

## 前列腺癌组织中 PSA、Ki-67 的表达及其临床意义

杨明涛<sup>1</sup> 杨涛<sup>1</sup> 贺丽亚<sup>2</sup> 郭留雄<sup>1</sup> 张洪珍<sup>2</sup> 刘俊江<sup>1</sup> 王刚<sup>1</sup> 高博<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨前列腺特异性抗原(PSA)、Ki-67 在前列腺癌组织中的表达与 Gleason 评分的相关性。方法:采用免疫组化 SP 法检测 43 例前列腺癌患者术后石蜡包埋组织中 PSA、Ki-67 的表达,并根据苏木精-伊红(HE)切片进行 Gleason 评分。同时,对患者的术前血总前列腺特异性抗原(tPSA)值和对应 HE 切片中的组织 PSA 进行比较。结果:在前列腺癌组织中 PSA 阳性率为 93.0%(40/43),其表达量与 Gleason 评分呈负相关( $r = -0.612, P = 0.000$ )。Ki-67 阳性表达率为 90.7%(39/43),其表达与 Gleason 评分呈正相关( $r = 0.696, P = 0.000$ )。PSA 与 Ki-67 在前列腺癌组织中的表达呈无相关性( $r = -0.163, P = 0.296$ )。在术前取患者外周血 tPSA 与癌组织的 PSA 相比也呈明显的正相关性( $r = 0.814, P = 0.000$ )。结论:Gleason 评分越高,PSA 表达越弱,Ki-67 表达越强,前列腺癌组织分化程度越差,预后越差。明确前列腺癌 Gleason 分级,及检测 PSA 和 Ki-67 的表达有利于对患者的预后进行评估。

**[关键词]** 前列腺癌;Gleason 评分;前列腺特异性抗原;Ki-67

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.09.013

**[中图分类号]** R697.32 **[文献标志码]** A

### Expression and significance of PSA and Ki-67 in prostate cancer

YANG Mingtao<sup>1</sup> YANG Tao<sup>1</sup> HE Liya<sup>2</sup> GUO Liuxiong<sup>1</sup> ZHANG Hongzhen<sup>2</sup>  
LIU Junjiang<sup>1</sup> WANG Gang<sup>1</sup> GAO Bo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, China; <sup>2</sup>Department of Oncology V, Hebei General Hospital)

Corresponding author: WANG Gang, E-mail: yushuo5200301@sina.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlation between the expression of prostate-specific antigen (PSA), Ki-67 and Gleason score in prostate cancer tissue. **Method:** The expression of PSA, Ki-67 in 43 cases with prostate cancer after operation were retrospectively assessed through immunohistochemical (IHC) analyses. Gleason score was evaluated according to the HE slices. **Result:** The positive expression rates of PSA in prostate cancer was 93.0% (40/43), and the expression of PSA and Gleason score was significantly negatively correlated ( $r = -0.612, P = 0.000$ ). The positive expression rates of Ki-67 in prostate cancer was 90.7% (39/43), and it was positively correlated with Gleason score ( $r = 0.696, P = 0.000$ ). The expression of PSA and Ki-67 showed no correlation in prostate cancer tissues ( $r = -0.163, P = 0.296$ ). There was also a significant positive correlation between preoperative peripheral blood tPSA and tissue PSA ( $r = 0.814, P = 0.000$ ). **Conclusion:** The higher the Gleason score was, the weaker the expression of PSA was, the stronger the Ki-67 expression was, the worse the degree of differentiation of prostate cancer was. Defining the Gleason score and detecting the expression of PSA and Ki-67 together is helpful to evaluate the prognosis of patients with prostate cancer.

