

血清 EPCA-2 检测在前列腺癌诊断中的临床意义

刘松林¹ 骆磊¹ 常灿² 荆涛¹ 王洪¹ 马清昌¹ 李延江¹

[摘要] 目的:通过比较血清中早期前列腺癌抗原-2(EPCA-2)与前列腺特异性抗原(PSA)在前列腺癌(PCa)诊断中的特异性与敏感性,研究血清中 EPCA-2 对诊断 PCa 的临床意义。方法:收集非前列腺疾病患者 20 例(作为 A 组),BPH 患者 56 例(作为 B 组),PCa 患者 44 例(作为 C 组),采用酶联免疫吸附实验(ELISA)分别检测三组患者血清中 EPCA-2 和 PSA 水平,进行统计学分析。结果:①C 组患者血清中 EPCA-2 和 PSA 水平分别与 A 组和 B 组患者的进行比较,均显著增高,差异有统计学意义($P<0.01$)。②A 组血清中 EPCA-2 水平均 $\leq$ 分界点($30 \mu\text{g/L}$)。③以 $30 \mu\text{g/L}$ 为分界点,EPCA-2 对 PCa 诊断的特异性为 92.1%,敏感性为 93.2%;以 $4 \mu\text{g/L}$ 为分界点,PSA 对 PCa 诊断的特异性为 55.3%,敏感性为 79.5%;PSA 结合 fPSA/tPSA(以 0.15 为分界点),对 PCa 诊断的特异性为 78.9%,敏感性为 68.2%。结论:EPCA-2 作为新的诊断 PCa 的肿瘤标志物,较 PSA 具有更高的特异性和敏感性,对临床 PCa 的诊断具有重要意义。

[关键词] 早期前列腺癌抗原-2;前列腺特异性抗原;核基质蛋白;良性前列腺增生;前列腺癌

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)11-0813-03

Clinical significance of serum EPCA-2 in the diagnosis of prostate cancer

LIU Songlin¹ LUO Lei¹ CHANG Can² JING Tao¹ WANG Hong¹

MA Qingchang¹ LI Yanjiang¹

(¹Department of Urology, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China; ²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University)

Corresponding author: LI Yanjiang, E-mail: 540804437@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical significance of serum early prostate cancer antigen-2 (EPCA-2) in the diagnosis of prostate cancer (PCa) by comparing the specificity and sensitivity of serum EPCA-2 with prostate specific antigen (PSA). **Method:** The level of serum EPCA-2 and PSA of 20 patients without prostate disease (as group A), 56 patients with BPH (as group B) and 44 patients with PCa (as group C) were detected respectively by ELISA. The data was analyzed statistically. **Result:** ①The level of serum EPCA-2 and PSA in group C increased obviously compared with those in group A and group B, which the differences denoted statistical significance ($P<0.01$). ②The level of serum EPCA-2 in every patient of group A is less than the cutoff ($30 \mu\text{g/L}$). ③Using a cutoff of $30 \mu\text{g/L}$, EPCA-2 had a specificity of 92.1% and a sensitivity of 93.2% in diagnosis of prostate cancer. Using a cutoff of $4 \mu\text{g/L}$, PSA had a specificity of 55.3% and a sensitivity of 79.5%. PSA combined with fPSA/tPSA (the cutoff was 0.15) had a specificity of 78.9% and a sensitivity of 68.2%. **Conclusion:** As a new diagnosis biomarker, EPCA-2 showed higher specificity and sensitivity than PSA in the diagnosis of PCa, which had an important clinical significance in the diagnosis of PCa.

