型增生乳腺(乳腺癌的癌前病变)中的表达呈逐渐增高趋势,77.7%乳腺癌Ⅰ级有表达、25%乳腺癌Ⅱ级过度表达,在组织学Ⅱ级乳癌中无表达,呈现下降趋势,在乳腺癌发生过程中,乳腺癌组织学Ⅰ级中cyclin D1表达为高峰阶段。结合cyclin D1表达与细胞核DNA含量变化的关系,表明cyclin D1可能是大鼠乳癌发生中较早期事件,cyclin D1表达在DMBA诱导的大鼠乳腺癌发生过程中有重要作用,但与肿瘤发展无关,至于cyclin D1为何在乳腺癌高组织学分级中表达减少,可能在肿瘤发生过程中有cyclin D1高表达,而随着肿瘤进展,在某种调控因子作用下cyclin D1表达减少。有研究报道某些人体肿瘤cyclin D1阳性提示肿瘤的高侵袭性或预后差[6],与本实验结果不一致,其原因尚不明确,是否由于人与大鼠乳癌发生过程基因变化不同,尚有待于进一步的大样本观察及更深入的实验研究。

P53蛋白在大鼠正常乳腺及不典型增生乳腺中无表达,在乳腺癌中有阳性表达,并随着组织学分级的增高表达的阳性率增高,结合与细胞核DNA含量变化的关系,表明可能随着肿瘤发展,p53基因突变率增高,P53蛋白过度表达,P53蛋白过度表达是大鼠乳腺癌发生的晚期事件,与肿瘤的高恶性增殖状态有关。

cyclin D1表达与P53蛋白表达呈显著的负相关性($r=-0.975$, $P<0.05$),cyclin D1表达主要在不典型增生乳腺及低组织学分级乳腺癌中,而P53蛋白表达主要在高组织学分级的乳腺癌组织中,这种显著的负相关性可能表明大鼠乳腺癌中cyclin D1表达受p53基因功能的影响,有文献[5]报道WTP53蛋白可促进p21WAF1及cyclin D1过度表达,随着肿瘤恶性进展,p53基因突变增加,突变型P53蛋白表达增多,cyclin D1表达减少。大鼠乳癌cyclin D1与P53蛋白表达的负相关性,反映了cyclin D1表达对野生型P53蛋白的依赖性,同时P53蛋白高表达也可以影响肿瘤的增殖状态,导致细胞核DNA含量增加。

参考文献:

[1] Larie F, Li S M, Labrie C, *et al*. Inhibitory effect of a steroidal antiestrogen on estrone-stimulated growth of 7, 12-dimetheylabenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary carcinoma in the rat[J]. Breast Cancer Res, 1995, 33(2): 237-244
[2] 高 进. 肿瘤学基础与实验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 410-411.
[3] Bito T, Ueda M, Ahmed N U, *et al*. Cyclin D and retinoblastoma gene product expression in actinic deratosis and cutanious squamous cell carcinoma in relation to P53 expression[J]. Cutan Pathol, 1998, 22(5): 427-434.
[4] Mansukhani M M, Osborne B M, Zhong J Z, *et al*. The pattern of p53 and p21waf1/cip1immunoreactivity in non-Hodgkin's lymphomas predicts p53 gene status[J]. Diag Mol Patho, 1997, 6(4): 222-229
[5] Giannino D S, Murphy M, Ruaro E M, Lazarevic D, *et al*. Cyclin D1 and p21/war1 are both involved in P53 growth suppression[J]. Oncogene, 1998, 12(1): 177-183
[6] Worsley S D, Jenmngs B A, Khalil K H, *et al*. Cyclin D1 amplification and expression in human breast carcinoma: correlation with histological prognostic markers and oestrogen receptor expression[J]. Clin Pathol, 1996, 49(1): 46-50

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2003)05-0419-01

个案与短篇

NMP22在膀胱移行细胞癌诊断中的价值

An evaluation of NMP22 urinary level for the diagnosis of bladder transitional cell carcinoma

