

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 21. 020

前列腺特异抗原前体血清表达水平在预测前列腺癌骨转移中的预测意义分析

王 曙, 陆 毅[△], 沈明康, 吕承勋, 翦晓明
(上海市杨浦区市东医院泌尿外科, 上海 200438)

摘要:目的 探讨前列腺特异抗原前体(proPSA)血清表达水平在预测前列腺癌骨转移中的意义。
方法 选取 184 例前列腺癌患者为研究对象,49 例发生骨转移的患者纳入前列腺癌骨转移组,135 例未发生骨转移患者纳入非前列腺癌骨转移组,采用酶联免疫吸附试验检测 proPSA、游离前列腺特异抗原(fPSA)、总前列腺特异抗原(tPSA)及血清良性前列腺特异抗原(BPSA)水平,并比较以上指标对前列腺癌骨转移的诊断价值。
结果 前列腺癌骨转移组的 proPSA、BPSA、tPSA、proPSA/tPSA、fPSA/tPSA 与非前列腺癌骨转移组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。proPSA 与 fPSA、BPSA、tPSA、proPSA/tPSA、fPSA/tPSA 预测前列腺癌骨转移价值的两两比较中,除 fPSA/tPSA 与 proPSA 预测前列腺癌骨转移价值差异无统计学意义外($P>0.05$),其余指标与 proPSA 比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表现为 proPSA 的诊断价值更优。
结论 proPSA 血清表达水平在预测前列腺癌骨转移中有一定的临床意义,但结合诊断指标本身的特征及患者 tPSA 水平对相应的筛检指标进行进一步筛选,可能具有更实际的临床应用价值。

关键词:前列腺特异抗原前体; 前列腺癌; 骨转移; 预测

中图法分类号:R737.25 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)21-3228-04

A study of the predictive significance of PSA precursor serum Level in predicting prostate cancer bone metastasis

WANG Shu, LU Yi[△], SHEN Mingkang, LYU Chengxun, JIAN Xiaoming

(Department of Urinary Surgery, East City Hospital of Yangpu District, Shanghai 200438, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum precursor of prostate-specific antigen (proPSA) level in predicting bone metastasis of prostate cancer. **Methods** A total of 184 patients with prostate cancer were selected in this study, 49 cases with bone metastases in bone metastases group, and 135 cases without bone metastases in non-bone metastases group. ProPSA, free prostate specific antigen (fPSA), total prostate specific antigen (tPSA) and benign prostate specific antigen (BPSA) were detected by ELISA, and compared their value of predicting the bone metastasis of prostate cancer. **Results** ProPSA, BPSA, tPSA, proPSA/tPSA and proPSA/tPSA in bone metastases group and non-bone metastases group had statistically significant (all $P<0.05$). Excepting fPSA/tPSA, other indicators of value for predicting bone metastasis of prostate cancer had statistically significant differences with proPSA (all $P<0.05$). **Conclusion** The serum level of proPSA might be of clinical significance in predicting the bone metastasis of prostate cancer. However, the combination of the characteristics of the diagnostic indicator itself and the tPSA level of the patients should be further screened for the corresponding screening indexes, which might have a more practical clinical value.

Key words: precursor of prostate-specific antigen; prostate cancer; bone metastasis; predict

血清前列腺特异抗原(PSA)对前列腺癌的早期诊断价值已被诸多报道证实,其本质是由前列腺上皮细胞分泌的一种丝氨酸蛋白酶,与维持男性正常的生育能力密切相关^[1-2]。对于正常的前列腺导管系统而言,其组织学层面的屏障避免了前列腺上皮产生的 PSA 直接进入血液,故理想状态下血液中无法检测到 PSA,而前列腺癌发生时破坏了这层屏障,将导致患者血液中 PSA 水平上升。前列腺特异性抗原前体(proPSA)则是 PSA 的无活性前体,据报道该指标在

早期诊断前列腺癌的发生及转移中均具有较高的灵敏度及特异性^[3-4],因此推测其可能在前列腺癌的预测上具有更高的价值。由于前列腺癌骨转移的发生率相对较高,因此本研究将借助临床流行病学筛查评估的原理初步探讨 proPSA 血清表达水平在预测前列腺癌骨转移中的应用价值,以期前列腺癌骨转移的二级和三级预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 2 月至 2017 年 10 月采用多

