

• 论 著 •

## 血清高敏 C 反应蛋白在前列腺穿刺活检诊断前列腺癌中的意义\*

童 燕<sup>1</sup>, 钟万芬<sup>2△</sup>, 毛俊彪<sup>3</sup>

(1. 黄冈市浠水县人民医院输血科, 湖北黄冈 438200; 2. 湖北省襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院检验科, 湖北襄阳 441021; 3. 鄂东医疗集团黄石市中心医院, 湖北黄石 435000)

**摘要:**目的 探讨血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)在前列腺穿刺活检诊断前列腺癌中的意义。方法 选取行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检患者 347 例, 经病理确诊前列腺癌 122 例和良性前列腺增生 225 例。比较前列腺癌和良性前列腺增生患者年龄、血清 hs-CRP、总前列腺癌的特异性标志物(tPSA)、前列腺总体积(TPV)及 PSA 密度(PSAD)等指标, 比较血清 hs-CRP 升高者与正常者有关指标及穿刺阳性率, 对影响前列腺穿刺阳性率相关指标进行 Logistic 回归分析。结果 前列腺癌患者血清 hs-CRP 浓度( $3.57 \pm 1.25$ )mg/L, 显著高于良性前列腺增生患者的( $1.36 \pm 0.97$ )mg/L, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血清 hs-CRP 浓度  $> 3$  mg/L 组患者 tPSA 和 PSAD 均高于  $\leq 3$  mg/L 组; 穿刺阳性率为 57.3%, 显著高于  $\leq 3$  mg/L 组的 26.5% ( $P < 0.05$ ), 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); Logistic 回归分析显示, 年龄、hs-CRP、tPSA 和 TPV 是前列腺穿刺阳性率的独立影响因素( $P < 0.05$ ), hs-CRP 的 OR 值 = 1.132(95%CI: 1.027~1.307), 高于其他 3 个因素。结论 对怀疑前列腺癌行经直肠前列腺穿刺活检的患者应进行血清 hs-CRP 检测, 血清 hs-CRP 浓度升高时穿刺活检前列腺癌检出率提高。

**关键词:** 前列腺; 穿刺活检; 前列腺癌; 高敏 C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.002

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)18-2500-03

## Significance of serum high sensitivity C-reactive protein in prostate biopsy diagnosis of prostate cancer\*

TONG Yan<sup>1</sup>, ZHONG Wanfen<sup>2△</sup>, MAO Junbiao<sup>3</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, People's Hospital of Xishui Country, Huanggang, Hubei 438200, China;

2. Department of Laboratory, Central Hospital of Xiangyang/Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang, Hubei 441021, China; 3. Hubei Eastern Medical Center Huangshi City Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the significance of serum high sensitivity C-reactive protein in prostate biopsy diagnosis of prostate cancer. **Methods** 347 cases of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy were selected. The pathological findings showed 122 cases with prostate cancer and 225 cases with benign prostatic hyperplasia. The age, serum hs-CRP, total prostate cancer-specific markers (tPSA), total prostate volume (TPV) and PSA density (PSAD) and other indicators between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia were compared. The indicators and positive biopsy rates between serum hs-CRP elevated and normal were compared. The prostate biopsy positive rate related indicators were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The serum hs-CRP concentration in patients with prostate cancer was ( $3.57 \pm 1.25$ )mg/L, which was significantly higher than in patients with benign prostatic hyperplasia ( $1.36 \pm 0.97$ )mg/L, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The tPSA and PSAD in serum hs-CRP concentrations  $> 3$  mg/L group were higher than  $\leq 3$  mg/L group ( $P < 0.05$ ), biopsy positive rate was 57.3%, which was significantly higher than 26.5% of  $\leq 3$  mg/L group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that, age, hs-CRP, tPSA and TPV were independent factors for prostate biopsy positive rate ( $P < 0.05$ ). The OR value of hs-CRP was 1.132(95%CI: 1.027—1.307), which was higher than the other three factors. **Conclusion** It should be conducted to detect serum hs-CRP for patients suspected prostate cancer undergoing transrectal prostate biopsy. The serum hs-CRP level elevated was associated with the prostate biopsy positive rate increased.

