

论著 · 临床研究

尿液 BLCA-4 检测在膀胱癌诊断中的应用^{*}周霖, 邓中华, 吴意[△]

(湖南省人民医院检验科,长沙 410005)

摘要:目的 探讨尿液膀胱癌特异性核基质蛋白-4(BLCA-4)检测在膀胱癌早期诊断中的应用。方法 选取 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日该院住院患者中经病理诊断确诊为膀胱癌患者 62 例作为膀胱癌组,同期膀胱炎、膀胱结石等 71 例良性病变患者为膀胱良性病变组,同期健康体检者 80 例为健康对照组;收集晨尿标本,采用 ELISA 方法检测尿液中 BLCA-4 水平,统计分析 3 组研究对象尿液中 BLCA-4 水平的差异,同时分析尿液 BLCA-4 水平与膀胱癌患者临床病理指标之间的关系。**结果** 膀胱癌组尿液 BLCA-4 水平高于膀胱良性病变组和健康对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);膀胱良性病变组和健康对照组尿液 BLCA-4 水平间差异无统计学意义($P > 0.05$);Ta 期, T1~T2 期和 T3~T4 期 3 组之间, G1 级与 G2~G3 级之间尿液 BLCA-4 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤直径 ≥ 3.0 cm 组患者尿液 BLCA-4 水平高于直径 < 3.0 cm 组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);以 13.0 ng/mL 为 cutoff 值,尿液 BLCA-4 检测诊断膀胱癌的灵敏度为 95.16% (59/62),特异度为 97.35% (147/151),诊断的准确度为 96.71% (206/213)。**结论** 尿液 BLCA-4 检测诊断膀胱癌具有非常好的灵敏度和特异度,在膀胱癌的筛查和膀胱癌复发的监测方面具有重要的临床意义。

关键词:尿液; 膀胱癌特异度核基质蛋白-4; 膀胱癌**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.07.011**中图法分类号:**R446.12**文章编号:**1673-4130(2018)07-0805-03**文献标识码:**AUrine BLCA-4 test in the diagnosis of bladder cancer^{*}ZHOU Lin, DENG Zhonghua, WU Yi[△]

(Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To explore the urine BLCA-4 test application in the early diagnosis of bladder cancer. **Methods** The patient is made up of three groups, 62 cases of bladder cancer group, 71 cases of bladder benign lesions group and 80 cases of healthy physical examination, morning urine specimen collection, ELISA was used to detection BLCA-4 content in morning urine, Statistical analysis differences of urine BLCA-4 expression between three groups, and analysis the relationship between urine BLCA-4 content and the patients with bladder cancer clinical pathological indicators. **Results** Urine bladder cancer group BLCA-4 levels was higher than the bladder benign lesion group and healthy physical examination group ($P < 0.05$), but no statistical differences between bladder benign lesion group and healthy physical examination group ($P > 0.05$). There is no statistical differences between stage Ta, stage T1-T2 and stage T3-T4, also no statistical differences between G1 and G2-G3; The patients who tumor diameter ≥ 3.0 cm patients urine BLCA-4 levels was higher than tumor diameter < 3.0 cm group ($P < 0.05$), The sensitivity, specificity and accuracy of diagnosis of urine BLCA-4 test in diagnosis of bladder cancer respectively, 95.16% (59/62), 97.35% (147/151) and 96.71% (206/213). **Conclusion** Urine BLCA-4 test has good sensitivity and specificity in diagnosis of bladder cancer, it is very important in bladder cancer screening and monitoring of recurrence of bladder cancer.

Key words:urine; bladder cancer specificity of nuclear matrix proteins-4; bladder cancer

膀胱癌是我国常见的恶性肿瘤之一,在泌尿系统恶性肿瘤中更是高居榜首^[1]。近年来,随着我国工业

化进程的加速,人们生活节奏和饮食习惯的改变,我国膀胱癌的发病率逐年升高。膀胱癌首次发现主要

^{*} 基金项目:湖南省科技厅科研条件创新专项计划资助项目(2012TT2004)。

作者简介:周霖,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验研究。 △ 通信作者,E-mail:wuyi19701210@sina.com。

本文引用格式:周霖,邓中华,吴意.尿液 BLCA-4 检测在膀胱癌诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(7):805-807.

