TrACP 在诊断和预测前列腺癌骨转移中的临床意义

王祥卫[1],张志宏[2] (1. 第三军医大学新桥医院泌尿外科,重庆 400037;2. 北京大学吴阶平泌尿外科医学中心,北京 100024)

[摘 要] **目的** 研究抗酒石酸酸性磷酸酶在前列腺骨转移患者血清中的变化,探讨其用来诊断和预测前列腺发生骨转移的临床意义。**方法** 以 78 例前列腺癌患者以及 40 例良性前列腺增生患者为研究对象,分为前列腺癌骨转移患者组 41 例(A 组),前列腺癌无骨转移患者组 37 例(B 组),良性前列腺增生患者组 40 例(C 组),同时以 40 例健康青壮年男性作为健康对照组 40 例(D 组)。应用双抗体夹心酶标免疫分析法测定患者血清标本中的 TrACP 水平,结合病理分级、Gleason 评分、PSA、ALP 和 ALT 等进行统计学分析。**结果** 骨转移患者的血清 TrACP 浓度明显高,与其他各组比较差异具有显著性;血清 TrACP 浓度与 PSA 水平有较强的正相关性;ROC 曲线下面积(AUC) 均大于 ALP 和 ALT,且 TrACP 与 PSA 的 ROC 曲线交叉,提示对骨转移的诊断价值较高。**结论** TrACP 的检测对于前列腺癌骨转移具有更直接的诊断价值和预测价值,通过监测前列腺癌患者的血清 TrACP 含量,对了解前列腺癌的生长状态、判断病程进展、预测骨转移的发生具有重要的临床意义。

[关键词] TrACP;前列腺癌;骨转移;诊断
[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)05-0510-03

Clinical significance of TrACP in diagnosis and prediction of bone metastasis in prostate cancer

WANG Xiang-wei[1], ZHANG Zhi-hong[2] (1. Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Urology, Wu Jieping Medical Center, Peking University, Beijing 100024, China)

Abstract: Objective To study the changes of tartrate resistant acid phosphatase in the serum of patients with bone metastasis in prostate cancer, and to explore its clinical significance for bone metastasis diagnosis and prediction of prostate cancer. **Methods** Seventy-eight cases of prostate cancer and 40 cases of benign prostatic hyperplasia patients as the research object, at the same time, 40 healthy young men as controls, were divided into the group of patients with prostate cancer bone metastases (group A, $n=41$), prostate cancer patients with no bone metastasis group (group B, $n=37$), benign prostatic hyperplasia patient group (group C, $n=40$), healthy control group (group D, $n=40$). Determination of serum TrACP levels in patients with the immunoassay using double antibody sandwich ELISA, combined with pathological grade, Gleason score, PSA, ALP and ALT were statistically analyzed. **Results** The serum TrACP concentration in patients with bone metastasis significantly increased, with significant difference compared with the other groups. The concentration of serum TrACP and PSA levels showed a positive correlation. The area under the ROC curve (AUC) was higher than that in ALT, and the ROC curve of cross TrACP and PSA, suggesting that high value in the diagnosis of bone metastasis. **Conclusion** The detection of TrACP has directly diagnosis and predictive value for prostate cancer with bone metastasis, the serum TrACP content monitoring in patients with prostate cancer has valuable clinical significance in understanding the growth progression status of prostate cancer, judgment and prediction of bone metastases.

Keywords: TrACP; prostate cancer; bone metastases; diagnosis

doi:10.11659/jjssx.01E015082
[基金项目] 国家自然科学基金(NSF81172443)
[收稿日期] 2015-02-16 [修回日期] 2015-02-25

