

• 论 著 •

Centaur CP 检测前列腺特异性抗原的临床应用研究*

朱 平¹, 张文敬², 李德红³, 谢富佳⁴, 柴 琛⁵, 鲁 彦^{2△}

(1. 中国人民解放军第一医院医务处, 兰州 730030; 2. 中国人民解放军第一医院检验科, 兰州 730030;
3. 甘肃省人民医院检验科, 兰州 730000; 4. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000;
5. 兰州大学第一医院, 兰州 730000)

摘要:目的 探讨总前列腺特异性抗原(tPSA)、复合前列腺特异性抗原(cPSA)及 cPSA/tPSA 比值在前列腺癌(PCa)诊断中的应用价值。方法 选取中国人民解放军第一医院确诊的 PCa 患者 73 例、前列腺良性增生(BPH)患者 76 例及健康对照 70 例。采用西门子化学发光 Advia Centaur CP 检测各组 tPSA、cPSA 及 c/t 比值。结果 PCa 组的 tPSA、cPSA 及 c/t 比值显著高于 BPH 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); ROC 曲线显示 tPSA 截断值为 19.89 $\mu\text{g/L}$, cPSA 截断值为 13.14 $\mu\text{g/L}$ 时, 区分 PCa 和 BPH 的灵敏度分别可达 94.5%、95.9%, 特异度分别为 97.9%、91.8%, 曲线下最大面积为 0.96、0.98, 尤登指数为 0.924、0.877; χ^2 检验显示 tPSA、cPSA 与病理诊断结果无相关性(χ^2 分别为 102.036、151.409, $P<0.05$)。结论 tPSA、cPSA 的水平分别达到 19.89 $\mu\text{g/L}$ 和 13.14 $\mu\text{g/L}$ 时应高度怀疑患者为 PCa 或 PCa 治疗后复发, 应及时进行治疗。

关键词: 前列腺特异性抗原; 前列腺癌; 前列腺良性增生; 灵敏度; 特异度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)13-1743-04

The clinical study of Centaur CP detection of prostate specific antigen*

ZHU Ping¹, ZHANG Wenjing², LI Dehong³, XIE Fujia⁴, CHAI Chen⁵, LU Yan^{2△}

(1. Department of Medical Affairs, the First Hospital of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730030, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China; 4. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 5. the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of prostate specific antigen (PSA), compound prostate specific antigen (cPSA), and cPSA / tPSA ratio in prostatic cancer (PCa). **Methods** Two hundred nineteen people, aged 62-68, were divided into three groups according to the clinical diagnosis, including PCa group ($n=73$), benign prostatic hyperplasia (BPH) group ($n=76$) and control group ($n=70$) composed of healthy people. The various indicators, including tPSA, cPSA and cPSA/tPSA were measured by Advia Centaur CP chemiluminescent analyzer. **Results** tPSA, cPSA and c/t significantly increased in PCa group compared with those in BPH or control group ($P<0.05$). ROC analysis indicated that if the tPSA cut-off values was 19.89 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity, specificity, the area under the curve (AUC) and Youden index would be 94.5%, 97.9%, 0.96 and 0.924 respectively. If the cut-off value of cPSA was 13.14 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity, specificity, the area under the curve (AUC) and Youden index would be 95.9%, 91.8%, 0.98 and 0.877 respectively. The chi-square test showed that there is no correlation between tPSA, cPSA and pathology diagnosis ($\chi^2=102.036, 151.409, P<0.05$). **Conclusion** PCa or PCa treatment relapse should be highly suspected when the concentration of tPSA or cPSA in patients reached 19.89 $\mu\text{g/L}$ and 13.14 $\mu\text{g/L}$, the patients should be reminded for treatment timely.

Key words: prostate specific antigen; prostate cancer; benign prostatic hyperplasia; sensitivity; specificity

前列腺癌(PCa)发病率在全球男性恶性肿瘤中排第2位,在我国男性恶性肿瘤中发病率排第6位^[1]。前列腺特异性抗原(PSA)是目前临床上最常使用的诊断 PCa 的肿瘤标记物。PSA 具有高度脏器特异性^[2-3]。PSA 在诊断 PCa 时,与直肠指诊、经直肠前列腺超声等比较,具有更高的阳性诊断预测率^[4]。但 PSA 在前列腺良性增生(BPH)等部分良性前列腺病也可升高;在极个别临床确诊的 PCa 患者不升高;灵敏度和特异度存在一定局限性^[5]。目前普遍以为 tPSA $>4 \mu\text{g/L}$ 为异常,患者可能是 PCa 或 BPH。但 tPSA $>4 \mu\text{g/L}$ 甚至 $>10 \mu\text{g/L}$ 时都难以判断 tPSA 升高是 PCa 还是 BPH^[6]。准确测定 PSA 对于

