维普资讯 http://www.cqvip.com

90-93

前列腺肿瘤，特异性抗原

前列腺特异性抗原的研究进展

R737.25-3

病理生理学教研室 段 红 综述 段积华 审校

中图分类号 R737.25

前列腺癌是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤之一。在美国，前列腺癌的死亡率从1930年的14/10万增加到1985年的23/10万，居男性癌肿死亡率的第二位[1]。据国内资料统计，70年代前列腺癌的发病率较60年代增加70%，居男性泌尿生殖系恶性肿瘤增长率的首位[2]。由于前列腺癌的发病较隐蔽，发现时50%的病人已有转移。而早期诊断又

量较正常人明显增高。但国外研究提示，糖尿病患者24hPRL分泌类型与正常人无差异。

5.3 糖尿病时垂体后叶激素（抗利尿激素和催产素）变化[25,26]

国内测定了46例NIDDM患者血浆抗利尿激素（ADH）和催产素（OT），发现血糖正常组ADH无显著改变，血糖轻度升高和中、重度升高组则有显著和非常显著增高。OT仅在血糖中、重度升高时才显著升高。形态研究提示，下血脑——神经垂体复合体活动增强。下丘脑的垂体后叶激素合成增强，而神经垂体轴突内的分泌颗粒被耗竭。

5.4 糖尿病时肾上腺素（E）和去甲肾上腺素（NE）的改变[27]

实验证明，IDDM患者24小时尿E排泄量较正常人明显增加，尿NE排泄量与正常人相近。而NE/E比值明显下降。这些病人糖代谢得到很好控制后，比值仍较正常人低。

参 考 文 献

1. 张胜兰，等．中华内分泌代谢杂志 1987;3:92
2. Gavin LA,et al. Diabetes 1981;30:694
3. 王德林，等．白求恩医科大学学报 1990;6:481
4. Bestetti GE,et al.Virchows Arch B 1987;53:69
5. 唐纪平，等．重庆医科大学学报 1989;14:125
6. Mitsuma T, Nogimori T. Endocrinol 1982;29:695
7. Rebuffat p,et al.Endocrinology 1988;123:949
8. Colby HD,et al.J steroid Biochem 1988;29:731
9. 陆菊明，等．中华医学杂志 1987;67:543
10. 朗江明，等．中华内分泌代谢杂志 1987;3:174.136
11. Rebuffat P,et al.Virchows Arb B 1988;56:13
12. Fushimi H, et al.Diabetes Res Clin Pract 1989;6:297
13. 朱粟文，等．吉林医学 1990;3:148
14. Anderson JE,Thliveris JA.Anat Rec 1986;214:378
15. Anderson JE,Thlivevis JA.Am J Anat 1987;180:41
16. Rossi GL,Bestetti G.Diabetologia 1981;21:476
17. Meurer KA,et al.J Reprod Fertil 1991;91:187
18. Garris DR,et al.Anat Rec 1985;211:434
19. Bestetti G,et al.Endocrinology 1985;117:208
20. Valdes CT,et al.Neuroendocrinology 1990;51:406
21. Rossi Gl,et al.Diabetes 1989;38:1301
22. Press M,et al.N Engl J Med 1984;310:810
23. 潘长玉，等．中华医学杂志 1984;64:576
24. 沈稚舟，国外医学（内科分册） 1989;16:262
25. 张景隆，等．实用内科杂志 1990;10:576
26. Lincolin J,et al.J Hirnforsch 1989;30:429
27. Del Rio G,et al.J Clin Endocrinology Metab 1989;68:555

（收稿日期 1994-12-14）

维普资讯 http://www.cqvip.com

较困难，所以人们一直在寻找一种理想的早期诊断手段。1979 年 Wang[3]等成功地从前列腺组织内分离出前列腺特异性抗原（Prostate speoific antigen，PSA）。经过多年的临床实践证明 PSA 是一比经前列腺酸性磷酸酶（Prostate acid phosphatase，PAP）特异性更高、敏感性更强的肿瘤标记物。近年来，国内外对前列腺特异性抗原的研究有较大进展，现将这方面的研究概况综述如下：

