

前列腺癌患者血清胱抑素 C 水平与临床评分相关性研究*

王雪安¹ 牛倩¹ 黄敏² 杨滨¹ 李贵星¹ 黄卓春¹

[摘要] 目的:探讨前列腺癌患者血清胱抑素 C(Cystatin C)水平与 Gleason 评分分数、总前列腺特异性抗原(tPSA)水平及临床分期的相关性。**方法:**纳入我院前列腺癌患者共 142 例(前列腺癌组),建立临床资料数据库,对病理切片应用 Gleason 分级系统对前列腺癌进行组织学分级,使用 25.0 版本的 SPSS 软件对数据进行统计学分析,应用 *t* 检验对计量资料进行比较。对于不同 Gleason 评分、不同临床分期、不同 tPSA 水平的前列腺癌患者与血清 Cystatin C 水平的相关关系采用 Spearman 等级相关性检验;对血清 Cystatin C 含量与年龄的相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果:**142 例前列腺癌组患者 Cystatin C 水平高于 166 例健康对照组,差异有统计学意义[(1.27 ± 0.55) mg/L vs. (0.94 ± 0.18) mg/L, $P < 0.001$]。在 59 例有 Gleason 评分的前列腺癌患者中,血清 Cystatin C 含量在 Gleason 评分各组中的差异无统计学意义($P > 0.05$)。45 例已分期前列腺癌患者中,血清 Cystatin C 水平与前列腺癌临床分期呈正相关($r = 0.386$, $P < 0.01$),Cystatin C 含量越高,临床分期越晚。在 142 例已测 tPSA 水平前列腺癌患者中,经分析显示,前列腺癌 Cystatin C 水平与 tPSA 水平无显著相关性,且差异无统计学意义($r = 0.098$, $P > 0.05$)。**结论:**血清 Cystatin C 水平对于前列腺癌的早期诊断及临床分期具有重要意义。

[关键词] 前列腺癌;胱抑素 C;前列腺特异性抗原;Gleason 评分;TNM 临床分期

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.03.004

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Correlation between serum Cystatin C level and clinical score in patients with prostate cancer

WANG Xue'an¹ NIU Qian¹ HUANG Min² YANG Bin¹
LI Guixing¹ HUANG Zhuochun¹

(¹Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China; ²West China Medical School, Sichuan University)

Corresponding author: HUANG Zhuochun, E-mail: huangzcsu@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum Cystatin C level and Gleason score, clinical stage and tPSA level in patients with prostate cancer. **Methods:** A total of 142 patients with prostate cancer in our hospital were enrolled in this study, and a clinical information database was established. The Gleason grading system was used to analyze the histological grade of prostate cancer. The statistical software SPSS 25.0 was used for statistical analysis. The data were compared by *t* test. Correlation between serum Cystatin C levels and tPSA levels, different Gleason scores and different clinical stages of prostate cancer were performed using Spearman rank correlation analysis. The correlation between serum Cystatin C content and age was analyzed by Pearson correlation. $P < 0.05$ suggested that the difference was statistically significant. **Results:** The level of Cystatin C (1.27 ± 0.55) mg/L in 142 patients with prostate cancer was higher than that in 166 healthy subjects (0.94 ± 0.18) mg/L, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). There was no significant difference in serum Cystatin C levels among the different Gleason scores in 59 patients with prostate cancer ($P > 0.05$). In 45 patients with staged prostate cancer, serum Cystatin C level was positively correlated with clinical stage of prostate cancer ($r = 0.386$, $P < 0.01$). The higher the Cystatin C content, the later the clinical stage. In 142 patients with tPSA level prostate cancer, analysis showed that there was no significant correlation between the level of Cystatin C and tPSA in prostate cancer, and the difference was not statistically significant ($r = 0.098$, $P > 0.05$). **Conclusion:** Serum Cystatin C level is of great significance for early diagnosis and clinical staging of prostate cancer.

