

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.06.022

文章编号: 1005-8982(2017)06-0106-04

## 尿膀胱肿瘤抗原在膀胱癌中的表达及意义

丁丽丽, 黄玲莎, 叶俭, 张云, 刘志明, 黄昭东, 梁艺华  
(广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

**摘要:目的** 探讨膀胱肿瘤抗原(BTA)的临床应用价值。**方法** 收集 46 例膀胱癌、35 例泌尿系良性疾病、10 例健康者尿液,同时做尿脱落细胞学及 BTA 检测。**结果** ① BTA 检测的敏感性为 86.9%,特异性为 82.2%,假阳性率为 17.8% (95%CI: 0.759, 0.924);尿脱落细胞学检测的敏感性为 34.7%,特异性为 97.8%,假阳性率为 2.2% (95%CI: 0.550, 0.775);② BTA 表达水平和敏感性与肿瘤分级分期、有无肉眼血尿有关 ( $P < 0.05$ ),与复发或初发无关 ( $P > 0.05$ );BTA 对各级、各期的膀胱癌的敏感性均高于尿脱落细胞学检测 ( $P < 0.05$ );③ BTA 在早期膀胱癌 ( $T_a \sim T_1$  期)中表达水平高于良性疾病组、健康组 ( $P < 0.05$ )。**结论** BTA 对膀胱癌的诊断、早期筛查及跟踪随访有较高的临床应用价值,但应注意血尿影响 BTA 检测结果。

**关键词:** 酶联免疫吸附法;膀胱肿瘤抗原;膀胱癌;尿脱落细胞学

**中图分类号:** R737.14

**文献标识码:** A

## Expression of urinary bladder tumor antigen in bladder cancer and significance

Li-li Ding, Lin-sha Huang, Jian Ye, Yun Zhang, Zhi-ming Liu,  
Shao-dong Huang, Yi-hua Liang

(Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

**Abstract: Objective** To assess the diagnostic value of bladder tumor antigen (BTA) in the detection of bladder cancer. **Methods** Subjects, including 46 patients with bladder cancer, 35 patients with urological benign diseases, and 10 normal individuals were enrolled in this study. All subjects received urine BTA assay and urinary cytology before cystoscopy. Cystoscopic result was the standard of detection. **Results** The sensitivity, specificity and false positive rate of the BTA test were 86.9%, 82.2% and 17.8% (95% CI: 0.759, 0.924) respectively; the sensitivity, specificity and false positive rate of cytological test were 34.7%, 97.8% and 2.2% (95% CI: 0.550, 0.775) respectively. The expression level of BTA and sensitivity were correlated to tumor stage, grade and hematuria degree ( $P < 0.05$ ), but not correlated to relapse or initial cancer ( $P > 0.05$ ). The sensitivity of BTA in diagnosis of bladder cancer at all grades and stages was higher than that of urinary cytology ( $P < 0.05$ ). The level of BTA in the non-invasive bladder cancer group was significantly higher than that in the healthy group and the benign disease group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Urinary BTA expression has a high clinical value in the diagnosis, early screening and follow-up of bladder cancer, but attention should be paid to the effect of hematuria on BTA test results.

**Keywords:** enzyme-linked immunosorbent assay; bladder cancer; bladder tumor antigen; urinary cytology

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,约 70%膀胱癌最初表现为浅表性病变,复发率高达 65%~85%<sup>[1]</sup>。膀胱癌生物学行为复杂多变,表现为

易复发、多发、浸润和转移,因此需要早期诊断和长期随访<sup>[2]</sup>。目前,膀胱癌的诊断主要依靠尿脱落细胞学和膀胱镜检查。尿脱落细胞学检查敏感性低,而膀

收稿日期:2016-11-02

[通信作者] 黄玲莎, Tel: 13878133395

膀胱镜检查增加患者的痛苦和经济压力,目前尚缺乏理想的标记物协助诊断和治疗后的追踪<sup>[3-6]</sup>。膀胱肿瘤抗原 (bladder tumour antigen, BTA) 是由膀胱癌细胞表达,并可释放入尿液中<sup>[7-8]</sup>,本研究通过酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测尿 BTA 在膀胱癌中的表达,并与尿脱落细胞学作比较,探讨尿 BTA 在膀胱癌诊断和随访中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 5 月 - 2016 年 1 月广西医科大学附属肿瘤医院膀胱癌住院患者 46 例,均经膀胱镜活检或术后病理检查确诊为膀胱癌,作为膀胱癌组。其中,膀胱移行细胞癌 43 例,膀胱鳞癌 1 例,膀胱腺癌 2 例;另收集同期门诊有泌尿系统良性疾病患者 35 例作为良性疾病组。其中,泌尿系炎症 16 例,结石 10 例,前列腺肥大 1 例,不明原因血尿 5 例,腺性膀胱炎 3 例;同时收集体检中心健康者 10 例作为健康组。所收集的良性疾病患者和健康者在年龄、性别方面与膀胱癌组比较,差异无统计学意义。