是以无痛性血尿为主,然而出现血尿往往标志膀胱癌已经发展到一定程度。目前,膀胱癌的主要治疗方式是手术切除,然而手术切除的复发率较高,其中又以中晚期的膀胱癌术后复发率为最高,高达 90%。因此寻找膀胱癌早期诊断的有效标志物已成为当前的研究热点。有研究结果显示,膀胱癌特异度核基质蛋白-4(BLCA-4)特异度的表达于膀胱癌肿瘤组织和癌旁组织,而在健康人的膀胱组织中表达^[2-4]。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测膀胱癌患者、膀胱良性病变患者以及健康体检者尿液中的 BLCA-4 的水平,探讨尿液 BLCA-4 检测在膀胱癌早期诊断中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日本院住院患者中经病理诊断确诊为膀胱癌的患者共 62 例作为膀胱癌组,其中男 43 例,女 19 例,年龄 31~76 岁,平均(48.2±13.7)岁;按照国际抗癌联盟(UICC)2009 年第 7 版的 TNM 分期法分为 Ta 期 17 例,T1~T2 期 25 例,T3~T4 期 20 例;根据细胞学分级分为低分化(G1)级 37 例,中高分化 G2~G3 级 25 例;肿瘤大小≥3.0 cm 27 例,<3.0 cm 35 例。收集同期膀胱炎、膀胱结石等良性病变患者共 71 例作为膀胱良性病变组,其中男 39 例,女 32 例,年龄 29~81 岁,平均(46.3±14.8)岁;健康对照组收集尿液常规检查和泌尿系超声检查正常的健康体检者 80 例,其中男 52 例,女 27 例,年龄 30~74 岁,平均(44.9±13.4)岁;3 组研究对象性别、年龄构成差异无统计学意义($P>0.05$)。排除标准:所有患者排除膀胱癌以外的其他恶性肿瘤,均为首次发现患者且在此之前未经任何手术和化疗。本研究通过湖南省人民医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情且同意。

1.2 标本采集 膀胱癌组患者于手术前收集标本,膀胱良性病变组治疗前收集标本,健康体检者收集标本,所有入选者均收集晨尿 200 mL,4 000 r/min 离心 20 min,收集上清液于-80 °C 保存备用。

1.3 仪器与试剂 尿液 BLCA-4 检测采用 ELISA 方法,人 BLCA-4 ELISA 定量检测试剂盒(货号 CSB-E14959h)购于武汉华美生物工程有限公司,全自动酶标仪为上海科华公司产品(ST-360),所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 病理分期及肿瘤分化程度分期标准 膀胱癌组分别按照 TNM 分期分为 Ta 期,T1~T2 期和 T3~T4 期 3 组,按照肿瘤分化程度分为膀胱癌 G1 级组和 G2~G3 级组,按照肿瘤大小分为<3.0 cm 组和≥3.0 cm 组。

1.5 BLCA-4 在膀胱癌中的诊断效能评价 以病理诊断为诊断膀胱癌的金标准,分为膀胱癌组和非膀胱癌组(膀胱良性疾病组和健康对照组),同时将各组人群尿液 BLCA-4 水平,参照文献[1]报道以 13.0

ng/mL 为诊断切值(cutoff),计算采用 BLCA-4 诊断膀胱癌的灵敏度、特异度和准确度,确定 BLCA-4 在膀胱癌诊断中的诊断效能。

1.6 统计学处理 所有数据处理采用 SPSS13.0 统计软件包进行处理。符合正态分布且方差齐性的 3 组之间比较及膀胱癌组各期之间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-q 检验,膀胱癌细胞分级两组之间比较采用两独立样本的 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组尿液 BLCA-4 水平的比较 3 组之间尿液 BLCA-4 水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。两两比较可知膀胱癌组尿液 BLCA-4 水平高于膀胱良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),膀胱良性病变组和健康对照组尿液 BLCA-4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间尿液 BLCA-4 水平的比较(±s, ng/mL)

