

# 血清 BSP 水平联合 PSADT 检测在前列腺癌骨转移早期诊断中的价值

何建军, 支科, 刘国锋

## Application Value of Serum BSP and PSADT Detection in Early Diagnosis of Bone Metastases of Prostate Cancer

HE Jianjun, ZHI Ke, LIU Guofeng

Department of Nuclear Medicine, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical significance of bone sialoprotein and free prostate specific antigen (PSA), total prostate-specific antigen testing and prostate-specific antigen doubling time (PSADT) for prostate cancer bone metastases. **Methods** A total of 58 cases of patients with prostate cancer from January 2009 to April 2011 in our hospital, were divided into 2 groups: bone metastasis ( $n = 28$ ) and non-bone metastasis ( $n = 30$ ). Sixty benign prostatic hyperplasia patients and 60 normal controls were recruited as hyperplasia group and control group, respectively. The severity of bone pain was evaluated using visual analogue score (VAS). The serum BSP level was detected by ELISA method. The serum f-PSA, t-PSA level were measured by Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). The PSADT was calculated as  $PSADT = \lg(2) / [\log(PSA2) - \log(PSA1)]$ . Determine the diagnostic sensitivity, specificity, and predictive value and cut-off values of these serum tumor markers by ROC curve. **Results** The BSP levels of both the two patient groups were higher than that of the control group and the hyperplasia group ( $P < 0.05$ ). The BSP level of bone metastasis group was higher than that of the non-bone metastasis group ( $P < 0.05$ ). Pearson's analysis showed that the BSP of bone metastases has a significant positive correlation with VAS pain score ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and overall diagnostic efficiency of BSP for determining bone metastasis of prostate cancer is 71.12% and 72.8%. And the sensitivity and overall diagnostic efficiency of PSADT is 84.15% and 82.96%, respectively. When the two tumor markers simultaneity were measured, the specificity, sensitivity and AUC area were 91.26%, 89.54% and 0.932, respectively, in the diagnosis of bone metastases of prostate cancer. **Conclusion** BSP and PSADT are useful markers in diagnosis of bone metastasis of prostate cancer. Combined determination of BSP and PSADT can improve accuracy and positive rate of bone metastasis of prostate cancer significantly.

**Key words:** Bone sialoprotein; Prostate-specific antigen doubling time; Prostate cancer; Bone metastases

**摘要:目的** 探讨骨代谢生化指标骨唾液酸蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 联合前列腺特异性抗原倍增时间 (prostate-specific antigen doubling time, PSADT) 检测在前列腺癌骨转移临床诊断中的意义。 **方法** 选择 2009 年 1 月—2011 年 4 月我院收治的前列腺癌患者 58 例, 依据诊断分为转移组 (28 例) 和无骨转移组 (30 例), 取前列腺良性增生患者 60 例以及 60 例健康体检人员分别作为增生组和健康对照组。采用视觉模拟疼痛评分 (VAS) 评价骨痛程度; 采用 ELISA 法检测血清 BSP 水平; 采用电化学免疫发光技术检测血清 f-PSA、t-PSA 水平, 采用倍增公式  $PSADT = \lg(2) [\log(PSA2) - \log(PSA1)]$  计算 PSADT; 采用 ROC 曲线评价 BSP、PSADT 及两者联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的意义。 **结果** 两组患者 BSP 水平均高于健康对照组和增生组 ( $P < 0.05$ ); 骨转移组患者血清 BSP 水平均明显高于无转移组 ( $P < 0.05$ ); Pearson's 分析结果显示: 前列腺癌骨转移患者的 BSP 和 VAS 骨痛评分呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线显示, BSP 诊断骨转移的敏感度和特异性分别为 71.12% 和 72.8%; PSADT 诊断骨转移的敏感度和特异性分别为 84.15% 和 82.96%; BSP 联合 PSADT 在前列腺癌骨转移诊断中的敏感度和特异性、AUC 面积分别为

