

综 述

C-反应蛋白与前列腺癌相关性的研究进展

罗 伟, 吴 静综述, 方克伟审校

【摘要】 近年来越来越多的研究关注炎症反应在肿瘤发生和发展中的作用,特别是亚临床的炎症反应,在许多研究中已经被证实恶性肿瘤的发生和进展中起到了确定性的作用,也包括前列腺癌。C-反应蛋白(CRP)是临床中常用的炎症反应因子,具有易于测量的优势。目前,国内外对于 CRP 与前列腺癌的关系研究也主要集中于 CRP 在前列腺癌的发生、发展和预后判断中的作用。在众多的研究中,CRP 不仅被证实对于前列腺癌的发生和发展起到了促进作用,且相关研究也指出这种促进作用可能是通过直接影响前列腺癌细胞或其所处的微环境而发生。虽然 CRP 对于前列腺癌的具体作用机制尚无明确定论,但是其与前列腺癌的相关性值得进一步讨论。文章主要对 CRP 在前列腺癌的发生、发展和预后判断中的作用进行综述。

【关键词】 C-反应蛋白;前列腺癌;诊断;预后

【中图分类号】 R737.35 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)05-0516-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.014

Research progress on the relationship between C-reactive protein and prostate cancer

LUO Wei¹, WU Jing² reviewing, FANG Ke-wei¹ checking

(1. Department of Urology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

【Abstract】 Recent years, an increasing number of studies have paid attention to the role of inflammatory response in tumor occurrence and development, especially subclinical inflammatory response, which has been confirmed in many studies to play a definite role in the occurrence and progression of malignant tumors. Also includes prostate cancer. C-reactive protein (CRP) is a commonly used inflammatory response factor in clinical practice and has the advantage of being easy to measure. Presently, research on the relationship between CRP and prostate cancer at home and abroad mainly focuses on the role of CRP in the occurrence, development and prognosis of prostate cancer. In numerous studies, CRP has not only been proven to promote the occurrence and development of prostate cancer, but related studies have also pointed out that this promotion may occur by directly affecting prostate cancer cells or the microenvironment they are in. Although the specific mechanism of CRP for prostate cancer has not been definitively concluded, its relevance to prostate cancer is worthy of further discussion. This article mainly reviews the role of CRP in the occurrence, development and prognosis of prostate cancer.

【Key words】 C-reactive protein; prostate cancer; diagnosis; prognosis

0 引 言

癌症是目前人类死亡的主要原因之一。在经济发达国家,癌症已经取代心血管疾病成为导致患者死亡的首要原因,而在许多发展中国家,癌症也是导致死亡的第二位原因^[1]。前列腺癌是老年男性最常见的泌尿系统恶性肿瘤。在西方国家,前列腺癌是仅次于肺癌和结直肠癌的导致老年男性

基金项目: 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养项目(D-201615); 云南省科学技术带头人后备人才培养项目(2017HB038)

作者单位: 650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(罗伟、方克伟); 650500 昆明,昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系(吴静)

通信作者: 方克伟, E-mail: 2482099228@qq.com

患者死亡的第三大癌症死亡原因^[2]。在我国,近年来,随着人口老龄化的不断推进,前列腺癌的发病率不断上升,尤其是肥胖患者和糖尿病患者^[3],这也引起了泌尿外科医师的高度关注。前列腺癌患者的预后如何主要依赖于是否早期诊断、及时适宜的治疗,局限于包膜内的前列腺癌患者经积极有效的治疗后 5 年生存率可达 90% 以上,而一旦发生转移后再进行治疗,5 年的生存率仅能达到 30% 甚至更低^[4]。所以,早期及时的诊断和合理的治疗对于前列腺癌患者来说至关重要。至今为止,前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)仍然是前列腺癌诊断临床中应用最为广泛的血清标志物,其对前列腺癌有很强的预测价值,但是由于其假阳性率过高,美国预防服务工作组公布的指南中已经不再将其作为较低年龄男性的常规筛选手段^[5]。同时,PSA 在对于患者预后的预测上也并不准确,因此需要更多的生物学标志物来辅助进行前列腺癌患者的诊断以及预后的预测^[6]。