1 PSA 的由来及分子生物学特性

1971 年日本 Hara[4]首先在精浆中发现 PSA，当时命名为 γ-精蛋白。1973 年、Li 和 Beling[5]也发现该蛋白，按照它在传统电泳中迁移率称之为 E_1 抗原。Sensabaugh[6]根据其分子量大小把它命名为 P^{30}。1979 年，Wang 等从前列腺组织中分离纯化出一种与前列腺组织有特异性的抗原，因而命名为前列腺特异性抗原（PSA）。

PSA 是一种单链糖蛋白，分子量约 33～34KD，由前列腺上皮细胞大量分泌。Ip 范围为 6.8－7.5。PSA 的全部氨基酸顺序已经确定，为 240 个氨基酸残基组成的单一多肽链，有两个潜在的糖基侧链结合部位[7]。Reigman[8]等用 PSA 的 cDNA 片段作为杂交探针从人基因组 DNA 文库中分离出含有编码 PSA 的克隆，发现 PSA 基因有 4 个内含子和 5 个外显子。在功能上，PSA 是一种血管舒缓素样的丝氨酸水解酶[9]。它能把精囊内的高分子蛋白分解为小分子多肽，使凝块水解。它可在男性血清中出现，正常时浓度很低，女性体内不存在 PSA。

2 血清 PSA 的测定方法及影响因素

检测血清中 PSA 含量早期多采用酶联免疫吸附试验（ELISA），目前广泛使用 Tandem－R（Hybritech 法）和 Pros－check（Yang 法）测定血清 PSA。当用后两种方法测定同样的血液标本时可获得良好的直线性。Hortin[10]等建立了两种方法的直线回归方程为：Tandem－R = 1.85 Pros－check－0.41，r = 0.9888。上述三种方法的主要区别点见表 1。

表 1　测定血清 PSA 不同方法的比较

测定方法	基本原理	标　记	最低检测限（μg/L）	变异系数	正常值的参考范围（μg/L）
ELISA[11,12]	酶免疫法（EIA）	HRP、ALP 标记抗体	0.1	4.6～5.7%	0.1～2.6
Pros－check[13,14]	多抗放射免疫测定（RIA）	I^{125}标记抗原	0.25	5.5～7.1%	0～4.2
Tandem－R[15,16]	单抗免疫放射测定（IRMA）	I^{126}标记抗体	0.1	1.3～4.9%	0～4.0

其中 Tandem－R 法灵敏度高，变异系数最小，且为 FDA（the Food and Drug Administration）认可的。

前列腺处理方法对血清 PSA 浓度有影响。任何引起前列腺组织显著损伤的操作均可导致 PSA 假性升高。膀胱镜检可引起血清 PSA 增高 4 倍；前列腺的针吸活检可引起血清 PSA 水平超过活检前的 57 倍；经尿道切除术治疗前列腺肥大可引起术后血清 PSA 水平立即增加 53 倍[17]。经直肠超声似乎影响很小。1988，Brawer[18]等测定 26 例各种泌尿生殖系患者血清 PSA，直肠指检后无显著变化。另外，前列腺炎和急性尿储留时可引起血清 PSA 波度假性增高。

3　PSA 的特异性

由于 PSA 可在正常、肥大及恶性的前列腺组织中发现，因而 PSA 具有组织特异性，但没有肿瘤特异性。Bernstein[19]等采用了 Tandem－R 法检测了 225 例大于 50 岁男性人群的血清 PSA，结果发现 PSA < 11.5μg/L，诊断前列腺增生的可能性远大于前列腺癌，而 PSA < 3.5μg/L 前列腺癌非常罕见。PSA >

维普资讯 http://www.cqvip.com

22.8μg/ L，则揭示为前列腺癌，若 PSA > 54.6μg/L 则几乎没有良性疾病。Barak[20]等报道前列腺癌病人中约有 84.4 ~ 87% 的病人血清 PSA > 10μg/L。因而由上可知，PSA 作为前列腺癌的血清肿瘤标记物，有较高的特异性，可作为前列腺癌的筛选工具之一。

另外，PSA 作为免疫组化的标志物，在判断某些来源不明的转移灶具否起源于前列腺时，其特异性远远优于 PAP。而且，近年来有人报道非前列腺肿瘤和白细胞可出现 PAP 阳性反应，因而其判断价值受到限制[21]。而 PSA 具有前列腺器官特异性，PSA 免疫组化研究结果可见表 2：

