

PSA: 不止“前列腺特异”那么简单

来源: 肿瘤资讯

毫无疑问, 前列腺特异性抗原是前列腺癌筛查、诊断和治疗的重要标志物。此前认为该抗原仅由前列腺组织产生, 但目前有文献表明多种非前列腺组织、甚至女性也可产生, 且其水平可能与某些非前列腺癌有一定关系。

作为 FDA 批准的首个肿瘤标志物, 前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 早已成为前列腺癌诊断及筛查的重要指标。最初认为 PSA 仅由前列腺产生, 但目前有研究表明该抗原可表达于多种非前列腺组织, 女性中出现该抗原的高表达可能与某些类型的癌有关, 如乳腺癌等。最近, 墨西哥新莱昂州自治大学 Pérez-Ibave 等人在《Cancer Epidemiology》发表综述, 介绍了 PSA 的来龙去脉、以及在非前列腺组织中表达的相关问题, 肿瘤资讯择其要点为大家编译介绍如下。

(一) PSA 的来龙去脉

PSA 的发现不能归功于个人, 而是众多科学家在前列腺及精液中寻找抗原的结果: 1960 年首次报道前列腺组织具有抗原性, 且最初发现良性及恶性前列腺组织的抗原性近似, 癌中并未分离出特异的抗原。直至 1978 年, 才真正认识到此前的所谓精浆特异性抗原 E1、精液特异性蛋白 p30 都是同一物质, 即目前我们所称的 PSA; 且血清和其他生理性体液 (泪液、唾液、尿液、精液) 中不存在这一物质。

后续经过其他研究者的努力, 逐渐经历了将这一抗原纯化、发现前列腺癌患者精液和前列腺组织中的 PSA 存在着分子量的不同 (现在已明确是复合型 PSA 所致)、ELISA 法对 PSA 进行定量、将其用于前列腺癌的诊断以及疗效判断等。尽管上述成就来自多个研究者, 但 1984 年, 将 PSA 进行纯化的 T. Ming Chu Wang 及其团队获得了 PSA 发现及纯化的美国专利。

随着分子生物学的相关进展, 对 PSA 的基因序列、定位、转录及调节均有了一定了解, 但迄今为止尚不能说完全明确。其生成后的修饰、剪切过程已逐渐明确, 目前知道 PSA 的成熟形式是含有 237 个氨基酸糖蛋白。

正常及良性增生的前列腺组织中生成 PSA 后, 分泌进入导管, 仅有少量通过渗漏、或弥漫性渗透进入血液循环; 而患有前列腺癌时, PSA 则无法正常的进入导管, 因此 PSA 会进入细胞外间隙并进入血液循环, 这也是为什么前列腺癌患者的 PSA 水平显著升高的原因。

(二) 非前列腺中的 PSA

如前所述, 尽管 PSA 最初被认为是前列腺组织特异性的标志物, 且已经成为前列腺癌诊断和随访的重要指标, 但通过 RT-PCR、原位杂交及免疫组化, 已经在多种组织中发现有 PSA 的表达, 如气管、甲状腺、乳腺、皮肤、涎腺、空肠、尿道、睾丸、精囊、附睾、胰腺、肾脏、肾上腺、脑等, 且不仅限于男性: 某些情况下, 健康及患病女性血清中均可检出 PSA, 因此它在女性某些疾病的诊断和/或预后判断中可能有一定临床意义, 详述如下。

1993 年，乳腺癌胞浆提取物中通过免疫组化首次发现有 PSA 的表达，此后发现正常乳腺、乳腺良性病变、乳腺癌、乳汁及初乳中均有 PSA。其来源应该是导管上皮，且泌乳及妊娠时的激素水平与 PSA 的产生有关；当然，食物中摄入某些物质也可导致 PSA 水平升高。女性 PSA 的水平约为男性的千分之一，且大部分健康女性、良性病变女性的 PSA 为复合状态，而恶性肿瘤女性的 PSA 为游离状态，因此有可能成为乳腺病变或其他某些雄激素过量所致疾病的标志物。

PSA 在结肠癌的发生中可能也有重要作用，具体机制涉及雌激素受体。有临床意义的相关指标则为游离 PSA/总 PSA 的比值，它不仅可用于诊断，还是一个理想的预后判断指标：大肠癌女性中 20% 的患者以游离 PSA 为主，而健康女性中仅有 3.3% 的人以游离 PSA 为主，其敏感性为 96.7%，但特异性仅为 20%。

有研究发现肺癌的男女患者血液循环中均可发现 PSA 的 mRNA，且正常组织与肿瘤中的 PSA mRNA 检出比例不同：男性肺癌患者为 69%，女性肺癌患者为 53%，而正常组织则为 71%。此外，鳞癌与腺癌也有所不同，两种癌中检出 PSA 的比例分别为 17%、12%。

健康卵巢组织可表达 PSA，而卵巢病变时也可见 PSA 的升高，如雄激素过多及多囊卵巢综合征。如将 PSA 大于 0.07ng/ml 作为诊断依据，其敏感性和特异性分别达到了 91%、82%。卵巢癌中也可见 PSA 的升高，但其检出率远低于乳腺癌（3% vs. 30%）。

妊娠第 11-21 周时，游离态的 PSA 浓度升高，此后至生产则逐渐降低，其来源可能是尿道球腺与乳腺组织。由于 PSA 对胎儿生长有影响，因此有研究表明 PSA 水平异常可能会导致胎儿畸形，如唐氏综合征：唐氏综合征的患儿妊娠期 PSA 水平比正常妊娠高两倍。

胰腺病变患者如急、慢性胰腺炎时血清中可检出 PSA，但其作用尚未明确。有个别胰腺癌患者出现 PSA 水平升高的报道，但其检出率较低，且这方面研究尚不充分。

尿道球腺是女性体内类似前列腺的一种组织，也是女性体内第一种被发现可以产生 PSA 的组织。目前已有报道表明女性尿道球腺癌的患者术前 PSA 水平升高、且术后明显降低。

点评

正如本文所述，PSA 可见于前列腺之外的诸多组织，且不仅局限于男性。女性罹患某些肿瘤时 PSA 水平升高，甚至一定程度上可作为肿瘤标记物、并有望成为早期检测、诊断和预后判断的指标。路漫漫其修远兮，这方面还需进一步深入研究。

参考文献

Pérez-Ibave DC, Burciaga-Flores CH. Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review[J]. Cancer epidemiology, 2018, 54: 48-55.