

前列腺小体外泌蛋白检测在慢性前列腺炎诊断中的应用

赵寅生^a, 易小敏^b, 屠昌明^a, 黄其峰^a, 吴黎黎^a, 贾健安^a

(中国人民解放军联勤保障部队第901医院 a. 检验科, b. 泌尿外科, 合肥 230031)

摘要: **目的** 探讨前列腺小体外泌蛋白 (prostatic exosomal protein, PSEP) 检测对慢性前列腺炎的诊断价值。方法 收集 102 例慢性前列腺炎患者和 70 例健康体检者的尿液标本, 应用前列腺小体外泌蛋白检测试剂盒, 对患者尿液中 PSEP 进行定量检测, 评价其诊断前列腺炎的灵敏度、特异度和临界值等指标, 比较 PSEP 检测体系与临床诊断标准的差异。**结果** 慢性前列腺炎患者 PSEP 检测结果为 3.002 (1.728~3.966) ng/ml, 明显高于健康体检者的 0.869 (0.565~1.094) ng/ml, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。根据受试者工作曲线计算 PSEP 的最佳临界值为 1.238 ng/ml, ROC 曲线下面积为 0.922, 对慢性前列腺炎的诊断敏感度为 86.27%, 特异度为 90%。**结论** 检测患者尿液中的 PSEP, 取材方便, 结果可靠, 能提高患者依从性及就诊舒适度, 可作为临床上慢性前列腺炎诊断现有方法的补充, 为慢性前列腺炎患者临床诊断提供了新的检测依据, 值得向临床推广应用。

关键词: 前列腺小体外泌蛋白; 慢性前列腺炎; 敏感度; 特异度; ROC 曲线

中图分类号: R697.33; R446.19 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 02-009-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.003

Application of Prostatic Exosomal Protein in the Diagnosis of Chronic Prostatitis

ZHAO Yin-sheng^a, YI Xiao-min^b, TU Chang-ming^a, HUANG Qi-feng^a, WU Li-li^a, JIA Jian-an^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Urology, 901 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hefei 230031, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of prostatic exosomal protein (PSEP) detection for chronic prostatitis. **Methods** A total of 102 patients with chronic prostatitis and 70 healthy subjects were enrolled and the urine were collected. The PSEP test kit was used to quantitatively detect PSEP in urine. The sensitivity, specificity and Cut-off values were used to compare the differences between the PSEP detection system and clinical diagnostic criteria. **Results** The results of PSEP 3.002 (1.728~3.966) ng/ml in patients with chronic prostatitis were significantly higher than those in healthy subjects, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The cut-off value of PSEP for diagnosis of chronic prostatitis was calculated to be 1.238 ng/ml according to the ROC curve, with the area under ROC curve, sensitivity and specificity were 0.922, 86.27% and 90% respectively. **Conclusion** The detection of PSEP in the urine of patients is convenient and the results are more objective, urine PSEP detection could also improve the patient compliance and comfort levels. It can make up for the defects of clinical diagnosis for chronic prostatitis. Urine PSEP detection provides a novel and convenient diagnosis method for chronic prostatitis patients and is worthy of clinical application.

Keywords: prostatic exosomal protein (PSEP); chronic prostatitis; sensitivity; specificity; ROC curve

前列腺炎是成年男性中的一种常见病, 相关研究表明成年男性中前列腺炎发病率约为 8.2%^[1], 慢性前列腺炎对患者生活质量具有严重的生理及心理上的影响^[2]。根据 1997 年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 对前列腺炎的分类, 即 NIH 分类法^[3], 前列腺炎可分为 3 型: NIH- II 型: 慢性细菌性前列腺炎; NIH- III 型: 慢性前列腺炎 / 慢性骨盆疼痛综合征; NIH- IV 型: 无症状前列腺炎。由于缺乏特异性的诊断指标, 前列腺炎的诊断及病情评估需要较多的临床评估方法及

鉴别诊断, 传统的检查方法包括尿液分析、前列腺按摩液检查和直肠指检^[4], 后两种方法对患者具有一定侵入性, 患者就诊体验较差, 且不同操作者之间存在较大的操作差异, 因此寻找一种无侵入性同时又准确的诊断指标具有重要的临床意义。

前列腺小体是由前列腺上皮细胞分泌的一种纳米级囊泡, 在精液及前列腺液中含量较多。通常情况下, 少量前列腺小体分泌至尿道中, 随尿液排出^[5], 当前列腺发生炎症时, 尿液中前列腺小体中部分蛋白成分可显著升高, 其中前列腺小体外泌蛋白

