分类号：R6 单位代码：10752

密 级：公 开 学 号：2010342

**宁夏医科大学 硕士专业学位论文**

**P21 和 Bcl-2 在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中的表达及意义**

**Expression of P21 and Bcl-2 in cystitis glandularis and bladder prinary tumor and its significance**

学 位 申 请 人 ： **赵 立江** 指 导 教 师 ： **陈 福 宝 教授** 申请学位门类级别： **医 学**

专 业 名 称： **外科学**

研 究 方 向： **泌尿系统肿瘤** 所 在 学 院： **临床医学院** 论 文 完 成 日 期： **二〇一三年四月**

**宁夏医科大学研究生院**

**Ningxia Medical University**

**Thesis for Application of Master’s Specialized Degree**

**Expression of P21 and Bcl-2 in cystitis glandularis and bladder transitional cell carcinom and its significance**

Student’s Name: Zhao Lijiang Supervisor: Chen Fubao Professor Subject Category: Medicine

Major: Surgery

Specialty: Urologic Neoplasms

School: Ningxia medical university Completion Date: Apr. 2013

**宁夏医科大学学位论文独创性声明**

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是个人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果，无抄袭及编造行为。除文中已经特别加以注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明并致谢。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名＿＿＿＿＿ 论文导师签名＿＿＿＿＿

年 月 日 年 月 日

**宁夏医科大学关于学位论文使用授权的声明**

宁夏医科大学有权保留使用本人学位论文，同意学校按规定向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权宁夏医科大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。可以公布（包括刊登）论文的全部或部分内容。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文作者签名＿＿＿＿＿ 论文导师签名＿＿＿＿＿ 年 月 日 年 月 日

**P21和Bcl-2在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中的表达及意义**

摘要

**目的**分析正常膀胱组织、腺性膀胱炎(CG)和膀胱移行细胞癌(BTCC)组织中P21与Bcl-2的表达及意义。

**方法**方法：采用免疫组化法，观察正常膀胱组织、腺性膀胱炎(CG)和膀胱移行细胞癌(BTCC)组织中的P21与Bcl-2蛋白表达情况。

**结果**1。正常膀胱组织、CG和BTCC组织中P21的阳性表达率分别为0/10(0%)，18/62(29.03%)和40/89(44.94%)，组间差异有统计学意义。2. 低级别尿路上皮癌组P21蛋白阳性表达率显著高于高级别尿路上皮癌组；P21蛋白在非肌层浸润性膀胱癌组的阳性表达率高于肌层浸润性膀胱癌组；膀胱移行细胞癌中P21蛋白在不同的病理分级、临床分期间的表达存在明显差异，有统计学意义。3.正常膀胱组织、CG和BTCC组织中Bcl-2的阳性表达率分别为0/10(0%), 42/62 (67.74%), 45/ 89(50.56%)，差异有统计学意义。

4.低级别尿路上皮癌组Bcl-2蛋白的阳性表达率低于高级别尿路上皮癌组；Bcl-2蛋白在非肌层浸润性膀胱癌组的阳性表达率低于肌层浸润性膀胱癌组；膀胱移行细胞癌中Bcl-2蛋白在不同的病理分级、临床分期间的表达无明显差异，无统计学意义。

**结论**P21和Bcl-2可能在CG发展成BTCC的过程中发挥了重要作用，其可作为

CG向BTCC转变的早期检测指标之一。P21和Bcl-2阳性的腺性膀胱炎患者，临床上应积极治疗并密切随访。

**关键词** P21； Bcl-2； 腺性膀胱炎； 膀胱移行细胞癌

Ⅰ

**Expression of P21 and Bcl-2 in cystitis glandularis and bladder transitional cell carcinom and its significance**

**Abstract**

**Objective** To research positive expression of P21 and Bcl-2 in normal bladder tissue, cystitis glandularis (CG) and bladder transitional cell carcinoma(BTCC) and its significance.

**Methods** Immunohistochemistry was used to observe the expression of P21 and Bcl-2 in normal bladder tissue, cystitis glandularis(CG) and bladder transitional cell carcinoma(BTCC)

**Results** The positive expression rate of P21 in normal bladder tissue, CG and BTCC was 0/10(0%), 18/62 ( 29.03%) and 40/89 ( 44.94% ), positive expression rate of P21

Among three groups was significant difference. The positive expression rate of P21 in the group of the low grade urothelial carcinoma was significantly higher than that of high grade urothelial carcinoma. The positive expression rate of P21 in the group of the non muscle-invasive bladder cancer was higher than that of muscle-invasive bladder cancer. The positive expression of P21 in different pathological grade and different clinical of bladder transitional cell carcinoma was significantly different. The positive expression rate of Bcl-2 in normal bladder tissue, CG and BGTT was 0/10 ( 0% ), 42/62 ( 67.74% ), 45/ 89 ( 50.56% ), there was significant difference between the groups. The positive expression rate of Bcl-2 in the group of the low grade urothelial carcinoma was significantly lower than that of high grade urothelial carcinoma. The positive expression rate of Bcl-2 in the group of the non muscle-invasive bladder cancer was lower than that of muscle-invasive bladder cancer. There was no statistically significant difference between positive expression of Bcl-2

In different pathological grade and different clinical of bladder transitional cell carcinoma.

**Conclusions** P21 and Bcl-2 may play an important role in the process of CG developed into BTCC, which can be used as a detection index of CG developed into BTCC, The cystitis glandularis with positive expression of P21 and Bcl-2 should be active treatment and regular followed-up in clinical .

**Key words** P21; Bcl-2; Cystitis glandularis; Bladder transitional cell; Carcinoma

**中英文缩略词表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 缩写 | 英文全称 | 中文全称 |
| CG | Cystitis glandularis | 腺性膀胱炎 |
| BTCC | Bladder transitional cell carcinoma | 膀胱移行细胞癌 |
| PBS | Phosphate buffered saline | 磷酸盐缓冲液 |
| GTP | Guanosine triphosphate | 三磷酸鸟苷 |
| GDP | Guanosine diphosphate | 鸟苷二磷酸 |
| Ras | Rat sarcoma | 大鼠肉瘤 |

目 录

[摘要](#_Toc686504107) 2

**[Abstract](#_Toc686504108)** 3

[前言](#_Toc686504109) 4

[1. 一般资料](#_Toc686504110) 5

[3. 统计分析](#_Toc686504111) 7

[结论及展望](#_Toc686504112) 13

前**言**

腺性膀胱炎(cystitis glandularis, CG)，由Von limberk于1887年首次提出，是一种特殊类型的膀胱移行上皮化生性和（或）增值性病变。其疾病病因及发病机制仍不完全清楚。近些年随着医疗卫生体系、泌尿外科腔镜技术的发展及病理诊断技术的提高，腺性膀胱炎发病率呈逐年增多趋势，多见于女性，有统计学资料显示腺性膀胱炎的发病率在0.1％-1.9％之间。临床表现主要为反复发作的尿频、尿痛、下腹及会阴痛、排尿困难和肉眼（或镜下）血尿。治疗后镜下血尿及尿频仍持续存在，常反复发作且可诱发膀胱癌，严重影响患者的生存质量及身心健康。

