维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0045-03

膀胱移行细胞癌尿脱落细胞VEGF表达的研究

吴小候[1]，罗春丽[2]，蔡晓钟[2]
（1.重庆医科大学临床学院泌尿外科；2.重庆医科大学检验系 重庆 400016）

【摘 要】目的：研究尿脱落细胞VEGF表达与膀胱癌的关系，探讨其作为膀胱肿瘤诊断标记物的临床意义。方法：应用免疫组化技术检测40例膀胱癌患者和20例非肿瘤患者尿脱落细胞VEGF的表达。结果：VEGF在非肿瘤组尿脱落细胞无表达，而在肿瘤组尿脱落细胞表达率为40%，联合常规HE染色检测可提高肿瘤检出率达86.2%。复发组膀胱癌尿脱落细胞VEGF表达率70%,明显高于初发组的30%（$P<0.05$）。VEGF在膀胱癌的表达率与肿瘤分期有相关性，而与肿瘤分级程度无相关性。结论：检测尿脱落细胞VEGF表达，可作为膀胱肿瘤诊断、监测复发的良好指标，可提高尿脱落细胞检测膀胱癌的阳性率。

【关键词】尿脱落细胞 血管内皮生长因子 膀胱肿瘤
【中国图书分类法分类号】R730.43 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-10-11

An study of expression of vascular endothelial growth factor in urinary cytology in transitional cell bladder carcinoma

WU Xiaohou, et al
(Department of Urology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*:To evaluate expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in urinary cytology and possibility of VEGF as a marker for diagnosis of bladder cancer. *Methods*: The expression of VEGF in urinary cytology by immunohistochemical staining was examined in 40 cases of transitional cell bladder carcinoma and 20 subjects with normal urothelium.*Results*: The positive staining of VEGF in 40 patients with bladder cancer were 40%, the expression of VEGF was negative in all controls. It was revealed that the expression of VEGF was significantly higher in recurrent lesions(70%) than in the primary cases(30%). There was also a significant difference in the expression of VEGF between those with infiltrative lesions and the superficial ones. *Conclusion*: The findings suggest that VEGF in urinary cytology can be used as a valuable marker for diagnosis of bladder cancer.

【Key words】Urinary cytology; Vascular endothelial growth factor (VEGF); Bladder neoplasms

近年研究发现，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor ,VEGF）的表达是大多数恶性肿瘤细胞无限增殖的必要条件。VEGF与膀胱肿瘤的侵袭、分化、预后有关。迄今对VEGF在膀胱癌组织中的表达情况有一定了解，但对尿脱落细胞中VEGF的研究甚少，我们应用免疫组化技术检测膀胱癌尿脱落细胞VEGF的表达，旨在探讨作为膀胱肿瘤诊断标记物的可行性及其与临床病理特征的关系。

1 材料和方法

1.1 尿标本的收集

收集重庆医科大学临床学院泌尿科的住院病人的新鲜晨尿60例，40例来自经病理证实为膀胱移行细胞癌的患者，男35例，女5例、年龄47－79岁。按UICC和WHO标准进行病理分期和分级：Ta-T_1 24例、T_2-T_3 16例，G_1 26，G_2 11，G_3 3例，初发30例，复发10例。20例来自良性泌尿系疾病患者，其中前列腺增生16例，尿路结石4例，均为男性，年龄45－81岁。

1.2 检测方法

免疫组化法使用链霉素亲生物素过氧化物酶连接法（S-P法）。收集清晨第一次小便，离心后取沉渣涂片2张（1张用于HE染色），固定液（无水乙醇：冰醋酸=3：1）固定30min，3%双氧水浸泡10min，胰酶消化10min，加一抗VEGF单抗（为既用工作液）30min，加二抗及S-P复合物各10min，DAB显色，苏木素复染，各步之间用PBS液洗片，以PBS液代替一抗作阴性对照。

1.3 试剂

抗血清及S-P试剂盒均为福州迈新生物技术开发公司产品。

作者介绍：吴小候（1954-），男，副教授，硕士。
主要研究方向：泌尿生殖系肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.4 结果判断