**Key words:** prostate; aspiration biopsy; prostate cancer; high sensitivity C-reactive protein

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤, 好发于 50 岁以上男性人群, 恶性程度高、易转移, 病死率较高。近年来, 随着我国老龄化加速, 该病的发病率和病死率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。由于该病缺乏典型的临床表现, 一旦发现, 多数已是中晚期, 预后较差。因此, 寻找敏感标志物以早期筛查该病已成为临床研究重点。高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是机体在发生炎症反应时血清中急性升高的一种时相反应蛋白, 产生于肝脏, 受细胞因子的调节<sup>[2]</sup>。hs-CRP 在健康人血液中浓度很低,

当出现炎症反应时, 血清浓度会迅速升高, 是典型的非特异但敏感的炎症指标<sup>[3]</sup>。有研究指出, hs-CRP 在肝癌、乳腺癌、肾细胞癌、胃肠道肿瘤等恶性肿瘤的发生及进展过程中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。本研究对因疑似前列腺癌而行直肠前列腺穿刺活检的患者进行 hs-CRP 检测, 探讨其在前列腺癌诊断中的意义, 以期为临床实践提供基础资料。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2014 年 3 月在黄冈市浠

\* 基金项目: 湖北省重点实验室 2014 年度开放基金(SB201411)

作者简介: 童燕, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 2019945399@qq.com。

水县人民医院泌尿外科门诊及病房行经直肠超声引导下前列腺穿刺活检患者 347 例,年龄 45~93 岁,平均(71.1±9.1)岁,其中,241 例血清总前列腺癌的特异性标志物(tPSA) > 10 μg/L,74 例为 4~10 μg/L,32 例 < 4 μg/L,此 32 例患者因直肠指检触及前列腺结节或经直肠 B 超检查发现可疑结节。同时,排除泌尿系统感染者、其他部位严重感染者、胃肠道急性炎症患者,以及心血管疾病者和其他部位肿瘤患者。所有患者经病理确诊结果:122 例为前列腺癌,225 例为良性前列腺增生。

**1.2 方法** 于患者行前列腺穿刺活检前 1 d,采集静脉血 10 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清以备用。利用日立 7180 全自动生化分析仪(购自日本日立公司)测定血清 hs-CRP 浓度,正常范围:0~3 mg/L;利用全自动电化学发光免疫分析仪(购自美国贝克曼库尔特公司)测定血清 tPSA,利用腹部超声测定前列腺各径线,计算前列腺总体积(TPV)=0.52×前后径(cm)×左右径(cm)×上下径(cm),根据 tPSA 和 TPV 计算 PSA 密度(PSAD)=tPSA/TPV<sup>[6]</sup>。利用 Siemens Sequoia 512 彩色多普勒超声诊断系统(购自德国西门子公司)和 BardMagnum 自动活检枪及一次性 18G 穿刺针(购自美国巴德公司)进行经直肠超声引导前列腺穿刺活检。活检过程采用 12 点系统活检,分别在左、右叶前列腺行 6 点穿刺,对于存在可疑的病灶进行加穿 1~3 针,穿刺获取标本送病理检查。

**1.3 统计学处理** 利用 SPSS15.0 统计分析软件进行统计学

处理,符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,利用多因素 Logistic 回归分析穿刺活检阳性率与各变量之间的关系,*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 前列腺癌和良性前列腺增生患者生化指标比较** 前列腺癌患者平均年龄(72.3±8.6)岁,良性前列腺增生患者平均年龄(69.5±9.1)岁,两组相比差异具有统计学意义(*P* < 0.05);前列腺癌患者血清 hs-CRP 浓度(3.57±1.25)mg/L,显著高于良性前列腺增生患者(1.36±0.97)mg/L,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);前列腺癌患者 tPSA 和 PSAD 均高于良性前列腺增生患者,而 TPV 则小于良性前列腺增生患者,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

**2.2 血清 hs-CRP 浓度升高对其他指标及穿刺阳性率的影响** 根据血清 hs-CRP 浓度将患者分为 > 3 mg/L 组和 ≤ 3 mg/L 组,两组患者在年龄和 TPV 差异无统计学意义(*P* > 0.05),> 3 mg/L 组患者 tPSA 和 PSAD 分别为(31.6±10.4)μg/L 和(1.12±0.19)μg/(L·cm<sup>3</sup>),均高于 ≤ 3 mg/L 组,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),> 3 mg/L 组穿刺阳性率为 57.3%,显著高于 ≤ 3 mg/L 组(26.5%),差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 前列腺癌和良性前列腺增生患者生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 年龄(岁)    | hs-CRP(mg/L) | tPSA(μg/L) | TPV(cm <sup>3</sup> ) | PSAD[μg/(L·cm <sup>3</sup> )] |
|----------|----------|----------|--------------|------------|-----------------------|-------------------------------|
| 前列腺癌     | 122      | 72.3±8.6 | 3.57±1.25    | 54.8±11.5  | 41.5±14.2             | 1.24±0.23                     |
| 良性前列腺增生  | 225      | 69.5±9.1 | 1.36±0.97    | 12.5±5.7   | 49.8±17.3             | 0.27±0.15                     |
| <i>t</i> |          | 2.206    | 16.883       | 45.360     | 3.724                 | 49.033                        |
| <i>P</i> |          | 0.014    | 0.000        | 0.000      | 0.000                 | 0.000                         |

