

# 前列腺特异性抗原衍生体及前列腺癌高特异性生物标志研究现状

朱圣生<sup>1,2</sup>, 刘向云<sup>2</sup>, 孙祖越<sup>2</sup>

(1. 复旦大学药学院, 上海 200032; 2. 上海市计划生育科学研究所药理毒理学研究室, 中国生育调节药物毒理检测中心, 上海 200032)

**摘要:** 前列腺癌是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁患者生命, 影响患者生活质量, 且近年来前列腺癌患病率在我国呈显著增高趋势。因此, 前列腺癌的早期诊断成为目前临床上关注的焦点。在临床上依赖传统肝门指诊和 B 型超声等检测手段难以在前列腺癌早期将其检出, 而前列腺癌早期(诊断)生物标志能够对早期前列腺癌做出诊断; 此外, 前列腺癌其他相关生物标志亦有助于临床治疗和预后监测, 所以前列腺癌生物标志引起广大学者的广泛关注和研究。近年来, 新的前列腺癌生物标志不断出现。本文对经典生物标志前列腺特异性抗原(PSA)及其衍生体如总 PSA、PSA 速率、PSA 密度、移行区 PSA 密度、游离 PSA 百分比和年龄特异性 PSA 等进行了总结, 同时对敏感性较高和特异性较好的一些前列腺癌生物标志物 *PCA3* 基因、早期前列腺癌抗原(EPCA)、EPCA-2、 $\alpha$ -甲基酰基辅酶 A 消旋酶、肌氨酸、其他生物标志及多生物标记联合检测等进行了综述, 为前列腺癌的早期诊断和预后监测提供参考。

**关键词:** 前列腺癌; 生物标志; 进展

**中图分类号:** R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)01-0114-05

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.01.022

前列腺癌是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。据统计数据表明, 在美国 2011 年其发病率居第一位, 死亡率居第二位<sup>[1]</sup>。我国前列腺癌发病率虽明显低于欧美发达国家, 但近年来随着我国人们生活水平提高、膳食结构改变、诊断技术提高及人均寿命延长, 前列腺癌发病率在我国逐年上升, 在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中, 2003 年其发病率已跃居第三位<sup>[2-3]</sup>。

在过去的 20 年中, 一半以上患者就诊时已是前列腺癌晚期或者已发生骨转移而错过最佳治疗时期, 导致长期预后不佳<sup>[4]</sup>。现在这种现象得到极大改善, 这可能要归功于前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)被广泛用于前列腺癌筛查, 使前列腺癌的早期诊断率有了较大提高, 从而能够及时进行干预, 降低前列腺癌的病死率。前列腺癌可能是唯一因标志物而改变肿瘤病程和预后的恶性肿瘤<sup>[5]</sup>。因此, 前列腺癌生物标志的研究引起了众多学者们的关注。

PSA 是目前临床上应用最广泛的前列腺肿瘤标志物, 是前列腺组织特异性抗原, 而不是前列腺癌特异性抗原。随着 PSA 被广泛应用于临床前列腺癌诊断, 其不足之处也日益凸显, 尤其是 PSA 浓度在  $4 \sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 前列腺癌的检出率仅为 25% 左右, 活检阴性率占 70% ~ 80%, 而经确诊为前列腺癌的患者中, 有 15% 的 PSA 却低于  $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[6]</sup>。有鉴于此, 寻找一些灵敏度高、特异性强的前列腺癌生物标记物, 以便最大限度地发现有临床意义的前列腺癌, 减少潜在的、无临床意义的肿瘤检出和避免不恰当的临床处理, 是当前临

床上迫切需要解决的问题。随着学者们对前列腺癌生物标志研究的不断深入, 现已发现多种生物标志。本文在对 PSA 进行回顾的同时, 对敏感性较高和特异性较好的一些前列腺癌生物标志进行了综述, 为前列腺癌的早期诊断和预后监测提供参考。

