

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0442

文章编号 1671-8852(2026)01-0122-09

前列腺特异性抗原灰区前列腺癌相关诊断指标的研究进展

涂艺圆^{1,2} 涂忠² 谢秋波² 宋健² 李想² 赵夫汉² 张乐^{1,2} 潘铁军²

¹武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065;

²中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科 湖北 武汉 430070

摘要 前列腺癌是全球男性第二常见的恶性肿瘤,其早期诊断高度依赖于前列腺特异性抗原(PSA)的筛查。然而,当PSA为4~10 ng·mL⁻¹时,临床上称为PSA灰区,其诊断特异性显著下降,既难以有效识别潜在恶性病变,又易导致过度穿刺活检。因此,为提高PSA处于灰区时前列腺癌患者的检出率,减少不必要的有创操作,本文分别从PSA衍生指标、分子标志物、炎症指数、影像学评估四个方面,对有助于PSA灰区前列腺癌诊断的相关指标及其研究进展作一综述。

关键词 前列腺癌;前列腺特异性抗原;PSA灰区;诊断

中图分类号 R697⁺.3

文献标志码 A

Research progress on diagnostic markers related to prostate cancer in the PSA gray zone

TU Yiyuan^{1,2}, TU Zhong², XIE Qiubo², SONG Jian², LI Xiang², ZHAO Fuhuan², ZHANG Le^{1,2},
PAN Tiejun²

¹School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China;

²Department of Urology, General Hospital of Central Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, Hubei, China

Abstract

Prostate cancer is the second most common malignant tumor in men worldwide, and its early diagnosis heavily relies on prostate-specific antigen (PSA) screening. However, when PSA levels fall within 4-10 ng·mL⁻¹ (referred to as the PSA gray zone), diagnostic specificity decreases significantly, making it difficult to effectively identify potential malignant lesions while increasing the risk of unnecessary invasive biopsies. Therefore, to improve the detection rate of prostate cancer in the PSA gray zone and reduce unnecessary invasive procedures, this paper reviews recent research advances in prostate cancer detection within the PSA gray zone, focusing on PSA-derived indices, molecular markers, inflammatory markers, and imaging evaluation.

Key Words Prostate Cancer; Prostate-Specific Antigen; PSA Gray Zone; Diagnosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)作为男性泌尿生殖系统高发恶性肿瘤,其疾病负担随人口老龄化

课题来源:2023年武汉市知识创新专项项目(编号:2023020201020526)。

作者简介:涂艺圆,男,2001—,医学硕士生,主要从事泌尿外科疾病相关研究,E-mail: 228998076@qq.com。

通信作者:潘铁军,E-mail: mnwkpj@aliyun.com。

加剧持续攀升。据《柳叶刀》杂志报告^[1]预测,2040 年全球 PCa 年新发病例将达 290 万例(较 2020 年增幅 107%)。我国流行病学数据^[2]显示,PCa 发病率已跃居男性恶性肿瘤第 6 位,且约有 2/3 患者初诊时已进展至局部进展期或转移阶段,因此提高 PCa 早期筛查和诊断的阳性率则显得尤为重要。

当前临床筛查仍以前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)为核心指标。PSA 作为前列腺上皮细胞分泌的丝氨酸蛋白酶,其血清水平

在前列腺良恶性病变中均可能升高,虽敏感性较高但特异性有限^[3]。当 PSA 处于 4~10 ng·mL⁻¹ 诊断灰区时,患者穿刺活检的阳性率仅为 20.4%,并造成大量不必要的有创操作^[4]。

近年研究在提升 PSA 灰区 PCa 诊断效能方面取得系列进展。本文首次系统整合 PSA 衍生指标、分子标志物、炎症指数、影像学评估四个方面进行综述(如图 1 所示),以期对 PCa 早期筛查和诊断提供有效的理论基础和依据。

