

• 临床检验研究 •

尿 NMP22、UBC 及 BTA 联合检测在膀胱癌早期诊断中的意义研究^{*}

李 扬¹, 郑衍平¹, 许旭昀¹, 张敬成², 卢小卓³

(1. 广东省汕头市中医医院检验科 515031; 2. 汕头大学医学院附属第一医院内科, 广东汕头 515041;
3. 暨南大学附属第四医院检验科, 广州 510220)

摘要:目的 评价膀胱癌抗原核基质蛋白 22(NMP22)、尿膀胱癌抗原(UBC)、膀胱肿瘤抗原(BTA)在诊断膀胱癌中的应用价值。方法 应用酶联免疫吸附实验,检测膀胱癌疑似患者尿中 NMP22、UBC、BTA 的水平,并与健康组进行对比,评价 NMP22、UBC、BTA 的诊断价值。结果 膀胱癌患者 3 项标志物联合检测敏感性 96.9%(33/34),特异性 80%(20/25),阳性预测值 92.5%,阴性预测值 90.9%;显著高于任何单一肿瘤标志物检测结果。NMP22、UBC 水平和阳性率随着膀胱移行细胞癌分期、分级的升高而显著增加,BTA 水平和阳性率在各分级和分期之间比较,差异无统计学意义。结论 尿 NMP22、UBC、BTA 检测可用于膀胱癌的诊断,三者联合检测对膀胱癌的诊断价值优于单一标志物进行检测。

关键词:核基质蛋白类; 膀胱肿瘤; 抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1187-02

The significance of NMP22, UBC and BTA in the early diagnosis of bladder cancer^{*}

Li Yang¹, Zheng Yanping¹, Xu Xuyun¹, Zhang Jingchen², Lu Xiaozhuo³

(1. Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong 515031, China; 2. Shantou Guangdong
515041, China; 3. Guangzhou 510220, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of NMP22, UBC and BTA in the early diagnosis of bladder cancer. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the concentration of NMP22, UBC and BTA in the urine of suspected patients, and the detected results were compared with that of healthy controls. **Results** The sensitivity, specificity and positive predictive value of the combination of NMP22, UBC and BTA in diagnosis of bladder cancer were 96.9% (33/34), 80% (20/25) and 92.5%, and were higher of that any single tumor marker. The urinary levels and positive rates of NMP22 and UBC significantly increased with the increase of stage and grade of transitional cell carcinoma of bladder (TCCB). Between different patients groups with TCCB at different stage and grade, there were no statistical difference of the urinary level and positive rate of BTA. **Conclusion** Urinary NMP22, UBC and BTA can be used for the diagnosis of bladder cancer, and the combined detection would be better than any single detection.

Key words: nuclear matrix-associated proteins; urinary bladder neoplasms; antigens

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,早期诊断较为困难。长期以来,膀胱镜检和尿细胞学检查仍是膀胱癌早期诊断和随访监测的“金标准”,但由于膀胱镜检有创性和尿细胞学检查的低敏感性,其对膀胱癌早期诊断的作用受到限制^[1]。因此,对膀胱癌肿瘤标志物,特别是多项标志物联合检测对膀胱癌早期诊断意义的研究一直受到国内外学者的高度重视^[2]。本实验旨在研究抗原核基质蛋白 22(NMP22)、尿膀胱癌抗原(UBC)、膀胱肿瘤抗原(BTA)对膀胱癌的诊断价值,并探讨三者联合检测的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2005 年 11 月至 2009 年 11 月住院及门诊膀胱癌疑似患者 89 例,其中男 53 例,女 36 例;年龄 37~82 岁,平均 56.7 岁。所有患者均伴有不同程度的血尿或尿频、尿急、尿痛等与膀胱癌相关的症状。经膀胱镜检和病理活检证实,膀胱移行细胞癌 64 例。对照组为 60 例健康体检者,其中男 38 例,女 22 例;年龄 43~80 岁,平均 58.2 岁。

1.2 方法 所有患者行膀胱镜检查前 1 周内未行膀胱镜、导尿等泌尿道腔内操作。留取晨尿清洁中段尿 50~100 mL,分组编号,以离心半径 8 cm,1 500 r/min 离心后,吸取上清液,置

-20 ℃ 冰箱保存待检。每例尿样分为 3 份,分别进行 NMP22、UBC 及 BTA 检查。膀胱镜检肿瘤部位、大小、数目,并作肿瘤活检,根据病理进行肿瘤分级和分期。尿 NMP22 和 BTA 试剂盒购自天津普生公司。按照 ELISA 法进行检测,采用抗 NMP22 和 BTA 地高辛接合物和地高辛-辣根过氧化物酶显示系统。UBC 检测试剂盒购自瑞典 IDL 生物技术公司,其中单克隆抗体对细胞角蛋白(CK)18 有特异性,同时对 CK8 有交叉反应。采用 ELISA 法,并按照说明书操作,酶标仪检测。根据本实验的标本测定值作 ROC 曲线,确定 NMP22 的临界值为 10 U/mL,UBC 的临界值 12 μg/L, BTA 的临界值为 11.2 U/L。