**Key words** prostate cancer; Gleason score; prostate specific antigen; Ki-67

随着人口的老龄化,前列腺癌在我国的发病率也呈明显的上升趋势<sup>[1]</sup>。Gleason 评分系统是目前使用最普遍的前列腺癌病理分级系统,是从病理学角度评估前列腺癌预后必不可少的指标<sup>[2]</sup>。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)作为前列腺癌的特异性标志物被广泛应用于前列腺癌的筛选、诊断及治疗后的监测,对于前列腺癌的诊断及疗效判断具有重要意义<sup>[3]</sup>。Ki-67 是能够被 Ki-67 抗体识别的存在于增殖细胞核的一种核抗原,其表达量具有与细胞增殖状态高度相关的特

性<sup>[4]</sup>,Ki-67 指数增高是肿瘤预后不良的指标之一<sup>[5]</sup>,可评估前列腺癌细胞增生活活动度。本研究检测不同 Gleason 评分的前列腺癌组织中 PSA、Ki-67 蛋白的表达,进而探讨 Gleason 评分与 PSA、Ki-67 蛋白表达的相关性,以期能对前列腺癌的预后判断提供帮助。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

收集我院 2013 年 1 月~2014 年 12 月行前列腺癌根治术或经尿道前列腺电切术后病理证实为前列腺癌的标本 43 例,患者年龄 62~86 岁,中位年龄 74 岁,术前均未经任何抗肿瘤治疗。

<sup>1</sup>河北省人民医院泌尿外科(石家庄,050051)

<sup>2</sup>河北省人民医院肿瘤五科

通信作者:王刚, E-mail: yushuo5200301@sina.com

1.2 方法

连续 4 μm 切片,一部分行苏木精-伊红(HE)染色;一部分行免疫组化 SP 法。常规脱蜡至水,抗原修复后置入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 15 min,滴加一抗后置于试剂盒中,4℃ 过夜;PBS 冲洗后滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,在室温孵育 30 min;再次 PBS 冲洗后 DAB 显色,洗涤,苏木精复染,脱水,透明,中性树脂胶封片,镜下观察。所有抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 Gleason 分级系统

Gleason 分级系统又称 Gleason 结构类型,是以前列腺癌病理组织结构类型为核心,将前列腺癌结构的类型归纳为 5 种:与预后最好相关联的是分化最好的组织结构类型,定为 1 级;与预后最差相关联的是分化最差的组织类型,定为 5 级。

1 级:一致性规则的大腺体,背靠背密集,形成小结节;2 级:较不规则的大腺体,背靠背密集,形成小结节,结节内腺体不融合;3 级:浸润性生长的小腺体或腺泡,或小型筛状结构腺体;4 级:融合腺体,大型筛状腺体,或呈肾透明细胞癌样;5 级:实性癌巢(无腺样结构),单个癌细胞浸润,或呈粉刺样癌(癌细胞坏死)。Gleason 总评分=主要结构类型分级+次要结构类型分级,主级和次级同按 5 级标准评分,每级计 1 分,其总分范围为 2~10 分。目前认为可将 Gleason 评分划分为 4 组:2~4 分、5~6 分、7 分、8~10 分。一般积分为 2~4 分者相当于高分化腺癌;5~7 分者相当于中分化腺癌;8~10 分者相当于低/未分化癌。

1.4 结果判定

染色后所有组织切片均由病理科医生和研究

者按照双盲法进行读片并判定结果<sup>[6]</sup>;PSA 和 Ki-67 都为存在于细胞质或细胞核上的呈现棕黄色颗粒着色的细胞。每张切片随机观察 10 个高倍视野,然后依照视野中总细胞数中 PSA 和 Ki-67 所占细胞数量百分比进行分级,分为 4 级:阴性(-):阳性细胞数<1%;弱阳性(+):阳性细胞数 1%~10%;中度阳性(++):阳性细胞数>10%~50%;强阳性(+++):阳性细胞数>50%。

1.5 统计学方法

用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。双向有序等级资料的关联性分析采用 Spearman 等级相关进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌组织 HE 切片 Gleason 评分结果

