

# TRACP 水平监测在前列腺癌骨转移中的临床意义

张志宏<sup>1</sup> 张凯<sup>1</sup> 金石华<sup>1</sup> 孙国锋<sup>1</sup> 李宁忱<sup>1</sup> 那彦群<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**通过研究抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)在发生骨转移的前列腺癌患者血清中的变化,探讨其在前列腺癌发生骨转移过程中的临床意义。**方法:**以 81 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,同时以 40 例健康青壮年男性作为对照,分为四组:前列腺癌骨转移患者组(A组,  $n=42$ ),前列腺癌无骨转移患者组(B组,  $n=39$ ),良性前列腺增生患者组(C组,  $n=40$ ),健康对照组(D组,  $n=40$ )。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、前列腺特异抗原(PSA)、碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)等进行统计学分析。**结果:**前列腺癌骨转移患者组的血清 TRACP 浓度明显升高,与其他各组比较差异有统计学意义;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发生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 水平,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]** 抗酒石酸酸性磷酸酶;前列腺癌;骨转移

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2015.10.013

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标识码]** A

## Application of TRACP in predicting bone metastasis of prostate cancer

ZHANG Zhihong ZHANG Kai JIN Shihua SUN Guofeng LI Ningchen NA Yanqun  
(Peking University Shougang Hospital, Peking University Wujieping Urology Center, Beijing, 100144, China)

Corresponding author: ZHANG Zhihong, E-mail: zhangzhihongw2001@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical effect of tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) in prostate cancer bone metastasis. **Method:** We selected 81 prostate cancer patients, 40 benign prostatic hyperplasia (BPH) patients, and 40 healthy young males. They were divided into four groups: group A (prostate cancer patients with bone metastasis,  $n=42$ ), group B (prostate cancer patients without bone metastasis,  $n=39$ ), group C (BPH patients,  $n=40$ ), group D (healthy young males as normal control group,  $n=40$ ). The serum TRACP level was tested with the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The prostate cancer grade, Gleason score, prostate specific antigen (PSA), alkaline phosphates (ALP), alanine aminotransferase (ALT) were also studied statistically. **Result:** The serum TRACP level of prostate cancer patients with bone metastasis was significantly higher than the other patients and healthy males. The serum TRACP level had a strong positive correlation with PSA level. The area under the ROC curve (AUC) of TRACP was greater than ALP and ALT. The ROC curves of TRACP and PSA showed intersection, indicating that TRACP has a high diagnostic value in prostate cancer bone metastasis. **Conclusion:** TRACP has a high and direct value in the prediction and diagnosis of prostate cancer bone metastasis. These results highlight the clinical importance of TRACP level in evaluating the prostate cancer growth, disease progression, and prediction of bone metastasis.

**Key words** TRACP; prostate cancer; bone metastasis

目前,我国前列腺癌的总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就已经出现了骨转移<sup>[1~3]</sup>。据文献报导,超过 80% 的前列腺癌患者会发生骨转移<sup>[4]</sup>,骨转移是前列腺癌的晚期特征,同时也是常见的致死原因<sup>[5]</sup>。因此,及时准确地诊断、监测骨转移的发生及变化,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,对其用来监测前列腺癌骨转移的临床价值进行了研究,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选取 2010 年 1 月~2012 年 12 月在我院就诊的 81 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,同时以 40 例健康青壮年男性作

<sup>1</sup>北京大学首钢医院,北京大学吴阶平泌尿外科医学中心(北京,100144)

通信作者:张志宏,E-mail: zhangzhihongw2001@163.com

为对照。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, 以上病例均排除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。将以上患者分为四组: 前列腺癌骨转移组(A 组,  $n=42$ ), 前列腺癌无骨转移组(B 组,  $n=39$ ), 良性前列腺增生组(C 组,  $n=40$ ), 健康对照组(D 组,  $n=40$ )。除健康对照组外, 其他各组的年龄比较, 差异无统计学意义。

1.2 诊断及纳入标准

前列腺癌患者均行经直肠 B 超及前列腺核磁 MRI 检查, 以前列腺穿刺活检的病理结果明确诊断<sup>[6,7]</sup>; 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

