

# 不同分型腺性膀胱炎中 CK20、Ki67、Ras P21 蛋白表达及临床意义研究

王洪志, 杨 林, 熊 波, 罗 军

(重庆市璧山区人民医院泌尿外科, 重庆 402760)

**摘要:**目的 探讨 CK20、Ki67、Ras P21 蛋白三种肿瘤标志物在正常膀胱组织、不同类型腺性膀胱炎及膀胱腺癌组织中的表达特点。方法 将腺性膀胱炎经典型(泌尿上皮型)20 例、肠上皮型 20 例、前列腺上皮型 20 例, 正常膀胱组织 20 例、膀胱腺癌组织 20 例, 采用免疫组织化学法, 检查 CK20、Ki67、Ras P21 在各分型腺性膀胱炎中的表达, 并与正常膀胱组织、膀胱腺癌组织进行比较。结果 肠上皮型和前列腺上皮型腺性膀胱炎 CK20、Ki67、Ras P21 阳性表达与正常膀胱黏膜组织比较, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。而经典型(泌尿上皮型)CK20、Ki67、Ras P21 的表达与正常膀胱黏膜组织比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 肠上皮型和前列腺上皮型腺性膀胱炎及膀胱腺癌中 CK20、Ki67、Ras P21 高表达。肠上皮型和前列腺上皮型腺性膀胱炎可能为癌前病变。结论 对于肠上皮型及前列腺型腺性膀胱炎, 应进行积极的手术治疗及抗癌药物膀胱灌注, 并严密术后随访。

**关键词:**腺性膀胱炎; 分型; CK20; Ki67; Ras P21

中图分类号: R694.3

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.13.026

文章编号: 1006-1959(2019)13-0094-03

## Expression of CK20, Ki67 and Ras P21 Proteins in Different Types of Glandular Cystitis and Clinical Significance

WANG Hong-zhi, YANG Lin, XIONG Bo, LUO Jun

(Department of Urology, People's Hospital of Bishan District, Chongqing 402760, China)

**Abstract:** Objective To investigate the expression of three tumor markers of CK20, Ki67 and Ras P21 in normal bladder tissues, different types of glandular cystitis and bladder adenocarcinoma. Methods 10 cases of classic cystitis (urinary epithelial type), 10 cases of intestinal epithelium, 10 cases of prostate epithelium, 10 cases of normal bladder tissue and 10 cases of bladder adenocarcinoma were examined by immunohistochemistry. The expression of Ki67 and Ras P21 in each glandular cystitis was compared with normal bladder tissue and bladder adenocarcinoma. Results The positive expressions of CK20, Ki67 and Ras P21 in intestinal epithelial type and prostatic epithelial glandular cystitis were significantly different from those in normal bladder mucosa ( $P<0.05$ ). The expression of classic (urinary epithelial) CK20, Ki67, Ras P21 was not significantly different from normal bladder mucosa ( $P>0.05$ ), intestinal epithelial and prostatic epithelial cystitis and bladder adenocarcinoma. CK20, Ki67, and Ras P21 are highly expressed. Intestinal epithelial and prostatic epithelial glandular cystitis may be precancerous lesions. Conclusion For intestinal epithelial and prostatic glandular cystitis, active surgical treatment and anti-cancer drug bladder infusion should be performed and followed up closely.