组别	n	BLCA-4
膀胱癌组	62	36.11±12.39
膀胱良性病变组	71	5.82±2.60 Δ
健康对照组	80	5.66±2.05 Δ

注:与膀胱癌组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 膀胱癌不同病理类型及不同肿瘤大小尿液 BLCA-4 水平比较 根据膀胱癌不同分期的比较发现,Ta 期、T1~T2 期和 T3~T4 期 3 组之间尿液 BLCA-4 水平差异无统计学意义($P>0.05$);根据肿瘤不同分级比较发现,膀胱癌 G1 级组尿液 BLCA-4 水平与 G2~G3 级组差异无统计学意义($P>0.05$)。而肿瘤直径≥3.0 cm 组患者尿液 BLCA-4 水平高于直径<3.0 cm 组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 膀胱癌不同病理类型及不同肿瘤大小尿液 BLCA-4 水平比较(±s, ng/mL)

类别	分组	n	BLCA-4	P
病理分期	Ta 期	17	34.12±9.95	>0.05
	T1~T2 期	25	35.74±11.08	
	T3~T4 期	20	38.38±10.24	
分化程度	G1	37	36.15±12.42	>0.05
	G2~G3	25	35.92±13.19	
肿瘤大小	<3.0 cm	35	29.12±9.98	<0.05
	≥3.0 cm	27	39.65±13.18	

2.3 尿液 BLCA-4 检测在膀胱癌诊断中的诊断效能 本研究结果显示,62 例膀胱癌组患者中尿液 BLCA-4 为阳性($\geq 13.0 \text{ ng/mL}$)患者 59 例,尿液 BLCA-4 为阴性($< 13.0 \text{ ng/mL}$)患者 3 例,非膀胱癌组尿液 BLCA-4 为阴性者 147 例,尿液 BLCA-4 为阳性者为 4 例。由此可知以 13.0 ng/mL 为 cutoff 值,尿液 BLCA-4 检测诊断膀胱癌的灵敏度为 95.16%

(59/62), 特异度为 97.35% (147/151), 诊断的准确率为 96.71% (206/213)。

3 讨 论

膀胱癌是我国泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 在新发病例中 90% 以上是膀胱移行细胞癌。膀胱癌通常以无痛性肉眼血尿为首发症状, 但有研究结果显示超过 90% 的肉眼血尿不是由膀胱癌导致^[5-6]。因此, 膀胱癌的确诊主要依靠膀胱镜组织病理学活检, 然而由于膀胱镜为有创检查, 会给患者带来较为强烈的不适感, 加之花费较高且与操作医生的经验有很大的关系, 因而不能很好地用于膀胱癌的早期筛查。由于膀胱是储存尿液的直接器官, 膀胱病变脱落的成分很可能出现在尿液中, 因此从尿液中寻找诊断膀胱癌的标志物在十九世纪七八十年代就已经开始^[7-8]。目前已已经被美国食品药品管理局(FDA)认可的膀胱癌标志物有膀胱肿瘤抗原(BTA)、核基质蛋白 22(NMP22)、ImmunoCyt 以及 UroVysis 等^[9-11], 但由于灵敏度低、特异度低容易受到干扰等原因一直在临床得不到广泛应用。

膀胱癌特异度核基质蛋白(BLCA)最早是 1996 年 GETZENBERG 等^[12]首次报道的一种新型可能与膀胱癌密切相关的标志物。ZHAO 等^[13]研究结果发现, BLCA-4 在膀胱癌的癌组织和癌旁组织中高表达。VAN LE 等^[14]通过大鼠实验发现 BLCA-4 在膀胱癌组织中表达而在对照组大鼠膀胱组织中不表达, 说明 BLCA-4 可能是一种特异度较好的诊断膀胱癌的肿瘤标志物。