91.26%, 89.54%, 0.932。 **结论** BSP 可能是前列腺癌骨转移患者的有效诊断指标; BSP 和 PSADT 联合检测能大大提高前列腺癌骨转移的敏感度和准

收稿日期:2012-06-19; 修回日期:2012-09-07

作者单位:410011 长沙, 中南大学湘雅二医院核医学科

作者简介:何建军(1962-), 男, 本科, 副主任医师, 主要从事核医学肿瘤诊断工作

确性,便于前列腺癌骨转移的早期诊断。

**关键词:**骨唾液酸蛋白;前列腺特异性抗原倍增时间;前列腺癌;骨转移

**中图分类号:**R6737.25;R604 **文献标识码:**A

## 0 引言

骨转移是前列腺癌患者常见并发症,约 80% 的前列腺癌患者尸检时发现存在骨转移,常累及脊柱、骨盆、肋骨、颅骨、股骨和肱骨<sup>[1]</sup>。由于骨转移早期多无明显症状,患者不易察觉。但随着病情的恶化,骨转移会导致患者出现重度骨痛、病理性骨折、高钙血症、脊髓受压和其他神经压迫等症状,给患者带来极大痛苦。因此,前列腺癌骨转移的早期诊断对于提高患者生活质量和延长生存期均有着十分重要的意义。骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)是骨细胞外基质中的重要蛋白,为骨细胞外基质参与骨代谢、信号识别、细胞黏附和转移<sup>[2]</sup>。临床研究发现 BSP 在癌症骨转移方面具有一定的临床诊断价值。前列腺特异性抗原倍增时间(prostate-specific antigen doubling time, PSADT)是 PSA 与时间相关曲线特征的反映,能更好地描述实际 PSA 变化的特征。PSADT 由 Schmid 等<sup>[3]</sup>提出,并首先用于前列腺癌患者术后监测的研究中。PSADT 计算公式为:  $PSADT = \lg(2) / [\log(PSA_2) - \log(PSA_1)]$ 。PSADT 比单纯的血清 PSA 水平能更准确和特异地反应肿瘤的复发和转移,因此,它在提示患者病情中的价值更大,日益受到人们的重视。本文旨在探讨骨代谢生化指标 BSP 联合 PSADT 检测在前列腺癌骨转移临床诊断中的意义,以期前列腺癌骨转移的早期诊断提供更具价值的血清学诊断指标。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集中南大学湘雅二医院 2010 年 1 月—2012 年 4 月收治的前列腺癌患者 58 例,依据有无骨转移的诊断结果将所有前列腺癌患者分为两组,其中骨转移组 28 例,无转移组 30 例,取前列腺良性增生患者 60 例以及 60 例正常健康体检人员分别作为增生组和健康对照组。骨转移组平均年龄( $59.7 \pm 9.8$ )岁,非骨转移组( $55.2 \pm 8.3$ )岁,增生组( $56.9 \pm 9.2$ )岁,健康对照组( $57.5 \pm 9.7$ )岁。

### 1.2 纳入和排除标准

前列腺癌疑似骨转移患者行 X 线、CT 和 MRI 检查,经骨显像确诊有多发性骨转移灶者 28 例,另外 30 例未发生骨转移或者前期经骨显像疑为骨转移,但是后期追踪未见骨转移为无转移组。骨转移

诊断标准:有不同程度骨痛,全身骨显像图中见 2 个或 2 个以上部位散在异常浓聚或缺损灶,并排除外伤等良性病变。前列腺增生诊断以直肠指诊和 B 型超声诊断确诊,无其他疾病患者。所有患者均排除有明显的肝、心、肺等脏器的重大病变。

### 1.3 BSP、f-PSA、t-PsA 的测定

清晨空腹采集外周血,分离血清置  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待测。应用酶联免疫法(ELISA)测定血中 BSP 水平。试剂盒购自美国 ADL 公司,加入 100 ml 血清样品于样品孔,严格按试剂说明书操作。血清 f-PSA、t-PSA 浓度采用罗氏全自动电化学分析仪测定。诊断试剂和质控品均为罗氏诊断产品。1~4 月复查一次,平均 51 天复查一次。

