文章编号:1000-5404(2007)18-1815-03

论著

血清 c-PSA 及 C/T 在提高前列腺癌诊断特异性中的探讨

胡望平[1],冯福英[1],叶桂云[2],肖少林[3],章宏斌[1],王海林[1],郑 苗[1] ([1]南京军区福州总医院生化科,[3]福州市福建省建新医院检验科,福州 350025;[2]南平市第一医院检验科,南平 353000)

提 要:目的 研究复合前列腺特异性抗原(c-PSA)及相关指标在鉴别诊断前列腺癌和良性前列腺增生中的应用价值,提高前列腺癌诊断特异性。**方法** 分析了70例男性,经B超、病理诊断证实18例为前列腺癌(PCa),27例为良性前列腺增生(BPH),25例为正常对照组。Bayer ACS:180化学发光法测得c-PSA、t-PSA,计算c-PSA/t-PSA值(C/T)。**结果** t检验比较PCa和BPH组的c-PSA、t-PSA、C/T和Age值,前两者有显著性差异($P<0.01$),后两者无显著性差异($P>0.05$)。分别计算PCa和BPH组的c-PSA、t-PSA的直线相关系数r,PCa组$r=0.981\ 2$,PCa组回归方程为c-PSA=0.935 4×t-PSA-2.91,高度相关。BPH组$r=0.410\ 9$。在100%敏感性时,c-PSA 3.75 μg/L、t-PSA 4.0 μg/L、C/T=0.65、c-PSA 7.5 μg/L加(C/T=0.65)的特异性分别为42.3%、38.5%、36.5%、75.0%。**结论** 前列腺癌比BPH的c-PSA和t-PSA相关度高。在保持灵敏度100%时,若结合c-PSA 7.5 μg/L加(C/T=0.65)指标,将明显提高特异性到75.0%。

关键词: 复合前列腺特异性抗原;前列腺癌;良性前列腺增生;前列腺特异性抗原

中图法分类号: R392.11;R730.43;R737.25 **文献标识码:** A

Serum complexed-PSA and ratio of complexed/total PSA to improve diagnostic specificity on identifying prostate cancer

HU Wang-Ping[1], FENG Fu-ying[1], YE Gui-yun[2], XIAO Shao-lin[3], ZHANG Hong-bin[1], WANG Hai-lin[1], ZHENG Miao[1]
([1]Department of Clinical Chemistry, General Hospital of Fuzhou Command of PLA, [3]Department of Medical Laboratory, Jianxin Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350025; [2]Department of Medical Laboratory, First Hospital of Nanping, Nanping 353000, China)

Abstract: Objective To evaluate complexed prostate-specific antigen (c-PSA) in differential diagnosis of prostate cancer and benign prostate hyperplasia (BPH). Methods Totally 60 men were subjected, including 18 cases of prostate cancer (PCa), 27 cases of BPH, and 25 normal individuals (control group). All subjects were diagnosed by ultrasonography and pathological methods. Serum c-PSA and total-PSA (t-PSA) were measured by automated chemiluminescence system Bayer ACS:180. The ratio of c-PSA to t-PSA (C/T) was calculated respectively. Results Student t test indicated that significant difference was seen in c-PSA and t-PSA between BPH and PCa, but no difference in C/T and age. There was significant close correlation of c-PSA and t-PSA in PCa group. But no relation of these indexes was seen in BPH group. As for 100% sensitivity, the specificity for c-PSA 3.75 μg/L, t-PSA 4.0 μg/L, C/T=0.65, c-PSA 7.5 μg/L+(C/T=0.65) were 42.3%, 38.5%, 36.5% and 75.0% respectively. Conclusion c-PSA and t-PSA have higher relativity in Pca group than in BPH group. As for the sensitivity 100%, it can be apparently improve to 75.0% when c-PSA 7.5 μg/L and C/T radio=0.6 5 are integrated.

