

· 综述 ·

# 外来化合物诱发膀胱癌机制的研究进展

巢健茜<sup>1</sup>, 顾兵<sup>2</sup>, 王心如<sup>2</sup>

(1. 江苏职工医科大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学, 江苏 南京 210029)

摘要: 有研究表明外来化合物可诱发膀胱癌, 但其机制尚不清楚。本文概述了与膀胱癌相关的一些外来化合物及其致癌机理, 并从外来化合物诱发膀胱癌的癌基因、肿瘤抑制基因及机体状态等细胞分子生物学方面进行综述。

关键词: 膀胱癌; 外来化合物

中图分类号: R737. 14 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X (2002) 04-0224-04

## Advances in studies on the mechanism of xenobiotics-induced bladder cancer

CHAO Jian-xi<sup>1</sup>, GU Bing<sup>2</sup>, WANG Xin-ru<sup>2</sup>

(1. Jiangsu Staff Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract Studies showed that xenobiotics could induce bladder cancer, but its mechanism was still not so clear. This article summarizes some xenobiotics related to bladder cancer and their possible carcinogenic mechanism, and reviews cell and molecular biology of oncogene and tumor suppressor gene related to xenobiotics-induced bladder cancer and their health status of workers exposed to xenobiotics.

Key words: Bladder cancer; Xenobiotics

外来化合物诱发膀胱癌, 最早于 1895 年由 Rehn 通过对苯胺染料工人的调查后提出, 以后经实验室和流行病学研究得到证实<sup>[1]</sup>。有关膀胱癌的病因很多, 如接触化学性致癌物、吸烟、人工甜味剂、咖啡、放射治疗及某些药物等, 均为诱发或促进膀胱癌发生的因素。然而, 其确切的致癌机制仍不清楚。本文就这方面的研究进展进行综述。

### 1 与膀胱癌有关的外来化合物

芳香胺类在体内须经代谢酶活化后才有致癌性, 是引起职业性膀胱癌的主要化合物, 多数已被禁用。在橡胶、电网、油漆和纺织行业也发现膀胱癌发病率增加, 而化合物β-氨基萘已知是橡胶和电网制造中的抗氧化剂。一些实验结果显示膀胱癌与芳香胺的生产存在显著的剂量-反应关系<sup>[2]</sup>。我国 1992 年对联苯胺作业暴露工人的回顾性定群研究结果显示, 患膀胱癌危险性为 25 倍<sup>[3]</sup>。Reznikoff 等<sup>[4]</sup>认为芳香胺是通过引起基因突变而导致膀胱癌的。分子学分析显示多种基因改变, 包括癌基因突变激活、肿瘤抑制基因失活和染色体 9 的缺失等细胞遗传学改变。

多环芳烃类是人类认识最早的致癌物。不溶于水, 也在体内代谢活化后才有致癌性。主要存在于焦油、煤油、沥青、煤气和焦炭等生产场所以及汽油、天然气、煤等燃烧过程中, 是大气的主要污染物之一。既可造成职业性暴露, 又可造成公众的气源性被动暴露。多数工业化国家对其严格限制。Doll 在对煤气作业工人的调查后提出了多环芳烃类致膀胱癌的假

设, 认为通过单氧合酶产生的代谢作用, 进一步和 DNA 共价结合, 作为致癌过程的第一步。膀胱上皮除能以自己细胞 DNA 和母体化合物结合外, 与代谢物结合力更高。

对苯二甲酸普遍用于生产晶状合成树脂膜、聚酯纤维(涤纶纤维)。在生理状况下, 以离子态为主。作为亲电化合物实际上是非反应的, 可能影响其致突变性。有研究表明接触大剂量对苯二甲酸, 可诱发动物膀胱结石。结石所致慢性损伤可引发膀胱上皮增生, 发展为肿瘤<sup>[5]</sup>。Chin 等认为结石形成是对苯二甲酸引起膀胱上皮增生的前提。但也有人认为结石形成不一定与膀胱肿瘤发生有关。国内学者认为喂饲法诱发大鼠产生膀胱癌的过程中, 结石并非主要因素<sup>[6]</sup>。对苯二甲酸诱发大鼠增殖细胞核抗原(PCNA)过度表达, 与癌的发生、发展有一定关系, 但与 P53 基因突变的关系不明显。

三聚氰胺是热固性塑料的树脂成分。Oliveira<sup>[7]</sup>给大鼠染毒引发移行性膀胱癌, 而同时给予 NaCl 组的发生率明显减少。说明多尿可预防结石形成, 使刺激减少, 抑制增生性损伤。结石形成和膀胱肿瘤存在密切地联系。