## 1 前列腺癌生物标志

### 1.1 PSA 及其衍生体

#### 1.1.1 总 PSA

PSA 是由前列腺柱状上皮细胞和腺管上皮细胞分泌的、一种具有 237 个氨基酸残基、分子质量约为 34 ku 的单链糖蛋白。1979 年 Wang 等在前列腺组织中首次分离出此糖蛋白, 并命名为前列腺特异性抗原; 1980 年 Papsidero 等在晚期前列腺癌患者的血清中检测出 PSA。直至今日, PSA 仍是临床上应用最广泛的、用于前列腺癌的早期诊断、监测治疗及预测复发的前列腺肿瘤标志物。通常以总 PSA 值为  $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  作为是否需要进一步做组织活检的临界值, 当总 PSA 值在  $4 \sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 患者经过组织活检有 25% 被确诊为前列腺癌; 当总 PSA  $> 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 高度怀疑患有前列腺癌, 应穿刺活检进一步证实, 前列腺癌的阳性检出率约 70%<sup>[6]</sup>。随着 PSA 检查的广泛开展和对 PSA 的深入研究, 学者们逐渐发现单独依靠血清 PSA 筛检前列腺癌患者仍存在一定的假阳性和假阴性, 为了弥补 PSA 的不足, 学者们开发了 PSA 的各种衍生物, 如 PSA 速率、PSA 密度、移行区 PSA 密度、游离 PSA 百分比、年龄特异性 PSA、半衰期、最低点、倍增时间及升高时间等<sup>[7]</sup>。

#### 1.1.2 PSA 速率

Carter 等<sup>[8]</sup>在 1992 年提出 PSA 速率的概念, 即是 PSA 单位年内变化的情况( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{a}^{-1}$ ), 用来提高 PSA 检测前列腺癌的能力。研究表明, 前列腺癌患者与非前列腺癌患者的 PSA 速率差异较大, 当 PSA  $< 4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  及 PSA 速

**基金项目:** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09301-005); 上海市实验动物创新行动计划项目(11140901302)

**作者简介:** 朱圣生(1984-), 男, 博士研究生, 主要从事药代动力学和毒代动力学研究; 孙祖越(1964-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事前列腺药理毒理学研究、药物生殖药理毒理学研究和新药临床前安全性评价。

**通讯作者:** 孙祖越, E-mail: sunzy64@163.com, Tel: (021) 64043044

率  $>0.4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{a}^{-1}$  时,提示前列腺癌阳性概率较大;当 PSA 值处于  $4\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  之间而 PSA 速率  $\geq 0.75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{a}^{-1}$  时强烈提示前列腺癌的存在<sup>[9]</sup>。PSA 速率可结合 PSA 浓度来判断患者是否需要前列腺活检。

### 1.1.3 PSA 密度

PSA 密度是指单位体积前列腺的 PSA 含量,恶性细胞分泌的 PSA 是良性细胞的 10 倍以上,且前列腺体积大小与 PSA 分泌量呈正相关。为了排除前列腺体积对 PSA 的影响,有人提出了 PSA 密度这个概念,当血清 PSA 超出该体积前列腺应有的 PSA 上限时,即可怀疑前列腺癌的存在<sup>[10]</sup>。

### 1.1.4 移行区 PSA 密度

移行区 PSA 密度是血清 PSA 浓度与前列腺移行区体积比。随着年龄的增长,移行区前列腺体积不断增大,此时若周边区出现了前列腺癌便会影响前列腺移行区体积,从而使移行区 PSA 密度产生变化。Janane 等<sup>[11]</sup>研究发现,当 PSA 浓度处于  $4\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,而前列腺体积大于  $30 \text{cm}^3$  时,应用移行区 PSA 密度可以提高患者前列腺癌检测的特异性;此时若患者前列腺体积小于  $30 \text{cm}^3$ ,应用游离 PSA 百分比可以提高患者前列腺癌检测的特异性。

