

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.007

肿瘤防治专题

MYBL2、miR-631 在膀胱癌组织中表达及与患者预后的关系

黄宇, 李响, 胡旭

基金项目: 四川省教育厅科研计划项目(20ZA0201)

作者单位: 621000 四川省精神卫生中心/绵阳市第三人民医院泌尿外科(黄宇); 610041 成都, 四川大学华西医院泌尿外科(李响、胡旭)

通信作者: 李响, E-mail: Xiang.87@163.com

【摘要】目的 探讨成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型(MYBL2)、微小 RNA-631(miR-631)在膀胱癌组织中的表达情况及与患者预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 5 月在四川大学华西医院泌尿外科行手术治疗的膀胱癌患者 133 例作为研究对象,术中取患者膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织。随访 3 年,以生存 89 例作为预后良好组,死亡 44 例作为预后不良组。荧光定量 PCR 法检测膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、miR-631 表达;免疫组化法检测膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织中 MYBL2 表达阳性率;采用 Spearman 法分析膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 的相关性;Kaplan-Meier 法分析膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者预后的关系;Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素。**结果** 预后不良组 T3~4 期、低分化、有淋巴结转移患者比例显著高于预后良好组($\chi^2/P=6.590/0.010$ 、 $14.208/<0.001$ 、 $20.828/<0.001$);与癌旁正常膀胱组织比较,膀胱癌组织 MYBL2 mRNA 表达水平、MYBL2 阳性表达率明显升高($t/P=21.501/<0.001$ 、 $\chi^2/P=92.371/<0.001$),miR-631 表达水平明显降低($t/P=7.875/<0.001$);MYBL2、miR-631 存在结合位点,膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关($r/P=-0.424/<0.001$);MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组($\chi^2/P=5.052/0.025$),miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组($\chi^2/P=5.934/0.015$)。Logistic 回归分析显示,TNM 分期 T3~4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移及膀胱癌组织 MYBL2 阳性、miR-631 低表达是影响患者预后不良的危险因素[OR(95% CI)=2.153(1.453~3.191)、2.204(1.274~3.812)、2.458(1.153~5.239)、2.569(1.614~4.088)、2.941(1.798~4.810)]。**结论** MYBL2、miR-631 均与膀胱癌的发生有关,检测二者水平对评估膀胱癌患者预后具有重要意义。

【关键词】 膀胱癌;成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型;微小 RNA-631;预后**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A

Expression of MYBL2 and miR-631 in bladder cancer and their relationship with prognosis Huang Yu*, Li Xiang, Hu Xu. *Department of Urology, Sichuan Provincial Mental Health Center/Third People's Hospital of Mianyang, Sichuan Province, Mianyang 621000, China

Corresponding author: Li Xiang, E-mail: Xiang.87@163.com

Funding program: Scientific Research Program of Sichuan Provincial Department of Education (20ZA0201)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of myeloblastoma transcription factor subtype 2 (MYBL2) and microRNA-631 (miR-631) in bladder cancer tissues and their relationship with the prognosis of patients.**Methods** 133 patients with bladder cancer who underwent surgery in the Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University from January 2017 to May 2019 were selected as the study subjects. During the surgery, the bladder cancer tissue and normal bladder tissue adjacent to the cancer were taken. Follow-up for 3 years showed that 89 patients survived as a good prognosis group and 44 patients died as a poor prognosis group. The expression of MYBL2 mRNA and miR-631 in bladder cancer tissues and normal adjacent bladder tissues were detected by fluorescence quantitative PCR. The positive rate of MYBL2 expression in bladder cancer tissues and adjacent normal bladder tissues was detected by immunohistochemistry. Spearman method was used to analyze the correlation between MYBL2 and miR-631 in bladder cancer tissue. Kaplan Meier method was used to analyze the relationship between the expression of MYBL2, miR-631 and the prognosis of bladder cancer; Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor prognosis in bladder cancer patients.**Results** The propor-

