

· 临床研究 ·

前列腺癌患者血清睾酮水平与前列腺穿刺活检阳性的相关性

王建强, 韩 湘, 李 航

(汉中市人民医院泌尿外科, 陕西汉中 723000)

Correlation between total serum testosterone level and positive prostate biopsy in patients with prostate cancer

WANG Jian-Qiang, HAN Xiang, LI Hang

(Department of Urology, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the correlation between total serum testosterone level and positive prostate biopsy in order to provide a theoretical basis for the selection of individualized treatment options. **Methods** The clinical data of 113 patients who underwent prostate biopsy during Sep. 2015 and Mar. 2019 were collected, including age, body weight, serum total prostate specific antigen (tPSA), serum total testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin. The effects of these indicators on the positive rate of prostate biopsy were observed. **Results** Prostate cancer was detected in 89 patients, and the positive rate was 78.76%. Compared with the negative group, the positive group had elevated serum tPSA [(12.42 ± 4.64) vs. (5.35 ± 1.66) ng/mL, $P < 0.001$] and prolactin [(8.55 ± 2.48) vs. (6.91 ± 1.92) ng/L, $P = 0.003$], but decreased total testosterone level [(12.64 ± 3.28) vs. (16.85 ± 3.37) nmol/L, $P < 0.001$]. Multivariate analysis indicated that tPSA [$P < 0.001$, $OR = 3.383(1.924 - 5.342)$] and serum testosterone [$P = 0.038$, $OR = 1.361(1.124 - 1.927)$] were independent predictors of positive prostate biopsy. The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the tPSA level was positively correlated with risk of positive biopsy. The area under the curve (AUC) was 0.989, optimal cut-off value was 8.022, sensitivity was 87.5% and specificity was 98.88%. The total testosterone level was negatively correlated to risk of positive biopsy. The AUC was 0.786, optimal cut-off value was 17.85, sensitivity was 66.67% and specificity was 78.65%, with statistical differences ($P < 0.001$). **Conclusion** Low serum testosterone prostate cancer and testosterone.

KEY WORDS: prostate cancer; serum testosterone; prostate specific antigen; sex hormone; biopsy

摘要: **目的** 探讨血清总睾酮水平与前列腺穿刺活检阳性之间的相关性,为临床个体化治疗方案的选择提供理论依据。 **方法** 2015年9月至2019年3月期间在汉中市人民医院泌尿外科接受前列腺穿刺活检的患者,收集患者的年龄、血清总前列腺特异性抗原(tPSA)及性激素等相关资料,观察这些指标对前列腺穿刺活检阳性率的影响。 **结果** 在113例患者中,前列腺癌(PCa)患者检出率共89例,穿刺阳性率为78.76%。与穿刺阴性组比较,患者血清tPSA [(12.42 ± 4.64) vs. (5.35 ± 1.66) ng/mL, $P < 0.001$]和催乳素水平 [(8.55 ± 2.48) vs. (6.91 ± 1.92) ng/L, $P = 0.003$]升高与前列腺穿刺活检阳性有关,而总睾酮激素水平下降与前列腺穿刺活检阳性有关 [(12.64 ± 3.28) vs. (16.85 ± 3.37) nmol/L, $P < 0.001$]。多变量分析证实tPSA [$P < 0.001$, $OR = 3.383(1.924 \sim 5.342)$]和血清睾酮 [$P = 0.038$, $OR = 1.361(1.124 \sim 1.927)$]是预测前列腺穿刺活检阳性的独立预测因子。受试者工作曲线(ROC)显示tPSA水平与前列腺穿刺阳性风险呈正相关,曲线下面积(AUC)为0.989,最佳截断值为8.022,敏感度和特异度分别为87.5%和98.88%;总睾酮激素水平与前列腺穿刺阳性风险呈负相关,AUC为0.786,最佳截断值为17.85,敏感度和特异度分别为66.67%和78.65%,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。 **结论** 低血清睾酮激素与前列腺穿刺检测PCa的风险有关,这些结果可能揭示了PCa与睾酮两者关系的潜在机制。