首次出现腺性膀胱炎转变为膀胱腺癌的报道是由Shaw等1958年提出的，报道中指出有l例未经治疗的腺性膀胱炎患者1年后转变为膀胱腺癌。近年来由于生物医疗技术的发展，腺性膀胱炎与膀胱癌发生的分子生物学基础、信号转导等方面研究越来越引起人们的重视。目前，腺性膀胱炎与膀胱癌的关系尚无定论，存在一定争议。主要存在两种不同的观点：第一种观点认为腺性膀胱炎是一种良性病变，是膀胱移行上皮的正常变异，非癌前病变【1】；第二种观点认为腺性膀胱炎是癌前病变，与膀胱癌的发生有一定的相关性，并有多篇关于腺性膀胱炎恶变为膀胱腺癌的报道【2】。THRASHER等曾报道9例腺性膀胱炎患者中有2例发生膀胱腺癌，其恶变率显著高于膀胱非特异性炎症。HOCHBERG等人报道，与膀胱非特异性炎症相比，在腺性膀胱炎与膀胱癌中血清CAl99和CEA的水平均增高，提示腺性膀胱炎可能有恶变倾向。

目前大多数学者仍认为虽然腺性膀胱炎本身是良性病变，但是一种具有恶变潜能的癌变病变，可能进展为膀胱癌。从现有文献资料来看，确有腺性膀胱炎恶变的报道，但大多发生于广泛肠上皮转化型、团块状、乳头状瘤样型或红润型等少见类型，而临床上更为常见的慢性炎症型及黏膜无显著改变型却罕见有发生恶变的报道，这与腺癌的低发生率是相一致的。因此有学者提出了将腺性膀胱炎根据膀胱镜下表现进行分型（低危型和高危型）的概念：低危型包括慢性炎症性、小滤泡型和黏膜无明显改变型。膀胱黏膜呈颗粒状凹凸不平、单个或数个小滤泡、小片绒毛样水肿、黏膜充血或血管纹理增粗、

增多。高危型包括乳头状瘤样型、大片绒毛样水肿、实性团块瘤状、红润型和广泛肠化生型。低危型基本没有癌变可能，不应视为癌前病变，但若慢性刺激因素持续存在，也可能发展为高危型；而高危型则存在较短时间内恶变的可能，应视为癌前病变。

目前，腺性膀胱炎的诊断除依赖于病史、体格检查外，尚需要借助一定的辅助检查，尿液检查、邻近器官感染的检查、尿流动力学检查、膀胱镜检查、影像学检查及流式细胞学检查组织中的DNA含量、免疫组织化学检测分子指标的表达。然而由于腺性膀胱炎易复发，发生癌变的可能，癌变后恶性程度高，隐匿性强，不易发现，使很多患者失去了最佳治疗机会，影响患者生存质量，严重危害着患者的身心健康。因此，我们认为对腺性膀胱炎进行分子生物学研究，并通过检测腺性膀胱炎组织中肿瘤相关基因的表达情况，来探讨其癌变的可能性。

近年来，腺性膀胱炎与膀胱癌发生的分子生物学基础、信号转导等方面研究越来越多，诸多基因被列入研究范围，关于P53、MUC1、MMAC1等基因在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中的表达及意义等方面的研究取得了一定的成果，为探讨腺性膀胱炎与膀胱癌的关系提供了理论依据。关于P21蛋白及Bcl-2蛋白在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中的表达也有一定程度的研究，有文献报道，P2l基因在腺性膀胱炎和膀胱癌中均有表达，而且P2l基因高表达的腺性膀胱炎患者发生膀胱癌的危险性相对较高，提示在腺性膀胱炎发生、发展和癌变转化过程中可能存在相关基因调控，P21基因可作为腺性膀胱炎发生癌变的早期检测指标【4】。LU等通过相关研究，发现BCL-2的表达在腺性膀胱炎及膀胱癌中有一定的相关性，推测BCL-2可能与移行上皮向腺上皮转化的起始有关【5】。有研究表明Bcl-2蛋白表达与膀胱癌的病理分级、临床分期呈负相关，但也有研究得出相反的结论，认为Bcl-2蛋白的表达与膀胱癌病理分级、临床分期无显著相关性。

本研究在参考国内外大量腺性膀胱炎分子生物学方面研究的文献后，拟采用免疫组化方法研究P21、Bcl-2蛋白在腺性膀胱炎中的表达，并与其在膀胱移行细胞癌组织阳性表达率进行比较，应用相关统计学软件，进行统计学分析；找出P21、BCL-2在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中表达的相关性，探讨腺性膀胱炎与膀胱癌的关系。通过此项研究，发现腺性膀胱炎高癌变倾向的有价值指标，为临床提供相关的实验学证据，指导

临床的诊断和治疗，预防腺性膀胱炎向膀胱癌转化，降低膀胱癌的发病率，减轻患者痛苦，提高患者的生存质量及生存率。

**材料与方法**

# 1. 一般资料

## 1.1 标本来源

根据宁夏医科大学总医院病案室及病理科所提供的临床资料，收集宁夏医科大学总医院2010年10月-2012年4月活检及手术切除的石蜡包埋膀胱正常组织、腺性膀胱炎

及膀胱移行细胞癌标本共161例；所有标本均经病理组织学检查证实，所有病例术前均未经放疗、化疗及针对肿瘤的非手术治疗。

## 1.2 病例分组

将获得的161例标本按不同因素分为各组，分组指标包括：病理分级、临床分期等；

其中膀胱正常组织标本10例，腺性膀胱炎标本62例，膀胱移行细胞癌标本89例；低

级别尿路上皮癌组52例，高级别尿路上皮癌组37例；非肌层浸润性膀胱癌（Tis-T1）组

59例，肌层浸润性膀胱癌（T2-T4）组30例。

2004年WHO泌尿系统和男性生殖器官肿瘤的病理组织分类对尿路上皮癌的分级进行了修改，由1973年版的用G1、G2、G3表示的高、中、低分化尿路上皮癌改为低级别、高级别尿路上皮癌。宁夏医科大学总医院病理科近年来逐渐开始使用新的病理分级。

膀胱癌的分期指肿瘤浸润深度及转移情况。目前主要有两种分期方法，一种是美国的Jewett-Strong-Marshall分期法，另一种为国际抗癌联盟（UICC）的TNM分期法。目前普遍采用UICC的2002年第6版TNM分期法。根据肿瘤浸润深度分期，膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌（Tis, Ta, T1）和肌层浸润性膀胱癌（T2以上）。

2002年膀胱癌TNM分期（摘自实用泌尿外科学）原发肿瘤（T）

TX原发肿瘤无法评估

T0无原发肿瘤证据

Ta非侵润性乳头状癌

Tis 原位癌：“平坦肿瘤”

T1肿瘤侵犯上皮下结缔组织

T2肿瘤侵犯肌层

pT2a肿瘤侵犯浅肌层（内1/2）

pT2b肿瘤侵犯深肌层（外1/2）

T3肿瘤侵犯膀胱周围组织

pT3a显微镜下

pT3b肉眼（膀胱外肿块）

T4肿瘤侵犯下列任何一器官：前列腺、子宫、阴道、盆腔、腹壁

T4a肿瘤浸润前列腺、子宫、阴道

T4b肿瘤侵犯盆腔、腹壁区域淋巴结（N）

NX局部淋巴结无法评估

N0无区域淋巴结转移

N1单个淋巴结转移，最大直径≤2cm

N2单个淋巴结转移，最大直径＞2cm，但≤5cm，或多个淋巴结转移，但无一最大直径＞5cm 者

N3单个转移淋巴结，最大直径＞5cm远处转移（M）

MX远处转移无法评估

M0无远处转移

M1有远处转移

## 2.1 实验方法

所有标本均经10%中性福尔马林溶液固定，石蜡包埋，连续制成4um厚切片若干张，分别进行SP法免疫组化染色。所加一抗分别为：鼠抗人P21单克隆抗体（即用型）及鼠抗人Bcl-2单克隆抗体（即用型）。