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性时相血浆蛋白,在全身炎症反应过程中增加,是常用的炎症标志物之一。CRP 在肝中产生,受到许多促炎细胞因子、特别是 IL-6 的调节^[4]。正常情况下,循环中 CRP 水平很低,很难在健康人中检测到。但已有相关报道,在许多疾病中(包括传染病、心血管疾病、糖尿病、炎症性肠病、自身免疫性疾病、关节炎和多种癌症)循环 CRP 浓度增加^[7-10]。临床上,CRP 易于检测,具有临床操作性,是有助于临床诊断前列腺癌和帮助进行前列腺癌患者预后判断的生物学指标^[11]。近年来,也有较多研究报道了 CRP 在前列腺癌的发生和发展中起到至关重要的作用。本文就近年来 CRP 在前列腺癌中的研究进展作一综述。

1 CRP 与前列腺癌的发生

Stark 等^[12]对前列腺癌患者诊断前 10 年的循环 CRP 水平进行研究发现,循环 CRP 水平与前列腺癌的发生呈正相关,10 年前较高的循环 CRP 水平往往预示着较高的前列腺癌发生率。Steven 等^[13]的动物实验研究也发现非甾体抗炎药的使用会降低实验动物循环 CRP 水平,同时也降低了实验动物患前列腺癌的风险。这也与之前类似的研究结果一致,从侧面说明了高循环水平的 CRP 可能

参与了前列腺癌的发生^[14]。另外,他汀类药物由于也能降低循环 CRP 的水平,在相关的研究也被认为能降低患者发生前列腺癌的风险^[15]。虽然循环 CRP 的升高已经在较多的研究中被证明可能与前列腺的发生有关,但是其导致前列腺癌发生的机制尚不明确。总体而言,CRP 在前列腺癌发生中的作用机制主要存在以下几种假说:①CRP 及其介导的炎症反应导致前列腺组织损伤,并导致慢性炎症和反复的再生损伤,从而导致前列腺癌的发生^[15-16];②CRP 通过激活 NF- κ B 途径发挥作用,激活的 NF- κ B 也被认为具有促炎作用,且在肿瘤相关炎症细胞中的活化已被证明有助于肿瘤的发生^[4];③CRP 及其所介导的炎症反应通过插入癌基因、抑制肿瘤抑制物以及诱导免疫抑制来促进肿瘤的发生^[17]。但是,与上述的研究结果相反,Marshall 等^[18]的研究却认为循环 CRP 水平与前列腺癌发生的风险无关。且除前列腺癌,循环 CRP 的水平还同时受到其余多种因素的影响,而这些因素在实验中均不能被很好的控制^[19-20]。因此,虽然现在较多的研究认为 CRP 在前列腺癌的发生中起着至关重要的作用,但是对于其具体机制的研究仍然更多的来自于假设,对于循环 CRP 水平能否用于前列腺癌的诊断以及 CRP 导致前列腺癌发生的作用机制,仍然需要更多的研究进行讨论。

2 CRP 与前列腺的发展

循环 CRP 水平的升高不仅与前列腺癌的发生有关,近来有研究也发现循环 CRP 的水平和前列腺癌患者的分期呈正相关,与 Gleason 评分也高度相关,CRP 的水平似乎代表着肿瘤的侵袭性^[21]。同时,在不同的前列腺癌患者的血液样本的比较研究中,转移性前列腺癌患者循环 CRP 水平也高于未转移患者^[12,22]。Crawley 等^[23]在对前列腺癌的研究中也发现,循环 CRP 水平的升高与前列腺癌的严重程度有关。同时也发现 CRP 水平较高(>10 mg/L)的男性发生高危或进展性前列腺癌(区域/远处转移性前列腺癌)的几率更高。上述结果表明循环 CRP 水平和前列腺癌的进展和侵袭性相关。其相关机制,目前研究认为主要是肿瘤微环境释放的促炎性细胞因子可诱导 CRP 合成,CRP 增强树突状细胞对抗原的表达,并刺激适应性免疫,从而参与前列腺癌的进展^[24];同时,CRP 与 NF- κ B 的相互作用也被