1.3 统计学处理 统计学处理采用 SPSS 13.0 软件,对四格表资料采用 Fisher 确切概率法,多组间差异采用 Kruskal-Wallis 非参数秩和检验,2 组间差异采用 Mann-Whitney 秩和检验。

2 结果

2.1 各肿瘤标志物检查诊断膀胱癌的敏感性和特异性 89 例疑似膀胱癌患者中,经膀胱镜检和病理活检证实膀胱移行细胞癌 64 例。按 TNM 分期标准,其中 T_a~T₁ 22 例, T₂~T₄ 42

* 基金项目:广东省医学科研基金专项课题(A2006648)。

例;按世界卫生组织分级标准, G_1 15 例, G_2 31 例, G_3 18 例。64 例膀胱癌标本中, NMP22 检测阳性 49 例, 敏感性 76.5%, 阳性预测值 87.5%; UBC 检测阳性 43 例, 敏感性 67.2%, 阳性预测值 72.9%; BTA 检测阳性 48 例, 敏感性 75.0%, 阳性预测值 84.2%。NMP22 和 BTA 敏感性和阳性预测值明显高于 UBC, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。25 例组织学证实为非膀胱癌的患者中, NMP22 检测阳性 7 例, 阴性 18 例, 特异性 72%, 阴性预测值 54.5%; UBC 检测阳性 16 例, 阴性 9 例, 特异性 36%, 阴性预测值 30%; BTA 检测阳性 9 例, 阴性 16 例, 特异性 64%, 阴性预测值 50%。NMP22 特异性显著高于 BTA 和 UBC, NMP22 阴性预测值显著高于 UBC 和 BTA。64 例膀胱癌患者中, 3 项肿瘤标志物联合检测阳性 62 例, 敏感性

96.9%, 阳性预测值 92.5%。25 例非膀胱癌的患者中, 阴性 20 例, 特异性 80%, 阴性预测值 90.9%。联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值显著高于任何单一肿瘤标志物检测。

2.2 NMP22、UBC、BTA 在膀胱癌各分级和分期中的水平及敏感性 NMP22、UBC 水平和阳性率随着膀胱移行细胞癌分期、分级的升高而显著增加, 并且明显高于健康人 (NMP22: 2.6U/mL, UBC: 3.5 μ g/L), 虽然 BTA 水平显著高于健康人 5.6 U/L, 但其水平和阳性率在各分级和分期之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3 项肿瘤标志物在不同病理分级、分期中的水平及敏感性比较, 见表 1。

表 1 3 项肿瘤标志物在不同病理分级、分期中的水平及敏感性比较

项目	NMP22		UBC		BTA	
	水平(U/mL)	阳性[n(%)]	水平(U/mL)	阳性[n(%)]	水平(U/mL)	阳性[n(%)]
G_1	20.6 $\pm$ 2.2	9(60.0)	16.8 $\pm$ 1.9	7(46.7)	14.5 $\pm$ 1.6	11(73.3)
G_2	29.3 $\pm$ 1.8	22(71.0)	25.9 $\pm$ 2.2	17(54.8)	13.8 $\pm$ 1.1	22(71.0)
G_3	37.1 $\pm$ 3.2	16(88.9)	32.7 $\pm$ 3.6	14(77.8)	15.2 $\pm$ 1.7	13(72.2)
$T_a\sim T_1$	17.3 $\pm$ 2.4	27(64.3)	22.1 $\pm$ 2.2	23(54.8)	13.6 $\pm$ 1.4	31(73.8)
$T_2\sim T_4$	37.8 $\pm$ 3.7	18(81.8)	27.9 $\pm$ 3.2	16(72.3)	14.1 $\pm$ 1.2	16(72.3)

3 讨 论

膀胱癌为泌尿系统最常见的肿瘤, 初发时约 70% 为浅表性病变, 其中 10%~20% 可进展为侵犯肌层的病变, 影响患者的生存率。肿瘤的复发和进展与肿瘤的分级、分期密切相关。低级别 T_a 期病变复发率 50%~70%, 进展率 5%, 而高级别 T_1 期病变 3 年内复发率可达 80% 以上, 进展率达 50%。因此, 膀胱癌的早期诊断和及时、正确的治疗仍是临床泌尿外科医师面临的挑战。尽管膀胱镜检和尿细胞学检查目前仍是膀胱癌早期诊断的“金标准”, 但由于膀胱镜检具有创伤性, 尿细胞学的敏感性太低, 国内外学者正在探索新的肿瘤标志物用于膀胱癌的早期诊断, 甚至希望在基因表达层面对膀胱癌的诊断及治疗进行探索^[3-5]。

