

文章编号 1006-8147(2016)02-0140-04

论 著

TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 对 PSA 灰区前列腺癌诊断价值的比较

管明秀^{1,2}, 周云丽¹, 王萌¹, 全颖娜¹, 刘晓彬¹

(1.天津医科大学肿瘤医院检验科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060; 2.天津市宝坻区人民医院检验科, 天津医科大学宝坻临床学院, 天津 301800)

摘要 目的: 比较 TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 在 PSA 灰区对前列腺癌的诊断价值。方法: 选取 tPSA 在 4~10 ng/mL 的前列腺癌(PCa)、良性前列腺增生(BPH)及前列腺炎老年患者共 252 例, 测其血中 TuM2-PK, tPSA 和 fPSA, 计算 fPSA/tPSA 比值; 经直肠 B 超测前列腺体积, 计算 tPSA 与前列腺体积之比, 得到 PSAD。用 SPSS19.0 分析 TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 在 PSA 灰区对 PCa 的诊断价值。结果: PCa 组的 TuM2-PK, fPSA/tPSA 和 PSAD 比前列腺炎老年组及 BPH 组均有显著变化($P < 0.05$); 3 组间的 tPSA 没有显著差异($P > 0.05$)。TuM2-PK AUC(0.948) > PSAD AUC(0.801) > fPSA/tPSA AUC(0.610) > tPSA AUC(0.499)。当 TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 最佳临界值分别取 24.30 U/mL、6.60 ng/mL、0.16 和 0.15 ng/(mL·cm³)时, 诊断 PCa 的敏感性和特异性分别为 88.9%和 92.1%, 72.2%和 44.9%, 80.5%和 60.2%, 83.3%和 71.8%。结论: 在 PSA 灰区, TuM2-PK、fPSA/tPSA、PSAD 均能提高 PCa 诊断的敏感性和特异性, 且 TuM2-PK 比 fPSA/tPSA 和 PSAD 对于 PCa 的诊断具有更高的准确性。

关键词 前列腺癌; 前列腺特异性抗原; 丙酮酸激酶

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

Diagnostic implication of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA ratio and PSAD for prostate cancer in PSA gray area

GUAN Ming-xiu^{1,2}, ZHOU Yun-li¹, WANG-Meng¹, TONG Ying-na¹, LIU Xiao-bin¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Baodi Hospital, Baodi Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China)

Abstract Objective: To explore diagnostic significance of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA and PSAD for prostate cancer in PSA gray area.

Methods: Two hundred and fifty-two cases with prostatic cancer (PCa), benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis whose tPSA levels were between 4 ng/mL and 10 ng/mL were chosen. Plasmatic TuM2-PK and serum fPSA, tPSA were examined. Prostate volume was determined by transrectal ultrasound. PSAD and fPSA/tPSA were calculated. The diagnostic significance of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA and PSAD for PCa in PSA gray area were analyzed using SPSS19.0. **Results:** Compared with BPH group and elderly prostatitis group, TuM2-PK, fPSA/tPSA and PSAD in PCa group were significantly changed ($P < 0.05$); There was no significant difference in tPSA among the three groups. The AUC of these indexes in descending order was TuM2-PK, PSAD, fPSA/tPSA, and tPSA. While the cutoffs of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA and PSAD were 24.30 U/mL, 6.60 ng/mL, 0.16 and 0.15 ng/(mL·cm³), the sensitivity and specificity of diagnosed PCa were 88.9% and 92.1%, 72.2% and 44.9%, 80.5% and 60.2%, 83.3% and 71.8%, respectively. **Conclusion:** TuM2-PK, fPSA/tPSA and PSAD can increase sensitivity and specificity in the diagnosis of PCa in PSA gray area. And compared with fPSA/tPSA and PSAD, TuM2-PK is more accurate in diagnosing PCa.

Key words prostatic cancer; prostate specific antigen; pyruvate kinase

前列腺癌(PCa)是男性发病率较高的恶性肿瘤, 目前随着我国老龄化人口的增加以及医学诊疗水平的提高, 前列腺癌的发病率和检出率呈增长趋势^[1], 早期前列腺癌通常没有症状, 很多有临床症状并检出前列腺癌的患者已经发生骨转移, 因此对于

前列腺癌的早期诊断格外重要。血清前列腺特异性抗原(PSA)是目前实验室早期筛查前列腺癌的主要肿瘤标志物。PSA 虽然有组织特异性, 但是作为前列腺癌的诊断指标, PSA 的特异性不高, 并且 PSA 对于前列腺癌的诊断与良性前列腺增生(BPH)等前列腺疾病存在着交叉重叠, 这个区间(4~10 ng/mL)称为前列腺癌诊断的灰色区域^[2]。近年来, 临床上多应用前列腺特异性抗原游离与总量比值(fPSA/tPSA)和前列腺特异性抗原密度(PSAD)以提高 PSA 灰区