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1708085QH204)。

作者简介: 赵寅生 (1986-), 男, 硕士研究生, 主管检验技师, 主要从事临床检验工作, E-mail: 396220428@qq.com。

通讯作者: 贾健安 (1983-), 男, 博士研究生, 主要从事临床检验分子诊断工作, E-mail: j.a_jia@foxmail.com。

(prostatic exosomal protein, PSEP) 升高明显, 是慢性前列腺炎的潜在指标, 因此本研究评价了该指标在慢性前列腺炎诊断中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 依据《前列腺炎诊断治疗指南(2014版)》^[6] 中慢性前列腺炎临床诊断标准, 纳入自2018年7~10月于我院就诊的慢性前列腺炎患者102例, 选择同期于我院体检健康的70例健康男性作为对照组。慢性前列腺炎患者及健康对照组均常规行尿常规分析、PSEP测定。在经过医院伦理委员会讨论通过后进行该研究。同时排除急性前列腺炎患者、48h内有性生活者、前列腺癌患者、有严重的脏器功能疾病、由于行为障碍不能配合者、二周以内插入导尿管者、有严重的肛周部位疾病及不适合做前列腺按摩检测者、病情危重, 难以对安全性和有效性做出确切评价者。

1.2 试剂和仪器 酶标仪购自于美国伯乐公司, PSEP试剂盒购自江苏太仓昂科生物技术有限公司。

1.3 方法 采集慢性前列腺炎患者前列腺按摩前中段尿, 收集健康体检者随机尿, 均置入-80℃冰箱保存备用。根据PSEP试剂盒操作说明对收集的尿液样本采用间接ELISA方法进行检测, 根据试剂盒内的不同浓度标准品A值建立实验标准曲线, 将患者标本的检测数值同标准孔数值进行比较, 计算测试样本的PSEP浓度值。比较前列腺炎组与对照组尿液PSEP浓度的差异, 同时建立ROC曲线来初步确定一个最佳诊断界值(Cutoff值), 据此值来计算灵敏度和特异度。

1.4 统计学分析 运用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析。慢性前列腺炎患者和健康对照组的PSEP差异比较采用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺炎组与对照组PSEP比较 前列腺炎组与对照组中位年龄分别为36(25~56)岁及38(27~59)岁, 年龄分布差异无统计学意义($P>0.05$)。两组尿液PSEP结果均呈非正态分布。前列腺炎组PSEP显著高于对照组[3.002(1.728~3.966) ng/ml vs 0.869(0.565~1.094) ng/ml], 差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.2 ROC结果 见图1。对前列腺小体外泄蛋白检测结果进行ROC曲线拟合, ROC曲线下面积为0.922, 选择Youden指数最大的点对应的值作为慢性前列腺炎的诊断标准, 得出Cutoff值为1.238 ng/ml, 相对应的敏感度为86.27%, 特异度为90%。

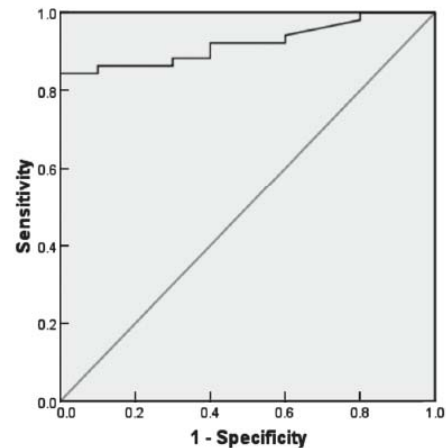


图1 ROC曲线

3 讨论

慢性前列腺炎的症状包括骨盆区域疼痛、尿道刺激症、神经症状及性功能障碍, 其临床表现缺少特异性, 诊断主要依靠前列腺按摩液常规检查^[6] (前列腺炎诊断治疗指南), 患者对前列腺按摩液常规检查接受度较差, 从而间接影响了疾病的诊治, 因此寻找一种方便快捷的无侵入性指标具有重要的意义。

前列腺小体结构为亚细胞的囊泡状, 生理功能多样广泛, 直径为40~500nm, 通过前列腺上皮细胞胞吐作用后再分泌进入前列腺液和尿液^[5, 7]。前列腺小体的脂质成分大部分为鞘磷脂, 也含有少量的核酸成分, 如DNA, mRNA, miRNA等小片段。同时前列腺小体还包含百余种蛋白质成分: 其中包括酶类, 运输和结构类蛋白, 信号转导蛋白, GTP结合蛋白, 注释蛋白, 分子伴侣等等^[7]。

由于解剖结构的关系, 前列腺小体容易进入前列腺液和尿液中。随着研究深入, PSEP与前列腺疾病的关系引起研究者的广泛关注, 因组织受到炎细胞浸润, 慢性前列腺炎患者体内会释放出各种活性物质和趋化因子, 在精液中前列腺小体的抗菌功能比中性粒细胞发挥更强。前列腺小体的抗氧化性可起到中和白细胞的ROS作用。前列腺小体具有抗氧化抗菌功能的关键是其特殊的脂质结构和成分, 因此在前列腺炎疾病中可以检测到前列腺小体蛋白^[8]。

本研究中采用了ELISA方法, 检测了102例慢性前列腺炎患者及70例健康体检者尿液中PSEP含量。与健康人群相比, 慢性前列腺炎患者PSEP浓度平均高达3.002(1.728~3.966) ng/ml, 显著高于健康人群[0.869(0.565~1.094) ng/ml] ($P<0.001$)。其鉴别慢性前列腺炎患者与健康人群的ROC曲线下面积高达0.922, 高于相关研究结果^[9], 本研究