亚硝基化合物前体广泛分布于外环境, 是大众性暴露的一类致癌物, 几乎对所有实验动物有致癌作用。Azuma 等<sup>[8]</sup>已证实, 其中的 N-硝基-N-亚硝胺(MNU)为直接膀胱致癌物。另外 2-氨基-4-(5-硝基-2-呋喃基)噻唑(ANFT)和 N-丁基-N-(3-羰基-丙基)亚硝胺(BCPN)通过激活能致膀胱癌。

### 2 外来化合物致癌机理

肿瘤形成是个多阶段的过程, 是多种致癌因素共同作用的结果。癌变机理存在多种学说, 最著名的为体细胞多次突变理论。该理论认为, 机体细胞癌变至少需要经过两次以上的基因突变。一个体细胞的完全恶变, 往往是多次突变累积

收稿日期: 2001-11-13; 修回日期: 2001-12-28  
基金项目: 国家自然科学基金资助(30170798)  
作者介绍: 巢健茜(1967-), 女, 江西省宜春县人, 讲师, 医学硕士, 主要从事职业医学和医院管理学的教学与科研工作。

的结果。机体内可能有许许多多仅仅发生了部分恶变的癌前细胞, 这些细胞中的绝大部分通常不会发展成肿瘤。然而, 在促有丝分裂因素的刺激下, 部分细胞可能进一步演变成完全恶变细胞, 最终增殖形成肿瘤。微卫星 DNA 是由 1~10bp 组成的简单寡核苷酸, 微卫星体细胞的不稳定性在早期膀胱肿瘤中被发现<sup>[9]</sup>。

化合物致癌在很多情况下致癌物必须能分布到能代谢活化的组织, 在此器官产生肿瘤<sup>[10]</sup>。活化的产物能产生一个易于修复或作为半保留复制的模板 DNA。通过修复错误改变 DNA 序列, 最终产生以改变了癌基因和/或抑癌基因的表达数量为特征的肿瘤细胞。遗传毒性致癌物将直接引起 DNA 改变, 非遗传致癌物可能是间接通过动物偶尔暴露于其他因子的遗传毒性放大而起作用。

遗传学的发展能够在细胞分子水平上进一步揭示膀胱癌发病机制。其中包括一系列不同的基因异常与突变, 这些异常和突变的不断积累, 导致细胞发生恶性转化。如常见的癌基因 H-ras 和抑癌基因 P53 突变已在一系列化学致癌物引起的大鼠膀胱肿瘤中被证实<sup>[11]</sup>。

## 2.1 癌基因

癌基因可由于突变或基因扩展改变引起细胞生长控制机制低调节。许多癌基因参与人类的肿瘤形成。ras 癌基因家族首先被识别作为类似于病毒转化基因, 介导酪氨酸激酶接受器和核酸间的信号转导。ras 基因可被密码子 12、13、61 或 113-117 的点突变激活, 诱发促进细胞分裂增殖的生长因子, 使正常细胞发生恶性转化。研究报道 G-H-ras 是活跃癌基因, 与人膀胱癌形成和发展有关<sup>[12]</sup>。

raf 癌基因家族包括胞浆蛋白 A-raf、B-raf 和 C-raf-1, 还有病毒癌基因 V-raf, 都具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。当细胞受到胞外刺激信号, 如胰岛素、神经生长因子的刺激, 或者胞内有癌基因 V-src 和 V-raf 的表达时, raf 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶被激活, 对细胞的生长、分化及恶性转化等过程进行调节。已在由化合物引起的鼠肝细胞癌中发现激活的 C-raf 基因。

erb 癌基因又称 neu 或 Her-2 是人类肿瘤中发生改变频率最高的癌基因之一, 首先在化学物诱发的大鼠神经外胚层肿瘤细胞中发现, 与原癌基因 erb 之间有很高的同源性。其编码产物具有表皮生长因子受体 (EGFR) 的活性与功能。有研究报道其在膀胱癌病人中表达与肿瘤处以更晚期有关<sup>[13]</sup>。