Key words prostate cancer; Cystatin C; prostate specific antigen; Gleason score; TNM clinical staging

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81772258);四川省科技厅科技支撑项目(No:2019YFS0310,2018FZ0106)

¹四川大学华西医院实验医学科(成都,610041)

²四川大学华西临床医学院

通信作者:黄卓春, E-mail: huangzcsu@163.com

前列腺癌是男性前列腺腺泡细胞异常无序生长的结果,其发病率有明显的地理和种族差异。近年来,我国前列腺癌的发病率及死亡率呈现持续增长趋势,前列腺癌发病及死亡在高年龄组比重明显上升,前列腺癌正成为严重影响我国老年男性健康的泌尿系恶性肿瘤^[1]。前列腺特异性抗原(PSA)是前列腺组织特异性的标志物,一些非肿瘤患者如前列腺增生患者也可增高^[2],虽有研究证明 PSA 缺乏足够的敏感性(64.2%)和特异性(62.1%)^[3],但其仍被广泛运用于对前列腺疾病的诊断、疗效评价及预后评估^[4]。而肿瘤临床分期和 Gleason 评分(前列腺癌的组织学分级)往往与前列腺癌患者预后密切相关。有研究发现,胱抑素 C(Cystatin C)是一种天然的溶酶体半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其作用是抑制组织蛋白酶的活性,从而降低肿瘤组织的浸润、迁徙、转移的能力,抑制肿瘤的发展,且在多种肿瘤中都有不同的表达^[5]。本研究旨在探讨我院收治的前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平与 Gleason 评分和 TNM 临床分期的相关性、血清 Cystatin C 与总前列腺特异性抗原(tPSA)水平的相关性以及前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平与年龄的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入 2019 年 1 月—2020 年 1 月我院确诊的前列腺癌患者共 142 例(前列腺癌组),年龄 47~96 岁,平均(71.45±8.49)岁;选取健康体检者共 166 例(健康对照组),年龄 39~100 岁,平均(70.45±7.31)岁,两组比较差异无统计学意义($P=0.271$)。以上前列腺癌组及健康对照组均已除外肾脏疾病,且健康对照组除外良性前列腺增生。收集健康对照组的 Cystatin C 值以及前列腺癌组入院初次(即进行治疗或穿刺、手术前)测定的 Cystatin C、tPSA 值,病理资料(TNM 分期及 Gleason 评分),建立临床资料数据库。前列腺癌组 tPSA<4 ng/mL 39 例(27.5%),4~10 ng/mL 14 例(9.9%),11~20 ng/mL 14 例(9.9%),>20 ng/mL 75 例(52.8%)。前列腺癌患者中,Cystatin C 水平在参考值范围内的有 64 例(45.1%),Cystatin C 水平高于参考值范围的有 78 例(54.9%)。病理标本 Gleason 评分总共 59 例,6 分 7 例(11.8%),7 分 26 例(44.1%),8~10 分 26 例(44.1%)。TNM 分期共 45 例,其中 I 期 1 例(2.2%),II 期 1 例(2.2%),III 期 6 例(13.3%),IV 期 37 例(82.2%)。

1.2 Gleason 评分和 TNM 临床分期方法

全部标本(活组织检查、经尿道切除的组织、根治性前列腺切除标本)的病理切片按照 Gleason 分级系统评分,低倍镜下观察到的腺体的组织结构,

分为 5 级,其中 1 级分化最好,镜下表现为界限非常清楚的肿瘤结节,致密排列,不浸润周围良性的前列腺组织,以此类推,5 级分化最差(未分化),腺体结构完全消失,癌细胞形成实体片状,或实性条索状,广泛浸润邻近组织^[6],进而根据分化程度对病理组织评分:高分化癌(Gleason 2~4 分),中分化癌(Gleason 5~7 分)和低分化癌(Gleason 8~10 分)。临床分期采用 TNM 分期系统进行,分为 I 期、II 期、III 期、IV 期。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以例和率表示,比较采用 χ^2 检验;对于分析不同 Gleason 评分、不同临床分期的前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平相关关系采用 Spearman 等级相关性检验。对血清 Cystatin C 含量与 tPSA 水平的相关性采用 Spearman 等级相关分析。对血清 Cystatin C 含量与年龄的相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌组与健康对照组 Cystatin C 含量的比较

前列腺癌组患者血清 Cystatin C 水平高于健康对照组,差异有统计学意义[(1.27±0.55)mg/L vs. (0.94±0.18)mg/L, $t=7.367$, $P < 0.001$],提示血清 Cystatin C 水平对于前列腺癌的鉴别和诊断具有意义。

2.2 Cystatin C 水平与 Gleason 评分、临床分期的关系

2.2.1 血清 Cystatin C 水平与 Gleason 评分的关系 将 59 例参与评估 Gleason 评分的前列腺癌患者分为高分化组、中分化组和低分化组,其中中分化组 33 例,血清 Cystatin C 水平(1.14±0.32)mg/L;低分化组 26 例,血清 Cystatin C 水平(1.13±0.28)mg/L。前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平在 Gleason 评分各组中的差异无统计学意义($t=0.102$, $P > 0.05$),提示前列腺癌 Gleason 评分与患者血清 Cystatin C 水平无明显相关性。