中根据 Youden 指数选择的最佳实验室临界值设为 1.238 ng/ml, 与相关研究结果接近^[10], 稍高于试剂盒推荐的慢性前列腺炎诊断临界值 (1.2ng/ml), 提示各实验室在实际应用时应建立本实验室的参考区间。

由于 PSEP 检测使用尿液标本, 具有极好的患者依从性, 同时其诊断敏感度与特异度均较高, 因此具备成为慢性前列腺炎诊断指标的潜力, 具有较好的临床应用价值。

参考文献:

- [1] KRIEGER J N, LEE S W, JEON J, et al. Epidemiology of prostatitis[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2008, 31(Suppl 1): 85-90.
- [2] MCNAUGHTON COLLINS M, PONTARI M A, O'LEARY M P, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the chronic prostatitis collaborative research network[J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2001, 16(10): 656-662.
- [3] NICKEL J C, NYBERG L M, HENNENFENT M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network[J]. *Urology*, 1999, 54(2): 229-233.
- [4] 游涌. 前列腺炎的诊断与治疗研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2008, 6 (10) : 1078-1079.
YOU Yong. Advances in the diagnosis and treatment of prostatitis[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2008, 6(10): 1078-1079.
- [5] AALBERTS M, STOUT T A, STOORVOGEL W.

- Prostasomes: extracellular vesicles from the prostate[J]. *Reproduction*, 2014, 147(1): R1-R14.
- [6] 泌尿外科杂志 (电子版) 编辑部. 2011 版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》出版发行 [J]. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2011, 3(3): 54.
Journal of Urology for Clinicians(Electronic Version) Editorial Department. *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urology Diseases in China come off in 2011*[J]. *Journal of Urology for Clinicians*, 2011, 3(3): 54.
 - [7] RONQUIST G. Prostasomes are mediators of intercellular communication: from basic research to clinical implications[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2012, 271(4): 400-413.
 - [8] 曾燕, 陆群. 前列腺小体与前列腺疾病的关系 [J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36 (1) : 102-105.
ZENG Yan, LU Qun. Association between prostasomes and prostate disease [J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2017, 36(1): 102-105.
 - [9] LI Xiaojun, JIANG Ting, LIU Feng, et al. Clinical evaluation of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of chronic prostatitis[J]. *Urologia Internationalis*, 2018, 100(1): 112-118.
 - [10] 邵雪峰, 李晓君, 刘锋, 等. NIH- III b 型前列腺炎患者尿液前列腺小体外泄蛋白的测定及诊断评价 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21 (11) : 861-863.
SHAO Xuefeng, LI Xiaojun, LIU Feng, et al. Detection and diagnostic evaluation of urine prostatic exosomal protein in patients with NIH- III b prostatitis [J]. *Journal of Modern Urology*, 2016, 21 (11) : 861-863.

收稿日期: 2019-11-18

修回日期: 2019-12-18

(上接 5 页)

- [13] 付伟, 黄林, 刘文静, 等. 牦牛和雄性不育犏牛辜丸 FABP5 和 FABP9 基因 mRNA 水平及能量代谢相关酶活力的比较 [J]. *畜牧兽医学报*, 2015, 46 (4) : 561-567.
FU Wei, HUANG Lin, LIU Wenjing, et al. Comparison of the mRNA levels of FABP5 and FABP9 genes and activities of some enzymes related to energy metabolism in the testes of yak and sterile F1 male hybrids between male cattle and female yak [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2015, 46 (4): 561-567.
- [14] 李佳, 刘晓婷, 王霞, 等. 舒血宁治疗急性重度一氧化碳中毒的效果及对患者心型脂肪酸结合蛋白的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (21) : 3392-3394.
LI Jia, LIU Xiaoting, WANG Xia, et al. Effect of Shu Xuening in treating acute severe carbon monoxide poisoning and its effect on patients' cardiac fatty acid binding protein [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2015, 36 (21): 3392-3394.
- [15] 谭玉林, 唐艳艳, 张敏, 等. ABCA1 介导胆固醇外流及抗炎的信号通路研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2015, 46 (1) : 52-56.
TAN Yulin, TANG Yanyan, ZHANG Min, et al. Research progress on ABCA1-mediated cholesterol efflux and

- anti-inflammatory signaling pathways [J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2015, 46 (1): 52-56.
- [16] 马秋洁, 刘本荣, 田朝伟, 等. ABCG1 基因多态对转录活性及冠心病易感性的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (6) : 685-692.
MA Qiujie, LIU Benrong, TIAN Chaowei, et al. Effects of the polymorphisms in ABCG1 gene on the transcription activity and the susceptibility with coronary artery disease [J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2017, 26 (6): 685-692.
 - [17] LAMON-FAVA S, HERRINGTON D M, HORVATH K V, et al. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2010, 59(12): 1794-1800.
 - [18] 杨博. ABCA1 基因 rs363717 与冠心病易感性的关联研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38 (4) : 364-368.
YANG Bo. The studies of the association between ABCA1 gene rs363717 with blood lipids and coronary heart disease susceptibility[J]. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 38 (4): 364-368.

收稿日期: 2020-01-19 修回日期: 2020-02-08