myc 基因的异常表达可引起正常细胞的恶性转化以及肿瘤形成。在肿瘤形成过程中, myc 与激活的 ras 基因之间具有协同作用。以 myc 和 ras 的表达载体分别转染细胞的情况下, 都是只能引起癌前病变, 但以两种表达载体共转染, 则可以诱发恶性转化的发生。C-myc 是细胞增生重要的调节因子, 编码有 DNA 结合活性的磷酸核蛋白。已显示其在几种人类肿瘤包括膀胱癌中有过度表达<sup>[14]</sup>。但 Lipponen 等<sup>[15]</sup>发现 myc 蛋白对移行性膀胱癌病人无独立易感价值。

mdm 2 位于染色体 12, 编码核蛋白, 可结合和负调控 P53 蛋白功能。mdm 2 过度表达可认为是 P53 不活跃的另一通道。

mdm 2 基因放大在膀胱癌不常见, 但有一些研究显示在膀胱癌存在 mdm2 蛋白过度表达<sup>[16]</sup>。

## 2.2 肿瘤抑制基因

P53 野生性蛋白正常条件下是一种不稳定的调节蛋白, 在正常细胞中几乎检测不到 P53 蛋白的表达, 也起不到对细胞生长的抑制作用, 当细胞中的 DNA 受到损伤后, P53 蛋白出现积聚现象, 并诱发细胞出现细胞周期的 G1 期阻滞或细胞程序化死亡。P53 基因发生突变或其功能失活后, 细胞周期的调节失去一种具有抑制作用的调节因子, 细胞程序化死亡的调节失去一种具有促进作用的调节因子, 因此细胞获得不断分裂, 但不死亡的生长特性。P53 突变可能由于 DNA 多聚酶不一致性, 脱嘌呤作用, 氧化损伤或 5-甲胞嘧啶脱氨基作用的结果自发引起, Stanley<sup>[17]</sup>通过动物实验认为, P53 突变作用在肿瘤形成进展阶段, 而非启动或促进阶段。P53 过度表达与膀胱癌更高级和期有关。

P53 的一个基本功能是作为细胞周期调节蛋白, 它通过 P21 表达调节介导对细胞周期作用。P21 表达损失被通过改变 P53 影响肿瘤进展<sup>[18]</sup>。最近报道 P21 表达也可通过 P53 独立通道调节。P53 改变的膀胱癌病人, P21 阴性比 P21 阳性有显著增加的复发可能性<sup>[19]</sup>。

视网膜母细胞瘤 (Rb) 基因的编码产物称为 PRb 蛋白, 因此称之为 PRb 基因, 位于染色体 13q14, 编码 110 KD 磷酸核蛋白, 首先在视网膜母细胞瘤发现其功能缺失, 但后来在许多其他类型的肿瘤细胞中都观察到了 PRb 基因的突变或 PRb 蛋白的功能缺失。在膀胱癌中可见到 PRb 基因的突变, PRb 作为一种重要的转录调节因子, 其生理功能丧失, 从而导致细胞生长特性的改变, 最终导致细胞的恶性转化<sup>[20]</sup>。Rb 损失是膀胱癌晚期事件, 与高级、侵袭性、转移和不良预后有关。

## 2.3 机体状态

基因-环境生物学上交互作用与宿主本身有一定关系, 不同的宿主因素影响尿上皮细胞对致癌物的反应。研究证实尿上皮改变 (如表皮生长因子受体、癌蛋白) 与膀胱癌有关<sup>[21]</sup>。血组抗原是膜脂和蛋白携带的一组糖类决定物, 首先在红细胞表面发现。这些抗原的损失可反映细胞逆分化, 是细胞进行肿瘤转化的特点。已报道 ABH、LEWIS 损失与膀胱癌发生有关。胞浆的粘液样抗原 M344 和唾液糖蛋白细胞表面抗原 19A211 的表达, 随肿瘤级别增加而减少, 而在正常的移行上皮缺乏。T138 抗原是表面糖蛋白, 在 15% 浅表性 TA 和 T1 膀胱肿瘤表达, 60% 肌肉侵袭性膀胱癌表达<sup>[22]</sup>。核基质蛋白 (NMP) 由核非染色质结构组成, NMP22 已在膀胱癌识别<sup>[23]</sup>。bcf-2 是一种凋亡抑制基因, 如其过表达, 细胞不能发生正常凋亡, 导致肿瘤形成。有报道 bcf-2 高表达在膀胱癌中多见<sup>[24]</sup>。细胞周期素 D1 (cyclinD1) 被认为是调控 S1 期到 G1 期转变的重要因子。膀胱肿瘤的 cyclinD1 表达随病理分级的加重而增高<sup>[25]</sup>。

