

# 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 serum cPSA 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 cPSA 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 c-PSA, t-PSA and total PSA were determined by immuno-chemical luminescence method. Results When all subjects were detected, both total PSA and the c-PSA/t-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 gray zone), where c-PSA/t-PSA = 0.72 was taken as the cut-off value, the sensitivity was as high as 93.8%. Conclusion With the introduction of c-PSA and the c-PSA/t-PSA ratio, the early detection of PCa has been made more sensitive and reliable, especially when the PSA is within the 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 4~10ng/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)是目前临幊上鉴别诊断 PCa 和前列腺良性肿瘤的常用检查项目<sup>[1]</sup>。然而这些指标在临幊应用中有不足之处: 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 110min<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 比值在临幊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 ±6.2	3.7	5.8 ±8.2	4.5	0.69 ±0.05	0.72
PCa 组	38	358.2 ±496.3	14.5	467.5 ±836.7	18.6	0.90 ±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	$c$ -PSA/t-PSA	$t$ -PSA<4.0	$t$ -PSA 10.0
	<4.0	>0.72	$c$ -PSA/t-PSA>0.72	$c$ -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 是临幊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-抗胰蛋白酶或蛋白 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,临幊上采用 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 -7.

- [2] JenniferL,GoochDouglasY.Strain-specific differences in information of a apoptotic DNA ladder in MCF-7 breast cancer cells[J]. Cancer Letters,1999,144 (1) :31 -37.
- [3] HerrmannM,LorenzH,VollR,et.al. A rapid and simple method for the isolation of a apoptotic DNA fragmentation[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] 粟俭,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] 青彬,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] JudyL.Tumour markers for prostate cancer[J]. HkSCC Communications,2000,3 (1) :10-14

- [2] RichardsonTD,WojnoKJ,LianL,LiuL,et.al. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen follow in radical retro pubic prostatectomy[J]. Urology,1996,48 (6ASuppl) :40-44.
- [3] LiljaH. Significance of different molecular forms of serum PSA: The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to 1-antichymotrypsin[J]. Urol Clin North Am,1993,20 (4) :681-686.
- [4] ChristenssonA,LiljaH. 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] JungeK,StephanC,ElgetiU,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] JungeK,ElgetiU,LeinM,et.al. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen to total PSA: which ratio is proved different between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]? Clinical Chemistry,2000,46 (1) :55-62.
- [7] LeinM,JungeK,ElgetiU,et.al. Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, genical phalantichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis[J]. Eur Urol,2001,39 (1) :57-64.
- [8] BjartellA,AbrialamssonP,A,BjorkT,et.al. Production of phalantichymotrypsin-binding PSA-containing cells of the human prostate epithelium[J]. Urology,1993,42 (5) :502-510.
- [9] BjorkT,HulkkoA,BjartellA,et.al. Phalantichymotrypsin 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)