中心联合定群抽样的方法连续收集 2 所三级甲等医院确诊并接受治疗的 184 例前列腺癌患者为研究对象,纳入标准:(1)前列腺癌及前列腺癌骨转移的诊断均符合相应的基本诊断标准^[5],且最终由病理活检进行确诊;(2)患者均在本研究课题组指定的医院接受根治性前列腺切除术或根治性外放射治疗。排除标准:(1)发生前列腺癌其他组织转移的患者;(2)经说明后不愿向本课题组提供个人病历资料的患者。病理活检显示前列腺癌发生骨转移的患者 49 例(26.63%),纳入前列腺癌骨转移组,135 例患者未发生骨转移,纳入非前列腺癌骨转移组。年龄 65 岁以上的患者 123 例(66.85%),有前列腺癌家族史的患者 15 例(8.15%),婚姻状况为离异的患者 101 例(54.89%),家庭年收入 20 000 元以下的患者 63 例(34.24%),农村户籍的患者 143 例(77.18%),吸烟超过 30 年的患者 96 例(52.17%),有长期大量食肉习惯的患者 55 例(29.89%),有长期饮牛奶习惯的患者 43 例(23.37%),有职业性危险因素的患者 133 例(72.28%)。本研究经过本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法 游离前列腺特异抗原(fPSA)、总前列腺特异抗原(tPSA)及血清良性前列腺特异抗原(BP-SA)、proPSA 血清表达水平采用酶联免疫吸附试验

(ELISA 法)检测。由于患者部分个人行为将直接影响其 proPSA 血清表达水平,故标本采集前须事先提示患者:(1)患者若具备诸多可能导致 proPSA 暂时升高的因素,如接受过直肠前列腺指诊、膀胱检查、经直肠超声检查、放导尿管或骑脚踏车等,则需在此之后的 3~5 d 进行抽血;(2)抽血前需空腹 12~18 h;(3)需要同期对患者的基本资料进行不记名形式的收集,包括年龄、职业、收入、民族等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料用中位数(M)表示,组间比较采用 H 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。受试者工作特征(ROC)曲线比较 proPSA、fPSA 及 BPSA 对前列腺癌骨转移的诊断价值。前列腺癌骨转移的危险因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 前列腺癌骨转移组与非前列腺癌骨转移组各项指标的比较 前列腺癌骨转移组的 proPSA、BPSA、tPSA、proPSA/tPSA、fPSA/tPSA 与非前列腺癌骨转移组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 前列腺癌骨转移患者与非前列腺癌骨转移患者各项指标的比较

组别	<i>n</i>	proPSA (<i>M</i> ,ng/mL)	fPSA ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	BPSA (<i>M</i> ,ng/mL)	tPSA ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	proPSA/tPSA	fPSA/tPSA
前列腺癌骨转移组	135	1.82	1.68±0.86	0.90	9.54±1.77	0.193 2	0.182 3
非前列腺癌骨转移组	49	0.71	2.99±0.88	0.42	6.52±2.00	0.1 060	0.4 399
$\chi^2/t/H$		3.390	1.662	6.445	3.424	7.920	23.802
<i>P</i>		0.001	0.105	0.001	0.001	0.006	0.001

2.2 各项指标对前列腺癌骨转移的诊断价值评估

2.2.1 各项指标预测前列腺癌骨转移与病理活检结果的整体比较 BPSA、tPSA、proPSA/tPSA、fPSA/tPSA 预测前列腺癌骨转移与病理活检结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。proPSA 预测前列腺癌骨转移与病理活检结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各项指标预测前列腺癌骨转移与病理活检结果的整体比较[*n*(%)]

指标	病理活检结果		χ^2	<i>P</i>
	骨转移(+)	骨转移(-)		
proPSA				
骨转移(+)	42(85.71)	20(14.81)	0.212	0.933
骨转移(-)	7(14.29)	115(85.19)		
fPSA				
骨转移(+)	32(65.31)	68(50.37)	12.865	0.001
骨转移(-)	17(34.69)	67(49.63)		
BPSA				
骨转移(+)	35(71.43)	45(33.33)	5.913	0.013

续表 2 各项指标预测前列腺癌骨转移与病理活检结果的整体比较[*n*(%)]

