

· 临床论著 ·

YKL-40 与前列腺癌临床分期、病理分级的相关性研究

王鑫 王东文 郝海龙

【摘要】 目的 了解 YKL-40 与前列腺癌的发生、发展及转移的关系,旨在探讨 YKL-40 作为肿瘤标记物用于前列腺癌早期诊断、病情监测的价值。**方法** 收集新诊断且未经治疗的前列腺癌患者血液标本 40 例,前列腺增生患者血液标本 21 例,健康对照组患者血液标本 19 例,采用酶联免疫吸附(ELISA)双抗体夹心法分别检测其血清 YKL-40 浓度。**结果** 前列腺癌患者组、前列腺增生患者组和健康对照组的血清 YKL-40 浓度分别为(167.74 ± 59.61) ng/ml, (118.84 ± 25.81) ng/ml, (72.29 ± 15.00) ng/ml,血清 YKL-40 浓度与临床分期有相关性($P < 0.01$),且在前列腺癌患者转移阶段呈高度表达,与 Gleason 评分无相关性。YKL-40 截断点为 120.89 ng/ml 时,灵敏度为 86.7%,特异度为 71.4%。**结论** YKL-40 在前列腺癌患者血清中的浓度显著高于前列腺增生患者和正常患者,提示检测 YKL-40 对前列腺癌诊断有一定的临床意义;血清 YKL-40 浓度对预测前列腺癌患者转移可能有重要的价值,可能参与了前列腺癌患者转移的过程。

【关键词】 前列腺肿瘤; 肿瘤分期; 血清 YKL-40; Gleason 评分

Association of serum YKL-40 with pathologic stage and clinical stage of prostate cancer WANG Xin, WANG Dong-wen, HAO Hai-long. The First College of Clinical Medicine, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: WANG Dong-wen, Email: urology2007@126.com

【Abstract】 Objective To understand the relationship between YKL-40 with the occurrence, development, transfer of prostate cancer (PCa), and to investigate the value of YKL-40 as a tumor marker for early diagnosis and condition monitoring of prostate cancer. **Methods** Serum level of YKL-40 was measured with ELISA in 40 men with PCa newly diagnosed but untreated, in 21 men with benign prostatic hyperplasia, and in 19 healthy men. **Results** Serum YKL-40 concentration in men with PCa and benign prostatic hyperplasia, and in controls were (167.74 ± 59.61) ng/ml, (118.84 ± 25.81) ng/ml, and (72.29 ± 15.00) ng/ml, respectively. There was statistically significant association between serum YKL-40 expression and clinical stage ($P < 0.01$), but no correlation with Gleason scores, and it was highly expressed in the transfer process of PCa. A cut-off serum YKL-40 value of 120.89 ng/ml produced 86.7% sensitivity and 71.4% specificity. **Conclusion** YKL-40 in prostate cancer patients were significantly higher than in the patients with benign prostatic hyperplasia and normal, it is an important indicator for diagnosis of patients with PCa. Serum YKL-40 concentration on prediction PCa patients transfer may have important value; It may be involved in the transfer process in patients with PCa.

【Key words】 Prostate neoplasms; Neoplasm staging; Serum YKL-40; Gleason scores

前列腺癌是常见的泌尿系恶性肿瘤之一。世界范围内,前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二^[1]。在美国前列腺癌的发病率已经超过肺癌,成为第一位危害男性健康的肿瘤^[2]。亚洲前列腺癌的发病率虽然低于欧美国家,但近年来上升趋势明显,2008年,我国5年患病率为13.8/10万,未来20年,中国前列腺癌的发病数和死亡数均将呈现上升趋势^[3]。

YKL-40 是一种在多种恶性肿瘤中高度表达和分

泌的蛋白。据报道, YKL-40 在原发性大肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌及乳腺癌等恶性肿瘤患者血清中浓度明显升高^[4]。YKL-40 在国外的前列腺癌的研究中提示可以作为转移的预测因素,但在国内未见报道,因此本试验采用 ELISA 法测定 40 例新诊断且未经治疗的前列腺癌患者, 21 例良性前列腺增生患者, 19 例正常人血清中 YKL-40 的浓度,旨在探讨 YKL-40 作为肿瘤标记物用于前列腺癌早期诊断、病情监测的价值。

