

前列腺特异性膜抗原、 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶在前列腺癌中的表达及其临床意义

沈红^{1,2)}, 王芳¹⁾, 程涛²⁾, 陈俊³⁾

(1) 昆明医科大学基础医学院病理学教研室, 云南昆明 650500; 2) 昭通市第一人民医院病理科; 3) 麻醉科, 云南昭通 657000)

[摘要] **目的** 检测前列腺特异性膜抗原、 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶在前列腺癌的表达情况, 探讨其在前列腺癌中的意义. **方法** 采用免疫组化 EnVision 法观察前列腺特异性膜抗原、 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶的表达特点. **结果** (1) 前列腺特异性膜抗原在前列腺癌中的表达分别强于良性前列腺增生 ($P=0.000$) 和高级别前列腺上皮内瘤变中的表达 ($P=0.005$), 前列腺特异性膜抗原的表达与 Gleason 评分及预后 ($P>0.05$) 均不相关. (2) α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶在良性前列腺增生中的表达明显低于高级别前列腺上皮内瘤变 ($P=0.000$) 和前列腺癌 ($P=0.000$) 中的表达, 且与 Gleason 评分呈负相关 ($P=0.005$, $r_s=-0.430$); 与预后不相关 ($P>0.05$). **结论** 前列腺特异性膜抗原、 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶在前列腺癌的发生发展中起一定作用, 但不能作为预测预后的指标.

[关键词] α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶; 前列腺特异性膜抗原; 前列腺癌; 预后

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0049-05

Expression of PSMA and AMACR in Prostate Carcinoma and Its Clinical Significance

SHEN Hong^{1,2)}, WANG Fang¹⁾, CHENG Tao²⁾, CHEN Jun³⁾

(1) Dept. of Pathology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Pathology; 3) Dept. of Anesthesiology, The 1st People's Hospital of Zhaotong, Zhaotong Yunnan 657000, China)

[Abstract] **Objective** To detect the expression of prostate-specific Membrane Antigen (PSMA), and α -methylacyl CoA Racemase (AMACR) in prostate carcinoma and explore its significance in the development of prostate carcinoma. **Method** The expression of PSMA, and AMACR was detected by immunohistochemistry. **Results** (1) The expression levels of PSMA were higher in prostate carcinoma (Pca) than those in benign prostatic hyperplasia (BPH) ($P=0.000$) and high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) ($P=0.005$), there was no correlation between Gleason score, prognosis and the expression of PSMA ($P>0.05$). 2. The expression levels of AMACR in BPH were obviously lower than those of in HGPIN ($P=0.000$) and Pca ($P=0.000$), the expression of AMACR was negatively correlated with Gleason score ($P=0.005$, $r_s=-0.430$); and was not correlated with prognosis ($P>0.05$). **Conclusion** PSMA and AMACR play a role in the development of prostate carcinoma, but could not be as predictors of prognosis.

[Key words] AMACR; PSMA; Prostate carcinoma; Prognosis

前列腺癌 (prostate cancer, Pca) 是男性泌尿生殖系统肿瘤中最为重要的一种, 在欧美国家 Pca 是男性恶性肿瘤死亡的主要原因之一. 据统计, Pca 的发病率在北欧各国占男性肿瘤的第一位, 在

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260361); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2010CD079)

[作者简介] 沈红 (1978~), 女, 云南昭通市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事临床病理诊断工作.

[通讯作者] 陈俊. E-mail: chenjun_2002@126.com; 王芳, E-mail: wangfang_01@126.com

美国仅次于肺癌, 占男性恶性肿瘤死因的第二位。在对其他原因致死的男性常规尸检中发现 50~60 岁年龄组潜伏性 Pca 的发病率为 10%, 而 70~79 岁年龄组为 30%, 说明其发病率与年龄呈明显的正相关。Pca 的发病率还具有明显的种族和地区差异, 在东方人中本病很少, 但近期我国统计资料表明, 随着人们生活水平的提高、人口老龄化等, 我国 Pca 的发病率逐年上升。前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA)、 α -甲基酰基辅酶 A 消旋酶 (α -methylacyl coa racemase, AMACR) 是日常外检工作中常用的前列腺癌的确诊与鉴别诊断免疫标记物。但国内外学者对 PSMA 在良恶性前列腺病变中的表达及对 Pca 的预后影响方面有争议^[1-6], 大部分学者认为 AMACR 的表达水平与 Pca Gleason 评分无相关关系, 但部分学者仍有不同看法^[7-9]。

