

尿液膀胱肿瘤抗原水平检测在膀胱癌诊断中的意义

陈健康, 彭道荣, 陈慧昱, 房 艳, 邢瑞青, 刘 杨, 吴永昌

(空军军医大学第一附属医院检验科, 西安 710032)

摘要:目的 评估尿液膀胱肿瘤抗原(BTA)水平在膀胱癌诊断中的价值。方法 收集98例膀胱癌患者、57例非膀胱癌患者以及68例健康体检者晨尿标本,利用化学发光分析仪进行各样本中BTA水平的检测。通过ROC曲线下面积计算,分析BTA对膀胱癌的诊断灵敏度、特异度及最佳临界值。结果 膀胱癌患者尿液中BTA水平[486.56(66.27, 2013.81)]U/ml明显高于健康对照组[25.71(10.40, 53.39)]U/ml及非膀胱癌组[55.47(26.55, 296.24)]U/ml,差异具有统计学意义($\chi^2=64.172$, $P<0.01$);BTA诊断膀胱癌的ROC曲线下面积为0.816,与参考线下面积相比,差异具有统计学意义($P<0.01$),BTA诊断膀胱癌的最佳临界值为84.38U/ml,诊断灵敏度为70.8%,特异度为93.5%。结论 尿液BTA的检测在膀胱癌的诊断筛查中具有较高的临床价值,可用于膀胱癌的早期筛查。

关键词:膀胱癌;尿液膀胱肿瘤抗原;化学发光;标志物

中图分类号:R737.14;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)06-135-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.06.034

Significance of Urine Bladder Tumor Antigen Level in the Diagnosis of Bladder Cancer

CHEN Jian-kang, PENG Dao-rong, CHEN Hui-yu, FANG Yan, XING Rui-qing, LIU Yang, WU Yong-chang

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To evaluate the application value of urinary bladder tumor antigen (BTA) detection in the diagnosis of bladder cancer. **Methods** The morning urine was collected respectively from the 98 bladder cancer samples, 57 patients with non-bladder cancer, and 68 healthy subjects. The level of BTA was detected using a chemiluminescence analyzer. Through the calculation of the area under the ROC curve, analyzed the sensitivity, specificity and optimal threshold of BTA for the diagnosis of bladder cancer. **Results** The level of BTA in the urine of patients with bladder cancer [486.56 (66.27, 2013.81)] U/ml was significantly higher than that of the normal control group [25.71 (10.40, 53.39)] U/ml and non-bladder cancer patients group [55.47 (26.55, 296.24)] U/ml, and significant difference was shown ($\chi^2=64.172$, $P<0.01$). The area under the ROC curve for the diagnosis of bladder cancer of BTA was 0.816, compared with the area under the reference line, which was significant difference ($P<0.01$). The cut-off value for BTA diagnosis of bladder cancer was 84.38 U/ml, the diagnostic sensitivity was 70.8%, and the specificity was 93.5%. **Conclusion** Detection of urinary BTA has a higher clinical value in the diagnosis of bladder cancer, and can be used for early screening of bladder cancer.

Keywords: bladder cancer; BTA; chemiluminescence, marker

膀胱癌是我国泌尿外科临床中最常见的恶性肿瘤之一^[1],其早期诊断主要依赖尿脱落细胞学检测以及经膀胱镜检查。膀胱镜和尿脱落细胞学检查是目前诊断膀胱癌的金标准。通过尿脱落细胞学发现肿瘤细胞,具有较强的特异度,但敏感度不足,容易漏诊;膀胱镜作为一种侵入性检查,具有一定的感染损伤风险,且对患者造成一定痛苦。上述缺点使“金标准”的临床应用在一定程度上受到了限制。另外,一些前列腺增生以及尿路狭窄患者不宜行膀胱镜检查,也限制了“金标准”的临床应用。近年来随着分子生物学检测技术的不断发展,许多新型