### 1.2 方法

留各实验对象有创操作前的晨尿 60 ml,取各样本尿沉渣作尿脱落细胞学检查,诊断结果为可见癌细胞或可疑癌细胞定为阳性处理;同时留各实验对象尿液标本 10 ml,按以下步骤进行实验操作:① 加样温育:在样品孔中加入 45  $\mu$ l BTA 样品稀释液,加入 5  $\mu$ l 的尿标本,再加入 BTA 酶工作液 50  $\mu$ l,震荡混匀,加盖封板膜,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min。② 洗板:每孔加入 350  $\mu$ l 洗液,静置 5~10 s 后弃尽,重复冲洗 5 次后,拍干。③ 显色:每孔加入 50  $\mu$ l 底物液 A 和 50  $\mu$ l 底物液 B,充分混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 15 min。④ 终止:每孔加入 50  $\mu$ l 终止液,充分混匀。⑤ 测定:终止反应后,立即置酶标仪 450 nm 波长下测定光密度值。⑥ 计算:使用双对数线性拟合方式  $\log(X) - \log(Y)$  计算结果。BTA 检测试剂盒由北京普恩光德生物科技公司提供。实验方法为 ELISA 法。

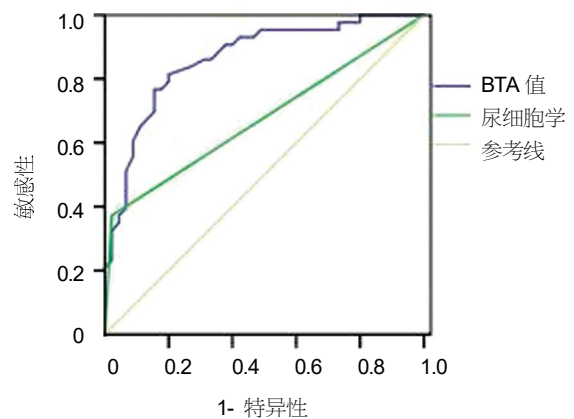
### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以中位数和四分位数间距表示,用秩和检验,相关分析采用 Spearman 秩相关,Cut-off 值的确定根据受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC),  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 尿 BTA 与尿脱落细胞学诊断效能评价

评估 BTA 作为膀胱癌的诊断性能,基于 ROC 曲线结果,BTA 最佳转折点为 93 ng/ml, BTA 的敏感性和阴性预测值为 86.9% 和 86.0% [95% 可信区间 (confidence interval, CI): 0.759, 0.924]; 尿细胞学敏感性和阴性预测值为 34.7% 和 59.4% [95% CI: 0.550, 0.775]; BTA 的 ROC 曲线下面积为 0.863, 尿脱落细胞学的曲线下面积为 0.670, 因此 BTA 的诊断效果高于尿脱落细胞学检查; BTA 的假阳性率为 17.8%, 高于尿脱落细胞学 (2.2%), BTA 特异性和阳性预测值为 82.2% 和 83.3%。见附图。



附图 尿 BTA、尿脱落细胞学检查的 ROC 曲线图

### 2.2 尿 BTA 的表达与尿脱落细胞学检查结果比较

以最适有效浓度 93 ng/ml 为基准, 所测 BTA 浓度  $\geq 93$  ng/ml 定为阳性, BTA 浓度  $< 93$  ng/ml 为阴性, BTA 浓度与膀胱癌分级、分期呈正相关 ( $r_s = 0.420$  和  $0.660, P = 0.000$ ), 即膀胱癌分级分期越高, 尿 BTA 值越高; 尿 BTA 敏感性 with 膀胱癌分级、分期呈正相关 ( $r_s = 0.306$  和  $0.311, P = 0.038$ ); BTA 浓度与膀胱癌复发、初发无关 ( $r_s = 0.228, P = 0.127$ ), 与血尿程度呈正相关 ( $r_s = 0.577, P = 0.000$ ), 即血尿浓度越高, 尿 BTA 浓度越高。尿脱落细胞学检查的敏感性与膀胱癌分级、复发或初发、有无肉眼血尿比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但与膀胱癌分期呈正相关 ( $r_s = 0.309, P = 0.037$ )。对不同类型膀胱癌, BTA 的敏感性高于尿脱落细胞学检查 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 $T_a \sim T_1$ 期膀胱癌与良性疾病组、健康组 BTA 表达水平比较