本实验应用免疫组化方法检测 Pca 中 PSMA、AMACR 的表达情况, 分析其与 Gleason 评分之间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

样本选自昭通市第一人民医院 2003 年至 2008 年前列腺电切手术切除的临床资料完整的存档蜡块, 共 101 例。其中, 良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 41 例, 高级别前列腺上皮内瘤变 (high grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN) 19 例, Pca 41 例, 年龄 56~85 岁, 平均 (73 \pm 6.5) 岁。AMACR 和 PSMA 单克隆抗体均购自福州迈新公司。

1.2 方法

采用 EnVision 二步法。通过电话成功随访 36 名 Pca 患者。在光镜下参照《诊断外科病理学》^[10] 并采用其推荐的 Gleason 系统标准进行分级、评分。

1.3 结果判定

PSMA、AMACR 阳性着色主要定位于前列腺上皮细胞胞质, 呈淡黄色~棕黄色细颗粒, 并采用半定量积分法^[11]判定结果。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件包。AMACR 组间率比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法, PSMA 染色强度在不同组别前列腺病变的表达比较采用秩和检验, PSMA、AMACR 表达与 Gleason 评分之间相关性分析采用 Spearman 等级相关检验。2 组率的检验水准 $\alpha=0.05$ 判为差异有统计学意义, 3 组率的两两比较采用 Bonferroni 法对检验水准进行校正, 校正公式为 $a'=2a/k(k-1)$, k 为参加检验的组数。相关分析采用 Crosstabs 中的 Correlate, 生存分析采用 Surviva 中的 Kaplan Meier 描述生存曲线, 以 Logrank 法检验各组间生存率。

2 结果

2.1 PSMA 在 BPH、HGPIN、Pca 中的表达

PSMA 在 BPH、HGPIN、Pca 中均有不同程度的阳性表达, 在 Pca 中的阳性表达水平分别高于 BPH 和 HGPIN 中的表达, 其差异均有统计学意义, 详见表 1 及图 1~3。AMACR 在 Pca 和 HGPIN 中的表达均明显高于 BPH 中的表达, 差异有统计学意义, 在 HGPIN 和 Pca 中的表达差异无统计学意义, 见表 2 及图 4~6。

2.2 PSMA、AMACR 表达与 PcaGleason 评分及预后的关系

Pca Gleason 评分与 PSMA 表达的阳性程度无线性相关关系。AMACR 的表达与 Pca Gleason 评分呈负相关, 见表 3。在生存分析中随着 PSMA 表达的逐渐增强, Pca 患者 1 a、3 a、5 a 生存率逐渐降低, 但不同阳性表达的生存率差异无统计学意义, AMACR 阴性表达的 Pca 患者 1 a、3 a、5 a 生存率比阳性表达的 Pca 略高, 但阳性表达和阴性表达的生存率差异无统计学意义, 见表 4 及图 7~8。

表 1 各组中 PSMA 的表达
Tab. 1 Expression of PSMA in each group

分 组	<i>n</i>	-	+	++	+++	阳性率 (%)	χ^2	<i>P</i>
BPH	41	1	17	18	5	97.6	0.946	0.331
HGPIN	19	0	6	9	4	100.0	7.812	0.005*
Pca	41	0	3	16	22	100.0	20.352	0.000 [△]

与 Pca 比较, * $P<0.05$; 与 BPH 比较, [△] $P<0.05$ 。

表 2 各组中 AMACR 的表达
Tab. 2 Expression of AMACR in each group

分 组	<i>n</i>	-	+	++	+++	阳性率	χ^2	<i>P</i>
BPH	41	40	1	0	0	2.4	21.609	0.000*
HGPIN	19	8	8	2	1	57.9	3.107	0.078
Pca	41	7	23	6	5	83	54.284	0.000 [△]

与 HGPIN 比较, * $P < 0.05$; 与 BPH 比较, [△] $P < 0.05$.

