

## 肺癌患者血清八项激素放免检测分析

湖北省肿瘤医院 顾兴华 孙世福 叶 召 杜家文 臧爱华 程志斌

**摘 要** 对年龄 $\geq 45$ 岁的 129 例肺癌患者用放免法检测血清胃泌素、泌乳素、胰高糖素、皮质醇、 $\beta$ -绒毛膜促性腺素、促甲状腺素、胰岛素、生长激素,并与同年年龄组正常人群 64 人、高危人群 136 人对照。结果显示肺癌患者及高危人群血清胰高糖素和泌乳素升高,肺癌患者胃泌素升高,经统计学处理有显著性差异( $P < 0.05$ )。多数肺癌患者(60.97%, 25/41)血清泌乳素水平与病情有伴随关系。其余五种激素各组无明显差异。进一步弄清肺癌与血清激素水平变化的关系,有助于肺癌的早期诊断,开辟治疗新途径。

**关键词:** 肺癌的早期诊断;皮质醇;胃泌素;泌乳素;胰高糖素; $\beta$ -绒毛膜促性腺素;促甲状腺素;胰岛素;生长激素

近年来肺癌的发病率不断上升,上海市区 1982~1984 年间男性肺癌发病率已跃居各种恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。但目前早期肺癌的发现率 $< 10\%$ ,经痰检和影像学确诊的肺癌绝大多数不能手术,肺癌的五年生存率为 8—12%<sup>[2]</sup>。Odell 等 1980 年提出恶性肿瘤产生异位激素是个普遍现象<sup>[3]</sup>。V·Sundaresan 1991 年报道小细胞肺癌病理标本中 88% 有两种或两种以上神经内分泌标志物,非小细胞肺癌有此标志占 30%<sup>[4]</sup>。考虑到激素是传递生命信息和指令的第一信使,神经-内分泌-免疫网络共同维持机体内环境稳定,激素对细胞增殖分化有促进和抑制作用,为探索血清激素与肺癌的关系,寻找肺癌早期诊断的途径,我们于 1991 年 9 月至 1993 年 9 月对肺癌患者血清八项激素进行了放免检测分析,现报道如下。

### 资料与方法

一、临床资料:1991. 9~1993. 9 在湖北省肿瘤医院收治经病理证实的肺癌患者 129 人(男 126 人,女 3 人),年龄均在 45 岁以上(男 45—79 岁,女 45—70 岁),共检测 269 人次;正常人群 64 人(男 44 人,年龄 45—72 岁,女 20 人,年龄 45—64 岁),本人及配偶均不吸烟;高危人群 136 人(男 73 人,年龄 45—78 岁,女 63 人,年龄 45—73 岁),高危标准为本人或配偶吸烟持续 20 年以上, $> 20$  支/日,及参照高玉堂所述室内燃烧烟雾为烹调时产生的溶烟雾可能是非吸烟者女性肺癌的重要危险因素<sup>[5]</sup>,在通风不良的环境中从事炊事工作 20 年以上也列为高危因素。

二、方法:空腹晨 8 时采静脉血 8cc,及时处理后冷冻贮存,用放射免疫法成批检测血清胃泌素、泌乳素、胰高糖素、皮质醇、 $\beta$ -绒毛膜促性腺素、促甲状腺素、胰岛素、生长激素。

$\beta$ -绒毛膜促性腺素、促甲状腺素、胃泌素和皮质醇采用中国同位素公司北方免疫研究所的药盒作放射免疫检测。正常值: $\beta$ -绒毛膜促性腺素 $< 8$  mIU/ml,促甲状腺素 $< 10$   $\mu$ IU/ml,胃泌素 $67.3 \pm 39$  Pg/ml,皮质醇 50—280 ng/ml。