万江华,靳凤烁,江 军,李黔生,姜 庆,王洛夫,叶 锦,孙中义 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所泌尿外科,重庆 400042)

我们对85例有血尿或膀胱刺激症状需要行膀胱镜检查的病人,同时行尿核基质蛋白(Nuclear metrix protein22, NMP22)和细胞学检查,比较其在膀胱癌诊断中的敏感性和特异性。85例中男65例,女20例。年龄17~84岁,平均51岁。病人既往均无膀胱肿瘤史,近期由于血尿、膀胱刺激症状、B超发现膀胱占位等需行膀胱镜检查。均于镜检前收集病人新鲜自排尿约80 ml,分别行NMP22和脱落细胞学检查。以膀胱镜和活检病理结果作为金标准。NMP22检测:ELISA法(美国Matritech公司)。尿脱落细胞学检查以发现肿瘤细胞为阳性。统计学分析:NMP22各组值的比较用非参数检验,计数资料比较采用χ^2检验。

本组病理证实膀胱移行细胞癌28例。其他疾病57例,包括良性前列腺增生25例、膀胱炎11例、尿石症10例、膀胱乳头状瘤和内翻性乳头状瘤各3例,肾癌3例,其他2例。根据ROC

作者简介:万江华(1967-),男,湖北省钟祥市人,主治医师,讲师,主要从事膀胱肿瘤方面的研究,发表论文12篇。电话:(023)68757639

收稿日期:2002-02-26;修回日期:2002-06-25

(下转422页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

支气管哮喘发作时患儿端坐，以呼气困难为主，面色苍白鼻翼扇动，额头乃至周身冷汗，软弱无力，严重时烦躁不安、恐慌易怒、张口点头样呼吸，唇周及甲床发绀，大汗淋漓。往往需要积极抢救，而且并发症甚多，如肺部感染、肺气肿、支气管扩张、气胸及纵隔气肿、肺心病、桶胸、鸡胸及生长发育迟缓等，严重影响患儿的身心健康。由于哮喘发作时常导致严重缺氧，有时甚至会出现意识模糊乃至半昏迷、昏迷状态。哮喘时脑海马超微结构有何影响，目前国内外尚少见报道。

本研究显示给予低压低氧和常压低氧干预组哮喘豚鼠的肺组织病理变化明显较 AG 轻，表现为气道上皮部分修复，粘膜及粘膜下少见或偶见 EOS 浸润，且哮喘发作时的一些检测指标血浆皮质醇高于哮喘缓解期组，内皮素则明显低于哮喘发作组等[1~3]；同时低压低氧治疗的哮喘缓解期患儿的病情也得以缓解[4]，提示低压低氧和常压低氧吸入治疗有可能成为减少哮喘发作的一种有效方法。但低压低氧及常压低氧吸入对脑有无损伤尚不清楚。因此本实验选用对缺氧敏感的海马进行超微结构的观察，发现慢性哮喘豚鼠海马超微结构的变化以因血管周水肿压迫、血管痉挛收缩而狭窄、变形、血管基底膜部分肿胀模糊、胶质细胞增生等改变为主。考虑这些变化主要由于哮喘反复发作缺氧所致。经 HHT 和 HIT 干预后，哮喘豚鼠海马超微结构明显好于 AG，尤其是血管周围无水肿，胶质突起、髓鞘正常，细胞器、突触小泡丰富，结构正常。提示在我们所采用的低压低氧和常压低氧情况下对哮喘豚鼠海马超微结构不但无不良影响，而且在该浓度的常压低氧和该高度的低压低氧下可改善慢性哮喘豚鼠海马超微结构的变化。

参考文献：

[1] 孔祥英，桂 芹，白家驷. 低压缺氧对哮喘豚鼠的影响[J]. 中国病理生理杂志，2001，17(6)：550－552.

[2] 桂 芹，孔祥英，白家驷. 低压低氧对哮喘豚鼠血浆皮质醇含量和血液淋巴细胞β受体的影响[J]. 重庆医学，1999，28(1)：7－10.

