

● 诊疗经验 ●

尿核基质蛋白-22 测定在膀胱癌中的临床应用 *

李辉英 陈彤 刘显辉

(广东省兴宁市中医医院检验科 兴宁 514500)

摘要:目的:研究分析尿核基质蛋白-22 测定在膀胱癌诊断中的应用价值。方法:随机抽取我院 2015 年 9 月~2016 年 3 月收治的疑似膀胱癌患者 50 例作为研究对象,采用酶联免疫法对其尿样中的核基质蛋白-22 水平进行测定,并行尿脱落细胞学检查,分别计算两种方法检查时患者的诊断阳性率。以患者的最终组织病理学诊断结果为依据,对核基质蛋白-22 水平测定与尿脱落细胞学检查诊断膀胱癌的灵敏度、特异性、准确度进行计算,同时分析核基质蛋白-22 水平与膀胱癌患者病理分级之间的相关性。结果:核基质蛋白-22 水平测定、尿脱落细胞检查诊断膀胱癌的阳性率分别为 66.00%和 16.00%,检测灵敏度分别为 86.67%、40.00%,特异性分别为 42.86%、94.29%,准确度分别为 56.00%、78.00%,核基质蛋白-22 水平测定在检测阳性率、灵敏度上均显著高于尿脱落细胞检查,而检测特异性和准确度低于尿脱落细胞检查,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在组织病理学检查确诊为膀胱癌的患者中,核基质蛋白-22 检测水平随病理分级的升高而升高,且各级检测结果的比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:核基质蛋白-22 测定应用于膀胱癌的筛查中,具有较高的灵敏度,且其检测水平与膀胱癌患者的病理分级之间存在显著相关性,可以将其作为膀胱癌的首选筛查方法,颇具临床应用价值。

关键词:膀胱癌;核基质蛋白-22;尿脱落细胞学;诊断价值

The Clinical Application of Urinary Nuclear Matrix Protein-22 determination in Bladder Cancer

LI Hui-ying, CHEN Tong, LIU Xian-hui

(The Department of Clinical Laboratory, Xingning Chinese Medicine Hospital, Guangdong, Xingning 514500)

Abstract: Objective: To study the value of urinary nuclear matrix protein-22 determination in the diagnosis of bladder cancer. Methods: From September 2015 to March 2017, 50 suspected bladder cancer patients were randomly selected as the research subjects, by using the method of enzyme-linked immune, the level of nuclear matrix protein-22 in the urine samples were determined, exfoliative urine cytology was also used, the patient's diagnosis positive rates were calculated for two methods respectively. On the basis of the final histopathologic diagnosis, the sensitivity, specificity and accuracy for diagnosis of bladder cancer by the nuclear matrix protein-22 level determination and exfoliative urine cytology examination were compared, at the same time the correlation between the nuclear matrix protein-22 level and pathology classification of patients with bladder cancer was analyzed. Results: The positive rate for the diagnosis of bladder cancer was 66.00% and 16.00%, respectively by the nuclear matrix protein-22 determination and exfoliated urine cytology and the sensitivity were 86.67%, 40.00%, the specificity of 42.86%, 94.29% and the accuracy of 56.00%, 78.00% respectively, the positive rate and the sensitivity of the nuclear matrix protein-22 determination were significantly higher than those of exfoliated urine cytology, but the specificity and the total accuracy were lower than those of exfoliated urine cytology, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the patients diagnosed by histopathological examination the level of nuclear matrix protein-22 increased when the pathological grade rose, and the differences of test results were statistically significant among different grades ($P<0.05$). Conclusion: The nuclear matrix protein-22 determination has high sensitivity in bladder cancer screening, there is a significant correlation between the test level and the pathological grading of bladder cancer. It can be as the preferred method for screening of bladder cancer, and has clinical value.

key words: Bladder cancer; Nuclear matrix protein-22; Exfoliative urine cytology; Diagnosis value

