维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0497-03

早期前列腺癌的实验室检查进展

李为兵
（第三军医大学西南医院泌尿外科，重庆 400038）

【中国图书分类法分类号】R730.43 【文献标识码】B 【收稿日期】2001-08-14

前列腺癌（Prostatic Cancer, PCa）是欧美国家男性泌尿生殖系中最常见的疾病，在男性恶性肿瘤中占33%，并成为美国仅次于肺癌的癌症致死原因[1]。我国为前列腺癌低发区，1995年上海地区调查显示该地区前列腺癌发病率约在2.2/10^5，与欧美国家相比相差20～30倍，但近年来也有上升的趋势[2]。前列腺癌症状隐匿，不易发现，晚期治疗困难，病死率高。因此，前列腺癌的早期诊断和预后判断是目前研究的重要焦点。而实验室检查因其简单有效、易于推广的特点，对于临床的早期诊治有着重要指导意义。

1 PSA相关指标

前列腺特异抗原（prostate specific antigen, PSA）是前列腺腺泡上皮和腺管细胞产生的一种糖蛋白，分子量为3.3～3.4KD，是一种丝氨酸蛋白水解酶，其主要功能为快速分解精囊分泌的精液凝固结构蛋白。自1986年PSA应用于临床以来，使前列腺癌的早期诊断率明显提高。但由于其只有前列腺的特异性，而非前列腺癌的特异性，临床上常有假阴性和假阳性病例发生。近年来提出的PSA密度（PSAD）、PSA速率（PSAV）、年龄特异性PSA范围和游离PSA比值（FTPSA）的概念，对于提高前列腺癌诊断的特异性和敏感性均有较大帮助[3~5]。

PSA密度（PSA density, PSAD）是指病人血中PSA浓度与自身前列腺体积的比值[6]。1987年，Stamey等发现PSA的血中浓度与前列腺上皮的数量及其性质有关。1989年由Benson首先提出了PSAD这一概念，认为PSAD可以提高PSA在前列腺癌诊断中的特异性。他们在41例前列腺癌和20例BPH病人之间PSAD值进行了比较，结果显示两组PSAD值有显著差异。前列腺癌患者PSAD均值为0.581，而BPH患者PSAD均值为0.044，提示PSAD在鉴别前列腺良恶性病变时优于单独测定PSA。对于PSA在4～10 μg/L之间的病人，取阈值0.10~0.15，可以明显的减少前列腺癌的漏诊率，提高诊断的准确性。最近有人提出了PSA与前列腺移行区体积之比（PSADT）这一概念，认为当PSA在4～5 μg/L之间时，以0.25为阈值，早期检出前列腺癌的敏感性和特异性均比PSAD更好。

PSA速率（PSA velocity, PSAV）是指PSA浓度每年净增的值[7]。由Carter于1992年首次提出，他们对一组病人的PSA浓度变化进行了连续9年的观察，期间发现PSAV>0.75的患者其发生前列腺癌的可能性可达90%以上，而且不论PSA值大小均有较高的特异性。

由于血液中PSA的浓度随年龄的增加而升高，于是有人提出了年龄特异性PSA范围这一概念。根据这一观点，Reissigl[8]于1995年对21078例患者进行了PSA检测，结果表明使用年龄特异性PSA范围可有效提高年轻病人的检出率，减少不必要的老年患者的活检率。

表1 年龄特异性PSA的参考值

年龄（岁）	PSA（μg/L）
40~49	2.5
50~59	3.5
60~69	4.5
70~79	6.5

游离PSA和游离PSA比值（fPSA/tPSA）1991年，Lilja[9]等报道认为血液中存在多种形式的PSA，其中大部分是与α_1-抗糜蛋白酶（α_1-ACT）结合的结合型PSA（C-PSA），占85%，另有少量的无酶活性游离型PSA（fPSA），占15%。不同分子形式的PSA在不同的前列腺疾病中所占的比例也不同，在前列腺癌患者中，C-PSA明显增多，占90%以上，而在BPH中f-PSA增多达30%，因此，测定tPSA、fPSA和fPSA/tPSA比值有助于诊断和鉴别诊断前列腺增生和前列腺癌。周永列[10]等通过对22例前列腺癌和48例BPH患者的血清tPSA和fPSA检测，并计算fPSA/tPSA比值，以0.15作为判断上限，其诊断敏感性为90.9%，特异性为87.5，均明显优于fPSA和tPSA的单独检测结果。

