

[9] 魏艳芳,陈盛. 氨基化磁性壳聚糖微球固定化 *Candida tropicalis* 处理含酚废水研究[J]. 环境工程学报, 2008, 2(1):42-45.

[10] 王丽娟,刘峥,王莉. 改性磁性壳聚糖微球的制备、表征及性能研究[J]. 应用化工, 2007, 36(2):165-168.

[11] 陈丽娜,周光明,雪莲,等. O-羧甲基化壳聚糖修饰磁性 Fe_3O_4 纳米粒子及其生物利用[J]. 功能材料, 2008, 39(9):1199-1201.

(收稿日期:2011-03-22)

血清 FPSA/PSA 性激素测定及核素骨显像在前列腺癌诊断复发和转移中的临床应用

陈小艳 综述,黄诚刚[△]审校(湖北省孝感市中心医院检验科 432100)

【关键词】 前列腺癌; 性腺激素; 核素骨显像

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.12.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)12-1502-02

血清前列腺特异性抗原(PSA)、游离前列腺特异性抗原(FPSA)及其比值是临床筛选及发现前列腺癌最有意义的指标,但多种因素都可增加 PSA 由前列腺腺泡漏入间质使血中 PSA 水平升高;多种良性前列腺疾病如良性前列腺增生(BPH)及合并急性尿潴留、急性前列腺炎、及导尿术、前列腺指诊等均可能使血中 PSA 升高^[1-4];PSA 在 4~10 ng/mL 之间诊断前列腺疾病的诊断灰区间 FPSA/TPSA 比值一直是认为有希望明确诊断的指标,但颇多争议^[5-6],性激素尤其是男性激素对于前列腺的生长发育和维持正常的前列腺上皮及前列腺癌的发生、发展、复发、转移密切相关,但性激素与前列腺癌的诊断及治疗方案选择方面的内在联系有待进一步深入探讨。

1 血清 FPSA、PSA 及其比值在前列腺癌诊断中的应用

PSA 由前列腺上皮细胞分泌,存在于正常前列腺、良性增生及前列腺癌等组织中,相对分子质量为 $33 \sim 34 \times 10^3$ 的单链糖蛋白,具有组织特异性。健康人血中 PSA 有 3 种存在形式,70%~85% 与 α_1 抗糜蛋白酶结合形成 α_1 -ACT 复合物;微量 PSA 与 α_2 巨球蛋白(α_2 -MG)结合形成 α_2 M-PSA;另有 15%~30% 呈游离状态^[7-8]。

影响血清 PSA 及其分布的因素很多,PSA 主要存在于前列腺导管内,排精时也高浓度的存在于精液中。下列因素可使血清 PSA 及 FPSA 升高:组织中的 PSA 合成产生增多,如前列腺体积增大;肿瘤基因表达增多等;从组织进入血循环的途径改变如前列腺癌的组织浸润或急性炎症等;组织屏障、血管屏障的完整性遭到破坏;前列腺炎渗出和医疗操作如指诊和导尿术等都会使血清中 PSA 增加。

FPSA、TPSA 及 FPSA/TPSA 在鉴别良恶性前列腺疾病中有着重要的参考价值。文献报导前列腺癌 PSA、FPSA 水平及 F/T 与前列腺癌的病理分级相关^[9],FPSA/TPSA 比值低于良性前列腺疾病组,是诊断灰区 PSA 4~10 ng/mL 的有效鉴别指标^[10],当 FPSA/TPSA<0.16 时,可以提高前列腺癌的诊断率,黄诚刚^[11]分析在 PSA 4~10 ng/mL 灰区内,回顾性分析有 6 例先经 B 超或 CT 提示前列腺癌,手术根治切除病理诊断为低分化前列腺癌,此 6 例中有 4 例 FPSA/TPSA<0.16,达到 66.7%;但 Ciatto 等^[12]认为 FPSA/TPSA 对前列腺癌的诊断没有特异性。当 TPSA>50 ng/mL 或 TPSA<4 ng/mL 时,F/T 的数值对诊断前列腺癌并无帮助且容易引起误解。