Key words early prostate cancer antigen-2; prostate specific antigen; nuclear matrix proteins; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer

在欧美发达国家,PCa 的发病率在男性恶性肿瘤中排第 2 位^[1]。在我国,随着人均寿命的延长,生活方式的西方化,特别是高热量饮食及缺乏运动,PCa 的发病率日趋上升,成为威胁我国男性健康的一个主要因素,所以对 PCa 的早期诊断和治疗越来越受到人们的重视。目前,诊断 PCa 的主要敏感指标为 PSA,但是,随着研究的不断深入,PSA 对 PCa 诊断的特异性和敏感性受到越来越多学者的质疑。近年的研究显示,PSA 只具有前列

腺组织特异性,而不具备 PCa 特异性,且检测受多重因素影响,PSA 的升高与 BPH 的关系越发明显^[2],因此临床上急需诊断 PCa 的更好、更准确的手段及相关指标,以减轻患者的经济和心理负担。早期前列腺癌抗原-2(early prostate cancer antigen-2, EPCA-2)是一种与 PCa 相关的核基质蛋白(nuclear matrix proteins, NMP),其与细胞的癌变过程有关,甚至有研究表明 EPCA-2 能较病理切片提早 5 年或更早准确地诊断出 PCa^[3]。因此,我们对血清中 EPCA-2 水平进行了研究,以探讨 EPCA-2 对诊断 PCa 的临床意义。

1 资料与方法

¹青岛大学医学院附属医院泌尿外科(山东青岛,266000)

²青岛大学医学院附属医院血液科

通信作者:李延江, E-mail: 540804437@qq.com

1.1 临床资料

所使用标本全部来自本院 2012 年 8 月~2013 年 4 月同时期收治的患者 120 例,包括非前列腺疾病患者 20 例(其中肾结石患者 8 例,输尿管结石 7 例,肾肿瘤患者 5 例),标记为 A 组,年龄 24~44 岁,平均 (35.75 ± 5.61) 岁;BPH 患者 56 例,标记为 B 组,年龄 50~85 岁,平均 (69.07 ± 8.86) 岁;PCa 患者 44 例,标记为 C 组,年龄 40~85 岁,平均 (72.23 ± 8.48) 岁。三组之间采用同样的试剂及检测方法,结果具有可比性。所有 BPH 及 PCa 患者均经 B 超引导下穿刺活检或手术后病理确诊。

1.2 实验方法

所有患者血液标本均为入院第 2 天清晨空腹采集,所有患者采血前 1 周内未行导尿、前列腺按摩、直肠指诊、经直肠超声检查及膀胱镜检等影响检测指标的检查,且 1 个月内未行前列腺穿刺,并且排除入院前合并急、慢性前列腺炎与急性尿潴留,以最大限度地降低可能干扰血清中 EPCA-2 和 PSA 水平的因素。血液采集后立即放入离心机内,以 3 000 转离心 20 min,仔细收集上清液,用移液器移至 EP 管内待检。如果标本无法立即检测可以保存于 -80°C 冰箱中。采用 EPCA-2 酶联免疫试剂盒和 PSA 酶联免疫试剂盒(均为美国三塔试剂公司生产)分别检测三组患者血清中 EPCA-2 和 PSA 水平。所用酶标仪为芬兰 Labsystems Multiskan MS 352 型。实验操作严格按照说明书进行。分别以 $\text{EPCA-2} > 30 \mu\text{g/L}$, $\text{PSA} > 4 \mu\text{g/L}$ 和 $\text{fPSA/tPSA} < 0.15$ 为拟诊 PCa 的诊断标准。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件分析处理,数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,采用两组样本 t 检验分别进行两两比较, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A、B、C 三组患者血清中 EPCA-2、PSA 水平及 fPSA/tPSA 值之间分别两两进行 t 检验,均 $P < 0.01$,差异有统计学意义。见表 1。EPCA-2 与 PSA 水平对鉴别 PCa 与 BPH 效果的比较见表 2。

表 1 三组间血清中 EPCA-2、PSA 水平及 fPSA/tPSA 值两两间的比较

组别	例数	EPCA-2/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PSA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	fPSA/tPSA
A 组	20	2.34 ± 2.21	2.14 ± 1.15	0.40 ± 0.13
B 组	56	10.86 ± 10.30	7.03 ± 5.76	0.20 ± 0.09
C 组	44	52.95 ± 14.63	30.33 ± 29.20	0.12 ± 0.05

