

• 论 著 •

血清脂肪细胞因子与前列腺癌根治性切除术后复发的相关性*

甘之录, 胡晓刚, 张 宁, 阿力木江, 陈文新[△]

新疆维吾尔自治区第三人民医院泌尿外科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘 要:目的 观察前列腺癌根治性切除术(RP)后复发情况,并分析血清脂肪细胞因子与复发的相关性,为前列腺癌复发风险的科学预测提供理论依据。**方法** 选取该院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 252 例前列腺癌患者作为研究对象,均接受 RP 治疗,RP 术后平均随访时间(45.52±2.34)个月,检测患者血清脂肪细胞因子水平,记录 RP 术后复发情况,分析血清脂肪细胞因子水平与 RP 术后复发的相关性。**结果** 252 例前列腺癌患者 RP 术后随访期间复发率为 30.95%;RP 术后复发患者的术前格里森评分(GS)评分≥8 分占比、术前血清前列腺特异性抗原(PSA)＞20 ng/mL 占比、手术病理检查分期 T₃ 期占比、术前瘦素(Leptin)及脂联素(ADPN)水平均高于 RP 术后未复发患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);经单因素 Logistic 回归分析后建立多元回归模型,多因素分析结果显示,前列腺癌患者术前 GS 评分、术前 PSA 水平、手术病理检查分期、术前 Leptin 及 ADPN 表达是 RP 术后复发的影响因素($OR>1, P<0.05$);受试者工作特征曲线(ROC)分析发现,前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平单项检测及联合检测用于预测 RP 术后复发风险的曲线下面积(AUC)均大于 0.800,均有一定预测价值,且在 Leptin、ADPN cut-off 值分别取 17.085 ng/mL、30.070 ng/mL 时,可获得最佳预测价值。**结论** 前列腺癌患者 RP 术治疗后复发风险高,术前 GS 评分、PSA 水平、手术病理检查分期、血清脂肪细胞因子均与术后复发风险存在密切关系,可将患者术前血清 Leptin 及 ADPN 表达作为 RP 术后复发风险的有效预测指标,指导早期干预。

关键词:前列腺癌; 根治性切除术; 复发; 脂肪细胞因子; 瘦素; 脂联素; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.006

中图法分类号:R737.25

文章编号:1673-4130(2021)13-1558-05

文献标志码:A

Correlation between serum adipocytokines and recurrence after radical resection of prostate cancer*

GAN Zhilu, HU Xiaogang, ZHANG Ning, ALI Mujiang, CHEN Wenxin[△]

Department of Urology, the Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract:Objective To observe the recurrence of prostate cancer after radical resection (RP), and to analyze the correlation between serum adipocytokines and recurrence, so as to provide theoretical basis for scientific prediction of recurrence risk of prostate cancer. **Methods** A total of 252 cases of prostate cancer patients admitted to the hospital from January 2014 to January 2016 were selected as the research subjects. All patients received RP surgery. The average postoperative follow-up time of RP was (45.52±2.34) months. The correlation between serum adipocytokine level and postoperative recurrence of RP was analyzed. **Results** The recurrence rate of 252 patients with prostate cancer during the follow-up period after RP was 30.95%. The preoperative Gleason score (GS) score ≥8 points, the preoperative serum prostate-specific antigen (PSA) >20 ng/mL, the preoperative pathological examination stage T₃ proportion, and the preoperative Leptin and adiponectin (ADPN) levels were all significantly higher than those of the patients without RP recurrence ($P<0.05$). A multivariate regression model was established after univariate Logistic regression analysis. The results of multivariate analysis showed that preoperative GS score, preoperative PSA level, stage of surgical pathological examination, preoperative Leptin and ADPN expression were the influencing factors of postoperative recurrence of RP ($OR>1, P<0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis showed that

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C218)。

作者简介:甘之录,男,主治医师,主要从事泌尿外科临床研究。 △ 通信作者, E-mail: 879874697@qq.com。

本文引用格式:甘之录,胡晓刚,张宁,等.血清脂肪细胞因子与前列腺癌根治性切除术后复发的相关性[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1558-1562.

the area under the curve (AUC) of preoperative Leptin and ADPN for predicting the risk of postoperative recurrence in prostate cancer patients was over 0.800 for both single and combined tests, which had certain predictive value. The best predictive value was obtained when the cut-off values of Leptin and ADPN were 17.085 ng/mL and 30.070 ng/mL, respectively. **Conclusion** Patients with prostate cancer have a high risk of recurrence after RP surgery. Preoperative GS score, PSA level, stage of surgical pathological examination and serum adipocytokines are closely related to the risk of recurrence after RP surgery. Preoperative serum Leptin and ADPN expression can be used as an effective predictor of the risk of recurrence after RP surgery to guide early intervention.

