

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 013

HMGB1 和 PSA 联合检测对前列腺癌诊断价值的研究

韩磊¹, 王辉², 钱磊¹, 冯真真¹

1. 陆军第八十三集团军医院检验科, 河南新乡 453000; 2. 新乡医学院医学检验学院, 河南新乡 453003

摘要:目的 探讨高迁移率族蛋白 1(HMGB1)和前列腺特异性抗原(PSA)联合检测对前列腺癌(PCa)的诊断价值。**方法** 选取在陆军第八十三集团军医院确诊为 PCa 和良性前列腺增生(BPH)的患者各 60 例, 以及同期男性体检健康者 60 例, 分别纳为 PCa 组、BPH 组和对照组。检测 3 组的 HMGB1 和 PSA 水平, 比较各组的 HMGB1 和 PSA 水平的差异, 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 HMGB1、PSA 对 PCa 的诊断效能。**结果** 3 组间血清 HMGB1 和 PSA 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 3 组间两两比较, PCa 组、BPH 组的 HMGB1、PSA 水平高于对照组, PCa 组的 HMGB1、PSA 水平高于 BPH 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HMGB1 诊断 PCa 的 AUC 为 0.774 2, 灵敏度为 84.2%, 特异度为 73.0%, 约登指数为 0.572; PSA 诊断 PCa 的 AUC 为 0.861 7, 灵敏度为 66.7%, 特异度为 82.1%, 约登指数为 0.488; 二者联合检测诊断 PCa 的 AUC 为 0.881 3, 灵敏度为 90.1%, 特异度为 71.7%, 约登指数为 0.618。**结论** HMGB1 和 PSA 联合检测可提高 PCa 的诊断效能。

关键词: 前列腺癌; 高迁移率族蛋白 1; 前列腺特异性抗原

中图法分类号: R737.25 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2021)05-0625-04

Study the value of combined detection of HMGB1 and PSA in the diagnosis of prostate cancer

HAN Lei¹, WANG Hui², QIAN Lei¹, Feng Zhenzhen¹

1. Department of Clinical Laboratory, the People's Liberation Army Hospital of the 83rd Army Group, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. School of Laboratory Medicine of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453003, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of high mobility group box 1 protein(HMGB1) and prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer (PCa). **Methods** In the People's Liberation Army Hospital of the 83rd Army Group, a total of 60 patients with PCa, 60 patients benign prostatic hyperplasia (BPH) and 60 healthy males who had a physical examination during the same period were selected as PCa group, BPH group and control group, respectively. The levels of HMGB1 and PSA in three groups were detected, and the differences of HMGB1 and PSA levels among the three groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC) was used to analyze the diagnostic efficacy of HMGB1 and PSA for PCa. **Results** The differences in serum HMGB1 and PSA levels among the 3 groups were statistically significant ($P < 0.05$); Pairwise comparison among the 3 groups, the levels of HMGB1 and PSA in the PCa group and BPH group were higher than those in the control group, and the levels of HMGB1 and PSA in the PCa group were higher than those in the BPH group ($P < 0.05$). The AUC of HMGB1 for diagnosing PCa was 0.774 2, the sensitivity was 84.2%, the specificity was 73.0%, and the Youden index was 0.572; The AUC of PSA for diagnosing PCa was 0.861 7, the sensitivity was 66.7%, the specificity was 82.1%, and the Youden index was 0.488; The AUC of the two combined detection and diagnosis of PCa was 0.881 3, the sensitivity was 90.1%, the specificity was 71.7%, and the Youden index was 0.618. **Conclusion** The combined detection of HMGB1 and PSA can improve the diagnostic performance of PCa.

Key words: prostatic cancer; high mobility group box 1 protein; prostate specific antigen

前列腺癌(PCa)是男性生殖系统好发的恶性肿瘤,起病隐匿,进展缓慢,一经发现已是中晚期,严重危及男性的生命健康。其发病率在逐年上升,且具有年轻化的趋势。因此,早期诊断是降低其病死率的关键^[1]。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)是一种单链多肽,相对分子质量约为 30×10^3 ,普遍存在于哺乳动物细

作者简介:韩磊,男,主管技师,主要从事肿瘤细胞的相关标志物方面的研究。
本文引用格式:韩磊,王辉,钱磊,等. HMGB1 和 PSA 联合检测对前列腺癌诊断价值的研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 625-627.