认为与前列腺癌的侵袭性有关^[25]。

3 CRP 与前列腺癌的预后

3.1 CRP 与前列腺癌患者的生存率 目前,多项研究表明循环 CRP 水平有助于预测许多恶性肿瘤的预后,也包括前列腺癌,而且部分研究也指出循环 CRP 水平升高是前列腺癌患者预后较差的独立预测指标^[22,26-28]。其中,循环 CRP 水平被认为是前列腺癌患者的三种生存率指标(无进展生存率、肿瘤特异性生存率、总生存率)的一个强预测因素,尤其是对于前列腺癌患者的特异性生存率,循环 CRP 水平有很强的预测作用^[29]。Graff 等^[30]通过对之前的相关研究进行汇总分析,确定了循环 CRP 水平在前列腺癌预后判断中的临界值,认为 12 mg/L 是判断预后的最佳临界值,该临界值和患者的生存率密切相关,高循环 CRP 水平的患者死亡风险在统计学上增加了 83%。而 Xu 等^[26]的研究则认为循环 CRP 水平 ≥ 10 mg/L 才能更有效代表患者死亡率的显著增高和生存率的显著降低。同时,除循环 CRP 水平单一因素的研究,Jun 等^[31]通过多因素分析也发现,循环 CRP 水平和骨扫描结果是转移性前列腺癌患者的重要预后预测指标,并能以此为标准将患者分为高危和低危组,低危患者和高危患者的 5 年生存率分别为 74% 和 24%,具有显著差异。综上,CRP 与前列腺癌之间的联系是一个潜在的但却是可改变的危险因素。干扰 CRP 甚至炎症这一途径的干预措施都可能会降低患前列腺癌的风险和改善前列腺癌患者的预后,提高患者的生存率。目前也有部分研究结果显示阿司匹林等降低循环 CRP 水平和炎症反应的药物的使用与前列腺癌的转移和前列腺癌患者的死亡率呈负相关,但是使用化学方法干预 CRP 和炎症反应在临床中对于前列腺癌患者的收益还需要进一步的研究^[32-33]。

3.2 CRP 与前列腺癌患者的治疗结局 Sevcenco 等^[34]通过对行前列腺癌根治术的患者的循环 CRP 水平进行分析发现,术前循环 CRP 水平与前列腺癌的不良病理特征相关,并能独立预测前列腺根治术后的生化复发率。在接受多西紫杉醇治疗的非雄激素依赖患者中,循环 CRP 浓度升高似乎也是生存不良和前列腺癌药物治疗反应降低的有力预测因素^[28]。而且高基线循环 CRP 对接受激素治疗或基于多西他赛化疗的去势敏感或去势耐药转移癌

患者的预后有显著的负面影响,基于循环 CRP 水平和血红蛋白的风险分层对评估患者的整体风险有较大帮助^[21,24]。Michae 等^[35]通过对放射治疗的前列腺癌患者的预后进行分析,也发现了放射治疗早期循环 CRP 升高是前列腺组织炎症反应占优势的表现,可预测早期放射治疗相关泌尿道并发症的发生。同时,前列腺癌放射治疗早期循环 CRP 水平的改变对晚期的放射相关的胃肠道及泌尿道毒性也均有预测作用。并且,局部 CRP 水平的升高对于患者局部的预后也有影响^[2]。在接受放射治疗的患者中,经过单因素和多因素分析,较高的循环 CRP 水平也与有生化复发患者更短的生存期有关^[36]。另外,通过对之前相关研究的总结,Linton 等^[37]在格拉斯哥预后评分系统的基础上进行了改进,加入了循环 CRP 水平,循环白蛋白水平,中性粒细胞和淋巴细胞比值等相关指标,形成了新的预后评分系统,并证明了其与前列腺癌的预后更加密切相关,能更加准确的判断前列腺癌患者的预后。然而,大部分关于前列腺癌预后的数据均为回顾性的分析,前瞻性随机对照的研究较少,所以循环 CRP 仍没被公认确定为预后预测的独立指标^[38]。但是,循环 CRP 水平在前列腺癌患者预后判断以及治疗后结局转归中的预测作用已经被较多的研究证实。临床中常用的指标联合患者循环 CRP 水平对于预后的判断也会更加准确。

