

前列腺炎患者治疗前后 PSA 变化及其临床意义

黄宝星¹ 宿恒川¹ 曹万里¹ 孙福康¹

【摘要】 目的:探讨伴有 PSA 升高的ⅢA型前列腺炎患者药物治疗后血清 PSA 的变化,评估 PSA 变化率对疗效的预测价值。**方法:**收集 2010 年 9 月~2012 年 3 月期间门诊就诊的有 $4\text{ }\mu\text{g/L}<\text{PSA}<50\text{ }\mu\text{g/L}$,拟诊断为ⅢA型前列腺炎患者 60 例,所有患者均予以抗感染治疗 4 周,分别于治疗前后行血清 PSA 检测和填写慢性前列腺炎症状评分表(NIH-CPSI),并对相关资料予以总结分析研究。**结果:**穿刺活检患者共 60 例,其中 12 例证实为 PCa,43 例为慢性前列腺炎,5 例为 BPH。前列腺炎患者治疗前后 PSA 相关指标(PSA,游离/总 PSA,PSA 密度)和 CPSI 评分均出现显著变化,各指标差异均有统计学意义($P<0.05$);PSA 变化率(PSA-VCh)对鉴别诊断 PCa 有一定价值,在最佳临界点 -5.22% 处,敏感度和特异度分别为 84.7% 和 78.6%;治疗后前列腺炎分级与 PSAD 及 CPSI 间存在相关性($r=0.518, r=0.379, P$ 均 <0.05),PSA-VCh 与 ΔCPSI 及患者治疗前 PSA 均呈中等相关($r=0.481, r=0.410, P$ 均 <0.01)。**结论:**抗感染治疗后,可使伴有 PSA 升高的ⅢA型前列腺炎患者主观指标均得以改善;PSA 变化率可作为评估慢性前列腺炎治疗效果的有价值指标,并为排除 PCa 提供依据。

【关键词】 ⅢA型前列腺炎;前列腺特异性抗原变化率;前列腺活检;慢性前列腺炎症状指数评分

【中图分类号】 R697.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2013)11-0853-04

Clinical significance of the changes in serum PSA before and after the treatment for patients with prostatitis

HUANG Baoxing¹ SU Hengchuan¹ CAO Wanli¹ SUN Fukang¹

(Department of Urology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: SUN Fukang, E-mail: sunfukang6@126.com

Abstract Objective: To study the variations in serum PSA after the treatment for ⅢA prostatitis with elevated PSA levels, and to evaluate the clinical significance of PSA value change rate in prediction of efficacy. **Method:** The study included 60 suspected type ⅢA prostatitis patients from September 2010 to March 2012 with their PSA level ranged from $4\text{ }\mu\text{g/L}$ to $50\text{ }\mu\text{g/L}$. All the patients underwent antibacterial therapy for 4 weeks. PSA levels and the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) were studied before and after the treatment. We summarized and studied the related data. **Result:** The biopsies of 60 patients revealed prostate cancer (PCa) in 12 patients, chronic prostatitis (CP) in 43 patients and benign prostatic hyperplasia (BPH) in five patients. The related indexes of PSA(PSA, f/tPSA, PSAD)and NIH-CPSI scores demonstrated significant differences before and after treatment ($P<0.05$). PSA value change (PSA-VCh) had certain significance in the diagnosis of prostate cancer, and the cut-off point was -5.22% with sensitivity and specificity of 84.7% and 78.6%. The grade of inflammation correlated positively with PSAD ($r=0.518, P=0.01$) and CPSI score ($r=0.379, P=0.012$) after treatment. PSA-VCh manifested moderately positive correlations with ΔCPSI ($r=0.481, P=0.001$) and the initial PSA levels ($r=0.410, P=0.006$). **Conclusion:** After using antibacterial therapy for 4 weeks, significant improvement of subjective and objective indicators were achieved in ⅢA prostatitis with elevated PSA levels. PSA-VCh can be regarded as a valuable indicator in predication of efficacy for the treatment of chronic prostatitis, and provide basis for the differential diagnosis of PCa.

