

血清中 tPSA 浓度及各项新参数在前列腺癌 早期诊断中的应用研究

兰贵斌, 谢德纯, 农正祥

(广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院检验科, 广西 百色 533000)

E-mail: 317767246@qq.com)

摘要: 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的恶性肿瘤之一。近年来, PCa的发病率呈上升趋势。目前, 常用于PCa筛查的肿瘤标志物是血清中总前列腺特异性抗原(tPSA)浓度。然而, 有研究者发现其用于PCa早期筛查的特异性并不理想, 导致较多患者进行不必要的前列腺穿刺活检。因此, 联合研究tPSA及各项新参数指标: 游离前列腺特异性抗原/tPSA(fPSA/tPSA)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、前列腺特异性抗原速率(PSAV)、前列腺特异性抗原质量(PSAM)以及前列腺特异性抗原质量比(PSAMR)是现今的热点课题。本文现就tPSA及新参数在PCa早期诊断方面的研究进展作一综述。

关键词: 前列腺肿瘤; 新参数; tPSA

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)01-0087-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.024

早在1979年Wang应用免疫沉淀的方法从人前列腺组织和精液中的精浆中分离和提纯PSA后。Papsidero LD等又在1980年研究发现前列腺癌(PCa)患者血清前列腺抗原(PSA)浓度显著高于正常水平。至此, 血清中的PSA浓度开始作为研究PCa患者的肿瘤标志物。近年来, 人们对PSA的分子结构及生物学特征、检测方法及各新参数指标在临床应用中进行了大量研究, 取得很大进展。目前PCa在世界范围内所有男性恶性肿瘤中发病率位居第二的疾病^[1]。PCa在美国的发病率已经超过肺癌, 成为危害男性健康的第一恶性肿瘤。血清tPSA浓度检测是目前世界范围内PCa筛查的金标准^[2-4], 因此临床上大多数患者在症状未出现前即可通过前列腺穿刺活检明确诊断, 使得初次就诊的晚期PCa患者数量显著降低。但同时也由于血清tPSA浓度的特异性不高, 临床上造成相当比例人群的不必要穿刺活检。因此, 血清tPSA浓度检测结合新参数的应用研究对评估是否行前列腺穿刺活检、PCa早期精准诊断、治疗方案选择、改善疾病预后以及提高PCa患者生活质量具有十分重要的意义。本文现就我国和国外tPSA标志物及新参数: 游离前列腺特异性抗原/tPSA(fPSA/tPSA)、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、前列腺特异性抗原速率(PSAV)、前列腺特异性抗原质量(PSAM)以及前列腺特异性抗原质量比(PSAMR)的最新研究进展做一综

述。

1 PSA的结构、分布及表达

PSA属于人类组织激肽释放酶基因簇成员, 其基因簇包括HKLK1、HKLK2和HKLK3, PSA基因HKLK3位于19号染色体, 它包含5个外显子、4个内含子, 可转录成1.6 kb含5个外显子的mRNA。血清PSA是来源于前列腺腺泡和导管上皮细胞合成并分泌的PSA前体(proPSA)。PSA具有糜蛋白酶样活性, 成熟PSA的相对分子量约为33 000~34 000, 是由237-244个氨基酸组成的一条单链糖蛋白。血清中PSA主要以两种分子形式存在: 一种是被蛋白水解酶灭活后以游离状态存在的fPSA, 约占血清PSA总浓度的10%~30%; 另一种是与 α -1抗糜蛋白酶(ACT)结合的PSA(PSA-ACT)和与 α -2巨球蛋白结合的PSA(PSAGM), 约占血清PSA浓度的70%~90%。PSA均匀地表达在正常和良性的前列腺组织的腺泡及导管上皮细胞内, 而在PCa患者中前列腺组织中PSA的表达是不均匀的。事实上人体内多种组织和体液均含有PSA, 只是前列腺组织及精液中PSA表达的浓度最高, 它是精液中最丰富的蛋白酶之一。PSA在其他组织和体液中的浓度是非常低的, 包括心脏、肝脏、肾脏、肺脏、母乳、唾液以及尿液等。PSA在前列腺液(EPS)中以无活性的前体存在, 射精后即被激活, 主要参与精液液化的生理过程, 防止精液凝固。