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。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, 向包被单抗的微孔中依次加入 TRACP、生物素化的抗人 TRACP 抗体、HRP 标记的亲合素, 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。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析, 实验数据均以均数±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, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床相关指标的比较

A 组与 B 组的 PSA 水平、ALP、ALT 和 Gleason 评分比较, 差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组临床资料的比较  $\bar{x} \pm s$

| 指标                        | A 组          | B 组         |
|---------------------------|--------------|-------------|
| PSA/ng · ml <sup>-1</sup> | 59.1 ± 11.5  | 41.2 ± 12.4 |
| ALP /μ · L <sup>-1</sup>  | 130.3 ± 27.5 | 97.3 ± 8.5  |
| ALT /μ · L <sup>-1</sup>  | 23.7 ± 7.8   | 28.7 ± 5.2  |
| Gleason ≤ 7 分             | 9            | 23          |
| Gleason > 7 分             | 33           | 16          |

2.2 各组 TRACP 结果的比较

A 组的血清 TRACP 浓度明显升高, 与其他各组

比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而 B 组、C 组和 D 组之间的 TRACP 浓度差异无统计学意义(表 2)。

表 2 各组患者的 TRACP 活性检测值  $\bar{x} \pm s$

| 指标                           | A 组         | B 组                       | C 组                       | D 组                       |
|------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 年龄/岁                         | 69.1 ± 11.5 | 71.2 ± 12.4               | 65.2 ± 8.6                | 47.2 ± 9.2                |
| TRACP 活性/μ · L <sup>-1</sup> | 7.31 ± 2.05 | 5.22 ± 2.19 <sup>1)</sup> | 3.64 ± 1.20 <sup>2)</sup> | 3.32 ± 1.07 <sup>2)</sup> |
| P 值                          |             | 0.039                     | 0.0087                    | 0.0071                    |

与 A 组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

2.3 TRACP 与临床指标的相关性分析

Pearson 相关分析显示: 血清 TRACP 浓度与 PSA 水平有较强的正相关性( $r = 0.405$ ,  $P < 0.01$ ), 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( $r = 0.342$ ,  $P < 0.01$ ), 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 3)。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, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而 TRACP 与 PSA 的 ROC 曲线交叉,  $AUC \pm SE$  比较, 差异无统计学意义(图 1)。

表 3 PSA、ALP、ALT 与前列腺癌骨转移的相关性分析

| 指标    | AUC   | SE    | 95%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 |

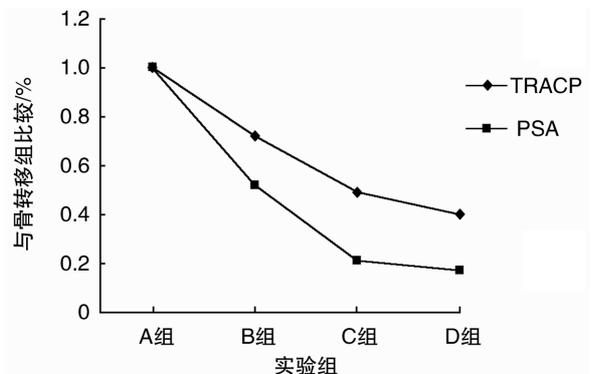


图 1 B、C、D 组与 A 组 TRACP 及 PSA 的比较分析

2.4 不良反应观察

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发生。

### 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,其目的在于尽可能早期发现骨转移、评价有无骨转移的并发症(如病理性骨折、脊髓压迫等)、监测治疗反应和指导活检组织检查定位<sup>[8]</sup>。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),这种方法可以比 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,尽管最近也有报道骨扫描(bone scintigraphy, BS)、<sup>18</sup>F-FDG PET、MRI 对前列腺癌骨转移的诊断有意义<sup>[9~11]</sup>,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,<sup>18</sup>F-FDG PET、MRI 应用时有一定的局限性,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,这在前列腺的治疗监测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<sup>[12]</sup>。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<sup>[9,12]</sup>。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<sup>[10]</sup>,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。前列腺癌的骨转移中以破骨性骨转移为主,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<sup>[11,13]</sup>。