临床正确诊断 PCa 具有重要意义。目前,测定 PSA 的方法有化学发光法、酶联免疫吸附试验、时间分辨等方法。化学发光法在激素测定中具有灵敏度高、特异性强且结果稳定等优势,逐渐取代酶联免疫和放射免疫等方法成为激素测定的主流方法^[7-8]。本研究拟通过对测定 tPSA、cPSA、cPSA/tPSA(c/t)等指标的分析,对西门子化学发光仪检测 PSA 指标进行评价,从而明确 PSA 各指标在诊断 PCa 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 7 月至 2015 年 5 月本院住院患者共 219 例纳入研究。其中经临床检查、B 超证实前列腺正常者

* 基金项目:甘肃省中医药管理局项目(GZK-2011-62)。

作者简介:朱平,男,副主任医师,主要从事临床免疫学与检验的研究。△ 通信作者,E-mail:lu73free@gmail.com。

70 例作为前列腺正常组,年龄 63~85 岁,平均(75.0±6.8)岁;经临床诊断、B 超检查,确诊为 BPH 的患者 76 例,年龄 64~83 岁,平均(75.0±5.2)岁;经临床诊断、病理活检和免疫组化检查证实为 PCa 的患者 73 例,年龄 62~86 岁,平均(76.0±5.4)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者采集标本前避免直肠指检、经尿道检查、前列腺穿刺活检等操作,真空干燥管抽取空腹静脉血 3 mL,室温下静置 2 h 后 3 800 r/min 离心分离血清,-20 ℃ 冰箱保存待测。

1.2.2 PSA 检测 tPSA 和 cPSA 均由技术熟练的工作人员采用西门子公司的 Advia Centaur CP 化学发光分析仪进行测定,测定使用西门子公司原装试剂、定标液,标本检测前,先对设备进行校准,并使用西门子公司多项目质控血清进行质控。其中 tPSA 和 cPSA 由设备直接检测。

1.3 统计学处理 定量数据进行正态性检验和方差齐性检验。其中三组年龄呈正态性分布($Z=1.328, P=0.059$)。通过 χ^2 检验三组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。tPSA、CPSA 和 c/t 均呈偏态分布,采用四分位数间距进行表示。各组年龄组间比较采用单因素方差分析,组与组两两比较采用 LSD 法进行分析。tPSA、CPSA 和 c/t 组间比较采用独立样本秩和检验。率的比较采用四格表卡方检验。灵敏度、特异性曲线下面积采用受试者工作曲线(ROC)进行分析,并根据灵敏度、特异性求阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 前列腺正常组、BPH 组和 PCa 组 PSA 水平 PCa 组 [71.7(33.40,87.05)] 和 BPH 组 [4.80 (1.67,12.47)] tPSA 高于前列腺正常组 [4.80(1.67,12.47)],PCa 组 tPSA 水平显著高于 BPH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。此外,cPSA 及 c/t 在 PCa 组中的水平 [cPSA:64.20(27.35,78.80);c/t:0.90(0.80,0.90)] 和 BPH 组中的水平 [cPSA:3.94(1.04,10.03);c/t:0.76(0.66,0.84)] 均高于前列腺正常组 [0.88(0.38,1.85);0.71(0.62,0.77)] ($P<0.05$),同时 PCa 组的 cPSA 及 c/t 都显著高于正常组($P<0.05$),见表 1。

2.2 PSA 诊断 PCa 的效能 当区分前列腺正常和 BPH 组的 cPSA 界值为 1.61 19.89 $\mu\text{g/L}$ 时,灵敏度 0.667,特异度 0.657,曲线下面积最大 0.738;tPSA 界值为 2.34 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 0.681,特异度 0.671,曲线下面积最大 0.746;c/t 界值为 0.725,灵敏度 0.611,特异度 0.571,曲线下面积最大 0.623。区分 BPH 和肿瘤 cPSA 界值为 19.25 $\mu\text{g/L}$ 时,灵敏度为 0.904,特异度为 0.882,曲线下最大面积为 0.738;tPSA 界值为 19.9 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 0.945,特异度 0.882,曲线下面积最大 0.960;c/t 界值为 0.795,灵敏度 0.877,特异度 0.658,曲线下面积最大 0.845。正常+BPH 区分肿瘤 cPSA 界值为 13.14 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 0.959,特异度 0.918,曲线下面积最大 0.98;tPSA 界值为 19.89 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 0.945,特异度 0.979,曲线下面积最大 0.960;c/t 界值为 0.795,灵敏度 0.877,特异度 0.774,曲线下面积最大 0.862。见表 2、图 1。