[4] 宋维平,齐 宇. CT 定位锥颅抽吸引流治疗高血压脑出血[J]. 局解手术学杂志,2014,23(4):249 - 250.
[5] 陈 勇,覃 川,杨秀江,等. 中少量高血压脑出血微创手术治疗的疗效分析[J]. 重庆医学,2011,40(14):1419 - 1421.
[6] Sincoff EH, Tan Y, Abdulrauf SI. White matter fiber dissection of the optic radiations of the temporal lobe and implications for surgical approaches to the temporal horn[J]. J Neurosurg, 2004, 101(5):739 - 746.
[7] 王建清. 高血压脑出血的手术时机的规范化研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2003,8(1):21 - 24.
[8] Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen Hélène, et al. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant[J]. Stroke, 2007, 38(10):2681 - 2685.
[9] Thompson MK, Gerlach YS, Jorn KSH, et al. Advances in the care of patients with intracerebral hemorrhage[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2007, 82(8):987 - 990.
[10] Umansky F, Gomes FB, Dujovny M, et al. The perforating branches of the middle cerebral artery. a microanatomical study[J]. J Neurosurg, 1985, 62(2):261 - 268.
[11] Kaya AR, Türkmenolu O, Ziyal MI, et al. The effects on prognosis of surgical treatment of hypertensive putaminal hematomas through transsylvian transinsular approach[J]. Surg Neurol, 2003, 59(3):176 - 183.

(编辑:左艳芳)

我国前列腺癌的总体发病率呈逐年上升趋势,发病年龄也向年轻化发展,并且相当比例的患者在临床诊断的同时已经出现了骨转移。超过 80% 的前列腺癌会发生骨转移[1],骨转移是前列腺癌的晚期特征,同时也是常见的致死原因[2],因此准确地诊断、预测骨转移在前列腺癌的临床治疗中具有重要的临床意义。本研究将抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase,TrACP)与前列腺特异抗原(PSA)、碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)进行比较,对诊断和预测前列腺癌骨转移的临床价值进行了研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2005 年 1 月至 2008 年 12 月在我院泌尿外科就诊的 78 例前列腺癌患者及 40 例良性前列腺增生患者为研究对象,将所有患者分为前列腺癌骨转移患者组 41 例(A 组),前列腺癌无骨转移患者组 37 例(B 组),良性前列腺增生患者组 40 例(C 组),同时以 40 例健康青壮年男性作为健康对照组 40 例(D 组)。收集的临床资料包括年龄、病理分级、Gleason 评分、常规化验检查、PSA、ALP 和 ALT,A、B 组比较差异无统计学意义。所有病例均无高转换型骨质疏松症、Paget 症、慢性肾功能不全等骨代谢疾病病史。除健康对照组外,其他各组的年龄比较未见统计学差异。

1.2 诊断及纳入标准

前列腺癌患者均行经直肠 B 超检查,以前列腺穿刺活检的病理结果明确诊断;同时行全身放射性骨扫描(ECT)检查,用以判定有无骨转移的发生。良性前列腺增生患者(BPH),均依据经尿道行前列腺电切(TURP)术后的病理结果明确诊断。

1.3 方法及检测指标

提取患者血清,低温冰箱内保存备用,检测时室温融化后使用。采用美国 ADL 人抗酒石酸酸性磷酸酶 ELISA 试剂盒(北京北方伟业发展有限公司)。应用双抗体夹心酶标免疫分析法测定标本中 TrACP 水平。用纯化的抗体包被微孔板,制成固相抗体,往包被单抗的微孔中依次加入 TrACP、生物素化的抗人 TrACP 抗体、HRP 标记的亲和素,经过彻底洗涤后用底物 TrACP 显色。TrACP 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 TrACP 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),计算样品浓度。

检测指标:PSA、ALP、ALT、TrACP 活性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析,实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用单因素方差分析、Pearson、Kendall 相关分析以及 ROC 曲线分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A 组血清 TrACP 浓度明升高,与其他组比较差异具有显著性($P < 0.05$),而 B 组、C 组和 D 组之间的 TrACP 浓度差异无统计学意义(表 1)。TrACP 与临床指标的相关性分析见表 2。各组患者在临床研究期间未发生感染、低蛋白血症或高脂血症,同时无明显的肝功能损害或需要使用其他药物的情况。