### 1.1.5 游离 PSA 百分比

血清中 PSA 有游离 PSA 和复合 PSA 两种形式,游离 PSA 水平可以反映前列腺正常的生理功能,复合 PSA 水平则可以作为前列腺疾病的标记物。当游离 PSA 百分比(游离/总)下降时,患者患有前列腺癌的可能性增加。当患者 PSA 水平在  $4\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  且以 0.25 为界值时,可减少 20% 患者不必要活检,且前列腺癌检出率为 95%<sup>[12-14]</sup>。为提高诊断的特异性,推荐在年龄大于 70 岁时,取游离 PSA 百分比/总比值为 0.16 作临界值;在年龄小于 70 岁时,取游离 PSA 百分比比值为 0.20 作临界值<sup>[15]</sup>。游离 PSA 百分比比值在临床实践中的效用和应用仍在研究中。

### 1.1.6 年龄特异性 PSA

随着年龄的增长,PSA 水平也会相应升高。因此,对不同年龄段的人群,PSA 的参考范围应有所不同。在年龄对 PSA 水平产生影响的同时,种族的差异也不容忽视。美国肿瘤协会推荐了不同种族的各种年龄段 PSA 的参考范围<sup>[16]</sup>(表 1)。与年龄相结合的 PSA 范围是否比标准 PSA 界值 ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 更有利于前列腺癌的检出,这个观点还有待进一步证实。

## 1.2 PCA3 基因

PCA3 基因定位于人类染色体 9q21~22,在前列腺上皮细胞内表达的一种非编码 mRNA,全长约 25 kb,包含 4 个外显子和 3 个内含子。外显子 3 和 4 可能是 PCA3 (pros-

tate cancer antigen 3) 的特异性区域,1999 年 Bussemakers 等<sup>[17]</sup>在比较前列腺癌和正常前列腺组织的 mRNA 表达谱时发现的 DD3 基因(differential display code 3)基因,起初命名为 DD3,随后为显示它与前列腺癌的联系更名为 PCA3。由于 PCA3 具有前列腺组织特异性和前列腺癌特异性,目前被认为是最佳的前列腺癌特异性基因,其在正常前列腺组织中低表达而在人体其他正常组织中不表达;在前列腺癌组织中高表达,并且可以在前列腺癌组织的血液、尿液和精液中检测到 PCA3;而在其他肿瘤组织中的表达极其微量<sup>[17]</sup>。RNA 印迹技术对 56 例前列腺癌根治术手术切除前列腺癌组织标本进行分析,发现其中有 53 例高水平表达 DD3mRNA,并且在同一标本肿瘤区域内的 DD3mRNA 的表达水平是邻近良性组织的 10~100 倍。Landers 等<sup>[18]</sup>用 RT-PCR 定量检测前列腺癌组织中的 DD3mRNA,证实前列腺癌组织中 DD3 是良性前列腺增生组织的 140 倍。Fradet 等<sup>[19]</sup>对 443 例患者进行活检,其中 94 例 PSA  $<4.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的患者中,PCA3 检测前列腺癌的敏感度是 74%,特异度是 91%;当 PSA 介于  $4\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时,其敏感度是 58%,特异度是 91%;当 PSA  $>10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时,其敏感度是 79%,特异度是 80%。因此,与 PSA 相比,PCA3 基因是一种前列腺癌特异性很强的基因,使用 PCA3 基因作为诊断前列腺癌的肿瘤标志将可能比 PSA 有更好的敏感性及特异性。

研究还发现,PCA3 在预测前列腺癌的准确性优于其他肿瘤标志,可作为穿刺活检可靠的参考指标从而降低不必要的活检例数<sup>[20]</sup>。PCA3 分数 = (PCA3mRNA)/(PSAmRNA) × 1000。Wu 等<sup>[21]</sup>对 570 例行前列腺穿刺活检患者进行尿液 PCA3mRNA 检测,并定量分析 PCA3,研究发现,当 PCA3 分数  $<5$  时,活检阳性率为 14%;当 PCA3 分数  $>100$  时,活检阳性率为 69%,表明 PCA3 分数与前列腺穿刺活检阳性率呈正相关。综上所述,PCA3 是非常有潜力的、可作为前列腺癌的一项特异性早期诊断、预后监测的生物标志,但是需要进一步的实验去证明它的临床应用价值。

