

• 临床检验研究论著 •

血清 PSA、TNF- α 及骨标志物检测对前列腺癌骨转移患者的诊断意义

周凯华¹, 王阿静²

(1. 西安交通大学医院检验科, 陕西西安 710061;

2. 西安交通大学医学院第一附属医院干三科, 陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨血清 PSA、TNF- α 及骨标志物检测对前列腺癌骨转移患者的诊断意义。方法 选择老年男性前列腺癌患者 76 例, 入选后分别检测所有对象前列腺特异性抗原(PSA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及骨标志物水平, 并进行 Gleason 评分及全身骨扫描。结果 根据全身骨显像检查将所有入选患者分为骨转移组及无骨转移组, 分别为 36 例及 40 例。骨转移组 PSA、碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原交联羧基末端肽(ICTP)、TNF- α 与无骨转移组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中分化组的 PSA、ALP、TNF- α 与高分化组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。低分化组 PSA、ALP、ICTP、TNF- α 与中、高分化组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析示 ALP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$), ICTP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$)。结论 前列腺癌肿瘤标志物升高对预测骨转移的发生具有较好的指示意义。

关键词: 前列腺肿瘤; 前列腺特异抗原; 肿瘤坏死因子 α

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)17-2269-02

Diagnostic significance of serum PSA, TNF-alpha and bone markers of prostate cancer patients with bone metastases

Zhou Kaihua¹, Wang Ajing²

(1. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China;

2. Department of Cadre Care 3, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate diagnostic significance of serum Prostate specific antigen(PSA), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and bone markers in prostate cancer bone metastasis. **Methods** 76 cases of elderly men with prostate cancer were selected to detect all objects PSA, TNF- α and bone marker levels and accepted Gleason score and whole body bone scan. **Results** based on whole body bone scintigraphy all patients were divided into groups of non-bone metastasis and bone metastases, which were 36 cases and 40 cases separately. PSA, alkaline phosphatase(ALP), C-terminal telopeptide of type I collagen(ICTP), TNF- α in bone metastasis group than those without bone metastasis had significant difference($P < 0.05$). PSA, ALP, TNF- α in moderately differentiated group compared with that in high differentiated group, which had statistical significance($P < 0.05$). PSA, ALP, ICTP, TNF- α of poorly differentiated group compared with the other groups, which had statistical significance($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the ALP and PSA, TNF-alpha had a significant positive correlation($P < 0.05$), the ICTP with PSA, TNF-alpha had a significant positive correlation($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated prostate cancer tumor markers had good instructions to predict bone metastasis.

Key words: prostatic neoplasms; prostate-specific antigen; tumor necrosis factor-alpha

前列腺癌是老年男性患者泌尿系统恶性肿瘤之一^[1]。该类疾病由于起病隐匿, 部分患者发现时已经出现远处骨转移^[2]。因此有必要对前列腺癌患者是否发生骨转移及骨转移的程度做出正确的评估^[3]。全身骨扫描在因医疗费用较高, 限制了其临床应用。研究者对就诊于本院的前列腺癌患者检测了血清前列腺特异性抗原(PSA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及骨标志物, 旨在探讨血清学检测对前列腺癌骨转移诊断中的作用, 为该类疾病的早期干预及监测提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择自 2011 年 1 月至 2013 年 1 月到本院住院部及门诊就诊的前列腺癌患者 76 例, 年龄 61~84 岁, 平均年龄(72.1 $\pm$ 10.5)岁, 所有患者均经前列腺穿刺或术中病理证实, 并对患者前列腺癌组织进行 Gleason 评分, 2~4 分为高分化组; 5~6 分为中分化组, 7~10 为低分化组。所有入选对象近期均无甲状腺旁腺功能亢进、骨折及其他系统恶性肿瘤史, 同时排除合并严重心、脑、肺严重功能障碍及严重认知障碍者。

所有对象入选后均签署知情同意书, 并申请医院伦理委员会审查通过。根据全身骨显像检查将所有入选患者分为 36 例骨转移组及 40 例无骨转移组。两组患者在年龄构成、认知能力等方面具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有入选对象分别于入选后次日清晨取空腹静脉血 4 mL, 静置 30 min 后离心, 取血清-70℃保存待检, 检测前 1 月患者未行前列腺穿刺等操作。

