

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.006

文章编号: 1005-8982(2016)20-0027-03

论著

嗜铬粒蛋白 A 与去势抵抗性前列腺癌的相关性研究

程树林, 余文博, 周文浩, 龚志勇

(川北医学院附属医院 泌尿外科, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨嗜铬粒蛋白 A(CgA)与去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的相关性。**方法** 选取 2011 年 1 月-2012 年 8 月于川北医学院附属医院经前列腺穿刺活检证实为前列腺癌的 75 例组织标本,以免疫组织化学方法检测 CgA 在穿刺标本中的表达情况,分析 CgA 表达率与前列腺癌各临床病理参数的关系,并比较 CgA 表达阳性组与阴性组发展至 CRPC 的差异。**结果** 75 例前列腺癌穿刺标本中,36 例 CgA 表达阳性(48.0%)。CgA 的表达与 PSA 水平、Gleason 评分以及临床分期有关 ($P < 0.05$),CgA 阳性组发展至 CRPC 的发生率明显高于 CgA 阴性组 ($P < 0.01$)。**结论** CgA 与 CRPC 的发生密切相关。监测 CgA 的表达情况,对前列腺癌的内分泌治疗效果的预测可能有一定的临床指导意义。

关键词: 前列腺癌;嗜铬粒蛋白 A;去势抵抗;神经内分泌分化

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

Study on correlation between chromogranin A and castration resistant prostate cancer

Shu-lin Cheng, Wen-bo Yu, Wen-hao Zhou, Zhi-yong Gong

(Department of Urology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,
Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between chromogranin A (CgA) and castration resistant prostate cancer (CRPC). **Methods** A total of 75 cases of prostate cancer specimens were stained by immunohistochemistry, and the relationship between CgA expression and CRPC were analyzed. **Results** Among 75 cases, 36 cases were CgA positive (48.0%). CgA expression was significantly associated with Gleason score, serum prostate specific antigen and disease stage ($P < 0.05$). The incidence of CRPC in CgA positive group was significantly higher than that in CgA negative group ($P < 0.05$). **Conclusions** The results suggest that CgA is associated with CRPC. Monitoring the expression of CgA may be helpful for the treatment of prostate cancer patients who receive endocrine therapy.

Keywords: prostate cancer; Chromoanin A; castration resistant prostate cancer; neuroendocrine differentiation

在欧美地区,前列腺癌(prostate cancer,PCa)已成为威胁男性健康的第一大恶性肿瘤。近年来,我国前列腺癌的发病率呈逐年上升的趋势^[1]。由于早期前列腺癌缺乏典型临床表现,部分患者就诊时已失去根治性治疗的机会,或者因年龄较大、合并心肺疾病等因素导致根治性治疗风险较大,需要选择去势治疗。但多数患者在 2~3 年后发展为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer,CRPC)^[2]。

目前的研究认为,CRPC 的发生可能与前列腺癌的神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation,NED)和雄激素受体等因素有关^[3]。

嗜铬粒蛋白 A(CgA)是判断 NED 最敏感的标记物,本研究采用免疫组化方法,检测 75 例穿刺活检的前列腺癌组织中 CgA 的表达情况,以探讨前列腺癌 CgA 表达率与 PCa 各临床病理参数及 CRPC 发生的相关性。

收稿日期:2016-02-10

[通信作者] 龚志勇, E-mail: gzy0404@sina.cn, Tel: 13990717621

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 1 月 -2012 年 8 月于川北医学院附属医院前列腺穿刺活检证实为前列腺癌的 75 例组织标本,所有患者均有完整详细的临床随访资料。患者年龄 61 ~ 79 岁,中位年龄 72 岁;活检前前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)水平 15 ~ 1 200 ng/ml,平均 125 ng/ml。所有患者均选择了最大限度雄激素阻断治疗(包括手术去势 58 例和药物去势治疗 17 例)。由于多数患者在治疗 2 ~ 3 年后发展至 CRPC^[2],因此,本次研究以 3 年为随访期限,共有 32 例发展至 CRPC。

