

【临床研究】

通信作者:乔庆东(1963-),男,河南新乡人,学士,主任医师,研究方向:腹腔镜技术微创内镜在泌尿外科的应用;E-mail:15637359226@126.com。

确诊断出前列腺癌^[4]。作者通过酶联免疫吸附测定法检测经病理检查证实的 116 例前列腺腺癌 (prostatic adenocarcinoma, PCa) 患者血清标本中 EPCA-2 及 PSA 的表达情况,并与同期良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者及健康者进行对比,探讨 EPCA-2 在 PCa 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察对象为新乡市中心医院泌尿外科 2011 年 10 月至 2014 年 9 月门诊及住院的 PCa 患者 116 例(PCa 组)及 BPH 患者 342 例(BPH 组);均由 3 位病理科医师对手术切除标本或活检标本分别镜下检查确诊。PCa 组患者年龄 55 ~ 82 岁,平均 (71.2 ± 6.3) 岁;BPH 组患者年龄 58 ~ 84 岁,平均 (71.2 ± 4.9) 岁。另选同期健康体检排除患有疾病的男性 174 例作为对照组,年龄 57 ~ 83 岁,平均 (71.0 ± 5.5) 岁。各组均排除前列腺炎与急性尿潴留病史,10 d 内未行留置导尿管、肛门指诊、前列腺按摩、经尿道前列腺穿刺术、膀胱镜检查等下尿路操作,3 组受试者年龄比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 主要试剂及仪器 EPCA-2 酶联免疫吸附测定试剂盒(美国 RapidBio 公司),PSA 定量测定试剂盒(德国罗氏诊断有限公司),常规化学试剂为国产分析纯;Phomo 型酶标仪(中国安图生物公司),Cobas e 411 型酶标仪(中国罗氏诊断有限公司)。

1.3 血液标本采集及检测 受试者均于清晨空腹采集静脉血,乙二胺四乙酸抗凝,混合 15 min,以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min,将血清移至 EP 管内, -80 ℃ 冰箱中保存待检。采用 EPCA-2 酶联免疫吸附测定试剂盒在 Phomo 型酶标仪上检测血清 EPCA-2 水平,采用 PSA 定量测定试剂盒在 Cobas e 411 型酶标仪上检测血清 PSA 水平;实验操作严格按照说明书进行,由 2 位检测者在同型号不同仪器同时检测,详细记录检测数据。

1.4 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析及截断值的判断 以敏感度为纵坐标、特异度为横坐标绘制 ROC,以 ROC 下面积作为评价诊断试验绩效的指标。截断值是确定某项指标的正常值,以区分正常与异常,通过 MedCalc 11.4 软件计算 EPCA-2 和 PSA 的 ROC 及 EPCA-2 的截断值,PSA 的截断值参照文献[5]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 Kruskal-Wallis 检验及 Nemenyi 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验及 Z 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清中 EPCA-2 及 PSA 水平比较 结果见表 1。BPH 组、PCa 组患者血清 EPCA-2、PSA 水平均高于对照组,PCa 组患者血清 EPCA-2、PSA 水平均高于 BPH 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组受试者血清 EPCA-2 及 PSA 水平比较
Tab.1 Comparison of serum levels of EPCA and PSA among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | EPCA-2/(mg · L ⁻¹) | PSA/(mg · L ⁻¹) |
|-------|-----|--------------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 174 | 12.42 ± 7.28 | 1.96 ± 2.41 |
| BPH 组 | 342 | 16.42 ± 9.34 ^a | 5.54 ± 4.70 ^a |
| PCa 组 | 116 | 41.60 ± 18.59 ^{ab} | 22.78 ± 23.33 ^{ab} |

注:与对照组比较^a $P < 0.05$;与 BPH 组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 EPCA-2 和 PSA 水平诊断 PCa 的效果评价 EPCA-2 的 ROC 下面积为 0.903,截断值选择为 $24.44\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;PSA 的 ROC 下面积为 0.838,截断值选择为 $4.0\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;二者 ROC 下面积比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);上述截断值诊断 PCa 时 PSA 的灵敏度为 86.2%,特异度为 58.3%,EPCA-2 的灵敏度为 81.9%,特异度为 87.6%,二者的灵敏度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),EPCA-2 的特异度高于 PSA ($P < 0.01$)。