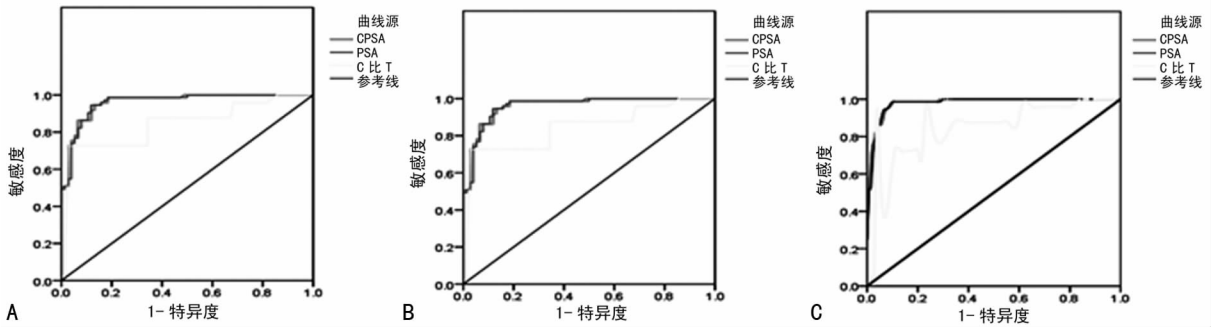
表 1 各组 tPSA 和 cPSA 及 c/t 及水平比较

组别	<i>n</i>	tPSA($\mu\text{g/L}$)	cPSA($\mu\text{g/L}$)	c/t
前列腺正常组	70	1.41(0.58,2.51)	0.88(0.38,1.85)	0.71(0.62,0.77)
BPH 组	76	4.80(1.67,12.47)*	3.94(1.04,10.03)*	0.76(0.66,0.84)*
PCa 组	73	71.7(33.40,87.05)*#	64.20(27.35,78.80)*#	0.90(0.80,0.90)*#
<i>H</i>		147.868	148.010	81.237
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与前列腺正常组比较,* $P<0.05$;与 BPH 组比较,# $P<0.05$ 。

表 2 tPSA、cPSA 及 c/t 诊断 PCa 和前列腺 BPH 的 ROC 曲线

项目	界值	灵敏度	特异度	ROC	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值	尤登指数
正常 vs. BPH									
cPSA	1.61	0.667	0.657	0.738	1.94	0.5068	0.617	0.74	0.324
tPSA	2.34	0.681	0.671	0.746	2.07	0.4754	0.792	0.792	0.352
c/t	0.725	0.611	0.571	0.623	1.42	0.6813	0.655	0.78	0.182
BPH vs. PCa									
cPSA	19.25	0.904	0.882	0.738	7.66	0.1088	0.89	0.917	0.786
tPSA	19.9	0.945	0.882	0.96	8.01	0.0624	0.889	0.951	0.827
c/t	0.795	0.877	0.658	0.845	2.56	0.1869	0.752	0.856	0.535
正常+BPH vs. PCa									
cPSA	13.14	0.959	0.918	0.98	11.70	0.0447	0.901	0.954	0.877
tPSA	19.89	0.945	0.979	0.96	45.00	0.0562	0.95	0.94	0.924
c/t	0.795	0.877	0.774	0.862	3.88	0.1589	0.686	0.935	0.651



注:A为正常 vs. BPH;B为BPH vs. PCa;C为正常+BPH vs. PCa。

图1 tPSA、cPSA及c/t的ROC曲线

2.3 PSA区分BPH或PCa的相关性研究 tPSA和病理学在诊断BPH、PCa时无相关性($\chi^2 = 16.951, 102.036$, 均 $P < 0.05$),是独立性诊断PCa的指标。cPSA可有效区分前列腺健康人群、BPH患者与PCa患者($\chi^2 = 151.409, P = 0.000$)。

3 讨论

上述结果表明,tPSA $> 19.89 \mu\text{g/L}$ 或cPSA $> 13.14 \mu\text{g/L}$ 应高度考虑患者是否为PCa或者PCa治疗后复发。