表 2 血清 hs-CRP 浓度升高对其他指标及穿刺阳性率的影响

| 组别                     | <i>n</i> | 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁) | tPSA( $\bar{x} \pm s$ ,μg/L) | TPV( $\bar{x} \pm s$ ,cm <sup>3</sup> ) | PSAD[ $\bar{x} \pm s$ ,μg/(L·cm <sup>3</sup> )] | 穿刺阳性[ <i>n</i> (%)] |
|------------------------|----------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| > 3 mg/L 组             | 117      | 71.3±8.9                | 31.6±10.4                    | 44.7±15.3                               | 1.12±0.19                                       | 67(57.3)            |
| ≤ 3 mg/L 组             | 230      | 70.5±8.7                | 16.7±11.2                    | 47.6±13.8                               | 0.31±0.17                                       | 61(26.5)            |
| <i>t/χ<sup>2</sup></i> |          | 1.579                   | 13.108                       | 1.626                                   | 38.066                                          | 31.484              |
| <i>P</i>               |          | 0.058                   | 0.000                        | 0.052                                   | 0.000                                           | 0.000               |

**2.3 前列腺穿刺阳性率与相关因素的多因素分析** Logistic 回归分析显示,年龄、hs-CRP、tPSA 和 TPV 是前列腺穿刺阳性率的独立影响因素(*P* < 0.05),其中,hs-CRP 的 OR=1.132 (95%CI:1.027~1.307)高于其他 3 个因素。见表 3。

表 3 穿刺阳性率与相关因素的多因素分析

| 因素     | β      | χ <sup>2</sup> | OR    | 95%CI       | <i>P</i> |
|--------|--------|----------------|-------|-------------|----------|
| 年龄     | 0.083  | 8.261          | 1.082 | 1.072~1.215 | 0.007    |
| hs-CRP | 0.113  | 6.954          | 1.132 | 1.027~1.307 | 0.014    |
| tPSA   | 0.065  | 15.627         | 1.093 | 1.022~1.184 | 0.000    |
| TPV    | -0.037 | 5.261          | 0.893 | 0.762~0.942 | 0.021    |
| PSAD   | 0.227  | 0.091          | 1.227 | 0.483~3.867 | 0.692    |

3 讨 论

近年来我国前列腺癌发病率逐渐上升,由于缺少明显的早

期症状,多数患者发现并确诊时,已处于较晚的进展期,而进展期前列腺癌患者 90% 已出现转移<sup>[7]</sup>。有研究指出,早期局限性前列腺癌患者治疗后 5 年生存率为 100%,而发生转移者仅为 20%~35%<sup>[8]</sup>。因此,早期发现前列腺癌患者显得尤为重要。hs-CRP 是机体在炎症期血清中浓度急剧升高的反应蛋白,健康者血清中浓度很低,有研究指出,肿瘤患者血清中 hs-CRP 浓度显著高于健康者,hs-CRP 升高的患者罹患癌症的风险大为增加(OR=1.2)<sup>[9]</sup>。亦有研究指出,血清 hs-CRP 浓度 > 3 mg/L 较 < 1 mg/L 者罹患肿瘤的风险明显增加,是肿瘤的高危因素<sup>[10]</sup>。目前,已研究证实多种炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-10(IL-10)、环氧化酶-2(COX-2)等参与了前列腺癌的发生及进展<sup>[11]</sup>,然而,hs-CRP 在前列腺癌发生及进展中的作用尚有争议<sup>[12]</sup>。

