

• 论 著 •

血清 N-Osrteoc、OPN、前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值*

张春霞¹,管 华²,郭连洪³,李 伟¹,孙建伟⁴,郭建明¹

1. 中国人民解放军陆军第八十一集团军医院检验病理科,河北张家口 075000;2. 河北省张家口市妇幼保健院检验科,河北张家口 075000;3. 河北省张家口市第一医院核医学科,河北张家口 075000;4. 中国人民解放军陆军第八十一集团军医院肿瘤科,河北张家口 075000

摘 要:**目的** 探讨血清 N 端骨钙素(N-Osrteoc)、骨桥蛋白(OPN)、前列腺特异性抗原(PSA)联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值。**方法** 将 2016 年 1 月至 2020 年 4 月中国人民解放军陆军第八十一集团军医院收治的 93 例前列腺癌患者纳入研究,根据核素骨显像检查结果分为无骨转移组(40 例)和骨转移组(53 例)。采用罗氏 CobasE411 全自动电化学分析仪检测血清 N-Osrteoc 水平,贝克曼 Access2 全自动化学发光分析仪检测血清 PSA 水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 OPN 水平,应用受试者工作特征(ROC)曲线评价上述指标用于前列腺癌骨转移诊断的价值。**结果** 骨转移组患者血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 水平均高于无骨转移组($P<0.05$)。无骨转移组与骨转移组肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、复发与否比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且骨转移组中肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、浸润深度 ≥ 6 cm、有复发的患者比例明显高于无骨转移组($P<0.05$)。血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测用于前列腺癌骨转移诊断的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、准确度分别为 0.873、88.7%、92.5%和 90.3%,均高于血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 三者单独检测($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、高水平 N-Osrteoc、OPN、PSA 是前列腺癌骨转移的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 前列腺癌骨转移患者血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 水平明显升高;N-Osrteoc、OPN 联合 PSA 检测在前列腺癌骨转移诊断中具有较高的灵敏度、特异度,值得临床应用。

关键词:N 端骨钙素; 骨桥蛋白; 前列腺特异性抗原; 前列腺癌; 骨转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.009 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)07-0810-04 **文献标志码:**A

The value of combined detection of serum N-Osrteoc, OPN and prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer bone metastases*

ZHANG Chunxia¹, GUAN Hua², GUO Lianhong³, LI Wei¹, SUN Jianwei⁴, GUO Jianming¹

1. Department of Laboratory and Pathology, the 81st Group Army Hospital of the PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 4. Department of Oncology, the 81st Group Army Hospital of the PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of serum N-terminal osteocalcin(N-Osrteoc), osteopontin(OPN) and prostate-specific antigen(PSA) in the diagnosis of prostate cancer bone metastases. **Methods** Ninety-three patients with prostate cancer who were admitted to the 81st Group Army Hospital of the PLA from January 2016 to April 2020 were enrolled in the study. According to the results of radionuclide bone scintigraphy, they were divided into non-bone metastasis group(40 cases) and bone metastasis group(53 cases). Serum N-Osrteoc level was detected by Roche CobasE411 automatic electrochemical analyzer, serum PSA level was detected by Beckman Access2 automatic chemiluminescence analyzer, and serum OPN level was detected by using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of the above indicators for bone metastasis of

* 基金项目:张家口市重点研发计划项目(2021097D)。
作者简介:张春霞,女,副主任技师,主要从事肿瘤学检验、血液学检验的相关研究。
本文引用格式:张春霞,管华,郭连洪,等.血清 N-Osrteoc、OPN、前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(7):810-813.

prostate cancer. **Results** The serum levels of N-Osrteoc, OPN and PSA in the bone metastasis group were higher than those in the non-bone metastasis group($P<0.05$). There were significant differences in the maximum tumor diameter, TNM stage, depth of invasion, and recurrence between the non-bone metastasis group and the bone metastasis group($P<0.05$). The proportions of patients with tumor diameter ≥ 5 cm, TNM stage III – IV, depth of invasion ≥ 6 cm, and recurrence in the bone metastasis group was significantly higher than those in the non-bone metastasis group($P<0.05$). The area under the curve(AUC), sensitivity, specificity and accuracy of serum N-Osrteoc, OPN and PSA combined detection for bone metastases of prostate cancer were 0.873, 88.7%, 92.5% and 90.3%, respectively, which were higher than those of serum N-Osrteoc, OPN and PSA detected alone($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNM stage III – IV, high levels of N-Osrteoc, OPN and PSA were independent risk factors for bone metastasis of prostate cancer ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of N-Osrteoc, OPN and PSA in patients with bone metastases of prostate cancer significantly increased; the combined detection of N-Osrteoc, OPN and PSA has high sensitivity and specificity in the diagnosis of bone metastases in prostate cancer, and is worthy of clinical application.