2.2.2 血清 Cystatin C 水平与临床分期的关系

将 45 例已分期的前列腺癌患者分为 I、II、III、IV 期,其中有 I 期患者 1 例,血清 Cystatin C 水平(0.99±0)mg/L;II 期患者 1 例,血清 Cystatin C 水平(0.88±0)mg/L;III 期患者 6 例,血清 Cystatin C 水平(1.18±0.25)mg/L;IV 期患者 37 例,血清 Cystatin C 水平(1.56±0.85)mg/L。经 Spearman 等级相关分析,显示患者血清 Cystatin C 水平与前列腺癌临床分期呈正相关,且差异有统计学意义($r=0.386$, $P < 0.01$),提示前列腺癌患者临床分期越晚,则血清 Cystatin C 水平越高。

2.3 Cystatin C 水平含量与前列腺癌患者 tPSA 水平的关系

经检验,142 例已查血清 tPSA 水平的前列腺癌患者 tPSA 水平不符合正态分布(图 1)。将 142 例已查血清 tPSA 水平的前列腺癌患者分为:tPSA 正常水平组(tPSA<4 U/L)39 例,血清 Cystatin C 水平(1.24±0.36) mg/L;tPSA 轻度升高组(tPSA 4~10 U/L)14 例,血清 Cystatin C 水平(1.08±0.27) mg/L;tPSA 中度升高组(tPSA 11~20 U/L)14 例,血清 Cystatin C 水平(1.33±0.52) mg/L;tPSA 重度升高组(tPSA>20 U/L)75 例,血清 Cystatin C 水平(1.32±0.66) mg/L。经 Spearman 等级相关分析显示,前列腺癌患者血清 Cystatin C 血清水平与 PSA 血清水平的差异无显著相关性,且差异无统计学意义($r=0.098, P>0.05$),提示二

者血清水平不存在明显关联。

2.4 Cystatin C 水平含量与前列腺癌患者年龄的关系

经检验,本次研究收集的患者年龄符合正态分布(图 2)。142 例前列腺癌患者中,中年患者(40~60 岁)13 例,Cystatin C 水平均值(1.12±0.38) mg/L;老年患者(61~70 岁)55 例,Cystatin C 水平均值(1.14±0.32) mg/L;较高龄患者(71~80 岁)53 例,Cystatin C 水平(1.26±0.36) mg/L;高龄患者(>80 岁)21 例,Cystatin C 水平(1.75±1.02) mg/L。经 Pearson 相关分析显示,前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平与患者年龄有显著相关性,且差异有统计学意义($r=0.418, P<0.05$),提示前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平随患者年龄增加而升高。

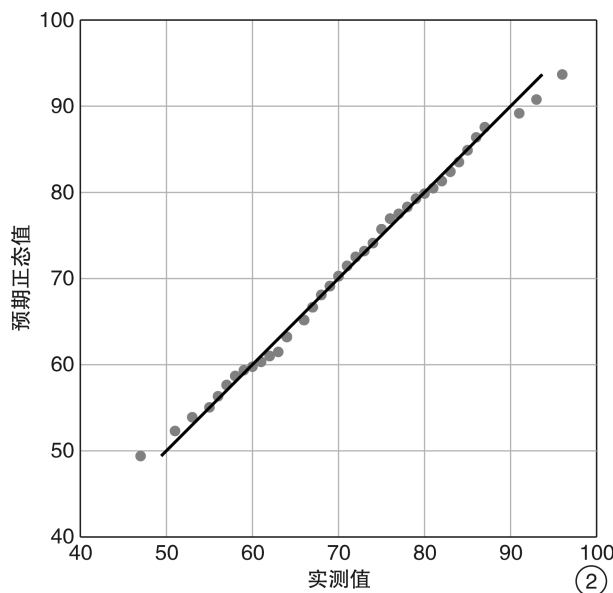
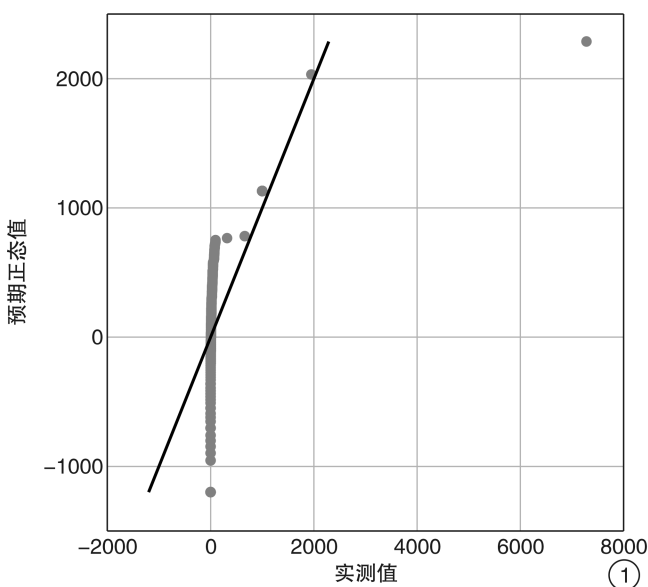


