05$ ), 经过2个疗程的化疗后, 缓解组和稳定组患者的血清ProGRP和NSE浓度显著下降( $P<0.05$ ); 多重Cox回归模型分析发现: ProGRP是SCLC患者的治疗监测和预测生存中的预测因子( $P<0.05$ )。Gong等<sup>[33]</sup>通过免疫组织化学和蛋白质印迹分析检测ProGRP在SCLC组织和细胞系中的表达, 使用RNA干扰技术建立具有ProGRP下调的转导细胞系, 在转导的细



胞中进行细胞活力、致瘤、凋亡相关测定和细胞上清液的生物标志物水平测定发现: ProGRP表达下调显著降低了SCLC细胞的生长, 抑制了集落形成, 癌细胞凋亡增加; 另外, ProGRP的抑制诱导细胞周期变化。表明ProGRP作为SCLC发生发展中的生物标志物, ProGRP在SCLC中起致癌基因的作用, 可能是一种潜在的治疗靶点。

#### 4 结语

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤, 其中SCLC具有极强的侵袭性并且治愈率极低的特点。新的治疗方式以及在疾病的早期阶段进行检测, 对治疗疗效的监测及改善预后等至关重要。血清ProGRP水平是SCLC诊断、预后的一个非常可靠的指标, 具有灵敏度高和特异度高等优点。同一个标志物可用不同方法进行检测, 除传统的放射免疫分析和ELISA分析外, 目前在国内多用电化学发光免疫分析系统, 放射免疫分析技术所用试剂具有放射性, 对操作人员具有一定危害, 目前临床检验用此方法较少。电化学发光免疫分析相对于ELISA分析而言在特异性方面就有较高的诊断价值。同时, ProGRP在诊断SCLC效能方面, ProGRP单独诊断SCLC时cut-off值分别为66 ng/L和18  $\mu$ g/L, 敏感性和特异性均高于NSE检测, ProGRP联合CT扫描后能增加肺癌患者的敏感性, 因此, ProGRP比NSE具有更好的优势。此外, 研究<sup>[34]</sup>发现: 血清NSE, CYFRA 21-1, ProGRP, SCC-Ag, TIMP1和HE4与肺癌脑转移无明显相关性。血清ProGRP也可以作为尤文肉瘤的特异性肿瘤标志物。尽管ProGRP的高水平是众所周知的肺癌小细胞癌诊断的有用标志物, 但在肾功能不全、肺炎、间质性肺炎、胸膜炎等一些疾病中, ProGRP也可呈阳性反应<sup>[35]</sup>。因此, 应用ProGRP结果作为SCLC的诊断或临床预后和复发时, 必须排除因肾功能不全、肺炎、间质性肺炎、胸膜炎等引起的血清ProGRP浓度升高。

虽然ProGRP是SCLC的诊断和预后监测的重要标志物, 但仍然存在亟需关注和解决的问题: 1) 针对血清ProGRP作为SCLC患者诊断和预后的分子标志物, 目前仍缺乏大样本多中心的数据; 2) 血清ProGRP与SCLC肿瘤耐药研究报道较少, 仍然需要大样本数据阐述ProGRP与SCLC肿瘤耐药, 指导临床预后监测; 3) ProGRP在SCLC中起致癌基因的作用, ProGRP如何调控具体靶基因位点和信号转导通路, 目前仍未解决, 还需进一步研究其应用范围。随着检测技术的不断完善, 相信未来

ProGRP在肿瘤发生、发展中的分子机制将得以阐释, 为早期诊断、合理治疗肺癌提供可靠依据。

#### 参考文献

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
2. Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2013989.
3. Lv ShP, Wang Y, Huang L, et al. Meta-analysis of serum gastrin-releasing peptide precursor as a biomarker for diagnosis of small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(2): 391-397.
4. Molina R, Marrades RM, Auge 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.
5. 陈永健, 金卫东, 杨广宇, 等. 血浆胃泌素释放肽前体, 细胞角蛋白19和癌胚抗原对各型肺肿瘤的诊断价值[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25(5): 381-383.  
CHEN Yongjian, JIN Weidong, YANG Guangyu, et al. The value of plasma pro-gastrin-releasing peptide, cytokeratin 19-fragments and carcinoembryonic antigen in patients with lung cancer[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2011, 25(5): 381-383.
6. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system[J]. *J Exp Med*, 1965, 122(3): 467-481.
7. Tozzoli R, Basso SM, D'Aurizio F, et al. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: a prospective study and literature review[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(16/17): 1227-1231.
8. Sugai S, Satoh Y, Komatsu M, et al. Recurrence pattern and rapid intraoperative detection of carcinoembryonic antigen (CEA) mRNA in pleural lavage in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Rinsho Byori*, 2008, 56(10): 851-857.
9. Yang J, Tang A, Ma J, et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(1/2): 71-74.
10. Qiao Y, Chen C, Yue J, et al. Tumor marker index based on preoperative SCC and CYFRA 21-1 is a significant prognostic factor for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(3): 243-250.
11. Qu T, Zhang J, Xu N, et al. Diagnostic value analysis of combined detection of Trx, CYFRA21-1 and SCCA in lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4293-4298.
12. 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.

