

# 血清 cPSA 对前列腺癌诊断价值的研究

苏汉文,李 艳,徐 朴

The study of the diagnostic value of combined prostate-specific antigen for prostate cancer

SU Han-wen, LI Yan, XU Pu

Department of Clinical Laboratory Science, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical value of serum combined prostate-specific antigen (c-PSA) for the diagnosis of prostate cancer. **Methods** Serum samples were obtained from 72 men with untreated benign prostatic hyperplasia (BPH) and 38 men with untreated prostate cancer. The levels of free PSA (f-PSA), total PSA (t-PSA) were determined by sensitive immuno-chemical luminescence method. **Results** When all subjects were detected both total PSA and the combined PSA and combined PSA/total PSA ratio were significantly different between patients with prostate cancer and patients with BPH ( $P < 0.005$ ), especially, in men with total PSA values between 4.0 ~ 10.0 ng/ml (the diagnostic gray zone), when c-PSA/t-PSA 0.72 was taken as the cut-off value, the sensitivity was 93.8%. **Conclusion** With the introduction of combined PSA and c-PSA/t-PSA ratio, the early detection of prostate cancer by the assessment of PSA has been made more sensitive and reliable, especially when the PSA is within the diagnostic gray zone.

**Keywords:** Prostate cancer; Prostate-specific antigen; Benign prostatic hyperplasia

**摘要:**目的 探讨血清中结合前列腺特异性抗原(c-PSA)在前列腺癌(PCa)诊断中的临床价值。方法 用磁微粒子免疫化学发光法测定 72 例良性前列腺增生(BPH)患者和 38 例 PCa 患者 c-PSA、t-PSA,并计算 c-PSA/t-PSA 比值。结果 c-PSA 及 c-PSA/t-PSA 比值可有效地区分 BPH 和 PCa ( $P < 0.005$ ),尤其是在诊断灰值区(t-PSA 为 4~10 ng/ml)时效果更显著。在以 t-PSA 10.0 ng/ml 和 c-PSA/t-PSA 0.72 为筛选界值联合对 PCa 进行筛选时,临床概率敏感度为 93.8%。结论 c-PSA 的引入及 c-PSA/t-PSA 比值的应用,对 PCa 的诊断具有重要临床意义,尤其是在前列腺特异性抗原的诊断灰值区。

**关键词:** 前列腺癌;前列腺特异性抗原;良性前列腺增生

**中图分类号:** R737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2003)03-0198-02

## 0 引言

前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系常见的恶性肿瘤,血清总 PSA(t-PSA)和游离/总 PSA(f-PSA/t-PSA)是目前临床上鉴别诊断 PCa 和前列腺良性肿瘤的常用检查项目<sup>[1]</sup>。然而这些指标在临床应用中有不足之处:血清中 f-PSA 含量很低且稳定性差,只占 t-PSA 的 10~30%;同时血清中 f-PSA 的半衰期仅为 110 min<sup>[2]</sup>,在 4℃ 可保存 24h,而在室温条件下仅能保存 1h;此外,PCa 和良性前列腺增生(BPH)之间 t-PSA 值有一个较宽的灰色区。这些因素使 f-PSA 和 f-PSA/t-PSA 比值在临床应用上具有一定的局限性。本文引入了血清 c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值并分析比较其在 PCa 诊断中的应用价值,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

所有研究资料为 2000~2002 年在我院住院患者,共 110 例。其中 BPH 组患者 72 例,年龄为 53~87 岁,平均 67 岁,由肛指前列腺检查和 B 超确诊,部分由经尿道前列腺电切术后病理切片证实;PCa 组患者 38 例,年龄为 58~82 岁,平均 68 岁。其中 24 例由前列腺多点穿刺活检证实;14 例由术后病理切片证实。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 所有患者均在各种检查或治疗前采集清晨空腹静脉血 3ml,分离血清,随即上机检测,不能当时检测者,在 -20℃ 条件下保存血清。

**1.2.2 试剂及方法** t-PSA 和 c-PSA 检测试剂均由美国 Bayer 公司生产,用 Bayer ACS180SE 全自动化学发光免疫分析仪。采用双抗体夹心磁微粒化学发光法检测,其中一抗为多克隆羊抗 PSA 抗体,二抗为单克隆鼠抗 PSA 抗体。

收稿日期:2002-10-28;修回日期:2003-02-11  
作者单位:430060 武汉大学人民医院检验科

1.2.3 统计学处理 PCa 组和 BPH 组之间的比较用中位数检验法和 *t* 检验;两组患者 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在诊断灰值区附近分布的比较用<sup>2</sup>检验。

2 结果

2.1 PCa 组和 BPH 组 t-PSA、c-PSA 及 c-PSA/t-PSA 检测结果的比较

分别对 PCa 组和 BPH 组患者进行 t-PSA、c-PSA 的检测,并计算 c-PSA/t-PSA 比值,然后分别对 t-PSA、c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值进行统计学处理。结果表明,无论是用中位数检验法还是用 *t* 检验,PCa 组与 BPH 组之间的 t-PSA、c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值均存在着显著性差异( $P < 0.005$ ),见表 1。