Key words: prostate cancer; radical resection; recurrence; adipocytokines; leptin; adiponectin; correlation

前列腺癌根治性切除术(RP)是前列腺癌的一线治疗方案,可切除前列腺及周围部分输精管、射精管及精囊,疗效确切^[1]。但相关研究指出,RP术后10年仍有复发风险,是导致患者高病死率的重要原因^[2]。有研究指出,选取有效的指标,评估前列腺癌患者RP术后复发风险,制订针对性治疗措施,对降低患者病死率有重要意义^[3]。已有研究证实,脂肪因子受体在前列腺癌细胞中有表达,可促使脂肪细胞因子发挥作用,调节前列腺癌患者的生理和病理状况,并影响前列腺癌的发生和进展^[4]。但目前有关脂肪细胞因子影响前列腺癌发生、进展的分子机制尚未明确,且对于脂肪细胞因子与前列腺癌患者RP术后复发的关系尚无较多研究报道。基于此,本研究选取前列腺癌患者进行研究,观察患者RP术后复发情况,并分析血清脂肪细胞因子与复发的相关性,为科学预测前列腺癌患者RP术后复发情况提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2014年1月至2016年1月收治的252例前列腺癌患者作为研究对象。入选患者年龄57~72岁,平均(63.45±5.28)岁;病程2~5年,平均(3.72±0.59)年;术前格里森评分(GS)^[5]:≤6分45例,7分152例,≥8分55例;术前血清前列腺特异性抗原(PSA):<10 ng/mL 65例,10~20 ng/mL 129例,>20 ng/mL 58例;术前前列腺体积24~46 cm³,平均(34.82±9.75)cm³;手术病理检查分期^[6]:T₁期94例,T₂期91例,T₃期67例。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:①符合《前列腺癌诊断治疗指南》^[7]中前列腺癌诊断标准;②经术前X线片和CT检查,确定患者术前无远处转移;③美国麻醉医师协会(ASA)^[8]分级Ⅰ~Ⅱ级;④术后患者预计生存期限>2年;⑤患者及家属签署知情同意书。(2)排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤;②合并凝血功能障碍;③合并心脑血管疾病;④合并呼吸系统疾病;⑤合并器官功能衰竭。

1.3 方法

1.3.1 术前血清脂肪细胞因子检测 采集患者清晨

空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min的速度离心15 min,取上层血清,采用美国R&D公司试剂盒检测瘦素(Leptin)及脂联素(ADPN)水平,Leptin检测方法为酶联免疫吸附试验,ADPN采用放射免疫分析法检测。

1.3.2 前列腺癌患者RP术后复发评估 术后3 d复查,确定瘤体切除干净。随访42~48个月,平均(45.52±2.34)个月,患者定期到院复查,连续两次血清PSA水平≥0.2 ng/mL,则初步判定为前列腺癌复发,并行穿刺活检,进一步判定患者是否为前列腺癌复发。根据随访结果将患者分为复发组和未复发组。

1.4 统计学处理 采用SPSS24.0进行数据统计分析,计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析检验前列腺癌患者术前Leptin及ADPN水平对RP术后复发的影响;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,得到曲线下面积(AUC),检验前列腺癌患者术前Leptin及ADPN水平对RP术后复发风险的预测价值,AUC>0.9表示预测性能高,>0.7~0.9表示有一定的预测性能,0.5~0.7表示预测性能较差。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌患者RP术后复发率 252例前列腺癌患者中,RP术后复发78例,未复发174例,复发率为30.95%。

2.2 复发组患者与未复发组患者相关临床资料比较 复发组患者的术前GS评分≥8分、术前PSA>20 ng/mL、手术病理检查分期T₃期占比、术前Leptin及ADPN水平均高于未复发患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 影响前列腺癌患者RP术后复发的单因素分析 将前列腺癌患者术前GS评分、术前PSA水平、手术病理分期、术前Leptin及ADPN水平作为自变量,变量赋值见表2,将前列腺癌患者RP术后复发情况作为因变量(1=复发,0=未复发),单因素Logistic

回归分析结果显示,术前 GS 评分 ≥ 8 分、术前 PSA 水平 > 20 ng/mL、手术病理检查分期 T₃ 期、术前 Leptin 及 ADPN 高表达是 RP 术后复发的危险因素 ($OR>1, P<0.05$)。见表 3。