**Key words:** Glandular cystitis; Typing; CK20; Ki67; Ras P21

腺性膀胱炎(glandular cystitis)是一种膀胱粘膜上皮增生性病变, 病因不明, 多数学者认为是由于残余胚胎的发展和膀胱黏膜上皮化生所致。腺性膀胱炎有经典型(泌尿上皮型)、肠上皮型、前列腺上皮型 3 种病理组织学类型。自 1958 年 Shaw 提出腺性膀胱炎可能发展为腺癌以来, 许多学者倾向于认为腺性膀胱炎为膀胱癌的癌前病变, 有发展成膀胱腺癌的可能, 亦可与腺癌并存, 因此越来越引起临床医学的重视, 主张采用积极的治疗手段<sup>[1]</sup>。但近年来有关腺性膀胱炎的报告明显增多, 与膀胱腺癌的低发病率不相一致。过多的外科治疗和抗肿瘤药物的膀胱灌注化疗有“过度治疗”之嫌。研究表明, 尿路上皮细胞的 CK20 表达与细胞分化有关, 正常表达时限于表层(偶尔中层)细胞, 如分化异常, 这种表达限制消失, 出现全层细胞表达<sup>[2]</sup>。Ki67 作为细胞周期中核抗原的决定簇, 在细胞周期中所有处于活动期的细胞均可表达, 并发现与肿瘤的复发、分级和分期有

关。Ras P21 基因突变是促发正常膀胱粘膜细胞恶变的一条重要途径。通过免疫组化方法, 检测不同病理分型的腺性膀胱炎等病变标本中 CK20、Ki67、Ras P21 的表达, 本研究试图通过分析这三种肿瘤标志物在正常膀胱组织与不同类型腺性膀胱炎及膀胱腺癌组织中表达的特点, 寻找提示高危腺性膀胱炎的类型, 以期对不同类型腺性膀胱炎进行针对性治疗。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

1.1.1 标本来源 收集重庆市璧山区人民医院 2013 年 11 月~2018 年 9 月收治的腺性膀胱炎经典型(泌尿上皮型)20 例、肠上皮型 20 例、前列腺上皮型 20 例, 正常膀胱组织 20 例、膀胱腺癌组织 20 例。

1.1.2 试剂 Rabbit anti-K-ras, 购自 SANTA CRUZ 北京中杉金桥公司分装); 兔抗人 K-ras 多克隆抗体, 此抗体和人的 K-ras 蛋白反应; Mouse anti-CK20 克隆号 Ks20.8, 购自 DAKO 公司, 可以与人的 CK20 蛋白特异反应; Rabbit anti-Ki-67 克隆号 MIB, 购自 DAKO 公司, 可以与人的 Ki-67 蛋白特异反应。

1.2 方法 免疫组化试剂盒(ABC 法)等免疫组化

基金项目: 重庆市卫生局医学科学技术研究面上资助项目(编号: 2011-2-569)

作者简介: 王洪志(1980.4-), 男, 山东安丘人, 硕士, 副主任医师, 主要从事泌尿外科疾病的微创治疗工作

ABC 法。阳性判断标准: Ki-67 阳性定位在细胞核, K-ras P21 阳性定位在细胞浆/膜, CK20 阳性定位在细胞浆。判读标准: 染色阴性: 0 无目标细胞染色。染色阳性: 1+: 1%~25% 细胞染色; 2+: 26%~50% 细胞染色; 3+: 51%~75% 细胞染色; 4+: 75% 细胞染色。Ki67 判读评分标准 0: 即阴性, 无阳性染色细胞存在; 1+: 阳性染色细胞 <5%; 2+: 阳性染色细胞 5%~9%; 3+: 阳性染色细胞 10%~49%; 4+: 阳性染色细胞 ≥50%, 见图 1。以上分级标准参考 CAP Immunohistochemistry Survey MK 中的计分系统。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 版统计学软件包 CROOSTABS 检验以 (%) 表示, 以  $\alpha=0.05$  为统计学检测水准。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

正常膀胱粘膜、三种分型腺性膀胱炎及膀胱腺癌组织中 CK20、Ki67、Ras P21 的表达结果见表 1。正常膀胱粘膜、膀胱移行细胞癌分别三种类型腺性膀胱炎组比较(只有 12.5% 的理论数 <5, 用多个样本率的比较): ①正常膀胱粘膜、腺性膀胱炎经典型(泌尿上皮型)组中 CK20、Ki67、Ras P21 的表达比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); ②正常膀胱粘膜与腺性膀胱炎(肠上皮型)、腺性膀胱炎(前列腺上皮型)组中 CK20、Ki67、Ras P21 的表达比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); ③腺性膀胱炎(肠上皮型)、腺性膀胱炎(前列腺上皮型)与膀胱腺癌组中 CK20、Ki67、Ras P21 高表达。