PSA的生化特性主要是对精液中的成分进行纯化。在精液中,PSA浓度可达0.5~5 mg/ml。而正常的前列腺组织中的导管系统周围存在着一种血与上皮细胞之间的屏障功能,避免前列腺组织中导管、腺泡和上皮细胞等产生的PSA直接进入血液中,从而维持了血液中PSA的低水平浓度。当前列腺发生癌变时,病变破坏了血与上皮之间的屏障,加上癌变的前列腺组织分泌的PSA明显增多,致使PSA大量进入血液循环中。

2 PSA的检测方法

近年来,血清PSA(包括tPSA和fPSA)水平检测越来越成熟。目前临床上常用的检测方法有很多种,包括化学发光免疫分析法、同位素标记免疫分析法和非同位素的免疫分析法。①化学发光免疫法(CLIA):应用AxSYM全自动免疫分析仪检测血清fPSA和tPSA浓度过程中采用全自动精确的加样系统、试剂冷藏系统、超声波清洗、恒温系统、磁场分离系统和中心数据处理系统等,尽量避免实验误差,采用多层试剂盒覆膜设计,加样后自动封闭以保证试剂的质量。②同位素标记的放射免疫分析(RIA):采用 I_{125} 标记的抗原和标准或样品中的非标记抗原,与限量抗体发生竞争性结合反应。③同位素标记的免疫放射分析(IRMA):主要采用两株单克隆抗体,运用双体夹心抗法检测抗原。④非同位素标记的酶免疫分析,与同位素标记免疫分析法基本相同,只是标记物不同,多采用碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶作为标记酶。

3 tPSA的临床局限性

美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration)于1986年批准血清tPSA水平浓度用于PCa患者筛查,并取tPSA<4.0 ng/ml作为正常参考值。血清tPSA的水平浓度便成为临床上唯一作为PCa患者早期筛查及诊断的可靠的指标,其诊断PCa的曲线下面积为0.821^[5]。然而,尽管血清tPSA作为PCa的肿瘤标志物被广泛应用,但单纯根据其异常值来判断是否进行前列腺穿刺活检、判断疾病预后及指导临床治疗仍存在很大争议。首先,PSA是前列腺组织特异性抗原而非PCa特异性抗原,当合并有泌尿生殖系统疾病和经尿路操作如尿路感染、慢性前列腺炎、良性前列腺增生、直肠指诊、经直肠超声检查、导尿以及射精等均可引起血清PSA水平浓度升高^[6-8]。其次,PSA检测出现一部分假阳性率。研究发现tPSA浓度在4.1~10 ng/ml、10.1~20 ng/ml、20.1~50 ng/ml、50.1~100 ng/ml、>100 ng/ml,其在诊断PCa的特异性方面分别为9.3%、55.5%、87.5%、98.2%、99.

7%,而且有部分患者表现为血清tPSA水平浓度持续性升高但前列腺穿刺活检为阴性,需二次或多次穿刺活检来确诊癌的存在及评估疾病进展。此外,仍有约10%的PCa患者血清中tPSA水平浓度低于正常参考值的上限。因此,总体上tPSA虽然敏感性高,但特异性较差,临床上导致了大量不必要的前列腺穿刺活检。