3 讨论

EPCA-2 是由 Dhir 等^[3]在前人研究的基础上发现的一种 NMP,细胞在癌变的过程中,NMP 会

表 2 EPCA-2 与 PSA 鉴别 PCa 与 BPH 效果的比较 %

评价指标	EPCA-2	PSA	PSA 结合 fPSA/tPSA
特异性	92.1	55.3	78.9
敏感性	93.2	79.5	68.2
假阳性率	7.9	44.7	21.1
假阴性率	6.8	20.5	31.8
阳性预测值	87.2	50.0	75.0
阴性预测值	95.9	80.8	82.5

发生形态和生化上的变化,这些改变将导致 DNA 拓扑结构的改变,相应的改变会反作用于癌变的过程,从而引起一系列相关的连锁反应^[4]。核基质蛋白本身具有组织特异性,而且这种特异性在癌变后的细胞中的表现更为明显。有研究表明 PCa 相关 NMP 在 PCa 与 BPH 患者的前列腺组织中的表达有着显著差异^[5]。Leman 等^[6]将 385 例男性患者分成 6 组:PSA $< 2.5 \mu\text{g/L}$ 组,PSA $> 2.5 \mu\text{g/L}$ 而活检阴性组,BPH 组,局限性 PCa 组,转移性 PCa 组和 PSA $< 2.5 \mu\text{g/L}$ 的 PCa 组,检测 EPCA-2 水平,取界值为 $30 \mu\text{g/L}$,结果发现对健康人群和 BPH 组的诊断特异性为 92%,对全部 PCa 的诊断敏感性为 94%,相对于 PSA 而言(特异性为 65%),EPCA-2 是一个敏感性和特异性更高的 PCa 肿瘤生物标记物,并且在 PCa 转移患者血中 EPCA-2 水平明显高于局限性 PCa 患者。赵洋等^[7]对标本进行免疫组织化学染色,并对染色情况进行研究表明,PCa 病例中 EPCA 染色阳性率为 95.3%,染色情况与 Gleason 评分、患病年龄、血清总 PSA 值无相关性,而且无论是仅有几个腺体的前列腺腺癌组织,还是转移到淋巴结、骨髓中的癌组织,EPCA 均为阳性。

本研究结果显示,C 组患者血清中 PSA 水平为 $(30.33 \pm 29.20) \mu\text{g/L}$,高于 A 组患者的 $(2.14 \pm 1.15) \mu\text{g/L}$ 和 B 组患者的 $(7.03 \pm 5.76) \mu\text{g/L}$,其与后两者分别进行比较,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。此研究结果与以往的研究结果基本一致。但是进一步的研究发现,以 PSA $> 4.0 \mu\text{g/L}$ 为分界点诊断 PCa 的特异性为 55.3%,敏感性为 79.5%,较既往的研究结果均有所下降且较低;PSA 结合 fPSA/tPSA(以 fPSA/tPSA < 0.15 为分界点),对 PCa 诊断的特异性为 78.9%,敏感性为 68.2%,较单独应用 PSA 对 PCa 诊断的特异性和敏感性均有所提高,但是结果仍不理想,且研究结果中有多名 PCa 患者的 PSA 水平明显低于分界点,最小值达 $1.17 \mu\text{g/L}$ 。以上结果表明,PSA 在筛查诊断 PCa 方面存在较大的局限性。本次研究的重点主要是探讨血清中 EPCA-2 对诊断 PCa 的临床意义,结果显示,C 组患者血清中 EPCA-2 水平为 $(52.95 \pm 14.63) \mu\text{g/L}$,明显高于 A 组患者的

(2.34 ± 2.21) $\mu\text{g/L}$ 和 B 组患者的 (10.86 ± 10.30) $\mu\text{g/L}$, 其与后两者分别进行比较, 差异亦均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。且若以 EPCA-2 $> 30 \mu\text{g/L}$ 为分界点, 其对 PCa 诊断的特异性达 92.1%, 敏感性达 93.2%, 均明显高于单独检测 PSA 和 PSA 与 fPSA/tPSA 联合应用。此外, EPCA-2 对诊断 PCa 的假阳性率为 7.9%, 假阴性率为 6.8%, 均明显低于后两者; EPCA-2 的阳性预测值为 87.2%, 阴性预测值为 95.9%, 均高于后两者。综上所述, 在对 PCa 的筛查与诊断中, 与 PSA 相比, EPCA-2 存在显著的优势。

