

临床研究

利用 ROC 曲线评价前列腺癌诊断指标的诊断价值

黄梅 熊安英

作者单位: 646000 泸州市, 四川省泸州市人民医院检验科

【摘要】 目的 探讨血清总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)、游离 PSA(free PSA, fPSA)及其比值(fPSA/tPSA)在诊断前列腺癌(prostatic carcinoma, PCA)中的价值。**方法** 收集 2008 年 1 月至 2012 年 12 月于我院就诊的 23 例 PCA 患者, 246 例良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)患者, 及 85 例同期健康体检者, 用化学发光法检测受试者血清中的 tPSA、fPSA 及其比值 fPSA/tPSA, 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标用于诊断 PCA 的诊断效能。**结果** tPSA、fPSA 检测结果三组间比较, 差异均有统计学意义(P 均 <0.01), 而 fPSA/tPSA 三组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。PCA 组 tPSA 和 fPSA 检测水平均明显高于 BPH 组和健康对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。BPH 组 tPSA 和 fPSA 检测水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。经 ROC 曲线分析, tPSA、fPSA、tPSA+fPSA 以及 fPSA/tPSA 用于诊断 PCA 的 ROC 曲线下面积分别为: 0.995、0.991、0.995、0.362。tPSA、fPSA 诊断 PCA 的 cutoff 值分别为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 、4.05 $\mu\text{g/L}$, 对应的灵敏度和特异性分别为 100.0%、96.1% 和 100.0%、94.3%。**结论** tPSA、fPSA 对于诊断 PCA 有较好的诊断效能, 其 cutoff 值分别为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 、4.05 $\mu\text{g/L}$ 。

【关键词】 前列腺癌; 前列腺特异性抗原; ROC 曲线; cutoff 值

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.008

Evaluate the diagnostic value of prostatic carcinoma diagnosis index by ROC curve

HUANG Mei, XIONG An-ying. Department of Clinical Laboratory, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of total prostate specific antigen (tPSA), free PSA (fPSA) and fPSA/tPSA in prostatic carcinoma (PCA) diagnosis. **Methods** 23 cases PCA patients, 246 cases benign prostate hyperplasia (BPH) patients and 85 cases healthy controls in our hospital from January 2008 to December 2012 were collected. The levels of tPSA, fPSA and fPSA/tPSA were detected by chemiluminescence analytic method. The diagnosis efficiency of each index in diagnosing PCA were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were statistical significance in the difference of tPSA and fPSA levels among three group (P all <0.01), except fPSA/tPSA ($P>0.05$). The levels of tPSA and fPSA in PCA group were all higher than those of BPH group and control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). The levels of tPSA and fPSA in BPH group were all higher than those of control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). The area under ROC of tPSA, fPSA, tPSA+fPSA and fPSA/tPSA in diagnosing PCA were 0.995, 0.991, 0.995 and 0.362, respectively. The cutoff value of tPSA and fPSA in diagnosing PCA were 23.09 $\mu\text{g/L}$ and 4.05 $\mu\text{g/L}$, and the corresponding sensitivity and specificity were 100.0%, 96.1% and 100.0%, 94.3%. **Conclusion** tPSA and fPSA have better diagnosis efficiency in PCA diagnosing, and their cutoff value were 23.09 $\mu\text{g/L}$ and 4.05 $\mu\text{g/L}$, respectively.

【Key words】 Prostatic carcinoma; Prostate specific antigen; ROC curve; cutoff value

前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 是目前临床诊断前列腺癌 (prostatic carcinoma, PCA) 最有价值的诊断指标, 但特异性不高, 一些良性前列腺疾病, 特别是前列腺增生 (benign prostate hyperplasia, BPH) 患者血清中 PSA 水平也会有升高情况出现。血清总 PSA (total PSA, tPSA)、游离 PSA (free PSA, fPSA) 及其比值 (fPSA/tPSA) 已经被广泛

应用于 PCA 的诊断。PCA 和 BPH 患者的 PSA 水平在 4~10 ng/mL 时有较大部分重叠, 在这个所谓灰色区域难以根据 PSA 水平来鉴别 PCA 和 BPH^[1]。而 fPSA 在血清中不稳定, fPSA/tPSA 在诊断 PCA 时尚无统一的诊断标准。本文研究应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线对 tPSA、fPSA、fPSA/tPSA 在诊断 PCA 中的价值进行比

较,并通过 ROC 曲线分析探讨上述指标诊断 PCA 的最佳临床阈值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2008 年 1 月至 2012 年 12 月于我院就诊的 PCA 患者(PCA 组)23 例,年龄 56~90 岁;BPH 患者(BPH 组)246 例,年龄 18~94 岁;选取 85 例同期健康体检者为健康对照组,年龄 10~91 岁,三组间年龄经平衡检验,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有受试者于清晨空腹采集静脉血 5 ml(为避免直肠指检、前列腺活检、膀胱镜检等因素的干扰,所有患者在检查前 10 d 应避免以上相关检查),以离心半径 7.5 cm,3000 r/min 离心 10 min 分离血清,置-20℃待检。

