维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)04-0423-02

血清嗜铬粒蛋白 A 在前列腺癌诊断中的临床意义

王 明,蔡运林

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨嗜铬粒蛋白 A(CgA)在前列腺癌(PCa)中的表达及意义。方法:采用放射免疫方法测定 27 例前列腺癌、27 例前列腺增生症患者及 5 例健康志愿者的血清 CgA、前列腺特异性抗原(PSA),分析各组 CgA 和 PSA 的水平。结果:PCa 患者血清 CgA(98.7±69.42),与健康对照组(32.68±26.58)及 BPH 组(44.7±40.86)比较有显著意义($P<0.05$)。血清 CgA 水平随癌分期的升高而升高,D 期患者血清 CgA 水平明显高于正常对照组及其他各期 PCa($P<0.01$)。结论:血清 CgA 水平可应用于前列腺癌的诊断,尤其对 PSA 阴性或伴有远隔转移的病例具有重要意义。

【关键词】前列腺肿瘤;嗜铬粒蛋白类;放射免疫

【中国图书分类法分类号】R737.25 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-05-29

Clinical significance of serum chromogranin A in diagnosis of prostate cancer

WANG Ming, et al

(*Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the application of chromogranin A (CgA) as a marker in the diagnosis of prostate cancer. *Methods*: Serum CgA and serum prostate-specific antigen (PSA) were detected by immunoradiometric essay in 27 cases of prostatic carcinoma, 27 cases of benign prostate hyperplasia (BPH) and 5 cases of healthy subjects. *Results*: Serum CgA (98.7±69.42) in patients with prostatic carcinoma was significantly higher than that in healthy subjects (32.68±26.58) and in patient with BPH (44.7±40.86) ($P<0.05$), and it increased with escalation of clinical stage. Serum CgA at D stage was significantly higher than that in bealthy subjects and patient at B and C stage of prostate cancer ($P<0.01$). The combined assay of serum PSA and CgA could raise the detection rate of prostate cancer. The sensitivity of parallel trials reached 85.2% and the specificity of serial trials reached 96%. *Conclusions*: The determination of serum levels of CgA is useful in the diagnosis of prostatic cancer, especially for patients who are PSA negative or have distant metastasis.

【Key words】Prostatic neoplasms; Chromogranins; Radiommunoassay

嗜铬粒蛋白 A 为神经内分泌(NE)细胞的一种特异蛋白,在很多神经内分泌肿瘤中有表达,可作为肿瘤标志物,用于监测肿瘤的发展与转移。近年来研究发现,前列腺癌组织中广泛存在神经内分泌分化,其分化程度及嗜铬粒蛋白 A 表达与前列腺癌的分期,分级和预后有关。本组通过放射免疫方法测定前列腺癌患者血清 CgA 含量,探讨 CgA 在前列腺癌诊治中的临床意义。

1 材料与方法

2002 年 2 月至 2004 年 11 月在我院及协作医院接受治疗的前列腺癌组 27 例,为 2002~2004 年在我院及协作医院接受治疗病人(经手术切除之前列腺癌标本或经直肠穿刺获取之前列腺癌组织作为病理确诊),年龄 57~80 岁,平均 70 岁。Jewett-Whitmore 分期:B 期 9 例,C 期 5 例,D 期 13 例。同期检测 27 例前列腺增生患者(术后前列腺标本病理确诊)及 5 例健康志愿者,前列腺增生病人年龄 54~81 岁,平均 65 岁,健康志愿者组年龄 35~48 岁,平均 40 岁。患者无其他神经内分泌肿瘤的证据,取血前 48h 内不作指诊。所有血清标本均经离心去上清液后-70℃保存。

CgA,PSA 检测试剂盒为法国 CIS Biotechnologies international 产品。

放射免疫方法检测血清 CgA 和 PSA,按说明书操作。

统计学方法采用配对 t 检验。

2 结 果

参照文献[1]将血清 CgA 临界值定为 100ng/ml,PSA 临界值定为 5ng/ml。

作者介绍:王 明(1963-),男,副主任医师,硕士,主要研究方向:泌尿系肿瘤的微创治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

前列腺癌患者血清 CgA 和 PSA 水平均高于 BPH 组和健康组($P<0.05$);BPH 组与健康组相比差异无显著意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 各组血清 CgA 和 PSA 水平($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	CgA(ng/ml)	PSA(ng/ml)
健康组	5	32.68±26.58	2.9±1.65
BPH 组	27	44.7±40.86	4.45±4.32
PCa 组	27	98.7±69.42*	21.5±19.9