烟中多环芳烃环氧化合物, 谷胱甘肽转移酶 (GSTM1) 可催化它们结合到谷胱甘肽。此基因具有多态性, 仅在 50% 的

人中出现, 没有此基因的吸烟者患膀胱癌的危险是有此基因的吸烟者的 1.8 倍, 且没有 GSTM1 的非吸烟者与有此基因的非吸烟者相比移行性膀胱癌的危险性几乎不增高<sup>[26]</sup>, 提示可保护致癌物如亚硝酸氨或芳香胺。

*N*-乙酰化被认为是芳香胺膀胱致癌物的解毒通道。慢速乙酰化表型由 NAT2 的同质表达引起, 以后证实暴露于芳香胺膀胱癌的危险性与慢速乙酰化表型有关<sup>[27]</sup>。慢速乙酰化表型是联苯胺作业工人重要的基因易感因素。但也有人认为慢速 *N*-乙酰化不是联苯胺引起膀胱癌的危险, 可能起保护作用<sup>[28]</sup>, 快速 *N*-乙酰化活性可能与联苯胺引起的膀胱癌的增加危险有关。慢速乙酰化表型的人暴露于膀胱致癌物后, 膀胱癌危险增加, 且与侵袭性膀胱癌高度相关<sup>[29]</sup>。

UGTS 是 II 相酶, 催化亲水性葡萄糖苷酸的形成, 通过尿和/或粪便分泌。UGTS 在联苯胺和它的衍生物代谢中起重要作用<sup>[30]</sup>。其中, UGT1A 在芳香胺代谢中起作用, 芳香胺可被 *N*-或 *O*-葡萄糖醛酸化, 然后通过胆汁系统分泌到肠或通过血到尿道系统。*N*-葡萄糖是不稳定酸, 在膀胱可由于尿酸性 pH 水解, 随着其母体化合物在膀胱上皮的累积, 被前列腺素 H 合酶激活形成 DNA 加合物, 引发癌症<sup>[31]</sup>。而 *O*-葡萄糖在酸性条件下更稳定。UGTS 水平的下调, 可能使致癌物葡萄糖醛酸化减少堆积在膀胱, 促进 DNA 突变和致癌<sup>[32]</sup>。

在微环境中细胞间相互作用的调节因子与细胞生长、分化和死亡紧密相关。与膀胱癌有关的有表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 和 TGF 三类。EGF-R 是 G-ERB-1 基因产物, 结构相似于 C-ERB2 和 V-ERB1 癌基因。EGF-R 由 EGF 激活, 引起 EGF-R 胞浆部分细胞间酪氨酸激酶磷酸化, 然后细胞增生、转变和分化。EGF-R 分布正常限于膀胱基底细胞层, 但其在膀胱癌病人分布改变, 分布在整个尿上皮, 且过度表达和更高肿瘤级别、期相关<sup>[33]</sup>, 研究显示膀胱癌患者尿中 EGF 水平比对照组高<sup>[34]</sup>。但也有报道两者无显著不同<sup>[35]</sup>。FGF 样血管因子能促进毛细血管内皮细胞迁移, 已在膀胱癌病人尿中证实。膀胱癌尿中 FGF 水平显著高于对照组<sup>[36]</sup>。TGF $\beta$  的作用是增加成纤维细胞和淋巴纤维细胞增生率, 阻止淋巴细胞、血管内皮细胞增生。膀胱癌病人血清 TGF $\beta$  水平显著增高。

细胞粘附分子与一系列恶性肿瘤包括膀胱癌的侵袭和转移有关。E-cadherin 表达水平减少与膀胱癌更高级、期及易感显著有关<sup>[38]</sup>。血管密度、微脉管密度可作为判断膀胱癌进展指标。肿瘤血管的生成受血管生成刺激剂调节, 如 FGF 和血管内皮生长因子以及血管生成抑制剂 (Angiostatin)。Dickinson 等发现 FGF 增加膀胱癌危险性<sup>[39]</sup>。高血管内皮生长因子 (VEGF) 也预测不良预后。Thrombospondin-1 由 P53 引起, 是血管生成强有力抑制剂, 通过阻断肿瘤血供发挥效应<sup>[40]</sup>。表达水平低的膀胱癌病人, 复发率更高, 总的生存率降低。

参考文献:

[1] Silverman DT, Hartge P, Momison AS, et al. Epidemiology of bladder cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1992, 6 (1): 1-30.

[2] Meigs JW, Marrett LD, Ulrich FU, et al. Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 76 (1): 1-8.