1.2.2 检测方法 采用化学发光法检测所有受试者血清 tPSA、fPSA、fPSA/tPSA,Centaur-XP 化学发光分析仪和配套试剂及标准品均由西门子公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,多组间计量资料的比较采用方差分析。采用 ROC 曲线评价各指标诊断 PCA 的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间 tPSA、fPSA 以及 fPSA/tPSA 的检测结果比较 tPSA、fPSA 检测结果三组间比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.01),而 fPSA/tPSA 三组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PCA 组 tPSA 和 fPSA 检测水平明显高于 BPH 组和健康对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。BPH 组 tPSA 和 fPSA 检测水平高于健康对照组,差异亦均有统计学意义(P 均 <0.05),见表 1。

表 1 三组间 tPSA、fPSA 以及 fPSA/tPSA 的检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	tPSA($\mu\text{g/L}$)	fPSA($\mu\text{g/L}$)	fPSA/tPSA
健康对照组	85	3.88 $\pm$ 0.83	0.82 $\pm$ 0.18	0.26 $\pm$ 0.01
BPH 组	246	6.38 $\pm$ 0.50	1.35 $\pm$ 0.10	0.26 $\pm$ 0.01
PCA 组	23	63.5 $\pm$ 14.75	12.49 $\pm$ 3.08	0.20 $\pm$ 0.02
F 值	-	97.22	84.64	2.24
P 值	-	<0.01	<0.01	>0.05

2.2 tPSA、fPSA 以及 fPSA/tPSA 用于诊断 PCA 的 ROC 曲线分析 tPSA、fPSA、tPSA+fPSA 以及 fPSA/tPSA (FTR) 诊断 PCA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.995、0.991、0.995、0.362,见图 1。

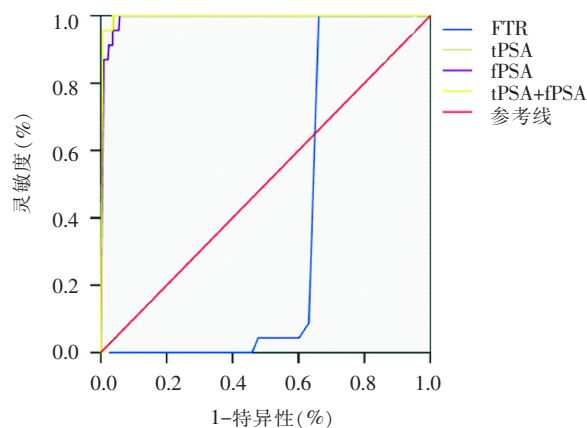


图 1 tPSA、fPSA、fPSA+tPSA

以及 fPSA/tPSA 诊断 PCA 的 ROC 曲线

2.3 最佳诊断阈值的确定 最佳阈值的确定通常选取当 Youden 指数接近 1 时对应的 cutoff 值。当 tPSA、fPSA 的 Youden 指数分别为 0.9607 和 0.9425 时,其对应的 cutoff 值分别为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 和 4.05 $\mu\text{g/L}$ 。阈值处的灵敏度和特异性分别为 100.0%、96.1%和 100.0%、94.3%。

3 讨论

我国 PCA 的发生率呈现逐年上升趋势,PSA 的检测已成为早期诊断 PCA 的最重要的肿瘤标志物。PSA 是前列腺上皮细胞产生的糖蛋白,相对分子质量为 $33\times 10^3\sim 34\times 10^3$,由含 240 个氨基酸的多肽链组成,具有类似激肽释放酶的活性,其含量在正常人血清中极低,由前列腺上皮组织分泌入人精浆或血中。但 PSA 诊断 PCA 的特异性不高,在前列腺良性和恶性肿瘤患者血清中均可发现 PSA 升高,25%~86%的 BPH 和前列腺炎患者可发现 PSA 水平增高^[2]。本研究通过检测 PCA 患者、BPH 患者和健康对照者血清 tPSA、fPSA 水平,并应用 ROC 曲线分析 tPSA、fPSA 以及 fPSA/tPSA 用于诊断 PCA 的诊断性能,目的在于确定上述指标用于 PCA 诊断的 cutoff 值,为临床 PCA 的诊断及治疗提供实验室依据。

ROC 曲线是应用检测指标取不同的诊断标准时所对应的真阳性率(灵敏度)和假阳性率(1-特异性)作图所得到的曲线。ROC 曲线能将各种诊断指标的灵敏度和特异性结合起来进行分析,其曲线下面积的大小可作为诊断试验准确度的衡量指标,有诊断价值的取值范围为 0.5~1.0。完全无诊断价值的 ROC 曲线(称为参照线或机会线)下面积为 0.5 以下,理想的 ROC 曲线下面积为 1^[3]。一般认为,对于一个诊断指标而言,ROC 曲线下面积在 0.5~0.7 之间时诊断价值较低,0.7~0.9 之间时诊断价值中等,0.9 以上时诊断价值较高。