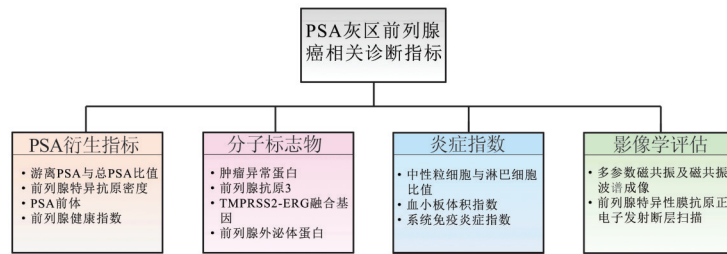


图 1 PSA 灰区前列腺癌相关诊断指标

1 PSA 衍生指标在 PSA 灰区前列腺癌中的诊断价值

1.1 游离 PSA 与总 PSA 比值 总前列腺特异性抗原(total PSA, tPSA)由游离前列腺特异性抗原(free PSA, fPSA)和复合前列腺特异性抗原(complexed PSA, cPSA)共同组成。在 PCa 患者中,tPSA 常升高而 fPSA 相对稳定,因此 fPSA/tPSA 比值越小,恶性风险越高。当 tPSA 处于 4~10 ng·mL⁻¹ 时,国内推荐 fPSA/tPSA<0.16 需行穿刺活检^[5]。DUFFY 等^[6]研究表明,对于 PSA 灰区患者,fPSA/tPSA 比值可以提高 PCa 诊断的灵敏度和特异性,并减少前列腺穿刺活检次数。CALISKAN^[7]对 1 055 例活检数据分析显示,在 tPSA 4~10 ng·mL⁻¹ 区间,fPSA/tPSA 诊断准确性显著优于单一 tPSA。有研究^[8]发现,联合应用 tPSA 与 fPSA/tPSA 可增强预测效能。近年来,国内研究^[9]揭示 fPSA/tPSA 比值存在年龄特异性阈值:在年龄<60 岁、60~70 岁及≥70 岁患者中,临界值分别设定为 0.153、0.135、0.130 时,其诊断敏感度与特异度可达最优。然而,早年一项针对土耳其人群(tPSA 处于灰区)的研究^[10]得出的年龄分层阈值与上述不同。综上所述,fPSA/tPSA 比值是优化 PSA 灰区前列腺癌诊断的关键指标,但需整合年龄、种族等个体化参数以实现诊断效能最大化。

1.2 前列腺特异抗原密度 前列腺特异性抗原密

度(prostate specific antigen density, PSAD),即血清 tPSA 值与前列腺体积的比值,可反映单位体积前列腺组织的 PSA 含量。有学者^[11]发现,前列腺体积越小、PSAD 越高,患者穿刺活检 Gleason 评分(Gleason score, GS)升高的风险越大($P<0.05$),即前列腺癌的恶性程度可能更高。此外,PSAD 的诊断特异性和一致性普遍优于 tPSA,这一优势在不同 PSA 水平(<4 ng·mL⁻¹, 4~10 ng·mL⁻¹, >10 ng·mL⁻¹)均可得到验证^[12]。DARYANTO 团队^[13]建议将 PSAD=0.15 作为 PSA 灰区患者的活检阈值,其研究显示 PSAD>0.15 时前列腺癌阳性率显著上升。然而,PSAD 的临床应用存在局限性,不同操作者或设备对前列腺体积测量的差异直接影响 PSAD 的可靠性,且不同研究推荐的 PSAD 诊断阈值差异较大,缺乏统一标准。有证据^[14]表明,统一 PSAD 阈值可能导致误判:大体积腺体易被低估风险,而小体积腺体可能因过度检测增加不必要活检。对此,秦方辉等^[15]提出基于“双近似椭圆公式测量法”的体积校正 PSAD,可提升 PSA 灰区病变的诊断准确性。但该研究样本量有限,且缺乏与术后病理的一致性验证,未来需扩大队列验证其可靠性,并探索体积分层的动态 PSAD 阈值。

1.3 PSA 前体 PSA 前体(pro-prostate-specific antigen, proPSA)是血清 fPSA 的一种特殊形式,根据其前端肽链的数目为 2、4、5、7,分别命名为[-2]proPSA、[-4]proPSA、[-5]proPSA、[-7]proPSA,

其中[-2]proPSA(p2PSA)因结构稳定成为主要检测形式^[16]。p2PSA为[-2]proPSA百分比形式,其计算公式为($[-2]\text{proPSA} [\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}]/[\text{fPSA} [\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}] \times 1\ 000]) \times 100$ 。我国学者朱培江等^[17]针对 286 例 PSA 灰区患者的研究显示,与良性前列腺病变组相比,PCa 组血清 p2PSA 的水平更高。该结论在毛镭团队^[18]的独立队列中得到验证。因此,p2PSA 水平的升高可能与前列腺癌的发生密切相关,具有重要诊断潜力。国外研究^[19]进一步揭示了 p2PSA 对具有临床意义前列腺癌(clinically significant prostate cancer, csPCa)的诊断优势:在 PSA 值处于 2~10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 区间时,p2PSA 能够提高 csPCa 的检出率,且 p2PSA 的诊断性能明显优于 PSA 和 fPSA/tPSA。此外,有学者^[20]证实,p2PSA 与 PSA 的联合应用同样对 PSA 灰区 PCa 的诊断具有较大价值。综上表明,作为 PSA 的衍生物,p2PSA 在区分前列腺良恶性病变方面展现出较高的诊断准确性,目前已获得美国 FDA 批准用于 PCa 的临床诊断。然而,国内对此相关研究较少,且以回顾性分析为主。因此,仍需进一步研究探讨,为 p2PSA 在国内的临床应用积累更充分的循证依据。

1.4 前列腺健康指数 前列腺健康指数(prostate health index, PHI)是通过整合 p2PSA、fPSA 及 tPSA 构建的复合诊断指标。CHIU 等^[21]的一项多中心临床研究发现,在 PSA 为 2~10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、10~20 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或有活检阴性病史患者的群体中,PHI 诊断效能高于 PSA、PSAD 或 fPSA/tPSA,这与另外一项队列研究^[22]的结论相似。在 RIUS 等^[23]研究中表明,无论 PSA 是否处于 4~10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的诊断灰区中,PHI 均可以改善 PCa 的诊断。这进一步肯定了 PHI 对 PCa 具有良好的诊断效能。近年来,国外有学者^[24]进一步发现 PHI 可显著改善既往 MRI 或 MRI 联合活检结果为阴性患者的 PCa 检出率。基于此,在不同的 PSA 水平区间以及有活检阴性病史的特殊患者群体中,PHI 都展现出了良好的诊断性能。然而,目前对于 PHI 的最佳阈值尚未达成共识,不同的研究和临床实践可能会采用不同的阈值标准。因此,需要更多的大样本、多中心研究来确定最适合的 PHI 阈值,以充分发挥其在前列腺癌诊断中的优势。