### 1.4 PSADT 计算

血清 PSADT 采用下列公式计算:

肿瘤标志物倍增时间(PSADT) =  $\lg(2) / bi$

$bi = (\lg X_{i, \text{final}} - \lg X_{i, \text{initial}}) / (t_{i, \text{final}} - t_{i, \text{initial}})$

$i = 1, 2, \dots, n$ ; X 为 t-PSA 的测定值。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验。血清 BSP 水平与 VAS 骨痛评分之间的关系采用 Pearson's 相关分析;采用 ROC 曲线评价 BSP、PSADT 及两者联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的准确性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 BSP、f-PSA、t-PSA 检查结果

血清检查各指标方差分析结果显示,各组患者的各指标检测结果不同( $P < 0.05$ ),组间  $t$  检验结果比较,见表 1。

### 2.2 Pearson's 相关性分析结果

在骨转移患者中,记录骨转移牵涉部位的数目,利用 VAS 骨痛评分法评价患者的骨痛程度,与患者血清 BSP 水平进行相关性分析。结果显示:BSP 浓度和患者 VAS 骨痛评分呈成正相关( $r = 0.745$ ,  $P < 0.05$ ),见图 1。

### 2.3 采用 ROC 曲线分析 BSP、PSA 和 PSA-DT 在诊断前列腺癌骨转移中的准确性

分别以 BSP 和 PSA-DT 为检测变量,以是否骨转移为状态变量,定义状态变量的值为 1,建立 ROC 曲线。以曲线最左上方的点为最佳临界点,并计算以此点作为临界值时的敏感度、特异性以及 AUC 面积,见表 2、图 2。

表 1 各组患者血清 BSP、f-PSA、t-PSA 水平含量( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Serum level of BSP, f-PSA and t-PSA in the patient groups and in control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	BSP( $\rho/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	f-PSA( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	t-PSA( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	f-PSA/t-PSA
Bone metastasis	28	37.3 $\pm$ 20.9 <sup>*⊙</sup>	41.7 $\pm$ 15.4 <sup>⊙</sup>	237.5 $\pm$ 80.6 <sup>⊙</sup>	0.176 $\pm$ 0.037 <sup>⊙</sup>
Non bone metastasis	30	8.9 $\pm$ 7.1	43.0 $\pm$ 16.2 <sup>⊙</sup>	221.4 $\pm$ 81.7 <sup>⊙</sup>	0.195 $\pm$ 0.045 <sup>⊙</sup>
Benign hyperplasia	60	7.6 $\pm$ 6.1	1.9 $\pm$ 0.2 <sup>⊙</sup>	6.6 $\pm$ 0.2 <sup>⊙</sup>	0.301 $\pm$ 0.040 <sup>⊙</sup>
Control	60	7.8 $\pm$ 6.3	0.3 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.337 $\pm$ 0.061

Note: compared with non-bone metastasis, \* :  $P < 0.05$ ; compared with control, ⊙ :  $P < 0.05$

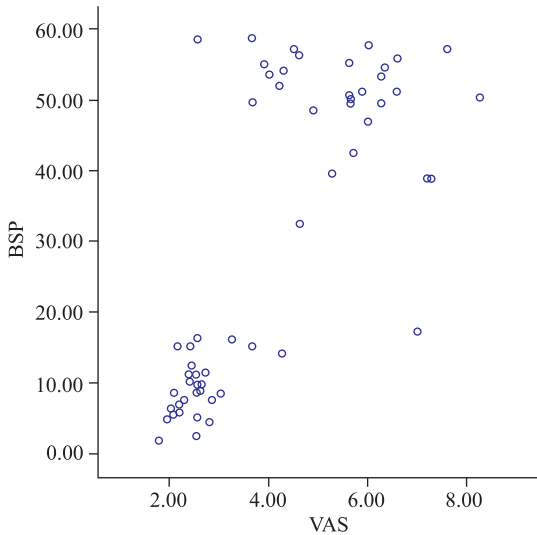


图 1 58 例前列腺癌患者 VAS 骨痛评分与血清 BSP 水平散点图

Figure 1 The scatter diagrams of VAS and serum BSP level in 58 patients with prostate cancer