## 1.3 早期前列腺癌抗原 (early prostate cancer antigen, EPCA) 和 EPCA-2

EPCA 及其亚型 EPCA-2 是在前列腺癌中可以被检测到的一组核基质蛋白,可以决定细胞核形态和结构,是近年来被认为是最有价值的前列腺癌肿瘤标志物之一。Getzenberg 等<sup>[22]</sup>在 1991 年和 Dhir 等<sup>[23]</sup>在 2004 年分别证明了 EPCA 具有高度前列腺癌特异性。Paul 等<sup>[24]</sup>对 46 例(其中包括 12 例前列腺癌、6 例膀胱癌、2 例结肠癌、1 例肾癌、7 例脊索损害、2 例仅有前列腺炎而无其他泌尿系疾病和 16 例健康志愿者)血浆标本中的 EPCA 进行检测,实验结果表明,EPCA 检测前列腺癌的敏感度为 92%,特异度 94%。Uetsuki 等<sup>[25]</sup>

表 1 不同种族各种年龄段前列腺特异性抗原浓度的参考范围

年龄	白种人		黑种人		亚州人	
	PSA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	特异性/ %	PSA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	特异性/ %	PSA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	特异性/ %
40-49	0.0-2.5	95	0.0-2.0	93	0.0-2.0	95
50-59	0.0-3.5	95	0.0-4.0	88	0.0-3.0	95
60-69	0.0-4.5	95	0.0-4.5	81	0.0-4.0	95
70-79	0.0-6.5	95	0.0-5.5	78	0.0-5.0	95

在 50 例局限性前列腺癌和 10 例膀胱癌对照性研究中证实了上述结果,94% 的前列腺癌组织 EPCA 表达阳性,而对照组全部阴性表达,并且 EPCA 的表达强度与前列腺癌的分级和分期无相关性;而大约 86% “正常”前列腺癌旁组织 EPCA 也阳性表达。因此,EPCA 表达被认为是前列腺癌发病过程中的早期事件,有利于早期诊断。

Leman 等<sup>[26]</sup>采用 ELISA 法发现 EPCA 的亚型 EPCA-2, EPCA-2 诊断前列腺癌的敏感性和特异性分别为 94% 和 92%,而同组的 PSA 的特异性只有 65%。该法能够在 PSA 筛选的基础上区分出前列腺癌与前列腺增生,也能够在 PSA 检测结果正常者中发现前列腺癌患者。EPCA-2 甚至还能够在区分器官局限性和非局限性前列腺癌,AUC-ROC 为 0.89,而同组的 PSA 的 AUC-ROC 仅为 0.62。因此,EPCA-2 将可能有助于侵袭性前列腺癌的诊断。综上所述,EPCA 及其亚型 EPCA-2 这一组新的前列腺癌血清学标志,具有非常巨大的潜力。