Key words: N-terminal osteocalcin; osteopontin; prostate specific antigen; prostate cancer; bone metastasis

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的第二大原因^[1-2]。骨是前列腺癌转移中最先转移的部位,一旦发生骨转移,会带来大量并发症,包括高钙血症、顽固性疼痛、骨折或神经压迫综合征,导致前列腺癌患者的生存期显著缩短^[3-4]。尽管目前前列腺癌的治疗取得了进展,但若发生骨转移会极大地增加治疗难度。因此,需要对早期生物标志物进行研究,以促进前列腺癌骨转移的早期诊断和预防。前列腺特异性抗原(PSA)的失调与前列腺癌的发生、进展和转移相关^[5-6]。PSA 在前列腺癌骨转移中充当关键介质,PSA 的上调与前列腺癌的发生、进展和去势抵抗有关;与局部前列腺癌组织相比,转移性前列腺癌组织中 PSA 的表达显著升高,表明 PSA 水平升高与转移性前列腺癌组织密切相关^[7-8]。N 端骨钙素(N-Osrteoc)、骨桥蛋白(OPN)为常用的骨转换标志物,与癌症患者的骨转移存在一定关联^[9]。但是,目前鲜有血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测对前列腺癌患者骨转移的诊断价值的研究报道。因此,本研究对此进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2020 年 4 月中国人民解放军陆军第八十一集团军医院收治的 93 例前列腺癌患者纳入研究,年龄为 42 ~ 73 岁,平均(57.5±17.8)岁,病程 9.3 个月至 4.5 年。根据核素骨显像检查结果将纳入的研究者分为无骨转移组(40 例)和骨转移组(53 例)。纳入标准:经病理学检查确诊为前列腺癌;前期未进行过化疗。排除标准:有心理疾病或精神疾病史;有严重心脏病、高血压;骨质疏松及其骨病患者;其他恶性肿瘤患者。本研究获得医院医学伦理委员会批准,所有患者或患者直系亲属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有纳入的患者清晨空腹抽血,用非抗凝的试管取静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10

min,收集血清置于-20 ℃冰箱保存。采用罗氏 CobasE411 全自动电化学分析仪及配套试剂检测血清 N-Osrteoc 水平;采用贝克曼 Access2 全自动化学发光分析仪及配套试剂检测血清 PSA 水平;在 MK3 酶标仪(美国热电公司)上采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 OPN 水平(检测试剂盒购于武汉艾美捷科技有限公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析前列腺癌骨转移的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对前列腺癌骨转移的检验效能;采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无骨转移组与骨转移组血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 水平比较 骨转移组血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 水平高于无骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 无骨转移组与转移组血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	N-Osrteoc(μg/L)	OPN(μg/L)	PSA(ng/mL)
无骨转移组	40	14.59±1.38	63.36±11.38	20.36±3.58
骨转移组	53	19.65±2.33	95.56±12.33	159.69±10.69
<i>t</i>		16.548	59.698	106.248
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 无骨转移组与骨转移组临床/病理特征比较 无骨转移组与骨转移组肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、复发等临床/病理特征比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);骨转移组患者中肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期 III ~ IV 期、浸润深度 ≥ 6 cm、有复发的患者

比例明显高于无骨转移组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。无骨转移组与骨转移组年龄分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 无骨转移组与骨转移组临床病理特征比较[n(%)]					
临床/病理特征	n	无骨转移组	骨转移组	χ^2	P
年龄					
<50 岁	53	23(43.3)	30(56.7)	1.263	0.359
≥50 岁	40	17(42.5)	23(57.5)		
肿瘤最大径					
<5 cm	33	20(60.6)	13(39.4)	13.415	<0.001
≥5 cm	60	20(33.3)	40(66.7)		
TNM 分期					
I~II 期	37	21(56.7)	16(43.3)	15.635	<0.001
III~IV 期	56	19(33.9)	37(66.1)		
浸润深度					
无浸润	20	14(70.0)	6(30.0)	16.158	<0.001
浸润<6 cm	27	15(55.6)	12(44.4)		
浸润≥6 cm	46	11(23.9)	35(76.1)		
复发					
无	35	25(71.4)	10(28.6)	12.765	<0.001
有	58	15(25.8)	43(74.2)		