中图分类号: R737.14

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.030

膀胱癌是发生率最高的泌尿系统恶性肿瘤之一,且随着生活工作环境的恶化,其发病率呈不断上升趋势,更有数据研究显示,膀胱癌的术后复发率高达 70%~80%^[1]。对于膀胱癌的早期诊断、术后复发的预测与评估都是目前研究的重点。临床上筛查、诊断膀胱癌的方法较多,其中,膀胱镜和尿脱落细胞学检查一直被认为是膀胱癌初诊及随访探查的“金标准”^[2],但是前者因检查有创无法用于合并出血倾向的急性膀胱炎患者,而后者则相对而言,敏感性略低,使其使用都受到一定程度的限制;寻找合适的、高敏感性、高特异性、可操作性强、重复性强的无创

膀胱肿瘤标志物成为研究的重点。本文就我院 2015 年 9 月~2016 年 3 月收治的疑似膀胱癌患者 50 例作为研究对象,探讨核基质蛋白-22 测定在膀胱癌诊断中的应用价值。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取我院 2015 年 9 月~2016 年 3 月收治的疑似膀胱癌患者 50 例作为研究对象,患者均有肉眼血尿病史,且经超声检查提示膀胱位置存在占位性病变。50 例患者中男 36 例,女 14 例;年龄 32~79 岁,平均(57.2±2.5)岁。

1.2 方法 所有患者均行尿样核基质蛋白-22 水

* 基金项目:广东省梅州市医药卫生科研立项课题(编号:2015-B-81)

平测定和尿脱落细胞学检查。尿样的采集:选择在上午 8~12 点完成尿液标本的一次性收集,将获得的标本避光保存,并迅速转入含有防腐剂的尿样收集瓶中。尿样核基质蛋白 -22 水平测定:抽取 5 ml 尿样,在室温下进行低速离心(离心速度为 500 r/min,离心 15 min),使用上海酶联生物有限公司生产的双抗体夹心 ELISA 试剂盒对尿样中的核基质蛋白 -22 进行测定,具体方法:抽取 9 个孔条,将 5 个标准品、3 个参考品以及经离心处理后的尿样标本依次吸入到已包被单抗的小孔板内,在 18~25 ℃ 的室温下孵育,孵育时间为 2 h,使其与含异羟基洋地黄毒甙元的单抗、酶联羊抗异羟基洋地黄毒甙元相继发生反应,并以显色剂进行显色处理,使用伯乐生命医学产品(上海)有限公司生产的酶标仪进行比色(波长设定为 490 nm)。所有操作均严格遵照试剂盒及检测仪器的操作说明进行。以测定的标准品吸光度建立标准曲线,经参考品浓度对其线性可行性验证之后,通过该标准曲线对尿样中核基质蛋白 -22 的含量进行计算。当核基质蛋白 -22 的检测结果显示在 10 IU/ml 以上时,可以判断为检测阳性^[3]。尿脱落细胞学检查:取 20 ml 尿样,室温下在 1 500 r/min 的离心速度下离心 15 min,将获得的尿沉渣依次进行涂片和 HE 染色处理,并于显微镜下观察并寻找癌细胞,所有患者均进行为期 3 d 的连续检查,只要有一次发现有癌细胞存在则可判断为检测阳性^[3]。

1.3 评价指标 分别计算核基质蛋白 -22 水平测定、尿脱落细胞检查两种方法诊断膀胱癌的阳性率。以患者的最终组织病理学诊断结果为依据,对核基质蛋白 -22 水平测定与尿脱落细胞学检查诊断膀胱癌的灵敏度、特异性、准确度进行计算,同时分析核基质蛋白 -22 水平与膀胱癌患者病理分级之间的相关性。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 核基质蛋白-22 水平测定、尿脱落细胞检查两种方法诊断膀胱癌的结果 分别对核基质蛋白 -22 水平测定、尿脱落细胞检查诊断膀胱癌的结果进行观察,可见其检测阳性率分别为 66.00% (33/50) 和 16.00% (8/50),以组织病理学诊断结果为依据,则其检测灵敏度分别为 86.67% (13/15)、40.00% (6/15),特异性分别为 42.86% (15/35)、94.29% (33/35),准确度分别为 56.00% (28/50)、78.00% (39/50),可见核基

质蛋白 -22 水平测定在检测阳性率、灵敏度上均显著高于尿脱落细胞检查,而检测特异性和准确度低于尿脱落细胞检查,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1、表 2。

表 1 核基质蛋白 -22 水平测定结果与组织病理学诊断结果的比较(例)

尿核基质蛋白 -22 水平测定	组织病理学诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	13	20	33
阴性	2	15	17
合计	15	35	50