对于急性前列腺炎黄诚刚^[11]认为 FPSA/TPSA 多处于较

低水平的原因,可能因前列腺的急性炎性病变,微血管及血液的流速加快,总 PSA 增多明显或血中 α_1 抗糜蛋白酶及 α_2 巨球蛋白浓度增加,PSA 更多的与 α_1 抗糜蛋白酶和 α_2 -MG 结合使得 FPSA/TPSA 降低。良性前列腺增生及合并尿潴留,PSA、FPSA 均呈不同程度的增高,与前列腺癌发生重叠,对于诊断其灵敏度较高,但特异性不强,制约了 PSA 作为前列腺癌的特异标志物的临床意义。良性前列腺疾病 BPH;BPH 伴 AUR 及急性前列腺炎均可以导致血清 PSA、FPSA 的升高,其阳性率分别为 39.0%、68.0%、77.8%;尽管低于前列腺癌的 91%,但仍然是难以鉴别良性前列腺疾病和前列腺癌。BPH+AUR 患者膀胱内尿液积存使压力增高,前列腺肿胀充血,组织受压,加上前列腺本身的炎症改变和微梗死灶,双重作用使 PSA 较多的进入血流,血中 PSA 显著升高,临床往往被高度怀疑前列腺癌,解决办法可以通过解除 AUR 或治疗后动态监测 PSA, BPH+AUR 的 PSA 往往迅速下降^[14]。动态观察 PSA 水平的变化,降低误诊的可能。

不管采用何种治疗方案,PSA、FPSA 先降后升或 FPSA/PSA 比值持续下降,均提示复发或转移,是预后不佳的表现。PSA 及 FPSA/PSA 在预测前列腺癌转移、复发等方面有很高的临床应用价值。

2 ECT 核素全身骨显像诊断前列腺癌骨转移

前列腺癌极易发生骨转移,这是因为前列腺的静脉回流经前列腺静脉丛汇入髂内静脉,与椎静脉下部有广泛交通,椎静脉丛主要收集椎骨和骨髓的静脉血液,亦是沟通上、下腔静脉的主要途径之一^[15]。

ECT 核素骨扫描反应骨骼的血流和骨质代谢状况,具有较早于 X 线发现骨转移病灶和全身显像的优点。刘晓梅等^[16]报道 51 例前列腺癌患者 36 例骨显像阳性(71.6%),其中有 3 例孤立病灶后被证实为良性病灶,敏感性为 91.7%。酃俊生^[17]报道对 80 例(骨转移组 31 例,非骨转移组 49 例)前列腺癌患者的 PSA、ECT 与骨转移的关系进行回顾性分析。认为骨转移组与非骨转移组的 PSA 值差异有统计学意义($139.36 \mu\text{g/L}$ vs $37.58 \mu\text{g/L}$, $P<0.01$);PSA 与骨转移的程度呈正相关,PSA<10 $\mu\text{g/L}$,骨转移率为 15.38%;PSA<20 $\mu\text{g/L}$,骨转移率为 19.35%;PSA>20 $\mu\text{g/L}$,骨转移率为 51.02%;PSA>100 $\mu\text{g/L}$,骨转移率为 78.95%。ECT 骨显像对前列腺癌骨转移有较高的敏感性,对未经治疗的前列腺癌患者,PSA<10 $\mu\text{g/L}$,前列腺癌骨转移的可能性极小;PSA>100 $\mu\text{g/L}$ 者,骨

[△] 通讯作者, E-mail: xghcg@163.com.

转移的可能性极大。PSA>20 μg/L, 建议行 ECT 骨扫描。

对疑为前列腺癌的患者, 特别是年龄大于 50 岁者, 更应重视核素骨显像和血清 TPSA、FPSA 检查, 并计算 FPSA/TPSA 比值, 密切注意随访。黄诚刚^[11] 前列腺癌发生骨转移达 64.5%, 且与 PSA 呈现正相关。PSA>100 时其发生骨转移几率达到 82.3%, PSA>300 全部发生骨转移。与以往报道 PSA>50~60 ng/mL 即全部发生骨转移有差别^[17-18], 可能是因为采用了灵敏度高, 可测定范围更宽的电化学发光分析法, 灵敏度准确性更高的原因。值得说明的是, 即使是 PSA 处于较低水平的前列腺癌(如 PSA<10 ng/mL) 也有发生骨转移的可能, 因此对于 PSA<10 ng/mL 的前列腺癌患者也应早期进行 ECT 全身骨扫描, 这样有利于选择合理的治疗方案, 对评价预后具有重要的意义。

3 血清性激素的测定在前列腺癌诊治中的应用

睾丸曲细精管产生抑制素能选择性地抑制垂体分泌垂体分泌卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成激素(LH), 睾丸组织遭受损坏, 抑制素分泌不足或缺乏不能抑制垂体分泌, 血中 FSH 就会升高, FSH、LH 均高而 TESTO、P、E2 较低, 提示为原发睾丸发育不全, 均降低则提示病变可能为下丘脑、垂体, 而睾丸功能减退, 可能是继发性的。