有棕黄色颗粒着色的细胞为阳性细胞。判断标准、本文分“+”、“-”两级。

1.5 统计学处理

用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 复发组阳性率明显高于初发组

40例膀胱癌患者，尿脱落细胞VEGF阳性表达率为40.0%(16/40)，良性泌尿系疾病组20例均无VEGF阳性表达，尿脱落细胞VEGF表达诊断膀胱癌的敏感性和特异性分别为40.0%和100%，阳性预测值与阴性预测值分别为100%和45.5%。30例初发组和10例复发组阳性率分别是30%(9/30)和70.%(7/10)，复发组阳性率明显高于初发组，经统计学处理 $P<0.05$（$\chi^2=5$），差别有显著性意义。

2.2 尿脱落细胞VEGF表达与膀胱癌病理分期、分级的关系(见表1)

表1 尿脱落细胞VEGF表达与膀胱癌病理分期、分级的关系

膀胱癌病理分期、分级	例数	+	VEGF(%)
分期			
Ta-T1	24	6	25
T2-T3	16	10	62.5
分级			
G1	26	9	34.6
G2	11	5	45.5
G3	3	2	66.7

24例浅表性膀胱癌VEGF表达率为25%（6/24），16例侵润性癌VEGF表达率62.5%(10/16)，经统计学处理 $P<0.05$（$\chi^2=5.625$）差别有显著性意义。40例膀胱癌随着肿瘤病理分级提高VEGF表达阳性率增加，但经统计学处理其差异无显著性，$P>0.05$（$\chi^2=1.339$）。

2.3 尿脱落细胞免疫组化VEGF与常规HE染色联合检查肿瘤阳性率（见表2）

HE染色为常规尿脱落细胞检查的方法，本组HE阳性率为56.5%，将免疫组化VEGF与常规HE染色联合检查，结果在不同病理分级膀胱肿瘤均提高了阳性检出率。

表2 尿脱落细胞免疫组化VEGF与常规HE染色联合检查肿瘤阳性率

组别	例数	VEGF或HE	
		+	%
G1	26	20	76.9
G2	11	9	81.8
G3	3	3	100.0
合计	40	32	86.23

3 讨 论

新生血管是肿瘤发生、浸润和转移的必要条件[1]。在血管生成中，微血管内皮细胞的增殖机制涉及到血管生成活性因子与血管生成抑制因子之间的调节失衡，目前已分离和纯化了20多种血管生成活性因子，VEGF是已知肿瘤组织中促血管生长敏感性强、特异性高的最主要血管生长因子之一，对VEGF研究也最为深入。VEGF是一种分泌型糖蛋白，对正常和病理血管形成都是一个基本介导物[2]。在许多肿瘤包括膀胱癌细胞内均有VEGF的高表达[3]，而正常膀胱移行上皮细胞VEGF表达极弱或不表达。用免疫组化技术检测膀胱肿瘤和正常膀胱上皮组织VEGF的表达，膀胱癌组阳性率为50%，对照组均为阴性[4]。膀胱癌患者尿VEGF含量也显著增高，尿VEGF含量测定有助于膀胱肿瘤的诊断和监测复发[5]。

本研究结果显示，40例膀胱癌患者尿脱落细胞VEGF表达阳性率为40%，20例泌尿系统良性疾病患者均无VEGF的表达，两者差异有显著性意义。虽然尿脱落细胞VEGF表达阳性率较组织表达阳性率低，但差异不大、而前者具有收集标本容易的优势，无疑为临床提供了诊断膀胱癌的另一种非侵入性的方法。HE染色是临床尿脱落细胞检测的基本方法，其阳性率在50%－70%之间，虽然方法简单，但受主客观条件限制，存在明显的假阳性和假阴性、而VEGF只在膀胱肿瘤细胞中表达，检测结果无假阳性，是常规尿脱落细胞检测的补充，可提高尿脱落细胞检测的检出率。

实验显示，浸润性癌组（T_2-T_3）VEGF的表达率显著高于浅表性癌组（Ta-T_1），提示VEGF的表达与膀胱癌浸润能力关系密切。由于浸润性癌分泌的VEGF较高，而肿瘤细胞分泌的VEGF有很强的促