Pearson 相关分析显示:血清 TrACP 浓度与 PSA 水平有较强的正相关性($r = 0.405$,$P < 0.001$),与 ALP 无明显相关性($r = 0.047$,$P = 0.353$),与 ALT 也无明显相关性($r = 0.035$,$P = 0.521$)。

Kendall 相关分析:血清 TrACP 浓度与 PSA 水平有正相关性($r = 0.342$,$P < 0.001$),与 ALP 无明显相关性($r = 0.033$,$P = 0.481$),与 ALT 也无明显相关性($r = 0.043$,$P = 0.576$)。

表 1 各组患者的 TrACP 活性检测值

组别	n	年龄(岁)	TrACP 活性(μ/L)
A 组	41	69.1 ± 11.5	7.31 ± 2.05
B 组	37	71.2 ± 12.4	5.22 ± 2.19 *
C 组	40	65.2 ± 8.6	3.64 ± 1.20 #
D 组	40	47.2 ± 9.2	3.32 ± 1.07 #

*:与 A 组比较,$P < 0.05$;#:与 A 组比较,$P < 0.01$

表 2 TrACP 与临床相关指标的相关性分析

指标	曲线下面积(AUC)	标准误(SE)	95% 置信区间(CI)
PSA	0.789	0.082	0.744 ~ 0.929
ALP	0.132	0.049	0.385 ~ 0.753
ALT	0.089	0.056	0.423 ~ 0.688
TrACP	0.821	0.511	0.722 ~ 0.907

ROC 曲线分析:ROC 曲线下面积(AUC),TrACP 的标准误(SE)均大于 ALP 和 ALT 的标准误值,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而 TrACP 与 PSA 的 ROC 曲线交叉,($AUC \pm SE$)比较无显著性差异。

3 讨论

恶性肿瘤骨转移的检测对选择治疗方案具有重要的临床意义,其目的在于尽早发现骨转移,评价有无骨转移的并发症(如病理性骨折、脊髓压迫等),监测治疗反应,指导活检组织检查定位[3-7]。目前,检测前列腺癌骨转移的主要手段为全身放射性骨扫描(ECT),可比 X 线检查提前 3 ~ 6 个月发现骨转移灶。X 线检查的敏感性较低,核素检查有检查不便和辐射的缺点,尽管最近也有报道 BS、18F-FDG PET、MRI 对前列腺癌骨转移的诊断有意义,但是 BS 主要是用于前列腺癌高危骨转移和局部进展期的患者,18F-FDG PET、MRI 应用时有一定的局限性,且费用昂贵,因此限制了这些方法在临床应用的实用性,直到今天尚无一种比较理想的方法。寻找新的、更具有临床实用价值的检测方法,特别是能够尽早发现、预测前列腺癌骨转移的发生,在前列腺的治疗中具有重要的临床意义。

破骨性骨转移是转移性骨肿瘤中最常见的类型，可发生于许多实体性肿瘤中，尤其是乳腺癌和前列腺癌[7]。很多动物试验表明，破骨性骨转移是由于破骨细胞的过度激活所致，而并非肿瘤细胞直接作用的结果，因此，破骨性骨转移被认为是破骨细胞功能的活化和成骨细胞功能的抑制[8]。在肿瘤细胞骨浸润转移的早期阶段，经常伴有破骨细胞明显的增生性改变[9]，破骨细胞增生在骨转移中的重要性表现在破骨细胞通过溶骨性骨破坏释放并激活存在于骨组织中的一系列生长因子，而这些生长因子对于维持肿瘤细胞在骨组织中的生存和恶性增殖是必需的。临床试验显示，通过抑制破骨细胞的作用，可减少前列腺癌骨转移中骨质破坏的发生[10]。

抗酒石酸酸性磷酸酶(TrACP)主要由破骨细胞所释放，在骨吸收过程中，破骨细胞活跃，同时大量分泌这种酶，作为破骨细胞释放的一种同工酶，TrACP活性可以反映破骨细胞的活性和骨吸收的状态[11]。前列腺癌发生骨转移时，特别是骨转移发生的早期及进展过程中，破骨细胞的活性增强，功能活跃，本研究的结果也表明前列腺癌骨转移病例组的血清TrACP含量明显高于无骨转移的前列腺癌病例组，同时高于良性前列腺增生病例组和健康对照组。这是由于前列腺癌转移至骨骼后，影响了正常的骨代谢，TrACP由破骨细胞产生和分泌后，进入破骨细胞和骨表面的间隙，并能够在血清中检测得到，使破骨细胞的活性相对增强。