图 1 前列腺癌患者血清 tPSA 正态分布检验; 图 2 前列腺癌患者年龄正态分布检验

3 讨论

浸润及转移是恶性肿瘤的特征性表现,肿瘤细胞能产生多种水解酶(如半胱氨酸蛋白酶、无花果蛋白酶等)降解细胞外基质,破坏宿主黏膜屏障,促使肿瘤细胞穿透基底膜向深层组织浸润及远处转移^[5],这也正是肿瘤难以攻克的原因。近年来研究发现,肿瘤组织中组织蛋白酶(Cathepsin)B、L 增高,有利于降解间质组织以及基底膜,从而参与了肿瘤的生长、浸润以及转移^[7]。Cystatin C 被认为是 Cathepsin B 最主要的抑制剂,同时对 Cathepsin K、L、H 等也有抑制作用,它通过与半胱氨酸蛋白酶结合,形成酶—抑制剂复合物,从而阻止组织蛋白酶对间质组织及基底膜的破坏作用,抑制肿瘤细胞的侵袭能力^[5]。因此,Cystatin C 对于肿瘤的发生、发展和复发监测具有重要意义。

恶性肿瘤最大的特点是人体异常细胞生长失

控,因为胱抑素 C 能在几乎所有的有核细胞表达,由此推测胱抑素 C 会在肿瘤组织中高表达。近年来越来越多的实验和临床证据表明,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 可能也参与了包括癌症在内的各种人类病理条件的发病机制^[8-10]。Chen 等^[11]采用酶联免疫吸附试验检测 Cystatin C 在肺癌患者体内高表达;王蕾等^[12]运用免疫组化及 Western Blotting 的方法对 20 例胃癌患者的手术切除的肿瘤组织及癌旁组织中的 Cystatin C 的表达进行分析,发现 Cystatin C 在肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织;Kolwijck 等^[13]研究发现 Cystatin C 在卵巢恶性浆液性肿瘤的水平明显高于良性浆液性肿瘤。Zeng 等^[14]采用免疫组化法对 30 例食管癌患者手术切除的肿瘤组织石蜡切片及癌旁组织的 Cystatin C 表达进行分析,同时还采用 PCR 技术测定了 Cystatin C 基因的表达,调查结果显示,食管癌肿

瘤组织中 Cystatin C 含量明显高于癌旁组织;同时,陈娟娟等^[15]利用免疫比浊法检测食管癌患者血清胱抑素 C 水平,发现食管癌患者血清胱抑素 C 水平显著高于健康对照组。Kwon 等^[16]的研究表明 Cystatin C 的特异性在无瘤状态下最高,在 40% 的乳腺癌患者中观察到 Cystatin C 血液水平升高,且与肿瘤体积有关,而由于三分之一的乳腺癌组织表达 Cystatin C,肿瘤抗原 15-3 不升高,Cystatin C 可能是乳腺癌中较好的肿瘤监测标志物。

本研究发现前列腺癌患者体内 Cystatin C 含量显著高于正常人,说明 Cystatin C 在前列腺癌的发病机制中发挥重要作用,能够作为一个诊断前列腺癌的潜在指标;同时本研究还发现患者血清 Cystatin C 含量随年龄增长逐渐升高,说明年龄会影响前列腺癌患者血清 Cystatin C 水平,说明 Cystatin C 可作为不同年龄段前列腺癌患者和正常人定期监测的辅助诊断指标。