tion of patients with T3-4 stage, low differentiation and lymph node metastasis in poor prognosis group was significantly higher than that in good prognosis group ($\chi^2/P=6.590/0.010$, $14.208/<0.001$, $20.828/<0.001$). Compared with normal bladder tissue adjacent to cancer, the expression level of MYBL2 mRNA and the positive expression rate of MYBL2 in bladder cancer tissue were significantly higher [$t/P=21.501/<0.001$, $\chi^2/P=92.371/<0.001$], the expression level of miR-631 was significantly decreased ($t/P=7.875/<0.001$). MYBL2 and miR-631 have binding sites, and the expression of MYBL2 and miR-631 in bladder cancer tissue is negatively correlated ($r/P=-0.424/<0.001$). The 3-year survival rate of MYBL2 positive group is lower than that of MYBL2 negative group ($\chi^2/P=5.052/0.025$), the 3-year survival rate of miR-631 low expression group is lower than that of miR-631 high expression group ($\chi^2/P=5.934/0.015$). Logistic regression analysis showed that TNM stage T3-4, poor differentiation of tumor, lymph node metastasis, positive MYBL2 and low expression of miR-631 in bladder cancer tissue were risk factors for poor prognosis of patients [$OR(95\% CI)=2.153(1.453-3.191)$, $2.204(1.274-3.812)$, $2.458(1.153-5.239)$, $2.569(1.614-4.088)$, $2.941(1.798-4.810)$]. **Conclusion** MYBL2 and miR-631 are both related to the occurrence of bladder cancer, and detection of their levels is of great significance in evaluating the prognosis of bladder cancer patients.

【Key words】 Bladder cancer; MYB proto-oncogene like 2; MicroRNA-631; Prognosis

膀胱癌是产生于膀胱壁上皮组织和间质组织的恶性肿瘤,临床特征主要表现为肉眼可见的间歇性血尿、肾积水、膀胱刺激症(尿痛、尿频、尿急)等,严重危害人们生命健康^[1-2]。目前临床上非肌层浸润性膀胱癌患者通过尿道膀胱肿瘤切除手术治疗预后良好,但肌层浸润性且发生远处转移的膀胱癌患者经手术治疗后效果不理想,预后较差,有 45%~80% 的患者出现复发,再次就诊时已严重扩散,患者 3 年内生存率仍没有得到很大提高^[3-4]。因此,寻找与膀胱癌有关的靶基因并深入探索其发病机制,对提高患者生存率具有重要意义。成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型(MYB proto-oncogene like 2, MYBL2)是癌基因编码转录因子,在细胞增殖、生长、分化等过程中起重要作用^[5]。研究表明,MYBL2 参与肾细胞癌、胃癌、肺癌等多种癌症的发生发展过程^[6-8]。微小 RNA(microRNAs, miRNAs)是一类非编码小分子 RNA,在细胞生长、分化、增殖等过程中具有极其重要的作用,可调控多种 mRNA 的表达,其在许多癌症疾病中具有早期诊断和准确评估预后情况的巨大潜力^[9-10]。miR-631 作为一种 miRNA,在卵巢上皮性癌等肿瘤中起重要作用^[11]。但是 MYBL2、miR-631 二者在膀胱癌中的表达情况及功能尚未可知。因此现研究膀胱癌组织中 MYBL2、miR-631 表达水平,并分析它们与患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2019 年 5 月在四川大学华西医院泌尿外科行手术治疗的膀胱癌患者 133 例,术中取患者膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织。其中男 81 例,女 52 例,年龄 41~80(55.34±12.29)岁;TNM 分期^[12]:T1~2 期 81 例,T3~4 期 52 例;肿瘤分化程度:中高分化 86 例,低分化 47 例;发生淋巴

