

· 论 著 ·

复合 PSA 及相关指标在前列腺癌诊断中的应用

陈朝晖¹, 赵 军¹, 吴健民², 肖传国¹

(华中科技大学同济医学院附属协和医院, 1. 泌尿外科, 2. 检验科, 湖北 武汉 430022)

摘要: 目的: 研究复合前列腺特异性抗原(CPSA)在前列腺癌诊断中的应用价值。方法: 总 PSA(TPSA) 值在 0.2~21.9 μg/L 的血清值共 152 例, 病理诊断证实 21 例为前列腺癌, 131 例为前列腺增生。Bayer 化学发光法测得 TPSA、游离 PSA(FPSA) 和 CPSA, 计算 FPSA/TPSA 比值。比较前列腺增生和前列腺癌 CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 比值的 ROC 曲线下面积。通过 Logistic 回归分析判断 3 者诊断前列腺癌准确性的差异。结果: CPSA、TPSA、FPSA/TPSA 比值的曲线下面积分别为 0.811、0.799 和 0.376。在保持 95% 敏感性时, CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 比值的特异性分别为 62.0%、57.0% 和 4.7%。Logistic 回归分析确定 CPSA 是最好的前列腺癌诊断指标。结论: TPSA 值在 0~20 μg/L 时, CPSA 和 TPSA 均较 FPSA/TPSA 比值更好地检出前列腺癌, 且 CPSA 略优于 TPSA。在保持同一敏感性时, CPSA 较 TPSA 具有更高的特异性。

关键词: 前列腺癌; 复合前列腺特异性抗原; 总前列腺特异性抗原; 游离前列腺特异性抗原; 诊断
中图分类号: R737.25; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3591(2003)01-0036-04

The Application of Complexed PSA and Its Relative Indexes in the Diagnosis of Prostate Cancer

Zhao-Hui CHEN¹, Jun ZHAO¹, Jian-Min WU², Chuan-Guo XIAO¹

(1. Department of Urology, 2. Department of Clinical Laboratory, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objectives: To investigate the applicable value of complexed prostate-specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer. Methods: From July 2001 to May 2002, 152 consecutive patients (21 were prostate cancer and 131 were benign prostate hyperplasia proved by pathologic diagnosis) whose serum total PSA (TPSA) ranged from 0.2 μg/L to 21.9 μg/L were accessed. The measurement of total PSA, free PSA (FPSA) and complexed PSA was performed by chemiluminescence immunoassay method. The correlation of TPSA and CPSA was analysed by SPSS 10.0. The receiver operating characteristic curves were generated by plotting the sensitivity versus specificity. Results: Area under the curve was calculated for each assay. Logistic regression analysis was used to evaluate the ability of CPSA, TPSA and FPSA/TPSA. Area under the ROC curve of CPSA, TPSA and FPSA/TPSA ratio were 0.811, 0.799 and 0.376, respectively. The specificity for the complexed PSA, TPSA and FPSA/TPSA ratio were 62%, 57% and 4.7%, respectively, at cutoffs yielding 95% sensitivity. CPSA was determined to be the best index among the three ones by logistic regression analysis. Conclusions: The CPSA and TPSA level in serum may provide good differentiation effect of prostate cancer and benign prostate hyperplasia than FPSA/TPSA ratio. The CPSA performs better than TPSA. At the same sensitivity, CPSA has higher specificity. Natl J Androl, 2003, 9(1): 36-39

Key words: Prostate cancer; Complexed prostate special antigen; Total prostate special antigen; Free prostate special antigen; Diagnosis

前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 是前列腺上皮分泌的一种蛋白酶, 参与精液的液化等作用。在前列腺癌发生时, 血浆 PSA 显著升高。检测血清 PSA 水平是临床上筛查、诊断和监测