表 1 复发组患者与未复发组患者相关临床资料比较[$\bar{x}\pm s/n(\%)$]

因素	<i>n</i>	复发组(<i>n</i> =78)	未复发组(<i>n</i> =174)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)		64.02 $\pm$ 5.32	63.19 $\pm$ 5.21	1.162	0.247
病程(年)		3.73 $\pm$ 0.57	3.72 $\pm$ 0.52	0.137	0.891
术前 GS 评分(分)					
≤ 6	45	9(20.00)	36(80.00)	43.444	<0.001
7	152	32(21.05)	120(78.95)		
≥ 8	55	37(67.27)	18(32.73)		
术前 PSA 水平(ng/mL)					
<10	65	8(12.31)	57(87.69)	22.282	<0.001
10~20	129	40(31.01)	89(68.99)		
>20	58	30(51.72)	28(48.28)		
术前列腺体积(cm ³)		35.13 $\pm$ 9.92	34.68 $\pm$ 9.59	0.341	0.734
手术病理检查分期					
T ₁ 期	94	22(23.40)	72(76.60)	16.744	<0.001
T ₂ 期	91	22(24.18)	69(75.82)		
T ₃ 期	67	34(50.75)	33(49.25)		
术前 Leptin 水平(ng/mL)		22.73 $\pm$ 5.62	15.12 $\pm$ 4.31	11.752	<0.001
术前 ADPN 水平(ng/mL)		35.75 $\pm$ 6.68	28.49 $\pm$ 5.32	9.229	<0.001

表 2 变量赋值情况

自变量	变量说明	赋值情况
术前 GS 评分	分类变量	≥ 8 分=“1”, ≤ 8 分=“0”
术前 PSA 水平	分类变量	>20 ng/mL=“1”, ≤ 20 ng/mL=“0”
手术病理检查分期	分类变量	T ₃ 期=“1”,T ₁ 或 T ₂ 期=“0”
术前 Leptin 水平	连续变量	—
术前 ADPN 水平	连续变量	—

注:—表示无此项。

2.4 影响前列腺癌患者 RP 术后复发的多因素分析
将 2.2 中全部临床资料纳入协变量,将前列腺癌患者 RP 术后复发情况作为因变量(1=复发,0=未复

发),校正年龄、病程等基线资料带来的影响后,建立多元 Logistic 回归模型,结果显示,前列腺癌患者术前 GS 评分、术前 PSA 水平、手术病理检查分期、术前 Leptin 及 ADPN 水平是 RP 术后复发的影响因素 ($OR>1, P<0.05$)。见表 4。

2.5 前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平预测 RP 术后复发风险的 ROC 曲线分析
ROC 曲线分析发现,前列腺癌患者术前 Leptin、ADPN 水平单项检测及联合检测用于预测 RP 术后复发风险的 AUC 分别为 0.855、0.802、0.898,均有一定预测价值,见图 1、表 5。

表 3 影响前列腺癌患者 RP 术后复发的单因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
术前 GS 评分	2.057	0.337	37.312	<0.001	7.821	4.042~15.132
术前 PSA 水平	1.181	0.311	14.429	<0.001	3.259	1.771~5.995
手术病理检查分期	1.157	0.298	15.105	0.001	3.182	1.775~5.704
术前 Leptin 水平	0.316	0.042	57.116	<0.001	1.371	1.264~1.488
术前 ADPN 水平	0.216	0.031	47.280	<0.001	1.241	1.167~1.320

表 4 影响前列腺癌患者 RP 术后复发的多因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常量	18.616	4.170	19.933	—	—	—
年龄	0.075	0.040	3.430	0.064	1.078	0.996~1.167

续表 4 Leptin、ADPN 影响前列腺癌患者 RP 术后复发的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.528	0.372	2.016	0.156	1.696	0.818~3.516
术前 GS 评分	2.041	0.337	36.608	<0.001	7.702	3.975~14.920
术前 PSA 水平	1.161	0.312	13.827	<0.001	3.192	1.731~5.884
术前列腺体积	0.007	0.020	0.105	0.746	0.993	0.955~1.034
手术病理检查分期	1.132	0.300	14.222	<0.001	3.101	1.722~5.585
术前 Leptin 水平	0.300	0.048	39.708	<0.001	1.350	1.230~1.482
术前 ADPN 水平	0.213	0.042	25.424	<0.001	1.238	1.139~1.345

注：—表示此项无数据。

表 5 前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平预测 RP 术后复发风险的 ROC 分析结果

