

泌尿系统疾病诊断与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000303

转化医学在膀胱肿瘤早期检测中的应用和前景

吴小候

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【中图分类号】R737.14

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-04-12

Application of translational medicine in the early detection of bladder tumor and its prospect

WU Xiaohou

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

转化医学概念的是 2003 年美国国立卫生研究院(national institutes of health, NIH)正式提出。2011 年中国《医学科技发展十二·五规划》为转化医学也做出了明确的定位:突出临床转化,提高诊疗水平。目前美国、法国、英国等国家均成立了专门的转化医学机构,很多国际期刊也开办了转化医学专栏,转化医学越来越成为医学科学研究的热点。在膀胱肿瘤的基础研究中,转化医学加速了实验成果向临床转化的过程,很多转化医学的成果已经使临床获益,但仍面临许多挑战,值得研究者的关注。

1 转化医学的兴起

如何将实验室的成果应用到临床,一直是困惑医学研究者的难题。转化医学一词最早在 1996 年的柳叶刀杂志上出现,2003 年 NIH 的转化医学路线图(NIH Roadmap)则首次明确了转化医学在 21 世纪医学研究、应用和发展中的重要性,为转化医学的兴起奠定了理论基础。转化医学被定义为将基础研究成果及时有效转化为临床上所需的理论、方法、技术和药物的同时,又将在临床中将发现的问题带入实验室进行针对性的研究,促进基础研究的发展,即实验室-病床-实验室(bench to bedside, bedside to bench)相互促进。随后转化医学被更为广泛的定义,包括了实验室-临床-社会-政策的相互促进和影响,其中包括了实验室、临床、社会公众卫生问题的转化^[1-2]。

2005 年苏格兰与惠氏制药公司进行一次特殊的国际合作,共同在苏格兰启动世界上第一个转化医学合作研究中心,该中心建立的目的在于:弥补基础实验研发与临床应用间的鸿沟,通过研究建立可诊断及监测人类疾病的新参数,为开发新药及研究新的治疗方法开辟出一条具有革命性意义的新途径。2009 年美国科学促进会(American Association for

the Advancement of Science, AAAS)创办了 1 份名为《科学——转化医学》的新周刊,这份期刊的目的是:加速将生物机制研究领域的进展转化为预防和治疗人类疾病的新方法。2009 年我国先后在安徽省阜南成立了卫生部比较医学重点实验室阜南转化医学研究中心,在中南大学湘雅医院成立了中南大学转化医学研究中心,上海也成立了首家儿科转化医学研究所,2010 年成立了协和转化医学中心,2012 年重庆市首家医学转化中心也在重庆医科大学成立,这些中心成立的目的是发展转化医学,促进基础研究与中国病例资源优势的深度整合,提升我国生物医药研发的原始创新能力,并在重大疾病发病机制上取得突破性进展^[3-4]。

2 膀胱肿瘤的早期检测

膀胱肿瘤在世界范围内是前 5 位的肿瘤,在美国新发病例约有 70 000 例/年,在我国泌尿系肿瘤中是最为常见的,男性发病率约为女性的 5 倍,中位发病时间 65 岁。80% 的膀胱肿瘤发现时为非肌层浸润性的(pTa 或 pT1),早期发现和及时干预可以使膀胱肿瘤 5 年生存率达到 94%,但主要问题是 Ta/T1 期患者 2 年内可高达 70% 的复发率,因此对膀胱肿瘤的早期检测(包括复发)和及时治疗显得尤为重要。膀胱镜检和尿液的细胞学检查是诊断的金标准,膀胱镜为有创性检查,而尿液的细胞学检查对 T2~T4 期复发患者诊断率较高,但对 Ta~T1 复发患者显得效果不明显,因为 Ta~T1 患者肿瘤细胞形态与正常细胞差别不大且脱落的细胞较少,诊断率仅在 20%~40%。因此,对膀胱肿瘤早期早期检测的分子手段被研究者们关注和发展。这些方法和手段在转化医学的应用和发展大背景下,以前所未有的速度应用到临床,真正的达到了实验室-病床-实验室的快速转化和相互促进^[5-6]。