2 分子标志物在 PSA 灰区前列腺癌中的诊

断价值

2.1 肿瘤异常蛋白 肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)是一种源自肿瘤细胞代谢过程的异常糖基化蛋白,其已被证明是肿瘤发生、发展和转移的潜在标志物,尤其在消化道肿瘤诊断中有着明确诊断作用^[25]。近年来,国内有学者^[26]研究发现 TAP 在 PCa 诊断中具有一定意义;当 PSA 介于 4~10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,其灵敏度高达 100% (显著高于 fPSA/tPSA 的 53.85%),尽管特异性相对较低。FU 等^[27]的队列研究发现,PCa 患者外周血 TAP 水平显著升高,并进一步揭示其在 PCa 的早期筛查中具有与 PSA 相当的诊断价值;为评估 TAP 在 PSA 灰色区域前列腺癌诊断效能,计算出 TAP 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.827,差异存在统计学意义($P=0.001$)。更重要的是,该团队还发现 TAP 与 PSA 联合检测可使 AUC 提升至 0.877,较单一 PSA 检测($AUC=0.373$)实现诊断效能的跨越式改进。然而,目前关于 TAP 在前列腺癌的研究仍处于初级阶段,其临床转化受限于技术标准不足、循证证据薄弱及成本效益问题,未来需通过技术创新和大规模验证突破瓶颈,方能在前列腺癌诊疗中发挥更大作用。

2.2 前列腺抗原 3 前列腺抗原 3(prostate cancer antigen 3, PCA3)也称为 DD3 基因,是一种前列腺特异性非编码 RNA,在 PCa 中显著上调,而在良性前列腺组织里几乎不表达或者低表达^[28]。研究^[29]表明,PCA3 通过调控雄激素受体信号通路影响肿瘤细胞存活,这为其诊断价值提供了理论依据。国内学者^[30]发现在 PSA 灰区 PCa 人群尿液中,PCA3 含量较非 PCa 人群存在显著差异(33 $\text{copy}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为最佳临界值),其诊断特异性高达 95%。近年来,一项针对中国人群的大规模前瞻性多中心研究^[31]证实,基于($[\text{PCA3 mRNA}]/[\text{PSA mRNA}] \times 1\ 000$)计算的 PCA3 评分具有更优诊断效能:结果显示在 1 117 例患者中,阳性组 PCA3 评分中位数显著高于阴性组($P<0.001$);且该评分在 PSA 灰区 AUC 值超越传统指标(tPSA、fPSA/tPSA、PSAD)。目前,PCA3 检测已成为 PCa 检测的重要无创生物标志物,特别是在欧洲泌尿外科协会和美国国家综合癌症网络的指南^[28]中均建议将 PCA3 作为前列腺穿刺决策的一部分,更加显示了其日益提升的诊断价值。

2.3 TMPRSS2-ERG 融合基因 跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease2, TMPRSS2)基因是一种雄激素调节基因,在前列腺中高度表达;ERG(ETS-related gene)基因属于E-26转化特异性(E-26 transformation-specific, ETS)转录因子家族,是血管生成、细胞增殖、分化、凋亡的关键调节因子^[32]。有研究^[33]证实在PCa中会出现TMPRSS2和ERG的基因融合现象,形成TMPRSS2-ERG融合基因,已被证明是识别PCa的一种有前途的新型生物标志物。CHALMERS等^[34]通过对10 189名PCa患者进行基因组分析,结果表明在PCa组织中,TMPRSS2-ERG融合基因的阳性率显著高于良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)组织。有研究^[35]进一步发现,相较于传统PSA检测,TMPRSS2-ERG展现出更优诊断效能:其单独检测的AUC值和最佳截断值处的特异度均优于PSA;且当与PSA联合应用时,诊断AUC值可提升至0.918(95%CI: 0.868~0.968),特异度高达96.9%。值得注意的是,当与PCA3联合检测时,可进一步提高PSA灰区PCa风险评估准确性^[36]。然而,目前TMPRSS2-ERG融合基因检测成本较高且易出现假阳性,临床应用较少,但其对于提高PSA灰区前列腺癌诊断仍较大潜在价值,未来有望成为前列腺癌的诊断指标之一。

2.4 前列腺外泌体蛋白 前列腺外泌体蛋白(prostatic exosomal protein, PSEP)是前列腺上皮细胞通过外泌体途径分泌的一种蛋白质,其在男性生殖系统中发挥着至关重要的功能,包括调节精液黏度、保护精子免受伤害以及促进精子活力,因其对前列腺具有特异性,近年来被认为是前列腺疾病的潜在生物标志物^[37]。GU等^[38]在一项观察性研究中发现,在PSA灰区PCa患者尿液中,PSEP水平与前列腺癌风险呈显著负相关($P=0.039$),这一发现提示PSEP可能有助于鉴别前列腺良性疾病与恶性肿瘤,减少因PSA假阳性导致的过度穿刺。刘伊扬等^[39]学者评估了PSEP和PSA在PCa诊断中的性能,结果表明PSEP是预测PSA灰区PCa的独立因素,AUC为0.78,敏感性为70.18%,特异性为77.27%($P<0.01$),这进一步证明了PSEP在PSA灰区前列腺癌诊断中的重要价值。目前关于PSEP的研究较少,其水平下降与肿瘤发生发展的分子机制尚未明确,临床应用存在一定的局限性。因此,仍需开展更多的大样本、多中心研究,进一步验证PSEP在前列腺癌诊断中的价值,并探索其与

