

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.10.004

• 男科与性医学 •

# 前列腺小体外泄蛋白在前列腺癌患者中的表达及其临床意义

唐园<sup>1</sup> 宋小希<sup>2</sup> 张倩<sup>3</sup> 范连明<sup>4△</sup>

1 重庆市潼南区人民医院泌尿外科,重庆 402660

2 重庆市潼南区人民医院新生儿科,重庆 402660

3 湖北文理学院附属襄阳市中心医院急诊科,湖北 襄阳 441021

4 湖北文理学院附属襄阳市中心医院泌尿外科,湖北 襄阳 441021

**【摘要】** 目的 分析前列腺癌患者尿液中前列腺小体外泄蛋白(PSEP)表达情况,探讨 PSEP 与患者预后的相关性。方法 选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月于襄阳市中心医院确诊的 114 例前列腺癌患者作为前列腺癌组,根据随访 3 年期间患者癌因死亡情况将其分为生存组( $n=84$ )和死亡组( $n=30$ );选取同期同院诊治的 108 例前列腺炎患者作为前列腺炎组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测前列腺癌组和前列腺炎组患者尿液 PSEP 表达水平;绘制 Kaplan-Meier 曲线分析尿液中 PSEP 表达水平与前列腺癌患者 3 年生存率的关系;前列腺癌患者 3 年预后的影响因素采用多因素 Cox 回归分析检验。结果 前列腺癌组尿液中 PSEP 表达水平显著低于前列腺炎组( $P<0.05$ )。TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移的前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平显著低于 TNM 分期 I + II 期、无淋巴结转移患者( $P<0.05$ )。PSEP 高表达前列腺癌患者 3 年生存率显著高于 PSEP 低表达前列腺癌患者( $P<0.05$ )。死亡组 TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移患者比例显著高于生存组( $P<0.05$ )。PSEP 是前列腺癌患者 3 年内死亡的保护因素( $P<0.05$ )。结论 前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平显著低于前列腺炎患者,其水平与 TNM 分期、淋巴结转移密切相关,且能预测前列腺癌患者 3 年生存情况。

**【关键词】** 前列腺癌;前列腺小体外泄蛋白;临床病理特征;预后

**【中图分类号】** R691

**【文献标识码】** A

## Expression and clinical significance of prostatic exosomal protein in patients with prostate cancer

TANG Yuan<sup>1</sup>, SONG Xiaoxi<sup>2</sup>, ZHANG Qian<sup>3</sup>, FAN Lianming<sup>4△</sup>. 1. Department of Urology, the People's Hospital of Tongnan District Chongqing City, Chongqing 402660, China; 2. Department of Neonatology, the People's Hospital of Tongnan District Chongqing City, Chongqing 402660, China; 3. Emergency Department, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, Hubei, China; 4. Department of Urology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, Hubei, China

**【Abstract】 Objective** To detect the expression of prostatic exosomal protein (PSEP) in the urine of patients with prostate cancer, and to explore the correlation between the expression of PSEP and prognosis of patients. **Methods** A total of 114 patients with prostate cancer diagnosed in Xiangyang Central Hospital from October 2017 to October 2019 were included in the prostate cancer group, the patients were divided into survival group (84 cases) and death group (30 cases) according to their cancer deaths during the 3-year follow-up period. A total of 108 patients with prostatitis treated in the same hospital at the same period were collected as the prostatitis group. The expression of PSEP in urine of patients with prostate cancer and prostatitis was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Kaplan-Meier curve was drawn to analyze the relationship between the expression level of PSEP in urine and the 3-year survival rate of prostate cancer patients; multivariate Cox regression analysis was used to examine the influencing factors of 3-year prognosis of

**【基金项目】** 湖北省自然科学基金项目(JX9A36)

**△【通讯作者】** 范连明, E-mail: 408860390@qq.com

prostate cancer patients. **Results** The expression level of PSEP in urine in prostate cancer group was obviously lower than that in prostatitis group ( $P < 0.05$ ). The expression level of PSEP in urine of patients with Tumor Node Metastasis (TNM) stage III + IV and lymph node metastasis was obviously lower than that of patients with TNM stage I + II and no lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The 3-year survival rate of prostate cancer patients with high expression of PSEP was obviously higher than that of prostate cancer patients with low expression of PSEP ( $P < 0.05$ ). The proportions of patients with TNM stage III + IV and lymph node metastasis in death group were obviously higher than those in survival group ( $P < 0.05$ ). PSEP was a protective factor of death of prostate cancer patients within 3 years ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expression level of PSEP in urine of patients with prostate cancer is obviously lower than that of patients with prostatitis. The expression level is closely related to the clinical and pathological characteristics of TNM stage and lymph node metastasis, and can predict the 3-year survival of prostate cancer patients.