结转移 55 例,无淋巴结转移 78 例;病理类型:膀胱尿路上皮癌 110 例,鳞状细胞癌 13 例,腺癌 10 例。纳入标准:(1)符合膀胱癌诊断标准^[12],且经病理学确诊;(2)首次患膀胱癌;(3)所有膀胱癌患者在手术前均未进行任何免疫治疗、放疗或其他辅助治疗;(4)无肾、肺、心脏等其他重要器官疾病。排除标准:(1)膀胱癌家族遗传史;(2)长期服用抑制剂或免疫增强剂药物者;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)存在严重心血管疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、感染性疾病者;(5)肝肾功能异常者。本研究经医院伦理委员会批准(审批号 LSJD2016-191),且患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 MYBL2 mRNA、 β -actin、miR-631、U6 由北京赛百盛基因技术有限公司构建;Trizol 试剂、兔抗人 MYBL2 单克隆抗体(上海钰博生物科技有限公司);PCR 试剂盒、山羊抗兔二抗(南京新惠通生物科技有限公司);PCR 基因扩增仪(上海凌仪生物科技有限公司,型号 EPI);显微镜(东莞市谱标实验器材科技有限公司,型号 SPCC-200)。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 MYBL2 mRNA、miR-631 表达水平检测:采用荧光定量 PCR 法进行检测,将膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织制成匀浆,提取组织中总 RNA,之后反转录为 cDNA 模板,使用 PCR 试剂盒对 MYBL2 mRNA、miR-631 进行扩增。反应条件为 95℃ 5 min;91℃ 19 s,55℃ 21 s,60℃ 22 s,循环 31 次。MYBL2 mRNA 上游引物:5'-CTAGACCGGTTTCTCCTCATTC-3',下游引物:5'-GCGTGATTGGCGTCAAAGAG-3';内参 β -actin 上游引物:5'-CAGGGCGTGATGGTGGCA-3',下游引物:5'-GCTGTCAACCGTTCCAGGTCG-3'。miR-

631 上游引物:5'-TCTGGCTCCGTGTCTTC-3',下游引物:5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3';内参 U6 上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析 MYBL2 mRNA、miR-631 的表达水平。

1.3.2 MYBL2 表达情况检测:采用免疫组化法检测,标本经石蜡包埋后,制作 5 μm 的膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织石蜡切片,将其编码并烘干,进行脱蜡、修复抗原等一系列操作后,加入兔抗人 MYBL2 单克隆抗体(1:500)作为一抗,4℃ 过夜,使用磷酸缓冲溶液清洗后加入山羊抗兔二抗 25℃ 孵育 1 h,使用二氨基联苯胺(DAB)染色,苏木素轻微复染。使用显微镜高倍视野(×200)下观察切片,PBS 代替一抗作为空白对照。染色强度评分:0 分(无)、1 分(弱,浅黄色)、2 分(中等,棕黄色)、3 分(强,棕褐色)。阳性细胞百分比评分:0 分(0~5%)、1 分(6%~25%)、2 分(26%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(76%~100%)。将染色强度评分和阳性细胞百分比评分的乘积作为总计分^[13]:0 分为阴性(-),1~5 分为弱阳性(+),6~9 分为中度阳性(++),10~12 分为强阳性(+++),其中,阴性(-)记为 MYBL2 阴性,弱阳性(+)、中度阳性(++)、强阳性(+++)记为 MYBL2 阳性。

1.3.3 随访情况:通过电话、医院复查或家访等方式对膀胱癌患者进行 3 年随访,术后第 1 天为随访起始日期,术后第 1 年每 3 个月医院复查 1 次,第 2、3 年每 6 个月医院复查 1 次,3 年内每 2 个月通过电话或家访,记录膀胱癌患者生存情况。随访截止日期 2022 年 5 月 31 日,以膀胱癌患者 3 年内死亡定义为预后不良。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者预后的关系;采用 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组与预后不良组临床资料比较 经过 3 年随访,患者生存 89 例(预后良好组),死亡 44 例(预后不良组),无失访病例。预后不良组 T3~4 期、低分化、有淋巴结转移患者比例显著高于预后良好组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、

miR-631 表达水平及 MYBL2 阳性表达率比较 与癌旁正常膀胱组织比较,膀胱癌组织 MYBL2 mRNA 表达水平、MYBL2 阳性率明显升高,miR-631 表达水平明显降低($P < 0.01$),见表 2、图 1。

表 1 预后良好组与预后不良组膀胱癌患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of bladder cancer patients in the group with good prognosis and the group with poor prognosis

项目	预后良好组 (n=89)	预后不良组 (n=44)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	53/36	28/16	0.206	0.650
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.22 ± 13.37	55.58 ± 10.11	0.158	0.875
TNM 分期[例(%)]			6.590	0.010
T1~2 期	61(68.54)	20(45.45)		
T3~4 期	28(31.46)	24(54.55)		
肿瘤分化程度[例(%)]			14.208	<0.001
中高分化	67(75.28)	19(43.18)		
低分化	22(24.72)	25(56.82)		
淋巴结转移[例(%)]	17(19.10)	38(86.36)	20.828	<0.001
病理类型[例(%)]			1.641	0.440
膀胱尿路上皮癌	71(79.78)	39(88.64)		
鳞状细胞癌	10(11.24)	3(6.82)		
腺癌	8(8.98)	2(4.54)		