## 2.2 常用溶液配制

PBS: 取ZLI-9061 PBS溶于1000ml的蒸馏水中，混匀，测pH值应在7.2~7.4之间，若偏离此范围，可用0.1N的HCL或NaOH调整。1×TBST（含0.05% Tween20的TBS缓冲液）

DAB显色液：在试管中先加入1ml1×HRP反应缓冲液，然后依次加入试剂A50ul、试剂B50ul混匀即可。

## 2.3 实验试剂

|  |  |
| --- | --- |
| 试剂名称 | 生产厂家 |
| 鼠抗人 P21 单克隆抗体 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |
| 鼠抗人 Bcl-2 单克隆抗体 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |
| 免疫组化试剂盒 PV-6001 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |
| HRP-DAB 底物显色试剂盒 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |
| 柠檬酸盐抗原修复液 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |
| 磷酸盐缓冲液 | 北京中杉金桥生物技术有限公司 |

## 2.4 主要仪器

|  |  |
| --- | --- |
| 机器名称 | 生产厂家 |
| 石蜡切片机 | 德国 LEICA 公司 |
| 电热恒温培养箱 | 上海国光医化仪器厂 |
| 自动脱水机 | 湖北电子仪器厂 |
| PHY-III 病理组织漂烘仪 | 常州市中威电子仪厂 |

## 2.5 实验主要步骤

2.5.1具体实验步骤：标本经10%福尔马林液固定，常规石蜡包埋，载玻片经多聚赖氨酸防脱片剂处理。石蜡标本行4um厚的连续切片置于载玻片上，温箱60℃烘烤过夜备用。

2.5.2免疫组织化学染色

1）所有标本的石蜡切片常规脱蜡（二甲苯10分钟×2次），过梯度酒精水化（95%，80%，

70%各2分钟)；

2）双蒸水冲洗，用免疫组化笔在切片上划好圈，确定染色范围；

3）抗原修复：切片放入稀释的柠檬酸盐抗原修复液(1: 100; pH = 6.0)中，高压加热至沸腾2分钟后于室温冷却20分钟；

4）切片上加3%H202置于室温10分钟以阻断内源性过氧化物酶活性；用PBS冲洗，2 分

钟×3次；

5）滴加一抗50ul，37℃孵育1-2小时，PBS冲洗，2分钟×3次；

6）按照一抗的来源，分别滴加相应的检测试剂：ft羊抗鼠IgG抗体-HRP多聚体；室温或37℃孵育30分钟，PBS冲洗，2分钟×3次；

7）现配DAB显色液（在试管中先加入1ml1×HRP反应缓冲液，然后依次加入试剂A50ul、试剂B50ul混匀即可）。配好后避光保存，30分钟内使用。逐步加在切片上，待出现棕色沉淀后用双蒸水冲洗；

8）用苏木素复染，再自来水冲洗；过梯度酒精脱水(70%, 80%, 95%各2分钟)；

9）过二甲苯（1分钟×2次）透明，中性树胶封片后镜下观察。

2.5.3对照设置

以已知的阳性腺性膀胱炎、膀胱移行细胞癌切片作为阳性对照，以PBS替代一抗作为空白对照。

2.5.4免疫组化结果判定

由两名经验丰富的病理科医师在不知临床和病理资料的情况下独立观察切片，P21、Bcl-2效应产物皆为棕色颗粒，P21阳性表达定位于细胞的胞浆，Bcl-2阳性表达定位于胞质的质膜，如线粒体膜、核质膜、内质网，凡胞浆着色呈棕黄色者为阳性细胞。所有染色结果判定均采用统一评分标准，所有评分过程均重复3次以上，尽可能使所有评分为同一分值的切片之间没有明显差异，而不同分值的切片之间可有明显差异。于高倍镜下随机取10个不同视野，各计数100个细胞，采用较精确的半定量法，同时对染色强度及阳性细胞所占百分比进行评分。具体如下；

1）首先对阳性细胞染色强度（染色深浅需与背景着色相对比）进行评分：无色为0分，淡

黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分；

2）再对阳性细胞所占百分比进行评分：0分为阴性，1分为阳性细胞≤25%，2分为

26%-50%, 3分为51%-75%, 4分为> 75%；

3）染色强度与阳性细胞百分比的积分相加，0-1分为(-)，2-3分为（±），4-5分为(+)，

6-7分为(++)；（－）和（±）判为阴性，(+)和(++)判为阳性。

# 3. 统计分析

据免疫组化结果所得数据，采用SPSS17.0统计分析软件包进行统计分析，P值小于0.05有统计学意义。本课题研究P21和Bcl-2在腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌中的表达及意义，依据不同的病理分级、临床分期分组，病例资料整理后，将相关数据输入计算机，应用卡方检验等统计学方法，逐步进行统计学分析，得出结论。

**结果**

## 1.1 P21在正常膀胱组织、腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌组织中的阳性表达率分别为

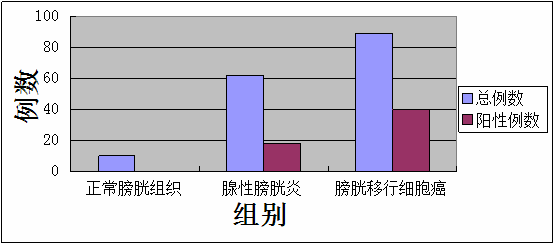
0/10(0%)，18/62(29.03%)和40/89(44.94%)，阳性表达率依次递增，对相关数据进行卡方检验，各组间统计学分析，P值均小于0.05，各组间差异有统计学意义（表1）。

表1 正常膀胱组织、腺性膀胱炎、膀胱移行细胞癌组织中P21的表达

| P21 | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） | P |
| 正常膀胱组织 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | P1<0.05 |
| 腺性膀胱炎 | 62 | 34 | 10 | 10 | 8 | 29.03 | P2<0.05 |
| 膀胱移行细胞癌 | 89 | 38 | 11 | 21 | 19 | 44.94 | P3<0.05 |

注：P1: 正常膀胱组织与腺性膀胱炎比较；P2：正常膀胱组织与膀胱移行细胞癌比较；

P3：腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌比较。



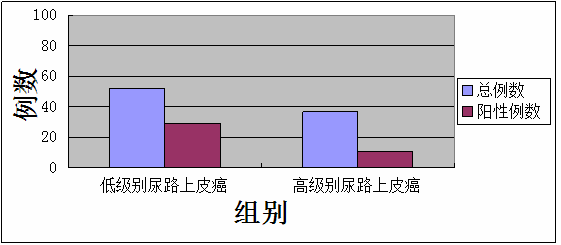
## 1.2 不同的病理分级中，膀胱移行细胞癌中低级别尿路上皮癌组P21蛋白阳性表达率为

55.77%，显著高于高级别尿路上皮癌组29.73%, P21蛋白阳性表达率随膀胱移行细胞癌病理分级的增高呈下降趋势，两组数据进行统计学分析，P值小于0.05，差异有统计学意义（表2）。

表2 膀胱移行细胞癌中低级别尿路上皮癌及高级别尿路上皮癌组P21的表达

| P21 | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） |
|  | 低级别尿路上皮癌 | 52 | 17 | 6 | 13 | 16 | 55.77 |
|  | 高级别尿路上皮癌 | 37 | 21 | 5 | 8 | 3 | 29.73 |