肿瘤细胞侵袭周围组织并转移是恶性肿瘤最显著的特点,也是恶性肿瘤患者死亡的主要原因。而 Cystatin C 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂与肿瘤的发生发展浸润和转移关系非常密切^[17],有可能成为临床诊断和预后监测的指标。Wegiel 等^[18]研究表明 Cystatin C 可能通过影响 MAPK/Erk2 活动,进而影响前列腺癌的浸润和转移,提示 Cystatin C 在前列腺癌的浸润和转移过程中发挥重要作用。本研究发现前列腺癌患者血清 Cystatin C 含量与前列腺癌临床分期呈正相关,Cystatin C 含量越高,临床分期越晚。上述结果的产生可能是因为机体的反馈调节机制。在肿瘤的发生发展过程中,cathepsin B 表达上调可反馈性的引起 Cystatin C 表达增多^[19],而 Cystatin C 的表达增多可反馈性的抑制 cathepsin B 的活性,从而减低肿瘤细胞向外浸润的能力。而其与不同 PSA 组别无显著相关性,并且在不同 Gleason 评分组间无显著性差异,说明血清 Cystatin C 含量与前列腺癌分化程度无相关性,因此,血清 Cystatin C 含量在前列腺癌患者体内的生物学表达尚有待于进一步的研究。

当然,肿瘤的发生、发展是一个非常复杂的过程。本文仅限于讨论前列腺癌患者,纳入的患者资料也有限,对于 Cystatin C 在不同类型的肿瘤,以及同一肿瘤不同病理类型、手术或放化疗治疗前、后是否有区别,尚有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 韩苏军. 中国前列腺癌发病及死亡现状和流行趋势分析[D]. 北京:北京协和医学院,2015.
- [2] 周刚,彭境罗,刘幸生,等. f/tPSA 与 PSAD 对 tPSA 灰区且直肠指检阴性前列腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 循证医学,2015,15(1):48-53.
- [3] 陶小枫,王晓希,刘维,等. 血清 IL-6、SAA 及 PSA 检

测对前列腺癌的 diagnostic 价值[J]. 山西医科大学学报,2019,50(1):70-74.

- [4] 史又文. 围手术期快速康复护理对腹腔镜前列腺癌根治术患者免疫功能及炎症反应的影响[J]. 河北医药,2019,41(18):2877-2880.
- [5] 何琳莉,文彬. Cystatin C 与恶性肿瘤的关系[J]. 川北医学院学报,2014,29(3):243-246.
- [6] 化宏金,张智弘. 基于前列腺癌 Gleason 评分系统的新分级系统[J]. 中华病理学杂志,2016,45(7):495-497.
- [7] 吴婉莉. Cystatin C 与恶性肿瘤进展的关系[J]. 国外医学老年医学分册,2008,29(2):90-92.
- [8] Luo J, Wang LP, Hu HF, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: A meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2015, 23;450:39-45.
- [9] Xu Y, Ding Y, Li X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. Immunol Cell Biol, 2015, 93(5):442-451.
- [10] Mathews PM, Levy E. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2016, 32:38-50.
- [11] Chen Q, Fei J, Wu L, et al. Detection of cathepsin B, cathepsin L, cystatin C, urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in the sera of lung cancer patients[J]. Oncol Lett, 2011, 2(4):693-699.
- [12] 王蕾,陈凌燕,刘华. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在胃肠道肿瘤组织中表达的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 29(12):1133-1136.
- [13] Kolwijck E, Massuger LF, Thomas CM, et al. Cathepsins B, L and cystatin C in cyst fluid of ovarian tumors [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(5):771-778.
- [14] Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, et al. Expression of cystatin C in human esophageal cancer[J]. Tumori, 2011, 97(2):203-210.
- [15] 陈娟娟,张明均,陈中平,等. 食管癌患者血清胱抑素 C 的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11):1520-1522.
- [16] Kwon WS, Kim TS, Nahm CH, et al. Aberrant cystatin-C expression in blood from patients with breast cancer is a suitable marker for monitoring tumor burden[J]. Oncol Lett, 2018, 16(5):5583-5590.
- [17] Leto G, Crescimanno M, Flandina C. On the role of cystatin C in cancer progression[J]. Life Sci, 2018, 202:152-160.
- [18] Wegiel B, Jiborn T, Abrahamson M, et al. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways [J]. PLoS One, 2009, 4(11):e7953.
- [19] Zhang J, He P, Zhong Q, et al. Increasing Cystatin C and Cathepsin B in Serum of Colorectal Cancer Patients[J]. Clin Lab, 2017, 63(2):365-371.

(收稿日期:2020-04-21)