PCA3、TMPRSS2-ERG等其他标志物的联合检测策略。

3 炎症标志物在PSA灰区前列腺癌中的诊断价值

3.1 中性粒细胞与淋巴细胞比值 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为系统性炎症指标,通过量化先天免疫(中性粒细胞)与适应性免疫(淋巴细胞)的平衡状态,为癌症诊断提供新视角;其病理学基础在于:中性粒细胞可通过基质重塑、活性氧生成等途径促进肿瘤进展,而淋巴细胞耗竭则削弱抗肿瘤免疫应答^[40-41]。有研究^[42]收集了1 836例前列腺活检患者的临床数据,统计分析表明与BPH组相比,PCa组的平均NLR显著升高($P=0.002$),且随GS评分增加而递增:GS 8~10分组NLR(3.64)显著高于GS 5~6分(2.54)及GS 7分组(2.58),这表明NLR水平的升高与前列腺癌的发展密切相关。YI等^[43]人进行多因素Logistic回归证实,NLR是PSA灰区PCa的独立预测因素($OR=0.32$, 95%CI: 0.18~0.58, $P<0.001$),并认为适当使用NLR可以提高灰色区PCa早期筛查阳性率。有研究^[44]进一步计算出其对灰区PCa诊断的AUC为0.627,当临界值为3.96时,特异性达67.6%。由上述可知,NLR的升高可能反映了炎症微环境的失衡和免疫逃逸的发生,从而为前列腺癌的诊断和病情评估提供了重要线索,但需注意的是,NLR易受感染、应激等混杂因素影响,临床应用时需结合其他生物标志物综合判断。

3.2 血小板体积指数 血小板体积指数(platelet volume index, PVI)=平均血小板体积/血小板计数,是反映血小板功能和活化状态的指标。有研究发现血小板可通过介导肿瘤细胞-内皮黏附、释放促血管生成因子及降解细胞外基质等多重机制促进肿瘤进展^[45]。国外学者^[43]对65例PCa患者和52例BPH患者的临床资料进行回顾性研究,结果显示,PVI($OR=2.03$, 95%CI: 1.34~3.07, $P<0.001$)是诊断PSA灰色区PCa的独立预测因素,且计算得PVI的AUC为0.70。王硕和魏卓^[46]通过构建PVI指标ROC模型评估PSA灰区前列腺癌的诊断效能,数据显示,当PVI临界值取0.05时,AUC为0.726,对应灵敏度及特异度分别为64.6%和68.4%($P<0.01$),表明PVI对PSA灰区PCa具有良好诊断效能,这也是国内首次研究PVI对PSA灰区PCa的诊

疗意义。尽管初步证据支持PVI的临床应用潜力,但其推广仍然受限:一方面,不同血细胞分析仪检测误差可能影响阈值普适性;另一方面,人体心血管疾病、慢性炎症等可能干扰PVI基线水平。未来需通过标准化检测流程建立和大型队列验证,进一步明确其在PCa筛查体系中的定位。

3.3 系统免疫炎症指数 系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是通过联合中性粒细胞、血小板及淋巴细胞构建的复合指数,可系统评估宿主全身性炎症反应状态。其病理学意义在于:SII升高反映中性粒细胞/血小板介导的促瘤炎症增强与淋巴细胞依赖性免疫监视功能受损,这种免疫微环境失衡可促进肿瘤免疫逃逸,相较于指标NLR, SII因包含血小板参数而展现更强的肿瘤相关性^[47-48]。YAO等^[49]学者基于NHANES数据库的大样本分析显示, SII与tPSA水平和PCa风险呈正相关,而与fPSA/tPSA呈负相关,并认为SII可能在PCa风险预测领域具有重要的临床潜力。国内近期研究^[50]数据表明, SII作为PSA灰区前列腺癌的独立预测因子,通过与年龄、fPSA/tPSA联合构建多参数风险分层模型,可显著增强前列腺癌的鉴别诊断能力。

4 影像学评估在PSA灰区前列腺癌中的诊断价值

4.1 多参数磁共振成像及磁共振波谱成像 前列腺多参数磁共振(mpMRI)整合了T2加权成像(T2WI)、扩散加权成像(DWI)及其ADC图,以及动态对比增强成像(DCE),其具有无创、直观等优势,能清晰呈现前列腺分区分解剖、包膜及肿瘤的位置、大小和侵袭范围;磁共振波谱成像(MRS)则通过分析前列腺中Cit、Cho、Cr等代谢物浓度的变化辅助鉴别诊断。特别是在PSA灰区前列腺癌的诊断中,两者具有重要价值^[51]。为规范前列腺mpMRI的检查流程、图像解读和报告,提高诊断一致性与准确性,前列腺影像报告和数据系统(prostate imaging reporting and data system, PI-RADS)评分应运而生。该系统基于T2WI、DWI及DCE等多模态参数量化病灶恶性风险,旨在提升临床诊断一致性;历经2015年(v2)和2019年(v2.1)两次修订,其评估标准与临床适用性持续优化。一项大规模队列研究^[52]证实PI-RADS评分是PSA灰区PCa的独立预测因子(最佳临界值 ≥ 3 分)。国内有研究^[53]进