指标	病理活检结果		χ^2	<i>P</i>
	骨转移(+)	骨转移(-)		
骨转移(-)	14(28.57)	90(66.67)		
tPSA				
骨转移(+)	31(63.27)	22(16.30)	14.332	0.001
骨转移(-)	18(36.73)	113(83.70)		
fPSA/tPSA				
骨转移(+)	39(79.59)	40(29.63)	2.811	0.127
骨转移(-)	10(20.41)	95(70.37)		
proPSA/tPSA				
骨转移(+)	35(71.43)	25(18.52)	7.824	0.006
骨转移(-)	14(28.57)	110(81.48)		

2.2.2 各项指标预测前列腺癌骨转移价值的两两比较 proPSA 的诊断价值总体优于 fPSA,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.443, P = 0.002$),见图 1。proPSA 的诊断价值总体优于 BPSA,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.523, P = 0.007$),见图 2。proPSA 的诊断价值总体

优于 tPSA, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.283, P = 0.032$), 见图 3。虽然图 4 显示 proPSA 的诊断价值总体略优于 fPSA/tPSA, 但二者的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.380, P = 0.225$), 见图 4。proPSA 的诊断价值总体优于 proPSA/tPSA, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.192, P = 0.035$), 见图 5。

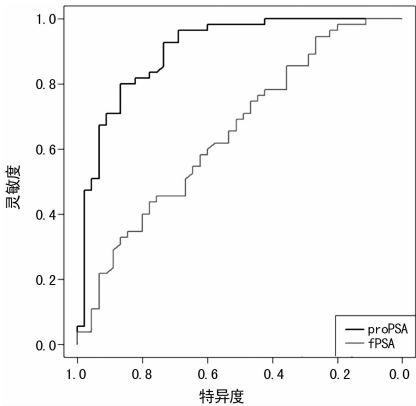


图 1 proPSA 与 fPSA 预测前列腺癌骨转移的结果比较

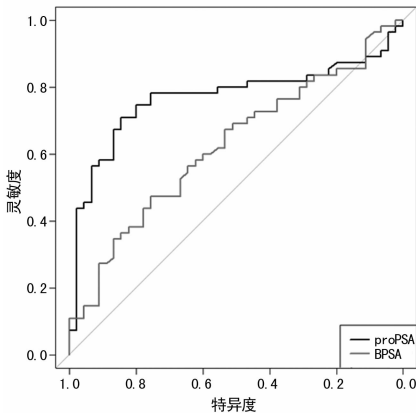


图 2 proPSA 与 BPSA 预测前列腺癌骨转移的结果比较

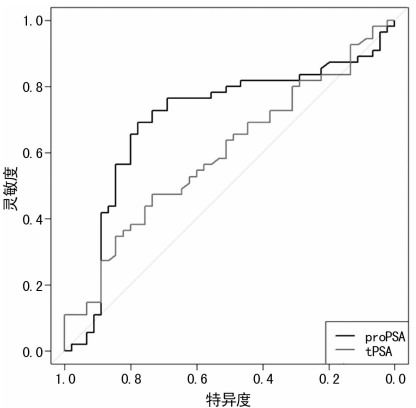


图 3 proPSA 与 tPSA 预测前列腺癌骨转移的结果比较

2.3 前列腺癌骨转移危险因素 Logistic 回归分析
为尽可能控制研究因素产生的混杂偏倚, 故进行前列腺癌骨转移危险因素的 Logistic 回归分析。以所有一般资料转换后得到的虚拟变量为自变量, 以前列腺癌骨转移发生与否作为应变量, 选择向后回归法进行分析, 纳入标准 $\alpha = 0.10$, 剔除标准 $\alpha = 0.15$ 。结果显示, 年龄、家族史、大量食肉习惯、职业危险因素暴露为