**【Key words】** Prostate cancer; Prostatic exosomal protein; Clinicopathological characteristics; Prognosis

前列腺癌是常见的恶性肿瘤之一,它是一种高度异质性的疾病,病情从缓慢进展或惰性向高度侵袭性和致命性发展<sup>[1-3]</sup>。早期区分良性和更具攻击性的恶性状态十分重要<sup>[3]</sup>。越来越多的证据表明,在患者血液和尿液中识别前列腺癌生物标志物可以显著改善前列腺癌的診断和进展监测<sup>[4-5]</sup>。前列腺小体外泌蛋白(prostatic exosomal protein, PSEP)由前列腺小体分泌合成,炎症水平增加时前列腺小体分泌随之增加,导致 PSEP 在尿液中含量增加<sup>[6]</sup>。Gu 等<sup>[7]</sup>研究显示,前列腺癌患者尿液 PSEP 水平低于前列腺炎患者,且与 PSEP 水平  $< 0.35 \text{ ng/mL}$  的男性相比, PSEP 水平  $\geq 0.35 \text{ ng/mL}$  男性前列腺癌风险降低。然而关于 PSEP 参与前列腺癌发生发展的研究目前鲜有报道。因此,本研究通过检测 PSEP 在前列腺癌患者尿液中的表达情况,探讨了 PSEP 表达与患者预后的关系,旨在为临床治疗提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月襄阳市中心医院确诊的 114 例前列腺癌患者作为前列腺癌组,另收集同期同院诊治的 108 例前列腺炎患者作为前列腺炎组。纳入标准:(1)前列腺癌患者经穿刺活检或组织病理检查首次确诊;(2)符合《中国前列腺癌放射治疗指南(2020 年版)》中关于前列腺癌的診斷标准<sup>[8]</sup>;(3)患者临床资料记录完整;(4)在采集尿液标本前患者均未接受任何内分泌治疗或相关抗癌治疗;(5)患者、家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重精神障碍疾病、严重心血管疾病;(2)合并肝、肾、心等脏器严重损伤及严重感染疾病;(3)合并其他原发性恶性肿瘤。本研究经襄阳市中心医院临床伦理委员会批准(编号:20170024)。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 尿液 PSEP 水平检测

收集患者晨尿,尿液标本收集后于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存集中检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测尿液 PSEP 表达水平,试剂盒购自上海佰利莱生物科技有限公司(货号: BLL104863E),采用美国 Bio-Rad 公司生产的 168-1130 iMark 酶标仪进行检测。

### 1.2.2 随访

治疗结束后对所有前列腺癌患者进行为期 3 年的随访,随访方式主要为电话,死亡患者随访截至死亡时间,生存患者随访截至 2022 年 10 月,随访率为 100%,患者均未失访。根据随访期间前列腺癌患者因死亡情况将其分为生存组( $n = 84$ )和死亡组( $n = 30$ )。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用  $t$  检验,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用  $\chi^2$  检验,以频数(百分数) [ $n(\%)$ ]表示;绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者 PSEP 表达与 3 年生存率的关系;患者 3 年预后的影响因素采用多因素 Cox 回归分析检验; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

前列腺癌组年龄 30 ~ 75 岁,平均( $60.41 \pm 5.76$ )岁;肿瘤直径  $< 3 \text{ cm}$  62 例,  $\geq 3 \text{ cm}$  52 例; Gleason 评分  $< 8$  分 49 例,  $\geq 8$  分 65 例; TNM 分期 I + II 期 59 例, III + IV 期 55 例;组织中/高分化 63 例,低分化 51 例;无淋巴结转移 68 例,有淋巴结转移 46 例。前列腺炎组年龄 32 ~ 74 岁,平均( $60.24 \pm 5.12$ )岁。

### 2.2 前列腺癌组和前列腺炎组尿液中 PSEP 表达水平比较

前列腺癌组尿液中 PSEP 表达水平 [ $1.24 \pm$

0.24) ng/mL] 显著低于前列腺炎组 [(3.79 ± 0.98) ng/mL], 差异具有统计学意义 ( $t = 26.945$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.3 前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平与患者临床病理特征的关系

尿液 PSEP 表达水平与年龄、肿瘤直径、Gleason 评分、组织分化程度无关 ( $P > 0.05$ )。TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移的前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平 [(1.15 ± 0.23)、(1.12 ± 0.20) ng/mL] 显著低于 TNM 分期 I + II 期、无淋巴结转移 [(1.32 ± 0.25)、(1.32 ± 0.24) ng/mL] 患者, 差异均具有统计学意义 ( $t = 3.770, 4.761$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.4 尿液中 PSEP 表达水平与前列腺癌患者 3 年生存率的关系