4 联合检测fPSA、tPSA以及fPSA/tPSA比值在早期PCa诊断中的意义

虽然PSA已经被公认为PCa最重要的肿瘤标志物,但PSA只是前列腺细胞组织分泌的一种特异性抗原,它并非PCa患者所特有,所以单纯靠tPSA一项指标难以满足临床对疾病的早期诊断及评估。有文献报道^[8-9],当血清tPSA浓度在4~10 ng/ml灰色区域之间,fPSA/tPSA比值在PCa鉴别诊断中具有更重要的意义。多项研究表明联合fPSA及fPSA/tPSA比值诊断是提高血清tPSA水平浓度处于灰色区域的PCa患者阳性检出率的有效方法。当血清tPSA水平浓度介于4~10 ng/ml时,血清中fPSA水平浓度与PCa的发生率呈负相关。研究还表明如患者血清中tPSA水平浓度在上述范围内,而fPSA/tPSA<0.1,其前列腺穿刺活检阳性率约56%;相反,fPSA/tPSA>0.25,前列腺穿刺活检阳性率约8%。进一步研究发现当fPSA/tPSA>0.16时,前列腺穿刺活检阳性率约为11.6%;而fPSA/tPSA<0.16时,前列腺穿刺活检阳性率约为17.4%^[10]。故目前国内推荐fPSA/tPSA>0.16为正常参考值。因此,联合检测fPSA、tPSA并计算fPSA/tPSA比值可以有效地提高PCa早期诊断的特异性和敏感性,明显优于单纯检测tPSA水平,在早期PCa诊疗过程中具有重要的意义。此外,fPSA/tPSA比值在预测PCa患者Gleason评分中有一定的临床价值。De Luca S等^[11]在针对某一部分PCa患者的调查研究中得出了fPSA/tPSA比值与Gleason评分呈负相关的结论。这一研究结果对指导PCa患者的临床分期有一定参考价值。

5 PSAD与PSAV在PCa诊断中的临床意义

有研究发现前列腺体积越大,血清中tPSA水平浓度越高。前列腺的体积可以通过影像学检查测量各径线长度,然后通过公式计算得出:前列腺体积(ml)=0.52×前后径×上下径×横径^[12]。PSAD即血清tPSA值与前列腺体积的比值。研究发现PSAD<0.15时,单纯良性前列腺增生的可能性很大。因此,PSAD有助于临床上区分良性前列腺增生和PCa造成的血清PSA水平浓度升高。当患者血清中tPSA水平浓度

在灰色区域范围内,可用 PSAD 值指导临床医师决定是否需要对患者进行前列腺穿刺活检或随访^[13]。有学者研究,应用血清 tPSA 和 PSAD 联合诊断对 PCa 骨转移进行预测,结果显示 tPSA 和 PSAD 联合诊断的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 82.14%、84.13%、82.14%、84.13%。充分表明了 tPSA 和 PSAD 联合检测的特异性优于 tPSA 单独测定。而当 tPSA 在灰色区域值内, fPSA/tPSA 比值 > 0.16、PSAD < 0.15 时,如果对患者进行常规前列腺穿刺活检术往往会导致过度诊断,增加患者心理及经济负担。但如果连续监测血清 tPSA 水平变化,至少 2 年内连续检测 3 次 tPSA,根据连续检测的 tPSA 计算 PSAV 值评估病人是否需要纳入前列腺穿刺活检范畴。PSAV 计算公式: $[(tPSA_2 - tPSA_1) + (tPSA_3 - tPSA_2)] / 2$ 。其正常值为 < 0.75 ng/年。研究显示 PCa 患者的 PSAV 显著高于良性前列腺增生病人和正常人。当 PSAV > 0.75 ng/年,理论上建议患者进行前列腺穿刺活检排除 PCa。而 PSAV 这个新参数比较适用于血清中 tPSA 水平浓度值较低年轻患者^[14]。