前列腺癌发生、发展的重要手段。血清总 PSA (TPSA) 和游离 PSA (FPSA) / TPSA 比值两个指标已经被广泛用于前列腺癌的诊断。前列腺增生和前列腺癌的 PSA 水平在 4 ~ 10 $\mu\text{g/L}$ 时较大部分重叠,在这个所谓灰色区域难以根据 PSA 水平来区分前列腺增生和前列腺癌^[1]。而 FPSA 水平在血清中不稳定, FPSA / TPSA 比值在诊断前列腺癌时缺乏统一标准,亦难以根据这一范围内的 PSA 来筛查和诊断前列腺癌。我们选择 TPSA 在 0.2 ~ 21.9 $\mu\text{g/L}$ 的一个群体,在检测 TPSA 和 FPSA 的同时检测复合型 PSA (complexed PSA, CPSA), 比较 3 者在前列腺癌检测的效果差异。

1 资料和方法

1.1 病人资料 血清样本来自我院 2001 年 7 月 ~ 2002 年 5 月住院病人, 年龄 48 ~ 81 岁, 平均 (58.3 \pm 6.7) 岁, 其中前列腺癌病人平均年龄 (63.3 \pm 8.7) 岁, 良性前列腺增生病人平均年龄 (59.5 \pm 5.8) 岁。TPSA 值在 0.2 ~ 21.9 $\mu\text{g/L}$ 者共 152 例, 手术或活检后经病理证实前列腺癌 21 例 (其中首次就诊发现肿瘤转移者 5 例), 前列腺增生 131 例。

1.2 血清保存 所有血清均为清晨空腹采血, 采血前 3 d 未经过直肠指检、按摩和穿刺等前列腺检查。采血后 15 min 内分离血清并置于 - 20 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 每批

样本均在检测试剂通过标准品校标后上样检测。

1.3 PSA 检测方法 所有样本的 TPSA、FPSA 和 CPSA 采用德国拜耳公司 Bayer ACS-180 PSA assay 试剂盒, 德国拜耳公司 Bayer ACS-180 全自动化学发光仪检测。

1.4 统计学方法 所有数据采用 SPSS 10.0 统计软件分析。TPSA 与 CPSA 相关性根据 Rseq 值判断。计算 CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 比值 ROC 曲线 (receiver operating characteristic curves) 下面积。采用非参数秩和法检验 CPSA、FPSA / TPSA 比值和 TPSA 3 者的中间值有前列腺增生和前列腺癌的差异。Logistic 回归分析判断 3 者作为独立变量诊断前列腺癌的实际价值。

2 结果

2.1 152 例 CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 比值 3 者统计量的总体描述 本组前列腺癌病人, CPSA 和 TPSA 的 95 % 可信区间分别为 3.62 ~ 4.94、4.53 ~ 6.08 $\mu\text{g/L}$, 标准差分别为 3.87、4.40 $\mu\text{g/L}$, CPSA 均优于 TPSA; 前列腺癌 FPSA / TPSA 比值分布于 0.08 ~ 0.20, 标准差为 0.13, FPSA / TPSA 比值的离散程度较大。前列腺癌和前列腺增生组的 $\bar{x} \pm s$, 全距和 95 % 可信区间比较, P 值均 < 0.01 (见表 1)。

表 1 TPSA 为 0.2 ~ 21.9 $\mu\text{g/L}$ 时, CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 比值的描述性分析

Table 1. The description analysis of TPSA, CPSA and FPSA / TPSA in the cases whose TPSA ranged from 0.2 to 21.9 $\mu\text{g/L}$

	n	TPSA			CPSA			FPSA / CPSA		
		$\bar{x} \pm s$	Full range	95 % CI	$\bar{x} \pm s$	Full range	95 % CI	$\bar{x} \pm s$	Full range	95 % CI
PCa + BPH	152	5.30 \pm 4.84	0.20 ~ 21.90	4.53 ~ 6.08	4.28 \pm 4.15	0.01 ~ 19.70	3.62 ~ 4.94	0.21 \pm 0.16	0.00 ~ 0.92	0.18 ~ 0.23
PCa	21	8.94 \pm 4.40	0.80 ~ 20.20	6.94 ~ 10.94	7.63 \pm 3.87	0.70 ~ 16.70	5.87 ~ 9.39	0.14 \pm 0.13	0.01 ~ 0.45	0.08 ~ 0.20
BPH	131	4.72 \pm 4.66	0.20 ~ 21.90	3.91 ~ 5.53	3.74 \pm 3.95	0.01 ~ 19.70	3.06 ~ 4.43	0.22 \pm 0.16	0.00 ~ 0.92	0.19 ~ 0.25