一步分析显示,采用2015(v2)版评分(最佳临界值 ≥ 4 分)诊断PSA灰区PCa的AUC达0.932,敏感性88.89%、特异性87.10%,可有效筛选穿刺活检人群,这与张天戈等^[54]研究的结论相似。另外,张云等^[55]证实2019(v2.1)较2015(v2)显著提升诊断效能,其与前列腺特异性抗原密度(PSAD)的联合应用可协同提升PSA灰区PCa鉴别能力。PI-RADS评分虽能规范前列腺癌mpMRI诊断,但其准确性易受技术参数差异(场强/序列设置)及阅片者经验影响,存在诊断异质性与假阳性/阴性风险。因此,临床实践中还需整合血清PSA动力学、直肠指诊等多元参数进行多维度评估,以提升PSA灰区前列腺癌精准诊断效能。

4.2 前列腺特异性膜抗原正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)作为在PCa细胞中特异性高表达的膜蛋白,其羧肽酶活性使其成为重要的影像学生物标志物,近年来在前列腺癌诊断领域展现出显著优势^[56-57]。国外有学者^[58]通过整合⁶⁸Ga-PSMA PET/CT的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)、前列腺体积(PV)及fPSA/tPSA构建的新型预测模型,对具有PSA灰区PCa的诊断效能显著提升(AUC=0.927),其准确性明显优于传统PSA检测(AUC=0.585)和多参数MRI(AUC=0.652)。值得注意的是,¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT对灰区PCa的诊断性能(AUC=0.81)亦优于多参数MRI(AUC=0.63),且二者联合应用可协同提高对csPCa的敏感性及阴性预测值^[59]。郭盛等^[60]对PSAD、¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT的SUVmax单独及联合应用于灰区PCa的诊断研究,结果发现灰区前列腺癌患者的PSAD、SUVmax均增高,二者联合诊断对灰区PCa同样有着较高价值。目前,PSMA PET/CT在临床上的应用已逐步展开,但其示踪剂的种类较多(主要是⁶⁸Ga和¹⁸F),不同示踪剂间研究异质性显著,需建立精准诊断策略。分子成像TNM系统^[61]虽被提议作为PSMA PET/CT影像报告的标准框架,其应用尚待多中心前瞻性研究验证。

5 总结与展望

本研究基于PSA灰区PCa的诊断现状,对PSA衍生指标、分子标志物、炎症指数、影像学评估四大领域的研究进展进行了综述,为临床早期筛查和诊

断提供了新的思路。临床实践表明,各体系呈现互补性诊断特征:PSA衍生指标敏感性高,且具有动态监测优势,但特异性明显不足,需通过联合诊断和个体化评估优化诊断效能。分子标志物具有高特异性和分子分型优势,却无统一阈值和标准化检测,仍需进一步的大样本、多中心研究验证统一。炎症指数具有低成本、便捷无创等优势,但其特异度和敏感度均相对有限,易受人体其他疾病影响,需与其他诊断指标相整合以弥补单指标检测的不足。影像学作为临床一项重要的诊断工具,可精准定位肿瘤并量化其侵袭性,但基层医疗推广受限且阅片存在技术异质性,需建立统一检测标准,也可联合其他诊断指标开发预测模型。未来研究可以从以下几个方向展开。一是继续探索和开发新的诊断技术和标志物,利用先进的生物技术和影像学技术,如基因测序、蛋白质组学、新型MRI技术等,寻找更具特异度和敏感度的标志物。二是进一步优化联合诊断方案和指标阈值,通过大数据分析和人工智能技术,整合多种诊断指标和最佳阈值,建立个性化的诊断模型,实现精准诊断。三是加强对标志物作用机制的研究,深入了解前列腺癌的发病机制和生物学行为,为诊断和治疗提供更深入的理论支持。最后,期望通过不断的研究和创新,进一步提高PSA灰区前列腺癌的诊断水平,为患者提供更好的医疗服务。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] GALEY L, OLANREWaju A, NABI H, et al. PSA, an outdated biomarker for prostate cancer: In search of a more specific biomarker, citrate takes the spotlight[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2024, 243: 106588.
- [2] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102.
LI X, ZENG X Y. Advances in epidemiology of prostate cancer in China[J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2021, 48(1): 98-102.
- [3] NARAIN T A, SOORIAKUMARAN P. Beyond prostate specific antigen: New prostate cancer screening options[J]. *World J Mens Health*, 2022, 40(1): 66-73.
- [4] 杨宗盛, 夏成兴, 孙王宏, 等. 提高PSA灰区前列腺癌诊断阳性率的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(5): 927-929.
- [5] YANG Z S, XIA C X, SUN W H, et al. Research progress on improving diagnostic positive rate of prostate cancer in PSA grayarea[J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2019, 39(5): 927-929.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)前列腺癌诊疗指南2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [7] Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese society of clinical oncology (CSCO) guidelines for prostate cancer diagnosis and treatment[M]. Beijing: Reople's Health Phess Co., 2022.
- [8] DUFFY M J. Biomarkers for prostate cancer: Prostate-specific antigen and beyond[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(3): 326-339.
- [9] CALISKAN S. Diagnostic efficacy of free prostate-specific antigen/total prostate-specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer in low concentration (4 ng/mL) and intermediate levels of total prostate-specific antigen (4.01-10.0 ng/mL)[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(2): 279-283.
- [10] ZHANG Q, LI H, SONG Z, et al. Potential diagnostic value of multiple indicators combined with total prostate-specific antigen in prostate cancer[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(10): 655701939.
- [11] 刘晓敏, 段洪媛, 张东琦, 等. 不同年龄下总前列腺特异性抗原和游离/总前列腺特异性抗原比值筛查前列腺癌的最佳切点值探讨及验证[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024(4): 354-364.
- [12] LIU X M, DUAN H Y, ZHANG D Q, et al. Exploration and validation of optimal cut-off values for tPSA and fPSA/tPSA screening of prostate cancer at different ages[J]. *Chin J Oncol*, 2024(4): 354-364.
- [13] EROL B, GULPINAR M T, BOZDOGAN G, et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: A validation study on a Turkish patient population in different age categories[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(11): 545-550.
- [14] 周磊. 前列腺测量参数在PSA 4-10 ng/mL患者前列腺癌筛查中的应用价值研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [15] ZHOU L. Study on the application value of prostate measurement parameters in prostate cancer screening of PSA4 - 10 ng/mL patients[D]. Nanchang: Nanchang University, 2024.
- [16] ZOU B, WEN H, LUO H, et al. Value of serum free prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer[J]. *Ir J Med Sci*, 2023, 192(6): 2681-2687.
- [17] DARYANTO B, TRIANTO R, SEPUTRA KP, et al. Evaluation of cutoff point prostate specific antigen (PSA) and prostate specific antigen density (PSAD) in