[3] Bi W, Hayes RB, Feng P, et al. Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China [J]. *Am J Ind Med*, 1992, 21 (4): 481-490.

[4] Reznikoff CA, Kao C, Messing EM, et al. A molecular genetic model of human bladder carcinogenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4 (3): 143-152.

[5] Heck HD, Tyl RW. The induction of bladder stones by terephthalic acid, dimethyl terephthalate and mealmine (2, 4, 6-tri-amino-s-triazine) and its relevance to risk assessment [J]. *Regulatory Toxicol Pharmacol*, 1985, 5 (3): 294-313.

[6] 漆少廷, 王心如, 徐锡坤, 等. 对苯二甲酸诱发大鼠膀胱癌的分分子病理学研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2001, 19 (4): 301-303.

[7] Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, et al. Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation [J]. *Carcinogenesis*, 1995, 16 (11): 2773-2777.

[8] Azuma M, Momose H, Oyasu R. In vitro malignant conversion of low-grade rat urinary bladder carcinoma cells by exposure to *N*-methyl-*N*-nitrosourea [J]. *Cancer Res*, 1990, 50 (21): 7062-7067.

[9] Gonzalez-zulueta M, Ruppert JM, Tokino K, et al. Microsatellite instability in bladder cancer [J]. *Cancer Res*, 1993, 53 (23): 5620-5623.

[10] King C, Wang C, Gorelick N, et al. Genotoxicity in the rodent urinary bladder [J]. *Fd Chem Toxicol*, 1995, 33 (9): 757-769.

[11] Jones RF, Debiec-Rychter M, Wang CY. Chemical carcinogenesis of the urinary bladder—a status report [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1992, 118 (6): 411-419.

[12] Fontana D, Bellina M, Scoffone C, et al. Evaluation of c-ras oncogene product (P21) in superficial bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 1996, 29 (4): 470-476.

[13] Gorgoulis VG, Barbatis C, Poulas I, et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients [J]. *Mod Pathol*, 1995, 8 (7): 758-764.

[14] Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, et al. Detection of c-myc gene product in urinary bladder cancer [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1990, 81 (12): 1198-1201.

[15] Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional cell bladder cancer [J]. *J Pathol*, 1995, 175 (2): 203-210.

[16] Lianes P, Orlov I, Zhang ZF, et al. Altered patterns of MDM2 and TP53 expression in human bladder cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86 (17): 1325-1330.

[17] Stanley IA. Molecular aspects of chemical carcinogenesis: the roles of oncogenes and tumour suppressor genes [J]. *Toxicology*, 1995, 96 (3): 173-194.