的膀胱肿瘤生物标志物不断被发现,膀胱肿瘤抗原(bladder tumor antigen, BTA)作为一种新型的敏感性较高的膀胱肿瘤生物标志物,正逐渐被应用于临床疾病的诊断与治疗。为探究BTA对膀胱癌的诊断功效,我们对98例膀胱癌患者进行尿液中BTA水平的检测,明确BTA在膀胱癌诊断中的价值。现将结果报道如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1~6月在西京医院膀胱癌住院患者98例,其中男性65例,年龄31~80岁,平均年龄 53.92 ± 19.21 岁;女性33例,年龄36~79岁,

作者简介:陈健康(1991-)男,硕士,初级技师,主要从事临床免疫学检验工作, E-mail:chengjiankang1934@163.com。

通讯作者:吴永昌, E-mail: sxxawyc@163.com。

平均年龄 49.99 ± 20.78 岁。纳入标准: 所有入选病例均经膀胱镜检查 and 尿脱落细胞学检测, 确诊为膀胱癌。另收集同期在我院进行健康体检人员 68 例, 作为健康对照组。以及同期在泌尿外科门诊及住院的非膀胱癌患者 57 例作为疾病对照组, 其中, 泌尿系炎症 18 例, 前列腺增生 14 例, 结石 15 例, 肾肿瘤等 10 例。排除标准: ①接受除膀胱癌手术外其他手术或放化疗的患者; ②并发有其他部位恶性肿瘤的患者。各组的性别、年龄等基本资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 资料具可比性。

1.2 试剂和仪器 应用安图生物 Lumo 化学发光分析仪进行检测分析; BTA 定量测定试剂盒 (微孔板化学发光法) 由北京普恩光德生物科技开发有限公司提供。BTA 试剂盒的诊断临界值 (cutoff 值) 为: $< 88 \text{ U/ml}$ 。

1.3 方法 留取各组研究对象在进行有创操作前的晨尿 15ml。按照仪器的标准操作过程及试剂说明书进行 BTA 的检测及质量控制。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。因样本呈偏态分布, 故以中位数 (四分位数) $[M (P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用非参数 kruskalwallis H 检验分析; 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 确定最佳临界值、敏感度、特异度和计算曲线下面积。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 BTA 水平比较 三组患者的 BTA 水平存在明显差异, 膀胱癌组 BTA 水平 $[486.56 (66.27, 2013.81)] \text{ U/ml}$ 明显高于对照组 $[25.71 (10.40, 53.39)] \text{ U/ml}$ 和非膀胱癌组 $[55.57 (26.55, 296.24)] \text{ U/ml}$, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 64.172$, $P < 0.01$)。

2.2 BTA 用于评价膀胱癌诊断价值的 ROC 曲线分析 BTA 用于评价膀胱癌的 ROC 曲线下面积为 0.816, 95% 可信区间为 0.776~0.865, 最佳诊断临界点为 84.38 U/ml , 与参考线下面积相比, BTA 曲线下面积差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 1。

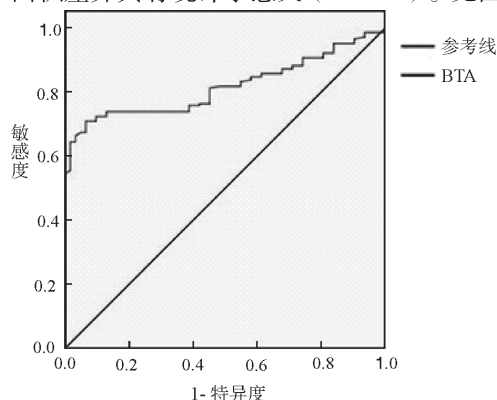


图 1 ROC 曲线评价 BTA 对膀胱癌的诊断价值图

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 由于膀胱癌的高复发、高转移率及预后差等原因, 致该病的病死率一直居高不下^[4]。与大多恶性肿瘤相同, 膀胱癌病变过程复杂且多变, 发病初期缺乏典型的临床表现特征, 膀胱癌患者发病早期最常见的症状是: 一过性或镜下血尿, 但这些症状往往易被患者忽视^[5]。静脉尿路造影、腹部膀胱彩超、尿脱落细胞学检查和膀胱镜检查等是膀胱癌诊断的主要方法, 但这些诊断方法均存在一定的弊端^[6], 因此, 膀胱肿瘤生物标志物的检测逐渐受到关注。