胞中,参与 DNA 的转录、复制、修复及细胞运动等^[2]。HMGB1 还是一种重要的胞外损伤相关分子,在细胞外发挥细胞因子的功能^[3],启动免疫应答,参与炎症、肿瘤和自身免疫性疾病等疾病的发生过程^[4-6]。前列腺特异抗原(PSA)是检测 PCa 的特异性指标,但也可出现假阳性。国内文献对于单一的检测指标用于 PCa 的早期检测有所报道,很少见到将 HMGB1 与 PSA 联合检测应用于 PCa 的诊断中,本文将探讨二者联合检测对 PCa 的诊断价值,以期对 PCa 的早期临床诊断有所帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在陆军第八十三集团军医院就诊并确诊为 PCa 和良性前列腺增生(BPH)的患者各 60 例,分别纳为 PCa 组、BPH 组,并将同期男性体检健康者 60 例纳为对照组。纳入标准:(1)50 岁及以上经直肠前列腺穿刺活检和(或)前列腺手术切除标本病理学检查确诊为 PCa 和 BPH 的患者。(2)50 岁及以上同期男性体检健康者。为控制影响血清 HMGB1 和 PSA 水平的因素,采用下列排除标准:(1)年龄小于 50 岁者;(2)乙型肝炎患者;(3)PSA 测定前 1 个月内进行前列腺按摩、经直肠前列腺 B 超检查及前列腺活检等操作者;(4)急、慢性前列腺炎患者;(5)急性尿潴留患者;(6)使用抗雄激素药物者,近 1 个月服用非那雄胺等抗前列腺增生药物者。PCa 患者 60 例,年龄 51~78 岁,平均(68.37±6.20)岁;BPH 患者 60 例,年龄 52~87 岁,平均(70.81±7.51)岁;对照组 60 例,年龄 50~81 岁,平均(66.89±10.71)岁。3 组研究对象年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。3 组研究对象均知晓本次研究并签署知情同意书。该研究经陆军第八十三集团军医院伦理委员会审核批准。

PCa 病理表现及临床分期:腺体变小,形状不规则,排列紊乱,核异型较明显,肌上皮消失,呈单层结构或实性团块。其中 T1 期+T2 期 30 例,T3 期(肿瘤已浸润或超出前列腺包膜)15 例,T4 期(MRI 及全身骨显像提示盆腔淋巴结及远处转移)15 例。BPH 病理表现:腺体数目增多,腺体大小一致,伴有腺体囊性扩张,腺腔呈乳头样增生,上皮呈高柱状、扁平状,双层结构依然存在;间质中纤维、平滑肌增生。

1.2 方法 清晨抽取各研究对象空腹静脉血约 5 mL 置于生化促凝管内,及时送检验科检验。详细记录研究对象姓名、年龄、住院号、诊断、抽血日期等信息。在检验科室温自然沉淀 30 min,3 000 r/min,离心半径 10 cm 离心 10 min,分离血清,将上层血清吸出存于冻存管内,置于一70℃超低温冰箱中。使用美国赛默飞世尔仪器有限公司 Multiskan MK3 型酶标仪及美国 RB 公司试剂,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 HMGB1;使用雅培 Ci8200 全自动生

化免疫分析仪及其配套试剂,采用化学发光微粒子免疫分析法检测 PSA。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用方差分析;计数资料采用频数、率表示。采用 Spearman 相关分析各变量间的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),分析 HMGB1、PSA 诊断 PCa 的灵敏度、特异度、最佳临界值等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 HMGB1 和 PSA 水平比较 3 组之间血清 HMGB1 和 PSA 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组间两两比较,PCa 组的 HMGB1 和 PSA 水平与 BPH 组、对照组相比,差异均有统计学意义($P<0.001$);BPH 组的血清 HMGB1 和 PSA 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.001)。见表 1。