泌乳素、生长激素放射免疫检测盒由卫生部上海生物制品研究所提供。其正常值,泌乳素 50—400  $\mu$ U/ml,生长激素 0—10 ng/ml。

胰高糖素、胰岛素放射免疫测定盒由海军放免分析中心提供。其正常值:胰高糖素 81.56  $\pm$  32.4 Pg/ml,胰岛素 14.0  $\pm$  8.7  $\mu$ IU/ml。

### 结 果

如表 1 所示,肺癌患者及男性高危人群血清胰高糖素升高(男性正常人群 76.00  $\pm$  6.65 Pg/ml,男性高危人群 105.3  $\pm$  10.1 Pg/ml,肺癌患者 93.86  $\pm$  3.52 Pg/ml)有显著性差异( $P < 0.05$ )。肺癌患者及女性高危人群血清泌乳素升高(正常人群 336.0  $\pm$  31.38  $\mu$ U/ml,女性高危人群 441.4  $\pm$  35.52  $\mu$ U/ml,肺癌患者 560  $\pm$  18.24  $\mu$ U/ml)差异明显,尤以肺癌患者为著( $P < 0.01$ )。肺癌患者血清胃泌素升高(正常人群 72.60  $\pm$  6.51 Pg/ml,肺癌患者 112.7  $\pm$  9.10 Pg/ml)差异明显( $P < 0.05$ )。其余五种激素各组无显著性差异。

表 2 示不同病理类型肺癌患者各组血清八种激

表 1 正常、高危、肺癌各组血清八种激素水平比较

组别	例数 (人)	血清皮质醇 (ng/ml)	β 绒毛膜促性腺激素 (m IU/ml)	促甲状腺素 (mIU/ml)	胰岛素 (mIU/ml)	胰高血糖素 (pg/ml)	人脑垂体促泌乳素 (mIU/ml)	胃泌素 (pg/ml)	人生长激素 (ng/ml)
正常人群(男)	44	234.8±6.42	6.39±0.31	4.97±0.64	9.81±0.58	76.00±6.65	336.0±31.36	72.60±6.51	1.77±0.31
(女)	20	237.5±25.1	6.50±0.86	4.94±0.73	8.51±1.28	60.00±6.80	314.7±43.34	56.88±7.93	2.60±0.38
高危人群(男)	73	256.9±12.9	5.76±0.28	4.97±0.49	6.92±0.37	105.3±10.1*	324.1±20.66	73.46±6.47	1.73±0.20
(女)	63	240.6±14.1	6.85±0.42	5.74±0.65	7.49±0.98	71.52±6.71	441.4±35.52*	75.19±5.29	1.36±0.09
肺癌病人	269	250.0±8.09	7.02±0.33	3.96±0.16	7.59±0.43	93.86±3.52*	560.0±18.24*	112.7±9.10	1.58±0.07

注:所有肺癌病人年龄均在 45 岁以上,其中包括 3 例女性。\* 与正常男性人群比较 P 值有显著性差异(P<0.05),其余各项与正常男性人群比较 P 均>0.05

表 2 不同病理类型肺癌患者各组血清八种激素水平比较

病例类型	例数 (人次)	血清皮质醇 (ng/ml)	β 绒毛膜促性腺激素 (m IU/ml)	促甲状腺素 (mIU/ml)	胰岛素 (mIU/ml)	胰高血糖素 (pg/ml)	人脑垂体促泌乳素 (mIU/ml)	胃泌素 (pg/ml)	人生长激素 (ng/ml)
鳞癌	139	263.9±11.3	7.82±0.53	3.85±0.23	8.71±0.52	97.05±5.11	580.7±26.09	116.1±13.8*	1.54±0.98
腺癌	43	218.3±19.8	9.10±1.98	4.05±0.36	9.55±1.27	89.39±6.10	484.8±45.85	65.25±5.67**	1.60±0.16
小细胞癌	49	245.4±18.2	6.84±0.36	3.64±0.34	10.7±1.07	96.69±7.89	564.2±45.54	160.0±29.9Δ	1.66±0.15
其它癌	38	242.9±21.6	6.94±0.46	3.86±0.45	8.83±0.90	96.57±9.92	555.7±48.42	81.78±8.85	1.74±0.19