BTA 是由膀胱肿瘤细胞分泌的人补体因子 H 相关蛋白, BTA 可与肿瘤基底膜表面相关受体结合, 并释放蛋白水解酶, 使基底膜发生水解, 水解的碎片成分释放至膀胱尿液中形成高分子复合物。由此可见 BTA 参与了膀胱肿瘤的发生、发展、侵袭和转移的全过程^[7]。可作为诊断膀胱癌的指标之一, 将有助于肿瘤的早期诊断、疗效观察和预后评判。

本研究采用化学发光分析方法检测尿液中 BTA 的含量, 研究结果显示, 膀胱癌患者 BTA 的水平显著高于非膀胱癌组和健康对照组 ($P < 0.01$), 提示 BTA 在膀胱癌中处于高表达水平, 在正常尿路上皮细胞处于低表达水平, 说明尿液中 BTA 的表达水平可作为筛查膀胱癌的一种有效肿瘤标志物。通过对 BTA 进行膀胱癌诊断价值的评价, ROC 曲线下面积为 0.816, 最佳临界值为 84.38 U/ml , 诊断的敏感度为 70.8%, 特异度为 93.5%, 与试剂说明书所提供的最佳临界值 88 U/ml , 敏感度 77.8%, 特异度 93.1%, 略有差异。可能与纳入患者的自身状况有关。

目前, 各文献报道的 BTA 的最佳临界值以及诊断膀胱癌的敏感度、特异度各不相同, 差异很大^[8-9]。有研究显示, 血尿也可对 BTA 产生干扰, 引起检测结果假阳性^[10]。因而, BTA 在用于膀胱癌的筛查时 also 需考虑血尿的影响。本研究尚未进行血尿标本对 BTA 结果的影响分析, 是本研究的不足之处, 今后将进行相关的研究。

综上所述, 膀胱癌是一种直接威胁患者生存的疾病, 尿液 BTA 水平与膀胱癌密切相关, 尿液 BTA 的检测简单快速, 灵敏度及特异度较高, 可用于膀胱癌的早期筛查、诊断、疾病进展及术后监测。但应注意一些干扰疾病如结石、血尿等对检测结果的影响。

参考文献:

- [1] 陈晓芳, 陈万青, 周薇薇, 等. 2013 年中国膀胱癌发病和死亡流行状况分析 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(2): 81-85.