按照 Gleason 评分标准,43 例前列腺癌评分结果为:2~4 分 8 例,5~7 分 11 例,8~10 分 24 例。

2.2 前列腺癌组织 PSA 的表达及与 Gleason 评分的相关性

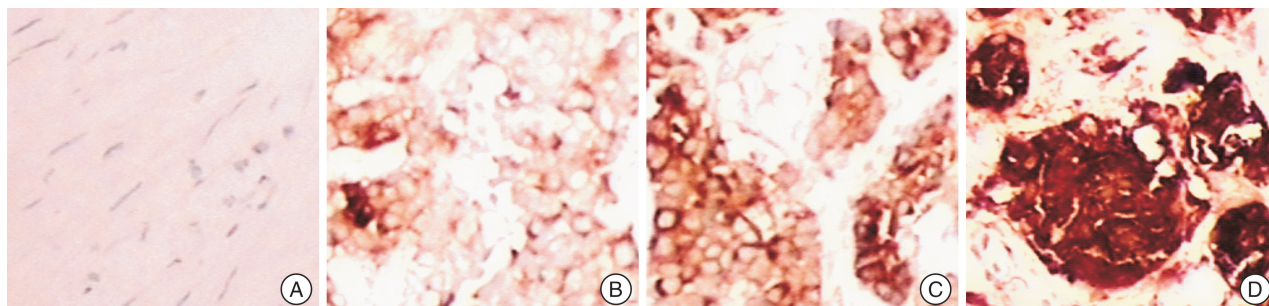
43 例前列腺癌组织中,PSA 阳性表达强弱程度不等,表达率为 93.0%(40/43),结果显示 PSA 阳性表达率和 Gleason 评分呈负相关,即 Gleason 评分越高,PSA 阳性率表达越弱( $r = -0.612, P = 0.000$ )。见表 1、图 1。

2.3 前列腺癌组织 Ki-67 的表达及与 Gleason 评分的相关性分析

43 例前列腺癌组织中 Ki-67 阳性表达率为 90.7%(39/43),表达强弱程度不等,与 Gleason 评分呈正相关,即 Gleason 评分越高,Ki-67 阳性表达越强( $r = 0.696, P = 0.000$ )。见表 2、图 2。

表 1 PSA 的表达及与 Gleason 评分的相关性分析

Gleason 评分	PSA				合计	r	P 值
	-	+	++	+++			
2~4 分	0	0	2	6	8	-0.612	0.000
5~7 分	0	0	3	8	11		
8~10 分	3	12	4	5	24		

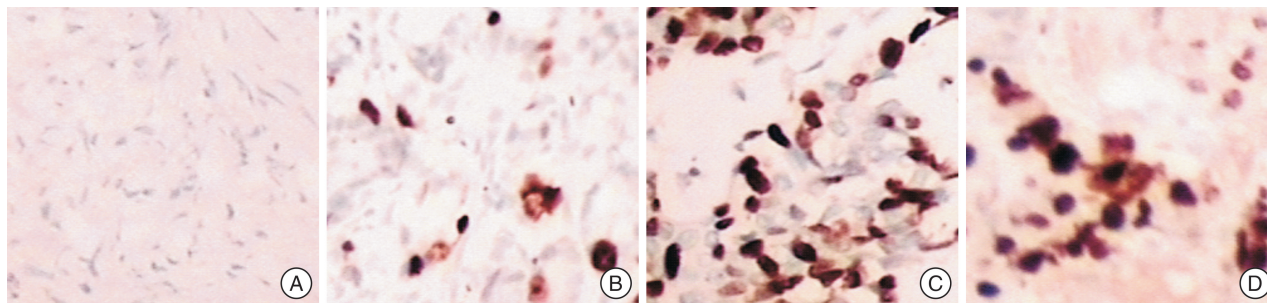


A:-;B:+;C:++;D:+++。

图 1 PSA 在前列腺癌组织中的表达(×100)

表 2 Ki-67 的表达及与 Gleason 评分的相关性分析

Gleason 评分	Ki-67				合计	r	P 值
	-	+	++	+++			
2~4 分	4	4	0	0	8		
5~7 分	0	3	8	0	11	0.696	0.000
8~10 分	0	2	15	7	24		



A: -; B: +; C: ++; D: +++。

图 2 Ki-67 在前列腺癌组织中的表达 (×100)

2.4 前列腺癌组织 PSA 与 Ki-67 表达的相关性分析

本组前列腺癌患者中,PSA 与 Ki-67 的表达呈无相关性( $r = -0.163, P = 0.296$ )。见表 3。

2.5 前列腺癌组织 PSA 与血 tPSA 表达的相关性

分析

本组前列腺癌病例中,组织 PSA 与相对应患者的术前血 tPSA 值的表达呈正相关性( $r = 0.814, P = 0.000$ ),即术前患者血 tPSA 值越高,患者术后组织的 PSA 评分越高。见图 3。