在本研究中, 膀胱癌组尿液中 BLCA-4 水平远远高于膀胱良性肿瘤组和健康对照组尿液 BLCA-4 水平, 与国内外学者通过免疫组织化学技术检测的病理组织 BLCA-4 组织表达的结果相一致。本研究还证实, 以 13.0 ng/mL 为 cutoff 值, 尿液 BLCA-4 诊断膀胱癌的灵敏度为 95.16%, 特异度为 97.35%, 诊断的准确率为 96.71%。

然而, 理想的肿瘤标志物不仅仅要求高灵敏度、高特异度, 还要求与肿瘤的大小、是否转移、恶性程度密切相关。ZHAO 等^[13]组织病理学研究结果却显示 BLCA-4 在组织中的表达与肿瘤分期、分级以及大小均有一定的相关性。本研究将膀胱癌组患者按照不同病理类型进行分类, 经过统计分析却发现, 尿液 BLCA-4 的水平, 无论是按照临床 TNM 分期的 Ta 期、T1~T2 期、T3~T4 期之间, 还是按照癌组织分化程度分级的 G1 级和 G2~G3 级之间, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。尿液 BLCA-4 水平与肿瘤的大小呈正相关, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。由此可见, 虽然不同病理类型的膀胱癌本身表达的 BLCA-4 水平不一样, 但是释放入尿液中的 BLCA-4 水平却主要取决于肿瘤大小, 其原因可能是肿瘤的大小决定了肿瘤组织与尿液接触的面积, 从而决定了尿液中

BLCA-4 的水平。

本研究证实尿液 BLCA-4 检测诊断膀胱癌具有非常好的灵敏度和特异度, 在膀胱癌的筛查和膀胱癌复发的监测方面具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 解放, 孙晓刚, 李岩, 等. 力尔凡辅助吉西他滨联合顺铂治疗晚期膀胱癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(1): 37-40.
- [2] JI H X, ZHAO Q, PAN J H, et al. Association of BLCA-4 hypomethylation in blood leukocyte DNA and the risk of bladder cancer in a Chinese population[J]. Pathol Oncol Res, 2013, 19(2): 205-210.
- [3] 蒋民军, 吴光, 侯建全, 等. 膀胱癌特异性核基质蛋白 4 在膀胱癌患者尿液中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(8): 1754-1755.
- [4] GUO B, CHEN T, SHI B, et al. Screening and identification of specific markers for bladder transitional cell carcinoma from urine urothelial cells with suppressive subtractive hybridization and cDNA microarray[J]. Can Urol Assoc J, 2011, 5(6): E129-137.
- [5] 王健, 彭辉, 吴鹏, 等. 膀胱癌患者尿液 BLCA-4 和 CY-FRA21-1 表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2015, 41(23): 2826-2829.
- [6] SHELLEY M D, MASON M D, KYNASTON H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses[J]. Cancer Treat, 2010, 36(3): 195-205.
- [7] TILKI D, BURGER M, DALBAGNI G, et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur Urol, 2011, 60(3): 484-492.
- [8] MYERSIRVIN J M, GETZENBERG R H. Retraction: Mechanistic analysis of the role of BLCA-4 in bladder cancer pathobiology[J]. Cancer Res, 2005, 65(16): 7145-7150.
- [9] 王浩, 王晓鹏, 王志勇. BLCA-4 在膀胱肿瘤研究中的进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(1): 83-87.
- [10] 秦家濂, 李碧云, 刘小柳. 98 例膀胱癌患者尿液 CEA, CA19-9, CD44 联合检测与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 36(6): 757-758.
- [11] 张丽秀, 赵金匣综述, 王志平审校. 膀胱癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(9): 1267-1269.
- [12] GETZENBERG R H, KONETY B R, OELER T A, et al. Bladder cancer-associated nuclear matrix proteins [J]. Cancer Res, 1996, 56(7): 1690-1694.
- [13] ZHAO Q, SHEN W H, CHEN Z W, et al. High expression level of BLCA-4 correlates with poor prognosis in human bladder cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(5): 422-427.
- [14] VAN LE T S, MILLER R, BARDETTI T, et al. Highly specific urine-based marker of bladder cancer[J]. Urology, 2005, 66(6): 1256-1260.