Key words type ⅢA prostatitis; prostatic-specific antigen value change; prostate biopsy; National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index

前列腺特异性抗原(PSA)作为一种重要的血清指标,被广泛应用于 PCa 的筛选、诊断和随访,但 PSA 仅具有器官特异性,在前列腺良性疾病如 BPH 和急性慢性前列腺炎中均可出现不同程度的升高。鉴于慢性前列腺炎(Ⅲ型)病因和发病机理的

复杂性及不确定性,当前针对慢性前列腺炎的干预多倾向于联合治疗的方法,中西医结合治疗可取长补短,具有单一治疗难以达到的治疗效果。2010 年 9 月~2012 年 3 月我院泌尿外科门诊收集到的有 $4\text{ }\mu\text{g/L}<\text{PSA}<50\text{ }\mu\text{g/L}$ 、拟诊断为ⅢA型前列腺炎的患者 60 例,予以抗感染疗法,为探讨该疗法对伴有 PSA 升高的ⅢA型前列腺炎患者的疗效并筛选有利于疗效评价及与 PCa 鉴别的客观指标,我们对

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院泌尿外科(上海, 200025)

通信作者:孙福康, E-mail: sunfukang6@126.com

收集的资料作了分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 60 例,平均年龄 68(42~83)岁。实验室检查 PSA 为 4.21~48.89 $\mu\text{g/L}$,平均(12.11 $\pm$ 12.30) $\mu\text{g/L}$;PSA 检测完毕后,直肠指检检查阴性,并行前列腺按摩取前列腺按摩液(expressed prostatic secretion, EPS),送镜检,培养。经直肠超声检查前列腺 3 个径线(前后径、左右径、上下径),前列腺体积(PV)=0.52 $\times$ 前后径(cm) $\times$ 左右径(cm) $\times$ 上下径(cm);前列腺抗原密度(PSAD)=总 PSA(tPSA)/PV;记录各患者 NIH 慢性前列腺炎症状指数(NIH chronic prostatitis symptom index, NIH-CPSI)评分。入选标准:①年龄 >40 岁;②实验室检查 4 $\mu\text{g/L}$ $<$ PSA <50 $\mu\text{g/L}$;③直肠指检阴性;④长期、反复的骨盆区域疼痛或不适,持续时间超过 3 个月;⑤EPS 内白细胞 >10 个/HP,培养未见病原体。排除标准:①已确诊 PCa 患者;②急性前列腺炎患者;③“两杯法”尿培养阳性者;④近 6 周有任何泌尿系操作或服用 5- α 还原酶抑制剂者;⑤对试验药物过敏者。

1.2 治疗方法

60 例患者均接受复方环丙沙星栓(含盐酸环丙沙星、吡喹酮、地西泮)、宁泌泰胶囊与云南白药胶囊的联合治疗,2 周为 1 疗程,连续服用 2 个疗程,共 4 周。具体用法为:复方环丙沙星栓 1 枚/次,2 次/d,塞肛;宁泌泰胶囊 4 粒/次,3 次/d,口服;云南白药胶囊 2 粒/次,3 次/d,口服。所有患者治疗期间均嘱其忌辛辣、刺激性饮食,避免憋尿、久坐,鼓励患者适度活动。治疗期间禁用其它影响效果评价的疗法,包括用其它抗生素, α 受体阻滞剂,激素疗法,物理治疗等。

1.3 观察项目

治疗结束后,各患者复诊,复查 PSA,比较各 PSA 指标治疗前后变化,计算治疗前后 PSA 的变化率(PSA-VCh),PSA-VCh=(治疗前 PSA-治疗后 PSA)/治疗前 PSA $\times 100\%$,分析病理诊断为 IIIA 型前列腺炎患者 PSA-VCh 与患者年龄、治疗前 PSA、前列腺体积、PSAD 及病理诊断为 PCa 患者 PSA-VCh 间的联系;重新进行 NIH-CPSI 评分,比较治疗前后评分变化 Δ CPSI(治疗前评分-治疗后评分)与 PSA-VCh 的关联;复查 PSA 后各患者均行 B 超引导下前列腺穿刺活检,常规系统 6 点穿刺,标本石蜡包埋、切片、HE 染色,镜检,对病理诊断为慢性前列腺炎者,根据北美慢性前列腺炎协作研究网(CPCRN)制定的慢性前列腺炎组织学分类系统,进行炎症分级(由轻至重,1~3 级),描述不同炎症级别组下,各临床指标的分布特点,为矫正前列腺体积对 PSA 的影响,选用治疗后 PSAD,