低级别尿路上皮癌与高级别尿路上皮癌组比较P<0.05



## 1.3 不同的临床分期中，P21蛋白在非肌层浸润性膀胱癌组的阳性表达率(50.85%)高于肌层浸润性膀胱癌组(33.33%)。P21蛋白的阳性表达率随膀胱移行细胞癌临床分期的增高呈下降趋势。两组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，P值小于0.05，差异有统计学意义（表3）。

表3 不同的临床分期P21的表达

| P21 | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） |
| Tis-T1 | 59 | 22 | 7 | 16 | 14 | 50.85 |
| T2-T4 | 30 | 16 | 4 | 5 | 5 | 33.33 |

Tis-T1组与T2-T4组比较P<0.05



2.1 Bcl-2在正常膀胱组织、腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌组织中的阳性表达率分别为0/10(0%)，42/62 (67.74%), 45/ 89(50.56%)，对相关数据进行卡方检验，各组间统计学分析，P值均小于0.05，各组间差异有统计学意义（表4）。

表4 正常膀胱组织、腺性膀胱炎、膀胱移行细胞癌组织中Bcl-2的表达

| Bcl-2 | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） | P |
| 正常膀胱组织 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | P1<0.05 |
| 腺性膀胱炎 | 62 | 11 | 9 | 19 | 23 | 67.74 | P2<0.05 |
| 膀胱移行细胞癌 | 89 | 31 | 13 | 23 | 22 | 50.56 | P3<0.05 |

注：P1: 正常膀胱组织与腺性膀胱炎比较；P2：正常膀胱组织与膀胱移行细胞癌比较；

P3：腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌比较。



2.2不同的病理分级中，膀胱移行细胞癌中低级别尿路上皮癌组Bcl-2阳性表达率为

48.08%，低于高级别尿路上皮癌组54.05%, Bcl-2蛋白阳性表达率随膀胱移行细胞癌病理分级的增高呈上升趋势，两组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，P值大于0.05，差异无统计学意义（表5）。

表 5 膀胱移行细胞癌中低级别尿路上皮癌及高级别尿路上皮癌组Bcl-2的表达

| Bcl-2 | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） |
| 低级别尿路上皮癌 | 52 | 19 | 8 | 15 | 10 | 48.08 |
| 高级别尿路上皮癌 | 37 | 12 | 5 | 8 | 12 | 54.05 |

低级别尿路上皮癌与高级别尿路上皮癌组比较P> 0.05



2.3不同的临床分期中，Bcl-2蛋白在非肌层浸润性膀胱癌组的阳性表达率(49.15%)低于肌层浸润性膀胱癌组(53.33%)，Bcl-2蛋白阳性表达率随膀胱移行细胞癌临床分期的增高呈上升趋势。两组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，P值大于0.05，差异无统计学意义（表6）。

表6 不同的临床分期Bcl-2的表达

| Bcl-2 | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 例数 | - | ± | + | ++ | 阳性率（%） |
| Tis-T1 | 59 | 22 | 8 | 13 | 16 | 49.15 |
| T2-T4 | 30 | 9 | 5 | 10 | 6 | 53.33 |

Tis-T1组与T2-T4组比较P> 0.05



**讨论**

腺性膀胱炎与膀胱癌的关系尚无定论，存在一定争议，大多数学者认为是一种癌前病变。临床上可见腺性膀胱炎术后发生膀胱癌的几率明显增加，膀胱癌旁常可见腺性膀胱炎的病理改变。有文献报道9例腺性膀胱炎患者中2例恶变为膀胱腺癌，认为腺性膀

胱炎与膀胱腺癌的发生有关。国内胡青等【6】报道临床上收治的152例腺性膀胱炎病例，经随访和回顾性分析后发现，7例腺性膀胱炎患者术后发生膀胱癌，14例患者同时伴膀胱癌，膀胱癌术后发生腺性膀胱炎的患者13例。这些证据提示腺性膀胱炎与膀胱癌间存在密切的因果联系。

Ras基因是从膀胱癌细胞株中克隆到的第1个人类癌基因【7】，其编码的蛋白质分子为21KD，称为P21蛋白。P21蛋白与其他的G蛋白具有同源性，与鸟苷酸有结合的能力，并且具有GTP酶的活性，定位于细胞膜的内侧【8】。目前相关研究认为在外界信号作用下，P21可结合GTP酶，信号系统便会处于开放状态，使蛋白质变构而被效应器所识别，从而产生生物学效应，导致细胞增生，随后P21蛋白发挥GTP酶活性，使GTP水解为

GDP，又使信号系统关闭，当P21基因突变导致其GTP酶活性下降，使P21一直处于与

GTP结合的状态，不断传导生长信号造成细胞生长紊乱和肿瘤的发生【9】。

国内周兴等【4】对临床上收治的44例腺性膀胱炎的患者进行了比较系统的追踪随访，并对其处于不同病变阶段的Ras癌基因进行产物P21检测，结果发现P21阳性表达的腺性膀胱炎有45%可恶变为膀胱癌（包括腺癌、鳞癌及移形细胞癌），而阴性者均无恶变，表明腺性膀胱炎癌变时存在癌基因如Ras基因的突变，其产物P21蛋白表达可作为腺性膀胱炎癌变的征兆，提示P21高表达可作为腺性膀胱炎发生恶变的标记之一。本研究通过免疫组化方法检测P21的表达发现，P21在正常膀胱组织、腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌组织中的阳性表达率分别为0/10(0%)，18/62(29.03%)和40/89(44.94%), P21在它们间呈递增表达，并有统计学差异，提示腺性膀胱炎可能是正常膀胱组织恶变为膀胱癌的中间阶段，P21阳性表达的腺性膀胱炎有潜在的恶变倾向。

进一步研究，我们应用免疫组化方法在低级别尿路上皮癌与高级别尿路上皮癌中染色发现，低级别尿路上皮癌组P21的表达（55.77%）显著高于高级别尿路上皮癌组

（29.73%），对免疫组化结果进行统计学分析，两组间差异有统计学意义。对不同临床分期的膀胱移行细胞癌患者中P21蛋白的表达进行分析，P21蛋白在非肌层浸润性膀胱癌中的阳性表达(50.85%)显著高于肌层浸润性膀胱癌(33.33%)，P21蛋白的表达随膀胱移行细胞癌临床分期的增高呈下降趋势，两组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，

P值小于0.05，差异有统计学意义。这与缪廷杰等【10】53例膀胱癌P21基因检测，其阳性率随肿瘤病理分级及临床分期的升高而明显下降一致。进一步提示：P21基因的表达为肿瘤发生过程中的早期现象，Ras基因的活化主要是在肿瘤的早期阶段，P21阳性表达多发生在肿瘤早期，随肿瘤的发展，Ras基因将逐渐失去活性。

Bcl-2基因即B淋巴细胞瘤/白血病-2基因(B-cell Iymphoma/leukemia-2)首先是在研究B细胞淋巴瘤时发现的一种癌基因，是由18号染色体片段转移到14号免疫球蛋白重链(IgH)位点而成的，编码分子量为25-26KD的Bcl-2蛋白，主要定位于细胞质膜如线粒体膜、内质网和核质膜，据目前研究证明Bcl-2基因是最重要的抑制肿瘤细胞凋亡的基因（抗凋亡基因），Bcl-2基因过度表达并非影响细胞增殖和加速细胞分裂，而是通过阻止细胞凋亡的发生，延长肿瘤细胞的生存期，进而导致肿瘤的发生。Bcl-2是通过抑制氧自由基对脂的氧化作用而发挥其抑制细胞凋亡功能的。【11】