4 结 语

炎症在很久以前就被证实与多种肿瘤的发生和发展相关,而 CRP 是炎症反应中较为敏感且易测量的因素,CRP 可能也能通过炎症的相关机制对各种肿瘤的发生和发展产生影响。另外,由于 CRP 与前列腺癌组织之间的相互作用,CRP 目前也被考虑为导致前列腺癌发生和发展的重要介质。但是由于循环 CRP 水平很容易受年龄、吸烟等因素的影响。同时,CRP 与前列腺癌的作用机制尚未研究清楚,是以 CRP 为主的炎症因素导致了前列腺癌的发生和发展还是前列腺癌对周围组织的刺激导致了 CRP 反应性的升高也一直存在争议。另外,由于目前研究往往局限于小范围、回顾性研究,对于大样本数据和前瞻性研究中 CRP 与前列腺癌的关系也存在争议。所以目前循环 CRP 水平并未单独用于前列腺癌的诊断和预测,CRP 与前列腺癌的关系和

其相关的机制仍然需要大量的研究。本文整合了近年来关于 CRP 与前列腺癌关系的相关研究,较多的研究仍然指出 CRP 与前列腺癌的发生和发展关系密切,有望作为前列腺癌诊断和预后判断的新指标,应该在临床中进行观察或者尝试性的使用,也可联合其他常用指标试用来提高其他指标的敏感度和特异度。同时,今后 CRP 与前列腺癌的相关研究中,也应该更加注重关于其机制的基础研究,以期阐明 CRP 与前列腺癌甚至和其余恶性肿瘤之间的具体关系和机制。

【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Eva-maria T, Krenn-pilko S, Langsenlehner U, *et al.* The elevated C-reactive protein level is associated with poor prognosis in prostate cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5):610-619.
- [3] Xie DD, Chen YH, Xu S, *et al.* Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13):22076-22085.
- [4] Elsberger B, Lankston L, Mcmillan DC, *et al.* Presence of tumoural C-reactive protein correlates with progressive prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2011, 14(2):122-128.
- [5] Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, *et al.* Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2018, 319(18):1901-1913.
- [6] Hayashi T, Fujita K, Tanigawa G, *et al.* Serum monocyte fraction of white blood cells is increased in patients with high Gleason score prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 8(21):35255-35261.
- [7] Lee S, Choe JW, Kim HK, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein and cancer[J]. *J Epidemiol*, 2011, 21(3):161-168.
- [8] 刘柯婷,周淑宇,蔡必扬,等.高敏 C 反应蛋白和大动脉粥样硬化型卒中严重程度的相关性研究[J].*医学研究生学报*, 2015,28(10):1043-1047.
- [9] 徐 杨,丛壮壮,冀赛光,等.C-反应蛋白与清蛋白比值对微创食管癌术后并发症的早期预测价值[J].*东南国防医药*, 2018,20(4):371-375.
- [10] 周小林.CRP 和 Alb 与初诊断的非小细胞肺癌临床病理特征联系及预后价值分析[J].*东南国防医药*, 2016, 18(5):489-492.
- [11] Stikbakke E, Richardsen E, Knutsen T, *et al.* Inflammatory serum markers and risk and severity of prostate cancer: The proca-life study[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(1):84-92.
- [12] Stark JR, Li H, Kraft P, *et al.* Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality[J]. *Randomized Controlled Trial*, 2009, 124(11):2683-2689.
- [13] Lehrer S, Diamond EJ, Mamkin B, *et al.* C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2005, 95(7):961-962.
- [14] García Rodríguez LA, González-Pérez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(4):649-653.
- [15] Eklund CM, Tammela TLJ, Schleutker J, *et al.* C-reactive protein haplotype is associated with high PSA as a marker of metastatic prostate cancer but not with overall cancer risk[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(12):1846-1851.
- [16] Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and risk of cancer in 84,000 individuals from the general population[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7):1493-1500.
- [17] Demir S. Role of sterile pyuria in association to elevated PSA values in the diagnosis of non-palpable prostate cancer? [J] *Arch Ital Urol Androl*, 2019 91(3):167.
- [18] Tulloch-Reid MK, Mcfarlane-Anderson N, Bennett FI, *et al.* Effects of cholesterol, C-reactive protein, and interleukin-6 on prostate cancer risk in a population of African ancestry [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(11):1313-1321.
- [19] Siemes C, Visser LE, Coebergh JWW, *et al.* C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the rotterdam study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(33):5216-5222.
- [20] Jabs WJ, Busse M, Krüger S, *et al.* Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2103-2110.
- [21] Ito M, Saito K, Yasuda Y, *et al.* Prognostic impact of C-reactive protein for determining overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel [J]. *Urology*, 2011, 78(5):1131-1135.
- [22] Dai J, Tang K, Xiao W, *et al.* Prognostic significance of C-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *APJCP*, 2014, 15(8):3369-3375.
- [23] Danielle C, Robert W, Hans G, *et al.* Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(1):S25.
- [24] Rocha P, Charity JM, Templeton AJ, *et al.* Prognostic impact of C-reactive protein in metastatic prostate Cancer: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *Oncol Res Treat*, 2014(37):772-776.
- [25] McCall P, Catlow J, Mcardle PA, *et al.* Tumoral C-reactive protein and nuclear factor kappa-b expression are associated with clinical outcome in patients with prostate cancer[J]. *Cancer Bio*,