注: \* 与腺癌比较 P<0.05,与小细胞癌比较 P<0.01, \*\* 与小细胞癌比较 P<0.01,Δ 与其它癌比较 P<0.05,其余各项相比 P 均>0.05。

表 4 不同临床分期肺癌患者各组血清八种激素水平比较

临床分期	例数 (人次)	血清皮质醇 (ng/ml)	β 绒毛膜促性腺激素 (m IU/ml)	促甲状腺素 (mIU/ml)	胰岛素 (mIU/ml)	胰高血糖素 (pg/ml)	人脑垂体促泌乳素 (mIU/ml)	胃泌素 (pg/ml)	人生长激素 (ng/ml)
I 期 a	17	262.5±28.2	5.80±0.37	6.10±0.84*	10.9±0.39	88.23±12.1	671.3±91.48**	69.07±9.94*	1.29±0.11
I 期 b	27	237.0±21.3	8.00±1.60	3.96±0.50	10.2±0.38	93.15±10.9	698.3±63.03Δ	83.89±8.52**	1.48±0.23
II 期 c	183	254.4±9.82	6.96±0.38	3.70±0.20	9.35±0.57	97.29±4.35	548.2±22.30ΔΔ	124.4±12.8**	1.64±0.08
IV 期 d	42	232.5±22.8	9.10±1.97	3.20±0.23	8.33±0.82	88.15±7.10	472.5±7.10	63.00±6.53	1.60±0.21

注: \* 与 a、b、c、d 比较 P 均<0.05, \*\* 与 d 比较 P 均<0.05,Δ 与 d 比较 P 均<0.05, # 与 c 比较 P<0.05, # 与 d 比较 P<0.05,其余各项间比较 P 均>0.05。

素水平变化,小细胞肺癌患者与鳞癌及腺癌比较胃泌素升高显著 ( $P<0.01$ ),余无差别。

表 3 示经系统观察 41 例肺癌患者血清泌乳素

表 3 肺癌患者病情变化与血清泌乳素关系

病理类型	病情好转泌乳素↓	波动无规律	稳定正常或略高水平	小 计
	病情恶化泌乳素↑			
小细胞肺癌	7 例	2 例	1 例	10 例
鳞 癌	14 例	4 例	4 例	22 例
腺 癌	4 例	3 例	2 例	9 例
共 计	25 例	9 例	7 例	41 例

表 4 示不同临床分期肺癌患者各组血清八种激素水平比较,早期肺癌即可见血清胰高糖素、泌乳素、胃泌素升高,有可能为肺癌早期诊断提供信息。

讨 论

肺癌患者分泌异位激素已为公认<sup>[3-5]</sup>。有人证明,某些异位肽和激素可以刺激肺癌生长<sup>[6]</sup>。由于肿瘤产生的激素前体、羧基端片段或中间产物不引起临床症状,或临床症状很轻微,但它们具有活性激素相似的免疫活性,故我们试图用放免检测法探索≥45 岁肺癌患者血清八项激素的变化,并与同一年龄组的正常人群和高危人群进行比较,希望从中筛选出肿瘤标志物,以助肺癌的早期诊断,并寻找治疗肺癌的新途径。

本研究显示肺癌患者及男性高危人群血清胰高糖素显著升高( $P<0.05$ ),有文献报道<sup>[6]</sup>肺癌细胞可异位分泌胰高糖素。我们观察到肺癌患者及女性高危人群血清泌乳素升高,尤以肺癌患者显著,经动态观察,血清泌乳素升高与大多数肺癌患者(60.97%, 25/41)病情危重有伴随关系。本文结果示肺癌患者血清胃泌素升高尤以小细胞肺癌为著,此与文献报告相符合<sup>[6,7]</sup>。血清泌乳素、胰高糖素、胃泌素水平升高在肺癌早期即可表现,可为肺癌的早期诊断提供信息。