早有文献报道膀胱癌中有Bcl-2蛋白过度表达的现象，且与正常膀胱粘膜中存在明显差异。倪少滨等【12】通过在腺性膀胱炎与膀胱癌组织中Bcl-2的检测发现，Bcl-2的阳性率表达依次下降，但无统计学差异。目前对Bcl-2在腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌中的表达尚无明确报道。本研究通过免疫组化方法检测Bcl-2的表达发现，Bcl-2在正常膀胱组织、腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌之间的表达有明显差异，存在统计学意义。Bcl-2在腺性膀胱炎标本中有42例阳性，阳性率为67.74%，说明在腺性膀胱炎中其过度表达就已存在。但是，在膀胱移行细胞癌中有45例Bcl-2表达呈阳性，阳性率50.56%，与腺性膀胱炎中Bcl-2的表达有统计学差异。其可能原因为：当病变尚处于活跃的炎症

性增生、化生阶段或肿瘤前期病变时，Bcl-2即已参与其中发挥抑制细胞凋亡的作用。当转化为膀胱肿瘤后，虽继续产生影响，其表达强度和表达率有所减弱，其作用地位也逐渐地为其他的癌基因所取代，因此可以认为Bcl-2基因主要参与了肿瘤的早期事件。

进一步研究，我们应用免疫组化方法在低级别尿路上皮癌与高级别尿路上皮癌中Bcl-2染色发现，低级别尿路上皮癌组Bcl-2的表达（48.08%）低于高级别尿路上皮癌组（54.05%），对免疫组化结果进行统计学分析，P值大于0.05，两组间无统计学意义。非肌层浸润性膀胱癌组Bcl-2的阳性表达(49.15%)低于肌层浸润性膀胱癌组(53.33%)，两组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，P值大于0.05，差异也无统计学意义。这与国内窦中岭等【13】对49例膀胱移行细胞癌患者进行免疫组化方法研究所得结论一致，发现Bcl-2蛋白在肿瘤分级、分期、初发或复发、单发或多发之间的表达无显著性差异。

结论及展望

本课题采用普通病理组织学及免疫组化法研究P21、Bcl-2在正常膀胱组织、腺性膀胱炎及膀胱移行细胞癌中的表达，对P21、Bcl-2在腺性膀胱炎及膀胱移行细胞癌中的阳性表达率进行比较，根据免疫组化结果所得数据进行统计学分析：P21在正常膀胱组织、腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌组织中的阳性表达率分别为0/10( 0%)，18/62(29.03%)和40/89(44.94%)，其阳性表达率依次递增，对相关数据进行卡方检验，各组间统计学分析，三组P值均小于0.05，各组间差异有统计学意义（表1）；其阳性率随肿瘤病理分级及临床分期的升高而明显下降，各组间数据进行卡方检验，组间统计学分析，P值小于0.05，差异有统计学意义（表2、3）。Bcl-2在正常膀胱组织、腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌组织中的阳性表达率分别为0/10(0%), 42/62 (67.74%), 45/

89(50.56%)，对相关数据进行卡方检验，各组间统计学分析，三组P值均小于

0.05，各组间差异有统计学意义（表4）；其阳性率和表达程度在肿瘤病理分级及临床分期之间无统计学意义（表5、6）。结合免疫组化结果所做的统计学分析得出结论：P21和Bcl-2主要参与腺性膀胱炎转化为膀胱癌的早期过程，在腺性膀胱炎发展成膀胱移行细胞癌中发挥了重要作用，其可作为腺性膀胱炎向膀胱癌转变的早期检测指标之一。若将这2种基因的联合检测应用于临床工作中，则可作为腺性膀胱炎癌变早期较有价值的参考指标。对于P21和（或）Bcl-2阳性表达的腺性膀胱炎患者，临床上应积极加强治疗并密切随访。

通过本课题得出的部分结果可供临床医师参考，但本研究只是针对宁夏医科大学总医院泌尿外科近2年的病例研究，稍显局限，对于本课题尚有一些展望：1、本文仅对P21和Bcl-2在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌的表达进行实验研究及统计学分析，对于不同组织类型的腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌的关系未深入讨论，尚需要进一步的实验研究，探讨不同组织类型的腺性膀胱炎与

膀胱移行细胞癌的关系，力求找出腺性膀胱炎癌变的更有力证据。2、目前各种文献针对P21和Bcl-2在腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌中的表达研究结论尚有分歧，还需全面系统的进行分子生物学方面的研究及统计学分析。

**附图**

图 1 P21在正常膀胱组织中的表达（SPⅹ400）图2 P21在CG组织中的阳性表达（SPⅹ400）

图 3 P21在低级别尿路上皮癌中的阳性表达（SPⅹ400）图4 P21在高级别尿路上皮癌中的阳性表达（SPⅹ400）

图 5 Bcl-2在正常膀胱组织中的表达（SPⅹ400）图6 Bcl-2在CG组织中的阳性表达（SPⅹ400）

图 7 Bcl-2在低级别尿路上皮癌中的阳性表达（SPⅹ400）图8 Bcl-2在高级别尿路上皮癌中的阳性表达（SPⅹ400）

**参考文献**

**[1]** AL, Gillett NA, Gerlach RF, et al. The prevalence and distribution of proliferative and metaplastic changes in normal appearing canine bladders[J]. J Urol, 1989, 141: 993-997.

[2] Shaw JL, Gislason GJ, Imbriglia JE. Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the Bladder[J]. J Urol, 1958, 79; 815-822.

[3】Bryan RT, Nicholls JH, Hamison RF, et al. The role of beta-catenin signaling in the malignant potential of cystitis glandularis[J]. J Urol, 2003, 170: 1892-1896.

[4] 周兴, 刘春晓, 梅桦, 等． rasP21的表达与腺性膀胱炎的生物学转归[J]. 中华泌尿外科杂志, 1997, 18(12): 727—728．

[5] Lu QL, Laniado M, Aber PD, et al. Expression of bcl-2 in bladder neoplasms is a cell lineage associated And p53-independent event[J]. Mol Pathol, 1997, 50: 28-33.

[6] 胡青, 赵高高, 楼国光, 等. P53在腺性膀胱炎与膀胱癌中表达意义的研究[J]. 临床医学, 2007, 27(6): 89-90.

[7] 孟彦, 许纯孝. Ras癌基因与膀胱癌[J]. ft东医药杂志, 2003, 43(18): 60-62.

[8] DEFEL-JONES D, TATCHELL K, ROINSON LC, et al. Mammalian and yeast ras gene products biological function in their heterologous systems[J]. Science, 1985, 228: 179.

[9】RAHEY M. MCLORMIEK FRANT. A cytoplasmic pratein stimulates normal N-ras P21 GTPase, but does not affect oncogene mutants[J]. Science, 1987, 238: 542-550.

[10] 缪廷杰, 王泽. 癌基因产物P21表达与膀胱肿瘤生物学行为之间的关系[J]. 临床泌尿外科杂志, 1990, 5: 156.

[11] 彭黎明, 王曾礼主编. 细胞凋亡的基础与临床. 人民卫生出版社.

[12] 倪少滨, 陈起引, 邓索. p53和bcl-2在腺性膀胱炎及膀胱癌组织中的表达与意义[J]. 2004, 4: 500-501.

[13] 窦中岭, 周四维. 抗凋亡基因Bcl-2在膀胱肿瘤中的表达及意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 1998, 13: 506-508.