Compared with TPSA, * : $P < 0.01$

2.2 CPSA 和 TPSA 的相关性分析结果 本组前列腺癌病例 CPSA 和 TPSA 相关性分析, Rseq 值为 0.917 5, Pearson 相关性系数为 0.85, CPSA 和 TPSA 相关性好, 共线性非常强。回归方程为 CPSA = - 0.007 9 + 0.822 0 TPSA (见图 1)。

2.3 FPSA / TPSA 和 TPSA 的相关性分析 以 TPSA 为横坐标考察 FPSA / TPSA 比值的分布, 可见 FPSA / TPSA 比值分布较离散, 两者相关性不显著 (见图 2)。

2.4 CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 对前列腺癌的 Logistic 回归分析 首先由相关性分析后去除 FPSA / TPSA 比值。经过 Logistic 回归分析, 在诊断前

列腺癌的两个强相关性变量 (TPSA 和 CPSA) 中, 只有变量 CPSA 进入方程, 表明 CPSA 对前列腺癌的诊断有统计学意义。OR 值等于 1.205 (见表 2)。

2.5 CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 的 ROC 曲线分析 经 ROC 曲线分析, CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 3 者曲线下面积分别为 0.811、0.799 和 0.376 (见图 3)。ROC 曲线的线下面积反映了该指标在诊断疾病时敏感性与特异性相结合后的综合性能。

2.6 CPSA、TPSA 和 FPSA / TPSA 诊断前列腺癌的敏感性与特异性分析 在保持 85 % 的敏感性时, CPSA 和 TPSA 的取值分别为 4.05、4.70 $\mu\text{g/L}$, 特异

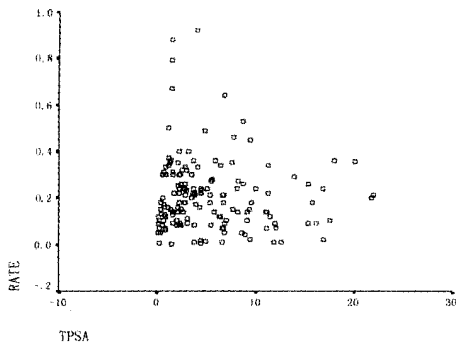


图1 CPSA 和 TPSA 的相关性分析 (Rseq=0.917 5)

Figure 1. The correlation analysis of CPSA and TPSA in 152 cases (Rseq = 0.917 5)

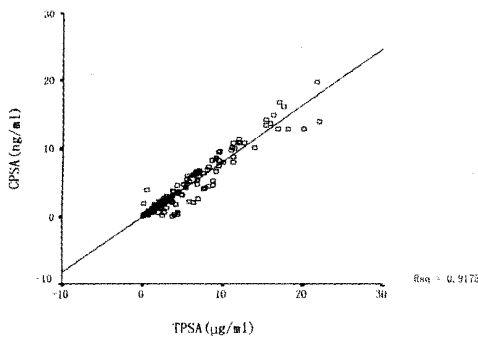


图2 152例 TPSA 在 0.2~21.9 μg/L 病例 FPSA/TPSA 比值与 TPSA 的相关性分析

Figure 2. The correlation analysis of FPSA/TPSA ratio and TPSA

表2 CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 比值的 Logistic 回归分析
Table 2. The logistic regression analysis of CPSA, TPSA and FPSA/TPSA ratio whose TPSA ranged from 0.2 to 21.9 μg/L