表 3 PSMA、AMACR 的表达与 PcaGleason 评分的关系
Tab. 3 The relationship of the expression of PSMA and AMACR with Pca Gleason grade

临床病理参数	<i>n</i>	PSMA				<i>P</i>	AMACR				<i>rs</i>	<i>P</i>
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		
Gleason 6 分	11	0	1	5	5	0.77	1	6	2	2	-0.430	0.005
7 分	13	0	1	4	8		2	6	4	1		
8~10 分	17	0	1	7	9		4	11	0	2		

表 4 PSMA、AMACR 的生存比较
Tab. 4 Comparison of the survival between PSMA, AMACR positive patients

项 目	年生存率 (%)			中位生存期		不同表达的生存率比较	
	1 a	3 a	5 a	生存期 (a)	95%可信区间	<i>P</i> 值	χ^2
PSMA +	100	100	0	4.674	0~4.67	0.555	1.176
++	93	77	77	-	-		
+++	84	68	57	7.421	4.44~7.42		
AMACR+	87	73	58	7.421	4.14~7.73		
-	100	80	80	-	-	0.415	0.664

检验水准 $\alpha = 0.05$.

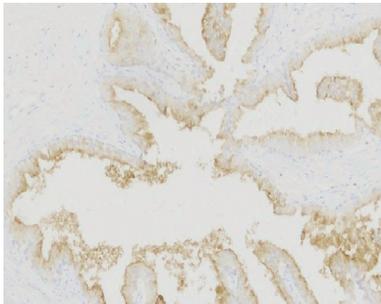


图 1 PSMA 在 BPH 中呈阳性表达 (EnVision 法, $\times 200$)
Fig. 1 Positive expression of PSMA in BPH (EnVision, $\times 200$)

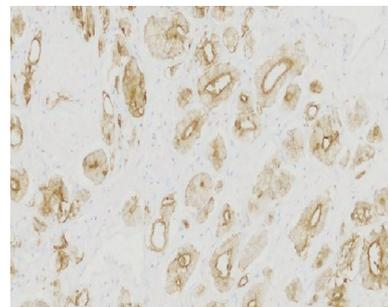


图 3 PSMA 在 Pca 中呈强阳性表达 (EnVision 法, $\times 200$)
Fig. 3 Strongly positive expression of PSMA in Pca (EnVision, $\times 20$)

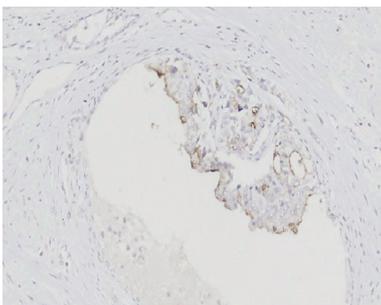


图 2 PSMA 在 HGPIN 中呈阳性表达 (EnVision 法, $\times 200$)
Fig. 2 Positive expression of PSMA in HGPIN (EnVision, $\times 200$)

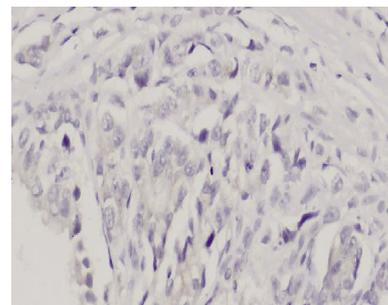


图 4 AMACR 在 HGPIN 中呈阳性表达 (EnVision 法, $\times 200$)
Fig. 4 Positive expression of AMACR in HGPIN (EnVision, $\times 200$)

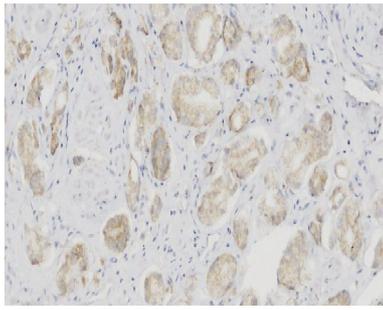


图 5 AMACR 在 Pca Gleason 3 级中呈强阳性表达 (En-Vision 法 × 200)