**文献综述**

**腺性膀胱炎与膀胱癌关系的研究进展**

腺性膀胱炎是一种膀胱黏膜增生性病变，近年来其发病率逐年增高，这与腔内泌尿外科技术的发展、病理诊断水平的提高和化学性致病因素的增加等有关，其临床症状无特异性，主要表现为反复发作的尿频、尿急、尿痛，排尿困难及镜下或肉眼血尿，下腹部盆腔疼痛不适，部分患者有黏液排出【1-2】。自1887年Von limbeck首次报道该疾病至今，其发病原因及机制仍尚不明了。现在较多的学者认为CG是一种良性病变，但有恶变可能，亦有一部分学者对此持怀疑态度。现对腺性膀胱炎的病理、病因及其与膀胱癌的关系研究综述如下。

一、腺性膀胱炎的病理特征

腺性膀胱炎是一种膀胱上皮腺性增生病变，其发病原因目前尚未完全清楚。正常膀胱黏膜内不含腺体组织，但在腺性膀胱炎组织内多数可见腺体。关于腺性膀胱炎的腺上皮化生发生有2种学说【3-4】：①胚胎组织残留，在胚胎期，原始泄殖腔分隔成直肠和泌尿生殖窦，如出现肠黏膜残留在膀胱一侧，膀胱内就含有腺上皮组织。②在感染、结石等因素的慢性刺激下，可使膀胱黏膜上皮增生向黏膜下呈花蕾状生长，进而被周围结缔组织包围分割，与尿路上皮分离并形成巢状结构，称为Brunn巢，此时称为囊性炎；接着巢中心腺性化生，黏液逐渐积聚而形成囊腔，与周围尿路上皮相延续，囊内液体为浅黄色黏液成分，称为囊性膀胱炎。囊壁细胞进一步化生为柱状上皮细胞，称为腺性膀胱炎。所以，囊性膀胱炎和腺性膀胱炎是一种疾病的2个病理阶段，常在同一病灶同时存在，称为囊腺性膀胱炎。多数学者倾向于腺性膀胱炎为一个渐变的病理过程：移行上皮增生

－Brunn巢－囊性膀胱炎－腺性膀胱炎。腺性膀胱炎的病因不明确造成其诊治水平至今未能取得突破性进展。因此，明确腺性膀胱炎的病因学，并以其为根据发现有效的治疗方法，是目前研究的重点。

免疫组织化学显示：Brunn巢和囊性膀胱炎内有神经内分泌细胞存在。电子显微镜

检查可见被覆于囊性和腺性膀胱炎的囊腔壁的上皮有短的微绒毛，柱状细胞内有多数分泌颗粒。35%的组织转化灶内有前列腺特异抗原和前列腺酸性磷酸酶阳性细胞。一些女性病例也有同样的现象，均证明有前列腺样组织转化。从而说明，在发育过程中，膀胱原基可能与前列腺有密切关系。

二、腺性膀胱炎的病理鉴别

慢性膀胱炎黏膜充血、水肿及各种慢性炎性细胞浸润，重度者黏膜表面可呈颗粒状、水泡状或乳头状，颇似肿瘤。炎症累及肌层发生纤维化，则膀胱容量减少。

肾源性腺瘤又称腺瘤样瘤，习惯被认为是一种良性肿瘤，但实际上可能是长期慢性炎症刺激而引起的泌尿道上皮局限性或弥漫性组织转化。即固有膜中出现类似肾组织中所见的管状结构，内衬立方上皮细胞，常与腺性膀胱炎并存。

膀胱软斑病比较罕见，多见于30岁左右女性，有长期膀胱炎病史，通常在膀胱三角区。大体标本显示膀胱黏膜完整，轻度增厚及隆起，病灶单个或多个，切面呈棕黄色，边界清楚。镜下显示膀胱黏膜的固有膜有多数大而圆或多边形的大吞噬细胞，胞质内含有丰富的嗜酸性颗粒或空泡。其中一些细胞内可见钙化小斑。本病除发生在膀胱外，也可累及肾脏、输尿管、生殖器、胃肠道等处。

间质性膀胱炎好发于成年或中老年女性，膀胱壁显示严重的黏膜下水肿和溃疡，患者有尿频，下腹部、耻骨上或会阴部疼痛，药物治疗无效。其发病机制不明，与自身免疫有关，病变可位于膀胱任何部位。光学显微镜下有典型的Hunner溃疡，也称

Hunner膀胱炎。

膀胱腺癌囊-腺性膀胱炎既可以发展成为膀胱癌，又常和膀胱癌同时存在，但后一种情况更为常见。有资料显示，有20% ~ 40 %囊-腺性膀胱炎和膀胱泌尿上皮癌共存。近50%的膀胱腺癌中有囊-腺性膀胱炎。肠上皮型腺性膀胱炎（特别是旺炽性或弥漫性）基于以下问题易和肠型腺癌相混淆，造成过诊断：临床上膀胱可有外生性肿物；固有层有广泛累及；可出现间质黏液湖；病变可累及肌层；可出现细胞异型性。

三、腺性膀胱炎的病因及发病机制

正常膀胱黏膜被覆移行上皮，当部分黏膜转化为鳞状上皮或腺上皮时，称之为组织

转化。多数学者认为该病变可能与长期细菌感染和慢性刺激有关，黏膜上皮受到刺激后逐渐形成Brunn巢并进一步分化形成腺体。Delnay等【5】报道约有23%的泌尿系置管患者有腺性膀胱炎或鳞状上皮化生的表现，可能与慢性刺激或慢性感染相关，但多数患者并未找到它们作为病因的满意证据。

早期有学者推论腺性膀胱炎95%为感染引起，5%为梗阻或其他原因，但随着对该病的深入研究，发现腺性膀胱炎抗感染治疗效果欠佳【6】。一些临床报告也无法找出腺性膀胱炎的明确病因，对此目前尚无满意解释。在胚胎学上，由于膀胱、直肠共同起源于泄殖腔，而膀胱内腺体在形态学上与正常肠腺相似，所以Emmett等【7】提出膀胱内腺体可能是在直肠与尿生殖窦分离时残留在膀胱内的内胚层肠细胞巢，Wells等【8】已经证明在腺性膀胱炎标本中存在位于肠黏膜中的O-乙酞粘蛋白。Nowels等【9】利用免疫组织化学法证实腺性膀胱炎中肠型腺体的存在。

另外盆腔脂肪过多症的患者合并增生性膀胱炎发病率高的原因现在还不清楚。可能是泌尿道的感染、后尿道的梗阻引起的腺性膀胱炎和囊性膀胱炎的原因。有学者提出盆腔脂肪过多的积聚使淋巴和静脉回流不畅造成黏膜下水肿，这可能会使膀胱黏膜局部环境中富含蛋白性液体，因此提供了一个组织增生的营养性介质【10】。

巫嘉文等【11】认为腺性膀胱炎与人类乳头状瘤病毒（human papilloma virus, HPV）感染有关，腺性膀胱炎可以检测出HPV阳性改变，病理上具有乳头状和滤泡样增生、上皮内空泡样变等HPV感染的病理特征。他们在36例腺性膀胱炎患者中检测出HPV阳性

25例，阳性细胞主要位于腺体样结构中，空泡样变细胞位于腺体样结构及其周围，HPV

染色阳性。易憬等【12】应用大肠杆菌灌注20只大鼠膀胱，结果通过病理检查发现15 只

（75%）膀胱三角区黏膜固有层出现Brunn巢及囊腔，5只(25%)同时出现腺体样结构，认为感染是腺性膀胱炎发病原因之一。

四、腺性膀胱炎与肠上皮化生

从形态学上，有学者将其分成2类：①典型腺性膀胱炎，中心部分由柱状上皮或立方上皮组成的腔状结构，外围与移行上皮有明显分界；②肠型腺性膀胱炎，指肠上皮化生，固有层形成腺体样结构，并具备大量的黏液分泌杯状细胞。肠型腺性膀胱炎有种特