表 1 PCa 组、BPH 组、对照组的 HMGB1 和 PSA 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)			
组别	<i>n</i>	HMGB1	PSA
PCa 组	60	63.7±38.1 ^{ac}	49.9±21.2 ^{ac}
BPH 组	60	26.1±6.2 ^a	14.1±8.2 ^b
对照组	60	11.7±5.6	1.7±0.5

注:与对照组相比,^a $P<0.001$,^b $P<0.05$;与 BPH 组相比,^c $P<0.001$ 。

2.2 不同分期 PCa 患者的 HMGB1 水平比较 T1 和 T2 期 PCa 患者的血清 HMGB1 水平低于 T3 和 T4 期,T3 期 PCa 患者血清 HMGB1 水平低于 T4 期,差异均有统计学意义($P=0.001$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

表 2 不同分期 PCa 患者的 HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)		
临床分期(期)	<i>n</i>	HMGB1
T1 和 T2	30	53.2±10.9 ^a
T3 和 T4	30	81.2±7.9
T3	15	73.1±6.8 ^b
T4	15	90.2±16.5

注:与 T3 和 T4 期患者比较,^a $P=0.001$;与 T4 期患者比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 HMGB1 和 PSA 对 PCa 的诊断效能 HMGB1 和 PSA 诊断 PCa 的 AUC 分别是 0.774 2、0.861 7,其最佳临界值分别为 68.2、10.5 ng/mL。HMGB1 诊断 PCa 的灵敏度为 84.2%,特异度为 73.0%;PSA 诊断 PCa 的灵敏度为 66.7%,特异度为 82.1%;二者联合检测诊断 PCa 的 AUC 为 0.881 3,灵敏度为 90.1%,约登指数为 0.618,均要高于单项检测。见

表 3。

表 3 HMGB1 和 PSA 对 PCa 的诊断效能						
指标	灵敏度	特异度	AUC	阴性 似然比	阳性 似然比	约登 指数
HMGB1	0.842	0.730	0.774 2	0.216	3.12	0.572
PSA	0.667	0.821	0.861 7	0.406	3.73	0.488
HMGB1+PSA	0.901	0.717	0.881 3	0.138	3.18	0.618

3 讨 论

目前,PCa 的发病率有逐渐升高的趋势,由于 PCa 早期症状较为隐匿,故而确诊时大部分已属中晚期,若临床上不能早期诊断则会失去最佳的治疗时机^[7-8]。因此寻找早期诊断 PCa 的标志物尤为重要。

目前为止还没发现一种诊断方法能使 PCa 的早期诊断令人满意。公认的确诊 PCa 的唯一方法是前列腺的穿刺活检,但在临床上阳性率较低,而且受到感染的机会可达 0.5%~5.0%。检测总前列腺特异性抗原(T-PSA)进行 PCa 的初步筛查虽已得到国际共识,但在欧美国家对 T-PSA 用于 PCa 筛查的利弊展开了激烈的讨论^[10]。有研究表明,由于部分 BPH 患者可有 T-PSA 水平升高,如果患者 PSA 水平为 4.0~10.0 ng/mL 时,穿刺活检 PCa 的检出率仅仅只有 25%左右^[11-13],而且患者有疼痛、出血、感染等风险。PSA 具有器官特异性而非疾病特异性,它在直肠指检、急性尿潴留、前列腺炎、BPH 等情况下都会增高,甚至存在于胃、乳腺和乳腺癌组织中^[9]。因此单一检测 PSA 用于诊断 PCa 会造成部分患者误诊。

近年来,国内外的多项研究集中发现了与 PCa 关系较密切的特异性肿瘤标志物 HMGB1^[14],但 HMGB1 也可作为一种晚期炎症介质的标志物^[15]。因此,单独应用 HMGB1 诊断肿瘤的效果欠佳。本研究在病理诊断的基础上分组进行检测,更注重了检测结果的准确性与可靠性。