PSA是存在于精液中、主要由腺管和腺上皮细胞合成后储存于前列腺上皮细胞胞浆中的蛋白酶。正常情况下,PSA几乎全分泌到精液内^[9]。当前列腺和淋巴系统间组织屏障破坏时,前列腺内容物进入血液循环导致血液中PSA升高。PSA是筛选PCa的一个有价值的生物学标志物^[10]。PSA具有高度脏器特异性但无肿瘤特异性。BPH、直肠指诊或按摩、前列腺穿刺活检、经直肠前列腺超声检查等因素均会升高PSA浓度,影响PSA在PCa诊断中的灵敏度和特异度^[11]。PSA在血清中主要以两种形式存在,其中绝大部分与 α_1 抗糜蛋白酶、丝氨酸蛋白酶抑制剂、 α_2 巨球蛋白等结合,没有生物活性。少量以游离形式存在(fPSA)^[12-13]。由于cPSA较fPSA更稳定,受外界因素的影响较小,且其含量高,检测结果比较稳定,因此和tPSA一起成为临床诊断PCa的指标^[10,14-15]。

本研究显示,PCa患者的tPSA、cPSA和c/t均高于BPH患者和正常人,与文献报道相似^[16-17]。进一步的ROC曲线显示,当tPSA的截断值达到 $19.89 \mu\text{g/L}$ 、cPSA截断值达到 $13.14 \mu\text{g/L}$ 时,可有效区分PCa和BPH以及健康人群。灵敏度分别可达0.945%、0.959%,特异度分别为0.979%、0.918%,曲线下面积最大0.96、0.98,尤登指数0.924、0.877。文献报道tPSA在 $4 \mu\text{g/L}$ 至 $10 \mu\text{g/L}$ 时,区分PCa和前列腺增生的灵敏度和特异度都不高,需结合其他指标进行预测^[18]。但如果tPSA达到 $19.89 \mu\text{g/L}$ 、cPSA截断值达到 $13.14 \mu\text{g/L}$ 时应高度怀疑患者为PCa或PCa治疗后复发。值得注意的是,本研究中cPSA在区分BPH和PCa时,ROC曲线下面积和灵敏度均高于tPSA,提示cPSA在区分BPH和PCa是优于tPSA。另外,本研究中卡方检验显示tPSA、cPSA与病理学诊断结果有显著性差异,提示tPSA、cPSA是独立于病理学之外的独立的诊断指标。

综上所述,tPSA、cPSA是诊断PCa的独立性指标,可有效区分健康人、BPH患者和PCa患者。治疗过程中,若tPSA $> 19.89 \mu\text{g/L}$ 或cPSA $> 13.14 \mu\text{g/L}$ 时,应高度考虑患者是否为PCa或者PCa复发。

参考文献

[1] 陈锐. 前列腺特异性抗原(PSA)及游离PSA比值在中国

人群前列腺癌诊断效果研究[D]. 上海:中国人民解放军第二军医大学,2015.

[2] Seikkula H, Pettersson K, Bostrom PJ. PSA and blood test diagnostics of prostate cancer[J]. Duodecim, 2015, 131(17):1547-1552.

[3] 朱圣生,刘向云,孙祖越. 前列腺特异性抗原衍生体及前列腺癌高特异性生物标志研究现状[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1):114-118.

[4] 江先汉,黄海,何慧婵,等. 前列腺特异性抗原在前列腺癌中的诊断价值[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(3):237-238.

[5] Albertsen PC. Prostate-specific antigen testing: good or bad[J]. Oncologist, 1994, 20(3):51-52.

[6] 郭潇繁,许海楠,张晓宇,等. 总前列腺特异性抗原为 $4 \sim 10 \text{ ng/mL}$ 时血清游离前列腺特异性抗原/总前列腺特异性抗原用于前列腺癌诊断的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10):1164-1168.

[7] 朱平,谢富佳,岳建云,等. 化学发光法与放射免疫法测定甲状腺激素的相关性研究[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 37(2):85-87.

[8] 鲁彦,岳建云,苑芳,等. 化学发光法和放射免疫法检测胰岛素[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(7):40-41.

[9] Castle PE. PSA testing for prostate cancer screening[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1):2-3.

[10] Salman JW, Schoots IG, Carlsson SV, et al. Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: biochemical and clinical aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867(1):93-114.

[11] Placer J, Planas J, Celma A, et al. Current role of prostatic specific antigen (PSA) and its by-products in the diagnosis of prostate cancer[J]. Arch Esp Urol, 2015, 68(3):210-228.

[12] Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2] proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤ 65 years[J]. BJU Int, 2016, 117(1):72-79.

[13] Barkin J. PSA: the little kallikrein that 'could' and 'should'[J]. Can J Urol, 2015, 22(3):7767.