表 2 尿脱落细胞检查结果与组织病理学诊断结果的比较(例)

尿脱落细胞检查	组织病理学诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	6	2	8
阴性	9	33	42
合计	15	35	50

2.2 核基质蛋白-22 水平与膀胱癌患者病理分级之间的相关性 按照患者的组织病理学诊断结果,15 例确诊为膀胱癌的患者中,病理分级为 G1、G2、G3 的患者分别有 5 例、7 例、3 例,其核基质蛋白 -22 检测水平随病理分级的升高而升高,且各级检测结果的比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 膀胱癌不同病理分级患者的核基质蛋白 -22 水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理分级	<i>n</i>	核基质蛋白 -22 (IU/ml)
G1	5	5.982± 0.452
G2	7	12.048± 3.957
G3	3	63.298± 12.482

3 讨论

核基质是细胞核的骨架结构,可以在维持细胞核正常形态、大小等过程中发挥重要作用,并能参与 DNA 复制、转录、RNA 合成以及基因表达的调控^[4]。由于细胞大小、形态的异常改变被认为是细胞癌变的重要病理学特征,则核基质的改变也与癌细胞的出现息息相关。其中,核基质蛋白 -22 是核基质蛋白(与基质中的 RNA 结合的一种蛋白质)的一种,属于中央核基质^[5]。正常情况下,协调核有丝分裂期间的染色体正确并使其均等地分配到子代细胞中核有丝分裂装置蛋白的主要功能,但当细胞发生癌变的时候,由于恶变细胞核中的遗传物质无法在有丝分裂末期完成正常分配,核有丝分裂装置蛋白的合成量急剧升高,作为核有丝分裂装置蛋白的亚单位的核基质蛋白 -22 水平也会相应升高,并于细胞凋亡后经细胞核释放,以可溶性复合物或片段的形式存在于尿液中。有调查数据显示,与正常人尿路上皮细胞相比,膀胱癌患者的上皮细胞中核基质蛋白 -22 的含量可高出 25 倍,因而通过对尿液中核基质蛋白 -22 水平的测定可以对膀胱癌患者进行早期诊断^[6]。

本文分别采用了核基质蛋白 -22 测定、尿脱落细胞检查两种方法对 50 例疑似膀胱癌的患者进行了检查, 结果发现核基质蛋白 -22 测定在检测阳性率和灵敏度上均相对较高, 且可随癌症患者病理分级的升高的升高, 这与肿瘤细胞恶变程度升高导致的增殖分裂活跃度增加、组织细胞溃解数量增多有关, 提示核基质蛋白 -22 是检测膀胱癌的敏感指标^⑦。但是其在检测特异性上则比较低, 仅为 42.86%, 这可能与尿管的留置、尿道异物的存在、泌尿系感染、肠代膀胱等有关。李盛宽等^⑧的研究还对比了初发性膀胱癌和继发性膀胱癌患者的术前术后的核基质蛋白 -22 水平, 可见, 初发性膀胱癌术前的核基质蛋白 -22 水平显著更高, 但经手术治疗后, 则核基质蛋白 -22 水平均显著降低, 提示核基质蛋白 -22 测定对于患者的术后评估与预测也有一定价值。总的来说, 核基质蛋白 -22 测定应用于膀胱癌的筛查中,

具有较高的灵敏度, 且其检测水平与膀胱癌患者的病理分级之间存在显著相关性, 可以将其作为膀胱癌的首选筛查方法, 颇具临床应用价值。

参考文献

[1]李辉英.尿核基质蛋白 -22 和液基细胞学在泌尿患者膀胱癌筛查中的应用[J].广东微量元素科学,2016,23(7):42-44
[2]梁安坡,张玉香,张金庄.尿 NMP22 及 Cox-2 蛋白含量检测对浅表性膀胱癌电切术后复发的预判价值研究 [J]. 海南医学院学报, 2015,21(12):1716-1718
[3]吴静,方克伟.尿液中核基质蛋白 22 联合端粒酶活性检测诊断膀胱癌的实验研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(3):595-598
[4]毕长富,张克荣,董浩,等.尿核基质蛋白 22 测定在膀胱癌诊断中的应用价值[J].河北医药,2010,32(14):1847-1848
[5]杨青,李俊,梁朝朝,等.核基质蛋白 22 联合尿脱落细胞学检查对膀胱癌诊断的价值[J].安徽医科大学学报,2012,47(2):220-222
[6]崔国兴.尿端粒酶、NMP22 和 ImmunoCyt 联合检测在膀胱癌诊断中的应用[J].现代泌尿外科杂志,2013,18(2):145-148
[7]刘民,刘胜,赵万里,等.尿肿瘤标志物联合检测在膀胱癌早期诊断中的应用价值[J].河北医药,2011,33(2):179-180
[8]李盛宽,邓耀良,刘德云,等.尿核基质蛋白在膀胱癌中的临床意义 [J].广西医科大学学报,2013,30(5):682-685