关键词: 前列腺癌;血清睾酮;前列腺特异性抗原;性激素;活检

中图分类号:R691.9

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.04.011

前列腺癌(prostate cancer, PCa)为欧美发达国家男性最常见的恶性肿瘤之一,居男性癌症发病第1位和死亡第2位^[1],且我国PCa发病率呈明显上升

趋势^[2]。雄激素剥夺治疗是治疗转移性PCa的一线治疗方法,也可证实PCa对雄激素去除的反应性^[3-4]。随着关于雄激素与PCa临床研究的深入,人们发现低血清雄激素水平与PCa进展相关^[5-7]。此外,低血清雄激素水平也是预测雄激素难治性PCa和PCa根治术后生化复发的标记物^[8-9]。为了进一步了解雄激素与PCa的关系,我们回顾性分析前列

收稿日期:2019-06-13

修回日期:2020-01-05

通信作者:李航,副主任医师。E-mail:gdf085da@163.com

作者简介:王建强,硕士研究生,主治医师。研究方向:泌尿系肿瘤。

E-mail:641649733@qq.com

腺穿刺阳性检出率与医疗干预前血清雄激素水平之间的关系,现报告如下以供同行参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本次临床研究包括2015年9月至2019年3月期间接受前列腺穿刺活检的113例患者。纳入标准:①经前列腺穿刺活检或术后病理确诊为PCa,并在我院完成开放性或腹腔镜前列腺根治性切除术;②PCa临床分期明确,依据2002版TNM分期;③术前未接受新辅助放化疗、术后未接受辅助放化疗;④按时来我院接受术后随访;⑤符合前列腺穿刺指征的患者。排除标准:①既往使用5 α -还原酶抑制剂、促黄体激素-释放激素类似物等;②既往使用了睾酮替代物;③既往有前列腺局部放疗史;④未签署知情同意书的患者。本研究已经过我院医学伦理委员会通过并批准执行。

1.2 资料收集 收集患者的一般资料如患者年龄、体重指数及前列腺穿刺结果;收集患者相关实验室指标如前列腺总特异抗原(total prostate specific antigen, tPSA)、血清总睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素、催乳素。在前列腺穿刺活检前收集血标本。通过直接化学发光测试血清性激素水平,并通过酶发光法测试tPSA水平。催乳素值参考范围3.07~20.05 $\mu\text{g/L}$,卵泡刺激素值参考范围1.0~14.0 IU/L,黄体生成素值参考范围2.1~10.0 IU/L,血清总睾酮值参考范围9~29 nmol/L。

1.3 前列腺穿刺活检 采用经直肠B超引导下前列腺穿刺,穿刺共12针。穿刺结束后将活检组织标本固定过夜(在10%中性缓冲甲醛中),并送我院病理科检查。如穿刺结果为前列腺肿瘤,病理学以Gleason评分对前列腺肿瘤进行分级。

1.4 统计学方法 统计学采用SPSS 17.0软件包进行数据处理。计量指标用 $\bar{x} \pm s$ 描述、*t*检验统计分析;多变量非条件Logistic回归模型用于评估预测前列腺穿刺阳性的预测。受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic, ROC)进一步评估预测前列腺穿刺阳性的价值,灵敏度和特异性用于评估预测前列腺穿刺阳性的真实性和可靠性,通过使用Z检验测ROC曲线的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清睾酮预测前列腺穿刺阳性的单因素分析

本研究最终纳入113例患者。其中前列腺穿刺活检证实为PCa患者共89例,穿刺阳性率为78.76%。

依据前列腺穿刺结果,将研究人群分为阳性组和阴性组,研究结果显示年龄($P = 0.582$)、体重指数($P = 0.298$)、血清卵泡刺激素($P = 0.648$)及黄体生成素($P = 0.162$)对前列腺穿刺结果没有影响;血清tPSA($P < 0.001$)和催乳素水平($P = 0.003$)升高与前列腺穿刺活检阳性有关,而总睾酮激素水平下降与前列腺穿刺活检阳性有关($P < 0.001$),见表1。