Key words: complexed prostate special antigen; prostate cancer; benign prostate hyperplasia; total prostate special antigen

作者简介: 胡望平(1944-),男,浙江省永康市人,硕士,教授,主要从事临床生化及肿瘤诊断方面的研究。电话:(0591)22859965,E-mail:hwp9999@sohu.com

收稿日期: 2006-10-16;**修回日期:** 2007-03-14

前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)是前列腺癌(prostate cancer, PCa)的标记物,具有器官特异性,但肿瘤特异性较差。因此,国内外研究各种方法提高特异性,如PSA密度、PSA诊断灰区、诊断浓度切线、年龄分段、游离前列腺特异性抗原(f-PSA)F/T、各种影响因素研究等[1]。Bayer公司推出复合前列腺抗原(c-PSA)及其比值[2],国外进行多方面研究[3]。c-PSA提高了PSA对早期PCa的诊断精确度,可避免19%的不必要的活体组织检查[4]。

本研究的目标是保持灵敏度的前提下,探讨如何提高前列腺癌诊断的特异性。现将我院c-PSA及C/T的临床应用结合文献报告如下。

1 材料与方法

1.1 基本资料

选取2003年1月至2004年4月本院住院患者,共70例,经肛指前列腺检查、影像学诊断和前列腺手术后病理学检查,其中18例确诊为PCa患者,年龄(71.9±11.2)岁,8例检测了c-PSA。良性前列腺增生(BPH)患者组共27例,年龄(75.7±8.2)岁。随机抽取无前列腺疾患的25例作为正常对照组,年龄为(72.8±13.0)岁。以上病例诊断符合《医疗护理技术操作常规》标准[5]。3组患者在年龄方面差异不显著($P>0.05$)。

1.2 试剂及方法

所有患者均在接受直肠指检、按摩和穿刺等前列腺检查前采静脉血3 ml,分离血清,避免溶血,随后上机检测。所有样本的c-PSA、t-PSA均采用双抗体夹心磁微粒化学发光法测定,仪器为Bayer ACS 180全自动化学发光免疫分析仪,试剂由Bayer公司提供,按说明书操作。

1.3 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,用SPSS 10.0统计软件行t检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 前列腺癌组不同的PSA分布

我们研究了45例前列腺疾病患者(27例经病理诊断为BPH)。其中28例患者t-PSA>15 μg/L,17例为PCa,11例为BPH。患者的临床分析显示C/T比值在鉴别PCa和BPH上,不具有统计学意义($P>0.05$)。PCa组和BPH组,PCa组和对照组t-PSA、c-PSA比较,差异显著($P<0.01$),见表1。

2.2 c-PSA与t-PSA相关性分析

PCa组病例c-PSA和t-PSA相关性好,共线性非常强,回归方程为c-PSA=0.935 4×t-PSA-2.91,$r=0.981\ 2$。BPH组病例c-PSA和t-PSA相关性分析的回归方程为c-PSA=0.276 2×t-PSA+8.12,$r=0.410\ 9$,其相关性和共线性均不如PCa组病例,见图1,1个散点代表2组中1个病例的c-PSA和t-PSA二数据。

表1 各组c-PSA、C/T、t-PSA的数据($\bar{x}\pm s$)

项目	正常组($n=25$)	PCa组($n=8$)	BPH组($n=27$)
c-PSA	2.47±2.36	56.64±42.62[a]	13.33±12.29
C/T	0.70±0.15	0.85±0.13	0.76±0.16
t-PSA	3.33±3.03	63.66±44.71[b]	18.89±18.29