对象与方法

1. 对象: 回顾性选取 2011 年 3 月至 2012 年 12 月在我院泌尿外科就诊的患者 80 例, 根据超声、磁共振、

DOI:10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.11.019

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一临床医学院(王鑫);
山西医科大学第一医院泌尿外科(王东文, 郝海龙)

通讯作者: 王东文, Email: urology2007@126.com

前列腺活检、核素骨扫描和病理检查等临床病史,分为新诊断和未经治疗的前列腺癌患者 40 例,年龄(66.68 ± 7.06)岁;前列腺增生患者 21 例,年龄(64.08 ± 6.36)岁;健康对照组 19 例,年龄(25.22 ± 0.55)岁,所有病例均排除骨关节病、内分泌疾病或其他肿瘤病史且近期均未服用药物。此项研究是经医学伦理委员会批准,并在患者的知情同意下进行。

2. 血清 YKL-40 水平测定:所有研究对象均于入院次日清晨空腹采集肘静脉血 4 ml 于负压采血管中,立即送检;常温下以 8 cm 离心半径、3000 r/min 离心 10 min,留取血浆于 -80 °C 冰箱保存,用于检测 YKL-40,标本一次性成批检测。YKL-40 测定采用酶联免疫吸附测试法(ELISA),试剂盒由武汉博士德生物公司提供,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 病理分级和临床分期方法:全部手术或活检标本用 10% 甲醛固定,石蜡包埋后连续切片常规作苏木精-伊红染色。根据苏木精-伊红染色切片中肿瘤的组织学形态,结合临床资料(包括肿瘤的定位、体积,有无周围浸润及远处转移等),按 Gleason 1992 年修订的分级和评分标准进行病理分级(5 级 10 分制;2~4 分为高分化腺癌,5~6 分为中分化腺癌,7~10 分为低分化腺癌)。临床分期按 Jewett-whitmore-Prout 系统进行,分为 A、B、C、D 四期。

4. 统计学分析:应用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,所有数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多个独立样本比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,相关性检验用 Pearson 相关性分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,用 ROC 曲线描述 YKL-40 作为前列腺癌的诊断标准。

结 果

1. 血清 YKL-40 在各研究组的浓度:如表 1 所示,前列腺增生组与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$);前列腺癌组高于对照组及前列腺增生组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 血清 YKL-40 在各研究组的浓度($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	YKL-40 (ng/ml)
前列腺癌组	40	66.68 ± 7.06	167.74 ± 49.3
前列腺增生组	21	64.08 ± 6.36	118.84 ± 25.81
对照组	19	25.22 ± 0.55	72.29 ± 15.00
<i>F</i> 值		196.470	28.451
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2. 前列腺癌患者血清 YKL-40 浓度与病理分级的相关性:见表 2。血清 YKL-40 浓度与 Gleason 病理分级无相关性($P > 0.05$),高分化组较低分化组高($P < 0.05$)。

表 2 血清 YKL-40 浓度与病理分级的相关性

病理分级	例数	YKL-40 (ng/ml)	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
低分化组	10	151.29 ± 44.40	0.223	0.166
中分化组	12	165.73 ± 39.23		
高分化组	18	266.26 ± 57.14		

3. 前列腺癌患者血清 YKL-40 浓度与临床分期的相关性:见表 3。血清 YKL-40 浓度与 Jewett 临床分期呈显著相关($P < 0.01$),在 D 期血清 YKL-40 浓度为(187.14 ± 49.33) ng/ml,与其他期比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A、B、C 期血清 YKL-40 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 血清 YKL-40 浓度与临床分期的相关性

临床分期	例数	YKL-40 (ng/ml)	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
A	8	149.03 ± 40.21	0.693	0.008
B	9	159.95 ± 37.50		
C	11	166.57 ± 58.14		
D	12	187.14 ± 49.33		