以前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平中位数 (1.25 ng/mL) 为界, 将其分为 PSEP 高表达 ( $n = 56$ ) 和 PSEP 低表达 ( $n = 58$ ), 采用 Kaplan-Meier 法分析尿液中 PSEP 表达水平与患者 3 年生存率的关系, 结果显示, PSEP 高表达前列腺癌患者 3 年生存率 (49/56, 87.50%) 显著高于 PSEP 低表达患者 (35/58, 60.34%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 10.835$ ,  $P = 0.001$ )。

### 2.5 前列腺癌患者 3 年生存率的单因素分析

死亡组与生存组年龄、肿瘤直径、Gleason 评分、组织分化程度比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.361, 0.252, 0.701, 0.300$ )。死亡组 TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移患者比例 [83.33% (25/30)、80.00% (24/30)] 显著高于生存组 [35.71% (30/84)、26.19% (22/84)] 差异均具有统计学意义 ( $\chi^2 = 20.075, 26.592$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.6 前列腺癌患者 3 年预后的影响因素分析

以前列腺癌患者 3 年内是否死亡为因变量, 以 PSEP 水平 (低表达 = 1, 高表达 = 0)、TNM 分期 (III + IV 期 = 1, I + II 期 = 0)、淋巴结转移 (是 = 1, 否 = 0) 为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, PSEP 是前列腺癌患者 3 年内死亡的保护因素 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 前列腺癌患者 3 年预后的 Cox 回归分析

因素	B	SE	Wald	HR	95% CI	P
PSEP	-0.211	0.079	7.115	0.810	0.694 ~ 0.946	0.008
TNM 分期	0.100	0.104	0.922	1.105	0.901 ~ 1.355	0.337
淋巴结转移	0.053	0.138	0.145	1.054	0.804 ~ 1.381	0.703

注: PSEP 为前列腺小体外泄蛋白。

## 3 讨论

前列腺癌在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中十分常见, 且随年龄增长其发病率不断增加, 近几年前列腺癌已成为威胁男性健康的重要原因<sup>[9-10]</sup>。根治性放疗和根治性手术在前列腺癌早期阶段中的疗效较高, 但因部分早期患者特异性症状较缺乏, 确诊时往往已处在中晚期, 其手术治疗效果差、患者生存率低<sup>[11]</sup>。因此, 临床中寻找相关生物因子, 对前列腺癌病情预测、治疗、预后具有重要意义。

PSEP 是由前列腺小体分泌而来, 前列腺小体是由前列腺上皮细胞分泌的一种胞外囊泡, 主要由蛋白、核酸及脂质等成分组成, 由前列腺导管上皮细胞通过胞吐作用分泌至管腔<sup>[12]</sup>。当炎性细胞浸润前列腺组织后, 释放出大量趋化因子及活性物质, 前列腺小体生成随之增加, PSEP 分泌也相应增加, 经由解剖通道分泌至男性生殖道<sup>[13-14]</sup>。研究证实, 炎性状态下 PSEP 水平显著升高, 且通过检测患者尿液 PSEP 水平即可诊断前列腺炎<sup>[15]</sup>。王涛等<sup>[16]</sup>研究结果显示, 前列腺癌、前列腺炎及前列腺增生患者在 PSEP 方面差异显著, 且 PSEP 在筛查前列腺炎和前列腺癌方面有较高价值。秦晓健等<sup>[17]</sup>研究结果中, 前列腺癌患者尿液中 PSEP 水平降低。本研究中前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平显著低于前列腺炎患者, 本研究与上述研究中 PSEP 表达趋势一致。既往研究显示, 前列腺癌组织炎症以轻度、局灶性、间质炎症为主, 组织学炎症的存在与较低的前列腺癌风险显著相关<sup>[18]</sup>。据此分析认为与前列腺炎患者相比, 前列腺癌患者组织炎症水平较低, 前列腺组织受炎性细胞浸润少, 各种活性物质释放少, 前列腺小体生成相应减少, PSEP 表达水平随之降低。进一步表明尿 PSEP 水平与组织学炎症呈显著正相关。本研究进一步发现, 前列腺癌患者尿 PSEP 表达水平与临床病理特征 TNM 分期及淋巴结转移有关, 且尿 PSEP 表达水平随着 TNM 分期增加及淋巴结转移而降低。提示 PSEP 可能与前列腺癌细胞恶性生物学表型有关, PSEP 低表达参与前列腺癌的病情进展。本研究发现, PSEP 低表达患者 3 年生存率低于 PSEP 高表达患者, 提示 PSEP 低表达可能会降低前列腺癌患者的术后生存率。此外, 多因素 Cox 回归分析发现, PSEP 是前列腺癌患者 3 年内死亡的保护因素, 表明尿 PSEP 可作为前列腺癌临床治疗及预后监测的重要生物指标, 可用于追踪患者病情进展。