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81201653); 天津市卫生局科技基金资助项目(2011KZ77)

作者简介 管明秀(1982-), 女, 初级技师, 硕士在读, 研究方向: 临床检验诊断学; 通信作者: 周云丽, E-mail: zhouyunli@tjmuch.com。

患者前列腺癌的检出率^[3],然而对于 fPSA/tPSA 和 PSAD 各自最佳临界值的问题一直备受争议^[4]。同时有研究表明 fPSA 在血中稳定性差,受其他前列腺疾病、直肠指诊、膀胱镜检查等多种因素影响;而且 fPSA/tPSA 受前列腺体积的影响也较大^[5],因此在 PSA 灰区,应用一种新的肿瘤标志物来提高前列腺癌诊断的敏感度和特异度有着重要的临床意义。研究证实,二聚体形式的 M2 型丙酮酸激酶(TuM2-PK)在肿瘤组织中高表达^[6-7],本研究对 PSA 灰区的 PCa、BPH 和前列腺炎老年患者的 TuM2-PK、tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD 进行分析与比较,评价各参数对 PSA 灰区前列腺癌的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 对象 选取 2012 年 1 月-2015 年 9 月因局部症状、排尿不适、放射性疼痛等前列腺相关疾病来我院就诊的男性患者,根据 2011 年中华泌尿外科学会制定并修订的《前列腺癌诊断治疗指南》,筛选出经前列腺穿刺活检行病理诊断而最终确诊的 PCa 患者 53 例,年龄 60~85 岁,平均 72.51 (72.51±7.11) 岁,体质指数(BMI)为(24.30±2.31) kg/m²。同时筛选出前列腺炎老年患者 80 例,年龄 61~82 岁,平均 71.42 (71.42±8.31) 岁,BMI 为(23.49±2.87) kg/m²;BPH 患者 119 例,年龄 58~84 岁,平均 70.34 (70.34±7.93) 岁,BMI 为(24.16±2.73) kg/m²。所有患者全部行前列腺超声检查、前列腺液常规检查、前列腺液细胞学检查、直肠指检检查,根据穿刺指征,对可疑前列腺癌患者行磁共振成像(MRI)之后,在超声引导下前列腺穿刺活检,经病理检查确定诊断;所有患者 PSA 值介于 4~10 ng/mL 之间。

1.2 方法 血浆 TuM2-PK 和血清 tPSA 与 fPSA 的测定:所有患者采血前 1 周无直肠指诊、前列腺按摩和穿刺、膀胱镜检查、尿潴留和导尿操作等病史。清晨采集患者空腹血 4 mL 放入 EDTA 抗凝采血管,离心所得的血浆用于 TuM2-PK 的测定,4 mL 放入促凝采血管,离心所得的血清用于 tPSA 和 fPSA

的测定。如果无法当时测定标本,需将血清或血浆分装到冻存管里,-80℃保存备用。血浆 TuM2-PK 采用购自 Schebo Tech 的 ELISA 试剂盒进行测定。具体操作按照说明书进行。血清 tPSA 和 fPSA 采用强生全自动电化学发光分析仪及配套测定试剂盒进行测定,并计算 fPSA/tPSA 比值。

运用直肠超声测定前列腺前后径、左右径、上下径。计算前列腺体积 $V=0.52 \times \text{前后径} \times \text{左右径} \times \text{上下径}$, $\text{PSAD}=\text{血清 tPSA}/\text{前列腺体积}$ 。

1.3 统计学方法 资料采用 SPSS19.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料数据进行正态性检验以及方差齐性检验,多组均数间比较采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 表示有统计学差异。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)用于确定最佳临界值,通过曲线下面积(AUC)来比较不同方法诊断前列腺癌的准确性。

2 结果

2.1 不同前列腺疾病患者各参数的比较 PCa 组血浆 TuM2-PK 水平较比前列腺炎老年组及 BPH 组有显著的升高,差异有统计学意义($P<0.05$);PCa 组 fPSA/tPSA 比值较比前列腺炎老年组及 BPH 组有显著的降低,差异有统计学意义($P<0.05$);PCa 组 PSAD 值较比前列腺炎老年组及 BPH 组有显著的升高,差异有统计学意义($P<0.05$);而 PCa 组与前列腺炎老年组和 BPH 组血清 tPSA 水平均没有统计学差异($P>0.05$);4 个指标在前列腺炎老年组和 BPH 组之间均没有统计学差异($P>0.05$) (表 1)。