表 2 膀胱癌组织和癌旁正常膀胱组织 MYBL2 mRNA、miR-631 表达水平及 MYBL2 阳性率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of MYBL2 mRNA, miR-631 expression levels and MYBL2 positive rate between bladder cancer tissue and normal bladder tissue adjacent to cancer

组别	n	MYBL2 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	miR-631 ($\bar{x} \pm s$)	MYBL2 阳性率 (%)
癌旁正常膀胱组织	133	1.02 ± 0.10	1.01 ± 0.14	25.56
膀胱癌组织	133	2.24 ± 0.51	0.71 ± 0.29	84.21
t/χ^2 值		21.501	7.875	92.371
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

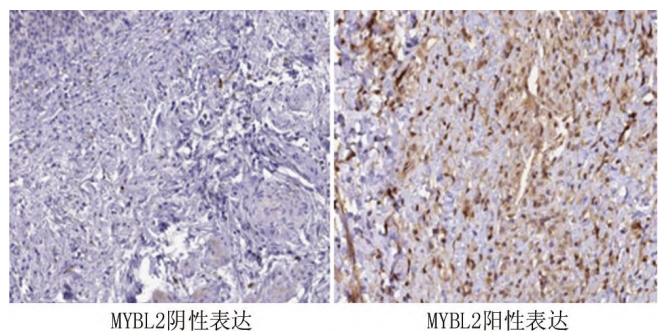


图 1 膀胱癌组织 MYBL2 表达情况(免疫组化染色, ×200)

Fig. 1 MYBL2 immunohistochemical staining diagram of bladder cancer tissue(×200)

2.3 膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 的相关性分析
生物信息学 ENCOR1 网站显示, MYBL2、miR-631 存在结合位点。Spearman 相关性分析发现,膀胱癌组织 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关($r = -0.424, P < 0.001$)。

2.4 膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者的预后关系
MYBL2 阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 62.50% (70/112)、90.48% (19/21), MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组($\chi^2 = 5.052, P = 0.025$); 根据膀胱癌组织 miR-631 表达水平平均数(0.71)将患者分为 miR-631 高表达组 56 例(≥ 0.71), miR-631 低表达组 77 例(< 0.71); miR-631 低表达组、高表达组 3 年生存率分别为 58.44% (45/77)、78.57% (44/56), miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组($\chi^2 = 5.934, P = 0.015$), 见图 2。

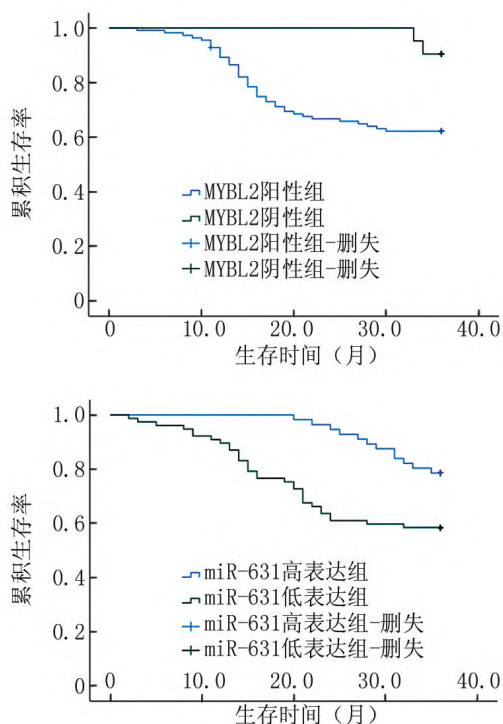


图 2 膀胱癌组织 MYBL2、miR-631 表达与患者 3 年内生存的关系

Fig. 2 The relationship between the expression of MYBL2, miR-631 in bladder cancer tissue and the patient's survival within 3 years