Fig. 5 Strongly positive expression of AMACR in grade 3 Pca Gleason (EnVision, × 200)

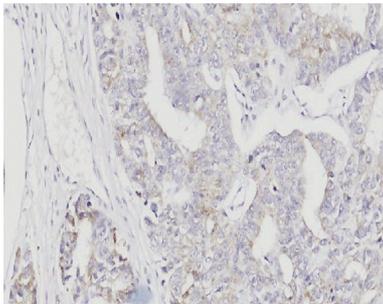


图 6 AMACR 在 Pca Gleason 4 级中呈阳性表达 (EnVision 法, × 200)

Fig. 6 Positive expression of AMACR in grade 4 Pca Gleason (EnVision, × 200)

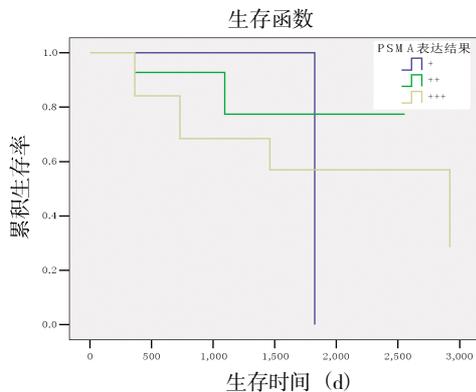


图 7 PSMA 蛋白不同阳性表达程度的 Pca 患者的生存曲线

Fig. 7 The Pca patients' survival curves of different positive expression levels of PSMA protein

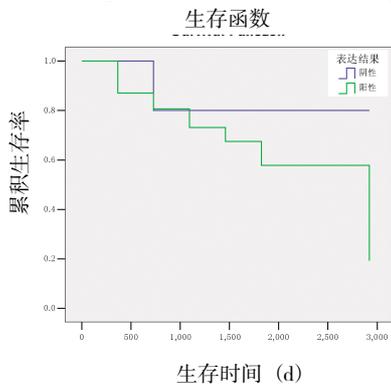


图 8 AMACR 蛋白表达阴性与阳性的 Pca 患者的生存曲线

Fig. 8 The Pca patients' survival curves of the negative and positive expression of AMACR protein

3 讨论

Pca 发病率居世界常见恶性肿瘤第 5 位, 是男性第 2 常见的肿瘤^[12]. 我国 Pca 发病率也呈上升趋势, Pca 正在影响着我国 50 岁以上男性的健康^[13,14].

PSMA 是存在于前列腺上皮细胞胞膜的一种 II 型跨膜蛋白. 国外文献报道 PSMA, 在 Pca 中的阳性率明显高于 BPH、HGPIIN, HGPIIN 和 Pca 中的表达明显高于正常前列腺组织, 但 HGPIIN 和 Pca 之间无明显差异, 其中 Marchal^[1]等发现 PSMA 表达与病理分级明显相关. Perner 等^[5]采用单因素和多因素分析了 PSMA 与 Pca 进展和复发的关系, 结果表明 PSMA 高表达是预测 Pca 进展的独立指标. 而国内学者发现 PSMA 在 BPH 和 HGPIIN、Pca 中几乎均呈阳性表达, 在 Pca 中的表达强度高于 BPH 和 HGPIIN, 其中刘蓉、路名芝等^[15]认为 PSMA 的阳性率与病理分级的高低有关. 黄文斌、王劲松等^[9]发现 PSMA 染色强度与 Gleason 评分呈正相关 ($P < 0.05$).

本实验发现 PSMA 在 BPH、HGPIIN、Pca 中均有不同程度的阳性表达, Pca 中的阳性表达水平强于 BPH 及 HGPIIN 中的表达, 其差异均有统计学意义, 在 BPH 及 HGPIIN 中表达的阳性程度基本相同, 差异无统计学意义. 因此认为, PSMA 的表达在良、恶性前列腺病变中鉴别诊断价值有限, 这与国内研究结果一致, 与国外研究结果有差异. Pca Gleason 评分与 PSMA 的表达均无相关关系. Pca PSMA 不同阳性程度表达的生存率差异无统计学意义. 因此, 笔者认为 PSMA 的表达与 Pca 的发生有一定关系, 但不能作为预测 Pca 患者预后的标记物.