变量	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P	cut-off 值(ng/mL)	特异度	敏感度	约登指数
术前 Leptin	0.855	0.804~0.905	0.026	<0.001	17.085	0.839	0.808	0.647
术前 ADPN 水平	0.802	0.740~0.863	0.031	<0.001	30.070	0.810	0.833	0.643
联合检测	0.898	0.855~0.942	0.022	<0.001	—	0.795	0.920	0.715

注：—表示此项无数据。

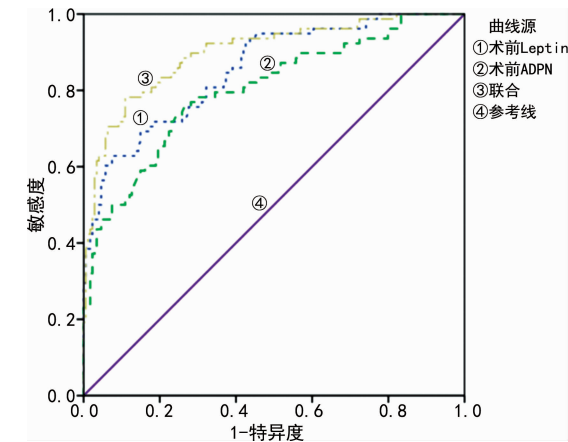


图 1 前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平预测 RP 术后复发风险的 ROC 曲线

3 讨 论

前列腺癌是具有高度异质性的恶性肿瘤,经 RP 手术治疗后,肿瘤控制水平较为理想,患者短期病死率降低,但术后仍存在复发风险^[9]。前列腺癌术后复发的机制尚未明确,可能与肿瘤性质、术中切除不彻底、微小转移灶未能发现及患者癌症体质有关^[10]。因此,前列腺癌患者在 RP 术后 10 年内均有肿瘤复发的风险,可能进一步加重患者医疗负担,增加远期病死率^[11]。

有研究显示,前列腺癌患者 RP 术后 2 年内复发风险较高,周文浩等^[12]对前列腺癌患者随访 47.2 个月,结果发现患者复发率高达 35.7%。本研究结果显示,252 例前列腺癌患者 RP 术后随访的复发率为 30.95%,低于该研究结果。为进一步评估患者术后复发风险、制订针对性治疗方案,对患者术后复发风险进行有效预测是一项必要措施。

有关研究指出,脂肪细胞因子与前列腺癌病情进

展存在密切关系^[13]。基于此,本研究选取血清 Leptin 及 ADPN 水平作为 RP 术后复发的预测指标,结果显示,RP 术后复发患者的术前 GS 评分 ≥ 8 分、术前 PSA >20 ng/mL、手术病理检查分期 T₃ 期占比、术前 Leptin 及 ADPN 水平均高于 RP 术后未复发患者,而其他基线资料比较差异不显著,提示前列腺癌患者 RP 术后复发可能与术前 GS 评分、术前 PSA、手术病理检查分期、术前 Leptin 及 ADPN 水平有关。进一步经 Logistic 回归分析结果显示,前列腺癌患者术前 GS 评分 ≥ 8 分、术前 PSA 水平 >20 ng/mL、手术病理检查分期 T₃ 期、术前 Leptin 及 ADPN 高表达是 RP 术后复发的危险因素,提示前列腺癌患者术前 GS 高评分、PSA 高水平、手术病理检查分期高、术前 Leptin 及 ADPN 高表达可增加 RP 术后复发风险。其中 GS 评分和 PSA 水平是评估前列腺癌患者预后的传统手段。GS 评分可反馈前列腺癌的恶性程度,恶性程度越高的患者,往往预后风险较高,但该指标仅可在一定程度上反馈患者复发风险,难以进行确切预测^[14]。PSA 具有组织特异性,在 RP 的诊断和病情评估中有较高应用价值,但 PSA 无肿瘤特异性,在良性前列腺增生、前列腺炎中均可见 PSA 存在不同程度的升高,因此 PSA 在预测前列腺癌复发风险中的应用价值有限^[15]。

本研究还发现,前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平单项检测及联合检测用于预测 RP 术后复发风险的 AUC 均较高,均有一定预测价值,提示可将前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 水平作为 RP 术后复发风险的有效预测指标。分析得到上述结果可能的原因在于:在肿瘤患者中,Leptin 可参与能量代谢动态平衡的调节,促进肿瘤相关成纤维细胞的活化,