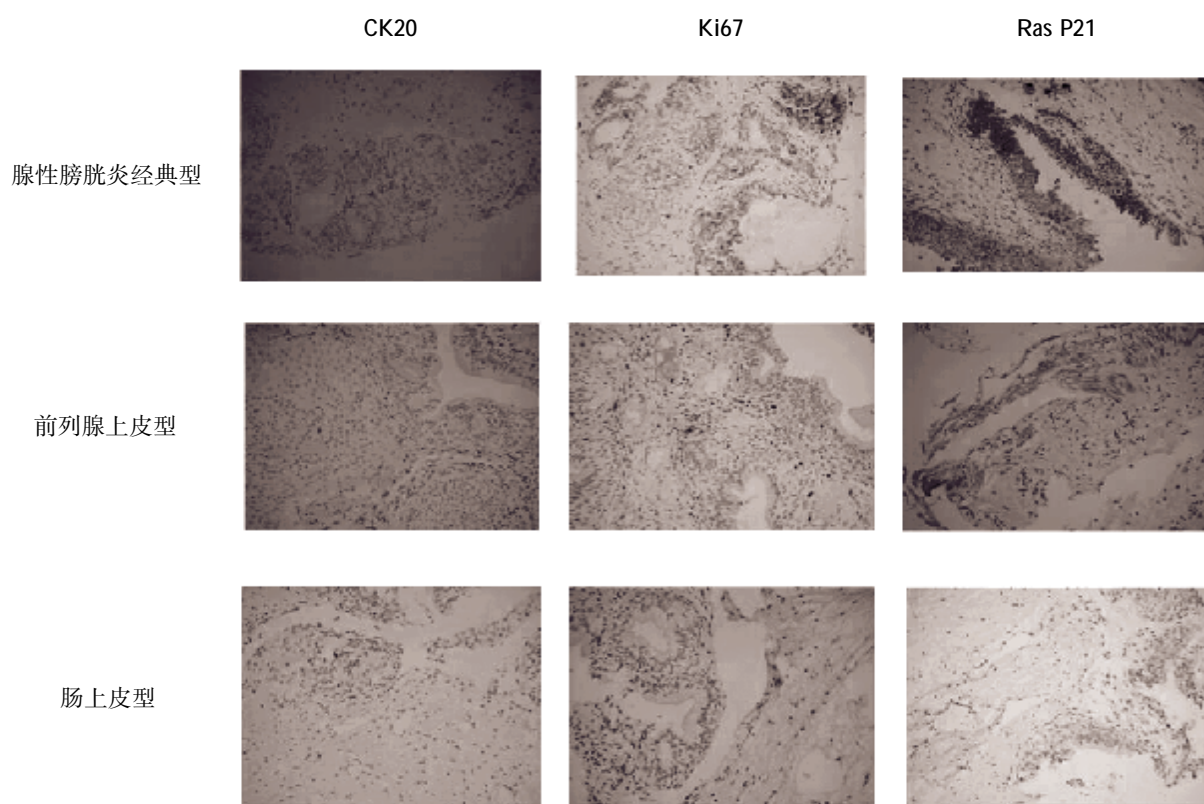


图 1 CK20、Ki67、Ras P21 蛋白三种肿瘤标志物在 3 种病理组织学类型腺性膀胱炎及膀胱腺癌中的染色(×20)

表 1 正常膀胱粘膜、各组腺性膀胱炎及膀胱腺癌组织中 CK20、Ki67、Ras P21 的表达结果(%)