1.2.2 检测方法 PSA 检测采用 Liaison 全自动化学发光分析仪进行监测; I 型胶原交联羧基末端肽(ICTP)的检测采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)法进行监测, 试剂为南京建成生物公司生产, 碱性磷酸酶(ALP)的测定采用日立全自动生化分析仪进行监测, TNF- α 采用 ELISA 试剂盒(武汉博士德生物科技公司)进行监测。检测由本院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准。

1.2.3 全身骨显像 全身骨现象采用美国通用电器公司(GE)MG 型 SPECT 仪进行监测,对前后位及后前位进行全身骨显像,并结合病史及其他影像学监测排除导致骨显像异常的其他因素,由两位核医学专家独立阅片后根据病变部位有无放射性浓集区出现判断为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量

资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 伴及不伴骨转移患者指标分析 见表 1。

2.2 不同 Gleason 评分骨转移患者指标分析 见表 2。

表 1 伴及不伴骨转移患者指标分析

组别	<i>n</i>	PSA($\mu\text{g/L}$)	ALP(U /L)	ICTP($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (pg /mL)
无骨转移组	40	19.85 $\pm$ 2.79	65.42 $\pm$ 16.63	3.92 $\pm$ 1.41	113.16 $\pm$ 14.87
骨转移组	36	161.04 $\pm$ 34.62 [*]	534.89 $\pm$ 142.91 [*]	14.37 $\pm$ 4.52 [*]	252.54 $\pm$ 38.56 [*]

^{*}: $P < 0.05$,与无骨转移组比较。

表 2 不同 Gleason 评分骨转移患者指标分析

组别	<i>n</i>	PSA($\mu\text{g/L}$)	ALP(U /L)	ICTP($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (pg /mL)
高分化组	12	56.72 $\pm$ 12.93	237.58 $\pm$ 16.71	9.35 $\pm$ 1.38	134.53 $\pm$ 26.47
中分化组	11	125.80 $\pm$ 21.61 [*]	408.94 $\pm$ 36.95 [*]	12.80 $\pm$ 2.36	197.32 $\pm$ 38.06 [*]
低分化组	13	189.45 $\pm$ 41.72 [#]	592.67 $\pm$ 71.62 [#]	17.31 $\pm$ 5.48 [#]	281.84 $\pm$ 46.39 [#]

^{*}: $P < 0.05$,与高分化组比较;[#]: $P < 0.05$,与中、高分化组比较。

2.3 PSA、TNF- α 及骨标志物相关性分析 分析 PSA、TNF- α 及骨标志物相关性,结果显示 ALP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$),ICTP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$)。这表明,前列腺癌肿瘤标志物升高,对预测骨转移的发生具有较好的指示意义。见表 3。

表 3 PSA、TNF- α 及骨标志物相关性分析

项目		PSA	TNF- α
ALP	<i>r</i>	0.543	0.462
	<i>P</i>	< 0.01	< 0.05
ICTP	<i>r</i>	0.358	0.428
	<i>P</i>	< 0.05	< 0.05

3 讨 论

近年来,国内前列腺癌发病率逐年上升,临床上多采用 PSA 来辅助判断前列腺癌的发生及进展情况,但单独依赖 PSA 较难全面对前列腺癌骨转移的发生及发展做出全面判断^[4],因此需要结合其他检验学指标对骨转移的发生及发展做出较为客观的评判。传统 X 线检查骨转移的发生需要连续观察 3 月左右,全身骨扫描虽具有较好的灵敏度,但是存在特异度较差且放射性的存在也不适宜患者频繁的进行检查^[5]。同时,患者骨转移症状出现后在进行骨扫描等检查,往往存在滞后的问题,对于患者预后亦带来影响。ALP、ICTP 等骨转移标志物与骨质破坏的相关性研究成新的研究热点,TNF- α 对于判断病情进展也具有较高的价值^[6],研究者对前列腺癌骨转移的老年男性患者展开该项研究具有重要意义^[7]。