(收稿日期: 2016-10-11)

连苏汤在消渴病中的应用 *

张博¹ 许崇明¹ 刘广鹏¹ 南征^{2#} 刘森³

(1 长春中医药大学 2014 级研究生 吉林长春 130000; 2 长春中医药大学附属医院 吉林长春 130000; 3 吉林省中医中药科学研究院 长春 130000)

关键词: 消渴病; 连苏汤; 中医药疗法

中图分类号: R255.4

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.11.031

连苏汤见于王士雄(孟英)的《温热经纬》,本书共五卷。作者搜集多种温热病著作,以《内经》、张仲景等之说为经,以叶桂(天士)、薛生白、陈平伯、余师愚等之说为纬,辨别温病的伏气、外感,内容甚是丰富。其中原文论曰:“湿热证,呕恶不止,昼夜不差,欲死者,肺胃不和,胃热移肺,肺不受邪也,宜用川连三四分,苏叶二三分,两味煎汤,呷下即止。”薛生白言:“肺胃不和,最易致呕,盖胃热移肺,肺不受邪,还归于胃,必用川连以清湿热,苏叶以通肺胃。投之立愈者,以肺胃之气非苏叶不能通也。分数轻者,以轻剂恰治上焦病耳。”本文探讨连苏汤的临床应用效果。

1 典型病例一

1.1 病例资料 韩某,男,49 岁,身高 175 cm,体重 64 kg,内蒙通辽市人。初诊:2014 年 12 月 23 日。主诉:口干渴多饮 10 年,加重 2 个月。现病史:患者糖尿病 10 年,初发现时,空腹血糖 8.0 mmol/L,未监测餐后血糖,未进行任何治疗。现空腹血糖 9.17 mmol/L,餐后 2 h 血糖 19.73 mmol/L。现症:口干渴、

多饮,乏力、手足麻木,偶有足跟痛,饮食可,眠可,多尿,大便干,体重下降 3 kg。舌质红,苔薄白,脉沉细。血压 128/84 mm Hg。尿常规检查潜血(-),尿蛋白(-)。诊断:消渴病,气阴两虚证。予益气养阴、化痰利湿中药口服,处方予连苏汤加味:生地 15 g、知母 15 g、黄连 20 g、苏叶 20 g、地骨皮 20 g、葛根 10 g、玉竹 20 g、丹参 10 g、双花 20 g、枸杞 30 g、人参 10 g、黄芪 50 g、黄精 50 g、熟地 15 g、佩兰 10 g、厚朴 10 g。7 剂,日 1 剂,水煎分 4 次口服,一次 100 ml。中成药予血府逐瘀胶囊、六味地黄丸、丹参滴丸、复方榛花舒肝胶囊和二甲双胍口服。并嘱患者严格控制饮食,合理适量运动,记录每天的饮食及活动。

二~四诊:空腹血糖 8.2~9.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 16.2~18.0 mmol/L。患者乏力症状减轻,舌质红,苔薄白,脉沉细。继上方 7 剂,水煎服。五诊:空腹血糖 4.9 mmol/L,餐后 2 h 血糖 5.9 mmol/L,患者无明显不适症状。给予上方 7 剂(4 剂水煎服,3 剂压面,与紫河车粉 300 g,炒混,日 3 次,一次 3 g 温水冲服)。嘱患者自测空腹血糖及餐后 2 h 血糖,有变

* 基金项目:教育部高等学校博士学科点专项基金资助课题(编号:200801990001)

通讯作者:南征,E-mail:nangzheng001@aliyun.com