前列腺癌骨转移的影响因素 (均 $P < 0.05$)。见表 3。

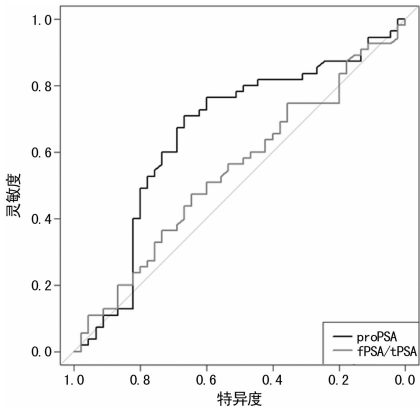


图 4 proPSA 与 fPSA/tPSA 预测前列腺癌骨转移患者的结果比较

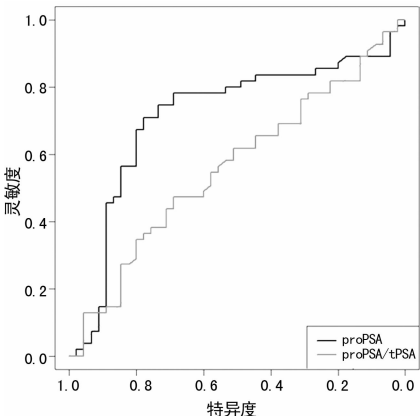


图 5 proPSA 与 proPSA/tPSA 预测前列腺癌骨转移患者的结果比较

表 3 前列腺癌骨转移危险因素 Logistic 回归分析						
变量	B	Se	Wald	P	OR	95%CI
年龄	-1.165	0.654	56.776	0.001	0.419	0.164, 0.759
家族史	0.930	1.120	9.259	0.002	2.382	1.127, 4.893
大量食肉习惯	1.233	0.763	33.820	0.001	3.259	1.866, 4.496
职业危险因素暴露	0.951	0.366	15.603	0.001	2.477	1.782, 3.756

注: 自变量赋值情况为年龄 55 岁以下 = 1, 55 ~ 65 岁 = 2, 65 岁以上 = 3; 有家族史 = 1, 无家族史 = 2; 有大量食肉习惯 = 1, 无大量食肉习惯 = 2; 有职业危险因素暴露 = 1, 无职业危险因素暴露 = 2; 因变量赋值情况为有前列腺癌骨转移 = 1, 无前列腺癌骨转移 = 2

3 讨论

本研究纳入的前列腺癌患者骨转移的发生率为 26.63%, 与国内同类型报道水平比较接近^[1,5-8]。此外, 本研究还发现 proPSA 是所有指标中兼具灵敏度和特异性的一项指标。proPSA 在前列腺癌患者骨转移早期诊断中的优势可能与其在 Lys182-183 残基位置含有独特的多肽键有关, 这些多肽键的形成使 proPSA 具有独特的免疫学特性, 从而形成前列腺癌患者体内早期的生物暴露标志物。目前临床上诊断前列腺癌骨转移的主要方法为医学影像学检测及分子生物学指标, 而免疫学检测指标作为分子生物学指

标的一种,在癌症早期诊断中的优势主要有两点:(1)特异性免疫应答过程决定了诊断结果具有较高的精确性;(2)可以借助相应的免疫学反应原理对疾病的进程进行控制,而这对于改善前列腺癌骨转移患者的生活质量来说具有重要的实际意义^[9]。BPSA 是良性前列腺增生患者前列腺移行区结节组织中明显升高的一种 PSA 变异分子形式。已有的研究报道只与其水平升高的机制有关,但至于是否与癌转移存在形式或因果上的关联则未经充分验证^[6];而用于预测前列腺癌骨转移的 tPSA 也因为其混杂因素的不可控性逐步在临床上被弃用。

此外,本研究在对 proPSA 与 fPSA、BPSA、tPSA、proPSA/tPSA、fPSA/tPSA 预测前列腺癌骨转移价值的两两比较中发现,fPSA/tPSA 是唯一一项与 proPSA 诊断价值差异无统计学意义($P>0.05$)的指标。文献^[10-11]报道当前列腺癌患者体内的 tPSA 超过 4 ng/mL 时,fPSA/tPSA 与癌转移的发生率呈反比,但当患者体内 tPSA 未超过 4 ng/mL 时则不确定这种线性关系的存在。这也提示临床上对于同一项诊断指标,不同的诊断方法的灵敏度和特异度在不同的区间可能具有不同的优先顺序,因此在对诊断指标进行筛选时也可以借助模型拟合的方法,通过不同的数学模型来分析不同诊断方法的灵敏度及特异度在不同区间的优劣性,可能会为临床诊断提出更有参考意义的依据。

参考文献

[1] 李辉明,魏世平,陶维雄,等.前列腺癌病理分级、临床分期和血清 PSA 的关系[J].中国临床研究,2014,27(1):

37-38.