3 讨论

PSA 已被临床广泛应用于前列腺癌诊治及随访^[6],研究表明,血清标本中 $\text{PSA} < 2\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 者前列腺癌穿刺阳性率仅为 12%^[7],为避免过度诊治,临床寻找新的代替或补充 PSA 的血清前列腺癌标志物非常必要。前列腺癌血清标志物研究目前开展较为广泛,前列腺癌特异度膜抗原^[8]、前列腺干细胞抗原^[9]等均有研究报道。

NMP 具有细胞特异度及肿瘤相关性,对 DNA 复制、转录及基因表达等具有重要调控作用^[10]。研究表明,核基质及 NMP 的变化与各种组织(包括前列腺)的癌变有关^[11],Getzenberg 等^[12]发现前列腺癌鼠的 NMP 成分有明显改变,观察到 NMP 的改变

伴随着细胞核和核仁形态学的改变。Partin 等^[13]在此基础上通过凝胶电泳法检测了正常前列腺组织、良性增生前列腺组织和前列腺癌组织的 NMP,发现一种前列腺癌特异度抗原蛋白,称为 EPCA; Uetsuki 等^[14]证明其比 PSA 具有更早期发现前列腺癌的潜力; Leman 等^[15]鉴别出另一种核结构蛋白即 EPCA-2,为大鼠 Am-1 蛋白的类似物,能编码一种新的蛋白,并与金属结构蛋白 11、Malk-like 蛋白有共同结构域,表明 EPCA-2 可能是一种新的具有与 EPCA 性质相似的血清前列腺癌标志物。

本研究发现,PCa 组、BPH 组、对照组血清标本中 EPCA-2 及 PSA 水平组间比较差异均有统计学意义,提示血清 EPCA-2 水平可能与前列腺癌存在联系,可作为一种新的前列腺癌血清标志物。通过分析标本中的 EPCA-2,发现其 ROC 下面积大于 PSA 的 ROC 下面积,说明 EPCA-2 作为新的血清标志物诊断 PCa 的绩效较大。以血清 EPCA-2 水平 $24.44\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为 PCa 的截断值,与以血清 PSA 水平 $4.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为 PCa 的截断值相比,灵敏度差异无统计学意义,但特异度高于 PSA,提示 EPCA-2 鉴别 PCa 的效果可能优于 PSA。

EPCA-2 要成为一种代替或补充 PSA 诊断前列腺癌的血清学标志物,目前仍处于临床初期阶段,确立新的血清标志物不仅要拥有极高的灵敏度,避免假阴性引起的漏诊发生,同时需要具有高度的特异度,减少不必要的过度诊断和过度治疗,因此尚需要大量、多中心的研究来证实其作用。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56(2):106-130.

[2] Li J, White N, Zhang Z, et al. Detection of prostate cancer using serum proteomics pattern in a histologically confirmed population[J]. *J Urol*, 2004, 171(5):1782-1787.

[3] Paul B, Dhir R, Landsittel D, et al. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10):4097-4100.

[4] Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies[J]. *J Urol*, 2004, 171(4):1419-1423.

[5] National Comprehensive Cancer Network, Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2004, 2(3):190-207.

[6] Duffy M J. PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good[J]. *Adv Clin Chem*, 2014, 66:1-23.

[7] Thompson I M, Pauler D K, Goodman P J, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq 4.0\text{ ng per milliliter}$ [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(22):2239-2246.

[8] Weber J S, Vogelzang N J, Ernstoff M S, et al. A phase I study of a vaccine targeting preferentially expressed antigen in melanoma and prostate-specific membrane antigen in patients with advanced solid tumors[J]. *J Immunother*, 2011, 34(7):556-567.

[9] Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al. Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood; value for the staging of prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6):1794-1799.

[10] Leman E S, Getzenberg R H. Nuclear structure as a source of cancer specific biomarkers[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(6):1988-1993.

[11] Brünagel G, Schoen R E, Bauer A J, et al. Nuclear matrix protein alterations associated with colon cancer metastasis to the liver[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(10):3039-3045.

[12] Getzenberg R H, Pienta K J, Huang E Y, et al. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(24):6514-6520.

[13] Partin A M, Getzenberg R H, CarMichael M J, et al. Nuclear matrix protein patterns in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *J Cancer Res*, 1993, 53(4):744-746.

[14] Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, et al. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate[J]. *J Urol*, 2005, 174(2):514-518.

[15] Leman E S, Magheli A, Cannon G W, et al. Analysis of a serum test for prostate cancer that detects a second epitope of EPCA-2[J]. *Prostate*, 2009, 69(11):1188-1194.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:王 燕)