2.3 血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 对前列腺癌骨转移

表 3 各筛查方法对前列腺癌骨转移的诊断灵敏度、特异度、准确度比较

检测项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
N-Osrteoc	0.741*	0.692~0.796*	16.85 μg/L	79.2*	80.0*	79.6*
OPN	0.736*	0.686~0.785*	80.32 μg/L	75.5*	77.5*	76.3*
PSA	0.719*	0.695~0.745*	145.65 ng/mL	73.6*	75.0*	74.2*
3 项联合	0.873	0.825~0.914	—	88.7	92.5	90.3

注:与 3 项联合比较,* $P<0.05$;—表示该项无数据。

表 4 前列腺癌骨转移多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
TNM 分期(III~IV 期 vs. I~II 期)	0.859	0.238	18.158	<0.001	2.13(1.31~3.89)
N-Osrteoc(>16.85 μg/L vs. ≤16.85 μg/L)	2.498	0.226	19.693	<0.001	7.49(2.24~13.57)
OPN(>80.32 μg/L vs. ≤80.32 μg/L)	1.452	0.412	15.269	<0.001	4.28(1.52~9.89)
PSA(>145.65 ng/mL vs. ≤145.65 ng/mL)	0.636	0.245	14.365	<0.001	1.78(1.25~3.38)

3 讨 论

前列腺癌是男性中最常见的肿瘤。目前,通过直肠指检(DRE)和(或)PSA 水平来检测前列腺癌。然而,DRE 的灵敏度较低,PSA 是器官特异性抗原而非肿瘤特异性抗原,且阳性预测值较低(30%~35%)^[10]。因此,前列腺癌的准确诊断需要进行多次侵入性活检取样并进行组织病理学检查。长期以来,标准活检被认为是诊断“金标准”,尽管其检出率低。

的诊断效能分析 血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测用于前列腺癌骨转移诊断的灵敏度、特异度、准确度、曲线下面积(AUC)均高于各项单独检测($P<0.05$)。血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 单独检测用于前列腺癌骨转移诊断的灵敏度、特异度、准确度、AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 3。

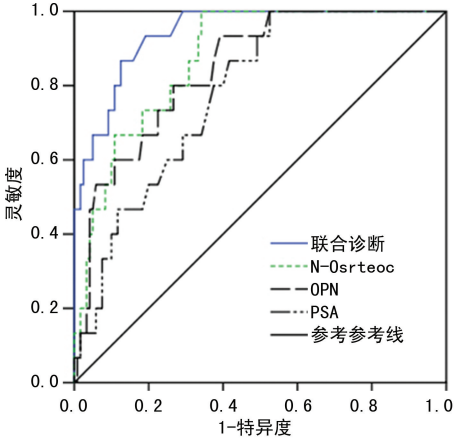


图 1 血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 单独及联合检测用于前列腺癌骨转移诊断的 ROC 曲线

2.4 前列腺癌骨转移多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示,TNM 分期 III~IV 期、高水平 N-Osrteoc、高水平 OPN、高水平 PSA 是前列腺癌骨转移的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

多参数磁共振成像(mp-MRI)是前列腺癌诊断中标准活检的替代方法(1 级证据)。目前,仍迫切需要发现新的血清学标志物,以早期发现侵袭性前列腺癌^[11]。

PSA 水平在多种癌症中上调,包括肝细胞癌、胰腺导管腺癌、胃癌、肺癌和胆囊癌^[12]。PSA 水平在前列腺癌中上调,其通过不同机制促进前列腺癌的发生、进展和去势抵抗。重要的是,与局部前列腺癌组织相比,转移性前列腺癌组织中的 PSA 水平显著升

高,这说明 PSA 对前列腺癌转移有促进作用^[13]。本研究发现,有骨转移的前列腺癌患者血清 PSA 水平高于无骨转移的患者,且多因素 Logistic 回归分析显示高水平 PSA 是前列腺癌骨转移的独立危险因素,这与上述既往的研究一致。