#### 1.4 $\alpha$ -甲基酰基辅酶 A 消旋酶 ( $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase, AMACR)

AMACR 是一种细胞质内的蛋白。AMACR 存在于线粒体和过氧化物酶体上,参与脂肪酸和脂肪酸衍生物的  $\beta$  氧化等。它的基因 (P504) 定位于染色体 5p13。2001 年 Jiang 等<sup>[27]</sup>首先将 AMACR 用免疫组织化学方法引入前列腺癌的临床病理诊断,认为其是一种具有高度敏感性和特异性的前列腺癌的阳性生物标志,当时报道其阳性预测值为 100%。Sreekumar 等<sup>[28]</sup>通过蛋白质芯片、免疫印迹和 ELISA 三种技术方法分别对前列腺癌患者和对照者进行血清 AMACR 检测,结果显示前列腺癌患者血清 AMACR 浓度明显高于对照组,尤其是在 PSA 水平为  $4 \sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时,抗 AMACR 抗体浓度的上升能将前列腺癌显著从健康人群中区分出来,其诊断的敏感性和特异性分别为 61.6% 和 71.8%。Ouyang 等<sup>[29]</sup>发现,在前列腺癌旁正常组织的腺体中 AMACR 也有一定程度的表达,其程度与其与肿瘤组织的距离呈负相关。然而,AMACR 作为早期诊断前列腺癌的生物标志,其主要缺点是在其他正常组织和恶性肿瘤组织中也会表达 AMACR,这势必会降低 AMACR 筛查前列腺癌的特异性,常规的前列腺活检病理诊断,有时很难将高级别前列腺上皮内瘤和前列腺癌进行区分,需要与前列腺基底细胞标志物 CK34 $\beta$ E12 (高分子质量细胞角蛋白抗体) 或 p63 联合使用,相互弥补不足,才能提高诊断的准确率。Gumulec 等<sup>[30]</sup>和 Daoud 等<sup>[31]</sup>应用 AMACR 联合 p63 或 CK34 $\beta$ E12 对前列腺癌进行诊断,发现其敏感性和特异度均大于 97%。由此看来,将 AMACR 和 p63 及 CK34 $\beta$ E12 联合使用,可以明显提高诊断准确率,特别是在前列腺癌与癌前期病变以及类似癌的良好病变的鉴别诊断方面有着重要的临床应用价值。

#### 1.5 肌氨酸

肌氨酸是甘氨酸的甲基化衍生物,是肌肉和其他组织自然产生的氨基酸,很少出现在尿液中。2009 年 Sreekumar 等<sup>[32]</sup>对 1126 个样本(包括良性前列腺增生、前列腺癌和已发生前列腺癌转移的患者的前列腺组织的尿液和血浆)进行代谢产物检测,结果表明,肌氨酸在前列腺癌患者的组织细胞中浓度显著升高,且在前列腺癌患者的尿样中很容易被检测出来,这使得肌氨酸有可能成为前列腺癌诊断的一个极具临床诊断价值的肿瘤标志。该研究认为,肌氨酸参与了前

腺的癌变过程,是前列腺癌恶性进展并发生转移时显著增高的一种肿瘤代谢产物,在侵袭性前列腺癌的尿液中可以检测出来,在惰性前列腺癌患者尿液中则浓度极低。同时,采用基因敲除方法去除肌氨酸生成过程的关键酶后,前列腺癌的侵袭性则相对减弱,采用外源性因素人工导致肌氨酸含量升高后,可以诱导良性前列腺上皮细胞表型发生恶变。该结果表明肌氨酸可能是前列腺癌肿瘤细胞侵袭和进展阶段的一种潜在代谢产物,可能能够作为前列腺癌的无创性筛查指标。而 Jentzmik 等<sup>[33-35]</sup>对 106 例前列腺癌患者和 33 例前列腺活检阴性患者进行尿液肌氨酸检测和前列腺癌病理危险性分析后指出,肌氨酸是一种自然代谢产物,没有前列腺组织特异性,它不能作为筛查前列腺癌指标,也不能用于前列腺癌和良性前列腺增生的鉴别诊断和不能区分侵袭性和非侵袭性前列腺癌。Sreekumar 等<sup>[32]</sup>和 Jentzmik 等<sup>[33]</sup>得出不同的结论,可能归因于他们所取的尿段标本不一致,Sreekumar 等取的是尿液的沉积物,而 Jentzmik 等取的是尿液的上清液。我们应对肌氨酸的生成代谢途径做进一步详尽的研究,看其能否作为前列腺癌的无创筛查指标。