表 2　PSA 免疫组织化学

资料	原发	前列腺癌 转移	前列腺癌 放疗	其他肿瘤
Nadji 等[9]	73/73	49/49	–	0/78
Verhon 等[22]	30/30	–	5/5	–
Ford 等[23]	63/65	16/17	–	0/13
Brawer 等[24]	–	–	33/33	–
Stein 等[25]	13/15	–	–	–
合　计	179/183	65/66	38/38	0/91

* 表中分数的分子表示阳性标本的数目，分母表示受检例数

从表 2 结果可知非前列腺肿瘤组织下表达 PSA，而原发性和转移性前列腺癌 PS 表达为 98%。

在反映前列腺癌病情进展的所有标记物中，PSA 是最为敏感的，其顺序为 PSA > PAP > 骨中碱性磷酸酶 > 骨中酸性磷酸酶 > 血清总碱性磷酸酶。PSA 之所以优于 PAP，可能是因为 PSA 的分子量为 30kD，而与 PAP 的 100kD 相比，前者更小些，能更快地透过前列腺基底膜。

4　PSA 与前列腺癌的关系

4.1　PSA 的检测与前列腺癌的筛选

任何肿瘤标志物最大的用途就是对肿瘤的筛选。一般理想的筛选试验应该是敏感性和特异性均为 90% 以上。PAP 的早期阳性率为 27 ~ 52%，晚期为 62 ~ 82%，敏感性为 33 ~ 67%[26,27]，因而 APA 不宜用作筛选。而 PSA 敏感性较高，早期阳性率为 62 ~ 70%，晚期为 85 ~ 100%，总的阳性率为 77 ~ 86.7%[28,29]。但是，由于前列腺肥大时 PSA 有时亦可增高，因而难于找出一个 PSA 值来区分前列腺肥大与前列腺癌。当 PSA 值取值不同时，它诊断前列腺癌的敏感性与特异性就不同。见表 3。

表 3　比较 PSA 临床诊断值的敏感性及特异性

PSA 临界线(μg/L)	敏感性	特异性
2.5	94%	44%[30-31]
4.0	68 ~ 75%	60 ~ 80%[14,19]
10.0	36 ~ 57%	88 ~ 96%[31-33]

从表 3 可知，当 PSA 取值较低时，其特异性低而敏感性高，反之，则反。由此可见，PSA 作为可治愈性前列腺瘤的一个早期检测物，若在单独使用时其筛选作用不很明显，如能结合直肠指检和（或）经直肠超声的结果，就有助于前列腺癌的早期检查及早期诊断。Benson[34]采用前列腺抗原密度（PSAD），即血清 PSA 值与前列腺体积之比值研究了 41 例前列腺癌和 20 例前列腺肥大的病人，显示了两者平均 PSAD 分别为 0.581 和 0.044，统计学上有显著性差异。其中 34 例 PSAD ≥ 0.1 者，33 例为前列腺癌，1 例为前列腺肥大。说明 PSAD 用于前列腺癌的鉴别诊断有很大帮助。

4.2　PSA 与前列腺癌的分期

Myrtle[16]等曾研究了 553 例不同期的前列腺癌的病人，其中 447 例（81%）病人血清 SA 增高，且 PSA 增高的百分数随着 A、B、C、D 期进程而逐渐增高。当血清 PSA > 4μg/ L 时，A 期 PSA 异常分占 63%，B 期占 71%，C 期 81%，D 期 88%。相应 PAP 异常的 A 期占 12%，B 期 22%，C 期 38%，D 期 67%。因而 PSA 浓度与前列腺癌的临床阶段成正比，且

维普资讯 http://www.cqvip.com

有助于前列腺癌的分期。

4.3 PSA与治疗反应的监测

测定血清PSA的最大价值在地监测前列腺癌病人疗效，判断预后。前列腺在进行了确定性治疗以后，PSA则是非常敏感的瘤标，不论治疗方法是根治性前列腺切除，放射治疗或抗雄性激素疗法、它都能准确反映病人身上肿瘤的状况和最终的结局。