NMP22 为核有丝分裂复合体蛋白的重要成分, 与核骨架的组成、DNA 复制、RNA 合成、激素吸附及基因表达有关。健康人尿液中 NMP22 的水平极低, 而膀胱肿瘤组织的坏死、脱落、炎症反应、再生等, 可引起尿液中 NMP22 碎片量增高。Soloway 等^[6]的研究及临床实践证明, NMP22 是膀胱癌诊断、术后复发监测有效的肿瘤标志物。同年, 经美国食品及药品管理局批准, NMP22 作为 1 种肿瘤标志物。尿细胞角蛋白作为膀胱癌标志物之一, 越来越受到研究者的关注。UBC 是细胞角蛋白家族中 CK8 和 CK18 的混合物, 主要由肿瘤直接释放而来, 肿瘤与尿液的接触面越大, 其释放的角蛋白越多。有研究表明, 尿路移行细胞癌患者尿液中 UBC 水平显著高于泌尿系非移行细胞癌患者, 可作为膀胱癌标志之一^[7-8]。BTA 实质为膀胱基底膜分解产物, 研究发现, 测定尿液中 BTA 可了解膀胱癌的发生情况^[9-11]。

本研究结果显示, NMP22 和 BTA 敏感性和阳性预测值明显高于 UBC, NMP22 和 BTA 敏感性和阳性预测值差异不显著。NMP22 特异性显著高于 BTA 和 UBC, NMP22 阴性预测值显著高于 UBC 和 BTA。3 项肿瘤标志物联合检测的敏感

性、特异性、阳性预测值、阴性预测值显著高于任何单一肿瘤标志物检测。

本研究对不同分级和分期之间膀胱癌患者 NMP22、UBC 和 BTA 水平和阳性率进行比较, 结果发现 NMP22、UBC 水平和阳性率随着膀胱移行细胞癌分期、分级的升高而显著增加, 并且明显高于健康人。虽然 BTA 水平显著高于健康人, 但其水平和阳性率在各分级和分期之间比较, 差异无统计学意义。

从膀胱癌早期诊断的角度分析, 理想的检测应简便、快速、价廉、易标准化和可重复性地通过尿脱落细胞检测出, 以及有高敏感性、高特异性等特点。实验结果表明, NMP22、UBC 和 BTA 是诊断膀胱癌较好的、无创的检测方法, 三者联合检测比单一标志物更可能成为诊断膀胱癌的有效工具。

参考文献

[1] Emerson RE, Cheng L. Immunohistochemical markers in the evaluation of tumors of the urinary bladder[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2005, 27(6): 301-316.

[2] 王建国, 刘俊生. 尿液中膀胱癌标志物的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2007, 36(7): 538-540.

[3] Fukui Y, Samma S, Fujimoto K, et al. Screening methods in the detection of bladder cancer: comparison of nuclear matrix protein-22, bladder tumor antigen and cytological examinations[J]. Hinyokika Kyo, 2001, 47(5): 311-314.

[4] 韩永华. 膀胱移行细胞癌细胞角蛋白 20 mRNA 表达的实验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5): 407-408.

[5] 郭金英, 文安. RNA 干扰沉默 STAT3 基因表达对膀胱癌细胞生长影响的实验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(3): 196-199.

[6] Soloway MS, Brigman JV, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22 in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary (下转第 1190 页)

抗菌剂	续表 1 Uu 和 Mh 药敏实验结果 (%)					
	敏感		中介		耐药	
	Uu	Mh	Uu	Mh	Uu	Mh
罗红霉素	54.0	36.0	15.5	11.0	30.5	53.0
氧氟沙星	43.0	66.0	29.6	17.0	27.4	17.0
螺旋霉素	17.0	33.0	48.0	50.0	34.7	17.0
环丙沙星	11.3	16.0	52.8	16.0	35.9	66.0

3 讨 论

支原体是 1 种介于细菌和病毒之间能独立生长的,在无细胞培养基内繁殖的最小原核微生物,可寄居于人的泌尿生殖道。迄今所知的人类泌尿生殖道支原体群至少包括 7 个独立的种类,其中 Uu 和 Mh 被认为是引起泌尿生殖道感染的病因,是导致性传播疾病的病原体之一,其发病率已超过淋病,跃居性传播疾病的首位^[1-2]。近年来,国内外文献显示,由支原体感染引起的性传播疾病逐年上升,且耐药菌株大量出现,已引起医学界的广泛关注。近年来国内文献报道显示,男性泌尿生殖道支原体感染率高,是引起男性泌尿生殖道炎症反应及男性不孕不育的主要病原体,且由于不同地区抗菌剂的使用习惯不同,支原体表现的耐药表型不同^[3-6]。