综上所述, 前列腺癌患者尿液中 PSEP 表达水平显著低于前列腺炎患者, 且与 TNM 分期增加、淋巴结

转移及不良预后相关,可有效预测前列腺癌患者 3 年内死亡风险。PSEP 有可能成为前列腺癌诊断标志物及潜在治疗靶点。然而本研究纳入研究的样本量较小,缺乏多中心、大样本的前瞻性深入研究,需后续进一步完善。

## 参 考 文 献

- [1] Adamaki M, Zoumpouris V. Prostate cancer biomarkers: from diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics [J]. *Pharmacol Ther* 2021 228: 107932.
- [2] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches [J]. *Molecules* 2022 27(17): 5730.
- [3] Wang Y, Gieschen H, Greenberger M, et al. Survival after robotic-assisted prostatectomy for localized prostate cancer: an epidemiologic study [J]. *Ann Surg* 2021 274(6): 507-514.
- [4] Mugoni V, Ciani Y, Nardella C, et al. Circulating RNAs in prostate cancer patients [J]. *Cancer Lett* 2022 524: 57-69.
- [5] Khoo A, Liu LY, Nyalwidhe JO, et al. Proteomic discovery of non-invasive biomarkers of localized prostate cancer using mass spectrometry [J]. *Nat Rev Urol* 2021 18(12): 707-724.
- [6] Feng X, Zhang M, Zhang L, et al. The clinical value of the prostatic exosomal protein expression in the diagnosis of chronic prostatitis: a single-center study [J]. *Int Urol Nephrol* 2020 52(2): 225-232.
- [7] Gu CY, Huang YQ, Han CT, et al. Clinical significance of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Am J Cancer Res* 2019 9(5): 1074-1078.
- [8] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国前列腺癌放射治疗指南(2020 年版) [J]. *中华肿瘤防治杂志* 2021 28(5): 323-337.
- [9] Uribe-Lewis S, Uribe J, Bourke V, et al. Long-term survival after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: the royal surrey experience [J]. *BJU Int* 2022 129(6): 723-730.
- [10] 李伟, 谢喜, 李峰, 等. 酰基辅酶 A 合成酶中链家族成员 3、微小 RNA-653-5p 在前列腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征、预后的关系 [J]. *中国性科学* 2022 31(5): 9-13.
- [11] Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol [J]. *Lancet* 2022 399(10323): 447-460.
- [12] 杨洋, 孟洁, 白万凯, 等. 前列腺小体外泄蛋白在男性不育诊断治疗中的应用观察 [J]. *中国优生与遗传杂志* 2020 28(2): 258-259.
- [13] Li X, Jiang T, Liu F, et al. Clinical evaluation of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of chronic prostatitis [J]. *Urol Int* 2018 100(1): 112-118.
- [14] Yin L, Tang Y, Pan A, et al. The application of IL-10 and TNF- $\alpha$  in expressed prostatic secretions and prostatic exosomal protein in urine in the diagnosis of patients with chronic prostatitis [J]. *Medicine (Baltimore)* 2019 98(33): e16848.
- [15] Tang Y, Pan A, Liu Y, et al. The diagnostic value of urine heat shock protein 70 and prostatic exosomal protein in chronic prostatitis [J]. *J Clin Lab Anal* 2021 35(6): e23778.
- [16] 王涛, 李晓君, 邵雪峰, 等. 前列腺小体外泄蛋白应用于前列腺癌筛查的可行性研究 [J]. *内蒙古医学杂志* 2021 53(10): 1237-1239.
- [17] 秦晓健, 顾成元, 黄永墙, 等. 前列腺小体外泄蛋白在前列腺癌诊断中的意义 [J]. *现代泌尿外科杂志* 2020 25(5): 397-399.
- [18] 杨璐, 赵凯, 张奥, 等. 良性前列腺增生与前列腺癌之间组织炎症的病理学特征和差异 [J]. *四川大学学报(医学版)* 2013 44(5): 760-763.

(收稿日期: 2022-12-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.10.005

• 男科与性医学 •

## 两种一次性包皮环切缝合器的临床效果观察

肖克兵<sup>1</sup> 郭静<sup>2△</sup> 赵刚刚<sup>1</sup> 张鸿毅<sup>1</sup> 李华锋<sup>1</sup> 史珊珊<sup>1</sup>

1 西安医学院第一附属医院泌尿外科, 西安 710076

2 西安交通大学医学院第一附属医院康复医学科, 西安 710043

【摘要】目的 对比两种不同类型一次性包皮环切缝合器的临床效果。方法 回顾性分析 2016 年 4 月至 2018 年 4 月就诊于西安医学院第一附属医院并行手术治疗的包皮过长和包茎患者 168 例的临

<sup>△</sup>【通讯作者】郭静, E-mail: gj1712@126.com