

代生物医学进展,2014,24(2):347-352.

[7] 王甜,秦波. HBV ccc DNA 的检测方法及研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,1(1):124-126.

[8] 王卓妍,陈立,任芙蓉,等. 实施核酸检测后献血者乙型肝炎病毒筛查策略的探讨[J]. 中国输血杂志,2014,24(2):131-135.

• 临床研究 •

[9] 胡建勇,吴枚,李鑫. 不同核酸提取方法用于 HBV DNA 定量检测的比较[J]. 国际检验医学杂志,2014,11(17):2387-2388.

[10] 张永昌,欧山海,谢金镇,等. 核酸检测技术在血液检测中的应用[J]. 临床输血与检验,2014,27(4):399-400.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-18)

前列腺癌患者血清胱抑素 C 水平的实验室评价

王 晶,王欢欢,张绍城[△]
(四川省绵阳市中心医院检验科 621000)

摘 要:目的 评价前列腺癌患者血清 CysC 水平。方法 选择前列腺癌患者 32 例前列腺良性疾病患者 62 例,以及健康男性体检者 50 例作为对照研究对象,检测受试者胱抑素 C(CysC)、前列腺特异性抗原(PSA)水平。结果 前列腺癌组血清 CysC 水平明显高于前列腺良性疾病组及对照组,差异有统计学意义($t=4.322, P=0.0001; t=5.098, P=0.0001$);而前列腺良性疾病组与对照组血清 CysC 水平比较,差异无统计学意义($t=1.877, P=0.0632$)。不同年龄前列腺癌患者血清 CysC 水平间差异无统计学意义($P>0.05$)。前列腺癌患者血清 CysC 阳性率明显高于血清 PSA 阳性率,差异有统计学意义($\chi^2=3.91, P<0.05$)。结论 血清 CysC 在前列腺癌患者中的检出阳性率明显高于血清 PSA 检出阳性率,有望取代血清 PSA 作为临床灵敏度和特异度更高的前列腺癌早期筛查和诊治新标志物。

关键词:前列腺癌; 前列腺特异性抗原; 胱抑素 C
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.042 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)12-1697-02

前列腺癌是男性常见肿瘤之一,占全球新发男性肿瘤的 14%,其发病率和病死率分别位列男性肿瘤的第二位和第六位^[1-2]。中国前列腺癌高发于 60 岁以上男性,且发病率和病死率逐年升高,全球死于前列腺癌的患者有 5%居住在中国^[3-4]。提高前列腺癌患者生存率的关键在于早期诊断,因此,研究特异度、灵敏度均较高的前列腺癌早期筛查标志物和治疗靶标已成为该领域的热点^[1]。胱抑素 C(CysC)是一种由有核细胞生成的非糖基化低相对分子质量(13×10^3)碱性蛋白质^[5-6],分泌及排泄不受性别、年龄、饮食和肌肉多少的限制^[7]。相关研究显示 CysC 在肿瘤中表达异常^[5,8],但其机制尚不完全清楚。本研究主要探讨了血清 CysC 水平与前列腺癌的关系,以期为前列腺癌筛查及防治工作提供新的理论基础和研究方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 7 月至 2015 年 6 月本院就诊并最终确诊为前列腺癌患者 32 例纳入前列腺癌组,年龄(74.78±1.26)岁,根据列腺癌患者年龄,将其分为 3 个不同年龄组:A 组 6 例,小于或等于 70 岁;B 组 16 例,70~<80 岁;C 组 10 例,大于或等于 80 岁。前列腺良性疾病组 62 例,年龄(74.29±0.83)岁。健康男性体检者 50 例纳入对照组,年龄(73.82±0.71)岁。前列腺癌组、前列腺良性疾病组、对照组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 标本来源 采用 VACUTEINER 真空采血管(黄色管,肝素抗凝,不含防腐剂,美国 BD 公司)抽取受试者静脉血液标本 3.0 mL,颠倒混匀(往返 5 次),稍作静置(20 min 内),以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,2 h 内完成检测。