近年来,TRACP 在破骨性骨破坏的监测中越来越受到关注,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<sup>[14]</sup>。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。由于本

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,本研究中 A、B 两组患者的 PSA 比较差异无统计学意义,排除了 PSA 对骨转移带来的影响差异。PSA > 100 ng/ml,则发生骨转移可能性极大。但是,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<sup>[15~17]</sup>,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- $\alpha$  还原酶抑制剂患者以及行放疗、去势手术治疗的患者出现骨转移的判断增加了难度,故本研究未按 PSA 高低进行分组评估。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<sup>[18]</sup>。本研究中采用的检测患者血清中 TRACP 的方法具有操作简便、费用低廉、结果得出迅速的优点,与全身放射性骨扫描相比具有创伤小,可以用于定期、定量监测的特点,便于监测和评估病程进展,对于前列腺癌骨转移具有更直接的诊断价值和预测价值<sup>[19]</sup>。由于本组病例数较少,观察时间较短,通过 TRACP 含量监测骨转移发生的具体阳性值的确定还有待于进一步研究对比加以明确。ROC 曲线分析显示,TRACP 的诊断价值高于 ALP,与 PSA 联合应用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 水平,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。

当前,我国前列腺癌的发病率逐年增高,骨转移的有无直接关系到患者治疗方式的选择,骨转移的进展变化也直接影响着患者的病程进展及预后。现阶段,国内外有关血清 TRACP 的研究多集中于骨质疏松及代谢相关方面,在恶性肿瘤骨转移方面的报道还不多,相信随着对 TRACP 研究的不断深入,其对前列腺癌骨转移的监测将发挥积极的作用。

## [参考文献]

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- 2 顾方六. 我国良性前列腺增生和前列腺癌发病调查 [J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32(1): 30-32.
- 3 孙颖浩. 我国前列腺癌的研究现状 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 25(2): 77-78.
- 4 Bubendorf L, Schöpfer 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.
- 5 Coleman R E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12((20 Pt 2): 6243-6249.
- 6 Bokhorst L P, Zhu X, Bul M, et al. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial [J]. *BJU Int*, 2012, 110(10): 1654-1660.
- 7 Naya Y, Okihara K, Evans R B, et al. Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy [J]. *Urology*, 2005, 66(2): 350-355.
- 8 Roodman G D. Mechanisms of bone metastasis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(16): 1655-1664.
- 9 Sapi E. The role of CSF-1 in normal physiology of mammary gland and breast cancer: an update [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229(1): 1-11.
- 10 Brubaker K D, Corey E, Brown L G, et al. Bone morphogenetic protein signaling in prostate cancer cell lines [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(1): 151-160.
- 11 Thomas B G, Hamdy F C. Bone morphogenetic protein-6: potential mediator of osteoblastic metastases in prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2000, 3(4): 283-285.
- 12 郇俊, 邹志鹏, 刘恩畅, 等. 前列腺癌的骨转移机制 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010, 37(8): 621-623.
- 13 刘荣, 路名芝, 谢绮. 前列腺癌中 PSMA, PSCA 的表达与病理分级、骨转移和预后的关系及临床意义 [J]. *实用临床医学*, 2012, 13(2): 236-138.
- 14 甘洁良, 朱汉民. 抗酒石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.
- 15 Partin A W, Mangold L A, Lamm D M, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium [J]. *Urology*, 2001, 58(6): 843-848.
- 16 Abramowitz M C, Li T, Buyyounouski M K, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer [J]. *Cancer*, 2008, 112(1): 55-60.
- 17 D'Amico A V, Chen M H, Malkowicz S B, 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.
- 18 郭应禄主编. 前列腺增生和前列腺癌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 175-242.
- 19 楼慧玲, 陈巧聪. 前列腺特异性抗原及骨标志物检测对前列腺骨转移患者诊断的意义 [J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(5): 421-424.

(收稿日期: 2015-01-05)