#### 1.6 其他生物标志

除上述敏感性好和特异性高的前列腺癌生物标志物外,还有一些敏感性稍差和特异性稍弱的生物标志物,如前列腺特异 G 蛋白偶联受体 (PSGR);膜联蛋白 A3;遗传性前列腺癌 1 (HPC1);高尔基磷蛋白 2 (GOLPH2);跨膜丝氨酸蛋白酶 2 基因与 ETS 相关基因融合 (TMPRSS2-ERG);谷胱甘肽-S-转移酶  $\pi$  1 (GSTP1);丝氨酸胺酶抑制因子 (SPINK1);胸腺素  $\beta$ 15 (thymosin beta 15, T $\beta$ 15);人类腺体激素释放酶 2 (hK2);前列腺干细胞抗原 (PSCA);前列腺特异性膜抗原 (PSMA);高分子质量细胞角蛋白抗体 (CK34 $\beta$  E12)。

## 2 多生物标志联合检测

癌症其复杂多变的生物学特性决定了单一标志检测的局限性,多种标志联合检测将极大地提高前列腺癌诊断的敏感性和特异性。Salagierski 等<sup>[36]</sup>的研究表明,同时检测尿液中的 TMPRSS2: ERG 融合基因和 PCA3,能改善前列腺癌诊断的敏感性。Roobol 等<sup>[37]</sup>联合检测尿沉积物中 GOLPH2, SPINK1, PCA3 和 TMPRSS2: ERG 融合基因转录体,也比单独检测 PSA 或 PCA3 能更有效地发现前列腺癌。Rigau 等<sup>[38]</sup>收集了 PSA  $>4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  或肛门指检异常而准备行前列腺活检 215 例患者的尿液标本,进行了 PCA3 和 PSGR 检测,其各自诊断前列腺癌结果的 AUC 分别是 PCA3: 0.66, PSGR: 0.68;而两个指标联合 AUC 是 0.73。Cao 等<sup>[39]</sup>收集了 143 例 PSA  $>4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  或肛门指检异常患者尿液标本,进行尿 PSA, PCA3, TMPRSS2: ERG, 膜联蛋白 A3 和肌氨酸检测,结果显示多个标志联合筛查提示有最高的 AUC。综上所述,可以预测多种标志的联合检测将显著提高前列腺癌诊断的准确率,是未来进行肿瘤诊断和早期筛选研究的重要发展方向。

## 3 总结与展望

本文对前列腺癌的一些敏感性和特异性较好的生物标

志进行了综述,包括血清标志(PSA、总 PSA、PSA 密度、PSA 速率、移行区 PSA 密度和 EPCA),组织标志 AMACR 和尿液标志(PCA3 和肌氨酸)等。前列腺癌生物标志的研究虽取得了重大进展,但是尚无一生物标志非常理想。还有,大部分标志物筛查前列腺癌和非前列腺癌的参考范围和阈值还有待确定,这仍需要多次大规模的临床实验研究才能较准确地确定。因此,今后的研究方向应主要侧重以下几个方面:①多中心联合筛查、验证现有有潜力的生物标志;②发现敏感性更高、特异性更好的生物标志;③利用高通量技术发展多瘤标联合检测方法以便提高前列腺癌的早期诊断、判断预后和监测治疗效果的能力。随着研究的进一步深入,相信在不久的将来会摸索出一套行之有效的、真正具有临床意义的早期筛查前列腺癌的方法。