表 3 前列腺癌组织 PSA 与 Ki-67 表达的相关性分析

PSA	Ki-67				合计	r	P 值
	-	+	++	+++			
-	0	0	0	3	3		
+	1	9	8	0	12		
++	1	3	3	2	9	-0.163	0.296
+++	1	5	11	2	19		

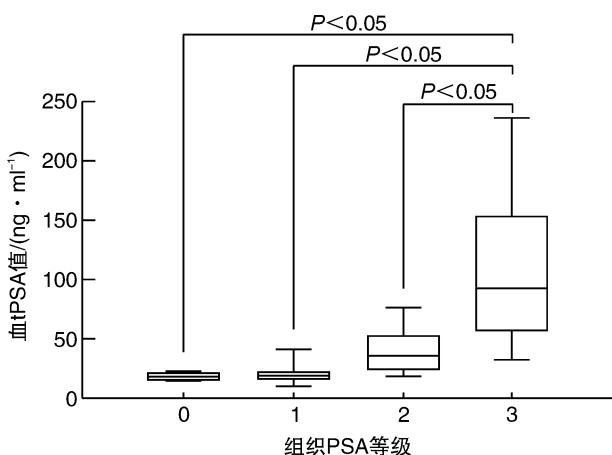


图 3 前列腺癌组织 PSA 与血 tPSA 表达的相关性分析

3 讨论

Gleason 分级系统是反映前列腺癌病理学特征

与其生物学行为相关性最好的分级系统,是为前列腺癌患者制定治疗方案和评估预后的重要指标之一。

PSA 是一种单链糖蛋白由前列腺腺泡和导管上皮细胞内合成。正常情况下,前列腺腺泡内含有大量 PSA,而前列腺癌组织中 PSA 含量降低,而腺泡与淋巴系统之间是由内皮层、基底细胞层和基底膜构成的屏障相隔<sup>[7]</sup>。前列腺癌细胞异常增殖破坏此屏障,导致大量 PSA 被释放入血从而被检查到,而组织中原位 PSA 降低。尽管血清中 PSA 有较好的组织特异性,但仍有一些局限性,年龄、BPH、前列腺缺血、急性尿潴留、细菌性前列腺炎、直肠指检、前列腺按摩、穿刺、经尿道切除等均对血清 PSA 水平产生影响<sup>[8]</sup>。PSA 作为组织特异性标记物鉴别肿瘤组织是否为前列腺来源非常重要,因为前列腺癌对激素治疗很敏感。例如前列腺标本,

尤其是经尿道前列腺切除标本,往往需要区别肿瘤组织到底是低分化前列腺癌侵犯至膀胱颈,亦或是高级别泌尿上皮癌侵犯至前列腺。后者常见腺样分化,并且侵犯至前列腺时,会导致血 PSA 升高。由于二者的治疗方式和预后均不一样,因而鉴别二者则有至关重要的意义。在针刺标本中,被用于区别精囊腺上皮和前列腺癌<sup>[9]</sup>。因此临床中运用前列腺癌组织中 PSA 的表达诊断前列腺癌非常重要。

多数学者认为 PSA 在前列腺癌的表达与其 Gleason 评分呈负相关<sup>[3,6]</sup>。但 Migita 等<sup>[10]</sup>认为,在前列腺癌组织中,PSA 表达量与组织学分级没有相关性。本研究结果显示,PSA 的表达与 Gleason 评分呈负相关,即前列腺癌细胞恶性程度越高,Gleason 评分值越高,PSA 阳性表达越弱。