	B	S. E.	Wald	df	Sig	Exp(B)
Step ^a CPSA	0.186	0.52	13.05	1	0.000	1.21
Constrant	-2.845	0.42	46.56	1	0.000	0.06

a: 第一步进入变量为 CPSA

性分别为65.0%和64.3%;而在95%敏感性时,CPSA和TPSA的界值分别为3.04、3.76 μg/L,特异性分别为62.0%和57.4%(见表3)。

3 讨论

PSA是目前发现的最有用的肿瘤标志物^[1],血清TPSA在4~10.0 μg/L时,前列腺癌与良性前列腺疾病(主要为良性前列腺增生)的PSA有较大部分重叠,这个区间成为PSA诊断前列腺癌的灰色区域,削弱了PSA作为重要肿瘤早期诊断指标的应用价值。

FPSA/TPSA比值成为目前关注的PSA应用指标,但在界定FPSA/TPSA的比值的正常范围时存在较大的争议^[2]。直接检测CPSA是近几年来PSA检

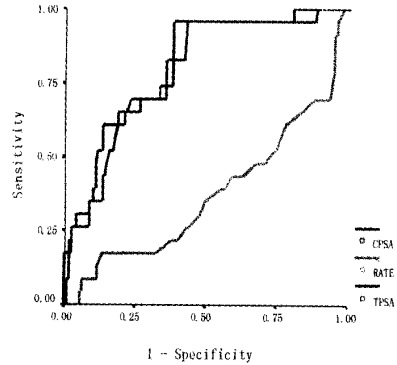


图3 152例 TPSA 在 0.2 ~ 21.9 μg/L 病例的 CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 的 ROC 曲线

Figure 3. The receiver operating characteristic curves analysis of CPSA, TPSA and FPSA/TPSA ratio

表3 CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 比值的敏感性与特异性分析

Table 3. The sensitivity and specificity of CPSA, TPSA and FPSA/TPSA

Sensitivity (%)	CPSA		TPSA		FPSA/TPSA	
	Cut off (μg/L)	Specificity (%)	Cut off (μg/L)	Specificity (%)	Cut off (μg/L)	Specificity (%)
78.5	3.25	65.0	4.95	67.4	4.50	5.4
85	4.05	65.0	4.70	64.3	3.00	5.4
90	3.14	64.3	5.70	64.3	1.80	5.4
95	3.04	62.0	3.76	57.4	1.25	4.7
100	0.695	20.2	0.75	12.4	0.85	2.3

测方面的新进展。在前列腺癌病人,CPSA占有更大的比例,直接检测CPSA水平可能会提高前列腺癌的检出率^[3]。本研究采用相同来源的试剂盒和设备,用化学发光法连续检测了152例病人的TPSA、CPSA和FPSA。在选择病例时,考虑到临床上多种原因可导致PSA水平偏高,为了扩大样本例数和降低假阳性率,我们以20 μg/L为标准,观察本组病人的PSA情况。

本组人群中,CPSA与FPSA之和与TPSA基本相等,证明新的CPSA检测方法是正确的。CPSA和TPSA二者相关性很强(见图1),而FPSA/TPSA比值分布离散(见图2),与TPSA没有共线性关系,即该值不能代表TPSA的变化。近年来关于FPSA/TPSA比值的类似研究较多,但是该指标在前列腺癌诊断价值上存在较大争议^[4,5]。根据PSA的生化特性和临床实践,我们认为本研究中FPSA/TPSA比值离散分布的原因可能为:FPSA的浓度较低,在离体血清中容易与比它高出10⁵~10⁶倍浓度的

1-抗糜蛋白酶和 2-巨球蛋白形成复合物^[6]; FPSA/TPSA 比值受到年龄因素的影响; 包膜内与发生转移的前列腺癌 FPSA/TPSA 比值差异较大,局限性前列腺癌的 FPSA/TPSA 比值明显低于发生转移者^[7]。病例数较少也可能是较重要的原因,另外推测检测本身误差较大可能是 FPSA/TPSA 比值分布与国外研究差距较大的原因。在评价 3 者对前列腺癌诊断价值时,Logistic 多元回归分析比较 CPSA 和 TPSA 对这组病例的前列腺癌检出效果,自动剔除 TPSA,结果表明与 TPSA 相比,CPSA 能更好地预测前列腺癌的诊断。