6 PSAM 和 PSAMR 在 PCa 的诊断价值及临床应用

血清 tPSA 水平浓度除了受泌尿生殖系统疾病的影响,主要还与前列腺体积、患者体重指数和人体总的血液循环量等有相关性^[15-16],尤其对肥胖患者,由于总的血液循环稀释导致 tPSA 水平浓度测定值会明显降低^[17-18],从而干扰了 PCa 诊断的准确性。而对于为什么肥胖人群的血清 PSA 水平比正常体重人群低^[20],其原因有部分学者认为 PSA 的分泌依赖雄激素,肥胖导致的激素代谢紊乱会影响 PSA 的分泌。PSAM 是指人体内 tPSA 的总量,PSAMR 是指 PSAM 与前列腺体积的比值^[19]。Bryniarski 等^[21] 研究显示 PSAM 可以作为前列腺癌开放性根治术后和放射治疗根治术后疾病进展的新参数指标。Hong 等^[22] 研究表明 PSAM 和 PSAMR 比 fPSA/tPSA 比值能够更精确地应用于 PCa 的早期筛查诊断和监测疾病进展。多项研究表明,对于患者总体,单纯 tPSA 的诊断价值最低,结合 fPSA/tPSA 比值及 PSAD 的诊断价值中等,而联合 fPSA/tPSA 比值、PSAD 和 PSAMR 的诊断价值最高^[23-24]。

7 展望

目前检测血清中 tPSA 水平浓度对 PCa 的早期筛查、治疗中水平浓度监测及治疗后定期随访仍有重要意义,在高危人群中应用 tPSA 进行早期检测可有效降低病死率。但如果广泛应用于普通人群的筛查,势

必会造成过度检查及治疗。联合检测 fPSA、tPSA 并计算 fPSA/tPSA 比值、PSAD、PSAV、PSAM、PSAMR 等各新参数指标在早期 PCa 诊断、评估疾病进展及指导诊疗中更有临床应用价值。然而到目前为止,还没有出现诊断 PCa 特异性标志物。近几年来,有一些研究应用高通量测序以及分子生物学技术和计算机生物学的方法,在 LncRNA、融合基因以及 SNPs 等方面取得的成果,启发我们应关注新技术方法在前列腺肿瘤分子标志物的应用和研究。

参考文献:

- [1] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *European Urology*, 2012, 61(6): 1079-92.
- [2] Essink-Bot ML, Korfage IJ, De Koning HJ. Including the quality-of-life effects in the evaluation of prostate cancer screening: expert opinions revisited? [J]. *Bju International*, 2003, 92(S2): 101-105.
- [3] Groenberg Henrik, Xu Jianfen, Zheng S Lilly, et al. METHODS AND COMPOSITIONS FOR CORRELATING GENETIC MARKERS WITH PROSTATE CANCER RISK: WO2009085196[P/OL]. 2009-07-09.
- [4] 双卫兵, 邓欣. 前列腺癌骨转移的治疗[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2015, 7(6): 373-377.
- [5] Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, et al. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice [J]. *Prostate International*, 2014, 2(3): 133-139.
- [6] Arafa MA, Farhat KH, Al-Atawi MA, et al. Prostate cancer screening in a low prevalence population. Is it worth it? [J]. *Saudi Medical Journal*, 2017, 38(7): 733.
- [7] Arafa MA, Farhat KH, Rabah DM. Knowledge and attitude of the population toward cancer prostate Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Urology Annals*, 2015, 7(2): 154-158.
- [8] Arafa MA, Rabah DM. With increasing trends of prostate cancer in the Saudi Arabia and Arab World: Should we start screening programs? [J]. *World Journal of Clinical Oncology*, 2017, 8(6): 447-449.
- [9] 赵乔妹, 时宇, 张静, 等. 联合检测 F-PSA、T-PSA 及 F-PSA/T-PSA 比值在前列腺疾病诊断中的意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(6): 487-489.
- [10] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

(下转第 92 页)

间建立有效的沟通机制,增强师生间的信任感,激发学生学习兴趣^[8],从而提升双语教学效果等。

参考文献:

- [1] 张卫华,李冬媛. 高校双语教学现状及经验探讨[J]. 西南师范大学学报(自然科学版),2012,37(12):160-164.
- [2] 崔明辰. 论三年制专科医学类专业双语教学的不适应性[J]. 职业时空,2010,6(8):117-118.
- [3] 聂羚,魏勤,黄智燕,等. 高职高专院校开展双语教学培养护理人才实践分析——以江西中医药高等专科学校为例[J]. 中国校外教育上旬刊,2016(11):193-194.
- [4] 谈多娇. 高等学校双语教学的关键环节[J]. 教育研究,

2010,31(10):91-94.