将非浸润性尿路上皮癌  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌) BTA 表达水平与良性疾病组、健康组比较,  $T_a \sim T_1$  期膀胱

癌 BTA 表达中位数 88.46 ng/ml, 良性疾病组 BTA 中位数 28.75 ng/ml, 健康组 BTA 1.28 ng/ml, 经非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验, 差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。其中  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌 BTA 表达水平与良性疾病组比较, 经 Mann-Whitney *U* 检验, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.747, P=0.006$ );  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌 BTA 表达水平与健康组比较, 经 Mann-Whitney *U* 检验, 差异有统计学意义 ( $Z=-4.411, P=0.000$ ), 因此  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌 BTA 表达水平高于良性疾病组和健康组。见表 2。

表 1 尿 BTA 的表达与尿脱落细胞学结果比较

临床特征	例数	BTA 中位值 / (ng/ml)	敏感性例 (%)	
			BTA	尿脱落细胞学
分级				
G I	5	100	3 (60.0)	1 (20.0)
G II	30	283	26 (86.7)	11 (36.7)
G III	11	309	11 (100.0)	4 (36.4)
分期				
$T_a \sim T_1$	28	148	22 (78.6)	7 (25.0)
$T_2 \sim T_4$	18	413	18 (100.0)	9 (50.0)
发生				
原发	21	174	15 (71.4)	6 (28.6)
复发	25	283	18 (72.0)	10 (40.0)
血尿				
$\leq 50$ Hp	14	67	6 (42.9)	5 (35.7)
$>50$ Hp	32	257	27 (84.3)	11 (34.4)

表 2  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌与良性疾病组、健康对照组 BTA 表达水平比较

组别	例数	BTA 中位值 / (ng/ml)	BTA 四分位间 距 (ng/ml)
膀胱癌组	28	88.46	38.98~167.62
良性疾病组	35	28.75	11.09~71.26
健康组	10	1.28	0.00~5.21

### 3 讨论

膀胱肿瘤抗原 BTA 是膀胱癌细胞生成的 H 相关蛋白, 其与补体 C3b 结合, 从而抑制攻膜复合物的形成, 使肿瘤免受免疫攻击, 促进肿瘤生长<sup>[9-10]</sup>, 正常膀胱上皮细胞不表达 BTA。膀胱癌细胞可直接释放膀胱肿瘤抗原进入尿液<sup>[11-12]</sup>。本实验运用 ELISA 法检测尿液中 BTA 含量, 研究其对膀胱癌的诊断价值。

本研究结果显示, 当以 93 ng/ml 为最适临界值时,

BTA 的 ROC 曲线下面积高于尿脱落细胞学检查, 且 BTA 敏感性与特异性均较高 (86.9% 和 82.2%), 提示 BTA 与尿脱落细胞学相比对膀胱癌具有较好地诊断价值。本研究结果提示, BTA 对各级别、期别膀胱癌的敏感性高于尿脱落细胞学检查, 客观上弥补尿脱落细胞学检查敏感性低的缺点。BTA 浓度及敏感性与膀胱癌分级、分期呈正相关, 即恶性程度高的浸润性癌 BTA 表达水平高于低度恶性浅表性癌, 这可能与该型肿瘤在增殖、凋亡方面更为活跃, 肿瘤 BTA 表达增加有关。本研究显示, BTA 对浸润性膀胱癌的敏感性达 100%, 虽然这可能与本研究中样本量较小有关, 但仍提示随着膀胱癌恶性程度的增高, BTA 表达水平亦相应增加。

本实验结果表明, BTA 在复发膀胱癌中的浓度和敏感性与初发膀胱癌比较, 差异无统计学意义, 这对膀胱癌患者术后的跟踪随访具有重要意义, 对检测术后复发有较理想的应用前景。