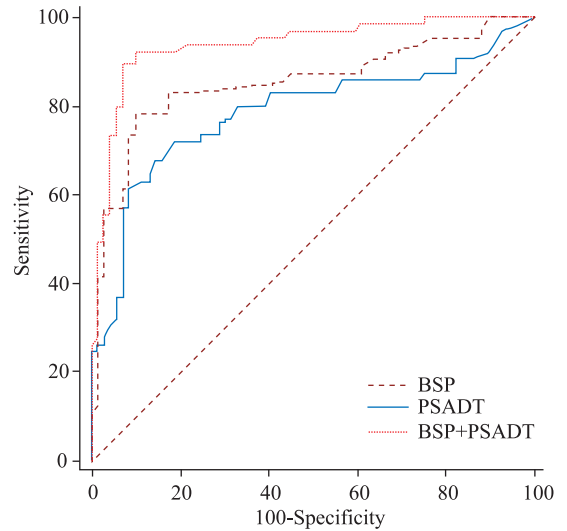


图 2 BSP、PSA 和 PSA-DT 在诊断前列腺癌骨转移中 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC analysis of serum BSP and PSADT as well as the combination of BSP and PSADT

表 2 BSP、PSA 和 PSADT 在诊断前列腺癌骨转移中的诊断效能

Table 2 The diagnosis ability of BSP, PSA and PSADT in diagnosis of prostate cancer bone metastasis

Items	Optimal cut-off	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Area under the curve
BSP	30.15 ng/ml	71.12	72.8	75.62	85.48	0.834
PSADT	129	84.15	82.96	86.58	89.97	0.880
Combined test		91.26	89.54	90.58	95.55	0.932

Note: BSP: bone sialoprotein; PSADT: prostate-specific antigen doubling time

### 3 讨论

前列腺癌骨转移早期多无骨痛等临床症状,而骨 X 线片在骨转移早期的敏感度低,亦无骨破坏征象,无法达到早发现早治疗的目的;核素骨显像、核磁共振是诊断骨转移敏感度最高的检查方法,但由于有放射性危害,检查费用相对昂贵。因此,临床迫切需要比影像学检查更灵敏、有效的血清学诊断和预测指标。

BSP 是一种重要的非胶原蛋白,由成骨细胞、破骨细胞及相关细胞合成。肿瘤骨转移打破了破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成之间的动态平衡。BSP 为骨细胞外基质参与骨代谢,血清 BSP 浓度可反映破骨细胞活性和骨吸收过程。临

床大量研究发现,BSP 高稳定表达对乳腺癌骨转移具有促进作用<sup>[4]</sup>,血清 BSP 在肺癌骨转移的诊断方面具有一定的诊断价值<sup>[5]</sup>。笔者以此为根据,对前列腺癌有无骨转移的患者进行 BSP 检查。结果发现存在骨转移的患者血清 BSP 水平明显高于无骨转移组,而 f-PSA、t-PSA 在有、无骨转移的两组前列腺癌患者中没有差异,说明在诊断前列腺癌骨转移上,血清 BSP 相对比较敏感。

PSA 作为前列腺癌的特异性标志物已经广泛应用于临床,但血清 PSA 反映的是一个绝对值,近年来大量研究证实血清 PSA 的变化趋势比其绝对值更有意义。文献报道,PSADT 在对前列腺癌随访患者的预后判断、疗效评价和干预决策中亦具有