2.2 两组患者 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在诊断灰值区附近分布的比较

从表中可发现,两组患者 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在不同区段上分布差异有显著性( $P < 0.005$ ),说明结合使用 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值可以更有效地区分 BPH 和 Pca,见表 2。

2.3 c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在不同界值进行 PCa 的临床筛选结果

从表中可发现,联合使用 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值两指标进行筛选时,其临床诊断概率比单纯使用 t-PSA 或 c-PSA/t-PSA 比值好。以 t-PSA 10ng/ml 和 c-PSA/t-PSA > 0.72 为界值时,其临床敏感度、特异性、阴性预示值、阳性预示值均为最佳,见表 3。

表 1 两组患者血清 t-PSA、c-PSA 及 c-PSA/t-PSA 检测结果 (ng/ml)

组数	n	c-PSA		t-PSA		c-PSA/t-PSA	
		$\bar{x} \pm s$	m	$\bar{x} \pm s$	m	$\bar{x} \pm s$	m
BPH 组	72	3.7 $\pm$ 6.2	3.7	5.8 $\pm$ 8.2	4.5	0.69 $\pm$ 0.05	0.72
PCa 组	38	358.2 $\pm$ 496.3	14.5	467.5 $\pm$ 836.7	18.6	0.90 $\pm$ 0.09	0.89
P 值		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注:m:中位数 P 值:PCa 组与 BPH 组之间比较的结果

表 2 两组患者 t-PSA (ng/ml) 及 c-PSA/t-PSA (%) 比值在诊断灰值区附近分布的比较

t-PSA	<4.0	4.0 ~ 10.0	4.0 ~ 10.0	>10.0	其他	n
c-PSA/t-PSA	0.72	0.72	>0.72	>0.72		
BPH 组	27 (37.5)	26 (36.1)	5 (6.9)	8 (11.1)	6 (8.3)	72
PCa 组	2 (5.3)	1 (2.6)	9 (23.7)	24 (63.1)	2 (5.2)	38

注:<sup>2</sup>=160.16,  $P < 0.005$

表 3 联合使用 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值对前列腺癌筛选的临床概率 (%)

筛选界值	t-PSA <4.0	c-PSA/t-PSA >0.72	t-PSA<4.0 c-PSA/t-PSA>0.72	t-PSA 10.0 c-PSA/t-PSA>0.72
敏感度	83.8	80.5	93.8	94.5
特异性	48.2	47.6	31.2	43.8
阴性预示值	51.6	52.8	47.5	53.9
阳性预示值	82.8	80.1	90.2	93.5

3 讨论

PSA 是临床上用来诊断前列腺疾病的常用指标,具有很高的组织特异性,血清中 t-PSA 几乎全部由前列腺导管上皮细胞合成。在血液循环中,PSA 有两种主要形式:f-PSA 和 c-PSA。c-PSA 又有多种不同的分子形式,其中绝大部分与 1-抗糜蛋白酶(ACT)结合形成 PSA-ACT,具有 90% 的免疫反应性;少量与 1-抗糜蛋白酶或蛋白 C 结合,无免疫反应性;此外尚有少部分与 2 巨球蛋白结合形成 PSA-MG,也无免疫反应性<sup>[1,3,4]</sup>。t-PSA 的临界值定为 4ng/ml 时,近 30% 的 PCa 患者 t-PSA 正常,而又有

20% 的 BPH 患者高于此值;在 4.1 ~ 10ng/ml 的诊断灰值区内,又可发现 20% ~ 25% 的局限性、可以治愈的 PCa,所以这个临界值不是很好,须予以解决。因此,临床上采用 f-PSA、f-PSA/t-PSA 比值等参数来弥补,但也有不足之处<sup>[1,5,6]</sup>。

本组研究资料结果表明,c-PSA、t-PSA 及 c-PSA/t-PSA 比值在 BPH 组和 PCa 组之间差异有显著性( $P < 0.005$ ),这与 Jun g<sup>[6,7]</sup> 等报道 c-PSA/t-PSA 在 BPH 和 PCa 组之间差异有显著性(0.78 vs 0.91,  $P < 0.001$ )相吻合。我们的研究结果还表明,PCa 组的

(下转第 209 页)

的出现等细胞形态学方面的变化和细胞内核酸内切酶激活而产生 DNA 片断等生化方面的改变<sup>[5-7]</sup>。BRM 是一中药复方, 本研究发现 BRM 在体外显示出细胞毒性, 并且不同肿瘤细胞株对 BRM 诱导细胞死亡显示出不同的敏感性, 表现出生长抑制, 细胞溶解, 一般抗癌药对肿瘤细胞的敏感性与肿瘤发生的病因、发病机制和肿瘤组织类型有关<sup>[8]</sup>。SHG-44 细胞可见典型的 DNA 梯带, 电镜下可见明显的凋亡形态学改变。以上结果说明 BRM 可诱导肿瘤细胞凋亡, 并且不同的肿瘤细胞株呈现出剂量的敏感性, BRM 的抗肿瘤作用机理有待进一步研究。

参考文献:

[1] 刘朝阳, 王德昌. 细胞凋亡在肿瘤药物治疗中的作用[J]. 医学研究通讯, 1999, 28 (4): 25-27.