2.5 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素
多因素 Logistic 回归分析表明, TNM 分期 T3 ~ 4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移及膀胱癌组织 MYBL2 阳性、miR-631 低表达是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析膀胱癌患者预后不良的危险因素

Tab. 3 Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis of bladder cancer patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TNM 分期 T3 ~ 4 期	0.767	0.232	10.930	<0.001	2.153	1.453 ~ 3.191
肿瘤低分化	0.790	0.343	5.305	<0.001	2.204	1.274 ~ 3.812
淋巴结转移	0.899	0.256	12.332	<0.001	2.458	1.153 ~ 5.239
MYBL2 阳性	0.944	0.237	15.849	<0.001	2.569	1.614 ~ 4.088
miR-631 低表达	1.079	0.251	18.471	<0.001	2.941	1.798 ~ 4.810

3 讨论

膀胱癌是泌尿外科最常见的恶性肿瘤之一, 好发于 50 岁以上中老年人, 我国每年约有 7 万多例新确诊的患者, 且男性患病率高于女性, 膀胱癌在我国男性泌尿生殖系统疾病中排名第 8 位, 具有较高的发病率、复发率和病死率, 近年来, 膀胱癌的患病率、致死率仍逐年上升, 且具有趋向年轻化的特点^[14-15]。膀胱癌发病初期病情隐匿, 一些患者就诊时已经发生了远处转移, 治疗后复发和转移是患者预后较差、3 年生存率较低的重要原因^[16-17]。因此, 寻找与膀胱癌有关的合适的预测因子, 可为膀胱癌的临床诊治和预后评估提供重要依据。

MYBL2 是转录因子 MYB 家族的成员之一, 是高度保守的癌基因编码转录因子, 可参与调控细胞周期、细胞增殖分化、细胞生存等多种生理病理过程^[18]。卢洪胜等^[19]研究结果表明, MYBL2 在胃癌组织中呈高表达, 且 MYBL2 高表达患者预后不良, 提示 MYBL2 可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用。本研究结果表明, 膀胱癌组织中 MYBL2 mRNA 表达水平和 MYBL2 阳性表达率明显高于癌旁正常膀胱组织, 提示 MYBL2 在膀胱癌的发生中发挥一定作用; Kaplan-Meier 结果显示, MYBL2 阳性组 3 年生存率低于 MYBL2 阴性组, 提示 MYBL2 高表达患者预后不良; 多因素 Logistic 回归分析表明, MYBL2 阳性是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素, 提示 MYBL2 可作为膀胱癌患者预后评估的肿瘤标志物。

大量研究表明, miRNAs 在多种恶性肿瘤侵袭转移等过程起着不可忽视的作用, 近年来, 其在膀胱癌的发生发展中发挥的作用引起了研究者的极大兴趣^[20-21], 例如, miR-137 在膀胱癌组织中呈高表达, 且其水平随患者病理分级恶性程度的增加而升高, miR-137 在膀胱癌的侵袭转移等过程中具有极其重要的作用^[22]。郝朝辉等^[23]研究结果表明, miR-182-5p 在膀胱癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织, miR-182-5p 可能具有促进膀胱癌发生的作用。miR-631 作为一

种 miRNAs,在细胞增殖、分化、凋亡等过程具有重要作用,余丹扬等^[11] 研究表明,卵巢上皮性癌患者 miR-631 表达下调,且 miR-631 低表达患者预后不良。miR-631 在膀胱癌中发挥的作用研究较少,本研究结果表明,膀胱癌组织中 miR-631 表达水平明显低于癌旁正常膀胱组织,提示 miR-631 在膀胱癌的发生中发挥一定作用;Kaplan-Meier 结果显示,miR-631 低表达组 3 年生存率低于 miR-631 高表达组,提示 miR-631 低表达患者预后不良。多因素 Logistic 回归分析表明,TNM 分期 T3 ~ 4 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、miR-631 低表达是影响膀胱癌患者预后不良的危险因素,提示 miR-631 可作为膀胱癌患者预后评估的肿瘤标志物,且临床上要重点关注 T3 ~ 4 期、肿瘤低分化、淋巴结转移的患者,及时给予患者干预和治疗,以减少不良预后的发生。生物信息学 ENCORI 网站显示,MYBL2、miR-631 存在结合位点,本研究经进一步 Spearman 分析发现,膀胱癌组织中 MYBL2 与 miR-631 表达呈负相关,提示 MYBL2、miR-631 可能存在某种靶向关系,共同参与膀胱癌的发生进展过程。