本研究病例中已经除外了骨代谢疾病等，因此可以推断TrACP的增高是前列腺癌患者发生骨转移以后，破骨性骨破坏造成的结果。骨转移患者血清中的高水平TrACP来源于骨转移灶中的破骨细胞分泌。

PSA是当今用以诊断前列腺癌的重要指标，其敏感度为77.7%～86.7%，但特异性不高，血清PSA与前列腺癌的危险性直接相关，尽管目前PSA在临床中仍被用来监测前列腺癌的进展、评估治疗效果，但是并不能判定有无骨转移的存在。很多低水平的前列腺癌并不分泌高水平的PSA[12]，同时，内分泌治疗能够降低体内的雄激素水平，使前列腺出现部分萎缩，大幅度地降低了PSA数值；另外，对服用5-a还原酶抑制剂患者以及行放疗、手术治疗的患者出现骨转移的判断增加了难度。前列腺癌患者中有70%～80%或迟或早会发生骨转移，为血行播散所致，病灶常随机分布，骨显像发现骨转移A期仅7%阳性，B期15%阳性，C期25%阳性，D期60%阳性[13]。本研究采用检测患者血清中TrACP的方法具有操作简便、费用低廉、结果得出迅速的优点，对于前列腺癌骨转移具有更直接的诊断价值和预测价值。ROC曲线分析显示，TrACP的诊断价值高于ALP，与PSA联合应用，则对前列腺癌骨转移的诊断具有更高的价值。另外，本研究中前列腺癌患者的血清TrACP含量与PSA水平、Gleason和病理分级呈正相关关系，在一定程度上表明了TrACP含量与前列腺癌的恶性程度密切相关，因此通过监测前列腺癌患者的血清TrACP含量，对了解前列腺癌的生长状态、判断病程进展、预测骨转移的发生具有重要的临床意义。

[参考文献]

[1] Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients[J]. Hum Pathol, 2000, 31(5): 578－583.

[2] B Biedermann, M Pless, R Herrmann. 耐激素性前列腺癌的化学治疗[J]. 德国医学, 2000, 17(5): 291－293.

[3] Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2942－2953.

[4] 史焕新，宋丽萍. 血清CA15-3、TRACP5b、B-AKP测定对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(29): 72－75.

[5] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-flu0ride PET, and 18F-flu0ride PET/CT[J]. J Nucl Med, 2006, 47(2): 287－297.

[6] Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases[J]. Prostate, 2005, 65(2): 178－187.

[7] Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 1655－1664.

[8] Sapi E. The role of CSF-1 in normal physiology of mammary gland and breast cancer: an update[J]. Exp Bjol Med (Maywood), 2004, 229(1): 1－11.

[9] Brubaker KD, Corey E, Brown LG, et al. Bone morphogenetic protein signaling in prostate cancer cell lines[J]. J Cell Biochem, 2004, 91(1): 151－160.

[10] Thomas BG, Hamdy FC. Bone morphogenetic protein-6: potential mediator of osteoblastic metastases in prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2009, 3(4): 283－285.

[11] 甘洁良，朱汉民. 抗酒石酸酸性磷酸酶的测定及临床意义[J]. 上海医学检验杂志, 1997, 12(1): 31－32.

[12] AV D'Amico, MH Chen, SB Malkowicz, et al. Lower prostate specific antigen outcome than expected following radical prostatectomy in patients with high grade prostate and a prostatic specific antigen level of 4 ng/ml. Or less[J]. J Urol, 2002, 167(5): 2025－2030.

[13] 郭应禄. 前列腺增生和前列腺癌[M]. 北京：人民卫生出版社, 1998: 175－242.

(编辑：杨 颖)