- patients with suspected prostate cancer[J]. *Med Arch*, 2024,78(1): 12-15.
- [14] ROBINSON E, KINSELLA N, AP DAFYDD D, et al. Prostate specific antigen density and clinically-significant prostate cancer: The influence of prostatic volume [J]. *Prostate*, 2025, 85(8):784-791.
- [15] 秦方辉, 张衡, 林林, 等. 双近似椭圆公式测量法对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2024,8(3): 85-87.
- QIN F H, ZHANG H, LIN L, et al. Diagnostic value of the double approximate elliptic formula measurement for prostate cancer within the prostate-specific antigen gray zone[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2024, 8(3): 85-87.
- [16] 刘冰, 罗志刚. [-2]proPSA 及 %p2PSA、PHI 在前列腺癌诊断中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(1): 105-108.
- LIU B, LUO Z G. Research progress on [-2]proPSA, %p2PSA, and PHI in the diagnosis of prostate cancer[J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 2017,45(1): 105-108.
- [17] 朱培江, 周密, 黄华建, 等. 前列腺特异性抗原前体及前列腺健康指数相关参数诊断血清总前列腺特异性抗原灰区前列腺癌患者的临床价值[J]. *中国性科学*, 2024,33(9): 14-18.
- ZHU P J, ZHOU M, HUANG H J, et al. Clinical value of prostate-specific antigen and prostate health index related parameters in diagnosing patients with prostate cancer in gray area of serum total prostate-specific antigen [J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2024, 33(9): 14-18.
- [18] 毛镭, 吴卫, 黄媛, 等. 血清 p2PSA 联合细胞因子对 PSA 灰区前列腺癌患者的诊断价值[J]. *中国医学装备*, 2020,17(5): 149-153.
- MAO L L, WU W, HUANG Y, et al. The diagnostic significance of serum p2PSA with cytokines for patients with prostate cancer: PSA in grey area[J]. *China Medical Equipment*, 2020,17(5): 149-153.
- [19] GARRIDO M M, MARTA J C, BERNARDINO R M, et al. The percentage of [-2]pro-prostate-specific antigen and the prostate health index outperform prostate-specific antigen and the percentage of free prostate-specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer and can be used as reflex tests[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022,146(6): 691-700.
- [20] FERRO M, CROCETTO F, La CIVITA E, et al. Serum (-2)proPSA/freePSA ratio, (-2)proPSA/freePSA density, prostate health index, and prostate health index density as clues to reveal postoperative clinically significant prostate cancer in men with prostate-specific antigen 2-10 ng/mL[J]. *Prostate*, 2024, 84(12): 1157-1164.
- [21] CHIU P K, NG C, SEMJONOW A, et al. A multi-centre evaluation of the role of the prostate health index (PHI) in regions with differing prevalence of prostate cancer: Adjustment of PHI reference ranges is needed for European and Asian settings[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 558-561.
- [22] NASSIR A M, KAMEL H F M. Explication of the roles of prostate health index (PHI) and urokinase plasminogen activator (uPA) as diagnostic and predictor tools for prostate cancer in equivocal PSA range of 4-10 ng/mL[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020,27(8): 1975-1984.
- [23] RIUS BILBAO L, VALLADARES GOMEZ C, AGUIRRE LARRACOECHEA U, et al. Do PHI and PHI density improve detection of clinically significant prostate cancer only in the PSA gray zone? [J]. *Clin Chim Acta*, 2023,542: 117270.
- [24] JEON S S, SONG W, KANG M, et al. Diagnostic value of prostate health index in patients with no index lesion on mpMRI or negative previous combined biopsy [J]. *Investig Clin Urol*, 2025,66(2): 124-129.
- [25] LI L, ZHANG B, GONG R. Insights into the role of tumor abnormal protein in early diagnosis of cancer: A prospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(11): e19382.
- [26] 王长春, 尹水平, 李家山, 等. 前列腺特异性抗原联合肿瘤异常蛋白对前列腺癌的诊断价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019,34(10): 791-795.
- WANG C C, YIN S P, LI J S, et al. Clinical value of PSA combined with TAP in the diagnosis of prostate cancer[J]. *J Clin Urology(China)*, 2019, 34(10): 791-795.
- [27] FU L, ZHANG C, WANG Z, et al. Clinical application of serum tumor abnormal protein in prostate cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2024,24(1): 665.
- [28] AGBETUYI - TAYO P, GBADEBO M, ROTIMI O A, et al. Advancements in biomarkers of prostate cancer: A review[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 2060935379.
- [29] LEMOS A E G, FERREIRA L B, BATOREU N M, et al. PCA3 long noncoding RNA modulates the expression of key cancer-related genes in LNCaP prostate cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11339 - 11348.
- [30] 王秀华, 沈俊文, 王荣江. 尿前列腺抗原 3 检测对 PSA 4 ng/mL~10 ng/mL 前列腺癌患者的诊断价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021,31(13): 1634-1636.
- WANG X H, SHEN J W, WANG R J. Diagnostic value of urine PCA3 detection in patients with prostate cancer within PSA 4 ng/mL - 10 ng/mL[J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2021,31(13): 1634-1636.
- [31] SHU X, WANG J, CAI W, et al. Clinical assessment of urinary prostate cancer antigen 3 in Chinese popula-