AMACR 其编码基因为 p504s, 是 Pca 高度敏感和特异的阳性标记物. 温爽等^[7]认为 AMACR 的免疫活性与 Gleason 分级无关. 国内孙文国等^[16]认为 AMACR 的阳性表达在不同 Gleason 评分中有差异.

在本实验中, 笔者发现随着 Pca Gleason 评分增加, AMACR 表达水平逐渐减弱, AMACR 的表达与 Gleason 评分呈负相关, 故认为 AMACR 在 Pca 的发生及早期发展过程中起一定作用, 但其产生机制有待进一步研究证实. AMACR 表达阳性的 Pca 患者比表达阴性的患者中位生存期长, 但生存率差异无统计学意义. 因此认为, AMACR 也不能作为 Pca 患者预后预测的指标.

[参考文献]

- [1] MARCHAL C, REDONDO M, PADILLA M, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia[J]. *Histol Histopathol*, 2004, 19(3):715-718.
- [2] MHAWECH FAUCEGLIA P, ZHANG S, TERRACCIANO, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: at immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique [J]. *Histopathology*, 2007, 50 (4): 472-483.
- [3] 黄文斌, 王劲松, 黄悦, 等. 前列腺特异性膜抗原在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(2): 215~218.
- [4] 唐庆来, 姚茂银, 薛君, 等. PSMA、PSA在前列腺癌组织中的表达及其与腺癌临床分期的相关分析 [J]. *东南大学学报*[J]. 医学版, 2010, 29(1):65-69.
- [5] PEMER S, HOFER M D, KIM R, et al. Prostate specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression [J]. *Hum Pathology*, 2007, 38(5): 696-701.
- [6] 张斌, 李文光, 吴优, 等. 前列腺癌组织中前列腺特异性膜抗原基因表达的临床意义[J]. *检验医学与临床杂志*, 2011, 8(18):2207-2210.
- [7] 温爽, 盖宇, 宗华凤, 等. 前列腺癌组织p504s、E-Cadherin 和bcl-2蛋白表达及意义[J]. *大连医科大学学报*, 2013, 35(2):123-126.
- [8] 罗振国, 韩宇平, 陈向峰, 等. PTEN蛋白和p504s (AMACR) 在前列腺癌中的表达相关性及其临床意义 [J]. *中国男科学杂志*, 2009, 23(10):18-20.
- [9] 孙文国, 夏利, 蒋雷鸣, 等. TMPRESS2-ERG、AMACR 和p63 在前列腺癌中的表达及相关性[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(11):1351-1355.
- [10] STERNBERG S S. *Diagnostic Surgical Pathology* [M]. 回允中主译. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 1899-1928.
- [11] 曹立宇, 张洪福, 龚西瑜. 大肠肿瘤中P53和Bcl-2蛋白的表达 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2000, 16(3): 214-216.
- [12] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global Cancer statistics [J]. *Cancer Clin*, 2011, 61(2):69-60.
- [13] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [14] 刘明, 王建业, 万钢, 等. 1995-2008年北京医院前列腺癌诊断状况变迁 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2011, 32(8):535-538.
- [15] 刘蓉, 路名芝, 谢绮. 前列腺癌PSMA、PSCA的表达与病理分级、骨转移和预后的关系及其临床意义[J]. *实用临床医学*, 2012, 13(2):136-138.
(2014-10-09收稿)

(上接第28页)

- crocell-mediated restoration of normal human chromosome 19. *Genes, chromosomes & cancer*, 2009, 48 (10):854-864.
- [10] LAW J H, LI Y, TO K, et al. Molecular decoy to the Y-box binding protein-1 suppresses the growth of breast and prostate cancer cells whilst sparing normal cell viability [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):661-664.
- [11] LIVASY C A, KARACA G, NANDA R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(2):264-271.
- [12] PEROU C M, SORLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747-752.
- [13] CUBUKCU E, KANAT O, FATI H OLMEZ O, et al. Prognostic significance of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2/neu, Ki-67, and nm23 expression in patients with invasive breast cancer [J]. *J BUON*, 2013, 18(2):359-365.
(2014-10-10收稿)