综上所述,miR-631 可能通过负调控 MYBL2 的表达参与膀胱癌的发生发展过程,MYBL2 阳性、miR-631 低表达均与膀胱癌的发生及不良预后有关,检测 MYBL2、miR-631 水平对膀胱癌的早期防治及预后评估具有重要意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄宇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李响:病例收集,数据整理;胡旭:统计学分析,论文修改

参考文献

[1] Dracham CB, Kumar N, Kumar S, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by organ preservation in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. *Asian J Urol*, 2022, 9(3):318-328. DOI:10.1016/j.ajur.2021.06.006.

[2] Chung J, Kulkarni GS, Bender J, et al. Modifiable lifestyle behaviours impact the health-related quality of life of bladder cancer survivors [J]. *BJU Int*, 2020, 125(6):836-842. DOI: 10.1111/bju.15007.

[3] 贺海蓉,李莉,冯放梓,等.1990—2017 年全球膀胱癌发病率和死亡率的研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(11):23-31. DOI:10.7507/1672-2531.202007095.

He HR, Li L, Feng AZ, et al. The incidence and mortality of global bladder cancer from 1990 to 2017[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2020, 20(11):23-31. DOI: 10.7507/1672-2531.202007095.

[4] Taoka R, Tsunemori H, Matsuoka Y, et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-mus-

cle-invasive bladder cancer[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(7):727-732. DOI:10.1111/iju.14548.

[5] Xin Z, Li Y, Meng L, et al. Elevated expression of the MYB proto-oncogene like 2 (MYBL2)-encoding gene as a prognostic and predictive biomarker in human cancers [J]. *Math Biosci Eng*, 2022, 19(2):1825-1842. DOI:10.3934/mbe.2022085.

[6] 睦怡群,杨芹,涂健,等.透明细胞性肾细胞癌中 MYBL2 表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(9):1049-1054. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2021.09.006.

Sui YQ, Yang Q, Tu J, et al. Expression and clinical significance of MYBL2 protein in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2021, 37(9):1049-1054. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2021.09.006.

[7] Deng Q, Wu L, Li Y, et al. MYBL2 in synergy with CDC20 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(9):957-966. DOI: 10.17219/acem/135938.

[8] Xiong YC, Wang J, Cheng Y, et al. Overexpression of MYBL2 promotes proliferation and migration of non-small-cell lung cancer via upregulating NCAPH[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 468(1-2):185-193. DOI:10.1007/s11010-020-03721-x.

[9] Tian J, Dong Y, Chang S, et al. Epidemiological evidence for associations between variants in microRNA and cancer risk[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(4):321-337. DOI:10.1093/carcin/bgac011.

[10] Ding T, Yang B, Yang D, et al. Screening of microrna biomarkers related to the progression of bladder cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(6):424-434. DOI:10.1089/cbr.2020.4217.

[11] 余丹扬,梁宗文,徐超逸,等.miR-631 的表达与卵巢上皮性癌预后的关系[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(10):712-717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.10.002.

Yu DY, Liang ZW, Xu CY, et al. The relationship between expression of miR-631 and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2019, 49(10):712-717. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.10.002.

[12] Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(1):4-15. DOI:10.1016/j.eururo.2012.09.057.

[13] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4):229-231. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001.

Xu LZ, Yang WT. Criteria for judging the results of immunohistochemical reaction[J]. *China Oncology*, 1996, 6(4):229-231. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001.

[14] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组.中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(3):209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00035.

Chinese Cancer Hospital Urinary Cancer Collaboration Group. Expert consensus of multi-disciplinary collaboration on bladder-preserving treatment for bladder cancer in China[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2022, 44(3):209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00035.