由本研究发现,根据全身骨显像检查将所有入选患者分为骨转移组及无骨转移组,分别为 36 例及 40 例,骨转移组患者 PSA、ALP 水平较无骨转移组有极显著性增高,骨转移组 ICTP、TNF- α 较无骨转移组有显著性差异。将前列腺癌骨转移患者根据 Gleason 评分分为低分化组、中分化组、高分化组,并对 3 组 PSA、ALP、ICTP、TNF- α 进行分析,中分化组内 PSA、

ALP、TNF- α 较高分化组有显著统计学差异,ICTP 较高分化组并未出现明显差异。低分化组 PSA、ALP、ICTP、TNF- α 较高分化组均有显著性增加,PSA、ALP、ICTP、TNF- α 较中分化组有显著性上升。TNF- α 是由单核细胞分泌的一种多肽类激素,在体内主要发挥抗肿瘤作用,抗肿瘤作用的发挥依赖于 TNF 受体相结合,激活 Caspase 级联系统^[8],诱导下游的凋亡过程,从而达到抑制肿瘤生长的作用。TNF- α 与 PSA 的结合,较 PSA 单一判断前列腺癌进展的局限性具有极大的意义。ALP 是一种具有多种同工酶活性的单脂磷酸水解酶,除了可以检测肝脏病变外,对于骨的良性及恶性病变、前列腺癌骨转移的发生及进展也具有重要的临床意义^[9]。ICTP 作为参与骨骼和肌腱构成的唯一的胶原蛋白,在骨质破坏的过程中均有 ICTP 合成和降解平衡的改变^[10],骨质破坏时常出现 ICTP 浓度的升高,出现前列腺癌骨转移时亦会出现类似的血清学变化。分析 PSA、TNF- α 及骨标志物相关性,结果显示 ALP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关,ICTP 与 PSA、TNF- α 呈显著正相关。这表明,前列腺癌肿瘤标志物升高,对预测骨转移的发生具有较好的指示意义。因此,结合 ALP、ICTP、TNF- α 对前列腺癌患者进行检查,弥补了 PSA 对诊断前列腺癌骨转移的不足,动态观察有助于明确前列腺癌的发生及发展。

综上所述,血清脂 PSA、ALP、ICTP、TNF- α 评价在评估前列腺癌有无骨转移发生及骨破坏的程度方面具有重要的临床意义,密切监测体内 ALP、ICTP、TNF- α ,有助于早期发现前列腺癌骨转移的发生,具有良好的社会效益,值得在临床工作中推广。

参考文献

[1] Amato R,Stepankiw M,Gonzales P. A phase II trial of androgen deprivation therapy(ADT) plus chemotherapy as initial treatment for local failures or advanced prostate cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2013,(6):84-87.

[2] Hedgire S S,Oei T N,Mcdermott S,et al. Mul-(下转第 2272 页)

高于单项检测的阳性率。

3 讨 论

CHD 是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,也是严重危害人类健康的常见病,炎症反应在动脉粥样硬化斑块的发生、发展和破裂过程中起着重要的作用,炎症因子参与了动脉粥样硬化的发生与发展,涉及动脉粥样硬化的各个阶段。

hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,是炎症的一种敏感指标,前瞻性研究已表明,hs-CRP 是心血管事件的一个独立危险因素^[1]。hs-CRP 的水平升高与心血管危险性呈正相关,可能与动脉粥样硬化斑块的稳定性有关,尤其表现在不稳定型心绞痛及急性心肌梗死患者等急性冠脉综合征中,hs-CRP 常显著增高且与再发的冠脉事件有关^[2-3]。

本文实验研究结果表明,冠心病患者血清 CysC 水平高于健康对照者,是冠心病患者心功能评估的有用生化指标,与国外 Choe 等^[4]和 Koenig 等^[5]报道的结果一致。CysC 可能通过参与炎症过程而发挥作用。已有的研究表明炎症在动脉粥样硬化的发生发展过程中充当重要角色,其机制包括细胞外基质(ECM)降解和血管壁重塑,ECM 增多可致多种组织纤维化,而 CysC 通过调节半胱氨酸蛋白酶活性,在维持细胞外基质动态平衡中发挥作用。此外,CysC 降解产物也可能通过干预粒细胞的吞噬和趋化功能,参与炎症过程,最终诱发动脉粥样硬化^[6-10]。