组别	n	CK20 表达阳性率	Ki67 表达阳性率	Ras P21 表达阳性率
正常膀胱黏膜	20	阴性表达	阴性表达	阴性表达
腺性膀胱炎经典型(泌尿上皮型)	20	5.00	6.67	8.33
腺性膀胱炎(肠上皮型)	20	26.46	35.71	29.26
腺性膀胱炎(前列腺上皮型)	20	38.12	29.81	27.25
膀胱腺癌	20	55.00	58.33	36.67

## 3 讨论

腺性膀胱炎是目前认为的一种癌前病变, 但未完全证实。王洪志<sup>[9]</sup>等学者有实验结果揭示: 腺性膀胱炎可能是正常膀胱粘膜发展成膀胱腺癌的一个中间阶段, CK20、Ki67、Ras P21 蛋白是发现腺性膀胱

炎癌变的良好指标, 为早期诊断膀胱癌提供信息; 对 CK20、Ki67、Ras P21 免疫组化阳性的腺性膀胱炎, 临床上应积极治疗并注意随访。临床上腺性膀胱炎发病率较高, 但是膀胱腺癌发病率却较低, 故需要进一步研究不同分型腺性膀胱炎与膀胱肿瘤的关系,

以便进一步了解其之间的发展关系。

本研究通过将腺性膀胱炎进行病理分组,研究 CK20、Ki67、Ras P21 肿瘤标志物在各分型中的表达,并与正常膀胱黏膜与膀胱腺癌作比较,以期对腺性膀胱炎简单分型来指导临床治疗。CK20、Ki67、Ras P21 是目前被公认的膀胱癌的肿瘤标志物,并与膀胱癌的发展、复发、转移,肿瘤的分级、分期有关<sup>[4,5]</sup>。本研究中,正常膀胱粘膜及腺性膀胱炎经典型(泌尿上皮型)中 CK20、Ki67、Ras P21 蛋白呈弱阳性低表达,而肠上皮型及前列腺型腺性膀胱炎及膀胱腺癌 CK20、Ki67、Ras P21 蛋白阳性表达率较经典型腺性膀胱炎明显增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。有文献报道,广泛的肠上皮化生现象及前列腺上皮化生是腺性膀胱炎不确定的恶变因素<sup>[6]</sup>,这一结论也与本研究结果相符。肠上皮型、前列腺型腺性膀胱炎 CK20、Ki67、Ras P21 表达率较高,与膀胱正常黏膜组比较,肠上皮型及前列腺型组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这一结果似乎可解释临床上腺性膀胱炎转变为膀胱腺癌的低发病率现象。

综上所述,对临床上腺性膀胱炎患者,主张进行肠上皮型及前列腺型腺性膀胱炎进行积极的手

术治疗及抗癌药物膀胱灌注,并严密术后随访。对于经典型(泌尿上皮型),在去除慢性刺激因素下进行临床观察即可,当然这一结果有待进一步的循证医学证实。

#### 参考文献:

- [1]王宁,叶章群,陈志强.腺性膀胱炎的新认识[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(3):235-237.
- [2]姜涛,张旭,雷光辉,等.细胞角蛋白 7、20 在女性腺性膀胱炎中的表达及临床意义 [J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(3):372-374.
- [3]王洪志,熊波,聂志林,等.CK20、Ki67、Ras P21 蛋白在腺性膀胱炎和膀胱腺癌中的表达及意义[J].医学信息,2015,28(44):153-154.
- [4]李惠长,钱本江.EphA2 在人膀胱移行细胞癌中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2009,16(3):199-204.
- [5]张庆松,李传昌,陈忠,等.小分子双链 RNAs 联合应用抑制膀胱癌细胞增殖的实验研究 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2016,8(4):225-230.
- [6]Rau AR,Kini H,Pai RR.Morphological evaluation of cystitis glandularis[J].Indian J Pathol Microbiol,2009,52(2):203.

收稿日期:2019-3-9;修回日期:2019-3-21

编辑/张建婷