3 转化医学在膀胱肿瘤早期检测中的应用和发展

在膀胱肿瘤的早期检测中转化医学得到了最好的体现,

作者介绍:吴小候, Email: wuxiaohou80@hotmail.com,

研究方向:泌尿系肿瘤。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000303.html>

许多实验室的检测方法被应用于临床,真正实现了实验室-病床的转化,同时这些结果又促进了技术的更新,实现了病床-实验室再次转化。其目的要达到检测膀胱肿瘤的手段不仅应具有较高的灵敏性和特异性且应该具有无创性。目前美国食品和药物管理局(food and drug administration,FDA)已经批准用于膀胱肿瘤诊断和检测的方法有 BTA stat 试剂盒、BTA TRAK 试剂盒、NMP22 试剂盒、免疫荧光显微镜检查(immunoCyt test)、荧光原位杂交技术(UroVysion FISH)等。

BTA stat 和 BTA TRAK 试剂盒实现了实验室-病床的转化:这 2 个主要监测膀胱肿瘤相关抗原(bladder tumor associated antigen,BTA),检测原理为采用 2 个单克隆抗体检测人补体因子 H 相关蛋白(human complement factor H-related protein,HCFHRP),HCFHRP 与人补体因子 H 成分、结构、功能相似,故能与补体 C3b 结合,从而抑制攻膜复合物的形成,免受免疫攻击,促进肿瘤生长。BTA stat 是基于免疫色谱分析技术的定性快速检测试剂盒,BTA TRAK 是基于 ELISA 技术的一种定量的检测方法。这 2 种检测 BTA 的试剂盒敏感性在 29%~91%之间,而特异性在 56%~86%之间且 BTA 检测结果易于受到患者血尿情况的影响,因此寻求更为敏感和特异的方法,才能实现病床-实验室再次转化为临床提供更好的监测手段^[7]。

NMP22 试剂盒有 2 种:一种基于免疫色谱分析技术的定性快速检测试剂盒,另外一种是基于 ELISA 技术的定量检测方法。NMP22 为特异性表达于尿路上皮肿瘤细胞中的 1 种核基质蛋白,为核有丝分裂复合体蛋白(NUMA1)的重要成分之一。NMP22 负责细胞有丝分裂时将染色质分配到子代细胞。NMP22 试剂盒敏感性在 56%作用,而特异性在 86%左右,同样的结果采用尿液细胞学检查敏感性只有 16%。NMP22 较基于 BTA 的检查来讲,结果受血尿的影响相对较小。研究表明在有肉眼血尿的患者中,其阴性预测率准确性大于 95%,并认为其敏感性优于尿液细胞学检查,特异性接近尿液细胞学检查。虽然 NMP22 试剂盒较 BTA 有所改进,但其结果准确性仍然会受血尿、脓尿、尿路感染、结石等因素的干扰。临床的需求刺激更准确和特异的检测手段的产生,即病床-实验室的再次转化^[8]。

免疫荧光细胞学检测是采用单克隆抗体结合免疫荧光细胞学检查法检测与膀胱癌密切相关的 2 个抗原,即糖基化癌胚抗原的高分子量成分(19A211)和膀胱癌黏蛋白抗原(M334),发现细胞膜或囊泡内见到绿色荧光光点 19A211 抗原或红色荧光光点 M334 抗原为阳性结果,阳性结果细胞再普通光镜确定细胞的性质。这种检查方法的敏感性在 81.0%~89.3%,特异性在 61.0%~78.0%,特别对 Ta~T1 期和低度恶性的膀胱肿瘤敏感性较好。免疫荧光细胞学检测是实验室-病床-实验室转化的又一次改进和发展^[9]。