表1 血清睾酮预测前列腺穿刺活检阳性的单因素分析

指标变量	前列腺穿刺活检		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	阳性组 (<i>n</i> =89)	阴性组 (<i>n</i> =24)		
年龄(岁)	66.52 \pm 5.82	67.32 \pm 7.84	0.553	0.582
体重指数	21.33 \pm 4.89	22.40 \pm 2.01	1.046	0.298
tPSA(ng/mL)	12.42 \pm 4.64	5.35 \pm 1.66	7.279	0.000
总睾酮激素(nmol/L)	12.64 \pm 3.28	16.85 \pm 3.37	-4.456	0.000
卵泡刺激素(IU/L)	6.52 \pm 1.95	6.32 \pm 1.68	0.458	0.648
黄体生成素(IU/L)	4.12 \pm 1.23	4.53 \pm 1.39	1.409	0.162
催乳素(ng/L)	8.55 \pm 2.48	6.91 \pm 1.92	3.002	0.003

tPSA:前列腺特异性抗原。

2.2 血清睾酮预测前列腺穿刺活检阳性的多因素分析

将单因素分析得出的血清tPSA、催乳素及总睾酮激素指标进行多变量逻辑回归分析,结果显示血清催乳素($P = 0.615$)并不是预测前列腺穿刺活检阳性的独立预测因子;tPSA($P < 0.001$)和总睾酮激素($P = 0.038$)是预测前列腺穿刺活检阳性的独立预测因子。多变量分析证实tPSA [$P < 0.001$, $OR = 3.383(1.924 \sim 5.342)$]和血清睾酮 [$P = 0.038$, $OR = 1.361(1.124 \sim 1.927)$]是预测前列腺穿刺活检阳性的独立预测因子(表2)。

表2 血清睾酮预测前列腺穿刺活检阳性的多因素分析

变量	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
tPSA	3.383	1.924~5.342	0.000
总睾酮激素	1.361	1.124~1.927	0.038
催乳素	0.862	0.584~1.327	0.615

OR: odds ratio, 比值比; 95%*CI*: 95% confidence interval, 95%可信区间; tPSA: 前列腺特异性抗原。

2.3 血清睾酮预测前列腺穿刺阳性的临床价值

ROC曲线预测前列腺穿刺阳性风险的临床预测因子的曲线下面积(area under the curve, AUC)如图1、表3所示;tPSA水平与前列腺穿刺阳性风险呈正相关,AUC为0.989,最佳截断值为8.022,敏感度和特异度分别为87.50%和98.88%,具有统计学差异($P < 0.001$);此外,总睾酮激素水平与前列腺穿刺阳性

风险呈负相关, AUC 为 0.786, 最佳截断值为 17.85, 敏感度和特异度分别为 66.67% 和 78.65%, 差异具

表 3 血清睾酮预测前列腺穿刺活检阳性的诊断价值

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
tPSA	0.989	0.974~0.998	>8.022	87.50	98.88	<0.001
总睾酮激素	0.786	0.687~0.884	<17.85	66.67	78.65	<0.001

AUC: 曲线下面积; tPSA: 前列腺特异性抗原。

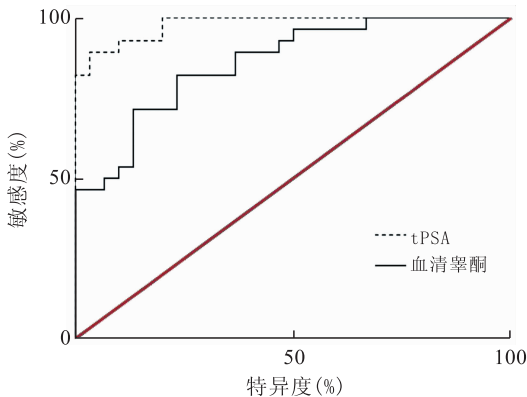


图 1 预测前列腺穿刺活检阳性的 ROC 曲线

3 讨论

本回顾性研究评估了血清总睾酮水平与前列腺穿刺活检阳性之间关系, 结果显示低血清总睾酮水平是预测前列腺穿刺阳性患者的独立预测因子, 此外 tPSA 水平也与前列腺穿刺阳性相关。这些结果可能揭示了 PCa 与睾酮两者关系的潜在机制, 也可以解释部分既往关于低血清总睾酮水平和 PCa 之间的临床研究。