2 雄激素受体（Androgen receptor，AR）

雄激素在前列腺癌发生发展中的作用一直是前列腺癌研究中的一个重要内容[11]。近年来，多个研究表明，AR表达水平和基因突变与前列腺癌的发生有密切关系，对其治疗及预后有重要指导意义。Brolin运用放射配基结合实验及免疫组化方法研究发现前列腺癌细胞中AR含量明显高于正常前

作者介绍：李为兵（1963- ），男，副教授，硕士，
主要研究方向：泌尿系结石及尿流动力学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

列腺和前列腺增生组织，雄激素依赖的前列腺细胞AR呈阳性，而前列腺不依赖的前列腺癌细胞AR阴性，说明，雄激素通过起细胞内的雄激素受体发挥作用。Chodak也得出了相同的结论。因此，测定前列腺癌细胞AR水平有助于临床上前列腺癌与良性前列腺增生的鉴别诊断，同时可帮助判定肿瘤是否为雄激素依赖型，指导临床内分泌治疗。1999年，张勇[12]等采用放射配基结合实验和多聚酶链反应-单链构像多态分析对前列腺癌和前列腺增生患者前列腺组织中的AR表达水平和突变情况进行了分析，结果表明AR表达水平和突变与前列腺癌的发生呈正相关。作者认为了解前列腺癌组织中的AR表达水平和突变有助于临床判断预后及疗效，AR基因突变可能是导致内分泌治疗效果不佳的重要原因。

3 前列腺酸性磷酸酶(Prostatic Acid Phosphatase, PAP)[13]

酸性磷酸酶（Acid Phosphatase, ACP）广泛存在于前列腺、肝、脾、骨髓、红细胞及血小板等组织细胞中，PAP是由前列腺上皮细胞分泌的一种酸性糖蛋白，作为ACP的一种同功酶，是男性血清ACP的主要来源。临床上使用PAP作为一种前列腺癌标志物已有50多年的历史，越来越多的研究结果对使用PAP作为前列腺癌标志物提出了不同的观点。国内蔡碧涓对一组前列腺疾病病人PAP进行了测定，前列腺癌患者阳性率为68.4%，其中有转移病例阳性率为100%，BPH阳性率为21.1%，两者具有显著差异，BPH组与正常组比较则差异不明显，而慢性前列腺阳性率约20%～30%左右。但黄翼然[14]等研究表明，对于A、B期的前列腺癌患者，其血清PAP并无明显增高。Salo等也得出了相同的结果。这说明虽然根据血PAP诊断前列腺癌，其敏感性和特异性都不够理想，诊断晚期前列腺癌的阳性虽不低，用以筛选早期前列腺癌却有一定困难。但上述作者也指出，C~D期患者PAP检出率明显增高，它对诊断晚期前列腺癌、明确的前列腺癌的分期、疗效监测仍有一定的价值。

4 骨源性标志物

骨钙素（Osteoealcron，Oc）和骨碱性磷酸酶同功酶（Bone Isoenjyme of Alkaline phosphatase，BISOAP）是两种骨代谢性标记物，其活性能反映成骨性增生的程度。Oc是骨骼非胶原蛋白的主要成分，占骨骼蛋白总数的20%，BISOAP是骨质沉淀过程中所产生的酶。Marcellini[15]等采用放免法对一组前列腺前列腺癌患者两项指标进行了测定，结果显示，前列腺癌骨转移患者中Oc阳性率为71%～89%，BISOAP为83%～90%，而无骨转移的患者中，两者的阳性率为0～17%和25%，故作者认为二者可作为前列腺癌进展的两种标记物，对前列腺癌骨转移的早期诊断及检测骨转移变化有重要意义。与PAP和PSA相比，Oc和BISOAP特异性更高，可替代骨扫描进行前列腺癌骨转移监测，但应注意与增生性骨病相鉴别。