本研究分析了 HMGB1 和 PSA 对 PCa 的诊断效能, HMGB1 单项检测诊断 PCa 的灵敏度为 84.2%,并且 HMGB1 的水平与 PCa 的分期有密切关系,这与 LI 等^[16]研究结果基本一致。故推测 HMGB1 可应用于 PCa 的诊断、分期、预后评估等。尽管有研究认为 HMGB1 可应用于诊断胃癌、宫颈癌等^[17],但在本研究中 HMGB1 诊断 PCa 的灵敏度达到了 84.2%,其可作为 PCa 重要的诊断标志物。PSA 诊断 PCa 的特异度达到了 82.1%,其与 HMGB1 联合检测诊断 PCa 的灵敏度达到 90.1%,约登指数达 0.618,二者联合检测诊断 PCa 的效能均要好于单项检测的诊断效能。因此,在临床上对于疑似 PCa 的患者进行 HMGB1 和 PSA 联合检测,可提高 PCa 的诊断效能。

综上所述, HMGB1 和 PSA 联合检测,可以提高 PCa 的诊断效能,可作为 PCa 的早期诊断与鉴别诊

断、临床分期及评估预后的生物学指标。

参考文献

[1] PARKER C, NILSSON S, HEINRICH D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. N Eng J Med, 2013, 369(3): 211-213.

[2] UEDA T, YOSHIDA M. HMGB proteins and transcriptional regulation[J]. Biochimica Biophys Acta, 2010, 1799(1/2): 114-118.

[3] YANG H, WANG H C, CHAVAN S S, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule[J]. Mol Med, 2015, 21(Suppl 1): S6-S12.

[4] FRANK M G, ADHIKARY S, SOBESKY J L, et al. The danger-associated molecular pattern HMGB1 mediates the neuroinflammatory effects of methamphetamine[J]. Brain Behav Immun, 2016, 51: 99-108.

[5] XU Y R, CHEN Z W, ZHANG G H, et al. HMGB1 overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 9039-9047.

[6] PILZWEGER C, HOLDENRIEDER S. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases[J]. Diagnostics (Basel), 2015, 5(2): 219-253.

[7] SLOVIN S F, HIGANO C S, HAMID O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I / II study [J]. Ann Oncol, 2013, 24(7): 1813-1821.

[8] 张建, 顾茵, 罗学胜, 等. 老年前列腺癌患者中预测活检阳性率的相关参数分析研究[J]. 国际老年医学杂志, 2014, 35(6): 250-253.

[9] JAHIR E T, DEVI R, BORTHAKUR B B. Study of serum total PSA and free PSA as an oncological marker in breast tumour[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): BC13-BC16.

[10] CARTER H B, ALBERTSEN P C, BARRY M J, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline[J]. J Urol, 2013, 190(2): 419-426.

[11] 赵耀瑞, 徐勇, 张殿举, 等. 血清 PSA、PSAD 和 PSAT 在前列腺穿刺活检中的意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(9): 622-625.

[12] STEPHAN C, MILLER K, JUNG K. Is there an optimal prostate-specific antigen threshold for prostate biopsy? [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(8): 1215-1221.

[13] THOMPSON I M, PAULER D K, GOODMAN P J, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter[J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2239-2246.

[14] LIN H J, LIU H H, LIN C D, et al. Cytolethal distending toxin enhances radiosensitivity in prostate cancer cells by regulating autophagy [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 223.

(下转第 631 页)

心室间质评合格的血凝分析仪为参比仪器进行结果比对。

根据 EP-5A 文件要求^[1],取正常及异常值混合质控血浆在新仪器上检测 PT、APTT、FIB、TT,验证新投入使用的全自动血凝分析仪精密度,其批间精密度和批内精密度均小于目标 CV,说明精密度良好。实验结果显示,实验仪器携带污染率低和线性良好。不同全自动凝血仪检测的原理、试剂、标本、操作要求及环境等许多因素存在差异,结果必然存在差异,对比时如果结果差异超过允许范围的应采取相应的校准和改进措施,以保持不同检测系统上检测结果具有可比性^[3,12]。根据 EP9-A2 文件^[2]要求对 2 台全自动血凝分析仪进行 PT、APTT、FIB、TT 结果比对,凝血四项检测结果差异无统计学意义($P>0.05$),相对偏差小于 CLIA'88 规定的允许误差 1/2,相关性分析认为 2 个检测系统的误差仍然在临床可接受范围内,说明 2 个检测系统 PT、APTT、FIB、TT 检测结果相关性很好,结果之间具有较好的一致性。