以观察 PSA 与炎症程度的相关性;并做炎症程度与 CPSI 评分的相关性分析。

1.4 统计学处理

利用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。各组间比较,对于服从正态分布者用 t 检验和单因素方差分析,对不服从者采用非参数检验;对于相关分析,计量资料采用 Pearson 相关分析,等级资料采用 Spearman 相关分析。各指标均采用 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

60 例患者中,诊断为 PCa 者 12 例,慢性前列腺炎者 43 例,BPH 者 5 例。43 例慢性前列腺炎患者治疗 4 周后 PSA、f/tPSA、PSAD、NIH-CPSI 等指标较治疗前均发生明显变化。详见表 1。

表 1 43 例 IIIA 型前列腺炎患者治疗前后 PSA 相关指标和 CPSI 评分的比较 $\bar{x}\pm s$

阶段	PSA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	fPSA/tPSA	PSAD	CPSI/分
治疗前	8.372 $\pm$ 5.187	0.189 $\pm$ 0.085	0.177 $\pm$ 0.137	24.33 $\pm$ 5.768
治疗后	6.228 $\pm$ 3.031	0.219 $\pm$ 0.098	0.110 $\pm$ 0.068	12.88 $\pm$ 5.058
P 值	0.001	0.043	0.011	0.001

不同炎症级别组,在 tPSA 和 PSAD 层面上,各组间比较差异有统计学意义($P<0.01$),而在年龄、前列腺体积和 fPSA/tPSA 层面上,各组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 不同炎症级别前列腺炎患者各临床指标的分布特点 $\bar{x}\pm s$

临床指标	炎症级别			P 值
	1	2	3	
例数	20	16	7	
年龄/岁	67.40 $\pm$ 12.064	66.31 $\pm$ 9.192	64.80 $\pm$ 11.032	$>0.05^{1)}$
前列腺体 积/ cm^3	57.107 $\pm$ 17.254	58.692 $\pm$ 28.882	65.276 $\pm$ 20.884	$>0.05^{1)}$
tPSA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	5.322 $\pm$ 2.714	5.941 $\pm$ 2.265	9.851 $\pm$ 3.830	0.003 $^{1)}$
fPSA/ tPSA	0.221 $\pm$ 0.931	0.199 $\pm$ 0.093	0.310 $\pm$ 0.755	$>0.05^{1)}$
PSAD	0.065 $\pm$ 0.041	0.120 $\pm$ 0.075	0.200 $\pm$ 0.079	0.005 $^{2)}$

$^{1)}$ 单因素方差分析, $^{2)}$ Kruskal-Wallis 检验

病理诊断为 IIIA 型前列腺炎患者与 PCa 患者,治疗前后 PSA-VCh 分别为(22.662 $\pm$ 19.970)%和(-8.622 $\pm$ 7.618)%,两组间比较差

异有统计学意义($P < 0.01$)。PSA-VCh 对预测两组前列腺穿刺活检的病理结果有一定准确性, ROC 曲线下面积为 0.821, 在最佳临界点 -5.22% 处, 灵敏度为 84.7%, 特异度为 78.6%。

治疗前后慢性前列腺炎患者 PSA-VCh 与症状指数评分变化 Δ CPSI 之间呈正相关($r = 0.481$, $P = 0.001$), 说明治疗后 PSA 变化越大, 患者的症状改善越明显; PSA-VCh 与患者治疗前 PSA 水平亦呈正相关($r = 0.410$, $P = 0.006$), 表明对于慢性前列腺炎患者, 治疗前 PSA 越高, 经治疗后的 PSA 变化幅度越大; 而 PSA-VCh 与患者年龄、前列腺体积及 PSAD 均无相关性($P > 0.05$)。

治疗后 PSAD 水平与前列腺炎穿刺活检标本的炎症分级呈正相关($r = 0.518$, $P = 0.010$), 表明慢性前列腺患者 PSA 水平高者, 前列腺炎炎症浸润程度高的可能性越大; 另外前列腺标本的炎症程度与治疗后患者的 CPSI 症状评分亦呈正相关($r = 0.379$, $P = 0.012$), 说明炎症的浸润程度越高, 患者的症状感越强烈。