1.2 免疫组织化学法染色

兔抗人单克隆抗体嗜铬粒蛋(Chromogranin A, CgA) 购自 Santa Cruz 公司,LSAB 试剂盒购自博士德公司。主要实验步骤:石蜡包埋组织,5 μ m 连续切片,HE 染色复查。石蜡切片脱蜡、水洗、抗原修复、羊血清封闭、滴加一抗、PBS 漂洗、滴加二抗(室温孵育)、DAB 显色、苏木精染色、中性树胶封片。查阅文献^[4],用 PBS 代替一抗作阴性对照,正常胰腺组织胰岛细胞为神经内分泌细胞,恒定表达 CgA,因此作阳性细胞对照组。免疫组织化学结果判定标准:CgA 的阳性表达为棕黄色颗粒,主要位于细胞浆中。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,分析 CgA 表达率与 PCa 各临床病理参数的关系,并比较 CgA 表达阳性组与阴性组发展至 CRPC 的差异。用 χ^2 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学染色结果

在前列腺癌组织中,CgA 阳性表达主要位于细胞浆中,镜下观察到棕黄色颗粒为阳性表达(见图 1)。在本组 75 例前列腺癌中,有 36 例肿瘤标本呈 CgA 阳性表达(见图 2),阳性率为 48.0%。

2.2 CgA 与 PCa 患者临床病理参数的关系

从表 1 可见,CgA 的表达与 PSA 水平、Gleason 评分以及临床分期有关,PSA 及 Gleason 评分更高组或临床分期较晚组的 CgA 阳性表达率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与年龄分段比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 CgA 与 CRPC 发生的相关性

在本组 36 例 CgA 表达阳性病例中共有 24 例发展为 CRPC,39 例 CgA 阴性表达病例中,8 例发展为 CRPC。CgA 阳性组发展为 CRPC 的发生率明显高于 CgA 阴性组($P < 0.01$,见表 2),而且两变量间 Pearson 列联系数为 0.423,提示前列腺癌 CgA 阳性与 CRPC 的发生具有相关性。

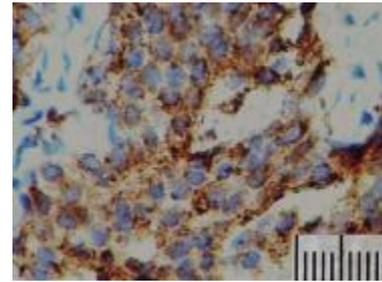


图 1 CgA 在前列腺癌中的阳性表达 ($\times 400$)

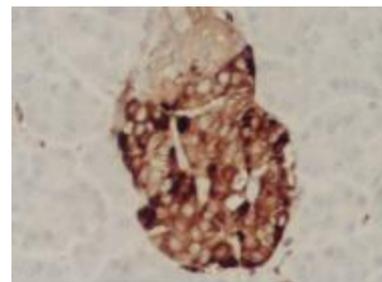


图 2 正常胰腺组织胰岛细胞 CgA 阳性 ($\times 200$)

表 1 CgA 与 PCa 患者临床病理参数的关系

组别	例数	CgA(+)	CgA(-)	χ^2 值	P 值
年龄 / 岁					
≥ 70	58	28	30	0.008	0.930
< 70	17	8	9		
PSA/(ng/ml)					
< 20	11	2	9	4.592	0.032
≥ 20	64	34	30		
Gleason 评分					
≤ 7	13	2	11	6.702	0.009
8 ~ 10	62	34	28		
临床分期					
M ₀	15	3	12	5.889	0.015
M ₁	60	33	27		

表 2 CgA 与 CRPC 的相互关系

组别	例数	CRPC(+)	CRPC(-)	χ^2 值	P 值
CgA(+)	36	24	12	16.301	0.000
CgA(-)	39	8	31		
合计	75	32	43		