- [2] 王辉,郇胜,张力,梁朝朝. PSA 前体与多参数 MRI 应用于前列腺癌早期诊断的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志,2017,22(3):224-227.
- [3] 段中阳,毕晓军,李建中,等. HoLEP 联合钬激光碎石同期治疗良性前列腺增生合并膀胱结石近期疗效观察[J]. 临床军医杂志,2017,45(8):816-819.
- [4] 徐溜溜,林艳,李晓曦,等. 西地那非衍生物 SDN447 对大鼠前列腺增生的影响[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,26(3):185-188.
- [5] 王晓东. 血清 PSA、PSAD 预测前列腺癌骨转移的临床价值分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2017.
- [6] 陈华,戴屹东,周懿亿,等. 应用 Logistic 回归和 ROC 曲线综合分析 PSA、fPSA、fPSA/PSA 和 EPCA 对前列腺癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(7):721-724.
- [7] 沙广群,王启龙,刘萍,等. 游离前列腺特异性抗原性能指标的建立[J]. 检验医学与临床,2017,14(14):2097-2099.
- [8] 陈业辉,聂品,江文,等. 前列腺癌骨转移的预测因素[J]. 南方医科大学学报,2016,36(2):205-209.
- [9] 梁坤,戴儒奇. ⁸⁹SrCl₂ 联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移的临床疗效与安全性观察[J]. 东南大学学报(医学版),2017,36(1):82-85.
- [10] 张晓,莫启旺. FZD5 在小鼠前列腺癌骨转移中的作用机制研究[J]. 中华男科学杂志,2016,22(2):128-132.
- [11] 张华锋. 前列腺抗原和骨标志物在老年前列腺癌骨转移患者中的表达及意义[J]. 中国老年学,2017,37(2):405-406.

(收稿日期:2018-02-24 修回日期:2018-05-28)

(上接第 3227 页)

phenylephrine and metaraminol infusions for prevention of hypotension during spinal and combined spinal-epidural anaesthesia for elective caesarean section[J]. Anaesthesia,2017,72(5):609-617.

[9] 陈志强,雷洪伊,叶小平,等. 腰硬联合麻醉下剖宫产术中左侧斜卧位对产妇血流动力学的影响[J]. 广东医学,2016,37(1):34-36.

[10] VÄNÄNEN A J, KAINU J P, ERIKSSON H, et al. Does obesity complicate regional anesthesia and result in longer decision to delivery time for emergency cesarean section? [J]. Acta Anaesthesiol Scand,2017,61(6):609-618.

[11] 程英莉,吴建平,卢银军,等. 罗哌卡因与布比卡因对剖宫产手术腰-硬联合麻醉患者血流动力学的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(6):526-528.

[12] XU Z D, SHEN F Y, ZHANG Y Q, et al. Combined spinal-epidural anesthesia with hypobaric ropivacaine in sitting position significantly increases the incidence of hypotension in parturients undergoing cesarean section[J]. J Obstet Gynaecol Res,2017,43(4):669-675.

[13] 郝凤梅,苗华艳. 氯普鲁卡因注射液联合吗啡注射液硬膜

外麻醉对剖宫产术后镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(2):112-115.

- [14] DE BERNARDIS R C, SIAULYS M M, VIEIRA J E, et al. Perioperative warming with a thermal gown prevents maternal temperature loss during elective cesarean section. A randomized clinical trial[J]. Brazil J Anesthesiol, 2016,66(5):451-455.
- [15] 韩田,谢秋明,郭会江,等. 小剂量布比卡因腰-硬膜外阻滞对剖宫产产妇相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(9):1200-1203.
- [16] PATEL S, WEIERSTAHL K L, SHAH S, et al. Anesthetic management for cesarean delivery in a patient with pulmonary emboli, pulmonary hypertension, and right ventricular failure[J]. Case Report,2016,7(7):146-149.
- [17] SULTAN P, HALPERN S H, PUSHKANATHAN E, et al. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a Meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2016,123(1):154-164.

(收稿日期:2018-01-29 修回日期:2018-04-21)