

本文引用:王磊,乔庆东,马玲,等.早期前列腺癌抗原-2在前列腺腺癌患者血清中的表达[J].新乡医学院学报,2015,32(2):143-145.

【临床研究】

## 早期前列腺癌抗原-2在前列腺腺癌患者血清中的表达

王磊<sup>1</sup>, 乔庆东<sup>1</sup>, 马玲<sup>1</sup>, 李冰<sup>2</sup>, 郭珊<sup>2</sup>, 王新丽<sup>1</sup>

(1. 新乡市中心医院泌尿外一科, 河南 新乡 453000; 2. 新乡市中心医院检验科, 河南 新乡 453000)

**摘要:** **目的** 探讨血清中早期前列腺癌抗原-2 (EPCA-2) 的表达与前列腺腺癌 (PCa) 的关系。**方法** 以 174 例健康体检排除患有疾病的男性作为对照组, 病理证实的 PCa 患者 116 例为 PCa 组, 342 例良性前列腺增生症患者为良性前列腺增生 (BPH) 组, 采用酶联免疫吸附测定法检测 3 组受试者血清标本中 EPCA-2 及前列腺特异度抗原 (PSA) 水平。**结果** BPH 组、PCa 组患者血清 EPCA-2、PSA 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), PCa 组患者血清 EPCA-2、PSA 水平均高于 BPH 组 ( $P < 0.05$ )。受试者工作特性曲线 (ROC) 显示 EPCA-2 的 ROC 下面积为 0.903, PSA 的 ROC 下面积为 0.838, 二者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血清中 EPCA-2 水平以  $24.44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为截断值时诊断 PCa 的灵敏度为 81.9%, 特异度为 87.6%; 血清中 PSA 水平以  $4.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为截断值时诊断 PCa 的灵敏度为 86.2%, 特异度为 58.3%, 二者灵敏度比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但 EPCA-2 的特异度高于 PSA ( $P < 0.05$ )。**结论** 血清 EPCA-2 可作为诊断 PCa 的血清学标志物。

**关键词:** 早期前列腺癌抗原-2; 核基质相关蛋白质; 前列腺腺癌

**中图分类号:** R737.25 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)02-0143-03

## Expression of human serum early prostate cancer antigen-2 in patients with prostatic adenocarcinoma

WANG Lei<sup>1</sup>, QIAO Qing-dong<sup>1</sup>, MA Ling<sup>1</sup>, LI Bing<sup>2</sup>, GUO Shan<sup>2</sup>, WANG Xin-li<sup>1</sup>

(1. Department of First Urologic Surgery, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, Henan Province, China; 2. Department of Laboratory Diagnosis, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of serum early prostate cancer antigen-2 (EPCA-2) in patients with prostatic adenocarcinoma and their relationship. **Methods** The serum samples were obtained from 342 benign prostatic hyperplasia patients (BPH group) and 116 adenocarcinoma of the prostate patients (PCa group), 174 serum samples of healthy men were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of the EPCA-2 and prostate-specific antigen (PSA). **Results** The serum EPCA and PSA levels in BPH and PCa groups were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ), which were significantly higher in PCa group than those in BPH group ( $P < 0.05$ ). Area under the receiver operator curve (ROC) of EPCA-2 was 0.903, area under the ROC of PSA was 0.838, there was significant difference between them ( $P < 0.05$ ). Using EPCA-2 of  $24.44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  as the delimitation value to diagnose prostate cancer, the sensitivity was 81.9% and specificity was 87.6%; using PSA of  $4.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  as the delimitation value to diagnose prostate cancer, the sensitivity was 87.1% and specificity was 58.3%, there was no significant difference in sensitivity between them ( $P > 0.05$ ), while the specificity between them had significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** EPCA-2 may be a diagnosis biomarker in prostate cancer.

**Key words:** early prostate cancer antigen-2; nuclear matrix; prostatic adenocarcinoma

前列腺癌在美国男性中为最常见的肿瘤<sup>[1]</sup>, 我国前列腺癌发病率及病死率近年快速上升。前列腺

特异度抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 检测是诊断前列腺癌的重要手段, 但 PSA 的变化具有非特异度, 仅凭其变化诊断或预测前列腺癌尚有争议<sup>[2]</sup>, 确诊还需依靠前列腺穿刺活检或手术病理检查, 因此需要更敏感及特异的前列腺癌生物学标志物用于临床筛查。早期前列腺癌抗原-2 (early prostate cancer antigen, EPCA-2) 是与前列腺癌相关的核基质蛋白 (nuclear matrix proteins, NMP)<sup>[3]</sup>, 能更早准

DOI: 10.7683/xyxyxb.2015.02.013

收稿日期: 2014-10-28

基金项目: 河南省科技厅科技发展计划项目资助 (编号: 1221023-10013)

作者简介: 王磊 (1982-), 男, 河南商丘人, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 微创技术在泌尿外科的应用。

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

确诊出前列腺癌<sup>[4]</sup>。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 r·min<sup>-1</sup>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<sup>[5]</sup>。

**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 $\chi^2$ 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 <sup>-1</sup> )	PSA/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照组	174	12.42±7.28	1.96±2.41
BPH组	342	16.42±9.34 <sup>a</sup>	5.54±4.70 <sup>a</sup>
PCa组	116	41.60±18.59 <sup>ab</sup>	22.78±23.33 <sup>ab</sup>

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

### 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 mg·L<sup>-1</sup>;PSA的ROC下面积为0.838,截断值选择为4.0 mg·L<sup>-1</sup>;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<sup>[6]</sup>,研究表明,血清标本中PSA $< 2$  mg·L<sup>-1</sup>者前列腺癌穿刺阳性率仅为12%<sup>[7]</sup>,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<sup>[8]</sup>、前列腺干细胞抗原<sup>[9]</sup>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<sup>[10]</sup>。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<sup>[11]</sup>,Getzenberg等<sup>[12]</sup>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<sup>[13]</sup>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<sup>[14]</sup>证明其比 PSA 具有更早期发现前列腺癌潜力;Leman 等<sup>[15]</sup>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)