3 讨论

正常的前列腺组织存在着几种类型的上皮细胞,包括神经内分泌细胞、基底细胞和腔分泌细胞。神经内分泌细胞因为具有内分泌和神经功能而得名,通过自分泌和旁分泌作用于正常前列腺腺泡和管腔,对前列腺上皮生长、分化发挥着重要作用^[6]。研究者发现,几乎所有的前列腺癌均存在不同程度的 NED 细胞。前列腺癌的神经内分泌细胞致密核心胞质颗粒储存着肽类激素和前激素,如 CgA、NSE 及 Syn 等^[6-8]。

CgA 是一种分子量为 68 kD 的酸性糖蛋白,最初从牛肾上腺髓质嗜铬颗粒中提取,几乎所有神经内分泌肿瘤中均可检测到 CgA,它可以调节激素的分泌,从而影响肿瘤的发展。CgA 是前列腺癌组织中神经内分泌细胞最敏感的标记物,高达 84%^[9]。本研究结果显示,CgA 的表达与 PSA 水平、Gleason 评分以及临床分期有关,与 Ather 的观点一致,进一步证实前列腺癌的神经内分泌分化与 PCa 的进展及患者的不良预后有关^[10]。

同时,前列腺癌 NED 细胞可能通过旁分泌、自分泌作用促进肿瘤细胞去势抵抗性增殖^[11]。本研究发现,观察期内 CgA 阳性组发展为 CRPC 的发生率明显高于 CgA 阴性组,提示前列腺癌 CgA 的表达与 CRPC 的发生具有相关性。监测 CgA 的表达情况,可能对前列腺癌的内分泌治疗效果的预测有一定的临床指导意义。

本组例数较少,随访时间短,进一步的研究需加大病例数和延长随访时间。同时,发展为 CRPC 后再次行前列腺穿刺并检测 CgA,与治疗初 CgA 是否阳性或染色强度是否增加进行比较,结果可能更有说服力。

参 考 文 献:

- [1] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334.
- [2] SMITH M R, COOK R J, COLEMAN R, et al. Predictors of skeletal complications in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer[J]. *Urology*, 2007, 70(2): 315-319.
- [3] MATEI D V, RENNE G, PIMENTEL M, et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2012, 10(3): 164-173.
- [4] 肖明朝,陈在贤,赵涌,等. 嗜铬粒蛋白 A 在前列腺癌组织中的表达[J]. 重庆医科大学学报, 2000, 25(3): 272-274.
- [5] LIMA M V, NOGUEIRA C, OLIVEIRA J A, et al. Prostatic carcinomas with neuroendocrine differentiation diagnosed in needle biopsies, a morphologic study of 7 cases among 465 sequential biopsies in a tertiary cancer center[J]. *Int Braz J Urol*, 2011, 37(5): 598-604.
- [6] CONTEDEUCA V, BURGIO S L, MENNA C, et al. Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide[J]. *Prostate*, 2014, 74(16): 1691-1696.
- [7] SUN Y, NIU J, HUANG J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. *Vojnosanitetski Pregled*, 2009, 1(2): 148-162.
- [8] SANTONI M, CONTI A, BURATTINI L, et al. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: novel morphological insights and future therapeutic perspectives[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2014, 1846(2): 630-637.
- [9] BURGIO S L, CONTEDEUCA V, MENNA C, et al. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): 487-493.
- [10] ATHER M H, ABBAS F, FARUQUI N, et al. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer[J]. *BMC Urol*, 2008, 8(1): 1-5.
- [11] JEETLE S S, FISHER G, YANG Z H, et al. Neuroendocrine differentiation does not have independent prognostic value in conservatively treated prostate cancer[J]. *Virchows Arch*, 2012, 461(2): 103-107.

(张西倩 编辑)