3 讨论

有研究表明, 慢性前列腺炎引起的 PSA 升高经抗感染治疗后明显下降, 藉此可提高 PCa 穿刺活检的阳性率, 减少不必要的活检^[1], 但对此各文献尚有争议^[2]。对于伴有慢性炎症的 PCa 患者, 此法排除效果可能不佳, 且经 4 周抗感染治疗后, 很少患者 PSA 值降至正常 ($< 4 \mu\text{g/L}$)^[3], 此外即使 tPSA 值降至正常范围值以下也不能排除 PCa 存在的可能^[4]。因此本组随机选择了 60 例 PSA 升高患者, 按照前述方案, 分别进行了 B 超引导下经直肠前列腺穿刺活检。

造成上述 PSA 诊断 PCa 特异性不高的原因, 主要在于 PSA 的升高非 PCa 特异, 其它前列腺疾病如各型前列腺炎亦可引起 PSA 升高。PSA 主要由前列腺的腺泡和导管上皮细胞合成, 正常情况下, 由于潜在的屏障作用, 使得 PSA 不能通过淋巴系统进入血液循环, 所以外周血中 PSA 含量很低。炎症引起血清 PSA 升高的最可能原因是炎症导致前列腺导管的完整性遭受破坏^[5], PSA 从腺泡腔和导管腔渗漏到间质所致。炎症的浸润密度也往往与腺上皮受破坏的程度一致。多种细胞因子和趋化因子参与前列腺炎的发生发展, 其中的一些炎性因子可激发前列腺腺体的增生, 而另外一些炎性因子可造成前列腺腺上皮的破坏^[6,7], 慢性前列腺炎治疗后血清 PSA 出现下降, 则应该得益于治疗对炎性因子的清除, 使前列腺腺上皮得以自我修复。慢性前列腺炎患者的 PSA 水平除与前列腺的炎症程度有很强相关性外, 前列腺体积也被认为是影响 PSA 的因素之一, 随着前列腺体积的增大, 前列腺腺管上皮细胞数量增多, PSA 可因此增加。

Mochtar 等^[8]对 1 859 例患者的大样本研究也表明, PSA 对评估前列腺的增生情况有良好的预测价值。为排除干扰, 本组采用 PSAD 与前列腺炎炎症分级进行相关性分析。此外, 也有研究表明 PSA 水平与年龄因素存在相关性^[9], 但存有争议^[10]。

慢性前列腺炎作为一种难治性却无明确进展性的疾病, 治疗的目标主要是缓解疼痛, 改善排尿症状和提高生活质量, 疗效评价也应以症状改善为主。NIH-CPSI 是评估慢性前列腺症状的主要指标。我们通过量化 PSA 的变化, 选用 PSA 变化率 (PSA-VCh) 作为分析指标, 探讨 PSA-VCh 与 CPSI 评分变化的关系, 结果证明两者间存在较强的相关性, 这提示可采用 PSA-VCh 作为评价药物治疗慢性前列腺炎疗效的替代指标, 选取 PSA-VCh 作为评价指标有诸多优势, 首先, PSA-VCh 可有效避免采用治疗前后 tPSA 变化作为衡量抗感染效果指标时, 前列腺体积因素对研究结果的影响, 有助于减小偏倚; 其次, PSA-VCh 作为实验室指标, 具有较强的客观性及可操作性; 另外前列腺的慢性炎症被认为是 PCa 的危险因素^[11], 而 PSA-VCh 对于 PSA 升高人群中前列腺恶变的筛选具有重要价值^[12,13], 本组 ROC 曲线也表明曲线下面积 $\text{AUC} = 0.821$, 有中等诊断准确性, 在最佳临界点 -5.22% 处, 敏感度和特异度分别为 84.7% 和 78.6%, 因此探讨 PSA-VCh 用于 PCa 筛选的最佳临界点, 可能对从慢性前列腺炎患者人群中无创性地筛选 PCa 患者具有重要价值; 最后, 本组研究表明, 治疗后不同炎症等级组 tPSA 及 PSAD 的比较差异均有统计学意义, 且 PSAD 与炎症的等级存在较强相关性。虽然因遵循伦理原则我们未能要求患者在治疗前后均行前列腺穿刺活检, 以比较各患者治疗前后炎症分级的改变, 但这也间接表明 PSA-VCh 可能与治疗前后前列腺炎炎症程度改变相关; 此外治疗后 CPSI 评分与前列腺炎炎症分级存在的相关性, 也从另一个侧面佐证了上述观点, 因此 PSA-VCh 用于评估药物治疗对炎症的缓解及前列腺上皮的修复作用可能具有较强的预测性。