[2] Jennifer L, Gooch Douglas Y. Strain-specific differences in information of a poptotic DNA ladders in MCF-7 breast cancer cells[J]. Cancer Letters, 1999, 144 (1): 31-37.

[3] Herrmann M, Lorenz H, Voll R, et al. A rapid and simple method for the isolation of a poptotic DNA fragments[J]. Nucleic Acids Research, 1994, 22 (24): 5506-5507.

[4] 刘文哲, 胡义德. 人肺腺癌 A549/DDP 耐药细胞减弱顺铂诱导的细胞凋亡[J]. 癌症, 2000, 19 (4): 325-327.

[5] 林忻, 蔡育军, 李志孝, 等. 分枝石蕊多糖诱导人白血病 K562 细胞凋亡[J]. 中国药理学报, 2001, 22 (8): 716-719.

[6] 王树滨, 杨纯正. 肿瘤化疗药物诱导细胞凋亡的研究进展[J]. 癌症, 2000, 19 (12): 1173-1176.

[7] 栗俭, 张礼和. 药物诱导的肿瘤细胞凋亡研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册, 1995, 22 (1): 7-11.

[8] 胥彬, 韩锐, 潘启超. 我国肿瘤药理学研究十年进展[J]. 中国药理学通报, 1996, 12 (1): 7-11.

(周永红校对)

(上接第 199 页)

c-PSA (358.2 ng/ml) 明显高于 BPH 组 (3.7 ng/ml), 这与 Bjartell 和 Bjork<sup>[8,9]</sup> 等的研究结果相符合。这是因为 PSA-ACT 与血清中 ACT 的浓度无关, PSA 与 ACT 的结合发生在 PSA 进入血液循环之前。前列腺癌细胞存在 ACT 转录及表达的蛋白, 癌细胞产生的 ACT 很容易与 PSA 结合形成复合物进入血液循环, 而 BPH 患者前列腺局部产生的 ACT 较少, PSA 多以游离形式进入血液循环。

对两组患者 t-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在诊断灰区附近分布的比较表明: BPH 患者在 t-PSA < 4.0 ng/ml 和 c-PSA/t-PSA < 0.72 区段达 37.3%, 而同区 PCa 为 5.3%; 在 t-PSA 4.0 ~ 10.0 ng/ml 和 c-PSA/t-PSA > 0.72 区段 PCa 占 23.7%, 而 BPH 仅为 6.9%, 从而说明两组患者在多个区段分布有显著性差异 ( $P < 0.005$ )。c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值在不同界值对 PCa 进行临床筛选结果的分析表明, 联合使用 c-PSA 和 c-PSA/t-PSA 比值可以更有效地区分 BPH 和 PCa。PCa 临床筛选显示以 t-PSA < 10.0 ng/ml 和 c-PSA/t-PSA > 0.72 为界值来筛选 PCa 为最佳。

参考文献:

[1] Jud Y L. Tumour markers for prostate cancer[J]. Hk SCC Communcations, 2000, 3 (1): 10-14

[2] Richardson TD, Wojno KJ, Lian GLW, et al. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical prostatectomy[J]. Urology, 1996, 48 (6A Suppl): 40-44.

[3] Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA: The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to antichymotrypsin[J]. Urol Clin North Am, 1993, 20 (4): 681-686.

[4] Christensson A, Lilja H. Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human serum[J]. Eur J Biochem, 1994, 220 (1): 45-53.

[5] Jung K, Stephan C, Elgeti U, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen in serum with concentrations of total prostate-specific antigen < 4 Microg/L: are they useful tools for early detection and screening of prostate cancer? [J]. Int J Cancer, 2001, 93 (5): 759-765.

[6] Jung K, Elgeti U, Lein M, et al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? [J]. Clinical Chemistry, 2000, 46 (1): 55-62.

[7] Lein M, Jung K, Elgeti U, et al. Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, alpha-1 antichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis[J]. Eur Urol, 2001, 39 (1): 57-64.

[8] Bjartell A, Abrahamsson P-A, Bjork T, et al. Production of alpha-1 antichymotrypsin by the PSA-containing cells of the human prostate epithelium[J]. Urology, 1993, 42 (5): 502-510.

[9] Bjork T, Hulkko A, Bjartell A, et al. Alpha-1 antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 1994, 43 (4): 427-434.

(周永红校对)