殊类型，即红润腺性膀胱炎，也称肠腺瘤样腺性膀胱炎，具有高度恶变倾向。２种类型可以单独共同存在于同一患者膀胱黏膜中，尤其后者具备癌前病变特性。Jankovic

Velickovic等【13】认为后者比例更占优势。寻找腺性膀胱炎的发病原因的相关因素，探讨腺性膀胱炎发生肠化生的机制，可能成为今后基因逆转腺性膀胱炎的靶点。

尾侧型同源转录因子2(caudal-related homeoboxgene, Cdｘ2)基因的启动是肠化生的始动因素，其产物特异性地表达于小肠和结肠上皮中，在正常生物体发育过程中对调节肠上皮细胞的分化和增殖起到关键作用。Sung等【14】用免疫组化法检测22例肠型腺性膀胱炎、11例典型腺性膀胱炎和13例同时合并两种类型腺性膀胱炎的Cdｘ2表达，结果83%(29/35)的肠型腺性膀胱炎Cdｘ2表达阳性，而典型腺性膀胱炎均为阳性。

MUC2及MUC5AC是肠上皮特异性标志物，MUC2表达于杯状细胞上。Jankovic

Velickovic等采用免疫组化法检测10例腺性膀胱炎患者中MUC各种亚型的表达，发现

MUC2和MUC5AC在所有肠型腺性膀胱炎病例均阳性表达，而在典型腺性膀胱炎仅有

MUC5AC表达；其中MUC2只表达在杯状细胞，MUC5AC表达在柱状细胞。并认为腺性膀胱炎两种病理类型通常并存，并以肠型占优势。

但上述的研究样本数不多，检测手段单一，未能揭示Cdｘ2与MUC2同腺性膀胱炎发生、发展机制的关系。

五、腺性膀胱炎与癌前病变

1958年Shaw等首次报道腺性膀胱炎经过5年多转变为腺癌，有1例患者未经治疗1年后转变为腺癌。近年来腺性膀胱炎与膀胱癌发生的分子生物学基础、信号转导等研究得到人们越来越多的重视。一般认为腺性膀胱炎是一种潜在的癌前病变，Brunn巢和囊状改变被认为是癌前病变的先兆。而且随着技术进步，腔镜在泌尿外科的广泛应用，腺性膀胱炎的检出率显著提高，所以它越来越受到重视。

Thrasher等【15】报道9例腺性膀胱炎患者中2例发生膀胱腺癌，其恶变率明显高于膀胱非特异性炎症。Hochberg等【16】发现腺性膀胱炎与膀胱癌的血清CA199和CEA水平均增高，而膀胱非特异性炎症等并不增高，提示腺性膀胱炎有恶变倾向。从腺性膀胱炎开始出现临床症状到检查出现恶变约为2～4年的时间，而且RasP21等基因蛋白在腺性

膀胱炎和膀胱癌中表达一致，RasP21基因高表达的腺性膀胱炎患者发生膀胱癌的危险性较高，提示腺性膀胱炎的发生和癌变转化过程中存在着相关基因调控，RasP21基因是腺性膀胱炎发生癌变的早期良好检测指标。沈汉章等【17】通过研究腺性膀胱炎中细胞角蛋白19的表达情况发现，细胞角蛋白19表达明显高于正常膀胱黏膜，可以作为腺性膀胱炎治疗预后的指标，术后检测细胞角蛋白19异常的患者需加强随访。Pantuck等【18】采用免疫组化法，用单抗7E12H12对各种异常化生的膀胱上皮组织与各类型的膀胱癌组织进行分析研究，发现腺性膀胱炎与膀胱癌存在一定关系，其中单克隆抗体mAbDasl在腺性膀胱炎和膀胱癌中表达，提示腺性膀胱炎为癌前病变。膀胱移行上皮向腺上皮化生是其癌变的激发点。Nakamura等【19】研究发现膀胱癌肿瘤区域及邻近组织的膀胱移行细胞异型增生、间变和腺性炎症非常多见。这些为胚胎组织残留学说提供了依据。Lancelin等报道端粒酶活性可望成为膀胱癌前病变的潜在标志物，且膀胱癌和腺性膀胱炎有相似的端粒酶活性，故认为腺性膀胱炎是腺癌的癌前病变。对Ras、P53、Bcl-2基因的研究支持这一理论。Yamato等【20】认为黏膜的增生性改变与肿瘤的关系有3种可能：①黏膜增生性改变先于肿瘤存在；②两者同时发生；③肿瘤发生于黏膜增生改变之前。Lin等【21】研究认为广泛的腺性膀胱炎病变可发展为膀胱腺癌，Young等【22】也发现腺性膀胱炎可转化成腺癌。

国内陈晓波等【23】对10例正常膀胱、20例腺性膀胱炎和40例膀胱移行细胞癌标本用免疫组化法检测抑癌基因MMAC1的表达，发现在正常膀胱100%表达，而后两者分别为

75%及63%；在膀胱癌中的表达随病理分级增加而下降。他们认为MMAC1在调节细胞周期进展和细胞生存中起重要作用，其表达水平及活性改变，可引起细胞增殖失控而发生癌变。

促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)级联是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号转导系统，调节细胞的生长、分化、分裂、死亡以及细胞间的功能等多种过程。目前人类已鉴定了4条MAPK通路，其中细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)通路和

p38MAPK通路研究较为深入。ERK通路有2种主要的酶，即ERK1(p44MAPK) 和

ERK2(p42MAPK)，其能催化AP-1、NF-IL-6、TCF等核转录因子磷酸化，从而调节基因的表达开放，引起一系列细胞增生、分裂效应，促细胞增值、抑制凋亡【24】。佟咸利等【25】利用Western blot法检测正常膀胱黏膜、膀胱慢性炎症、腺性膀胱炎及膀胱移行细胞癌中MAPKp42/44水平，腺性膀胱炎与膀胱癌组织中p42/44的水平显著高于正常膀胱组织(p<0.01)，膀胱普通炎性组织p42/44蛋白水平只轻度增高，说明了腺性膀胱炎的发病机制不同于膀胱普通炎性改变，是一种特殊的病理改变，具备癌前病变特性。

端粒酶的缺失被认为是诱导癌变的重要机制，在正常体细胞不表达或很少表达，而在恶性肿瘤细胞中呈高度阳性表达。因其在肿瘤中表达的特异性，而作为肿瘤检测的标志物。Morton等【10】利用原位荧光杂交技术检测肠型腺性膀胱炎的端粒酶长度明显比邻近的正常膀胱组织及典型腺性膀胱炎要缩短，并且在细胞学检测均可显示出细胞异型或原位癌倾向。蒋利君等【26】利用RT-PCR方法对53例腺性膀胱炎组织、28例膀胱癌组织、

25例正常膀胱组织进行hTERT检测，结果腺性膀胱炎组织hTERT表达呈阳性33例(62.3%)；膀胱癌组织100%呈阳性表达；正常膀胱组织均无阳性表达。hTERT在腺性膀胱炎组织中的高度表达说明腺性膀胱炎与癌前病变有密切的相关性。

Bryan等【27】研究了E-钙黏蛋白、β-环连蛋白、TNF-α在腺性膀胱炎患者中的表达，结果发现在小肠／结肠型腺性膀胱炎细胞核中存在β-环连蛋白高表达，提示其与

Barrett's食管这种食管的癌前病变可能存在相同的转变途径，小肠／结肠型腺性膀胱炎可能有恶变的，这一发现对这种病变的治疗有重要的意义。Lancelin等的研究表明，端粒酶可能作为腺性膀胱炎及其他癌前病变恶性行为的标志物，并作为膀胱肿瘤复发及进展判断的标志物。