- 2011, 10(2):91.
- [26] Xu L, Zhao Q, Huang S, *et al.* Serum C-reactive protein acted as a prognostic biomarker for overall survival in metastatic prostate cancer patients [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36 (2): 669-673.
- [27] Liao SG, Cheng HH, Lei Y. C-Reactive protein is a prognostic marker for patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(5):266-271.
- [28] Beer TM, Lalani AS, Lee S, *et al.* C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer: results from the ascent trial [J]. *Cancer*, 2008, 112 (11): 2377-2383.
- [29] Xu Q, Chen YJ, Liu ZQ, *et al.* Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(3):467.
- [30] Julie NG, Tomase MB, Blan L, *et al.* Pooled analysis of C-reactive protein levels and mortality in prostate Cancer patients[J]. *Clin Genitour Cancer*, 2015, 13(4): e22-e217 .
- [31] Nakashima J, Kikuchi E, Miyajima A, *et al.* Simple stratification of survival using bone scan and serum C-reactive protein in prostate cancer patients with metastases[J]. *Urol Int*, 2008, 80(2): 129-133.
- [32] Helzlsouer K, Erlinger T, Platz E. Article history: received 11 january 2006 accepted 11 january 2006 available online 2 march 2006[J]. *Eur J Cancer*, 2006(42): 704-707.
- [33] Liu Y, Chen JQ, Xie L, *et al.* Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2014, 12(1):55.
- [34] Sevcenco S, Mathieu R, Baltzer P, *et al.* The prognostic role of preoperative serum C-reactive protein in predicting the biochemical recurrence in patients treated with radical prostatectomy. [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19 (2): 163-167.
- [35] Pinkawa M, Ribbing C, Djukic V, *et al.* Early hematologic changes during prostate cancer radiotherapy predictive for late urinary and bowel toxicity[J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191 (10): 771-777.
- [36] Hall WA, Nickleach DC, Master VA, *et al.* The association between C-reactive protein (CRP) level and biochemical failure-free survival in patients after radiation therapy for nonmetastatic adenocarcinoma of the prostate[J]. *Cancer*, 2013, 119 (18): 3272-3279.
- [37] Linton A, Pond G, Clarke S, *et al.* Glasgow prognostic score as a prognostic factor in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based chemotherapy [J]. *Clin Genitour Cancer*, 2013, 11(4):423-430.
- [38] Sciarra A, Gentilucci A, Salciccia S, *et al.* Prognostic value of inflammation in prostate cancer progression and response to therapeutic: a critical review[J]. *J Inflamm*, 2016, 13(1):35.

(收稿日期:2020-04-18; 修回日期:2020-05-06)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)