4. ROC 曲线:将所有受试者的血清 YKL-40 浓度水平用 ROC 曲线表示见图 1。ROC 曲线下面积为 0.726, YKL-40 截断点为 120.89 ng/ml 时,灵敏度为 86.7%,特异度为 71.4%。

讨 论

目前对前列腺癌的实验室诊断指标主要是血清前列腺特异性抗原,但是前列腺特异性抗原作为前列腺癌的特异性标志物也有其不足之处,有研究称有 33% 的已经远处转移的前列腺癌患者的血清前列腺特异性抗原水平在 4~10 μg/L^[5],同时最近的研究表明前列腺特异性抗原水平在 2.0~10 μg/L 的男性中超过 96% 的个体未患前列腺癌^[6]。Brasso 等^[7]通过测量转移阶段的前列腺癌患者与正常对照组的血清 YKL-40 水平发现,有意义的血清 YKL-40 水平中有 43% 的患者患有转移性前列腺癌。可见血清 YKL-40 较前列腺特异性抗原在前列腺癌的转移筛查方面更具有优势。当前临床实际工作中虽然相继引入了前列腺特异性抗原密度、前列腺特异性抗原速率、前列腺特异性抗原和 PSAD 联合诊断、特定年龄范围等概念以增加前列腺癌诊断的特异性和敏感性,但这些指标作为诊断前列腺癌独立的理想指标仍存在不足^[8-9]。因此通过实验室诊断技术,寻找敏感性高、特异性强的前列腺癌相关的诊断指标是各国学者研究的焦点。

Kucur 等^[10]用 ELISA 检测 93 例原发性前列腺癌

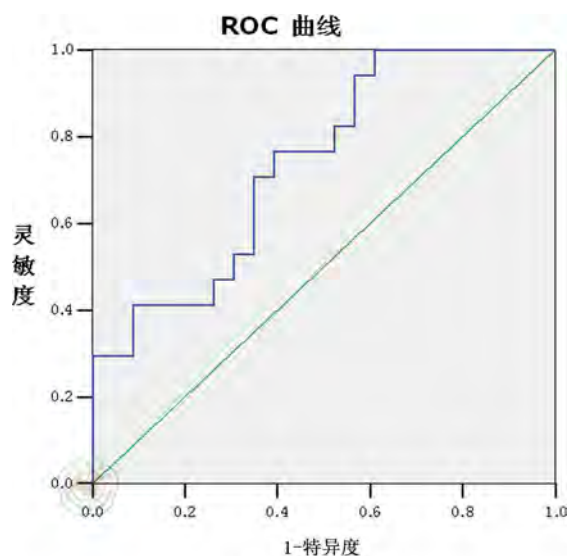


图1 ROC曲线

和 63 例良性前列腺疾病患者血清中 YKL-40 浓度,发现前者血清 YKL-40 浓度显著高于后者 ($P < 0.001$)。本研究中血清 YKL-40 也在前列腺癌患者中呈高表达,提示 YKL-40 在前列腺癌患者血清标志物中有着重要的角色,用于检测前列腺癌是可行的;相比血清前列腺特异性抗原,血清 YKL-40 在临床分期的 D 期即转移期呈明显高表达,上述结果与 Brasso 等的研究结果一致,提示高浓度的血清 YKL-40 可能是前列腺癌患者转移的标志。Zheng 等^[11] Cox 比例风险模型分析显示,以临床分期最重要,期别越早,疗效越好,早期的患者生存预后明显好于晚期。在许多类型的肿瘤中,高表达的 YKL-40 多出现在进展期和存在转移灶的肿瘤中,这说明血清 YKL-40 水平可能反映肿瘤生长和转移的情况。在对乳腺癌、直肠癌、黑色素瘤、肾母细胞瘤等的研究发现血清 YKL-40 升高是患者复发和生存时间短的独立预后因素。这说明血清 YKL-40 持续高表达可能与预后结果不好有关, YKL-40 也可能是疾病监测的有用指标。

一般情况下 ROC 曲线下的面积 (AUC) 值在 0.5 ~ 1.0 之间。在 $AUC > 0.5$ 的情况下, AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。AUC 在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7 ~ 0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。AUC = 0.5 时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值。本研究中, ROC 曲线下面积为 0.726, YKL-40 截断点为 120.89 ng/ml 时, 灵敏度为 86.7%, 特异度为 71.4%。虽然数据较少, 但也有一定的准确性, 说明 YKL-40 作为前列腺癌的诊断标准具有可行性, 定义一个合适的 YKL-40 截断点将需要大规模的研究数据来验证。