5 胰岛素类生长因子（IGF-I）

胰岛素样生长因子是一类氨基酸序列和功能与胰岛素相似的促细胞生长多肽。近年有报道IGF对前列腺细胞有促分裂和抗细胞凋亡作用，在前列腺增生性疾病中发生表达的改变。IGF在前列腺癌形成中的作用方式尚未完全了解，但人们普遍认为IGF是目前与前列腺癌相关最密切的物质之一。1998年Chan将152名前列腺癌男性与其他152名年龄和其他因素相似的非癌症患者的IGF含量进行了对比，结果发现前列腺癌患者平均IGF含量明显高于非癌症患者，而且那些IGF含量高的男性比含量低的男性癌症发病率多4倍，说明IGF含量的增高可以使前列腺癌发病率增加。因此IGF的检测对早期前列腺癌的早期诊断和治疗有重要意义。但也有人提出了不同的意见，他们在实验中并未检测到前列腺癌患者血清中IGF增高，但他们发现胰岛素样生长因子结合蛋白-2（IGFBP-2）在早、中期前列腺癌患者中有明显的升高。因此，IGF与前列腺癌发生发展的关系及其作用仍需进一步研究。

6 精浆蛋白（seminoprotein，γ-sm）

精浆蛋白是一个比前列腺酸性磷酸酶更特异、更敏感的一种前列腺癌的特异性标记物。郝晓柯[17]等使用^{131}I标记的抗人精浆蛋白抗体（^{131}I-γ-sm-McAb）静脉注入体内对13例患者进行检测，阳性率为100%，不仅能显示原发病灶大小、形态、数目，还能显示转移病灶大小、部位，确定转移灶来自前列腺。

7 核仁组成中心区嗜银蛋白（Ag-Nucleolar Organizer Region，AgNOR）

核仁组成区是细胞核仁中的DNA片段，在蛋白质合成中起重要作用，其中含嗜银蛋白，AgNOR是银离子与核仁组成区的rRNA相关组蛋白结合所形成的颗粒[18]。近来研究表明恶性肿瘤AgNOR记数显著高于良性肿瘤。余永伟等应用核仁组成区染色技术系统观察了92例前列腺增生性疾病患者前列腺组织核仁组成区（AgNOR）的数量变化，结果显示前列腺癌AgNOR记数显著高于良性前列腺增生，前列腺平均AgNOR记数与组织学分级关系密切，随肿瘤的分级增高而增高，不同分级之间差异显著，提示AgNOR颗粒与前列腺癌的分化程度有关。因此观察AgNOR数目、大小、形态和分布规律，对前列腺癌诊断、肿瘤分级、临床分期、预后判断有重要意义。

8 前列腺特异性膜抗原（prostate specific

维普资讯 http://www.cqvip.com

membrane antigen, PSM）

PSM是一种膜糖蛋白，1987年首先由Horosewicz报道，Troyer[19]等进一步证实PSM具有极好的组织特异性，主要存在于人类正常及良、恶性前列腺组织中。Grasso[20]等RT-PCR法在PSA和PSM对比研究中发现，有转移的前列腺癌患者中PSA阳性率为64%，PSM为91%；无转移的PSA阳性率为14%，PSM为43%，因此作者认为PSM是一个较PSA更为敏感的指标。

总之，前列腺癌的诊断方法虽经不断改进，但仍无一种最敏感而可靠的方法，随着研究的不断深入，将有助于揭示前列腺癌的发病机制，更好的诊断和治疗前列腺。

参 考 文 献

[1] Walsh PC, Combell's Urology, 7th ed, W B. Saunder's company, 1997.

[2] 邓 杰，高玉堂，谢 桐，等. 前列腺癌的临床流行病学研究[J]. 肿瘤，1995;15(4):340-342.