[3] 熊建平，孔祥英，白家驷. 模拟高原低压舱治疗哮喘缓解期豚鼠对血清皮质醇和嗜酸性粒细胞的影响[J]. 第三军医大学学报，1999，25(5)：338－340.

[4] 桂 芹，孔祥英. 低压缺氧治疗哮喘临床疗效观察[J]. 重庆医学，2000，29(1)：25－27.

（编辑 薛国文）

（上接419页）

曲线，本组 NMP22 以 10.0 U/ml 为最适临界值。膀胱肿瘤组 NMP22 中位值为 45.2 U/ml，其他疾病组为 7.5 U/ml，两组差别有非常显著性意义（$P<0.01$）。NMP22 检测总体敏感性为 82.1%，与细胞学（21.4%）比较，差别有非常显著性意义（$P<0.01$）。NMP22 的敏感随肿瘤级别、期别的增高而升高，肿瘤越大，数目越多，NMP22 阳性率越高。NMP22 敏感性与肿瘤大小关系有显著性意义（$P<0.05$）；与肿瘤分期、数目关系有极显著性意义（$P<0.01$）。NMP22 敏感性与肿瘤分级无明显关系。NMP22 检测特异性为 75.4%，而尿细胞学为 100%。

讨论

目前临床上诊断膀胱癌的主要手段仍然是膀胱镜检查和尿脱落细胞学检查。膀胱镜和活检是诊断膀胱癌的金标准，但其为有创检查，用于筛查膀胱癌病人受到很大限制。脱落细胞学检查具有较高特异性，但其敏感性低，在本研究中只有 21.4%。因此，寻找无创伤、高敏感性、高特异性的检测方法一直是膀胱癌诊断研究的热点。

NMP22 是核基质的重要组成部分，与 DNA 的复制、转录、RNA 合成、基因表达的调控有关。NMP22 为核有丝分裂装置蛋白（NuMA）的一个亚单位。NuMA 与有丝分裂期间纺锤体的形成有关，其主要功能为协调核有丝分裂期间染色体正确、均匀地分配到子代细胞。当细胞发生恶变时，核内遗传物质在有丝分裂末期分配极度异常，NuMA 合成激增。本研究亦显示膀胱癌组尿 NMP22 含量明显高于对照组。

Ponsky 等[1,2] 分别对 608 例、187 例血尿病人进行 NMP22 检测，以 10 U/ml 为最适临界值，敏感性分别为 88.5% 和 61.2%，特异性分别为 83.5% 和 89.9%，而细胞学检查敏感性分别为 30.7% 和 35.4%。本组检测结果与文献报道相似，表明 NMP22 具有较高的敏感性，明显高于尿细胞学，可作为膀胱镜检查的辅助手段，对膀胱癌病人的筛查十分有利。本实验中 NMP22 敏感性与膀胱癌期别、大小、多发/单发均有显著相关性。尤其是对浅表性膀胱癌（Tis，Ta，T1）NMP22 检测仍具有较高的敏感性（78.3%），明显高于细胞学（8.7%）。这说明 NMP22 检测能较早期发现膀胱癌。

膀胱乳头状瘤和内翻性乳头状瘤的病理归类和治疗方式历来存有争议。目前多数学者将其看作癌前病变，治疗上则按低级浅表性膀胱癌对待。本组共 6 例，NMP22 检测均为阴性，这一方面说明 NMP22 检测特异性较高；另一方面说明目前 NMP22 检测只能作为膀胱镜检的辅助手段，而不能替代之。

关键词：膀胱肿瘤；癌；核基质蛋白

中图法分类号：R737.140.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] Ponsky L E，Sharma S，Pandrangi L，*et al*. Screaning and monitoring for bladdder cancer：Refining the use of NMP22[J]. J Urol，2001，166(1)：75－78.

[2] Sanchez Carbayo M，Urrutia M，Silva J M，*et al*. Comparative predictive values of urinary cytology，urinary bladder cancer antigen，CYFRA21-and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder Cancer[J]. J Urol，2001，165(5)：1462－1467.

（编辑 张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net