荧光原位杂交技术是利用地高辛或者生物素等荧光物质对单链核酸的探针进行了标记,标记了的探针与靶基因 DNA 结合,通过荧光显微镜可以检测到标记探针的荧光显影,通过对荧光的检测可以对靶基因 DNA 进行定量、定性甚至定位分析。膀胱肿瘤时细胞染色体结构和数目改变,包括 3、7、17、9p16 号染色体的非整倍体改变,可以被特异性的荧光标记探针发现,这种染色体的非整倍体改变被用来作为膀胱

肿瘤的早期检测指标,敏感性接近 100%(Tis 和 G3),特异性约在 65%~96%,在 1 组有关 FISH 假阳性结果的随访中,50%的患者在数月内发生了肿瘤的复发,更加说明了 FISH 检测的准确性是一次更好的实验室-临床转化的范例^[10]。

4 挑战和前景

转化医学的提出和兴起为膀胱肿瘤早期检测手段的及时更新和发展带来了机遇,同时也是挑战。如何找到更为准确、特异、简便的检测手段一直是相关工作者奋斗的目标。许多研究者力求通过血液中的某些分子标记早期检测,包括检测血液中 CYFRA21-1、MMP2、MMP7、E-cadherin、TGF- β 1、CK-8、CK-18、CK-19、CK-20,尿路上皮特异蛋白 II (uroplakin II)、survivin、EGFR、EpCAM 等,这些标记物中有的甚至被用来检测淋巴结转移、预测生存率。另有学者试图在 DNA、mRNA 和蛋白水平早期检测膀胱肿瘤,包括 DNA 标记:DAPK、RAR β 、E-cadherin、p16、BCL2、TERT、APC、RASSF1A、p14(ARF)、TWIST1、NID2、CDKN2A、MGMT、GSTP1、PCDH17、TCF21、MYO3A、CA10、NKX6-2、DBC1、SOX11、PENK 等;mRNA 标记:miR-126、miR-182、miR-222、miR-452、miR-96、miR-183、CDC2、MDK、IGFBP5、HOXA13、BIRC5 (survivin)、HYAL1、KRT20、MUC7 等。蛋白标记:NMP22、BTA、CEA、EGF、HSP60、IL-13、TACSTD2、cystatin B、APOA1、A1AT 等。另外还新出现了分析细胞代谢的检测方法:尿液生物流体分析法,这种方法利用高效液相层析或者核磁共振检测尿液的代谢过程,通过发现具有肿瘤特点的代谢现象和改变来帮助诊断。

不管这些指标的特异性和敏感性如何,单一指标检测膀胱肿瘤最大的缺陷就是会漏掉部分患者。因此,多个标记、多种手段的联合检测方法,将是未来发展的方向,也是转化医学在膀胱肿瘤早期检测中的目标。可以期待的是,以上的这些方法在转化医学的大背景下,将这些实验室的检测方法转化到临床工作中,其中的一些将成为临床早期检测膀胱肿瘤的新手段。目前我国在转化医学的相关制度建设方面还显得不足,关于转化医学临床应用的法规仍不健全。因此规范转化医学的相关制度、避免转化医学滥用,让转化医学在一定的框架和准则中有序、合理、高效的运行是势在必行的^[11-12]。

参 考 文 献

- [1] Cho WC. Proteomics and translational medicine: molecular biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and prediction of therapy outcome[J]. Expert Rev Proteomics, 2011, 8(1): 1-4.
- [2] Sarkar IN. Biomedical informatics and translational medicine[J]. J Transl Med, 2010(8): 22.
- [3] 谭小丽,伍群,吴小翎.对重庆市转化医学中心建设的几点思考[J].重庆医学,2014,43(8): 996-998.
- [4] 高峰,赵明杰.转化医学应用现状及其困境分析[J].医学与哲学(A), 2013, 34(6): 4-8.
- [5] Shi L, López Villar E, Chen C. Translational medicine as a new clinical tool and application which improves metabolic diseases: perspectives from 2012 Sino-American symposium on clinical and trans-