Ki-67 是一种细胞核相关抗原与细胞周期调节相关的核蛋白,为 DNA 复制提供场所的核基质及染色体支架的一种组分<sup>[11]</sup>。其在细胞周期 G1、S、G2 和 M 期表达,在 G0 期不表达,其功能与有丝分裂密切相关。在正常组织中表达极低,在肿瘤细胞中高表达,与肿瘤的种植、浸润、转移及预后有密切相关性<sup>[12]</sup>。Ki-67 表达水平能够客观反映肿瘤细胞的增殖活性和恶性程度,已成为目前研究细胞增殖动力学和评价肿瘤生物学行为及患者预后的重要指标<sup>[13]</sup>。部分学者认为 Ki-67 与 Gleason 评分有关<sup>[14,15]</sup>,也有学者不认同此看法<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,在前列腺癌中 Ki-67 的表达与 Gleason 评分呈正相关,即随 Gleason 评分的增高,Ki-67 阳性表达率也增高。

综上所述,本研究根据 PSA、Ki-67 蛋白在前列腺癌中的表达情况,进一步分析了 PSA、Ki-67 的表达与不同 Gleason 评分的相关性及 PSA、Ki-67 在前列腺癌中表达的相关性。Gleason 评分越高,PSA 表达越弱,Ki-67 表达越强,前列腺癌组织分化程度越差,预后越差。而前列腺癌中 PSA 与 Ki-67 的表达无相关性,至于二者到底有无相关性还有待扩大病例数进行进一步研究。明确前列腺癌 Gleason 分级,及检测 PSA 和 Ki-67 在前列腺组织中的表达,将对提高前列腺癌的预后判断提供帮助。

#### [参考文献]

- 1 杨进益,杨明州,魏伟,等.前列腺癌发生发展的流行病学研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(9):721-725.
- 2 程亮,王曦,朱扬丽.前列腺癌 Gleason 分级目前进展的

- 剖析[J].中华病理学杂志,2011,40(9):577-580.
- 3 朱其聪,毛高才,吕扬,等.前列腺癌组织 BSP 和 PSA 的表达及意义[J].肿瘤学杂志,2014,20(9):755-757.
- 4 李华镭,张青,刘益飞,等.前列腺癌组织中 CXCR7 与 Ki-67 的表达及相关性研究[J].交通医学,2014,28(5):445-448.
- 5 Koutourousiou M,Georgakoulias N,Kontogeorgos G,et al. Subependymomas of the lateral ventricle; tumor recurrence correlated with increased Ki-67 labeling index [J]. Neurol India,2009,57(2):191-193.
- 6 冯小兰,黄喜健,农勤高.前列腺癌术后 Gleason 分级与 PSA、P504s、Ki-67 蛋白表达相关性分析[J].现代肿瘤医学,2014,22(8):1907-1909.
- 7 秦海秋.PSA 对前列腺癌诊断的研究[J].中国实验诊断学,2012,16(6):1105-1106.
- 8 王海东.PSA、PCNA 在前列腺癌中的表达及意义[D].山东:青岛大学,2002.
- 9 曹亮.免疫组化五项指标(PSA、PAP、HCK、P63、AM-ACR)的表达在前列腺病变诊断中的应用价值[D].湖南:中南大学,2010.
- 10 Migita T, Oda Y, Naito S. The accumulation of angiostatin-like fragments in human prostate carcinoma [J]. Clin Cancer Res,2001,7(9):2750-2756.
- 11 Jakob C, Liersch T, Meyer W, et al. Predictive value of ki-67 and P53 in locally advanced rectal cancer: correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14 (7): 1060-1066.
- 12 李丹丹,王迎宾,李骥.前列腺癌组织中 TGF-β1、Ki-67 的表达变化及意义[J].山东医药,2014,54(31):62-63.
- 13 Koutourousiou M,Georgakoulias N,Kontogeorgos G,et al. Subependymomas of the lateral ventricle; tumor recurrence correlated with increased Ki-67 labeling index [J]. Neurol India,2009,57(2):191-193.
- 14 申丽,姚敏,张锦荣,等.HER-2 和 Ki-67 在前列腺癌中的表达及其与分级和预后的关系[J].现代肿瘤医学,2013,21(4):838-840.
- 15 赵朋,于斌,刘德祥. Bcl-2、Ki-67 在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J].天津医药,2013,41(10):1022-1023.
- 16 Cowen D, Troncoso P, Khoo V S, et al. Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy [J]. Clin Cancer Res,2002,8(5):1148-1154.

(收稿日期:2018-06-13)