已知与肺癌有关的生化标记已近 60 余种,其中包括 23 种激素<sup>[1]</sup>。但这些标记无特异性,假阳性假阴性较多,且同一肺癌株可分泌多种激素,临床上应同时测定多项生化指标,以助肺癌的诊断和观察病情变化。笔者认为对高危人群和肺癌患者继续观察血清胰高糖素、胃泌素和泌乳素的变化,对肺癌早期诊断及疗效观察有一定作用。

本试验所采用的放免检测法能检测血中低浓度( $10^{-9}\sim10^{-12}$ M)激素。但由于标记物不稳定,各家之间比较困难,且仪器昂贵,操作费时,建议今后采

水平的波动,其中 25 例(占 60.97%, 25/41)随病情变化而波动,病情恶化升高,病情好转则下降。

用标记物稳定、成本低、高速特异性强、灵敏度更高的新检测法,如化学发光免疫分析法(CLIA),时间分辨荧光免疫分析法(T,FIA)等,通过研究方法改进,有望进一步弄清血清多种激素水平与肺癌及其他各种恶性肿瘤的关系,有助于肺癌及其他各种恶性肿瘤的早期诊断,开辟治疗新途径。如现知肺癌患者血清泌乳素、胃泌素及胰高糖素水平明显升高,可否在高危人群中动态观察这三种血清激素变化,以筛选早期肺癌患者?对于肺癌患者泌乳素升高可否试用拮抗剂溴隐亭 2.5mg 一日三次试服?尚待进一步探讨。

本组女性肺癌患者太少,无法就性别方面讨论,待今后努力。

参 考 文 献

- 1 徐昌文,吴善芳,孙燕主编. 肺癌. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1993. 22~112
- 2 王贤才译. 简明希氏内科学. 第 1 版. 青岛:青岛出版社,1991. 180
- 3 尹伯元主编. 放射免疫分析在医学中的应用. 第 1 版. 北京:北京原子能出版社,1991. 362~367
- 4 V. Sundareses, et al. Neuroendocrine differentiation and Clinical behaviour in non-small cell lung fumoars. Br. J. Cancer, 1991, 64 (2): 333~338
- 5 顾兴华. 肺癌的异位激素综合征. 实用癌症杂志, 1988, 3 (2) : 102~103
- 6 P. J. Woll. Neuropeptide growth facfors and cancer. Br. J. Cancer, 1991, 63 (3) : 469~475
- 7 QINGHVA ZHCV (周清华), HVAIBIN ZHANG, XI-AOJIE PANG, et al. Pre and Postoperafive Seguenfial Study on the Serum Gastrin Level: in Pafienfs with lung Cancer. Journal of surgical Cncology, 1992, 51 : 22~25
- 8 高玉堂. 六五期间上海市肺癌流行病学研究小结. 上海: 全国第三届肺癌会议论文汇编, 1986. 51

## The Radioimmunoassay Analysis of Eight Serum Hormonal Levels in Lung cancer patients

Gu Xing hua, et al

Hubei Provincial Tumor Hospital

Eight hormonal Levels-gastrin, PRL, glucagon, cortisol,  $\beta$ -HCG, TSH, Insulin and GH were determined by immunoassay in 129 Lung cancer patients, whose age were  $\geq 45$ , compared with 64 normal controls and 136 high-risk persons at the same age-range. The results showed that PRL and glucagon may raised in Lung cancer patients and high-risk persons, but gastrin was only raised in the lung cancer patients. We treated these cases by statistical method, these 3 hormonal levels had significant differences ( $P < 0.05$ ), the others had no apparent significance.