- tion: A large-scale, prospective and multicenter study[J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1): 355.
- [32] WARLI S M, WARLI M H, PRAPISKA F F. PCA3 and TMPRSS2: ERG urine level as diagnostic biomarker of prostate cancer[J]. *Res Rep Urol*, 2023, 15: 149-155.
- [33] 曹颖, 屠凌岚, 王孝举, 等. 前列腺癌细胞内 TMPRSS2-ERG 融合基因产物转录调控机制研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(7): 791-795.
- CAO Y, TU L L, WANG X J, et al. Progress on TMPRSS2-ERG fusion gene product transcription regulation mechanism in prostate cancer cells[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(7): 791-795.
- [34] CHALMERS Z R, BURNS M C, EBOT E M, et al. Early-onset metastatic and clinically advanced prostate cancer is a distinct clinical and molecular entity characterized by increased TMPRSS2-ERG fusions[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(2): 558-566.
- [35] 钟远峰. TMPRSS2-ERG 融合基因在前列腺癌诊断中的临床意义[D]. 百色: 右江民族医学院, 2024.
- ZHONG Y F. The clinical significance of T-E fusion gene in the diagnosis of prostate cancer[D]. Baise: Youjiang Medical University for Nationalities, 2024.
- [36] MUSAELYAN A, NAZAROV V, LAPIN S, et al. Diagnostic value of PCA3, TMPRSS2:ERG and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer[J]. *Cancer Urology*, 2020, 16: 65-73.
- [37] TENG Z, JIN C, WANG S, et al. Predicting surgical efficacy and diagnosing histological inflammation: The clinical significance of prostate exosome proteins in benign prostatic hyperplasia[J]. *Transl Androl Urol*, 2024, 13(6): 930-939.
- [38] GU C, HUANG Y, HAN C, 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.
- [39] 刘伊扬, 毛兴君, 夏佳东. 前列腺小体外泄蛋白联合 PSA 在 PSA"灰区"且 PI-RADS 评分 3 分前列腺癌诊断中的临床意义[J]. *中华男科学杂志*, 2024, 30(7): 597-603.
- LIU Y Y, MAO X J, XIA J D. Clinical significance of prostate exosomal protein and PSA in detecting prostate cancer with the PSA gray zone and PI-RADS-3 lesions[J]. *Natl J Androl*, 2024, 30(7): 597-603.
- [40] 吕志勇, 蔡文强, 史堡磊. NLR、PLR、LMR 对前列腺穿刺活检及 Gleason 评分的诊断价值[J]. *宁夏医学杂志*, 2019, 41(4): 355-357.
- LV Z Y, CAI W Q, SHI B L. Diagnostic value of NLR, PLR, and LMR for prostate biopsy and Gleason score[J]. *Ningxia Med J*, 2019, 41(4): 355-357.
- [41] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, ŠERUGA B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124.
- [42] GOKCE M I, HAMIDI N, SUER E, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: Results of 1836 patients[J]. *Can Urol Assoc J*, 2015, 9(11/12): E761-E765.
- [43] YI X, LI J, LI Y, et al. Predictive diagnostic value of mean platelet volume to platelet count and neutrophil to lymphocyte ratios in the gray zone of prostate cancer with tPSA between 4 to 10 ng/mL[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1454124.
- [44] 史一博, 胡锦涛, 肖牧伦, 等. 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值、血小板计数/淋巴细胞计数比值在前列腺特异性抗原灰区患者中预测前列腺癌的价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2020, 33(3): 309-313.
- SHI Y B, HU J H, XIAO M L, et al. Value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting prostate cancer in the gray area of prostate specific antigen[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2020, 33(3): 309-313.
- [45] 郭晨明, 王星, 崔百强, 等. 血小板与淋巴细胞比值对前列腺癌患者预后价值的 meta 分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2023, 28(1): 50-58.
- GUO C M, WANG X, CUI B Q, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in prostate cancer patients: A meta-analysis, *J Mod Urol*, 2023, 28(1): 50-58.
- [46] 王硕, 魏卓. PVI 对前列腺癌的预测诊断价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(5): 396-399.
- WANG S, WEI Z. Predictive diagnostic value of PVI in prostate cancer[J]. *J Clin Urol(China)*, 2024, 39(5): 396-399.
- [47] HU B, YANG X, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [48] SONMEZ G, DEMIRTAS T, TOMBUL S T, et al. Diagnostic efficiency of systemic immune-inflammation index in fusion prostate biopsy[J]. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*, 2021, 45(5): 359-365.
- [49] YAO W, WU J, KONG Y, et al. Associations of systemic immune-inflammation index with high risk for prostate cancer in middle-aged and older US males: A population-based study[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(6): e1327.
- [50] 葛鹏, 郑玉欣, 严子荣, 等. 血液学指标对前列腺特异性抗原"灰区"前列腺癌的诊断价值[J]. *中华男科学杂志*, 2024, 30(8): 701-708.
- GE P, ZHENG Y X, YAN Z R, et al. Diagnostic value of hematological parameters for prostate cancer in patients with gray-zone prostate-specific antigen levels[J].