- [5] 许世华. 地方性医科院校人才培养机制创新与实践[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(2):312-313.
- [6] 王燕,张春梅,蔡春连,等. 双语教学在护理学专业课程中应用效果的 Meta 分析[J]. 护理研究,2016,30(23):2867-2871.
- [7] 谈多娇. 双语教学:中国高等教育国际化的战略选择[J]. 教育研究,2012,33(11):83-86.
- [8] 李根亮,农嵩,肖娟. 浅析课堂教学中的分形特征及其教学论意义[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(6):865-866,868.

收稿日期:2017-03-13;修回日期:2017-04-12

(上接第 89 页)

- [11] De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Comparison of Prostate Cancer Gene 3 Score, Prostate Health Index and Percentage Free Prostate-specific Antigen for Differentiating Histological Inflammation from Prostate Cancer and Other Non-neoplastic Alterations of the Prostate at Initial Biopsy[J]. *Anticancer Research*,2014,34(12):7159-7165.
- [12] 陈建刚,陈新风,顾栋华,等. 建立一种简易评分系统预测前列腺穿刺活检前列腺癌阳性率[J]. 中华男科学杂志,2015,21(1):53-56.
- [13] 夏慧新,朱翔,孙伟桂,等. 人前列腺特异性抗原、%p2PSA 及前列腺健康指数肿瘤标志物在异体成分输血前后的变化及对策[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(13):1884-1889.
- [14] 齐思勇,李方龙,殷小涛,等. 身体质量指数对血清前列腺特异性抗原水平的影响[J]. 临床泌尿外科杂志,2017,22(2):134-137.
- [15] Yong PT, Yun CJ, Wook KJ, et al. Prostate-Specific Antigen Mass and Free Prostate-Specific Antigen Mass for Predicting the Prostate Volume of Korean Men With Biopsy-Proven Benign Prostatic Hyperplasia[J]. *Korean Journal of Urology*,2013,54(9):609.
- [16] Bernardo R, Angelica G, Roman S, et al. PSA mass screening: is there enough evidence? [J]. *Central European Journal of Urology*,2012,65(1):4-6.
- [17] Kim JH, Doo SW, Yang WJ, et al. Prostate-specific antigen density: a better Index of obesity-related PSA

decrease in ostensibly healthy Korean men with a PSA <3.0 ng/ml[J]. *Urology*,2013,81(4):849-852.

- [18] 陈志强,张志根. Roc 曲线分析比较 PSAM 和 PSAMR 在 PSA 灰区前列腺癌的诊断价值[J]. 全科医学临床与教育,2016,14(3):291-293.
- [19] 李方龙,殷小涛,李德维,等. 肥胖相关血液稀释与前列腺特异性抗原浓度的关系[J]. 南方医科大学学报,2015,35(12):1721-1724.
- [20] 吴永明,高勇,谭爱花,等. 广西防城地区男性人群体重指数与血清前列腺特异性抗原水平相关性研究[J]. 中华男性学杂志,2014,20(1):19-22.
- [21] Bryniarski P, Paradysz A, Fryczkowski M. PSA mass as a marker of prostate cancer progression after radical prostatectomy. [J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*,2011,17(2):CR104-109.
- [22] Hong SK, Oh JJ, Byun SS, et al. Value of prostate-specific antigen (PSA) mass ratio in the detection of prostate cancer in men with PSA levels of ≤ 10 ng/mL. [J]. *Bju International*,2012,110(2b):E81-E85.
- [23] 茅夏娃,霍振清,高峰,等. 影响灰区 PSA 区间前列腺穿刺活检结果的多因素研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2017,32(2):134-137.
- [24] 李方龙,李德维,殷小涛,等. 前列腺特异性抗原新参数在前列腺癌诊断中的应用[J]. 现代泌尿外科杂志,2015,20(12):871-874.

收稿日期:2017-12-06;修回日期:2018-01-16