BTA 的假阳性率为 17.8%, 较高的假阳性率客观上限制 BTA 的广泛临床运用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 血尿对 BTA 的检测有一定干扰, 而 80% 的血尿是由泌尿系良性疾病引起。各文献报道的 BTA 最适临界值和其对膀胱癌检测的浓度、敏感性各不相同, 且相差较大<sup>[14]</sup>。李扬等<sup>[15]</sup>发现, 尿 BTA 11.2 u/L 为最适临界值) 诊断膀胱癌的敏感性分别为 73.5%, 而马重等<sup>[16]</sup>报道 BTA 敏感性仅为 50%, 各实验结果差异较大, 是 BTA 未能在临床上广泛应用的主要原因。产生该差异的原因, 目前说法不一, 可能是由于各研究所收集的样本数量、肿瘤类型, 以及尿液性状等不同因素所致; 本研究提示, 差异的原因可能是各研究样本所含血尿程度不同引起。血尿对 BTA 检测的影响可能是造成假阳性的原因, 因此运用 BTA 检测筛查膀胱癌应考虑血尿的影响。

本研究结果显示, BTA 对  $T_a \sim T_1$  期膀胱癌敏感性达 78%, 且表达水平高于良性疾病组和健康组, 这为 BTA 用于早期膀胱癌的筛查提供了依据。

本研究结果显示: ① 尿 BTA 对膀胱癌诊断的敏感性和阴性预测值均高于尿脱落细胞学检查, 且本身特异性亦不低; ② 尿 BTA 表达水平和敏感性随着膀胱癌分级、分期的增高而相应升高; ③ 尿 BTA 对复发膀胱癌仍有较高的价值; ④ 血尿影响 BTA 的检测值; ⑤ 尿 BTA 对早期膀胱癌有较高的敏感性。综上所述, BTA 对膀胱癌的诊断、早期筛查及跟踪随访有较高的临床应用价值, 但应注意血尿对检测的影响。

## 参 考 文 献:

- [1] MORALES-BARRERA R, SUÁREZ C, de CASTRO A M, et al. Targeting fibroblast growth factor receptors and immune checkpoint inhibitors for the treatment of advanced bladder cancer: new direction and new hope[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 10(1): 208-216.
- [2] MARKO B, WILLEM O, RICHARD S, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update[J]. *European Urology*, 2011, 59(6): 997-1008.
- [3] 陈华, 项明洁, 张华, 等. 尿膀胱癌抗原作为膀胱肿瘤标志物的临床评价[J]. *标记免疫分析与临床*, 2008, 15(1): 17-19.
- [4] GOODISON S, ROSSER C J, URQUIDI V, et al. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine and blood-based marker tests[J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(2): 71-84.
- [5] 艾衍凯, 张天禹. 尿液中膀胱癌早期无创诊断的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(3): 445-447.
- [6] 刘云飞, 郑江, 刘昌茂, 等. 核基质蛋白 22 及尿膀胱癌抗原在膀胱移行细胞癌诊断中的价值[J]. *中国综合临床*, 2010, 26(1): 80-82.
- [7] 郭毓鹏, 关红军, 董晶, 等. 尿膀胱癌抗原检测诊断膀胱癌的分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(5): 1001-1420.
- [8] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [9] 郝晓明, 刘光明, 徐子强, 等. 核基质蛋白 22 和膀胱肿瘤抗原对国人膀胱癌诊断价值的系统评价[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 1(15): 1001-1420.
- [10] BUDMAN L I, KASSOUF W, STEINBERG J R, et al. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer[J]. *Canadian Urological Association*, 2008, 2(3): 12-21.
- [11] 丁才学. 膀胱癌根治术后复发监测中尿肿瘤标志物联合检测组合方式的研究[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(32): 10-11.
- [12] HAKENBERG O W, FUESSEL S, RICHTER K, et al. Qualitative and quantitative assessment of urinary cytokeratin in 8 and 18 fragments compared with voided urine cytology in diagnosis of bladder carcinoma[J]. *Urology*, 2004, 64(6): 1121-1126.
- [13] GUO A, WANG X, GAO L, et al. Bladder tumour 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): 347-352.
- [14] 王高雷. 尿液检查在膀胱癌诊断和术后复发监测中的应用和发展[J]. *检验与诊断*, 2015, 9(5): 53-54.
- [15] 李扬, 林章礼, 郑衍平, 等. 尿液 NMP22 UBC 及 BTA 联合检测在膀胱癌早期诊断中的意义研究[J]. *河北医学*, 2008, 14(11): 1261-1264.
- [16] 马重, 林建水, 曾蜀雄, 等. 膀胱癌无创性早期诊断标志物的研究进展[J]. *上海医学*, 2015, 38(4): 347-350.

(童颖丹 编辑)