1.3 仪器与试剂 血清 CysC 水平用 HITACHI LST-008 全自动生化分析仪(HITACHI,日本)测定,血清前列腺特异性抗原(PSA)水平用 ARCHITECT-i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪测定(Abbott,美国),试剂分别为两种仪器配套试剂。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism5 及 SPSS19.0 统计软件,所有数据统计分析前均进行正态性检验,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受检者血清 CysC 水平 前列腺癌组、前列腺良性疾病组、对照组血清 CysC 水平分别为(1.432 0±0.137 40)、(0.947 7±0.038 49)、(0.862 0±0.017 54)mg/L。前列腺癌组血清 CysC 水平明显高于前列腺良性疾病组及对照组,差异有统计学意义($t=4.322, P=0.0001; t=5.098, P=0.0001$);而前列腺良性疾病组与对照组血清 CysC 水平比较,差异无统计学意义($t=1.877, P=0.0632$)。

2.2 不同年龄前列腺癌患者血清 CysC 水平 A、B、C 3 个不同年龄组前列腺癌患者血清 CysC 水平分别为:(1.602±0.317 6)、(1.403±0.219 0)、(1.375±0.210 1)mg/L。A 组前列腺癌患者血清 CysC 水平分别与 B、C 组比较,差异无统计学意义($t=0.486 5, P=0.631 9; t=0.620 8, P=0.544 7$);且 B、C 组前列腺癌患者血清 CysC 水平比较,差异无统计学意义($t=0.086 86, P=0.931 5$)。见表 1。

表 1 不同年龄前列腺癌患者血清 CysC 水平(mg/L)

组别	<i>n</i>	CysC
A 组	6	1.602±0.317 6
B 组	16	1.403±0.219 0
C 组	10	1.375±0.210 1

2.3 前列腺癌患者血清 CysC 与 PSA 水平 32 例前列腺癌患者有 26 例在同一时间段检查过血清 CysC 水平和血清 PSA

[△] 通讯作者, E-mail: zinssercheung@163. com.

水平,其水平分别为(1.484±0.152 5)、(41.68±18.85) ng/mL。本实验室血清 CysC 水平参考区间为(0.51~1.09)mg/L,血清 PSA 水平参考区间为(0.0~4.0)ng/mL。以超过参考区间为阳性,分别计算血清 CysC 与 PSA 的阳性率,经 χ^2 检验,前列腺癌患者血清 CysC 阳性率明显高于血清 PSA 阳性率,差异有统计学意义($\chi^2=3.91, P<0.05$),见表 2。

表 2 前列腺癌患者血清 CysC 和血清 PSA 检出阳性率分析

项目	阳性(n)	阴性(n)	合计(n)	阳性率(%)
CysC	19	7	26	73.08
PSA	12	14	26	46.15*
合计	31	21	52	59.62

注:与 CysC 阳性率比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

前列腺癌在不同地区和人种之间的发病率存在较大差异,亚洲地区相对较低^[2,9]。近年来,随着人口老龄化程度加剧,前列腺癌在中国的发病率和病死率不断升高,且在未来 10 年内仍会持续升高^[3],严重威胁着中国中老年男性的健康。目前广泛用于临床筛查前列腺癌的分子标志物 PSA 存在一定灰度(4~10 ng/mL),且其具有 70% 的误诊率^[10-11],给前列腺癌的早期筛查、诊断和治疗带来严重困扰。前列腺癌的早期诊断是提高患者生存率的关键,因此,探索灵敏度和特异度较高的前列腺癌分子标志物对临床诊治前列腺癌显得尤为重要。