通过本组资料分析,发现男性泌尿生殖道支原体感染阳性率为 49.24%。药敏实验显示,交沙霉素、强力霉素、美满霉素和克拉霉素对 Uu 和 Mh 的敏感率均大于 80.0%,而环丙沙星耐药性高,与以往研究结果相符,与国内报道的支原体感染对喹诺酮类耐药率高相符,其原因可能与本地区用药习惯及经验性使用喹诺酮类,引起基因突变导致靶酶的氨基酸改变有关^[7-10];大环内酯类抗菌剂在本地区一直作为治疗支原体的首选抗菌剂,而且用药时间较长,因而造成其对支原体的高耐药性,这点在咨询患者用药史时也得到了验证。中介率高的药物有环丙沙星、螺旋霉素、氧氟沙星和壮观霉素,其中 pH6.3 的尿素-精氨酸肉汤的酸性环境有可能是氧氟沙星中介率增高的原因,且氧氟沙星具有细胞内分布浓度高的特点。因此,向临床医师建议氧氟沙星中介可视为敏感。

本研究表明,在本地区治疗男性支原体感染时交沙霉

素、强力霉素、美满霉素和克拉霉素的敏感率高,环丙沙星、氧氟沙星、阿奇霉素及螺旋霉素等不能作为常规经验治疗支原体感染的首选,这与本地区经验使用大环内酯类及喹诺酮类作为首选抗菌剂有很大差异。造成的原因可能与下列情况有关:一是不规范使用抗菌剂,包括滥用抗菌剂和使用方法不当;二是可能与不同地区流行菌株差异、临床用药习惯等因素有关。因此,建议在治疗支原体感染时,应尽量按照培养及药敏结果有选择地使用抗菌剂,预防本地区支原体的流行,有效控制其对抗菌剂耐药性的增加。连续定期检测,及时掌握本地区支原体药物敏感性变化,使泌尿生殖道感染情况患者的感染得以及时、有效控制,预防支原体的流行,提高男性健康水平。

参考文献

[1] 倪语星,洪秀华,姜昌斌. 现代病原学检验与临床实践[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,1999:204-206.

[2] 李宝花,罗绍霖,谢红付. 518 例泌尿生殖支原体感染的分类及药敏结果[J]. 湖南医科大学学报,2001,26(1):62-64.

[3] 王晓明,陶宏坤. 支原体与衣原体检测及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(10):1314-1315.

[4] 吴敏,杨青,汪俊. 宫颈分泌物支原体检测及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(8):1026-1027.

[5] 王雨新. 男性不育患者精液中支原体和衣原体感染对精液质量的影响[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(4):374-375.

[6] 张振龙,于天为,牟永平. 泌尿生殖道支原体感染检测及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(3):273,276.

[7] 王燕. 泌尿生殖道支原体检测结果及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(3):271-272.

[8] 谭开明,王箭. 3 280 例非淋菌性尿道炎中支原体感染的检测[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(2):235-237.

[9] 陆惠强,周彦铨. 泌尿生殖道支原体培养及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(1):107-109.

[10] 郭瑞林,苏冰,王晓华,等. 泌尿生殖道感染解脲支原体及耐药性检测[J]. 中国卫生检验杂志,2007,17(7):1262-1263.

(收稿日期:2011-01-07)

(上接第 1188 页)

tract following surgical treatment[J]. J Urol,1996,156(2 Pt 1):363-367.

[7] Silen A,Rizvi SSH,Letocha H,et al. Evaluation of the UBC test in the urine of healthy individuals,patients with benign disorders and urine bladder cancer[J]. Oncol Rep,2000,7(6):1269-1274.

[8] Christine M,Michele L,Andrea H,et al. Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP-22 ELISA test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder[J]. Urology,2000,55(2):223-226.

[9] Sumi S,Arail K,Kitahara S,et al. Preliminary report of the clinical performance of a new urinary bladder cancer antigen test:com-

parison to voided urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Clin Chim Acta,2000,269(122):111-120.

[10] Giannopoulos A,Manousakas T,Gounari A,et al. Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA stat test, NMP22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors[J]. J Urol,2001,166(2):470-475.

[11] 刘彦慧,罗春丽,吴小侯,等. 膀胱癌 T224 细胞系中细胞角蛋白 20 的分离纯化及鉴定[J]. 第三军医大学学报,2005,27(4):302-305.

(收稿日期:2011-03-09)