Osrteoc 不仅在生理过程中发挥重要作用,而且在癌症的发病过程中发挥重要作用。有研究表明 N-Osrteoc 在癌症的骨转移中起着关键作用,N-Osrteoc 通过上调粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的表达来促进乳腺癌细胞溶骨性骨转移^[14-15]。N-Osrteoc 的组成性激活已被证明与前列腺癌转移相关,特别是前列腺癌的骨转移^[16]。体外细胞试验表明,OPN 靶向作用于前列腺癌细胞中的肿瘤坏死因子受体 (TRAF) 1、TRAF2 和 TRAF5;OPN 的上调通过增强前列腺癌细胞中 TRAF1、TRAF2 和 TRAF5 的表达进而促进了前列腺癌细胞的侵袭和迁移^[17-18]。本研究中,骨转移组血清 N-Osrteoc、OPN 水平均高于无骨转移组;多因素 Logistic 回归显示,N-Osrteoc、OPN 高表达是前列腺癌骨转移的独立危险因素。这说明,N-Osrteoc、OPN 可能作为前列腺癌骨转移的敏感生物标志物。血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测对前列腺癌骨转移的诊断效能分析显示:血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测的灵敏度、特异度、准确度、AUC 均高于血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 各项单独检测,这说明血清 N-Osrteoc、OPN、PSA 联合检测在前列腺癌骨转移诊断中具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床推广应用。

参考文献

- PERNAR C H, EBOT E M, WILSON K M, et al. The epidemiology of prostate cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(12): a030361.
- 顾成元, 秦晓健, 黄永墙, 等. 我国部分省市前列腺癌精准筛查初步结果分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(42): 3292-3297.
- 王雅丽, 红华, 梁丹艳, 等. 前列腺癌超声微钙化特征及超声造影参数与骨转移的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(9): 921-924.
- DAI J, ESCARA-WILKE J, KELLER J M, et al. Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis[J]. J Exp Med, 2019, 216(12): 2883-2899.
- CHEN B, MACAPINLAC HA, LU Y. Superscan 18F-fluciclovine PET/CT of PSA-negative prostate cancer bone metastases[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(4): 337-338.
- MORADI A, SRINIVASAN S, CLEMENTS J, et al. Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment[J]. Cancer Me-
- tastasis Rev, 2019, 38(3): 333-346.
- LIU D, KUAI Y, ZHU R, et al. Prognosis of prostate cancer and bone metastasis pattern of patients: a SEER-based study and a local hospital based study from China [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9104.
- AGGARWAL R, ROMERO G R, FRIEDL V, et al. Clinical and genomic characterization of low PSA secretors: a unique subset of metastatic castration resistant prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021, 24(1): 81-87.
- 桂先革, 蒋增辉, 陈标, 等. 骨钙素和 I 型前胶原 N 端前肽对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者术后再骨折的预测价值[J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2021, 7(1): 22-26.
- BOEVE L M S, HULSHOF M C C M, VIS A N, et al. Effect on Survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HOR-RAD trial[J]. Eur Urol, 2019, 75(3): 410-418.
- YU M, YANG C, WANG S, et al. Serum ProGRP as a novel biomarker of bone metastasis in prostate cancer[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 437-441.
- 王宝华, 沙宇婷, 何凤蝶, 等. 前列腺特异性抗原对中国人前列腺癌早期检测价值的 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(11): 879-886.
- WA Q, ZOU C, LIN Z, et al. Ectopic expression of miR-532-3p suppresses bone metastasis of prostate cancer cells via inactivating NF- κ B signaling[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 17: 267-277.
- SI J, WANG C, ZHANG D, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e919159.
- ELSHAF AE S M, DIRKSEN W P, ALASONYALILAR-DEMIRER A, et al. Canine prostatic cancer cell line (Lu-Ma) with osteoblastic bone metastasis [J]. Prostate, 2020, 80(9): 698-714.
- ZHANG B, SHANG L, ZHANG Y, et al. The effect of bone marrow mesenchymal stem cells on highly metastatic MHCC97 H hepatocellular carcinoma cells following OPN and TGF β 1 gene silencing[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4): 3633-3642.
- ASHRAF M A B, ZAHID A, ASHRAF S, et al. Implication of prophetic variables and their impulsive interplay in CA prostate patients experiencing osteo-metastasis [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(17): 2106-2113.
- LIU K, HU H, JIANG H, et al. RUNX1 promotes MAPK signaling to increase tumor progression and metastasis via OPN in head and neck cancer[J]. Carcinogenesis, 2021, 42(3): 414-422.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2021-12-28)