泌尿系统疾病诊断与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000166

肾交感射频消融术在慢性肾脏病患者高血压治疗的应用研究

柏雨双, 甘 华

(重庆医科大学附属第一医院肾脏内科, 重庆 400016)

【摘 要】交感神经过度兴奋与慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者高血压的发生、发展密切相关。而抗交感药物难以达到降压治疗目标。近年来, 肾交感射频消融术(catheter-based renal sympathetic denervation, RSD)迅猛发展, 成为了 CKD 患者治疗高血压新的尝试。本文对此项技术在 CKD 患者高血压治疗的应用进行探讨。

【关键词】慢性肾脏病; 肾交感神经; 高血压; 导管消融术

【中图分类号】R544.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-07

Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension in chronic renal failure: recent progress in clinical research

Bai Yushuang, Gan Hua

(Department of Renal Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The occurrence and development of chronic kidney disease (CKD) hypertension is closely related with sympathetic over activity. The anti-hypertensive drugs and anti-sympathetic antihypertensive treatment program are difficult to achieve the target of anti-hypertension. In recent years, catheter-based renal sympathetic denervation technique is developing rapidly, which becomes a novel method to treat resistant hypertension of CKD patients. This paper aims to review the recent progress in this technique.

【Key words】chronic kidney disease; renal sympathetic nerve; hypertension; catheter-based denervation

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)中, 高血压是心血管事件发生和死亡的首要原因^[1]。目前传统抗高血压用药包括: 钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonists, ARB)、β受体阻滞剂、利尿剂及交感神经阻滞剂降压药物; 如中枢一氧化氮、活性氧

类^[2]。Hausberg 等^[3]研究表明应用传统抗高血压药物对交感神经兴奋没有减低作用; 使用钙通道阻滞剂甚至可能增加交感活动。而中枢神经阻滞剂(如莫索尼定), 通过抑制交感兴奋可改善终末期肾脏病患者心血管事件的预后, 但降压效果仍欠佳。慢性肾脏病患者的高血压单纯药物治疗很难达到目标值^[4]。新开发的肾交感射频消融术(renal sympathetic denervation, RSD)是一种选择性降低肾交感神经活动的治疗手段, 研究证明其不仅可显著降低顽固性高血压患者的血压, 并具有逆转左心室肥厚、改善心功能、改善胰岛素抵抗、降低尿蛋白等临床效应^[5-7]。本文主要对交感兴奋在慢性肾脏病高血压的发病机理, RSD 在 CKD 患者高血压治疗的临床应用, 以及此项技术的应用前景进行探讨。

作者介绍: 柏雨双, Email: boyushuang102@163.com,

研究方向: 慢性肾脏病相关研究。

通信作者: 甘 华, Email: zxc0233@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: H0509)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000166.html>

lational medicine[J]. Clin Transl Med, 2014, 3(1): 2.

[6] Muenke M. Individualized genomics and the future of translational medicine[J]. Mol Genet Genomic Med, 2013(1): 1-3.

[7] Miyake M, Goodison S, Rizwani W, et al. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria[J]. World J Urol, 2012, 30(6): 869-873.

[8] Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer[J]. Clin Chim Acta, 2012(414): 93-100.

[9] Yang M, Zheng Z, Zhuang Z, et al. ImmunoCyt™ and cytology for diagnosis of bladder carcinoma: a meta analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(4): 758-764.

[10] Straub J, Strittmatter F, Karl A, et al. Ureterorenoscopic biopsy and urinary cytology according to the 2004 WHO classification underestimate tumor grading in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Urol Oncol, 2013, 31(7): 1166-1170.

[11] Sulakhe D, Balasubramanian S, Xie B, et al. High-throughput translational medicine: challenges and solutions[J]. Adv Exp Med Biol, 2014(799): 39-67.

[12] Hahn WC. The perfect storm: challenges and opportunities for translational medicine[J]. J Clin Invest, 2013, 123(11): 4963-4966.

(责任编辑: 唐宗顺)