13. Torsetnes SB, Nordlund MS, Paus E, et al. Digging deeper into the field of the small cell lung cancer tumor marker ProGRP: a method for differentiation of its isoforms[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(1): 412-420.
14. Wang X, Ma K, Yang Z, et al. Systematic correlation analyses of circulating tumor cells with clinical variables and tumor markers in lung cancer patients[J]. *J Cancer*, 2017, 8(15): 3099-3104.
15. 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.
16. Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7813-7821.
17. Molina R, Auge JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE[J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(6): 371-380.
18. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(8): 2136-2140.
19. Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology[J]. *Tumour Biol*, 2009, 30(3): 121-129.
20. Tutar N, Yetkin NA, Yazici C, et al. Clinical significance of progastrin-releasing peptide, neuron-specific enolase, chromogranin a, and squamous cell cancer antigen in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 774-781.
21. Cavalieri S, Morelli D, Martinetti A, et al. Clinical implications for pro-GRP in small cell lung cancer. A single center experience[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(1): 55-61.
22. Korkmaz ET, Koksald D, Aksu F, et al. Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer[J]. *Clin Biochem*, 2018, 58: 15-19.
23. 沈迪, 韩彬彬, 陈锋, 等. 血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临床参考值建立及诊断价值评估[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(34): 2657-2662.  
SHEN Di, HAN Binbin, CHEN Feng, et al. 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]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(34): 2657-2662.
24. Yang DW, Zhang Y, Hong QY, et al. Role of a serum-based biomarker panel in the early diagnosis of lung cancer for a cohort of high-risk patients[J]. *Cancer*, 2015, 121(Suppl 17): 3113-3121.
25. 刘军, 朱晓华. 血管内皮生长因子对小细胞肺癌诊治的应用价值研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(5): 406-410.  
LIU Jun, ZHU Xiaohua. The clinical value of vascular endothelial growth factor in patients with small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2007, 10(5): 406-410.
26. 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): 25-30.  
NI Jun, GUO Zijian, ZHANG Li. The diagnostic significance of single or combination lung cancer-related serum biomarkers in high risk lung cancer patients[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2016, 55(1): 25-30.
27. Hashimoto H, Ozeki Y, Kameda K, et al. Typical Carcinoid of the lung with abnormal elevation of serum pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)[J]. *Kyobu Geka*, 2018, 71(8): 593-596.
28. Wojcik E, Kulpa JK. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017, 8: 231-240.
29. Liu X, Zhang W, Yin W, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(46): e8258.
30. Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(4): 469-476.
31. Oh HJ, Park HY, Kim KH, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(9): 2530-2537.
32. Huang Z, Xu D, Zhang F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(10): 1019-1025.
33. Gong Z, Lu R, Xie S, et al. Overexpression of pro-gastrin releasing peptide promotes the cell proliferation and progression in small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(2): 312-318.
34. Li BT, Lou E, Hsu M, et al. Serum biomarkers associated with clinical outcomes fail to predict brain metastases in patients with stage IV non-small cell lung cancers[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146063.
35. Ryu C, Sawada T, Taniguchi D, et al. Benign pulmonary mass suspected of primary lung cancer for the high level of Pro gastrin-releasing peptide ProGRP[J]. *Kyobu Geka*, 2012, 65(12): 1067-1070.

本文引用: 张兵, 陈楠, 吴安皓, 李恒, 张飞越, 马千里, 李鸣杰, 张俊枝, 李高峰. 血清ProGRP在小细胞肺癌诊断和预后中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 983-987. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.029

**Cite this article as:** ZHANG Bing, CHEN Nan, WU Anhao, LI Heng, ZHANG Feiyue, MA Qianli, LI Mingjie, ZHANG Junzhi, LI Gaofeng. Application of serum pro-gastrin-releasing peptide in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 983-987. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.029