a: $P<0.01$, b: $P<0.01$,与BPH组比较

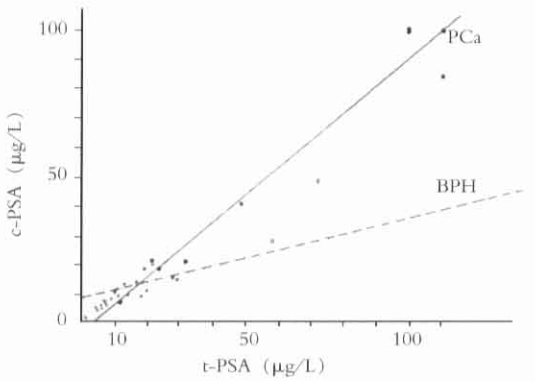


图1 PCa、BPH组的c-PSA和t-PSA相关性比较

2.3 诊断界线与灵敏度、特异性

在保持100%的灵敏度时,c-PSA 3.75 μg/L、t-PSA 4.0 μg/L、C/T=0.65、c-PSA 7.5 μg/L加(C/T=0.65)的特异性分别为42.3%、38.5%、36.5%、75.0%。t-PSA取值15 μg/L时,特异性增加到78.8%,但灵敏度为94.4%,见表2。

表2 3组各前列腺特异性抗原数据的灵敏度和特异性

指标	诊断界线	灵敏度(%)	阳性例数(n)	特异性(%)	阴性例数(n)
t-PSA	4 μg/L	100	18	38.5	20
	11 μg/L	100	18	71.2	37
	15 μg/L	94.4	17	78.8	41
c-PSA	3.75 μg/L	100	8	42.3	22
	7.50 μg/L	100	8	65.4	34
C/T	0.65	100	8	36.5	19
c-PSA+C/T	3.75 μg/L+0.65	100	8	53.8	28
	7.50 μg/L+0.65	100	8	75.0	39

3 讨论

PSA是目前发现的最有用的前列腺肿瘤标志物,具有器官特异性,但不具有疾病的特异性。PSA升高仅表示前列腺疾病的存在,不能肯定就是前列腺癌。血清PSA用作PCa的判断有其局限性,主要表现在与BPH等前列腺疾病存在一定交叉。尤其在4~10 μg/L

时两者有较大部分重叠，这个区间成为 PSA 诊断 PCa 的灰色区域，且其影响因素很多。前列腺癌诊断金标准是病理活检[6]。PSA 筛查结果与前列腺 6 点穿刺活检比较研究表明，应用血清 PSA 进行前列腺癌集团筛查对前列腺癌早期发现具有重要意义[7]。

c-PSA 参考范围与诊断界线：直接检测 c-PSA 是近几年来 PSA 检测方面的新进展。血清 PSA 主要以 c-PSA 形式存在。Bayer ACS:180 化学发光法测 c-PSA 精密度好、准确性高[8]。本研究正常组 c-PSA 0.1 ~ 7.8 μg/L，均值 ±2s 为 <7.19 μg/L，中位数 1.65 μg/L，数据分布偏态散离。Bayer 提供 c-PSA 参考值 <3.6 μg/L。Tello 等[9]的 c-PSA 阳性临界值为 3.8 μg/L。我们用 c-PSA 第 1 诊断界线 3.75 μg/L[10] 和第 2 诊断界线 7.5 μg/L，提高了特异性。最近有学者建议 15.75 μg/L 作为 c-PSA 截断点，其灵敏度 79.2% 、特异性 92.9%[11]。Tello 等[9]建议用 c-PSA 3.8 μg/L 的阳性临界值作为人群筛查 PCa，是减少活检的经济方法，比 t-PSA 4.0 μg/L 有优势。

C/T 比值：f-PSA/t-PSA 的比值存在较大的争议。原因可能如下：①f-PSA 浓度较低；②f-PSA 不稳定；③研 究构思的不同和不同检测方法的应用[4]；④ f-PSA/t-PSA 比值受到年龄因素的影响。c-PSA 在血清中较稳定，且 c-PSA/t-PSA 的比值不受年龄的影响，较恒定。在 C/T、F/T、F/C 3 种比值中，保持灵敏度 96% 情况下，C/T 比例特异性较好[12]，此值中位数比较 F/T 、F/C 较好[13]。c-PSA 个体之间的变异性大，而 C/T 比值的个体变异性小[14]。Martinez 等[4]提出在t-PSA 10 ~ 20 μg/L 间用 C/T =0.62，t-PSA 20 ~ 30 μg/L 用C/T =0.64，避免不必要的组织穿刺活检。也有选用 C/T =0.746 和 c-PSA 3.75 μg/L 的[9]。本研究选用 C/T =0.65，特异性较好。