虽然雄激素剥夺治疗对转移性 PCa 治疗效果明确, 但是雄激素是否与 PCa 的发生发展有关仍存在争议。年龄是 PCa 相关的危险因素之一, 年龄增长导致的睾酮水平逐渐下降是否能诱发 PCa 需进一步验证。然而, 多项基于人群的研究未能显示循环睾酮, 二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 或其他性类固醇与 PCa 风险的关联^[10-11]。

近些年来关于低水平雄激素与 PCa 进展两者关系的报道越来越多, 两者关系也越来越明确。很多研究显示术前低水平血清游离睾酮或总睾酮是 PCa 根治术后高临床病理分期的有效预测因子^[12-14]。李雪贝等^[7]的研究也发现低血清睾酮水平和 PCa 骨转移有关, 暗示低血清睾酮与 PCa 进展密切相关。

低水平雄激素可能是 PCa 根治术生化复发和进展的独立预测指标。RØDER 等^[15]的研究通过 7.7 年的中位期随访, 227 名 PCa 根治术患者发现低血清睾酮与 PCa 术后生化复发有关, 他们认为血清

有统计学意义 ($P < 0.001$)。

睾酮可以作为 PCa 根治术后生化复发的预测指标。YAMAMOTO 等^[16]随访了 PCa 根治术后 3.3 ~ 97.2 个月 (平均随访 32.2 个月), 发现术前总血清睾酮 < 300 ng/dl 是术后生化复发的独立危险因素。但是, 也有很多研究显示血清睾酮与 PCa 根治术后生化复发和转移无关。既往的结果也显示低血清睾酮可能也是 PCa 根治术后生化复发和转移的独立危险因素之一。

低血清睾酮激素水平也会增加前列腺穿刺诊断 PCa 的阳性率^[17-20], 这与我们的结果是一致的。UJIKE 等^[17]纳入了 253 名接受前列腺活检的患者, 他们评估了前列腺穿刺阳性的患者血清总睾酮和游离睾酮较低。FRIEDERSDORFF 等^[18]对比了前列腺活检的 193 例男性 (99 例为 PCa, 94 例无 PCa) 的血清中测量总睾酮和游离睾酮, 并进行二元逻辑回归和 ROC 曲线分析发现, 总睾酮水平 < 8 nmol/L 是 PCa 罹患的危险因素。GARCÍA-CRUZ 等^[19]收集 279 名接受一次或二次前列腺穿刺患者, 他们发现低生物活性睾酮水平 (≤ 104 ng/dL) 增加了 4.9 倍发现 PCa 风险 (通过前列腺穿刺)。MEARINI 等^[20]也得出了上述同样的结论: 低水平血清睾酮激素能够预测前列腺穿刺检测 PCa 的风险。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 60(5): 277-300.
- [2] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示 [J]. 中华外科杂志, 2015, 53(4): 249-252.
- [3] KHOSROW-KHAVAR F, REJ S, YIN H, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(2): 201-207.
- [4] KIM W, RYAN CJ. Use of androgen receptor signaling-targeted therapies in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: a call for patient-centered studies [J]. J Comparat Effect Res, 2016, 5(1): 5-7.
- [5] WATTS EL, APPLEBY PN, PEREZ-CORNAGO A, et al. Low Free testosterone and prostate cancer risk: a collaborative analysis of 20 prospective studies [J]. Eur Urol, 2018, 74(5): 585-594.
- [6] JOHNSTON WL, CATTON CN, SWALLOW CJ. Unbiased data