#### 参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, **62**(1):10-29.
- [2] Sun YH. Progress in the diagnosis and treatment of prostate cancer[J]. *Shanghai Med J*(上海医学), 2011, **34**(07):487-488.
- [3] Sun YH. The current status of prostate cancer in China[J]. *Chin J Urol*(中华泌尿外科杂志), 2004, **25**(02):77-80.
- [4] Thomas JA 2nd, Gerber L, Bañez LL, Moreira DM, Rittmaster RS, Andriole GL, et al. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE Study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, **21**(4):576-581.
- [5] Leman ES, Getzenberg RH. Biomarkers for prostate cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2009, **108**(1):3-9.
- [6] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <or =4.0 ng per milliliter[J]. *N Engl J Med*, 2004, **350**(22):2239-2246.
- [7] Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for prostate cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, **60**:139-151.
- [8] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease[J]. *JAMA*, 1992, **267**(16):2215-2220.
- [9] Choi SY, Chang IH, Kim YS, Kim TH, Kim W, Myung SC. Prostate specific antigen velocity per prostate volume: a novel tool for prostate biopsy prediction[J]. *Urology*, 2011, **78**(4):874-879.
- [10] Chen CS, Wang SS, Li JR, Cheng CL, Yang CR, Chen WM, et al. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2011, **74**(12):552-555.
- [11] Janane A, Hajji F, Ismail T, Jawad C, Elondo JC, Dakka Y, et al. Usefulness and predictive value of PSA density, adjusted by transition zone volume, in men with PSA levels between 2 and 4 ng/ml[J]. *Actas Urol Esp*, 2012, **36**(2):93-98.
- [12] Lee BH, Hernandez AV, Zaytoun O, Berglund RK, Gong MC, Jones JS. Utility of percent free prostate-specific antigen in repeat prostate biopsy[J]. *Urology*, 2011, **78**(2):386-391.
- [13] Kim DI, Song JM, Chung HC. Clinical significance of free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio in advanced prostate cancer patients with PSA less than 0.1 ng/ml after hormone treatment[J]. *Korean J Urol*, 2012, **53**(3):149-153.
- [14] Chu JH, Sun ZY, Meng XL, Wu JH, He GL, Liu GM, et al. Differential metastasis-associated gene analysis of prostate carcinoma cells derived from primary tumor and spontaneous lymphatic metastasis in nude mice with orthotopic implantation of PC-3M cells[J]. *Cancer Lett*, 2006, **233**(1):79-88.
- [15] Wang Y, Zhou WS. Progress in diagnosis method of prostate cancer[J]. *Clin J General Prac*(中华全科医学), 2010, **8**(03):366-367.
- [16] Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going[J]. *J Urol*, 1999, **162**(2):293-306.
- [17] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 1999, **59**(23):5975-5979.
- [18] Landers KA, Burger MJ, Tebay MA, Purdie DM, Scells B, Samarutunga H, et al. Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, **114**(6):950-956.
- [19] Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer[J]. *Urology*, 2004, **64**(2):311-316.
- [20] Nyberg M, Ulmert D, Lindgren A, Lindström U, Abrahamsson PA, Bjartell A. PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: a validation study on a Swedish patient population[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2010, **44**(6):378-383.
- [21] Wu AK, Reese AC, Cooperberg MR, Sadetsky N, Shinohara K. Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, **15**(1):100-105.
- [22] Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EY, Coffey DS. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate[J]. *Cancer Res*, 1991, **51**(24):6514-6520.
- [23] Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, Acquafondata M, Landsittel D, Masterson R, et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies[J]. *J Urol*, 2004, **171**(4):1419-1423.
- [24] Paul B, Dhir R, Landsittel D, Hitchens MR, Getzenberg RH. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(10):4097-4100.
- [25] Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, Haba R, Ishikawa M, Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate[J]. *J Urol*, 2005, **174**(2):514-518.
- [26] Leman ES, Magheli A, Cannon GW, Mangold L, Partin AW, Getzenberg RH. Analysis of a serum test for prostate cancer that detects a second epitope of EPCA-2[J]. *Prostate*, 2009, **69**(11):1188-1194.
- [27] Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma[J]. *Am J surg Pathol*, 2001, **25**(11):1397-1404.
- [28] Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, Bhagavathula S, Harwood J, Giacherio D, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, **96**(11):834-843.
- [29] Ouyang B, Leung YK, Wang V, Chung E, Levin L, Bracken B, et al.  $\alpha$ -Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues[J]. *Urology*, 2011, **77**(1):249.e1-e7.
- [30] Gumulec J, Masarik M, Krizkova S, Hlavna M, Babula P, Hrabec R, et al. Evaluation of alpha-methylacyl-CoA racemase, metallothionein and prostate specific antigen as prostate cancer prognostic markers[J]. *Neoplasma*, 2012, **59**(2):191-201.
- [31] Daoud NA, Li G, Evans AJ, van der Kwast TH. The value of triple antibody (34 $\beta$ E12 + p63 + AMACR) cocktail stain in radical prostatectomy specimens with crushed surgical margins[J]. *J Clin Pathol*, 2012, **65**(5):437-440.
- [32] Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine

- in prostate cancer progression[J]. *Nature*, 2009, **457**(7231):910-914.
- [33] Jentzmik F, Stephan C, Miller K, Schrader M, Erbersdobler A, Kristiansen G, *et al.* Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours[J]. *Eur Urol*, 2010, **58**(1):12-18, 20-21.
- [34] Jentzmik F, Stephan C, Lein M, Miller K, Kamlage B, Bethan B, *et al.* Sarcosine in prostate cancer tissue is not a differential metabolite for prostate cancer aggressiveness and biochemical progression[J]. *J Urol*, 2011, **185**(2):706-711.
- [35] Liu XY, Yang RF, Hu WJ, Wang JJ, Xie CJ, Xu YW, *et al.* Establishment of a nude mouse model of ovarian cancer with a human ovarian cancer OC-3-VGH cell line[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin* (中国实验动物学报), 2009, **17**(2):108-110.
- [36] Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2: ERG gene fusion[J]. *J Urol*, 2012, **187**(3):795-801.
- [37] Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine[J]. *Acta Oncol*, 2011, **50**(Suppl 1):85-89.
- [38] Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sanchez A, *et al.* PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine[J]. *Prostate*, 2010, **70**(16):1760-1767.
- [39] Cao DL, Ye DW, Zhang HL, Zhu Y, Wang YX, Yao XD. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2011, **71**(7):700-710.

## Progress in prostate specific antigen derivatives and biomarkers with high specificity for prostate cancer

ZHU Sheng-sheng<sup>1,2</sup>, LIU Xiang-yun<sup>2</sup>, SUN Zu-yue<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pharmacology and Toxicology, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, National Evaluation Center for the Toxicology of Fertility Regulation Drugs, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Prostate cancer is the most common genitourinary malignancy in men. Prostate cancer can threaten a patient's life and seriously affect a patient's quality of life and the incidence of prostate cancer increased significantly in China through the last decade, so early diagnosis of prostate cancer has become the clinical focus. The early-stage prostate cancer, can not be detected by the traditional testing such as digital rectal examination, ultrasonic examination, which can be detected by biomarker of early detection of prostate cancer. Other biomarkers can also be helpful for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. And then, many investigators focused on seeking biomarkers that have higher sensitivity and specificity, new biomarkers are increasing. In this paper, we review the progress of prostate specific antigen (PSA) and its derivatives (total PSA, PSA velocity, PSA density, PSA density in transition zone, free PSA, age specific PSA, *etc*), and summarize some promising biomarkers (*PCA3*, early prostate cancer antigen, early prostate cancer antigen-2,  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase, sarcosine, other biomarkers and detection of multiple biomarkers, *etc*), which have higher sensitivity and specificity for prostate cancer, which may be helpful for the early diagnosis and prognostic monitoring of patients with prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer; biomarker; progress

**Foundation item:** The project supported by National Science and Technology Major Project of Original New Drug Research of China (2011ZX09301-005); and Shanghai "Innovative Action Plan" Experimental Animal Study (11140901302)

**Corresponding author:** SUN Zu-yue, E-mail: sunzy64@163.com, Tel: (021)64043044

(收稿日期: 2012-06-13 接受日期: 2012-07-23)

(本文编辑: 乔虹)