总之, 我们采用的药物疗法对于组织学诊断为 IIIA 型前列腺炎的治疗, 有助于患者 PSA 水平的降低, 前列腺症状的缓解, 炎症的消除及前列腺腺上皮的修复, 而选用 PSA 变化率作为评价疗效和鉴别诊断 PCa 的指标具有诸多优势并对治疗效果有较强的预测作用。

【参考文献】

- 1 Lee A G, Choi Y H, Cho S Y, et al. A prospective study of reducing unnecessary prostate biopsy in patients with high serum prostate-specific antigen with consideration of prostatic inflammation[J]. Korean J Urol, 2012, 53(1): 50-53.

- 2 Dirim A, Tekin M I, Koyluoglu E, et al. Do changes in a high serum prostate-specific antigen level and the free/total prostate-specific antigen ratio after antibiotic treatment rule out biopsy and the suspicion of cancer [J]? *Urol Int*, 2009, 82(3): 266—269.
- 3 Kyung Y S, Lee H C, Kim H J. Changes in serum prostate-specific antigen after treatment with antibiotics in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia with prostatitis[J]. *Int Neurourol J*, 2010, 14(2): 100—104.
- 4 Kim Y J, Kim S O, Ryu K H, et al. Prostate cancer can be detected even in patients with decreased PSA less than 2.5 ng/ml after treatment of chronic prostatitis[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52(7): 457—460.
- 5 Irani J, Levillain P, Goujon J M, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value[J]. *J Urol*, 1997, 157(4): 1301—1303.
- 6 Liu L, Li Q, Han P, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia[J]. *Urology*, 2009, 74(2): 340—344.
- 7 Begley L A, Kasina S, MacDonald J, et al. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy[J]. *Cytokine*, 2008, 43(2): 194—199.
- 8 Mochtar C A, Kiemeny L A, van Riemsdijk M M, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur Urol*, 2003, 44(6): 695—700.
- 9 Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older[J]. *World J Urol*, 2011, 29(2): 171—178.
- 10 席志军, 宁新荣, 郝金瑞, 等. 前列腺增生症 PSA、PSAD 与患者的年龄、前列腺体积的关系[J]. *中华外科杂志*, 2001, 39(2): 170.
- 11 De Marzo A M, Platz E A, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(4): 256—269.
- 12 Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination[J]. *Eur Urol*, 2001, 39(5): 538—543.
- 13 Serretta V, Catanese A, Daricello G, et al. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008, 11(2): 148—152.

(收稿日期: 2012-07-24)

(上接第 852 页)

- 9 Shapiro M J, Banner M P, Amendola M A, et al. Balloon catheter dilation of ureteroenteric strictures: long-term results[J]. *Radiology*, 1988, 168(2): 385—387.
- 10 DiMarco D S, LeRoy A J, Thieling S, et al. Long-term results of treatment for ureteroenteric strictures [J]. *Urology*, 2001, 58(6): 909—913.
- 11 Singal R K, Denstedt J D, Razvi H A, et al. Holmium:YAG laser endoureterotomy for treatment of ureteral stricture[J]. *Urology*, 1997, 50(6): 875—880.
- 12 何朝辉, 曾国华, 陈文忠, 等. 腔内技术处理膀胱全切术后输尿管肠吻合口梗阻[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2012, 17(3): 249—251.
- 13 Preminger G M, Clayman R V, Nakada S Y, et al. A multicenter clinical trial investigating the use of a fluoroscopically controlled cutting balloon catheter for the management of ureteral and ureteropelvic junction obstruction[J]. *J Urol*, 1997, 157(5): 1625—1629.
- 14 韩聪祥, 谢庆祥, 李金雨, 等. 输尿管镜技术临床应用 637 例报告[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2011, 16(1): 24—26.
- 15 Schöndorf D, Meierhans-Ruf S, Kiss B, et al. Ureteroileal strictures after urinary diversion with an ileal segment-is there a place for endourological treatment at all [J]? *J Urol*, 2013, 190(2): 585—590.

(收稿日期: 2013-07-26)