血清 CysC 由 22 号染色体短臂 1 区 1 带的 CST3 管家基因编码,有核细胞均可产生低相对分子质量碱性蛋白质,其分泌不受性别、年龄、饮食和肌肉量的限制^[5-7]。研究显示血清 CysC 参与肿瘤的发生、发展及转移,且在一定程度上与肿瘤负荷相关,但其具体机制尚不明确。血清 CysC 在肺癌、胆管上皮癌及食管癌中高表达^[5,12-13],且在肿瘤的治疗及疗效评估方面有一定应用前景^[14-15]。

本研究中共包括 144 例 55~90 岁前列腺癌相关疾病患者及健康男性体检者。血清 CysC 水平进行定量分析显示,前列腺癌患者血清 CysC 水平明显高于前列腺良性疾病患者及健康男性体检者($P<0.05$),而前列腺良性疾病患者及健康男性体检者之间血清 CysC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明 CysC 在前列腺癌患者血清中高表达。Wegiel 等^[8]通过免疫组化检测到 CysC 在前列腺癌组织中较前列腺良性疾病组织低表达。看似与本研究结果矛盾,其实不然。其可能存在的机制是:前列腺癌患者有核细胞大量增多,炎症反应较强,细胞通透性增加,其生成的 CysC 快速分泌进入血液,导致血清 CysC 水平升高,而癌组织中 CysC 水平相对较低。当然,这仅仅是目前的推论,也需要下一步深入的研究证实。

本研究通过对比分析发现,作为前列腺癌的一种潜在分子标志物,血清 CysC 在前列腺癌患者中的检出阳性率明显高于血清 PSA 检出阳性率,说明其有望取代血清 PSA 作为临床灵敏度和特异度更高的前列腺癌早期筛查和诊治新标志物。

笔者将继续深入分析前列腺癌组织 CysC 水平和血清 CysC 水平之间的关系,挖掘其可能存在的信号通路及调控机制,并进一步探讨血清 CysC 水平在前列腺癌临床诊疗中的作用,为前列腺癌防治策略的开发提供新的理论依据。

参考文献

[1] Felgueiras J, Silva JV, Fardilha M. Prostate cancer; the need for biomarkers and new therapeutic targets[J]. J

Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(1): 16-42.

[2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[3] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 249-252.

[4] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide; IARC cancer base No. 11 [Internet]. Lyon, france: international agency for research on cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/01/2014.

[5] Monsouvanh A, Proungvitaya T, Limpaboon T, et al. Serum cathepsin B to cystatin C ratio as a potential marker for the diagnosis of cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21): 9511-9515.

[6] Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, et al. Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2015, 11(2): 142-151.

[7] Kulcsar-Jakab E, Petho Z, Pap Z, et al. Cystatin C as a potential predictor of osteoprotegerin levels in healthy men, a cross-sectional, observational study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16(1): 227.

[8] Wegiel B, Jiborn T, Abrahamson M, et al. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e7953.

[9] Kryvenko ON, Balise R, Prakash NS, et al. African American men with gleason score 3+3=6 prostate cancer produce less PSA than caucasian men: a potential impact on active surveillance[J]. J Urol, 2015, 195(1): 1-6.

[10] Moyer VA. Screening for prostate cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(2): 120-134.

[11] Schröder FH. Stratifying risk-the U. S. preventive services task force and prostate-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(21): 1953-1955.

[12] Chen Q, Fei J, Wu L, et al. Detection of cathepsin B, cathepsin L, cystatin C, urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in the sera of lung cancer patients[J]. Oncol Lett, 2011, 2(4): 693-699.

[13] Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, et al. Expression of cystatin C in human esophageal cancer[J]. Tumori, 2011, 97(2): 203-210.

[14] Tian M, Schiemann WP. Preclinical efficacy of cystatin C to target the oncogenic activity of transforming growth factor Beta in breast cancer[J]. Transl Oncol, 2009, 2(3): 174-183.

[15] Poteryaeva ON, Falameeva OV, Zhanaeva SY, et al. Role of cystatin C and cysteine proteinases in the development of mouse LS-lymphosarcoma. Bull Exp Biol Med, 2001, 132(1): 675-677.