据报道, 约有 15% 经病理确诊的 PCa 患者血清中 PSA 水平位于正常范围^[8], 且患者血清中 PSA 水平受多重因素的影响, 如前列腺炎、尿路感染、直肠指诊、前列腺按摩、经尿道操作、膀胱镜检查、留置导尿管等^[9], 这些都限制了单独检测 PSA 作为筛查与诊断 PCa 工具的应用。且本研究发现, PCa 的发病年龄日趋年轻化, 本研究中 PCa 的发病年龄最小为 40 岁, 因此, 早期的筛查, 早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要, 这就需要探索与发现新的高特异性、敏感性的 PCa 肿瘤标记物。EPCA-2 与 PSA 相比, 具有更高的特异性和敏感性, 有望减少不必要的前列腺穿刺活检, 减少过度诊断与治疗, 减轻患者的经济与心理压力。

综上所述, EPCA-2 作为一种新的 PCa 肿瘤标记物, 具有广泛的应用前景, 其对 PCa 的诊断与鉴别诊断具有重要的临床意义。

[参考文献]

- 牛会林, 陶瑜. 前列腺癌的分子病理学研究进展[J]. 癌症, 2003, 22(5): 552-556.
- Stamey T A, Caldwell M, McNeal J E, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years [J]? J Urol, 2004, 172(4Pt1): 1297-1301.
- Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies [J]. J Urol, 2004, 171 (4): 1419-1423.
- Alvarez A, Lokeshwar V B. Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation [J]. Curr Opin Urol, 2007, 17(5): 341-346.
- 孙铁成, 辛玲, 宋黎明, 等. 前列腺癌与良性前列腺增生细胞株差异核基质蛋白的鉴定[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(7): 583-589.
- Leman E S, Cannon G W, Trock B J, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer[J]. Urology, 2007, 69(4): 714-720.
- 赵洋, 罗明华, 陈耀丽. 前列腺腺癌中 EPCA 的表达及意义[J]. 西南军医, 2011, 3(13): 400-402.
- Thomason I M, Pauler D K, Goodman P J, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng/ml per milliliter [J]. N Eng J Med, 2004, 350(22): 2239-2246.
- Parekh N, Lin Y, Marcella S, et al. Associations of lifestyle and physiologic factors with prostate specific antigen concentrations: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001-2004) [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(9): 2467-2472.
- Huncharek M, Geschwind J F, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53(7): 676-680.
- Weizer A Z, Tallman C, Montgomery J S. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer [J]. World J Urol, 2011, 29(1): 59-71.
- Okamura T, Akita H, Ando R, et al. Single monthly bacillus Calmette-Guérin intravesical instillation is effective maintenance therapy to prevent recurrence in Japanese patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(5): 477-481.
- 程鸿鸣, 陈宗福, 李虹, 等. 羟基喜树碱灌注预防膀胱癌术后复发(附 86 例报告) [J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15(2): 62-63.
- 郝鹏, 秦迎春, 宋革. 膀胱肿瘤术后不同药物膀胱灌注的临床观察 [J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(6): 71-72.
- 杨嗣星, 王玲珑, 张孝斌, 等. 几种不同药物膀胱灌注预防膀胱肿瘤复发的疗效比较 [J]. 湖北医科大学学报, 2000, 21(4): 325-327.
- 应永强, 匡忠良, 王庆相, 等. 羟基喜树碱灌注预防膀胱癌复发的疗效观察 [J]. 浙江肿瘤, 2000, 6(4): 257.
- Nakai Y, Nonomura N, Kawashima A, et al. Tumor multiplicity is an independent prognostic factor of non-muscle-invasive high-grade (T1G3) bladder cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(3): 252-257.
- McHugh L A, Griffiths T R. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival [J]. BJU Int, 2004, 94(1): 193.
- Yao Y, Zhao H, Sun Y, et al. Combined chemotherapy of hydroxycamptothecin with oxaliplatin as an adjuvant treatment for human colorectal cancer [J]. Tohoku J Exp Med, 2008, 215(3): 267-278.

(收稿日期: 2013-05-29)

(上接第 812 页)

(收稿日期: 2013-01-24)