c-PSA 与 t-PSA 的相关性。通过 PCa 组和 BPH 组 c-PSA 与 t-PSA 线性关系的比较，前者 r 值为 0.981 2，后者 r 值为 0.410 9。PCa 组中 c-PSA 与 t-PSA 的直线相关系数接近 1，两者的共线性明显强于 BPH 组。从两者的回归方程（分别为 c-PSA = 0.935 4 × t-PSA − 2.91 、c-PSA = 0.276 2 × t-PSA + 8.12）来看，PCa 组患者的 c-PSA 浓度随 t-PSA 浓度的升高而升高，从而可推测出在 t-PSA 浓度升高同样幅度时，PCa 组患者的 c-PSA 浓度比 BPH 组高。PCa 患者 t-PSA 的升高以 c-PSA 升高为主，所以测定 c-PSA 更有意义。

综上所述，PCa 患者的 c-PSA 与 t-PSA 的相关系数比 BPH 患者大 1.39 倍，相关性好。结合应用 c-PSA 7.5 μg/L 与 C/T =0.65，特异性 75.0%。在保证灵敏度的同时，可提高诊断试验的特异性。

参考文献：

[1] 周利群，陈为民，那彦群，等. 良性前列腺增生与前列腺癌患者血清总 PSA 水平与游离 PSA 比值的比较[J]. 中华泌尿外科杂志，2002，23(6)：354 - 357.

[2] Allard W J, Zhou Z, Yeung K K. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum[J]. Clin Chem, 1998, 44(6 Pt 1): 1216 - 1223.

[3] Chen Z H, Zhao J, Wu J M, *et al*. The application complex PSA and its relative indexs in the detection of prostate cancer[J]. The Chinese German Journal of Clinical Oncology, 2002, 1(4): 233 - 237, 246.

[4] Martinez M, Espana F, Royo M, *et al*. The proportion of prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha(1)-antichymotrypsin improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in men with a total PSA of 10 to 30 microg/L[J]. Clin Chem, 2002, 48(8): 1251 - 1256.

[5] 仲剑平. 医疗护理技术操作常规[M]. 第 4 版. 北京：人民军医出版社，1998：1215.

[6] Bunting P S. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases[J]. Clin Chim Acta, 2002, 315(1 - 2): 71 - 97.

[7] 高洪文，李玉林，吴　姗，等. 前列腺癌集团筛查的病理特征及与血清前列腺特异性抗原的关系[J]. 中华医学杂志，2003，83(15)：1300 - 1302.

[8] Datta P, Dasgupta A. Evaluation of an automated chemiluminescent immunoassay for complexed PSA on the Bayer ACS: 180 system[J]. J Clin Lab Anal, 2003, 17(5): 174 - 178.

[9] Tello F L, Prats C H, Gonzalez M D. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(2): 116 - 120.

[10] 丁鸿燕，戴美杰，陈华云. 结合前列腺特异性抗原在前列腺癌诊断中的临床价值[J]. 中国男科学杂志，2004，18(1)：32 - 33，36.

[11] Ellison L, Cheli C D, Bright S, *et al*. Cost-benefit analysis of total, free/total, and complexed prostate-specific antigen for prostate cancer screening[J]. Urology, 2002, 60(4 Suppl 1): 42 - 46.

[12] Okegawa T, Noda H, Nutahara K, *et al*. Comparisons of the various combinations of free, complexed, and total prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer[J]. Eur Urol, 2000, 38(4): 380 - 387.

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

[14] Bunting P S, DeBoer G, Choo R, *et al*. Intraindividual variation of PSA, free PSA and complexed PSA in a cohort of patients with prostate cancer managed with watchful observation[J]. Clin Biochem, 2002, 35(6): 471 - 475.

（编辑　郭建秀）