- CHEN Xiaofang, CHEN Wanqing, ZHOU Weiwei, et al. Analysis of incidence and mortality of bladder cancer in China, 2013 [J]. China Cancer, 2018, 27(2): 81-85.
- [2] 时景伟, 孔庆阔, 陈晓亮, 等. 膀胱肿瘤抗原、尿脱落细胞学、泌尿系彩超联合检查在膀胱癌诊断中的价值 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(12): 2346-2347.
- SHI Jingwei, KONG Qingkuo, CHEN Xiaoliang, et al. Clinical value of combined use of urine bladder tumor antigen stat test, transabdominal ultrasonography and urinary cytology in diagnosis of bladder cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2018, 35(12): 2346-2347.
- [3] 孙福振, 杨涛, 王刚, 等. 尿膀胱肿瘤抗原测定在膀胱癌术后复发监测中的应用 [J]. 中国老年保健医学, 2018, 16(5): 47-48.
- SUN Fuzhen, YANG Tao, WANG Gang, et al. Application of urinary bladder tumor antigen detection in the monitoring of postoperative recurrence of bladder carcinoma [J]. Chinese Journal of Geriatrics Care, 2018, 16(5): 47-48.
- [4] 郭毓鹏, 关红军, 董晶, 等. 尿膀胱癌抗原检测诊断膀胱癌的Meta分析 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2015, 30(5): 420-424.
- GUO Yupeng, GUAN Hongjun, DONG Jing, et al. Urinary bladder cancer test in the diagnosis of bladder cancer: a meta analysis [J]. Journal of clinical urology, 2015, 30(5): 420-424.
- [5] CHANG T C, MARCQ G, KISS B, et al. Image-guided transurethral resection of bladder tumors--current practice and future outlooks [J]. Bladder Cancer, 2017, 3(3): 149-159.
- [6] D' COSTA J J, GOLDSMITH J C, WILSON J S, et al. A systematic review of the diagnostic and prognostic value of urinary protein biomarkers in urothelial bladder cancer [J]. Bladder Cancer, 2016, 2(3): 301-317.
- [7] MUHAMMAD A S, MUNGADI I A, DARLINGTON N N, et al. Effectiveness of bladder tumor antigen quantitative test in the diagnosis of bladder carcinoma in a schistosoma endemic area, Urol Ann [J]. 2019, 11(2): 143-148.
- [8] CHOU R, GORE J L, BUCKLEY D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med. 2015, 163(12): 922-931.
- [9] 薛玉泉, 王振龙, 张亚平, 等. 尿膀胱肿瘤抗原在膀胱癌诊断中的临床价值及相关性分析 [J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 45-48.
- XUE Yuquan, WANG Zhenlong, ZHANG Yaping, et al. The clinical significance and influencing factors of urinary bladder tumor antigen in the diagnosis of bladder cancer [J]. Oncology Progress, 2019, 17(1): 45-48.
- [10] GUO Aiye, WANG Xiuhua, GAO Lan, et al. Bladder tumor antigen (BTastat) test compared to the urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: a meta analysis [J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(5/6): E47-E52.

收稿日期: 2019-08-04
修回日期: 2019-09-14

(上接 129 页)

- [7] 陈晶晶, 董明环. 155 例布鲁菌病的临床特征及实验室检查分析 [J]. 系统医学, 2018, 3 (21): 26-28.
- CHEN Jingjing, DONG Minghuan. Analysis of clinical features and laboratory examination of 155 cases with Brucellosis [J]. Systems Medicine, 2018, 3 (21): 26-28.
- [8] GUAN Peng, WU Wei, HUANG Desheng. Trends of reported human brucellosis cases in mainland China from 2007 to 2017: an exponential smoothing time series analysis [J]. Environ Health Prev Med, 2018, 23 (1): 23.
- [9] AL DAHOUK S, NÖCKLER K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9 (7): 833-845.
- [10] ARAJ G F. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36 (Suppl 1): S12-S17.
- [11] MOHSENI K, MIRNEJAD R, PIRANFAR V, et al. A comparative evaluation of ELISA, PCR, and serum agglutination tests for diagnosis of brucella using human serum [J]. Iran J Pathol, 2017, 12 (4): 371-376.
- [12] FICHT T. Brucella taxonomy and evolution [J]. Future Microbiol, 2010, 5 (6): 859-866.
- [13] POONAWALA H, MARRS CONNER T, PEAPER D R. Closing the Brief Case: Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56 (6): e00918-e00917.
- [14] KE Yuehua, ZHEN Qing, WANG Yufei, et al. Window of treatment initiation for human brucellosis, implications for treatment efficacy, and prevention of chronic infection: Figure 1 [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56 (9): 1350-1352.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57 (2): 39-42.
- [16] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: potential exposures to attenuated vaccine strain *Brucella abortus* RB51 during a laboratory proficiency test--United States and Canada, 2007 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57 (2): 36-39.
- [17] FALENSKI A, MAYER-SCHOLL A, FILTER M, et al. Survival of *Brucella spp* in mineral water, milk and yogurt [J]. Int J Food Microbiol, 2011, 145 (1): 326-330.

收稿日期: 2019-07-14
修回日期: 2019-08-31