从而影响肿瘤细胞的分化及进展,在多种系统中发挥着重要的调节作用^[16];在前列腺癌患者中,Leptin 可与前列腺癌组织中大量存在的受体结合,激活 JAK-STAT3 旁路,影响癌细胞活化基因,从而刺激肿瘤细胞生长和侵袭,故而该指标高表达可能预示复发风险高、预后不良^[17]。此外,Leptin 可诱导血管内皮细胞增殖,加速血管生成,在癌症侵袭及转移中起着关键作用^[18]。目前关于 ADPN 与前列腺癌复发的关系尚少见文献报道。有研究认为,ADPN 可与前列腺癌受体结合,调节相关信号传导途径,发挥复杂的代谢和免疫学作用,继而增加复发风险^[19],主要表现为,ADPN 可刺激丝裂原活化蛋白激酶,参与雷帕霉素靶蛋白通路调节,从而影响癌细胞的生长,故而导致复发风险增加。而将 Leptin 和 ADPN 水平联合用于预测前列腺癌的复发风险,更具应用价值。

本研究结果还显示,校正年龄、病程等基线资料带来的影响后,建立多元 Logistic 回归模型进行多因素分析,前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 表达仍是 RP 术后复发的影响因素,可见在多种因素影响下,前列腺癌患者术前 Leptin 及 ADPN 表达水平仍可作为 RP 术后复发的预测指标,且准确性好,不易受其他因素影响,具有较高的应用价值。

综上所述,前列腺癌患者 RP 术后复发风险较高,术前 GS 评分、PSA 水平、手术病理检查分期、血清脂肪细胞因子均与术后复发风险存在密切关系,可将血清 Leptin 及 ADPN 表达水平作为 RP 术后复发风险有效预测指标。

参考文献

- [1] RIVAS J G, CABANAS J, EGUIBAR A, et al. Evolution of radical prostatectomy in the Autonomous Community of Madrid[J]. Arch Esp Urol, 2018, 71(5): 466-473.
- [2] PAK S, YOU D, JEONG I G, et al. Time to biochemical relapse after radical prostatectomy and efficacy of salvage radiotherapy in patients with prostate cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(10): 1238-1246.
- [3] KANEHIRA M, TAKATA R, ISHII S, et al. Predictive factors for short-term biochemical recurrence-free survival after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(9): 1099-1104.
- [4] UEHARA H, KOBAYASHI T, MATSUMOTO M, et al. Adipose tissue: critical contributor to the development of prostate cancer[J]. J Med Invest, 2018, 65(1/2): 9-17.
- [5] PIERORAZIO P M, WALSH P C, PARTIN A W, et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system[J]. BJU Int, 2013, 111(5): 753-760.
- [6] 吕志勇, 吴志辉, 吴小侯. 前列腺癌根治术后病理分期、Gleason 评分与术前血清 PSA 的相关性分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(1): 78-80.
- [7] 中华医学会泌尿外科分会. 前列腺癌诊断治疗指南[J]. 继续医学教育, 2007, 21(6): 30-39.
- [8] SANKAR A, JOHNSON S R, BEATTIE W S, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(3): 424-432.
- [9] LEE S H, SEO H J, LEE N R, et al. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: systematic review and meta-analysis[J]. Investig Clin Urol, 2017, 58(3): 152-163.
- [10] ARTIBANI W, PORCARO A B, MARCO V D, et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review[J]. Urol Int, 2018, 100(3): 251-262.
- [11] PAK S, PARK S Y, SHIN T J, et al. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer[J]. J Urol, 2019, 202(3): 525-532.
- [12] 周文浩, 龚志勇, 廖波, 等. ERG 蛋白表达与前列腺癌患者根治术后生化复发风险关系的研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(1): 1-4.
- [13] 付什, 周娟, 王忠. 脂联素及其受体在前列腺癌中的作用和研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(10): 1434-1437.
- [14] TOSOIAN J J, CHAPPIDI M, FENG Z, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era[J]. BJU Int, 2017, 119(5): 676-683.
- [15] NORDSTRÖM T, AKRE O, ALY M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018, 21(1): 57-63.
- [16] 章凡, 杨宗元. Leptin 促进肿瘤相关成纤维细胞活化及卵巢癌腹腔播散[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 2994-2999.
- [17] SIEMINSKA L, BOROWSKI A, MAREK B, et al. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia[J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(2): 120-127.
- [18] MODZELEWSKA P, CHLUDZINSKA S, LEWKO J, et al. The influence of leptin on the process of carcinogenesis[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2019, 23(2): 63-68.
- [19] 付什, 徐欢, 刘冲, 等. 脂联素在前列腺癌中作用的初步研究[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(11): 975-981.