综上所述,血清中 hs-CRP、CysC 是新的独立的冠心病危险因素。CHD 患者在检测传统血脂指标的基础上,进一步检测血清中 hs-CRP 和 CysC 水平,对于病情的判断、预后、治疗及疗效观察均有重要的指导意义。本文通过对临床 182 例经冠状动脉造影确诊为 CHD 的患者血清 hs-CRP 和 CysC 结果的比较分析,hs-CRP 和 CysC 水平在 SA 组、UA 组、AMI 组依次增高,均可作为 CHD 患者早期预测和病情分组指标。联合检测血清 hs-CRP 和 CysC 提示患者为 CHD 的阳性检出率明显高于单项检测,并且作为一种无创的检测方法,更优于有创的冠状动脉造影检测方法,且方便、快速,对早期预测、早期治

疗冠心病及进一步研究冠心病分型有着重要临床实用价值。

参考文献

[1] Hoffmeister HM, Ehlers R, Büttcher E, et al. Relationship between imnox myocardial damage and inflammatory acute phase reaction in acute Coronary Syndromes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2003, 15(1): 33-39.

[2] Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(4Suppl S): 37S-42S.

[3] 杨胜利,何秉贤. C 反应蛋白和冠心病[J]. 中华心血管杂志, 2001, 29(3): 154-156.

[4] Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum Cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(1): 42-48.

[5] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of Cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events; more than simply a marker of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2005, 51(2): 321-327.

[6] 刘荣静,梁新荣. 胱抑素 C 诊断急性冠脉综合征的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(3): 32-35.

[7] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Clin Chem, 2009, 55(11): 1932-1943.

[8] 万楠,王璐,罗军,等. 胱抑素 C 对急性冠状动脉综合征患者的预后评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 906-908.

[9] 唐红梅,姜振伟. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 216-218.

[10] 马芸芸,张月兰,郭亮,等. 血清胱抑素 C 与冠心病病情及冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2012, 29(3): 551-553.

(收稿日期:2013-02-18)

(上接第 2270 页)

tiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer[J]. Indian J Radiol Imaging, 2012, 22(3): 160-169.

[3] Kobayashi M, Saito Y, Komaru A, et al. Neoadjuvant hormonal therapy versus surgery alone for radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients[J]. Hinyokika Kyo, 2013, 59(7): 411-418.

[4] Griebing TL. Re: significance of docetaxel-based chemotherapy as treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer in Japanese men over 75 years old[J]. J Urol, 2013, 189(4): 1324.

[5] Hegde J V, Mulkern R V, Panych L P, et al. Multiparametric MRI of prostate cancer: An update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(5): 1035-1054.

[6] Hinev A, Chaushev B, Klisarova A. FDG PET/CT in Prostate Cancer: A Valuable Method to Detect the Primary and Metastatic Tumor Sites and to Monitor Cancer Response to Hormonal Therapy[J]. Nephrourol Mon, 2012, 4(4): 644-645.

[7] Hyun JS. Prostate cancer and sexual function[J]. World J Mens Health, 2012, 30(2): 99-107.

[8] Townsend J R, Fragala M S, Jajtner A R, et al. beta-HYDROXY-beta-METHYLBUTYRATE (HMB)-FREE ACID ATTENUATES CIRCULATING TNF-alpha AND TNFR1 RECEPTOR EXPRESSION POST-RESISTANCE EXERCISE [J]. J Appl Physiol, 2013, 132(1/2): 105-111.

[9] Lemasters T, Madhavan S, Sambamoorthi U, et al. A population-based study comparing HRQoL among breast, prostate, and colorectal cancer survivors to propensity score matched controls, by cancer type, and gender[J]. Psychooncology, 2013, 21(1): E118-E123.

[10] Rajput R, Sehgal A. Endocrine manipulations in cancer prostate: A review[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16 (Suppl 2): S199-S204.

(收稿日期:2013-06-16)