黄诚刚^[11] 研究认为, 血清性激素的测定对前列腺癌治疗方法的选择、治疗效果的判断及预后有以下临床价值: (1) 血清 PRL、E2、Prog 水平在前列腺癌和良性前列腺疾病之间无显著变化, 睾酮降低低 $P<0.05$ 。(2) 前列腺癌患者血清 FSH 及 LH 显著高于良性前列腺增生及健康人; 说明睾丸可能有微血管病变或微观改变, 不能产生足够的雄性激素, 使前列腺病变或恶变, 负反馈刺激垂体产生较多的 FSH 和 LH。因此对于中老年男性患者, 如果 FSH、LH 升高说明睾丸病变的可能, 会增加前列腺癌的风险。(3) 了解血清性激素水平状况可对治疗方案进行选择。

单纯前列腺手术根治术, 其术前术后性激素水平无明显变化。手术去势治疗后 FSH、LH 升高, 睾酮迅速下降并稳定在极低水平, 此时监测 PSA 多有下降提示治疗效果良好^[13]。

雌激素治疗因负反馈抑制 FSH、LH 降低, 睾酮降低, TESTO 维持在较低水平, 说明治疗显效。治疗前如果 FSH 或 LH 较高, 而 TESTO 较低 FSH>15.81 mU/mL, LH>17.35 mU/mL, T<2.33 ng/mL。时, 可结合临床不选择手术去势治疗而选择其他雄激素阻断治疗的方法, 对于激素治疗, 有部分(大约 10%~20%) 睾酮下降不明显, 说明此方案无效; 如果激素治疗睾酮下降不明显或下降后又升高说明有复发的可能, 应改为手术去势治疗或更换其他激素治疗。因此, 性激素的检测有利于观察治疗的效果。

参考文献

[1] Lemer SE, Jacobsen SJ, Lilja H, et al. Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentration and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribo, conucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate [J]. Urology, 1996, 48(2): 240-248.
 [2] 林毅, 李黎明, 张万明, 等. 游离与总 PSA 比值检测在前列腺癌诊断中的作用[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(4): 287.
 [3] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出

版社, 2004: 1071.

[4] 华立新. 药物去势和手术去势对前列腺癌患者性激素的影响[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(12): 812-815
 [5] Yang CR, Su CK, Chiu KY, et al. Free/total prostate specific antigen ratio for prostate cancer detection: a prospective blind study [J]. Anticancer Res, 2005, 25(3): 2439-2443.
 [6] Denmeade SR, Lsaacs JT. The role of prostate-specific antigen in the clinical evaluation of prostatic disease [J]. BJU Int, 2004, 93(Suppl 1): 10-15.
 [7] Stenman UH. A complex between prostate-specific antigen and antichymotrypsin is the major form of prostate cancer: assays of the complex improves the clinical sensitivity for cancer [J]. Cancer Res, 1991, 51(1): 222-226.
 [8] 徐艳存. 血清 PSA 和性激素六项联合检测与前列腺良恶性疾病的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(1): 28-29, 35.
 [9] Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue[J]. Hun pathol, 1993, 24(2): 220-225.
 [10] Stege RH, Tribukait B, Carlstrom KA, et al. Tissue PSA from fine-needle biopsies of prostatic carcinoma as related to serum PSA, clinical stage, cytological grade, and DNA ploidy[J]. Prostate, 1999, 38(3): 183-188.
 [11] 黄诚刚. 血清 FPSA/PSA 及性激素测定结合 ECT 骨显像在前列腺癌诊断、复发和转移中的临床价值研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 337-343.
 [12] Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, et al. predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography PSA, PSA density and free-to total PSA ratio in a population based screening setting [J]. Int Biol Markers, 2001, 16(3): 179-182.
 [13] Speights VO. Brawn PN Serum prostate specific antigen levels in non specific granulomatous prostatitis[J]. Br J, 2005, 77(3): 408-410.
 [14] 王志刚, 沈瑞林. 前列腺特异性抗原的表达及临床应用[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验分册, 2002, 23(5): 285-286.
 [15] 王行环, 胡礼泉. 前列腺增生症患者血清前列腺特异抗原升高的病理学研究[J]. 武汉大学学报, 2003, 25(3): 321-326.
 [16] 刘晓梅, 李会春, 李冬雪. PSA、ALP 与核素骨显像在前列腺癌骨转移诊断中的评价[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(11): 1677-1678.
 [17] 邴俊生. PSA、ECT 骨显像诊断前列腺癌骨转移的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9): 1293-1295.
 [18] 侯龙敏, 谢有兰. 前列腺癌骨转移患者血清 PSA 测定的临床价值[J]. 河南大学学报: 医学版, 2007, 26(2): 70-71.
 [19] Gianluca S, Howard AM, Robert JM, et al. Circulating Steroid Hormones and the Risk of Prostate Cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(1): 86-91.