## 介于良—恶性之间的少枝胶质细胞瘤 1 例报告

北京铁路总医院病理科 高 超 严庆汉 詹方明<sup>△</sup> 慕小京

患者男, 35 岁。患者自觉左侧耳鸣 2 个月, 癫痫发作一次, 余无其它不适。检查: 临床上无阳性体征发现。CT: 左额部低密度占位。术中见肿瘤位于额叶, 有钙化点, 灰白色呈鱼肉样。临床诊断: 少枝胶质细胞瘤。巨检: 灰褐色脑组织  $5 \times 4 \times 3$  cm, 表面不光滑, 切面见灰粉红色区  $1.4 \times 1.3$  cm。镜下肿瘤细胞的主要特征为: 瘤细胞弥漫成片排列, 大小稍不一致, 呈梭形、梨形或不整形, 多数瘤细胞核仁明显, 核周亮区部份区域不清楚, 呈现大片状星形细胞瘤改变, 并可见极少区域散在较大的异形细胞, 偶见病理性核分裂像, 肿瘤间质血管扩张充血。病理诊断: 左额部少枝胶质细胞瘤 I—II 级。

### 讨 论

本例属介于良—恶性之间的少枝胶质细胞瘤。在临床病理工作中, 对于这类交界性肿瘤在诊断的尺寸掌握上显得非常重要, 因为肿瘤细胞分化不是特别好, 但瘤细胞的异型性又不是非常大, 这样在诊断中标准就不容易把握好, 如果标准严一点, 会偏向良性少枝胶质细胞瘤 I 级。如标准掌握松一点, 会诊断为恶性(间变型)少枝胶质细胞瘤 II 级。我们认为肿瘤多数细胞分化很好, 象良性少枝胶质细胞瘤 I 级, 如果小部份区域出现细胞密集, 瘤细胞有一定的异型性, 大核, 而不属于坏死退变, 病理性核分裂也能找到, 尤其看到片块状象星形细胞瘤转化的组织象, 就不应轻易放过, 这些指示肿瘤可能有恶性变, 或肿瘤可能是一个交界性的、潜在低度恶性 I—II 级。对于这种肿瘤, 也不能轻易直接报 II 级。因为对于 I 级少枝胶质细胞瘤的认识和命名存在着不同的

看法, 有人称其为恶性变的少枝胶质细胞瘤; 少枝胶质母细胞瘤(Oligodendroglioblastoma); 多形少枝胶质瘤(Oligodendroglioma multiforme); 间变型少枝胶质瘤(anaplastic oligodendroglioma)等等。文献中将少枝胶质细胞瘤按 4 级分类; I 级为良性, I ~ II 级为恶性少枝胶质细胞瘤。但临床实践中常常出现肿瘤组织介于良性和恶性之间, 对于这些交界性肿瘤, 单纯报告 I 级, 觉得不放心, 但要报 II 级又觉得过了些, 何况 I ~ II 级的标准也难掌握, 而 II ~ III 级之间的标准则更难区分, 因为有时冰冻和冰冻以后的石蜡切片, 因取材的局限性, 局部区域肿瘤组织的间变程度不一定代表整个肿瘤组织的结构和间变程度。以往对恶性少枝胶质细胞瘤, 报告中仅发少枝胶质母细胞瘤, 没有详细的分级稍为欠妥。

关于分级标准: 过去一直沿用 Kernohan 氏 1949 年提出的应用 Broder 氏按宫颈癌的分级标准, 分别以 25%; 50%; 75% 和 75% 以上分为 I ~ III 级。自 1985 年以后提出了新的分级标准和 1993 年 9 月在北京召开的全国第五届神经病理会议暨国际神经病理研讨会也提出新的分级标准: 把肿瘤组织没有细胞异型性, 没有病理性核分裂, 没有血管内皮细胞增生, 没有坏死定为 I 级; 单纯有细胞异型性而无其它几项者定为 II 级; 如果细胞有异型性和病理性核分裂两项, 而无另外两项的定为 III 级; 如果具有细胞异型性, 又有核分裂和血管内皮细胞的增生, 及坏死者, 定为 IV 级。我们赞成这一新的分级法,

(下转第 172 页)