通过 ROC 曲线可以观察到,与 CPSA、TPSA 相比,FPSA/TPSA 比值不能达到较敏感和特异地诊断前列腺癌的要求。比较 CPSA、TPSA 和 FPSA/TPSA 3 者的 ROC 曲线下面积表明,CPSA 和 TPSA 在诊断前列腺癌的敏感性和特异性上较接近,但 CPSA 优于 TPSA,结果与 Oesterling 等^[8]和 Mitxhell 等^[9]的研究一致。CPSA 在多数敏感性时的特异性高于 TPSA,这意味着检测 CPSA 比检测 TPSA 能降低不必要活检率。根据该 ROC 曲线,在实际应用中如果保持 85% 敏感性时,检测 CPSA 比检测 TPSA 能减少检测人群中 5.2% 的不必要活检。

前列腺操作是影响血清 TPSA 水平的重要因素,但前列腺操作对 CPSA 的影响弱于对 TPSA 的影响。Lynn 等^[10]研究 86 例接受前列腺活检、软性膀胱镜和直肠指检等检查的病人检查前后 30 min 内的 TPSA 和 CPSA 水平,发现 CPSA 在软性膀胱镜和直肠指检前后没有差别,前列腺活检时虽然 CPSA 有轻微升高,但差别没有统计学意义 ($P = 0.05$),而 TPSA 在活检前后平均升高达 19.79 $\mu\text{g/L}$ 。前列腺体积是影响 TPSA、FPSA 和 FPSA/TPSA 比值的独立因素,虽然良性前列腺增生的体积可能比早期前列腺癌的体积大得多,但前列腺体积对 CPSA 的影响弱于对 TPSA 的影响,同样在对前列腺的体积和移行区体积因素的依赖程度上,CPSA 也弱于 TPSA^[11],因此,CPSA 是诊断前列腺癌的较

理想指标。

PSA 作为瘤标的敏感性和特异性以及检查的无创性等特点使其在前列腺癌的诊断中发挥着重要作用,CPSA 是 PSA 主要的和稳定的成分,检测 CPSA 可以进一步提高其敏感性和特异性,能够减少不必要活检率。因此本研究认为 CPSA 是目前筛查、诊断和监测前列腺癌的理想指标。此外,与同时检测 TPSA 和 FPSA 相比,CPSA 检测可以降低前列腺癌筛查的医疗成本。

参考文献

- [1] Michal K, Grant E, Jason L, *et al.* Measurement of complexed improves specificity for early detection of prostate cancer [J]. *Urology*, 1998, 52(3): 372-378.
- [2] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, *et al.* Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios [J]. *J Urol*, 1995, 154(3): 1090-1095.
- [3] Peter J, Unverzagt C, Hoesel W, *et al.* Analyses of free prostate-specific antigen (PSA) after chemical release from the complex with alpha (1)-antichymotrypsin (PSA-ACT) [J]. *Clin Chem*, 2000, 46(4): 474-482.
- [4] Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, *et al.* Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection [J]. *Urology*, 2002, 59(2): 261-265.
- [5] Miller MC, O'Dowd G, Partin AW, *et al.* Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: impact of changing disease demographics [J]. *Urology*, 2001, 57(6): 1105-1111.
- [6] Stepan C, Jung K, Brux B, *et al.* ACT-PSA and complexed PSA elimination kinetics in serum after radical retropubic prostatectomy: proof of new complex forming of PSA after release into circulation [J]. *Urology*, 2000, 55(4): 560-563.
- [7] Pennek J, Rittenhouse HG, Chan DW, *et al.* The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 1998, 159(4): 1238-1424.
- [8] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Maekawa S, *et al.* Serum PSA in a community-based population of health men: establishment of age-specific reference ranges [J]. *JAMA*, 1993, 270(7): 860-864.
- [9] Mitxhell ID, Croal BL, Dickie A, *et al.* A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer [J]. *J Urol*, 2001, 165(5): 1549-1553.
- [10] Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH, *et al.* Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels [J]. *BJU Int*, 2000, 86(1): 65-67.
- [11] Basso D, Fogar P, Piva MG, *et al.* Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when [J]? *Urology*, 2000, 55(5): 710-715.

(徐建平 编发)