[14] 张敏,王尚武. 游离PSA、总PSA在前(下转第1748页)

统计学意义($P<0.05$)。说明 CHD 患者血清 ATGL 水平低,且参与调节体内脂质代谢,与他人报道一致^[9],并随着 CHD 患者体内炎症反应的加重,ATGL 水平逐渐下降。

IL-6、TNF- α 是重要的炎性细胞因子,在 CHD 患者机体的免疫与炎症反应中发挥重要调节作用。当患者出现感染、炎症时,IL-6 可诱使人体出现一系列的炎症损伤。高水平的 TNF- α 可通过刺激内皮细胞,诱导合成黏附因子、趋化蛋白,引起血管平滑肌细胞增生、内皮细胞通透性增加,引起动脉管壁粥样硬化^[11]。本文研究显示 CHD 患者较健康对照组有更高炎症因子水平,印证了 CHD 患者本身存在的炎症反应。IL-10 是体内重要的抗炎因子,通过抑制 Th1 类淋巴因子的合成及其活性、T 淋巴细胞凋亡以及抑制单核细胞表面 MHC I 类分子表达,降低单核细胞抗原呈递能力等作用抑制炎症反应^[12]。研究表明,IL-10 通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的产生,下调炎症反应,减轻炎症对血管的损伤^[13]。本研究显示 CHD 患者 1,25(OH)₂D₃ 显著下降,且随着疾病的加重水平逐渐下降,这与以往研究也是一致的^[13]。维生素 D 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化为活性形式 1,25(OH)₂D₃,维生素 D 能通过免疫细胞的维生素 D 受体介导而发挥免疫调节作用,抑制血管形成和血管平滑肌细胞增殖,下调 NF- κ B 活性、增加 IL-10、降低 IL-6、TNF- α 的产生;能抑制巨噬细胞活性,减少动脉钙化和动脉粥样硬化的发生^[14]。

本文还通过 Spearman 相关分析显示,血清 ATGL 水平与炎症因子呈负相关,与 1,25(OH)₂D₃ 呈正相关。因此,我们推测 ATGL 在脂质代谢过程中发挥作用的同时可能发挥一定抗炎作用,但其具体机制还有待进一步研究。

总之,CHD 患者本身存在炎症反应,随着疾病的进展炎症进一步加重,且在这一过程中有 ATGL 的参与发挥作用,因此监测血清 ATGL 及炎症因子的浓度对判断 CHD 病情进展有重要的价值。

参考文献

[1] Ong KT, Mashek MT, Bu SY, et al. Hepatic ATGL knockdown uncouples glucose intolerance from liver TAG accumulation[J]. FASEB J, 2013, 27(1): 313-321.

[2] Lakoski SG1, Liu Y, Brosnihan KB, et al. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study [J]. Atherosclerosis, 2008, 197 (1): 443-447.

[3] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration [J]. Circulation, 2014, 130 (12): 976-986.

[4] 董军, 姜华, 陈树涛. 老年冠心病与血清炎症因子的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 90-91.

[5] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.

[6] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.

[7] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.

[8] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 207-208.

[9] 刘晓华, 魏丽, 贾伟平. 脂肪甘油三酯脂酶与脂代谢的研究新进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(11): 872-874.

[10] 李海英, 杨收平, 秦继宝等. 冠心病患者血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂与炎症因子的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3957-3959.

[11] Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 11958-11984.

[12] Rohm I, Ratka J, Pistulli R, et al. Impact of systemic normobaric short-term hypoxia on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers [J]. Clin Lab, 2015, 61(8): 1053-1059.

[13] Bing XJ, Sun XJ, Shen GH, et al. Levels of IL-8, IL-10 in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease [J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2015, 24 (5): 598-601.

[14] 姚维, 张振建, 钱进. 血清 2 5-羟维生素 D 浓度与 2 型糖尿病并发症的关系 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(1): 7-10.

(收稿日期: 2017-02-04 修回日期: 2017-04-04)

(上接第 1745 页)

列腺增生与前列腺癌诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(2): 177-178.

[15] 涂学亮, 薛燕平, 常英英. 游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原比值诊断前列腺癌价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(7): 691-692.

[16] Blanchard P, Bakkour M, De Crevoisier R, et al. Early PSA level decline is an Independent predictor of biochemical and clinical control for salvage postprostatectomy radiotherapy [J]. Urol Oncol, 2015, 33(3): 15-20.

[17] Alberts AR, Bokhorst LP, Roobol MJ. Guidelines on the early detection of prostate cancer [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2015, 159: 8811.

[18] Shoag J, Halpern J, Eisner B, et al. Efficacy of Prostate-Specific Antigen Screening: Use of Regression Discontinuity in the PLCO Cancer Screening Trial [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(7): 984-986.

(收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-04-02)