注:* 与健康组及 BPH 组比 $P<0.05$

PCa 组患者随病情进展,血清 CgA 和 PSA 水平呈逐渐增高趋势,D 期患者血清 CgA 明显高于其他组(表 2),对照组 CgA 和 PSA 高于临界值者分别为 2 例和 8 例,PCa 组 B、C、D 期 CgA 高于临界值分别为 3、2、7 例,PSA 高于临界值者分别为 5、4、10 例。

表 2 前列腺癌患者不同临床分期中的血清 CgA 和 PSA 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CgA(ng/ml)	PSA(ng/ml)
BPH 组	27	44.7±40.86	4.45±4.32
PCa 组			
B 组	9	82.9±55.8▲	5.55±4.62
C 组	5	87.3±59.6▲	26.54±17.1
D 组	13	111.75±74.9▲*	30.65±28.1

注:* 与 B,C 组比 $P<0.05$;▲与 BPH 组比 $P<0.01$

单独或联合应用 CgA 和 PSA 两种标志物检测前列腺癌所得结果见表 3。CgA 和 PSA 任何 1 项阳性(平行实验)作诊断标准,灵敏度达 85.2%;若 2 项均为阳性(系列实验)作为诊断标准,特异度 96%。

表 3 血清 CgA、PSA 单用或联合使用诊断前列腺癌的评价(%)

诊断指标	CgA(100ng/ml)	PSA(5ng/ml)	CgA+PSA 平行实验(1 项阳性)	CgA+PSA 系列实验(2 项阳性)
灵敏度	44.4	66.7	85.2	33.3
特异度	92.6	70.4	59.2	96
准确度	50	68.5	72.2	65
阳性预测植	85.1	64.3	67.6	90
阴性预测植	62.5	67.8	80	59

3 讨 论

在前列腺上皮细胞中有不同种类的 NE 细胞,近年的研究表明,前列腺癌组织中存在有明显的 NE 分化。Abrahamsson 等[2]研究发现,前列腺癌存在神经内分泌分化,特别是在有远隔转移者中,其分化率可达 50%~100%。用何种抗血清能够准确的检测组织中的 NE 分化,就可能反映前列腺癌的一些生物特性。CgA 是一种酸性基质糖蛋白,广泛存在于神经系统和 APUD 系统中。CgA 是前列腺癌组织中 NE 细胞最敏感的标志物,表达率高达 84%[3]。2002 年 Isshiki S[3]等研究发现免疫活性的人类血清嗜铬粒蛋白 A 对各种损害相当稳定,它对血 PSA 较低的前列腺癌是一种有用的标志物,故可用于前列腺癌的临床诊断。2003 年 Isshiki S 等[4]发现分化较差的前列腺癌比分化较好的前列腺癌有较高的嗜铬粒蛋白 A。Schmid 等[5]发现在前列腺癌中,随肿瘤分级增加 CgA 减少,故作为前列腺癌细胞的标志物可能不真正代表性细胞数。我们研究发现前列腺癌患者血清 CgA 水平明显高于对照组,且随前列腺癌分期的升高而升高。说明 CgA 对前列腺癌的诊断,尤其是对伴远隔转移的进展期前列腺癌的监测及诊断有重要意义[6]。

Kadmon 等[1]认为前列腺癌干细胞在分化中主要沿外分泌和神经内分泌两个路经。雄激素存在的情况下外分泌优先,而在雄激素缺乏的情况下神经内分泌途径优先。本组 27 例患者 11 例 CgA 升高,其中有 4 例 CgA 升高而 PSA 正常,与文献报道一致[7]提示 CgA 作为神经内分泌细胞的一种分泌产物在前列腺癌细胞只存在神经内分泌途径不产生外分泌标志物的情况下,可以看作是前列腺癌的唯一标志物。另外一些患者血清中的外分泌标志物与内分泌标志物均升高,是一种外分泌-内分泌肿瘤共存的类型。结合本组实验,CgA 和 PSA 联合检测可明显提高前列腺癌的诊断价值。

CgA 作为神经内分泌细胞的血清标志物可用于前列腺癌尤其是血清 PSA 正常或伴有远隔转移的前列腺癌患者的诊断和预后判断。CgA 是神经内分泌细胞分泌的一种特殊产物,不为前列腺癌所特有,在其他神经内分泌肿瘤病例中亦会升高,因此临床应与 PSA 联合应用,并结合其他资料综合判断。

参 考 文 献

[1] Kandmon D,Thompson TC,Lynch GR,et al.Elevated plasma

(下转第 427 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 不同念珠菌对抗真菌药物的敏感性(mg/L)