2.2 TuM2-PK、tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD 对前列腺癌诊断价值的评价 根据所得 TuM2-PK、tPSA、fPSA/tPSA 和 PSAD 的结果绘制受试者工作特征性曲线(ROC),见图 1,对这几种方法诊断前列腺癌的准确性进行了分析(表 2),AUC 从大到小依次是 TuM2-PK>PSAD>fPSA/tPSA>tPSA,其中 TuM2-PK、PSAD 和 fPSA/tPSA 3 种方法均有统计学差异($P<0.05$),而 tPSA 法没有统计学差异($P>0.05$)。

表 1 不同前列腺疾病患者各参数结果比较

Tab 1 Comparison of different parameters in patients with different prostatic disease

组别	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	TuM2-PK/(U/mL)	tPSA/(ng/mL)	fPSA/tPSA	PSAD/[ng/(mL·cm ³)]
前列腺癌组	53	72.51±7.11	24.30±2.31	27.72±6.53	8.26±1.61	0.16±0.05	0.21±0.08
前列腺炎老年组	80	71.42±8.31	23.49±2.87	11.01±3.14*	7.96±2.01	0.22±0.09*	0.09±0.03*
良性前列腺增生组	119	70.34±7.93	24.16±2.73	10.35±2.12*	7.85±1.89	0.20±0.07*	0.10±0.04*
<i>F</i>		1.46	1.96	433.00	0.88	10.69	115.30
<i>P</i>		0.23	0.14	0.00	0.42	0.00	0.00

与前列腺癌组相比,* $P<0.05$

表 2 TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 对前列腺癌诊断价值的比较

Tab 2 Comparison of diagnostic value of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA and PSAD for prostate cancer

项目	AUC	标准误	P	95%CI	临界值	敏感性/%	特异性/%
TuM2-PK /(U/mL)	0.948	0.019	<0.05	0.911, 0.985	24.30	88.9	92.1
tPSA /(ng/mL)	0.499	0.057	>0.05	0.387, 0.611	6.60	72.2	44.9
fPSA/tPSA	0.610	0.042	<0.05	0.594, 0.758	0.16	80.5	60.2
PSAD [ng/(mL·cm ³)]	0.801	0.038	<0.05	0.726, 0.875	0.15	83.3	71.8

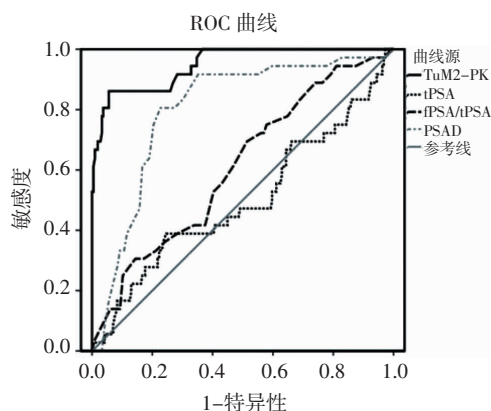


图 1 TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 的 ROC 曲线

Fig 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves of TuM2-PK, tPSA, fPSA/tPSA and PSAD

3 讨论

前列腺癌是欧美发达国家男性发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一^[8]。近年来,随着我国老龄人口的增加,我国男性前列腺癌发病率也呈增长趋势。然而前列腺癌的早期症状不明显,故在临床早期难以发现,很多确诊的患者已为前列腺癌晚期。因此对前列腺癌的早期诊断已经成为人们关注的焦点。目前对于前列腺癌的筛查与诊断,主要是根据血清 PSA 筛查、直肠指诊,直肠 B 超,最终以前列腺穿刺活检进行确诊。PSA 是由前列腺腺泡和导管内的前列腺上皮细胞产生的一种糖蛋白。正常情况下,前列腺腺泡和淋巴系统间存在着屏障,使得腺泡内极少的 PSA 通过屏障进入淋巴系统并进入血液循环,所以血中 PSA 的含量很低。然而任何引起该屏障破坏的前列腺疾病或者外伤,都会引起前列腺腺泡和导管内的 PSA 释放入淋巴系统,进而进入血液循环。所以 PSA 作为前列腺癌的诊断指标存在着一定的局限性。对于 PSA 的正常范围也存在较大争议,有研究认为 PSA 除了具有年龄特异性,还有种族特异性^[9]。而且在 PSA 为 4~10 ng/mL 时,其对前列腺癌的诊断与其他前列腺疾病如 BPH 存在着交叉重叠,这一区域称为 PSA 诊断前列腺癌的灰色区域。近年来,临床上多采用 fPSA/tPSA 比值和 PSAD 来提高 PSA 灰区的前列腺癌检出率。血清中的 PSA 主要以游离型 fPSA 和结合型 cPSA 两种形