- [15] Akushevich I, Yashkin AP, Inman BA, et al. Partitioning of time trends in prevalence and mortality of bladder cancer in the United States[J]. *Ann Epidemiol*, 2020, 47(1): 25-29. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.006.
- [16] Rosiello G, Knipper S, Palumbo C, et al. Increasing rates of perioperative chemotherapy are associated with improved survival in men with urothelial bladder cancer with prostatic stromal invasion[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1): 35-44. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.012.
- [17] Jin K, He M, Chen B, et al. A single-sample mRNA molecular classification of bladder cancer predicting prognosis and response to immunotherapy[J]. *Transl Androl Urol*, 2022, 11(7): 943-958. DOI: 10.21037/tau-21-887.
- [18] Jiao M, Zhang F, Teng W, et al. MYBL2 is a novel independent prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in prostate cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(1): 3003-3030. DOI: 10.2147/IJGM.S351638.
- [19] 卢洪胜, 曹学全, 包卫光, 等. MYBL2 和 p53 在胃癌组织中的表达及临床意义研究[J]. *浙江医学*, 2018, 40(10): 1041-1044, 1150. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.10.2017-2389. Lu HS, Cao XQ, Bao WG, et al. Expression of MYBL2 and p53 in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2018, 40(10): 1041-1044, 1150. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.10.2017-2389.
- [20] 王哲, 张敬, 吴仁通, 等. miR-489-3p 靶向 PTEN/PI3K/Akt 信号通路对膀胱癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 856-862. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.015. Wang Z, Zhang J, Wu RT, et al. Effects of miR-489-3p targeting PTEN/PI3K/Akt signaling pathway on proliferation, apoptosis and invasion of bladder cancer cells[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(8): 856-862. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.015.
- [21] 罗华荣, 王天如, 陈晨, 等. ROS/SRC/FAK 信号通路在膀胱癌疾病进展中的作用机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(9): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.012. Luo HR, Wang TR, Chen C, et al. Role of ROS/SRC/FAK signaling pathway in the progression of bladder cancer[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(9): 918-923. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.012.
- [22] 毛艳艳, 江文凇, 姜丽, 等. MicroRNA-137 在膀胱癌中的表达与膀胱癌细胞侵袭迁移的关系[J]. *广东医学*, 2018, 39(2): 235-237, 243. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.02.017. Mao YY, Jiang WL, Jiang L, et al. MicroRNA-137 expression in bladder cancer tissues and the impact on its biological characteristics[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2018, 39(2): 235-237, 243. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.02.017.
- [23] 郝朝辉, 张楠, 陈昆, 等. miR-182-5p 在膀胱癌中的表达及其机制[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(10): 527-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.10.589. Hao ZH, Zhang N, Chen K, et al. Expression of miR-182-5p and its mechanism in bladder carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 48(10): 527-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.10.589.

(收稿日期: 2022-09-13)

(上接 148 页)

- [17] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后相关影响因素[J/OL]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2020, 14(1): 72-75. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.01.022. Song CY, Yan L, Meng YL, et al. Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer[J/OL]. *Chin Arch Gen Surg: Electronic Edition*, 2020, 14(1): 72-75. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.01.022.
- [18] Giovanella L. Circulating biomarkers for the detection of tumor recurrence in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 7-12. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000588.
- [19] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI: 10.1093/annonc/mds230.
- [20] Llorens F, Schmitz M, Knipper T, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 289. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00289.
- [21] 付佳宇, 刘宏雁, 于玮玮. 血栓心脉宁对血管性痴呆大鼠学习记忆功能与脑组织炎症因子表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 149-154. DOI: CNKI: SUN: ZYYL. 0.2019-01-033. Fu JY, Liu HY, Yu WW. Effect of Xueshuan Xinmaining on learning and memory function and expression of inflammatory factors in brain tissue of vascular dementia mice[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2019, 35(1): 149-154. DOI: CNKI: SUN: ZYYL. 0.2019-01-033.
- [22] Bauvois B, Susin SA. Revisiting neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 336-348. DOI: 10.3390/cancers10090336.
- [23] 王厚东, 沈忠, 杨关根, 等. siRNA 沉默 NGAL 基因对结肠癌细胞行为的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(2): 122-127. DOI: 10.13267/j.cnki.sylzz.2018.02.006. Wang HD, Shen Z, Yang GG, et al. Effect of NGAL gene silencing by siRNA on the behavior of colon cancer cells[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2018, 33(2): 122-127. DOI: 10.13267/j.cnki.sylzz.2018.02.006.

(收稿日期: 2022-09-28)