[18] Parker SB, Eichele G, Zhang P, et al. P53-independent expression of

- P21 Cipl in muscle and other terminally differentiating cell [ J ] . Science 1995, 267: 1024-1027.
- [ 19 ] Stein JP, Ginsberg DA, Grossfeld GD, et al. The effect of P21 expression on tumor progression in P53 altered bladder cancer [ J ] . J Urol, 1996 155 (Part2): 628A.
- [ 20 ] Presti Jr, Reuter VE, Galan T, et al. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer [ J ] . Cancer Res, 1991, 51 (19): 5405-5409.
- [ 21 ] Rao JY, Hemstreet GP 3rd, Hurst RE, et al. Alterations in phenotypic biochemical marker in bladder epithelium during tumorigenesis [ J ] . Proc Natl Acad Sci USA, 1993 90 (17): 8287-8291.
- [ 22 ] Fradet Y, Cordon-cardo C. Critical appraisal of tumor markers in bladder cancer [ J ] . Semin Urol, 1993, 11 (3): 145-153.
- [ 23 ] Soloway MS, Briggman JV, Caprinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment [ J ] . J Urol, 1996, 156 (2 pt1): 363-367.
- [ 24 ] Soloway MS, Briggman JV, Caprinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment [ J ] . J Urol, 1996, 156: 363-367.
- [ 25 ] Korsmeger SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulation of cell death. Blood, 1992 80: 879-868.
- [ 26 ] Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, et al. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione s-transferase M1 [ GSTM1 ] that increases susceptibility to bladder cancer [ J ] . J Natl Cancer Inst, 1993 85 (14): 1159-1164.
- [ 27 ] Hanke J, Krajewska B. Acetylation phenotypes and bladder cancer [ J ] . J Occup Med, 1990, 32 (9): 917-918.
- [ 28 ] Hayes RB, Bi W, Rothman N, et al. N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers [ J ] . Carcinogenesis, 1993, 14 (4): 675-678.
- [ 29 ] Stadler WM. Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer [ J ] . Int J Oncol, 1993, 3: 549-557.
- [ 30 ] Ciotti M, Lakshmi VM, Basu N, et al. Glucuronidation of benzidine and its metabolites by cDNA expressed human UDP-glucuronosyltransferases and pH stability of glucuronides [ J ] . Carcinogenesis, 1999, 20 (10): 1963-1969.
- [ 31 ] Zenser TV, Lakshmi VM, Hsu FF, et al. Peroxygenase metabolism of N-acetylbenzidine by prostaglandin H synthase formation of an N-hydroxylamine [ J ] . J Biol Chem, 1999, 274 (21): 14850-14856.
- [ 32 ] Giuliani L, Gazzaniga P, Caporuscio F, et al. Can down-regulation of UDP-glucuronosyltransferases in the urinary bladder tissue impact the risk of chemical carcinogenesis [ J ] . Int J Cancer, 2001, 91: 141-143.
- [ 33 ] Sauter G, Haley J, Chew K, et al. Epidermal-growth-factor-receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer [ J ] . Int J Cancer, 1994, 57 (4): 508-514.
- [ 34 ] Messing EM, Murphy-Brooks N. Recovery of epidermal growth factor in voided urine of patients with bladder cancer [ J ] . Urology, 1994, 44 (4): 502-506.
- [ 35 ] Mattila AL, Saario I, Viinikka L, et al. Urinary epidermal growth factor concentrations in various human malignancies [ J ] . Br J Cancer, 1988, 57 (2): 139-141.
- [ 36 ] O'Brien TS, Smith K, Cranston D, et al. Urinary basic fibroblast growth factor in patients with bladder cancer and benign prostatic hypertrophy [ J ] . Br J Urol, 1995, 76 (3): 311-314.
- [ 37 ] Eder IE, Stenzl A, Hobisch A, et al. Transforming growth factors-beta-1 and beta-2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma [ J ] . J Urol, 1996 156 (3): 953-957.
- [ 38 ] Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator [ J ] . Science, 1991, 251: 1451-1455.
- [ 39 ] Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA, et al. Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas [ J ] . Br J Urol, 1994, 74 (6): 762-766.
- [ 40 ] Cordon-cardo C, Waringer D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer [ J ] . J Natl Cancer Inst, 1992 84 (16): 1251-1256.

(上接第 212 页) 困难的病例可以选择应用。

### 参考文献:

- [ 1 ] Sebastien P et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid and in lung parenchyma. Am Rev Respir Dis 137: 75-78, 1988.
- [ 2 ] Studdy Pr et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of the diffuse pulmonary shadowing. Br J Dis, Chest. 78: 46 1984.
- [ 3 ] Springmeyer SC et al. The clinical use of bronchoalveolar lavage. Chest, 92: 771, 1987.
- [ 4 ] Nugent KM et al. The utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy combined with energy-dispersive X-ray analysis in the diagnosis of silicosis. Am Rev Respir Dis, 140: 1438, 1989.
- [ 5 ] Tukiainen P et al. TruCut Needle biopsy in asbestosis and silicosis: Correlation of histological changes with radiographic changes and pulmonary function in 41 patients. Br J Ind Med, 35: 292 1978.
- [ 6 ] 张春芳, 等. 大容量全肺灌洗治疗矽肺患者心功能的动态观察, 中华劳动卫生职业病杂志, 1995, 13 (6): 347-348.
- [ 7 ] 彭俊华, 等. 煤工尘肺大气道黏膜的透射电镜观察, 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14 (4): 209.
- [ 8 ] 胡一本. 尘肺支气管肺灌洗术及灌洗液研究动态, 劳动医学, 1997, 14 (2): 104-106.
- [ 9 ] Parkes WR. Occupational lung disorders [ M ] . 2<sup>nd</sup> ED. Butterworth & Co (Publishers) Ltd. London. 1982, 359-378.
- [ 10 ] Zenz C. Occupational medicine [ M ] . 3<sup>rd</sup> ED. Mosby-year book, Inc. St. Louis Missouri. 1994, 205-212.
- [ 11 ] 苏欣, 施毅, 周晓军, 等. 肺部弥漫性病变 [ J ] . 中国实用内科杂志, 2001, 21 (7): 438-439.
- [ 12 ] <http://edis.ifas.ufl.edu/BODY-PS019>, Jacob JB, Gaskin JM, Wilson HR, et al. Avian diseases transmissible to humans.