式存在,前列腺癌会导致 tPSA 水平增高,而 fPSA 变化不大,因此 fPSA/tPSA 比值越小,恶性的可能性越大,基于这一特点临床上应用 fPSA/tPSA 比值对 PSA 介于灰色区域的患者进行前列腺癌辅助诊断。但由于 fPSA 在血中含量低且不稳定,同时受前列腺按摩、膀胱镜检查、直肠指检等诸多因素影响,其临床应用价值很难定论。血清 tPSA 水平与前列腺体积相关,为了排除前列腺体积因素对 tPSA 的影响,临床上采用血清 tPSA 浓度与前列腺体积之比,即 PSAD 来校正血清 tPSA^[10],以提高其在 PSA 灰区对前列腺癌的诊断率,但是对于 PSAD 最佳临界值的选取一直备受争议^[11]。

因此,探寻新的肿瘤标志物来提高 PSA 灰区前列腺癌的诊断率有着重要的临床意义。众所周知,与正常细胞不同,肿瘤细胞主要通过有氧糖酵解的方式对葡萄糖进行代谢,有氧糖酵解为肿瘤细胞增殖提供大量的能量和物质基础^[12]。丙酮酸激酶是糖代谢的关键限速酶,它有 4 种同工酶的形式:L 型、R 型、M1 型和 M2 型。这 4 种同工酶具有组织特异性,L 型主要存在于肝肾肠组织中;R 型主要存在于红细胞中;M1 型主要存在于脑组织和肌肉组织中;M2 型与核酸的大量合成有关,故其主要表达在胚胎细胞、成人干细胞和癌细胞中^[13]。M2 型的丙酮酸激酶(PKM2)主要有 3 种活性形式:无活性的单体,低活性的二聚体和高活性的四聚体^[14]。肿瘤细胞中高表达二聚体形式的 PKM2 可以促进肿瘤细胞的有氧糖酵解中间代谢产物大量堆积,从而为肿瘤细胞增殖提供大量的物质基础^[15];除此之外,二聚体形式的 PKM2 还可以进入细胞核调控基因转录,促进肿瘤细胞增殖^[16]。因此二聚体形式的 PKM2 也称为肿瘤型 PKM2 (TuM2-PK)。

PKM2 不具有组织特异性,其表达在多种肿瘤组织中,目前已经成功研发出检测血浆 TuM2-PK 的 ELISA 试剂盒,而且 TuM2-PK 已作为肿瘤病人临床诊断和预后评价的指标^[17]。所以我们猜想血浆 TuM2-PK 的测定能否用于 PSA 灰区前列腺癌的辅助诊断, TuM2-PK 较比 tPSA, fPSA/tPSA 和 PSAD 对于 PSA 灰区前列腺癌的诊断是否具有更高的准确性。

本研究将 PSA 介于 4~10 ng/mL 之间的 PCa、BPH 和前列腺炎老年患者作为研究对象。前列腺炎虽然好发于中青年,但是由于生活习惯等因素影响,老年人前列腺炎的发病率也比较高^[8],而且前列腺炎与前列腺癌的鉴别诊断多年前已受到学者的关注^[9],鉴于 PCa 和 BPH 均好发于老年男性,因此选取前列腺炎老年患者作为研究对象,以排除年龄因素对各诊断指标的影响。研究结果如表 1 所示,PCa 组中 TuM2-PK、fPSA/tPSA 和 PSAD 较比 BPH 组和前列腺炎老年组均有显著变化,差异有统计学意义;而 tPSA 在各组中没有统计学差异。此结果说明在 PSA 灰区 TuM2-PK、fPSA/tPSA 和 PSAD 3 个指标均可协助提高前列腺癌的诊断率。