Arai[35]报道内分泌治疗后1个月内血清PSA值下降80%或者更多者，存活率较高，癌无进展；而PSA持续升高超过3个月者，2年内癌有进展的危险。Hudson[36]等认为，前列腺癌根治术后血清PSA值应降至零或测不到（$<0.6\mu g/L$），若持续升高则强烈提示有残余癌组织或肿瘤复发。其中PSA $>10\mu g/L$者有80%出现肿瘤复发，而PSA $<0.6\mu g/L$的131例病人中，仅1例复发。

Carter[37]等发现81例病人中有52例（64%）有精囊浸润和（或累及骨盆、淋巴结的病人术后血清PSA增高，且证实凡有局部复发和（或）远距离转移的病人术后PSA增高，相反，术后查不到PSA的病人没有疾病残余或复发的临床证据。

PSA还可反映前列腺癌病人放射性治疗及抗雄激素治疗是否成功。Stamey[38]等研究了183例经不同放疗后前列腺癌病人，其中在放疗1年后有82%病人PSA下降，11%病人在平均随访5年后PSA不能测出。另外，Stamey[39]还估计抗雄激素治疗对未治疗前列腺癌D_2期病人血清PSA浓度的影响，11例病人经激素治疗后引起PSA急剧下降，从$1081\mu g/L$降至$74\mu g/L$。随访2年，9%病人PSA不能测出，22%病人的PSA值在正常范围。

5 小结

综上所述，PSA对前列腺癌来说是一个较为理想的肿瘤标志物。它可用于监测前列腺癌的疗效，有助于诊断与分期，了解预后，监测疾病的复发与否，确认前列腺来源的转移性肿瘤。与PAP相比，PSA是一个更为准确、更有意义的肿瘤标志物，为临床医师提供一个有价值的新工具。

参 考 文 献

1. Cooner WH, et al: J Urol 1990; 143: 1146
2. 邓杰，等．中华泌尿外科杂志 1982; 3: 77
3. Wang MC, et al. Invest Urol 1979; 17: 159
4. Hara M, et al. Jpn J Legal Med 1971: 25: 322
5. Li Ts, et al. Fertil Steril 1973; 24: 134
6. Sensabaugh GF. J Forensic Sci 1978; 23: 106
7. Watt KWK, et al. Proc Natl Acad Sci 1986; 83: 3166
8. Reigman PHJ, et al. Biochem Biophys Res Commun 1989; 159(1): 95
9. Nadjimetal. Cancer 1981; 48: 1229
10. Hortin GL, et al. J Urol 1988: 139: 762
11. Wang MC, et al. prostate 1981; 2: 89
12. Kuriyama M, et al. Cancer Res 1980; 40: 4658
13. Chan DW, et al. Clin Chem 1987; 33: 1916
14. Luedtke RJ, et al. Clin Chem 1984; 30: 649
15. Oesterling JE. J urol 1991; 145: 907
16. Myrtle JF, et al. Adv Cancer Diag Hybritech Inc 1986
17. Stamey, et al. Urol 1989; 10: 49
18. Brawer MK, et al. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 1110
19. Bernstein LH, et al. Clin Chem 1990; 36: 515
20. Barak M, et al. J Lab Clin Med 1989: 113: 598
21. Ellis DW, et al. Am J Clin Pathol 1984; 81: 279
22. Vernon SE, et al. j Urol 1983; 130: 95
23. Ford T, et al. Br J Urol 1985; 57: 50
24. Brawer MK, et al. Cancer 1989; 63: 454
25. Brawer MK, et al. Urol 1989; 33(5): 11
26. Buamah PK, et al. Br J Urol 1988; 62: 581
27. Arai Y, et al. Urol Int 1989; 44: 135
28. Dupont A, et al. J Urol 1991; 146: 10 64
29. Curatolo C, et al. Eur Urol 1992; 21: 79
30. Leitenberger A, et al Eur Urol 1990; 17: 12
31. Jurincic C, et al. urol Int 1990; 45: 153
32. Cooner WH, et al. J Urol 1988; 139: 758
33. Killian CS, et al. Cancer Invest 1990; 8: 27
34. Benson Mc, et al. J Urol 1992; 147: 815
35. Arai Y, et al. J Urol 1990; 144: 1415