姚友生等【28】在458例患者的临床研究中发现有2例Brunn巢上皮细胞出现腺癌病变，

5例以往有膀胱移行上皮癌的病史。并认为腺性膀胱炎可以发展成为膀胱腺癌，又可以和膀胱腺癌同时存在；但腺性膀胱炎发生癌变的几率不高。两者间是否存在明确的关联仍然有待进一步研究。

Smith等【29】对88例典型腺性膀胱炎及15例肠型腺性膀胱炎进行了随访研究，随访

时间7d至23.7年（中位时间2.6年，平均4.4年），只有1例患者在腺性膀胱炎确诊

后3个月证实为膀胱尿路上皮癌，而患者既往就有膀胱尿路上皮癌病史。他们认为随访结果并不支持腺性膀胱炎的癌变倾向特性，它们之间的伴发现象可能是偶然的，并无必然联系；同时也提出了腺性膀胱炎与癌变的关系需要进一步研究。尽管腺性膀胱炎特别是肠型腺性膀胱炎可能具备癌前病变特性并可能与膀胱腺癌或尿路上皮癌并存，但其机制和关联性仍需要更深入的研究。

**综述参考文献**

【1】Lin HY, Wu Wj, jang MY, et al. Cystitis glandularis mimics bladder cancer-three case reports and literature review[J]. Kaohsiung J Med Sci,2001,17(2):102-106.

【2】Copp HL, Wong IY, Krishnan C, et al. Clinical presentation and urachal remnant pathology: implications for treatment[J]. J Urol,2009,182(4Suppl):1921-1924.

【3】Liu X, Chen Z, Ye Z. Etiological study on cystitis glandularis caused by bacterial infection[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2007,27(6):678-680.

【4】Young RH. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder [M] //Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology.2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby,2008:215-258.

【5】Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter [J]. J Urol,1999,161(4):1106-1108.

【6】Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, et al. Nested variant of urothelial carinoma: a clinicopatholgic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases[J]. Hum Pathol,2010,41(2):163-171.

【7】Emmett JL, McDonald JR. Proliferation of glands of the urinary bladder simulating malignant neoplasm [J]. J Urol,1942,48:257-265.

【8】Wells M, Anderson K. Mucin histoehemistry of cystitis glandularis and primary adenocarinoma of the urinary bladder [J]. Arch Pathol Lab Med,1985,109(1):59-61.

【9】Nowels K, Kent E, Rinsho K, et al. Prostate specific antigen and acid phosphatase-reactive cells in cystitis cystica and glandularis [J]. Arch Pathol Lab Med,1988,112(7):734-737.

【10】Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder[J]. Clin Cancer Res,2007,13(20):6232-6236.

**【11】**巫嘉文，陈坚，莫曾男，等．人类乳头状瘤病毒与腺性膀胱炎的相关性研究[J]．中华泌尿外科杂志，2005, 22(3)：175-176．

【12】易憬，熊飞，苏良平，等．大鼠腺性膀胱炎的病因学研究[J]．华中科技大学学报：医学版，2008, 37(4)：547-549．

【13】Jankovic Velickovic L, katic V, Hattori T, et al. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis [J]. Pathol Res Pract,2007.203(9):653-658.

【14】Sung MT, Lopez-Beltran A, Eble JN, et al. Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder[J]. Mod Pathol,2006,19(11):1395-1401.

【15】Thrasher JB, Rajan RR, Perez LM, et al. Cystitis glandularis. Transition to adenocarcinoma of the urinary bladder [J]. N C Med J,1994,55(11):562-564.

【16】Hochberg DA, Motta J, Brodherson MS, et al. Cystitis glandularis [J]. Urology,1998, 51(1):112-113.

【17】沈汉章，孙颖浩，侯建国，等．腺性膀胱炎CK19的表达及其临床意义[J]．中华泌尿外科杂志，2007, 27(7)：482．

【18】Pantuck, A. J. et al. Adenocarcinoma of the urachus and bladder expresses a unique colonic epithelial epitope: an immunohistochemical study [J]. J Ural,1997,158(5):1722-1727 .

【19】Nakamura Y, Orikasa K, Fujishima F, et al. A case of villous adenoma of the urinary bladder with tubulovillous architecture: characterization by immunohistochemical analysis[J]. Pol J Pathol,2011,62(3):179-182.

【20】Yamato T, Sasaki M, Watanabe Y, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin core

Proteins and their messenger RNA in gall bladder carcinoma: an immunohistochemical and in situ hybridization study [J]. J Pathol,1999,188(1):30-37.

【21】Lin JI, Yong HS, Tseng CH, et al. Diffuse cystitis glandularis. Associated with

Adenocarcinomatous change[J]. Urology,1980,15(4):411-415.

【22】Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol,1996,20(12):1462-1468.

【23】陈晓波，陈坚，谭建明．腺性膀胱炎及膀胱移行细胞癌中MMAC1表达及意义[J]．中国肿瘤，2007,16(5)：358-360.

【24】Cordes T, Diesing D, Becker S, et al. Modulation of MAPK ERK1 and ERK2 in VDR-positive and -negative breast cancer cell lines[J]. Anticancer Res,2006,26(4A), 2749-2753.

【25】佟咸利，张连成，刘屹立，等．腺性膀胱炎组织中MAPK信号传导作用的相关

研究[J]．中国医科大学学报，2007,36(1):71-72.

【26】蒋利君，韦晓谋，沈思，等．端粒酶催化亚基在腺性膀胱炎中表达意义的研究[J]．检验医学与临床，2009,6(2)：103-104.

【27】Bryan RT, Nicholls JH, Harrison RF, et al. The role of beta-catenin signaling in the malignant potential of cystitis glandularis[J]. J Urol,2003,170(5):1892-1896.

【28】姚友生，湛道明，黄建，等．女性腺性膀胱炎15年诊疗经验回顾（附458例分析）[J]．中国内镜杂志，2007,13(12)：1318-1322.

【29】Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinomas[J]. Urology,2008,71(5):915-918.

致**谢**

岁月如梭，时光飞逝，转眼之间三年的研究生学习即将结束。在这短暂而又充实的三年里，我的收获很多很多。取得这些收获离不开关心、支持与帮助过我的人。

首先感谢我的导师陈福宝教授把我领进神圣的泌尿外科大门，衷心感谢导师三年来在生活、学习及临床实践中给我的无微不至的关怀，在我课题设计、实施和论文撰写及修改中始终凝聚着导师付出的大量心血！

衷心感谢宁夏医科大学总医院泌尿外科全科老师在临床实践过程中对我的关心、指导和帮助！

感谢研究生院老师们的关怀和帮助！

最后，我要感谢培育我、支持我、给我创造了一切条件的父母，感谢一切关心和帮助过我的人们！

**攻读硕士学位期间发表的学术论文**

赵立江，陈福宝. P21和Bcl-2在腺性膀胱炎和膀胱移行细胞癌中的表达及意义[J].吉林医学，已录用.

**个人简历**

**一般情况：**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 姓 | 名 | 赵立江 |
| 性 | 别 | 男 |
| 年 | 龄 | 27 岁 |
| 民 | 族 | 汉 |
| 籍 | 贯 | ft东 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **学习及工作经历：** |  | |
| 2005 年 9 月～2010 年 6 月 | 潍坊医学院 | 临床医学本科 |
| 2010 年 9 月～2013 年 6 月 | 宁夏医科大学 | 攻读硕士学位 |