本文研究结果显示,PCA 组 tPSA、fPSA 检测水平均高于 BPH 组和健康对照组,且差异均有统计学意义,提示血清 tPSA、fPSA 检测可用于 PCA 的诊断。通过 ROC 曲线分析可知,tPSA、fPSA、tPSA+fPSA 用于诊断 PCA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.995、0.991、0.995,说明 tPSA、fPSA 对于诊断 PCA 有较高的诊断性能。

fPSA/tPSA 是目前备受临床关注的 PSA 应用指标,但在界定 fPSA/tPSA 的正常范围时存在较大争议。本文研究结果显示,fPSA/tPSA 在 PCA 组、BPH 组和健康对照组三组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而且经 ROC 曲线分析可知,其诊断 PCA 的曲线下面积为 0.362,说明 fPSA/tPSA 用于 PCA 诊断的临床价值不大。本文研究结果与相关报道^[4,5]不符,可能与本文研究选取 PCA 患者例数较少有关,有待扩大样本例数进行进一步研究。

ROC 曲线的另一个作用是确定检测指标用于诊断疾病的最佳阈值。最佳阈值的确定通常选取当 Youden 指数最接近 1 时对应的 cutoff 值。此点灵敏度和特异性均较高。本文研究结果显示,当 tPSA 和 fPSA 的 cutoff 值分别为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 和 4.05 $\mu\text{g/L}$ 时,对应的灵敏度和特异性分别为 100.0%、96.1%和 100.0%、94.3%,均高于相关文献^[6,7]报道的结果,产生此结果的原因可能与选取的阳性例数较少而健康对照组例数较多有关。

美国约有 3/4 的 50 岁以上男性通过检测 PSA 来筛查 PCA。目前,我国还没有一个灵敏度和特异性均较高的诊断阈值用于 PCA 的筛查。本文研究结果显示,tPSA 和 fPSA 以及 tPSA+fPSA 联合检测用于诊断 PCA 诊断价值较高。根据本院就诊人群,将 tPSA 和 fPSA 的诊断阈值分别确定为 23.09 $\mu\text{g/L}$ 和 4.05 $\mu\text{g/L}$,为临床医生诊断及治疗 PCA 提供了较明确的实验室依据。

4 参考文献

- 1 武建国. 前列腺特异性抗原的几个临床应用问题. 临床检验杂志, 2006, 24: 1-3.
- 2 Rohde V, Weidner W, Katalinic A. Decrease in prostate cancer incidence and mortality in Germany—effects of opportunistic PSA screening or more. Urol Int, 2009, 83: 134-140.
- 3 宋花玲, 贺佳, 黄品贤, 等. ROC 曲线下面积估计的参数法与非参数法的应用研究. 第二军医大学学报, 2006, 27: 726-728.
- 4 顾炜, 徐耀庭, 谢敏, 等. PSA、fPSA/TPSA 和 PSAD 在前列腺癌诊断中的价值. 老年医学与保健, 2010, 16: 117-119.
- 5 李雨升, 马超, 王叙馥, 等. f/t-PSA 比值对 t-PSA 在正常范围内的 Pca 患者早期诊断的临床意义. 放射免疫学杂志, 2011, 24: 203-205.
- 6 刘君廷, 张文, 梁莉. 血清 t-PSA、f-PSA/t-PSA、DRE 及 TRUS 对前列腺癌的诊断价值分析. 中国实验诊断学, 2012, 16: 650-653.
- 7 靳冰, 王珍光, 马骥. 前列腺癌实验室诊断指标的 ROC 曲线分析. 实用癌症杂志, 2010, 25: 601-606.

(收稿日期: 2014-03-10)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 125 页)

6 小结

EDTA 依赖性假性血小板减少的报道较少, 病例数不多, 实验室错误的检测结果容易误导临床医生的诊断, 甚至会导致医疗纠纷。本文中的 4 例患者, 均为中老年患者, 虽然入院病因及临床诊断不同, 但在做血细胞分析时均出现血小板计数减少的现象, 经检验人员多种方式复检, 证实与 EDTA-K₂ 抗凝剂有关, 4 例患者均为 EDTA 依赖性假性血小板减少, 避免了检验结果错报、误报的发生。在日常工作中检验医师有责任对检验结果认真审核, 尤其是当检验结果与患者的临床症状不相符时, 更应当仔细查找原因, 以期临床提供及时、准确的检验结果, 更好的为临床与患者服务。

7 参考文献

- 1 Gowland E, Kay HE, Spillman JC, et al. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. J Clin Pathol, 1969, 22: 460-

464.

- 2 Cholt IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. N Engl J Med, 1984, 310: 1221-1225.
- 3 Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 11 cases, with 10-year follow up. Am J Hematol, 1995, 50: 103-109.
- 4 宓庆梅. EDTA 依赖性假性血小板减少症一例. 中华检验医学杂志, 2004, 27: 719-720
- 5 1 例 EDTA 依赖性血小板假性降低临床资料分析. 国际检验医学杂志, 2012, 3: 2683-2684.
- 6 刘雁, 王雁, 汪运山. 血细胞分析仪计数时血小板假性减少常见原因分析. 临床血液学杂志, 2012, 25: 534-536.

(收稿日期: 2014-04-26)

(本文编辑: 陈淑莲)