为了比较各指标在 PSA 灰区中对前列腺癌的诊断价值,本文采用 ROC 曲线进行分析。结果如图 1、表 2 所示,TuM2-PK 的 AUC 为 0.948, $P<0.05$;tPSA 的 AUC 为 0.499, $P>0.05$;fPSA/tPSA 的 AUC 为 0.610, $P<0.05$;PSAD 的 AUC 为 0.801, $P<0.05$,AUC 从大到小依次是 TuM2-PK>PSAD>fPSA/tPSA>tPSA。此结果说明,在 PSA 灰区 TuM2-PK 预测前列腺癌的价值最高;PSAD 和 fPSA/tPSA 对前列腺癌也有一定的预测价值;tPSA 的 AUC 为 0.499,差异无统计学意义,在 PSA 灰区用 tPSA 预测前列腺癌没有任何价值。根据 SPSS 对 ROC 曲线的分析结果计算出约登指数进而得到了几种方法的最佳临界值:血浆 TuM2-PK 诊断前列腺癌的最佳临界值是 24.30 U/mL,敏感性 88.9%,特异性 92.1%;血清 tPSA 的最佳临界值是 6.60 ng/mL,敏感性 72.2%,特异性 44.9%;fPSA/tPSA 的最佳临界值是 0.16,敏感性 80.5%,特异性 60.2%;PSAD 的最佳临界值是 0.15 ng/(mL·cm³),敏感性 83.3%,特异性 71.8%。分析结果说明,在 PSA 灰区,TuM2-PK 取 24.30 U/mL 时对前列腺癌的诊断具有较高的敏感性和特异性,比 fPSA/tPSA 和 PSAD 对前列腺癌的诊断具有更高的准确性,能够更好地辅助诊断前列腺癌。

综上所述,在 PSA 灰区,TuM2-PK、fPSA/tPSA 和 PSAD 均可以提高前列腺癌诊断的敏感性和特异性,而且 TuM2-PK 比 fPSA/tPSA 和 PSAD 对于前列腺癌的诊断具有更高的准确性,这对于提高前列腺癌的检出率以及避免不必要的穿刺活检,具有一定的临床价值。

参考文献:

[1] 丁茗敏.应用血清 PSA 进行前列腺癌筛查的意义[J].中国疗养医学,2011,20(2):160

- [2] Greene K L, Albertsen P C, Babaian R J, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update[J]. J Urol, 2013,189(1 Suppl):S2
- [3] 杨娜,杨琳,刘禄,等.探讨 tPSA,fPSA,t/tPSA 和 PSAD 对 PSA 灰区前列腺癌的诊断价值[J].临床医药实践,2014,23(1):14
- [4] Amirrasouli H, Kazerouni F, Sanadizade M, et al. Accurate cut-off point for free to total prostate-specific antigen ratio used to improve differentiation of prostate cancer from benign prostate hyperplasia in Iranian population[J]. Urol J, 2010,7(2):99
- [5] 范本,齐范,李文泽,等.湖南地区不同年龄、不同前列腺体积与血清中 PSA 及 fPSA 水平的相关性研究[J].实用预防医学,2011,18(11):2034
- [6] Li J, Yang Z, Zou Q, et al. PKM2 and ACVR 1C are prognostic markers for poor prognosis of gallbladder cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(2): 200
- [7] Fatela-Cantillo D, Fernandez-Suarez A, Moreno M A, et al. Prognostic value of plasmatic tumor M2 pyruvate kinase and carcinoembryonic antigen in the survival of colorectal cancer patients[J]. Tumour Biol, 2012, 33(3): 825
- [8] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5
- [9] Liu Z Y, Sun Y H, Xu C L, et al. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2009,11(1):100
- [10] 马志远,赵林海,王阳,等. PSA 密度对 TPSA 灰区前列腺癌的诊断意义[J].临床泌尿外科杂志,2011,26(2):132.
- [11] 贺乐乐,魏伟,杨进益. PSA 及其相关指数对前列腺癌诊断价值的研究进展[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2015,7(3):190
- [12] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(7):969
- [13] Chaneton B, Gottlieb E. Rocking cell metabolism: revised functions of the key glycolytic regulator PKM2 in cancer[J]. Trends Biochem Sci, 2012, 37(8):309
- [14] Morgan H P, O'Reilly F J, Wear M A, et al. M2 pyruvate kinase provides a mechanism for nutrient sensing and regulation of cell proliferation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(15): 5881
- [15] Gui D Y, Lewis C A, Vander H M. Allosteric regulation of PKM2 allows cellular adaptation to different physiological states[J]. Sci Signal, 2013, 6(263): 1290
- [16] Gao X, Wang H, Yang J J, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase[J]. Mol Cell, 2012, 45(5): 598
- [17] Joergensen M T, Heegaard N H, de Muckadell O B. Comparison of plasma Tu-M2-PK and CA19-9 in pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2010, 39(2):243
- [18] 刘东林.特拉唑嗪联合松花粉治疗慢性前列腺炎临床观察[J].山西医药杂志,2014,43(19):2320
- [19] Moller-Nielsen C, Sell A. Granulomatous prostatitis. Differential diagnosis from cancer of the prostate[J]. Ugeskr Laeger, 1983,145(13): 994

(2015-10-21 收稿)