[3] 葛京平，许 宏. PSA相关指标诊断早期前列腺癌的研究进展[J]. 男科学报，1999;5(5):97-99.

[4] M Lukes, M Urban, M Zalesky, et al. Prostate-specific antigen: current status[J]. Folia-Biol-(Praha). 2001;47(2): 41-49.

[5] SB Rosalki, FJ Rutherford. Prostate-specific antigen and prostate cancer[J]. Int J Clin Pract, 2000; 54(9): 611-613.

[6] 葛京平，高建平，许 宏，等. PSA密度对PSA浓度轻度升高且肛指检查正常的前列腺癌诊断的意义[J]. 中华男科学，1998;4(4):237-238.

[7] SJ Freedland, F Dorey, WJ Aronson. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. Urology. 2001;57(3): 476-480.

[8] Reissigl A, Laurell CB, Lilji H. Comparison of different prostate-specific antigen cut point for early detection of prostate cancer: results of a large screening study[J]. Urology, 1995;46 (2): 662-667.

[9] Richie JP, DeKernion JB, Walsh PC, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trail[J]. JAMA, 1998;279(19): 1542-1546.

[10] 周永列，刘建栋. 游离PSA/总PSA比值诊断前列腺癌的临床意义[J]. 中华实验外科杂志，1999;16(6):508-509.

[11] JS Montgomery, DK Price, WD Figg. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer[J]. J-Pathol. 2001; 195(2):138-146

[12] 张 勇，桂治宁，王晓波，等. 雄激素受体对前列腺癌内分泌治疗的预后评价[J]. 中华核医学杂志，1999;16(1): 16-18.

[13] Lin MF, Lee MS, Zhou XW, et al. Decreased expression of cellular prostatic acid phosphatase increases tumorigenicity of human prostate cancer cells[J]. Cancer-Res. 2001;61(5):1919-1926.

[14] 朱翠英，袁济民，黄翼然. 前列腺特异抗原和酸性磷酸酶测定用于鉴别前列腺癌和前列腺肥大[J]. 标记免疫分析与临床，1996;4(3):125-128.

[15] 况应敏。前列腺癌的早期诊断近况[J]. 云南医药，1996;17(3):230-232.

[16] 迟伟玲，刘贤锡. 前列腺癌的早期信号--IGF-1[J]. 生命的化学，1999;19(1):39-40.

[17] 郝晓柯，武国军，白玉洁，等. 抗人精浆蛋白单链抗体的构建及表达[J]. 中华泌尿外科，1999;20(1):5-8.

[18] 余永伟，张熔洲，泰洪义. 前列腺癌、非典型性增生的AgNOR数量变化的初步研究[J]. 中华泌尿外科杂志，1994;12(1):47-49.

[19] Troyer JK, Beckett ML, Wright GL, et al. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids[J]. Int J Cancer, 1995; 62(5): 552-558.

[20] Grasso YZ, Gupta MK, Levin HS, et al. Combined nested RT-PCR assay for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer patient: Correlation with pathological stage[J]. Cancer Res, 1998;58(7): 1456-1459.

（上接第496页）

Neuroscience Letters, 2002; 324(2):105-108.

[20] Beitz E, Schultz JE. The mammalian aquaporin celluar water channel family: a promising drug target[J].CurMed Chem, 1999; 6(6):457-467.

[21] Papadopoulos MC, Saadoun S, Davies DC, et al. Emerging molecular mechanisms of brain tumour oedema[J]. Br J Neurosurg, 2001;15(2): 101-108.

[22] Solenov EI, Vetrivel L, Oshio K, et al. Optical measurement of swelling and water transport in spinal cord slices from aquaporin null mice[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2002; 113(1):85-90.

[23] Huang D, Chen P, Chen S, et al. Expression patterns of aquaporins in the inner ear: evidence for concerted actions of multiple types of aquaporins to facilitate water transport in the cochlea[J]. Hearing Research, 2002; 165(1-2):85-95.