- mining identifies cell cycle transcripts that predict non-indolent Gleason score 7 prostate cancer[J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1):4.
- [7] 李雪贝, 张良, 饶太文, 等. 血清睾酮水平预测前列腺癌骨转移的临床研究[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(3):212-216.
- [8] HASHIMOTO K, TABATA H, SHINDO T, et al. Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(7):485-491.
- [9] AKITAKE N, SHIOTA M, OBATA H, et al. Neoadjuvant androgen-deprivation therapy with radical prostatectomy for prostate cancer in association with age and serum testosterone[J]. *Prostate Int*, 2018, 6(3):104-109.
- [10] DANIEL W, WARBURTON C, CHRISTOPHER, et al. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(6):878-881.
- [11] BELL MA, CAMPBELL JD, JOICE G, et al. Shifting the paradigm of testosterone replacement therapy in prostate cancer[J]. *World J Mens Health*, 2018, 36(2):103-109.
- [12] YUAN C, CHEN YI, JIANG, et al. Low serum testosterone predicts upgrading and upstaging of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(4):639-643.
- [13] DE AGAM L, GUGLIELMETTI GB, BARBOSA JABA, et al. Low serum testosterone is a predictor of high-grade disease in patients with prostate cancer[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63(8):704-710.
- [14] LLUKANI E, KATZ BF, AGALLIU I, et al. Low levels of serum testosterone in middle-aged men impact pathological features of prostate cancer[J]. *Prostate Int*, 2017, 5(1):17-23.
- [15] RØDGER MA, CHRISTENSEN IJ, BERG KD, et al. Serum testosterone level as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy for localized prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2012, 109(4):520-524.
- [16] YAMAMOTO S, YONESE J, KAWAKAMI S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2007, 52(3):696-701.
- [17] UJIKE T, UEMURA M, KAWASHIMA A, et al. A novel model to predict positive prostate biopsy based on serum androgen level[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1):59-67.
- [18] FRIEDERSDORFF F, MANUS P, MILLER K, et al. Serum testosterone improves the accuracy of prostate health index for the detection of prostate cancer[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(10/11):916-920.
- [19] GARCÍA-CRUZ E, CARRIÓN PUIG A, GARCÍA-LARROSA A, et al. Higher sex hormone-binding globulin and lower bioavailable testosterone are related to prostate cancer detection on prostate biopsy[J]. *Scand J Urol*, 2013, 7(4):282-289.
- [20] MEARINI L, ZUCCHI A, NUNZI E, et al. Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2013, 31(2):247-252.

(编辑 何宏灵)

(上接第318页)

- [8] LI X, LI D, HUANG X, et al. Helios expression in regulatory T cells promotes immunosuppression, angiogenesis and the growth of leukemia cells in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia Res*, 2018, 67:60-66.
- [9] BRUNKOW ME, JEFFERY EW, HJERRILD K A, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse[J]. *Nature Genetics*, 2001, 27(1):68.
- [10] FONTENOT JD, GAVIN MA, RUDENSKY AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4):330-336.
- [11] SOARES PLM, MONTEIRO GST, RICARDO I, et al. Regulatory T cell and forkhead box protein 3 as modulators of immune homeostasis[J]. *Frontiers in Immunol*, 2017, 8(605):1-24.
- [12] KONO K, KAWAIDA H, TAKAHASHI A, et al. CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(9):1064-1071.
- [13] YAN S, ZHANG Y, SUN B. The function and potential drug targets of tumour-associated Tregs for cancer immunotherapy[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(2):179-186.
- [14] BATES GJ, FOX SB, HAN C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34):5373-5380.
- [15] FREDERICK S, VARN DAVID W, MULLINS, et al. Adaptive immunity programmes in breast cancer[J]. *Immunology*, 2017, 150(1):25-34.
- [16] YI H, WEIBO Q, LI S, et al. Effect of TGF- β 1 on blood CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cell proliferation and Foxp3 expression during non-small cell lung cancer blood metastasis[J]. *Experimental and Therap Med*, 2018, 16(2):1403-1410.

(编辑 何宏灵)