综上所述,新的全自动血凝分析仪性能良好,测定结果在临床可接受范围内,可用于临床标本检测。为保证检测结果的稳定性和持续一致性,必需定期进行仪器的性能验证和相同检测项目不同检测仪器之间的结果比对,确保实验室内检测结果的一致性,为临床提供稳定且准确的检测结果。

参考文献

[1] National Committee for Clinical Laboratory Standards. User demonstration of performance for precision and accuracy:EP-5A[S]. Wayne,PA,USA:NCCLS,2001.

[2] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method comparison and bias estimation using patient samples:EP9-A2[S]. Wayne,PA,USA:NCCLS,2002.

[3] 张巧云,彭华,梁委军.全自动血凝分析仪 Sysmex CS-5100 的性能验证与评价[J].右江医学,2016,44(1):82-87.

[4] BAKER W S,ALBRIGHT K J,SPRATT H,et al. Data documenting the performance of the PT/INR line correction method for reconciling INR discrepancies between

central laboratory coagulation analyzers using different thromboplastins during the evaluation of a portable Coagulometer[J]. Data Brief,2017,16(1):312-320.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫生部关于印发《医疗机构临床实验室管理办法》的通知(卫医发[2006]73 号)[EB/OL]. (2006-02-27)[2020-02-29]. <http://www.nhc.gov.cn/zwgk/ztwj/201304/f4d5cbc861fd43bb928d6ea124f87a19.shtml>.

[6] 许洪周,韦永琼,杨炼.不同血凝仪检测系统性能验证及结果比对[J].医药前沿,2017,7(16):394-396.

[7] 张菊香,赵晓慧.ACL-TOP700 全自动血凝分析仪性能验证与评价[J].医疗卫生装备,2017,38(11):86-89.

[8] 张俊国,郑秀娥,李晋.STAGO 全自动血凝分析系统的性能验证[J].中国医疗器械信息,2018,23(3):7-9.

[9] 蒲宁婧,张霞,钟永林,等.CS5100 全自动血凝分析仪性能评价[J].血栓与止血,2016,22(2):178-185.

[10] 刘双,丛琳,乐家新,等.全自动血凝分析仪 ACL TOP 700 性能验证及评价[J].海南医学,2018,29(11):1531-1533.

[11] BRULÉ J,SINEGRE T,PEREIRA B,et al. Evaluation of the coagulometer STA R Max® (Stago) for routine coagulation parameters[J]. Ann Biol Clin (Paris),2018,76(2):143-149.

[12] GEENS T,VERTESEN F,MALFAIT R,et al. Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters[J]. Int J Lab Hematol,2015,37(3):372-381.

[13] FLIEDER T,GRIPP T,KNABBE C,et al. The Sysmex CS-5100 coagulation analyzer offers comparable analytical performance and excellent throughput capabilities[J]. Pract Lab Med,2016,6(1):38-47.

[14] CHEN L M,CHEN Y. Performance evaluation of the Sysmex CS-5100 automated coagulation analyzer[J]. Clin Lab,2015,61(7):653-660.

[15] 张敏,徐敬然,寿爽.SYSMEX CS-5100 和 SYSMEX CA-7000 血凝分析仪检测结果的比对分析[J].实验与检验医学,2015,33(4):444-446.

(收稿日期:2020-02-29 修回日期:2020-11-04)

(上接第 627 页)

[15] 姚咏明,刘辉.对高迁移率族蛋白 B1 作用的新认识[J].中国危重病急救医学,2005,17(7):385-387.

[16] LI T,GUI Y P,YUAN T,et al. Overexpression of high mobility group box 1 with poor prognosis in patients after radical prostatectomy[J]. BJU Int,2012,110(11 Pt C):E1125-E1130.

[17] AKAIKE H,KONO K,SUGAI H,et al. Expression of high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB1)in gastric cancer[J]. Anticancer Res,2007,27(1A):449-457.

(收稿日期:2020-04-15 修回日期:2020-10-12)