- Natl J Androl, 2024,30(8): 701-708.
- [51] LI X, LI C, CHEN M. Patients with "Gray Zone" PSA levels: Application of prostate MRI and MRS in the diagnosis of prostate cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2023,57(4): 992-1010.
- [52] XU N, WU Y, CHEN D, et al. Can prostate imaging reporting and data system version 2 reduce unnecessary prostate biopsies in men with PSA levels of 4-10 ng/ml? [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018,144(5): 987-995.
- [53] 康振, 张配配, 李拔森, 等. 前列腺影像报告与数据系统对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017,46(22): 3050-3052.
- KANG Z, ZHANG P P, LI B S, et al. Diagnostic value of prostate image report and date system (PIRADS version 2) in prostate cancer with grey zone of prostate specific antigen[J]. Chongqing Med J, 2017, 46(22): 3050-3052.
- [54] 张天戈, 余舟, 刘迎, 等. 磁共振 PIRADS v2 对 PSA 4~20 ng/mL 区段前列腺癌的诊断价值[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020,35(12): 980-983.
- ZHANG T G, YU Z, LIU Y, et al. Diagnostic value of PIRADS v2 in prostate cancer with PSA level of 4-20 ng/mL[J]. J Clin Urology (China), 2020, 35(12): 980-983.
- [55] 张云, 董喆, 刘百川, 等. 前列腺影像报告和数据系统 2.1 版联合前列腺特异性抗原密度对特异性抗原灰区前列腺临床显著癌的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2024,32(5): 492-498.
- ZHANG Y, DONG Z, LIU B C, et al. Diagnosis of prostate imaging reporting and data system version 2.1 combined with PSAD for clinically significant prostate cancer in the gray zone of prostate-specific antigen[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2024, 32(5): 492-498.
- [56] BRAVACCINI S, PUCETTI M, BOCCHINI M, et al. PSMA expression: A potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4254.
- [57] PRIVÉ B M, GOVERS T M, ISRAËL B, et al. A cost-effectiveness study of PSMA-PET/CT for the detection of clinically significant prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-07190-6.
- [58] YANG J, LI J, XIAO L, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT-based multivariate model for highly accurate and noninvasive diagnosis of clinically significant prostate cancer in the PSA gray zone[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1): 81.
- [59] LUO L, WANG R, BAI L, et al. The accuracy of fluorine 18-labelled prostate-specific membrane antigen PET/CT and MRI for diagnosis of prostate cancer in PSA grey zone[J]. Br J Cancer, 2025,132(3): 253-258.
- [60] 郭盛, 周川, 张云峰, 等. ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 联合前列腺特异性抗原衍生指标对灰区前列腺癌的诊断价值[J]. 中南大学学报(医学版), 2023,48(12): 1812-1819.
- GUO S, ZHOU C, ZHANG Y F, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT combined with prostate-specific antigen derived indicators in gray area prostate cancer[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2023,48(12): 1812-1819.
- [61] EIBER M, HERRMANN K, CALAIS J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): Proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT[J]. J Nucl Med, 2018,59(3): 469-478.

(2025-05-01 收稿)

编辑 孙孝云