本研究显示,前列腺癌患者血清 hs-CRP 浓度[(3.57±

1.25 mg/L] 显著高于良性前列腺增生患者  $(1.36 \pm 0.97)$  mg/L], 且差异具有统计学意义  $(P < 0.05)$ , 根据血清 hs-CRP 浓度将患者分为  $> 3$  mg/L 组和  $\leq 3$  mg/L 组,  $> 3$  mg/L 组穿刺阳性率为 57.3%, 显著高于  $\leq 3$  mg/L 组的 26.5%, 且差异具有统计学意义  $(P < 0.05)$ , 说明前列腺癌患者血清 hs-CRP 浓度出现了显著升高, 而 hs-CRP 浓度升高会增加前列腺穿刺阳性率。多因素 Logistic 回归分析显示, hs-CRP 是前列腺穿刺阳性率的独立危险因素  $(P < 0.05)$ , 进一步说明血清 hs-CRP 浓度可能会增加前列腺癌的发病风险, 但具体机制尚不明确。目前关于 hs-CRP 与肿瘤直径的关系有两种可能的解释, 一种认为一些肿瘤细胞可直接产生 hs-CRP, 从而引起血清 hs-CRP 浓度升高<sup>[13]</sup>, 另一种解释则认为, hs-CRP 和机体炎症反应会引起抑癌基因突变, 从而导致细胞 DNA 修复错误及凋亡失调, 从而诱发了肿瘤的产生<sup>[14]</sup>。PSA、PSAD 和 PSAT 是目前临床上常用的前列腺癌早期诊断指标, 虽然有助于前列腺癌的早期诊断, 但灵敏度不高, 常会导致不必要的穿刺及部分患者的漏诊<sup>[15]</sup>。本研究显示, 前列腺癌患者 tPSA 和 PSAD 均高于良性前列腺增生患者, 而 TPV 则小于良性前列腺增生患者  $(P < 0.05)$ , hs-CRP  $> 3$  mg/L 组患者 tPSA 和 PSAD 均高于  $\leq 3$  mg/L 组, 且差异具有统计学意义  $(P < 0.05)$ , 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、hs-CRP、tPSA 和 TPV 是前列腺穿刺阳性率的独立危险因素  $(P < 0.05)$ , 其中, hs-CRP 的  $OR = 1.132 (95\% CI: 1.027 \sim 1.307)$  均高于其他 3 个因素, 说明前列腺癌患者 tPSA 和 PSAD 出现了升高, 并且与 hs-CRP 浓度有一定的关系, hs-CRP 浓度升高, 则 tPSA 和 PSAD 水平增高, 提示在进行前列腺穿刺诊断前列腺癌时, 除要考虑年龄、tPSA 水平和 PSAD 外, 还应纳入血清 hs-CRP 水平并进行综合考量。

综上所述, 对因疑似前列腺癌而行经直肠前列腺穿刺活检的患者, 应进行血清 hs-CRP 检测, hs-CRP 血清浓度升高时穿刺活检前列腺癌检出率提高, hs-CRP 是穿刺活检阳性率的独立影响因素, 临床上筛检前列腺癌时应考虑血清 hs-CRP 浓度, 以提高检出率。

## 参考文献

- [1] Li ML, Lin J, Hou JG, et al. Environmental and psychosocial factors related to prostate cancer risk in the chinese population; a case-control study[J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(9): 707-717.
- [2] Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive Link? [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(5): 397-408.
- [3] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6): 5126-5134.
- [4] Ko YJ, Kwon YM, Kim KH, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels and cancer mortality[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 2076-2086.
- [5] Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-Reactive protein and High-Sensitivity C-Reactive protein: an update for clinicians[J]. Postgrad Med, 2011, 123(1): 114-119.
- [6] Kim SB, Cho IC, Min SK. Prostate volume measurement by transrectal ultrasonography: comparison of height obtained by use of transaxial and midsagittal scanning[J]. Korean J Urol, 2014, 55(7): 470-474.
- [7] Chen W, Mao K, Liu Z, et al. The role of the RhoA/Rho kinase pathway in angiogenesis and its potential value in prostate cancer (Review) [J]. Oncol Lett, 2014, 8(5): 1907-1911.
- [8] Crawford ED, Shore ND, Moul JW, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix[J]. Urology, 2014, 83(5): 1122-1128.
- [9] Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011, 48(4): 155-170.
- [10] Zhang Y, Jiang L. CRP 1059 G/C and 1846 G/A polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 26 634 subjects[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(5): 607-612.
- [11] Niu L, Deng J, Zhu F, et al. Anti-inflammatory effect of Marchantin M contributes to sensitization of prostate cancer cells to docetaxel[J]. Cancer Lett, 2014, 348(1/2): 126-134.
- [12] Dai J, Tang K, Xiao W, et al. Prognostic significance of c-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3369-3375.
- [13] Haas M, Heinemann V, Kullmann F, et al. Prognostic value of CA19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(4): 681-689.
- [14] Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim AA, et al. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24): 1871-1880.
- [15] Graser A, Heuck AF, Sommer B, et al. MRI-based PSA density and PSA density of the transitional zone compared with PSA alone: correlation with prostate cancer gleason score[J]. J Comput Assist Tomogr, 2006, 30(6): 891-895.

(收稿日期: 2017-02-26 修回日期: 2017-04-26)