重要的价值<sup>[6-11]</sup>。Ross 等<sup>[6]</sup>对 108 例未接受治疗的前列腺癌患者进行了随访并监测其 PSA,分别采用早期 PSA 值和全部 PSA 值计算 PSADT,经比较发现两种方法在辨别较短 PSADT( $< 24$  月)时没有差异。使用早期的 PSA 值计算 PSADT,可以更简便、更早期地帮助判断患者病情,以便在必要时能及时采取干预措施。Patel 等<sup>[7]</sup>的研究结果表明 PSADT 小于 6 月能提示肿瘤转移,而残留病灶的复发则 PSADT 相对较长。Pound 等<sup>[8]</sup>发现当 PSADT 小于 10 月、PSA 复发时间小于 2 年时,患者术后发生肿瘤转移的可能性较高。这些报道均为我们的研究奠定了理论基础。

本次研究结果显示,两组患者 BSP 水平均高于健康对照组和增生组( $P < 0.05$ );骨转移组患者血清 BSP 水平均明显高于无转移组( $P < 0.05$ );Pearson's 分析结果显示:前列腺癌骨转移患者的 BSP 和 VAS 骨痛评分成显著正相关( $P < 0.05$ );ROC 曲线显示,BSP 诊断骨转移的敏感度和特异性分别为 71.12% 和 72.8%;PSADT 诊断骨转移的敏感度和特异性分别为 84.15% 和 82.96%;BSP 联合 PSADT 在前列腺癌骨转移诊断中的敏感度、特异性、AUC 面积分别为 91.26%、89.54%、0.932。此结果提示 BSP 是诊断前列腺癌骨转移的重要参考指标,也可能是前列腺癌骨转移患者的有效诊断指标。BSP 和 PSADT 联合检测能大大提高前列腺癌转移的敏感度和准确性,便于前列腺癌转移的早期诊断。相对于影像学检查,血清学指标的检测更经济、快捷、可重复检测,有较高的性价比。

综上所述,BSP 和 PSADT 在前列腺癌骨转移的早期诊断中有着较高的临床应用价值;联合测定血清 BSP 水平和 PSADT 有助于前列腺癌骨转移的早期诊断,对临床正确选择治疗时机和治疗方案、避免无谓的手术痛苦和治疗费用均具有积极的指导意义。

#### 参考文献:

- [1] Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, *et al.* Metastatic patterns of prostate cancer; an autopsy study of 1,589 patients[J]. *Hum Pathol*, 2000, 31(5): 578-83.
- [2] Zhang L, Hou X, Lu S, *et al.* Predictive significance of bone sialoprotein and osteopontin for bone metastases in resected Chinese non-small-cell lung cancer patients: a large cohort retrospective study[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(1): 114-9.
- [3] Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume[J]. *Cancer*, 1993, 71(6): 2031-40.
- [4] Wade-Gueye NM, Boudiffa M, Laroche N, *et al.* Mice lacking bone sialoprotein (BSP) lose bone after ovariectomy and display skeletal site-specific response to intermittent PTH treatment[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5103-13.
- [5] Waltegy D, Bellahcène A, de Leval X, *et al.* Increased expression of bone sialoprotein in bone metastases compared with visceral metastases in human breast and prostate cancers [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(5): 834-43.
- [6] Ross PL, Mahmud S, Stephenson AJ, *et al.* Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on "watchful waiting": value of short-term PSADT determinations [J]. *Urology*, 2004, 64 (2): 323-8.
- [7] Patel A, Dorey F, Franklin J, *et al.* Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen[J]. *J Urol*, 1997, 158 (4): 1441-5.
- [8] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy [J]. *JAMA*, 1999, 281 (17): 1591-7.
- [9] Numata K, Azuma K, Hashine K, *et al.* Predictor of response to salvage radiotherapy in patients with PSA recurrence after radical prostatectomy: the usefulness of PSA doubling time [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35(5): 256-9.
- [10] Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, *et al.* Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1047-53.
- [11] Daskivich TJ, Regan MM, Oh WK. Prostate specific antigen doubling time calculation: not as easy as 1, 2, 4[J]. *J Urol*, 2006, 176(5): 1927-37.

[编辑:黄国玲;校对:周永红]