维普资讯 http://www.cqvip.com

进肿瘤形成新生血管的作用，通过新生血管，肿瘤可获得局部浸润和远处转移的能力、因此，浸润性癌患者在尿中更易检测到VEGF表达阳性的肿瘤细胞。此外，随着肿瘤病理分级的提高，VEGF的表达阳性率也增加，虽其差异无显著性、说明随着肿瘤的进一步退行性变，VEGF产生也逐渐增加，Crew也有类似发现[6]。

膀胱肿瘤具有易复发的特点，其机理还不清楚。有作者报道膀胱癌复发患者尿中VEGF含量明显高于初发者[6]，我们研究了初发与复发患者尿脱落细胞VEGF的表达，发现复发组阳性率明显高于初发组，经统计学处理差异有显著意义。提示VEGF的表达可能与肿瘤复发有关，但能否据此预测肿瘤的复发性，还有待进一步研究。

膀胱癌的早期诊断、监测复发、判断预后仍是当前研究的热点，我们的研究表明，用免疫组化技术检测尿脱落细胞VEGF的表达，作为一种非侵入性的诊断方法，对膀胱癌诊断和监测复发均是一种有价值的方法，而且可能有助于判断患者的预后。

参 考 文 献

[1] Crew JP. Vascular endothelial growth factor an important angiogenic in bladder cancer[J]. Eur Urol,1999;35(1):2-8.

[2] Ferrara N, and Davis-Smyth TD. The biology of vascular endothelial growth factor[J]. Endocr .Rev, 1997;10(4):4-9.

[3] OBrien T, Cranston D .Fuggle S, et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer [J]. Cancer Res, 1995;55(5):510-513.

[4] Ogura Y , Sato K , Kato T, et al . Immunohistochemical analysis of expression of angiogenic factors and tumour angiogenesis in superficial bladder canaer[J]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1998;89(5):529-537.

[5] Jones A and Crew JP. Vascular endothelial growth factor and its correlation with superficial bladder cancer recurrent rates and progression[J]. Urol Clin North Am, 2000;27(1):191-196.

[6] Crew JP , OBrien T, Bicknell R, et al . Urinary Vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrent rates[J]. J Urol, 1999;161(3):799-804.

（上接第44页）

参 考 文 献

[1] Pella J, Strancal B. Komamova, et al. Ventricular fibrillation after administration of adenosine[J]. Vnitr Jek, 1995;41(12): 832-835.

[2] Smith JK, Gold Berger JJ, Kadish AH. Adenosine induced polymorphic ventricular tachycardia in adults without structural heart disease[J]. Pacing Clin Electriphysio1、1997;20(3pt1): 743-745.

[3]罗春媛，何国平，顾忆贻，等．三磷酸腺苷静脉注射诱发快速性心律失常[J]．中国循环杂志，1993;5:287.

[4] Yuni1m S, B1omrtr, Lundgvist, et al. Monophasic action potential: concept to practical applications [J]. J Cardiovasc Electriphysio1, 1994;5:287.

[5] Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: II after depolarization triggered activity and potentiation [J]. Circulation, 1994;74(6):1097-1113.

[6] Pattereon E, szado B, Scherlay BJ, et al. Early and delayed after depolarization associated with cesium chloride-induced arrhymias in the dog [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1990;15:323.

[7] Sony Y, Belardineli L. ATP promotes development of after depolarization and triggered active in cardiac myocytes [J]. Am J physiol, 1994;26:2005.

[8]朱 丽，杨向军，蒋文平．腺苷对心肌细胞的电生理作用及机制[J]．中华心血管和杂志，1997;25(2):89.

[9] Smitti JS, Coronado K, Meissner G. Sarcoplasmic refculum contains adenine nucleotide-activated calcium channels [J]. Nature, 1985;316:446.

[10] Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: Basic and clinical concepts [J]. Circulation, 1991; 83: 1499.

[11] Wesly RC Jr, Turguest P. Torsades de pointe after intravenous adenosine in the presence of prolonged QT syndrome [J]. Am Heart J, 1992; 123:794.

[12]余更生，李万镇，李小梅，等．应用单相动作电对兔在体心脏触发性心律失常的实验研究[J]．中华儿科杂志，1997; 35(2):74-77.

[13] Hernandez J, Ribeiro JA. Excitatory actions of adenosine on ventricular automaticity [J]. Trends Pharmacol Sci , 1996; 17 (4): 141-144 .