真菌	株数	二性霉素 B	酮康唑	咪康唑	伊曲康唑	伊曲康唑	氟康唑	5-氟胞嘧啶	特比奈芬
白念珠菌	94	0.03~4	0.015~0.5	0.03~8	0.015~4	0.015~4	0.06~≥64	0.03~≥32	0.25~≥8
热带念珠菌	6	0.03~2	0.03~0.5	0.015~8	0.015~0.25	0.015~0.25	0.25~≥64	0.125~≥32	≥8
克柔念珠菌	4	0.125~2	0.06~0.5	0.25~2	0.25~4	0.25~4	0.25~≥64	0.25~0.5	≥8
光滑念珠菌	4	0.25~2	0.03~0.5	0.06~8	0.03~0.5	0.03~0.5	8~≥64	0.125~1	≥8
近平滑念珠菌	2	1	0.06~0.125	0.25~0.5	0.03~0.25	0.03~0.25	0.5~4	1~2	≥8

势。同时,新的抗真菌药物的相继问世和抗真菌药物的大量不合理应用,使临床分离的致病真菌对或多种抗真菌药物耐药现象不断增加。因此,应加强真菌耐药性监测,指导临床合理用药。

本文鉴定分析 110 株来自念珠菌性龟头炎、阴道炎和口腔炎的菌株,共检出 5 个菌种,其中依然以白念珠菌检出率最高占 85.45%,与国内报道接近[1,2],而美国流行病学研究发现,白念珠菌过去是最常见的念珠菌病的病原菌,但近来检测结果提示白念珠菌仅为 55%,非白念珠菌为 45%[3],与我们的结果差别较大,可能与标本来源于不同人群、地区及不同时间有关。

各种抗真菌药物中,二性霉素 B、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑和 5-氟胞嘧啶对念珠菌均有良好的抗菌活性,其中酮康唑和伊曲康唑的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 值相对较低,但伊曲康唑的 MIC_{50} 和 MIC_{90} 值最接近,提示其抑菌力更强。对氟康唑耐药的菌株对伊曲康唑依然敏感,未发现二者交叉耐药现象。咪康唑的耐药率较高,且多为念珠菌性阴道炎的患者,可能与长期不正规使用咪康唑栓剂有关。特比奈芬基本耐药,故不主张用特比奈芬治疗念珠菌病。

本试验的药敏结果与文献报道不尽相同[4],可能与不同人群、地区、时间以及抗真菌药物的使用情况有关,因此强调常规开展真菌菌种鉴定和药敏试验的重要性,以指导临床合理用药。

参 考 文 献

[1] 刘 方,李春阳.四种抗真菌药对 106 株院内感染念珠菌的药敏试验[J].中华皮肤科杂志,2001;34:450-451.

[2] 陈求刚,陈冬梅,建 美,等.727 株真菌的分布与药敏分析[J].中国微生态杂志,2001;13:99-100.

[3] Rangel-Frausto MS, Wiblin T,Blumberg HM,et al.National Epidemiology of Mycoses Survey. Variations in rates of Candida Bloodstream Infections due to candida species in Seven surgical I-CUs and six Neonatal ICUs[J].Clin Infect Dis,1999;29:253-258.

[4] 徐英春,王 澎,陈民钧.辉瑞公司全球多中心酵母菌敏感性监测结果[J].中国抗感染化疗杂志,2003;3(3):187-190.

(上接第 424 页)

chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma[J].J Urol,1991;146:358-361.

[2] Abrahamsson PA,Wadstrom LB,Alumets J,et al.Peptide-hormone and 5-HT immunoreactive tumor cell in carcinoma of prostate [J].Pathol Res Pract,1987;182:298-232.

[3] Isshiki Shinzou,Akakura.Chronogranin A concentration as aserum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer[J].J Urol,2002;167(2,Part 1 of 2):512-515.

[4] Isshiki S,Akakura K,Komiya A,et al.chromogranin a concentration as a serum marker to predict pognosis after endocrine therapy fot prostate cancer[J].J Urol,2003;169(6):2305.

[5] Schmid K,Helpap B,Totsch M,et al.Immnohistochemical locatization of chromogranin A and B and secretogranin Ⅱ in normal hyperplastic and neoplastic prostate[J].Histopathology,1994;24:233.

[6] Cussenot D,Villette JM,Cariou F,et al.Prognostic value of neuroendocrine,Markers in prostatic carcinoma [J].J Urol,1995;153:291-193.

[7] Alfre B,Luigi D,Alessandra M,et al.Circulating neuroendocrine marks in patient with prostate carcinoma [J].Cancer,2000;88:2591-2597.