YKL-40 也叫人类软骨糖蛋白-39 (human cartilage

glyCO₂ protein-39, HCgp-39)^[12], 最初由 Johansen 等^[13] 在 1992 年研究发现, 其完整氨基酸及 cDNA 序列由 Hakala 等^[14] 在 1993 年测序完成, YKL-40 含 383 个氨基酸, 编码的蛋白序列与糖基水解酶相似, 基于其氨基酸序列, 其属于哺乳动物 18 糖基水解酶家族的成员, YKL-40 的基因定位于 1 号染色体 q31 ~ q32, 有 7948 个碱基对, 由一含开放读码框架的完全互补 cDNA 序列编译, 基因组结构显示其由分布于 8.0 kb 区域上的 10 个外显子构成, YKL-40 结合不同长度的壳多糖的形式类似壳多糖酶 18 家族, 但没有壳质酶活性。目前关于 YKL-40 在恶性肿瘤中的具体生物学功能尚不完全清楚, 但其在正常和疾病状态下的表达方式提示它在细胞的增殖、分化及肿瘤血管发生、组织重塑等方面起重要作用, 而这些方面恰恰都是恶性肿瘤发生、转移及影响预后的关键环节。如果 YKL-40 能作为一个抗癌设计的潜在目标, 包括开发特定分子抑制 YKL-40 的产生、发展或研究 YKL-40 抗体, 抑制信号运输^[15], 将对前列腺癌转移起到控制作用, 使患者的生活质量大大提高, 这将是以后重点研究的方向。

综上所述, YKL-40 在前列腺癌患者血清中的浓度显著高于前列腺增生患者和正常患者, 而且 YKL-40 的浓度与临床分期有关, 提示检测 YKL-40 对前列腺癌的诊断和恶性程度的判断有一定的临床意义; 前列腺癌患者临床分期越晚, 血清中 YKL-40 浓度越高, 且在转移阶段明显增高, 提示检测 YKL-40 对前列腺癌的病情监测有一定的临床意义, YKL-40 可能参与了前列腺癌患者转移的过程。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J

Clin, 2010, 60:277-300.

[3] 彭鹏, 龚杨明, 鲍萍萍, 等. 中国 2008 年前列腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测. 中华流行病学杂志, 2012, 33:1056-1059.

[4] Morrison BW, Leder P. Neu and ras initiate murine mammary tumors that share genetic markers generally absent in c-myc and int-2-initiated tumors. *Oncogene*, 1994, 9:3417-3426.

[5] Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, et al. Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*, 2004, 58:232-237.

[6] Schroder FH, Kranse R. Verification bias and the prostate-specific antigen test--is there a case for a lower threshold for biopsy? *N Engl J Med*, 2003, 349:393-395.

[7] Brasso K, Christensen IJ, Johansen JS, et al. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-I, and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. *Prostate*, 2006, 66:503-513.

[8] 张剑, 王东文, 双卫宾, 等. 血清 PSA、PSAD 结合病理分级对前列腺癌骨转移的诊断价值. 中华男科学杂志, 2009, 15:69-72.

[9] 周国强, 丁明霞, 周青莲, 等. PSA 及 PSAD 测定对前列腺癌的诊断价值. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19:537-540.

[10] Kucur M, Isman FK, Balci C, et al. Serum YKL-40 levels and chitotri-

osidase activity as potential biomarkers in primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Oncol*, 2008, 26:47-52.

[11] Zheng QQ, Wang P, Hui R, et al. Prognostic analytic of ovarian cancer using the Cox regression model. *Ai Zheng*, 2009, 28:170-172.

[12] Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO, et al. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of Proteins. *Biol Chem*, 1995, 270:2198-2202.

[13] Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, et al. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *Bone Miner Res*, 1992, 7:501-502.

[14] Hakala BE, White C, Recklies AD, et al. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *Biol Chem*, 1993, 268:25803-25810.

[15] Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, et al. Is YKL-40 a new therapeutic target in cancer? *Expert Opin Ther Target*, 2007, 11:219-234.

(收稿日期:2013-02-25)

(本文编辑:郝锐)

王鑫, 王东文, 郝海龙. YKL-40 与前列腺癌临床分期、病理分级的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(11):4713-4716.

